

CO₂-лазер в диагностике границ резекции опухолевой ткани молочной железы

А.И. Бершвили¹, Т.М. Кочоян², А.К. Дмитриев³, А.Н. Коновалов³, В.А. Ульянов³, А.Г. Кедрова⁴

¹ Университетская клиника «Центр высоких медицинских технологий»; Грузия, 0128 Тбилиси, ул. Цинандали, 9;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

³ Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук; Россия, 108840 Троицк, ул. Пионерская, 2;

⁴ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28

Контакты: Александр Ильич Бершвили aberishvili@yandex.ru

Для диагностики испарения опухолевой ткани излучением одномодового медицинского CO₂-лазера предложен метод лазерной доплеровской диагностики, основанный на автодинном детектировании (прием на резонатор лазера) обратно рассеянного из зоны испарения излучения. Интраоперационная диагностика процесса лазерного испарения ткани в реальном времени поможет хирургу точно определить границы оперируемого участка, обеспечить полное выпаривание опухолевой ткани и избежать излишней травматизации здоровых тканей. Границы чувствительности метода исследованы на образцах злокачественной и доброкачественной опухолей молочной железы вместе с участками здоровой ткани *in vitro*. Показано, что участки опухолевой ткани хорошо определяются автодинным методом в 80 % случаев.

Ключевые слова: CO₂-лазер, рак молочной железы, края резекции

Для цитирования: Бершвили А.И., Кочоян Т.М., Дмитриев А.К. и др. CO₂-лазер в диагностике границ резекции опухолевой ткани молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(4):23–9.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-4-23-29



CO₂ laser in the diagnostics of resection margins in breast tumors

A.I. Berishvili¹, T.M. Kochoyan², A.K. Dmitriev³, A.N. Konovalov³, V.A. Ulyanov³, A.G. Kedrova⁴

¹ University clinic “High technology medical center”; 9 Tsinandali St., Tbilisi 0128, Georgia;

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³ Institute of Photon Technologies of Federal Scientific Research Centre “Crystallography and Photonics”, Russian Academy of Sciences; 2 Pionerskaya St., Troitsk 108840, Russia;

⁴ Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow 115682, Russia

To diagnostics of the evaporation of tumor tissue by radiation of single-mode medical CO₂ laser is proposed a laser Doppler diagnostic method based on autodyne detection (reception on a laser resonator) of backscattered radiation from the evaporation zone. Intraoperative diagnostics of laser tissue evaporation lets surgeon to determine in real time tumour margins and evaporate it without additional normal tissue traumatization. The sensitivity limits of the method were studied on samples of malignant and benign tumors of breast together with plots of healthy tissue *in vitro*. It was shown that areas of tumor tissue are well determined by the autodyne method in 80 % of cases.

Key words: CO₂ laser, breast cancer, resection margins

For citation: Berishvili A.I., Kochoyan T.M., Dmitriev A.K. et al. CO₂ laser in the diagnostics of resection margins in breast tumors. Opu-kholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(4):23–9. (In Russ.).

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым видом рака и первой причиной смертности от онкологических заболеваний у женщин в развитых и развивающихся странах. Еще 100 лет

назад, в эру Холстеда, РМЖ лечился с помощью хирургии в объеме радикальной мастэктомии и подмышечной лимфаденэктомии вне зависимости от стадии заболевания. Согласно гипотезе Холстеда РМЖ метастазирует от молочной железы через грудные

мышцы к подмышечным лимфатическим узлам, что требует полного удаления перечисленных выше структур. Сегодня в эру персонализированной терапии опухоли устремления хирургов обращены к минимизации объемов хирургического вмешательства с учетом биологических характеристик опухоли, стадии заболевания и эстетического эффекта от операции [1].

За последние годы достигнуты значительные успехи в комплексной терапии РМЖ, в связи с этим все более актуальным является вопрос о повышении качества жизни больных, что достигается широким внедрением органосохраняющих операций. Рядом рандомизированных исследований показано, что объем хирургического вмешательства не влияет на продолжительность общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ), а сочетание органосохраняющих операций с лучевой терапией позволяет снизить частоту развития локальных рецидивов до показателей, наблюдающихся после выполнения мастэктомии. В частности, 20-летнее исследование NSABP B-06 показало значительно более низкую частоту местных рецидивов при сочетании органосохраняющих операций с лучевой терапией и не выявило различий в БРВ и ОВ при сравнении с группой пациенток, подвергшихся радикальной мастэктомии [2]. Результаты 20-летнего миланского исследования показали большую частоту местных рецидивов в группе пациенток, получивших органосохраняющие операции с лучевой терапией, по сравнению с группой больных, подвергшихся мастэктомии по Холстеду, но БРВ и ОВ в обеих группах не имели статистически достоверных различий [3]. Однако в данном исследовании химиотерапия применялась только при наличии метастазов в региональных лимфатических узлах, что несколько отличается от современной практики, когда к статусу лимфатических узлов добавляется еще и молекулярный профиль опухоли.

Одним из ключевых аспектов снижения частоты местных рецидивов при инвазивном РМЖ является достижение чистых краев резекции. Последний консенсус SSO/ASTRO 2014 указывает на отсутствие опухолевых клеток в крае резекции для оценки адекватности хирургического вмешательства без необходимости дополнительного иссечения ткани молочной железы [4]. Наличие положительных краев резекции связано с 2-кратным увеличением риска развития местного рецидива заболевания в зависимости от подтипа опухоли или используемой адъювантной терапии. Универсальная техника достижения чистых краев резекции при выполнении таких хирургических вмешательств до сих пор не определена.

Лазерное удаление опухолей является одним из эффективных методов лечения онкологических заболеваний [5]. И хотя большинство онкологических операций сводятся к радикальному удалению

опухолевой ткани из-за угрозы метастазирования, на ранних этапах роста опухоли (>30 % случаев) риск метастазирования минимален. В связи с этим появляется возможность прецизионного удаления опухолей практически без повреждения здоровой ткани. Отдельно необходимо выделить случаи, когда участок опухолевой ткани соседствует с тканями, отличными от опухолевой как по своей структуре, так и по составу. Тогда органосохраняющая лазерная операция будет подразумевать полное испарение пораженного участка ткани одного типа вплоть до границы раздела тканей. Такая граница не всегда может быть обнаружена визуально хирургом во время операции, и часто лазерный луч повреждает прилежащие к опухоли участки здоровой ткани, затрудняя последующее заживление раневой поверхности. Интраоперационная диагностика процесса лазерного испарения ткани в реальном времени поможет хирургу точно определить границы оперируемого участка, обеспечить полное выпаривание опухолевой ткани и избежать излишней травматизации здоровых тканей.

Для контроля испарения опухолевой ткани излучением одномодового медицинского CO₂-лазера нами предложен новый метод лазерной доплеровской диагностики, основанный на автодинном детектировании (прием на резонатор лазера) обратно рассеянного из зоны испарения излучения [6].

В работе были исследованы границы чувствительности метода на образцах злокачественной и доброкачественной опухолей молочной железы вместе с участками здоровой ткани *in vitro*.

Материалы и методы

Суть метода автодинного детектирования заключается в регистрации временных изменений амплитуды и частоты обратно рассеянного излучения, дающих информацию о динамических характеристиках светорассеивателей [5]. Принципиальным достоинством этого метода является то, что операционное излучение одновременно и диагностическое. Это дает возможность организовать эффективную и технически простую обратную связь для диагностики и управления процессами лазерного испарения биотканей в реальном времени. Схема автодинного приема представлена на рис. 1.

В основе процедуры выделения информационной составляющей автодинного сигнала лежит фурье-анализ. Процедура обработки сигнала и выделения информационной компоненты включает регистрацию формирующегося на кадмиево-ртутно-теллурическом приемнике фототока, применение к регистрируемому сигналу быстрого (оконного) фурье-преобразования и получение доплеровского спектра как зависимости автодинного сигнала от доплеровского сдвига частоты. Для количественной характеристики получаемого спектра использовались спектральная мощность

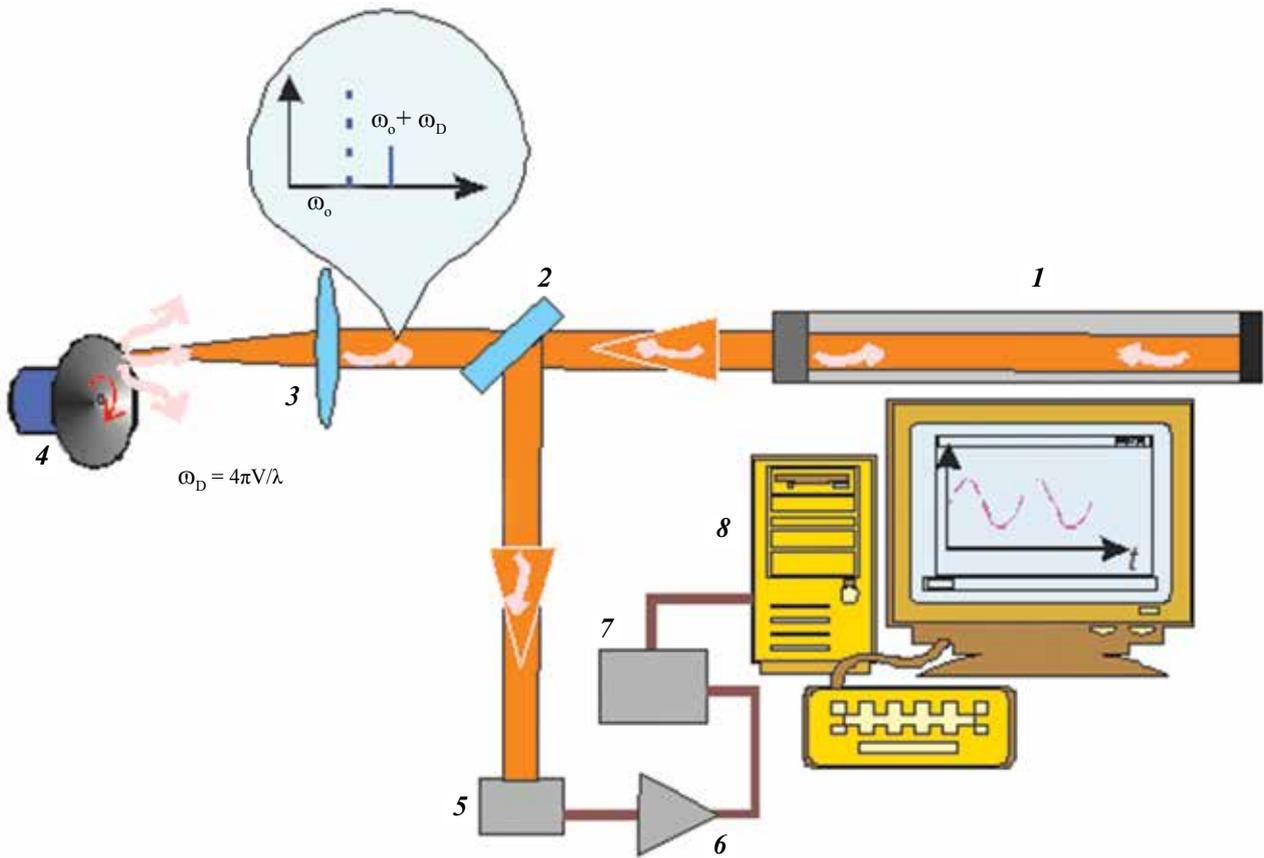


Рис. 1. Схема автодинного метода: 1 – одномодовый CO₂-лазер; 2 – светоделитель; 3 – линза; 4 – источник обратно рассеянного излучения (вращающийся диск, биоткань); 5 – инфракрасный фотоприемник; 6 – усилитель; 7 – аналого-цифровой преобразователь; 8 – компьютер с программным обеспечением

Fig. 1. Scheme of autodyne method: 1 – single-mode CO₂ laser; 2 – beam splitter; 3 – lens; 4 – source of backscattered radiation (rotating disc or biotissue sample); 5 – infrared photodetector; 6 – amplifier; 7 – analog to digital converter; 8 – personal computer with software

сигнала W в выбранном диапазоне частот $\Delta\nu = \nu_2 - \nu_1$, вычисляемая по площади спектра в этом спектральном диапазоне, и средневзвешенная частота f как центр тяжести данного участка спектра. Контроль и управление процессом испарения биоткани в реальном режиме времени основываются на динамике изменения величин $f(t)$ и $W(t)$. По характеру изменения этих величин делается вывод о наступлении момента прохождения лазерного излучения через границу раздела биотканей. Критерий перехода задается в виде порогового значения p_{th} и условия «больше» либо «меньше». При выполнении данного условия система вырабатывает управляющий сигнал на выбор режима работы лазера.

Система оперативной диагностики была разработана на основе хирургической установки серии «Ланцет» с волноводным одномодовым CO₂-лазером с высокочастотной накачкой активной среды мощностью до 20 Вт.

Для регистрации, обработки и анализа исходного сигнала, выделения информационной составляющей

в процессе лазерного испарения биотканей, организации управляющих воздействий и обеспечения взаимодействия системы оперативного контроля с системой управления хирургической установки в реальном масштабе времени разработана программа Real Time Monitoring, включающая 3 программных модуля. Основные функциональные возможности этой программы:

- управление работой аналого-цифрового преобразователя и считывание оцифрованного сигнала в память компьютера;
- обработка сигнала и выделение информационной составляющей;
- проверка выполнения условия перехода границы раздела разных биотканей;
- подача управляющего сигнала на систему управления лазером (изменение уровня мощности излучения, прекращение, прерывание или возобновление лазерного воздействия), выдача звукового или светового сигнала;
- протоколирование операции (запись исходного сигнала в течение всей операции).

Объектом настоящего исследования стали 25 образцов опухолевой ткани молочной железы. Образцы ткани злокачественной и доброкачественной опухолей молочной железы вместе с участками здоровой ткани изымали после проведения операций мастэктомии в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Объем образцов не превышал 1–2 см³. Использовали образцы 3 видов: целиком состоящие из опухолевой (доброкачественной или злокачественной) ткани, целиком состоящие из здоровой ткани (как правило, из жировой клетчатки), и образцы, содержащие участки как здоровой ткани, так и опухолевой. В первых 2 случаях, чтобы обеспечить прохождение лазерного излучения через границу раздела биотканей, оба образца вплотную прижимали друг к другу. Образцы рассекали с захватом здоровых и патологических участков ткани сфокусированным лучом CO₂-лазера мощностью 5 Вт.

Результаты и обсуждение

Чувствительность метода по отношению к различению здоровой и опухолевой тканей определяется возможностью найти такое пороговое значение спектральной мощности сигнала W_{th} , для которого будет выполняться условие «больше» либо «меньше». Тогда мощность автодинного сигнала, превышающая W_{th} , будет однозначно свидетельствовать о лазерном испарении здоровой ткани, в противном случае ($W < W_{th}$) лазерный луч задевает опухоль. Это условие автоматически выполняется, когда амплитуды сигналов от разных типов ткани не перекрываются (рис. 2, 3) или перекрываются незначительно (рис. 4, 5).

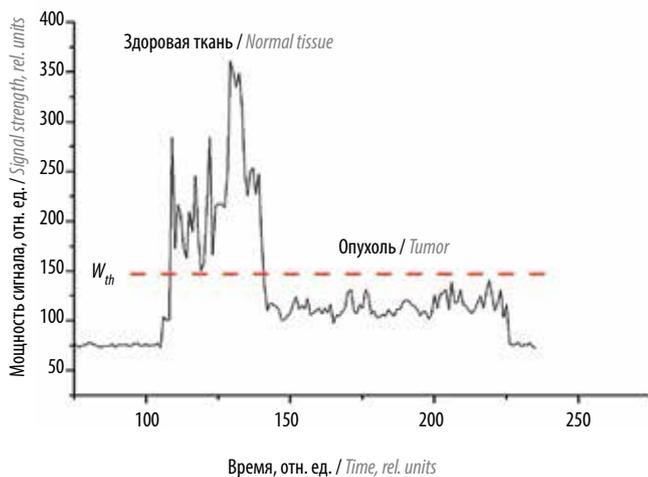


Рис. 2. Переход «здоровая ткань/опухоль». W_{th} – пороговое значение мощности сигнала

Fig. 2. Transition “normal tissue/tumor”. W_{th} – threshold value of signal power

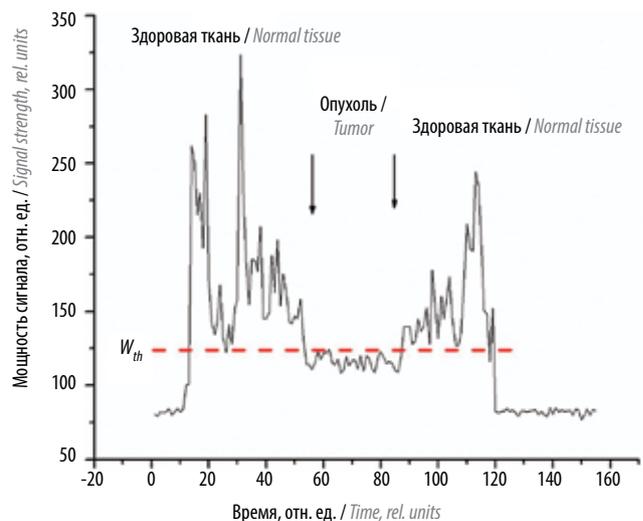


Рис. 3. Переход «здоровая ткань/опухоль/здоровая ткань». Стрелки указывают границу между тканями. W_{th} – пороговое значение мощности сигнала

Fig. 3. Transition “normal tissue/tumor/normal tissue”. Arrows indicate the border between the tissues. W_{th} – threshold value of signal power

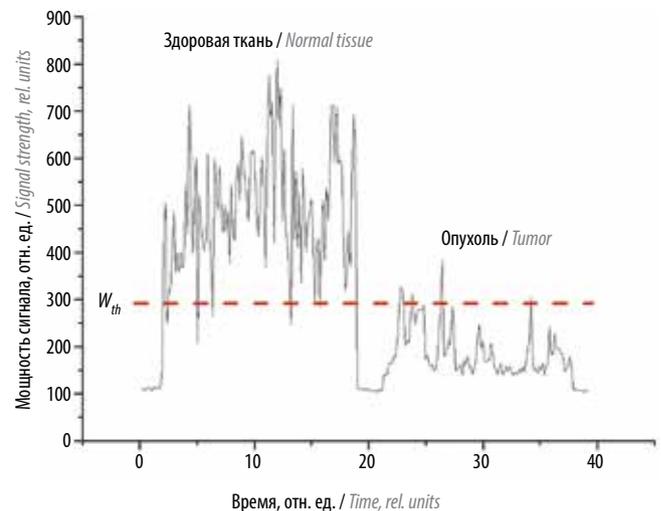


Рис. 4. Переход «здоровая ткань/опухоль». W_{th} – пороговое значение мощности сигнала

Fig. 4. Transition “normal tissue/tumor”. W_{th} – threshold value of signal power

В некоторых случаях перекрытие сигнала довольно значительное, но носит случайный характер. Часто это наблюдалось для образцов опухолевой ткани, содержащих и фрагменты здоровой ткани, и наоборот. Участки здоровой ткани не всегда удавалось определить визуально и тактильно (опухолевая ткань имела более плотную консистенцию). На графике это проявлялось в сильных и достаточно устойчивых выбросах сигнала (рис. 6, 7).

Единственным фрагментом была представлена доброкачественная опухоль – фиброаденома. Для диагностики фиброаденомы был составлен сложный

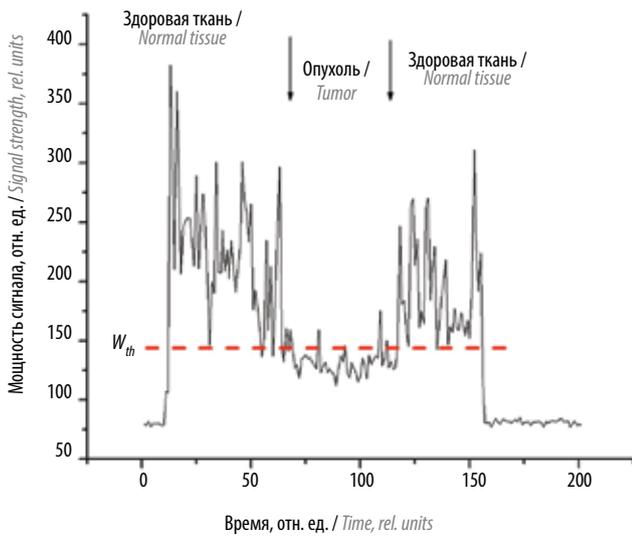


Рис. 5. Переход «здоровая ткань/опухоль/здоровая ткань». Стрелки указывают границу между тканями. W_{th} — пороговое значение мощности сигнала

Fig. 5. Transition “normal tissue/tumor/normal tissue”. Arrows indicate the border between the tissues. W_{th} — threshold value of signal power

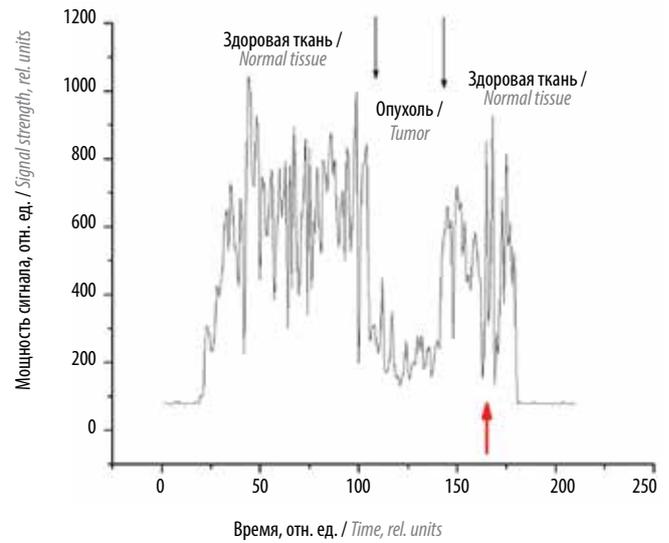


Рис. 7. Переход «здоровая ткань/опухоль/здоровая ткань». Красной стрелкой отмечен участок опухоли, черными стрелками — границы между здоровыми тканями и опухолью

Fig. 7. Transition “normal tissue/tumor/normal tissue”. Red arrow shows tumor, black arrows show the border between normal tissues and опухолью

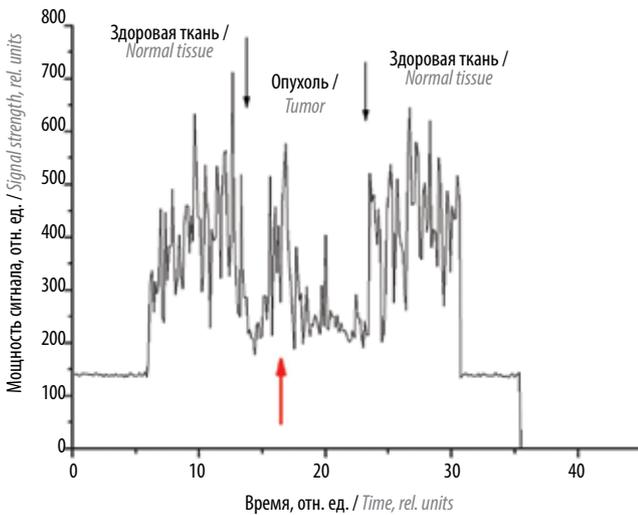


Рис. 6. Переход «здоровая ткань/опухоль/здоровая ткань». Красной стрелкой отмечен участок здоровой ткани, черными стрелками — границы между здоровыми тканями и опухолью

Fig. 6. Transition “normal tissue/tumor/normal tissue”. Red arrow shows normal tissue, black arrows show the border between normal tissues and tumor

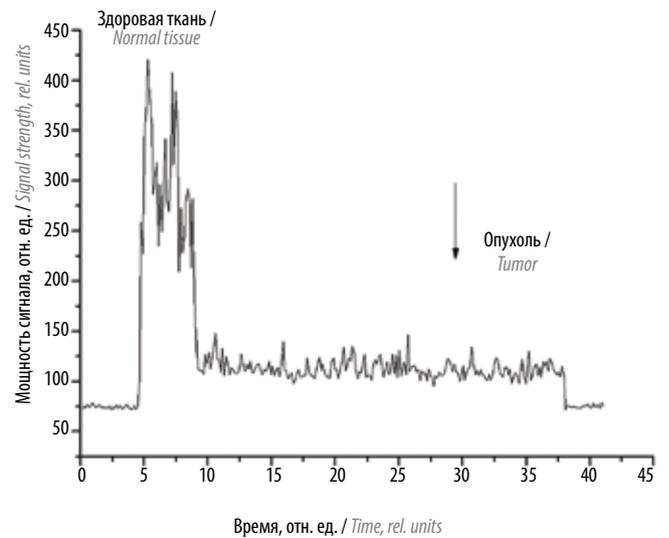


Рис. 8. Переход «здоровая ткань/фиброаденома/опухоль». Стрелка указывает границу между фиброаденомой и опухолью

Fig. 8. Transition “normal tissue/fibroadenoma/tumor”. Arrow shows the border between fibroadenoma and tumor

образец, содержащий слой здоровой ткани, фиброаденомы и злокачественной опухоли, которые рассекались последовательно лазерным лучом (рис. 8).

Как видно из рисунка, фиброаденома и опухоль практически не различаются автодиным методом (опухоль близки по структуре и плотности ткани), но их граница со здоровой тканью определяется четко.

В некоторых случаях переход между здоровой тканью и опухолью обладает недостаточным конт-

растом для устойчивой идентификации типа ткани (рис. 9), особенно если опухолевая ткань имеет такую же плотность, как здоровая (рис. 10).

Таким образом, всего обработано 25 образцов, содержащих здоровую ткань и опухоль. Из них в 20 (80 %) образцах достоверно определялась граница между различными типами тканей, в остальных граница определялась неточно либо ее невозможно было определить данным методом.

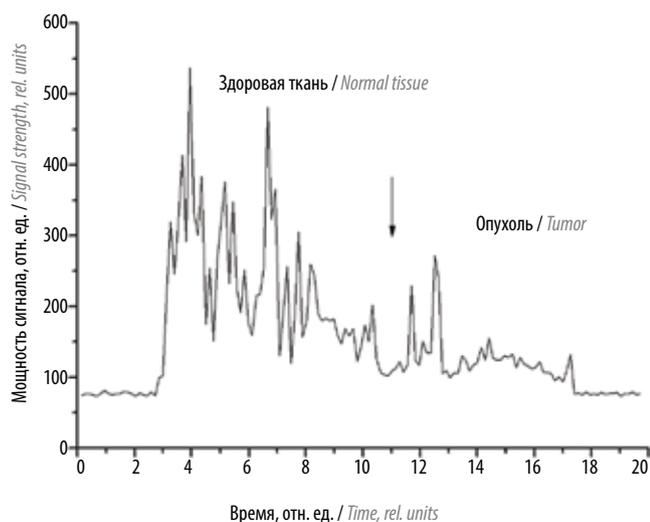


Рис. 9. Переход «здоровая ткань/опухоль». Стрелка указывает границу между здоровой тканью и опухолью

Fig. 9. Transition "normal tissue/tumor". Arrow shows the border between normal tissue and tumor

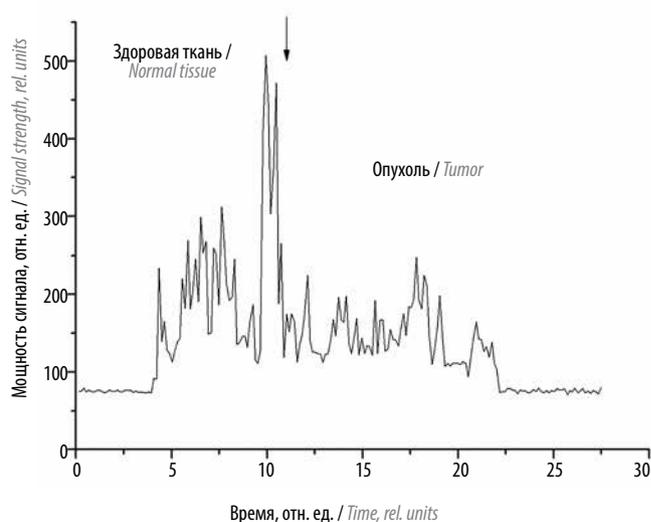


Рис. 10. Переход «здоровая ткань/опухоль». Стрелка указывает границу между здоровой тканью и опухолью

Fig. 10. Transition "normal tissue/tumor". Arrow shows the border between normal tissue and tumor

Выводы

Продемонстрирована возможность контролируемого испарения новообразований молочной железы. Предложенная экспериментальная методика показала свою эффективность в определении участков и границ

опухолевой ткани (в 80 % случаев). Ее дальнейшее изучение и внедрение в практику позволят улучшить как косметические, так и онкологические результаты при выполнении органосохраняющих операций при опухолях молочных желез.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пирогова М.С., Летагин В.П., Петерсон С.Б. Органосохраняющие операции в комплексном лечении ранних форм рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2008;(4):23–6. [Pirogova M.S., Letyagin V.P., Peterson S.B. Organ-sparing surgeries in comprehensive treatment of early-stage breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2008;(4):23–6. (In Russ.)].
2. 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;347:1233–41. DOI: 10.1056/NEJMoa022152.
3. 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;347:1227–32. DOI: 10.1056/NEJMoa020989.
4. Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E. et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. Ann Surg Oncol 2014;21:704–16. DOI: 10.1245/s10434-014-3481-4.
5. Лазеры в хирургии. Под ред. О.К. Скобелкина. М.: Медицина, 1989. 254 с. [Lasers in surgery. Ed. by O.K. Skobelkin. Moscow: Meditsina, 1989. 254 p. (In Russ.)].
6. Дмитриев А.К., Коновалов А.Н., Панченко В.Я. и др. Новые подходы к прецизионному и малотравматичному испарению биотканей на основе интеллектуальных лазерных хирургических систем. Лазерная медицина 2013;17(1):4–10. [Dmitriev A.K., Konovalov A.N., Panchenko V.Ya. et al. New approaches to precise and low-traumatic evaporation of tissues using intelligent surgical laser systems. Lazernaya meditsina = Laser Medicine 2013;17(1):4–10. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.И. Беришвили: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
Т.М. Кочоян: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.К. Дмитриев, А.Н. Коновалов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
В.А. Ульянов: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, научное редактирование рукописи;
А.Г. Кедрова: научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.I. Berishvili: developing the research design, article writing;
T.M. Kochoyan: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
A.K. Dmitriev, A.N. Konovalov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
V.A. Ulyanov: developing the research design, article writing, scientific editing of the article;
A.G. Kedrova: scientific editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Г. Кедрова/A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа поддержана Министерством науки и высшего образования РФ в рамках выполнения работ по государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук в части выделения информационной компоненты автодинного сигнала и грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 18-29-02069-мк в части диагностики новообразований.

Financing. This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of Russia as part of the state assignment for Federal Scientific Research Centre "Crystallography and Photonics", Russian Academy of Sciences, in terms of extracting the information component of the autodyne signal and the Russian Foundation for Basic Research Grant No. 18-29-02069-мк in terms of the diagnosis of neoplasms.