

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-18-24

Цитирование: Воротников В. В., Пахомова Р. А., Гугнина А. С., Абдугафоров С. А., Сойнов А. В., Ким С. И. и соавт. Превентивное микрохирургическое вмешательство при раке молочной железы. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 18–24.

ПРЕВЕНТИВНОЕ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. В. Воротников^{1,3}, Р. А. Пахомова^{2,3}, А. С. Гугнина¹, С. А. Абдугафоров¹, А. В. Сойнов¹, С. И. Ким⁴, И. В. Копытич¹, Т. Г. Мчедлидзе¹

¹ ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» города Москва», Москва, Россия

² Университет Реавиз, Санкт-Петербург, Россия

³ МИНО РОСБИОТЕХ, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: dr.abdugafforov@gmail.com

Актуальность: Рак молочной железы является наиболее распространенной формой рака у женщин, встречается у каждой 8 женщины в течение жизни, а лимфедема, связанная с лечением рака молочной железы, является наиболее частой этиологией лимфедемы по всему миру. Лимфедема, ассоциированная с раком молочной железы, — это хронический отек конечностей вследствие дисфункции лимфатической системы, после хирургического вмешательства в зоне аксиллярных лимфоузлов спровоцированная после хирургического пересечения лимфопутей и удаления лимфоузлов. Лимфедемой после лечения рака молочной железы страдает до 250 миллионов человек по всему миру. К сожалению, эффективной лекарственной терапии от данного прогрессирующего заболевания в настоящее время не существует. Микрохирургический метод в качестве профилактической стратегии для снижения частоты лимфедемы после аксиллярной лимфадиссекции может стать эффективным методом профилактики лимфедемы.

Цель работы: Оценить эффективность превентивного микрохирургического наложения ЛВА после АД при раке молочной железы.

Материалы и методы: В течение 12 мес. с августа 2022 года на базе отделения опухолей женской репродуктивной системы ЧУЗ ЦКБ «РЖД Медицина», г. Москва выполнено 52 операций с превентивным микрохирургическим наложением лимфовенозных анастомозов. У 44 пациентов операция выполнялась при первичном лечении: стадия заболевания cT1–4N1–3M0. На молочной железе проводились операции с органосохраняющей резекцией и лимфодиссекцией [17], мастэктомия с лимфодиссекцией [27]. У 8 пациентов проводилась АД по поводу локального рецидива заболевания в аксиллярной области. Всем пациентам после этапа лимфодиссекции одномоментно выполнено микрохирургическое восстановление лимфооттока от верхней конечности. Для обратного картирования лимфопутей от верхней конечности использовался флуоресцентный краситель.

Результаты: Медиана наблюдения составила 6,5 месяца. Длительность операции в среднем увеличилась на 70 минут: при этом АД длилась в среднем на 14 минут дольше из-за использования специальных микрохирургических инструментов для бережного выделения структур с целью последующего наложения ЛВА. Хирургических осложнений не наблюдалось. На одного пациента было выявлено в среднем 2,3 пересеченных лимфатических сосудов и выполнено в среднем 2,4 лимфовенозных анастомоза. Средняя длительность лимфореи в послеоперационном периоде составила 2,3 дня (без ЛВА 13,9 дней).

Выводы: Превентивная микрохирургическая техника восстановления лимфооттока от верхней конечности имеет ряд технических ограничений, требует специального обучения и микрохирургического оборудования. Тем не менее, методика безопасна, осуществима и эффективна в раннем послеоперационном периоде. Наложение ЛВА привело к значительному уменьшению лимфореи в послеоперационном периоде, но к увеличению длительности операции. Для общей оценки влияния ЛВА на частоту развития лимфедемы требуется более длительное наблюдение. Учитывая, доступность проведения ЛВА во многих учреждениях, польза от проведения ЛВА перевешивает риски, согласно научным клиническим данным, доступным на данный момент.

Ключевые слова: рак молочной железы, превентивная хирургия, лимфодиссекция, лимфедема, лимфовенозный анастомоз

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является наиболее распространенной формой рака у женщин, встречается у каждой 8 женщины в течение жизни, а лимфедема, связанная с лечением РМЖ, является наиболее частой этиологией лимфедемы по всему миру [45,30,34]. С целью снижения количества осложнений была разработана биопсия сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) у пациентов с онкологическими заболеваниями. Однако даже после БСЛУ все также сохраняется риск развития лимфедемы до 6% [6,20]. Аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) проводится при местно-распространенном РМЖ с клиническим поражением лимфоузлов или при наличии метастазов в подмышечных лимфоузлах, подтвержденных биопсией сторожевых лимфоузлов [21]. Лимфедема возникает у 30–52% пациентов, перенесших АЛД, а стойкие симптомы лимфедемы наблюдаются у 20% пациентов, перенесших РМЖ в течение всей жизни [6,20,34]. Несмотря на развитие в последнее время новых методов диагностики, внедрения программ диспансеризации, остается достаточно большая категория пациентов, у которых заболевание диагностируется на 2-й, 3-й или даже 4-й стадии, когда выполнение БСЛУ не будет показано.

Аксиллярная лимфодиссекция (АЛД) остается традиционным онкологическим вмешательством, которое позволяет наиболее точно выставить стадию онкологического заболевания, снизить вероятность рецидива заболевания тем самым влияя на качество жизни пациента. В настоящее время роль АЛД не такая значимая как прежде благодаря развитию методов локорегионарного контроля над заболеванием с помощью лучевой терапии и улучшение методов системной терапии. АЛД является стандартом при местно-распространенном РМЖ при наличии подтвержденных биопсией метастазов в подмышечных лимфоузлах, когда нет показаний для проведения предоперационной терапии с целью конверсии, отсутствие эффекта неоадьювантной химиотерапии или противопоказаний к БСЛУ [21].

ЛИМФЕДЕМА

Лимфедема конечности — это хронический отек конечности вследствие лимфатической дисфункции, часто вызванный хирургическим вмешательством при лечении РМЖ. Этим заболеванием после лечения РМЖ страдает до 250 миллионов человек по всему миру [45]. Лимфедема значительно снижает качество жизни у пациентов [45]. Вследствие хронического воспаления, застоя интерстициальной жидкости, жировая ткань и фиброз приводят к прогрессирующему увеличению конечностей [41,5]. В результате пациенты часто испытывают боль, нарушение функции конечностей, рожистое воспаление.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

В настоящее время используется несколько подходов в лечении лимфедемы. К сожалению, эффективной лекарственной терапии от данного прогрессирующего заболевания в настоящее время не существует [5,47]. Роль лекарственной терапии сводится к симптоматической терапии и антибактериальной терапии при присоединении рожистого воспаления [37,50].

Консервативная терапия при лимфедеме заключается, в первую очередь, в комплексной физической противотечной терапии (КФПТ). КФПТ включает в себя компрессионную и противотечную терапии с использованием методов лечебной физической культуры, физиотерапии, лимфодренажного массажа, ежедневного бандажирования и уход за кожей [50].

Хирургическое лечение включает разные подходы, которые разнообразны по своему применению и делятся на эксцизионные и физиологические методы. К эксцизионным методам относятся иссечение кожи/подкожной клетчатки, липосакция и операция Чарльза, которая состоит из радикальной подкожной резекции и пересадки кожи [10,12,25]. Такие методики применяются в основном у пациентов с выраженными клиническими проблемами, когда консервативные методы не сработали на ранних этапах.

Физиологические методы включают пересадку лимфоузлов и лимфовенозный анастомоз (шунтирование) (ЛВА) [13,14,18,29,30,36,40]. Консервативное и хирургическое лечение могут уменьшить объем руки и замедлить прогрессирование. Однако прогрессирующее увеличение конечностей из-за задержки интерстициальной жидкости, фиброза и отложения жира с течением времени трудно остановить, процесс со временем может перестать положительно отвечать лечению [10,22,39].

Микрохирургический метод в качестве стратегии по профилактике лимфедемы после аксиллярной (подмышечной) лимфадиссекции (АЛД) был впервые описан в 2009 году Boccardo et al. (LyMPHA) [7]. За последние 5 лет этот подход стал применяться чаще в онкологических центрах, и в настоящее время его чаще всего называют превентивной наложением лимфовенозных анастомозов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛВА

По данным систематического обзора Cook JA и др. из 251 пациентов у 15 (5,9%) развилась лимфедема в среднем через 10,3 месяца после наложения ЛВА. Взвешенная доля пациентов с лимфедемой после ЛВА (6,6% [95% ДИ 3,9–10,3]) сравнивалась с пациентами без ЛВА (30,5% [95% ДИ 4,0–68,1]) [16]. Было обнаружено, что ЛВА снижает риск лимфедемы с 30,5% до 6,6%. Однако из пяти включенных в обзор исследований ни одно не предоставило доказательства уровня I.

Semra Uyulmaz и др. в своем исследовании сообщают об успешном применении ЛВА при лечении лимфатических свищей после паховой лимфодиссекции. Применяли индоцианин зеленый для выявления повреждений лимфатических сосудов. ЛВА они сочетали с селективным микроскопическим лигированием (СМЛ) микротитановыми клипсами. Другой группе пациентов выполняли только СМЛ, без ЛВА. В этой группе ЛВА не был наложен из-за технических сложностей: из-за непригодных для анастомоза лимфатических сосудов или отсутствия венул. Длительную лимфорею и лимфатические свищи успешно вылечили у 25 из 32 пациентов, однако не приводятся данные для сравнения групп, кому выполняли СМЛ с ЛВА и СМЛ без ЛВА. Поэтому однозначно судить об эффективности ЛВА согласно данным этого исследования сложно [49].

Corridi M и др также считают более эффективным лимфосцинтиграфию для оценки эффективности ЛВА, так как нужно оценить функциональность не ЛВА, а общий лимфодренаж. Лимфосцинтиграфию рекомендуют через 1 год, затем каждый год после этого. Однако отсроченные результаты своих наблюдений они не приводят [17].

Оценка ЛВА проводится сразу после наложения интраоперационно путем введения красителя через анастомоз. Однако только в исследовании Voccardo et al. оценили лимфовенозный анастомоз с помощью лимфосцинтиграфии как минимум через 1 год после операции согласно систематическому обзору [7,16]. При обнаружении признаков лимфатической дисфункции начинали консервативную терапию.

В своем продолжающемся исследовании в популяции пациентов высокого риска, перенесших лимфодиссекцию, авторы сообщили о 4%-ной частоте лимфедемы в течение 4-летнего периода наблюдения у 74 пациентов [6]. В исследовании также сообщалось о дополнительных преимуществах снижения частоты других осложнений, вторичных по отношению к снижению регионального внутрилимфатического давления: лимфорея и лимфоцеле. Лимфосцинтиграфия продемонстрировала проходимость анастомоза через 4 года наблюдения с повышением показателей лимфодренажа.

В двух других одноцентровых исследованиях сообщается о частоте лимфедемы на уровне 12,5% после АД с превентивным ЛВА [27,45].

ТЕХНИКА НАЛОЖЕНИЯ ЛВА

Во время эмбрионального развития лимфатические сосуды образуются из вен [51]. Лимфатические капилляры транспортируют внеклеточную жидкость из периферических тканей, затем лимфа течет через лимфатические сосуды и лимфатические узлы. Лимфа из лимфатической системы в конце возвращается в систему кровообращения через грудной проток в подключичную вену [43].

При АД разрушаются афферентные лимфатические сосуды, которые впадают в бассейн аксиллярных лимфатических узлов. АД включает в себя иссечение подмышечных лимфатических узлов I, II и в некоторых случаях III уровня [46].

При АД используются различные подходы к удалению лимфатических узлов. Если АД выполняется без предшествующей БСЛУ во время той же операции, можно выполнить подмышечное обратное картирование (ПОК). При ПОК выполняют подкожную инъекцию красителя (изосульфанаовый синий, флюоресцин или индоцианин зеленый) в плечевую фасцию рядом с аксиллярной областью [6,46]. Краситель окрашивает афферентные лимфатические сосуды и лимфатические узлы, которые имеют решающее значение для лимфодренажа верхних конечностей. Лимфатические сосуды, которые пересекаются при АД, затем соединяются с соседними венами с помощью ЛВА.

Если изначально выполняется БСЛУ при раннем РМЖ или после предоперационной терапии, то периареолярно или перитуморально используется двойное картирование: флюоресцентный краситель вместе с изотопом для улучшения идентификации сторожевых узлов. Если по результатам интраоперационного патоморфологического исследования принимается решение о необходимости выполнения АД, то для ПОК вводят другой возможный краситель в плечо, чтобы идентифицировать афферентные от конечности лимфатические сосуды [33].

Идентификацию поврежденных афферентных лимфатических сосудов возможно выполнять с использованием изосульфанаового синего, индоцианинового зеленого или изотиоцианата флуоресцеина [9,15,35,48].

С помощью хирургического микроскопа ветвь подмышечной или торакодорзальной вены соединяются с поврежденными лимфатическими сосудами [16].

Для каждого анастомоза отдают предпочтение технике инвагинации, хотя возможно выполнение «конеч в конец» и для более крупных лимфатических сосудов [17]. Бернар Депайпер и др. в своем исследовании описывают методику наложения ЛВА конеч в бок [19]. На одного пациента в систематическом обзоре было выявлено в среднем 2,6 пересеченных лимфатических сосудов и выполнено в среднем 2,4 лимфовенозных анастомоза [16]. В качестве шовного материала используется нейлон или пролен 9/0, 10/0, 11/0, 12/0 [6,7,15, 16,17,38]. Проходимость лимфовенозного анастомоза оценивается интраоперационно путем введения красителя через анастомоз [6,7,16,17].

ЛВА не всегда удается выполнить.

Однако не всем пациентам подходит лимфатическая реконструкция, поскольку лимфатические сосуды могут быть непригодны для анастомоза из-за их размера или качества, а венулы не всегда могут быть доступны [49]. Лимфатические сосуды обычно имели диаметр < 1 мм [38].

В одном из обзоров у 23 пациентов из 156 пациентов в 3 исследованиях технически не удалось наложение ЛВА (14,7%). Среди причин отказа от наложения ЛВА — невоз-

возможность найти афферентные лимфатические сосуды и отсутствие адекватной вены для анастомоза [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение лимфедемы представляет собой сложную техническую проблему. Как правило, различают четыре стадии лимфедемы. Нулевая определяется как субклиническая лимфатическая дисфункция при нормальных результатах обследования. Первая стадия характеризуется отеками, которые уменьшаются по мере возвышенного положения конечностей. На второй стадии присутствует ограниченный отек без уменьшения при поднятии руки. Наконец, на третьей стадии отек становится выраженным со стойкой отрицательной динамикой из-за отложения фиброзно-жировой клетчатки [31].

Консервативное и хирургическое лечение могут уменьшить объем руки и замедлить прогрессирование. Однако хронически текущий прогрессирующий воспалительный процесс сложно остановить, и этиологического лечения не существует [10,11,12,24].

Большинство исследований показывает положительный результат превентивного наложения ЛВА. Согласно результатам мета-анализа у пациентов после наложения ЛВА лимфедема развилась в 5 раз реже, чем у пациентов без ЛВА (6,6% против 30,5%) [16].

ЛВА дает многообещающие результаты, но ожидаемые преимущества данной методики необходимо сопоставить с особенностями методики. Наложение ЛВА не добавляет каких-либо дополнительных сложностей к лимфаденэктомии, но время операции существенно увеличивается [7,46]. В большинстве случаев выполнение ЛВА занимает от 40 до 60 минут [17]. Однако со временем, с опытом это время сокращается [16].

Несмотря на увеличение времени операции, анализ затрат и пользы от ЛВА продемонстрировал, что ЛВА после АД является экономически эффективной методикой для снижения частоты лимфедемы [32].

При наложении ЛВА восстанавливается непрерывный путь лимфотока в конечности за счет дренирования непосредственно в венозную систему в более ранней точке, чем подключичная вена [6].

При выполнении ЛВА тактика дальнейшего лечения рака не меняется [16], потому что:

- 1) анатомия лимфатической системы не меняется вне зависимости от того, накладывается ЛВА или нет, так как выполняется стандартная АД;
- 2) пациенты будут получать лучевую терапию после мастэктомии по результатам гистологического исследования;
- 3) анастомозированные лимфатические сосуды восстанавливают дренаж лимфатической жидкости от верхней конечности (а не от места злокачественного новообразования).

Нет единого мнения о том, должен ли быть порог ИМТ для выполнения ЛВА. Ожирение является независимым фактором риска развития лимфедемы после АД [15,34]. Значение ИМТ более 30 кг/м² увеличивает риск лимфедемы после АД в три раза [42]. У пациентов с ожирением при развитии лимфедемы чаще наблюдаются заболевания: инфекционные осложнения, госпитализации и больший объем конечностей по сравнению с людьми с нормальным ИМТ [43]. Средний ИМТ для пациентов, кому был наложен ЛВА, составил 27 кг/м² в систематическом обзоре [27]. Только одна статья, включенная в это исследование, установила пороговый уровень ИМТ в 30 кг/м² для пациентов [8]. Учитывая, что у 70% пациентов после АД не развивается лимфедема, ориентация на пациентов с высоким риском увеличивает потенциальную пользу от данной методики [16].

В последнее время мы встречаем все больше публикуемых данных о методике превентивного наложения ЛВА, что свидетельствует о растущем интересе к этой методике во многих учреждениях [16].

По мере того, как будет опубликовано больше данных и станет доступно более долгосрочное наблюдение, будет создана более ясная картина об истинной эффективности методики превентивного наложения ЛВА. К тому же появятся точные более точные критерии отбора пациентов. Долгосрочные результаты особенно важны, поскольку старение также является фактором риска лимфедемы, поскольку с течением времени происходит прогрессирующий лимфатический стаз [8,52,53].

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕВЕНТИВНОГО МИКРОХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

С целью оценки эффективности превентивного микрохирургического вмешательства мы внедрили в свою практику наложение ЛВА после АД при РМЖ нашим пациентам. С августа 2022 в течение года на базе отделения опухолей женской репродуктивной системы ЧУЗ ЦКБ «РЖД Медицина», г. Москва выполнено 52 операций с превентивным наложением лимфовенозных анастомозов. У 44 пациентов операция проводилась при первичном лечении: стадия заболевания cT1–4N1–3M0. Выполнена органосохраняющая резекция с лимфодиссекцией у 17 пациентов, мастэктомия с лимфодиссекцией у 27. У 8 пациентов проводилась АД по поводу локального рецидива заболевания в аксиллярной области. Всем пациентам после этапа лимфодиссекции одномоментно выполнено микрохирургическое восстановление лимфооттока от верхней конечности. Для обратного картирования лимфопутей от верхней конечности использовался флуоресцентный краситель. Лимфовенозные анастомозы наложены конец в конец, конец в бок, бок в бок и по методике Optocus. На одного пациента было выявлено в среднем 2,3 пере-

сеченных лимфатических сосудов и выполнено в среднем 2,4 лимфовенозных анастомоза.

Медиана наблюдения составила 6,5 месяца. Длительность радикальной операции в среднем увеличилась на 70 минут: при этом АД дллась в среднем на 14 минут дольше из-за использования специальных микрохирургических инструментов для бережного выделения структур с целью последующего наложения ЛВА. У 4 пациентов целостность реципиентной вены при лимфодиссекции была нарушена и восстановлена микрохирургически. Хирургических осложнений не наблюдалось. Средняя длительность лимфореи в послеоперационном периоде составила 2,3 дня (без ЛВА 13,9 дней).

Наше исследование продолжается. Всем пациентам перед операцией выполняется измерение окружности верхней конечности, оценка лимфатической системы лимфографией. Сразу после хирургического вмешательства пациенты носят компрессионный рукав, подобранный ранее лимфологом. Планируется, как минимум, через 1 год после АД с ЛВА выполнить контрольное обследование для оценки лимфооттока, затем ежегодно повторять обследование. Каждые 6 месяцев пациентам проводятся измерение окружности конечности. При необходимости начинаем проведение комплексной противоотечной терапии, однако на данный момент необходимости в этом не было. После получения отдаленных результатов нашего исследования проведем статистический анализ и сравнение с данными других исследований.

ВЫВОДЫ

Превентивный подход в лечении РМЖ ЛВА может изменить парадигму возникновения осложнений в виде лимфедемы верхней конечности. Все больше данных подтверждают необходимость проведения ЛВА после АД при лечении РМЖ. Отсутствие стандартизированных методов наблюдения дает искажения в настоящее время в эффективности ЛВА. При увеличении длительности наблюдения, возможно, риск развития лимфедемы после АД + ЛВА увеличится. Однако мы с уверенностью можем заявить, что как минимум в течение 1-го года после АД риск лимфедемы снижается с 30,5% до 6,6%. Лимфедема хроническое заболевание и его лечение становится затруднительным, особенно на 2–3 стадиях. Учитывая, доступность проведения ЛВА во многих учреждениях, польза от проведения ЛВА перевешивает риски, согласно научным клиническим данным, доступным на данный момент.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лимфовенозный анастомоз / А. А. Малинин, С. И. Прядко, М. С. Джабаева, С. Ю. Сергеев. – Москва : Бакулева, 2020. – 32 с. – ISBN 978–5–7982–0419–9. – EDN FNESAZ.
2. Прядко, С. И. Микрохирургические имфо-венозные шунтирующие операции у пациенток постмастэктомической лимфедемой / С. И. Прядко, А. А. Малинин // Научно-практическая конференция сердечно-сосудистых хирургов Москвы: Сборник тезисов, Москва, 02–03 сентября 2022 года. – Москва: Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 2022. – С. 108. – EDN JSQQPU.
3. Темирова, Г. К. Экспериментальная микрохирургия: подходы к изучению новых методов наложения лимфовенозного анастомоза / Г. К. Темирова, Ж. Ж. Кадыров, А. Ж. Жарылкасынов // Морфологические науки - фундаментальная основа медицины: Материалы VII Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых, посвященной 125-летию со дня рождения профессора В.М. Константинова, Новосибирск, 08 декабря 2022 года. – Новосибирск: Новосибирский государственный медицинский университет, 2022. – С. 313–316. – EDN ZTKAEZ.
4. Физиологическая микрохирургия вторичной лимфедемы конечностей / С. И. Прядко, А. А. Малинин, М. С. Джабаева [и др.] // XXVIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тезисы докладов, Москва, 20–23 ноября 2022 года / Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева. – Москва: Без издательства, 2022. – С. 72. – EDN GEDUFF.
5. Azhar SH, Lim HY, Tan BK, Angeli V. The unresolved pathophysiology of lymphedema. *Front Physiol* 2020; 11: 137.
6. Boccardo F, Casabona F, DeCian F, et al. Lymphatic microsurgical preventing healing approach (LYMPHA) for primary surgical prevention of breast cancer-related lymphedema: over 4 years follow-up. *Microsurgery* 2014; 34: 421–424.
7. Boccardo F, Casabona F, De Cian F, et al. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 703.
8. Bull R, Gane J, Evans J, Joseph A, Mortimer P. Abnormal lymph drainage in patients with chronic venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 585–590.
9. Cakmakoglu C, Kwiecien GJ, Schwarz GS, Gastman B. Lymphaticovenous bypass for immediate lymphatic reconstruction in locoregional advanced melanoma patients. *J Reconstr Microsurg* 2020; 36: 247–252.
10. Carl HM WG, Bello R, Clarke-Pearson, et al. Systematic review of the surgical treatment of extremity lymphedema. *J Reconstr Microsurg* 2017; 33: 412–425.
11. Chang DW. Combined approach to surgical treatment of lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2021; 19: 23–24.
12. Chang DW, Masia J, Garza R, 3rd, Skoracki R, Neligan PC. Lymphedema: surgical and medical therapy. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138 (3 Suppl): 209S–218S.

13. Chang DW, Suami H, Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2013 ; 132 : 1305–1314.
14. Cheng MH, Chen SC, Henry SL, et al. Vascularized groin lymph node flap transfer for postmastectomy upper limb lymphedema : flap anatomy, recipient sites, and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2013 ; 131 : 1286–1298.
15. Cook JA, Sasor SE, Loewenstein SN, et al. Immediate lymphatic reconstruction after axillary lymphadenectomy : a single-institution early experience. *Ann Surg Oncol* 2021 ; 28 : 1381–1387.
16. Cook JA, Sinha M, Lester M, Fisher CS, Sen CK, Hassanein AH. Immediate Lymphatic Reconstruction to Prevent Breast Cancer-Related Lymphedema : A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022 Jul ; 11 (7) : 382–391. doi: 10.1089/wound.2021.0056. Epub 2022 Feb 23. PMID: 34714158.
17. Coriddi M, Mehrara B, Skoracki R, Singhal D, Dayan JH. Immediate Lymphatic Reconstruction : Technical Points and Literature Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Feb 17 ; 9 (2) : e3431.
18. Coriddi M, Wee C, Meyerson J, Eiferman D, Skoracki R. Vascularized jejunal mesenteric lymph node transfer : a novel surgical treatment for extremity lymphedema. *J Am Coll Surg* 2017 ; 225 : 650–657.
19. Depypere B, Vyncke T, Dhooghe N, Claes K, Blondeel P, Van Landuyt K. A Novel Technique for Preventive Lymphovenous Anastomosis : Anastomosing a Ligated Lymphatic Vessel. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Mar 22 ; 9 (3) : e3509. doi: 10.1097/GOX.0000000000003509. PMID: 33968557; PMCID: PMC8099411.
20. Feldman S, Bansil H, Ascherman J, et al. Single institution experience with lymphatic microsurgical preventive healing approach (LYMPHA) for the primary prevention of lymphedema. *Ann Surg Oncol* 2015 ; 22 : 3296–3301.
21. Fisher CS, Margenthaler JA, Hunt KK, Schwartz T. The landmark series : axillary management in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2020 ; 27 : 724–729.
22. Ghanta S, Cuzzzone DA, Torrisi JS, et al. Regulation of inflammation and fibrosis by macrophages in lymphedema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015 ; 308 : H1065–H1077.
23. Gould DJ, Mehrara BJ, Neligan P, Cheng MH, Patel KM. Lymph node transplantation for the treatment of lymphedema. *J Surg Oncol* 2018 ; 118 : 736–742.
24. Granoff MD, Pardo J, Singhal D. Power-assisted liposuction : an important tool in the surgical management of lymphedema patients. *Lymphat Res Biol* 2021 ; 19 : 20–22.
25. Greene AK, Sudduth CL, Taghinia A. Lymphedema (seminars in pediatric surgery). *Semin Pediatr Surg* 2020 ; 29 : 150972.
26. Greene AK, Zurakowski D, Goss JA. Body mass index and lymphedema morbidity : comparison of obese versus normal-weight patients. *Plast Reconstr Surg* 2020 ; 146 : 402–407.
27. Hahamoff M, Gupta N, Munoz D, et al. A lymphedema surveillance program for breast cancer patients reveals the promise of surgical prevention. *J Surg Res*. 2017.
28. Hassanein AH, Danforth R, DeBrock W, Mailey B, Lester M, So-cas J. Deep inferior epigastric artery vascularized lymph node transfer : a simple and safe option for lymphedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2020 ; 73 : 1897–1916.
29. Hassanein AH, Sacks JM, Cooney DS. Optimizing perioperative lymphatic-venous anastomosis localization using transcutaneous vein illumination, isosulfan blue, and indocyanine green lymphangiography. *Microsurgery* 2017 ; 37 : 956–957.
30. Hayes SC, Johansson K, Stout NL, et al. Upperbody morbidity after breast cancer : incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer* 2012 ; 118 (8 Suppl) : 2237–2249.
31. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema : 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2013 ; 46 : 1–11.
32. Johnson AR, Asban A, Granoff MD, et al. Is immediate lymphatic reconstruction cost-effective? *Ann Surg* 2019. [Epub ahead of print] ; DOI: 10.1097/SLA.0000000000003746.
33. Johnson AR, Fleishman A, Granoff MD, et al. Evaluating the impact of immediate lymphatic reconstruction for the surgical prevention of lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2021 ; 147 : 373e–381e.
34. Johnson AR, Kimball S, Epstein S, et al. Lymphedema incidence after axillary lymph node dissection : quantifying the impact of radiation and the lymphatic microsurgical preventive healing approach. *Ann Plast Surg* 2019 ; 82 : S234–S241.
35. Johnson AR, Singhal D. Immediate lymphatic reconstruction. *J Surg Oncol* 2018 ; 118 : 750–757.
36. Kenworthy EO, Nelson JA, Verma R, Mbabuie J, Mehrara BJ, Dayan JH. Double vascularized omentum lymphatic transplant (VOLT) for the treatment of lymphedema. *J Surg Oncol* 2018 ; 117 : 1413–1419.
37. Kim JG, Bae SO, Seo KS. A comparison of the effectiveness of complex decongestive physiotherapy and stellate ganglion block with triamcinolone administration in breast cancer-related lymphedema patients. *Support Care Cancer*. 2015 Aug ; 23 (8) : 2305–10. doi: 10.1007/s00520-014-2593-5. Epub 2015 Jan 11. PMID: 25577504.
38. Lipman K, Luan A, Stone K, Wapnir I, Karin M, Nguyen D. Lymphatic Microsurgical Preventive Healing Approach (LYMPHA) for Lymphedema Prevention after Axillary Lymph Node Dissection-A Single Institution Experience and Feasibility of Technique. *J Clin Med*. 2021 Dec 24 ; 11 (1).
39. Ly CL, Kataru RP, Mehrara BJ. Inflammatory manifestations of lymphedema. *Int J Mol Sci* 2017 ; 18 : 171.
40. Maldonado AA, Chen R, Chang DW. The use of supraclavicular free flap with vascularized lymph node transfer for treatment of lymphedema : a prospective study of 100 consecutive cases. *J Surg Oncol* 2017 ; 115 : 68–71.
41. Norman SA, Localio AR, Kallan MJ, et al. Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ; 19 : 2734–2746.
42. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001 ; 92 : 1368–1377.
43. Petrova TV, Koh GY. Biological functions of lymphatic vessels. *Science* 2020 ; 369 : 157.

44. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* 2011 ; 19 : 853–857.
45. Schulze H, Nacke M, Gutenbrunner C, Hadamitzky C. World-wide assessment of healthcare personnel dealing with lymphoedema. *Health Econ Rev* 2018 ; 8 : 10.
46. Shaffer K, Cakmakoglu C, Schwarz GS, et al. Lymphedema prevention surgery : improved operating efficiency over time. *Ann Surg Oncol* 2020 ; 27 : 4695–4701.
47. Shaitelman SF, Cromwell KD, Rasmussen JC, et al. Recent progress in the treatment and prevention of cancer-related lymphedema. *CA Cancer J Clin* 2015 ; 65 : 55–81.
48. Spiguel L, Shaw C, Katz A, et al. Fluorescein isothiocyanate : a novel application for lymphatic surgery. *Ann Plast Surg* 2017 ; 78 (Suppl 5) : S296–S298.
49. Uyulmaz S, Planegger A, Grünherz L, Giovanoli P, Lindenblatt N. Lymphovenous Anastomoses and Microscopic Lymphatic Ligations for the Treatment of Persistent Lymphocele. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Feb 18 ; 9 (2) : e3407. doi: 10.1097/GOX.0000000000003407. PMID: 33680658; PMCID: PMC7929079.
50. Wang D, Lyons D, Skoracki R. Lymphedema : Conventional to Cutting Edge Treatment. *Semin Intervent Radiol*. 2020 Aug ; 37 (3) : 295–308. doi: 10.1055 / s-0040–1713447. Epub 2020 Jul 31.
51. Yang Y, Oliver G. Development of the mammalian lymphatic vasculature. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 888–897.
52. Yoshida S, Koshima I, Imai H, et al. Characteristics and outcomes of lymphaticovenular anastomosis in older patients with bilateral involvement versus younger patients with unilateral involvement in lower extremity lymphedema. *J Vasc Surg* 2020 ; 8 : 646–657.
53. Yoshida S, Koshima I, Imai H, et al. Indocyanine green lymphography findings in older patients with lower limb lymphedema. *J Vasc Surg* 2020;8: 251–258.