

УДК 618.19-006.6-089-07:615.849.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-2-10-13



Современные тенденции маркировки ложа опухоли для проведения лучевой терапии после органосохраняющих операций при раке молочной железы

А.А. Пасечник¹, В.И. Апанасевич¹, Е.К. Папынов³, О.О. Шичалин³, О.А. Аргишев², К.В. Стегний², В.И. Невожай¹, Е.П. Костив¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия

³ Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Для локального контроля после органосохраняющих операций при раке молочной железы неотъемлемым компонентом лечения является лучевая терапия. Для уменьшения повреждения окружающих тканей используются современные режимы интенсивной модулированной лучевой терапии и объемной модулированной дуговой терапии. Эти методики дополняют послеоперационная разметка полости раны рентгеноконтрастными клипсами и планирование по визуализируемому объему послеоперационной серомы. Существующие методы визуализации объема послеоперационной раны недостаточно точны, что диктует необходимость их дальнейшего совершенствования.

Ключевые слова: органосохранное хирургическое лечение, рак молочной железы, предлучевая разметка, лучевая терапия

Поступила в редакцию: 25.01.24. Получена после доработки: 12.02.24, 20.02.24, 26.02.24. Принята к публикации: 30.05.24

Для цитирования: Пасечник А.А., Апанасевич В.И., Папынов Е.К., Шичалин О.О., Аргишев О.А., Стегний К.В., Невожай В.И., Костив Е.П. Современные тенденции маркировки ложа опухоли для проведения лучевой терапии после органосохраняющих операций при раке молочной железы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;2:10–13. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-10-13

Для корреспонденции: Пасечник Андрей Александрович – аспирант института хирургии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690033, г. Владивосток, ул. Гамарника, 10, кв. 21); ORCID: 0009-0006-4245-7334; тел.: +7 (966) 293-95-52, e-mail: pasechnik1976@gmail.com

Current trends in marking the tumor bed for radiation therapy after breast-conserving surgery for breast cancer

A.A. Pasechnik¹, V.I. Apanasevich¹, E.K. Papynov³, O.O. Shichalin³, O.A. Argishev², K.V. Stegnyy², V.I. Nevozhay¹, E.P. Kostiv¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia; ² Primorsky Regional Oncology Center, Vladivostok, Russia; ³ Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

For local control after breast-conserving surgery for breast cancer, radiation therapy is an integral component of treatment. To reduce damage to the surrounding tissues, both modern modes of intensive modulated radiation therapy (IMRT) and volumetric modulated arc therapy (VMAT), as well as postoperative marking of the wound cavity with radiopaque clips or planning according to the visualized volume of postoperative seroma, are used. Existing methods for visualizing the volume of a postoperative wound are not sufficiently accurate, which dictates the need for their further improvement.

Keywords: organ-preserving surgical treatment, breast cancer, pre-radiation marking, radiation therapy

Received 25 January 2024; Revised 12, 20, 26 February 2024; Accepted 30 May 2024

For citation: Pasechnik A.A., Apanasevich V.I., Papynov E.K., Shichalin O.O., Argishev O.A., Stegnyy K.V., Nevozhay V.I., Kostiv E.P. Current trends in marking the tumor bed for radiation therapy after breast-conserving surgery for breast cancer. *Pacific Medical Journal*. 2024;2:10–13. doi: 10.34215/1609-1175-2024-2-10-13

Corresponding author: Andrey A. Pasechnik, postgraduate student of the Pacific State Medical University, Institute of Surgery (10, apt. 21, Gamarnika st., 690033, Vladivostok, Russia); ORCID: 0009-0006-4245-7334; tel.: +7 (966) 293-95-52, e-mail: pasechnik1976@gmail.com

Рак молочной железы (РМЖ) прочно занимает лидирующее положение среди злокачественных новообразований в женской популяции [1]. В последние десятилетия в связи с выявлением ранних стадий заболевания и пониманием биологии патологического процесса органосохраняющие операции заняли значимую позицию как операции выбора [2].

Современные методики лечения РМЖ позволяют провести органосохраняющие операции, не подвергая пациенток риску психической травмы [3]. Как правило, операции по поводу РМЖ проводятся у женщин зрелого возраста в 4–5-й декаде жизни, когда внешний вид органа уже не соответствует общепринятым критериям эстетики вследствие мастоптоза, гипертрофии

и жировой инволюции железистой ткани. В связи с этим широкое распространение в современном лечении РМЖ получила радикальная резекция с улучшением вида молочных желез. Пациентки, перенесшие данный вид вмешательства, сообщали о более высоком удовлетворении внешним видом органа и качестве сексуальной жизни, чем пациентки после мастэктомии с реконструкцией [4]. Однако при таких операциях производится значительное перемещение тканей железы с последующей деформацией послеоперационной раны. Это создает трудности при планировании лучевой терапии как части комплексного или комбинированного лечения [5].

Проблема органосохраняющих операций заключается в возможности сохранения жизнеспособных опухолевых клеток на границах послеоперационной раны даже при негативных краях [6]. Для полной эрадикации опухолевых клеток предложена адъювантная лучевая терапия с дополнительным облучением ложа опухоли (буст). Большинство местных рецидивов РМЖ происходит проксимальнее исходного места первичного рака, что позволяет осуществлять доставку дополнительной дозы ионизирующего излучения на ткань молочной железы, содержащую исходный первичный рак (так называемая «стимуляция») [7].

Современным методом, обеспечивающим локальный контроль опухолевого роста, является использование протоколов интенсивной модулированной лучевой терапии (ИМЛТ) и объемной модулированной дуговой терапии (ОМДТ) [8]. В ИМЛТ используется компьютерное управление интенсивностью лучевого пучка для точного облучения опухоли, минимизируя при этом повреждение окружающих здоровых тканей [9, 10].

Гибридная ИМЛТ (Г-ИМЛТ) представляет собой вариант интенсивной модулированной лучевой терапии, который комбинирует различные техники лучевой терапии для оптимизации облучения опухоли и минимизации повреждения окружающих здоровых тканей [11, 12].

К варианту современных методик лучевой терапии относится также режим гибридной объемной модулированной дуговой терапии (Г-ОМДТ), которая комбинирует технику объемной модуляции интенсивности с другими методами для оптимизации облучения опухоли и снижения воздействия на здоровые ткани. Результаты подтвердили, что Г-ИМЛТ может обеспечить лучшее целевое качество и сохранение органов риска для лучевой терапии ранней стадии РМЖ [13].

Хотя положительный эффект послеоперационной лучевой терапии РМЖ хорошо документирован, это лечение может быть связано с рядом осложнений, влияющих на качество и продолжительность жизни пациентов. К числу серьезных долгосрочных последствий облучения относятся поражение сердца и легких, лимфедема, плечевая плексопатия, нарушение подвижности плеч и вторичные злокачественные новообразования. Риск этих осложнений особенно высок при конвекциональной терапии [14, 15, 16].

Чтобы избежать или уменьшить число осложнений лучевой терапии РМЖ, предлагаются методики для более точного определения локализации буста с помощью рентгеноконтрастных клипс [17, 18, 19]. Роль хирургических клипс как маркеров полости ложа опухоли для повышения направленности лучевой терапии после онкопластической хирургии недостаточно изучена. Остается также открытым вопрос об оптимальном количестве хирургических клипс и возможности их размещения для редукции очертаний полостей ложа опухоли. Так, M. Riina и соавт. [20] предлагают устанавливать до четырех клипс по краям ложа опухоли. Другие авторы указывают, что использование пяти клипс дает более точный результат с вариантом маркировки четыре по краям и одна в центре ложа опухоли [21]. Однако эта методика, основанная на точном определении границ ложа опухоли, после онкопластических операций на молочной железе с помощью клипирования ставится под сомнение [22, 23]. Считается, что методика основана на сложном перемещении и деформации ткани молочной железы с вовлечением ложа опухоли и хирургические клипсы сами по себе не являются надежными рентгенологическими заменителями локализации ложа опухоли [24, 25].

Вместе с планированием лучевой терапии «по клипсам» имеются работы, где планирование производится по послеоперационной сероме, однако этот метод также не дает достаточной точности. Особенно большой разброс верификации объема ложа опухоли получен у пациентов с избыточной массой тела [24, 26]. К тому же при лечении РМЖ объем серомы значительно меняется и может исчезнуть ранее допустимых для лучевой терапии сроков.

Совершенно новый подход демонстрирует работа M. Cross и соавт. [27]. Авторы использовали для более точного определения ложа опухоли трехмерный биоабсорбируемый маркер. Последний дает возможность применять более щадящие и эффективные схемы лучевой терапии по сравнению с традиционными и получить минимум осложнений. Этот метод заслуживает пристального анализа, так как благодаря ему можно на компьютерной томограмме получить объемное изображение полости послеоперационной раны.

За последние годы резко возросло использование гистроскопических клипс, обнаруживаемых сонографически, особенно у пациентов, которые проходят неoadъювантную химиотерапию. M. Carmon и соавт. [28] исследовали 124 образца рака молочной железы, в которых было задокументировано применение данных маркеров, и проанализировали внешний вид места клипсы в этих тканях. В большинстве образцов участок клипирования имел специфический вид псевдокисты, выстланной слоями эпителиоидных гистиоцитов, иногда с псевдопапиллярными образованиями и минимальным фиброзом.

Ряд авторов, проведя анализ планов лучевой терапии, предлагают проводить разметку полей облучения, объединяя в единое целое клинический

послеоперационный рубец и маркировку дна ложа опухоли металлическими клипсами [29, 30]. Этот подход повышает эффективность лучевой терапии при минимизации осложнений со стороны здоровых тканей [31].

В связи с развитием компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) возникает вопрос о применении их в предлучевой разметке и маркировке объема и ложа опухоли. Сравнительное исследование этих показателей показывает, что использование КТ в сочетании с клипированием стенок раны гораздо эффективней МРТ [32, 33]. Таким образом, для корректного локального контроля за болезнью и уменьшения осложнений со стороны критических органов наметились два взаимодополняющих пути использования современных методов лучевой терапии: различные варианты ИМЛТ и ОМДТ, основывающиеся на прецизионном планировании, и с другой стороны, методы точного определения ложа опухоли после органосохраняющей операции. Для определения целевого объема обычно используются хирургически установленные в стенках послеоперационной раны клипсы или сформировавшуюся послеоперационную серому. Эти методы дают высокую степень неопределенности и изменчивости, что, в свою очередь, приводит к неточности лучевой терапии и повреждению рядом лежащих органов. Это обстоятельство является существенным стимулом для совершенствования методов интраоперационной разметки при планировании дальнейшей лучевой терапии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция исследования – АВИ

Сбор материала – ПАА, ШОО

Анализ данных – ПЕК, КЕП, АОА

Редактирование статьи – НВИ, СКВ

Литература / References

- Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022;95(1130):20211033. doi: 10.1259/bjr.20211033
- Schrodi S, Braisch U, Schenkirsch G, Maisel T, Petsch S, Hölzel D, Klinkhammer-Schalke M, Mäder U, Schuller L, Heywang-Köbrunner SH, Meyer M, Engel J. Veränderungen der therapie des marmakarzinoms in Bayern seit einföhrung des marmografie-screenings. Eine analyse bayerischer krebsregisterdaten der Jahre 2000 bis 2008. [Changes in therapy for breast cancer patients as a result of mammography screening. An analysis of Bavarian cancer registry data from 2000 to 2008]. *Gesundheitswesen*. 2013;75(10):632–42. doi: 10.1055/s-0032-1331732
- van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, Poortmans P, Strobbe LJA, Siesling S. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1158–70. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30067-5
- Casaubon JT, Kuehn RB, Pesek SE, Raker CA, Edmonson DA, Stuckey A, Gass JS. Breast-specific sensuality and appearance satisfaction: comparison of breast-conserving surgery and nipple-sparing Mastectomy. *J Am Coll Surg*. 2020;230(6):990–8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.02.048
- Ding Y, Li J, Wang W, Wang S, Wang J, Ma Z. [Comparison of the volume and localization of internal gross target volume and planning target volume delineated by clips and seroma based on 4D-CT scan for external-beam partial breast irradiation after breast conserving surgery]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2014;36(10):766–70 [Chinese].
- Meattini I, Lambertini M, Desideri I, De Caluwé A, Kaidar-Person O, Livi L. Radiation therapy for young women with early breast cancer: Current state of the art. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;137:143–53. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.02.014
- Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):532–45. doi: 10.1080/02841860310014444
- Balaji K, Subramanian B, Yadav P, Anu Radha C, Ramasubramanian V. Radiation therapy for breast cancer: Literature review. *Med Dosim*. 2016;41(3):253–7. doi: 10.1016/j.meddos.2016.06.005
- Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, Bonomo P, Greto D, Mangoni M, Scoccianti S, Lucidi S, Paoletti L, Fambrini M, Bernini M, Sanchez L, Orzalessi L, Nori J, Bianchi S, Pallotta S, Livi L. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4175–83. doi: 10.1200/JCO.20.00650
- White JR, Meyer JL. Intensity-modulated radiotherapy for breast cancer: advances in whole and partial breast treatment. *Front Radiat Ther Oncol*. 2011;43:292–314. doi: 10.1159/000322461
- Karaca S. The use of Hybrid Techniques in Whole-Breast Radiotherapy: A Systematic Review. *Technol Cancer Res Treat*. 2022;21:15330338221143937. doi: 10.1177/15330338221143937
- Mayo CS, Urie MM, Fitzgerald TJ. Hybrid IMRT plans-concurrently treating conventional and IMRT beams for improved breast irradiation and reduced planning time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(3):922–32. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.10.033
- Bi S, Zhu R, Dai Z. Dosimetric and radiobiological comparison of simultaneous integrated boost radiotherapy for early stage right side breast cancer between three techniques: IMRT, hybrid IMRT and hybrid VMAT. *Radiat Oncol*. 2022;17(1):60. doi: 10.1186/s13014-022-02009-2
- Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of breast-cancer radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(3):229–35. doi: 10.1016/j.clon.2005.11.004
- Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Kumazawa R, Ohbe H, Matsui H, Fushimi K, Ogita M, Tanabe M, Seto Y, Yasunaga H. Interstitial lung disorders following postoperative radiotherapy with concurrent or sequential hormonal therapy for breast cancer: a nationwide database study in Japan. *Breast Cancer*. 2022;29(4):688–97. doi: 10.1007/s12282-022-01346-0
- Quintero-Martinez JA, Cordova-Madera SN, Villarraga HR. Radiation-induced heart disease. *J Clin Med*. 2021;11(1):146. doi: 10.3390/jcm11010146
- La Rocca E, Lici V, Giandini T, Bonfantini F, Frasca S, Dispinziri M, Gennaro M, S DC, Di Cosimo S, Lozza L, Pignoli E, Valdagni R, De Santis MC. Interobserver variability (between radiation oncologist and radiation therapist) in tumor bed contouring after breast-conserving surgery. *Tumori*. 2019;105(3):210–5. doi: 10.1177/0300891619839288
- Furet E, Peurien D, Fournier-Bidoz N, Servois V, Reyat F, Fourquet A, Rouzier R, Kirova YM. Plastic surgery for breast conservation therapy: how to define the volume of the tumor bed for the boost? *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):830–4. doi: 10.1016/j.ejso.2014.03.009

19. Hunter MA, McFall TA, Hehr KA. Breast-conserving surgery for primary breast cancer: necessity for surgical clips to define the tumor bed for radiation planning. *Radiology*. 1996;200:281–2.
20. Riina MD, Rashad R, Cohen S, Brownlee Z, Sioshansi S, Hepel J, Chatterjee A, Huber KE. The effectiveness of intraoperative clip placement in improving radiation therapy boost targeting after oncoplastic surgery. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10(5):e348–e356. doi: 10.1016/j.prro.2019.12.005
21. Wang W, Li J, Xing J, Xu M, Shao Q, Fan T, Guo B, Liu S. Analysis of the variability among radiation oncologists in delineation of the postsurgical tumor bed based on 4D-CT. *Oncotarget*. 2016;7(43):70516–23. doi: 10.18632/oncotarget.12044
22. Aldosary G, Caudrelier JM, Arnaout A, Chang L, Tse T, Foottit C, Song J, Belec J, Vandervoort E. Can we rely on surgical clips placed during oncoplastic breast surgery to accurately delineate the tumor bed for targeted breast radiotherapy? *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(2):343–52. doi: 10.1007/s10549-020-06086-3
23. Corrao G, Rojas DP, Ciardo D, Fanetti G, Dicuonzo S, Mantovani M, Gerardi MA, Dell'Acqua V, Morra A, Fodor C, Galimberti VE, Veronesi P, Cattani F, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA, Leonardi MC. Intra- and inter-observer variability in breast tumor bed contouring and the controversial role of surgical clips. *Med Oncol*. 2019;36(6):51. doi: 10.1007/s12032-019-1273-1
24. Sharma R, Spierer M, Mutyala S, Thawani N, Cohen HW, Hong L, Garg MK, Kalnicki S. Change in seroma volume during whole-breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(1):89–93. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.037
25. Sung S, Lee JH, Lee JH, Kim SH, Kwak YK, Lee SW, Jeon YW, Suh YJ. Displacement of surgical clips during postoperative radiotherapy in breast cancer patients who received breast-conserving surgery. *J Breast Cancer*. 2016;19:417–22.
26. Guo B, Li J, Wang W, Li F, Guo Y, Li Y, Liu T. Dosimetric impact of tumor bed delineation variability based on 4DCT scan for external-beam partial breast irradiation. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21579–85.
27. Cross MJ, Lebovic GS, Ross J, Jones S, Smith A, Harms S. Impact of a Novel Bioabsorbable Implant on Radiation Treatment Planning for Breast Cancer. *World J Surg*. 2017;41(2):464–71. doi: 10.1007/s00268-016-3711-y
28. Carmon M, Zilber S, Gekhtman D, Olsha O, Hadar T, Golomb E. Hygroscopic sonographically detectable clips form characteristic breast and lymph node pseudocysts. *Mod Pathol*. 2018;31(1):62–7. doi: 10.1038/modpathol.2017.96
29. Lee R, Chung E, Lee J, Suh H. Evaluation of electron boost fields based on surgical clips and operative scars in definitive breast irradiation. *J Korean Soc TherRadiol Oncol*. 2005;23:236–42.
30. Bedwinek J. Breast conserving surgery and irradiation: the importance of demarcating the excision cavity with surgical clips. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26:675–9.
31. Harrington KJ, Harrison M, Bayle P, Evans K, Dunn PA, Lambert HE, Saidan Z, Lynn J, Stewart JS. Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34:579–84.
32. Kirby AM, Yarnold JR, Evans PM, Morgan VA, Schmidt MA, Scurr ED, desouza NM. Tumor bed delineation for partial breast and breast boost radiotherapy planned in the prone position: what does MRI add to X-ray CT localization of titanium clips placed in the excision cavity wall? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):1276–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.028
33. Goldberg H, Prosnitz RG, Olson JA, Marks LB. Definition of postlumpectomy tumor bed for radiotherapy boost field planning: CT versus surgical clips. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:209–13.