

# БИМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

8 ЖИЛД, 4 СОН

ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

ТОМ 8, НОМЕР 4

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

VOLUME 8, ISSUE 4



## Бош муҳаррир:

**Ризаев Жасур Алимжанович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор,  
Самарқанд давлат тиббиёт университети ректори  
**ORCID ID:** 0000-0001-5468-9403

## Бош муҳаррир ўринбосари:

**Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич**  
тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат тиббиёт  
университети Илмий ишлар ва инновациялар бўйича  
проректори, **ORCID ID:** 0000-0002-9309-3933

## Масъул котиб:

**Самиева Гулноза Утқуровна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент,  
Самарқанд давлат тиббиёт университети  
**ORCID ID:** 0000-0002-6142-7054

## Нашр учун масъул:

**Шаханова Шахноза Шавкатовна**  
PhD, Самарқанд давлат тиббиёт университети,  
онкология кафедраси  
**ORCID ID:** 0000-0003-0888-9150

## ТАХРИРИЯТ КЕНГАШИ:

### Арипова Тамара Уктамовна

*Иммунология ва инсон геномикаси институти директори –  
тиббиёт фанлари доктори, профессор, Ўзбекистон  
Республикаси Фанлар академияси академиги*

### Jin Young Choi

*Сеул миллий университети Стоматология мактаби оғиз ва  
юз-жағ жаррохлиги департаменти профессори, Жанубий  
Кореянинг юз-жағ ва эстетик жаррохлик ассоциацияси  
президенти*

### Абдуллаева Наргиза Нурмаатовна

*тиббиёт фанлари доктори, профессор, Самарқанд  
давлат тиббиёт университети проректори, 1-клиникаси бош  
врачи. **ORCID ID:** 0000-0002-7529-4248*

### Худоярова Дилдора Рахимовна

*тиббиёт фанлари доктори, доцент, Самарқанд давлат  
тиббиёт университети №1-сон Акушерлик ва гинекология  
кафедраси мудири  
**ORCID ID:** 0000-0001-5770-2255*

### Орипов Фирдавс Суръатович

*тиббиёт фанлари доктори, доцент, Самарқанд давлат  
тиббиёт университети Гистология, цитология ва  
эмбриология кафедраси мудири  
**ORCID ID:** 0000-0002-0615-0144*

### Мавлянов Фарход Шавкатович

*тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат тиббиёт  
университети болалар жаррохлиги кафедраси доценти  
**ORCID ID:** 0000-0003-2650-4445*

### Акбаров Миршавкат Мирлоимович

*тиббиёт фанлари доктори, В.Ваҳидов номидаги  
Республика ихтисослаштирилган жаррохлик маркази*

### Саидов Саидамир Аброрович

*тиббиёт фанлар доктори,  
Тошкент фармацевтика институти  
**ORCID ID:** 0000-0002-6616-5428*

### Бабалжанов Ойбек Абдужаббарович

*тиббиёт фанлари доктори, Тошкент педиатрия  
тиббиёт институти, Тери-таносил, болалар  
тери-таносил касалликлари ва ОИТС  
**ORCID ID:** 0000-0002-3022-916X*

### Теребаев Билим Алдамуратович

*тиббиёт фанлари номзоди, доцент, Тошкент  
педиатрия тиббиёт институти Факультет болалар  
хирургия кафедраси. **ORCID ID:** 0000-0002-5409-4327*

### Юлдашев Ботир Ахматович

*тиббиёт фанлари номзоди,  
Самарқанд давлат тиббиёт университети  
№2-сон Педиатрия, неонатология ва болалар  
касаликлари пропедевтикаси кафедраси доценти.  
**ORCID ID:** 0000-0003-2442-1523*

### Ибрагимова Малика Худайбергеновна

*тиббиёт фанлари доктори, профессор  
Тошкент давлат стоматология институти  
**ORCID ID:** 0000-0002-9235-1742*

### Рахимов Нодир Махамматкулович

*тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат  
тиббиёт университети, онкология кафедраси доценти  
**ORCID ID:** 0000-0001-5272-5503*

## Саҳифаловчи: Хуршид Мирзахмедов

### Контакт редакций журналлов. [www.tadqiqot.uz](http://www.tadqiqot.uz)

ООО Tadqiqot город Ташкент,  
улица Амира Темура пр.1, дом-2.  
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: [info@tadqiqot.uz](mailto:info@tadqiqot.uz)  
Тел: (+998-94) 404-0000

### Editorial staff of the journals of [www.tadqiqot.uz](http://www.tadqiqot.uz)

Tadqiqot LLC The city of Tashkent,  
Amir Temur Street pr.1, House 2.  
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: [info@tadqiqot.uz](mailto:info@tadqiqot.uz)  
Phone: (+998-94) 404-0000

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE BRONCHI IN EXPERIMENTAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

**15. Sabirova Sh. Dilnoza, Oripov S. Firdavs**

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE ADRENAL CORT OF RAT OFFSPRING IN ONTOGENESIS UNDER THE CONDITIONS OF INTRAUTERINE EXPOSURE TO PESTICIDES THROUGH THE MOTHER'S ORGANISM (REVIEW ARTICLE)

**16. Boboev I. Askar, Oripov S. Firdavs**

MORPHOLOGY NEAR THE BALL-BLADYING PARENCHYMA OF THE RABBIT LIVER WITH EXPERIMENTAL CALCULOSIS CHOLECYSTITIS

**17. Kurbonov R. Khurshed, Oripov S. Firdavs, Deev V. Roman**

EFFECT OF OCTACALCIUM PHOSPHATE AND ITS COMBINED FORMS ON BONE REGENERATION

#### NEUROLOGY

**18. Kamalova I. Malika, Khaidarov K. Nodirjon, Teshayev Zh. Shukhrat.**

CLINICAL FEATURES OF SOME RISK FACTORS FOR STROKE IN WOMEN

**19. Sheryigitova I. Nigina, Muzaffarova Sh. Nargiza, Khakimova Z. Sohiba.**

COGNITIVE AND ASTHENIC DISORDERS AFTER COVID-19

#### ONCOLOGY

**20. Kuliev A. Aziz, Tursunov M. Odil, Ulmasov G. Firdavs, Urazov S. Numon, Toshov T. Alizhon**

FEATURES OF DEVELOPMENT OF MECHANICAL JAUNDICE IN GASTRIC CANCER AND METHODS OF ITS ELIMINATION

**21. Polatova Sh. Jamilya, Tagaev A. Jasur**

GLOBAL STATUS OF THE PROBLEMS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MELANOMA AMONG PATIENTS WITH MELANOCYTIC LESIONS AND NEOPLASMS

**22. Rakhimov M. Nodir, Abdurakhmonov A. Jurabek, Shakhanova Sh. Shakhnoza, Sulimova G. Olga**

PATOGENESIS OF PERITONEAL ASCITES IN RECURRENT OVARIAN CANCER

**23. Djuraev D. Mirjalol, Shamuradov I. Ilxom**

THE ROLE OF ENDOSCOPIC STENTING IN ESOPHAGEAL CANCER COMPLICATED BY FISTULA

**24. Alimkhodzhayeva T. Lola, Norbekova Kh. Munira, Zievidinova S. Soniya, Mirzayeva A. Matlyuba, Khusanova J. Makhinabonu**

CLINICAL SIGNIFICANCE OF TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES IN BREAST CANCER

**25. Alimkhodzhayeva T. Lola, Norbekova Kh. Munira, Zievidinova S. Soniya, Mirzayeva A. Matlyuba, Khusanova J. Makhinabonu**

THE BASIC APPROACHES TO STUDYING THE LYMPHATIC SYSTEM IN BREAST CANCER(LITERATURE REVIEW)

**26. Rakhimov M. Nodir, Tulanov T. Begzod, Shakhanova Sh. Shakhnoza, Aslsnova M. Lobar**

PATHOGENETIC ASPECTS OF CANCER ANOREXIA

#### OPHTHALMOLOGY

**27. Kadirova M. Aziza, Khasanova A. Dildora.**

CASE FROM PRACTICE: CONGENITAL ANOMALY OF OPTIC DISC EXCAVATION. «MORNING GLORY» SYNDROME

**28. Allayarov T. Azimbek, Rizayev A. Jasur, Yusupov A. Amin, Xakimova Sh. Mavluda.**

THE STATE OF OPHTHALMOLOGICAL CARE AND ITS IMPROVEMENT IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY (LITERATURE REVIEW)




УДК:618.19-089

**ALIMKHODZHAYEVA Lola Telmanovna**  
**NORBEKOVA Munira Khamrakulovna**  
**ZIEVIDINOVA Soniya Saidalievna**  
**MIRZAYEVA Matlyuba Akbaralievna**  
Republican Specialized Scientific and Practical Medical  
Center of Oncology and Radiology  
**KHUSANOVA Makhinabonu Jamolidinovna**  
Kimyo international university in Tashkent

### THE BASIC APPROACHES TO STUDYING THE LYMPHATIC SYSTEM IN BREAST CANCER (LITERATURE REVIEW)

**For citation:** Alimkhodzhayeva T. Lola, Norbekova Kh. Munira, Zievidinova S. Soniya, Mirzayeva A. Matlyuba, Khusanova J. Makhinabonu. The basic approaches to studying the lymphatic system in breast cancer(literature review) // Journal of Biomedicine and Practice. 2023, vol. 8, issue 4, pp.

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.0000000>

#### SUMMARY

Breast cancer is one of the most important causes of premature death among women and one of the most frequently diagnosed tumors worldwide. This article aims to review new methodological studies for assessing the anatomy of the lymphatic network, as well as the molecular and physiological control of the function of the lymphatic vessels, with the aim of explaining how the lymphatic system contributes to the disease process, with a particular focus on breast cancer. New methods of lymphatic imaging and intervention, including intranodal lymphangiography, magnetic resonance lymphangiography with dynamic contrast, and lymphatic embolization, have increased knowledge of the anatomy of the lymphatic system.

**Keywords:** breast cancer, lymphatic system; lymphatic metastases, treatment with anticancer drugs, radiation therapy.

---

**АЛИМХОДЖАЕВА Лола Тельмановна**  
**НОРБЕКОВА Мунира Хамракуловна**  
**ЗИЕВЕДЕНОВА Сония Саидалоевна**  
**МИРЗАЕВА Матлюба Акбаралиевна**  
Республиканский специализированный научно-практический  
медицинский центр онкологии и радиологии  
**ХУСАНОВА Мохинабону Жамолитдиновна**  
Международный университет Кимё в Ташкенте

## ОЦЕНКА РОЛИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы является одной из наиболее важных причин преждевременной смертности среди женщин и одной из наиболее часто диагностируемых опухолей во всем мире. Данная статья направлена на обзор новых методологических исследований для оценки анатомии лимфатической сети, а также молекулярного и физиологического контроля функции лимфатических сосудов, с целью объяснить, как лимфатическая система способствует процессу развития заболевания, уделяя особое внимание раку молочной железы. Новые методы лимфатической визуализации и вмешательства, включая внутриузловую лимфангиографию, магнитно-резонансную лимфангиографию с динамическим контрастом и лимфатическую эмболизацию, расширили знания об анатомии лимфатической системы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, лимфатическая система; лимфатические метастазы, лечение противоопухолевыми препаратами, лучевая терапия.

Лимфатическая система, включая лимфатические сосуды и лимфатические узлы, играет ключевую роль как в балансе тканей и жидкости, так и в переносе иммунных клеток; и ответ. Несмотря на всю важность, грубая анатомия этой системы долгое время игнорировалась. Действительно, в отличие от сердечно-сосудистой системы, лимфатическая сеть характеризуется почти невидимыми и хрупкими сосудами, по которым транспортируется лимфа, прозрачная и бесцветная жидкость [6].

При рассмотрении исторической идентификации лимфатической системы неудивительно, что лимфатическая система была первоначально открыта случайно, поскольку анатомы столкнулись с техническими трудностями при открытии и демонстрации этой системы. В 1622 г. итальянский анатом Аселли (581-1625) показал лимфатические сосуды кишечника у сытых собак. Периферические отделы лимфатической системы полупрозрачны и содержат бесцветную жидкость (лимфу) [6,8]. Поэтому их необходимо контрастировать, чтобы отличить эти крошечные сосуды. Таким образом, в восемнадцатом веке были разработаны методы инъекций для идентификации лимфатической системы, и несколько ученых смогли описать ее общую анатомию [10].

В 1787 г. итальянский анатом Маскани опубликовал очень подробный труд о лимфатической системе *Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia* [13]. Эта система появилась также в его последующей работе *Acotomiae universae icones*, включая аксиальную область [14], но лимфатические сосуды молочной железы еще не были представлены.

Первое изображение лимфатических сосудов груди было предоставлено Саппеем (Sappey) в 1874 г., опять же с использованием подхода с инъекцией ртути [15]. Эта знаковая работа Саппея содержала такие детали, что уже давно считается безупречной и в настоящее время по-прежнему является основным источником информации о лимфатической системе как для анатомов, так и для клиницистов [16]. После Саппея румынский анатом Герота разработал контрастное вещество на основе синей масляной краски для замены инъекций токсичной ртути [17], а Пуарье и Кунео в 1902 году представили обзор лимфатического дренажа груди [18]. Однако этот новый контрастный агент продвигался только на короткое расстояние внутри лимфатических сосудов, и поэтому было необходимо применить эту технику к трупам детей или эмбрионов [17,19]. Поскольку молочные железы у детей еще не сформировались, дополнительная информация о лимфодренаже молочной железы была недоступна до тех пор, пока Суами и его коллеги не разработали новую технику инъекций, которую можно было применять у взрослых трупов и которая также позволила сделать рентгенографию в 2005 г. [20,21]. Последние анатомические изображения лимфатической системы молочной железы получены на основе методологии Суами, и в последние годы они предприняли тщательные усилия для картографирования поверхностных лимфатических



сосудов руки и груди либо с использованием инъекционных растворов на основе оксида свинца или индоцианинового зеленого [22-25].

Более подробно Суами (Suami) и др. [16] и Вай (Wai) [26] опубликовали интересные исторические статьи, посвященные описанию лимфатических сосудов молочной железы, от прошлых анатомических исследований до современных методик. Несмотря на эти исследования, анатомию и физиологию лимфатических сосудов груди необходимо пересмотреть и лучше разъяснить, чтобы получить дополнительные знания. Эта информация важна для патологов, хирургов, онкологов, фармакологов, рентгенологов и радиотерапевтов, занимающихся профилактикой и терапией рака молочной железы [27]. Неудивительно, что анатомия лимфатической системы оказывается различной и меняет свою организацию в зависимости от органа, в котором эта сеть развита. Таким образом, помимо менингеальных лимфатических путей [28], в центральной нервной системе, где классическая лимфатическая сеть не распознается, интригующий лимфатический путь был описан как альтернативная система удаления отходов [28,29].

В последнее время были разработаны новые анатомические и физиологические концепции для лучшего понимания лимфатической системы. Поскольку нормальная анатомия лимфатической системы важна для прогнозирования того, какие лимфатические узлы могут быть поражены метастазами после первичной опухоли, знание топографии может помочь в этом подходе. Эта концепция также актуальна для понимания вторичного лимфатического отека, возникающего после удаления лимфатических узлов у онкологических больных [30].

Собирающие лимфатические сосуды снабжены классическими клапанами, а недавно было обнаружено, что они также окружены специализированными лимфатическими мышечными клетками. Мышечный сегмент между двумя клапанами вызывает сокращение и ведет себя как автономный насос, обеспечивающий однонаправленное перемещение лимфы к лимфатическим узлам. Этот специализированный сегмент получил название «лимфангион». Механизмы этой лимфатической сократимости, по-видимому, зависят от различных факторов, включая оксид азота и динамику внутриклеточного кальция. После сокращения оксид азота, индуцированный ток лимфы по лимфатическим эндотелиальным клеткам, вызывает мышечную релаксацию и расширение сосудов, что позволяет заполнить лимфангионы [31-35].

Вопрос о метастазировании раковых клеток до сих пор остается предметом дискуссий. Были предложены различные модели распространения от первичной опухоли до системного кровообращения. Некоторые злокачественные клетки, по-видимому, получают доступ непосредственно к месту первичной опухоли. Поскольку опухоли имеют повышенное давление интерстициальной жидкости, это может способствовать проникновению раковых клеток через эндотелиальные клетки лимфатических капилляров. Кроме того, открытие того, что опухоли могут индуцировать ангиогенез, то есть образование новых кровеносных или лимфатических сосудов, подтвердило эту гипотезу, и для этой концепции был придуман термин «лимфоваскулярная инвазия» [36]. Было показано, что в случае рака молочной железы большинство сосудов, вовлеченных в эту инвазию, являются лимфатическими. В соответствии с этим утверждением радикальная мастэктомия для хирургического лечения рака молочной железы представляла собой наилучший подход. Также показано, что раковые клетки могут попадать в системный кровоток через сторожевой лимфатический узел, где описана преметастатическая фаза. В этом случае раковые клетки пролиферируют в этом лимфатическом узле, где они сталкиваются с различными типами сосудов, в том числе с расширенными высокоэндотелиальными венами и новообразованными кровеносными и лимфатическими капиллярами, индуцированными факторами роста эндотелия сосудов. Таким образом, раковые клетки попадают в кровоток для распространения. Скорее всего, клетки рака молочной железы попадают в системный кровоток не в первичном очаге, а главным образом через сторожевой лимфатический узел, и биопсия этого основного индикатора может повлиять на подмышечную диссекцию во время хирургического доступа к патологии. **Тем не менее, роль подмышечных лимфатических узлов в метастазировании в отдаленные органы еще предстоит выяснить [6,35-41].**

Однако раковые клетки могут также распространяться из первичного рака молочной железы через кровеносные сосуды после интенсивного неоангиогенеза (стимулируемого проангиогенными факторами роста, такими как VEGF-A), который поэтому называется гематогенным распространением. Новые ангиогенные кровеносные сосуды обычно аномальные, без перicyтов и с многочисленными fenestrations. Эти характеристики делают возможной интраваскулярную и распространение циркулирующих онкологических клеток (ЦОК) [42]. Например, легочные метастазы рака молочной железы имеют гематогенный механизм своего наиболее распространенного пути распространения [43]. Более того, при раке молочной железы количественная оценка ЦОК использовалась в качестве прогностического биомаркера для проведения лечения метастатического заболевания [44]. Гематогенное распространение раковых клеток зависит не только от микроокружения опухоли и ангиогенеза, но и от особенностей раковых клеток. Недавно Калинин Л. (Kalinkova) с коллегами продемонстрировали, что снижение метилирования в генах SNAI2 и ADAM23 связано с дедифференцировкой клеток рака молочной железы и их гематогенным распространением [45]. Наконец, недавние данные свидетельствуют о том, что скопления циркулирующих опухолевых клеток, обогащенных стромальными фибробластами, ассоциированными с раком, у пациентов с раком молочной железы увеличивают их гематогенный метастатический потенциал [46].

Метастатические поражения лимфатических узлов являются одним из наиболее важных прогностических факторов у больных раком молочной железы. Понимание механизмов, управляющих метастазированием в лимфатические узлы при раке молочной железы, из-за их клинического значения является ключевым аспектом любого будущего исследования [48]. Например, два хемокиновых рецептора, CXCR4 и CCR7, вовлечены в регуляцию метастатического процесса. Более того, лимфангиогенез в значительной степени управляется путем VEGFR-3, тирозинкиназным рецептором, экспрессируемым главным образом на лимфатическом эндотелии, при этом VEGF-C и VEGF-D являются основными регуляторами этого пути. VEGF-C и VEGF-D могут способствовать образованию внутриопухолевых лимфатических сосудов путем связывания с VEGFR-3, а также могут вызывать морфологические изменения в околоопухолевых лимфатических сосудах, которые способствуют проникновению опухолевых клеток в лимфатические сосуды. Моделирование на мышах, показало, что VEGF-C увеличивает внутриопухолевый лимфангиогенез и частоту метастазирования в лимфатические узлы. Кроме того, многочисленные исследования показывают, что повышенный уровень VEGF-C регистрируется в 30-40% случаев рака молочной железы и коррелирует с высокой частотой лимфоваскулярной инвазии, метастазированием в лимфатические узлы и более низкой выживаемостью без признаков заболевания. Идентификация лимфатических биомаркеров, включая подопланин и LYVE-1, значительно расширила область изучения лимфатического метастазирования [49-51]. Таким образом, разработка моделей, воссоздающих процесс лимфатического метастазирования на животных, имеет важное значение, а включение протеомных и геномных платформ в клинические исследования имеет основополагающее значение для обнаружения потенциально новых лимфатических биомаркеров и возможных новых терапевтических мишеней [52].

В дополнение к этим новым методам, классические техники инъекций все еще могут помочь анатомам и онкологам в понимании конкретных клинических состояний. Крайне важно определить соответствующие биомаркеры, которые могут отличить лимфатические узлы, склонные к метастазированию. Хирургическое удаление метастазов в лимфатических узлах может уменьшить распространение рака, но в то же время может ослабить системные противоопухолевые иммунные реакции и усугубить лимфатический отек. Кроме того, визуализация лимфатических сосудов молочной железы или выявление морфологических изменений лимфатической системы, указывающих на лимфедему молочной железы, имеет важное значение для качества жизни больных раком. Опять же, знание анатомии важно для наложения хирургического лимфовенулярного анастомоза с целью улучшения оттока лимфы.

## 2. Методы описания лимфатической анатомии молочной железы

После разработки своей техники лимфатических инъекций группа Суами в основном сосредоточилась на лимфедеме для своих лимфатических инъекций, и поэтому их больше всего интересовали поверхностные лимфатические узлы; Между тем, полный обзор поверхностных и глубоких лимфатических узлов и их соединений может дать еще более полное представление об анатомии лимфатической системы. Представляя свои результаты только на 2D-рентгенограммах, которые не отображают пространственные отношения между лимфатическими сосудами и окружающими анатомическими структурами, может показаться, что результаты Суами все еще можно улучшить. Выводы Суами противоречили изображениям лимфатической системы груди, представленной Саппием. Саппей показал, что субареолярное сплетение получает все лимфатические сосуды, дренирующие грудь, но Суами и его коллеги показали альтернативные схемы дренирования [22]. Недавние исследования лимфосцинтиграфии также показали, что Саппею не удалось захватить весь объем лимфатических сосудов молочной железы, поскольку иногда регистрировались альтернативные пути лимфатического оттока [53]. Здесь следует отметить, что лимфосцинтиграфия выполняется только в клинических условиях, чтобы картировать распространение опухоли на сигнальный лимфатический узел, таким образом фокусируясь только на небольшой области в непосредственной близости от опухоли. Путем введения красителя (радиоактивного красителя в случае лимфосцинтиграфии и нерадиоактивного красителя в случае лимфангиографии) вблизи опухоли можно визуализировать дренаж опухоли и идентифицировать сторожевой лимфатический узел для биопсии, т.к. он будет выделен красителем [54,55]. Обратное аксиллярное картирование — это особый вид лимфатического картирования, который может быть выполнен во время хирургического вмешательства. При обратном подмышечном картировании краситель вводится в руку, а не в ткань молочной железы, окружающую опухоль. Целью этой процедуры является отслеживание красителя до лимфатических узлов, которые дренируют плечо, чтобы определить пути дренажа руки. Эта процедура дает важную информацию для предотвращения лимфатического отека руки, который может возникнуть как побочный эффект хирургического вмешательства, если после хирургического вмешательства не остается жизнеспособного пути оттока лимфы из руки [56]. Оба метода выполняются как можно скорее, чтобы избежать ненужного воздействия радиоактивного индикатора или длительной операции, и поэтому они не подходят для картирования всей лимфатической сети в области, например, в анатомическом исследовании. Наконец, Тернер-Уорвик даже предположил, что Саппей перепутал млечный проток с лимфатическим, основываясь на инъекциях пациентам радиоактивного коллоидного золота [57].

Учитывая тот факт, что лимфатические сосуды, как известно, трудно визуализировать, изображение лимфатической системы по отношению к костям и мягким тканям в этой области имеет решающее значение для области лучевой терапии, поскольку планирование лечения выполняется на КТ пациентов, которые не показывают расположение лимфатических сосудов [61,62]. Для этой цели доступны рекомендации по разграничению лимфатических мишеней, но они основаны на сосудистой сети (которая, как было показано, находится в непосредственной близости от лимфатических сосудов [63]), а не на фактическом расположении лимфатической системы [63,64]. Таким образом, когда пространственно точные изображения лимфатической системы могут быть предоставлены вместе с анатомическими структурами, которые могут быть идентифицированы на КТ пациента, рекомендации по разграничению могут быть уточнены, а лучевая терапия может стать более точной, а это означает, что доза облучения в ткани-мишени (лимфатические узлы) могут быть максимально увеличены, а доза облучения здоровых тканей (сердца и легких) может быть сведена к минимуму, обеспечивая лучший контроль опухоли с меньшим количеством побочных эффектов [65,66]. Важно понимать, что поверхностные лимфатические сосуды не являются единственной целью лучевой терапии. При обнаружении метастазов в подмышечных лимфатических узлах основной мишенью для лечения лимфатических узлов



становится подключичный лимфатический ствол, чтобы предотвратить попадание раковых клеток в кровоток в месте впадения грудного протока в венозный угол [67]. В то время как атлас Сапшея показывает поверхностные лимфатические сосуды молочной железы, подключичный лимфатический ствол не включен [15]. Одно из немногих оригинальных изображений этого подключичного лимфатического ствола можно найти в атласе Масканы [13]. С одной стороны, более точная лучевая терапия может повысить эффективность лечения и предотвратить долгосрочные побочные эффекты, такие как болезни сердца или вторичный рак легких [68,69]. С другой стороны, если лимфатические пути от груди и руки могут быть разделены, а лимфатические пути, не связанные с грудью, могут быть сохранены, более точное лучевое лечение может также повлиять на частоту образования лимфатического отека руки.

Чтобы определить местонахождение лимфатической системы с помощью медицинской визуализации, сначала необходимо ввести контрастное вещество в лимфатическую систему. При обзоре литературы по лимфатическим инъекциям можно увидеть четкое разделение подходов к инъекциям. С одной стороны, существует антероградный инъекционный подход, который начинается с мельчайших лимфатических ветвей и следует направлению однонаправленных клапанов, находящихся внутри собирающих лимфатических сосудов. Этот метод пропагандировался в литературе, а также использовался Суами и др. [20,21,25]. Несмотря на то, что этот метод показал впечатляющие результаты на 2D-рентгенограммах, образцы оказались непригодными для медицинской визуализации, которая позволяет выполнять 3D-реконструкцию, например, КТ или МРТ. Эта деликатная техника требует индивидуальной катетеризации полупрозрачных поверхностных лимфатических сосудов в микроскопическом диапазоне, и для получения образца требуется много времени. [23].

Основываясь на недостатках подходов антероградной инъекции, другой способ лимфатической инъекции, а именно ретроградная инъекция, становится более привлекательной. Вместо того, чтобы находить все терминальные ветви лимфатических сосудов, можно было бы вместо этого канюлировать грудной проток и ввести инъекцию против тока лимфы, чтобы заполнить лимфатические сосуды от большого диаметра до малого, а не наоборот. Теоретически это может быть выполнено только с одной канюляцией, что значительно сокращает процедуру инъекции. Однако в литературе не рекомендуется использовать метод ретроградной инъекции, утверждается, что лимфатические клапаны препятствуют успешному ретроградному наполнению. Несмотря на то, что ретроградные инъекции не рекомендуются, ни один из авторов не упоминает, до какой степени ретроградная инъекция была изучена, прежде чем сделать это заявление [20, 57, 71]. Мало того, что ретроградный инъекционный подход значительно сократит время эксперимента, он также позволит провести локальную диссекцию, чтобы канюлировать грудной проток в одной точке, тем самым сохранив пространственные отношения между подключичным лимфатическим стволом (целевой лимфатической терапией для лучевой терапии) и окружающая анатомия не повреждена. В случае успеха ретроградная инъекция не только заполнит подключичный лимфатический ствол, но и покажет, как эта структура соединяется с поверхностными лимфатическими сосудами, что даст дополнительную ценную информацию об анатомии лимфатических сосудов. Таким образом, исследователи рассматривали возможность изучения методологии ретроградной инъекции, чтобы проверить, возможно ли это. Чтобы предотвратить гниение и расширить экспериментальное окно, для этой цели были выбраны забальзамированные образцы.

### 3. Молекулярные исследования лимфатической системы молочной железы

Метастазы опухоли на отдаленных участках являются основной причиной смерти от рака, и около 30% пациентов с раком молочной железы имеют метастазы в лимфатические узлы, что является одним из наиболее важных прогностических факторов при этой патологии [89]. Совсем недавно выявление специфических лимфатических маркеров вызвало «ренессанс» в области изучения лимфатического метастазирования и в определении роли лимфангиогенеза в метастатическом процессе [52]. Действительно, лимфангиогенез, проанализированный с помощью селективных лимфатических маркеров, оказался более

развитым при раке молочной железы по сравнению с нормальными тканями молочной железы. Более того, среди опухолей молочной железы те, которые метастазировали в лимфатические сосуды, показали более высокую экспрессию маркеров лимфангиогенеза по сравнению с теми, которые не были метастатическими [90].

При раке молочной железы хемокиновые рецепторы CXCR4 и CCR7 участвуют в процессе метастазирования лимфатических узлов, а экспрессия их лигандов CXCL12 и CCL21 лимфатическими эндотелиальными клетками привлекает опухолевые клетки в лимфатические сосуды [52,91]. Недавно была идентифицирована и подтверждена клеточную субпопуляцию клеток рака молочной железы с высоким уровнем экспрессии CXCL14 в положительных лимфатических узлах пациентов с раком молочной железы. Экспрессия CXCL14 была значительно выше у больных раком молочной железы с метастазами в лимфатические узлы, что позволяет предположить, что этот белок является новым прогностическим маркером лимфатических метастазов [92].

Лимфангиогенез в основном управляется VEGFR-3 с ключевой ролью эндогенных лигандов этих рецепторов, таких как VEGF-C и VEGF-D [93]. VEGF-C и VEGF-D экспрессируются в опухолевых клетках и клетках микроокружения опухоли, тогда как VEGFR-3, тирозинкиназный рецептор, экспонируется на цитоплазматических мембранах лимфатических эндотелиальных клеток. Как VEGF-C, так и VEGF-D способствуют образованию внутриопухолевых лимфатических сосудов, связывающих VEGFR-3 [94]. Внутриопухолевый лимфангиогенез, индуцированный VEGF-C, был связан с частотой метастазирования в лимфатические узлы в доклинической модели метастазирования [49]. Интересно, что повышенные уровни VEGF-C наблюдаются в 30-40% случаев рака молочной железы и, прежде всего, они связаны с инвазией лимфатических сосудов, метастазированием в лимфатические узлы и более коротким периодом безрецидивного прогрессирования [50,51].

Лимфангиогенез также может быть подходящей терапевтической мишенью для блокирования лимфатических метастазов, но в настоящее время антилимфангиогенные соединения не одобрены для клинического применения. Недавно Garda-Caballero и соавторы предложили антиангиогенный препарат AD0157, полученный из морского гриба *Parasponothyrium* sp., в качестве эффективного антилимфангиогенного соединения [95]. AD0157 сильно снижал связанный с опухолью лимфангиогенез и останавливал метастатическое распространение в лимфатические узлы, индуцируя апоптоз в лимфатических эндотелиальных клетках и уменьшая фосфорилирование VEGFR-3 [95].

VEGFR-3 является одним из наиболее часто используемых маркеров лимфатических эндотелиальных клеток в тканях рака молочной железы, но есть также другие белки, которые, как сообщается, специфичны для лимфатических сосудов, такие как подопланин, эндотелиальный рецептор гиалуроновой кислоты-1 лимфатических сосудов (LYVE-1), и родственные просперо гомеобокс-1 (PROX-1) [96,97]. В частности, подопланин является маркером, обычно используемым для исследования инвазии лимфатических сосудов клетками рака молочной железы [98].

В 2019 г. был описан еще один фактор, способствующий лимфангиогенезу и метастазированию в лимфатические узлы при раке молочной железы [100]. Лизилоксидазоподобный белок 2 (LOXL2), полученный из опухолевых клеток, исследовали с помощью иммуногистохимии в тканях пациентов с раком молочной железы. Было обнаружено, что LOXL2 связан с плотностью лимфатических сосудов. Более того, в доклинических исследованиях на мышях сверхэкспрессия LOXL2 клетками рака молочной железы значительно усиливала лимфангиогенез и метастазирование в лимфатические узлы. Следует отметить, что LOXL2 также был способен провоцировать секрецию пролимфангиогенного фактора VEGF-C фибробластами [100].

Наконец, в ряде исследований пациентов изучались различия между первичными опухолями молочной железы и их метастазами в лимфатические узлы с точки зрения статуса метилирования. Действительно, метилирование человеческого аутосомно-доминантного 5-го

гена на хромосоме 7p15 (DFNA5) увеличивает риск метастазирования в лимфатические узлы [101], тогда как гиперметилирование гена-супрессора опухоли CDH1, который кодирует трансмембранный гликопротеин E-кадгерин, увеличил метастазирование в подмышечные лимфатические узлы с худшей безрецидивной выживаемостью этих пациентов [102].

Стратегии по ограничению лимфатической дисперсии рака были в центре внимания исследований рака, в частности, после развития молекулярных исследований лимфангиогенеза. Однако не существует одобренных препаратов, подавляющих лимфангиогенез опухоли, несмотря на известные последствия метастазирования по лимфатической системе. Следовательно, срочно необходимо открытие новых антилимфангиогенных препаратов, чтобы ответить на конкретную терапевтическую потребность, которую нельзя откладывать [103]. Недавно различные группы предложили новые соединения, обладающие антилимфангиогенными и антиметастатическими свойствами. Анлотиниб, ингибитор рецепторной тирозинкиназы, ингибировал появление метастатических поражений в доклинических и клинических исследованиях за счет уменьшения лимфангиогенеза и лимфатического метастазирования, инактивируя фосфорилирование VEGFR-3 [104]. Более того, полученная из грибов молекула под названием фомакетид А продемонстрировала ингибирующее действие на лимфатические эндотелиальные клетки через VEGFR-3 [105], тогда как AD0157 показал выраженную антилимфангиогенную активность, индуцируя апоптоз в лимфатических эндотелиальных клетках и уменьшая VEGFR-3-/-2 фосфорилирование [95].

### **Выводы**

1. Рак молочной железы является основной причиной смертности от рака среди женщин. Это одно из наиболее часто диагностируемых неопластических заболеваний во всем мире, а лимфатическая система является основным путем распространения раковых клеток. Действительно, лимфатические метастазы являются одной из основных причин распространения новообразований у больных раком молочной железы, поскольку злокачественные клетки колонизируют лимфатические узлы и отдаленные органы, что приводит к ухудшению прогноза [1]. Таким образом, знание как анатомических, так и молекулярных аспектов лимфатической сети имеет основополагающее значение для понимания механизмов прогрессирования заболевания.

2. Представлены важные переменные, с которыми столкнулись в ходе предыдущих экспериментов, и ожидается, что путем нахождения идеального баланса между предложенными адаптациями текущая методология может быть оптимизирована для обеспечения полного ретроградного заполнения подключичного лимфатического ствола. Что касается будущих перспектив, путем детального изображения подключичного лимфатического ствола и его притоков по отношению ко всем окружающим анатомическим образованиям исторические анатомические атласы могут быть проверены и дополнены на основе объективных пространственных отношений, полученных из системы координат КТ (а не из рисунков), дающих обновленную клинически значимую информацию.

3. Наконец, путем картирования лимфатических потоков в большом количестве образцов можно было предсказать распространение опухоли на основе локализации первичной опухоли [106], а физиотерапевтические массажи/методы лечения лимфедемы можно было адаптировать в соответствии с лимфатическими паттернами, чтобы способствовать естественному течению лимфы.

4. В заключение, помимо открытия новых мощных антилимфангиогенных препаратов для будущих клинических условий, глубокое исследование лимфатической сети молочной железы и лимфатических молекулярных механизмов будет иметь важное значение для поддержки любых будущих разработок в области лечения рака молочной железы.

## REFERENCES / СНОСКИ / ИҚТИБОСЛАР:

1. Lukasiewicz, S.; Czezelewski, M.; Forma, A.; Baj, J.; Sitarz, R.; Stanislawek, A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers* 2021,13, 4287. [CrossRef] [PubMed]
2. Coughlin, S.S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019,1152, 9-29. [PubMed]
3. Solanki, M.; Visscher, D. Pathology of breast cancer in the last half century. *Hum. Pathol.* 2020, 95,137-148. [CrossRef] [PubMed]
4. Ekmektzoglou, K.A.; Xanthos, T.; German, V.; Zografos, G.C. Breast cancer: From the earliest times through to the end of the 20th century. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009,145, 3-8. [CrossRef]
5. Budh, D.P.; Sapra, A. *Cancer Breast Screening*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021.
6. Padera, T.P.; Meijer, E.F.; Munn, L.L. The Lymphatic System in Disease Processes and Cancer Progression. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2016,18,125-158. [CrossRef]
7. Aselli, G. *De Lactibus Sive Lacteis Venis, Quarto Vasorum Mesaraicorum Genere Novo Invento Dissertatio Qua Sententiae Anatomicae Multae, Vel Perperam Receptae Convelluntur, Vel Parum Perceptae Illustrantur*; Apud Jo. Baptistam Bidellium: Milan, Italy, 1627.
8. Santambrogio, L. The Lymphatic Fluid. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 2018, 337,111-133.
9. Natale, G.; Bocci, G.; Ribatti, D. Scholars and scientists in the history of the lymphatic system. *J. Anat.* 2017, 231, 417-429. [CrossRef] [PubMed]
10. Irschick, R.; Siemon, C.; Brenner, E. The history of anatomical research of lymphatics—From the ancient times to the end of the European Renaissance. *Ann. Anat.* 2019, 223, 49-69. [CrossRef]
11. Nuck, A. *Adenographia Curiosa et Uteri Foeminei Anatome Nova*; Apud Jord. Luchtmans: Ludgduni, Batavorum, 1696.
12. Cruickshank, W.C. *The Anatomy of the Absorbing Vessels of the Human Body*; G. Nicol: London, UK, 1786.
13. Mascagni, P. *Vasorum Lymphaticorum Corporis Humani Historia et Ichnographia*; Pazzini Carli: Siena, Italy, 1787.
14. Mascagni, P. *Anatomiae Universae Icones*; Presso Nicola Capurro: Pisa, Italy, 1823-1831.
15. Sappey, P.C. *Anatomie, Physiologie, Pathologie des Vaisseaux Lymphatiques*; Adrien Delahaye: Paris, France, 1874.
16. Suami, H.; Pan, W.R.; Taylor, G.I. Historical review of breast lymphatic studies. *Clin. Anat.* 2009, 22, 531-536. [CrossRef]
17. Gerota, D. Zur Technik der Lymphgefassinjektion. Eine neue Injektionsmasse fur Lymphgefasse. *Polychrome Injektion. Anat. Anzeiger.* 1896,12, 216-224.
18. Poirier, P.; Cuneo, B. Les lymphatiques. In *Traite D'Anatomie Humaine*; Poirier, P., Charpy, A., Eds.; Libraires De L'Academie De Medecine: Paris, France, 1902.
19. Bartels, P. Das lymphgefasssystem. In *Handbuch der Anatomie des Menschen*; Bardeleben, K., Ed.; G. Fisher: Jena, Germany, 1909; Volume 4.
20. Suami, H.; Taylor, G.I.; Pan, W.R. A new radiographic cadaver injection technique for investigating the lymphatic system. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005,115, 2007-2013. [CrossRef]
21. Suami, H.; Taylor, G.I.; O'Neill, J.; Pan, W.R. Refinements of the radiographic cadaver injection technique for investigating minute lymphatic vessels. *Plast. Reconstr. Surg.* 2007,120, 61-67. [CrossRef] [PubMed]
22. Suami, H.; Pan, W.R.; Mann, G.B.; Taylor, G.I. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: A human cadaver study. *Ann. Surg. Oncol.* 2008,15, 863-871. [CrossRef] [PubMed]



23. Suami, H.; O'Neill, J.K.; Pan, W.R.; Taylor, G.I. Superficial lymphatic system of the upper torso: Preliminary radiographic results in human cadavers. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008,121,1231-1239. [CrossRef]
24. Heydon-White, A.; Suami, H.; Boyages, J.; Koelmeyer, L.; Peebles, K.C. Assessing breast lymphoedema following breast cancer treatment using indocyanine green lymphography. *Breast Cancer Res. Treat.* 2020,181, 635-644. [CrossRef] [PubMed]
25. Shinaoka, A.; Koshimune, S.; Yamada, K.; Kumagishi, K.; Suami, H.; Kimata, Y.; Ohtsuka, A. A Fresh Cadaver Study on Indocyanine Green Fluorescence Lymphography: A New Whole-Body Imaging Technique for Investigating the Superficial Lymphatics. *Plast. Reconstr. Surg.* 2018,141,1161-1164. [CrossRef] [PubMed]
26. Wai, C.J. Axillary anatomy and history. *Curr. Probl. Cancer.* 2012, 36, 234-244. [CrossRef]
27. Natale, G.; Bocci, G. Cardiovascular and Central Nervous System Toxicity by Anticancer Drugs in Breast Cancer Patients. In *Brain and Heart Dynamics*; Govoni, S., Politi, P., Vanoli, E., Eds.; Springer Nature: Cham, Switzerland, 2020; pp. 1-25.
28. Louveau, A.; Plog, B.A.; Antila, S.; Alitalo, K.; Nedergaard, M.; Kipnis, J. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *J. Clin. Investig.* 2017,127, 3210-3219. [CrossRef]
29. Natale, G.; Limanaqi, F.; Busceti, C.L.; Mastroiacovo, F.; Nicoletti, F.; Puglisi-Allegra, S.; Fornai, F. Glymphatic System as a Gateway to Connect Neurodegeneration from Periphery to CNS. *Front. Neurosci.* 2021,15, 639140. [CrossRef]
30. Suami, H.; Scaglioni, M.F. Anatomy of the Lymphatic System and the Lymphosome Concept with Reference to Lymphedema. *Semin. Plast. Surg.* 2018, 32,5-11.
31. Gashev, A.A.; Davis, M.J.; Zawieja, D.C. Inhibition of the active lymph pump by flow in rat mesenteric lymphatics and thoracic duct. *J. Physiol.* 2002, 540,1023-1037. [CrossRef]
32. Zawieja, D.C. Contractile physiology of lymphatics. *Lymphat. Res. Biol.* 2009, 7, 87-96. [CrossRef]
33. Kunert, C.; Baish, J.W.; Liao, S.; Padera, T.P.; Munn, L.L. Mechanobiological oscillators control lymph flow. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015,112,10938-10943. [CrossRef]
34. Scallan, J.P.; Zawieja, S.D.; Castorena-Gonzalez, J.A.; Davis, M.J. Lymphatic pumping: Mechanics, mechanisms and malfunction. *J. Physiol.* 2016, 594, 5749-5768. [CrossRef]
35. Zhou, H.; Lei, P.J.; Padera, T.P. Progression of Metastasis through Lymphatic System. *Cells* 2021,10, 627. [CrossRef]
36. Alimkhodzhaeva L.T.; Yusupova N.B.; Khodzhaev A.V.; Nigmanova N.A.; Makhmudova N.E.; Zakirova L.T.; Shamansurova N.S.; Kasymov D.A.; Khalimov Zh.Zh. Aspects of diagnosis, treatment and prognosis in metastatic breast cancer. *Clinical and experimental oncology. Association of Oncologists of Uzbekistan.* 2020,1,17-23. (In Russian)
37. Natale, G.; Bocci, G. Tumor Dormancy, Angiogenesis and Metronomic Chemotherapy. In *Tumor Dormancy and Recurrence*; Series: Cancer Drug Discovery and Development; Wang, Y., Crea, F., Eds.; Umana Press: New York, NY, USA, 2017; pp. 31-49.
38. Natale, G.; Bocci, G.; Lenzi, P. Looking for the Word "Angiogenesis" in the History of Health Sciences: From Ancient Times to the First Decades of the Twentieth Century. *World. J. Surg.* 2017, 41,1625-1634. [CrossRef] [PubMed]
39. Natale, G.; Bocci, G. Does metronomic chemotherapy induce tumor angiogenic dormancy? A review of available preclinical and clinical data. *Cancer Lett.* 2018, 432, 28-37. [CrossRef] [PubMed]
40. Ullah, I.; Karthik, G.M.; Alkods, A.; Kjallquist, U.; Stalhammar, G.; Lovrot, J.; Martinez, N.F.; Lagergren, J.; Hautaniemi, S.; Hartman, J.; et al. Evolutionary history of metastatic breast cancer reveals minimal seeding from axillary lymph nodes. *J. Clin. Investig.* 2018,128,1355-1370. [CrossRef]
41. Ismagilov A.Kh., Asnina N.G., Moshurov I.P., Azarov G.A. Prediction of metastatic lesions of regional lymph nodes in patients with breast cancer. *Tumors of the female reproductive system.* 2017.13(2), 13-19. (In Russian)



42. Lee, E.; Pandey, N.B.; Popel, A.S. Crosstalk between cancer cells and blood endothelial and lymphatic endothelial cells in tumour and organ microenvironment. *Expert Rev. Mol. Med.* 2015,17, e3. [CrossRef]
43. Gerull, W.D.; Puri, V.; Kozower, B.D. The epidemiology and biology of pulmonary metastases. *J. Thorac. Dis.* 2021,13, 2585-2589. [CrossRef]
44. Castle, J.; Shaker, H.; Morris, K.; Tugwood, J.D.; Kirwan, C.C. The significance of circulating tumour cells in breast cancer: A review. *Breast* 2014, 23, 552-560. [CrossRef] [PubMed]
45. Kalinkova, L.; Zmetakova, I.; Smolkova, B.; Minarik, G.; Sedlackova, T.; Horvathova Kajabova, V.; Cierna, Z.; Mego, M.; Fridrichova, I. Decreased methylation in the SNAI2 and ADAM23 genes associated with de-differentiation and haematogenous dissemination in breast cancers. *BMC Cancer* 2018,18, 875. [CrossRef]
46. Sharma, U.; Medina-Saenz, K.; Miller, P.C.; Troness, B.; Spartz, A.; Sandoval-Leon, A.; Parke, D.N.; Seagroves, T.N.; Lippman, M.E.; El-Ashry, D. Heterotypic clustering of circulating tumor cells and circulating cancer-associated fibroblasts facilitates breast cancer metastasis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021,189, 63-80. [CrossRef] [PubMed]
47. Fujita, T.; Miura, H.; Seino, H.; Ono, S.; Nishi, T.; Nishimura, A.; Hakamada, K.; Aoki, M. Anatomical classification of breast sentinel lymph nodes using computed tomography-lymphography. *Anat. Sci. Int.* 2018, 93, 487-494. [CrossRef] [PubMed]
48. Zhang, S.; Yi, S.; Zhang, D.; Gong, M.; Cai, Y.; Zou, L. Intratumoral and peritumoral lymphatic vessel density both correlate with lymph node metastasis in breast cancer. *Sci. Rep.* 2017, 7, 40364. [CrossRef] [PubMed]
49. Skobe, M.; Hawighorst, T.; Jackson, D.G.; Prevo, R.; Janes, L.; Velasco, P.; Riccardi, L.; Alitalo, K.; Claffey, K.; Detmar, M. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat. Med.* 2001, 7,192-198. [CrossRef]
50. Mohammed, R.A.A.; Green, A.; El-Shikh, S.; Paish, E.C.; Ellis, I.O.; Martin, S.G. 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, 96,1092-1100. [CrossRef]
51. Gu, Y.; Qi, X.; Guo, S. Lymphangiogenesis induced by VEGF-C and VEGF-D promotes metastasis and a poor outcome in breast carcinoma: A retrospective study of 61 cases. *Clin. Exp. Metastasis* 2008, 25, 717-725. [CrossRef] [PubMed]
52. Alimkhodjaeva L. T., Narzieva D. F., Zakirova L. T., Khodjaev A. V., Nigmanova N. A., Norbekova M. Kh., Zakhirova N. N., Yusupova N. B., Mirzaeva N. T. Diagnostic Significance of Molecular Genetic Markers in the Prognosis of the Breast Cancer Clinical Course. *American Journal of Medicine and Medical Sciences.* 2019, 9(9), 325-328. doi:10.5923/j.ajmms.20190909.03
53. Alimkhodzhaeva, L. T., Zikiryakhodzhaev, A. D. Features of cellular, humoral and activation markers of the immune system, as well as biophysical parameters of the surface membranes of peripheral blood lymphocytes in patients with breast cancer. *Tumors of the female reproductive system.* 2010;(1):17-23. (in Russian)
54. Guo, J.; Yang, H.; Wang, S.; Cao, Y.; Liu, M.; Xie, F.; Liu, P.; Zhou, B.; Tong, F.; Cheng, L.; et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green, blue dye, and their combination in breast cancer patients: A prospective cohort study. *World J. Surg. Oncol.* 2017,15,196. [CrossRef] [PubMed]
55. Ballardini, B.; Santoro, L.; Sangalli, C.; Gentilini, O.; Renne, G.; Lissidini, G.; Pagani, G.M.; Toesca, A.; Blundo, C.; del Castillo, A.; et al. The indocyanine green method is equivalent to the (9)(9)mTc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: A concordance and validation study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2013, 39,1332-1336. [CrossRef] [PubMed]
56. Chang, D.W.; Masia, J.; Garza, R., 3rd; Skoracki, R.; Neligan, P.C. Lymphedema: Surgical and Medical Therapy. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016,138, 209s-218s. [CrossRef]
57. Turner-Warwick, R.T. The lymphatics of the breast. *Br. J. Surg.* 1959, 46, 574-582. [CrossRef]

58. Cloquet, J. Manuel D'Anatomie Descriptive du Corps Humain, Representee en Planches Litographiees; Chez Bechet Jeune: Paris, France, 1825.
59. The Lymphatic System, Considered in Relation to Its Anatomy, Physiology, and Pathology. Br. Foreign Med. Rev. 1837, 4, 325-349.
60. Stouthandel, M.E.J.; Veldeman, L.; Van Hoof, T. Call for a Multidisciplinary Effort to Map the Lymphatic System with Advanced Medical Imaging Techniques: A Review of the Literature and Suggestions for Future Anatomical Research. *Anat. Rec.* 2019, 302, 1681-1695. [CrossRef]
61. Martinez-Monge, R.; Fernandes, P.S.; Gupta, N.; Gahbauer, R. Cross-sectional nodal atlas: A tool for the definition of clinical target volumes in three-dimensional radiation therapy planning. *Radiology* 1999, 211, 815-828. [CrossRef]
62. Madu, C.N.; Quint, D.J.; Normolle, D.P.; Marsh, R.B.; Wang, E.Y.; Pierce, L.J. Definition of the supraclavicular and infraclavicular nodes: Implications for three-dimensional CT-based conformal radiation therapy. *Radiology* 2001, 221, 333-339. [CrossRef]
63. Verhoeven, K.; Weltens, C.; Remouchamps, V.; Mahjoubi, K.; Veldeman, L.; Lengele, B.; Hortobagyi, E.; Kirkove, C. Vessel based delineation guidelines for the elective lymph node regions in breast cancer radiation therapy—PROCAB guidelines. *Radiother. Oncol.* 2015, 114, 11-16. [CrossRef]
64. Offersen, B.V.; Boersma, L.J.; Kirkove, C.; Hol, S.; Aznar, M.C.; Biete Sola, A.; Kirova, Y.M.; Pignol, J.P.; Remouchamps, V.; Verhoeven, K.; et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early-stage breast cancer. *Radiother. Oncol.* 2015, 114, 3-10. [CrossRef] [PubMed]
65. Budach, W.; Kammers, K.; Boelke, E.; Matuschek, C. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer—A meta-analysis of randomized trials. *Radiat. Oncol.* 2013, 8, 267. [CrossRef]
66. Poortmans, P.M.; Weltens, C.; Fortpied, C.; Kirkove, C.; Peignaux-Casasnovas, K.; Budach, V.; van der Leij, F.; Vonk, E.; Weidner, N.; Rivera, S.; et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020, 21, 1602-1610. [CrossRef]
67. Ozcan, L.C.; Giuliano, A.E. Is Axillary Lymph Node Dissection Necessary After a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy? *Adv. Surg.* 2017, 51, 165-178. [CrossRef]
68. Darby, S.C.; Ewertz, M.; McGale, P.; Bennet, A.M.; Blom-Goldman, U.; Brannum, D.; Correa, C.; Cutter, D.; Gagliardi, G.; Gigante, B.; et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 987-998. [CrossRef] [PubMed]
69. Grantzau, T.; Thomsen, M.S.; V\*th, M.; Overgaard, J. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother. Oncol.* 2014, 111, 366-373. [CrossRef] [PubMed]
70. Pan, W.R. A novel approach to slow down putrefaction of unembalmed cadaveric tissue during lymphatic dissection: A preliminary study. *Lymphat. Res. Biol.* 2009, 7, 17-20. [CrossRef]
71. Dobson, J.; Tompsett, D.H. Museum specimens of the main superficial and deep lymphatics of the leg in man. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1968, 43, 111-117. [PubMed]
72. Stouthandel, M.E.J.; Veldeman, L.; Achten, E.; Van Hoof, T. The use of Thiel embalmed human cadavers for retrograde injection and visualization of the lymphatic system. *Anat. Rec.* 2020, 303, 2392-2401. [CrossRef]
73. Augur, A.M.R.; Dalley, A.F.; Grant, J.C.B. *Grant's Atlas of Anatomy*, 11th ed.; Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2005.
74. Netter, F.H. *Netter's Atlas of Human Anatomy*, 5th ed.; Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2011.
75. Putz, R.; Pabst, R. *Sobotta Atlas of Human Anatomy: Head, Neck, Upper Limb, Thorax, Abdomen, Pelvis, Lower Limb*, 14th ed.; Elsevier GmbH: Munich, Germany, 2009.

76. Standring, S. Cardiovascular topography of lymph nodes and vessels. In *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*; Ellis, H., Ed.; Churchill Livingstone: Edinburgh, UK, 2004.
77. Stouthandel, M.E.J.; Debbaut, C.; Deviche, J.; Truyens, B.; Veldeman, L.; Van Hoof, T. Using the venous angle as a pressure reservoir to retrogradely fill the subclavian lymphatic trunk with contrast agent for lymphatic mapping. *Ann. Anat.* 2020, 232, 151562. [CrossRef] [PubMed]
78. Peeters, G.; Debbaut, C.; Laleman, W.; Monbaliu, D.; Vander Elst, I.; Detrez, J.R.; Vandecasteele, T.; De Schryver, T.; Van Hoorebeke, L.; Favere, K.; et al. A multilevel framework to reconstruct anatomical 3D models of the hepatic vasculature in rat livers. *J. Anat.* 2017, 230, 471-483. [CrossRef] [PubMed]
79. Cornillie, P.; Casteleyn, C.; von Horst, C.; Henry, R. Corrosion casting in anatomy: Visualizing the architecture of hollow structures and surface details. *Anat. Histol. Embryol.* 2019, 48, 591-604. [CrossRef]
80. Thiel, W. The preservation of the whole corpse with natural color. *Ann. Anat.* 1992, 174, 185-195. [CrossRef]
81. Ruiz-Tovar, J.; Prieto-Nieto, I.; Garda-Olmo, D.; Clasca, F.; Enriquez, P.; Villalonga, R.; Zubiaga, L. Training Courses in Laparoscopic Bariatric Surgery on Cadaver Thiel: Results of a Satisfaction Survey on Students and Professors. *Obes. Surg.* 2019, 29, 3465-3470. [CrossRef]
82. Charbonney, E.; Delisle, S.; Savary, D.; Bronchti, G.; Rigollot, M.; Drouet, A.; Badat, B.; Ouellet, P.; Gosselin, P.; Mercat, A.; et al. A new physiological model for studying the effect of chest compression and ventilation during cardiopulmonary resuscitation: The Thiel cadaver. *Resuscitation* 2018, 125, 135-142. [CrossRef] [PubMed]
83. De Crop, A.; Bacher, K.; Van Hoof, T.; Smeets, P.V.; Smet, B.S.; Vergauwen, M.; Kiendys, U.; Duyck, P.; Verstraete, K.; D'Herde, K.; et al. Correlation of contrast-detail analysis and clinical image quality assessment in chest radiography with a human cadaver study. *Radiology* 2012, 262, 298-304. [CrossRef]
84. Beger, O.; Karagul, M.I.; Kog, T.; Kayan, G.; Cengiz, A.; Yilmaz, S.N.; Olgunus, Z.K. Effects of different cadaver preservation methods on muscles and tendons: A morphometric, biomechanical and histological study. *Anat. Sci. Int.* 2020, 95, 174-189. [CrossRef]
85. Stouthandel, M.E.J.; Vanhove, C.; Devriendt, W.; De Bock, S.; Debbaut, C.; Vangestel, C.; Van Hoof, T. Biomechanical comparison of Thiel embalmed and fresh frozen nerve tissue. *Anat. Sci. Int.* 2020, 95, 399-407. [CrossRef]
86. Anderson, S.D. Practical light embalming technique for use in the surgical fresh tissue dissection laboratory. *Clin. Anat.* 2006, 19, 8-11. [CrossRef]
87. Kingston, M.J.; Perriman, D.M.; Neeman, T.; Smith, P.N.; Webb, A.L. Contrast agent comparison for three-dimensional micro-CT angiography: A cadaveric study. *Contrast Media Mol. Imaging* 2016, 11, 319-324. [CrossRef]
88. Stouthandel, M.E.J.; Pullens, P.; Bogaert, S.; Schoepen, M.; Vangestel, C.; Achten, E.; Veldeman, L.; Van Hoof, T. The application of frozen Thiel-embalmed specimens for radiotherapy delineation guideline development: A method to create accurate MRI-enhanced CT datasets. *Strahlenther. Onkol.* 2021. submitted.
89. Alimkhodzhaeva L.T., Zikiryakhodzhaev A.D. Features of cellular, humoral and activation markers of the immune system, as well as biophysical parameters of the surface membranes of peripheral blood lymphocytes in patients with breast cancer. Tumors of the female reproductive system. Limited Liability Company "Publishing House "ABV-press". 2010, 1, 17-23. (In Russian).
90. Cunnick, G.H.; Jiang, W.G.; Douglas-Jones, T.; Watkins, G.; Gomez, K.F.; Morgan, M.J.; Subramanian, A.; Mokbel, K.; Mansel, R.E. Lymphangiogenesis and lymph node metastasis in breast cancer. *Mol. Cancer.* 2008, 7, 23. [CrossRef]
91. Shields, J.D.; Fleury, M.E.; Yong, C.; Tomei, A.A.; Randolph, G.J.; Swartz, M.A. Autologous chemotaxis as a mechanism of tumor cell homing to lymphatics via interstitial flow and autocrine CCR7 signaling. *Cancer Cell.* 2007, 11, 526-538. [CrossRef]

92. Xu, K.; Zhang, W.; Wang, C.; Hu, L.; Wang, R.; Wang, C.; Tang, L.; Zhou, G.; Zou, B.; Xie, H.; et al. Integrative analyses of scRNA-seq and scATAC-seq reveal CXCL14 as a key regulator of lymph node metastasis in breast cancer. *Hum. Mol. Genet.* 2021,30,370-380. [CrossRef] [PubMed]
93. Secker, G.A.; Harvey, N.L. Regulation of VEGFR Signalling in Lymphatic Vascular Development and Disease: An Update. *Int. J. Mol. Sci.* 2021,22, 7760. [CrossRef]
94. Zhang, Y.; Ulvmar, M.H.; Stanczuk, L.; Martinez-Corral, I.; Frye, M.; Alitalo, K.; Makinen, T. Heterogeneity in VEGFR3 levels drives lymphatic vessel hyperplasia through cell-autonomous and non-cell-autonomous mechanisms. *Nat. Commun.* 2018, 9,1296. [CrossRef] [PubMed]
95. Garda-Caballero, M.; Paupert, J.; Blacher, S.; Van de Velde, M.; Quesada, A.R.; Medina, M.A.; Noel, A. Targeting VEGFR-3/- 2 signaling pathways with AD0157: A potential strategy against tumor-associated lymphangiogenesis and lymphatic metastases. *J. Hematol. Oncol.* 2017,10,122. [CrossRef] [PubMed]
96. Kong, L.L.; Yang, N.Z.; Shi, L.H.; Zhao, G.H.; Zhou, W.; Ding, Q.; Wang, M.H.; Zhang, Y.S. The optimum marker for the detection of lymphatic vessels. *Mol. Clin. Oncol.* 2017, 7, 515-520. [CrossRef]
97. Lokmic, Z. Utilizing lymphatic cell markers to visualize human lymphatic abnormalities. *J. Biophotonics* 2018,11, e201700117. [CrossRef]
98. Kahn, H.J.; Marks, A. A new monoclonal antibody, D2-40, for detection of lymphatic invasion in primary tumors. *Lab. Investig.* 2002, 82,1255-1257. [CrossRef] [PubMed]
99. Hou, Q.; Chen, S.; An, Q.; Li, B.; Fu, Y.; Luo, Y. Extracellular Hsp90a Promotes Tumor Lymphangiogenesis and Lymph Node Metastasis in Breast Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 7747. [CrossRef] [PubMed]
100. Shakhanova Sh. Shakhnoza, Rakhimov M. Nodir. Aspects of sarcopenia syndrome in oncological practice: diagnosis and treatment (literature review) // *Journal of Biomedicine and Practice.* 2023, vol. 8, issue 3, pp. 406-417
101. Maksudov Dilshod D., Musurmanov Fazliddin I. et al. "Development of a Comprehensive Programme for the Comprehensive Treatment of Patients with Maxillofacial Phlegmon with Viral Hepatitis B." *JournalNX*, vol. 7, no. 02, 2021, pp. 191-198.
102. Rakhimov M. Nodir, Khudayberdiyeva A. Shohista, Oripova R. Mehriniso, Shakhanova Sh. Shakhnoza. Practical recommendations for Nutritional support for cervical cancer // *Journal of Biomedicine and Practice.* 2023, vol. 8, issue 2, pp.224-230
103. Wang, C.; Xu, S.; Tian, Y.; Ju, A.; Hou, Q.; Liu, J.; Fu, Y.; Luo, Y. Lysyl Oxidase-Like Protein 2 Promotes Tumor Lymphangiogenesis and Lymph Node Metastasis in Breast Cancer. *Neoplasia* 2019, 21, 413-427. [CrossRef]
104. Kim, M.S.; Lebron, C.; Nagpal, J.K.; Chae, Y.K.; Chang, X.; Huang, Y.; Chuang, T.; Yamashita, K.; Trink, B.; Ratovitski, E.A.; et al. Methylation of the DFNA5 increases risk of lymph node metastasis in human breast cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008, 370, 38-43. [CrossRef]
105. Jung, S.P.; Kim, S.; Nam, S.J.; Kim, I.; Bae, J.W. The role of the CDH1 promoter hypermethylation in the axillary lymph node metastasis and prognosis. *J. Breast Cancer* 2013,16,16-22. [CrossRef] [PubMed]
106. Jones, D. Parallels of Resistance between Angiogenesis and Lymphangiogenesis Inhibition in Cancer Therapy. *Cells* 2020, 9, 762. [CrossRef]
107. Qin, T.; Liu, Z.; Wang, J.; Xia, J.; Liu, S.; Jia, Y.; Liu, H.; Li, K. Anlotinib suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in lung adenocarcinoma through a process potentially involving VEGFR-3 signaling. *Cancer Biol. Med.* 2020,17, 753-767. [CrossRef]
108. Tai, H.C.; Lee, T.H.; Tang, C.H.; Chen, L.P.; Chen, W.C.; Lee, M.S.; Chen, P.C.; Lin, C.Y.; Chi, C.W.; Chen, Y.J.; et al. Phomaketide A Inhibits Lymphangiogenesis in Human Lymphatic Endothelial Cells. *Mar. Drugs* 2019,17, 215. [CrossRef]

109. Blumgart, E.I.; Uren, R.F.; Nielsen, P.M.; Nash, M.P.; Reynolds, H.M. Predicting lymphatic drainage patterns and primary tumour location in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011,130, 699-705. [CrossRef]