

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-81-87>

Установка пред- и интраоперационных навигационных маркеров опухоли для лучевой терапии при операциях на молочной железе (обзор литературы)

А.Ж. Абдрахманова^{1, 2}, Н.С. Хван¹, Т.Г. Гончарова¹, Ш.С. Султансейтов¹, А.Б. Байжигитов¹,
А.Я. Тогузбаева¹, Э.С. Каженова¹, А.А. Хожаев², Д.Е. Айманова¹

¹Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии; Республика Казахстан, 050000 Алматы, проспект Абая, 91;

²Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова; Республика Казахстан, 050000 Алматы, ул. Толе би, 94

Контакты: Татьяна Георгиевна Гончарова goncharova.2004@mail.ru

Ежегодно в Республике Казахстан диагностируется более 5 тыс. новых случаев рака молочной железы, более 40 % женщин получают лечение с помощью органосохраняющей операции на молочной железе, после которой проводится лучевая терапия для снижения риска местных рецидивов. Более 70 % рецидивов рака груди возникают в области ложа первичной опухоли. Предотвращение рецидивов после радикальных операций зависит от лучевой терапии, целенаправленная локальность которой имеет решающее значение для эффективности. Отсутствие стандартных методов для определения точной локализации краев опухоли усложняет эту проблему. При планировании радиотерапии задача радиационных онкологов заключается в точном определении ложа опухоли. Для составления списка соответствующих статей для анализа был использован поиск по ключевым словам на платформах баз данных PubMed, eLibrary.

В настоящее время распространенной практикой для локализации опухолевой полости при радикальных операциях на молочной железе является применение титановых хирургических клипс. Движение тканей и образование послеоперационных сером, особенно при аномальном скоплении жидкости, может негативно влиять на расположение хирургических клипс в опухолевой полости. Так как хирургические клипсы предназначены для гемостаза, их использование для маркировки границ опухолевого ложа может вызвать путаницу. Существуют альтернативные методы, которые позволяют более точно определять края опухолевой полости, но каждый из них имеет свои особенности, связанные с практичностью в использовании, комфортом пациента и уровнем точности. На фоне вышеизложенного золотые маркеры-метки хотя и имеют свои недостатки в клиническом использовании, но являются наиболее эффективным методом определения первичных опухолей и краев резекции.

Указанные результаты акцентируют внимание на важности разработки новых подходов к маркировке опухолевых полостей при операциях на молочной железе, которые позволят онкологам повысить точность локализации тканей для проведения лучевой терапии. Будущие инновации в данной области должны использовать преимущества золотых маркеров и обеспечить точность определения опухоли.

Ключевые слова: молочная железа, навигационный маркер опухоли, золотые маркеры опухоли, лучевая терапия, органосохраняющая операция, лимфозектомия, маркировка опухолевой полости, тканевые маркеры, хирургические клипсы

Для цитирования: Абдрахманова А.Ж., Хван Н.С., Гончарова Т.Г. и др. Установка пред- и интраоперационных навигационных маркеров опухоли для лучевой терапии при операциях на молочной железе (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):81–7.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-81-87>

Installation of preoperative and intraoperative fiducial markers for radiation therapy in mammary gland surgery (literature review)

A.Zh. Abdrakhmanova^{1, 2}, N.S. Khvan¹, T.G. Goncharova², Sh.S. Sultanseitov¹, A.B. Bayzhigitov¹, A.Ya. Toguzbayeva¹,
A.S. Kazhenova¹, A.A. Khozhaev², D.E. Aymanova¹

¹Kazakh Institute of Oncology and Radiology; 91 Prospekt Abaya, Almaty 050000, Republic of Kazakhstan;

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University; 94 Tole bi St., Almaty 050000, Republic of Kazakhstan

Contacts: Tatyana Georgievna Goncharova goncharova.2004@mail.ru

Over 5,000 new cases of breast cancer are diagnosed in the Republic of Kazakhstan every year. More than 40 % of them are treated with organ-preserving surgery followed by radiation therapy to minimize the risk of local recurrence. Notably, over 70 % of breast cancer recurrences occur within the primary tumor bed. Radiation therapy aims to prevent recurrence after radical surgery, and precise targeting is crucial for its effectiveness. However, the lack of standardized methods for the exact localization of the tumor margin presents a significant challenge. Radiation oncologists must carefully determine the tumor bed when planning radiation therapy.

Publications for analysis were searched in the PubMed and eLibrary databases using the relevant keywords.

Titanium surgical clips are commonly used to localize the tumor cavity in mammary gland radical surgery. However, tissue movement and postoperative seroma formation can compromise the positioning of clips within the cavity, especially with abnormal fluid accumulation. Originally designed for hemostasis, these clips may create ambiguity when used to mark tumor bed margins. Various alternative methods for more precise delineation of tumor bed margins have advantages and limitations regarding practicality, patient comfort, and precision. Despite certain challenges in clinical application, gold markers remain the most efficient way of localizing primary tumors and resection margins.

These findings highlight the urgent need for innovative approaches to marking the tumor cavity in mammary gland surgery to improve the precision of tissue localization for radiation therapy. Future advancements in this area should build on the advantages of gold markers and ensure accurate tumor localization.

Keywords: mammary gland, fiducial marker for tumor, tumor gold markers, radiation therapy, organ-conserving surgery, lymphectomy, tumor cavity marking, tissue markers, surgical clips

For citation: Abdrakhmanova A.Zh., Khvan N.S., Goncharova T.G. et al. Installation of preoperative and intraoperative fiducial markers for radiation therapy in mammary gland surgery (literature review). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(4):81–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-81-87>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем в большинстве развитых стран мира. Эта патология ежегодно уносит жизни почти 2,3 млн человек.

Согласно данным Globocan (2022), РМЖ у женщин является наиболее часто диагностируемым видом рака (11,5 % от общего числа случаев). В настоящее время РМЖ у женщин превзошел рак легких как ведущую причину заболеваемости раком в 2022 г., при этом, по оценкам, было зарегистрировано 2 296 840 новых случаев, что составляет 11,5 % всех случаев рака. Это 5-я по значимости причина смертности от рака во всем мире, приведшая к смерти 666 103 человек. Среди женщин РМЖ диагностируется в 1 из 4 случаев рака и 1 из 6 случаев смерти от рака, занимая 1-е место по заболеваемости в подавляющем большинстве стран (159 из 185 стран) и по смертности в 110 странах [1].

Во многих странах мира, в том числе и Казахстане, РМЖ занимает 1-е место в структуре злокачественных новообразований женщин. Согласно показателям онкологической службы, за 2022 г. выявлен 5171 новый случай РМЖ, умерло при этом 1060 человек [2].

Ежегодно в Казахстане регистрируется около 5 тыс. новых случаев заболевания РМЖ [2]. Тенденции развития онкологии, которые повлияют на будущее эффективности лечения РМЖ, однозначно зависят от сочетанных подходов к лечению [3]. Около 40 %

пациентов проходят операцию по сохранению молочной железы, после которой проводится лучевая терапия для предотвращения локальных рецидивов. После хирургического вмешательства патологоанатом исследует край удаленного материала, чтобы убедиться в отсутствии раковых клеток. Эти результаты помогают врачу-онкологу принять решение о необходимости повторного хирургического вмешательства. Если края ткани подтверждаются как чистые, пациент переходит к следующему этапу лечения, который может включать облучение и/или химиотерапию.

В последующем, после операции, лучевые терапии определяют локализацию ложа опухоли, используя различные ориентиры, для расчета плана лучевой терапии. Радиологи в рутинной практике в основном применяют компьютерную томографию для моделирования послеоперационной области и расчета дозы облучения с минимизацией постлучевых осложнений. Однако изменения расположения тканей, возникшие в процессе онкопластической реконструкции, могут значительно усложнить определение ложа первичной опухоли. Неправильное определение места опухоли после радикальных операций увеличивает шансы на неэффективную лучевую терапию с менее точным прицеливанием на истинное ложе опухоли. Ошибки в локализации зоны облучения могут привести к нежелательным последствиям: избыточная доза радиации может вызвать выраженные постлучевые осложнения,

а недостаточная точность прицеливания на ложе опухоли увеличивает вероятность местных рецидивов [4].

После удаления опухоли хирурги-онкологи направляют весь образец на патоморфологическое исследование, где его нарезают, обрабатывают, окрашивают и изучают под микроскопом для определения наличия клеток опухоли в границах резекции. Положительным краем считается участок ткани, в котором опухолевые клетки доходят до самой границы макропрепарата, что указывает на возможное сохранение опухолевых клеток в сохраненной ткани молочной железы. Примерно у 10–20 % пациентов, перенесших органосохраняющую операцию, выявляется хотя бы 1 положительный край, требующий повторного хирургического вмешательства. Если все края подтверждаются как «чистые», пациент переходит к следующему этапу лечения [5].

В зависимости от метода терапии около 75–85 % пациенток проходят полное облучение молочной железы, которое выполняется высокодозным «бустом», направленным непосредственно на всю опухолевую полость. 15–25 % пациентов проводят частичное облучение молочной железы, которое направлено исключительно на ложе опухоли и прилежащие ткани. Согласно исследованиям, около 70 % случаев рецидивов рака происходят в исходном месте расположения опухоли, что требует от врача-радиолога точной локализации зоны облучения [6].

Для улучшения результатов органосохраняющих операций на молочной железе важны точная локализация опухоли, правильная ориентация материала, четкая маркировка полости при радикальных операциях и определение точного расположения ложа опухоли. Только после выполнения этих шагов начинается этап лучевой терапии. При этом известно, что при облучении основной опухолевой массы можно добиться более сильного ответа иммунной системы, и потому целесообразнее использовать синергический эффект противоопухолевого иммунитета и лучевой терапии, нежели послеоперационного облучения ложа опухоли [7]. Настоящий обзор рассматривает современные методы маркировки опухолевой полости, направленные на повышение точности локализации лучевой терапии, а также анализирует их преимущества и недостатки в современной клинической практике.

Для всестороннего анализа современных подходов к маркировке опухолевой полости, направленного на повышение точности ее выделения, а также особенностей каждого из методов были проведены методический системный поиск и анализ литературы. Для этого использовались статьи, доступные в базах данных eLibrary и PubMed. Поиск осуществлялся с использованием таких ключевых слов и фраз, как «молочная железа», «навигационный маркер опухоли», «золотые маркеры опухоли», «лучевая терапия», «органосохра-

няющая операция», «лимфоэктомия», «маркировка опухолевой полости», «тканевые маркеры», «хирургические клипсы». Отбор статей основывался на дополнительных критериях соответствия современным медицинским стандартам: отбор публикаций проводился с 2000 г. (за исключением нескольких важных более ранних работ) и более поздних, отбирались оригинальные материалы на языке оригинала, опубликованные в рецензируемых научных изданиях. В приоритете при отборе статей были исследования, включающие широкий спектр технологий и подходов, применяемых в клинической онкологической практике. Целенаправленно отбирались источники, представляющие актуальные методы исследования, применяемые для идентификации постоперационной полости опухоли.

В современной онкологии не определены стандарты для маркировки краев полости послеоперационной области. Актуальные способы локализации послеоперационного ложа опухоли в основном зависят от клинических заметок, расположения послеоперационной серомы, определения послеоперационного рубца или установки клипс. К сожалению, у каждого из этих методов есть свои недостатки [6].

Особенности расположения послеоперационного рубца

Врачи-радиологи используют расположение послеоперационного рубца в качестве ориентира для определения локализации опухоли. Однако такой подход затрудняет точное различение границ внутри опухолевой полости, что и приводит к погрешностям в ее первоначальной локализации. Исследование, проведенное J.J. Krawczyk и В. Engel, показало, что использование послеоперационного рубца для определения дозы облучения часто становится причиной недостаточного лучевого воздействия, независимо от его расположения относительно краев опухоли [8]. Более того, они установили, что чем ближе шрам к краю ткани молочной железы, тем выше вероятность недостаточной дозы при лучевой терапии.

Поскольку использование расположения послеоперационного рубца для локализации места опухоли приводит к значительному риску недооблучения опухолевой полости, его недостаточно для принятия решений по планированию радиотерапии. В ходе проведенного исследования в онкологическом центре Фокса Чейза были рассмотрены 4 гипотетические области, основанные на положениях послеоперационного рубца после радикальной операции, с реальным расположением опухолевой полости, определенным по хирургическим клипсам. Центр гипотетической зоны располагался в центре шрама. Результаты показали, что когда края были равны половине длины шрама, недостаточное облучение наблюдалось в 51 % случаев. Исходя из этого, был сделан вывод о том, что

послеоперационный шрам является ненадежным индикатором для точного определения зоны облучения [8, 9].

Особенности формирования серомы

Серома, представляющая собой послеоперационное скопление серозной жидкости, часто заполняет полость после радикальных операций на молочной железе и может быть визуализирована с помощью компьютерной томографии благодаря различиям в плотности между жидкостью и мягкими тканями. Однако процесс образования послеоперационной серомы индивидуален и не всегда располагается в ложе опухоли, так как жидкость может распространяться в соседние участки молочной железы. Объем серомы зависит от таких факторов, как плотность паренхимы молочной железы у конкретной пациентки и время, прошедшее с момента операции, поскольку со временем часть жидкости может постепенно реабсорбироваться. Например, объем серомы меньше в случаях полного закрытия полости [10]. В результате использование формирования серомы для локализации места опухоли часто приводит к неточной локализации места опухоли. В исследовании С.Е. Coles и соавт. формирование серомы у 30 пациенток оценивалось 2 консультантами по клинической онкологии, и у 8 из 30 пациенток была «очевидная» серома, у 10 из 30 — «видимая», у 6 из 30 — «незаметная», и у 6 из 30 серома была «невидимой» на компьютерных томограммах после хирургического закрытия молочной железы после операции по поводу РМЖ [6]. В другом исследовании было установлено, что формирование серомы можно наблюдать на компьютерных томограммах у 65 % пациенток, со средним временем 35 дней между операцией по поводу РМЖ и компьютерной томографией [12].

Однако при отсутствии специальных маркеров существует риск недостаточного облучения опухолевой полости, что приведет к недостаточной эффективности лечения. Кроме того, может быть проведено ненужное облучение здоровых тканей из-за неточной локализации ложа опухоли.

Применение титановых клипс

Многие хирурги устанавливают небольшие титановые клипсы, которые легко отслеживаются во время рентгенологических исследований после операции. Эти клипсы, аналогичные фидуциарным маркерам, долгое время считались «золотым стандартом» для обозначения границ опухолевой полости, поскольку предоставляют более точную информацию, чем методы, описанные выше [13]. Ряд исследований подтверждают, что использование клипс помогает избежать недостаточности облучения опухолевой полости по сравнению с дозой, рассчитанной на основе определения

послеоперационной серомы или расположения послеоперационного рубца [11]. Количество и расположение клипс зависит от хирурга [6]. А.М. Kirby и соавт. обнаружили, что 5 клипс — оптимальное количество для маркировки 6 сторон полости, 4 из которых располагаются радиально, а 1 — глубоко в ткани [13]. Когда использовались 5 клипс на дополнительный край, который необходимо было добавить к ложу опухоли, он уменьшился с 8 мм (добавленный, когда клипсы не использовались) до 2 мм, минимизируя потенциальное облучение здоровой ткани. Однако клиницисты не стандартизировали использование клипс, что вызывает вариативность даже внутри конкретных медицинских учреждений. Например, одно исследование отметило, что в 1 учреждении только 44 % опухолевых полостей имели хотя бы 1 клипсу [13]. Из этих заклипсованных опухолевых полей 66 % содержали от 1 до 5 клипс, 22 % — от 6 до 10, а 12 % — более 10 клипс.

Использование клипс для маркировки опухолевой полости особенно актуально в период между операцией по удалению лимфатических узлов и началом лучевой терапии. В таких случаях серома становится менее заметной, а сама полость может претерпевать изменения. Это особенно важно для пациентов, которым назначена химиотерапия после хирургического вмешательства [10]. Клипсы позволяют точнее локализовать границы послеоперационной области и повысить точность планирования лучевой терапии.

Однако клипсы имеют определенные ограничения. Движение тканей и образование послеоперационных сером могут негативно влиять на расположение хирургических клипс в опухолевой полости, так как хирургические клипсы предназначены для гемостаза и их использование для маркировки границ опухолевой ложи может вызвать путаницу. Кроме того, клипсы не передают информацию о точном расположении первичной опухоли относительно границ резекции, что может затруднить определение зоны облучения [11]. Размещение хирургических клипс и дальнейшая их визуализация в опухолевой полости у пациентов, пролеченных с помощью органосохраняющей операции и лучевой терапии, имеют определенные особенности [14]. Исследование, проведенное М. Dzhugashvili и соавт. в 2009 г., показало, что применение клипс существенно улучшает локализацию ложа опухоли [15].

Установка клипс продемонстрировала положительную точность контуров целей, особенно в условиях онкопластической хирургии, однако данных, подтверждающих улучшение локального контроля, нет. Также разумно предположить, что при повторных эксцизиях может быть удалено меньше ткани, хотя в настоящее время не проведено исследований на эту тему, насколько известно авторам данного обзора.

Недостатки метода установки хирургических клипс

Хотя многие исследования подтвердили эффективность использования хирургических клипс для улучшения выделения краев постоперативной опухолевой полости, существуют недостатки в текущем стандарте [16]. При планировании облучения молочной железы критически важна точность выделения контуров опухолевой полости, что имеет решающее значение для эффективности лечения [17, 18].

Точность использования хирургических клипс в качестве меток для выделения полости может быть оценена по вариабельности контуров. W. Wang и соавт. проанализировали вариабельность среди лучевых онкологов при выделении послеоперационной опухолевой полости с использованием клипс [19]. Пять или более хирургических клипс были установлены в опухолевую полость каждой пациентки после лимфоэктомии, и врачи выделили опухолевую полость на компьютерной томограмме в конце выдоха. Вариабельность контуров была представлена с помощью коэффициента сходства Дайса (DSC), который отражает пространственное перекрытие между объемами контуров, варьирующими от 0 (без перекрытия) до 1 (идеальное перекрытие). В опухолевых полостях, получивших 5–6 клипс, DSC_{intra} составил 86,1 %, а DSC_{inter} – 73,5 %. Кроме того, внутрисубъективная вариабельность составила 6,24 %, а межсубъективная – 23,5 % [18]. Согласно выводам W. Wang и соавт., использование современных хирургических клипс для выявления опухолевой полости связано с высокой вариабельностью при контурировании. Это может привести к ошибкам в определении области облучения после хирургического вмешательства на месте первичной опухоли [19]. Подобная неопределенность в маркировке границ операционной области влияет на качество проводимого лечения и может снизить его эффект.

L. E. Esserman и соавт. определили несколько модальностей для миграции клипс по ткани молочной железы [20]. Клипсы могут перемещаться простым мигрированием в жировой ткани. Когда клипса установлена на жировой ткани, она может перемещаться внутри молочной железы. Кроме того, образование гематомы и серомы может препятствовать надежному захвату клипс тканью, что приводит к их смещению и плавающему состоянию в полости. O. Demircioglu и соавт. выявили важное последствие миграции клипс [21]. Движение клипс оценивалось у 121 пациентки с РМЖ после хирургической операции, сохраняющей молочную железу. Все пациентки получили хирургические клипсы для маркировки краев опухолевой полости, которые использовались для планирования радиотерапии. Оценка проводилась через 6 мес после завершения курса лучевой терапии, в ходе первого радиологического контроля.

Смещение клипс измерялось расстоянием между центром хирургического шрама и центром маркированной области. На краниокаудальном изображении смещение наблюдалось в 32,2 % случаев, варьируя от 11 до 56 мм (в среднем 24,38 мм), а на медиолатеральных косых проекциях смещение в 64,5 % случаев варьировало от 11 до 66 мм (в среднем 24,42 мм). O. Demircioglu и соавт. предположили, что текущее состояние клипс может быть ненадежным для выделения опухолевой полости, что требует альтернативного решения [21].

Применение золотых маркеров опухоли

Золотые маркеры, широко используемые при онкологических операциях, служат альтернативой для маркировки полости после радикальных операций. Их эффективность в планировании ускоренной частичной лучевой терапии была подтверждена [22], поскольку они повышают точность определения границ опухолевой полости. Их можно зафиксировать с помощью иглы или наложения швов непосредственно на стенку края резекции. Благодаря разнообразию их форм и размеров (сферические, округлые, линейные, катушки) маркировка полости может быть адаптирована к индивидуальным особенностям пациентки. В отличие от клипс, предназначенных для гемостаза, золотые маркеры имеют уникальную форму, благодаря которой нет путаницы при определении ложа опухоли.

Чтобы уменьшить миграцию, некоторые компании разработали золотые маркеры, которые имеют форму спирали или микрошероховатости для улучшения сцепления с тканью. Клинические наблюдения показали, что золотые фидуциарные маркеры более заметны, чем титановые клипсы, на стандартных мегавольтовых изображениях электронных портальных устройств, а также на киловольтовых рентгеновских снимках [22]. При этом конструкции с полым сердечником уменьшают артефакты изображения. Золотые маркеры, несмотря на свои преимущества в визуализации, могут создавать больше артефактов на изображениях по сравнению с твердокарбоновыми или полимерными маркерами, однако последние пока не одобрены для клинического применения [23, 24]. Исследование A. Pirlamarla и соавт. показало, что использование золотых маркеров обеспечивает более четкую визуализацию в сравнении с хирургическими клипсами [25]. Более того, маркеры на послеоперационных компьютерных томограммах выглядят как однородные точки в двумерном пространстве, аналогично тому, как клипсы обозначают края, поэтому врачам придется сталкиваться со многими проблемами, связанными с контурированием опухолевой полости с применением титановых клипс, но по цене в 6 раз выше.

Закключение

Этот обзор оценил текущие стандарты и технологии фидуциарных маркеров, доступных для помощи в планировании радиотерапии. Широко используемые хирургами титановые клипсы кажутся отчетливыми точками на компьютерных томограммах, что дает возможность радиационным онкологам судить об объеме опухолевой полости. При применении золотых маркеров опухоли возникают подобные проблемы в отношении выделения полости опухоли, однако с дополнительным преимуществом в виде снижения риска

миграции маркеров благодаря микроабразивным характеристикам металла.

Будущие исследования в этой области должны быть направлены на рассмотрение возможности усовершенствования модификации маркеров, а также разработку других технологий, нацеленных на улучшение возможности последовательного выделения опухолевой ткани, что позволит радиационным онкологам оптимизировать облучение ткани молочной железы для улучшения клинических результатов у пациентов с РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2023 год (статистические и аналитические материалы). Под ред. Д.Р. Кайдаровой. Алматы, 2024. 410 с. DOI: 10.52532/20-09-2024-1-410
Indicators of the oncology service of the Republic of Kazakhstan, 2023 (statistical and analytical materials). Edited by D.R. Kaydarova. Almaty, 2024. 410 p. DOI: 10.52532/20-09-2024-1-410
3. Jonczyk M.M., Jean J., Graham R., Chatterjee A. Surgical trends in breast cancer: A rise in novel operative treatment options over a 12 year analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173:267–74. DOI: 10.1007/s10549-018-5018-1
4. Den Hartogh M.D., Philippens M.E., Van Dam I.E. et al. Post-lumpectomy CT-guided tumor bed delineation for breast boost and partial breast irradiation: Can additional pre- and postoperative imaging reduce interobserver variability? *Oncol Lett* 2015;10:2795–801. DOI: 10.3892/ol.2015.3697
5. Barrio A.V., Morrow M. Appropriate margin for lumpectomy excision of invasive breast cancer. *Chin Clin Oncol* 2016;5:35. DOI: 10.21037/cco.2016.03.22
6. Coles C.E., Wilson C.B., Cumming J. et al. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: Audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:578–82. DOI: 10.1016/j.ejso.2008.09.005
7. Lopez Alfonso J.C., Poleszczuk J., Walker R. et al. Immunologic consequences of sequencing cancer radiotherapy and surgery. *JCO Clin Cancer Inform* 2019;3:1–16. DOI: 10.1200/CCI.18.00075
8. Krawczyk J.J., Engel B. The importance of surgical clips for adequate tangential beam planning in breast conserving surgery and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:347–50. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00402-7
9. Machtay M., Lanciano R., Hoffman J., Hanks G.E. Inaccuracies in using the lumpectomy scar for planning electron boosts in primary breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:43–8. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90517-7
10. Lewis L., Cox J., Morgia M. et al. A clip-based protocol for breast boost radiotherapy provides clear target visualisation and demonstrates significant volume reduction over time. *J Med Radiat Sci* 2015;62:177–83. DOI: 10.1002/jmrs.114
11. Yang T.J., Tao R., Elkhuizen Paula H.M. et al. Tumor bed delineation for external beam accelerated partial breast irradiation: A systematic review. *Radiother Oncol* 2013;108:181–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.05.028
12. Kraus-Tiefenbacher U., Wölzel G., Brade J. et al. Postoperative seroma formation after intraoperative radiotherapy using low-kilovoltage X-rays given during breast-conserving surgery. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010;77:1140–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.008
13. Kirby A.M., Jena R., Harris E.J. et al. Tumour bed delineation for partial breast/breast boost radiotherapy: What is the optimal number of implanted markers? *Radiother Oncol* 2013;106:231–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.02.003
14. Patel U., Haffty B.G., Azu M. et al. Placement and visualization of surgical clips in the lumpectomy cavity of patients with stage 0, I, and II breast cancer treated with breast conserving surgery and radiation therapy (BCS RT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(Suppl 3):S251, S252. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.601
15. Dzhugashvili M., Tournay E., Pichenot C. et al. 3D-conformal accelerated partial breast irradiation treatment planning: The value of surgical clips in the delineation of the lumpectomy cavity. *Radiat Oncol* 2009;4:70.
16. Azu M., Goyal S., Patel U. et al. Has placement of surgical clips in the lumpectomy bed fallen out of favor? *Ann Surg Oncol* 2011;18:1529–32. DOI: 10.1186/1748-717X-4-70
17. Smith B.D., Bellon J.R., Blitzblau R. et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2018;8:145–52. DOI: 10.1016/j.prro.2018.01.012
18. Ippolito E., Trodella L., Silipigni S. et al. Estimating the value of surgical clips for target volume delineation in external beam partial breast radiotherapy. *Clin Oncol* 2014;26:677–83. DOI: 10.1016/j.clon.2014.08.003
19. Wang W., Li J., Xing J. et al. Analysis of the variability among radiation oncologists in delineation of the postsurgical tumor bed based on 4D-CT. *Oncotarget* 2016;7:70516–23. DOI: 10.18632/oncotarget.12044
20. Esserman L.E., Cura M.A., Dacosta D. Recognizing pitfalls in early and late migration of clip markers after imaging-guided directional vacuum-assisted biopsy. *Radiographics* 2004;24:147–56. DOI: 10.1148/rg.241035052
21. Demircioglu O., Aribal E., Uluer M. et al. Surgical clips in breast-conserving surgery: Do they represent the tumour bed accurately? *Curr Med Imaging Rev* 2019;15:573–7. DOI: 10.2174/1573405614666180821121254

22. Park C.K., Pritz J., Zhang G.G. et al. Validating fiducial markers for image-guided radiation therapy for accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2012;82:e425–31.
23. Shaikh T., Chen T., Khan A. et al. Improvement in interobserver accuracy in delineation of the lumpectomy cavity using fiducial markers. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010;78:1127–34. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.025
24. Handsfield L.L., Yue N.J., Zhou J. et al. Determination of optimal fiducial marker across image-guided radiation therapy (IGRT) modalities: Visibility and artifact analysis of gold, carbon, and polymer fiducial markers. *J Appl Clin Med Phys* 2012;13:3976. DOI: 10.1120/jacmp.v13i5.3976
25. Pirlamarla A., Ferro A., Yue N.J. et al. Optimization of surgical clip placement for breast-conservation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:153–59. DOI: 10.1016/j.prro.2013.07.013

Вклад авторов

А.Ж. Абдрахманова: идея, организация исследования, разработка концепции, анализ и интерпретация результатов исследований;
Н.С. Хван: сбор и обработка материала, оптимизация методов исследования, анализ и интерпретация результатов исследований;
Т.Г. Гончарова: написание статьи, анализ и интерпретация результатов исследований, научное редактирование статьи;
Ш.С. Султансеитов, А.Б. Байжигитов, А.Я. Тогузбаева, Э.С. Каженова, А.А. Хожаев, Д.Е. Айманова: сбор и обработка материала.

Authors' contributions

A.Zh. Abdrakhmanova: idea, research organization, concept development, analysis and interpretation of research results;
N.S. Khvan: collection and processing of material, optimization of research methods, analysis and interpretation of research results;
T.G. Goncharova: article writing, analysis and interpretation of the results, scientific editing of the article;
Sh.S. Sultanseitov, A.B. Bayzhigitov, A.Ya. Toguzbayeva, A.S. Kazhenova, A.A. Khozhaev, D.E. Aymanova: collection and processing of material.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ж. Абдрахманова / A.Zh. Abdrakhmanova: <https://orcid.org/0000-0003-0986-1328>
Т.Г. Гончарова / T.G. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0003-2524-8750>
Ш.С. Султансеитов / Sh.S. Sultanseitov: <https://orcid.org/0000-0002-0962-8203>
А.Б. Байжигитов / A.B. Bayzhigitov: <https://orcid.org/0000-0001-9452-7126>
А.Я. Тогузбаева / A.Ya. Toguzbayeva: <https://orcid.org/0000-0002-0808-3782>, <https://orcid.org/0000-0003-2937-0278>
Н.С. Хван / N.S. Khvan: <https://orcid.org/0009-0006-4971-1956>
Э.С. Каженова / A.S. Kazhenova: <https://orcid.org/0009-0002-8548-7710>
Д.Е. Айманова / D.E. Aymanova: <https://orcid.org/0009-0002-0489-2555>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках реализации бюджетной научно-технической программы BR24992933 «Разработка и внедрение диагностических моделей, технологий лечения и реабилитации для больных с онкологическими заболеваниями» Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

Funding. The work was carried out within the framework of the implementation of the budget scientific and technical program BR24992933 “Development and implementation of diagnostic models, treatment and rehabilitation techniques for cancer patients” of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan.