

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-34-46



Оценка границ резекции рака молочной железы при органосохраняющих операциях с использованием мультимодальной оптической когерентной томографии

Д.А. Воронцов¹, Е.В. Губарькова², М.А. Сироткина², А.А. Советский³, С.Н. Алексахина⁴, Т.Т. Табагуа⁴,
Е.А. Бусько⁴, Е.Н. Имянитов⁴, С.С. Кузнецов¹, А.Ю. Воронцов¹, Е.В. Загайнова², С.В. Гамаюнов¹,
В.Ю. Зайцев³, П.В. Криворотько⁴, Н.Д. Гладкова²

¹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603126 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603950 Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1;

³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук»; Россия, 603950 Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Дмитрий Алексеевич Воронцов dr.vorontsovdmitriy@rambler.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) уже несколько лет занимает 1-е место по заболеваемости и смертности среди женского населения на территории РФ. Срочное и тщательное интраоперационное исследование чистоты краев резекции является основным условием снижения риска развития местного рецидива при органосохраняющих операциях (ОСО).

Цель исследования – изучение границ опухоли и оценка чистоты краев резекции при ОСО у пациенток с диагнозом РМЖ с использованием мультимодальной оптической когерентной томографии (ММ ОКТ) со сравнительным плановым гистологическим и дополнительным молекулярно-генетическим анализом.

Материалы и методы. Послеоперационные образцы опухолевой и неопухолевой ткани молочной железы, полученные от 115 больных РМЖ T1–2N0M0G₂₋₃ стадии IA–IIA, которым была проведена ОСО в объеме радикальной резекции или лампэктомии с гистологическим контролем краев резекции. В работе использован спектральный ММ ОКТ-прибор (ОКТ 1300-Е, ООО «БиоМедТех», Россия), который обеспечивает получение структурных ОКТ-изображений для изучения рассеивающих свойств ткани и выполнение количественной оценки упругих свойств ткани методом компрессионной оптической когерентной эластографии (ОКЭ).

Результаты. Методом ММ ОКТ удалось определить точные границы между опухолевой и неопухолевой тканью молочной железы. Основными признаками опухолевой ткани являлись снижение уровня и глубины проникновения ОКТ-сигнала на структурных ОКТ-изображениях, а также повышение значений жесткости (>200 кПа) на ОКЭ-изображениях с самыми высокими значениями жесткости (>600 кПа) в области скопления опухолевых клеток. Использование компрессионной ОКЭ позволило обнаружить скопления опухолевых клеток в краях резекции на расстоянии 5 мм от видимой границы опухоли. Среди 132 исследуемых краев резекции в 6 случаях методом ОКЭ был зафиксирован положительный край резекции, что впоследствии было подтверждено гистологически. Отрицательные края резекции характеризовались самыми низкими значениями жесткости (<200 кПа) на ОКЭ-изображениях и были подтверждены как гистологическим анализом, так и молекулярно-генетическим анализом краев резекции. Методом ROC-анализа установлено пороговое значение жесткости, равное 159,8 кПа, которое указывает на наличие опухолевой ткани в краях резекции при наличии области высокой жесткости размером >500 мкм. Определена высокая диагностическая точность метода ОКЭ (98,5 %) в различении отрицательного и положительного хирургического края резекции ткани молочной железы.

Выводы. Использование ММ ОКТ с применением ОКЭ позволяет четко дифференцировать различные типы тканей молочной железы при РМЖ (жировая ткань, соединительная ткань, скопление опухолевых клеток). ММ ОКТ может быть использована в качестве дополнительного интраоперационного инструмента визуализации границ опухоли и оценки чистоты краев резекции в реальном времени при ОСО у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, компрессионная оптическая когерентная эластография, края резекции, органосохраняющая операция

Для цитирования: Воронцов Д. А., Губарькова Е. В., Сироткина М. А. и др. Оценка границ резекции рака молочной железы при органосохраняющих операциях с использованием мультимодальной оптической когерентной томографии. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(2):34–46. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-34-46

Assessment of resection margins during breast-conserving surgery using multimodal optical coherence tomography

D.A. Vorontsov¹, E.V. Gubarkova², M.A. Sirotkina², A.A. Sovetskiy³, S.N. Aleksakhina⁴, T.T. Tabagua⁴, E.A. Busko⁴, E.N. Imyaninov⁴, S.S. Kuznetsov¹, A. Yu. Vorontsov¹, E.V. Zagaynova², S.V. Gamayunov¹, V. Yu. Zaytsev³, P.V. Krivorotko⁴, N.D. Gladkova²

¹Nizhny Novgorod Regional Oncologic Hospital; 11/1 Delovaya St., Nizhny Novgorod 603126, Russia;

²Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603950, Russia;

³Federal Research Center A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences; 46 Ulyanova St., Nizhny Novgorod 603950, Russia;

⁴N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Dmitry Alekseevich Vorontsov dr.vorontsovdmitriy@rambler.ru

Background. Breast cancer (BC) has been ranked first in morbidity and mortality among the female population in Russian Federation for several years. Rapid and accurate intraoperative examination of the cleanliness of resection margins is the main condition for breast-conserving surgery (BCS) to reduce the risks of local recurrence.

Aim. To examine the tumor margins and assess the cleanliness of the resection margins in BCS in patients diagnosed with BC using multimodal optical coherence tomography (MM OCT) with comparative planned histological and additional molecular genetic analysis.

Materials and methods. The study was carried out on postoperative samples of tumor and non-tumor breast tissue obtained from 115 patients with BC T1–2N0M0G_{2–3} stage IA–IIA, after BCS in the volume of radical resection or lumpectomy with histological control of the resection margins. A spectral domain MM OCT device (OCT 1300-E, BioMedTech LLC, Russia) was used, which provides structural OCT images to study the backscattering properties of tissue and allows performing a quantitative assessment of the elastic properties of the tissue by compression optical coherence elastography (OCE).

Results. The MM OCT method was able to determine the exact margins between the tumor and non-tumor breast tissue. The main signs of the tumor were a decrease in the level and depth of penetration of the OCT signal in the structural OCT images, as well as an increase in the stiffness values (>200 kPa) in the OCE images with the highest stiffness values (>600 kPa) in the area of tumor cell accumulations. The use of compression OCE made it possible to detect clusters of tumor cells in the margins of resection at a distance of 5 mm from the visible border of the tumor. Among the 132 studied resection margins in 6 cases, the positive resection margin was determined by the OCE method, which was subsequently confirmed histologically. The negative resection margins were characterized by the lowest stiffness values (<200 kPa) in the OCE images and were confirmed by both histological analysis and molecular genetic analysis. ROC-analysis established a threshold stiffness value of 159.8 kPa, which indicates the presence of tumor tissue at the resection margins in the presence of a high stiffness area larger than 500 μm. The high diagnostic accuracy of the OCE method (98.5 %) was determined to distinguish between the negative and positive resection margins during BCS.

Conclusion. The use of MM OCT with OCE modality makes it possible to clearly distinguish different types of breast tissue in BC (adipose tissue, connective tissue, accumulation of tumor cells). MM OCT can be used as an additional intraoperative tool for visualizing tumor cells boundaries and assessing the cleanliness of resection margins in real time during BCS.

Keywords: breast cancer, compression optical coherence elastography, resection margins, breast-conserving surgery

For citation: Vorontsov D.A., Gubarkova E.V., Sirotkina M.A. et al. Assessment of resection margins during breast-conserving surgery using multimodal optical coherence tomography. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(2):34–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-2-34-46

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) уже несколько лет занимает 1-е место по заболеваемости и смертности среди женского населения на территории Российской Федерации [1]. Общеизвестно, что залогом успеха в ле-

чении РМЖ является ранняя диагностика, которая предполагает постепенное снижение агрессивности подходов к хирургическому лечению [2]. На ранних стадиях онкологического процесса и в случае успешного системного лечения местно-распространенного

РМЖ все более актуальным становится выполнение органосохраняющих операций (ОСО). При этом чистота границ резекции является важнейшим критерием адекватности выполненной операции [3]. Возрастающие требования пациенток к удовлетворительному эстетическому результату после выполненной ОСО вынуждают хирурга максимально уменьшать количество удаляемых тканей, что часто становится причиной сохранения опухолевых клеток по границам резекции [4]. Существует множество способов оценки чистоты края резекции после ОСО, однако большинство из них имеют свои недостатки и ограничения как по времени выполнения, так и по необходимости наличия соответствующего оборудования и специалистов [5]. В настоящее время развивается применение новых, альтернативных срочному гистологическому исследованию, методов интраоперационной оценки статуса краев резекции [6]. Перспективным методом для решения хирургических задач интраоперационного определения границы РМЖ и оценки чистоты краев резекции в реальном времени с высоким разрешением (10–15 мкм) и без использования дополнительных красителей может стать оптическая когерентная томография (ОКТ), возможности которой расширяются с разработкой новых модальностей. В частности, было предложено [7] перенести в ОКТ принципы эластографии из медицинского ультразвукового исследования (УЗИ). В последние десятилетия показано, что визуализация различий эластичности нормальных и злокачественных тканей радикально повышает диагностическую эффективность УЗИ [8], в связи с чем УЗИ с эластографией стало одним из наиболее перспективных методов диагностики различных заболеваний, особенно РМЖ [9–11].

Ранее был продемонстрирован потенциал высоко разрешающих структурных ОКТ-сканов для интраоперационной классификации различных типов тканей молочной железы, а также показана возможность обнаружения опухолевых клеток *in vivo* в ложе резекции и удаленных образцах [12, 13]. Исследования методом оптической когерентной эластографии (ОКЭ) продемонстрировали более высокий потенциал для визуализации морфологической неоднородности различных подтипов РМЖ и возможность более точного интраоперационного определения границ между опухолевыми и неопухолевыми тканями молочной железы [14, 15].

В настоящее время достигнут консенсус по определению границ резекции для инвазивного РМЖ, когда нет опухолевых клеток в окрашенном крае резецированного образца, а для внутрипротокового рака *in situ* соответствующий край должен превышать 2 мм [16, 17]. При этом контроль краев резекции при выполнении ОСО остается сложной и многогранной проблемой [18]. Требуется развитие и применение новых дополнительных подходов и методов для интра-

операционного контроля обеспечения отрицательных краев резекции при ОСО с целью снижения риска возникновения локальных рецидивов и повышения точности морфологического заключения относительно адекватности объема удаленных тканей. Таким дополнительным методом может стать ОКТ с ее новыми модальностями в режиме реального времени, а также дополнительная информация о наличии или отсутствии опухолевых специфических генетических нарушений в отрицательных по результатам морфологического анализа образцах.

Целью настоящего исследования являлись изучение границ опухоли и оценка чистоты краев резекции при ОСО у пациенток с диагнозом РМЖ с использованием мультимодальной (ММ) ОКТ, обеспечивающей получение структурных и эластографических ОКТ-изображений, в сочетании со сравнительным плановым гистологическим и дополнительным молекулярно-генетическим анализом.

Материалы и методы

Послеоперационные образцы тканей молочной железы пациенток. Послеоперационные образцы опухолевой и неопухолевой ткани молочной железы были получены от 115 пациенток с первичным инфильтрирующим РМЖ T1–2N0M0G₂₋₃ стадии IA–IIA после проведенного хирургического лечения в объеме ОСО с лимфаденэктомией или без нее. Диапазон возраста пациентов – 41–78 лет. Пациенты, участвовавшие в исследовании, были обследованы в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи по профилю «онкология», а именно им были выполнены рентгеновская маммография в 2 проекциях, УЗИ молочных желез, диагностические пункции и трепанобиопсии с последующей цитологической и гистологической верификацией диагноза. Исследовательская работа на послеоперационных образцах тканей молочной железы пациенток была поддержана решением этических комитетов ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 28 сентября 2018 г.) и ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (протокол № 12 от 23 декабря 2021 г.). Информированное согласие было получено от всех пациентов, включенных в исследование.

Критерии отбора больных: наличие злокачественного новообразования молочной железы диаметром 20 ± 5 мм, отсутствие признаков местной распространенности опухоли. После хирургического лечения проводилось стандартное гистологическое и иммуногистохимическое исследование полученного материала, а также дополнительная ММ ОКТ и молекулярно-генетическое исследование послеоперационных образцов из центра опухолевого узла и 4 краев резекции, которые прошивались хирургической нитью

с указанием ориентации: «верх», «низ», «медиальный», «латеральный» (рис. 1). После получения структурных ОКТ/ОКЭ-изображений на образце ткани молочной железы гистологической тушью отмечалась область сканирования для точного сопоставления с гистологическими данными. Всего было исследовано 115 образцов первичных опухолей и 132 образца краев резекции от 33 пациентов. Получено >300 ОКТ/ОКЭ-изображений опухоли с переходом в окружающую неопухолевую ткань и >500 ОКТ/ОКЭ-изображений краев резекции.

Мультимодальный ОКТ-прибор и анализ изображений.

В работе использован спектральный ММ ОКТ-прибор (ОКТ 1300-Е, ООО «БиоМедТех», Россия), обеспечивающий получение структурных и эластографических ОКТ-изображений в режиме реального времени (рис. 2, а). В приборе используется зондирующее излучение с центральной длиной волны 1310 нм, шириной спектра 100 нм и мощностью на объекте 20 мВт. Разрешение по глубине составляет ~15 мкм, поперечное разрешение – ~20 мкм, глубина сканирования в воздухе – ~2 мм, скорость получения спектральных отсчетов на приемной линейке – 20 кГц/с; запись 3D-изображения размером 3,4 × 3,4 × 1,25 мм³ занимает 26 с [19]. Прибор ММ ОКТ оснащен стерилизуемым торцевым волоконно-оптическим зондом с внешним диаметром объектива 6 мм, который подводится к исследуемой поверхности ткани контактно (рис. 2, б). Для точного позиционирования ОКТ-зонда на поверхности ткани было использовано устройство Purelogic R&D PLRA4 (Россия), позволяющее перемещать ОКТ-зонд по осям x–y с минимальным шагом 10 мкм. В полученном 3D-ОКТ-изображении (256 × 256 В-сканов) для детального анализа использовался центральный В-скан.

На структурных ОКТ-изображениях оттенки желтого цвета соответствовали высокому уровню ОКТ-сигнала, а оттенки коричневого – низкому уровню ОКТ-сигнала (рис. 2, з).

Методом компрессионной фазово-чувствительной ОКЭ были изучены упругие свойства (жесткость) ткани молочной железы на основе оценки деформаций, создаваемых в ткани прижатием ОКТ-зонда, и построения цветокодированных ОКЭ-изображений с распределением абсолютных значений модуля Юнга в килопаскалях [20, 21]. В основе картирования деформации ткани лежит метод оценки градиента межкадровой вариации фазы сигнала между соседними В-сканами [22]. Для количественной оценки жесткости ткани молочной железы был использован тонкий слабодиссеивающий калибровочный силиконовый слой с известной жесткостью (100 кПа), который помещался между исследуемым образцом ткани и ОКТ-зондом. Для количественного сравнительного анализа значений жесткости тканей молочной железы использовали одинаковое (стандартизированное) давление на ткань (4 ± 1 кПа). Это необходимо, так как установлено, что опухолевые ткани характеризуются собственной выраженной упругой нелинейностью, в связи с чем распределение значений жесткости ткани на ОКЭ-изображениях зависит от приложенного к ткани давления [23]. ОКЭ-изображения визуализируют упругие свойства ткани с разрешением ~30–50 мкм в обоих направлениях, что ниже разрешения традиционных структурных ОКТ-изображений. На ОКЭ-изображениях сине-голубой цвет характеризовал зоны с более жесткими тканями (>600 кПа), а красно-оранжевый цвет – зоны с более мягкими тканями (<200 кПа) (рис. 2, д).



Рис. 1. Фотографии и схема вырезки зон исследования при органосохраняющих операциях: а – процесс удаления первичной опухоли; б – типичный образец опухолевой ткани после органосохраняющих операций для исследования методом мультимодальной оптической когерентной томографии; в – схема зон исследования: опухолевый узел и 4 маркированных края резекции на примере опухоли в верхненаружном квадранте правой молочной железы

Fig. 1. Photos and diagram of the excision of the studied areas during breast-conserving surgery: а – excision of the primary tumor; б – a typical sample after breast-conserving surgery for multimodal optical coherence tomography examination; в – a diagram of the study zones: a tumor node and 4 marked resection margins on the example of a tumor in the upper-outer quadrant of the right breast

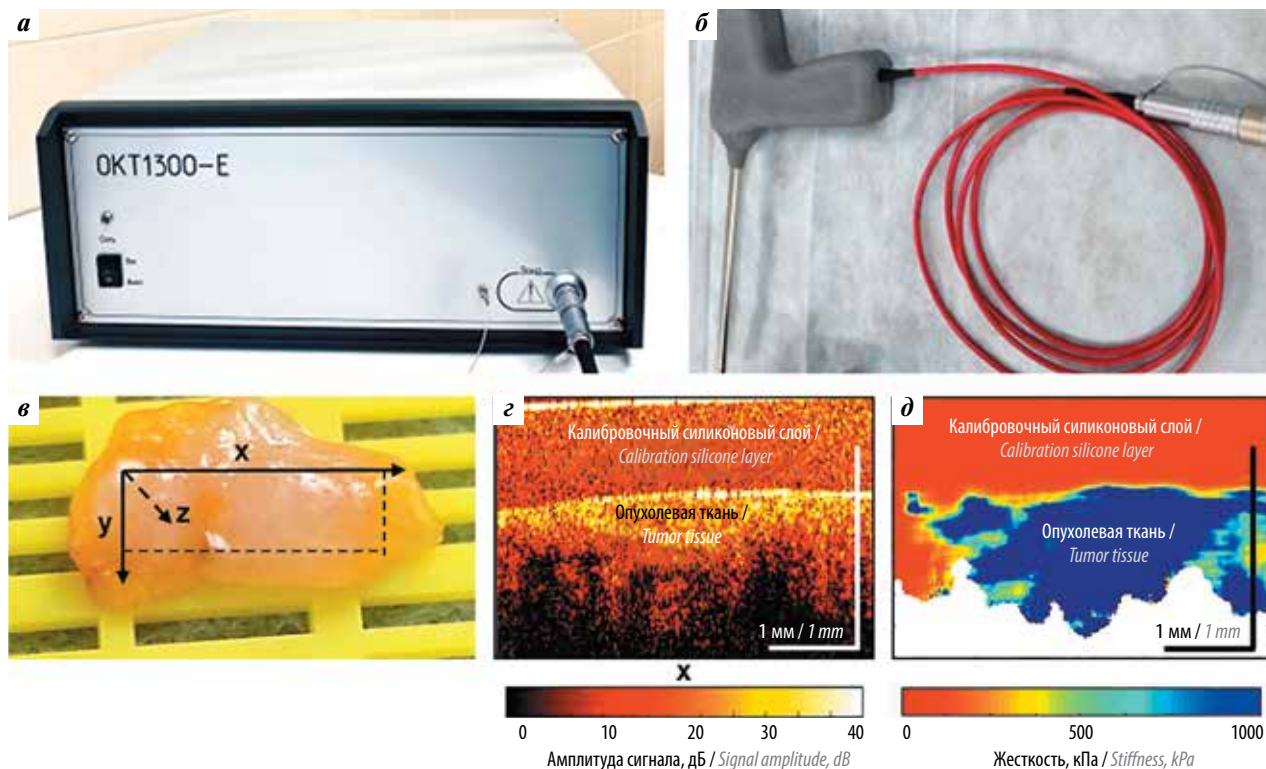


Рис. 2. Схема исследования и получения структурных ОКТ- и ОКЭ-изображений образцов ткани молочной железы: а – фотография прибора ММ ОКТ (ООО «БиоМедТех»); б – фотография ОКТ-зонда; в – фотография типичного образца вырезанной опухоли и схемы позиционирования ОКТ-зонда при ОКТ-исследовании; з – В-скан структурного ОКТ-изображения опухолевой ткани с силиконовым слабоссеивающим слоем на поверхности; д – ОКЭ-изображение. ОКТ – оптическая когерентная томография; ОКЭ – оптическая когерентная эластография

Fig. 2. Scheme of investigation and obtaining structural OCT and OCE images of breast tissue samples: а – a photo of the MM OCT device (BioMedTech LLC); б – a photo of the OCT probe; в – a photo of a typical sample of the excised tumor and the positioning scheme of the OCT probe during the OCT study; з – B-scan of a structural OCT image of tumor tissue with a silicone weakly scattering layer on the surface; д – OCE image. OCT – optical coherence tomography; OCE – optical coherence elastography

Гистологический и молекулярно-генетический анализ. После ММ ОКТ-сканирования образцы ткани молочной железы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина в течение 48 ч, затем заливали в парафин. Плоскость, в которой получали серийные гистологические срезы, совпадала с плоскостью получения ОКТ- и ОКЭ-изображений. Проводилась стандартная окраска гематоксилином и эозином. Гистологические препараты оценивали с помощью микроскопа Leica DM2500 (Leica Microsystems, Германия), оснащенного цифровой камерой DFC 245C.

Гистологические изображения, окрашенные гематоксилином и эозином, были классифицированы как инфильтрирующий неспецифический рак, внутрипротоковый рак *in situ* и неопухолевая ткань молочной железы. Края резекции, идентифицированные как инфильтрирующий рак ($n = 3$) или внутрипротоковый рак *in situ* ($n = 3$), считались положительными. Края резекции, идентифицированные как жировая ткань с прослойками соединительной ткани ($n = 85$) или фиброзно-кистозная мастопатия ($n = 41$) без опухолевых клеток, считались отрицательными.

В качестве контрольного метода оценки чистоты краев резекции был проведен молекулярно-генетический анализ мутаций в генах *TP53* и *PIK3CA* первичных опухолей и соответствующих морфологически чистых краев резекции. Выделение тотальной ДНК из парафиновых срезов проводили с использованием протеиназы К и фенол-хлороформной экстракции. Анализ кодирующей последовательности генов *TP53* и *PIK3CA* выполняли методом таргетного высокопроизводительного секвенирования на платформе MGI (DNBSEQ-G50).

Статистический анализ. Переменной для статистического межгруппового сравнения была средняя жесткость (модуль Юнга, кПа), рассчитанная по ОКЭ-изображениям. Для количественного сравнительного анализа неопухолевых и опухолевых тканей молочной железы все результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). U-критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони применялся для выявления значительных различий в числовых данных между исследуемыми группами. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

При определении чувствительности, специфичности и диагностической точности метода ОКЭ для поиска порогового значения жесткости, надежно отличающего отрицательный и положительный края хирургической резекции ткани молочной железы при ОСО, был применен метод ROC-анализа на обучающем наборе изображений. Диагностический анализ проводился с использованием рассчитанных значений жесткости (модуля Юнга, кПа) на основе ОКЭ-изображений при точном сопоставлении областей интереса с соответствующими гистологическими изображениями. В качестве критерия эффективности метода использовалась площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC), показывающая соотношение между верно классифицированными случаями (чувствительность) и ложноположительными случаями (специфичность). Выбор порогового (используемого для диагностического заключения) параметра жесткости является компромиссом между чувствительностью и специфичностью для дифференциации неопухолевой жировой и соединительной ткани от опухолевой ткани (скопления опухолевых клеток и опухолевой стромы). Используя критерии, установленные на обучающем наборе изображений, независимый эксперт оценил

полученные ОКЭ-изображения на исследуемой (тестовой) выборке данных, выявив признаки опухолевой и неопухолевой ткани молочной железы. Изображения с признаками опухолевой ткани были классифицированы как положительные края резекции и указывали на инвазивный РМЖ или рак *in situ*. С каждого поля визуализации было получено 2–3 ОКЭ-изображения, сопоставленные с соответствующим гистологическим срезом края резекции; это позволило оценить диагностическую эффективность метода ОКЭ с использованием всего набора доступных изображений.

Расчеты и графическое отображение выполняли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.4.3 (GraphPad Software, США).

Результаты

Определение границ опухоли методом ММ ОКТ.

Методом ММ ОКТ были исследованы послеоперационные образцы опухолевого узла с окружающей неопухолевой тканью, которые продемонстрировали четкие границы перехода опухолевой ткани в неопухолевую ткань молочной железы.

На рис. 3 показан пример визуализации инфильтрирующего неспецифического рака правой молочной

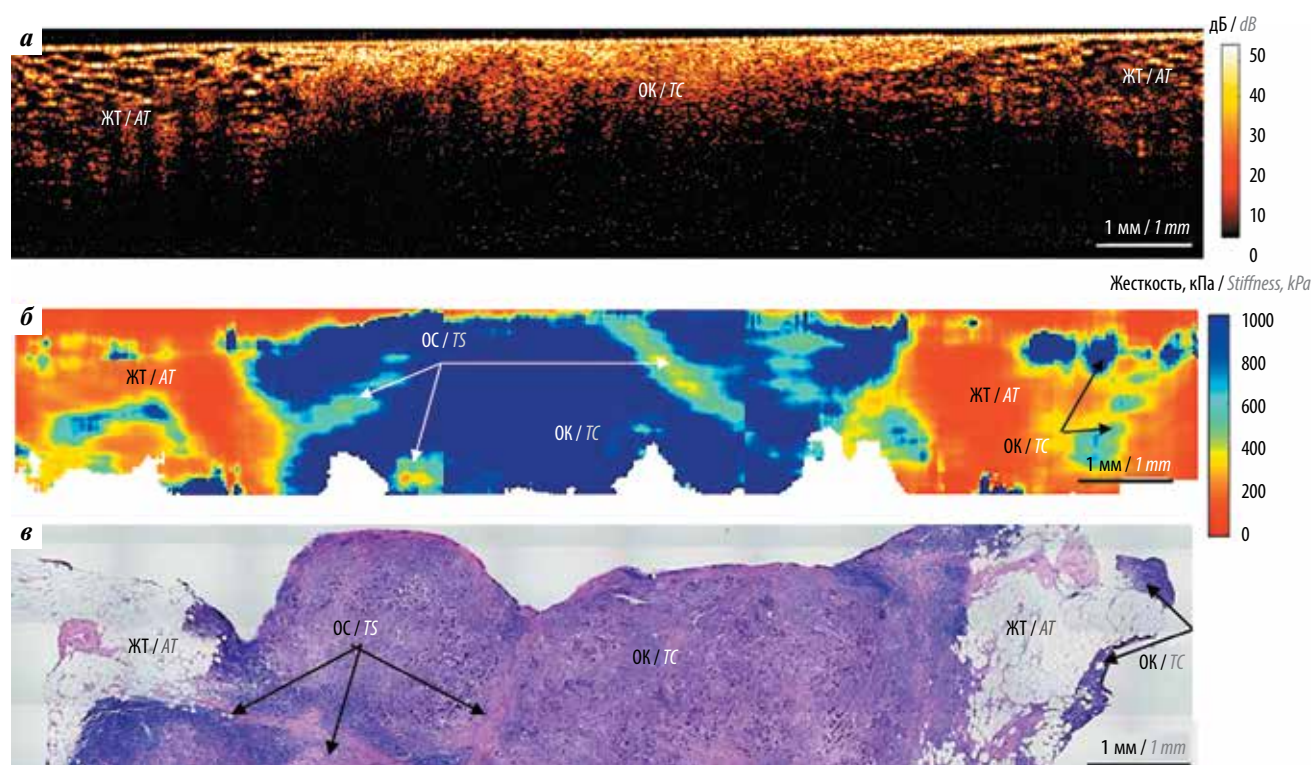


Рис. 3. Инфильтрирующий неспецифический рак скirroзно-солидного строения правой молочной железы у пациентки 62 лет (grade 3, нелюминальный молекулярный подтип) с переходом в неопухолевую ткань молочной железы. Структурное ОКТ-изображение (а) и ОКЭ-изображение (б) с соответствующим гистологическим изображением (окраска гематоксилином и эозином) (в). ЖТ – жировая ткань; ОС – опухолевая строма; ОК – опухолевые клетки; ОКТ – оптическая когерентная томография; ОКЭ – оптическая когерентная эластография

Fig. 3. Infiltrating carcinoma of no special type with a scirrhous-solid structure of the right breast in a 62-year-old patient (grade 3, non-luminal molecular subtype) with transition to non-tumor breast tissue. Structural OCT image (a) and OCE image (б) with the corresponding histological image (hematoxylin and eosin staining) (в). АТ – adipose tissue; ТС – tumor stroma; ТС – tumor cells; OCT – optical coherence tomography; OCE – optical coherent elastography

железы, имеющего нелюминальный молекулярный статус. Морфологически опухолевый узел характеризовался скirrosно-солидным строением, высокой степенью злокачественности (grade 3) и окружающей неопухолевой тканью, представленной жировой тканью с единичными прослойками соединительной ткани и небольшими скоплениями опухолевых клеток на границе хирургического края резекции (рис. 3, в). На структурном ОКТ-изображении опухолевая ткань характеризуется медленно затухающим с глубиной низким уровнем ОКТ-сигнала (обратного рассеяния) в области скоплений опухолевых клеток, а также более быстро затухающим с глубиной и высоким уровнем ОКТ-сигнала в области опухолевой стромы (рис. 3, а). Окружающая жировая ткань характеризуется особой «сотовой» структурой с низким уровнем ОКТ-сигнала, что является ранее описанным и общепринятым ОКТ-признаком жировой ткани [14]. На соответствующих ОКЭ-изображениях (рис. 3, б) жировая ткань характеризуется преобладанием самых низких значений жесткости (<100 кПа). ОКЭ-изображения инвазивного РМЖ демонстрируют появление участков с резко повышенной жесткостью (>600 кПа) в области большого скопления опухолевых клеток (см. рис. 3, б) и менее высокими значениями жесткости (~200 кПа) в области опухолевой стромы.

Следует отметить, что ОКЭ (см. рис. 3, б) по сравнению со структурными ОКТ-изображениями (см. рис. 3, а) более контрастно визуализирует грани-

цу неопухолевой и опухолевой ткани молочной железы. Кроме того, на ОКЭ-изображении четко показаны небольшие области скопления опухолевых клеток на границе перехода опухоли в неопухолевую ткань.

Контроль чистоты краев резекции методом ММ ОКТ.

В процессе нашего исследования из 132 исследуемых образцов краев резекции выявлены 6 случаев положительного края резекции и 126 случаев, которые были определены как отрицательные края резекции на расстоянии <5 мм от видимой границы опухоли. Отрицательные края резекции при гистологическом анализе были представлены жировой и соединительной тканями в разном соотношении (рис. 4, в, е). На структурных ОКТ-изображениях (рис. 4, а) разрастание жировой ткани (липоматоз) в краях резекции характеризуется особой «сотовой» структурой, как уже было показано ранее (см. рис. 3, а). В случае склерозирующей фиброзно-кистозной мастопатии визуализируется медленно затухающий с глубиной высокий уровень ОКТ-сигнала (рис. 4, з). Соответствующие ОКЭ-изображения (рис. 4, б, д) неизменной соединительной и жировой ткани в обоих случаях характеризуются самыми низкими значениями жесткости (<200 кПа), в случае разрастания жировой ткани значения жесткости самые низкие (<100 кПа). В некоторых случаях отмечались участки с незначительно повышенной жесткостью. Морфологически они соответствовали наличию атипичных расширенных протоков (рис. 4, е), поэтому столь малые участки не могут считаться подозрительными

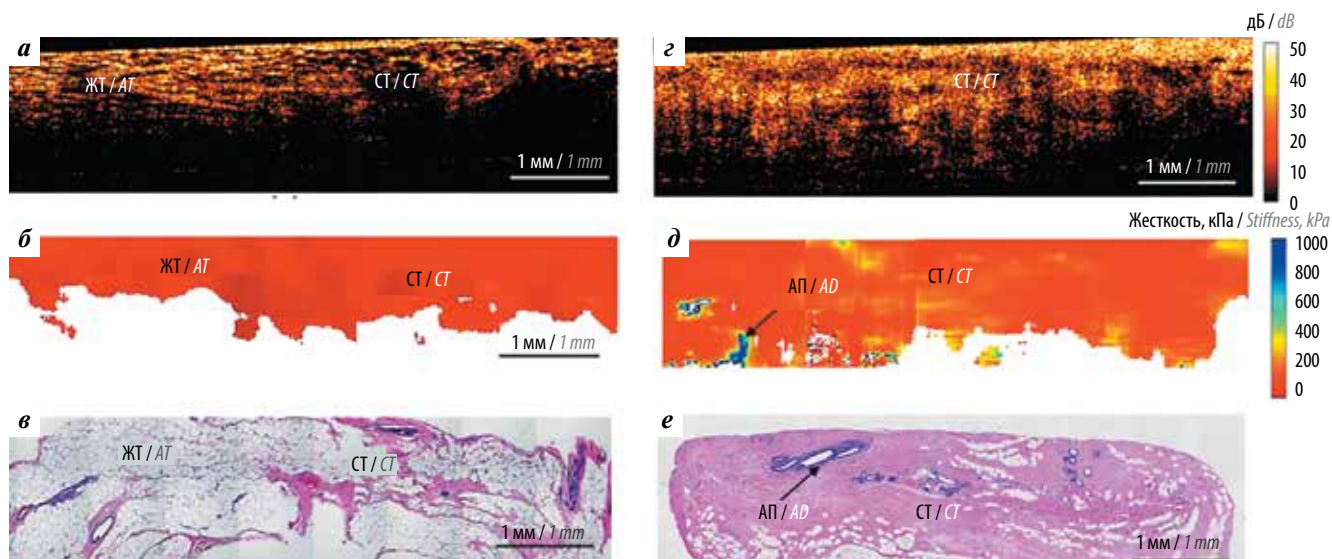


Рис. 4. Отрицательные края резекции после органосохраняющих операций: а–в – жировая ткань с узкой прослойкой соединительной ткани; з–е – склерозирующая фиброзно-кистозная мастопатия, в полях которой располагаются дольки и протоки с кистозным расширением. Структурные ОКТ-изображения (а, з) и ОКЭ-изображения (б, д) с соответствующими гистологическими изображениями (окраска гематоксилином и эозином) (в, е). ЖТ – жировая ткань; СТ – соединительная ткань; АП – атипичный проток; ОКТ – оптическая когерентная томография; ОКЭ – оптическая когерентная эластография

Fig. 4. Negative resection margins after breast-conserving surgery: а–в – adipose tissue with a narrow layer of connective tissue; з–е – fibrocystic mastopathy, in the fields of which there are lobules and ducts with cystic expansion. Structural OCT images (а, з) and OCE images (б, д) with corresponding histological images (hematoxylin and eosin staining) (в, е). АТ – adipose tissue; СТ – connective tissue; АД – atypical duct; OCT – optical coherence tomography; OCE – optical coherence elastography

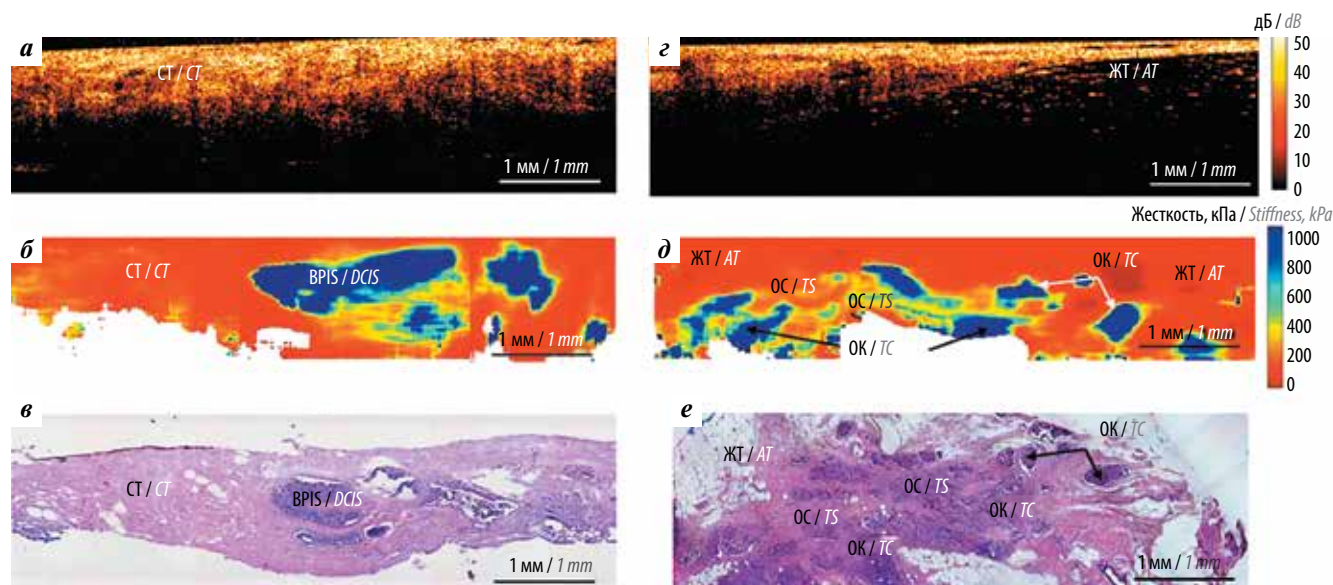


Рис. 5. Положительные края резекции после органосохраняющих операций: а–в – внутрипротоковый рак *in situ*; z–e – инфильтративный опухолевый рост. Структурные ОКТ-изображения (а, z) и ОКЭ-изображения (б, д) с соответствующими гистологическими изображениями (окраска гематоксилином и эозином) (в, e). BPIS – внутрипротоковый рак *in situ*; СТ – соединительная ткань; ЖТ – жировая ткань; ОК – опухолевые клетки; ОС – опухолевая строма; ОКТ – оптическая когерентная томография; ОКЭ – оптическая когерентная эластография

Fig. 5. Positive margins of resection after breast-conserving surgery: а–в – ductal cancer *in situ*; z–e – infiltrative tumor growth. Structural OCT images (а, z) and OCE images (б, д) with corresponding histological images (hematoxylin and eosin staining) (в, e). DCIS – ductal cancer *in situ*; CT – connective tissue; AT – adipose tissue; TC – tumor cells; TS – tumor stroma; OCT – optical coherence tomography; OCE – optical coherence elastography

на наличие опухолевых клеток. Проведенное тестирование соматических мутаций в генах *PIK3CA* и *TP53* для образцов первичных опухолей молочной железы пациенток и соответствующих им образцов морфологически отрицательных краев резекций позволило повысить точность морфологического заключения относительно адекватности объема удаленных тканей и отсутствия единичных опухолевых клеток в краях резекции. Во всех исследуемых случаях морфологически отрицательные края резекции не содержали единичных мутантных фрагментов, что коррелировало с результатами исследования методом ОКТ и ОКЭ, где также не было выявлено опухолевых клеток.

Использование метода ОКЭ позволило выявить положительные края резекции с наличием внутрипротокового рака *in situ* (рис. 5, а–в) и с инфильтративным опухолевым ростом (рис. 5, z–e) во всех случаях гистологически подтвержденных положительных краев. На структурных ОКТ-изображениях в этом случае визуализировался неоднородный уровень ОКТ-сигнала, а четких признаков наличия скопления опухолевых клеток в краях резекции не обнаруживалось (см. рис. 5, а, z). Это связано со схожим уровнем обратного рассеяния опухолевых клеток и окружающей соединительной ткани. На соответствующих ОКЭ-изображениях (см. рис. 5, б, д) были обнаружены участки с четкими границами и высокими значениями жесткости (>600 кПа). Они находились в окружении тканей с низкими значениями жесткости (<200 кПа). После-

операционное гистологическое исследование данных образцов подтвердило наличие склерозирующей фиброзно-кистозной мастопатии с внутрипротоковым раком *in situ* (см. рис. 5, в) в 1-м случае и с наличием инфильтрирующего опухолевого роста во 2-м случае (см. рис. 5, e).

Следует отметить, что в исследуемых краях резекции ткани молочной железы на ОКЭ-изображениях (см. рис. 5, б, д) четко визуализируются области скопления опухолевых клеток по самым высоким значениям жесткости (>600 кПа). При этом край считался положительным, если имелись признаки скопления опухолевых клеток размером области >500 мкм в диаметре непосредственно на поверхности или в пределах глубины ОКЭ-изображения (1 мм). Хотя сам ОКЭ-метод позволяет обнаруживать жесткие области существенно меньшего размера (~50–100 мкм), данный размер области интереса позволяет устранить возможное ошибочное принятие за опухоль небольших участков (<500 мкм) жесткой стромы или сдавленных протоков при разрастании соединительной ткани. Данный размер и высокая жесткость были определены опытным путем на основе анализа данных ОКЭ-исследования опухолевых и неопухолевых тканей молочной железы в этом исследовании и в предыдущих [14, 15].

Оценка диагностической эффективности ОКЭ-исследования краев резекции тканей молочной железы. В качестве количественного параметра жесткости ткани в краях резекции была рассчитана наиболее часто

Таблица 1. Численная оценка значений жесткости для различных типов тканей молочной железы положительных и отрицательных краев резекции
Table 1. Numerical evaluation of stiffness values for different types of breast tissue of positive and negative resection margins

| Показатель Parameter | Жировая ткань Adipose tissue | Неопухолевая соеди- нительная ткань Non-tumor connective tissue | Опухолевая строма Tumor stroma | Скопления опухолевых клеток Accumulation of tumor cells |
|---|------------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| Среднее значение жесткости, кПа Average stiffness, kPa | 52,3 ± 18,7 | 120,4 ± 28,1 | 173,1 ± 12,8 | 314,9 ± 73,9 |
| Количество образцов Number of samples | 85 | 41 | 4 | 6 |
| Количество ОКЭ-изображений Number of OCE images | 170 | 123 | 12 | 18 |

Примечание. ОКЭ – оптическая когерентная эластография.
Note. OCE – optical coherence elastography.

используемая эластографическая характеристика средней жесткости (E_{mean}) для различных типов тканей молочной железы. Для каждого исследуемого образца E_{mean} соответствует среднему модулю Юнга (в кПа) по выбранной области интереса (размером 500×250 мкм). В результате было показано, что E_{mean} демонстрирует высокое статистически значимое отличие ($p < 0,05$) между E_{mean} для скоплений опухолевых клеток ($314,9 \pm 73,9$ кПа) и опухолевой стромы ($173,1 \pm 12,8$ кПа) от всех неопухолевых (жировой и соединительной) тканей молочной железы, для которых E_{mean} составлял < 160 кПа (табл. 1).

По общей ROC-кривой для обнаружения опухолевой ткани (скопления опухолевых клеток или опухолевой стромы) молочной железы при численной оценке 291 ОКЭ-изображения отрицательного и положительного хирургических краев резекции (обучающая выборка) было установлено пороговое значение жесткости, равное 159,8 кПа. Установленное пороговое значение жесткости позволяет достичь оптимального соотношения чувствительности и специфичности диагностического теста – 94,1 и 94,4 % соответственно (рис. 6). Площадь под ROC-кривой (AUC) при этом составила 0,98. В результате области ткани молочной железы, значения жесткости которых составляли $< 159,8$ кПа, относили к неопухолевым тканям молочной железы, а ткани со значениями жесткости, равными и большими, чем 159,8 кПа, – к опухолевым тканям молочной железы (скопления опухолевых клеток и опухолевой стромы).

Оценка эффективности ОКЭ-исследования на основе установленного показателя жесткости для дифференциальной диагностики положительного и отрицательного краев резекции ткани молочной железы при РМЖ представлена в табл. 2. ОКЭ-изображения с соответствующими гистологическими заключениями от 16 пациентов были использованы для оценки диагностической эффективности метода на тестовой выборке. Она включала 205 ОКЭ-изображений от 64 образцов

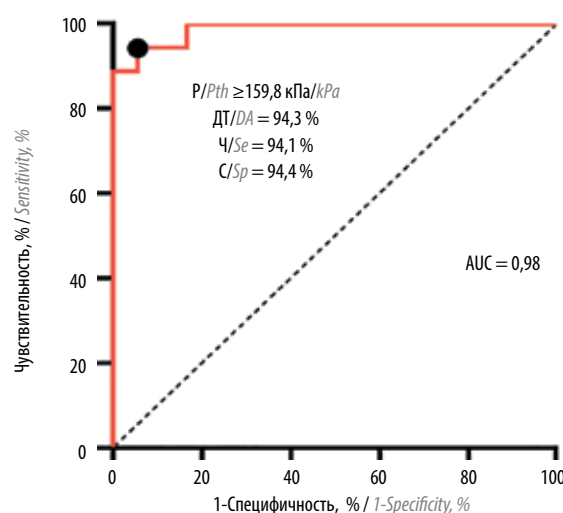


Рис. 6. Характеристическая (ROC) кривая для обнаружения опухолевой ткани (скопления опухолевых клеток и опухолевой стромы) в краях резекции молочной железы при численной оценке средних значений жесткости на основе ОКЭ-изображений. Точка на кривой представляет возможный вариант выбора порогового значения жесткости, при котором чувствительность и специфичность максимальны. AUC – площадь под кривой; ОКЭ – оптическая когерентная эластография

Fig. 6. Characteristic (ROC) curve for detecting tumor tissue (tumor cell clusters and tumor stroma) at breast resection margins based on numerically evaluating mean stiffness values on the OCE images. The point on the curve represent possible choice of the threshold stiffness value at which sensitivity and specificity are maximized. AUC – area under the curve; OCE – optical coherence elastography

краев резекции, по 2–4 ОКЭ-изображения на образец. В тестовой выборке края резекции образцов ткани молочной железы были классифицированы как положительные или отрицательные с использованием критериев, установленных по обучающей выборке. Край считался положительным, если имелись признаки опухолевых клеток размером > 500 мкм (выбор такого размера был пояснен выше) и жесткостью $> 159,8$ кПа. При этом 20 ОКЭ-изображений были идентифицированы как

Таблица 2. Диагностическая эффективность оптической когерентной эластографии для дифференциальной диагностики положительного и отрицательного краев резекции при раке молочной железы**Table 2.** Diagnostic efficiency of optical coherence elastography for the differential diagnosis of positive and negative resection margins in breast cancer

| Показатель Parameter | Гистологическое заключение (положительный край резекции) Histological conclusion (positive resection margin) | Гистологическое заключение (отрицательный край резекции) Histological conclusion (negative resection margin) | Общее количество Total count |
|---|---|---|------------------------------------|
| ОКЭ (положительный край резекции) OCE (positive resection margin) | 17 (истинно положительные результаты) 17 (true positive results) | 3 (ложноположительные результаты) 3 (false positive results) | 20 |
| ОКЭ (отрицательный край резекции) OCE (negative resection margin) | 0 (ложноотрицательные результа- ты) 0 (false negative results) | 185 (истинно отрицательные результаты) 185 (true negative results) | 185 |
| Общее количество Total count | 17 Чувствительность = 100 % Sensitivity = 100 % | 188 Специфичность = 98,4 % Specificity = 98,4 % | 205 |

Примечание. ОКЭ — оптическая когерентная эластография.
Note. OCE — optical coherence elastography.

положительные и 185 — как отрицательные. Анализ соответствующих гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, показал 17 истинно положительных, 188 истинно отрицательных, 3 ложноположительных и 0 ложноотрицательных результатов, что демонстрирует чувствительность 100 % и специфичность 98,4 % (см. табл. 2). Общая диагностическая точность ОКЭ составила 98,5 % с положительной прогностической ценностью 85 % и отрицательной прогностической ценностью 100 %.

Обсуждение

Данное исследование демонстрирует возможности и перспективы использования ММ ОКТ для интраоперационного определения границ опухоли и оценки статуса краев резекции при хирургическом лечении РМЖ. Такое исследование не требует специальной подготовки ткани и выполнимо в течение нескольких минут практически в реальном времени и может проводиться интраоперационно. Нельзя утверждать, что ММ ОКТ в настоящее время способна заменить широко распространенные гистологические и цитологические способы исследования опухолевой ткани, однако необходимо признать, что ММ ОКТ обладает высокой значимостью для оценки точных границ опухоли в реальном времени и без использования дополнительных красителей. Исследование также наглядно показало высокую клиническую значимость метода компрессионной ОКЭ со стандартизированным давлением (4 ± 1 кПа) на ткань молочной железы и оценкой абсолютных значений модуля Юнга в килопаскалях. Ранее была показана высокая диагностическая эффективность компрессионного УЗИ с эластографией для дифференциальной диагностики доброкачествен-

ных и злокачественных новообразований молочной железы [10, 11]. Однако по сравнению с компрессионным УЗИ с эластографией, которое является полуколичественным методом оценки жесткости ткани и предоставляет только относительные данные (коэффициент деформации), полученные без контроля давления [24], ОКЭ — более обоснованный метод для интраоперационной оценки чистоты хирургических краев резекции при ОСО. Кроме того, компрессионное УЗИ с эластографией использует перитуморальную ткань в качестве эталонного материала, хотя даже вне опухолей эластичность неопухолевой ткани может заметно изменить ее жесткость (в частности, жесткость нормальной ткани может увеличиваться вблизи опухолей высокой степени злокачественности). Недавно было продемонстрировано применение интраоперационного УЗИ в качестве направляющего инструмента при ОСО для определения положения опухоли и оценки краев опухоли молочной железы [25]. Однако этого метода недостаточно для обнаружения небольших зон скопления клеток, а его разрешения недостаточно для оценки границ резекции опухоли в пределах 1–2 мм.

Пространственное разрешение ОКЭ-изображений, полученных на используемом нами устройстве, составляет примерно 30–50 мкм. В ходе данного исследования было установлено, что в краях резекции на ОКЭ-изображениях надежно обнаруживаются скопления опухолевых клеток размером >250 –500 мкм. Исследования краев резекции на наличие скоплений опухолевых клеток методами ОКТ и ОКЭ продемонстрировали соответствие результатам гистологического исследования и выявили «подозрительные» края резекции на расстоянии <5 мм от видимой границы опухоли. Данное расстояние является адекватным согласно представле-

нием о ширине краев резекции, высказанным разными авторами [26]. При этом ОКЭ-изображения по сравнению со структурными ОКТ-изображениями продемонстрировали более высокую контрастность между различными типами тканей молочной железы и более точное обнаружение скоплений опухолевых клеток в краях резекции. Сложность интерпретации структурных ОКТ-изображений связана с неоднозначностью идентификации отдельных структур по уровню обратного рассеяния и отсутствием количественных критериев оценки уровня ОКТ-сигнала в данной работе. Выделены основные оптические биомаркеры на основе ОКЭ-изображений, свидетельствующие о положительных и отрицательных краях резецируемого участка с опухолью. Установлено, что значения жесткости $>159,8$ кПа указывают на наличие опухолевой ткани в краях резекции с чувствительностью и специфичностью 94,1 и 94,4 % соответственно; диагностическая точность составляет 94,3 %. Высокая специфичность позволит сократить излишнее удаление доброкачественной ткани, однако она вторична по сравнению с высокой чувствительностью метода при оценке границ. Наши исследования согласуются с более ранними исследованиями В.Ф. Kennedy и соавт., где для обнаружения положительных краев резекции в образцах ткани молочной железы после ОСО применялась ОКЭ с широким полем (особый тип построения изображений в проекции «вид сверху») [15]. Показаны высокие чувствительность (100 %) и специфичность (97,7 %) метода для обнаружения опухоли в области интереса размером 1000 мкм от края резекции, если участок с высокой жесткостью занимает не менее 75 % этой зоны (т.е. 750 мкм). В нашем исследовании область интереса с высокими значениями жесткости составляла не менее 500 мкм, и она указывала на скопление опухолевых клеток в краях резекции. Определены также высокие чувствительность (100 %) и специфичность (98,4 %) метода ОКЭ для обнаружения положительных краев резекции. Общая диагностическая точность метода ОКЭ составила 98,5 %.

Проведенное дополнительное тестирование соматических мутаций в генах *PIK3CA* и *TP53* для образцов первичных опухолей молочной железы пациенток и соответствующих им образцов краев резекций по-

зволило повысить точность морфологического заключения относительно адекватности объема удаленных тканей и отсутствия единичных опухолевых клеток в краях резекции. Во всех исследуемых случаях морфологически чистые края резекции не содержали единичных мутантных фрагментов, что коррелировало с результатами исследования методом ОКЭ, где также не было выявлено опухолевых клеток.

Следует отметить, что основным ограничением для применения ММ ОКТ при визуализации РМЖ является малая глубина проникновения инфракрасного излучения в ткани (1–2 мм), которая затрудняет просмотр всей толщины опухолевого узла. Для преодоления этого ограничения было предложено интраоперационное исследование образцов краев резекции на расстоянии <2 мм от границы опухоли, а также возможность использования игольчатых ОКТ-зондов на предоперационном этапе [27].

Данные результаты позволяют охарактеризовать ММ ОКТ как многообещающий метод для улучшения интраоперационного контроля чистоты краев резекции при ОСО. ММ ОКТ может применяться как интраоперационно при хирургическом контроле резекции, так и на предоперационном этапе для контроля взятия биоптата в реальном времени. Требуется проведение дальнейших исследований для разработки алгоритма введения данной методики в клиническую практику.

Выводы

Мультимодальная оптическая когерентная томография эффективна как для определения границ опухоли, так и для оценки чистоты краев резекции при ОСО у больных РМЖ. Метод ОКЭ продемонстрировал точное соответствие результатов с данными гистологического исследования. ОКЭ позволяет обнаруживать положительные края резекции на расстоянии <5 мм от видимой границы опухоли молочной железы на основании обнаружения скоплений опухолевых клеток размером >500 мкм с жесткостью $>159,8$ кПа. Данный метод является перспективным и многообещающим для улучшения интраоперационной оценки статуса краев резекции, позволяет точно оценить адекватность ОСО при РМЖ в режиме реального времени и уменьшить риск развития местного рецидива.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Пожарийский К.М., Куйдабергенова А.Г., Савелов Н.А. и др. Совет экспертов РООМ. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по патологоанатомическому

исследованию рака молочной железы. Российское общество онкомаммологов, 2016. С. 1–15.
Pozhariskiy K.M., Kuidabergenova A.G., Savelov N.A. et al. Clinical recommendations of the Russian Society of Oncomammologists on pathoanatomic research of breast cancer. Russian Society of Oncomammologists, 2016. Pp. 1–15. (In Russ.)

3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Николаев К.С. и др. Контроль хирургических краев резекции при органосохраняющем лечении рака молочной железы. Онкохирургия 2014;(1):58–63. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Nikolaev K.S. et al. Control of surgical edges of resection in the organ-preserving treatment of breast cancer. Onkokhirurgiya = Oncosurgery 2014;(1):58–63. (In Russ.)
4. Houssami N., Macaskill P., Marinovich M.L. et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Eur J Cancer 2010;46:3219–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.043
5. Esbona K., Li Z., Wilke L.G. Intraoperative imprint cytology and frozen section pathology for margin assessment in breast conservation surgery: a systematic review. Ann Surg Oncology 2012;19(10):3236–45. DOI: 10.1245/s10434-012-2492-2
6. Бондарчук Я.И., Жильцова Е.К., Криворотко П.В. и др. Интраоперационная оценка краев резекции с использованием цифровой двухпозиционной секторографии (Faxitron PathVision). Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):43–51. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-43-51 Bondarchuk Ya.I., Zhiltsova E.K., Krivorotko P.V. et al. Intraoperative evaluation of the resection margin with the usage of digital two-point sectorography (Faxitron PathVision). Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):43–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-43-51
7. Schmitt J.M. OCT elastography: imaging microscopic deformation and strain of tissue. Opt Express 1998;3:199. DOI: 10.1364/oe.3.000199
8. Sigrist R.M.S., Liao J., Kaffas A.E. et al. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications. Theranostics 2017;7:1303–29. DOI: 10.7150/thno.18650
9. Barr R.G. Breast elastography: How to perform and integrate into a “best-practice” patient treatment algorithm. J Ultrasound Med 2020;39:7–17. DOI: 10.1002/jum.15137
10. Бусько Е.А., Мищенко А.В., Семиглазов В.В. Определение порогового значения соноэластографического коэффициента жесткости в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований молочной железы. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2013;(1):112–5. Busko E.A., Mishchenko A.V., Semiglazov V.V. Determination of the threshold value of the sonoelastographic stiffness coefficient in the differential diagnosis of benign and malignant breast formations. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine. Clinical Bulletin 2013;(1):112–5. (In Russ.)
11. Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Мищенко А.В. и др. Эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования с применением компрессионной эластографии в ранней диагностике образований молочной железы. Лучевая диагностика и терапия 2019;4(10):6–13. Busko E.A., Semiglazov V.V., Mishchenko A.V. et al. The effectiveness of multiparametric ultrasound examination using compression elastography in the early diagnosis of breast formations. Luchevaya diagnostika i terapiya = Radiation diagnostics and therapy 2019;4(10):6–13. (In Russ.)
12. Schmidt H., Connolly C., Jaffer S. et al. Evaluation of surgically excised breast tissue microstructure using wide-field optical coherence tomography. Breast 2020;26(5):917–3. DOI: 10.1111/tbj.13663
13. Zysk A.M., Chen K., Gabrielson E. et al. Intraoperative assessment of final margins with a handheld optical imaging probe during breast-conserving surgery may reduce the reoperation rate: results of a multicenter study. Ann Surg Oncol 2015;22(10):3356–62. DOI: 10.1245/s10434-015-4665-2
14. Gubarkova E.V., Sovetsky A.A., Zaitsev V.Y. et al. OCT-elastography-based optical biopsy for breast cancer delineation and express assessment of morphological/molecular subtypes. Biomed Opt Express 2019;10(5):2244–63. DOI: 10.1364/BOE.10.002244
15. Kennedy K.M., Zilkens R., Allen W.M. et al. Diagnostic accuracy of quantitative micro-elastography for margin assessment in breast-conserving surgery. Cancer Res 2020;80(8):1773–83. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1240
16. Morrow M., Van Zee K.J., Solin L.J. et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma *in situ*. Pract Radiat Oncol 2016;6(5):287–95. DOI: 10.1016/j.prro.2016.06.011
17. Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E. et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014;32(14):1507–15. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.3935
18. Houssami N., Macaskill P., Marinovich M.L. et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. Ann Surg Oncol 2014;21:717–30. DOI: 10.1245/s10434-014-3480-5
19. Gelikonov V.M., Romashov V.N., Shabanov D.V. et al. Cross-polarization optical coherence tomography with active maintenance of the circular polarization of a sounding wave in a common path system. Radiophysics Quantum Electronics 2018;60:897–911. DOI: 10.1007/s1141-018-9856-9
20. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A. et al. Strain and elasticity imaging in compression optical coherence elastography: The two-decade perspective and recent advances. J Biophotonics 2021;14. DOI: 10.1002/jbio.202000257
21. Zaitsev V.Y., Matveyev A.L., Matveev L.A. et al. Practical obstacles and their mitigation strategies in compressional optical coherence elastography of biological tissues. J Innov Opt Health Sci 2017;10:1742006. DOI: 10.1142/S1793545817420068
22. Matveyev A.L., Matveev L.A., Sovetsky A.A. et al. Vector method for strain estimation in phase-sensitive optical coherence elastography. Laser Phys Lett 2018;15:065603. DOI: 10.1088/1612-202X/aab5e9
23. Gubarkova E.V., Sovetsky A.A., Matveev L.A. et al. Nonlinear elasticity assessment with optical coherence elastography for high-selectivity differentiation of breast cancer tissues. Materials 2022;15:3308. DOI: 10.3390/ma15093308
24. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике (обзор). Медицинский алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия 2013;(3–4):5–21. Osipov L.V. Elastography technologies in ultrasound diagnostics (review). Meditsinskiy alfavit. Diagnosticheskaya radiologiya i onkotterapiya = Medical alphabet. Diagnostic Radiology and Oncotherapy 2013;(3–4):5–21. (In Russ.)
25. Barellini L., Marcasciano M., Lo Torto F. et al. Intraoperative ultrasound and oncoplastic combined approach: an additional tool for the oncoplastic surgeon to obtain tumor-free margins in breast conservative surgery – a 2-year single-center prospective study. Clin Breast Cancer 2020;20(3):e290–e294. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.10.004
26. Зикиряходжаев А.Д., Ермошеноква М.В., Сухотко А.С. и др. Показания и технология определения краев резекции при органосохраняющих операциях по поводу рака молочной железы. Онкология и хирургия 2015;(1):14–24. DOI: 10.17116/onkolog2015454-7 Zikiryakhodzhaev A.D., Ermoshenkova M.V., Suhotko A.S. et al. Indications and technology for determining the edges of resection during organ-preserving operations for breast cancer. Onkologiya i khirurgiya = Oncology and surgery 2015;(1):14–24. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2015454-7
27. Villiger M., Lorenser D., McLaughlin R.A. et al. Deep tissue volume imaging of birefringence through fibre-optic needle probes for the delineation of breast tumour. Sci Rep 2016;6:28771. DOI: 10.1038/srep28771

Вклад авторов

Д.А. Воронцов, Е.В. Губарькова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
 Н.Д. Гладкова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование статьи;
 А.Ю. Воронцов, Е.В. Загайнова, Е.Н. Имянитов, С.В. Гамаюнов: разработка дизайна исследования;
 А.А. Советский, С.Н. Алексахина: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 В.Ю. Зайцев: написание текста рукописи;
 С.С. Кузнецов: анализ данных патоморфологического исследования;
 Т.Т. Табагуа, Е.А. Бусько, П.В. Криворотко, М.А. Сироткина: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи.

Authors' contributions

D.A. Vorontsov, E.V. Gubarkova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;
 N.D. Gladkova: development of research design, review of publications on the topic of the article, writing and editing the article;
 A.Yu. Vorontsov, E.V. Zagaynova, E.N. Imyaninov, S.V. Gamayunov: study design development;
 A.A. Sovetskiy, S.N. Aleksakhina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 V.Yu. Zaitsev: writing the article;
 S.S. Kuznetsov: analysis of pathomorphological data;
 T.T. Tabagua, E.A. Busko, P.V. Krivorotko, M.A. Sirotkina: review of publications on the topic of the article, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Воронцов / D.A. Vorontsov: <https://orcid.org/0000-0001-6692-2081>
 Е.В. Губарькова / E.V. Gubarkova: <https://orcid.org/0000-0001-5416-3241>
 М.А. Сироткина / M.A. Sirotkina: <https://orcid.org/0000-0002-4665-8292>
 А.А. Советский / A.A. Sovetskiy: <https://orcid.org/0000-0002-5325-8334>
 С.Н. Алексахина / S.N. Aleksakhina: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>
 Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>
 Е.А. Бусько / E.A. Busko: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>
 Е.Н. Имянитов / E.N. Imyaninov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>
 С.С. Кузнецов / S.S. Kuznetsov: <https://orcid.org/0000-0002-8271-3471>
 А.Ю. Воронцов / A.Yu. Vorontsov: <https://orcid.org/0000-0002-3657-5274>
 Е.В. Загайнова / E.V. Zagaynova: <https://orcid.org/0000-0003-2097-0525>
 С.В. Гамаюнов / S.V. Gamayunov: <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>
 В.Ю. Зайцев / V.Yu. Zaitsev: <https://orcid.org/0000-0002-2122-2943>
 П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>
 Н.Д. Гладкова / N.D. Gladkova: <https://orcid.org/0000-0002-8386-7157>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Мультимодальная оптическая когерентная томография и молекулярно-генетическое исследование тканей молочной железы выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-75-10068). Методы построения и анализа изображений компрессионной оптической когерентной эластографии биологических тканей разработаны при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-12-00295).

Funding. Multimodal optical coherence tomography and molecular genetic study of breast tissues were performed with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 18-75-10068). Methods for constructing and analyzing images of compression optical coherence elastography of biological tissues were developed with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 22-12-00295).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследовательская работа на послеоперационных образцах тканей молочной железы пациентов была поддержана решением этических комитетов ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 28 сентября 2018 г.) и ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (протокол № 12 от 23 декабря 2021 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Research work on postoperative breast tissue samples from patients was supported by the decision of the ethical committees of the Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 1 dated September 28, 2018) and the Nizhny Novgorod Regional Oncologic Hospital (protocol No. 12 dated December 23, 2021). All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 20.05.2023. **Принята к публикации:** 14.06.2023.

Article submitted: 20.05.2023. **Accepted for publication:** 14.06.2023.