

ПЕРИТУМОРАЛЬНЫЙ НЕОЛИМФАНГИОГЕНЕЗ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ганцев Ш.Х., Кзыргалин Ш.Р., Ганцев К.Ш., Турсуметов Д.С., Рустамханов Р.А.
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа, РБ
prfg@mail.ru

Введение. Лимфатические структуры при раке подвергаются значительной перестройке. При этом сложности вызывает количественная характеристика лимфатических сосудов, сформированных в процессе нелимфангиогенеза в комплексе тканей, с точки зрения сосудистой плотности. Каждый сосуд может служить транспортной магистралью для опухолевой диссеминации и в этом аспекте важным моментом является именно выраженность уже реализованных перитуморальных лимфатических сосудов, способных к транспортировке раковой клетки. Изучение сети лимфатических сосудов на макроуровне затрудняется наличием окружающей жировой клетчатки, неоднородностью распределения этих сосудов в толще тканей и, как следствие, невозможностью экстраполяции данных результатов исследования отдельного участка тканей на весь изучаемый лимфатический коллектор. Методы оценки степени васкуляризации опухоли кровеносными сосудами разработаны и стандартизованы, и находятся на вооружении онкологов для оценки прогноза заболевания и контроля лечения. В основе этих методов лежат иммуногистохимические технологии, заключающиеся в детекции специфических элементов в гистологических срезах. По аналогии предложены методы оценки выраженности перитуморального нелимфангиогенеза, но факт наличия пролимфогенных факторов в гистологических срезах не составляет адекватного доказательства прямой зависимости их плотности к таковой реализованных перитуморальных лимфатических сосудов. Вопрос метастазирования злокачественных новообразований по вновь образованным лимфатическим сосудам остается предметом дискуссии. Считается, что лимфатические сосуды, связанные с опухолью, могут иметь значение в метастазировании злокачественных новообразований и в исходе заболевания (1,2,4).

Цель исследования – проанализировать влияние степени нелимфангиогенеза на прогноз выживаемости у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. Предмет исследования – биологический материал (комплексы тканей подмышечной области), удаленный у 100 женщин во время хирургического вмешательства по поводу рака молочной железы. Биологический материал был подвергнут ультразвуковой обработке *ex vivo*. Выделение лимфатических узлов и сосудов из тканей подмышечной области проводилось с помощью ультразвукового аппарата LySonix 3000® с PulesSelect™ (Buron Medikal, Inc., США) методом, разработанным профессором Ш.Х. Ганцевым (3). По итогам ультразвуковой обработки *ex vivo* получали субстрат, содержащий лимфатические сосуды и узлы в виде препаратов, лишенных жировой ткани. Степень выраженности реализованных лимфатических сосудов в процессе нелимфангиогенеза определяли путем подсчета количества «фокусов» перитуморального постнатального индуцированного нелимфангиогенеза и сравнительного количественного анализа данных «фокусов». За точку «фокуса» принимался анастомоз между отдельными лимфатическими сосудами.

Результаты и обсуждение. Архивация данных состояния подмышечного лимфатического коллектора позволила провести проспективное исследование выживаемости пациенток, больных раком молочной железы. Период наблюдения составил 5 лет. На основе данных выживаемости пациентки были разделены на 2 группы: I группа – умершие за этот период от прогрессии основного заболевания (16 больных), II группа – живые. Для пациенток I группы была произведена маркировка «фокусов» перитуморального постнатального индуцированного нелимфангиогенеза, а также рассчитана продолжительность жизни. Параметрическому корреляционному анализу Пирсона были подвергнуты 16 пар признаков, коэффициент корреляции составил $R = 0,87$, коэффициент детерминации (R^2) – $0,7488$, значение $p = 0,000015$, что свидетельствует о высокой прямой корреляционной зависимости выживаемости пациенток при раке молочной железы от количества «фокусов» перитуморального постнатального индуцированного нелимфангиогенеза. Наши результаты расходятся с общемировым мнением «чем выше сосудистая плотность лимфатической сети, тем хуже прогноз» и демонстрируют обратную картину.

На наш взгляд, подсчет количества «фокусов» в отличие от косвенного признака плотности пролимфогенных факторов ближе к оценке сосудистой плотности лимфатической сети как таковой. При этом методе подсчета «фокусов», ввиду многофакторности регуляции опухолевого процесса, нельзя твердо утверждать о прямой зависимости сосудистой плотности лимфатической сети с общей выживаемостью больных.

Вывод. Метод иммуногистохимического исследования можно отнести к параметру оценки активности неолимфангиогенеза в точке временной шкалы, чем к параметру, описывающему развитость лимфатической сети в момент забора материала. По данным исследований результаты иммуногистохимических исследований авторы коррелировали с неблагоприятным прогнозом – чем выше «сосудистая плотность», тем неблагоприятнее прогноз. На наш взгляд, детальный анализ данного вопроса свидетельствует о подмене понятий, и мы считаем, что наличие пролимфогенных факторов – это косвенный признак плотности лимфатических сосудов. Сгущение сети лимфатических капилляров за счет увеличения калибра и возрастания их количества в результате новообразования представляют собой компенсаторные проявления лимфатической системы.

Литература:

1. Coates J.M., Galante J.M., Bold R.J. Cancer therapy beyond apoptosis: autophagy and anoikis as mechanisms of cell death. *J. Surg. Res.* 2010; 164: 301—8.
2. Swartz M.A., Lund A.W. Lymphatic and interstitial flow in the tumormicroenvironment: Linking tumor mechanobiology with lymph node immunity. *Nat. Rev. Cancer.* 2012; 12: 210—9.
3. Gantsev S.K., Ishmuratova R.S., Tatunov M.A., Kzyrgalin S.R. Lymphoangionodulary anastomosis in cancer with metastases in lymph nodes. *Biomed. Pharmacother.* 2013; 67 (7): 637—42.
4. Vermeulen P.B., Gasparini G., Fox S.B., Colpaert C., Marson L.P., Gion M. et al. Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumours. *Eur. J. Cancer.* 2002; 38: 1564—79.

Ключевые слова: молочная железа; рак; перитуморальный лимфангиогенез.