



*М.В. Мнихович¹, И.А. Ширипенко^{1,2}, Л.М. Ерофеева¹, Т.В. Безуголова¹,
 О.А. Сидорова², М.В. Лозина², А.В. Романов¹*

Лимфангиоархитектоника подареолярного сплетения Сappey и лимфогенное метастазирование рака молочной железы

¹НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва
²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

*M.V. Mnikhovich¹, I.A. Shiripenko^{1,2}, L.M. Erofeeva¹, T.V. Bezuglova¹, O.A. Sidorova²,
 M.V. Lozina², A.V. Romanov¹*

Lymphatic Architecture of Sappey Plexus and Lymphatic Metastasis of Breast Cancer

¹Avtsyn Research Institute Of Human Morphology Of Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National
 Research Centre Of Surgery», Moscow, the Russian Federation
²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

Согласно статистике, количество женщин с диагностированным раком молочной железы в мире на 2020 г. составило 2,3 млн чел. Количество смертей от рака молочной железы составило примерно 690 000 (6,9 %) случаев. Около 70 % умерших женщин имели метастазы. Одним из основных способов метастазирования рака молочной железы считается лимфогенное распространение, что делает крайне необходимым понимание топографо-анатомических особенностей лимфатического русла молочной железы, что может стать ключом к пониманию путей метастазирования, позволит более точно определить объем оперативного вмешательства и прогнозировать вероятность возникновения отдаленных метастазов.

В рамках данного литературного обзора подробно рассмотрены исторические аспекты изучения анатомии глубоких и поверхностных лимфатических сосудов молочной железы, рассмотрены особенности их топографии по данным современных исследований и представлены различные варианты лимфогенного метастазирования на примере клинических случаев. Обсуждаются некоторые результаты исследования, проведенного авторами данной статьи, в котором методами цветной лимфографии, классической гистологии и иммуногистохимии с использованием антител к подопланину (D2-40), гладкомышечному актину (SMA), панцитокератину AE1/AE3 и транскрипционному фактору GATA3, изучено на макро- и микроскопическом уровнях подареолярное лимфатическое сплетение Сappey, показана его связь с лимфатической системой молочной железы и выявлены признаки, подтверждающие участие подареолярного лимфатического сплетения в процессе лимфогенного метастазирования при раке молочной железы с метастазами в подмышечных лимфатических узлах. Для подготовки обзора проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, РИНЦ и CNKI. При анализе использованы источники, индексируемые в базах данных Scopus и Web of Science (78 %), РИНЦ и CNKI (22 %); 35 % работ опубликовано за последние 5 лет. Использовано 37 источников для написания данного литературного обзора.

According to statistics, the number of women diagnosed with breast cancer worldwide in 2020 amounted to 2.3 million. The number of deaths from breast cancer accounted for approximately 690,000 (6.9 %) cases. Before they died, about 70 % of women developed metastases. One method of breast carcinoma metastasis is lymphogenic spread, which makes it essential to understand the topographic and anatomical features of the lymphatic vessels of the breast. Lymphatic dissemination is considered one of the main ways of breast cancer metastasis, making it crucial to understand the topographic and anatomical features of the lymphatic system of the mammary gland, which may hold the key to comprehending the pathways of metastasis, allowing for more precise determination of the extent of surgical intervention and predicting the likelihood of distant metastases.

This literature review extensively examines the historical aspects of studying the anatomy of deep and superficial lymphatic vessels of the mammary gland, discusses the peculiarities of their topography based on modern research, and presents various patterns of lymphogenous metastasis using clinical cases as examples. The authors of this article discuss some results from their own study, where they investigated the subareolar plexus of Sappey at the macroscopic and microscopic levels using methods of color lymphography, classical histology, and immunohistochemistry with antibodies against podoplanin (D2-40), smooth muscle actin (SMA), pan-cytokeratin AE1/AE3, and transcription factor GATA3. The study revealed the relationship between the subareolar plexus and the lymphatic system of the breast, and identified signs confirming its involvement in the process of lymphogenous metastasis in breast cancer with metastases in the axillary lymph nodes.

To prepare this review, a literature search was conducted in Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, RSCI, and CNKI databases. The analysis included sources indexed in Scopus and Web of Science (78%), RSCI, and CNKI (22 %), with 35 % of the works published in the last 5 years. 37 sources were used for writing the literature review.

Ключевые слова: обзор; лимфогенное метастазирование; молочная железа; лимфангиоархитектоника; подареолярное лимфатическое сплетение Саппея; рак молочной железы

Для цитирования: Мнихович М.В., Ширипенко И.А., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Сидорова О.А., Лозина М.В., Романов А.В. Лимфангиоархитектоника подареолярного сплетения Саппея и лимфогенное метастазирование рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2023;69(4):768–777. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-768-777

Keywords: review; lymphogenous metastasis; mammary gland; lymphangioarchitecture; subareolar plexus of Sappey; breast cancer

For citation: Mnikhovich MV, Shiripenko IA, Erofeeva LM, Bezuglova TV, Sidorova OA, Lozina MV, Romanov AV. Lymphatic architecture of Sappey plexus and lymphatic metastasis of breast cancer. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):768–777. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-768-777

История изучения лимфатической системы молочной железы

История изучения лимфатической системы берёт своё начало со времен Древней Греции. Еще Гиппократ упоминал «белую кровь» в подмышечном лимфатическом узле. Однако отсутствие подходящих методов не позволяло адекватно визуализировать тонкую структуру лимфатических сосудов.

В конце XVII в. голландский врач и анатом Антоний Нук (1650–1692) разработал метод инъекций лимфатических сосудов ртутью, который стал основным в области изучения лимфатической системы человека.

Долгое время преобладал взгляд на лимфангиоархитектонику молочной железы (МЖ), основанный на разработках Мари Филиберта Константа Саппея (1810–1896) — французского анатома и лимфолога [1]. Он опубликовал трактат «Анатомия, физиология, патология лимфатических сосудов, рассматриваемых у людей и позвоночных животных», в котором на основе тел умерших беременных женщин описал данные, которые стали основой современного понимания лимфатической системы МЖ (рис. 1).

Используя инъекцию ртути в лимфатические сосуды МЖ, Саппей (1885) описал плотную сеть, окружающую дольки МЖ, которая затем сливается в собирающие лимфатические стволы, идущие центростремительно к ареоле соска, где формируют подареолярное лимфатическое сплетение (рис. 2).

Исходя из этого Саппей заключил, что лимфа оттекает в подмышечную область через подареолярное сплетение, чем отклонил имеющиеся в его время гипотезы о существовании альтернативных путей оттока лимфы от МЖ.

Согласно многочисленным литературным данным, паренхиматозные лимфатические сосуды МЖ принимают участие в образовании подареолярного лимфатического сплетения. При этом долгое время велись споры о том, какова их роль в формировании лимфатического сплетения Саппея. И.М. Догель (1903) и П.А. Мхеидзе (1945) утверждали, что сплетение формирует только часть из них, сам же Саппей (1885) сделал вывод о том, что все внутриорганные лимфатические сосуды МЖ включаются в по-

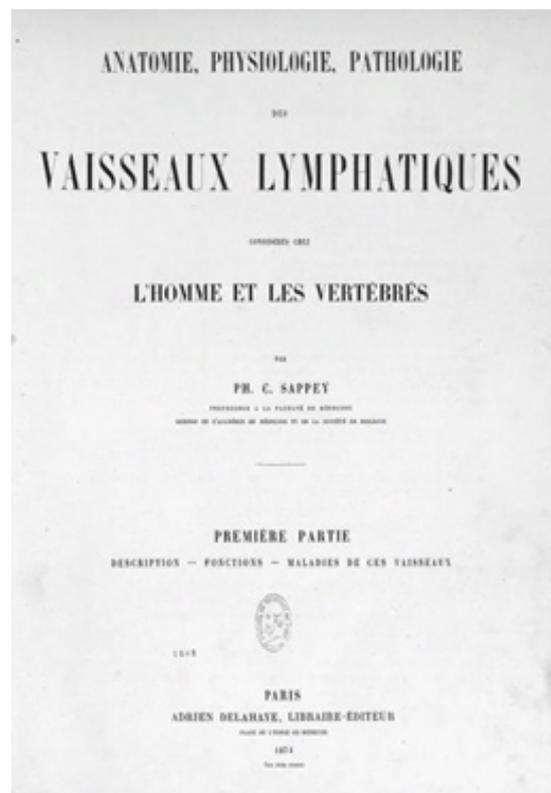


Рис. 1. Мари Филиберт Констант Саппей (1810–1896). «Анатомия, физиология, патология лимфатических сосудов, рассматриваемых у людей и позвоночных животных», изданная в 1874 г.

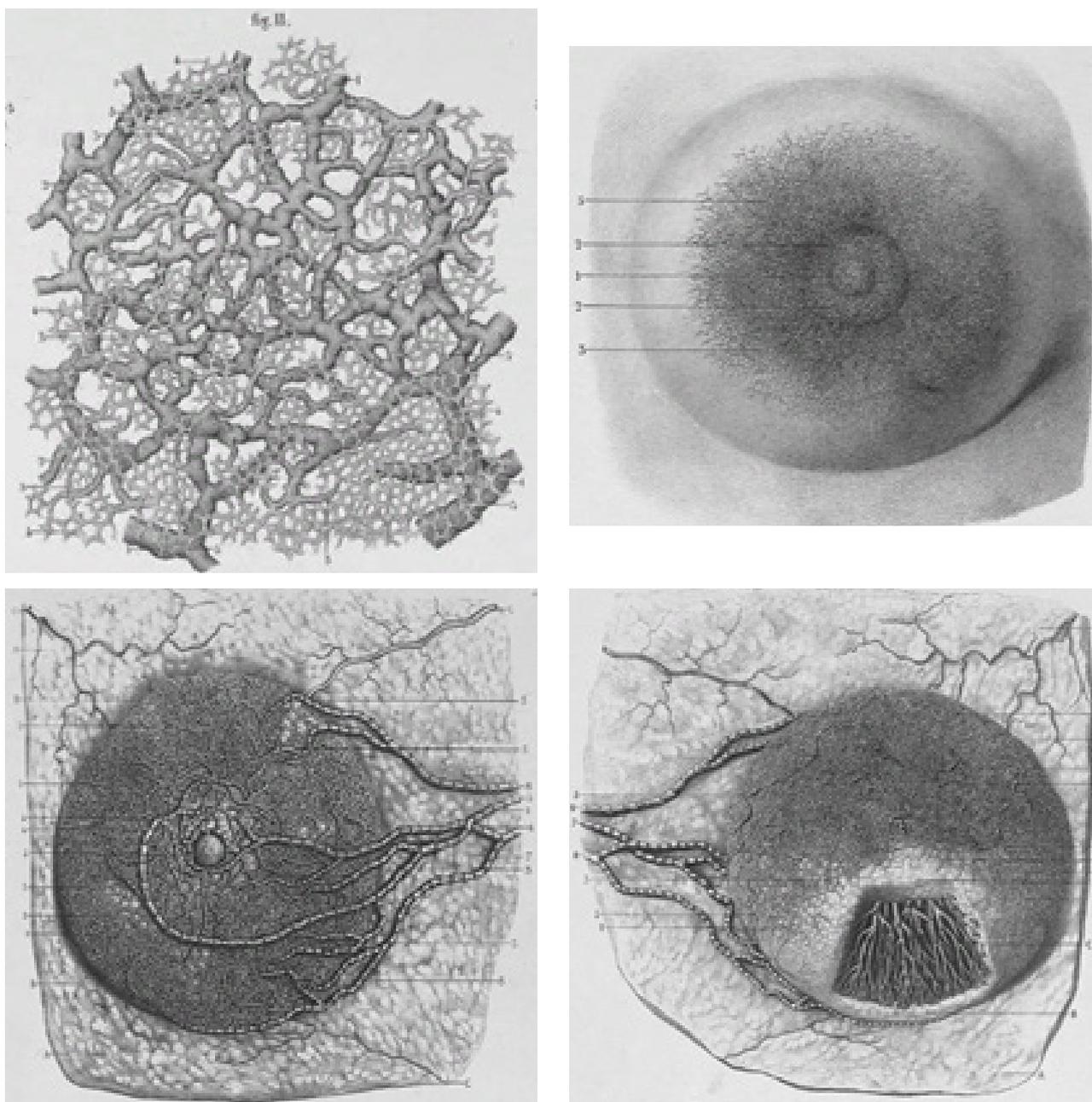


Рис. 2. Иллюстрации Саппея: А — плотная околодольковая сеть лимфатических сосудов паренхимы молочной железы; Б — диаграмма подареолярного лимфатического сплетения; В, Г — лимфатические сети молочной железы в период лактации

дареолярное сплетение. Также не было устоявшегося мнения о постоянстве подареолярного сплетения. П.А. Мхеидзе, в противоположность всем остальным исследователям, считал, что оно образуется не всегда, а только при наличии патологического процесса. А.Г. Чуревич (1952) отмечала, что подареолярное сплетение формируется из отводящих лимфатических сосудов кожи и паренхимы МЖ, что соответствует первому месту слияния поверхностных лимфатических сосудов МЖ с глубокими. Согласно её данным, подареолярное сплетение начинает формироваться под кожей соска и, распространяясь центробежно, продолжается за край ареолы. По мере удаления от соска размер петель

увеличивается, а форма становится разнообразней. Далее по ходу лимфатические сосуды анастомозируют и сливаются с другими лимфатическими сосудами. По мнению этого автора, так выглядит второе место слияния поверхностных и глубоких лимфатических сосудов МЖ.

Изучение происхождения, анатомотопографического взаимоотношения и количества путей оттока лимфы от МЖ прошло несколько этапов. В начале считали, что существует только один путь лимфооттока от МЖ. И. Захаров (1830) писал, что отводящие лимфатические сосуды МЖ впадают в подмышечные лимфатические узлы. Саппей также обнаружил лишь один путь оттока лимфы от МЖ к подмышечным лимфатическим

узлам. Подареолярное лимфатическое сплетение сам Саппей считал единственным местом, где соединяются глубокие и поверхностные лимфатические сосуды МЖ. Л. Гайденгейн (1889) доказал наличие путей лимфооттока, помимо подмышечного, а румынский анатом Димитрие Герота (1897) попытался уточнить направление дополнительных путей оттока и объяснить их клиническое значение. Д. Герота (1896) заменил метод инъекции ртути в лимфатические сосуды на введение посредством тонкой стеклянной трубочки смеси берлинской лазури со скипидарным маслом [2]. Таким образом он обнаружил лимфатический путь от МЖ к печени и поддиафрагмальным лимфоузлам по передней брюшной стенке. Арнольд (1844) и Г.Ф. Иванов (1949) считали, что существует два направления хода отводящих лимфатических сосудов: к подмышечным и к грудным лимфатическим узлам. Последние расположены по ходу внутренней грудной артерии и одноименной вены. А.С. Резвов (1860) указывал три пути оттока лимфы от МЖ: к подмышечным, передним средостенным и к грудным лимфатическим узлам. Также три пути лимфооттока описывал Уильям Крукшенк (1794) [2]. Помимо подмышечного и грудного пути, он выделял подключичный путь. Достаточно подробное описание подключичного пути тока лимфы от МЖ дано в работе П.А. Резвякова (1908). Применительно к клинической медицине очень важны исследования П.А. Резвякова и Н.Д. Бушмакина (1910), которые указывали на то, что некоторые поверхностные лимфатические сосуды медиальной части МЖ направляются к другой МЖ, где включаются в лимфоотток к противоположным лимфоузлам подмышечной группы. Таким образом объясняется известное из клинической практики метастазирование рака одной МЖ во вторую и в контралатеральные подмышечные лимфатические узлы.

Grant и соавт. (1953) исследовали лимфатическую систему МЖ на образцах, удаленных во время радикальной мастэктомии, вместо человеческих тел. Он использовал синий краситель Эванса и результаты опыта совпали с данными Саппея [2]. Однако в 1959 Turner-Warwick, используя образцы после мастэктомии, вводил различные комбинации красителей и радиоактивных веществ в ткань МЖ, чтобы выявить лимфатические пути [3]. Он обнаружил лимфатические пути, идущие напрямую к подмышечным лимфоузлам, минуя подареолярное лимфатическое сплетение. Используя радиоактивное коллоидное золото, он также показал, что лимфатические сосуды, формирующиеся в каждом квадранте МЖ, могут достичь внутренних лимфатических узлов МЖ. Таким образом, Turner-Warwick отметил возможность, что Сап-

пей и Grant и соавт. использовали неселективные методы, тем самым преувеличив роль подареолярного лимфатического сплетения в системе лимфооттока МЖ [3].

С того времени, как Turner-Warwick опубликовал свою работу, изучение морфологических аспектов лимфатической системы МЖ требовало использования новых методов, способных достоверно и селективно демонстрировать лимфатические сосуды. Suami и соавт. внедрили метод, позволяющий исследовать лимфатические сосуды на свежем трупном материале взрослых людей [4]. Они использовали оксид свинца (Pb3O4), сухое молоко для поддержания суспензии и горячую воду. Сравнение метода с классическим методом инъекции ртути (Nuck, 1692) и с методом использования берлинской лазури (Gerota, 1896) показало, что метод имеет некоторые преимущества, позволяющие более точно и селективно демонстрировать лимфатические пути [2]. Suami и соавт. в своих исследованиях описали лимфатические сосуды передней грудной стенки, формирующиеся в межреберьях, парастернально и в области ареолы [5]. Эти сосуды проходили к подмышечной впадине, минуя субареолярное сплетение [5]. Эта находка вместе с данными Turner-Warwick расходится с классическим мнением Саппея о том, что все лимфатические сосуды МЖ проходят через субареолярное сплетение, прежде чем идут к подмышечным лимфоузлам.

Анатомия и топография лимфатической системы молочной железы и субареолярного лимфатического сплетения Саппея

Сведения литературы об отводящих лимфатических сосудах МЖ и регионарных лимфоузлах показали, что многочисленные авторы не могли сойтись во мнении, во-первых, по поводу того, где сливаются отводящие лимфатические сосуды, во-вторых, по поводу путей оттока лимфы от МЖ.

На современном этапе развития анатомии, морфологии и лимфологии принято считать, что лимфатические сосуды МЖ могут быть разделены на две группы: лимфатические сосуды кожи МЖ и лимфатические сосуды паренхимы железы [6]. Лимфатические капилляры, расположенные в коже и премаммарной клетчатке, образуют поверхностное ареолярное сплетение. В самой железе по ходу протоков и кровеносных сосудов формируются лимфатические капиллярные сети, переходящие в сплетения во внутридольковой и околожелезистой клетчатке. Отводящие лимфатические сосуды поверхностного ареолярного сплетения анастомозируют с лимфатическими сосудами глубокого ареолярного сплетения [6].

Далее формируются отводящие лимфатические сосуды более крупного калибра, которые идут вдоль наружного края большой грудной мышцы и интрафасциально и формируют основные пути оттока лимфы от МЖ. По пути отводящие лимфатические сосуды формируют многочисленные анастомозы с кожными лимфатическими сосудами и лимфатическими сосудами подкожной жировой клетчатки на передней брюшной стенке, с лимфатическими сосудами противоположной МЖ, межреберных промежутков.

Основным путем лимфооттока от МЖ считается группа подмышечных лимфатических узлов. При блокаде подмышечных лимфатических сосудов множественными метастазами усиливается окольный отток лимфы. По подключичному пути лимфа отводится в подключичные лимфоузлы, откуда лимфа оттекает в надключичные и шейные узлы. Один из надключичных лимфоузлов является «сторожевым» узлом в процессе метастазирования, что объясняет возможность метастазирования рака молочной железы (РМЖ) в надключичные и глубокие шейные узлы при интактной подмышечной области. Также лимфоток может усиливаться в парастеральном направлении в узлы по ходу внутренних грудных артерий и вен, откуда лимфа оттекает в вышележащие парастеральные узлы и далее — в подключичный и надключичный лимфатические коллекторы. Интрапекторально в межмышечные и подключичные узлы, и транспекторально — сквозь толщу большой грудной мышцы. При блокаде основного пути оттока важное диагностическое значение имеет путь оттока в контрлатеральные подмышечные лимфоузлы, что является морфологической основой метастазирования злокачественной опухоли из первичного очага в одной МЖ в другую. Не меньшее значение имеет путь Герота, по которому лимфа может оттекать сначала через сосуды предбрюшинной клетчатки, проходя затем в сосуды средостения, откуда далее оттекает по венечной связке в печень, а также по эпигастральным лимфатическим сосудам подкожножировой клетчатки вдоль прямых мышц живота в паховые лимфоузлы.

Значение лимфатической системы молочной железы в метастазировании рака

Согласно мировой статистике в 2020 г. зарегистрировано 2,3 млн женщин с диагнозом РМЖ, при этом смертность составила 6,9 % [7]. Около 95 % случаев РМЖ наблюдается у женщин старше 40 лет [8]. Известно, что РМЖ способен к метастазированию в различные органы, чаще всего в кости, легкие, печень, мозг [9]. Существует множество работ, посвященных классическим путям оттока лимфы от МЖ и,

соответственно, классическим путям лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей МЖ. Так в монографии Г.М. Иосифова (1930) представлено описание лимфотока в разные группы лимфатических узлов с превалированием подмышечного лимфатического коллектора. Многочисленные анатомические и топографические работы, изучавшие строение МЖ, сыграли большую роль в понимании клинических аспектов лимфотока в МЖ. Например, установлено, что глубокое ареолярное сплетение анастомозирует с поверхностными кожными лимфатическими сосудами, что объясняет раннюю инфильтрацию кожных сосудов при метастазировании [10, 11]. И.И. Широкогоров (1934) пишет, что миграция опухолевых клеток может проходить по лимфатическим сосудам, идущим по ходу артерии МЖ, в большую грудную мышцу, на внутреннюю поверхность грудной клетки, в лимфатические узлы, плевру, легкие, печень.

Помимо описания типичных путей лимфогенного метастазирования следует отметить работу И.С. Белозера (1926), который описал два ряда лимфатических узлов. Первый ряд находится между межреберными мышцами и внутригрудной фасцией в области межреберных промежутков рядом с внутренней грудной артерией и веной, отдающими ветви к МЖ. Второй ряд располагается между внутригрудной фасцией и париетальной плеврой. Такое топографо-анатомическое соотношение имеет большое значение в свете метастазирования и распространения воспалительного процесса из мягких тканей грудной клетки в средостение и обратно. Клинические данные свидетельствуют о наличии такого пути распространения метастазов.

Актуальным по-прежнему остается вопрос о роли подареолярного лимфатического сплетения в процессе лимфогенного метастазирования РМЖ, поскольку является определяющим при решении вопроса о сохранении сосково-ареолярного комплекса при мастэктомии по поводу РМЖ [12, 13]. С одной стороны, имеются сведения, указывающие на существование лимфатического дренажа от паренхимы МЖ к подареолярному сплетению Саппея и к подмышечным лимфатическим узлам [1, 2, 15, 16]. С другой стороны, имеются работы, авторами которых установлено, что лимфатический дренаж в МЖ осуществляется напрямую к подмышечным лимфатическим узлам, минуя подареолярное сплетение [3, 5, 16]. Показано также, что лимфатическая система непосредственно сосково-ареолярного комплекса может формировать путь оттока лимфы в парастеральные лимфатические узлы, а конкретно — в лимфатический узел на уровне пятого межреберья в предфасциальном клетчаточном пространстве между внутригрудной фас-

цией и внутренними межреберными мышцами [15]. Далее с током лимфы метастаз может распространяться в надключичные и шейные узлы, не затрагивая подмышечной области.

Классические аспекты и редкие примеры лимфогенного метастазирования рака молочной железы

Приблизительно 70 % женщин, которые умерли от РМЖ, имели метастазы в костях [17]. Считается, что метастазирование в кости происходит преимущественно гематогенным способом [18], что также известно для метастазирования в органы центральной нервной системы [19]. Несмотря на это, тесная топографическая и функциональная связь лимфатической системы МЖ с сосудистым руслом становится морфологической основой для патоморфогенеза отдаленных метастазов, например, через парастернальный лимфатический бассейн к надключичному сторожевому лимфоузлу и далее — интрамедуллярно в позвонки шейного [20, 21], грудного [22], а также поясничного и крестцового [23] отделов позвоночного столба. Такой механизм точнее будет назвать смешанным путем метастазирования, тем не менее выявление метастатического поражения лимфатических узлов конкретной группы является ступенью терапевтической тактики.

Схожий лимфогематогенный механизм метастазирования имеет место в распространении метастазов по пути Герота в печень. В клинической практике трудно доказать, каким именно путем произошло метастазирование в печень. Множество сообщений о метастазировании в печень, как правило, затрагивает гематогенный путь, однако известны редкие сообщения с достоверными доказательствами лимфогенного распространения, полученными с помощью предоперационной визуализации [24].

Хорошо известно, что через лимфатические сосуды средостения РМЖ может метастазировать в легкие и бронхи [25]. Развитие канцероматозного лимфангита в данном случае обусловлено топографической ролью лимфатических сосудов верхнемедиального квадранта МЖ, имеющих на своем пути коллекторы в виде лимфоузлов из парастернальной, трахеобронхиальной и бронхопульмональной групп. Диагностирование этого направления метастазирования может быть затруднено в связи с возможностью поставить ложный диагноз — первичная опухоль средостения [26]. Сам факт метастаза в легкие не является редкостью, однако возможны отдаленные последствия. Раковые клетки МЖ способны выживать и оставаться в регионе метастатического распространения в неактивном состоянии. Этот феномен повлек за собой клинические случаи,

например, в виде развития позднего эндобронхиального метастаза более чем через 10 лет с момента мастэктомии [27] или в виде аденокарциномы в левой нижней доле легкого спустя 23 года после мастэктомии, что, в свою очередь, привело к левой нижней лобэктомии и лимфодиссекции средостения [28].

Наличие метастазирования в контрлатеральную МЖ и в соответствующие регионарные лимфоузлы противоположной к первичной опухоли стороны не вызывает сомнений, однако клиничко-топографический аспект некоторыми авторами рассматривается по-разному: либо как отдаленное метастазирование, либо как локально распространенная опухоль [29]. До сих пор точно не установлено о преимущественном пути метастазирования данной локализации метастаза [30], однако топографические особенности лимфооттока в области передней грудной стенки позволяют нам предполагать наличие лимфогенных метастазов. В любом случае, выделяется синхронное метастазирование контрлатеральных подмышечных узлов, то есть обнаруженное во время первичной диагностики, и метахронное метастазирование — рецидив после первичного лечения. Чаще всего первичным очагом опухоли является медиальная часть ипсилатеральной МЖ. Особенности такого метастазирования приводят к затруднению различения метастаза и вновь появившейся первичной опухоли. Синхронное метастазирование представляет сложности в плане дифференциального диагноза: рак ипсилатеральной МЖ, рак контрлатеральной МЖ, злокачественные опухоли в других дистантных органах или первичная малигнизация структур подмышечной области — вот пути диагностического поиска в таком случае [31]. Метахронное же метастазирование распространено чаще и обычно связывается с травматизацией лимфатического дренажа в области оперативного вмешательства по поводу первичной опухоли [29, 30]. Участие лимфатических путей в метастазировании РМЖ сказывается не только в поражении классических органов-мишеней. Принципы организации лимфангиоархитектоники МЖ могут послужить основой для редких клинических находок. Согласно описанным выше особенностям, лимфогенный метастаз способен распространяться по передней брюшной стенке в составе пути Герота, доходя вплоть до паховых лимфатических узлов. Однако существуют сообщения о клинических случаях метастазирования не только в ипсилатеральную паховую группу, но и в контрлатеральную, что представляет интерес [32]. В рамках топографо-анатомического обоснования лимфогенного метастазирования была показана принципиальная возможность кожного метастазирования через отводящие лимфатические со-

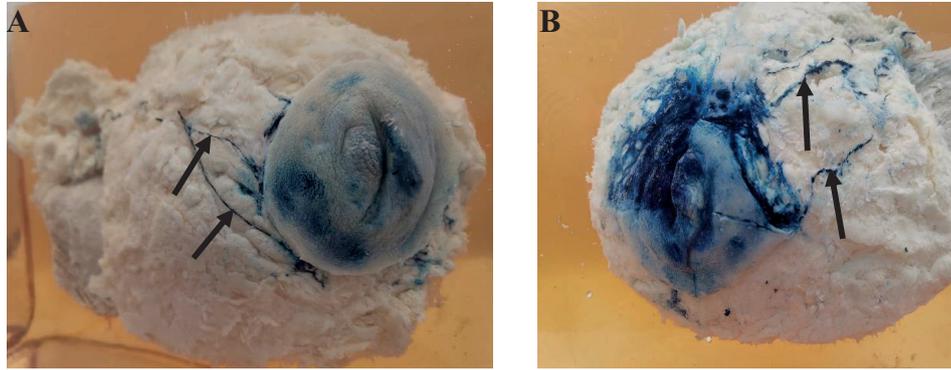


Рис. 3. А — препарат правой молочной железы с инъецированными синим красителем Эванса лимфатическими сосудами (указано стрелкой); В — препарат левой молочной железы с инъецированными синим красителем Эванса лимфатическими сосудами. На отпрепарированном участке ареолы видна густая сеть лимфатических сосудов подареолярного лимфатического сплетения и лимфатические сосуды молочной железы, подходящие к сплетению (указано стрелкой)

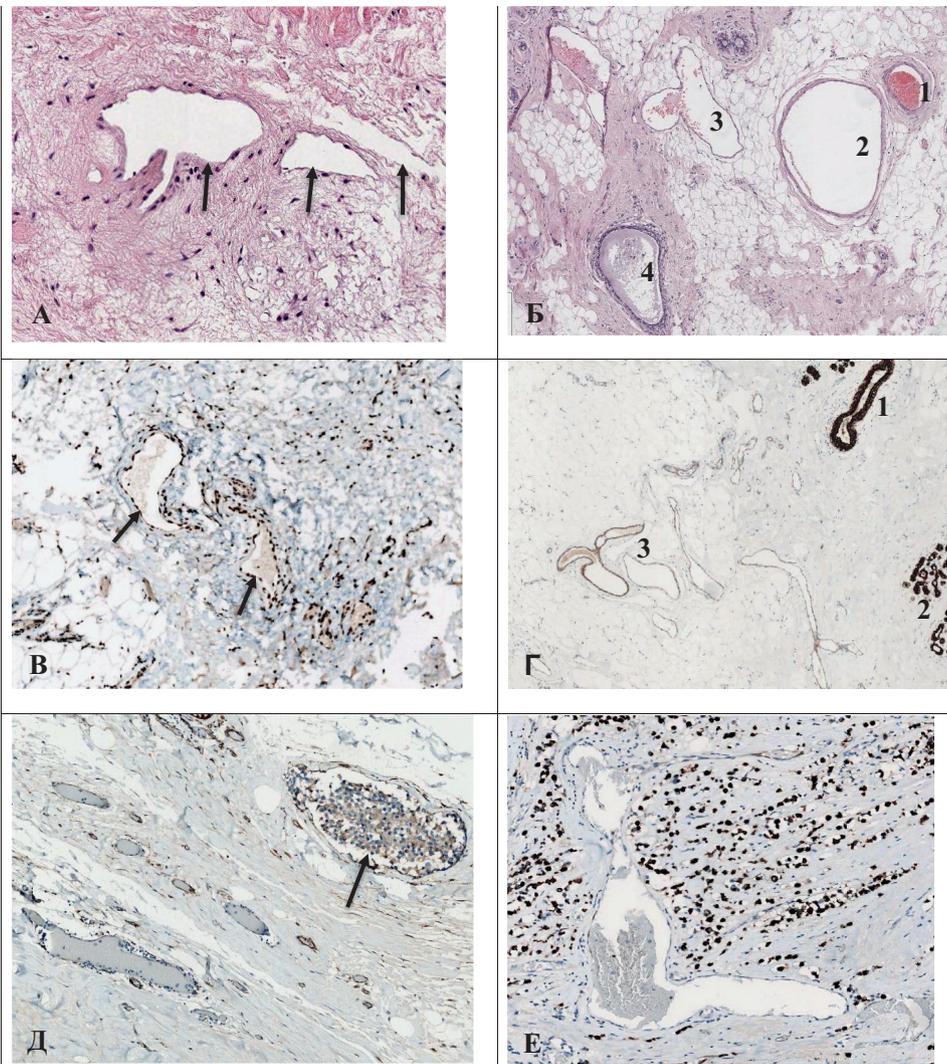


Рис. 4. Лимфангиоархитектоника молочной железы. А — лимфатические капилляры (указано стрелкой) в подареолярной зоне МЖ с раком МЖ без метастазов. Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 100; Б — кровеносные и лимфатические сосуды в междольковой соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, Ув. 70; 1 — артериола, 2 — лимфатический сосуд, 3 — лимфатический капилляр, 4 — междольковый млечный проток; В — экспрессия подопланина в эндотелии лимфатических капилляров (указано стрелкой). Иммуногистохимическое окрашивание с использованием антитела к белку подопланину (D2-40). Визуализация реакции с диаминобензидином с пероксидазой хрена в качестве хромогена, докрасивание ядер гематоксилином Майера, Ув. 100; Г — протоково-дольковая единица и сеть лимфатических капилляров в вокругдольковой соединительной ткани. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием антитела к панцитокератину (panCK AE1/AE3). Визуализация реакции с диаминобензидином с пероксидазой хрена в качестве хромогена, докрасивание ядер гематоксилином Майера, Ув. 40; 1 — млечный проток, 2 — долька молочной железы, 3 — сеть лимфатических капилляров; Д — опухолевый эмбол (указано стрелкой) в лимфатическом сосуде подареолярного сплетения. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием антитела к Е-кадгерину, Ув. 100; Е — лимфатический капилляр, сдавленный опухолью. В опухолевых клетках видна экспрессия транскрипционного фактора GATA3. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к транскрипционному фактору GATA3. Визуализация реакции с диаминобензидином с пероксидазой хрена в качестве хромогена, докрасивание ядер гематоксилином Майера, Ув. 70.

суды МЖ, связанные анастомозами с кожными лимфатическими сосудами. Интересным случаем представляется редкая форма метастазирования в кожу головы, выглядящая в виде неподвижной, твердой массы цвета кожной пигментации, но лишенной волосяного покрова, болезненной при нажатии, и диаметр 1,5–2,5 см [33].

Нами проведено исследование, чтобы выявить подареолярное сплетение Саппея, показать его связь с лимфатической системой паренхимы МЖ и процессом метастазирования при РМЖ. Исследование проводилось на архивном материале из депозитария НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. Исследован материал от 86 пациенток с верифицированным РМЖ (Неспецифицированный инвазивный (протоковый) рак/*Invasive ductal carcinoma of no special type*) тройного негативного молекулярно-биологического подтипа, полученный после радикальных мастэктомий и секторальных резекций с лимфодиссекцией. До операции пациентки не получали неoadъювантной терапии. В выборку включены опухоли, локализованные в центральных отделах МЖ на пересечении квадрантов в непосредственной близости от подареолярной области. Случаи с метастазами в подмышечные лимфатические узлы и без метастазов анализировались отдельно. Для гистологического исследования проводили забор кусочков ткани МЖ из субареолярной области. Была выполнена цветная лимфография 4-х пар МЖ, методом наливки синего красителя Эванса в лимфатические сосуды МЖ [34, 35]. Это позволило визуализировать на макроскопическом уровне сеть лимфатических сосудов подареолярного сплетения (рис. 3). На гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, в подареолярной зоне выявлялись лимфатические капилляры преимущественно щелевидной формы, расположенные в составе триад вместе с артериолой и венулой (рис. 4).

Также триады визуально определялись в соединительной ткани, окружающей млечные протоки. Для уточнения гистотопографии лимфатических капилляров проводили иммуногистохимическое исследование с помощью антител к подопланину (D2-40), специфичному для лимфатического эндотелия, и к низкомолекулярному цитокератину AE1/AE3 (panCK), который экспрессируется в эпителии протоково-дольковой единицы (ПДЕ) МЖ. При РМЖ с метастазами в подмышечных лимфатических узлах с помощью иммуногистохимического окрашивания антителами к транскрипционному фактору GATA3, положительная экспрессия которого описана при карциноме МЖ [36], были выявлены раковые эмболы в лимфатических сосудах подареолярной зоны МЖ, которые являют-

ся признаком лимфогенного метастазирования. Нередко можно было наблюдать эктазированные лимфатические капилляры, сдавленные массивом опухолевых клеток, что свидетельствует о возможности развития лимфостаза в МЖ, который может оказать влияние на процесс метастазирования.

Совокупность полученных результатов позволила комплексно оценить лимфангиоархитектонику подареолярного сплетения МЖ и показать его участие в процессе лимфогенного метастазирования в подмышечные лимфатические узлы, что дает важные сведения для диагностики и прогнозирования возможных путей метастазирования РМЖ, локализованного в центральных отделах МЖ. Высокая степень вероятности метастазирования РМЖ в подмышечные лимфатические узлы продемонстрирована также для РМЖ, локализованного в верхнем наружном квадранте [37].

Заключение

Таким образом, в настоящей работе рассмотрены исторические аспекты изучения лимфатической системы МЖ, особенности анатомии и топографии путей лимфооттока на основании данных современных исследований и некоторые вопросы лимфогенного метастазирования на примере клинических случаев РМЖ, описанных в литературе, и результатов собственного исследования. На макроскопическом и гистологическом уровнях с использованием ИГХ методов подтверждена гистотопографическая связь внутриорганного лимфатического русла МЖ и подареолярного лимфатического сплетения, выявлены признаки перикапиллярной инвазии опухолевых масс, что свидетельствует о вовлечении подареолярного лимфатического сплетения в процесс лимфогенного метастазирования при РМЖ с метастазами в подмышечных лимфатических узлах.

Результаты многочисленных клинических исследований показывают, что точная идентификация путей лимфогенного метастазирования с применением комплексных современных методов морфологического анализа определяет объем оперативного вмешательства.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Мнихович М.В., Безуглова Т.В. — концепция и дизайн исследования;

Мнихович М.В., Ширипенко И.А. — сбор и обработка материала;

Мнихович М.В., Ширипенко И.А., Ерофеева Л.М. — написание текста;

Ерофеева Л.М., Сидорова О.А., Лозина М.В., Романов А.В. — редактирование.

ЛИТЕРАТУРА

- Sappey PC. Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considérés chez l'homme et les vertébrés (In French). Paris: Adrien Delahaye. 1874;237. Available from: https://archive.org/details/BIUSante_01562/page/n7/mode/2up.
- Suami H, Pan WR, Taylor GI. Historical review of breast lymphatic studies. *Clin Anat.* 2009;22(5):531-6. doi:10.1002/ca.20812.
- Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg.* 1959;46:574-82. doi:10.1002/bjs.18004620004.
- Suami H, Pan WR, Taylor GI. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in a human cadaver. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(4):982-991. doi:10.1097/01.prs.0000277995.25009.3e.
- Suami H, Pan WR, Mann GB, et al. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(3):863-71. doi:10.1245/s10434-007-9709-9.
- Noguchi M. Axillary reverse mapping for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(3):529-35. doi:10.1007/s10549-009-0578-8.
- Сергиенко В.И., Петросян Э.А., Фраучи И.В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия: В 2-х т./ Под общ. ред. акад. Ю.М. Лопухина. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2001;(1):832. (Серия «XXI век») [Sergienko VI, Petrosyan EA, Frauchi IV. Topographic anatomy and operative surgery: In 2 vol. Ed. by acad. Lopukhin YuM. M.: GEOTAR-MED. 2001;(1):832(ill.) - (Series «XXI century») (In Russ.)].
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- Coughlin SS. Epidemiology of breast cancer in women. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance* [Internet]. 2019:9-29 [cited Aug 13, 2022]. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_2.
- Fahad Ullah M. Breast cancer: current perspectives on the disease status. breast cancer metastasis and drug resistance [Internet]. 2019:51-64 [cited Aug 13, 2022]. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_4.
- Николаев А.В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия: учебник. 3-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016:410-414 [Nikolaev AV. Topographic anatomy and operative surgery: a textbook. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media. 2016:410-14 (In Russ.)].
- Оперативная хирургия и топографическая анатомия. Под ред. 1 В.В. Кованова. — 4-е изд., дополнен. М: Медицина. 2001:130-132 [Operative surgery and topographic anatomy. Ed. by 1 Kovanov VV. M: Medicine. 2001;(4th ed., suppl.):130-132 (In Russ.)].
- Сотников А.А., Байтингер В.Ф. Клиническая анатомия сосково-ареолярного комплекса. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2006;2(17):22-27 [Sotnikov AA, Bajtinger VF. Clinical anatomy of the nipple-areolar complex. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery.* 2006;2(17):22-27 (In Russ.)]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11773654>.
- Ку克林 И.А., Лалетин В.Г., Зеленин В.Н., Манькова Т.Л., Курьянов М.Э. О возможности сохранения сосково-ареолярного комплекса при мастэктомии. «Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии». 2004;3:24-29 [Kuklin IA, Laletin VG, Zelenin VN, Mankova TL, Kuryanov ME. On the possibility of preserving the nipple-areola during mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2004;3:24-29 (In Russ.)]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20024326>.
- Клиническая анатомия сосково-ареолярного комплекса молочной железы человека: автореферат дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: код спец. 14.00.02. Минаева Ольга Леонидовна. Красноярск. 2008:21 [Minaeva OL. Clinical anatomy of the nipple-areolar complex of the human breast: abstract of cand. med. sci. diss.: special. code. 14.00.02. Krasnoyarsk. 2008:21 (In Russ.)]. Available from: 01004064878.pdf.
- Noguchi M, Inokuchi M, Zen Y. Complement of peritumoral and subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Journal of Surgical Oncology.* 2009;100(2):100-5. doi:10.1002/jso.21308.
- Tahara RK, Brewer TM, Theriault RL, et al. Bone metastasis of breast cancer. breast cancer metastasis and drug resistance. 2019:105-29. doi:10.1007/978-3-030-20301-6_7.
- Theriault RL, Theriault RL. Biology of bone metastases. *Cancer Control.* 2012;19(2):92-101. doi:10.1177/107327481201900203.
- Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol.* 2005;167(4):913-20. doi:10.1016/S0002-9440(10)61180-7.
- Ozturker C, Sivrioglu AK, Sildiroglu HO, et al. Breast cancer presenting with intramedullary cervical spinal cord metastasis. *Spine J.* 2016;16(7):e463-464. doi:10.1016/j.spinee.2016.01.018.
- Choi HC, Yoon DH, Kim SC, et al. Two separate episodes of intramedullary spinal cord metastasis in a single patient with breast cancer. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;48(2):162-5. doi:10.3340/jkns.2010.48.2.162.
- Kawamoto T, Yamashita T, Kaito S, et al. Intramedullary spinal cord metastasis from breast cancer mimicking delayed radiation myelopathy: detection with (18)F-FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging.* 2016;50(2):169-70. doi:10.1007/s13139-015-0344-2.
- Costigan DA, Winkelman MD. Intramedullary spinal cord metastasis. A clinicopathological study of 13 cases. *J Neurosurg.* 1985;62(2):227-33. doi: 10.3171/jns.1985.62.2.0227.
- Tokisawa H, Aruga T, Kumaki Y, et al. Metastasis of breast cancer to liver through direct lymphatic drainage: a case report. *J Int Med Res.* 2021;49(12):3000605211064793. doi:10.1177/03000605211064793.
- Chen H, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, et al. The epidemiology of lung metastases. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:723396. doi:10.3389/fmed.2021.723396.
- Yamashita T, Watahiki M, Asai K. Mediastinal metastasis of breast cancer mimicking a primary mediastinal tumor. *Am J Case Rep.* 2020;21:e925275. doi:10.12659/AJCR.925275.
- Çoşğun İG, Kaçan T, Erten G. Late endobronchial pulmonary metastasis in a patient with breast cancer. *Turk Thorac J.* 2018;19(2):97-9. doi:10.5152/TurkThoracJ.2017.17021.

28. Yabuuchi Y, Nakagawa T, Shimanouchi M, et al. A case of pulmonary metastasis of breast cancer 23 years after surgery accompanied with non-tuberculous mycobacterium infection. *Case Rep Oncol.* 2020;13(3):1357–63. doi:10.1159/000511072.
29. Gingerich J, Kapenhas E, Morgani J, et al. Contralateral axillary lymph node metastasis in second primary Breast cancer: Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2017;40:47–9. doi:10.1016/j.ijscr.2017.08.025.
30. Lakshmi HN, Sharma M, Puj KS, et al. Contralateral axillary metastasis in breast carcinoma: case report and review of literature. *Niger J Surg.* 2021;27(1):84–6. doi:10.4103/njs.NJS_9_20.
31. Song MW, Ki SY, Lim HS, et al. Axillary metastasis from occult breast cancer and synchronous contralateral breast cancer initially suspected to be cancer with contralateral axillary metastasis: a case report. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):418. doi:10.1186/s12905-021-01569-x.
32. Kimoto T, Kohno N, Okamoto A, et al. A case of contralateral inguinal lymph node metastases from breast cancer. *Surg Case Rep.* 2021;7(1):99. doi:10.1186/s40792-021-01181-z.
33. Liu YF, Liu LY, Xia SL, et al. An Unusual case of scalp metastasis from breast cancer. *World Neurosurg.* 2020;137:261–5. doi:10.1016/j.wneu.2020.01.230.
34. Ганцев Ш.Х., Пухов А.Г., Татунов М.А., и др. Цветная лимфография для оценки перфузии лимфатических узлов ex vivo при раке молочной железы. *Вестник ЮрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура».* 2010.6(22):59-61 [Gantsev SK, Pukhov AG, Tatinov MA, et al. Coloured lymphographies for evaluation of perfusion of lymph nodes EX VIVO in patients with breast cancer. *Bulletin of the South Ural State University Series Education health physical culture.* 2010;6(182):59–61 (In Russ.)). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14646078>.
35. Шепетько М.Н., Папок В.Е., Короткевич П.Е. Цветовая интраоперационная детекция метастатических лимфатических узлов при тиреоидном раке. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* 2014.5(11):48-53 [Shepetko MN, Papok VE, Korotkevich PE. Intraoperative color detection of lymph nodes metastases in thyroid cancer. *International Reviews: Clinical Practice and Health.* 2014.5(11):48-53 (In Russ.)). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22543294>.
36. Husni Cangara M, Miskad UA, Masadah R, et al. Gata-3 and Ki-67 expression in correlation with molecular subtypes of breast cancer. *Breast Dis.* 2021;40(S1):S27–31. doi:10.3233/BD-219004.
37. PD Beitsch, E Clifford, P Whitworth, et al. Improved lymphatic mapping technique for breast cancer. *Breast J.* 2001;7(4):219–23. doi:10.1046/j.1524-4741.2001.20120.x.

Поступила в редакцию 02.03.2023

Прошла рецензирование 10.04.2023

Принята в печать 20.04.2023

Сведения об авторах

*Мнихович Максим Валерьевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>, mnichmaxim@yandex.ru.

Ширипенко Иван Александрович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>.

Ерофеева Людмила Михайловна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2949-1432>; SC 7003634121.

Безуглова Татьяна Васильевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7792-1594>.

Сидорова Ольга Александровна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4024-2747>.

Лозина Милена Владиславовна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1102-1133>.

*Александр Вячеславович Романов, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7001-0023>, Leks.Romanov.MD@gmail.com.

*Mnikhovich Maxim Valeryevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>, email: mnichmaxim@yandex.ru.

Shiripenko Ivan Aleksandrovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5947-1523>.

Erofeeva Lyudmila Mikhailovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2949-1432>.

Bezuglova Tatyana Vasilievna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7792-1594>.

Sidorova Olga Aleksandrovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4024-2747>.

Lozina Milena Vladislavovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1102-1133>.

*Romanov Alexander Vyacheslavovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7001-0023>, email: Leks.Romanov.MD@gmail.com.