Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова
2024, №2, выпуск 2, с. 55–60
https://doi.org/10.17116/hirurgia202402255

Pirogov Russian Journal of Surgery
2024, No. 2, issue 2, pp. 55–60
https://doi.org/10.17116/hirurgia202402255

Отечественная система для флюоресцентной диагностики при раке молочной железы: за и против

© К.А. АНИЧКИНА[1], А.В. ПАСТЕРНАК[1], Х.С. АРСЛАНОВ[1], Г.Е. КВЕТЕНАДЗЕ[1], Е.В. ШИВИЛОВ[1, 2], А.В. КЛИМАШЕВИЧ[1]

[1]ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Резюме

Цель исследования. Проанализировать эффективность определения сторожевого лимфатического узла при РМЖ с помощью системы для флюоресцентной диагностики в ближнем инфракрасном диапазоне MARS с использованием препарата индоцианин зеленый.

Материал и методы. В период с июля по октябрь 2023 г. в исследование были включены 51 пациентка с заболеванием рак молочной железы, основным критерием включения которых соответствовала международной классификации TNM: cT0-2N0M0. Средний возраст пациентов составил 52,3 года. Размер первичной опухоли не превышал 3 см. Всем пациентам выполняли органосохранную операцию молочной железы с биопсией «сторожевого» лимфатического узла (БСЛУ) с использованием аппарата MARS на основе отображения инфракрасного света, излучаемого флуорохромами. В качестве красителя использовался индоцианин зеленый. Удаленные флуоресцентирующие лимфатические узлы отправлялись на срочное патоморфологическое исследование.

Результаты. Во всех случаях (n=51) использования индоцианина зеленого успешно определен сторожевой лимфатический узел. Оптимальное время для накопления препарата в регионарных лимфатических узлах составило 10,22 ($m=\sigma/\sqrt{n}=\pm0,16$) минут. Чувствительность и эффективность метода составила 100%.

Заключение. Система для флуоресцентной диагностики в ближнем инфракрасном диапазоне MARS эффективна для определения сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы.

Ключевые слова: *рак молочной железы, флуоресцентная диагностика, индоцианин зеленый, ближний инфракрасный диапазон, сторожевой лимфатический узел.*

Информация об авторах:
Аничкина К.А. — https://orcid.org/0000-0003-2274-6519
Пастернак А.В. — https://orcid.org/0000-0002-6131-7453
Арсланов Х.С. — https://orcid.org/0000-0002-1622-7600
Кветенадзе Г.Е. — https://orcid.org/0000-0003-1002-2548
Шивилов Е.В. — https://orcid.org/0000-0003-1345-6579
Климашевич А.В. — https://orcid.org/0000-0002-2925-0260
Автор, ответственный за переписку: Аничкина К.А. — e-mail: dr.anichkina.k@gmail.com

Как цитировать:
Аничкина К.А., Пастернак А.В., Арсланов Х.С., Кветенадзе Г.Е., Шивилов Е.В, Климашевич А.В. Отечественная система для флуоресцентной диагностики при раке молочной железы: за и против. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2024;2 вып. 2:55–60. https://doi.org/10.17116/hirurgia202402255

Domestic system for fluorescent diagnostics in breast cancer: pros and cons

© K.A. ANICHKINA[1], A.V. PASTERNAK[1], KH.S. ARSLANOV[1], G.E. KVETENADZE[1], E.V. SHIVILOV[1, 2], A.V. KLIMASHEVICH[1]

[1]Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia;
[2]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia

Abstract

Objective. To analyze the effectiveness of identifying the sentinel lymph node in breast cancer using the «MARS» system for fluorescent diagnostics in near infrared light.

Material and methods. There were 51 patients with breast cancer cT0-2N0M0 between July 2023 and October 2023. Mean age of patients was 52.3 years. Invasive ductal carcinoma was diagnosed in 39 (76.5%) patients, invasive lobular carcinoma — in 8 (15.7%) patients, other forms of breast cancer — in 4 (7.8%) patients.

Results. Sentinel lymph node was successfully identified in all cases (*n*=51). A total of 122 sentinel lymph nodes were detected and mapped (2.4 nodes per a patient).
Conclusion. The MARS system for intraoperative fluorescence diagnostics in near-infrared light is effective for identifying the sentinel lymph node in breast cancer.

Keywords: *breast cancer, fluorescence diagnostics, indocyanine green, near infrared dia, sentinel lymph node.*

Information about the authors:
Anichkina K.A. — https://orcid.org/0000-0003-2274-6519
Pasternak A.V. — https://orcid.org/0000-0002-6131-7453
Arslanov H.S. — https://orcid.org/0000-0002-1622-7600
Kvetenadze G.E. — https://orcid.org/0000-0003-1002-2548
Shivilov E.V. — https://orcid.org/0000-0003-1345-6579
Klimashevich A.V. — https://orcid.org/0000-0002-2925-0260
Corresponding author: Anichkina K.A. — e-mail: dr.anichkina.k@gmail.com

To cite this article:
Anichkina KA, Pasternak AV, Arslanov KhS, Kvetenadze GE, Shivilov EV, Klimashevich AV. Domestic system for fluorescent diagnostics in breast cancer: pros and cons. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2024;2 vyp 2:55–60. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/hirurgia202402255

Введение

В последние годы рак молочной железы (РМЖ) стал одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин [1]. По данным GLOBOCAN, в 2020 г. во всем мире зарегистрировано 2,26 млн случаев РМЖ, и с каждым годом это количество увеличивается [2, 3]. В настоящее время определение сторожевого лимфатического узла составляет неотъемлемую часть всех мировых клинических рекомендаций по хирургическому лечению РМЖ [4—7].Российские технологии демонстрируют высокую эффективность в разработке и внедрении медицинского оборудования для онкологической служды. В данной статье мы рассмотрим основные преимущества использования российского оборудования для определения сигнальных лимфатических узлов при РМЖ на примере системы МАРС и ее значение в повышении точности диагностики и эффективности лечения пациентов.

Цель исследования — проанализировать эффективность определения сторожевого лимфатического узла при РМЖ с помощью системы для флюоресцентной диагностики в ближнем инфракрасном диапазоне МАРС.

Материал и методы

В период с июля по октябрь 2023 г. в исследование включены женщины (*n*=51) с заболеванием рак молочной железы, основным критерием включения которых было соответствие опухоли международной классификации TNM: $cT_{0-2}N_0M_0$. Средний возраст пациенток составил 52,3 года. У 39 (76,5%) пациенток выявлен инвазивный протоковый рак, у 8 (15,7%) — инвазивная дольковая карцинома, у 4 (7,8%) — другие формы РМЖ. По иммуногистохимическому подтипу пациентки распределились следующим образом: люминальный тип А выявлен у 18 (35,3%) пациентов, люминальный тип В Her2/neu-негативный подтип — у 24 (47,1%), люминальный тип В Her2/neu-позитивный подтип — у 2 (3,9%), нелюминальный Her2/neu-позитивный подтип — у 2 (3,9%), тройной негативный тип — у 5 (9,8%). Размер первичной опухоли не превышал 3 см.

Информированное добровольное согласие на проведение манипуляции получено перед проведением оперативного вмешательства. Всем пациенткам выполняли органосохранную операцию молочной железы с биопсией сторожевого лимфатического узла с использованием системы для проведения флюоресцентной диагностики в ближнем инфракрасном диапазоне МАРС (ООО «Криптомед», Россия), действующей на основе отображения инфракрасного света, излучаемого флюорохромами. Интраоперационную флюоресцентную визуализацию проводили с использованием аппарата МАРС **(рис. 1)**. После общей анестезии вводили индоцианин зеленый (ICG) (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК», Россия) подкожно периареолярно в проекции верхненаружного квадранта. Отключение общего источника света не требовалось. Таким образом, операционное поле оказывалось освещенным камерой аппарата МАРС и светом операционной. Выбрав режим флюоресценции, визуализировали на экране монитора распространение препарата по лимфатическим сосудам в черно-белом цвете, в виде «линий», ведущих к сторожевым лимфатическим узлам **(рис. 2)**. Разрез в аксиллярной области выполняли на 2 см выше места исчезновения



Рис. 1. **Системы для флуоресцентной диагностики в ближнем инфракрасном диапазоне «МАРС» (ООО «Криптомед»).**
Fig. 1. **Systems for fluorescent diagnostics in the near-infrared range «MARS» (Cryptomed LLC).**



Рис. 2. **Место введения индоцианина и пути лимфооттока.**
Fig. 2. **Indocyanine injection site and lymphatic flow pathways.**

прокрашенного лимфатического протока **(рис. 3)**. Удаленные флюоресцирующие лимфатические узлы отправляли на срочное патоморфологическое исследование. Анализ проводили с применением статистической программы StatTech v. 3.0.6 (ООО «Статтех», Россия). Описание категориальных данных представлено в абсолютных значениях и процентных долях.

Результаты

Во всех случаях (n=51) использования ICG успешно определен сторожевой лимфатический узел. Оптимальное время для накопления препарата в регионарных лимфатических узлах составило 10,22

$$10{,}22\cdot(m=\frac{\sigma}{\sqrt{n}}=\pm 0{,}16)\ \text{мин.}$$

Всего обнаружено и картировано 122 сторожевых лимфатических узла, что в среднем составляет 2,4 узла на каждый клинический случай. Этот результат коррелирует с данными литературы об удалении от 1 до 3 сторожевых лимфатических узлов [8, 9]. Чувствительность метода составила 100%, что превышает средние показатели других используемых методов визуализации лимфатических узлов (радиоизотопный 96,9—97,2% и патентованный синий краситель 90,6—95,0% соответственно) [10—12]. Визуализация лимфотока при использовании системы МАРС составила 100%. Эффективность определения сторожевых лимфатических узлов при использовании системы МАРС также составила 100%, что рассчитано с помощью следующей формулы:

$$K=N_{совп}/N_{общ}\cdot 100\%$$

$$K_{Марс}=51/51\cdot 100\%;\ K_{Марс}=100\%$$

Результаты апробации системы для флюоресцентной диагностики в ближнем инфракрасном диапазоне МАРС демонстрируют высокую эффективность и чувствительность технологии визуализации сигнальных лимфатических узлов и наряду с этим позволяют обозначить следующие преимущества данной системы:

1. Прибор не требует отключения основного света в операционной, что дает возможность сохра-

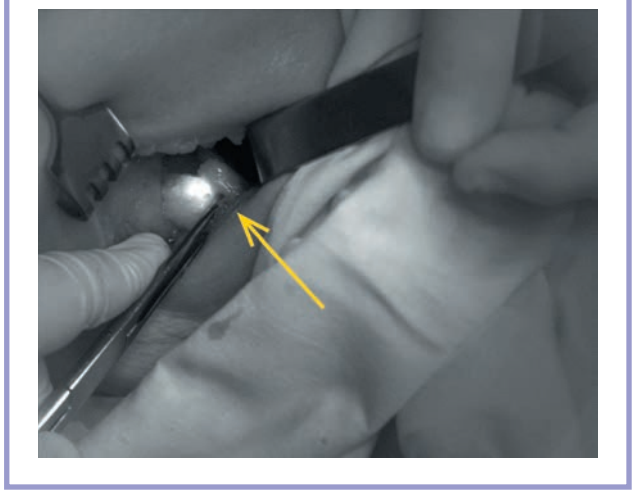


Рис. 3. **Флуоресценция «сторожевого» лимфатического узла вместе с аксиллярной клетчаткой интраоперационно (стрелка).**
Fig. 3. **Intraoperative fluorescence of the sentinel lymph node together with the axillary fibre (arrow).**

нить оптимальное освещение и облегчает работу хирургов.

2. Более высокая контрастность изображения. Использование представленного российского оборудования позволяет получить высококонтрастное изображение, что способствует более четкой визуализации анатомических структур, повышая эффективность и безопасность хирургического вмешательства. Аппарат МАРС помогает картировать пути лимфооттока и лимфатические узлы, отличать их от окружающих тканей, позволяя более точно визуализировать их границы.
3. Большее фокусное расстояние. Аппарат МАРС имеет большое фокусное расстояние, благодаря которому возможно размещение излучателя на дальнем расстоянии от операционного поля, что, в отличие от других приборов, предоставляет значительно большую свободу хирургу, исключая дискомфорт в работе.
4. Регулируемая мощность. Регулируемая мощность позволяет достичь оптимального соотношения между достаточной освещенностью и минимальным рисковым воздействием на органы зрения операционной бригады.
5. Хорошая визуализация. Лазерный источник инфракрасного излучения и система фильтров, нивелирующих «шумовое» свечение, обеспечивают высококачественную визуализацию операционного поля и зон хирургического интереса. Четкая и детальная визуализация лимфатической системы способствует картированию путей лимфооттока и точной идентификации сторожевых лимфатических узлов.

Наряду с несомненными преимуществами система имеет ряд недоработок:

1. Эргономика: аппарат МАРС состоит из двух отдельно стоящих блоков. Такая конструкция может создавать неудобства для хирургов, особенно в ситуациях, требующих интенсивных и сложных манипуляций. Необходимость перемещения между блоками может увеличить время операции и создавать дополнительные сложности в обеспечении комфортной рабочей позиции для хирурга.
2. Конструкция. Аппарат предусматривает использование большого количества проводов, что может привести к проблемам с организацией рабочего пространства и повышенному риску случайного повреждения оборудования во время операции.
3. Интеграция в операционную. В современных высокотехнологичных операционных с наличием большого количества оборудования дополнительное размещение объемного аппарата МАРС может создать сложности с позиционированием и эффективным его использованием в условиях ограниченного пространства.

Обсуждение

Система флюоресцентной визуализации для открытой хирургии МАРС, апробированная нами с целью определения сигнальных лимфатических узлов, имеет ряд преимуществ по сравнению с зарубежными аналогами. Российские разработчики активно используют передовые технологии, что повышает точность, воспроизводимость и надежность результатов измеряемых параметров. Применение инновационных материалов и решений позволило разработчикам системы МАРС получить более детальное изображение с более высоким разрешением.

Система МАРС отличается также хорошей функциональностью и простотой использования, оснащена интуитивно понятным интерфейсом, что позволяет операторам быстро освоить его и эффективно выполнять необходимые манипуляции.

Наш опыт применения отечественного прибора МАРС для определения сигнальных лимфатических узлов свидетельствует не только о высоком качестве и надежности детекции, но и подтверждает его экономическую эффективность по сравнению с зарубежными аналогами. С учетом изложенного можно заключить, что отечественный прибор для интраоперационной флюоресцентной визуализации анатомических структур является привлекательным



Рис. 4. **Обновленная модификация системы «МАРС» (ООО «Криптомед»).**
Fig. 4. **Updated modification of the MARS system (Cryptomed LLC).**

для медицинских учреждений и специалистов, работающих в области онкологии и хирургии, поскольку его применение способствует повышению эффективности и безопасности оказания хирургической помощи населению Российской Федерации. Широкое применение российского оборудования содействует развитию отечественной медицинской промышленности, поддержке наукоемких отраслей экономики, повышению качества медицинской помощи. Разработка и активное внедрение отечественного оборудования позволяет сократить зависимость от импортных аналогов и трудностей с техническим обслуживанием. Это особенно актуально в современных экономических условиях. Развитие отечественной медицинской техники и оборудования является важным шагом в обеспечении высокого уровня здравоохранения и повышении качества жизни населения [13, 14].

Заключение

Одним из главных преимуществ отечественной медицинской техники является высокая скорость внедрения разработок и совершенствования оборудования. В результате анализа мы пришли к выводу, что система для интраоперационной флюоресцентной диагностики в ближнем инфракрасном диапазоне MAPC эффективна для определения сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы. Разработчики учли представленные нами критерии и создали обновленный прототип аппарата **(рис. 4)**, который предполагается апробировать. Новая версия аппарата лучше адаптирована, что обеспечит его успешное применение.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Арсланов Х.С., Кветенадзе Г.Е., Шивилов Е.В., Климашевич А.В.
Сбор и обработка материала — Аничкина К.А., Пастернак А.В.,
Статистический анализ данных — Аничкина К.А., Пастернак А.В.,
Написание текста — Аничкина К.А., Пастернак А.В.,
Редактирование — Кветенадзе Г.Е., Шивилов Е.В., Климашевич А.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Клинические рекомендации. Рак молочной железы.* 2021. Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 25.12.20 No17-4/4884). Ссылка активна на 15.12.23.
Klinicheskie rekomendacii. Rak molochnoj zhelezy. 2021. Odobreno na zasedanii nauchno-prakticheskogo soveta Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii (protokol ot 25.12.20 No 17-4/4884). Accessed December 15, 2023. (In Russ.).
https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf
2. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *British Journal of Radiology*. 2022;95(1130):20211033.
https://doi.org/10.1259/bjr.20211033
3. Bukkieva T, Pospelova M, Efimtsev A, Fionik O, Alekseeva T, Samochernych K, Gorbunova E, Krasnikova V, Makhanova A, Levchuk A, Trufanov G, Combs S, Shevtsov M. Functional Network Connectivity Reveals the Brain Functional Alterations in Breast Cancer Survivors. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(3):617.
https://doi.org/10.3390/jcm11030617
4. *Breast Cancer. NCCN Guidelines.* Version 4.2020. NCCN. 21.06.20. Accessed December 15, 2023.
https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0030
5. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauvé N, Straver ME, van de Velde CJH, Mansel RE, Blanken C, Orzalesi L, Klinkenbijl JHG, van der Mijle HCJ, Nieuwenhuijzen GAP, Veltkamp SC, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JWS, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DAX, Coens C, van Tienhoven G, van Duijnhoven F, Rutgers EJT. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(12):2159-2165.
https://doi.org/10.1200/JCO.22.01565
6. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Жильцова Е.К., Канаев С.В., Труфанова Е.С., Крживицкий П.И., Комяхов А.В., Табагуа Т.Т., Николаев К.С., Бессонов А.А., Иванов В.Г., Гиголаева Л.П., Иванова О.А., Зернов К.Ю., Дашян Г.А., Семиглазов В.В., Емельянов А.С., Бусько Е.А., Черная А.В., Артемьева А.С., Новиков С.Н. Двадцатилетний опыт изучения биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(1):12-20.
Semiglazov VF, Krivorotko PV, Zhiltsova EK, Kanaev SV, Trufanova ES, Krzhivitsky PI, Komyakhov AV, Tabagua TT, Nikolaev KS, Bessonov AA, Ivanov VG, Gigolaeva LP, Ivanova OA, Zernov KYu, Dashyan GA, Semiglazov VV, Yemelyanov AS, Busko EA, Chernaya AV, Artemyeva AS, Novikov SN. Twenty-year experience of examining biopsies of signal lymph nodes in breast cancer. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy.* 2020;16(1):12-20. (In Russ.).
https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20
7. Исмагилов А.Х., Аснина Н.Г., Азаров Г.А. Биопсия сигнальных лимфатических узлов: история и современность. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2018;14(1):38-46.
Ismagilov AH, Asnina NG, Azarov GA. Sentinel lymph node biopsy: history and current concepts. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy.* 2018;14(1):38-46. (In Russ.).
8. Zhang J, Ling Y, Wang T, Yan C, Huang M, Fan Z, Ling R; Chinese Society of Breast Surgery. Analysis of sentinel lymph node biopsy and non-sentinel lymph node metastasis in invasive ductal and invasive lobular breast cancer: a nationwide cross-sectional study (CSBrS-001). *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(20):1588.
https://doi.org/10.21037/atm-21-5169
9. Olivier F, Courtois A, Jossa V, Bruck G, Aouachria S, Coibion M, Jerusalem G. Sentinel lymph node mapping with patent blue dye in patients with breast cancer: a retrospective single institution study. *Gland Surgery*. 2021;10(9):2600-2607.
https://doi.org/10.21037/gs-21-415
10. Cipolla C, Galvano A, Vieni S, Saputo F, Lupo S, Latteri M, Graceffa G, Valerio MR. Effects of the number of removed lymph nodes on survival outcome in patients with sentinel node-negative breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 2021;19(1):306.
https://doi.org/10.1186/s12957-021-02418-9

11. Coibion M, Olivier F, Courtois A, Maes N, Jossa V, Jerusalem G. A Randomized Prospective Non-Inferiority Trial of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer: Blue Dye Compared with Indocyanine Green Fluorescence Tracer. *Cancers*. 2022;14(4):888. https://doi.org/10.3390/cancers14040888

12. Lin J, Lin LS, Chen DR, Lin KJ, Wang YF, Chang YJ. Indocyanine green fluorescence method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Asian Journal of Surgery*. 2020;43(12):1149-1153. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.02.003

13. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.18 №204 *«О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»*. Ссылка активна на 15.12.23.
Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii ot 07.05.18. №204 *«O nacional'nyh celyah i strategicheskih zadachah razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2024 goda»*. Accessed December 15, 2023. (In Russ.). https://www.kremlin.ru/acts/bank/43027

14. *Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года*. Утверждена Распоряжением Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. №2580-р. Ссылка активна на 15.12.23.
Strategiya razvitiya medicinskoj nauki v Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda. Utverzhdena Rasporyazheniem Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 28 dekabrya 2012 g. №2580-r. Accessed December 15, 2023. (In Russ.). https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70192396/?ysclid=loeag7yoya768548542

Поступила 14.10.2023
Received 14.10.2023
Принята к печати 29.10.2023
Accepted 29.10.2023