

И.А. Акулова, С.Н. Новиков, Ж.В. Брянцева, П.В. Криворотько, С.В. Канаев

Дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии при раке молочной железы

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель исследования. Оптимизация методики дополнительного облучения ложа удаленной опухоли с помощью высокодозной брахитерапии (ВДБТ) источниками высокой мощности дозы при раке молочной железы.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 28 пациенток с диагнозом рак молочной железы. Всем пациенткам после хирургического лечения и курса дистанционной лучевой терапии проведено дополнительное облучение ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ. Выполнена оценка протоколов операции, данных патоморфологического заключения, а также, на основании пред- и послеоперационных КТ-изображений проведено формирование полей облучения для проведения ВДБТ.

Результаты. После проведения деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ изображений 28 пациенток, выявлено, что у 18 женщин (64,3% случаев) расположение внутритканевых маркеров и первичного опухолевого очага топографически частично не соответствует, что может послужить причиной неправильного формирования границ облучения. В 35,7% случаев рентгенконтрастные маркеры находились на грудной стенке (на большой грудной мышце) при расположении первичной опухоли в тканях молочной железы. В 25% случаев маркеры находились краниальнее или каудальнее топографии первичного опухолевого очага. В 3,6% случаев возникла миграция меток. В 35,7% случаев топография первичного опухолевого узла и меток полностью совпала.

Выводы. Использование деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений является более простым методом, позволяющим определить топографию ложа удаленной опухоли, что в дальнейшем приводит к более точному формированию клинического объема облучения.

Ключевые слова: рак молочной железы, высокодозная брахитерапия

Введение

Проведение органосохраняющих операций с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), в настоящее время, рассматривается в качестве стандартного метода лечения раннего рака молочной железы (РМЖ) [1, 2]. Bartelink Н. и соавт. [3, 4] было показано, что подведение дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли («boost») достоверно снижает частоту местных рецидивов заболевания. Целесообразность подведения дополнительной дозы к ложу удаленной опухоли подтверждается тем фактом, что 67–100% всех локальных рецидивов возникают вблизи ложа удаленной опухоли [5]. В настоящее время существует несколько методов подведения дополнительной дозы облучения на ложе удаленной опухоли молочной железы. Чаще всего с этой целью используют дистанционное облучение (ДЛТ) с помощью фотонов или электронов, а также, внутритканевую лучевую терапию источниками высокой мощности дозы (ВДБТ) [6]. Использование ВДБТ в качестве метода дополнительного облучения ложа опухоли имеет ряд преимуществ, так как позволяет подвести тумороцидную дозу даже при глубоком расположении мишени, при этом существенно снижая лучевую нагрузку на окружающие здоровые ткани [7].

Стандартная процедура подготовки к подведению «boost» с помощью ВДБТ заключается в чрескожном введении игл-интрататов в область ложа удаленной опухоли под ультразвуковым контролем (УЗИ) или под контролем компьютерной томографии (КТ) [8]. В ряде случаев, после органосохраняющих операций при РМЖ в ложе удаленной опухоли формируется серома, которая легко может быть идентифицирована с помощью УЗИ. В случае так называемых «закрытых операций», хирург устанавливает от 4 до 6 рентгеноконтрастных маркеров в рану, помечая границы ложа удаленной опухоли, которые затем определяются с помощью КТ-навигации и служат мишенью для имплантации интрататов. После проведения подготовительного этапа, КТ-изображения импортируются

в систему планирования для формирования объема облучения. Традиционно, для подготовки лечения проводится оконтуривание ложа удаленной опухоли (GTV) с отступом от ее края 1–2 см (клинический объем мишени — CTV), а также органов риска [9].

В настоящее время в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова основным методом дополнительного облучения ложа опухоли является ВДБТ. На основании накопленного клинического опыта, нами был разработан новый, простой и более точный метод определения топографии ложа удаленной опухоли путем деформируемой (неригидной) регистрации КТ-изображений, полученных до и после хирургического лечения [10].

Материалы и методы

В представленное исследование было включено 28 пациенток с диагнозом рак молочной железы после хирургического лечения и курса дистанционной лучевой терапии с дополнительным облучением ложа удаленной опухоли с помощью ВДБТ. Перед проведением «boost» всем женщинам выполнялось стандартное обследование, включающее сбор анамнеза, а также данных лабораторных и инструментальных исследований. Проводилась оценка предоперационных КТ-изображений с целью определения топографии первичного опухолевого очага, изучался протокол

операции, в котором подробно описано количество и положение рентгенконтрастных маркеров относительно краев хирургической раны и ложа удаленной опухоли, а также, для определения возможных границ облучения, режимов фракционирования дозы и количества сеансов облучения, выполнялась оценка послеоперационного патоморфологического заключения, с описанием расстояния от краев резекции до края удаленной опухолевой ткани.

На этапе подготовки к процедуре ВДБТ проводится послеоперационное КТ-исследование для оценки топографии рентгенконтрастных маркеров, установленных хирургом во время операции. Далее пред- и послеоперационные КТ-изображения импортируются в систему планирования Eclipse (Varian), где проводится деформируемая (неригидная) регистрация пред- и послеоперационных КТ данных. Совмещение изображений проводится в соответствии с верхней, нижней, передней и боковыми поверхностями молочной железы и передней поверхностью грудной стенки. После завершения деформируемой регистрации пред- и послеоперационных изображений молочной железы выполняется оконтуривание опухолевого очага на предоперационных КТ изображениях, формируется первый клинический объем мишени (CTV1) (рис. 1). Затем, исходя из топографии внутритканевых меток, формируется второй клинический объем мишени (CTV2) (рис. 2). Радиотерапевт проводит оценку CTV1 и CTV2 относительно друг друга (рис. 3), и формирует третий суммарный объем мишени (CTV3) (рис. 4), путем суммирования CTV1 и CTV2. Далее формируется финальный клинический объем облучения (CTV-final) в соответствии с общепринятыми методиками определения отступа с учетом расстояния от края удаленной опухоли

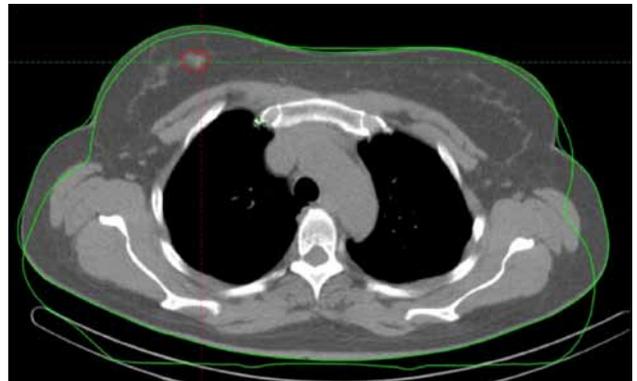
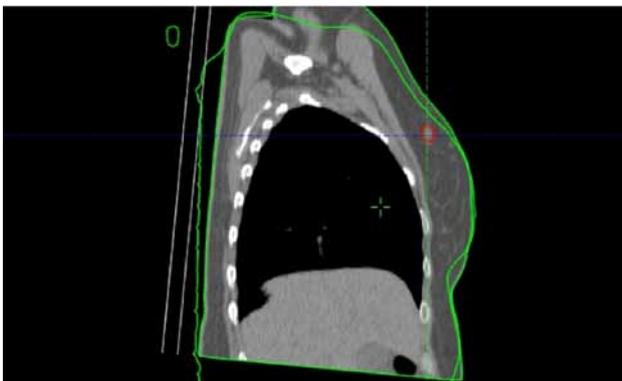


Рис. 1. Контуры клинического объема опухоли (CTV1) на предоперационных КТ изображениях

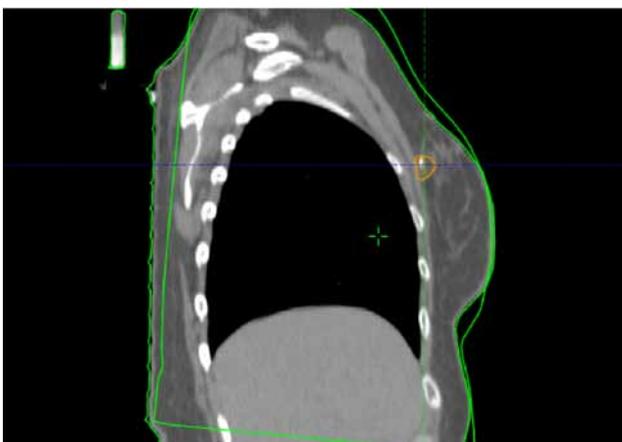


Рис. 2. Контуры клинического объема опухоли (CTV2), установленного на основании топографии маркеров, установленных во время операции и визуализированных на послеоперационных КТ изображениях

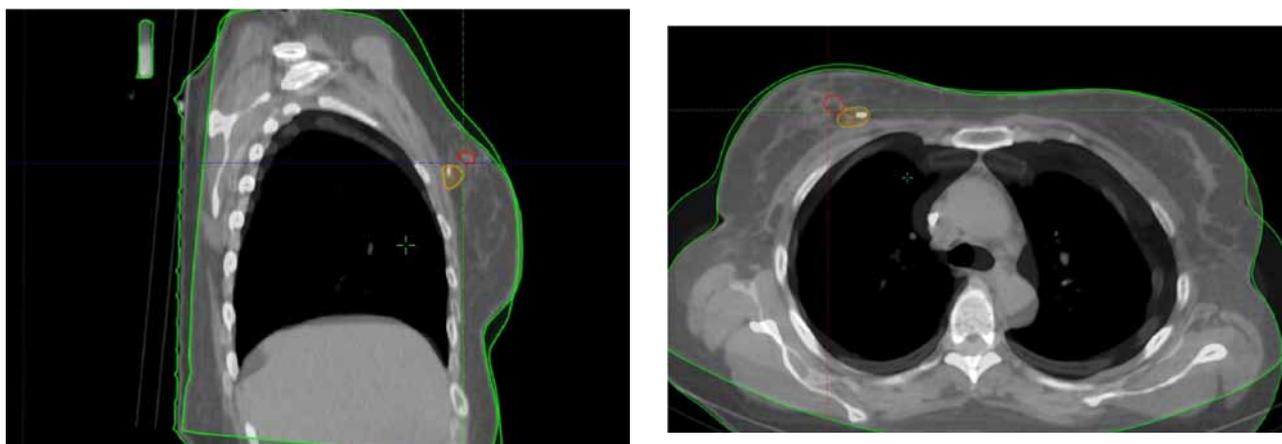


Рис. 3. Результат деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений

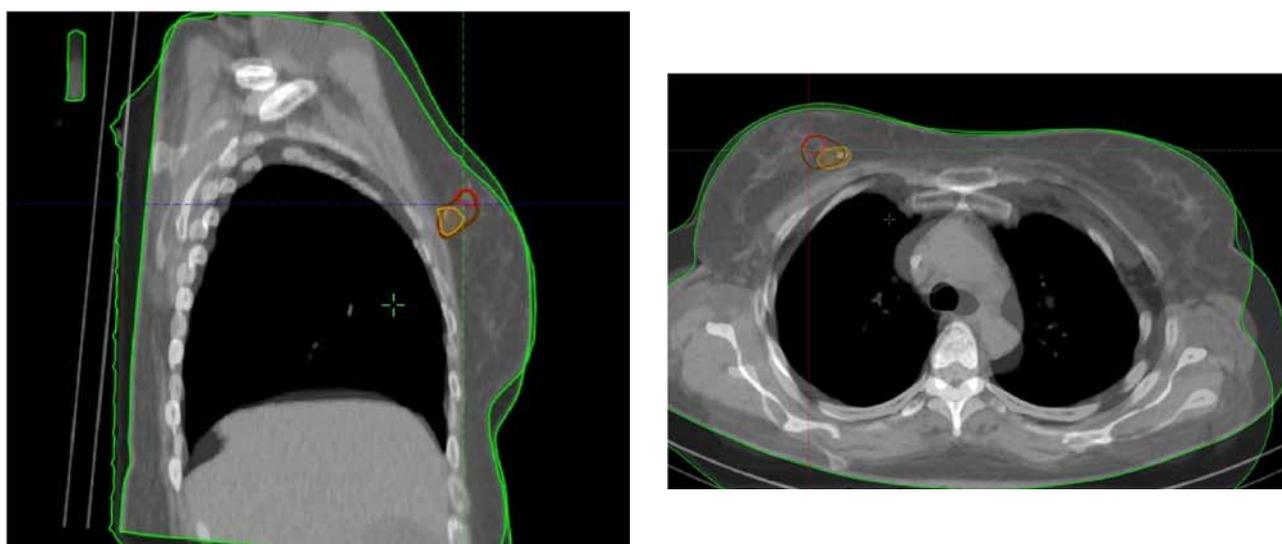


Рис. 4. Суммарный клинический объем облучения (CTV3), сформированный на основании CTV1 и CTV2

до края резекции. Как уже указывалось выше, в большинстве случаев локальные рецидивы возникают на расстоянии 1–2 см от края удаленной опухоли. В связи с этим, согласно существующим рекомендациям [11] формирование клинического объема облучения происходит путем отступа 2 см от края удаленной опухоли. Однако, с целью снижения объема облучаемых здоровых тканей молочной железы, а также снижения дозы на критические органы, некоторые авторы предлагают рассчитывать отступ для каждого края резекции индивидуально, с учетом патоморфологического заключения. Каждое значение расстояние от опухолевой ткани до хирургического края необходимо вычестить из 20 мм, и полученные результаты используются в качестве объема облучения ложа удаленной опухоли.

Процедура ВДБТ выполняется по стандартной методике, описанной нами ранее [12].

Результаты

Были проанализированы результаты лечения 28 пациенток с диагнозом рак молочной железы. Всем женщинам в процессе хирургического лечения были установлены рентгенконтрастные маркеры в проекции ложа удаленной опухоли в

количестве от 3 до 8 штук (среднее — 5). Была проведена оценка протоколов операции 28 пролеченных пациенток. У 23 женщин оперативное лечение проведено в объеме органосохраняющей операции с формированием простого линейного рубца, у двух пациенток операция выполнена через субмаммарный доступ, у одной — через параареолярный доступ, у одной — проведена операция по типу редукционной маммопластики, в одном случае выполнена операция в объеме органосохраняющей резекции с замещением тканей «Lisar» лоскутом. При изучении послеоперационного патоморфологического заключения выявлено, что 20 пациенток имели отрицательный край резекции (расстояние от опухолевой ткани до хирургического края резекции более 2 мм), 5 — имели близкий край резекции (расстояние от опухолевой ткани до хирургического края резекции менее 2 мм), у 2 женщин, по данным патоморфологического исследования, имелась карцинома *in situ* в крае резекции, у одной пациентки опухолевая строма и единичные опу-

холевые клетки выявлены в переднем крае резекции на протяжении 2,2 мм, что является показанием к ререзекции, но на консилиуме было принято решение о проведении дополнительного облучения ложа опухоли с помощью ВДБТ в суммарно-очаговой дозе 16 Гр. После проведения деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ изображений 28 пациенток, получивших лечение, выявлено, что у 18 женщин (64,3% случаев) расположение внутритканевых маркеров и первичного опухолевого очага топографически частично не соответствует, что может послужить причиной неправильного формирования границ облучения. Как правило, рентгенконтрастные маркеры находились на грудной стенке (на большой грудной мышце) (35,7% случаев) при расположении первичной опухоли в тканях молочной железы. В 25% случаев маркеры находились краниальнее

или каудальнее топографии первичного опухолевого очага. У одной пациентки (3,6%) две рентгенконтрастные метки находились на расстоянии около 1 см от основного маркированного ложа опухоли, что позволило предположить их миграцию (рис. 5). Важно отметить, что соответствие меток ложу опухоли не зависело от типа хирургической операции.

У 10 (35,7%) из 28 больных, включенных в исследование, топография полностью совпадала (рис. 6).

Обсуждение

Долгое время в онкологических учреждениях, в том числе в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, накожный рубец, остающийся после органосохраняющих оперативных вмешательств, рассматривался как суррогатный маркер ложа

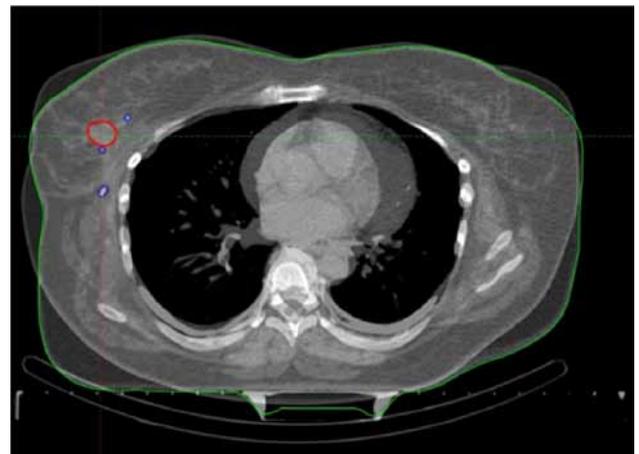
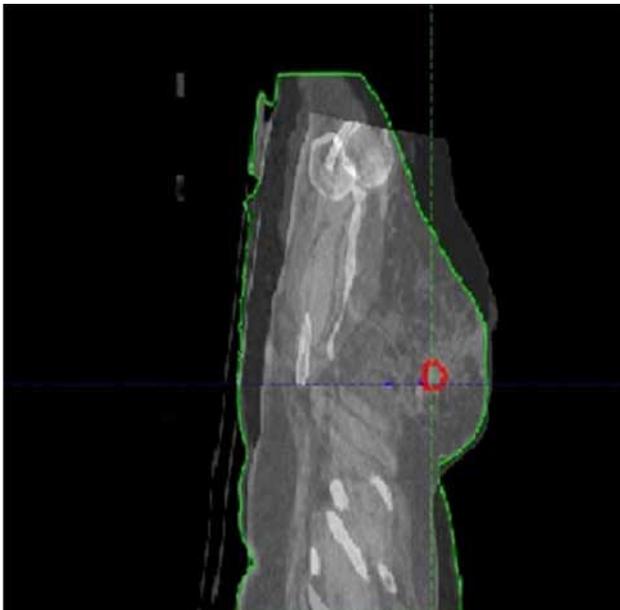


Рис. 5. Миграция внутритканевой метки во время операции

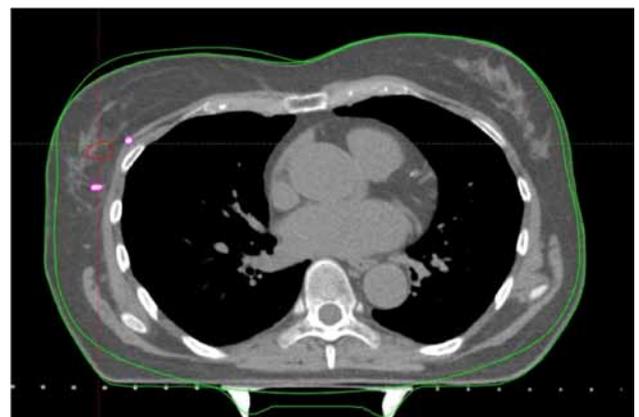


Рис. 6. Рентгенконтрастные метки, установленные в проекции первичного опухолевого очага

опухоли и именно он использовался для планирования облучения. В настоящее время доказано, что в большинстве случаев (71%), топография кожного послеоперационного рубца не отражает истинной топографии ложа опухоли [13]. Широкое внедрение в клиническую практику маркировки ложа удаленной опухоли позволило получать более точную информацию о расположении первичного опухолевого очага. Оптимальной считается установка меток в количестве от 4 до 6 штук, отмечающих стенки ложа опухоли (вентральную, дорзальную, краниальную, каудальную, латеральную и медиальную). Однако, использование только операционных маркеров в качестве источника информации о первичном расположении опухоли не всегда достаточно. Так как во время ряда хирургических вмешательств маркеры могут оказаться на расстоянии от ложа удаленной опухоли, наблюдаются технические погрешности в установке меток, а также возможна их случайная миграция.

В настоящее время важнейшим условием для правильного формирования объемов облучения является наличие следующей информации: предоперационные диагностические исследования опухоли (данные маммографии, КТ или МРТ-изображений), подробный хирургический протокол операции с описанием количества рентгенконтрастных меток и их расположения относительно краев послеоперационной раны, окончательное патоморфологическое заключение с описанием расстояния от опухолевого узла до хирургических краев резекции, так как именно на основании этой информации определяются отступы для создания окончательного объема облучения.

Согласно рекомендациям Европейского общества радиационных онкологов ESTRO, определение границ ложа удаленной опухоли осуществляется на основании предоперационных изображений опухоли (данные маммографических, УЗИ, МРТ или КТ-исследований). На указанных изображениях устанавливается относительное расстояние от центра опухоли до кожи и грудной стенки. Это расстояние определяет проекцию опухоли на полученных послеоперационных изображениях и позволяет установить ориентировочное расположение ложа удаленной опухоли по 4–6 точкам [14]. В дальнейшем, на основании данных патоморфологического исследования операционного материала, планируется клинический облучаемый объем ложа опухоли с учетом расстояния от края удаленного операционного препарата до края опухоли по 3 направлениям. Представленный ESTRO способ является простым и достаточно легко воспроизводимым, но он не позволяет точно установить соответствие между объемной локализаци-

ей первичной опухоли и объемной топографией ложа, установленной на основании рентгенконтрастных маркеров. Это создает условия для значительных погрешностей в определении объемов облучения.

Также была предложена методика определения клинического объема облучения с помощью регистрации предоперационных МРТ-изображений в положении пациентки лежа на животе с использованием специальных фиксирующих устройств, и послеоперационных КТ-изображений [15]. Сами авторы считают данный метод низкоинформативным в связи с различной укладкой пациентки во время проведения исследования.

Использование деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений является более простым методом, позволяющим определить топографию ложа удаленной опухоли на основании множества точек, отражающих 3D проекционное расположение первичного опухолевого очага, учитывая при этом послеоперационные изменения формы и размера молочной железы, что в дальнейшем приводит к более точному формированию клинического объема облучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // *N Engl J Med*. 2002;347:33–41.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // *N Engl J Med*. 2002;347:27–32.
3. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2015;16:47–56.
4. Kuerer HM, Julian TB, Strom EA et al. Accelerated partial breast irradiation after conservative surgery for breast cancer // *Ann. Surg*. 2004;239:338–51.
5. Sauer G, Strnad V, Kurzeder C et al. Partial Breast Irradiation after Breast-Conserving Surgery // *Strahlenther Onkol*. 2005;181:1–8.
6. Poortmans P, Bartelink H, Horiot J-C et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial // *Radiotherapy and Oncology*. 2004;72:25–33.
7. Канаев С.В., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В. и др. Сравнительный анализ возможностей внутритканевой брахитерапии источником высокой мощности дозы и облучения электронами при подведении дополнительной дозы облучения на ложе удаленной опухоли молочной железы // *Вопросы онкологии* 2018;64(3):303–309.

8. Strnad V, Major T, Polgar C et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost — GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations // *Radiotherapy and Oncology*. 2018;128:411–420.
9. Акулова И.А., Брянцева Ж.В., Новиков С.Н. и др. Сравнительный анализ дозиметрических планов послеоперационного облучения ложа опухоли при раке молочной железы с помощью 3D-конформной лучевой терапии и внутритканевой брахитерапии источником Ir192 высокой мощности дозы // *Медицинская физика*. 2020;85(1):67–74.
10. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Способ определения клинического объема ложа удаленной опухоли (CTV) с целью дополнительного облучения при раке молочной железы с помощью деформируемой (неригидной) регистрации пред- и послеоперационных КТ-изображений. Регистрационный № 2020137497.
11. Major T, Gutiérrez C, Guix B et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery // *Radiotherapy and Oncology*. 2016;118:199–204.
12. Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. Внутритканевая брахитерапия с высокой мощностью дозы ложа удаленной опухоли при сочетанной лучевой терапии больных раком молочной железы // *Медицинская физика*. 2017(3):34–40.
13. Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н. и др. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2019;2(4):26–35.
14. Strnad V, Hannoun-Levi J-M, Guinot J-L et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery // *Radiotherapy and Oncology*. 2015;115:342–348.
15. Ting Yu, Jian Bin Li, Wei Wang et al. A comparative study based on deformable image registration of the target

volumes for external-beam partial breast irradiation defined using preoperative prone magnetic resonance imaging and postoperative prone computed tomography imaging // *Radiotherapy and Oncology*. 2019;38:33–39.

Поступила в редакцию 28.05.2021 г.

*I.A. Akulova, S.N. Novikov, Zh.V. Briantseva,
P.V. Krivorotko, S.V. Kanaev*

Interstitial high dose rate brachytherapy boost in early-stage breast cancer: deformable image registration for defining target volume

N.N. Petrov National Medicine Research Center of oncology, St Petersburg, Russia

Purpose. Optimization of the technique of additional irradiation (boost) to the tumor bed using high-dose rate brachytherapy (HDRB) for breast cancer.

Material and Methods. The results of treatment of 28 patients with breast cancer were analyzed. After surgical treatment and a course of external radiation therapy, all patients underwent HDRB boost tumor bed. The assessment of the operation protocols, the data of the pathomorphological conclusion were carried out, and on the basis of pre- and postoperative CT images, gross tumor volume (GTV) to the tumor bed was created for HDRB.

Results. After deformable (nonrigid) registration of pre- and postoperative CT images of 28 patients, it was revealed that in 18 women (64.3% of cases) the location of interstitial markers and the primary tumor lesion does not match topographically, which can cause incorrect formation of GTV. In 35.7% of cases, radiopaque markers were located on the chest wall (on the pectoralis major muscle) when the primary tumor was located in the breast tissue. In 25% of cases, the markers were located cranial or caudal to the topography of the primary tumor lesion. Markers migration occurred in 3.6% of cases. In 35.7% of cases, the topography of the primary tumor node and markers completely coincided.

Conclusions. The use of deformable (non-rigid) registration of pre- and postoperative CT images is a simple method to determine the topography of the removed tumor bed, which subsequently leads to a more accurate delineation of the GTV and the clinical volume of irradiation.

Key words: breast cancer, high-dose brachytherapy