

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РОЛИ ПОСТНАТАЛЬНОГО ИНДУЦИРОВАННОГО НЕОЛИМФАНГИОГЕНЕЗА В ПРОЦЕССЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Ш.Р. Кзыргалин

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Кзыргалин Шамиль Римович,
ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИПО БГМУ,
450000, Россия, Респ. Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3,
тел. 8 (347) 237-43-58,
e-mail: ufa_shamil@rambler.ru

В статье представлен обзор данных литературы по изучению механизмов образования интратуморальных и перитуморальных лимфатических сосудов при раке, их роли в регионарном и отдаленном метастазировании. Лимфангиогенез - сложный многофакторный процесс, изучение которого позволяет уточнить общую картину течения опухолевого процесса.

Ключевые слова: лимфангиогенез, рак, метастазирование.

MODERN REPRESENTATIONS OF THE ROLE POSTNATAL INDUCED NEOLYMPHANGIOGENESIS IN METASTATIC PROCESS

Sh.R. Kzyrgalin

Bashkir State Medical University, Ufa

The article presents an overview of the literature on the study of the mechanisms of formation of intratumoral and peritumoral lymphatic vessels in cancer and their role in regional and distant metastasis. Lymphangiogenesis complex multifactorial process, the study of which helps to clarify the overall flow pattern of the tumor process.

Keywords: lymphangiogenesis, cancer, metastasis.

Лимфатическая система – компонент системы метастазирования

Изучение первичной опухоли было всегда доминирующим при планировании фундаментальных и клинических исследований в онкологии. В последние годы наблюдается отчетливое смещение научных интересов в сторону изучения метастатических свойств раковой клетки. На первый взгляд, неэффективный с точки зрения биологии процесс (только 0,01% циркулирующих опухолевых клеток способны формировать метастатические очаги в отдаленных органах), но все же именно метастатический каскад определяет успешную прогрессию рака и смерть онкологического больного [19,54]. Метастазирование опухоли может происходить при помощи различных механизмов, в том числе прямой местной инвазии тканей или диссеминации в полостях. Отдаленные метастазы возникают непосредственно после вторжения и распространения через кровеносную систему. Несмотря на большое количество исследований в области понимания процессов метастазирования, остается масса до конца нерешенных вопросов: когда начинают образовываться метастазы, какова полная логистика распространения метастатических клеток, от чего зависит

их тропность к тем или иным тканям и длительность периода латентного течения, что является предпосылками для диссеминации, как одна клетка может индуцировать такой каскад последовательных или параллельных процессов, как можно остановить или предотвратить метастазирование.

Хотя в процесс метастазирования, как правило, вовлечены и кровеносная и лимфатическая системы, исследования с использованием доклинических экспериментальных систем, а также клинические данные позволяют предположить, что начальным терминалом распространения метастазов является лимфатическая система [53]. Действительно, во многих случаях обнаружение опухолевых метастазов в регионарных лимфатических узлах является первым шагом в распространении опухоли и является одним из наиболее важных маркеров прогноза для пациента.

Исторически сложилось так, что лимфатические сосуды считались пассивными участниками в процессе метастазирования, предоставляющими для опухолевых клеток только транзит к лимфатическим узлам. Открытие нескольких ключевых специфических лимфатических молекулярных маркеров и повышение доступности экспериментальных систем in

vivo и in vitro для изучения функций лимфатических сосудов обозначили гораздо более сложную, активную их роль в метастазировании опухолей.

Лимфатические сосуды в первую очередь участвуют в регуляции гомеостаза тканевой жидкости, сорбции антигенов и других макромолекул из периферических тканей, движении иммунных клеток с периферии в лимфатические узлы, таких как антиген-презентирующих дендритных клеток [57,67]. Лимфатическая сосудистая сеть в отличие от кровеносной системы не имеет центрального насоса, а кинетика лимфы осуществляется в основном за счет ритмических сокращений лимфангионов [1]. Важно отметить, что отсутствие центральной движущей силы в лимфатических сосудах обеспечивает минимальное напряжение в транспортной сети для клеток и оптимальное их выживание [45]. Лимфатические капилляры выстланы слоем эндотелиальных клеток и в отличие от кровеносных сосудов не окружены перicyтами или гладкомышечными клетками. Кроме того, для стенок лимфатических капилляров характерно неплотное расположение эндотелиальных клеток, а также сетчатая структура базальной мембраны. Существование так называемых "button-like" переходов между клетками эндотелия делает стенку капилляров проницаемой для интерстициальной жидкости и белков, а также клеток иммунной системы [6].

Лимфатические капилляры связаны с окружающими их тканями при помощи филаментов. Филаменты обеспечивают открытие обычно закрытых капилляров при увеличении тканевого давления, что позволяет богатой белком и иммунными клетками внутритканевой жидкости (первичной лимфе) перейти в лимфатическую систему [4,21]. Далее лимфа стекает в лимфатические сосуды, которые в конечном итоге сливаются в более крупные, окруженные базальной мембраной и имеющие клапаны, предотвращающие ретроградный ток лимфы [1,4]. Вся лимфа проходит через несколько последовательных лимфатических узлов и стекает в грудной лимфатический проток, а затем попадает в системный кровоток.

Неолимфангиогенез и метастазирование

Неолимфангиогенез в норме имеет место только в процессе эмбриогенеза. В постнатальном периоде неолимфангиогенез наблюдается при определенных патологических состояниях, таких как воспаление, регенерация тканей и рост опухоли [13]. Наиболее изучен процесс распространения и прорастания новых лимфатических сосудов из уже существующих. Явление образования новых лимфатических сосудов из циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников остается малоизученным [49].

Относительно недавнее определение ряда ключевых лимфатических молекулярных маркеров и факторов, способствующих росту лимфатических сосудов, расширили наше понимание физиологических и патологических процессов, характерных для лимфатических сосудов. Основной белок, ко-

торый регулирует неолимфангиогенез, является VEGFR-3 [65]. VEGFR-3 активируется путем связывания с фактором роста эндотелия сосудов VEGF-C [34, 65] или с родственным белком - VEGF-D [55]. Экспрессия этих лимфангиогенных факторов, как правило, происходит при злокачественных процессах [51,59,74], что способствует созданию благоприятных условий для генерации новых лимфатических сосудов [34]. Результаты исследований клинического течения [34,62] и экспериментальных моделей рака молочной железы [34,47] указывают на увеличение плотности интратуморальных и перитуморальных лимфатических сосудов при злокачественном процессе, а также их ассоциацией с метастазами и снижением выживаемости. Агенты, нейтрализующие VEGF-C и VEGF-D или блокирующие VEGFR-3, подавляют развитие новых лимфатических сосудов, лимфатическую гиперплазию и метастазирование опухоли в экспериментальных моделях рака [32]. Важно отметить, что низкая экспрессия VEGFR-3 коррелирует с меньшим количеством метастатически пораженных лимфатических узлов и с более высокими показателями выживаемости пациентов [41].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что лимфатические сосуды способствуют метастазированию путем предоставления транспорта для распространения опухолевых клеток [52]. В отличие от кровеносных сосудов лимфатические сосуды имеют «преимущества» для обеспечения транспорта метастатических клеток: 1) сетчатая структура базальной мембраны и наличие "button-like" переходов; 2) низкая скорость тока и 3) более высокая (1000-кратно) концентрация гиалуроновой кислоты, обеспечивающая мощную клеточную защиту [29]. Таким образом, лимфатическая система обеспечивает выживаемость транспортируемых клеток. Этим можно объяснить преимущественное лимфогенное распространение рака молочной железы [19], меланомы [15], предстательной железы [26], а также опухолей головы и шеи [8].

При раке молочной железы чаще наблюдается инвазия опухолевых клеток в лимфатические сосуды, нежели в кровеносные. Любая сосудистая инвазия признана в качестве неблагоприятных прогностических индикаторов [18,66]. Тем не менее, в ранних исследованиях не проводили различия между инвазией в лимфатические сосуды (ИЛС) и инвазией в кровеносные сосуды (ИКНС) в связи с отсутствием специфических лимфатических маркеров. Открытие специфических лимфатических маркеров, таких как LYVE-1 [7], Prox1 [71] и podoplanin/D2-40 [17,18] позволило четко разграничить ИЛС и ИКНС [33,36,60]. С помощью этих маркеров в сочетании с двойным иммуноокрашиванием было получено множество доказательств возможности более легкой ИЛС по отношению с ИКНС, для клеток карциномы молочной железы [33,60]. Об этом свидетельствует ряд независимых исследований с участием значительного числа пациентов. Одно из крупнейших исследований, проведенных до настоящего времени (N = 1408), показало наличие рако-

вых клеток в лимфатических сосудах в 34,2% всех случаев против 4,2% в кровеносных сосудах [30]. В другом исследовании среди 177 пациентов с инвазивным раком молочной железы ИЛС была обнаружена в 96,4% всех случаев, в то время ИКНС наблюдалась только в 3,5% [38].

Ассоциация ИЛС с метастазами при раке молочной железы и её влияние на выживаемость пациентов. Наличие ИЛС коррелирует со наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы [5,9,43,50,58], а также прогнозом выживаемости [30,73]. В одном из исследований метастатически пораженные сторожевые лимфатические узлы (СЛУ) были обнаружены у 51% пациентов с ИЛС по сравнению с 30% без ИЛС [43]. Тесная связь между ИЛС и метастазами в подмышечные лимфатические узлы (ЛУ) также демонстрирует другое крупное исследование (N = 850), при котором метастатически пораженные ЛУ были обнаружены у 51% пациентов с ИЛС по сравнению с 19% без ИЛС [20].

Некоторые исследования определили наличие ИЛС и ИКНС, как плохой прогностический признак [30], но в большинстве исследований ИЛС связывают только с низкими показателями выживаемости. Это не означает, что ИКНС и гематогенное метастазирование не играют существенной роли в смертности от рака молочной железы. Очевидно, что основной причиной смерти от рака являются не метастазы в лимфатические узлы сами по себе, а отдаленные метастазы, которые нарушают функции жизненно важных органов, таких как легкие, кости, мозг и т.д. Тем не менее, ассоциация ИЛС с неблагоприятным прогнозом при раке молочной железы предполагает, что местная ИЛС в конечном итоге приводит к ИКНС, которая может возникнуть в лимфатических узлах. При раке молочной железы ИЛС встречается чаще, чем ИКНС, что свидетельствует о том, что ИЛС имеет большую прогностическую силу для исхода заболевания по сравнению с ИКНС. В совокупности эти исследования демонстрируют большую распространенность ИЛС по сравнению с ИКНС при раке молочной железы. Эти данные также свидетельствуют о том, что как уже существующие, так и вновь образованные опухоль-ассоциированные лимфатические сосуды являются основным средством регионального метастазирования.

Вновь образованные сосуды – компонент системы логистики метастазирования

Хотя клиническое значение регионарных метастазов при раке молочной железы хорошо известно, механизм транспортировки опухолевых клеток в ЛУ и влияние на отдаленное метастазирование является предметом широкой дискуссии. Центральное место в этой дискуссии занимают следующие вопросы.

1. Индуцируется ли неоплимфангиогенез непосредственно опухолью?

2. Каким образом происходит инвазия опухолевых клеток в лимфатические сосуды?

3. Возможен ли транспорт опухолевых клеток через индуцированные опухолью вновь образованные лимфатические сосуды?

4. Возникают ли регионарные метастазы при отсутствии неоплимфангиогенеза?

5. Влияет ли наличие метастазов в лимфатических узлах на отдаленное метастазирование?

Ответы на эти вопросы имеют решающее значение для понимания роли постнатального индуцированного неоплимфангиогенеза в общей картине метастазирования.

Индуцируется ли неоплимфангиогенез непосредственно опухолью?

Чтобы ответить на этот вопрос, были проанализированы исследования, касающиеся трех основных параметров, определяющих опухолевый неоплимфангиогенез: 1 - экспрессия лимфогенных факторов VEGF-C и VEGF-D; 2 - наличие деления лимфатических эндотелиальных клеток, определенных пролиферативными маркерами Ki-67 или PCNA; 3 - увеличение плотности лимфатических сосудов (ПЛС).

В ряде исследований экспрессия VEGF-C и VEGF-D коррелировала с индукцией лимфангиогенеза, наличием метастазов в ЛУ и выживаемостью пациентов [37,41,42]. Но имеются исследования, по результатам которых экспрессия VEGF-C обнаруживалась в большинстве исследованных опухолей, а корреляции с ИЛС и метастазами в ЛУ не была выявлена [28]. Эти расхождения могут свидетельствовать о существовании других факторов, помимо VEGF-C и VEGF-D, влияющих на индукцию неоплимфангиогенеза, или могут быть связаны с неоднородностью анализируемых групп пациентов.

Обнаружение делящихся лимфатических эндотелиальных клеток (ЛЭК) приобрело центральное значение в спорах о том, происходит ли лимфоангиогенез при раке молочной железы и действительно ли лимфогенное метастазирование осуществляется через уже существующие или вновь-сформированные лимфатические сосуды [3,63]. Эти споры существуют, потому что ни сам факт наличия пролимфогенных факторов, ни частое метастазирование в лимфоузлы не составляют адекватного доказательства существования опухоли – индуцированного формирования новых лимфатических сосудов. Разрешение данного вопроса пытались осуществить путем двойного окрашивания, используя антитела к специфическим лимфомаркерам (LYVE-1 или D2-40) в комбинации с антителами к маркерам пролиферации, таким как Ki-67 (MIB-1) или PCNA. Этот метод имеет значительное преимущество над ранее используемой гистологической оценкой (например, H&E) для определения делящихся ЛЭК. Однако в большинстве исследований до сих пор используется колориметрическое окрашивание, которое уступает имуннофлюоресцентному в плане различения индивидуально окрашенных структур. В результате, интерпретация положительной реакции перекрывающихся лимфатических маркеров/Ki-67 может зависеть от того, рассматриваются ли позитивные клетки в качестве пролиферирующих ЛЭК или делящихся опухолевых клеток, проникших в лимфатические сосуды.

Дополнительные трудности в определении пролиферирующих ЛЭК вызывают:

1) относительно низкий уровень сосудистой формации в устоявшихся опухолях

2) низкая плотность и гетерогенность лимфатических опухолевых сосудов в сравнении с кровеносными опухолевыми сосудами;

3) вариабельность разрастания новых сосудов в разных точках по ходу родительского лимфатического сосуда, причем последнее невозможно обнаружить при плоскостной (двумерной) оценке. Более того, формирование новых лимфатических сосудов может происходить в отсутствие эндотелиального митотического деления, если они происходят из предшествующих или неэндотелиальных клеток путем трансдифференцировки.

При таких технических и биологических ограничениях, неудивительно, что несколько исследований потерпели неудачу при обнаружении Ki-67 или PCNA маркеров на LYVE-1 или D2-40 – меченых структурах [63]. Авторы данных исследований заключили, что активный лимфоангиогенез отсутствует при раке молочной железы, и лимфатическое метастазирование происходит либо через неопределенные внесосудистые маршруты, либо путем инвазии в уже существующие лимфатические сосуды, находящиеся вблизи границы опухолевой стромы. Это объяснение в целом возможно, так как ничто не может предотвратить инвазию опухолевых клеток в существующие лимфатические сосуды, если в данной опухолевой среде не сформированы новые лимфатические сосуды. Однако по данным некоторых других исследований также поддерживается опухоль-индуцированный неолимфоангиогенез и показывают его клиническое значения при лимфогенных метастазах. Например, двойное Ki-67/rodoplanin окрашивание большой группы (N=177) инвазивного рака молочной железы выявило, что 29% образцов отображали Ki-67 позитивное ядро в 2,2% интратуморальных, перитуморальных и периферических лимфатических образованиях [35]. Частота выявления была тесно связана с высокой лимфатической плотностью ($P=0,001$), метастазами в лимфатические узлы и выживаемостью [35]. Независимые исследования выявили схожую фракцию пролиферирующих ЛЭК (ЛЭКП%) в перитуморальных лимфатических образованиях, а также идентифицировали ЛЭКП% как независимый прогностический фактор метастазирования в лимфатические узлы. Исследования, которые сравнивали ЛЭКП% при воспалительном и невоспалительном раке молочной железы выявили, что последний имеет как высокий уровень Ki-67 в лимфатических образованиях (80% против 50%), так и повышенную медиану ЛЭКП%. [62]. Активный неолимфоангиогенез был также обнаружен в позитивных сторожевых лимфатических узлах [61], которые показали значимо большую медиану ЛЭКП% ($P<0,001$), чем не пораженные метастазами лимфатические узлы [56]. Более того, высокая частота Ki-67-меченных лимфатических образований в позитивных сторожевых лимфатических узлах была тесно связана ($P=0,01$) с метастазами в подмышечную область, подтверждая, что опухоль-индуцированный неолимфанги-

огенез вызывает диссеминацию, как из первичной опухоли, так и из вторичных метастатических очагов. Несмотря на это, исключая очень высокую активность неолимфангиогенеза при воспалительном раке молочной железы [62], относительно низкая фракция пролиферирующих ЛЭК (2-6%) и некоторое несоответствие между высоким процентом ПЛС (плотности лимфатических сосудов) и низким ЛЭК% при других типах рака молочной железы, дает возможность полагать, что в лимфогенном метастазировании принимают участие как новые, так и существующие лимфатические сосуды.

Изначально количественное определение ПЛС при лимфангиогенезе казалось простой задачей. Ожидалось, что количественный анализ интра-, перитуморальных и неопухолевых лимфатических сосудов должен решить вопрос о индукции лимфангиогенеза, аналогично определению плотности кровеносных сосудов в качестве надежного индикатора опухоль-индуцированного ангиогенеза [68]. Однако технически количественное определение ПЛС оказалось более сложной задачей, чем определение плотности кровеносных сосудов из-за естественной неоднородности распределения лимфатических сосудов. Дополнительная сложность связана с тем, что, в отличие от кровеносных сосудов, лимфатические сосуды способствуют распространению метастатических клеток, но не пролиферации опухолевых клеток и увеличению массы опухоли. Вследствие этого, при иммуногистохимическом анализе микроанатомические увеличения ПЛС могут быть пропущены, хотя их наличие может быть достаточным для распространения опухоли у пациента. В результате, находки и интерпретации из исследований в отношении редко встречающихся интратуморальных лимфатических сосудов, или в сравнении с гетерогенными ПЛС- структурами к более упорядоченному распределению опухолевых кровеносных сосудов, подпитывают споры о том, происходит ли лимфангиогенез при раке молочной железы.

Основными доказательствами, подтверждающими предположение, что неолимфангиогенез не индуцируется опухолью, является обнаружение снижения интратуморальной ПЛС или отсутствие интратуморальных лимфатических сосудов по сравнению с нормальной тканью молочной железы [63,70]. Те же исследования, однако, свидетельствуют о значительном увеличении ($P = 0,0001$) перитуморальной ПЛС [63], где некоторые лимфатические сосуды содержали опухолевые эмболы [70]. Аналогичные результаты также были получены в независимом исследовании (N = 180), в котором интратуморальные лимфатические сосуды были обнаружены только в 12%, в то время как перитуморальные обнаруживались в 94%. Перевес в сторону развития перитуморальных лимфатических сосудов также был отмечен в исследовании на 177 случаях инвазивного рака молочной железы, в которых внутри- и перитуморальные лимфатические сосуды были обнаружены в 41% и 100% случаях соответственно [35]. Существует широкий спектр мнений

[35,62,63,70] в отношении прогностического значения интратуморальной ПЛС. Консенсус достигнут только в том, что увеличение перитуморальной ПЛС может быть достаточным фактором для транзита опухолевых клеток в ЛУ даже при отсутствии интратуморальных лимфатических сосудов.

Таким образом, точка в вопросе определения главного индуктора неолимфангиогенеза не определена.

Каким образом происходит инвазия опухолевых клеток в лимфатические сосуды?

Было высказано предположение, что опухолевые клетки в дополнение к пассивной миграции в лимфатические сосуды могут использовать физиологические аттрактанты SDF-1 (также известный, как CXCL12) и CCL21. Эта гипотеза подтверждается несколькими линиями доказательств. Во-первых, в значительном количестве случаев рака молочной железы (30%-70%) наблюдалась экспрессия CXCR4 и/или CCR7, которые являются рецепторами для SDF-1 и CCL21 соответственно [10]. Экспрессия CXCR4 и CCR7 сильно коррелирует с наличием метастазов в лимфатических узлах [10,75]. Во-вторых, SDF-1 экспрессируется на высоком уровне в тканях, которые часто являются мишенями для метастазов при раке молочной железы, в том числе лимфатических узлах, легких, печени, костном мозге, а также выдержки из этих тканей стимулируют миграцию клеток карциномы молочной железы [40]. В-третьих, стимулирование либо CXCR4, либо CCR7 с соответствующими лигандами увеличивает миграцию и инвазию культивируемых клеток рака молочной железы [27,72]. В-четвертых, на экспериментальной модели рака молочной железы было показано, что антагонисты или нейтрализаторы этих рецепторов значительно сокращают количество регионарных и отдаленных метастазов [40]. В совокупности, эти исследования свидетельствуют о том, что CXCR4 или CCR7-положительные опухоли молочной железы могут проявлять повышенный потенциал метастазирования. Таким образом, раковые клетки помимо пассивного транспорта используют дополнительные физиологические рычаги, способствующие их инвазии в лимфатическое русло.

Возможен ли транспорт опухолевых клеток через индуцированные опухолью вновь образованные лимфатические сосуды?

В ряде экспериментов было показано, что при афункциональности интратуморальных лимфатических сосудов возможна функциональная состоятельность перитуморальных лимфатических сосудов [2,48], а также возможность наличия лимфогенных метастазов без интратуморальной лимфатической васкуляризации [2]. Это также подтверждается экспериментальными исследованиями меланомы B16-F10, экспрессирующей VEGF-C, которые продемонстрировали в 40% функциональность перитуморальных, но не интратуморальных лимфатических сосудов [25]. В отдельном исследовании с использованием флуоресцентного красителя, который вводился проксимальнее имплантированной в ногу мышей меланомы B16-F10 было выявлено 23-кратное увеличение лимфоотока до

подколенного лимфатического узла по сравнению с лимфооток у мышей, которым опухоль не имплантировалась [24]. Исследование опухолей молочной железы MDA-MB-231 с использованием флуоресцентных методов показало, что опухоль способна расширять лимфатическую сеть, а также осуществлять через неё транспорт метастатических клеток [14].

Изначально считалось, что основными факторами лимфогенного метастазирования является доступ опухолевых клеток к лимфатическим сосудам и скорость тока жидкости в них. Однако другим важным фактором является индукция опухолью неолимфангиогенеза и увеличение тока лимфы вокруг лимфатических узлов [16]. Этот процесс, называемый лимфатическая васкуляризация лимфатических узлов (ЛВЛУ), был обнаружен в нескольких моделях опухолей и воспаления на животных, а также подтвержден клиническими наблюдениями.

ЛВЛУ была обнаружена при исследовании модели меланомы B16-F10, где опухоль имплантировалась в конечность C57BL/16 мышей. Наблюдалось 9-кратное ($P < 0,0001$) увеличение тока лимфы через опухоль-дренирующий подколенный лимфатический узел по сравнению с лимфатическим узлом, не дренирующим опухоль. Примечательно, что ЛВЛУ наблюдалась до обнаружения в этом лимфатическом узле метастатических поражений [24]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [23,44]. Эти исследования показали, что дренаж лимфатических сосудов при опухолях увеличивается, а не уменьшается, как это было предложено ранее [31]. Таким образом, анализ исследований, касающихся транспорта опухолевых клеток через лимфатические сосуды, образованные при неолимфангиогенезе, свидетельствует о возможности транспорта раковых клеток через вновь образованные сосуды.

Возникают ли регионарные метастазы при отсутствии неолимфангиогенеза?

Лимфогенное метастазирование зависит не только от индуцированных лимфатических сосудов, хотя, несомненно, увеличение количества лимфатических сосудов значительно увеличивает потенциал ИЛС. ИЛС затрагивает как уже существующие, так и новые сосуды [12,20,72], но в некоторых случаях при раке молочной железы ИЛС происходит без образования новых сосудов только за счет уже существующих сосудов [70].

Влияет ли наличие метастазов в лимфатических узлах на отдаленное метастазирование?

Наиболее важно решить, прекращают ли метастатические клетки свою миграцию, достигнув лимфатических узлов, или продолжают распространяться по всему телу. Метастазы в лимфатических узлах сами по себе не опасны для жизни и могут быть удалены хирургическим путем, только отдаленные метастазы в кости и внутренние органы приводят к смерти пациентов при раке молочной железы [60] и других солидных опухолях.

Существуют два противоположных мнения по этому вопросу. Одна школа считает, что метастазы

в лимфатические узлы просто отражают агрессивность опухоли, не оказывая влияния на метастазирование в отдаленные органы. Это предположение базируется в основном на данных клинических испытаний, демонстрирующих отсутствие различий в выживаемости пациентов, перенесших лимфаденэктомию [22]. Вторым аргументом в пользу этой гипотезы основан на концепции, что метастатические клетки органоспецифичны и адаптированы к лимфатической циркуляции, а клетки, поражающие лимфатическую систему, не могут развиваться в других местах [11]. Противники этой точки зрения утверждают, что, хотя первичные опухоли могут распространяться независимо от метастазов в лимфатических узлах, последние в значительной степени способствуют метастазированию, выступая в роли колоний, продуцирующих новые метастатические клетки.

Однако вопрос пользы лимфаденэктомии при лечении рака молочной железы остается спорным. Во-первых, отсутствие терапевтического значения лимфаденэктомии в основном базируется на исследованиях, проведенных в 1980-2000 годах [22], когда рак молочной железы диагностировался на более поздних стадиях заболевания. Во-вторых, в более ранних исследованиях наличие метастазов в лимфатических узлах в первую очередь определялось гистологическим методом, под который не попадает 20-50% микрометастазов и изолированных опухолевых клеток в сравнении с иммуноокрашиванием антицитокератином [30]. Действительно, пересмотр препаратов лимфатических узлов с использованием окрашивания антицитокератином выявил микрометастазы в 20% случаев, что продемонстрировало различия в безрецидивной и общей выживаемости в группах с проведенной лимфаденэктомией и без нее. В-третьих, недавние клинические испытания показали значительное преимущество проведения у пациентов с меланомой одномоментной лимфаденэктомии даже при небольших опухолях, что ставит под сомнение ранее сделанные выводы [39]. В-четвертых, экспериментальная модель меланомы также показала значительное увеличение выживаемости мышей с небольшими опухолями, у которых была проведена одномоментная лимфаденэктомия сторожевых ЛУ [46]. То же исследование показало, что опухолевые клетки как и первичной опухоли, так и СЛУ имеют равный метастатический потенциал колонизации отдаленных органов [46]. Наконец, большая часть исследований о биологии опухоли прямо противоречит мнению, что лимфатические узлы являются последней инстанцией для метастатических клеток [69], а также представляют доказательства в поддержку активной роли лимфатической системы в отдаленном метастазировании карциномы молочной железы [38,41,64].

Заключение

Лимфатическая система, безусловно, является важным компонентом метастазирования опухолей. Несмотря на то, что в последнее время зарубежны-

ми исследователями значительное внимание уделяется молекулярным механизмам метастазирования и процессам, его сопровождающим, в отечественной литературе вопрос изучения индуцированного опухолеасоциированного неоплимфангиогенеза представлен недостаточно.

Противостояние метастазированию является одним из ключевых моментов в лечении онкологических больных. Дальнейшее понимание роли постнатального индуцированного неоплимфангиогенеза в метастазировании опухолей важно как для прогноза онкологического заболевания, так и для разработки новых лекарственных препаратов, обладающих антиметастатической активностью.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы. Атлас: издание второе, дополненное, с переводом на английский язык - М.: ООО «МИА», 2011. - 194 с.: цв.ил.
2. Achen M.G., Stacker S.A. Tumor lymphangiogenesis and metastatic spread-New players begin to emerge // *Int.J.Cancer.* - 2006. - P. 1755-1760.
3. Agarwal B., Saxena R., Morimiya A., Mehrotra S., Badve S. Lymphangiogenesis does not occur in breast cancer // *Am.J.Surg.Pathol.* - 2005. - Vol. 29. - P. 1449-1455.
4. Aukland K., Reed R.K. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume // *Physiol Rev.* - 1993. - Vol. 73. - P. 1-78.
5. Bader A.A., Tio J., Petru E., Buhner M., Pfahlberg A., Volkholz H., Tulusan A.H. T1 breast cancer: identification of patients at low risk of axillary lymph node metastases // *Breast Cancer Res.Treat.* - 2002. - Vol. 76. - P. 11-17.
6. Baluk P., Fuxe J., Hashizume H. et al. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels // *J Exp Med.* - 2007. - Vol. 204. - P. 2349-2362.
7. Banerji S., Ni J., Wang S.X., Clasper S. et al LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan // *J.Cell Biol.* - 1999. - Vol. 144. - P. 789-801.
8. Beasley N.J., Prevo R., Banerji S. et al Intratumoral lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer // *Cancer Res.* - 2002. - Vol. 62. - P. 1315-1320.
9. Beriwal S., Soran A., Kocer B. et al. Factors that predict the burden of axillary disease in breast cancer patients with a positive sentinel node // *Am.J.Clin. Oncol.* - 2008. - Vol. 31. - P. 34-38.
10. Cabioglu N., Yazici M.S., Arun B. et al. CCR7 and CXCR4 as novel biomarkers predicting axillary lymph node metastasis in T1 breast cancer // *Clin. Cancer Res.* - 2005. - Vol. 11. - P. 5686-5693.
11. Cady B. Regional lymph node metastases; a singular manifestation of the process of clinical metastases in cancer: contemporary animal research and clinical reports suggest unifying concepts // *Ann. Surg.Oncol.* - 2007. - Vol. 14. - P. 1790-1800.

12. Colleoni M., Rotmensz N., Maisonneuve P. et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer // *Ann.Oncol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1632-1640.
13. Cueni L.N., Detmar M. The lymphatic system in health and disease // *Lymphat Res Biol.* – 2008. – Vol. 6. – P. 109-122.
14. Dadiani M., Kalchenko V., Yosepovich A. et al. Real-time imaging of lymphogenic metastasis in orthotopic human breast cancer // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 8037-8041.
15. Dadras S.S., Lange-Asschenfeldt B., Velasco P. et al. lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes // *Mod.Pathol.* – 2005. – Vol. 18. – P. 1232-1242.
16. Das S., Skobe M. Lymphatic vessel activation in cancer // *Ann.N.Y.Acad.Sci.* – 2008. – Vol. 1131. – P. 235-241.
17. Dobrovolskaia M.A., Kozlov S.V. Inflammation and cancer: when NF-kappaB amalgamates the perilous partnership // *Curr.Cancer Drug Targets.* – 2005. – Vol. 5. – P. 325-344.
18. Dua R.S., Gui G.P., Isacke C.M. Endothelial adhesion molecules in breast cancer invasion into the vascular and lymphatic systems // *Eur.J.Surg.Oncol.* – 2005. – Vol. 31. – P. 824-832.
19. Fidler I.J., Balch C.M. The biology of cancer metastasis and implications for therapy // *Curr Probl Surg.* – 1987. – Vol. 24. – P. 129-209.
20. Gajdos C., Tartter P.I., Bleiweiss I.J. Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers // *Ann.Surg.* – 1999. – Vol. 230. – P. 692-696.
21. Gerli R., Solito R., Weber E., Agliano M. Specific adhesion molecules bind anchoring filaments and endothelial cells in human skin initial lymphatics // *Lymphology.* – 2000. – Vol. 33. – P. 148-157.
22. Gervasoni J.E., Jr, Sbayi S., Cady B. Role of lymphadenectomy in surgical treatment of solid tumors: an update on the clinical data // *Ann.Surg.Oncol.* – 2007. – Vol. 14. – P. 2443-2462.
23. Halin C., Tobler N.E., Vigl B. et al VEGF-A produced by chronically inflamed tissue induces lymphangiogenesis in draining lymph nodes // *Blood.* – 2007. – Vol. 110. – P. 3158-3167.
24. Harrell M.I., Iritani B.M., Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis // *Am.J.Pathol.* – 2007. – Vol. 170. – P. 774-786.
25. Isaka N., Padera T.P., Hagendoorn J. et al Peritumor lymphatics induced by vascular endothelial growth factor-C exhibit abnormal function // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 4400-4404.
26. Jennbacken K., Vallbo C., Wang W., Damber J.E. Expression of vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and VEGF receptor-3 in human prostate cancer is associated with regional lymph node metastasis // *Prostate.* – 2005. – P. 110-116.
27. Kang H., Watkins G., Parr C. et al. Stromal cell derived factor-1: its influence on invasiveness and migration of breast cancer cells in vitro, and its association with prognosis and survival in human breast cancer // *Breast Cancer Res.* – 2005. – Vol. 7. – P. R402-R410.
28. Koyama Y., Kaneko K., Akazawa K. et al. Vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor-D messenger RNA expression in breast cancer: association with lymph node metastasis // *Clin. Breast Cancer.* – 2003. – Vol. 4. – P. 354-360.
29. Lauria R., Perrone F., Carlomagno C. et al. The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer // *Cancer.* – 1995. – Vol. 76. – P. 1772-1778.
30. Leu A.J., Berk D.A., Lymboussaki A. et al. Absence of functional lymphatics within a murine sarcoma: a molecular and functional evaluation // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 4324-4327.
31. Lin J., Lalani A.S., Harding T.C., Gonzalez M. et al. Inhibition of lymphogenous metastasis using adeno-associated virus-mediated gene transfer of a soluble VEGFR-3 decoy receptor // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 6901-6909.
32. Marinho V.F., Metze K., Sanches F.S. et al. Lymph vascular invasion in invasive mammary carcinomas identified by the endothelial lymphatic marker D2-40 is associated with other indicators of poor prognosis // *BMC.Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 64.
33. Mattila M.M., Ruohola J.K., Karpanen T. et al. VEGF-C induced lymphangiogenesis is associated with lymph node metastasis in orthotopic MCF-7 tumors // *Int.J.Cancer.* – 2002. – Vol. 98. – P. 946-951.
34. Mohammed R.A., Ellis I.O., Elsheikh S. et al. Lymphatic and angiogenic characteristics in breast cancer: morphometric analysis and prognostic implications // *Breast Cancer Res.Treat.* – 2008. – P. 261-273.
35. Mohammed R.A., Ellis I.O., Lee A.H., Martin S.G. Vascular invasion in breast cancer; an overview of recent prognostic developments and molecular pathophysiological mechanisms // *Histopathology.* – 2008. – P. 1-9.
36. Mohammed R.A., Green A., El-Shikh S. et al. Prognostic significance of vascular endothelial cell growth factors -A, -C and -D in breast cancer and their relationship with angio- and lymphangiogenesis // *Br.J.Cancer.* – 2007. – Vol. 96. – P. 1092-1100.
37. Mohammed R.A., Martin S.G., Gill M.S. et al. Improved methods of detection of lymphovascular invasion demonstrate that it is the predominant method of vascular invasion in breast cancer and has important clinical consequences // *Am.J.Surg.Pathol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 1825-1833.
38. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J. et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma // *N.Engl.J.Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1307-1317.
39. Muller A., Homey B., Soto H. Ge N. et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis // *Nature.* – 2001. – Vol. 410. – P. 50-56.
40. Nakamura Y., Yasuoka H., Tsujimoto M. et al. Lymph vessel density correlates with nodal status, VEGF-C expression, and prognosis in breast cancer // *Breast Cancer Res.Treat.* – 2005. – Vol. 91. – P. 125-132.
41. Nakamura Y., Yasuoka H., Tsujimoto M. et al.

- Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor-C in breast carcinoma with long-term follow-up // *Mod.Pathol.* – 2003. – Vol. 16. – P. 309-314.
42. Ozmen V., Karanlik H., Cabioglu N. et al. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2006. – Vol. 95. – P. 1-6.
43. Qian C.N., Berghuis B., Tsarfaty G. et al. Preparing the "soil": the primary tumor induces vasculature reorganization in the sentinel lymph node before the arrival of metastatic cancer cells // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 10365-10376.
44. Ran S., Volk L., Hall K., Flister M.J. Lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer // *Pathophysiology.* – 2010. – Vol. 17. – P. 229-251.
45. Rebhun R.B., Lazar A.J., Fidler I.J. et al. Impact of sentinel lymphadenectomy on survival in a murine model of melanoma // *Clin.Exp.Metastasis.* – 2008. – Vol. 25. – P. 191-199.
46. Roberts N., Kloos B., Cassella M. et al. Inhibition of VEGFR-3 activation with the antagonistic antibody more potently suppresses lymph node and distant metastases than inactivation of VEGFR-2 // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 2650-2657.
47. Saaristo A., Veikkola T., Enholm B. et al. Adenoviral VEGF-C overexpression induces blood vessel enlargement, tortuosity, and leakiness but no sprouting angiogenesis in the skin or mucous membranes // *FASEB J.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1041-1049.
48. Salven P., Mustjoki S., Alitalo R. et al. VEGFR-3 and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 168-172.
49. Schoppmann S.F., Bayer G., Aumayr K. et al. Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer // *Ann.Surg.* – 2004. – Vol. 240. – P. 306-312.
50. Schoppmann S.F., Fenzl A., Nagy K. et al. VEGF-C expressing tumor-associated macrophages in lymph node positive breast cancer: impact on lymphangiogenesis and survival // *Surgery.* – 2006. – Vol. 139. – P. 839-846.
51. Schoppmann S.F. Lymphangiogenesis, inflammation and metastasis // *Anticancer Res.* – 2005. – Vol. 25. – P. 4503-4511.
52. Sleeman J.P., Thiele W. Tumor metastasis and the lymphatic vasculature // *Int J Cancer.* – 2009. – Vol. 125. – P. 2747-2756.
53. Sporn M.B. The war on cancer // *Lancet.* – 1996. – Vol. 347. – P. 1377-1381.
54. Stacker S.A., Caesar C., Baldwin M.E. et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics // *Nat.Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 186-191.
55. Swartz M.A., Skobe M. Lymphatic function, lymphangiogenesis, and cancer metastasis // *Microsc Res Tech.* – 2001. – Vol. 55. – P. 92-99.
56. Tammela T., Alitalo K. Lymphangiogenesis: molecular mechanisms and future promise // *Cell.* – 2010. – Vol. 140. – P. 460-476.
57. Travagli J.P., Atallah D., Mathieu M.C. et al. Sentinel lymphadenectomy without systematic axillary dissection in breast cancer patients: predictors of non-sentinel lymph node metastasis // *Eur.J.Surg.Oncol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 403-406.
58. Tsai P.W., Shiah S.G., Lin M.T. et al. Up-regulation of vascular endothelial growth factor C in breast cancer cells by heregulin-beta 1. A critical role of p38/nuclear factor-kappa B signaling pathway // *J.Biol.Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 5750-5759.
59. Van den Eynden G.G., van der Auwera I., Van Laere S.J. et al. Distinguishing blood and lymph vessel invasion in breast cancer: a prospective immunohistochemical study // *Br.J.Cancer.* – 2006. – Vol. 94. – P. 1643-1649.
60. Van den Eynden G.G., Vandenberghe M.K., van Dam P.J. et al. Increased sentinel lymph node lymphangiogenesis is associated with nonsentinel axillary lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel node // *Clin.Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13. – P. 5391-5397.
61. Van der Auwera I., Van den Eynden G.G. et al. Tumor lymphangiogenesis in inflammatory breast carcinoma: a histomorphometric study // *Clin.Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 7637-7642.
62. Van der Schaft D.W., Pauwels P., Hulsmans S. et al. Absence of lymphangiogenesis in ductal breast cancer at the primary tumor site // *Cancer Lett.* – 2007. – Vol. 254. – P. 128-136.
63. Van der Wal B.C., Butzelaar R.M., van der M.S. et al. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer // *Eur.J.Surg.Oncol.* – 2002. – Vol. 28. – P. 481-489.
64. Veikkola T., Jussila L., Makinen T. et al. Signalling via vascular endothelial growth factor receptor-3 is sufficient for lymphangiogenesis in transgenic mice // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20. – P. 1223-1231.
65. Viale G., Zurrada S., Maiorano E. et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution // *Cancer.* – 2005. – Vol. 103. – P. 492-500.
66. 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.
67. Weidner N. Tumoural vascularity as a prognostic factor in cancer patients: the evidence continues to grow // *J.Pathol.* – 1998. – Vol. 184. – P. 119-122.
68. Weinberg R.A. Moving out: Invasion and Metastasis, The biology of cancer // Garland Science. New York: Taylor & Francis Group, LLC; – 2007. – P. 631-634.
69. Williams C.S., Leek R.D., Robson A.M. et al. Absence of lymphangiogenesis and intratumoural lymph vessels in human metastatic breast cancer 6 // *J.Pathol.* – 2003. – Vol. 200. – P. 195-206.
70. Wilting J., Papoutsi M., Christ B. et al. The transcription factor Prox1 is a marker for lymphatic

endothelial cells in normal and diseased human tissues // FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 1271-1273.

71. Wong S.Y., Crowley D., Bronson R.T., Hynes R.O. Analyses of the role of endogenous SPARC in mouse models of prostate and breast cancer // Clin. Exp. Metastasis. – 2008. – Vol. 25. – P. 109-118.

72. Woo C.S., Silberman H., Nakamura S.K. et al. Lymph node status combined with lymphovascular invasion creates a more powerful tool for predicting outcome in patients with invasive breast cancer // Am. J. Surg. – 2002. – Vol. 184. – P. 337-340.

73. Wulfing P., Kersting C., Buerger H. et al. Expression patterns of angiogenic and lymphangiogenic factors in ductal breast carcinoma in situ // Br. J. Cancer. – 2005. – Vol. 92. – P. 1720-1728.

74. Yasuoka H., Tsujimoto M., Yoshidome K. et al. Cytoplasmic CXCR4 expression in breast cancer: induction by nitric oxide and correlation with lymph node metastasis and poor prognosis // BMC. Cancer. – 2008. – Vol. 8. – P. 340.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

И.Л. Микитин, Г.Э. Карапетян, Л.В. Кочетова, С.В. Якимов, Р.А. Пахомова

**ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого**

Микитин Игорь Львович, аспирант кафедры общей хирургии
КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого,

Карапетян Геворк Эдуардович, ассистент кафедры общей хи-
рургии КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, канд. мед. наук,

Людмила Викторовна Кочетова, доцент кафедры общей хирур-
гии КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, канд. мед. наук,

Якимов Сергей Владимирович, профессор кафедры общей
хирургии КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, д-р мед. наук,

Пахомова Регина Александровна, ассистент кафедры общей
хирургии КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, канд. мед. наук,

660118, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1,

тел. 8 (391) 220-13-95,

e-mail: PRA5555@mail.ru

Статья посвящена одному из древних разделов медицины - лечению ран. Однако лечение длительно незаживающих ран и в настоящее время остаётся одной из важных проблем медицины. Сроки заживления язв у большинства пациентов составляют 2–3 месяца, у ряда больных они не заживают годами, а частота рецидивов при консервативном лечении достигает 60–70%. Большая распространенность трофических язв и недостаточная эффективность существующих консервативных методов лечения приводят к огромному экономическому ущербу, вызванному потерей трудоспособности.

Ключевые слова: трофические язвы, венозная этиология, консервативное лечение, хирургическое лечение.

MODERN VIEW ON TREATMENT OF TROPHIC ULCERS

I.L. Mikitin, G.E. Karapetyan, L.V. Kochetova, S.V. Yakimov, R.A. Pakhomova

Professor V.F. Voyno-Yasenetsky's Krasnoyarsk State Medical University

Article is devoted to one of ancient sections of medicine treatment of wounds. However treatment is long not healing wounds and now remains to one of important problems of medicine. Terms of healing of ulcers at the majority of patients make 2–3 months, at a number of patients they don't begin to live for years, and the frequency of recurrence at conservative treatment reaches 60–70%. Big prevalence of trophic ulcers and insufficient efficiency of existing conservative methods of treatment lead to the huge economic damage caused by disability.

Keywords: trophic ulcers, venous etiology, conservative treatment, surgical treatment.