

Новые хирургические технологии для уточнения закономерностей лимфогенного метастазирования при раке

Ганцев Ш.Х., д. м. н., профессор, Башкирский государственный медицинский университет, кафедра хирургии и онкологии с курсами института последипломного образования, г. Уфа
Рахматуллина И.Р., д. м. н., Башкирский государственный медицинский университет, кафедра хирургии и онкологии с курсами института последипломного образования, г. Уфа
Ишмуратова Р.Ш., к.м. н., Башкирский государственный медицинский университет, кафедра хирургии и онкологии с курсами института последипломного образования, г. Уфа
Султанбаев А.В., Башкирский государственный медицинский университет, кафедра хирургии и онкологии с курсами института последипломного образования, г. Уфа
Татунов М.А., Башкирский государственный медицинский университет, кафедра хирургии и онкологии с курсами института последипломного образования, г. Уфа
Турсуметов Д.С., Башкирский государственный медицинский университет, кафедра хирургии и онкологии с курсами института последипломного образования, г. Уфа
Ямалов А.Ф., Башкирский государственный медицинский университет, кафедра хирургии и онкологии с курсами института последипломного образования, г. Уфа

New surgical technologies for specifying the regularity of metastases in lymph nodes in patients with cancer

Gantsev S.H., Rakhmatullina I.R., Ischmuratova R.S., Sultanbaev A.V., Tatonov M.A., Tursumetov D.S., Jamalov A.F.

Резюме

Для выделения лимфатических узлов и сосудов использовался аппарат LySonix 3000® с PulseSelect™. Изучалась региональная лимфатическая сеть аксиллярной области у 85 больных раком молочной железы, прооперированных по поводу рака I-III стадий. Для изучения закономерностей лимфогенного метастазирования при немеланомных злокачественных новообразованиях кожи проводилось исследование 37 удаленных блоков опухоли с подкожной клетчаткой. Проводились цифровая морфометрия, цветная лимфография афферентного лимфатического русла, лимфатических узлов, микрохирургическая диссекция капсулы лимфатических узлов, клапанов лимфангиона, исследование лимфонодулярного комплекса с помощью операционного микроскопа OPTON – OPMI 6 CFC. На удаленном макропрепарате плоскоклеточного рака кожи проводилось выделение методом сонолипидеструкции лимфатических сосудов до глубокой фасции и интрадермальное введение раствора метиленового синего, что позволило оценить степень радикализма выполненной операции. Установлено, что при раке молочной железы происходит перестройка лимфоциркуляторного русла, проявляющееся нелимфангиогенезом. При частичной блокаде лимфатического узла идет процесс формирования обходных лимфатических сосудов: перикапсулярных и интракапсулярных лимфатических сосудов. Появление новообразованных лимфатических сосудов, и отсутствие клапанов делают непрогнозируемым механизм лимфогенного метастазирования при раке.

Ключевые слова: сонолипидеструкция, метастазирование, лимфангиогенез

Summary

To isolate the lymph nodes and vessels used vehicle LySonix 3000® in PulseSelect™. We investigated the regional lymphatic network area axillary in 85 breast cancer patients who were operated on for cancer of stages I-III. To study the regularities lymphogenous metastasis non-melanoma skin malignancies surveyed 37 deleted blocks tumor with subcutaneous cellular tissue. Conducted digital morphometry, color lymphography afferent lymphatic channels, lymph nodes, microsurgical dissection of the capsule of lymph nodes, valves lymphangions, research lymphonodularious complex with an operating microscope OPTON - OPMI 6 CFC. On the remote Macroscopic squamous cell skin cancer was held allocation method of sonolipodestruction lymphatic vessels to the deep fascia and intradermal introduction of a solution of methylene blue, which allowed us to estimate the degree of radicalism of surgery. Found that breast cancer is changing lymphocirculatory channel manifested as neolymphangiogenesis. Partial blockade of lymph node in the process of formation of lymphatic vessels bypass: pericapsularis intracapsularis and lymph vessels. The appearance of newly formed lymph vessels, and the lack of valves make the unpredictable mechanism lymphogenous metastasis in cancer.

Key words: sonolipodestruction, metastasis, lymphangiogenesis

Введение

Проблема лимфогенного метастазирования сегодня является ключевой проблемой в онкологии, так как именно характер поражения лимфатических узлов определяет прогноз [9]. Раковые клетки зачастую циркулируют из первичной опухоли в регионарные лимфатические узлы [1,10,2]. Статус регионарного лимфатического узла имеет диагностическое значение и для определения интенсивности злокачественного роста, так как метастазирование опухоли к регионарным лимфатическим узлам представляет собой первый шаг распространения опухоли большинства раковых образований [2,10]. Основанием для определения статуса сторожевого лимфатического узла послужили данные о том, что отток лимфы от первичной опухоли по направлению к регионарным лимфатическим узлам всегда идет через первый на этом пути лимфатический узел (или несколько узлов) [4,10]. В то же время механизмы метастазирования опухоли к сторожевому лимфатическому узлу недостаточно изучены и понятны [3]. Ранее выдвинутые теории метастазирования рака рассматривали механизм диссеминации как каскадный [10], что не учитывает изменение архитектоники лимфатической системы при развитии опухоли. В эпоху развития новых технологий стало возможным более глубокое изучение этих вопросов. Благодаря появлению новых технических средств повышаются возможности уточняющей диагностики рака, индивидуализации лечения с приоритетом органосохраняющих хирургических лечений [5]. Возможности диагностики рака и детального изучения функции и строения лимфатической системы демонстрируют новые возможности сонолипострукции и лимфатической диссекции («Способ стадирования рака *in vitro*», патент на изобретение №2333776 от 20.09.2008; «Способ лечения рака молочной железы», патент на изобретение № 2337634 от 10.11.2008; «Способ анатомического препарирования сосудисто-нервного пучка и лимфатического аппарата на свежих трупах», патент на изобретение № 2343837 от 20.01.2009) [6]. В то же время недостаточно изучены процессы, происходящие в регионарной лимфатической сети при злокачественных новообразованиях, и особенности диссеминации на разных стадиях рака. Феномен диссеминации опухолевых клеток по лимфатическим сосудам известен давно [9,10], но многие аспекты, касающиеся механизмов попадания опухолевых клеток внутрь сосудов, миграции с лимфотокком и пролиферации в лимфатическом узле, до недавнего времени оставались неизвестными [7]. Для инициации лимфогенного метастазирования решающее значение имеет процесс лимфангиогенеза [7]. Патологические процессы, затрагивающие лимфатическую систему, вызывают изменения структуры лимфатических сосудов и узлов [8], которые влияют на особенности метастазирования. Применение в онкологии метода сонолипострукции

позволяет в 100% выделять регионарные лимфатические узлы, а также более детально изучать структуру лимфоциркуляторного и гемоциркуляторного руслов.

Цель исследования – в эксперименте (на послеоперационных анатомических препаратах, включающих жировую ткань с лимфатическими узлами и сосудами) изучить особенности строения регионарной лимфатической сети при раке молочной железы и немеланомных новообразованиях кожи.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Башкирского республиканского клинического онкологического диспансера. Изучалась региональная лимфатическая сеть аксилярной области у 85 больных раком молочной железы, прооперированных по поводу рака I-III стадий. Для контрольного исследования, в бюро судебно-медицинской экспертизы произведен забор 10 блоков аутопсийных тканей аксилярной области трупов женского пола без онкологических заболеваний в анамнезе. Для изучения закономерностей лимфогенного метастазирования при немеланомных злокачественных новообразованиях кожи проводилось исследование 37 удаленных блоков опухоли с подкожной клетчаткой.

Для выделения лимфатических узлов и сосудов использовался аппарат LySonix 3000® с PulseSelect™. Система включает генератор, который производит электрический сигнал на 22,5 кГц, передающее устройство, которое передает сигнал на рабочую часть зонда. Кристалл, установленный в рабочей части зонда преобразовывает электрический сигнал в механическую вибрацию в той же самой частоте.

В литературе отсутствуют сведения о технике выполнения сонолипострукции для лимфатической диссекции, нами предложены 2 типа лимфатических диссекций (ЛД):

1. От пальпируемого наиболее крупного лимфатического узла;

2. Вне зоны расположения лимфатических узлов.

Из 85 диссекций при раке молочной железы в 50 случаях был использован первый тип ЛД. Исследование проводилось по принципу от первого узла к последующим, соблюдался анатомический принцип. Возможности сонодеструктора (СД) LySonix 3000® с PulseSelect™ позволяют в полной мере сохранять неповрежденными лимфатические узлы и практически все сосуды.

При немеланомных новообразованиях кожи лимфатические сосуды методом ЛД выделялись до глубокой фасции. Для визуальной оценки лимфатической сети кожи и подкожной клетчатки проводили интрадермальное введение раствора метилсеновой сини.

Было проведено изучение количества афферентных лимфатических сосудов сторожевых лимфоузлов при раке молочной железы, с последующей морфометрией. Структура и особенности строения лимфатических сосудов изучались на макроскопическом и микроскопическом уровнях. Наряду с проведением цифровой морфометрии, проводилась цветная лимфография афферентного лимфатического русла, лимфатических узлов, микрохирургическая диссекция капсулы лимфатических узлов, клапанов лимфангиона. Измерение диаметра лимфатических сосудов выполнено программой Image-Pro Plus 6.0. Эталонном из-

мерения послужил микрометр ОМПУ 42. Для микрохирургического исследования из полученного лимфонодулярного комплекса выбирался один предположительно «сторожевой» лимфатический узел с афферентными и эфферентными лимфатическими сосудами. Дальнейшее исследование лимфонодулярного комплекса производилось с помощью операционного микроскопа OPTON – OPMI 6 CFC. Препарат помещался в операционное поле микроскопа, используя микрохирургический инструментарий, проводилось скелетирование лимфатического узла с приносящими и выносящими лимфатическими сосудами - освобождение комплекса от стромальной ткани, оставшейся после проведенной сонолипидеструкции. После этого проводилась цветная лимфография выделенных афферентных лимфатических сосудов 0,5% раствором метиленового синего. Данный раствор и его концентрация были подобраны экспериментальным путем, как наиболее удовлетворяющим требованиям цветной лимфографии в проводимом исследовании. Пункция афферентного лимфатического сосуда проводилась с помощью инъекционной иглы диаметром 300 мкм. Для формализации полученных в результате исследования данных велись протоколы исследования, которые заполнялись индивидуально на каждый опыт.

Результаты и обсуждение

Уникальные возможности сонодеструктора (СД) LySonix 3000® с PulseSelect™ позволяли в полной мере сохранять неповрежденными лимфатические узлы и практически все сосуды. Сонолипидеструкция использовалась для выделения лимфатических сосудов после иссечения немеланомных новообразований кожи и лимфоузлов и сосудов аксиллярной области у больных раком молочной железы. У больных плоскоклеточным раком кожи, на удаленном макропрепарате проводилось выделение лимфатических сосудов до глубокой фасции и интрадермальное введение раствора метиленового синего. Отмечено продвижение препарата по лимфатическим сосудам, что позволяет оценить степень радикализма выполненной операции (рис. 1)*

На основе применения этой технологии нами установлено, что при раке молочной железы происходит перестройка лимфоциркуляторного русла, проявляющееся нелимфангиогенезом, что представлено на рис.2. На рисунке определяется развитая сеть новообразованных интракапсулярных и интранодулярных лимфатических сосудов. Дальнейшее микрохирургическое исследование показало, что при частичной блокаде лимфатического узла идет процесс формирования обходных лимфатических сосудов: перикапсулярных и интракапсулярных лимфатических сосудов. На рис.3 представлен препарат после микрохирургического препарирования и инъекции метиленовой сини в приносящий лимфатический сосуд. Как видно из представленного рисунка, определяется новообразованный компенсаторный анастомоз, перфузирующий активную зону В. Отмечен участок заблокированного лимфатического узла, в результате чего метилено-

вая синь распространяется по новообразованным интракапсулярным и перикапсулярным лимфатическим капиллярам. Факт компенсаторного развития обходных путей лимфоттока – нелимфомикроангиогенеза подтверждено гистологически, что представлено на рис.4.

При раке молочной железы отмечено увеличение количества афферентных лимфатических сосудов, что представлено на рис.5.

Нами выявлена взаимосвязь между количеством лимфатических сосудов и стадией заболевания. Исследования показали, что если при отсутствии злокачественных новообразований молочной железы количество афферентных лимфатических сосудов колеблется от 4 до 6, то при первой и второй стадиях рака молочной железы их число составляет от 13 до 26, а при третьей стадии - от 24 до 30.

На рис. 6 представлен график роста среднего количества афферентных лимфатических сосудов при прогрессировании рака молочной железы.

На представленном графике видно, что при распространенности рака молочной железы увеличивается количество лимфатических сосудов. При прогрессировании роста опухоли раковые клетки распространяются по лимфатическим сосудам. Дальнейшая прогрессия опухоли вызывает метастатическую блокаду путей лимфоттока, что приводит к увеличению давления на стенки лимфатических сосудов, создаваемое лимфой, которое вызывает компенсаторную дилатацию сосудов. Морфометрия показала увеличение диаметра заблокированных лимфатических сосудов в 2-2,5 раза. Компенсаторное расширение сосудов вызывает относительную клапанную недостаточность.

На рис. 7 представлен гистологический препарат дилатированного лимфатического сосуда, где определяется метастатический эмбол. Следующей причиной увеличения диаметра лимфатических сосудов является увеличение их плотности, вызванное фиброзом нефункционирующих лимфатических сосудов. На рис. 8 представлен поперечный срез лимфатического сосуда, где в фиброзированном сосуде определяется раковый эмбол. При раке молочной железы нами отмечено увеличение диаметра сосудов в 1,5-2 раза. При блокаде первичных лимфатических сосудов (собственных лимфатических сосудов), ключевая роль в метастазировании перекладывается на новообразованные лимфатические сосуды. На рис. 9 видны новообразованные лимфатические сосуды с метастазами и сосуды, свободные от метастазов, что подчеркивает значение лимфангиогенеза в метастазировании. На рис. 10 представлена карта лимфатической системы при раке молочной железы с развитой сетью новообразованных лимфатических сосудов. Так же определяются дилатированные афферентные лимфатические сосуды, перфузирующие метастатически заблокированные лимфоузлы.

Представленные данные достаточно убедительно демонстрируют новые возможности высоких технологий в уточняющей диагностике рака и метастатического поражения лимфатических узлов. На наш взгляд, методика СЛД имеет круг показаний и может использоваться в клинической онкологии. Нами установлено, что при раке молочной железы изменяется структура лимфатической системы. Уже

*Все рисунки данной статьи см. на обложке журнала

на начальных стадиях развития рака изменяется архитектура лимфоциркуляторного русла, характеризующаяся процессом лимфоангиогенеза. Появление новообразованных лимфатических сосудов, и отсутствие клапанов делают непрогнозируемым прогнозируемый механизм лимфогенного метастазирования. Процесс метастазирования становится хаотичным. Дальнейшее выяснение роли лимфангиогенеза в метастазировании опухолей важно как для прогноза онкологического заболевания, так и для разработки новых противоопухолевых лекарственных препаратов.

Выводы

1. Технология СЛД показала высокую результативность при оценке радикализма операций при немеланомных новообразованиях кожи, при стадировании рака молочной железы *ex vivo*, так как с ее использованием удастся выделить все лимфатические сосуды и узлы, определить возможные пути движения лимфы при метаста-

тической блокаде лимфатических узлов и афферентных лимфатических сосудов, селективно производить забор материала для гистологического исследования.

2. Капсула лимфатического узла при раке с метастазами в лимфатический узел претерпевает патологическую трансформацию, характеризующуюся развитием сети лимфатических капилляров (неолимфомикроангиогенеза). При раке молочной железы выражен процесс лимфоангиогенеза, характеризующийся образованием новых перинодулярных, интранодулярных коллатеральных, межузловых, афферентных и эфферентных лимфатических сосудов и лимфатических капилляров. Степень лимфангиогенеза находится в прямо пропорциональной зависимости от стадии рака молочной железы. При блокаде путей лимфооттока по сосудам кардинально изменяется вектор метастазирования. При раке молочной железы метастазирование является непрогнозируемым процессом. ■

Литература:

1. Аничков Н.М. Лимфатические пути и метастазирование рака. Тбилиси; 1990.
2. Wissmann C., Detmar M. Pathways targeting tumor lymphangiogenesis. *Clin. Cancer Res.* – 2006; 12(23): 6865-8
3. Hirakawa S., Kodama Sh., Kunstfeld R, Kajiya K., Brown L.F., Detmar M. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. *JEM.* – 2005; 201(7): 1089-9.
4. Братова Н.П. Лимфатический узел в процессе метастазирования опухоли. В: Коненков В.И. (ред.) *Функциональные свойства лимфоидных клеток.* Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт»; 2008. 224-243.
5. Ганцев Ш.Х. Новые технологии диагностики и лечения рака молочной железы. *Креативная хирургия и онкология.* – 2009; 1: 6-9.
6. Ганцев Ш.Х., Галеев М.Г., Пухов А.Г. и соавт. Стадирование рака молочной железы по критерию N *ex vivo* на основе новых технологий. *Вестник ЮУрГУ.* – 2009; 27: 89-92
7. Фильченков А.А. Лимфангиогенез и метастазирование опухолей. *Онкология.* – 2009; 11(2): 94-103.
8. Петренко В.Н. *Функциональная морфология лимфатических сосудов.* Санкт – Петербург; 2008.
9. Лойт А.А. *Теория лимфогенного метастазирования рака и пролиферации.* Санкт-Петербург, 2005.
10. Аничков Н.М., Борисов А.В., Габуня У.А. *Лимфатические пути и метастазирование рака.* Тбилиси, 1990.



Рис. 1. Окрашивание лимфатических сосудов подкожной клетчатки при плоскоклеточном раке на 3 минуте после интрадермального введения раствора метиленового синего.



Рис.2. Развитая сеть новообразованных интракапсулярных лимфососудов. Частично декапсулированный лимфоузел. Сосуды выделены методом микрохирургической препаровки.



Рис.3. Обходной лимфатический сосуд перфузирующий функционирующую зону В лимфоузла при частичной блокаде зоны А.



Рис.4. Замещение капсулы лимфатического узла лимфатическими сосудами.

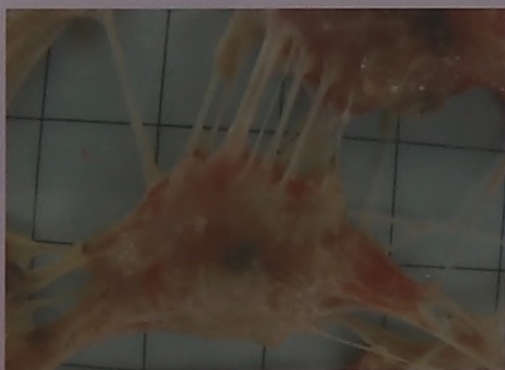


Рис.5. Метастатически деформированный лимфатический узел с развитой сетью новообразованных лимфатических сосудов.

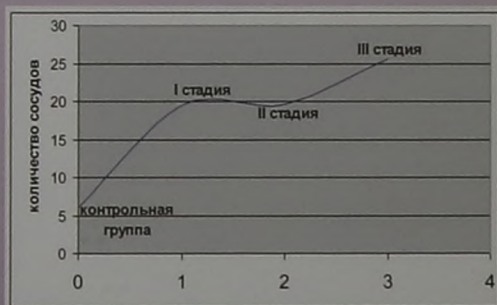


Рис.6. Зависимость количества афферентных лимфатических сосудов от стадии рака молочной железы.



Рис.7. Раковый эмбол в дилатированном афферентном лимфатическом сосуде.



Рис. 8. Раковый эмбол в фиброзированном лимфатическом сосуде.



Рис. 9. Новообразованные лимфатические сосуды с раковыми эмболами и свободные от эмболов.

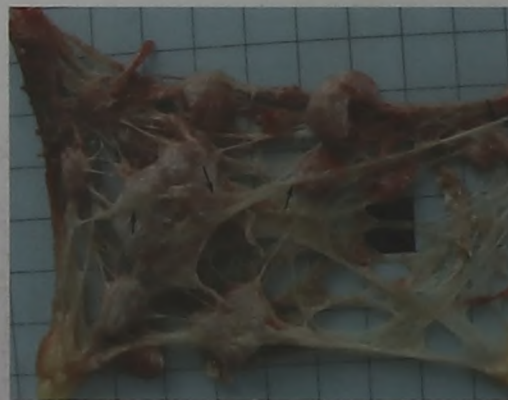


Рис.10. Карта лимфатической системы при раке молочной железы. Стрелками указаны новообразованные коллатеральные лимфатические сосуды.

Рисунки к статье Ганцева Ш.Х., Рахматуллиной И.Р., Ишмуратовой Р.Ш., Султанбаева А.В., Тагунова М.А., Турсуметова Д.С., Ямалова А.Ф.

"Новые хирургические технологии для уточнения закономерностей лимфогенного метастазирования при раке"