

ФАКТОРЫ ПРЕДИКЦИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ш.Х. Ганцев, Р.Ш. Ишмуратова, Ш.Р. Кзыргалин, Д.С. Турсуметов

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО, г. Уфа,
Научно-исследовательский институт онкологии,
Центральная научно-исследовательской лаборатория

Ганцев Шамиль Ханафиевич,

зав. кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ, директор клиники онкологии, д-р мед. наук, профессор,
450054, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1,
тел. 8 (347) 248-40-58,
e-mail: prfg@mail.ru

Ишмуратова Рената Шамилевна,

старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории БГМУ, канд. мед. наук,

Кзыргалин Шамиль Римович,

ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ,

Турсуметов Давлат Сайтмуратович,

ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ, канд. мед. наук

В статье представлены результаты исследования зависимости выживаемости пациенток при раке молочной железы (РМЖ) IIIb стадии от степени неоплимфангиогенеза. Данные свидетельствуют о том, что чем выше степень неоплимфангиогенеза на уровне лимфангиона в бассейне «сторожевого» лимфатического узла, тем более выражены местные компенсаторно-защитные реакции организма, влияющие на продолжительность жизни при раке молочной железы.

Ключевые слова: неоплимфангиогенез, рак молочной железы, выживаемость, предикция.

PREDICTION FACTORS IN BREAST CANCER

Sh.Kh. Gantsev, R.Sh. Ishmuratova, Sh.R. Kzyrgalin, D.S. Tursumetov

Bashkir State Medical University, Oncology Chair with Courses of Oncology and Pathanatomy
Scientific Research Institute of Oncology, Ufa, Russia
Central Scientific Research Laboratory

The article presents the results of the study - depending survival of patients with breast cancer (BC) stage IIIb degree from neolymphangiogenesis. The results show that the higher the degree neolymphangiogenesis on the level lymphangion at the drainage area "sentinel" lymph node, the more pronounced local compensatory and protective reactions of the organism affecting the duration of life in breast cancer.

Keywords: neolymphangiogenesis, breast cancer, survival, predictions.

В резолюции VIII съезда онкологов Российской Федерации (Санкт-Петербург, 2013 г.) отмечена необходимость развития превенции и предикции в онкологии. Этой тематике была посвящена Евразийская противораковая конференция, которая прошла в Уфе (2013 г.), где также было указано на необходимость развития третичной профилактики рака на основе изучения факторов предикции (А.В. Петровский). Анализ мировой литературы свидетельствует о повышенном внимании исследователей именно к предикции и исходя из этих результатов - развитие персонификации лечения и

превенции. За этим, на наш взгляд, будущее медицины и онкологии, в частности.

Фактор метастазирования опухоли - существенный аспект, влияющий на выживаемость онкологических больных. В реальных условиях чаще всего клиницисты сталкиваются с лимфогенным метастазированием опухоли. При этом чем более выражена степень развития самой опухоли, ее размеров, как одного из главных факторов предикции, тем больше наблюдается перестройка регионарной лимфатической системы (в отношении к опухоли). В настоящее время изучение зональной лимфати-

ческой системы при раке проводится по так называемым «лимфатическим картам». Чаще эти карты рассматриваются при раке ограниченных зон метастазирования, где хорошо просматривается зональность, например, при раке молочной железы. Есть и другие локализации, где можно применить картирование. Построение лимфатических карт и их изучение *ex vivo* служит методической основой для оценки факторов прогноза для конкретного пациента. При этом важным, на наш взгляд, является неоплимфангиогенез (НЛАГ) - характерная и неотъемлемая часть развития опухоли и метастазирования. НЛАГ – фактор предикции.

Гипотетически можно предположить 3 варианта значения НЛАГ при раке:

1. Степень НЛАГ (высокая или низкая) не влияет на течение заболевания и не влияет на продолжительность жизни.

2. Высокая степень выраженности НЛАГ является неблагоприятным фактором, способствует распространению рака и выходу опухолевого процесса за пределы зональных границ. А это, в свою очередь, ухудшает прогноз.

3. Низкая степень выраженности НЛАГ является неблагоприятным фактором, так как процесс метастазирования происходит в обход лимфатических узлов и приводит к быстрым системным поражениям благодаря микст метастазам (лимфогенным и гематогенным).

О благоприятных факторах при оценке лимфатических карт при раке говорить нет необходимости, так как они формируются по принципу обратной связи.

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных исследователей расходятся во мнениях по вопросу механизма стимуляции НЛАГ. Этот процесс стимулируется опухолью или этот процесс связан с реакцией регионарного лимфатического аппарата, или это другие факторы. Так или иначе, эти вопросы пока не имеют четкого ответа, но все исследователи признают значимость «сторожевого» лимфатического узла (СЛУ). Наши наблюдения и данные литературы свидетельствуют об одном: СЛУ - это ключевой узел, это ключевой фактор предикции. Не без его участия осуществляется трансфер раковых клеток в зональном бассейне - логистику метастазирования без участия СЛУ трудно себе представить. В настоящее время практически всеми исследователями признано, что СЛУ - это лимфатический узел, анатомически наиболее близко расположенный к опухоли. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что это определение не является точным и верным. СЛУ нужно рассматривать не только с точки зрения анатомического расположения и близости к опухоли, а с точки зрения его функционально статуса, как например:

1) является первым и сдерживающим барьером при лимфогенном метастазировании;

2) является распределителем потоков лимфы по лимфатическим путям и лимфатическим узлам второго и последующих порядков, при этом не выполняет сдерживающие функции;

3) является локальным генератором вторичных раковых клонов и усиливает агрессивность и тяжесть заболевания.

Все эти функциональные возможности в СЛУ развиваются при наличии выраженных или умеренно выраженных признаков неоплимфангиогенеза. Чтобы лимфатический узел стал «главным», ему мало находиться по пути следования лимфы, необходимо чтобы он имел развитую внутреннюю структуру и развитую систему притока и оттока лимфы. А это возможно при запуске процесса НЛАГ и его формировании. Таким образом, нам представляется, что СЛУ это главная функциональная единица анатомической зоны, определяющей логистику лимфогенного метастазирования при раке и характеризующейся наиболее выраженной степенью НЛАГ. К такому заключению мы пришли, осуществив многочисленные анатомические и физиологические исследования, проведенные в НИИ онкологии Башкирского государственного медицинского университета на протяжении последних 5 лет. Часть данных была опубликована в отечественных научных изданиях, часть - в зарубежных.

Объектами наших исследований служили препараты молочной железы с жировой клетчаткой подмышечной области, из которых формировались лимфатические карты. Отправными точками карты являлись опухоль и СЛУ. Детально было изучено 25 лимфатических карт больных, оперированных по поводу рака молочной железы IIIb стадии (основная группа). В качестве иллюстрации на рис. 1 представлена лимфатическая карта (без первичной опухоли) с маркированными лимфатическими узлами и лимфатическими сосудами (с метками диаметров), полученная по оригинальной авторской технологии.

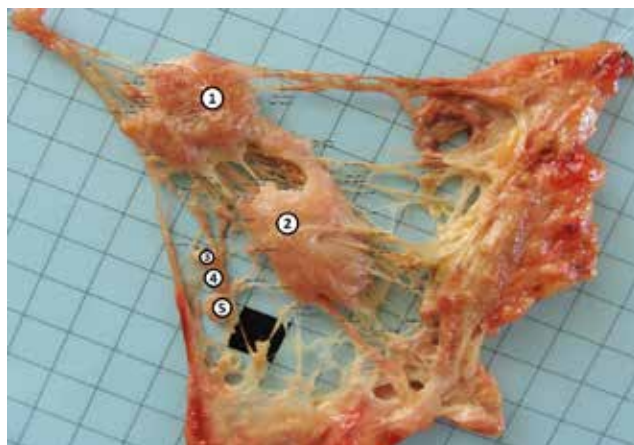


Рис. 1. Лимфатическая карта подмышечного лимфатического коллектора. 1-СЛУ, макроскопически тотально поражен метастазами рака; 2 – лимфатический узел второго порядка, также вовлечен в опухолевый процесс; 3,4,5 – лимфатические узлы регионарной зоны

Группа сравнения была сформирована из лимфатических карт, которые были получены путем диссекций жировой клетчатки подмышечной об-

ласти у женщин, погибших в результате несчастных случаев и не имевших в анамнезе онкологических заболеваний.

Диссекция лимфатического аппарата из жировой клетчатки с сохранением анатомических взаимоотношений - сложный технический вопрос. До сих пор нет стандартных методик, отвечающих всем требованиям. Это связано с малыми размерами сосудов в этой области (рис. 2, 3), легкой повреждаемостью лимфатических узлов и вновь образованных лимфатических сосудов.



Рис. 2. Лимфатические микрососуды области лимфоузлярного перехода, мобилизованные по авторской методике



Рис. 3. Лимфатические микрососуды, отделенные от лимфатического узла вместе с капсулой

Реально полученную лимфатическую карту подмышечной области с минимальным повреждением тканей и лимфатического аппарата можно рассматривать как положительный технический результат.

С этой целью нами разработана технология ультразвуковой диссекции с целью формирования лимфатических карт определенных зон, оценки НЛАГ и СЛУ, что позволяет сформировать факторы риска прогрессии рака и негативного прогноза. Во всех случаях мы использовали аппарат LySonic 3000® с PulseSelect™ (производство США).

Диссекцию проводили по нескольким вариантам: от опухоли в дистальном направлении (дистальная диссекция), от СЛУ в дистальном и проксимальном направлениях и от периферии зоны лимфатического оттока к опухоли (проксимальная диссекция). На начальном этапе работы чаще использовалась методика дистальной диссекции, затем преимущественно использовали комбинированную, от СЛУ. Как оказалось, это оптимальный вариант, хотя риски повреждения сосудов возрастают, но приобретенный опыт позволял с минимальной травмой проводить диссекцию. Полученный анатомический комплекс (обезжиренный) в виде лимфатической карты и опухоли регистрировали на цифровую фотокамеру и переносили в компьютер для детального изучения и морфометрии, которую выполняли с использованием программы «Image Pro plus 6.0». Использование компьютерных технологий во многом упрощает процесс последующего анализа, так как позволяет увеличить изображение, вырезать фрагмент, рассмотреть детали, не видимые при обычной визуальной оценке. Количество лимфатических сосудов и измерение диаметра лимфатических сосудов, впадающих в «сторожевой» лимфатический узел, выполняли на расстоянии от 2 до 5 мм от капсулы лимфатического узла. Ранее нами была предложена классификация степеней НЛАГ при раке с метастазами в лимфатические узлы. Некоторые исследователи обозначают этот феномен как плотность НЛАГ. Нам представляется, что количественная оценка НЛАГ более приемлема, особенно при использовании для диссекции ультразвуковых, более щадящих мобилизационных технологий.

Так, при 0 степени НЛАГ число приносящих лимфатических сосудов составляет 3-7 (норма). При I степени НЛАГ количество сосудов может достигать 8-16, при II степени число сосудов может быть 17-25 и при III степени – 26 и более приносящих лимфатических сосудов.

Распределение больных по степени НЛАГ по нашим данным представлено в таблице 1.

Таблица 1
Степень НЛАГ в основной и контрольной группах

Группы	Степень НЛАГ-количество больных				Количество сосудов	
	0	I	II	III	минимальное количество сосудов	максимальное количество сосудов
Основная	-	5	8	12	12	40
Контрольная	10	-	-	-	4	6

После оценки степени НЛАГ на лимфатической карте оценивается состояние СЛУ (рис. 4) и лимфатических узлов, расположенных в регионарной зоне.

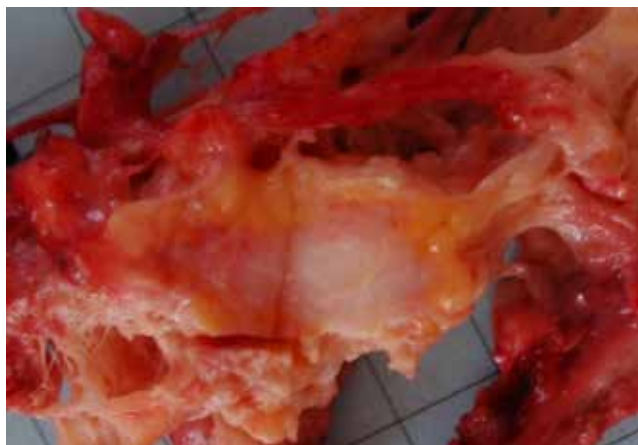


Рис. 4. Рак молочной железы с метастазами в подмышечные лимфатические узлы. Продольный срез СЛУ. Субтотальное метастатическое поражение, жировая трансформация капсулы и подкапсульного пространства

Необходимо отметить, что больные основной группы получили стандартное лечение, которое предусмотрено протоколами ведения больных IIIБ ст. рака молочной железы. В дальнейшем нами проведена ретроспективная оценка 3-х и 5-летних отдаленных результатов в связи со степенью НЛАГ и состояния СЛУ.

По трехлетней выживаемости пациенты разделены на две подгруппы: умершие в течение 3-х лет после операции и живые. На основании полученных данных были вычислены средние величины (M), средние ошибки (m). Достоверность различий исследуемых показателей между исследуемыми группами определяли по критерию Стьюдента (t). Связь между количеством афферентных лимфатических сосудов и продолжительностью жизни пациенток, а также между диаметром афферентных лимфатических сосудов и продолжительностью жизни больных определяли методом корреляционного анализа Спирмена. Связь между количеством лимфатических сосудов и их диаметром определяли корреляционным анализом Пирсона (таблица 2).

**Таблица 2
Среднее количество и диаметр афферентных лимфатических сосудов (M±m)**

Группы пациентов	Диаметр афферентных лимфатических сосудов, мм	Количество лимфатических сосудов, n
Контрольная группа (n=10)	0,48±0,08	5,0±2,0
Основная группа (n=25)	0,84±0,12*	23,87±4,61*

* - $p < 0,05$ (в сравнении с контрольной группой)

Как представлено в таблице 2, количество афферентных лимфатических сосудов при IIIБ стадии рака молочной железы в сравнении с контрольной группой увеличивалось более чем в 4 раза. Диаметр лимфатических сосудов увеличивался в 2 раза. Это факторы прогноза, определяющие процесс метастазирования.

В течение трех лет в результате прогрессии заболевания умерли 5 пациенток (рис. 5). По трехлетней продолжительности жизни пациентки разделены на две подгруппы: I подгруппа пациенток – живые, II - умершие в результате прогрессии рака.



Рис. 5. Показатели выживаемости за трехлетний период

Количество лимфатических сосудов и их диаметр в I и II подгруппах пациенток представлены в таблице 3.

**Таблица 3
Среднее количество и диаметр афферентных лимфатических сосудов в I и II подгруппах пациенток РМЖ, (M±m)**

Подгруппы	Количество лимфатических сосудов	Диаметр афферентных лимфатических сосудов, мм	Минимальное количество сосудов	Максимальное количество сосудов
I-живые	28,63±1,54	0,71±0,046	19	40
II-умершие	13,0±0,54	0,546±0,057	12	15

По результатам исследования (через 3 года после лечения) определено, что при IIIБ стадии рака молочной железы по количеству лимфатических сосудов в группе живых и умерших пациентов определяются статистически значимые различия ($t=5,074225$; $p=0,000044$). По диаметру афферентных лимфатических сосудов СЛУ в группе живых и умерших пациенток статистически значимых различий нет ($p=0,0956$).

Между количеством лимфатических сосудов и продолжительностью жизни определена сильная корреляционная связь, $r=0,73$, $p < 0,5$. Полученные результаты указывают на достоверную значимость продолжительности жизни пациенток (3-х летний период) по количеству лимфатических сосудов СЛУ при IIIБ стадии рака молочной железы. Между диаметром афферентных лимфатических сосудов и продолжительностью жизни пациентов при раке молочной железы определяется слабая положительная корреляционная связь, $p > 0,05$. Нами сделаны предварительные

выводы, что фактором предикции при раке молочной железы является степень НЛАГ. Отдельного рассмотрения и оценки требует анализ площади метастатического поражения СЛУ. Наши предварительные данные свидетельствуют о высокой значимости этих нарушений как фактора предикции.

Заключение

Резюмируя полученные результаты, можно заключить, что при развитии рака молочной железы отмечается увеличение диаметра и количества лимфатических сосудов в регионарном бассейне. При IIIb стадии рака молочной железы латеральной локализации у пациенток с большим количеством лимфатических сосудов в первые 3 года показатель продолжительности жизни выше, чем у пациенток с небольшим количеством вновь образованных лимфатических сосудов. У пациенток, умерших в течение трех лет, отмечалась низкая степень НЛАГ по сравнению с группой пациенток с продолжительностью жизни более трех лет.

Эти данные противоречат результатам более ранних исследований в отношении влияния выраженности неоплазматического ангиогенеза на выживаемость, необходимо продолжение исследований в этом направлении.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы. Атлас (на русском и английском языке). - М., ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. - 194 с.: цв. ил.
2. Фильченков А.А.. Лимфоангиогенез и метастазирование опухолей // Онкология. - 2009. - №11 (2). - С. 94-103.
3. Gantsev Sh.Kh, Ishmuratova R.S., Tatunov M.A. et al. Lymphoangionodular anastomosis in cancer with metastases in lymph nodes / Biomedicine & Pharmacotherapy. - 2013. - Vol.67. - №7. - P.637-642.
4. Shayan R., Achen M.G., Stacker S.A Lymphatic vessels in cancer metastasis: bridging the gaps // Oxford Journals. Carcinogenesis, 2006. - № 27(9). - P. 1729-1738.
5. Swartz M.A, Skobe M. Lymphatic function, lymphangiogenesis, and cancer metastasis // Microsc Res Tech. - 2001. - Vol. 55. - P. 92-99.
6. Wang Y, Oliver G. Current views on the function of the lymphatic vasculature in health and disease // Genes Dev. - 2010. - Vol. 24. - P. 2115-2126.

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ АНАТОМИИ ПЕЧЕНИ И ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ АРТЕРИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ РАКОВ ПЕЧЕНИ

В.В. Плечев, Ш.Х. Ганцев, Ф.Ф. Муфазалов, В.Ш. Ишметов, М.О. Логинов, Р.Э. Абдрахманов

**ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа
ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа**

Плечев Владимир Вячеславович,

зав. кафедрой госпитальной хирургии БГМУ, д-р мед. наук, профессор,

Ганцев Шамиль Ханафиевич,

зав. кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ, д-р мед. наук, профессор,

Муфазалов Фагим Фанисович,

профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии БГМУ, д-р мед. наук,

Ишметов Владимир Шамильевич,

зав. отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, доцент кафедры госпитальной хирургии БГМУ, д-р мед. наук, 450083, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Шафиева, д. 2 отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, тел. 8 (347)223-92-35, e-mail: ishv75@mail.ru

Логинов Максим Олегович,

врач сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Клиники БГМУ, e-mail: mlogin08@rambler.ru

Абдрахманов Рустам Эрнстович,

врач-специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Клиники БГМУ