

Е.А. Николаева¹, А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков^{1,2}, А.В. Филимонов¹

НЕПРЯМАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ЛИМФОСЦИНТИГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЛИМФОСТАЗА ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

Контактное лицо: Екатерина Андреевна Николаева, e-mail: nikoka1901@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: оценить значимость количественных и качественных параметров лимфосцинтиграфии, их корреляцию друг с другом и с клинической стадией синдрома постмастэктомического лимфатического отека (СПЛО) у пациенток, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака молочной железы с расширенной лимфодиссекцией.

Материал и методы: 285 пациенток с СПЛО были исследованы с октября 2022 по июль 2023 гг. После внутривенной инъекции радиофармпрепарата ^{99m}Tc-нанотоп в первые межпальцевые промежутки обеих кистей по 40 МБк на точку, в течение 30 мин выполнялись упражнения с резиновым эспандером. Планарные снимки получены через 2 ч после инъекции на гамма-камере и проведено качественное описание полученных изображений. Также использовался количественный индекс асимметрии (КИА) накопления РПП, для вычисления которого зоны интереса были обведены овалами, и перенесены на контралатеральную сторону: предплечье, плечо, аксиллярная и под/надключичная зоны.

Результаты: при первой степени СПЛО чаще определяются лимфатические узлы всех групп ($p < 0,001$), отсутствует рефлюкс в плече и предплечье ($p < 0,001$), чаще при сохранных лимфатических протоках. При второй степени достоверно чаще визуализируется рефлюкс в плече и предплечье ($p < 0,001$). При третьей степени чаще не определяются лимфатические узлы всех групп и не визуализируется рефлюкс в подкожные лимфатические сети плеча и предплечья ($p < 0,001$), чаще без визуализации лимфатических протоков. Статистически достоверно в более молодом возрасте заболевание было диагностировано на более ранней стадии ($p = 0,01$). Также более тяжелая степень СПЛО была выявлена при увеличении ИМТ ($p < 0,001$). Статистически достоверно при предшествующей дистанционной лучевой терапии в анамнезе лимфатические узлы в над- и подключичной области выявлялись реже ($p = 0,007$). При наличии рефлюкса в области предплечья медиана значений КИА в области предплечья была достоверно выше, чем при отсутствии: Ме=5 против Ме=1. При наличии рефлюкса в области плеча КИА в области предплечья достоверно выше, чем при отсутствии: Ме=3 против Ме=1 соответственно. Также при наличии рефлюкса в области плеча медиана КИА в области предплечья достоверно выше, чем при отсутствии: Ме=6 против Ме=2 соответственно.

Выводы: Получены статистически достоверные показатели корреляции между количественными и качественными параметрами лимфосцинтиграфии друг с другом и с клинической стадией СПЛО, что позволило разработать критерии стадирования тяжести лимфостазов на их основе. Также лимфосцинтиграфия позволяет определить характер увеличения объема верхней конечности (лимфатический, фиброзный), что является необходимым критерием для выбора плана реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: лимфостаз, лимфосцинтиграфия, радионуклидная диагностика

Для цитирования: Николаева Е.А., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Филимонов А.В. Непрямая радионуклидная лимфосцинтиграфия в оценке лимфостазов верхних конечностей после лечения рака молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 4. С. 87–95. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-87-95

Е.А. Nikolaeva¹, А.С. Krylov¹, А.А. Ryzhkov^{1,2}, В.Я. Narkevich¹, А.В. Filimonov¹

Indirect Radionuclide Lymphoscintigraphy in the Assessment of Upper Limb Lymphostasis after Breast Cancer Treatment

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Contact person: E.A. Nikolaeva, e-mail: nikoka1901@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the significance of quantitative and qualitative parameters of lymphoscintigraphy, their correlation with each other and with the clinical stage of lymphedema in patients undergoing surgery for breast cancer with advanced lymphodissection.

Material and methods: 285 patients with lymphedema were examined from October 2022 to July 2023. After intradermal injection of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc-nanotope (particle size 5-80 nm) into the first interdigital spaces of both hands, 40 MBq per point, exercises with a rubber expander were performed for 30 minutes. Planar images were obtained 2 hours after injection on a gamma camera and a qualitative description of the images was performed. The quantitative asymmetry index (QIA) was also used, for which the areas of interest were outlined in ovals and shifted to the contralateral side: forearm, shoulder, axillary and subclavicular zones.

Results: In the first degree, lymph nodes of all groups are more often detected ($p < 0.001$), there is no reflux in the shoulder and forearm ($p < 0.001$), more often with intact lymph ducts. In the second degree, reflux in the shoulder and forearm is significantly more often visualized ($p < 0.001$). In the third degree, lymph nodes of all groups are more often not detected and reflux into the subcutaneous lymph networks of the shoulder and forearm is not visualized ($p < 0.001$), more often without visualization of the lymph ducts. The disease was statistically significantly diagnosed at an earlier stage at a younger age ($p = 0.01$). Also, a more severe degree of lymphedema was detected with an increase in

BMI ($p<0.001$). Statistically significantly, with a previous history of remote radiation therapy, lymph nodes in the supra/subclavian region were detected less frequently ($p=0.007$). In the presence of reflux in the forearm area, the median of the QIA values in the forearm area was significantly higher than in the absence of reflux: $Me=5$ versus $Me=1$. In the presence of reflux in the shoulder area, the QIA in the forearm area was significantly higher than in the absence of reflux: $Me=3$ versus $Me=1$, respectively. Also, in the presence of reflux in the shoulder area, the median of the QIA in the forearm area was significantly higher than in the absence of reflux: $Me=6$ versus $Me=2$, respectively.

Conclusions: Statistically significant correlation indicators were obtained between quantitative and qualitative parameters of lymphoscintigraphy with each other and with the clinical stage of lymphedema, which made it possible to develop criteria for staging the severity of lymphostasis based on them. Lymphoscintigraphy also allows you to determine the nature of the increase in the volume of the upper limb (lymphatic, fibrous), which is a necessary criterion for choosing a plan of rehabilitation measures.

Keywords: *lymphostasis, lymphoscintigraphy, radionuclide diagnostics*

For citation: Nikolaeva EA, Krylov AS, Ryzhkov AA, Narkevich BYa, Filimonov AV. Indirect Radionuclide Lymphoscintigraphy in the Assessment of Upper Limb Lymphostasis after Breast Cancer Treatment. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(4):87–95. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-4-87-95

Введение

У значительного количества пациентов развивается синдром постмастэктомического лимфатического отека (СПЛО) после лечения рака молочной железы. СПЛО проявляется лимфедемой и является частым побочным эффектом и может стать серьезной проблемой, снижающей качество жизни пациента [1]. Лимфедема – это прогрессирующее заболевание с накоплением богатой белком интерстициальной жидкости вследствие нарушения лимфодренажа [2]. Частота вторичной лимфедемы после лечения рака молочной железы колеблется от 2% до 83%, особенно часто у пациенток, которым была проведена операция на подмышечной впадине [3]. Зачастую пациенты приступают к терапии СПЛО, имея уже запущенное состояние, а их лечащий врач часто не имеет полного представления о возможностях его предотвращения и лечения [4]. Было показано, что даже легкая степень СПЛО может быть проблемой, как с косметической, так и с психологической точки зрения [5, 6]. При усугублении состояния отека нарушается подвижность конечности, могут появляться болезненные ощущения, присоединяться воспалительные процессы (рожа), что в итоге приводит к инвалидизации и существенному снижению качества жизни. Поэтому важна ранняя диагностика СПЛО с помощью объективного инструмента оценки состояния лимфатического тока для раннего предупреждения осложнений [7].

Для объективной оценки лимфедемы и ее тяжести обычно используются такие методы, как измерение окружности и/или объема конечности, выполнение тканевой тонометрии и/или проведение тестов на вытеснение воды [8]. Из них измерение окружности конечности является наиболее часто используемым диагностическим инструментом, поскольку оно простое и удобное в исполнении, хотя и вызывает споры в точности клинической оценки лимфедемы.

В последнее время непрямая радионуклидная лимфосцинтиграфия (ЛСГ) рассматривается как наиболее подходящий инструмент для более объективной оценки лимфедемы [9–11]. Исследования лимфатической системы с помощью сцинтиграфии начались в 1950-х годах, и этот метод остаётся наиболее широко используемым в мире. Особые характеристики радиоколлоидов делают их идеальными для визуализации системы мелких лимфатических сосудов, не имеющих автономной насосной системы. Единственными силами, обеспечивающими лимфоток, являются гидростатическое и коллоидное давление [10].

Существует множество радиофармпрепаратов (РФП), используемых для изучения лимфатической системы, но не все из них одобрены [9]. Эти препараты различаются по размеру частиц и, следовательно, должны быть отобраны для конкретной цели. Более мелкие частицы (ме-

нее 100 нм в диаметре) лучше поглощаются лимфатической системой, что приводит к улучшению качества изображения, в то время как более крупные (200–1000 нм) задерживаются в лимфатических узлах, что позволяет проводить картирование сторожевых узлов [10].

Не только размер, но и поверхностный заряд частиц, захват макрофагами ретикулоэндотелиальной системы являются важными аспектами, влияющими на биологическое распределение радиофармпрепаратов. Нанокolloид человеческого альбумина, меченный ^{99m}Tc (^{99m}Tc -НЧА) используется в лимфосцинтиграфии благодаря своим уникальным физико-химическим характеристикам. Одним из ключевых факторов является оптимальный размер частиц (от 5 до 80 нм), который обеспечивает эффективное проникновение в лимфатические капилляры через межэндотелиальные промежутки после внутрикожного или подкожного введения. ^{99m}Tc -НЧА имеет нейтральный pH, что предотвращает болевые ощущения при инъекции и позволяет безопасно проводить внутрикожное введение без раздражения тканей. [11]. К РФП этой группы относится и «Нанотоп» (РОТОП Фармака ГмбХ, Германия).

Высокая гидрофильность и коллоидная стабильность ^{99m}Tc -НЧА играют критическую роль в поддержании его физической целостности в физиологических жидкостях. Гидрофильная оболочка частиц минимизирует их агрегацию и нежелательные взаимодействия с белками, что обеспечивает пролонгированную циркуляцию и повышает вероятность доставки препарата в лимфатические узлы [12]. Коллоидная стабильность предотвращает распад наночастиц до их достижения целевых узлов, а высокая гидрофильность способствует увеличению времени удержания в лимфатических узлах за счет уменьшения клиренса через лимфатическую или кровеносную систему. В результате достигается качественная фиксация радиофармпрепарата в лимфатической системе, что особенно важно для достоверной оценки регионарного лимфатического статуса.

Благодаря высокой биосовместимости ^{99m}Tc -НЧА практически не индуцирует выраженного иммунного ответа [11]. Это качество позволяет препарату сохранять активность в течение времени, достаточного для проведения диагностических процедур, при этом минимизируя риск воспалительных осложнений или искажения результатов исследования.

Способность ^{99m}Tc -НЧА длительно удерживаться в лимфатических узлах объясняется удачным сочетанием размера, поверхностных свойств и слабого взаимодействия с клеточными элементами лимфатической ткани, что делает его эффективным и надежным средством для проведения лимфосцинтиграфии, обеспечивая высокую точность и безопасность визуализации лимфатической системы [12].

Для ЛСТ верхних конечностей чаще используется внутрикожное или подкожное введение в первые межпальцевые промежутки обеих кистей, что приводит к оптимальному распространению с точки зрения кинетики переноса и времени пребывания в месте введения.

В отличие от других инструментов измерения, которые отражают только объем или визуальные поверхностные изменения, лимфосцинтиграфия является объективным и надежным методом диагностики для оценки бремени лимфедемы. Данное функциональное исследование дает возможность визуализации регионарных лимфатических узлов, лимфатических протоков, коллатеральных лимфатических сетей и обратного подкожного рефлюкса в конечностях, позволяя выявить индивидуальные и патологические изменения лимфатической системы, наличие и уровень лимфостаза. Лимфосцинтиграфия, всегда выполняемая на обеих конечностях, может определить тяжесть лимфедемы на основе результатов визуализации, таких как асимметрия наполнения лимфатических сосудов, наличие лимфатических коллатералей, замедленный лимфоток, отсутствие поглощения в регионарных лимфатических узлах и обратный кожный отток [13]. Однако оптимальный алгоритм диагностики лимфедемы еще не определен из-за отсутствия достаточного количества исследований, разнообразия РФП и отличающихся протоколов исследования, позволяющих определить надежные пороги для количественной оценки.

Hwang J.M. et al. [14] использовали качественную лимфосцинтиграфию в качестве прогностического инструмента оценки степени лимфедемы пациенток, страдающих раком молочной железы. Результаты распределения накопления РФП в аксиллярных лимфатических узлах без оценки коллатеральных лимфатических сосудов были лучшими предикторами положительного ответа на лечение лимфедемы.

В ряде исследований оценивалась ценность лимфосцинтиграфии при лимфедеме нижних конечностей, которая является распространенным осложнением после лечения онкогинекологических заболеваний [14].

Stanton et al. [15] использовали константу скорости оттока РФП от места введения в кисть для количественной диагностики лимфедемы верхней конечности после лечения рака молочной железы. В исследовании Yoo J.N. et al. [16] количественная лимфосцинтиграфия позволила достоверно определить тяжесть лимфедемы после операции по поводу рака молочной железы.

Настоящее исследование посвящено изучению роли качественной и количественной лимфосцинтиграфии при различных стадиях лимфедемы после одностороннего оперативного вмешательства при лечении рака молочной железы.

При более точной и ранней диагностике индивидуальное лечение лимфедемы позволит эффективно уменьшить объем отека, предотвратить дальнейшее ухудшение состояния и обеспечить психосоциальную поддержку.

Золотым стандартом лечения СПЛЮ является комплексная физиотерапия, также называемая полной противоотечной терапией (лечебная физкультура, дренажный массаж, психологическая поддержка, низкочастотная магнитотерапия, электростимуляция, пневмокомпрессия). Также дополняется ношением индивидуально подобранного компрессионного трикотажа. Изучаются фармакологические препараты, поддерживающие лимфодренаж, однако в настоящее время не существует официально зарегистрированного препарата [8]. Если консервативная терапия окажется неэффективной,

точная оценка состояния лимфедемы даст больше информации для подбора индивидуального хирургического лечения. В связи с этим методы визуализации имеют решающее значение для постановки диагноза, определения стадии, проведения интраоперационной визуализации и последующего наблюдения.

Хирургическое лечение состоит из обычных и микрохирургических процедур и направлена на увеличение оттока лимфы из отечных участков и, в самых тяжелых случаях, – на уменьшение количества избыточной ткани [10]. Лимфодренаж может быть усилен наложением анастомозов между лимфатической и венозной системами с помощью прямых лимфовенозных анастомозов или лимфоузлово-венозных анастомозов [14]. Возможно восстановление проходимости лимфатических сосудов локально с помощью лимфо-лимфатических анастомозов или наложения венозного сегмента, путем пересадки васкуляризированного лимфатического узла, сосуда или системы. При невозможности восстановления лимфотока возможно уменьшение объема конечности с помощью липосакции или резекции избыточного жира, фиброзной подкожной клетчатки и кожи.

Цель исследования: оценить значимость количественных и качественных параметров лимфосцинтиграфии, их корреляцию друг с другом и с клинической стадией СПЛЮ у пациенток, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака молочной железы с расширенной лимфодиссекцией.

Материал и методы

В исследование было включено 285 пациентов, у которых в период с октября 2022 по июль 2023 года была клинически диагностирована лимфедема верхних конечностей после операции.

Критериями включения в это исследование были:

- 1) клинически диагностированная лимфедема с основными жалобами на боль, дискомфорт, чувство тяжести или стянутости, а также отек, уплотнение и утолщение кожи на руке со стороны операции;
- 2) перенесенные в анамнезе операции по поводу рака молочной железы с расширенной лимфодиссекцией с одной стороны;
- 3) наличие результатов радионуклидной лимфосцинтиграфии.

Критериями исключения были:

- 1) наличие активных заболеваний, затрагивающих исследуемую конечность (метастазы опухоли, сосудистые заболевания, целлюлит, раневые инфекции);
- 2) перенесенные операции на пораженной верхней конечности в анамнезе;
- 3) удаление только «сторожевых» лимфатических узлов.

Решение этического комитета для проведения исследования не требовалось. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагностический коллоидный РФП изготавливался в соответствии с инструкцией на основе стандартного «холодного» набора лиофилизата «Нанотоп» (РОТОП Фарма ГмбХ, Германия) с размером частиц 5–80 нм и элюата генератора технеция-99m ГТ-4К (АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова», РФ). Инъекция проводилась внутрикожно в первые межпальцевые промежутки обеих кистей. Вводимая активность – 40 МБк на точку, введение осуществлялось отдельными инсулиновыми шприцами, содержащими одинаковую измеренную объемную активность. После введения РФП пациентам немедленно предлагалось выполнять упражнения с резиновым

эспандером для стимулирования лимфотока в обеих верхних конечностях в течение 30 минут. Последующие планарные снимки были сделаны через 2 часа после инъекции на гамма-камере с двумя плоскопараллельными детекторами. Укладка лежа на спине, руки сведены кпереди, кисти зафиксированы на животе. Использованы изображения, полученные через 2 часа, которые были наиболее точными для демонстрации проксимальных лимфатических узлов и аномального кожного оттока даже у пациентов с замедленным лимфатическим током [16]. Протокол динамической ЛСГ и ранние статические снимки не применялись. Также пациенткам выполнялось дообследование в объеме ОФЭКТ для улучшения топографического картирования лимфатических узлов. Данные были проанализированы с помощью программного обеспечения Syngo.via (Siemens, Германия).

Было проведено качественное описание полученных изображений: визуализация регионарных лимфатических узлов, лимфатических протоков, коллатеральных лимфатических сетей и обратного подкожного рефлюкса.

При количественном лимфосцинтиграфическом анализе использовался количественный индекс асимметрии (КИА) для обеих верхних конечностей, ранее использованный другими авторами [16], формула 1.

$$КИА = \frac{ROI\ опер}{ROI\ не\ опер}, \quad (1)$$

где КИА – количественный индекс асимметрии; *ROI опер* – количество импульсов в выделенной зоне интереса в верхней конечности со стороны операции [counts];

ROI не опер – количество импульсов в выделенной зоне интереса в верхней конечности с не оперированной стороны [counts].

На планарном изображении в передней плоскости области предплечья, плеча и лимфатических узлов аксиллярной, над/подключичной (при наличии) областей со стороны лимфедемы были обведены областями интереса (ROI) с овальными границами, которые были перенесены на контрлатеральную сторону.

Клиническая оценка степени нарушений проводилась врачом-реабилитологом. Антропометрические линейные измерения включали измерение сантиметровой лентой длины окружности верхней конечности (в см) на симметричных уровнях отечной и здоровой конечностей в 4 точках:

- на пястно-фаланговых суставах;
- запястьях,
- на расстоянии 10 см выше;
- 15 см ниже латеральных надмыщелков плечевой кости.

По данным разницы в длинах окружностях определяется степень выраженности отека:

- 1 степень – разница до 1–2 см;
- 2 степень – разница от 2 до 6 см;
- 3 степень – разница от 6 до 10 см;
- 4 степень – разница более 10 см.

Питтинг-тест – клинический тест, который позволяет определить преобладание жидкостного компонента отека над жировой тканью. Пальцем мягко надавливают на отёк и держат в течение 30 секунд. Если на коже остаётся ямка на некоторое время, это может быть признаком лимфедемы. Положительным тест считается, если при сильном надавливании пальцем на кожу в течение одной минуты остаётся ямка глубиной от 4–5 мм, что говорит преимущественно о начальной стадии заболевания. От-

рицательным тест считается, если при надавливании на кожу ямка не остаётся.

На основании клинической картины и проведенных измерений устанавливалась стадия заболевания:

- 0 стадия – стадия доклинических проявлений;
- I стадия – характеризуется непостоянным увеличением объема, подвижность кожи полностью сохранена;
- IIa стадия – отек конечности сохраняется постоянно. Кожа берется в складку, но не смещается по отношению к подлежащим тканям. При надавливании на конечности остается хорошо видимая глубокая ямка (положительный питтинг-тест);
- IIb стадия – развивается постоянный отек. Кожа в складку не берется и не смещается по отношению к подлежащим тканям. Питтинг-тест может быть либо положительным, либо отрицательным. Конечность частично утрачивает свою функцию;
- III стадия – характеризуется обезображиванием конечности за счет избыточного разрастания мягких тканей. Конечность полностью утрачивает свою функцию. Появляются выраженные трофические нарушения. Питтинг-тест отрицательный.

Статистический анализ проводился с использованием коммерческой программы StatTech v.3.1.10 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*). Различия в параметрах между группами пациентов сравнивали с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

В нашем исследовании приняли участие 285 пациенток с лимфедемой после оперативного вмешательства по поводу рака молочной железы, включающего расширенную лимфодиссекцию. Средний возраст составил 63 ± 10 (диапазон 32–91) года. Время от операции до появления симптомов СПЛЮ составило в среднем 9 мес (диапазон 1–360 мес). Дополнительная информация о пациентах представлена в табл. 1.

Таблица 1

Описательная статистика количественных переменных

Descriptive statistics of quantitative variables

Показатели	<i>M</i> ± <i>SD</i> / <i>Me</i>	95% ДИ / <i>Q1–Q3</i>	min	max
ИМТ, <i>Me</i>	30	27–35	19	50
Возраст на момент операции, <i>M</i> ± <i>SD</i>	57 ± 11	56–59	27	85
Время от операции до ЛСГ (мес), <i>Me</i>	40	21 – 82	2	393

В исследовании 21/285 (7,4 %) пациентка имела 1-ю степень лимфостаз, 118/285 (41,4 %) – 2-ю, 140/285 (49,1 %) – 3-ю. Группы пациенток, объединенные по степени лимфедемы, статистически достоверно различаются по стадиям СПЛЮ ($p < 0,001$), что позволяет исполь-

зывать для распределения один из этих группирующих параметров (рис. 1).

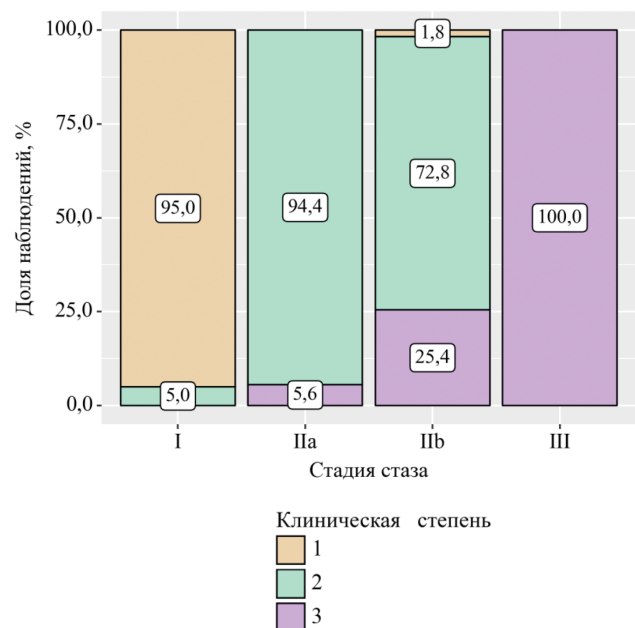


Рис. 1. Анализ клинической степени в зависимости от стадии стаза
Fig. 1. Analysis of the clinical degree depending on the stage of stasis

При анализе факторов, влияющих на степень тяжести СПЛО было установлено, что статистически достоверно в более молодом возрасте заболевание было диагностировано на более ранней стадии ($p=0,01$). Также при оценке ИМТ в зависимости от клинической степени, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (рис. 2).

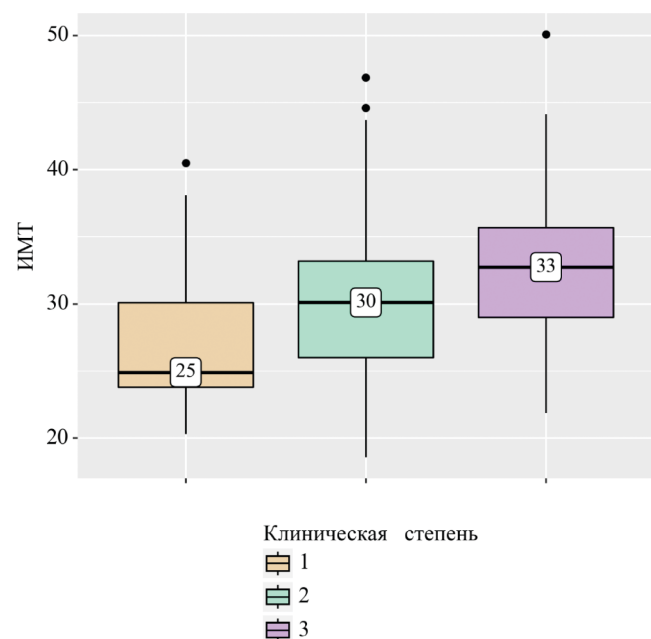


Рис. 2. Анализ ИМТ в зависимости от клинической степени лимфодемы
Fig. 2. Analysis of BMI depending on the clinical degree of lymphedema

При качественной оценке при всех стадиях ток в лимфатические узлы с оперированной стороны в аксиллярной области был выявлен у 17/285 (6 %) пациентов, в над/подключичной области – у 97/285 (34 %). Статистически достоверно при предшествующей дистанционной лучевой терапии в анамнезе лимфатические узлы в над/подключичной области выявлялись реже ($p=0,007$). Также у 45/285 (15,8 %) пациентов визуализировались лимфатические узлы других областей (ПЖК области плеча, предплечья, локтя). Обратный рефлюкс в подкожные лимфатические сети в области предплечья был выявлен у 209/285 (73,3 %), в области плеча – 159/285 (55,8 %) пациентов.

При наличии рефлюкса в области предплечья медиана КИА в области предплечья и плеча была достоверно выше, чем при отсутствии ($p<0,001$) – медианы 5 (предплечье) и 2 (плечо) в группе наличия против 1 и 1 в группе отсутствия. Данная зависимость была выявлена и при наличии рефлюкса в области плеча ($p<0,001$) – медианы 6 (предплечье) и 3 (плечо) в группе наличия против 2 и 1 в группе отсутствия.

Клинические примеры лимфосцинтиграфии представлена на рис. 3, 4.

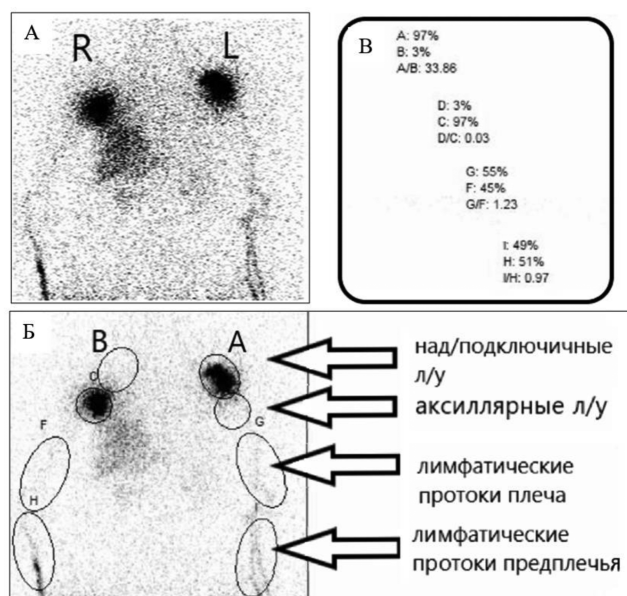


Рис. 3. Результаты ЛСГ пациентки с I стадией лимфостаза левой верхней конечности, клиническая степень 1 (A): R – правая верхняя конечность, L – левая. Место введения РФП вырезано при обработке. Качественно: с оперированной стороны (B) визуализируются лимфатические протоки плеча и предплечья, лимфоток не нарушен, без признаков обструкции. В области предплечья с формированием коллатеральных сосудов. Определяется лимфоток в вышележащие (над/подключичные) лимфатические узлы, аксиллярные убедительно не определяются. Количественно (B): КИА стремится к 1 на всем протяжении верхней конечности с лимфостазом, аксиллярные лимфатические узлы не визуализируются, в вышележащих лимфатических узлах ток выраженный

Fig. 3. Results of LSG of a patient with stage I lymphostasis of the left upper limb, clinical degree 1 (A): R – right upper limb, L – left. The site of radiopharmaceutical administration was cut out during processing. Qualitatively: on the operated side (B), the lymphatic ducts of the shoulder and forearm are visualized, the lymph flow is not impaired, without signs of obstruction. In the forearm area with the formation of collateral vessels. Lymph flow to the overlying (supraclavicular/subclavian) lymph nodes is determined, the axillary ones are not convincingly determined. Quantitatively (B): QIA tends to 1 along the entire length of the upper limb with lymphostasis, the axillary lymph nodes are not visualized, the flow is pronounced in the overlying lymph nodes

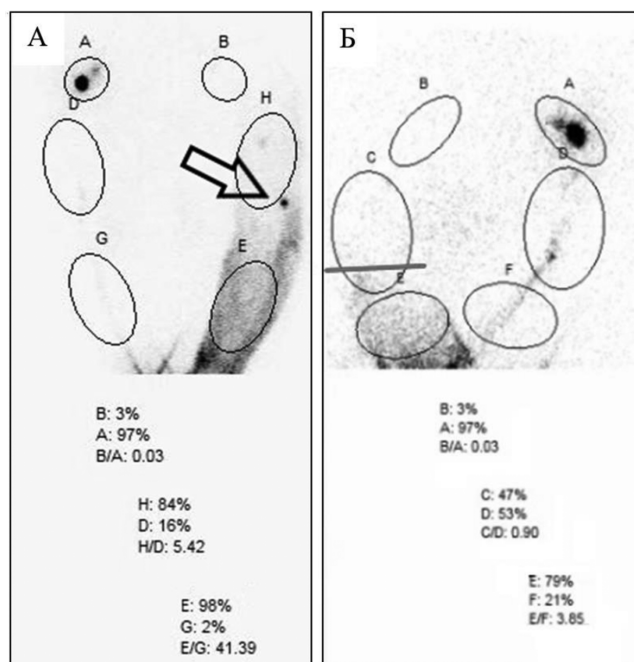


Рис. 4. А – результаты ЛСГ пациентки с IIb стадией лимфостаза левой верхней конечности, клиническая степень 2. Качественно: с оперированной стороны на фоне выраженного обратного лимфатического тока в подкожные лимфатические сети плеча, предплечья протоки явно не визуализируются. В области нижней трети плеча определяется лимфатический узел, вероятно, в подкожной жировой клетчатке по внешней поверхности (черная стрелка). Ток в вышележащие (над/подключичные, аксиллярные) лимфатические узлы убедительно не определяется. С контралатеральной стороны без признаков обструкции. Количественно: КИА имеет высокие значения на всем протяжении верхней конечности с лимфостазом. Б – результаты ЛСГ пациентки с IIb стадией лимфостаза левой верхней конечности, клиническая степень 3. Качественно: с оперированной стороны определяется рефлюкс в подкожные лимфатические сети предплечья, со снижением интенсивности до уровня локтевого сгиба (красная черта), выше убедительно не визуализируются. С контралатеральной стороны без признаков обструкции. Количественно: КИА имеет высокие значения в зоне рефлюкса

Fig. 4. A – results of LSG of a patient with stage IIb lymphostasis of the left upper limb, clinical degree 2. Qualitatively: on the operated side, against the background of pronounced reverse lymphatic flow into the subcutaneous lymphatic networks of the shoulder and forearm, the ducts are not clearly visualized. In the area of the lower third of the shoulder, a lymph node is determined, probably in the subcutaneous fat along the outer surface (black arrow). The flow into the overlying (supraclavicular/subclavian, axillary) lymph nodes is not convincingly determined. On the contralateral side, there are no signs of obstruction. Quantitatively: QIA has high values along the entire length of the upper limb with lymphostasis. Б – results of LSG of a patient with stage IIb lymphostasis of the left upper limb, clinical grade 3. Qualitatively: on the operated side, reflux into the subcutaneous lymphatic networks of the forearm is determined, with a decrease in intensity to the level of the elbow bend (red line), not convincingly visualized above. On the contralateral side, no signs of obstruction. Quantitatively: QIA has high values in the reflux zone

На практике важно иметь информацию о клинических проявлениях СПЛО для правильной интерпретации результатов визуализирующего исследования и выбора соответствующей тактики реабилитационных мероприятий. На рис. 5 представлены схожие результаты ЛСГ у двух пациенток, однако причины, обуславливающие подобную картину, в каждом случае разные. У пациентки с первого изображения отек определялся только в области кисти, выше разницы в объемах отмечено не было, что соответствовало стадии I. Вероятно, отек стал препятствием для дальнейшего распространения РФП по лимфатической системе. У второй пациентки со стадией III лимфостаз прогрессировал в течение длительного времени (около 15 лет), имелись фиброзные изменения, со-

ответственно лимфатическая система была значительно нарушена.

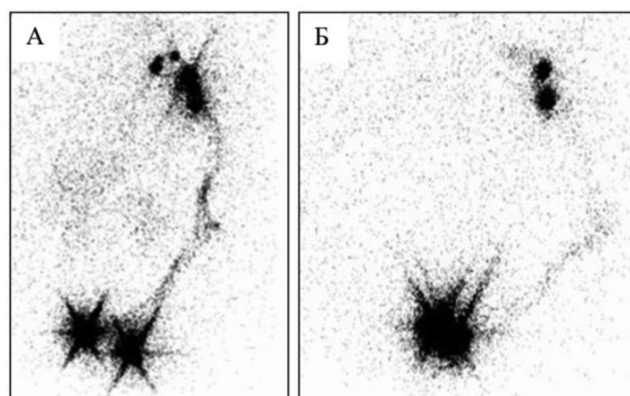


Рис. 5. А – результаты ЛСГ пациентки с I стадией лимфостаза левой верхней конечности, клиническая степень 1. Б – результаты ЛСГ пациентки с III стадией лимфостаза левой верхней конечности, клиническая степень 3. Качественно: с оперированной стороны выше места введения РФЛП лимфатический ток убедительно не определяется. С контралатеральной стороны без признаков обструкции

Fig. 5. A – results of LSG of a patient with stage I lymphostasis of the left upper limb, clinical grade 1. Б – results of LSG of a patient with stage III lymphostasis of the left upper limb, clinical grade 3. Qualitatively: on the operated side above the site of radiopharmaceutical administration, lymphatic flow is not convincingly determined. On the contralateral side, there are no signs of obstruction

Распределение качественных показателей лимфосцинтиграфии в соответствии с клинической степенью представлено на рис. 6.

Были выявлены статистически достоверные различия показателей качественной оценки при разных клинических степенях лимфедемы: наличие аксиллярных лимфатических узлов ($p < 0,001$), над/подключичных лимфатических узлов ($p = 0,01$), рефлюкса в предплечье ($p < 0,001$); а наличие лимфатических узлов других зон и рефлюкса в плече достоверно не отличались при разных степенях ($p = 0,09$, $p = 0,07$ соответственно). При первой степени чаще определяются лимфатические узлы всех групп, отсутствует рефлюкс в плечо и предплечье, чаще при сохранных лимфатических протоках. При второй степени достоверно чаще визуализируется рефлюкс в плечо и предплечье. При третьей степени чаще не определяются лимфатические узлы всех групп и не визуализируется рефлюкс в подкожные лимфатические сети плеча и предплечья, чаще без визуализации лимфатических протоков.

Распределение качественных показателей лимфосцинтиграфии в соответствии со стадией лимфостаза представлено на рис. 7.

Примечательно, что в исследуемой выборке при лимфостазе в правой и левой верхней конечности выявляются различия в клинической картине и результатах ЛСГ. Статистически достоверно СПЛО справа выявляется на стадии III и третьей степени, не визуализируется лимфатический ток выше места введения, КИА в области плеча и предплечья ниже.

При количественном анализе с подсчетом КИА в зависимости от степени и стадии лимфостаза не было установлено статистически достоверных различий между группами (табл. 2).

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи КИА и временных характеристик. Слабая прямая статистически достоверная связь была определена для КИА в области предплечья ($p = 0,14$; $p = 0,016$), плеча ($p = 0,24$;

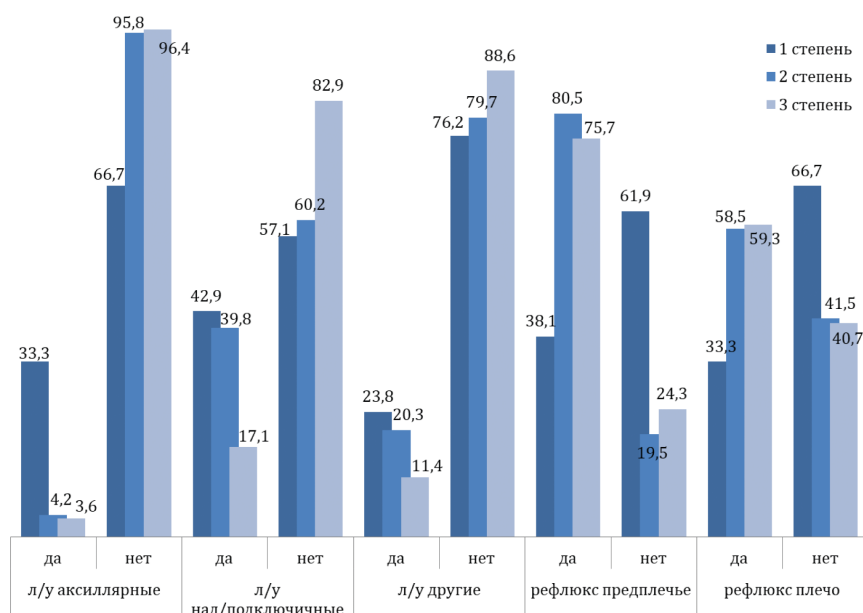


Рис. 6. Показатели качественной оценки ЛСГ в зависимости от клинической степени СПЛО

Fig. 6. Indicators of qualitative assessment of LSG depending on the clinical degree of lymphedema

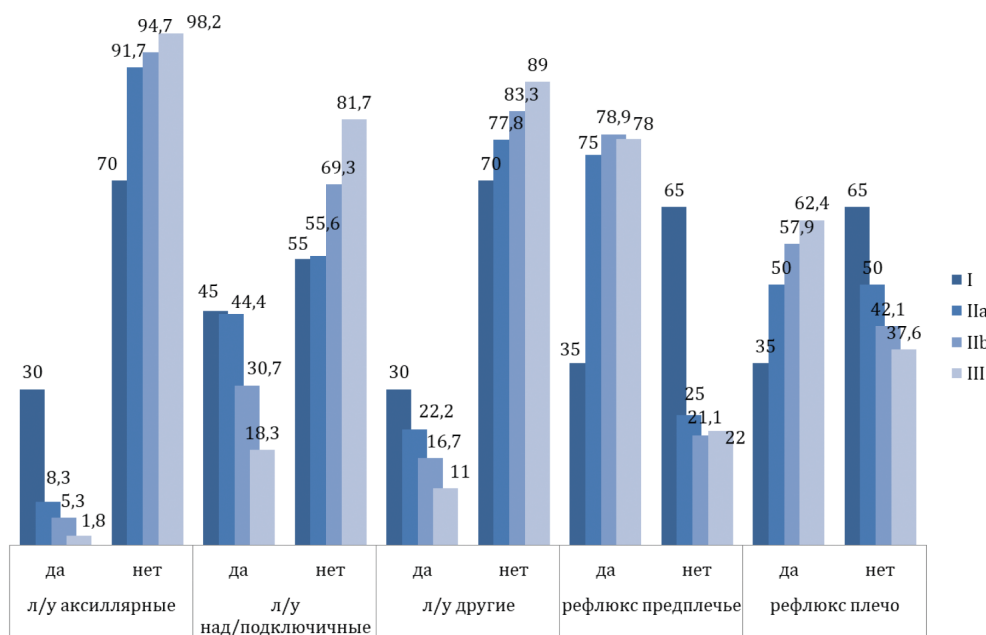


Рис. 7. Показатели качественной оценки ЛСГ в зависимости от стадии СПЛО

Fig. 7. Indicators of qualitative assessment of LSG depending on the stage of lymphedema

$p < 0,001$), аксиллярной зоны ($\rho = 0,28$; $p < 0,001$) и возрастом на момент проведения ЛСГ. Также для КИА в области предплечья ($\rho = 0,2$; $p < 0,001$), плеча ($\rho = 0,15$; $p < 0,01$) и временем от операции до проведения ЛСГ. Наиболее выраженная связь была у КИА в аксиллярной зоне и возрастом на момент операции ($\rho = 0,3$; $p < 0,001$). Также примечательно, что тем меньше было время от операции до появления симптомов СПЛО, тем меньше были КИА, однако эта взаимосвязь не была достоверной. Дополнительная информация о КИА представлена в табл. 2.

Обсуждение

В отечественной и зарубежной научной литературе мало исследований, в которых оцениваются возможности лимфосцинтиграфии в оценке тяжести СПЛО у пациенток, перенесших оперативное вмешательство по

Таблица 2

Количественные параметры, полученные в результате ЛСГ
Quantitative parameters obtained as a result of LSG

Показатели	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	min	max
КИА предплечье, Me	4	2 – 9	0,4	114
КИА плечо, Me	2	1 – 4	0,1	42
КИА над/подключичные, Me	3	1 – 6	0,06	64

поводу рака молочной железы, включающее расширенную лимфодиссекцию.

У пациенток, перенесших операцию по удалению молочной железы с лимфодиссекцией, нарушение лимфатической проходимости в результате операции приводит к вторичной лимфедеме [18]. Для измерения степе-

ни отека верхней конечности наиболее часто в практике используется не стандартизованный и недостаточно объективный метод определения разницы в окружности [9, 10] на разных уровнях верхней конечности, но являющийся простым и экономически эффективным. Однако у этого метода есть ограничения, такие как естественная асимметрия конечностей, смещение жидкости, снижение тургора кожи. Средняя разница между объемами конечностей в норме составляет 3 % [19]. Некоторое смещение жидкостей неизбежно из-за положения пациента и внешнего сжатия, а также из-за сниженного тургора и дряблости кожи. Кроме того, этот метод позволяет оценить общий объем конечности, но он может не отражать изменения объема внеклеточной жидкости и, следовательно, не является специфическим показателем для оценки степени лимфедемы.

Диагностика лимфатической дисфункции чаще основана на клинической картине, а дополнительные инструментальные исследования используются реже [14]. Однако за последние 20 лет лимфосцинтиграфия становится все более ценным инструментом и в настоящее время начинает все шире использоваться. Фактически, методика зарекомендовала себя как наиболее передовой метод оценки проходимости лимфатических сосудов. В этом исследовании мы предположили, что количественные лимфосцинтиграфические параметры, отражающие проходимость и функцию лимфатических сосудов, будут коррелировать как с широко используемыми качественными лимфосцинтиграфическими параметрами, так и с клинической оценкой.

В ряде исследований лимфедемы использовались качественные или количественные анализы результатов лимфосцинтиграфии. Pecking A.P. et al. [17] обнаружили, что качественная лимфосцинтиграфия, которая описывает поверхностную и глубокую лимфатическую систему, проксимальные отделы лимфатических протоков, лимфатические узлы и аномальный кожный лимфоток (рефлюкс), отражает степень тяжести лимфедемы нижних конечностей. Наличие аномального кожного оттока коррелировало с тяжестью лимфедемы, как и в нашем исследовании. Однако авторы не проводили количественный анализ и оценивали только 60-минутные снимки после инъекций радиофармпрепаратов, которые, возможно, не в полной мере отражают задержку поглощения при лимфедеме нижних конечностей. Szuba et al. [20] показали, что рассчитанное соотношение радиоактивности в оперированных и не оперированных подмышечных впадинах коррелировало с клинической степенью отека. Однако они оценивали дисфункцию только проксимальных отделов лимфатических протоков (аксиллярной области), без оценки функций лимфатической системы на всем протяжении верхних конечностей, и включали пациентов с лимфедемой, которым не проводилось оперативное лечение рака молочной железы.

Dalia и соавт. [21] показали, что качественная и количественная ЛСГ являются надежными методами диагностики лимфедемы нижних конечностей и хорошо коррелируют друг с другом. Однако эти авторы включили в исследование такие заболевания, как тромбоз глубоких вен, венозная недостаточность, рожистое воспаление, травмы и рак.

В отличие от предыдущих исследований, наше исследование показало, что количественный лимфосцинтиграфический анализ хорошо коррелирует как с качественным лимфосцинтиграфическим анализом, так и с наиболее часто используемым измерением – разницей в окружности верхних конечностей у пациентов, перенесших операцию по удалению молочной железы с расши-

ренной лимфодиссекцией. Пациенты с лимфосцинтиграфической картиной нарушения лимфатического тока (наличие рефлюкса) имели более высокие показатели КИА в верхних конечностях, что отражало нарушение нормального функционирования основного лимфатического тока при увеличении аномального коллатерального подкожного лимфатического тока. Кроме того, у пациентов с картиной нарушения лимфатического тока по данным ЛСГ, были выявлены статистически значимые различия в клинической степени стаза, как и в предыдущих исследованиях [14, 16, 17]. При первой степени чаще определяются лимфатические узлы всех групп, отсутствует подкожный рефлюкс, чаще при сохраненных лимфатических протоках. При второй степени достоверно чаще визуализируется рефлюкс в плече и предплечье. При третьей степени чаще не определяются лимфатические узлы всех групп и не визуализируется рефлюкс в подкожные лимфатические сети, чаще без визуализации лимфатических протоков.

На основании полученных данных предлагаются критерии стадирования тяжести лимфостаза на основе качественных и количественных параметров, определенных в ходе радионуклидной лимфосцинтиграфии:

1 стадия – протоки в предплечье, плече сохранены, рефлюкс в подкожные лимфатические сети не определяется, КИА $\rightarrow 1$, ток в вышележащие лимфатические узлы может как определяться, так и не определяться;

2а стадия – протоки в предплечье, плече сохранены, рефлюкс в подкожные лимфатические сети определяется в виде «вспышек», ток в вышележащие лимфатические узлы может как определяться, так и не определяться;

2б стадия – протоки не визуализируются на фоне выраженного тотального рефлюкса в подкожные лимфатические сети на всем протяжении верхней конечности, КИА высокий, ток в вышележащие лимфатические узлы может как определяться, так и не определяться.

3 стадия – протоки не визуализируются, рефлюкс в подкожные лимфатические сети определяется только в предплечье, выше ток убедительно не визуализируется или определяется только диффузный слабовыраженный ток на всем протяжении, лимфатические узлы чаще не определяются, КИА в области рефлюкса больше 1, или КИА ≤ 1 .

4 стадия – ток выше места введения убедительно не определяется, лимфатические узлы не определяются, КИА < 1 .

Предыдущие исследования подчеркивали, что раннее выявление и лечение лимфедемы важны для прогноза развития заболевания, выбора тактики лечения и оценки ее эффективности [5, 7, 9, 22]. Таким образом, лимфосцинтиграфический анализ может стать надежным методом ранней диагностики тяжести лимфедемы для своевременного лечения, даже если у пациентов еще не наблюдается существенной разницы в окружностях верхних конечностей.

Мы также продемонстрировали важность лимфосцинтиграфического анализа как инструмента ранней диагностики лимфедемы. Даже при субклинической степени или при появлении начальных признаков лимфостаза могут определяться признаки нарушения лимфатического тока – рефлюкс в подкожные лимфатические сети и увеличение КИА. Также при выраженном клиническом лимфостазе выявляются изменения лимфатического тока по данным ЛСГ, которые отображают функциональное состояние лимфатической системы. Поскольку увеличение объема конечности может быть вызвано не только лимфатическим отеком, но и следующим этапом развития заболевания – фиброзом, ЛСГ имеет большое

значение для определения причины данных изменений и, следовательно, для выбора дальнейшей тактики лечения и прогноза его эффективности.

Представленное исследование имело некоторые ограничения, так пока нет данных о последующем наблюдении для оценки ответа на проведенную реабилитацию и сведений о дальнейшем развитии заболевания. Необходимы дальнейшие исследования, включающие более крупные выборки пациентов, и долгосрочное наблюдение как за изменением параметров ЛСГ, так и за клинической тяжестью лимфедемы.

Выводы:

1. Получены статистически достоверные показатели корреляции между количественными и качественными

ми параметрами лимфосцинтиграфии друг с другом и с клинической стадией СПЛЮ у пациенток, перенесших оперативное вмешательство по поводу рака молочной железы, с расширенной лимфодиссекцией;

2. Предложены критерии стадирования тяжести лимфостаза на основе качественных и количественных параметров лимфосцинтиграфии;
3. Лимфосцинтиграфия позволяет определить характер увеличения объема верхней конечности (лимфатический, фиброзный), что является важным критерием выбора методики реабилитационных мероприятий и оценки эффективности реабилитации;
4. Потребуется дальнейшие исследования для изучения возможностей лимфосцинтиграфии в оценке реабилитационного потенциала у пациентов с СПЛЮ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Soyder A, Taştan E, Özbaş S, Boylu Ş, Özgün H. Frequency of Early-Stage Lymphedema and Risk Factors in Postoperative Patients with Breast Cancer. *J Breast Health*. 2014 Apr 1;10(2):92-97. doi: 10.5152/tjbh.2014.1973. PMID: 28331651; PMCID: PMC5351476.
2. Cemal Y., Pusic A., Mehrara B.J. Preventative Measures for Lymphedema: Separating Fact from Fiction. *J. Am. Coll. Surg.* 2011;213:543–551. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.001.
3. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol*. 2008;26:5213–5219. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3725.
4. Executive Committee of the International Society of Lymphology The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53:3–19.
5. Lee T.S., Morris C.M., Czerniec S.A., Mangion A.J. Does Lymphedema Severity Affect Quality of Life? Simple Question. Challenging Answers. *Lymphat. Res. Biol*. 2018;16:85–91. doi: 10.1089/lrb.2016.0049.
6. Hwang JM, Hwang JH, Kim TW, Lee SY, Chang HJ, Chu IH. Long-term effects of complex decongestive therapy in breast cancer patients with arm lymphedema after axillary dissection. *Ann Rehabil Med*. 2013;37:690–697. doi: 10.5535/arm.2013.37.5.690.
7. Norman SA, Localio AR, Potashnik SL, Simoes Torpey HA, Kallan MJ, Weber AL, et al. Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. *J Clin Oncol*. 2009;27:390–397. doi: 10.1200/JCO.2008.17.9291.
8. Nagy BI, Mohos B, Tzou CJ. Imaging Modalities for Evaluating Lymphedema. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Nov 16;59(11):2016. doi: 10.3390/medicina59112016. PMID: 38004065; PMCID: PMC10673374.
9. Polomska A.K., Proulx S.T. Imaging Technology of the Lymphatic System. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2020;170:294–311. doi: 10.1016/j.addr.2020.08.013.
10. Kramer E.L. Lymphoscintigraphy: Defining a Clinical Role. *Lymphat. Res. Biol*. 2004;2:32–37. doi: 10.1089/1539685041690454.
11. Tartaglione G. Advantages of the intradermal lymphoscintigraphy. *World J Radiol* 2024; 16(7): 241-246 DOI: <https://dx.doi.org/10.4329/wjr.v16.i7.241>.
12. Cusnir R, Leresche M, Pilloud C, Straub M. An investigation of aspects of radiochemical purity of 99mTc-labelled human serum albumin nanocolloid. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2021 Oct 11;6(1):35. doi: 10.1186/s41181-021-00147-8. PMID: 34633572; PMCID: PMC8505548.
13. Hwang JH, Choi JY, Lee JY, Hyun SH, Choi Y, Choe YS, et al. Lymphoscintigraphy predicts response to complex physical therapy in patients with early stage extremity lymphedema. *Lymphology*. 2007;40:172–176.
14. Yoo J, Choi JY, Hwang JH, Kim DI, Kim YW, Choe YS, et al. Prognostic value of lymphoscintigraphy in patients with gynecological cancer-related lymphedema. *J Surg Oncol*. 2014;109:760–763. doi: 10.1002/jso.23588.
15. Stanton AW, Modi S, Mellor RH, Peters AM, Svensson WE, Levick JR, et al. A quantitative lymphoscintigraphic evaluation of lymphatic function in the swollen hands of women with lymphoedema following breast cancer treatment. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:553–561. doi: 10.1042/CS20050277.
16. Yoo JN, Cheong YS, Min YS, Lee SW, Park HY, Jung TD. Validity of Quantitative Lymphoscintigraphy as a Lymphedema Assessment Tool for Patients With Breast Cancer. *Ann Rehabil Med*. 2015 Dec;39(6):931-40. doi: 10.5535/arm.2015.39.6.931. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26798607; PMCID: PMC4720769.
17. Pecking AP, Alberini JL, Wartski M, Edeline V, Cluzan RV. Relationship between lymphoscintigraphy and clinical findings in lower limb lymphedema (LO): toward a comprehensive staging. *Lymphology*. 2008;41:1–10.
18. Vargo M, Aldrich M, Donahue P, Iker E, Koelmeyer L, Crescenzi R, Chevillat A. Current diagnostic and quantitative techniques in the field of lymphedema management: a critical review. *Med Oncol*. 2024 Sep 5;41(10):241. doi: 10.1007/s12032-024-02472-9. PMID: 39235664; PMCID: PMC11377676.
19. Gebruers N, Truijen S, Engelborghs S, De Deyn PP. Volumetric evaluation of upper extremities in 250 healthy persons. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27:17–22. doi: 10.1111/j.1475-097X.2007.00708.x.
20. Szuba A, Strauss W, Sirsikar SP, Rockson SG. Quantitative radionuclide lymphoscintigraphy predicts outcome of manual lymphatic therapy in breast cancer-related lymphedema of the upper extremity. *Nucl Med Commun*. 2002;23:1171–1175. doi: 10.1097/00006231-200212000-00004.
21. Dalia RM, Martins GR, Barbosa R, de Lima CF, Siqueira CF. Qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in the evaluation of lower limbs lymphedema. *Braz Arch Biol Technol*. 2005;48:159–162.
22. Chachaj A., Piller N., Boccardo F., Szuba A. In: Lymphedema: General Pathophysiology, Prevention, and Management in Invasive Cancer BT—Cancer Metastasis Through the Lymphovascular System. Leong S.P., Nathanson S.D., Zager J.S., editors. Springer International Publishing; Cham, Germany: 2022. pp. 261–271

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.03.2025. **Принята к публикации:** 25.04.2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.03.2025. **Accepted for publication:** 25.04.2025.