

БИОПСИЯ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ КРАСИТЕЛЯ ИНДОЦИАНИН ЗЕЛЕНЬ

А.Д. Зикийходжаев, Э.К. Сарибекян, Д.В. Багдасарова, Л.Е. Малишава, Ф.Н. Усов, М.В. Старкова

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В работе представлены результаты исследования биопсии сторожевого лимфатического узла (СЛУ) с помощью метода флуоресцентной визуализации красителя индоцианин зеленый. В исследование были включены 40 больных раком молочной железы с распространенностью процесса cTis-2N0M0. 1 мл водного раствора красителя индоцианина зеленый вводили периареолярно внутривенно и подкожно со стороны опухоли в дозе активного вещества 5 мг. В ближайшие минуты наблюдали движение красителя по лимфатическим путям в виде «дорожки» способом флуоресценции в инфракрасном спектре с помощью специальной камеры с передачей изображения на экран компьютера. После того, как дорожка достигала подмышечной области и обрывалась, производили разрез кожи и подкожной клетчатки в подмышечной области, рассекали поверхностную фасцию. Выделяли первые контрастированные лимфатические узлы. Частота выявления СЛУ составила 92,5%, из них метастазы выявлены в 20% случаях. В среднем на этап идентификации и удаления СЛУ уходило 17,6 мин. У 7 больных комбинировали применение метода флуоресцентного (краситель ICG) определения СЛУ с радиоизотопным (коллоид Технефит ^{99m}Tc) – во всех случаях идентифицировали одни и те же СЛУ. Применение лимфотропного красителя индоцианина зеленого с последующим выявлением СЛУ методом флуоресценции позволяет с высокой степенью точности диагностировать состояние СЛУ, а также сопоставимо по эффективности с изотопным методом. Выявлены особенности лимфооттока в молочной железе с помощью флуоресцентной лимфографии: обратная зависимость скорости лимфооттока от индекса массы тела и размера молочной железы, отсутствие зависимости от степени птоза железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, биопсия сторожевого лимфатического узла, флуоресцентная лимфография, индоцианин зеленый.

Для цитирования: Зикийходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Багдасарова Д.В., Малишава Л.Е., Усов Ф.Н., Старкова М.В. Биопсия сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы с применением метода флуоресцентной визуализации красителя индоцианин зеленый // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 4–10. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-4-4-10

Контакты: Багдасарова Д.В., e-mail: dasha.bagdasarova@gmail.com

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY FOR BREAST CANCER USING INDOCYANINE GREEN FLUORESCENCE VISUALIZATION

Zikiryakhodzhaev A.D., Saribekyan E.K., Bagdasarova D.V., Malishava L.E., Usov F.N., Starkova M.V.

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

We presented the preliminary results of sentinel lymph node biopsy (SLN) using the method of fluorescent visualization with the indocyanine green. The study included 40 breast cancer patients with the prevalence of the cTis-2N0M0 process. 1 ml of Indocyanine Green (ICG) aqueous solution was administered periareolarly and subcutaneously from the tumor side with total drug dose of 5 mg. In the following few minutes the ICG trail along the lymphatic vessels was observed by its fluorescence in the infrared spectral range using a special camera with image transmitted to a computer screen. After the trail reached the axillary region and broke off, skin and subcutaneous tissue incision in axillary area was made, and the superficial fascia was dissected. The first contrasted lymph nodes were extracted. The incidence of SLN was 92.5%. Metastases were detected in 20% of cases. On average, it took 17.6 minutes to identify and remove the SLN. In 7 patients the use of the fluorescent SLN detection method was combined with radioisotope (Technetium ^{99m}Tc colloid) – in all cases the same SLN was identified. The use of the ICG lymphotropic dye with the subsequent detection of SLN by the fluorescence method makes it possible to diagnose

the status of SLN with a high degree of accuracy and can be comparable in effectiveness with the isotopic method. The specificities of lymphatic drainage were found out with the use of fluorescence lymphography: inverse dependence of the lymphatic drainage rate on the body mass index and breast size, and absence of dependence on degree of ptosis of breast.

Keywords: breast cancer, sentinel lymph node biopsy, fluorescence lymphography, indocyanine green.

For citations: Zikiryakhodzhaev A.D., Saribekyan E.K., Bagdasarova D.V., Malishava L.E., Usov F.N., Starkova M.V. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using indocyanine green fluorescence visualization, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 4, pp. 4–10. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–4–10

Contacts: Bagdasarova D.V., e-mail: dasha.bagdasarova@gmail.com

Введение

Биопсия сторожевого лимфатического узла является объективным диагностическим критерием, позволяющим оценить степень распространенности злокачественного процесса и играющим ключевую роль в лечении больных ранним раком молочной железы [1]. Под «сторожевым» лимфатическим узлом (СЛУ) понимают узел, который первым находится на пути лимфооттока от исследуемого органа, термин этот ввел британский ученый L.R. Braithwaite в 1923 г. [2]. Наличие или отсутствие метастазов в нем определяет необходимый объем лимфодиссекции. Отсутствие метастаза в СЛУ позволяет более чем в 90% случаев прогнозировать отсутствие метастазов и в остальных лимфатических узлах подмышечной и подключичной клетчатки и не выполнять регионарную лимфаденэктомию в полном объеме, проведение которой часто осложняется длительной лимфореей, присоединением вторичной инфекции, лимфедемой руки, нарушениями функции конечности и развитием постмастэктомического синдрома [3, 4].

В настоящее время существуют два основных метода выявления и идентификации СЛУ, использующих различную технологию лимфографии: с применением радиофармпрепарата или флуоресцирующего красителя. Возможно комбинированное применение данных методов [5, 6]. Изотопный метод определения СЛУ при раке молочной железы (РМЖ) применяют с конца 1990 г. [7, 8]. Данный метод хорошо изучен и представлен во многих публикациях, как зарубежных, так и русскоязычных [9–13]. В основе метода лежит избирательная способность неизменных ретикуло-эндотелиальных клеток лимфатических узлов захватывать меченные радионуклидами коллоидные частицы, поступающие с лимфой из тканевого депо после их введения. Как правило используют раствор натрия пертехнетата, ^{99m}Tc из генератора технеция-99м и лиофилизата, 1 мл которого вводят перитуморально или периареолярно в зону проекции опухоли. Оценка состояния регионарных лимфатических коллекторов и поиск «сторожевых» лимфатических узлов проводят посредством обзорной сцинтигра-

фии с использованием стандартной томографической гамма-камеры. При интраоперационном поиске СЛУ используют портативный гамма-сканер (GammaFinder II или др.) с возможностью контактного определения уровня радиоактивности искомых лимфоузлов. После идентификации СЛУ его удаляют и проводят срочную диагностику гистологическим или цитологическим методами [14]. Метод использования радиоизотопного коллоида обладает достаточно высокими показателями детекции СЛУ, которые варьируют от 91% до 97% [15]. А показатели чувствительности, специфичности, точности составляют 83,3%, 100%, 94% соответственно [16]. Согласно одному из основных метаанализов, опубликованному в 2006 г. и включившему в себя данные 8059 пациентов, которым выполнили биопсию СЛУ с использованием только радиоизотопного метода, средний показатель обнаружения СЛУ составил 97%, а средний показатель ложноотрицательного результата – 7,4% [15]. При использовании комбинации методов радиоизотопного коллоида и синего красителя отмечено улучшение показателей детекции (ОШ = 2.03, 95% ДИ 1.53–2.69, $P < 0.05$). А показатель ложноотрицательного результата при комбинации двух методов значительно не изменяется и составляет 7,5% (95% ДИ 4.8–11.5%) [16].

Метод определения СЛУ с помощью флуоресцентной лимфографии является относительно новым: первая публикация о его применении появилась в 1999 г. [17]. Биопсия СЛУ с использованием флуоресцирующего красителя является удобным и безопасным интраоперационным методом оценки состояния лимфатических узлов, основным недостатком которого является быстрая скорость прохождения красителя, что предъявляет большие требования к опыту хирурга. В качестве красителя в настоящее время применяют флуоресцирующий препарат – индоцианин зеленый (indocyanine green (ICG)), распределение которого по лимфатическим путям определяют методом флуоресценции в инфракрасном спектре излучения. В метаанализе, опубликованном T. Sugie et al. в 2016 г., было подтверждено, что показатели точности

определения СЛУ при использовании метода ICG и метода с радиоизотопным коллоидом не отличаются [18].

В России имеется небольшой опыт применения ICG, который представлен работой С.М. Портного с соавт. В исследование была включена 81 пациентка с РМЖ 0–III стадий. СЛУ были выявлены у 75 больных – 93%, не найдены в 6 наблюдениях. В первой группе, включавшей 8 больных РМЖ cTisN0M0, СЛУ был найден у 7, у всех – без метастатического поражения. Во второй группе, включавшей 56 больных РМЖ cT1–4N0M0, СЛУ обнаружен у 54 (96%) больных, из них метастазы в СЛУ выявлены в 15 (28%) случаях. Ложноотрицательный результат получен в 2 (4%) случаях из 54. В третьей группе, состоявшей из 17 больных РМЖ cT1–4N1–3M0 после эффективной системной терапии с неопределяемыми регионарными метастазами, СЛУ определен у 14 (82%) больных, при этом в 5 (36%) случаях обнаружены метастазы в СЛУ. Ложноотрицательный результат у 2 (14%) из 14 больных. Флуоресценцию проводили с помощью аппарата Photodynamic eye (Hamamatsu, Япония) [19].

В данном исследовании мы изучили возможность определения СЛУ с помощью методики флуоресцентной лимфографии с применением красителя индоцианин зеленый с помощью аппарата SPY 2000. Отличие применяемой методики от других систем флуоресцентной интраоперационной навигации заключается в использовании лазерного источника излучения, работающего в узком диапазоне 805 нм на пике поглощения флуоресцентного контраста.

Исследование и биопсия сторожевого лимфоузла в настоящее время является необходимой процедурой в лечебно-диагностическом процессе, что соответствует международным клиническим рекомендациям (NCCN, ESSMO и др.), а также рекомендациям Ассоциации онкологов России. Применение метода флуоресцентной лимфографии с красителем имеет существенное преимущество по сравнению с изотопным методом в связи с отсутствием угрозы облучения, а также необходимости соблюдения многих норм, условий и материально-технических затрат, обязательных при работе с источниками радиоизлучения.

Материалы и методы

В исследование включены 40 пациенток, из которых 7 человек с распространенностью процесса cTisN0M0, 20 человек – cT1N0M0, 13 человек – cT2N0M0. Возраст больных варьировал от 34 до 80 лет и составил в среднем 52,8 лет. Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела больного (кг), h – рост больного (м). Значения ИМТ определялись соответственно общепринятой градации: 18,5–25 кг/м² – нормальный ИМТ,

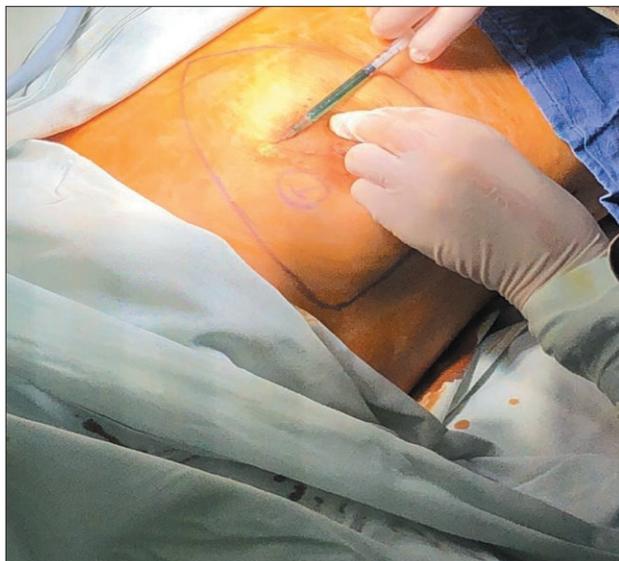


Рис. 1. Периареоларное введение раствора индоцианина зеленого

Fig. 1. Periareolar injection of Indocyanine green

25–29,9 кг/м² – избыточный вес, 30–34,9 кг/м² – I степень ожирения; 35–39,9 кг/м² – II степень ожирения; более 40 кг/м² – III степень ожирения. Индекс массы тела пациенток, включенных в исследование, составил от 18,0 до 38,9, при этом дефицит массы тела зарегистрирован у 2 человек, норма – у 21, избыточная масса – у 10, ожирение I–III степени – у 7. В зависимости от размера молочных желез (по номеру бюстгалтера) женщины распределились следующим образом: маленький размер молочной железы (N1,2) – 12 женщин, средний размер (N3,4) – 22, большой размер (N5,6) – 6 женщин. Всем больным первым этапом лечения выполняли хирургическое лечение в объеме органосохраняющей операции или подкожной ма-



Рис. 2. Флуоресцентная «дорожка» на экране аппарата SP-2000

Fig. 2. Fluorescent “trace” on the screen of SP-2000

стэктомии с реконструкцией эндопротезом с биопсией СЛУ. В качестве красителя применяли индоцианин зеленый (Indocyanine green (ICG)). Препарат испускает флуоресцентное излучение под воздействием света в ближнем инфракрасном диапазоне около 820 нм. Краситель поставляется во флаконе по 25 мг.

Перед проведением процедуры содержимое флакона растворяли в 5 мл воды для инъекции. Далее иглой толщиной G30 забирали 1 мл полученного раствора в инсулиновый шприц U100. После введения пациентки в наркоз периареоларно подкожно вводили 1 мл раствора препарата ICG (5 мг/мл) (рис. 1). Далее в течение 10 с проводили мануальный массаж молочной железы (5–7 круговых движений) в месте введения, что обеспечивало увеличение давления в тканях и способствовало более быстрому проникновению препарата в лимфатические сосуды. Спустя несколько минут при выключенном освещении в операционной определяли движение красителя по лимфатическим путям методом флуоресценции в инфракрасном спектре с лазерным источником излучения с длиной волны 805 нм аппаратом SPY 2000 (Novadaq Technologies Inc., Канада) со специальной камерой, благодаря которой изображение флуоресцентной «дорожки» наблюдали на экране компьютера (рис. 2). После того, как «дорожка» подходила к подмышечной области и обрывалась, производили разрез кожи и подкожной клетчатки в проекции «обрыва» в подмышечной области, рассекали поверхностную фасцию и выделяли хирургическими инструментами контрастированные лимфатические узлы (рис. 3, 4). Выделенные лимфатические узлы удаляли, разрезали по длиннику в 2–3 параллельных плоскостях в зависимости от их размера (рис. 5). Брали соскобы с поверхностей лимфатических узлов на стекла, окрашивали стекла гематоксилин-эозином с последующим проведением срочного цитологического исследования, по результатам которого решали вопрос о необходимости выполнения лимфодиссекции. При обнаружении метастазов выполняли регионарную (подмышечную) лимфаденэктомию. Проводили ревизию клетчатки подключичной зоны. При отсутствии подозрительных участков подключичную клетчатку с лимфатическими узлами сохраняли. Статистическую обработку полученных результатов проводили методом StatSoft, Inc. (2014) STATISTICA.

Результаты

Методика определения СЛУ с применением препарата ICG была выполнена у 40 больных. Частота выявления СЛУ составила 92,5% случаев (37 больных) ($p < 0,0047$). Метастазы выявлены в 20% случаев (8 больных) ($p < 0,0016$), из них в 6 случаях – по результатам срочного интраоперационного цитологи-



Рис. 3. Разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки в аксиллярной области

Fig. 3. Skin and subcutaneous tissue incision in axillary area



Рис. 4. Сторожевой лимфатический узел с накопленным индоцианином зеленым

Fig. 4. Sentinel lymph node with accumulated Indocyanine green



Рис. 5. Сторожевой лимфатический узел на разрезе

Fig. 5. Dissected sentinel lymph node

ческого исследования, в 2 случаях – при плановом гистологическом исследовании (ложноотрицательный результат). Всем пациентам с выявленным метастазом выполнена лимфодиссекция I-II уровня. Метастатический очаг выглядел как белесоватый участок на зеленой плоскости прокрашенного лимфатического узла. В 4 наблюдениях (10%) флуоресценция красителя имела не только в СЛУ, но и в обычном участке подмышечной клетчатки. Пигментация кожи в месте введения красителя сохранялась от нескольких часов до 2 дней. Местных и общих реакций со стороны организма не отмечено. В среднем, на этап идентификации и удаления СЛУ уходило 17,6 мин, причем, после освоения методики оно дополнительно сократилось. Ожидание срочного цитологического ответа составляло 15–20 мин. Отдельное внимание уделено времени появления и развития «дорожки» движения красителя. В подавляющем большинстве случаев (92%) распространение красителя происходило по одной радиарной магистральной дорожке, идущей в направлении от ареолы к области подмышечного коллектора. Редко встречался сетчатый тип лимфооттока (4%) с доминирующим направлением в подмышечную область.

В 3 (7,5%) наблюдениях не удалось проследить путь лимфооттока, в связи с отсутствием доминирующей дорожки. Из них в 1 случае выявлен маркированный СЛУ, несмотря на отсутствие направляющей к нему дорожки красителя. Еще в 1 наблюдении флуоресцирующий очаг в подмышечной области оказался участком подмышечной клетчатки без лимфоузла. Расстояние от места введения ICG до подмышечной области варьировало от 9 до 24 см, в среднем 15,2 см. В 65% наблюдений дорожка развивалась и доходила до подмышечной области от 2 до 6 мин. Максимальное время составило 21 мин. Скорость распространения ICG коррелировала в обратной зависимости от индекса массы тела (6,1 мин – при нормальной массе тела против 8,3 мин – при избыточной,) и размера молочной железы ($p < 0,005$), практически не зависела от длины пути – расстояния от ареолы до подмышечной области и от степени птоза молочной железы. Другими словами, ICG медленнее доходил и накапливался у женщин с избыточным развитием жировой клетчатки, т.е. в случаях, когда можно предположить менее развитую лимфодренажную систему. У 8 произвольно выбранных пациенток с целью двойного одновременного контроля комбинировали применение метода флуоресцентного (краситель ICG) определения СЛУ с радиоизотопным (коллоид Технефит ^{99m}Tc). Во всех наблюдениях идентифицировали одни и те же СЛУ. В одном случае не удалось идентифицировать СЛУ, так как не выявлено накопления ни радиофармпрепарата, ни красителя. Данный случай представляет особый интерес, дополнительно под-

тверждающий объективность и сопоставимость обоих методов определения СЛУ.

Обсуждение

Высокая точность определения СЛУ с помощью флуоресцирующего красителя представляет метод выбора. Существенным преимуществом ICG по сравнению с более распространенным альтернативным радиоизотопным методом является отсутствие радиоактивности и упрощение процедуры в связи с отсутствием необходимости соблюдения многих норм санитарно-эпидемиологической станции: наличие специального помещения, использование персоналом защитных фартуков и пр. Некоторым недостатком является необходимость строгого соблюдения последовательности этапов операции: выполнения отдельного разреза в проекции предполагаемого СЛУ, так как повреждение лимфатических путей до их впадения в СЛУ вызовет быстрое диффузное прокрашивание тканей и невозможность идентифицирования СЛУ. Кроме того, для регистрации датчиком изотопного препарата практически не имеет значения глубина залегания СЛУ. При применении же ICG избыточно развитый в подмышечной области подкожно-жировой слой требует от хирурга работы в необходимом скоростном режиме, так как в случае замедления возможно прокрашивание оставшихся не сторожевых лимфатических узлов и идентифицировать истинный СЛУ становится весьма затруднительным. Учитывая высокую точность и флуоресцентной лимфографии (92,5%) и радиоизотопного методов идентификации СЛУ (91–97% по данным литературы), мы не видим особой необходимости их совмещения в связи с усложнением и удлинением процедуры, не говоря о значительном удорожании применения комбинации обеих методик.

Заключение

Применение лимфотропного красителя индоцианин зеленый для выявления СЛУ методом флуоресценции в инфракрасном диапазоне спектра позволяет с высокой степенью точности диагностировать состояние СЛУ и сопоставимо по эффективности с изотопным методом в группе больных без избыточного веса. Ограничением является поверхностная визуализация путей лимфооттока, что затрудняет или не позволяет применять данную методику у больных с избыточным весом.

Также стоит отметить, что использование метода флуоресцентной лимфографии позволило нам изучить особенности лимфооттока в молочных железах в зависимости от некоторых клиничко-конституциональных параметров, не представленных в мировой литературе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lyman G.H., Somerfield M.R., Bosserman L.D., et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update // *J Clin Oncol*. – 2017. – Vol. 35(5). – P. 561–564.
2. Braithwaite L.R. The flow of lymph from the ileocaecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer // *Br J Surg*. – 1923. – Vol. 11. – P. 7–26.
3. Shaw J.H., Rumball E.M. Complications and local recurrence following lymphadenectomy // *Br J Surg*. – 1990. – Vol. 77. – P. 760–764.
4. Kissin M.W., Querci della Rovere G., Easton D., Westbury G. Risk of lymphedema following the treatment of breast cancer // *Br J Surg*. – 1986. – Vol. 73. – P. 580–584.
5. Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Rietbergen D.D., et al. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer // *Br J Surg*. – 2013. – Vol. 100(8). – P. 1037–1044.
6. Ballardini B., Lissidini G., Veronesi P. The indocyanine green method is equivalent to the (99m) Tc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: A concordance and validation study // *Fluorescence Imaging for Surgeons: Concepts and Applications*. – 2015. – Vol. 39(12). – P. 255–266.
7. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer // *Ann Surg*. – 1994. – Vol. 220(3). – P. 391–8.
8. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe // *Surg Oncol*. – 1993. – Vol. 2(6). – P. 335–9.
9. Дашян Г.А., Криворотко П.В., Новиков С.Н. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2015. – 44 с.
10. Старкова М.В., Зикирходжаев А.Д., Грушина Т.И., Суркова В.С., Славнова Е.Н., Леонтьев А.В. Диагностическая значимость биопсии сторожевого лимфатического узла у больных ранним раком молочной железы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2019. – Т. 8, № 6. – С. 422–427.
11. Ashikaga T., Krag D.N., Land S.R., et al. Morbidity results from the NSABP-B32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection // *J Surg Oncol*. – 2010. – Vol. 102(2). – P. 111–18.
12. Bergkvist L., Frisell J., Liljegren G., et al. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer // *Br J Surg*. – 2001. – Vol. 88(12). – P. 1644–1648.
13. Edge J., Lloyd N., van der Velde C., Whittaker J. Sentinel lymph node biopsy: An audit of intraoperative assessment after introduction of a cytotechnology service // *South African Journal of Surgery*. – 2015. – Vol. 53(2). – P. 47.
14. Ермаков А.В., Зикирходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Аблицова Н.В., Усов Ф.Н. Биологическая концептуализация сторожевого лимфатического узла (Литературный обзор) // *Злокачественные опухоли*. – 2016. – Т. 4. – С. 5–13
15. Kim T., Giuliano A.E., Lyman G.H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis // *Cancer*. – 2006. – Vol. 106(1). – P. 4–16.
16. He P.S., Li F., Li G.H., et al. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A systematic review // *BMC Cancer*. – 2016. – Vol. 16. – P. 107.

REFERENCES

1. Lyman G.H., Somerfield M.R., Bosserman L.D., Perkins C.L., Weaver D.L., Giuliano A.E. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, *J Clin Oncol*, 2017, vol. 35(5), pp. 561–564.
2. Braithwaite L.R. The flow of lymph from the ileocaecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer, *Br J Surg*, 1923, vol. 11, pp. 7–26.
3. Shaw J.H., Rumball E.M. Complications and local recurrence following lymphadenectomy, *Br J Surg*, 1990, vol. 77, pp. 760–764.
4. Kissin M.W., Querci della Rovere G., Easton D., Westbury G. Risk of lymphedema following the treatment of breast cancer, *Br J Surg*, 1986, vol. 73, pp. 580–584.
5. Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Rietbergen D.D., van der Hiel B., van der Vorst J.R., Liefers G.J., Frangioni J.V., van de Velde C.J., van Leeuwen F.W., Vahrmeijer A.L. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, *Br J Surg*, 2013, vol. 100(8), pp. 1037–1044.
6. Ballardini B., Lissidini G., Veronesi P. The indocyanine green method is equivalent to the (99m) Tc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: A concordance and validation study, *Fluorescence Imaging for Surgeons: Concepts and Applications*, 2015, vol. 39(12), pp. 255–266.
7. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer, *Ann Surg*, 1994, Vol. 220(3), pp. 391–8.
8. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe, *Surg Oncol*, 1993, vol. 2(6), pp. 335–9.
9. Dashyan G.A., Krivorot'ko P.V., Novikov S.N. *Biopsiya signal'nykh limfaticeskikh uzlov pri rake molochnoy zhelezy: uchebno-metodicheskoe posobie dlya obuchayushchih v sisteme vysshego i dopolnitel'nogo professional'nogo obrazovaniya* [Signal lymph node biopsy for breast cancer: teaching aid for students in higher and continuing professional education]. Sankt-Peterburg, NII onkologii im. N.N. Petrova Publ., 2015. 44 p.
10. Starkova M.V., Zikirhodzhaev A.D., Grushina T.I., Surkova V.S., Slavnova E.N., Leont'ev A.V. Diagnostic significance of sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer, *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*, 2019, vol. 8, no. 6, pp. 422–427. (in Russian)
11. Ashikaga T., Krag D.N., Land S.R., Julian T.B., Anderson S.J., Brown A.M., Skelly J.M., Harlow S.P., Weaver D.L., Mamounas E.P., Costantino J.P., Wolmark N. Morbidity results from the NSABP-B32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection, *J Surg Oncol*, 2010, vol. 102(2), pp. 111–18.
12. Bergkvist L., Frisell J., Liljegren G., Celebioglu F., Damm S., Thörn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer, *Br J Surg*, 2001, vol. 88(12), pp. 1644–1648.
13. Edge J., Lloyd N., van der Velde C., Whittaker J. Sentinel lymph node biopsy: An audit of intraoperative assessment after introduction of a cytotechnology service, *South African Journal of Surgery*, 2015, vol. 53(2), p. 47.
14. Ermakov A.V., Zikirhodzhaev A.D., Saribekyan E.K., Ablitsova N.V., Usov F.N. Biological conceptualization of the sentinel lymph node (Literature review), *Zlokachestvennye opuholi*, 2016, vol. 4, pp. 5–13. (in Russian)
15. Kim T., Giuliano A.E., Lyman G.H. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis, *Cancer*, 2006, vol. 106(1), pp. 4–16.

17. Motomura K., Inaji H., Komoike Y., et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients // *Jpn J Clin Oncol.* – 1999. – Vol. 29(12). – P. 604–607.
18. Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, et al. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis // *Int J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 22. – P. 11.
19. Портной С.М., Кузнецов А.В., Шакирова Н.М. и др. Биопсия сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии у больных раком молочной железы. Методические особенности // *Онкогинекология.* – 2017. – № 1(21). – С. 11–18.
16. He P.S., Li F., Li G.H., Guo C., Chen T.J. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A systematic review, *BMC Cancer*, 2016, vol. 16, pp. 107.
17. Motomura K., Inaji H., Komoike Y., Kasugai T., Noguchi S., Koyama H. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients, *Jpn J Clin Oncol*, 1999, vol. 29(12), pp. 604–607.
18. Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, Shimizu A., Toi M. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis, *Int J Clin Oncol*, 2017, vol. 22, p. 11.
19. Portnoy S.M., Kuznetsov A.V., Shakirova N.M., Kozlov N.A., Maslyayev A.V., Karpov A.V., Kampova-Polevaya E.B., Mistakopulo M.G., Egorov Yu.S., Anurova O.A., Shendrikova T.A., Gornostaeva A.S. Signal lymph node biopsy using fluorescence lymphography in patients with breast cancer. Methodological features, *Onkoginekologiya*, 2017, no. 1(21), pp. 11–18. (in Russian)