

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО ОТЕКА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О. А. Обухова, Н. Ю. Шагина, И. А. Курмуков, Д. Т. Маринов,
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», Москва

Цель. Постмастэктомический лимфатический отек (ПЛО) является частым поздним осложнением противоопухолевого лечения рака молочной железы. Цель исследования — определение факторов риска развития ПЛО у российских больных раком молочной железы, перенесших радикальное противоопухолевое лечение.

Материал и методы. В исследование были включены пациентки с клиническими признаками ПЛО ipsilateralной верхней конечности, последовательно обратившиеся за помощью реабилитолога в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ в период с 10.01.2023 по 30.04.2023. В ходе наблюдательного проспективного исследования проведен анализ предшествовавшего хирургического, системного, лучевого лечения и сопутствующей патологии.

Результаты. В исследование включено 100 женщин в возрасте $59,5 \pm 12,9$ года. Медиана развития ПЛО составила 24 мес после оперативного лечения (диапазон 3–120 мес), медиана удаленных лимфоузлов была равна 13 (диапазон 2–24 мес). Обнаружена статистически значимая разница в частоте встречаемости отека среди больных с радикальной мастэктомией и радикальной резекцией по сравнению с больными, перенесшими операции различного объема с биопсией сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) ($p = 0,03$), получивших лучевую терапию ($p = 0,02$), имевших в анамнезе рожистое воспаление верхней конечности ($p < 0,001$) и страдавших ожирением ($p < 0,001$).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее важными факторами риска развития ПЛО у российской популяции пациенток, перенесших радикальное лечение по поводу РМЖ, были диссекция подмышечных лимфатических узлов, послеоперационная лучевая терапия, инфекция мягких тканей пораженной конечности и ожирение ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Устранение или профилактика двух последних факторов, не влияющих на эффективность противоопухолевого лечения, может снизить заболеваемость ПЛО и повысить качество жизни пациенток.

Ключевые слова: постмастэктомический лимфатический отек, рак молочной железы, факторы риска

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF POST-MASTECTOMY LYMPHATIC EDEMA IN PATIENTS WITH BREAST CANCER. PILOT STUDY

O. A. Obukhova, N. Yu. Shagina, I. A. Kurmukov, D. T. Marinov

Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology", Moscow

Objective of the study. Postmastectomy lymphoedema (PLE) is a common late complication of antitumor treatment for breast cancer. Objective of the study is to determine risk factors for the development of postmastectomy lymphoedema (PLE) in Russian patients with breast cancer who had undergone radical antitumor treatment.

Materials and Methods. The study comprised patients with clinical manifestation of postmastectomy lymphoedema (PLE) of ipsilateral upper limb, who consecutively sought help of a rehabilitation therapist at Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation for the period from 10.01.2023 to 30.04.2023. In the course of the observational prospective study an analysis of prior surgical, systemic, radiation therapy and concomitant pathology was carried out.

Results. The study included 100 women aged $59,5 \pm 12,9$ years. The median of postmastectomy lymphoedema development (PLE) was 24 months after surgical treatment (range: 3–120 months), the median of the removed lymph nodes was 13 (range: 2–24). A statistically significant difference was found in the incidence of lymphoedema among patients who had undergone radical mastectomy and radical resection in comparison with patients who had undergone surgeries of various extent with sentinel lymph node biopsy (SLNB) ($p = 0,03$), who had received radiation therapy ($p = 0,02$) and had a history of erysipelas inflammation of the upper limb ($p < 0,001$) and were obese ($p < 0,001$).

Conclusions. The results, obtained in the study, indicate that the major risk factors for the development of postmastectomy lymphoedema (PLE) in a Russian population of patients who underwent radical treatment for breast cancer were axillary lymph node dissection, postoperative radiation therapy, soft tissue infection of the affected limb and obesity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Elimination or prevention of the last two factors, which do not affect the efficacy of antitumour treatment, may reduce the incidence of postmastectomy lymphoedema (PLE) and improve the quality of life of patients.

Keywords: postmastectomy lymphoedema, breast cancer, risk factors

Введение

Современные достижения в лечении рака молочной железы (РМЖ) диктуют новые требования к обеспечению качества жизни этих больных. Онкологи должны знать и точно понимать причины возникновения и методы лечения одного из частых осложнений противоопухолевого лечения — постмастэктомического лимфатического отека (ПЛО) верхней конечности. Лимфovenозный отек является прогрессирующим, обезображивающим и инвалидизирующим заболеванием, которое трудно поддается лечению, однако своевременная профилактика позволяет предотвратить или свести к минимуму его развитие. Известно, что ПЛО возникает в результате нарушения работы лимфатической системы, при котором ухудшается адекватный дренаж богатой белком лимфатической жидкости, приводящий к ее застою в интерстициальном пространстве и со временем реализующийся в стойкий тугой отек верхней конечности с возможным переходом на грудную клетку. Длительный застой лимфы в конечном итоге приводит к отложению жира и развитию фиброза на стороне поражения, и тогда уже не поддается мерам терапевтического воздействия, отрицательно сказываясь на качестве жизни пациентов и провоцируя развитие инвалидности.

Частота развития ПЛО, по данным T. DiSipio, соавт., составляет 21,4 % (14,9–29,8 %) [1]. Возможность его развития зависит от многих факторов, наиболее известными из которых являются тип хирургического вмешательства (мастэктомия или органосохраняющая операция молочной железы), диссекция подмышечных или биопсия сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ), лучевая терапия (облучение регионарных лимфоузлов), длительная лимфорея в послеоперационном периоде, раневая инфекция, химиотерапия на основе таксанов, а также сочетание этих причин. С частотой развития

хронического лимфovenозного отека коррелируют возраст, индекс массы тела (ИМТ), гипертоническая болезнь, диабет, рожистое воспаление [2]. До сих пор открытым остается вопрос о влиянии на возникновение ПЛО авиаперелетов, занятий тяжелой атлетикой и тяжелой физической работой [3–5].

Целью этого исследования является определение факторов риска развития ПЛО у российских больных РМЖ, перенесших радикальное противоопухолевое лечение.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Пилотное наблюдательное исследование выполнено на базе лечебно-диагностического центра и отделения медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. В исследование включены больные, обратившиеся к реабилитологу в период с 10.01.2023 по 30.04.2023, которые согласились участвовать в исследовании, дали письменное информированное согласие и соответствовали критериям включения:

- женщины старше 18 лет;
- наличие оперативного вмешательства по поводу одностороннего РМЖ в анамнезе (радикальная мастэктомия, радикальная резекция молочной железы, операции различного объема с БСЛУ);
- завершенное радикальное лечение по поводу РМЖ (в том числе неoadъювантной/адъювантной химиотерапии, лучевой терапии);
- отсутствие признаков активности онкологического заболевания;
- наличие ПЛО верхней конечности на стороне оперативного вмешательства;
- оценка по шкале состояния и производительности, разработанная Восточной кооперативной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0–2;
- оценка по шкале Карновского ≥ 50 –60 %;

- ожидаемая продолжительность жизни более 3 мес;
- отсутствие серьезных заболеваний ЖКТ, нарушений функций печени, почек, системных заболеваний крови и метаболических нарушений, а также отсутствие тяжелых неконтролируемых сопутствующих хронических заболеваний и острых заболеваний (в том числе инфекционных) на момент включения в исследование;
- наличие подписанного информированного согласия на включение в исследование и обработку персональных данных.

Критерии невключения / исключения предполагали:

- терминальное состояние больного, ECOG 3–4;
- прогрессирование или рецидив РМЖ;
- наличие тромбоза поверхностных и глубоких вен верхней конечности, подключичной и яремной вен со стороны поражения;
- наличие в анамнезе перелома костей пораженной верхней конечности давностью менее 12 мес;
- распад / абсцесс в области опухолевого поражения;
- наличие одновременного опухолевого процесса другой локализации;
- наличие сопутствующих заболеваний

в стадии декомпенсации;

- беременность или кормление грудью;
- участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в последние 30 дней;
- любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациентки в исследовании.

Пациентки были осмотрены и оценены двумя специалистами — врачом-онкологом и врачом физической и реабилитационной медицины.

Методы исследования

Были собраны демографические и клинические данные, включая локализацию опухоли, результаты гистологического исследования, стадию, проведенное противоопухолевое лечение, сроки возникновения ПЛЮ, наличие в анамнезе рожистого воспаления.

Антропометрические измерения проводились неэластичной рулеткой с удерживаемой лентой (метод Кюнке) на кисти, запястье, на уровне нижней и верхней трети предплечья, локтевого сустава, на уровне нижней и верхней трети плеча в симметричных точках с обеих сторон. Здоровая конечность использовалась в качестве стандарта (рис. 1) [6].

Наличие интерстициального отека. С целью быстрой оценки наличия интерстициального отека проводили Питтинг-тест, осуществляя умеренное давление большим пальцем руки на кожу пораженной конечности в течение 5–10 с. Появление «вдавlenia» расценивали как положительный тест (рис. 2) [7].

Наличие ПЛЮ диагностировалось при увеличении окружности верхней конечности на стороне операции:

- 0 — стадия доклинических проявлений;
- I стадия — разница 1–2 см;
- IIa стадия — 2–6 см, кожа берется в складку, но не смещается по отношению к подлежащим тканям, при надавливании на конечность остается хорошо видимая глубокая ямка (положительный питтинг-тест);
- IIb стадия — кожа в складку не берется и не смещается по отношению к подлежащим

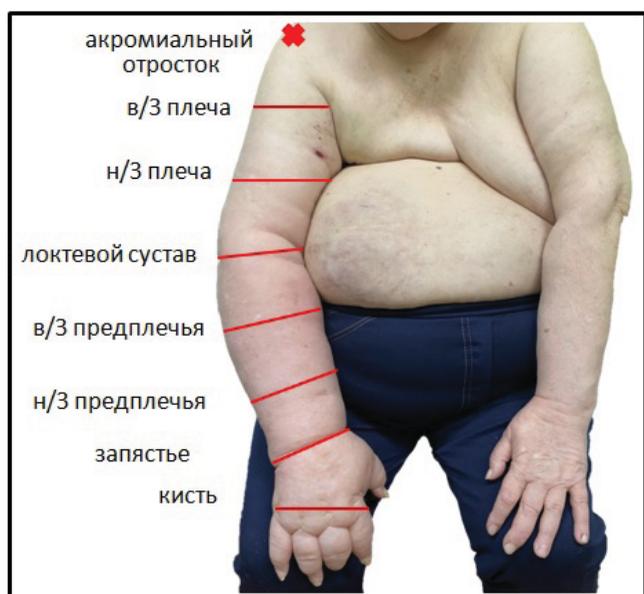


Рис. 1. Антропометрические измерения

тканям, Питтинг-тест положительный либо отрицательный, конечность частично утрачивает свою функцию;

- III степень — 6–10 см, конечность полностью утрачивает свою функцию. Появляются выраженные трофические нарушения. Питтинг-тест отрицательный;

- IV степень (гигантский отек) — разница более 10 см, гигантский плотный отек конечности; эластичность кожи, подкожно-жировой клетчатки резко снижена; имеются папилломатозные разрастания, гиперкератоз, изъязвления, трещины кожи, лимфорея, бугристая деформация конечности, функция конечности утрачена [8].

Индекс массы тела (ИМТ) определялся как соотношение массы тела (МТ) к квадрату роста, выраженного в метрах: $ИМТ, \text{кг}/\text{м}^2 = \text{МТ}, \text{кг} / (\text{рост}, \text{м}^2)$.

Оценка амплитуды движений в плечевом суставе измерялась при помощи гониометра. За точку отсчета принималась анатомическая стандартная исходная позиция. Нормальная амплитуда движений подразумевала сгибание около 130–150°, отведение — 90–100°, ротация — 70–80°. Ограничением амплитуды движений в плечевом суставе считалось уменьшение объема движений на стороне операции больше чем на 10 % по сравнению с контралатеральной рукой: легкие проблемы (незначительные, слабые) — объем движений ограничен на 10–25 % от нормального объема движений; умеренные проблемы (средние, значимые) — объем движений ограничен на 25–50 %; тяжелые проблемы (высокие, интенсивные) — объем движений ограничен на 50–75 %; абсолютные проблемы (полные) — объем движений ограничен более 75 % от нормального объема движений [8].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) венозной системы пораженной конечности проводилось на аппаратах УЗИ экспертного класса для диагностики тромбозов и отека тканей верхней конечности: *I стадия* — увеличение эхогенности отечных тканей, границы между подвижными тканями дифференцируются, в подкожной клетчатке появляются жидкостные структуры; *II стадия* — гиперэхогенный сигнал из-за фиброза части мягких тканей;

границы между кожей, подкожной клетчаткой и фасцией не дифференцируются, подвижность их относительно мышц ограничена, в тканях — жидкостные включения, в полости локтевого сустава — выпот; *III стадия* — гипозоногенный сигнал, границ между тканями нет, они сливаются в один слой, отмечается выпот в локтевом суставе [8].

Болевой синдром. Для оценки степени выраженности болевого синдрома применялась визуально-аналоговая шкала (ВАШ) (англ. Visual Analogue Scale — VAS), согласно которой слабая боль соответствует 1–4 баллам (по цифровой оценочной шкале от 0 до 10 баллов), умеренная — 5–6 баллов, сильная — 7–10 баллов [9–11].

Для статистического анализа использовали программу SPSS (Statistical Package for Social Sciences) для Windows ver: 18.0 (SPSS inc. Chicago, IL). Критерий кси-квадрат Пирсона использовался для анализа взаимосвязи между двумя категориальными переменными. Уровень p менее 0,05 считался статистически значимым.



Рис. 2. Положительный Питтинг-тест

Результаты

Из 183 больных раком молочной железы, последовательно обратившихся за помощью в пилотное наблюдательное исследование, согласно критериям, было включено 100 женщин в возрасте $59,5 \pm 12,9$ года. Медиана развития ПЛО составила 24 мес после оперативного лечения (диапазон 3–120 мес).

Большинство женщин жаловались на увеличение размеров верхней конечности на стороне операции, ограничение подвижности в плечевом суставе, боль и парестезии в руке и в зоне операции. Увеличение массы тела после завершения лечения отметили 26 больных (26 %). При проведении антропометрических измерений наибольшая разница окружности рук составила 10 см и отмечена у одной пациентки (1 %). Питтинг-тест был положительным у 64 женщин (64 %). Объем движений в плечевом суставе с пораженной стороны был снижен на 10–25 % у 42 женщин (42 %), на 25–50 % — у 46 (46 %), более 50 % — у 12 больных (12 %). При анкетировании по шкале ВАШ на боль не жаловались 24 женщины (24 %), уровень боли до 4 баллов отметили 52 пациентки (52 %), 5–6 баллов — 48 больных (48 %).

При анализе распределения по стадиям ПЛО значимых различий выявлено не было: первая стадия диагностирована у 33 % ($n = 33$), вторая стадия — у 31 % ($n = 31$), третья стадия — у 36 % пациенток ($n = 36$) (рис. 3).

Чаще всего ПЛО появлялся в первый год после окончания противоопухолевого лечения ($n = 75, 75 %$), причем у 30 из этих больных (40 %) первые симптомы появились в течение месяца после завершения лучевой терапии. В течение двух-пяти лет после завершения комплексного/комбинированного противоопухолевого лечения отек верхней конечности отметили 15 больных (15 %), в течение 5–10 лет — 10 пациенток (10 %).

Согласно субъективной оценке больных, провоцирующим фактором ПЛО у 30 женщин (30 %) была лучевая терапия, у 15 больных (15 %) — рожистое воспаление, семь пациенток (7 %) отметили появление отека после поднятия тяжестей или выполнения тяжелой физической работы, четыре (4 %) — после инфузии цитостатиков в вену на стороне оперативного лечения или развития аллергической реакции на препараты, трое больных (3 %) — после травмы руки.

Ранняя реабилитация (реабилитация первого этапа) проводилась у 21 пациентки (21 %), остальные женщины раннюю реабилитацию не проходили ($n = 79, 79 %$).

Большинство женщин имело IIa ($n = 33, 33 %$), IIb ($n = 18, 18 %$) и IIIb стадии заболевания ($n = 16, 16 %$). Наиболее часто встречалась инвазивная протоковая карцинома ($n = 88, 88 %$), среди иммуногистохимических подтипов преобладал люминальный A ($n = 37, 37 %$).

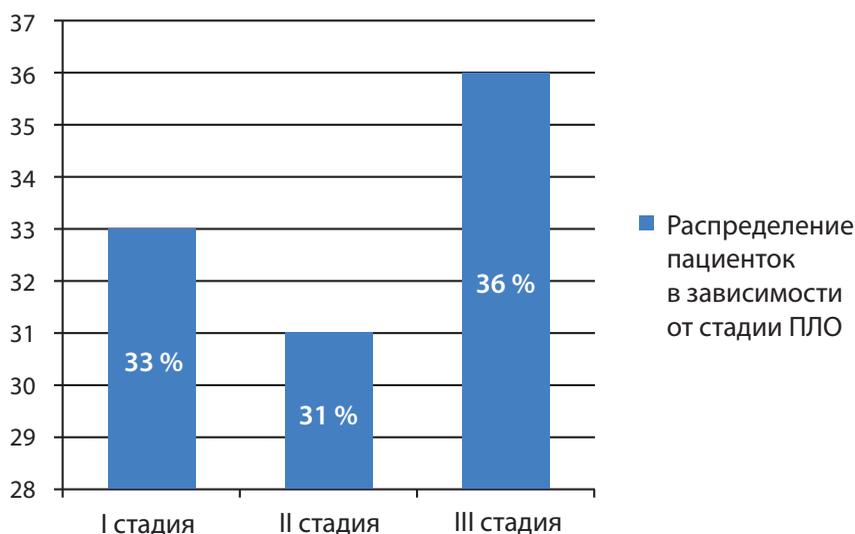


Рис. 3. Процентное соотношение пациенток в зависимости от стадии ПЛО (лимфовенозного отека)

Неoadъювантную химиотерапию получили 30 пациенток (30 %), адъювантную — 51 (51 %). Статистически значимой разницы в частоте развития ПЛО в зависимости от стадии заболевания, гистологического строения опухоли и проведения химиотерапии не обнаружено ($p = 0,16$).

Радикальная мастэктомия выполнена у 67 больных (67 %), радикальная резекция — у 27 пациенток (27 %), операции различного объема с биопсией сторожевого лимфоузла (БСЛУ) — у шести женщин (6 %). Статистически значимой разницы в частоте встречаемости ПЛО между пациентами, перенесшими радикальную мастэктомию и радикальную резекцию, выявлено не было ($p = 0,06$). Однако частота ПЛО была значительно выше у пациенток с радикальной мастэктомией и радикальной резекцией по сравнению с больными, перенесшими операции различного объема с БСЛУ ($p = 0,03$) (табл. 1).

Лучевая терапия в адъювантном режиме проведена у 78 больных (в 78 % случаев) (табл. 2). Среди этих пациентов (см. табл. 1) у 16 человек (16 %) обнаружена первая стадия ПЛО, у 19 (19 %) — вторая, у 29 (29 %) — третья стадия ПЛО. Обнаружена статистически значимая разница в частоте встречаемости ПЛО среди больных, получивших лучевую терапию ($p = 0,02$) (см. табл. 1).

У 15 больных (15 %) в анамнезе отмечено рожистое воспаление верхней конечности, причем у 13 больных из этой группы (86,7 %) была диагностирована III стадия ПЛО, что статистически значимо указывает на корреляцию рожистого воспаления и ПЛО, $p < 0,001$ (см. табл. 1).

На момент обращения в состоянии менопаузы были 70 пациенток (70 %). Анализ сопутствующей патологии показал преобладание артериальной гипертензии ($n = 43$; 43 %), гормональных нарушений ($n = 31$; 31 %), в том

Таблица 1

Вид противоопухолевого лечения, характеристики больных, частота встречаемости и тяжесть ПЛО в зависимости от факторов риска

Факторы риска	Стадия лимфостаза			p
	I	II	III	
Объем операции				
Радикальная мастэктомия	15	23	29	0,06
Радикальная резекция	13	7	7	
Радикальная мастэктомия + радикальная резекция				
Операции различного объема с БСЛУ	5	1	0	0,03
Лучевая терапия				
Проводилась	16	19	29	0,02
Не проводилась	17	12	7	
Рожистое воспаление в анамнезе				
Есть	0	2	13	<0,001
Ожирение				
Есть (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	2	2	13	0,001
Нет (ИМТ < 30 кг/м ²)	31	29	23	

числе сахарного диабета, доброкачественных заболеваний щитовидной железы, а также женской репродуктивной системы ($n = 12, 12\%$), ожирения различной степени ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$, $n = 17, 17\%$) (рис. 4). Частота встречаемости ПЛО была статистически значимо выше у больных с ожирением, $p < 0,001$ (см. табл. 2).

Обсуждение

ПЛО является поздним осложнением радикального противоопухолевого лечения больных РМЖ. Это заболевание носит хронический характер и отрицательно влияет на качество жизни. В настоящее время эта проблема становится более актуальной из-за увеличения выживаемости и роста числа молодых

и активных пациенток, страдающих РМЖ. Раннее выявление ПЛО и комплексная противоопухолевая терапия на начальных стадиях наиболее эффективны, поскольку позволяют сохранить внешний вид верхней конечности и ее функциональность.

Патогенез развития ПЛО хорошо изучен [12]. Расширенная лимфодиссекция при оперативном вмешательстве приводит к нарушению лимфооттока из верхней конечности, повреждению нервов и сосудисто-нервного пучка. Известно, что диссекция более восьми лимфоузлов является фактором риска развития ПЛО. Последующая лучевая терапия дополнительно провоцирует развитие фиброза мягких тканей в зоне облучения, приводя

Таблица 2

Основные характеристики онкологического заболевания и вида лечения у больных с ПЛО

Характеристики основного заболевания	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IIIc
Стадия заболевания	13 (13 %)	7 (7 %)	33 (33 %)	18 (18 %)	5 (5 %)	16 (16 %)	8 (8 %)
Гистологический тип опухоли	Инвазивная протоковая карцинома			88 (88 %)			
	Инвазивная дольковая карцинома			8 (8 %)			
	Муцинозная карцинома			1 (1 %)			
	Тубулярная карцинома			2 (2 %)			
	Апокриновый рак			1 (1 %)			
Степень злокачественности опухоли	G1			7 (7 %)			
	G2			55 (55 %)			
	G3			38 (38 %)			
Имунофенотип опухоли	Люминальный А			36 (36 %)			
	Люминальный В, HER2 отрицательный			23 (23 %)			
	Люминальный В, HER2 положительный			18 (18 %)			
	HER2 положительный, нелюминальный			14 (14 %)			
	Тройной негативный			9 (9 %)			
Объем хирургического лечения	Радикальная мастэктомия			67 (67 %)			
	Радикальная резекция молочной железы			27 (27 %)			
	Операции различного объема с биопсией «сторожевого» лимфоузла			6 (6 %)			
	Количество удаленных лимфоузлов			13 (2 — 24)			
Химиотерапия	Неoadъювантная ХТ			30 (30 %)			
	Адъювантная ХТ			51 (51 %)			
Дистанционная лучевая терапия	78 (78 %)						
Гормональная терапия	78 (78 %)						



Рис. 4. Анализ сопутствующей патологии. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЖРС — женская репродуктивная система

к развитию эндартериита, стенозу и окклюзии подмышечной и подключичной вен, склерозу стенок лимфатических сосудов, их облитерации и ухудшению резорбционной способности. Длительная компрессия сосудов, в свою очередь, приводит к стойким нарушениям кровообращения, вызывая изменения тканевой и регионарной циркуляции, увеличивает диффузию и накопление богатой белком плазмы в интерстициальном пространстве, сдавление лимфатических капилляров этим трансудатом, в результате чего развивается недостаточность клапанов лимфатических сосудов и возникает обратный заброс лимфы. Застой лимфатической жидкости в интерстициальном пространстве приводит к развитию тканевой гипоксии, пролиферации соединительной ткани с последующим развитием фиброза мягких тканей.

Еще одной причиной развития отека является местное нарушение венозного кровообращения, приводящее к локальному повышению венозного давления. Как следствие, происходит увеличение фильтрации венозного трансудата в окружающие ткани, что увеличивает давление в интерстиции и дополнительно замедляет венозный кровоток. Это также усиливает местную тканевую гипоксию и способствует повышенному тромбообразованию в венозной системе пораженной верхней конечности. В этих условиях значительно повы-

шается опасность развития рецидивирующего рожистого воспаления, которому, помимо перечисленных ранее причин, также способствует характерное для этого состояния нарушение активности нейтрофилов.

Кроме того, имеющееся ограничение подвижности плечевого сустава на стороне операции приводит к неадекватной работе мышечной помпы руки, что также усиливает отек конечности.

Показано, что проведение БСЛУ значительно снижает риск развития постмастэктомического лимфатического отека, однако полностью исключить опасность его возникновения не удастся [13]. Как ни парадоксально, БСЛУ может стать причиной развития лимфатического отека в 6 % случаев [14]. Связано это с тем, что лимфатические сосуды верхней конечности тесно прилежат к сторожевому лимфоузлу и подмышечной вене, поэтому такая биопсия чревата развитием ПЛО [15].

В нашем исследовании большинству больных ($n = 67$, 67 %) была выполнена радикальная мастэктомия с лимфодиссекцией 8–24 лимфоузлов, следовательно, эти женщины входили в группу риска. Кроме того, у шести женщин (6 %) были выполнены оперативные вмешательства различного объема с БСЛУ, которые также осложнились развитием ПЛО. Таким образом, наши результаты перекликаются с данными других исследователей [16].

Сроки возникновения ПЛО варьируют. Показано, что раннее развитие отека (менее 12 мес после окончания лечения) чаще отмечается при обширной лимфодиссекции, а лимфедема с поздним началом (позже 12 мес) коррелирует с проведением лучевой терапии [17–18]. В анализируемой нами популяции больных преобладало раннее развитие ПЛО, в первый год после окончания противоопухолевого лечения ($n = 75, 75\%$), однако у 30 больных (40%) из этой группы первые симптомы появились в течение месяца после завершения лучевой терапии. Возможно, выбранная нами популяция больных была малочисленной, вследствие чего полученные данные отличаются от результатов других исследований.

Доказанным фактором риска развития ПЛО считается проведение лучевой терапии [19]. В нашем исследовании частота встречаемости ПЛО коррелировала с наличием лучевой терапии в анамнезе, причем у прошедших облучение женщин тяжесть ПЛО была выражена значительно сильнее, чем среди пациенток, не получавших лучевой терапии. Этот показатель был статистически значимым ($p = 0,02$).

Доказательства влияния лекарственного лечения на частоту развития отека противоречивы [20–21]. Мы не обнаружили статистически значимой разницы между видом лекарственного лечения и частотой развития ПЛО ($p = 0,16$).

Ухудшение транспортной функции лимфатической системы, сопровождающееся недостаточной резорбцией из интерстиция, способствует возникновению рожистого воспаления, которое зачастую носит рецидивирующий характер. Отек подкожной клетчатки обеспечивает идеальную среду для экспоненциального роста бактерий, поскольку помимо замедления лимфатического оттока нарушается элиминация фагоцитированных бактерий. Инфекция мягких тканей является довольно частым осложнением у пациенток с ПЛО. Повторные эпизоды воспаления могут быть связаны с хронической колонизацией лимфатических узлов и кожи, а возможными воротами инфекции могут быть небольшие ссадины, возникающие при надевании и снятии компрессионных рукавов или при проведении маникюра. Подобные

рецидивы усугубляют нарушения лимфотического оттока, увеличивая лимфатический отек конечности [22].

В самом деле в исследуемой нами группе у 15 больных (15%) в анамнезе отмечено рожистое воспаление верхней конечности, причем у 13 из них (86,7%) была диагностирована III стадия ПЛО, что достоверно указывает на корреляцию рожистого воспаления и ПЛО ($p = 0,05$). Возможно, до развития инфекционного поражения мягких тканей у женщин имелся клинически слабо выраженный ПЛО, который значительно усилился после перенесенной инфекции и достиг III стадии. Таким образом, полученные нами данные доказывают взаимосвязь между инфекционным поражением мягких тканей и развитием тяжелого ПЛО.

Влияние сопутствующих заболеваний оказалось минимальным. Только высокий ИМТ ($\geq 30 \text{ кг/м}^2$) коррелировал с развитием ПЛО ($p = 0,02$). Похожие результаты получены и другими исследователями [2, 23]. Статистически значимой связи между артериальной гипертензией, возрастом, эндокринными нарушениями, заболеваниями органов женской репродуктивной системы, проведением ранней реабилитации найти не удалось.

Анализируя субъективные оценки причин возникновения ПЛО, следует отметить, что в рандомизированных исследованиях роль таких факторов, как венепункция, измерение артериального давления, поднятие тяжестей или выполнение упражнений с отягощением на ипсилатеральной стороне, подвергается сомнению [4, 24]. Мы, в свою очередь, также не нашли причинно-следственных связей между этими событиями и развитием ПЛО.

Заключение

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о том, что наиболее важными факторами риска развития ПЛО у российской популяции пациентов, перенесших радикальное лечение по поводу РМЖ, были диссекция подмышечных лимфатических узлов, послеоперационная лучевая терапия, инфекция мягких тканей пораженной конечности и ожирение

(ИМТ ≥ 30 кг/м²). Модификация двух последних факторов, очевидно, не влияет на противоопухолевую эффективность лечения, а их устранение или профилактика могут снизить заболеваемость ПЛЮ и повысить качество жизни пациенток.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. DiSipio T, Rye Sh., Newman B., Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. // *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500–15. doi: 10.1016/S1470–2045(13)70076–7.
2. Koelmeyer L. A., Gaitatzis K., Dietrich M. S., et al. Risk factors for breast cancer-related lymphedema in patients undergoing 3 years of prospective surveillance with intervention. // *Cancer.* 2022; 128(18): 3408–3415. doi: 10.1002/cncr.34377.
3. Co M., Ng J., Kwong A. Air travel and postoperative lymphedema — a systematic review. // *Clin Breast Cancer.* 2018;18(1):e151–e155. doi: 10.1016/j.clbc.2017.10.011.
4. Wanchai A., Armer J. M. Effects of weight-lifting or resistance exercise on breast cancer-related lymphedema: A systematic review. // *Int J Nurs Sci.* 2018;6(1):92–98. doi: 10.1016/j.ijnss.2018.12.006.
5. Schmitz K. H., Ahmed R. L., Troxel A., et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. // *N Engl J Med.* 2009;361(7):664–73. doi: 10.1056/NEJMoa0810118.
6. Паянуди Ю. Г., Иванова А. С., Обухова О. А., Мустафина Е. А., Жордания К. И. Пути профилактики и коррекция лимфатического отека нижних конечностей после хирургического лечения больных раком шейки матки // *Онкогинекология.* 2023. № 1 (45). С. 64–75. doi: 10.52313/22278710_2023_1_64.
7. Ricci V., Ricci C., Gervasoni F., Giulio C., et al. From physical to ultrasound examination in lymphedema: a novel dynamic approach. // *J Ultrasound.* 2022;25(3):757–763. doi: 10.1007/s40477–021–00633–4.
8. Грушина Т. И., Жаворонкова В. В., Ткаченко Г. А. и др. Пособие для врачей о реабилитации больных раком молочной железы // *Современная онкология.* 2020; 22 (3). С. 3–34. doi: 10.26442/18151434.2020.3.200404.
9. Reips U-D, Funke F. Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator // *Behav Res Methods.* 2008;40(3):699–704. doi: 10.3758/brm.40.3.699.
10. Hjerstad M. J., Fayers P. M., Haugen D. F., et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review // *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(6):1073–93. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016.
11. Маханова А. М., Красникова В. В., Фионик О. В., соавт. Комплексная оценка состояния пациенток с постмастэктомическим синдромом // *Трансляционная медицина.* 2022;9(2):50–58. doi: 10.18705/2311–4495–2022–9–2–50–58.
12. Hespe G. E., Nores G. G., Huang J-J, Mehrara B. J. Pathophysiology of lymphedema — Is there a chance for medication treatment? // *J Surg Oncol.* 2017;115(1):96–98. doi: 10.1002/jso.24414.
13. Gupta S., Gupta N., Kadayaprath G., Neha S. Use of Sentinel Lymph Node Biopsy and Early Physiotherapy to Reduce Incidence of Lymphedema After Breast Cancer Surgery: an Institutional Experience // *Indian J Surg Oncol.* 2020;11(1):15–18. doi: 10.1007/s13193–019–01030–4.
14. Barranger E., Dubernard G., Fleurence J., et al. Subjective morbidity and quality of life after sentinel node biopsy and axillary lymph node dissection for breast cancer // *J Surg Oncol.* 2005;92(1):17–22. doi: 10.1002/jso.20343.
15. Boneti C., Korourian S., Diaz Z., et al. Scientific impact award: axillary reverse mapping to identify and protect lymphatics draining the arm during axillary lymphadenectomy // *Am J Surg.* 2009;198:482–487. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.06.008.
16. Gillespie T. C., Sayegh H. E., Brunelle C. L., Daniell K. M., Taghian A. G. Breast cancer-related lymphedema: risk factors, precautionary measures, and treatments // *Gland Surg.* 2018;7(4):379–403. doi: 10.21037/gs.2017.11.04.
17. McDuff S. G.R., Mina A. I., Brunelle C. L., et al. Timing of Lymphedema After Treatment for Breast Cancer: When Are Patients Most At Risk? // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(1):62–70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.036.
18. McLaughlin S. A., Brunelle C. L., Taghian A. Breast Cancer-Related Lymphedema: Risk Factors, Screening, Management, and the Impact of Locoregional Treatment // *J Clin Oncol.* 2020;38(20):2341–2350. doi: 10.1200/JCO.19.02896.
19. Ozcinar B., Guler S. A., Kocaman N., Ozkan M., Gulluoglu B. M., Ozmen V. Breast cancer related lymphedema in patients with different loco-regional treatments // *Breast.* 2012;21(3):361–5. doi: 10.1016/j.breast.2012.03.002.
20. Lee MJ, Beith J, Ward L, Kilbreath S. Lymphedema following taxane — based chemotherapy in women with early breast cancer. *Lymphat Res Biol.* 2014;12(4):282–288. doi: 10.1089/lrb.2014.0030.
21. Swaroop M. N., Ferguson C. M., Horick N. K., et al. Impact of adjuvant taxane — based chemotherapy on development of breast cancer-related lymphedema: results from a large prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;151(2):393–403. doi: 10.1007/s10549–015–3408–1.

22. *Inghammar M., Rasmussen M., Linder A.* Recurrent erysipelas-risk factors and clinical presentation. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14(1):270–275. doi: 10.1186/1471-2334-14-270.
23. *Ugur S., Aric C., Yaprak M., et al.* Risk Factors of Breast Cancer-Related Lymphedema // *Lymphat Res Biol*. 2013; 11(2): 72–75. doi: 10.1089/lrb.2013.0004.
24. *Ferguson C. M., Swaroop M. N., Horick N., et al.* Impact of Ipsilateral Blood Draws, Injections, Blood Pressure Measurements, and Air Travel on the Risk of Lymphedema for Patients Treated for Breast Cancer // *J Clin Oncol*. 2016;34(7):691–8. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5948.

АВТОРЫ

Обухова Ольга Аркадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522 Москва, Каширское шоссе 24, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>, eLibrary SPIN: 6876-7701, obukhova0404@yandex.ru

Obukhova Olga A., PhD., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin NMRC of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115522, Moscow, Kashirskoe sh., 24, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0197-7721>, eLibrary SPIN: 6876-7701, e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Шагина Наталья Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522, Москва, Каширское шоссе 24, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2902-077X>, eLibrary SPIN: 9541-9030, gonch-ponch@mail.ru

Shagina Natalia Yu., PhD, oncologist, Polyclinic department, N. N. Blokhin NMRC of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, 115522, Moscow, Kashirskoe sh., 24, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2902-077X>, eLibrary SPIN: 9541-9030, e-mail: gonch-ponch@mail.ru

Курмуков Илдар Анварович, кандидат медицинских наук, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522 Москва, Каширское шоссе 24, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2600>, eLibrary SPIN: 3692-5202, kurmukovia@gmail.com

Kurmukov Ildar A., PhD., oncologist, Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin NMRC of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115522, Moscow, Kashirskoe sh., 24, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2600>, eLibrary SPIN: 3692-5202, e-mail: kurmukovia@gmail.com

Маринов Димитр Тодорович, кандидат медицинских наук, заведующий поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115522 Москва, Каширское шоссе 24, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3094-362X>, eLibrary SPIN: 8498-2191, d.marinov@ronc.ru

Marinov Dimitr T., PhD, Head of Polyclinic department of the N. N. Blokhin NMRC of Oncology of the Ministry of Health of Russia, 115522, Moscow, Kashirskoe sh., 24, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3094-362X>, eLibrary SPIN: 8498-2191, e-mail: d.marinov@ronc.ru