

НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОЙ ЛИМФЕДЕМЫ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

В.Ф. Байтингер^{1,2}, О.С. Курочкина¹, Е.Г. Звонарёв³, А.А. Лойт⁴, А.Ш. Буреев^{5, 6},
А.А. Шум⁷, В.А. Ширшин⁷, Е.Ю. Дикман^{5, 8}

¹ АНО «НИИ микрохирургии»,
Российская Федерация, 634063, г. Томск, ул. Ивана Черных, д. 96

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,
Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

³ ГБУЗ АО «Токсовская межрайонная больница»,
Российская Федерация, 188664, Ленинградская область, Всеволожский район,
пгт. Токсово, ул. Буланова, д. 18

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Российская Федерация, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9

⁵ ООО «Диагностика+»,
Российская Федерация, 634029, г. Томск, пр. Фрунзе, д. 116

⁶ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»,
Российская Федерация, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36

⁷ ООО «Софт-Кристалл»,
Российская Федерация, 634055, г. Томск, пр. Академический, 15, 17

⁸ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
Российская Федерация, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 30

Современные технологии хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) базируются на принципах радикальной мастэктомии по J.L. Madden (1965, 1972). Эта операция дает хорошие отдаленные результаты (пятилетняя выживаемость достигает 95,6%), но нередко сопровождается развитием постмастэктомической лимфедемы верхней конечности. Частота этого осложнения составляет от 35 до 70%. В последнее десятилетие стала популярной идея профилактики постмастэктомической лимфедемы верхней конечности, основанная на технологии флюоресцентной визуализации лимфоузлов, дренирующих молочную железу. Нами (в эксперименте на животных) была разработана технология картирования паховых лимфоузлов на основе двух лимфотропных флюоресцентных, светящихся под воздействием красного диапазона лазерного излучения с длиной волны 670 нм (метиленовый синий) и инфракрасного диапазона лазерного излучения с длиной волны 780 нм (индоцианин зеленый), встроенных в макет аппаратно-программного комплекса расширенной фотодинамической визуализации для дифференциации путей лимфооттока близко расположенных органов. Двухконтрастный флюоресцентный метод для дифференцировки лимфооттока от рядом расположенных органов, формирующих один бассейн регионарных лимфоузлов, стал основой для радикальной мастэктомии с подмышечной лимфаденэктомией и сохранением лимфодренажа от верхней конечности. Лимфоузлы, светящиеся под воздействием красного диапазона лазерного излучения (длина волны 670 нм) и инфракрасного диапазона лазерного излучения (длина волны 780 нм), считаются общими для молочной железы и верхней конечности. На основе разработанной нами технологии произойдет смена парадигмы в хирургии РМЖ: сначала интраоперационное картирование подмышечных лимфоузлов, дренирующих молочную железу и верхнюю конечность, затем мастэктомия с подмышечной лимфодиссекцией с сохранением дренажа из верхней конечности. Наше изобретение «Устройство для фотодинамической визуализации для дифференциации путей лимфооттока» по результатам формальной экспертизы заявок на изобретение 15.01.2019 г. получило

положительное заключение Федерального института промышленной собственности (ФИПС) (заявка № 2018146689/14(077991)).

Ключевые слова: рак молочной железы, лимфедема верхней конечности, картирование подмышечных лимфоузлов, индоцианин зеленый, метиленовый синий.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: работы выполнялись в рамках соглашения № 14.579.21.0146 (уникальный идентификатор – RFMEFI57917X0146).

Для цитирования: Байтингер В.Ф., Курочкина О.С., Звонарев Е.Г., Лойт А.А., Буреев А.Ш., Шум А.А., Ширшин В.А., Дикман Е.Ю. Новая технология для профилактики постмастэктомической лимфедемы верхних конечностей. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2019;22(3):5–15. doi 10.17223/1814147/70/01

NEW TECHNOLOGY FOR PREVENTION OF POSTMASTECTOMIC LYMPHEDEMA OF UPPER LIMB

V.F. Baytinger^{1,2}, O.S. Kurochkina¹, Ye.G. Zvonarev³, A.A. Loyt⁴, A.Sh. Bureyev^{5,6}, A.L. Shum⁷, V.A. Shirshin⁷, Ye.Yu. Dikman^{5,8}

¹ Institute of Microsurgery,
96, Ivana Chernykh st., Tomsk, 634063, Russian Federation

² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky,
1, Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

³ Toksovo Interdistrict Hospital,
18, Bulanova st., Toksovo, Vsevolozhsk district, Leningrad Region, 188664, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg State University,
7/9, Universitetskaya naberezhnaya, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

⁵ Diagnostica Ltd,
11b, Frunze Ave, Tomsk, 634029, Russian Federation

⁶ Tomsk State University,
36, Lenin Ave, Tomsk, 634050, Russian Federation

⁷ Soft-Crisstal Ltd,
15, 17, Akademicheskoy Ave., Tomsk, 634055, Russian Federation

⁸ Tomsk Polytechnic University,
30, Lenin Ave, Tomsk, 634050, Russian Federation

Modern technologies for surgical treatment of breast cancer (BC) are based on the principles of radical mastectomy by J.L. Madden (1965, 1972). This operation gives good long-term results (five-year survival rate reaches 95.6%), but is not infrequently co-accompanied by the development of postmastectomy upper limb lymphedema. The incidence of this complication is 35 to 70%. In the last decade, the idea of preventing upper limb postmastectomy lymphoma has become popular, based on the technology of fluorescence imaging of lymph nodes draining the mammary gland. We (in an animal experiment) developed a technology for mapping inguinal lymph nodes based on two lymphotropic fluoreseents glowing under the influence of a red laser range with a wavelength of 670 nm (methylene blue) and infrared laser radiation (green radiation). embedded in the layout of the hardware and software complex of extended photodynamic imaging for differentiation of lymphatic flow pathways of closely spaced organs. A two-contrast fluorescence method for differentiating lymphatic flow from a number of disposed organs

forming a single pool of regional lymph nodes has become the basis for radical mastectomy with axillary lymphadenectomy and preservation of lymphatic drainage from the upper extremity. Lymph nodes that glow under the influence of the red laser range (wave length 670 nm) and the infrared laser range (wavelength 780 nm) are considered common to the mammary gland and upper extremity. Based on the technology we have developed, there will be a paradigm shift in breast surgery: first intraoperative mapping of axillary lymph nodes draining the mammary gland and upper extremity, then mastectomy with axillary lymph node dissection with preservation of drainage from the upper extremity. Our invention "A device for photodynamic imaging for differentiation of lymphatic drainage pathways" according to the results of the formal examination of applications for invention 15.01.2019 received a positive conclusion of the Federal Institute of Industrial Property (application No. 2018146689/14 (077991)).

Keywords: *breast cancer, upper extremity lymphedema, axillary lymph node mapping, indocyanine green, methylene blue*

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: the study were performed within the framework of agreement No. 14.579.21.0146 (unique identifier - RFMEFI57917X0146).

For citation: Baytinger V.F., Kurochkina O.S., Zvonarev Ye.G., Loyt A.A., Bureyev A.Sh., Shum A.L., Shirshin V.A., Dikman Ye.Yu. New technology for prevention of postmastectomic lymphedema of upper limb. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2019;22(3):5–15. doi 10.17223/1814147/70/01

ВВЕДЕНИЕ

Современные технологии хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) базируются на принципах модифицированной радикальной мастэктомии по J.L. Madden et al. (1965, 1972) [1, 2]. Эта операция получила широкое распространение и применяется в любом онкологическом центре большинства стран мира. Она дает хорошие отдаленные результаты (пятилетняя выживаемость достигает 95,6%), но сопровождается развитием постмастэктомической лимфедемы верхней конечности, частота развития которой достигает 70% [3, 4].

В 2013 г. в журнале «Lancet» (V. 14, p. 500–515) впервые были приведены данные T. DiSipio о результатах метаанализа частоты вторичной лимфедемы верхней конечности после комбинированного лечения РМЖ. Ежегодно в мире оперируют 1,3 млн женщин по поводу РМЖ; у 10–40% женщин при мастэктомии выполняют расширенную подмышечную лимфодиссекцию. Примечательно, что после биопсии «сторожевых» лимфоузлов молочной железы в подмышечной ямке у 2–6% женщин развивается вторичная лимфедема. Расширенная подмышечная лимфодиссекция сопровождается развитием вторичной лимфедемы верхней конечности у 35% женщин. То есть ежегодно в мире число пациенток с лимфедемой пополняется примерно на 300 тыс. человек.

За последние 15 лет стала популярной идея профилактики постмастэктомической лимфедемы верхней конечности, основанная на технологии флуоресцентной визуализации регионарных

лимфоузлов, дренирующих молочную железу [5–7]. Однако вскоре выяснилось, что использование радиоактивного технеция при непрямой лимфосцинтиграфии для интраоперационной верификации лимфатических узлов верхней конечности, а также индоцианина зеленого для верификации лимфоузлов, дренирующих молочную железу, включая «сигнальные» лимфоузлы, не позволяют анатомически точно определить локализацию и дифференцировать их в подмышечной ямке. Первый метод основан на получении звукового сигнала, второй дает изображение, это затрудняет сопоставление и интерпретацию результатов исследования.

Институт микрохирургии (г. Томск) не оставался в стороне от разработки этой темы. Совместно с ГБУЗ «КГБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ» (г. Москва) с 2017 г. был выполнен большой объем исследований по вариантной анатомии подмышечных лимфоузлов, изучению путей метастазирования при РМЖ различной локализации. Результаты наших исследований стали широко известны не только в России [8], но и за рубежом [9]. Так, в 2018 г. были опубликованы результаты наших экспериментальных исследований по разработке технологии картирования паховых лимфоузлов экспериментальных животных на основе двух лимфотропных препаратов, светящихся под воздействием красного диапазона лазерного излучения с длиной волны 670 нм (метиленовый синий) и инфракрасного диапазона лазерного излучения с длиной волны 780 нм (индоцианин зеленый), встроенных в макет аппаратно-программного комплекса расширенной фотодинамической визуализации для

дифференциации путей лимфооттока близко расположенных органов [10].

Все приведенные выше отечественные и зарубежные данные, включая широко распространенную среди врачей-онкологов информацию о том, что постмастэктомическая лимфедема – реальное осложнение радикальной мастэктомии, свидетельствуют об актуальности дальнейших исследований по разработке технологии профилактики этого осложнения.

Цель исследования: разработать технологию профилактики постмастэктомической лимфедемы верхней конечности при модифицированной радикальной мастэктомии по J.L. Madden et al.

Задачи исследования:

1) разработать макет опытного образца оборудования для расширенной фотодинамической визуализации и дифференциации путей лимфооттока из близкорасположенных органов (одного бассейна);

2) разработать дизайн картирования подмышечных лимфоузлов у пациенток с диагнозом «рак молочной железы».

ОБОРУДОВАНИЕ, МАТЕРИАЛЫ И РЕАГЕНТЫ

Объектом исследования служила лимфатическая система – лимфатические коллекторы и лимфоузлы, отвечающие за лимфодренаж от близкорасположенных органов.

Для отработки технологии профилактики постмастэктомической лимфедемы верхних конечностей был разработан макет аппаратно-программного комплекса расширенной фотодинамической визуализации (макет АПК РФДВ) для дифференциации регионарных лимфоузлов, структурная схема которого представлена на рис. 1.

Макет АПК РФДВ представляет собой устройство, предназначенное для возбуждения двух флуоресцентных красителей индоцианина зеленого (indocyanine green – ICG) и метиленового синего (methylene blue – MB) с целью дифференциации путей лимфооттока от близкорасположенных органов. Внешний вид макета АПК РФДВ представлен на рис. 2.

Макет АПК РФДВ содержит два источника возбуждающего излучения (соответствующие каждому из флуоресцентных красителей) и подсветку рабочей области видимым белым светом. Отображение контрастов ICG и MB реализовано в виде дополненной реальности. Способ визуализации отображения показан на рис. 3.

Выведение визуальной информации возможно как на встроенном экране, так и на персональном компьютере при его подключении к макету АПК РФДВ.

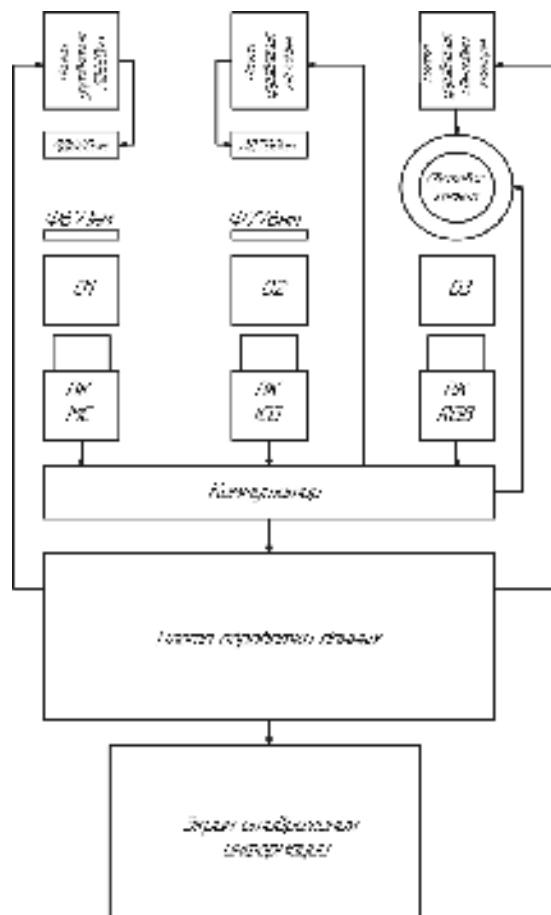


Рис. 1. Общее конструктивное исполнение макета АПК РФДВ (О1 и О2 – объективы на видеокамеры; ЛД 660 нм – лазерный диод, максимум излучения которого соответствует длине волны 660 нм; ЛД 780 нм – лазерный диод, максимум излучения которого соответствует длине волны 780 нм; Ф671 нм – оптический фильтр с ограничением по длине волны 671 нм; Ф776 нм – оптический фильтр с ограничением по длине волны 776 нм; ВК MC – видеокамера, предназначенная для регистрации флуоресценции красителя метиленовый синий; ВК ICG – видеокамера, предназначенная для регистрации флуоресценции красителя индоцианин зеленый ICG; ВК RGB – видеокамера, предназначенная для регистрации излучения видимого спектра)

Fig. 1. General design of hardware and software complex of advanced photodynamic visualization (HSC APDV) layout (O1 and O2 - lenses on video cameras; LD 660 nm is a laser diode whose maximum radiation corresponds to a wavelength of 660 nm; LD 780 nm is a laser diode whose maximum radiation corresponds to a wavelength of 780 nm; Ф671 nm – optical filter with a limitation on a wavelength of 671 nm; Ф776 nm – an optical filter with a limitation on a wavelength of 776 nm; BK MC – a video camera intended for registration of fluorescence of a dye methylene blue; BK ICG – a video camera intended for the registration of fluorescence of indocyanine green ICG; BK RGB – a video camera intended for registration of radiation in the visible spectrum)



Рис. 2. Внешний вид макета АПК РФДВ

Fig. 2. Appearance layout of HSC APDV

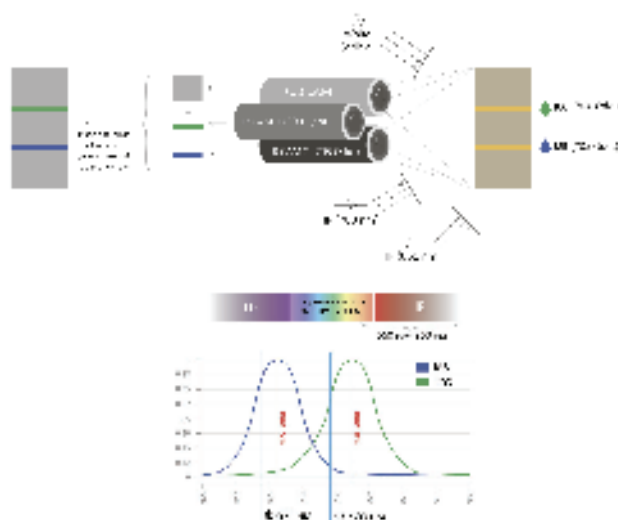


Рис. 3. Способ визуализации контрастов ICG и MB

Fig. 3. ICG and MB contrast rendering method

Назначение и область применения АПК РФДВ:

- обратное картирование подмышечных лимфоузлов для определения лимфодренажа от верхней конечности с целью предотвращения развития лимфедемы;
- дифференцировка путей лимфодренажа от молочной железы и верхней конечности с целью профилактики развития вторичной лимфедемы верхней конечности и определения оптимального объема подмышечной лимфодиссекции, гарантирующего отсутствие рисков развития рецидива рака;
- выявление основных лимфатических коллекторов в области плеча для создания дополнительных путей лимфооттока (лимфо-венозные и лимфо-веноулярные анастомозы).

В качестве основных реагентов используются два лимфотропных контраста: 0,1%-й раствор

метиленового синего производства ОАО «Самармедпром» (г. Чапаевск) и 0,5%-й раствор ICG производства Pulsion Medical Systems SE (Германия) [10].

Метиленовый синий

Метиленовый синий представляет собой гетероциклическое ароматическое соединение с молекулярной массой 320 Да [11]. Это одобренный Food and Drug Administration (США) видимый (темно-синий) контрастный агент. При достаточном разбавлении метиленовый синий действует как ближний инфракрасный флуоресцентный краситель с пиком поглощения при 670 нм и пиком излучения при 690 нм и естественным образом выводится с мочой [11]. Метиленовый синий был первым лекарственным средством, использованным в медицине, его применяли при лечении малярии еще в 1891 г. Гутман и Эрлих [12]. Метиленовый синий продолжает применяться и исследуется в настоящее время как препарат для лечения различных заболеваний, включая метгемоглобинемию и энцефалопатию, вызванную ифосфамидом [13, 14]. МВ используется также для выявления РМЖ [15] и нейроэндокринных опухолей [16] и применяется для картирования «сторожевых» (сигнальных) лимфатических узлов [17, 18], а также для идентификации урологических опухолей [19, 20] и опухолей паращитовидной железы [21]. Хотя метиленовый синий накапливается в большинстве опухолей, количество накоплений зависит от типа опухоли. Следовательно, требуется определенная концентрация красителя, подходящая для каждого типа опухоли [22].

Индоцианин зеленый

В настоящее время ICG является одним из наиболее часто используемых флуорофоров. ICG – водорастворимое, анионное, амфифильное трикарбоцианиновое вещество с молекулярной массой 776 Да [23, 24], которое в организме быстро связывается с белками плазмы. Пик возбуждения составляет 780 нм, а пик излучения – 820 нм, что находится вне диапазона большей части аутофлуоресценции тканей. ICG был впервые выпущен в 1955 г. компанией Kodak, а в 1959 г. этот препарат одобрен FDA для ангиографии сетчатки глаза. Исторически он был клинически использован для измерения сердечного выброса [25], функции печени [26] и ангиографии сетчатки [27]. На протяжении всей истории применения ICG отмечался высокий индекс безопасности [28–30], так как процент аллергических реакций на этот препарат очень низкий (1 : 10000, по данным производителя) [31]. ICG также позволяет многократно использовать его из-за короткого периода полураспада –

от 150 до 180 с и выводится исключительно печеню [32]. ICG применяется для картирования «сторожевых» (сигнальных) лимфатических узлов в онкологии, для лимфографии [33], ангиографии [34, 35], в реконструктивной микрохирургии [36, 37], холангиографии [38] и для визуализации опухолей [39]. Например, ICG флуоресцентная визуализация определила 100% первичных гепатоцеллюлярных карцином, в 40% случаев также были выявлены дополнительные небольшие (3–6 мм) гепатоцеллюлярные карциномы, которые без применения контраста остались бы незамеченными [40].

При введении препаратов следует учитывать их молекулярную массу [41].

Требования безопасности

В настоящее время клиническое использование флуоресцентных с воздействием ближнего инфракрасного спектра ограничено только двумя контрастами, имеющими разрешение FDA – метиленовый синий с максимальной эмиссией в диапазоне 700 нм и индоцианин зеленый с максимумом эмиссии в диапазоне 800 нм [42].

УСЛОВИЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ОПЕРАЦИИ

Флуоресцентное картирование подмышечных и «сторожевых» лимфоузлов молочной железы проводится в плановом порядке в условиях операционной, в которой предусмотрено затемнение за счет выключения источников света и использования жалюзи. Затемнение операционной чрезвычайно необходимо, так как используемый индоцианин зеленый имеет выраженный максимум поглощения при 780 нм, а максимум эмиссии – при 820 нм, поэтому работа с данным контрастом должна проводиться в инфракрасной области спектра (что можно достичь только при работе с источником инфракрасного излучения в затемненном помещении). Данная тактика применима и ко второму контрасту (метиленовому синему), работа с которым ведется в красной области спектра (670–690 нм).

Исследование проводится непосредственно перед оперативным вмешательством, что предполагает проведение предоперационной подготовки.

Общие принципы предоперационной подготовки:

- последний прием пищи в 22.00;
- накануне операции проводится очищение кишечника;
- в день операции – отмена приема лекарств;
- в день операции в утренние часы выбривается подмышечная ямка;
- производится установка внутривенного катетера в противоположную верхнюю конеч-

ность с целью проведения интраоперационной инфузионной терапии, а также мероприятий по борьбе с анафилактическим шоком в случае его возникновения.

Рекомендации по медикаментозной терапии

Все антикоагуляционные и антиагрегантные препараты отменяются за 5–7 дней до исследования и операции [43].

ПРОВЕДЕНИЕ ОПЕРАЦИИ

Флуоресцентное картирование подмышечных и «сторожевых» лимфоузлов молочной железы проводится в специально оборудованной операционной, оснащенной оборудованием для визуализации флуоресцентного свечения и мониторами, на которые выводится изображение.

Перед операцией устанавливается внутривенный доступ, налаживается мониторинг жизненно-важных функций (ЭКГ, измерение АД, частоты дыхания и насыщение крови кислородом), за 30 мин вводят седативное лекарственное средство.

Для проведения вмешательства пациентку укладывают на операционный стол в положении на спине. Рука пациентки размещается на специальном столике.

Проводится интубационный наркоз.

Перед любой инъекцией, согласно принципам асептики и антисептики, выполняется обработка места инъекции антисептиком. В данном случае место инъекции (область груди) является местом дальнейшего операционного вмешательства, что предполагает его отграничение от соседних зон стерильным бельем.

Подбор доз, объем вводимого контраста, область введения и глубина введения флуоресцентных были определены на основании данных инструкции и опыта зарубежных коллег, использующих препараты для картирования лимфоузлов в одном анатомическом регионе [44, 45].

Во флакон с ICG дозой 25 мг добавляют 5 мл воды для инъекций. Приготовленный раствор содержит 5 мг/мл индоцианина зеленого. Врач в стерильных перчатках инсулиновой иглой набирает 1 мл раствора. Для идентификации подмышечных «сторожевых» лимфоузлов молочной железы, расположенных вдоль подмышечного сосудисто-нервного пучка, вводят 0,2–0,8 мл индоцианина зеленого перитуморально, в течение 5–7 мин осуществляют лимфодренажный массаж от области введения ICG по направлению к подмышечной ямке; отслеживают интрадермальное окрашивание лимфатических коллекторов от молочной железы в сторону

«сторожевых» и всех других лимфатических узлов подмышечной ямки. На кожу наносят разметку высветившихся лимфатических узлов. Субареолярное введение препарата мы считаем целесообразным, так как лимфодренаж от ареолы молочной железы идет по другому пути, и полученные результаты могут быть ложноположительными.

Для идентификации подмышечных лимфатических узлов, отвечающих за лимфодренаж от верхней конечности, осуществляют подкожное введение 0,2–0,8 мл 0,02%-го раствора метиленового синего в область медиальной поверхности проксимальной части плеча над проекцией сосудисто-нервного пучка (область межмышечной борозды). В течение 5–7 мин после введения препарата осуществляют лимфодренажный массаж от области его введения по направлению к подмышечной ямке. Следует отметить необходимость герметизации стерильным пластырем (кружок диаметром до 1 см) мест введения лимфотропных контрастов, чтобы избежать во время лимфодренажного массажа окрашивания кожных покровов контрастами и засвечивания кожи молочной железы и верхней конечности вблизи зон введения препаратов. Датчик аппарата наводится на область плеча и подмышечной ямки, и отслеживается сначала прокрашивание лимфатических коллекторов и лимфатических узлов, дренирующих верхнюю конечность. Делаются отметки на коже в области идентифицированных лимфоузлов. Затем то же самое – от молочной железы. Схема введения контрастов представлена на рис. 4.

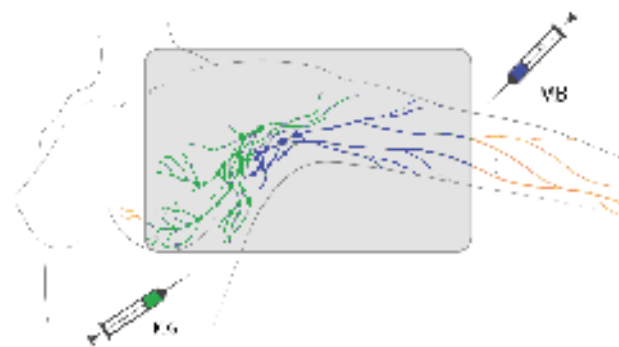


Рис. 4. Схема введения контрастов для визуализации лимфоузлов молочной железы и верхней конечности в бассейне подмышечных лимфоузлов

Fig. 4. Scheme of contrast introduction for visualization of lymph nodes of the mammary gland and upper limb in the basin of axillary lymph nodes

Предлагается разметка на коже предполагаемой области идентифицированных лимфоузлов, поскольку это даст представление о их местонахождении еще до выполнения разреза

кожных покровов. Обычно лимфоузлы, дренирующие верхнюю конечность, относятся к центральной группе подмышечных лимфоузлов. После выполнения разреза и визуализации подмышечных лимфоузлов применяем попеременное включение режимов для ICG и MB с целью определения общих для молочной железы и верхней конечности лимфоузлов. Очень важно определить соотношение подмышечных лимфоузлов, дренирующих верхнюю конечность, и «сторожевых» лимфатических узлов молочной железы. Встречается два варианта таких взаимоотношений: 1) лимфоузлы, дренирующие верхнюю конечность, и «сторожевые» лимфоузлы молочной железы в подмышечной ямке не являются общими; 2) подмышечные лимфоузлы верхней конечности и «сторожевые» лимфоузлы молочной железы в подмышечной ямке являются общими [4]. Это чрезвычайно важно, поскольку у 2–6% женщин после биопсии «сторожевых» лимфоузлов молочной железы развивается вторичная лимфедема верхней конечности.

Таким образом, стандартная подмышечная лимфодиссекция должна быть индивидуализирована с учетом конкретных данных по картированию, которые позволят перед выполнением мастэктомии заранее разграничить два близлежащих лимфатических региона (от молочной железы и от верхней конечности) и определить объем лимфодиссекции.

После нанесения разметки лимфоузлов и лимфатических коллекторов от молочной железы и верхней конечности пациентке проводится мастэктомия и лимфодиссекция «сторожевых» лимфатических узлов с учетом разметки лимфатических узлов, в которых выявлен ICG. При возможности, интраоперационно проводится цитологическое исследование иссеченных лимфатических узлов на предмет наличия метастазов. При отсутствии метастатических очагов в регионарных лимфатических узлах, лимфатические узлы, окрашенные в синий цвет (метиленовым синим) и осуществляющие лимфодренаж от верхней конечности, сохраняются. При выраженном метастатическом процессе, подтверждающемся интраоперационно (цитологически), решается вопрос о возможности сохранности лимфоузлов, дренирующих верхнюю конечность. При отсутствии такой возможности, возможно погружение основных лимфатических коллекторов от верхней конечности, окрашенных в синий цвет, в одну из ветвей подмышечной вены (при участии врачей-микрохирургов). Это позволит предотвратить развитие лимфостаза верхней конечности.

После операции внутривенный катетер оставляют на месте с целью дальнейшего обезболивания и проведения инфузионной терапии

(при необходимости). Место вкола на плече обрабатывается, накладывается асептическая повязка. Места введения контраста в области молочной железы обычно иссекаются вместе с опухолью при мастэктомии либо секторальной резекции. Данный подход одномоментно решает две задачи: широкое иссечение пораженных опухолевым процессом тканей ввиду высокой инвазивности рака и возможность избежать в последующем формирования стойких татуировок.

Пациентка переводится в отделение. Наблюдение в стационаре после операции осуществляется согласно сложности оперативного вмешательства и определяется лечащим врачом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ КАРТИРОВАНИЯ ЛИМФОУЗЛОВ

Противопоказания к проведению исследования приведены с учетом противопоказаний к использованию контрастов (метиленовый синий и индоцианин зеленый). Эти противопоказания утверждены заводами-изготовителями на основании проведенных клинических исследований.

Для метиленового синего – беременность или лактация, применение ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата норадреналина и (или) трициклические антидепрессанты, тяжелая почечная недостаточность, дефицит G6PD, аллергия на метиленовый синий.

Для индоцианина зеленого – аллергия на йод, так как индоцианин зеленый – йодсодержащий краситель.

Одно из наиболее серьезных осложнений при проведении исследования с ICG – анафилактический шок.

В случае возникновения анафилактических реакций следует предпринять следующие действия:

- прекратить введение препарата;

- освободить дыхательные пути, немедленно в течение нескольких минут ввести внутривенно 100–300 мг гидрокортизона или другие глюкокортикостероиды;

- обеспечить адекватную вентиляцию легких и провести мониторинг функции сердечно-сосудистой системы;

- ввести антигистаминные препараты внутривенно медленно.

Необходимые действия в случае развития анафилактического шока:

- придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами;

- быстро восстановить объем циркулирующей жидкости (например, ввести 0,9%-й раствор натрия хлорида или плазмозамещающий раствор);

- быстро ввести внутривенно 0,1–0,5 мг эпинефрина, разведенного в 10 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида (при необходимости повторять введение каждые 10 мин).

ВЫВОДЫ

1. Двухконтрастный флуоресцентный метод для дифференцировки путей лимфоотока от близкорасположенных органов, формирующих один бассейн регионарных лимфоузлов, может стать основой радикального удаления опухолевого процесса при раке груди с сохранением лимфодренажа от верхней конечности.

2. В основе профилактики развития постмастэктомической лимфедемы должна лежать смена парадигмы хирургии рака молочной железы, которая заключается сначала в интраоперационной дифференцировке лимфоузлов, дренирующих молочную железу, верхнюю конечность, а также общих для молочной железы и верхней конечности узлов. С учетом этих данных, необходимо выполнить подмышечную лимфодиссекцию с сохранением лимфоузлов, дренирующих только верхнюю конечность. Операция завершается мастэктомией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Madden J.L. Modified radical mastectomy. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1965;121(6):1221.
2. Madden J.L., Kandalaf S., Bourque R. Modified radical mastectomy. *Annals of surgery*. 1972;175(5):624.
3. Noguchi M. et al. Axillary reverse mapping for preventing lymphedema in axillary lymph node dissection and/or sentinel lymph node biopsy. *J. Surg. Oncol.* 2010;101:217-221.
4. Noguchi M., Miura S., Morioka E. et al. Is axillary reverse mapping feasible in breast cancer patients? *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015;41(4):442-449.
5. Thompson M., Korourian S., Henry-Tillman R. et al. Axillary reverse mapping (ARM): a new concept to identify and enhance lymphatic preservation. *Annals of Surgical Oncology*. 2007;14(6):1890.
6. Nos C., Kaufmann G., Clough K.B. et al. Combined axillary reverse mapping (ARM) technique for breast cancer patients requiring axillary dissection. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(9):2550-2555.
7. Klimberg V.S. A new concept toward the prevention of lymphedema: axillary reverse mapping. *Journal of surgical oncology*. 2008;97(7):563-564.

8. Курочкина О.С., Байтингер В.Ф., Дудников А.В. Анатомия лимфатического русла верхней конечности: лимфодренаж от верхней конечности в норме и после подмышечной лимфодиссекции. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2018;(2(65)):39–49 [Kurochkina O.S., Baytinger V.F., Dudnikov A.V. [Anatomia limphaticheskogo rusla verkhnei konechnosti: limphodrenag ot verkhnei konechnosti v norme I posle podmishechnoi limphodissekcii [Anatomy of lymphatic bed of upper limb: lymph drainage from upper limb in norm and after axillary lymph node dissection]. *Voprosi rekonstruktivnoi i plasticheskoi chirurgii – Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2018;(2(65)):39–49 (In Russ.)].
9. Baytinger V.F., Bureev A.S., Kurochkina O.S., Dikman E.Yu., Shum A.L. Contemporary view of potential methods used to identify lymphatic system in case of breast cancer. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017;9(12):2479–2485.
10. Baytinger V.F., Bureev A.S., Dikman E.Yu., Zvonarev E.G., Loyt A.A., Kurochkina O.S., Nam I.F., Shirshin V.A. New lymph node mapping technology. *Int J Mech Eng Technol [Internet]*. 2018;9(13):784–90.
11. Polom W., Markuszewski M., Rho Y.S., Matuszewski M. Usage of invisible near infrared light (NIR) fluorescence with indocyanine green (ICG) and methylene blue (MB) in urological oncology. Part 1. *Cent European J Urol*. 2014;67(2):142–148.
12. Schirmer R.H., Adler H., Pickhardt M., Mandelkow E. Lest we forget you – methylene blue. *Neurobiol Aging*. 2011;32(12): 2325.e7–e16.
13. Ashurst J, Wasson M. Methemoglobinemia: a systematic review of the pathophysiology, detection, and treatment. *Del Med J*. 2011;83(7):203–208.
14. Richards A, Marshall H, McQuary A. Evaluation of methylene blue, thia-mine, and/or albumin in the prevention of ifosfamide-related neurotoxicity. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(4):372–380.
15. Tummers Q.R., Verbeek F.P., Schaafsma B.E., Boonstra M.C. van der Vorst J.R., Liefers G.J. et al. Real-time intraoperative detection of breast cancer using near-infrared fluorescence imaging and methylene blue. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):850–858.
16. Winer J.H., Choi H.S., Gibbs-Strauss S.L., Ashitate Y., Colson Y.L., Frangioni J.V. Intraoperative localization of insulinoma and normal pancreas using invis-ible near-infrared fluorescent light. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):1094–1100.
17. Zakaria S., Hoskin T.L., Degnim A.C. Safety and technical success of meth-ylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg*. 2008;196(2):228–233.
18. Peek M.C., Charalampoudis P., Anninga B., Baker R., Douek M. Blue dye for identification of sentinel nodes in breast cancer and malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*. 2017;13(5):455–467.
19. Polom W., Markuszewski M., Rho Y.S., Matuszewski M. Usage of invisible near infrared light (NIR) fluorescence with indocyanine green (ICG) and methylene blue (MB) in urological oncology. Part 1. *Cent European J Urol*. 2014;67(2):142–148.
20. Polom W., Markuszewski M., Rho Y.S., Matuszewski M. Use of invisible near infrared light fluorescence with indocyanine green and methylene blue in urology. Part 2. *Cent European J Urol*. 2014;67(3):310–313.
21. van der Vorst J.R., Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Swijnenburg R.J., Tummers Q.R., Hutteman M. et al. Intraoperative near-infrared fluorescence imaging of parathyroid adenomas with use of low-dose methylene blue. *Head Neck*. 2014;36(6):853–858.
22. Zakaria S., Hoskin T.L., Degnim A.C. Safety and technical success of meth-ylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg*. 2008;196(2):228–233.
23. Moody E.D., Viskari P.J., Colyer C.L. Non-covalent labeling of human serum albumin with indocyanine green: a study by capillary electrophoresis with diode laser-induced fluorescence detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1999;729(1–2):55–64.
24. Ogawa M., Kosaka N., Choyke P.L., Kobayashi H. In vivo molecular imaging of cancer with a quenching near-infrared fluorescent probe using conju-gates of monoclonal antibodies and indocyanine green. *Cancer Res*. 2009;69(4):1268–72.
25. Tanaka E., Chen F.Y., Flaumenhaft R., Graham G.J., Laurence R.G., Frangioni J.V. Real-time assessment of cardiac perfusion, coronary angiography, and acute intravascular thrombi using dual-channel near-infrared fluorescence imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(1):133–40.
26. Deja M., Ahlers O., Macguill M., Wust P., Hildebrandt B., Riess H. et al. Changes in hepatic blood flow during whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(2):95–100.
27. Kang S.W., Chung S.E., Shin W.J., Lee J.H. Polypoidal choroidal vasculopathy and late geographic hyperfluorescence on indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(6):759–64.
28. Alander J.T., Kaartinen I., Laakso A., Patila T., Spillmann T., Tuchin V.V. et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging* (2012) 2012:940585.
29. Alford R, Simpson HM, Duberman J, Hill GC, Ogawa M, Regino C, et al. Toxicity of organic fluorophores used in molecular imaging: literature review. *Mol Imaging*. 2009;8(6):341–54.

30. Kudsus S., Roesel C., Schachtrupp A., Hoer J.J. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(8):1025–1030.
31. Schaafsma B.E., Mieog J.S., Hutteman M., van der Vorst J.R., Kuppen P.J., Lowik C.W. et al. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol.* 2011;104(3):323–332.
32. Shimizu S., Kamiike W., Hatanaka N., Yoshida Y., Tagawa K., Miyata M. et al. New method for measuring ICG Rmax with a clearance meter. *World J Surg.* 1995;19(1):113–8; discussion 118.
33. Kung T.A., Champaneria M.C., Maki J.H., Neligan P.C. Current concepts in the surgical management of lymphedema. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(4):1003e–1013e.
34. Yamamoto M., Orihashi K., Nishimori H., Wariishi S., Fukutomi T., Kondo N. et al. Indocyanine green angiography for intra-operative assessment in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(4):426–432.
35. Champagne B.J., Darling R.C. III, Daneshmand M., Kreienberg P.B., Lee E.C., Mehta M. et al. Outcome of aggressive surveillance colonoscopy in ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2004;39(4):792–796.
36. Giunta R.E., Holzbach T., Taskov C., Holm P.S., Brill T., Busch R. et al. Prediction of flap necrosis with laser-induced indocyanine green fluorescence in a rat model. *Br J Plast Surg.* 2005;58(5):695–701.
37. Lamby P., Prantl L., Gais S., Walter M., Bachthaler M., Nerlich M. et al. Evaluation of the vascular integrity of free flaps based on microcirculation imaging techniques. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;39(1–4):253–263.
38. Ishizawa T., Bandai Y., Ijichi M., Kaneko J., Hasegawa K., Kokudo N. Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 2010;97(9):1369–1377.
39. Ishizawa T., Fukushima N., Shibahara J., Masuda K., Tamura S., Aoki T. et al. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer.* 2009;115(11):2491–2504.
40. Gotoh K., Yamada T., Ishikawa O., Takahashi H., Eguchi H., Yano M. et al. A novel image-guided surgery of hepatocellular carcinoma by indocyanine green fluorescence imaging navigation. *J Surg Oncol.* 2009;100(1):75–79.
41. Ahmed M., Purushotham A.D., Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014;15:e351–e362.
42. Tanaka E., Chen F.Y., Flaumenhaft R., Graham G.J., Laurence R.G., Frangioni J.V. Real-time assessment of cardiac perfusion, coronary angiography, and acute intravascular thrombi using dualchannel near-infrared fluorescence imaging. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 (in press).
43. Wichelewski J. 2014 ESC/ESA Guidelines on Non-Cardiac Surgery: Cardiovascular Assessment and Management. *Russ J Cardiol.* 2015;8(124):7-668 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-7-66>
44. Gobardhan P.D., Wijsman J.H., Van Dalen T., Klompenhouwer E.G., van der Schelling G.P., Los J., Voogd A.C. et al. ARM: axillary reverse – the need for selection of patients. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:657–667.
45. Takada M., Takeuchi M., Suzuki E. et al. Real-time navigation system for sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients using projection mapping with indocyanine green fluorescence. *Breast Cancer.* 2018.

Поступила в редакцию 16.04.2019, утверждена к печати 26.06.2019
Received 16.04.2019, accepted for publication 26.06.2019

Сведения об авторах:

Байтингер Владимир Фёдорович*, д-р мед. наук, профессор, президент АНО «НИИ микрохирургии» (г. Томск), профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (г. Красноярск).

<https://orcid.org/0000-0002-5845-588X>

E-mail: baitinger@mail.tomsknet.ru

Курочкина Оксана Сергеевна, канд. мед. наук, врач пластический хирург АНО «НИИ микрохирургии» (г. Томск).

<https://orcid.org/0000-0001-8615-7663>

E-mail: kurochkinaos@yandex.ru

Звонарёв Евгений Геннадьевич, врач-хирург ГБУЗ ЛО «Токсовская межрайонная больница» (Ленинградская область, пгт. Токсово).

E-mail: geka81_@mail.ru

Лойт Александр Александрович, д-р мед. наук, профессор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург).

Буреев Артём Шамильевич, зав. НИЛ приборостроения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», директор ООО «Диагностика+» (г. Томск).

E-mail: artem_bureev@mail.ru

Шум Андрей Львович, директор ООО «Софт-Кристалл» (г. Томск).

Ширшин Виктор Анатольевич, исполнительный директор ООО «Софт-Кристалл» (г. Томск).

E-mail: victor.shirshin69@gmail.com

Дикман Екатерина Юрьевна, канд. техн. наук, доцент ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск), зам. директора по проектной работе ООО «Диагностика+» (г. Томск).

E-mail: eka.dikman@gmail.com

Information about authors:

Vladimir F. Baytinger, Dr. Med. Sci., Professor, President of Institute of Microsurgery, Tomsk, Russian Federation; Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-5845-588X>

Oksana S. Kurochkina, Cand. Med. Sci., plastic surgeon, Institute of Microsurgery, Tomsk, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-8615-7663>

E-mail: kurochkinaos@yandex.ru

Yevgeniy G. Zvonarev, surgeon, Toksovo Interdistrict Hospital, Toksovo, Leningrad Region, Russian Federation.

E-mail: geka81_@mail.ru

Aleksandr A. Loyt, Dr. Med. Sci., Professor, Saint Petersburg State University, Russian Federation.

Artem Sh. Bureyev, head of research laboratory of instrument making, Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation; director, Diagnostica Ltd., Tomsk, Russian Federation.

E-mail: artem_bureev@mail.ru

Andrey L. Shum, director, Soft-Crisstal Ltd., Tomsk, Russian Federation.

Viktor A. Shirshin, executive director, Soft-Crisstal Ltd., Tomsk, Russian Federation.

E-mail: victor.shirshin69@gmail.com

Yekaterina Yu. Dikman, Cand. Tech. Sci, Diagnostica Ltd. Tomsk, Russian Federation.

E-mail: eka.dikman@gmail.com