



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-190-195>

## Особенности лимфы и ее реологии при раке как фактор метастазирования (на примере рака молочной железы)

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., зав. отделением амбулаторной химиотерапии, e-mail: [sovaa@rambler.ru](mailto:sovaa@rambler.ru)

Ганцев Камилль Шамильевич — д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: [gantseff@mail.ru](mailto:gantseff@mail.ru), [orcid.org/0000-0002-7562-5684](https://orcid.org/0000-0002-7562-5684)

Кзыргалин Шамиль Римович — к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: [ufa.shamil@gmail.com](mailto:ufa.shamil@gmail.com), [orcid.org/0000-0001-9721-108X](https://orcid.org/0000-0001-9721-108X)

Азизов Наиль Мансурович — клинический ординатор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, e-mail: [nailazizov197@mail.ru](mailto:nailazizov197@mail.ru), [orcid.org/0000-0002-3721-4040](https://orcid.org/0000-0002-3721-4040)

*А.В. Султанбаев<sup>1</sup>, К.Ш. Ганцев<sup>2</sup>, Ш.Р. Кзыргалин<sup>2</sup>, Н.М. Азизов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, 450054, Уфа, пр-т Октября, 73/1

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

**Контакты:** Кзыргалин Шамиль Римович, e-mail: [ufa.shamil@gmail.com](mailto:ufa.shamil@gmail.com)

### Резюме

**Введение.** Несмотря на многочисленность научных исследований по проблемам метастазирования, вопросы состояния жидких сред (лимфы и крови) при онкологических заболеваниях оставались без достаточного внимания.

**Материалы и методы.** Изучались свойства лимфы у женщин со злокачественными новообразованиями молочной железы. Вязкость лимфы определена у 100 больных раком молочной железы. Возраст пациентов имел диапазон от 50 до 80 лет. Все пациентки были в менопаузе. Материал для определения вязкости забирался на 5–7 сутки после мастэктомии с расширенной лимфодиссекцией аксиллярных лимфоузлов. На первые-вторые сутки содержимое раны было представлено кровяными сгустками и серозной жидкостью. На 3–5 сутки отделяемое раны состояло из серозного отделяемого, прелимфы и лимфы. На пятые сутки и последующие дни в отделяемом из раны превалировала лимфа, что обусловлено завершившимся гемостазом и сохранением отделяемого из мелких лимфатических сосудов.

**Результаты.** Метастатический процесс проходит более активно при начальных стадиях рака, так как среда метастазирования представлена лимфой менее вязкой, а сосуды в своем большинстве сохраняют проходимость. При продвинутых стадиях рака, когда повышается вязкость лимфы, процессы метастазирования замедляются.

**Выводы.** 1. При раке молочной железы вязкость зависит от стадии рака, при этом лимфа в бассейне опухоли ведет себя как неньютоновская жидкость. 2. При I–II стадии рака метастазирование происходит более активно, чем при раке с продвинутыми стадиями. Этот феномен определяется реологическими свойствами лимфы и степенью функциональной состоятельности регионарной сосудистой системы.

**Ключевые слова:** молочной железы новообразования, мастэктомия, метастазы, лимфа, вязкость, реология

**Для цитирования:** Султанбаев А.В., Ганцев К.Ш., Кзыргалин, Азизов Н.М. Особенности лимфы и ее реологии при раке как фактор метастазирования (на примере рака молочной железы). Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):190–195. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-190-195>

# Peculiarities of Lymph Fluid and Its Rheology as a Metastasising Factor in Cancer (on the Example of Breast Cancer)

Alexander V. Sultanbaev<sup>1</sup>, Kamil Sh. Gantsev<sup>2</sup>, Shamil R. Kzyrgalin<sup>2</sup>, Nail M. Azizov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Clinical Oncology Centre, 73/1 Oktyabrya avenue, Ufa, 450054, Russian Federation

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

**Contacts:** Kzyrgalin Shamil Rimovich, e-mail: ufa.shamil@gmail.com

## Summary

**Introduction.** Despite the large number of scientific studies on metastasis problems, the state of liquid media (lymph and blood) in oncological diseases remained without sufficient attention.

**Materials and methods.** A study of the lymph fluid properties, including viscosity, of 100 female patients with malignant breast tumours was carried out. The age of the patients ranged from 50 to 80 years. All patients were in menopause. The material for determination of viscosity was taken 5–7 days following mastectomy with extended dissection of axillary lymph nodes. On the first and second days, the contents of the wound were represented by blood clots and serous fluid. Between three- and five-days following surgery, the discharge from the wound consisted of serous discharge, pre-lims and lymph. On the fifth day and the following days, the wound discharge consisted primarily of lymph fluid caused by the completed haemostasis and continuation of discharge from the small lymphatic vessels.

**Results.** The metastatic process is more active during the initial stages of cancer, since the metastatic medium is represented by less viscous lymph fluid while the vessels for the most part retain their permeability. With advanced stages of cancer, when the viscosity of the lymph rises, metastasis slows down.

**Conclusions:** (1) In breast cancer, the viscosity depends on the stage of the cancer, while the lymph in the tumour pool behaves like a non-Newtonian fluid. (2) In stages I-II of cancer, metastasis occurs more actively than in cancer at more advanced stages. This phenomenon is determined by the rheological properties of the lymph and the functional viability of the regional vascular system.

**Keywords:** breast neoplasms, mastectomy, neoplasm metastasis, lymph, viscosity, rheology

**For citation:** Sultanbaev A.V., Gantsev K.Sh., Kzyrgalin S.R., Azizov N.M. Peculiarities of Lymph Fluid and Its Rheology as a Metastasising Factor in Cancer (on the Example of Breast Cancer). *Creative Surgery and Oncology*. 2018;8(3):190–195. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-190-195>

Sultanbaev Alexander Valer'evich —  
Candidate of Medical Sciences,  
Head of the Department of  
Outpatient Chemotherapy,  
e-mail: sova@rambler.ru

Gantsev Kamil Shamilevich —  
Doctor of Medical Sciences,  
Professor of the Department of  
Oncology with Oncology and  
Anatomical Pathology courses  
in the Institute of Additional  
Professional Education,  
e-mail: gantseff@mail.ru,  
orcid.org/0000-0002-7562-5684

Kzyrgalin Shamil Rimovich —  
Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of the  
Department of Oncology with  
Oncology and Anatomical  
Pathology courses in the  
Institute of Additional  
Professional Education,  
e-mail: ufa.shamil@gmail.com,  
orcid.org/0000-0001-9721-108X

Azizov Nail Mansurovich —  
Medical Resident of the  
Department of Oncology with  
Oncology and Anatomical  
Pathology courses in the  
Institute of Additional  
Professional Education,  
e-mail: nailazizov197@mail.ru,  
orcid.org/0000-0002-3721-4040

### Введение

Рассмотрение вопросов метастазирования, как правило, происходит без учета особенностей лимфы, ее текучести, вязкости и других характеристик. Поэтому во врачебной практике особенности метастазирования рассматриваются с позиции органа, пораженного опухолью, и органа-мишени, куда чаще всего распространяются опухолевые клетки. При таком подходе лимфа и кровеносная среда остаются как бы безучастными [1–3]. Но это не так.

Лимфогенное метастазирование происходит по определенной закономерности. Первым этапом происходит пенетрация и проникновение опухолевых клеток в лимфатические капилляры, далее эти клетки образуют опухолевые конгломераты, которые с током лимфы перемещаются в направлении к органам-мишеням, минуя барьерные структуры лимфатического аппарата. При этом часть раковых клеток проникает в лимфатические узлы первого порядка, другая обходит заблокированные узлы и устремляется на последующие уровни [4, 5].

Несмотря на многочисленность научных исследований по проблемам метастазирования, вопросы состояния жидких сред (лимфы и крови) при онкологических заболеваниях оставались без достаточного внимания. В связи с этим было предпринято настоящее исследование, целью которого была оценка лимфореологических показателей при различных стадиях рака молочной железы и описание модели метастазирования [6–8].

### Материалы и методы

Изучались свойства лимфы у женщин со злокачественными новообразованиями молочной железы. Вязкость лимфы определена у 100 больных раком молочной железы. Возраст пациентов имел диапазон от 50 до 80 лет. Все пациентки были в менопаузе. Материал для определения вязкости забирался на 5–7 сутки после мастэктомии с расширенной лимфодиссекцией аксиллярных лимфоузлов. На первые-вторые сутки содержимое раны было представлено кровяными сгустками и серозной жидкостью. На 3–5 сутки отделяемое раны состояло из серозного отделяемого, прелимфы и лимфы. На пятые сутки и последующие дни в отделяемом из раны превалировала лимфа, что обусловлено завершившимся гемостазом и сохранением отделяемого из мелких лимфатических сосудов.

Вязкость определяли на ротационном вискозиметре «Вискотестер Хааке VT550». Учитывая влияние температуры среды на вязкость, исследование лимфы проводилось при температуре 36,8 °С.

Пациенты были распределены по стадиям заболевания: I–III стадии. Измерения проводились при оборотах вращения: 60, 80, 100 об./сек.

### Полученные результаты

В таблице 1 представлена зависимость вязкости от стадии заболевания при касательном напряжении 0,435–0,485 Па.

В таблице 2 представлена зависимость вязкости от стадии заболевания при касательном напряжении 0,7–0,85 Па.

В таблице 3 представлена зависимость вязкости от стадии заболевания при касательном напряжении 1,1–1,23 Па.

На рисунке 1 представлен график зависимости вязкости от стадии заболевания при разных касательных напряжениях.

Следующим этапом нашего исследования явилось определение плотности лимфы:

$$\text{Плотность} = \text{масса/объем.}$$

Исследование проводили на 30 пробах. Удельный вес лимфы в среднем составлял 1,012368 г/мл, при этом показатель колебался от 1,002387 до 1,01921 г/мл.

Лимфодинамика и метастазирование раковых клеток зависят от реологических свойств лимфы, которые обусловлены стадией рака. Для рассмотрения гидродинамики метастазирования и лимфооттока необходимо подчеркнуть, что по закону Паскаля давление на все участки сообщающихся сосудов передается одинаково. Лимфатический аппарат как дренажная система представляет собой «паутину» лимфатических сосудов, сообщающихся между собой. Ток лимфы по сосудам направлен в одну сторону, что обеспечивается клапанами.

Нами создана модель лимфооттока при блокировке подмышечных лимфоузлов. При блокаде лимфоузлов происходит перераспределение направлений тока лимфы, обусловленное необходимостью поддержания гомеоста-

Стадия	Динамическая вязкость $\tau$ (Pas)
I	1,68
II	1,829333
III	2,24

Таблица 1. Зависимость вязкости от стадии заболевания при касательном напряжении 0,435–0,485 Па  
Table 1. Dependence of viscosity on the stage of the disease at tangential stress 0,435–0,485 Pa

Стадия	Динамическая вязкость $\tau$ (Pas)
1	1,604
2	1,724111
3	2,0025

Таблица 2. Зависимость вязкости от стадии заболевания при касательном напряжении 0,7–0,85 Па  
Table 2. Dependence of viscosity on the stage of the disease at tangential stress 0.7–0.85 Pa

Стадия	Динамическая вязкость $\tau$ (Pas)
I	1,5983
II	1,68125
III	1,93

Таблица 3. Зависимость вязкости от стадии заболевания при касательном напряжении 1,1–1,23 Па  
Table 3. The dependence of viscosity on the stage of the disease at tangential stress 1.1–1.23 Pa

за и продиктованное законом сохранения энергии. При более детальном рассмотрении процессов перераспределения тока лимфы определяются патологические процессы, обусловленные расширением лимфатических сосудов и открытием нефункционирующих лимфососудов. На рисунке 2 представлено фото карты лимфатической системы при раке молочной железы, где определяется развитая сеть расширенных лимфатических сосудов (коллатералей).

При повышении вязкости лимфы происходит уменьшение скорости тока лимфы, приводящее впоследствии к эффекту динамической обтурации лимфатических сосудов (рис. 3).

Изучение сети лимфатических сосудов аксиллярной зоны с морфометрическими измерениями позволило выявить зависимость количества лимфатических сосудов и их диаметра от стадии рака молочной железы. Мы полагаем, что внутрисосудистое давление в системе лимфатического аппарата существенно влияет на процессы метастазирования.

Для подтверждения нашего предположения рассмотрены этапы метастазирования раковых клеток и создана физико-математическая модель [9].

Расчеты проведены для определения возможных завихрений при движении раковых клеток. При наличии турбулентности образование конгломерата ускоряется, что определяет стаз раковых клеток, блокировку сосуда и развитие метастаза.

Расчеты проведены следующим образом:

Согласно закону Бернулли для идеальных жидкостей:

$$\rho \cdot U^2 = -p.$$

При учете коэффициента вязкости:

$$-p = \rho \cdot U^2 - \eta \cdot U/L.$$

Наличие вихревых линий можно определить числом Рейнольдса, что соответствует соотношению коэффициента инертности к коэффициенту вязкости:

$$R = (\rho \cdot U^2) / (\eta \cdot U / L).$$

При  $R < 1$  наблюдается ламинарное течение: обтекание раковой клетки лимфой, что представлено на рисунке 4. При  $R > 1$  наблюдаются вихревые линии, определяющие турбулентное течение, что представлено на рисунке 5. При  $R = 1$  при движении раковой клетки наблюдаются незначительные завихрения (рис. 6).

Учитывая, что ток лимфы определяет функциональность органа, сокращение мышц, пульсацию сосудов, давление, образующееся в сосуде, перистальтические сокращения лимфангионов, и учитывая наличие клапанов, следует —  $U \ll 1$ . Тогда  $R \ll 1$ , что позволяет утверждать преобладание ламинарного течения в лимфатических сосудах, за исключением некоторых случаев.

При быстрых сокращениях соответствующих мышц или быстром однонаправленном перистальтическом сокращении лимфососудов возможно форсирование лимфы по сосудам. При данных условиях и низкой вязкости наблюдаются турбулентные течения лимфы.

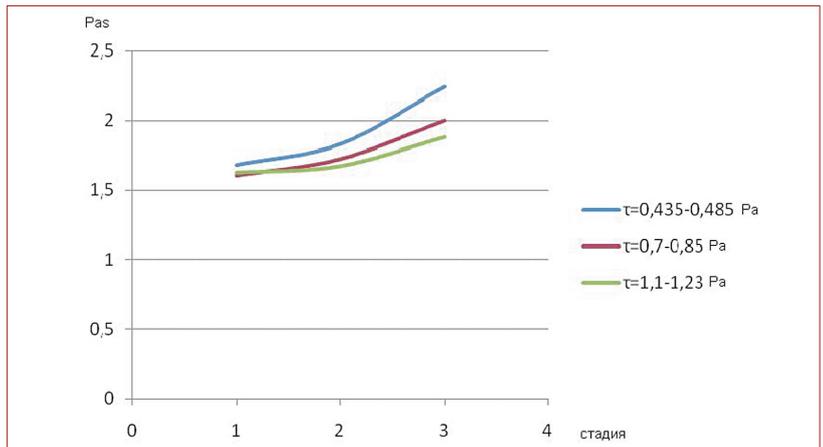


Рисунок 1. Зависимости вязкости от стадии заболевания при разных касательных напряжениях  
Figure 1. Dependence of viscosity on the stage of the disease at different tangential stresses



Рисунок 2. Лимфатические узлы и многочисленные сосуды при раке молочной железы. Выražены вновь образованные лимфатические сосуды  
Figure 2. Lymph nodes and numerous vessels in breast cancer. Newly-formed lymphatic vessels are depicted

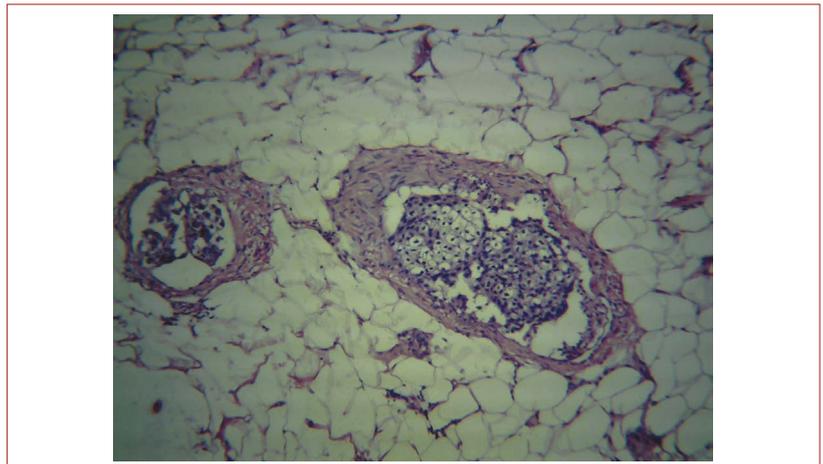


Рисунок 3. Конгломераты раковых клеток в приносящих лимфатических сосудах. Диаметр крупного сосуда достигает 305 мкм. Окраска-гематоксилин и эозин, ×225  
Figure 3. Conglomerates of cancer cells in the bringing lymphatic vessels. The diameter of a large vessel reaches 305 microns. Coloring-hematoxylin and eosin, ×225

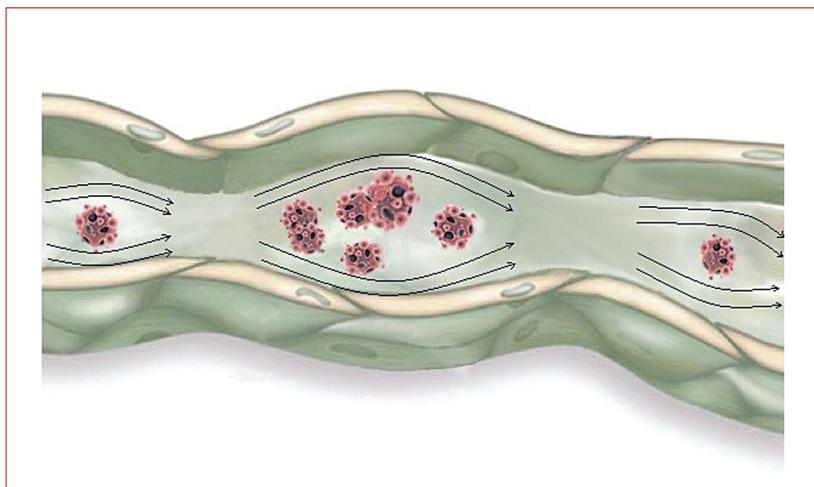


Рисунок 4. Обтекание раковой клетки лимфой при ламинарном течении  
Figure 4. Laminar lymph flow around cancer cells

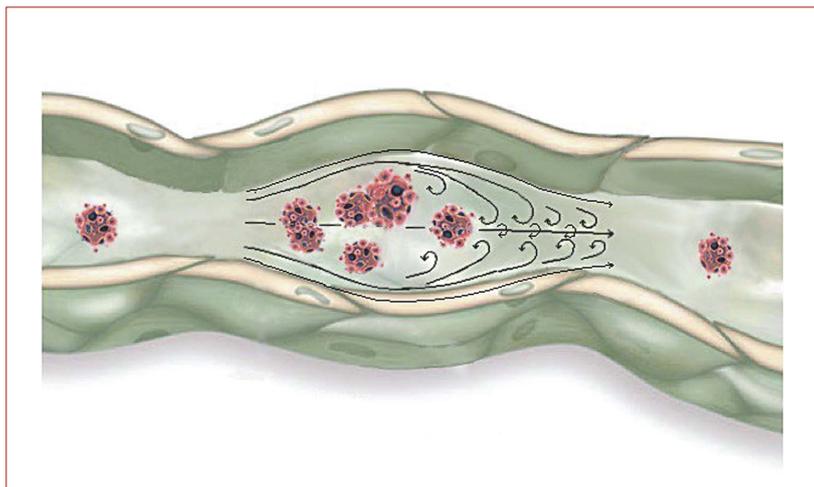


Рисунок 5. Вихревые линии при турбулентном течении  
Figure 5. Vortex lines in turbulent flow

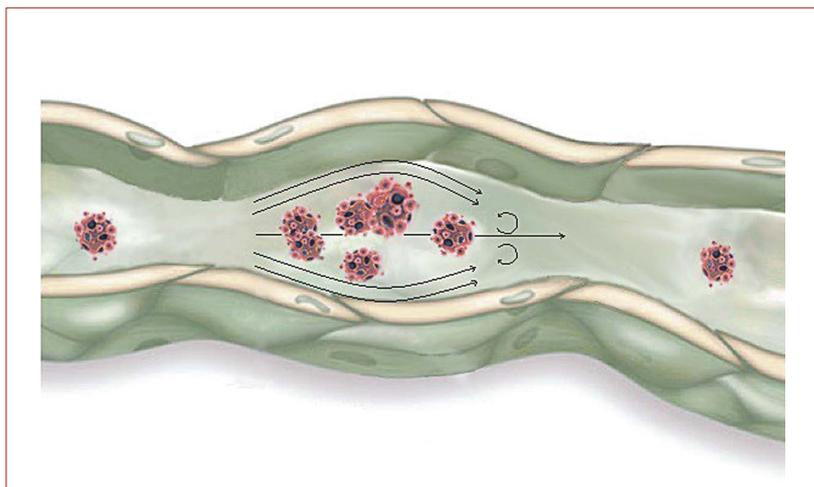


Рисунок 6. Незначительные завихрения при R = 1  
Figure 6. Minor turbulence at R = 1

То есть из сопоставления данных из полученных исследований следует, что при ранних стадиях рака в связи с меньшим коэффициентом вязкости, в отличие от поздних стадий рака, возможно образование вихревых линий. В свою очередь, наличие турбулентности за счет более динамического взаимодействия раковой клетки с компонентами лимфы определяет скорость образования конгломерата «раковая клетка — фибриноген — тромбоциты».

Учитывая, что скорость лимфы можно рассматривать как медленное движение — к нему применима теория Стокса:

$$F = 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r \cdot U,$$

где  $\eta$  — вязкость лимфы,  $r$  — радиус движущейся частицы,  $U$  — скорость лимфы.

Из представленной формулы видно, что переменными числами являются вязкость и скорость движения лимфы и рассматриваемой частицы.  $F$  можно рассматривать как постоянную величину, зависящую от вышеизложенных факторов. При развитии рака от стадии *in situ* до IV стадии факторы, определяющие ток лимфы, постоянны.

Зная вязкость лимфы, мы можем определить скорость движения частиц в лимфе, соответственно, и скорость лимфотока.

Нами рассмотрена скорость движения лимфы в зависимости от стадии заболевания.

$U_1$  — скорость при первой стадии,  $U_2$  — скорость при второй стадии,  $U_3$  — скорость при третьей стадии.

$\eta_1$  — вязкость при первой стадии,  $\eta_2$  — вязкость при второй стадии,  $\eta_3$  — вязкость при третьей стадии.

Из формулы Стокса выводится скорость:

$$U = F / 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r.$$

Из вышеизложенного следует, что  $\eta_1 < \eta_2 < \eta_3$  пропорционально  $U_1 > U_2 > U_3$ .

В связи с уменьшением скорости лимфотока может наблюдаться задержка жидкости в патологической зоне. При увеличении вязкости для поддержания прежнего уровня дренажа необходимо увеличение поперечного сечения лимфатических сосудов, что нами обнаружено в исследуемых препаратах.

### Обсуждение результатов

Метастатический процесс проходит более активно при начальных стадиях рака, так как среда метастазирования представлена лимфой менее вязкой, а сосуды в своем большинстве сохраняют проходимость. При продвинутых стадиях рака, когда повышается вязкость лимфы, процессы метастазирования замедляются. Однако в этой ситуации усиливается неолимфангиогенез, который компенсирует затрудненную лимфоциркуляцию [10–13].

Полученные данные определяют современную доктрину лечения рака молочной железы в части хирургических вмешательств на путях лимфатического оттока [14, 15].

## Выводы

1. При раке молочной железы вязкость зависит от стадии рака, при этом лимфа в бассейне опухоли ведет себя как неньютоновская жидкость.
2. При I–II стадии рака метастазирование происходит более активно, чем при раке с продвинутыми стадиями. Этот феномен определяется реологическими свойствами лимфы и степенью функциональной состоятельности регионарной сосудистой системы.

### Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

### Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

## Список литературы

- 1 Ohhashi T., Kawai Y. Proposed new lymphology combined with lymphatic physiology, innate immunology, and oncology. *JPS*. 2015;65(1):51–66. DOI: 10.1007/s12576-014-0343-6
- 2 Lv L., Ma R.M., Yang F., Zhang X.H., Huang D.P. Lymphangiogenesis in breast cancer is associated with non-sentinel lymph node metastases in sentinel node positive patients. *Int J Clin Experim Pathol*. 2015;8(9):11171–7. PMID: PMC4637653
- 3 Триголюсов А.В., Уйманов В.А., Черных М.В., Петровский А.В., Никитина Е.А., Нечушкин М.И. Метастазы рака молочной железы в парастеральные лимфоузлы: нужна ли морфологическая верификация? *Современная онкология*. 2017;19(2):22–7.
- 4 Ермаганбетова А.Т., Макишев А.К., Иманбаев Х.А. Роль сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Современное состояние проблемы. *Клиническая медицина Казахстана*. 2017;(2):15–8.
- 5 Манихас Г.М., Лойт А.А., Звонарёв Е.Г., Гуслев А.Б. Особенности лимфогенного метастазирования рака молочной железы. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2016;19(1):26–32.
- 6 Wiig H., Swartz M.A. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiol Rev*. 2012;92(3):1005–60. DOI: 10.1152/physrev.00037.2011
- 7 Guleria P., Srinivas V., Basannar D., Dutta V. Comparison of lymphangiogenesis, lymphatic invasion, and axillary lymph node metastasis in breast carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2018;61(2):176–80. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM\_774\_16
- 8 Султанбаев А.В., Фролова В.Ю. Белковый баланс периферической лимфы — показатель противоопухолевой резистентности организма. *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. 2013;(1):60–5.
- 9 Ганцев Ш.Х., Урманчеев С.Ф., Султанбаев А.В., Киреев В.Н., Ишмуратова Р.Ш., Абрамова О.А. Математическое моделирование лимфоциркуляции при раке молочной железы. *Евразийский онкологический журнал*. 2014;(1):24–33.
- 10 Ozerdem U., Wojcik E.M., Barkan G.A., Duan X., Ersahin C. A practical application of quantitative vascular image analysis in breast pathology. *Pathol Res Pract*. 2013;209(7):455–8. DOI: 10.1016/j.prp.2013.03.004
- 11 Chen Y., Yan J., Yuan Z., Yu S., Yang C., Wang Z. et al. A meta-analysis of the relationship between lymphatic microvessel density and clinicopathological parameters in breast cancer. *Bull Cancer*. 2013;100(3):1–10.
- 12 Morley S.T., Newport D.T., Walsh M.T. Towards the prediction of flow-induced shear stress distributions experienced by breast cancer cells in the lymphatics. *Biomechanics & Modeling in Mechanobiology*. 2017;16(6):2051–62.
- 13 Завьялова М.В., Телегина Н.С., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., Денисов Е.В. и др. Особенности лимфогенного метастазирования при люминальном а типе рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2013;(2):41–4.
- 14 Keser S.H., Kandemir N.O., Ece D., Gecmen G.G., Gul A.E., Barisik N.O. et al. Relationship of mast cell density with lymphangiogenesis and prognostic parameters in breast carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33(4):171–80. DOI: 10.1016/j.kjms.2017.01.005
- 15 Zhang Z.Q., Han Y.Z., Nian Q., Chen G., Cui S.Q., Wang X.Y. Tumor Invasiveness, Not Lymphangiogenesis, Is Correlated with Lymph Node Metastasis and Unfavorable Prognosis in Young Breast Cancer Patients (<=35 Years). *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0144376.

## References

- 1 Ohhashi T., Kawai Y. Proposed new lymphology combined with lymphatic physiology, innate immunology, and oncology. *JPS*. 2015;65(1):51–66. DOI: 10.1007/s12576-014-0343-6
- 2 Lv L., Ma R.M., Yang F., Zhang X.H., Huang D.P. Lymphangiogenesis in breast cancer is associated with non-sentinel lymph node metastases in sentinel node positive patients. *Int J Clin Experim Pathol*. 2015;8(9):11171–7. PMID: PMC4637653
- 3 Trigolosov A.V., Uimanov V.A., Chernikh M.V., Petrovskiy A.V., Nikitina E.A., Nechushkin M.I. Internal mammary nodes metastases for breast cancer: whether the morphological verification is necessary? *Journal of Modern Oncology*. 2017;19(2):22–7. (in Russ.)
- 4 Yermagambetova A., Makishev A., Imanbayev Kh. The role of sentinel lymph nodes in breast cancer. The current state of the problem. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2017;(2):15–8. (in Russ.)
- 5 Manikhas G.M., Loyt A.A., Zvonarev Ye.G., Guslev A.B. Features of nodal metastasis in breast cancer. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2016;19(1):26–32. (in Russ.)
- 6 Wiig H., Swartz M.A. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiol Rev*. 2012;92(3):1005–60. DOI: 10.1152/physrev.00037.2011
- 7 Guleria P., Srinivas V., Basannar D., Dutta V. Comparison of lymphangiogenesis, lymphatic invasion, and axillary lymph node metastasis in breast carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2018;61(2):176–80. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM\_774\_16
- 8 Sultanbaev A.V., Frolova V.Yu. Protein balance in peripheral lymph — indicator of the antineoplastic resistance of the organism. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo medizhinskogo universiteta*. 2013;(1):60–5. (in Russ.)
- 9 Gantsev Sh.Kh., Uрманчеев S.F., Sultanbaev A.V., Kireyev V.N., Ishmuratova R.Sh., Abramova O.A. Mathematical modeling of the lymphatic circulation in breast cancer. *Eurasian Journal of Oncology*. 2014;(1):24–33. (in Russ.)
- 10 Ozerdem U., Wojcik E.M., Barkan G.A., Duan X., Ersahin C. A practical application of quantitative vascular image analysis in breast pathology. *Pathol Res Pract*. 2013;209(7):455–8. DOI: 10.1016/j.prp.2013.03.004
- 11 Chen Y., Yan J., Yuan Z., Yu S., Yang C., Wang Z. et al. A meta-analysis of the relationship between lymphatic microvessel density and clinicopathological parameters in breast cancer. *Bull Cancer*. 2013;100(3):1–10.
- 12 Morley S.T., Newport D.T., Walsh M.T. Towards the prediction of flow-induced shear stress distributions experienced by breast cancer cells in the lymphatics. *Biomechanics & Modeling in Mechanobiology*. 2017;16(6):2051–62.
- 13 Zavjalova M.V., Telegina N.S., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M., Slonimskaya E.M., Denisov E.V. et al. Lymphogenic metastasis in luminal-type a breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2013;(2):41–4. (in Russ.)
- 14 Keser S.H., Kandemir N.O., Ece D., Gecmen G.G., Gul A.E., Barisik N.O. et al. Relationship of mast cell density with lymphangiogenesis and prognostic parameters in breast carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33(4):171–80. DOI: 10.1016/j.kjms.2017.01.005
- 15 Zhang Z.Q., Han Y.Z., Nian Q., Chen G., Cui S.Q., Wang X.Y. Tumor Invasiveness, Not Lymphangiogenesis, Is Correlated with Lymph Node Metastasis and Unfavorable Prognosis in Young Breast Cancer Patients (<=35 Years). *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0144376.