

НОВОЕ К ТЕОРИИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА И ПОДХОДАМ К ЕГО ЛЕЧЕНИЮ

Ш.Х. Ганцев

**ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра хирургии и онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО**

Ганцев Шамиль Ханафиевич, зав. кафедрой
хирургии и онкологии с курсами ИПО Башкирского
Государственного медицинского университета,
директор клиники онкологии, д-р мед. наук,
профессор, член-кор. АН РБ, Заслуженный деятель науки РФ,
450075, Республика Башкортостан, г.Уфа, пр. Октября, 73/1,
тел. 8 (347) 248-40-58,
e-mail: prfg@mail.ru

В статье представлены новые данные, которые касаются процесса метастазирования рака. На основании многочисленных исследований операционного материала, включающих первичную опухоль, лимфатические коллекторы с лимфатическими узлами, лимфу и др., выявлен феномен неоплимогенеза и особенности метастазирования при раке (на модели рака молочной железы). Так установлено, что при блоке сторожевого лимфатического узла метастазами рака происходит исчезновение клапанов приносящих лимфатических сосудов, что ведет к многозональной диссеминации раковых клеток. Введены понятия метастазирования по «большому» и «малому» кругу. В заключение автором сформулированы лечебные подходы исходя из этапа развития опухоли и метастазирования.

Ключевые слова: рак, этапы метастазирования, теория, лечение.

NEW IN METASTASIS PROCESSING THEORY AND IN CANCER TREATMENT APPROACHS

Sh.Kh. Gantsev

**State Educational Institution Bashkir State University of Medicine
Surgery and Oncology Chair with Oncology and Pathoanatomy courses**

New data concerning cancer metastasis processing are presented in the article. Different surgical materials including the initial tumor, lymph-node basins, lymph vessels and the lymph were carefully studied. With the reference to the research results a neolymphatic genesis phenomena and cancer metastasis processing peculiarities were revealed. (Breast cancer was used as a model). When a sentinel lymphatic node is blocked by metastasis lymphatic afferent vessels disappear. It results in cancer cellular spill. Such definitions as long circulatory and short circulatory metastasis processing are given. At the end of the article the writer formulates treatment approaches based on metastasis processing and cancer development stages.

The key words: cancer, metastasis processing stages, theory, treatment.

В основу статьи положены собственные материалы автора [2] и его учеников [1], а также ряд фундаментальных работ отечественных и зарубежных исследователей [3-12], посвященных теории метастазирования (ТМ) рака, другим важным аспектам прогрессирования и лечения злокачественных новообразований.

В настоящее время самой популярной теорией лимфогенного и гематогенного метастазирования рака, признанной большинством ученых, является каскадная (КТМ). Она включает ряд последовательных и взаимосвязанных этапов. I этап - опухолевая трансформация и инвазия клеток злокачественной опухоли вглубь окружающих тканей. II этап харак-

теризуется стимуляцией процесса перитуморального неолимфангиогенеза и неоангиогенеза. На последующем этапе (III) происходит проникновение клеток рака (КР) во вновь образованные лимфатические, кровеносные капилляры и далее – в более крупные сосуды (так называемая интравасация). IV этап характеризуется перемещением КР с током лимфы или крови до ближайшего анатомического барьера, определяемого особенностями кровотока (капилляр-артериола-артерия-артериола-капилляр; капилляр-венула-вена-венула-капилляр; лимфатический капилляр-лимфатический сосуд-лимфатический синус/узел). V этап является заключительной фазой, характеризующейся задержкой в ближайших или отдаленных органах, лимфатических узлах КР в результате адгезии к сосудистому эндотелию, выход КР из сосудов (экстравазация), образование и рост вторичного (метастатического) опухолевого узла/ов.

Около 80% солидных опухолей метастазируют путем проникновения КР в лимфатическую систему, 20% – гематогенно. Доказано, что карциномы чаще метастазируют лимфогенным путем, тогда как саркомы – гематогенно. На рис. 1 представлены основные этапы лимфогенного метастазирования согласно каскадной теории [3,10].

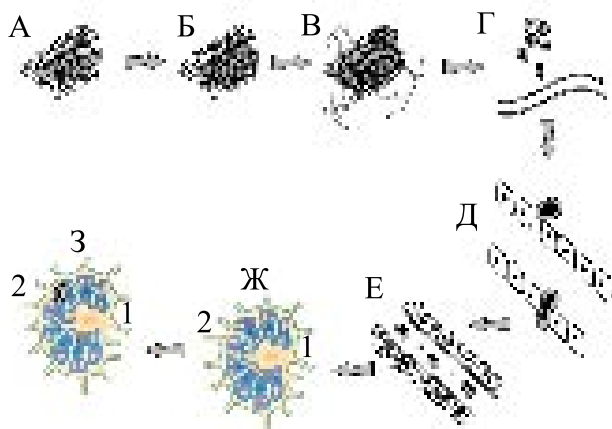


Рис. 1. Основные этапы лимфогенного метастазирования:

А — образование первичного опухолевого узла;
Б — рост опухоли и секреция лимфангиогенных факторов; **В** — неолимфангиогенез в интра- и перитуморальной зоне; **Г** — отделение КР от первичной опухоли и их миграция в лимфатические капилляры; **Д** — интравасация КР в лимфатическую систему; **Е** — циркуляция КР в лимфатическом сосуде с током лимфы; **Ж** — оседание КР в субкапсулярном синусе лимфатического узла (1, 2 — приносящие и выносящие лимфатические сосуды); 3 — формирование и рост метастазов в лимфатическом узле [3,10]

При детальном изучении КТМ возникают вопросы:

Метастазирование – это «самооборона» носителя опухоли, его защитная реакция в ответ на прогрессирование злокачественной опухоли или капитуляция?

Сколько по времени продолжается каждый этап реализации метастаза?

Можно ли утверждать, что после имплантации КР в лимфатический узел процесс метастазирования завершен?

Может ли спонтанно прекратиться метастазирование и наступить самоизлечение? На какие этапы метастазирования в настоящее время имеются обоснованные и эффективные меры воздействия?

Эти и другие вопросы ТМ сохраняют актуальность и требуют решения на основе новых возможностей экспериментальной и клинической онкологии.

Клиника онкологии Башкирского государственного медицинского университета на протяжении 10 лет занимается углубленным изучением метастазирования, состояния лимфатической системы при раке, прогнозирования течения болезни и др.

Наш клинический материал включал данные углубленного изучения процесса метастазирования более чем у 3000 пациентов Башкирского клинического онкологического диспансера за последние годы (2005-2010). Были изучены особенности метастазирования при раке головы и шеи (Т.Ф.Ахметов), раке молочной железы (М.Г.Галеев), раке желудка (Д.Т.Арыбжанов), раке яичников (В.А.Пушкарев), раке вульвы (Л.А.Решетова), раке кожи (А.Ф. Ямалов). С использованием метода сонолиподеструкции диссекция лимфатической системы *ex vivo* выполнена 200 больным (рис. 2). Материалом в этих наблюдениях служили жировая клетчатка аксиллярной области, большой сальник, связки желудка. Морфометрическому анализу было подвергнуто около 15000 макро- и микрофотографий лимфатического аппарата при раке с метастазами (Р.Ш. Ишмуратова, В.Ю. Фролова и др.).

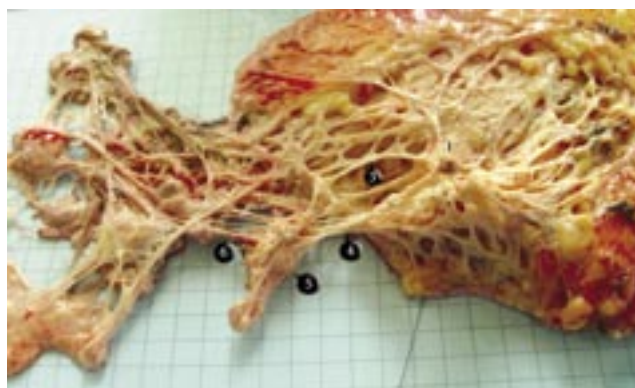


Рис. 2. Лимфодренажная система молочной железы и окружающей клетчатки – модель исследования. Представленная структура лимфатической системы аксиллярной зоны выделена методом сонолиподеструкции. 1 – опухоль молочной железы, расположенная в нижненаружном квадранте (T=2,5 см), 2 – опухолевая трансформация лимфатического сосуда, 3 – афферентные лимфатические сосуды сигнального лимфатического узла, перфузирующие опухоль, 4 – дилатированный афферентный лимфатический сосуд, 5 – метастатически деформированный сигнальный лимфоузел, 6 – дилатированный эфферентный лимфатический сосуд

Нами также использованы рутинные морфологические исследования, электронная микроскопия, качественный состав лимфы и состояние лимфореологии, контрастные исследования лимфонулярного перехода, лимфатического узла (А.В.Султанбаев, М.А.Татунов). Часть лимфатических узлов была изучена по данным УЗТ и КТ, цифровой реконструкции 2D и 3D (О.В.Серов). В работе были использованы и другие современные технологии, включая и экспериментальные исследования [1]. Основные результаты, которые нами были получены, прошли международный научный аудит (Казахстанско-Турецкий университет, Миланский университет, Университет г. Мюнстер, Германия). Большой собственный опыт исследований, положительные и некоторые дискуссионные результаты авторитетной международной экспертизы позволяют нам высказать свои соображения по некоторым особенностям метастазирования при раке.

Ранее считалось, что лимфогенное метастазирование представляет собой пассивный процесс, при котором КР, попав в лимфатические сосуды, имеющиеся вблизи опухоли, с током лимфы заносятся в лимфатические узлы. Данные литературы последних лет свидетельствуют, что стимуляция неолимфангиогенеза и последующая интраваскулярная миграция КР в лимфатические сосуды являются важным условием для метастазирования КР в лимфатические узлы. Мы полностью разделяем это положение. И полагаем, что в этих процессах кроются механизмы противоопухолевого надзора, реализующиеся в лимфатических узлах. Это своего рода биологическая самооборона. Как свидетельствуют данные литературы [3], существенную роль в этих процессах играют, соответственно, лимфангиогенные факторы и протеиназа MMP-2. Эксперименты с использованием рекомбинантного белка sVEGFR-3-Ig, вектора с малыми интерферирующими РНК против гена VEGF-C или антител против VEGF-D свидетельствуют о непосредственной связи между экспрессией VEGF-C или VEGF-D и образованием метастазов [5,8,11]. Выявлена связь между уровнем мРНК и белка VEGF-C в ткани рака желудка и инвазией КР в лимфатические сосуды, а также формированием метастазов в лимфатических узлах [6]. Другой механизм участия лимфангиогенеза в процессах метастазирования состоит в стимуляции образования новых лимфатических капилляров в ближайшем к опухоли лимфатическом узле [4].

На экспериментальных моделях показано, что процесс может активироваться еще до момента попадания КР в лимфатический узел, и в роли основных инициаторов неолимфангиогенеза в СЛУ выступают лимфангиогенные факторы, продуцируемые клетками первичной опухоли. Наши данные также подтверждают, что пусковым механизмом стимуляции неолимфангиогенеза (рис. 3) являются факторы, вырабатываемые самой опухолью.

На основании этих данных, а также сведений о формировании лимфовенозных анастомозов, образующихся в результате метастазов в лимфатические узлы, справедливо заключить, что форми-

рование метастазов в лимфатических узлах может быть плацдармом для последующей гематогенной диссеминации КР в легкое, печень и др.

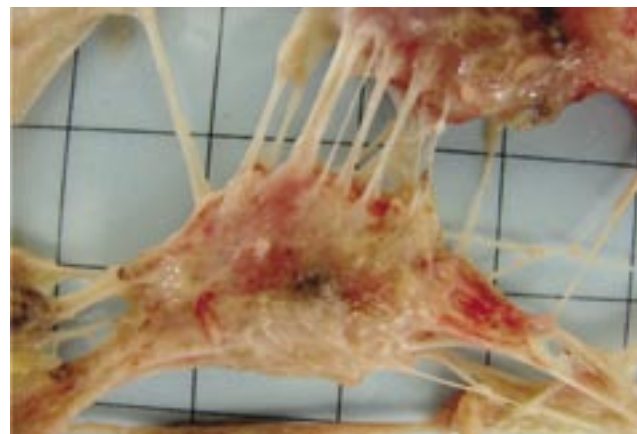


Рис. 3. Неолимфангиогенез сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы. Препарат получен путем использования методики сонолиподеструкции

В онкологии существует теория семян и почвы, согласно которой опухоль метастазирует в органы с наиболее благоприятными для ее роста условиями. В последнее время получены данные, проливающие свет на механизмы реализации этой теории. Органоспецифическому метастазированию содействуют рецепторы хемокинов, экспрессирующиеся на поверхности КР. Хемокины активируют нейтрофилы и моноциты. Показано, что секретируемые клетками перевиваемых опухолевых линий хемокины CCL19 и CCL21 способствуют привлечению КР к эндотелию лимфатических сосудов.

По литературным данным имеется несколько иммуносупрессирующих механизмов, реализующихся на разных этапах метастазирования. Один из них связан с поступлением в СЛУ ряда цитокинов, продуцируемых клетками первичного опухолевого узла. Важно, что перенесенные с током лимфы цитокины проявляют свои эффекты еще до колонизации лимфатических узлов КР. В частности, показано, что у ряда больных содержание IL-10 в сторожевом лимфатическом узле значительно превышает таковое в других регионарных лимфатических узлах у тех же больных [3,10,11]. При этом IL-10 может ингибировать противоопухолевую активность моноцитов, в том числе за счет подавления продукции IL-12. IL-10 также способен блокировать секрецию Th1-клетками таких цитокинов, как гамма-интерферон и TNF-альфа и предохранять ОК от лизиса, вызванного цитотоксическими Т-лимфоцитами. Кроме того, IL-10 способствует увеличению локальной продукции других регуляторов иммунного ответа, например, TGF- и простагландина E2, которые участвуют в подавлении антиген-презентирующей активности дендритных клеток. Другой механизм индуцированной иммуносупрессии в сторожевом лимфатическом узле связан с лимфоцитами, инфильтрирующими ткань

опухоли. Оказалось, что CD8+CD28-T-лимфоциты способны ингибировать пролиферацию и цитотоксическое действие цитотоксических Т-лимфоцитов [3,7]. Причем CD8+CD28-T-лимфоциты выявляют только в сторожевом лимфатическом узле, которые содержат микрометастазы и не обнаруживают в интактных лимфатических узлах. Таким образом, иммуносупрессию, которая имеет место в сторожевом лимфатическом узле, рассматривают в качестве важного фактора, способствующего формированию метастазов в лимфатических узлах. КР не только стимулируют неоплазматический ангиогенез в опухоли и дренирующих ее лимфатических узлах, но и обеспечивают в последних эффективное подавление локального иммунного ответа. При этом образование новых лимфатических сосудов и иммуносупрессия нередко происходят до выявления метастатических очагов в регионарных лимфатических узлах.

Из этих данных следует, что при метастазах рака в регионарный лимфатический аппарат происходят фатальные и необратимые изменения иммунитета, влекущие за собой декомпенсацию всей противоопухолевой защиты. Исходя из этого положения, построены и лечебные подходы в современной мировой онкологии. Это максимальная циторедукция первичной опухоли/опухолей в едином блоке с анатомической зоной лимфогенного метастазирования (II,III,IV ст., а при некоторых локализациях и при I ст.), включая все лимфатические узлы с жировой клетчаткой, связочным аппаратом и т.д.

Мы имеем несколько иную позицию. Данные наших исследований позволяют предположить, что метастазирование – это процесс «самообороны», защитная реакция носителя опухоли (человека, животного и др.) на агрессию. Это не капитуляция. На рис. 4 показан микропрепарат пораженного раком молочной железы лимфатического узла, где отчетливо прослеживается «линия фронта» – раковые клетки – лимфоциты. Данное наблюдение демонстрирует динамичные процессы противостояния организма раковым клеткам на клеточном уровне.

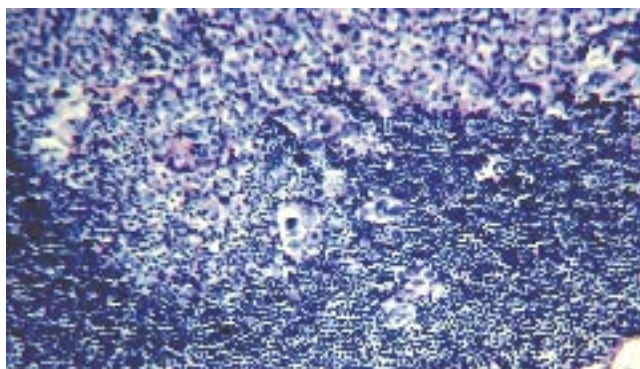


Рис. 4. Обширное метастатическое поражение лимфатического узла при раке молочной железы. Окраска гематоксилином и эозином. X 60

На конечном этапе количество переходит в качество. Раковых клеток становится больше, число лимфоцитов уменьшается. Это ведет к колонизации лимфатических узлов и дальнейшему прогресси-

ванию процесса (рис. 5). Таким образом, чем меньше объем лимфоидной ткани, тем быстрее происходит зональная колонизация раковыми клетками и прогрессирование процесса.

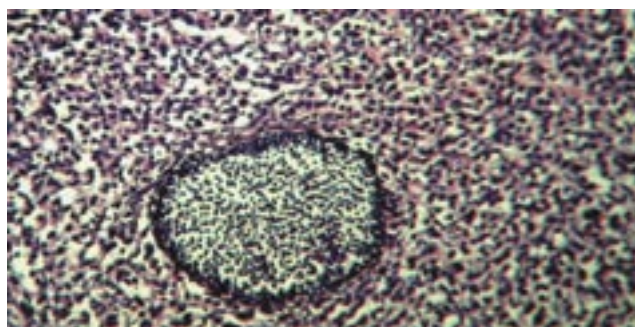


Рис. 5. Тотальное поражение лимфатического узла при раке молочной железы. Сохранившийся островок лимфоидной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. X 150

В пользу того, что эти процессы предельно динамичны, что это не просто перемещение КР в токе лимфы (как многие считают), демонстрирует следующий микропрепарат (рис. 6).

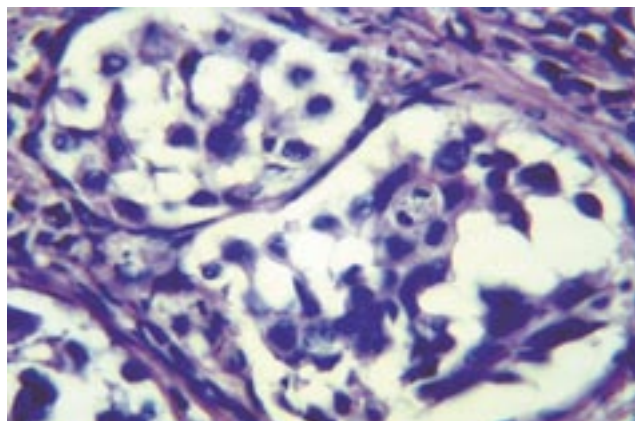


Рис. 6. Раковые эмболы во вновь образованных лимфатических сосудах лимфатического узла заполняют почти весь просвет. Наблюдаются митозы раковых клеток. Окраска гематоксилином и эозином. X 600

На вопрос: «Сколько по времени продолжается каждый этап реализации метастаза?» ответить довольно сложно. Мы приведем лишь ориентировочные данные (в часах, неделях, месяцах) от начала метастазирования до полной блокады СЛУ. Теоретические сроки реализации метастазов значительно короче, нежели то, что мы видим в реальной обстановке. На сроки реализации метастазов оказывает влияние много факторов – возраст больного, локализация опухоли, состояние обмена веществ и др.

I этап – инвазия клеток злокачественной опухоли, зависит от степени злокачественности первичной опухоли – этап протекает довольно быстро (дни). Наблюдается в течение всего периода болезни.

II этап характеризуется стимуляцией процесса перитуморального неоплазматического ангиогенеза и неоанги-

огенеза – протекает также достаточно быстро (дни). Имеет циклический характер.

III этап – интравазация, протекает быстро (недели). Наблюдается в течение всего периода болезни.

IV этап – перемещение КР с током лимфы или крови до ближайшего анатомического барьера, реализуется очень быстро (часы). Наблюдается в течение всего периода болезни. Чем более продвинутая стадия рака, тем больше клеток в лимфе и крови.

V этап – экстравазация и рост вторичной опухоли – медленно (месяцы и годы). Наблюдается в течение всего периода болезни.

В ходе выполнения научной работы нами установлены новые, ранее не описанные факты при метастатическом раке – неомикролимфангиогенез с замещением капсулы лимфатического узла и нелимфогенез при блоке СЛУ, а в последующем и других. Это позволило включить нам в каскадную теорию VI этап – этап нелимфогенеза (образование новых, упрощенного строения лимфатических узлов взамен тех, которые потеряли возможность противостоять метастатическим раковым клеткам). На рис. 7 отображен вновь образованный лимфатический узел при метастатическом раке. Он имеет единый сосуд – афферентный и эфферентный (в норме – 4-6 афферентных и 1 эфферентный сосуд).

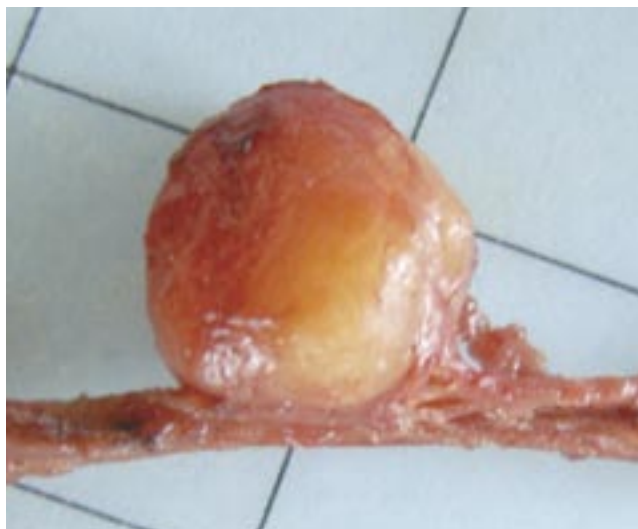


Рис. 7. Вновь образованный лимфатический узел при метастатическом раке

На рис. 8 и 9 продемонстрирован срез вновь образованного лимфатического узла и начальный этап формирования лимфатического узла при метастатическом блоке. По данным классических анатомических изданий, формирование лимфатической системы у человека завершается на этапе эмбриогенеза, и все изменения сводятся к уменьшению количества, общей массы лимфоидной ткани и ее активности. Эти данные существенно влияют в целом на теорию развития лимфатической системы в норме и при патологии, в частности, онкологии, так как создают предпосылки к пересмотру роли лимфатической системы при метастазах рака в региональный лимфатический коллектор.

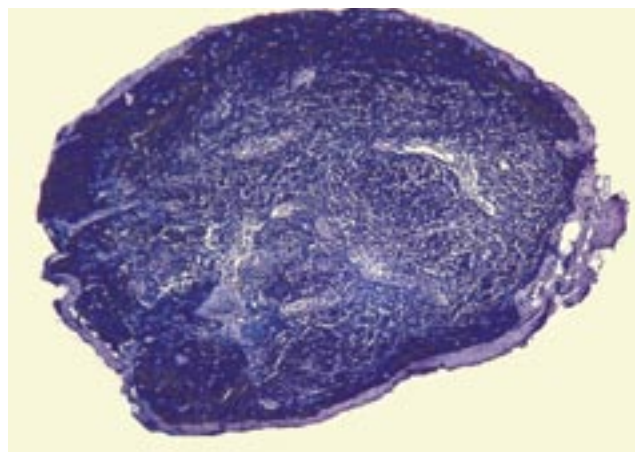


Рис. 8. Вновь образованный лимфатический узел при метастатическом раке на поперечном срезе. Окраска гематоксилином и эозином. X 60

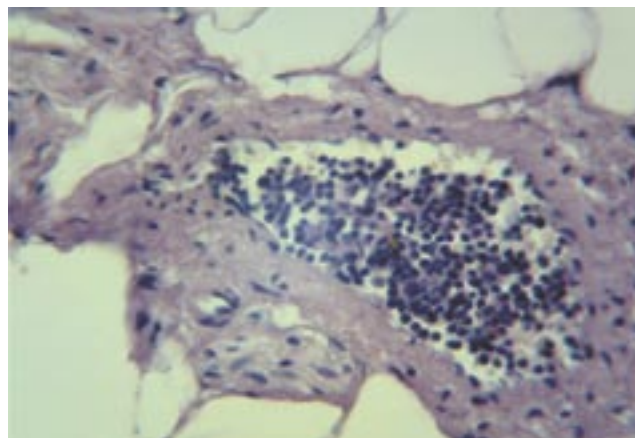


Рис. 9. Скопление лимфоцитов в сосудах. Начальный этап формирования лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином. X 600

Продолжая развитие некоторых аспектов теории метастазирования, встает еще один вопрос: «Можно ли утверждать, что после имплантации КР в лимфатический узел процесс метастазирования завершен?» Процесс метастазирования, в целом, носит непрерывный характер. И даже после удаления первичного очага процесс метастазирования может продолжаться. При этом источником метастазов может быть лимфа, чрезвычайно богатая раковыми клетками, неудаленные лимфатические узлы и ткани, содержащие КР.

При подобном сценарии развития патологического процесса, где нет первичного очага, метастазирование происходит по-иному, в основном сохраняют место IV, V и VI этапы (короткий, или малый круг). Нами установлено, что с момента тотального/субтотального метастатического поражения сторожевого лимфатического узла процесс метастазирования носит многозональный характер. Это связано с тем, что расширение афферентных и эфферентных лимфатических сосудов ведет к исчезновению клапанов, которые контролируют ток лимфы, препятствуя обратному течению лимфы (рис. 10, 11). С момента исчезновения клапанов ток

лимфы приобретает бесконтрольный характер, что и лежит в основе непредсказуемости дальнейшего метастазирования.

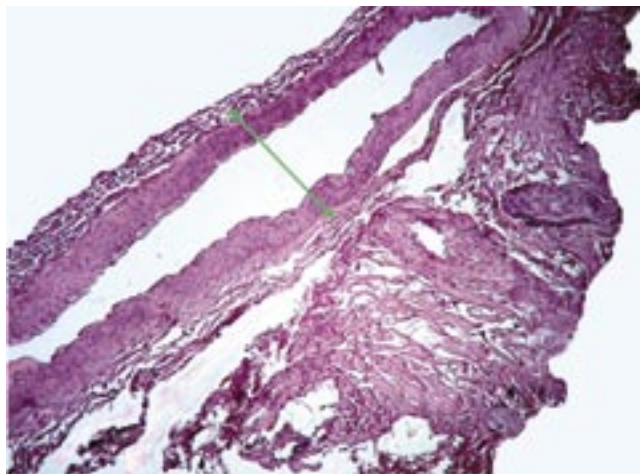


Рис. 10. Лимфатический сосуд крупного калибра при метастатическом поражении сторожевого лимфатического узла. Диаметр сосуда – 270 мкм в области максимального расширения. Клапаны отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином. X 60

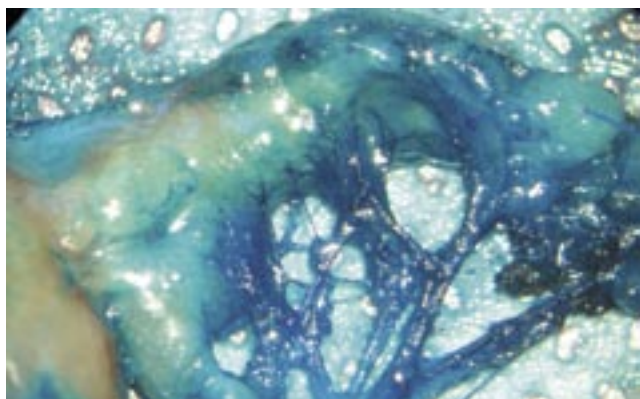


Рис. 11. Цветная лимфография демонстрирует широкую сеть функционирующих сосудов и микрососудов звена притока при несостоятельности клапанов лимфатических сосудов. X 5

Дополненная нами каскадная теория метастазирования рака позволяет сформулировать возможные методы системного лечения и воздействия на процесс метастазирования с учетом этапов (при варианте «большого круга»).

На I этапе, когда происходит инвазия клеток злокачественной опухоли вглубь окружающих тканей, возможны хирургические методы лечения, лекарственная и лучевая терапия первичной опухоли.

II этап характеризуется стимуляцией процесса перитуморального неолимфангиогенеза и неоангиогенеза. Методы воздействия – хирургическая, лекарственная, лучевая циторедукция первичной опухоли, антиангиогенные препараты для купирования эффекта неолимфангиогенеза и неоангиогенеза.

На III этапе происходит проникновение КР во вновь образованные лимфатические и кровеносные капилляры и сосуды (интравасация). Методы воз-

действия – хирургическая, лекарственная и лучевая циторедукция первичной опухоли. Специфического метода предупреждения интравасации в настоящее время нет. Вопрос находится в стадии разработки.

IV этап характеризуется перемещением КР с током лимфы или крови до ближайшего анатомического барьера (лимфатический узел, печень, легкое и др.). Методы воздействия – хирургическая, включая вмешательства на путях лимфатического оттока, лекарственная, лучевая циторедукция первичной опухоли, управляемый лимфатический дренаж, коррекция гемореологии, антикоагулянтная терапия.

V этап, характеризующийся задержкой в ближайших или в отдаленных органах, лимфатических узлах КР. Методы воздействия – хирургическая, лекарственная и лучевая циторедукция первичной опухоли, включая лимфатическую диссекцию.

VI этап – замещение лимфатических узлов, пострадавших от агрессии раковых клеток с тотальной/субтотальной блокадой за счет формирования новых лимфатических узлов (неолимфогенез). Методы воздействия – хирургическая, лекарственная, лучевая циторедукция первичной опухоли, регионарных метастазов в лимфатические узлы, стимуляция неолимфогенеза по методике, разработанной нами (заявка на патент №2010105785/14).

Принимая во внимание, что только в начальном периоде развития метастатического рака может иметь место «каскад», а затем все этапы реализуются одновременно, поэтому и лечение должно проводиться комплексно, включая основные методы (операция, лекарственная и лучевая терапия) и дополнительные методы лечения рака с метастазами (антиангиогенные технологии, реологокоррекция и дренаж лимфы, стимуляция неолимфогенеза). При организации лечения этой категории больных можно ориентировочно определять этап метастазирования и назначать патогенетически обоснованное лечение. Нам представляется, что данное исследование имеет значительные перспективы, так как открывает новые возможности прогнозирования метастазирования и лечения онкологических больных.

Выводы

1. Метастазирование рака носит этапный характер. Оно реализуется «по большому кругу» при наличии первичной опухоли и «по малому кругу» без первичной опухоли. После блокады сторожевого лимфатического узла метастазирование протекает многозонально, так как в лимфатических сосудах исчезают клапаны, которые определяют направление тока лимфы.

2. Нами впервые установлен факт неолимфогенеза при раке с метастазами и блоке сторожевого лимфатического узла. Этот этап нами отнесен к заключительной фазе развития метастазов. На наш взгляд, это один из важных этапов реализации противоопухолевого надзора.

3. Лечение рака с метастазами должно носить комплексный характер и включать дополнительно к

основным методам лечения рака коррекцию гемо- и лимфоореологии, лимфодренаж и стимуляцию не-олимфогенеза, которые способствуют улучшению результатов лечения и профилактики рецидивов злокачественных новообразований.

Список литературы

1. Ганцев Ш.Х. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы. Атлас. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. - 143 с.: цв.ил.
2. Ганцев Ш.Х. Новые технологии диагностики и лечения рака молочной железы // Креативная хирургия и онкология. - 2009. - № 1. - С. 6-10.
3. Фильченков А.А. Лимфоангиогенез и метастазирование опухолей // Креативная хирургия и онкология. - 2010. - № 3. - С. 82-93.
4. Achen M.G., Stacker S.A. Molecular control of lymphatic metastasis // Ann. NY Acad. Sci. - 2008. - Vol. 1131. - P. 225-234.
5. Chen Z., Varney M.L., Backora M.W. et al. Down-regulation of vascular endothelial cell growth factor-C expression using small interfering RNA vectors in mammary tumors inhibits tumor lymphangiogenesis and spontaneous metastasis and enhances survival // Cancer Res. - 2005. - Vol. 65. - P. 9004-9011.
6. Duff S.E., Li C., Jeziorska M. et al. Vascular endothelial growth factors C and D and lymphangiogenesis in gastrointestinal tract malignancy // Br. J. Cancer. - 2003. - Vol. 89. - P. 426-430.
7. Filaci G., Fenoglio D., Fravega M. et al. CD8+CD28- T regulatory lymphocytes inhibiting T cell proliferative and cytotoxic functions infiltrate human cancers // J. Immunol. - 2007. - Vol. 179. - P. 4323-4334.
8. He Y., Rajantie L., Pajusola K. et al. Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels // Cancer Res. - 2005. - Vol. 65. - P. 4739-4746.
9. Lee J.H. Quantitative analysis of melanoma-induced cytokine-mediated immunosuppression in melanoma sentinel nodes // Clin. Cancer Res. - 2005. - Vol. 11. - P. 107-112.
10. Nathanson S.D. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis // Cancer. - 2003. - 98. - P. 413-423.
11. Stacker S.A., Caesar C., Baldwin M.E. et al. Vascular endothelial growth factor-D promotes the metastatic spread of cancer via the lymphatics // Nature Med. - 2001. - Vol. 7. - P. 186-191.
12. Woo S.U., Bae J.W., Yang J.H. et al. Overexpression of interleukin-10 in sentinel lymph node with breast cancer // Ann. Surg. Oncol. - 2007. - Vol. 14. - P. 3268-3273.



Серия «Библиотека врача-специалиста»

Доброкачественные заболевания матки

Стрижакон А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лейбенер В.А.

Опытные издания «Библиотека»



288 с., 2011
Цо 10 975 руб.

- Издание посвящено проблеме доброкачественных заболеваний матки. Рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза миомы матки, гиперпластических процессов эндометрия, аденомиоза. Представлены возможности амнотомического метода, лапароскопии (трансабдоминальной лапароскопии, давящего деглассерозного катетеризации, лапаротомно-резекционной томиграфии, видеолапароскопии, лапароскопии) в диагностике различных форм доброкачественных заболеваний матки. Изучены препараты и ограничения современных методов лечения миомы матки, гиперпластического эндометрия и аденомиоза. Особое внимание уделено применению органосохраняющих хирургических методов лечения больных с доброкачественной патологией матки.
- Предназначено для акушеров-гинекологов, хирургов, врачей ультразвуковой диагностики.

Контакты

Издательский центр «ГЭОТАР-Медиа»
119034, Москва, ул. Рязанский б-р, 4
Тел./факс: (495) 891-89-77, (495) 891-89-47
Юридический отдел по заказам: +7 (495) 891-89-07, 891-89-77,
e-mail: zakaz@geotar.ru
Интернет-сайты: www.geotar.ru,
www.medialibrary.ru

Отдел продаж: Тел./факс: (495) 891-89-07, 891-89-47,
e-mail: karo@geotar.ru
Книгопродвижение и реклама: Тел./факс: (495) 891-89-07, 891-89-47,
e-mail: reklama@geotar.ru
Рекомендуемая литература:
Справочник «Материалы по гинекологии», 2-е изд., М.: «ГЭОТАР-Медиа», Тел./факс: (495) 891-89-07, 891-89-47
«Оперирующая гинекология», 2-е изд., М.: «ГЭОТАР-Медиа», Тел./факс: (495) 891-89-07, 891-89-47
«Гинекология», Тел./факс: (495) 891-89-07, 891-89-47