Интракардиальный внутривенный лейомиоматоз: описание клинического случая

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Паяниди Юлия Геннадьевна –
доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник
онкологического отделения
хирургических методов
лечения № 8 (онкогинекология),
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России (Москва,
Российская Федерация)
E-mail: paian-u@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5704-1004>

Ключевые слова:

интракардиальный
внутривенный
лейомиоматоз, лейомиома
матки, гладкомышечные
опухоли с неясным
злокачественным
потенциалом

Стилиди И.С.¹, Чарчян Э.Р.², Жордания К.И.¹, Бохан В.Ю.¹, Козлов Н.А.¹,
Паяниди Ю.Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

Интракардиальный внутривенный лейомиоматоз – редкое заболевание, характеризующееся прежде всего наличием мезенхимальной опухоли в матке, которая по своим морфологическим признакам не противоречит лейомиоме, но обладает способностью прорастать в просветы вен. Распространяясь по внутренним подвздошным или яичниковым венам, она может достигать нижней полой вены и правых камер сердца, приводя к серьезным функциональным нарушениям и сердечной недостаточности. Гистогенез внутривенного лейомиоматоза изучен недостаточно. В настоящее время существуют две основные теории гистогенеза опухоли. Согласно одной из них, лейомиома матки прорастает стенку мелких венул, что обуславливает ее дальнейший внутрисосудистый рост. Согласно другой, внутривенный лейомиоматоз первично развивается из мышечных клеток венозной стенки. Однако большинство авторов поддерживают теорию, что внутривенный лейомиоматоз исходит из маточного миометрия по следующим причинам. Во-первых, в большинстве наблюдений пациентки в анамнезе имеют лейомиому матки. Во-вторых, опухолевый тромб всегда исходит из опухоли малого таза и не имеет четкой связи с венозной стенкой, свободно флотируя в ее просвете. В-третьих, внутривенный лейомиоматоз содержит рецепторы эстрогенов и прогестерона, что нехарактерно для миоцитов венозной стенки.

Внутривенный лейомиоматоз чаще всего встречается у женщин в перименопаузе, 83% из них в анамнезе имеют гистерэктомию по поводу миомы или миомэктомии. Клиническая картина внутривенного лейомиоматоза неспецифична и многообразна. Некоторые больные с интракардиальным внутривенным лейомиоматозом не имеют признаков заболевания вследствие нормального венозного возврата. У остальных пациенток с кардиальным поражением преимущественно преобладают кардиальные симптомы. В литературе также описаны случаи внезапной смерти пациенток с интракардиальным внутривенным лейомиоматозом. В настоящее время стандартом лечения является радикальная операция. В этой статье мы представляем клиническое наблюдение хирургического лечения пациентки, страдающей внутривенным лейомиоматозом с распространением в правое предсердие и желудочек.

Заключение. Внутривенный лейомиоматоз с интракардиальным распространением – редкое заболевание трудной локализации, требующее проведения сложных хирургических вмешательств, отличного технического оснащения операционной и мультидисциплинарной кооперации, что можно обеспечить только в высокоспециализированных многопрофильных медицинских учреждениях.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Стилиди И.С., Чарчян Э.Р., Жордания К.И., Бохан В.Ю., Козлов Н.А., Паяниди Ю.Г. Интракардиальный внутривенный лейомиоматоз. Описание клинического случая // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9, № 1. С. 70–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-70-76>

Статья поступила в редакцию 23.12.2020. **Принята в печать** 29.01.2021.

Intracardiac intravenous leiomyomatosis: description of a clinical case

Stilidi I.S.¹, Charchyan E.R.², Zhordania K.I.¹, Bokhian V.J.¹, Kozlov N.A.¹, Pajanidi J.G.¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Russian Federation

² Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension is a rare entity characterized by growth of a uterine neoplasm that extends through the uterine vascular channels through the venous system and ultimately into the cardiac chambers. The tumors may lead to significant physiologic disturbances and heart failure. In case when tumor thrombus reaches pulmonary arteries severe pulmonary embolism can occur. In some cases, cardiac arrest may occur, particularly when the tumor involves the cardiac chambers. Histogenesis of intravenous leiomyomatosis has not been sufficiently explored. Currently there are two major theories of tumor histogenesis. According to one of them, leiomyoma of the uterus sprouts a wall of small venules that contributes to further intravascular growth. According to the other one, intravenous leiomyomatosis originates from venous wall muscle cells. Yet the majority of authors support the theory stating that intravenous leiomyomatosis arises from uterine myometrium for the following reasons. First, in most cases patients have a medical history of leiomyoma of the uterus. Second, the tumor is often directly associated with pelvic tumors, and herewith, it has no obvious adhesion with the venous wall and is free-floating in the lumen of the veins. Third, intravenous leiomyomatosis has estrogen and progesterone receptors which is uncommon for myocytes of venous wall.

Intravenous leiomyomatosis commonly occurs in premenopausal women and approximately 83% have undergone a previous hysterectomy or myomectomy. Clinical picture of intravenous leiomyomatosis is non-specific and diverse. Mostly clinical manifestations occur when a tumor extends into cardiac cavities. Some patients with intracardiac intravenous leiomyomatosis didn't have any symptoms of the disease due to normal venous return. In other patients with cardiac lesions cardiac symptoms prevailed. In case when tumor thrombus reaches pulmonary arteries severe pulmonary embolism can occur. Literature described the cases of cardiac arrest in patients with intracardiac intravenous leiomyomatosis. Radical surgery is currently the standard treatment. This patient with intravenous leiomyomatosis which spread into the right atrium and right ventricle.

Conclusion. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac spread is a rare disease of a challenging localization, that require performing of complicated surgical interventions, excellent technical equipment and technology infrastructure of the operating room and multidisciplinary cooperation, that is possible to provide only in highly specialized (tertiary) multipurpose medical institutions.

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Stilidi I.S., Charchyan E.R., Zhordania K.I., Bokhian V.J., Kozlov N.A., Pajanidi J.G. Intracardiac intravenous leiomyomatosis: description of a clinical case. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2021; 9 (1): 70–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-70-76> (in Russian)

Received 23.12.2020. **Accepted** 29.01.2021.

CORRESPONDENCE

Julia G. Pajanidi –
MD, Senior Researcher, Oncology
Department of Surgical Treatment
Methods # 8 (Gynecological
Oncology), N.N. Blokhin NMRCO
(Moscow, Russian Federation)
E-mail: paian-u@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5704-1004>

Keywords:

intracardiac intravenous
leiomyomatosis, uterine
leiomyoma, smooth
muscle tumor of uncertain
malignant potential

Внутривенный лейомиоматоз (ВВЛ) – заболевание, которое, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), относят к достаточно редким мезенхимальным опухолям гладкомышечной природы. По морфологиче-

ским признакам ВВЛ схож с обычной лейомиомой матки, однако зачастую клинически он проявляет черты злокачественной опухоли: способность к инвазивному росту, метастазированию в легкие и по брюшине, а также к формированию опухоле-

Рис. 1. Компьютерная томограмма внутривенного лейомиоматоза: опухоль малого таза

Fig. 1. Computed tomography scan of intravenous leiomyomatosis: pelvic tumor

Рис. 2. Компьютерная томограмма внутривенного лейомиоматоза: опухолевый тромб в подвздошных сосудах

Fig. 2. Computed tomography (scan of intravenous leiomyomatosis: tumor thrombus in the iliac arteries

Рис. 3. Компьютерная томограмма внутривенного лейомиоматоза: опухолевый тромб в нижней полой вене (инфраренальный сегмент)

Fig. 3. Computed tomography scan of intravenous leiomyomatosis: tumor thrombus in the inferior vena cava (IVC) (infrarenal segment)

Рис. 4. Компьютерная томограмма внутривенного лейомиоматоза: опухолевый тромб в нижней полой вене (диафрагмальный сегмент)

Fig. 4. Computed tomography scan of intravenous leiomyomatosis: tumor thrombus in the inferior vena cava (diaphragmatic segment)

вых тромбов в просвете вен. В случаях распространения опухолевого тромба в нижнюю полую вену (НПВ) и интракардиально ВВЛ является жизнеугрожающим состоянием.

Некоторые авторы предлагают рассматривать ВВЛ в группе мезенхимальных опухолей с неясным злокачественным потенциалом, куда также относят диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз и доброкачественную метастазирующую лейомиому [1]. Пациенток с интракардиальным опухолевым тромбозом при ВВЛ принято выделять в отдельную группу ввиду большой редкости заболевания, необходимости мультидисциплинарной кооперации, тщательного и индивидуализированного планирования хирургического лечения, выполнения сложных комбинированных операций. Выделяют два варианта ВВЛ: неинтракардиальный и интракардиальный.

Первое описание успешно выполненного хирургического вмешательства по поводу интракардиального ВВЛ принадлежит I. Mandelbaum и его коллегам в 1974 г. [2]. А первую радикальную одноступенчатую операцию при этой патологии выполнил L. Iverson в 1983 г. [3].

Если говорить о частоте встречаемости заболевания, к 2016 г. в мировой литературе было описано всего около 300 случаев ВВЛ. При этом преобладали публикации с описаниями единичных наблюдений или небольших серий. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России располагает значительным опытом по ведению больных с данной патологией ($n=51$), поэтому мы считаем целесообразным в настоящей работе привести клиническое наблюдение интракардиального ВВЛ.

Клиническое наблюдение

Больная П., 36 лет, менструальная функция без особенностей, *virgo*. С 2018 г. стала отмечать слабость, появление одышки при физической нагрузке, были эпизоды потери сознания. Постепенно клинические проявления нарастали, что в декабре 2019 г. послужило поводом обращения в окружную клиническую больницу, где ей был поставлен диагноз: рак яичников IV стадии, опухолевый тромб в нижней полой вене (НПВ) и правом предсердии. Случай был признан инкурабельным. В феврале 2020 г. пациентка самостоятельно обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. При обследовании выявлена опухоль матки (рис. 1) с опухолевым тромбом, который распространялся по маточным, внутренним подвздошным венам слева в общую подвздошную (рис. 2) и НПВ (рис. 3, 4), достигал правых отделов сердца (рис. 5). Также опухолевый тромб распространялся на правую и левую легочные артерии до сегментарных ветвей (рис. 6).

Оперирована 12 февраля 2020 г. Выполнена срединная стернолапаротомия. При ревизии органов малого таза и брюшной полости обнаружено следующее: тело матки увеличено и соответствует 18 нед беременности, придатки с обеих сторон не изменены. Опухолевые тромботические массы через вены параметрия проникают в левую внутреннюю подвздошную вену и распространяются в просвет общей подвздошной вены с обеих сторон и НПВ. Выполнена экстирпация матки с придатками. Левая внутренняя подвздошная вена пересечена в зоне слияния с наружной подвздошной веной, стенка вены ушита непрерывным швом. Внутренняя подвздошная вена резецирована на протяжении для профилактики дальнейшего возможного распространения лейомиоматоза в просвет НПВ. Мобилизованы правая доля печени, двенадцатиперстная кишка, правая половина ободочной кишки, мочеточники, яичниковые вены на всем протяжении. В просвете общих подвздошных вен, НПВ на всем протяжении определяются тромботические массы плотной консистенции, просветы вышеперечисленных вен значительно расширены.

Далее выделена НПВ, рассечена диафрагма, вскрыта полость перикарда. Взяты на турникет общие подвздошные и почечные вены, НПВ ниже и выше почечных вен, на уровне интраперикардального отдела. Выполнена гепаринизация. Канюлирован восходящий отдел аорты. Затянуты турникеты на НПВ, в условиях параллельного кровообращения по описанной ранее методике [4] вскрыто правое предсердие. Обнаружено, что опухолевый тромб подпаян к эндокарду правого предсердия в зоне устья НПВ. Острым путем опухолевый тромб мобилизован от эндокарда правого предсердия, выполнена экстракция головки тромба из правого желудочка (рис. 7).

Далее вскрыт просвет НПВ ниже печеночных вен, на этом уровне опухолевый тромб отсечен (рис. 8). Стенка правого предсердия и НПВ ушиты. По данным трансэзофагеальной эхокардиографии остаточных тромботических масс в полости правого предсердия, желудочка нет. Ниже затянут турникет на НПВ, выше турникета установлена венозная канюля.

После поперечного пережатия восходящей аорты и калиевой кардиopleгии гипотермия до 24,7 °С, произведен циркуляторный арест – 14 мин. В условиях искусственного кровообращения (ИК) и циркуляторного ареста вскрыт просвет легочного ствола. Опухолевый тромб подрастает к интима легочной артерии и распространяется до сегментарных артерий. Опухолевый тромб острым путем мобилизован и удален. Стенка легочного ствола ушита. Сняты зажим с аорты и турникет с верхней полых вен. Восстановлена сердечная деятельность.

Рис. 5. Компьютерная томограмма внутривенного лейомиоматоза: опухолевый тромб в правых камерах сердца

Fig. 5. Computed tomography scan of intravenous leiomyomatosis: tumor thrombus in the right heart chambers

Рис. 6. Компьютерная томограмма внутривенного лейомиоматоза: опухолевый тромб в легочных артериях

Fig. 6. Computed tomography scan of intravenous leiomyomatosis: tumor thrombus in the pulmonary arteries

Рис. 7. Этап удаления тромба из предсердия

Fig. 7. Stage of thrombus removal from the atrium

Рис. 8. Этап удаления тромба из супраренального отдела нижней полой вены

Fig. 8. Stage of thrombus removal from suprarenal segment of the inferior vena cava

Рис. 9. Макропрепарат: опухолевоизмененная матка с придатками и опухолевым тромбом из левой внутренней подвздошной вены

Fig. 9. Gross specimen: tumor-altered uterus with appendages and tumor thrombus extending from the left internal iliac vein

Рис. 10. Макропрепарат: фрагменты тромба из камер сердца и нижней полой вены

Fig. 10. Gross specimen: fragments of the thrombus from the heart chambers and inferior vena cava

Рис. 11. Макропрепарат: опухолевый тромб из легочного ствола

Fig. 11. Gross specimen: tumor thrombus from the pulmonary trunk

Далее начат этап тромбэктомии из супра- и инфраренального отделов НПВ. Затянуты турникеты на почечных венах, инфраренальном сегменте НПВ. Продольным разрезом вскрыт просвет ренального и инфраренального сегментов НПВ. Опухолевый тромб из НПВ, общих подвздошных вен удален. Стенка вены ушита непрерывным швом. Сняты турникеты с почечных вен, НПВ, восстановлен кровоток по НПВ.

При деканюляции восходящей аорты обнаружена гематома под адвентицией, далее установлено, что в стенке аорты под гематомой имеется дефект, ушить который не представлялось возможным. Выполнен повторный циркуляторный арест – 9 мин. Проведены резекция и протезирование восходящей части аорты выше уровня отхождения коронарных сосудов.

Длительность операции составила 9 ч, время использования аппарата ИК – 3 ч, объем кровопотери – 6 л.

Заключение морфолога. Макропрепарат представлен маткой с опухолевыми узлами, придатками матки (рис. 9), тромбом из сердца и НПВ, длина которого составила 28 см (рис. 10), и тромбом из легочного ствола (длина 7 см) (рис. 11).

Опухолевые узлы представлены скоплениями гладкомышечных клеток без заметного ядерного полиморфизма или с фокальным полиморфизмом, расположенными в гиалинизированной либо отечной строме. Митозы не определялись либо были единичными в препарате, без патологических форм. Опухолевые клетки формировали тяжи, распространяющиеся по просветам вен крупного и малого калибра и сливающиеся в узлы (рис. 12). Микроскопическая картина варьировала в пределах опухоли: участки типичной лейомиомы чередовались с полями гиалиноза, очагами клеточного строения. В стенке крупного венозного сосуда – опухолевый тромб, представленный веретенноклеточной опухолью пучкового строения, состоящей из клеток с вытянутыми овальными ядрами, участками миксоматоза и гиалиноза стромы, выраженными признаками кистообразования.

Иммуногистохимическое исследование с антителами к гладкомышечному актину (1A4), десмину (D33), кальдесмону (h-CD), CD99 (12E7), Ki-67 (MIB1), CD10 (56C6), кальретину (DAK-Calret1) проводилось по стандартной методике с использованием системы визуализации EnVisionFlex (Dako) на автостейнере Avtosteiner Link48 (Dako). При этом в опухолевых клетках была выявлена экспрессия десмина, гладкомышечного актина, кальдесмона, Ki-67 – 1%.

Окончательный клинический диагноз: лейомиома матки, внутривенный лейомиоматоз подвздошных вен, НПВ, правого предсердия и желудочка. Опухолевый тромб в легочном стволе, левой легочной артерии и ее ветвях.

Рис. 12. Внутривенный лейомиоматоз: микропрепарат. Опухолевый тромб в просвете вены, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (рисунок предоставлен профессором Ю.Ю. Андреевой)

Fig. 12. Intravenous leiomyomatosis: micropreparation. Tumor thrombus in the lumen of the vein, stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$ (the figure is provided by Professor Yu.Yu. Andreeva)

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Больная выписана домой в удовлетворительном состоянии на 21-е сутки. На следующем этапе лечения проводилась гормонотерапия летрозолом по 2,5 мг ежедневно. При контрольном обследовании в сентябре 2020 г. данных за рецидив заболевания не выявлено.

Обсуждение

Как уже упоминалось выше, пациентки с интракардиальным ВВЛ представляют особую сложную группу больных, требующих мультидисциплинарного подхода при планировании и выполнении хирургического лечения. Описаны одномоментные и двухэтапные хирургические вмешательства. Двухэтапные операции включают раздельное удаление внутриабдоминальной и интракардиальной части опухолевого тромба, при этом интервал между этапами может варьировать от 7 дней до 2 лет. Одномоментные вмешательства могут быть выполнены из комбинированного (лапаротомного и стернотомного доступов) [5] или из изолированного лапаротомного доступа посредством диафрагмотомии [6]. Нередко операции проводятся в условиях ИК [7], однако описаны наблюдения успешного удаления опухолевого тромба, в том числе с интракардиальным распространением, без применения аппаратов ИК [4–6].

Редкость патологии в комбинации со сложностью локализации опухоли при интракардиальном ВВЛ, а также отсутствие единых стандартов хирургической тактики приводят к тому, что в каждом случае решение принимается индивидуально.

Литература

1. Kurman R.J., Hedrick E.L., Ronnett B.M. (eds). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 7th ed. Springer, 2019. 1508 p.
2. Mandelbaum I., Pauletto F.J., Nasser W.K. Resection of a leiomyoma of the inferior vena cava that pro-

Однако несмотря на индивидуальный подход, на наш взгляд, можно выделить несколько основных моментов тромбэктомии: 1) выбор доступа; 2) выбор варианта ИК; 3) техника тромбэктомии. По нашему мнению, основополагающим фактором, влияющим на тактику хирургического лечения, является проксимальная граница опухолевого тромба. Сформулированные рекомендации основаны на подробном анализе проведенного хирургического лечения в группе интракардиального ВВЛ ($n=19$). Важно отметить, что в случае тромбэктомии из изолированного лапаротомного доступа в операционной необходимо иметь все необходимое для расширения объема операции до стернотомии.

Заключение

В обсуждаемом случае мы применили два варианта ИК: параллельное кровообращение и полное ИК. Использование параллельного ИК на этапе тромбэктомии из правого предсердия и желудочка позволило сократить время циркуляторного ареста, который необходим для тромбэктомии из легочного ствола. Также удаление опухолевого тромба в 2 этапа, над и под кавальными воротами печени, позволяет выполнить второй этап после восстановления портального кровотока по печени в более безопасных и благоприятных для пациента условиях.

На сегодняшний день в мире не существует клинических рекомендаций по ведению этой категории больных. На примере конкретной пациентки рассмотрены вопросы диагностики, тактики ведения и наблюдения подобных больных, а также возможности и этапы хирургического лечения.

duced tricuspid valvular obstruction // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1974. Vol. 67, N 4. P. 561–567.

3. Iverson L.I., Lee J., Drew D. et al. Intravenous leiomyomatosis with cardiac extension // Tex. Heart Inst. J. 1983. Vol. 10, N 3. P. 275–278.

4. Стилиди И.С., Паяниди Ю.Г., Бохан В.Ю., Захарова Т.И., Жордания К.И. Внутривенный лейомиоматоз (клиническое наблюдение) // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 47–50.

5. Li B., Chen X., Chu Y.D. et al. Intracardiac leiomyomatosis: a comprehensive analysis of 194 cases // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013. Vol. 17, N 1. P. 132–138. DOI: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt117>

6. Clay T.D., Dimitriou J., McNally O.M. et al. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension – a review of diagnosis and management with an illustrative case // *Surg. Oncol.* 2013. Vol. 22, N 3. P. e44–e52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.03.004>

7. Ma G., Miao Q., Liu X. et al. Different surgical strategies of patients with intravenous leiomyomatosis // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, N 37. Article ID e4902. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004902>

References

1. Kurman R.J., Hedrick E.L., Ronnett B.M. (eds). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 7th ed. Springer, 2019. 1508 p.

2. Mandelbaum I., Pauletto F.J., Nasser W.K. Resection of a leiomyoma of the inferior vena cava that produced tricuspid valvular obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974; 67 (4): 561–7.

3. Iverson L.I., Lee J., Drew D., et al. Intravenous leiomyomatosis with cardiac extension. *Tex Heart Inst J.* 1983; 10 (3): 275–8.

4. Stilidi I.S., Payanidi Yu.G., Bokhyan V.Yu., Zakharova T.I., Zhordania K.I. Intravenous leiomyomatosis (description of a case). *Onkoginekologiya [Oncogynecology]*. 2012; (1): 47–50. (in Russian)

5. Li B., Chen X., Chu Y.D., et al. Intracardiac leiomyomatosis: a comprehensive analysis of 194 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 17 (1): 132–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt117>

6. Clay T.D., Dimitriou J., McNally O.M., et al. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension – a review of diagnosis and management with an illustrative case. *Surg Oncol.* 2013; 22 (3): e44–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.03.004>

7. Ma G., Miao Q., Liu X., et al. Different surgical strategies of patients with intravenous leiomyomatosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (37): e4902. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004902>