악성 종양(malignant tumor)에서, 병의 경과는 원발 종양(primary tumor) 자체보다는 다른 기관이나 조직에 자리 잡는 전이성 종양(metastases)에 의해 더 크게 좌우된다. 종양세포는 주로 혈관이나 림프관을 통해 퍼지지만, 또한 체강(흉막강이나 복막강), 지주막하 공간, 건초 등을 통해서도 확산될 수 있다(›Fig. 11.1). 진단 목적의 천자 시 만들어진 천자 통로를 따라 종양세포가 이동하는 경우는 드문 편이다.

In malignant tumors, the progress of the illness is determined less by the primary tumor than by its metastases, that is, by the tumors that settle in other organs or tissues. Tumor cells spread mostly by way of blood or lymph vessels, but can also spread via body cavities (such as the pleural or peritoneal cavities), the subarachnoid space, or tendon sheaths(›Fig. 11.1). Migration of tumor cells along a puncture channel created during a diagnostic puncture is quite a rare occurrence.

혈행성 전이(hematogenous metastases)는 원발 종양의 위치와 전이 경로(route of metastasis)에 따라 다섯 가지 기본 유형으로 구분할 수 있다.

Five basic types of hematogenous metastases can be distinguished based on the location of the primary tumor and the route of metastasis:

1. 폐 유형(Pulmonary type) : 폐의 원발종양(primary lung tumor) – 종양 조직이 폐정맥(pulmonary vein)을 침범 – 좌심실(left ventricle)을 통해 전이– 종양세포가 전신 순환(systemic circulation)으로 유입

1. Pulmonary type: Primary lung tumor – tumor tissue invades a pulmonary vein – metastasis via the left ventricle of the heart – tumor cells enter systemic circulation

2. 간 유형 (Liver type): 간의 원발 종양– 종양 조직이 간정맥(hepatic vein)을 침범 – 폐로 전이

2. Liver type: Primary tumor in the liver – tumor tissue invades a hepatic vein – metastasis to the lungs

3. 대정맥 유형 (Vena cava type): 대정맥(vena cava) 관류 영역(drainage area)의 원발 종양(예: 신장세포암 또는 갑상선암) – 종양 조직이 대정맥을 침범– 우심실(right ventricle)을 통해 폐로 전이

3. Vena cava type: Primary tumor in the drainage area of the vena cava (for example, kidney cell or thyroid gland carcinoma) – tumor tissue invades the vena cava – metastasis to the lungs via the right ventricle of the heart

4. 문맥 유형 (Portal vein type): 문맥(portal vein) 관류 영역의 원발 종양(예: 장관 종양) – 종양 조직이 문맥을 침범– 간으로 전이

4. Portal vein type: Primary tumor in the drainage area of the portal vein (e.g., intestinal tumors) – tumor invades the portal vein – metastasis to the liver

5. 척추정맥계 (Vertebral venous system): 이 정맥계는 일부 종양, 특히 전립선암(prostate carcinoma), 유방암(mammary carcinoma), 신경모세포종(neuroblastoma)에서 선호되는 혈행성 전이 경로다. 이 정맥계는 대정맥계(vena cava system)와 연결되어 있다. 척추(spinal column)에 인접해 위치하며, 척추, 골반, 두개골의 뼈에 혈류를 공급한다. 복강 내 압력(intraabdominal pressure)이 증가할 때 이 정맥계가 특히 영향을 받기 쉽다.

5. Vertebral venous system: This system is a preferred hematogenous route of metastasis for a few tumors, especially prostate and mammary carcinomas and neuroblastomas. This venous system communicates with the vena cava system. It is situated adjacent to the spinal column and services the spinal column, pelvis and bones of the cranium. This system is most likely to be affected under circumstances of increased intraabdominal pressure.

림프성 전이(Lymphogenous metastasis)(› Fig. 11.2)는 종양세포가 림프관(lymph vessels)을 침범하면서 시작된다. 일반적으로 이 과정은 원발 종양 부위에서 일어나지만, 혈행성 전이와 관련하여 발생할 수도 있다. 종양세포는 종양 부위에서 새롭게 생성된 림프관뿐 아니라 기존에 존재하던 림프관을 통해서도 이동한다(아래에서 더 자세히 다룬다). 최근에는 종양 주변 림프관신생(peritumoral lymphangiogenesis)이 실제로, 그리고 주된 역할을 한다는 견해가 점점 더 받아들여지고 있다. 실험동물에서의 최근 연구 결과에 따르면, 종양 혈관신생 인자(예: VEGF-A)가 림프절에서 굴 내피세포(sinus endothelial cells)의 증식을 유도하여 림프절 전이를 촉진할 수 있기 때문에, 종양 내 또는 종양 주변의 림프관신생이 없더라도 림프절 전이가 일어날 수 있음이 밝혀졌다(Tobler/Detmar 2006, Harrell et al. 2007). 종양세포가 림프관 내에서 확인되면, 이 상태는 림프관암증(lymphangiosis carcinomatosa)(› Fig. 11.3), 림프관육종증(sarcomatosa), 또는 림프관모세포증(blastomatosa)이라고 불린다. '림프관암증'은 비정형 상피세포(atypical epithelial cells)가 림프관 내강에 존재함을 의미하며(› Fig. 11.8), '림프관육종증'은 내강 내에 있는 세포가 결합조직세포, 연골세포, 골세포, 골모세포 등과 같은 비정형 간엽세포(atypical mesenchymal cells)일 때 사용된다. 일반적으로 림프관 내 종양은 림프 흐름 방향, 즉 순행성(orthograde)으로 확산되지만, 때때로 역행성(retrograde metastasis)으로 퍼질 수도 있다. 림프관암증은 조직학적으로 매우 자주 확인되며, 때로는 육안적 또는 방사선학적으로도 시각화될 수 있다. 종양세포는 구심성 림프관 경로(afferent lymphatic pathways)를 통해 림프절의 굴(sinus)(› Fig. 11.4)에 도달한다. 이 굴에서 종양세포는 림프절 실질(lymphatic parenchyma)로 퍼져 림프조직을 파괴하거나, 또는 원심성 경로(efferent pathways)를 통해 다른 림프절의 굴로 직접 침윤할 수 있다. 이후 이들은 큰 림프관 줄기(large lymph vessel trunks)와 흉관(thoracic duct)을 따라 이동하여, 최종적으로 정맥각(venous angle)에서 혈관계(blood vascular system)에 도달하고, 결과적으로 혈행성 전이로 이어진다(vena cava type).

Lymphogenous metastasis (› Fig. 11.2) begins when tumor cells invade lymph vessels. As a rule, this process takes place in the region of the primary tumor, but it can also occur in connection with hematogenous metastasis. The tumor cells travel not only through newly formed lymph vessels in the region of the tumor, but also through pre-existing lymph vessels located there (which we will discuss in detail below). There is an increasing consensus that peritumoral lymphangiogenesis plays the actual and, indeed, main role. Recent findings in laboratory animal experiments indicate that lymph node metastases can also occur without intratumoral or peritumoral lymphangiogenesis, because tumor angiogenic factors (VEGF-A) can cause the lymph node to react with a proliferation of sinus endothelial cells, thereby facilitating metastasis to the lymph node (Tobler/Detmar 2006, Harrell et al. 2007). When tumor cells are identified in a lymph vessel, this condition is referred to as lymphangiosis carcinomatosa (› Fig. 11.3), sarcomatosa, or blastomatosa. The term lymphangiosis carcinomatosa indicates that atypical epithelial cells are located in the lymph vessel lumen (› Fig. 11.8). The term lymphangiosis sarcomatosa is used when the cells within the lumen are atypical mesenchymal cells (such as connective tissue cells, cartilage cells, osteocytes, osteoblasts). As a rule, intralymphatic tumors spread in an orthograde direction (i.e., in the direction in which the lymph flows), but can also spread in a retrograde direction (retrograde metastasis). Very frequently, lymphangiosis carcinomatosa can be verified by histological means; however, sometimes it can also be visualized with macroscopic or radiological techniques. The tumor cells reach the lymph node sinus (› Fig. 11.4) via afferent lymphatic pathways (lymph node metastasis). From the sinus, tumor cells can spread into the lymphatic parenchyma, destroy lymphatic tissue, and/or directly invade other lymph nodes via efferent pathways that lead to other lymph node sinuses. Moving through the large lymph vessel trunks and the thoracic duct, the tumor cells ultimately reach the blood vascular system (at the venous angle), with ensuing hematogenous metastasis (vena cava type).

우리의 자체 연구에서는 림프절 내에서 혈행성 전이(hematogenous dissemination)가 일차성 림프성 전이(primary lymphogenous metastasis)의 형태로, 그것도 종양 관련 혈관(tumor-associated blood vessels)(› Fig. 11.5)을 통해 직접 발생할 수 있는 이례적인 병의 경과를 확인할 수 있었다. 이 해석은 Tobler와 Detmar(2006)에 의해서도 최근에 지지되었다. 다양한 림프절 전이 사례를 체계적으로 조사한 결과, 일부 종양, 특히 전립선암 전이(prostate carcinoma metastases)는 활발한 혈관신생(angiogenesis)(› Fig. 11.6)과 관련되어 있음을 입증할 수 있었다. 이러한 사실은 전립선암이 림프성 전이 성향을 보이면서도 매우 이른 시기에 이미 혈행성 전이와 연관되는 이유를 설명해준다. 유사한 설명은 악성흑색종(melanoma) 전이에도 적용될 수 있는데, 이 경우 림프절 내 혈관 안에서 종양세포 집합체(tumor cell aggregates)가 발견되기도 한다.

In our own studies, we were able to confirm a deviating disease course in which hematogenous dissemination can occur directly in the lymph node in primary lymphogenous metastasis, and in fact via tumor-associated blood vessels (› Fig. 11.5), an interpretation recently advocated by Tobler and Detmar as well (2006). Through systematic investigation of various lymph node metastases, we were able to demonstrate that a few tumors, especially prostate carcinoma metastases, are associated with active angiogenesis (› Fig. 11.6). This likely explains why prostate carcinomas do indeed tend toward lymphogenous metastasis, and yet are already associated with hematogenous metastases at an early stage. A similar explanation may apply to melanoma metastases, in which tumor cell aggregates are sometimes found in blood vessels within the lymph node.

고전적인 경험칙(old rule of thumb)에 따르면, 암종(carcinomas)은 주로 림프계를 통해 전이되고, 육종(sarcomas)은 혈행성 전이 경향을 보인다고 한다. 그러나 이 규칙에는 수많은 예외가 있으며, 이는 아마도 전이 병소 내에서 종양세포가 이미 혈관이나 림프관을 침범할 수 있다는 사실과 관련이 있을 수 있다.

An old rule of thumb holds that carcinomas predominantly metastasize through the lymphatic system, whereas sarcomas tend toward hematogenous metastasis. There are numerous exceptions to this rule, possibly related to the fact that tumor cells can already invade blood vessels and/or lymph vessels inside metastases.

그러나 개별 종양(individual tumors)의 전이 경로에 대해서는 여전히 상당한 불분명함이 존재한다. 최근에 들어서야 면역조직화학적 기법(immunohistochemical techniques)을 통해 림프관암증(lymphangiosis)과 혈관종양암증(hemangiomatosis carcinomatosa)을 확실히 감별하는 것이 가능해졌다. 최근 발표된 유방암 연구(Mohammed et al. 2007)에서는 놀랍게도 전체 사례의 96.4%에서 림프관 침윤(lymph vessel invasion)이, 3.5%에서 혈관 침윤(blood vessel invasion)이 확인되었다. 그러나 다른 종양들에 대해서는 아직까지 체계적인 연구가 수행된 바 없다.

However, there is still considerable lack of clarity regarding the routes of metastasis of individual tumors. Very recently, immunohistochemical techniques have made it possible to differentiate lymphangiosis from hemangiomatosis carcinomatosa with certainty. A recently published study on mammary carcinoma (Mohammed et al. 2007) surprisingly found that there was lymph vessel invasion in 96.4% of cases, and blood vessel invasion in 3.5% of cases. So far, no systematic studies have been conducted on other tumors.

악성 종양의 예후를 결정하는 가장 중요한 요소는 종양 자체의 특성(예: 종양 유형, 등급), 림프절 침범 여부, 그리고 원격 전이(distant metastases)다. 이러한 요소는 TNM 병기 체계(TNM staging system)에 반영되어 있다. 이 외에도 예후에 영향을 미치는 요소로는 호르몬 상태(예: 유방암에서)와 분자생물학적 기법으로만 확인 가능한 유전적 특성 등이 있다. 혈관 침윤 역시 TNM 병기에서 고려되며, 여기서 “V”는 혈관 침윤(blood vessel invasion), “L”은 림프관 침윤(lymph vessel invasion)을 의미한다. 림프관암증(lymphangiosis carcinomatosa)에 대한 최근의 연구들은 이러한 상태의 예후 인자를 더욱 정밀하게 정의할 수 있음을 시사한다. 예를 들어, Hasebe 등(2008)은 침윤성 관상 유방암(invasive ductal mammary carcinoma)에서 림프관 내 종양세포(intralymphatic tumor cells)를 조사하였으며, 저자들은 이를 림프관 종양 색전(lymph vessel tumor emboli)이라고 지칭하고, 이는 림프관암증의 동의어로 볼 수 있다고 밝혔다. 이들은 세포 분열 및 세포 자멸사의 수를 기준으로 환자를 저위험, 중간위험, 고위험군으로 구분할 수 있음을 밝혔다. 이는 향후 다른 종양에서도 림프관암증의 등급과 혈관 유형 분류를 통해 예후 인자를 도출할 수 있음을 시사한다. 자궁내막암(endometrial carcinoma)의 사례 중 하나에서, 마커 MiB1을 이용해 확인된 림프관암증(› Fig. 11.17)은 종양세포의 고도 증식을 보이며, 이는 예후가 불량한 림프관암증의 한 예일 수 있다.

The most important factors for prognosis of malignant tumors are provided by the characteristics of the tumor itself (e.g., tumor type, grading), by the involvement of lymph nodes, and by distant metastases – as reflected in the TNM staging system. In addition there are other relevant prognostic factors such as hormone status (e.g., in breast carcinomas) and characteristics (genetic characteristics) that can only be determined with the techniques of molecular biology. The invasion of vessels is also taken into consideration in TNM staging. The abbreviation “V” stands for invasion of a blood vessel, and “L” for invasion of a lymph vessel. Recent findings in regard to lymphangiosis suggest that it will be possible to define the prognosis factors for lymphangiosis carcinomatosa even more precisely. For example, Hasebe et al. (2008) investigated intralymphatic tumor cells in invasive ductal mammary carcinoma – the authors speak of lymph vessel tumor emboli, a synonym for lymphangiosis carcinomatosa – in regard to the number of mitoses and apoptoses, and determined that it is possible to differentiate low, medium, and high-risk groups of patients. It stands to reason that it will be possible to determine tumor prognosis factors for other tumors as well, through precise typing of the vessels and grading of lymphangiosis carcinomatosa. In a case of endometrial carcinoma, the lymphangiosis carcinomatosa identified with the marker MiB1 in › Fig. 11.17 shows a high degree of proliferation of tumor cells; this might be an example of a lymphangiosis with an unfavorable prognosis.

조직 내 종양 성장의 단계

Phases of tumor growth in tissue

국소 종양의 성장과 전이 과정은 여러 단계로 나눌 수 있다.

The process of localized tumor growth and metastasis can be divided into various phases:

1. 원발 종양이 주변 조직으로 이동(침윤)

1. The primary tumor migrates into the surrounding tissue (invasion)

2. 종양세포가 혈관(blood vessels), 림프관(lymph vessels), 그리고 체강(body cavities)을 침범

2. Tumor cells invade blood and lymph vessels, as well as body cavities

3. 개별 종양세포가 이탈하여 혈관과 림프관을 통해 운반

3. Individual tumor cells detach and are carried off via blood and lymph vessels

4. 종양이 전이 정착부위(colonization site)의 조직을 침범(예:특정 장기를 침윤)

4. The tumor invades tissue at the colonization site (e.g., an organ is infiltrated)

5. 새로운 환경이 종양 성장에 유리하도록 변화(혈관신생 및 염증세포 침윤)

5. The new environment undergoes changes that favor tumor growth (vascularization and inflammatory infiltrate)

다음 절에서는 이러한 내용 중 일부를 더 자세히 다룬다. 개별 세포가 세포 덩어리(cell aggregate)로부터 떨어져 나오는 현상은 침윤 및 전이의 전제 조건이다. 정상 상피세포는 부착성 세포접합(adherent cell junctions)을 통해 기계적으로 안정된 세포군집을 형성하지만, 종양세포에서는 특히 전이 성향이 있는 경우 이러한 세포접합이 감소하거나 사라져 있다. 세포접착 시스템(cellular adhesion system)은 대립유전자(allele)의 소실이나 접착 단백질인 E-cadherin 유전자의 돌연변이 등 다양한 방식으로 비활성화될 수 있다. E-cadherin 단백질 내 핵심 부위의 돌연변이는 금속단백분해효소(metalloproteinases)의 활성화를 포함하는 영향을 유발하며, 이는 침윤성 성장을 촉진한다. 원발 종양이 주변 조직으로 확산되는 과정은 여러 세부 단계로 나눌 수 있다. 종양세포는 우선 기저막(basal membrane)과 그 다음으로 세포외기질(extracellular matrix)에 수용체를 통해 접촉해야 한다. 기저막과 기질 내부의 성분들(예: 라미닌(laminin), 제IV형 콜라겐(type IV collagen), 피브로넥틴(fibronectin))은 이후 효소들에 의해 변화되거나 파괴된다(› Fig. 11.7). 이러한 효소 중 일부는 종양세포 자체에 의해 생성되며, 이 효소들은 더 이상 용해활성 및 억제활성에 의한 생리적 균형 조절을 받지 않는다는 점이 중요하다. 이러한 종류의 효소에는 세린 프로테아제(serine protease), 시스테인 프로테아제(cysteine protease), 그리고 특히 기질 금속단백분해효소(matrix metalloproteinases: 간질 콜라겐분해효소(interstitial collagenase), 제IV형 콜라겐분해효소/젤라틴분해효소, 스트로멜라이신(stromelysin))가 포함된다. 조직 장벽의 단백질분해(proteolysis)는 종양에만 특이적인 현상이 아니며, 예를 들어 영양막(trophoblast)의 착상, 기생충 및 세균 침입, 혈관신생 등에서도 나타난다. 간질성 콜라겐분해효소(interstitial collagenase)는 제I형 콜라겐(type I collagen)을 파괴한다. 스트로멜라이신(stromelysin)은 프로테오글리칸(proteoglycan), 라미닌(laminin), 피브로넥틴(fibronectin), 제IV형 콜라겐 등 다양한 기질 성분을 파괴하는 효소들을 포함한다.

사람의 암종(예: 유방, 갑상선, 위, 구강 편평세포암, 신경교종 등)에서는 MMP-2 및 pro-MMP-2가 종양 침윤 및 전이에 중요한 역할을 하며, 자궁내막암과 대장암에서는 MMP-7도 마찬가지로 중요한 역할을 한다. 이들 효소는 모두 종양세포에 의해 대량 생산된다. 정상 생리적 조건에서는 금속단백분해효소의 작용이 조직 억제 금속단백분해효소(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP-1, 2, 3)에 의해 조절된다. 예를 들어 TIMP-1의 농도가 높을수록 전이가 억제될 수 있으며, 전이 가능성과 TIMP-1 농도 사이에는 반비례 관계가 존재한다는 것이 입증되었다.

A few of these points will be discussed in greater detail in the following section. Detachment of individual cells from their cell aggregate is the prerequisite for invasion and metastasis. Whereas normal epithelial cells form a mechanically stable aggregate by means of adherent cell junctions, these cell junctions have either disappeared or are reduced in the case of tumors, especially those that tend to metastasize. The cellular adhesion system is deactivated in various ways, such as through loss of alleles, or through mutations of the gene responsible for the adhesion protein, E-cadherin. Mutations of the nucleus in cadherin proteins can have effects that include activation of metalloproteinases, which fosters invasive growth. The migration of the primary tumor into the surrounding tissue can be subdivided into various events. The tumor cells must first establish contact with the basal membrane, and then with the extracellular matrix as well, by means of receptors. Substances inside the basal membrane and the matrix (including laminin, type IV collagen, fibronectin) are then altered or destroyed by enzymes (› Fig. 11.7). Some of these enzymes are formed by the tumor cells themselves. It is significant that these enzymes are no longer subject to balanced physiological regulation through lytic and inhibitor activities. These types of enzymes include serine and cysteine proteases and, most notably, enzymes from the matrix metalloproteases (interstitial collagenase, type IV collagenase/gelatinase, and stromelysin). Proteolysis of the tissue barrier, however, is by no means a tumor-specific phenomenon, but also appears for instance in trophoblast implantation, in parasitic and bacterial invasions, as well as in angiogenesis. Interstitial collagenase destroys type I collagen. Stromelysin contains enzymes that destroy various matrix components such as proteoglycans and non-collagen glycoproteins like laminin and fibronectin, as well as type IV collagen. In human carcinomas (mammary, thyroid gland, stomach, oral squamous cell carcinoma, gliomas), the matrix metalloproteinases MMP-2 and pro-MMP-2 play a special role in tumor invasion and metastasis. The same is true of MMP-7 in endometrial and colon carcinomas. Both are produced by tumor cells in large quantities. Under normal physiological conditions, the action of metalloproteinases is controlled by inhibitors (tissue inhibitor metalloproteinases (TIMP-1, 2 and 3). For example, it has been demonstrated that a higher content of TIMP-1 can suppress a metastasis, and that a reverse correlation exists between metastatic potential and TIMP-1 content.

원발 종양의 국소적 확산과 관련하여 중요한 또 하나의 기본 현상은 세포 이동(cell migration)이다. 이는 비신생세포(non-neoplastic cell) 집단과 비교했을 때 종양세포의 운동성(motility)이나 응집성(cohesiveness)이 변화된 상태로 이해된다. 세포 이동은 액틴 필라멘트(actin filaments)를 통한 능동 아메바형 운동(active ameboid movement)으로 이루어지며, 이는 종양세포 자체(예: 자가분비 운동인자(autocrine motility factor)), 간질세포(stroma cells)나 염증세포(inflammatory cells)가 분비하는 물질(chemotaxis), 또는 세포외기질(extracellular matrix)의 구성 요소에 의해 유도된다(chemotaxis 및 haptotaxis).

Another basic phenomenon that is significant for the localized spread of the primary tumor relates to cell migration, which is understood as altered motility or altered cohesiveness of tumor cells compared to the non-neoplastic cell population. Cell migration, active ameboid movement through the actin filaments, occurs under the influence of substances (cytokines) that are released by tumor cells (e.g., autocrine motility factor), stroma cells or inflammatory cells (chemotaxis), or by components of the extracellular matrix (chemotaxis and haptotaxis).

두 번째로 간략히 다룰 내용은 종양세포가 혈관과 림프관을 침윤(infiltration)하는 과정이다. 이 과정에 적용되는 원리는 원발 종양의 침윤성 성장과 유사하다. 이 과정 역시 종양세포의 능동적 이동, 기저막 및 기질 단백질(matrix proteins)에 대한 부착, 그리고 기질 성분의 효소적 분해(enzymatic degradation)를 포함한다. 종양세포는 기존에 존재하는 혈관뿐만 아니라, 종양 자체의 영향으로 새롭게 형성된 혈관(종양유도 혈관신생(tumor-induced angiogenesis))도 침범할 수 있다. 종양 자체가 만들어낸 혈관 중 상당수가 혈행성 전이의 시작점일 가능성이 높다. 마찬가지로, 종양이 유도한 림프관과 기존 림프관 모두가 림프성 전이의 출발점이 된다.

The second point, which will be discussed here briefly, is the infiltration of tumor cells into blood and lymph vessels. The principles that apply here are similar to those that apply to invasive growth of the primary tumor. This process likewise involves active movement of tumor cells, adhesion of tumor cells to the basal membrane and matrix proteins, and enzymatic degradation of matrix components. Tumor cells can invade not only preexisting vessels, but also vessels that have developed through the influence of the tumor itself (tumor-induced angiogenesis). Probably an especially high proportion of the tumor's own vessels are a starting point for hematogenous metastasis. Both the tumor's own lymph vessels and preexisting lymph vessels are the point of origin for lymphogenous metastasis.

종양이 혈관이나 림프관을 침범했다고 해서 반드시 림프절이나 다른 장기로의 전이가 불가피하다는 뜻은 아니다. 대부분의 색전화된 종양세포(embolized cells)는 혈류 내에서(그리고 아마도 림프절과 림프관 내에서도) 파괴되기 때문에, 이 경우 침윤성 성장은 가능성이 낮다. 그러나 종양세포가 혈관이나 림프관의 내피세포(lymph vessel endothelia) 또는 림프동 벽세포(lymph sinus wall cell)에 부착하게 되면, 침윤적이고 파괴적인 종양 성장을 위한 전제조건이 충족된다. 이러한 부착 이후에는 종양세포의 능동적인 이동과 기저막 및 기질 분자의 파괴가 뒤따르게 된다.

If the tumor has invaded a blood or lymph vessel, this does not necessarily mean that a tumor metastasis in a lymph node or another organ is inevitable. Most embolized cells are destroyed in the bloodstream (and probably also in lymph nodes and lymph vessels), so invasive growth is unlikely in this case. However, if tumor cells adhere to blood or lymph vessel endothelia or sinus wall cells, then the prerequisite for invasive and destructive tumor growth is indeed present. The adhesion is followed by active movement of the tumor cells, as well as by destruction of the basal membrane and matrix molecules.

일부 악성 종양의 경우, 특정 장기에만 전이하는 장기 특이적 전이(organ-specific metastasis)와 그렇지 않은 비특이적 전이(non-organ-specific metastasis)를 구분해야 한다.

With some malignant tumors, a distinction must be made between metastasis that is organ-specific and metastasis that is not organ-specific.

종양이 진행됨에 따라 비특이적(non-specific) 기전이 우세해지거나 최소한 증가하는 경향이 있는 것으로 보인다. 예를 들어 악성 흑색종(malignant melanoma)의 경우, 이 종양은 폐로 전이되는 경향이 있으며, 그 부위에서 매우 높은 증식성을 보이는 것으로 알려져 있다. 시험관 내 연구(in vitro research)를 통해 밝혀진 바에 따르면, 이러한 활성은 폐 내부에 존재하는 종양 성장 자극 인자에 의해 유도된다. 다른 장기에서 유래한 인자들은 비교적 성장 억제 효과를 보인다. 일부 고악성도(highly malignant) 종양의 경우에는 특정 장기를 선택적으로 침범하는 양상이 전혀 나타나지 않는다. 그 한 가지 가능한 이유는, 종양세포가 자가분비 성장인자(autocrine growth factors)의 영향을 지속적으로 받으며 자가 증식 능력을 유지하기 때문일 수 있다.

Most likely, non-specific mechanisms predominate, or at least increase, as the tumor progresses. In a malignant melanoma, for example, it is known that the tumor tends to metastasize in the lungs and exhibits highly proliferative behavior in that location. As we know from in vitro research, this activity is induced by factors within the lungs that stimulate tumor growth. Factors from other organs result in comparatively inhibited growth. In a few highly malignant tumors, there is no indication of selective organ invasion. One reason might be that tumor cells remain under the influence of autocrine growth factors, and therefore maintain their own proliferation.

앞서 논의한 바와 같이, 종양의 성장은 단지 세포 간 물질(기질, matrix)의 변화뿐만 아니라 다양한 세포 반응을 수반한다. 이러한 반응에는 종양 부위에 림프구(lymphocytes)와 대식세포(macrophages)를 중심으로 한 세포의 집합(cluster) 형성과, 신생혈관 형성(neovascularization), 즉 '종양혈관신생(tumor angiogenesis)'이 포함된다. 이 용어는 종양에 의해 유도되는 새로운 혈관 및 림프관의 형성을 의미한다.

As previously discussed, tumor growth does not just involve alteration of intercellular substances (the matrix), but is also accompanied by various cellular reactions. These responses include clustering of cells (primarily lymphocytes and macrophages) in the tumor region, and neovascularization, or “tumor angiogenesis.” This term refers to tumor-induced neoformation of blood vessels and lymph vessels.

성장의 초기 단계에서, 직경이 1–2mm에 이를 때까지 종양은 혈관을 가지지 않는다. 이 크기를 초과하면 산소와 영양분의 부족으로 인해 저산소증(hypoxia), 성장 장애, 세포 및 조직 괴사(necrosis)가 일어나고, 궁극적으로 '혈관신생 스위치(angiogenic switch)'라 불리는 현상이 발생한다. 이 과정은 분자 수준에서 일어나며, 혈관신생 촉진 인자의 생성 또는 혈관신생 억제 인자의 생성 감소를 수반한다(› Table 4.5, › Table 11.1). 이러한 인자들은 종양세포, 내피세포(endothelial cells), 간질세포, 대식세포(macrophages), 기타 염증세포들 및 세포외기질(extracellular matrix)로부터 방출된다. '혈관신생 물질(angiogenic substances)'이라는 용어는 종양세포, 내피세포, 주위세포(pericytes), 세포외기질 분자, 세포접착분자(CAM), 기타 혈관신생 관련 인자들 사이의 복합적인 상호작용을 의미한다. 대표적인 혈관신생 인자로는 VEGF(혈관내피성장인자), bFGF(기초섬유아세포성장인자), TNF-alpha(종양괴사인자 알파), IL-8(인터류킨-8) 등이 있다. 특정 세포접착분자 중 특히 주목할 만한 것은 E-selectin으로, 이는 상피세포 표면(예: 상피양 세정맥(epitheloid venules), 혈관종(hemangiomas))에서 발현되며, 용해형 E-selectin(soluble E-selectin), 용해형 VCAM(soluble vascular cell adhesion molecule, sVCAM)도 포함된다.

In the first phase of growth, up to a diameter of 1–2 mm, the tumor has no vessels. If the tumor exceeds this size, the lack of oxygen and nutrients results in hypoxia, impairment of growth, cell and tissue necroses and, finally, what is called the “angiogenic switch.” This occurs on a molecular level and is accompanied by production of angiogenic factors or reduced production of angiogenesis inhibitors (› Table 4.5, › Table 11.1). These factors are released by tumor cells, endothelial cells, stroma cells, macrophages, other inflammation cells and the extracellular matrix. The term “cangiogenic substances” refers to a complex interaction between tumor cells, endothelial cells, pericytes, extracellular matrix molecules, cell adhesion molecules (CAM), and other angiogenesis factors. Potent angiogenesis factors are VEGF (vascular endothelial growth factors), bFGF (basic fibroblast growth factor), TNF-alpha (tumor necrosis factor-alpha) and IL-8 (interleukin-8). Certain cell adhesion molecules deserve special emphasis: in particular, E-selectinel, which is expressed on the surface of the epithelial cells (e.g., epitheloid venules and hemangiomas), soluble E-selectin, and soluble (s)VCAM (vascular cell adhesion molecule).

트롬보스폰딘(thrombospondin)과 다양한 스타틴(statins)은 혈구혈관신생(hemangiogenesis) 억제제다.

Thrombospondin and various statins are hemangiogenesis inhibitors.

종양세포와 혈관신생(angiogenesis) 사이에는 상호작용이 있다. 그 중 하나는 새로 형성된 혈관의 내피세포(endothelial cells)가 ILGF(인슐린유사 성장인자)와 PDGF(혈소판 유래 성장인자) 같은 성장인자(growth factors)를 분비하여 종양세포의 성장을 자극하는 것이다. 또 다른 상호작용은 종양세포가 혈관 내로 침윤(invasion)하는 현상과 관련되며, 이는 곧 혈행성 전이다.

There is also an interaction between tumor cells and angiogenesis to the extent that the newly formed blood vessel endothelial cells stimulate tumor cell growth by secreting growth factors such as ILGF (insulin-like growth factor) and PDGF (platelet-derived growth factor). Another interaction relates to the invasion of tumor cells in blood vessels, i.e., hematogenous metastasis.

다른 생리적 혈관신생 과정(예: 염증)과 마찬가지로, 혈구혈관신생(새로운 모세혈관의 형성)에서도 두 가지 유형의 모세혈관 형성을 고려해야 한다(› Table 11.2 참조). 하나는 전구 내피세포(precursor endothelial cells)의 동원(mobilization)이고, 다른 하나는 기존 혈관(preexisting vessels)으로부터의 모세혈관 싹 발생(sprouting)이다. ‘혈관아세포(hemangioblast)’는 골수(bone marrow)에서 유래하는 전구 내피세포로, 여기서 혈관모세포(angioblast)와 혈행성 줄기세포(hematogenous stem cells)가 발달한다. 성인의 혈관모세포 및 유사 혈관모세포는 말초 장기와 종양조직 모두에서 동맥, 정맥, 림프관의 내피세포로 분화하며, 이들은 또한 혈관주위세포(pericytes)와 혈관 관련 평활근세포(vessel-associated smooth muscle cells)의 줄기세포로도 간주된다.

As in other physiological angiogenesis processes (for example, inflammation), in hemangiogenesis (the formation of new blood capillaries), two kinds of capillary formation must be taken into consideration (› Table 11.2): the mobilization of precursor endothelial cells on the one hand, and the sprouting of capillaries from preexisting vessels on the other hand. “Hemangioblasts,” the precursor endothelial cells from which angioblasts and hematogenous stem cells develop, originate in the bone marrow. Angioblasts and angioblast-like cells of adulthood differentiate into the endothelial cells of arteries, veins, and lymph vessels both in peripheral organs and in tumor tissue. They are also considered to be the stem cells of pericytes and vessel-associated smooth muscle cells.

말초 혈관에서 시작되는 혈관신생은 변화된 혈관의 확장, 혈관 투과성의 증가, 그리고 세포외기질(extracellular matrix)의 단백분해(proteolytic degradation)로 시작된다. 이어서 국소 내피세포(local endothelia)의 증식, 이동, 그리고 모세혈관의 형성(capillaries)이 이루어지며, 여기에는 주위세포(pericytes)와 혈관 평활근(smooth vascular muscle)의 형성도 포함된다. 새롭게 형성된 혈관은 초기에는 매우 불안정하며, 안정화를 위해 주위세포, 평활근세포, 그리고 세포외기질 단백질의 형성이 필요하다. 이 과정에는 다양한 매개물질(mediators), 예를 들어 angiopoietin-1 및 2, PDGF, TGF-beta 등이 관여한다.

Angiogenesis that originates in peripheral blood vessels begins with dilation of an altered vessel, increased vessel permeability, and proteolytic degradation of the extracellular matrix. This is followed by proliferation of local endothelia, migration, and finally formation of capillaries (including formation of pericytes and smooth vascular muscles). Newly formed blood vessels are initially fragile and need stabilization, which requires pericytes and smooth muscle cells and formation of extracellular matrix proteins. Various mediators (e.g., angiopoeitin 1 and 2, PDGF and TGF-beta) participate in this process.

외상 부위에서 발생하는 정상 생리적 혈관신생(physiological angiogenesis)과 종양 유도 혈관신생을 비교해 보면, 기본 원리는 동일하거나 유사하다고 할 수 있지만, 조직형태학적(histo-morphological) 양상에서는 여러 면에서 현저한 차이를 보인다. 생리적 혈관신생에서는 내피세포(endothelial cells)가 2~3년에 한 번 분열하는 반면, 종양에서는 내피세포가 분열 중인 상태로 관찰되는 것이 전형적인 조직학적 소견이다. 구조적·기능적 차이점은 › Table 11.3에 요약되어 있다.

If we compare normal physiological angiogenesis (as occurs in the area of a traumatic lesion) with tumor-induced angiogenesis, the basic principles are admittedly the same or similar, but the histomorphological picture is significantly different in many respects. In physiological angiogenesis, endothelial cells divide once every two to three years. In tumors, by contrast, the typical histological image usually includes endothelial cells in the process of dividing. The architectural and functional differences are summarized in › Table 11.3.

종양 영역 내 신생혈관화(neovascularization)의 복잡성은 교모세포종(gliomas)을 모델로 하여 입증된 바 있다(Zagzag et al. 2000). 교모세포종의 종양 성장 과정에서는 두 가지 혈관 단계(vascular phases)를 구분할 수 있다. 초기에는 국소 혈관(local blood vessels)이 종양의 혈관화에 이용된다. 그 후, 기존 혈관의 내피세포, 혈관주위세포, 평활근세포가 세포자멸사(apoptosis)를 일으키면서 종양 괴사(tumor necrosis)가 유발된다. 마지막으로, 주변 조직에서 이차 혈관 형성 단계의 징후가 나타나며, 이들 혈관이 실제로 종양의 이후 영양 공급을 담당하는 종양 혈관(actual tumor vessels)이다.

The complexity of neovascularization in the tumor region has been demonstrated using gliomas as a model (Zagzag et al. 2000). In gliomas, two vascular phases can be distinguished during tumor growth. Initially, local blood vessels are used for vascularization of the tumor. Then cells die: endothelia, pericytes and smooth muscle cells of the primary existing blood vessels undergo apoptosis, resulting in tumor necrosis. Finally, signs of a secondary vascular phase can be found in the surrounding tissue. These are the actual tumor vessels, which are responsible for subsequent nourishment of the tumor.

이러한 연구 결과들이 말초 장기의 종양(peripheral organ tumors)에까지 적용될 수 있을지는 확실하지 않으며, 가능성도 낮은 것으로 보인다. 종양에서 혈관신생이 얼마나 복잡한지를 이해하려면, 혈관화가 일어나는 세 가지 영역—즉, 종양 중심부(intratumoral zone), 종양 주변부(peripheral tumor zone), 그리고 종양 외부에 위치한 주변 종양 영역(peritumoral zone)—이 존재함을 고려해야 한다. 이 세 가지 영역은 혈관뿐만 아니라 림프관에 대해서도 해당된다. 앞서 › Table 11.2에서 언급된 것처럼, 일부 소세포 기관지암(small-celled bronchial carcinomas)은 새로 형성된 혈관이 필요하지 않으며, 폐포(pulmonary alveoli)에 존재하는 기존 혈관만으로 충분한 경우도 있다.

It is uncertain and rather unlikely that these findings will be applicable to tumors of peripheral organs. The complexity of the angiogenesis process becomes clear when we consider that in a tumor there are three sites of vascularization (not only for blood vessels but also for lymph vessels): an intratumoral zone (in the center of the tumor), a peripheral (outer) tumor zone, and a peritumoral zone (located outside the actual tumor). As previously pointed out in › Table 11.2, some small-celled bronchial carcinomas do not need newly formed blood vessels because the pre-existing blood vessels of the pulmonary alveoli suffice.

우리 연구팀이 수행한 종양의 혈관 및 림프관 형성에 대한 연구 결과(Kaiserling 2008)는 기존의 대부분 연구 자료들과 일치한다. 대다수의 암종과 육종은 종양 내(intratumoral)에 풍부한 모세혈관(blood capillaries)을 갖고 있었다(대장암, 전립선암, 자궁내막암, 난관암, 암육종(carcinosarcoma, 자궁의 혼합 뮐러종(mixed Müllerian tumor of the uterus))/간엽 부분(mesenchymal section), 평활근육종, 간세포암 등). 일부 종양(악성 흑색종, 대장암, 지방육종 등)에서는 종양 주변(peritumoral)에 혈관이 풍부하게 관찰되었고, 다른 일부 종양(난관암, 유방암 등)에서는 손상된 주변 혈관이 드물게 관찰되었다(› Fig. 11.10). 악성 흑색종과 자궁의 혼합종양의 상피성 부위는 종양 내 혈관이 존재하지 않는 종양이었다. 간세포암에서 종양 내 림프관이 없는 것은 놀라운 일이 아니다. 정상 간에서는 림프관이 간소엽 주변 결합조직(perilobular connective tissues, Glisson's capsule)이나 큰 담관, 동맥, 정맥의 인접 부위에만 존재하며, 이러한 구조물은 간세포암에서는 관찰되지 않기 때문이다. 그러나 이 소견이 간의 모든 종양에 해당하는 것은 아니다. 예를 들어, 간의 이토세포종(Ito cell tumor, spongiotic pericytoma)에서는 다수의 종양 내 림프관이 관찰되었으며, 이는 기존 림프관에서 유래한 것이 아니라 종양에 의해 유도된(tumor-induced) 것으로 간주될 수 있다(Kaiserling/Müller 2006). 또한 간내 담관암(intrahepatic cholangiocarcinoma)의 경우는 상황이 다르다. 이 종양에서는 종양 내 및 종양 주변 모두에서 림프관이 발견된다. 이 두 영역 모두의 림프관은 아마도 국소 림프관(local)으로 간주되어야 하며, 이는 이해하기 어려운 현상이다(Aishima et al. 2008).

The findings in our own studies of the blood and lymph vascularization of tumors (Kaiserling 2008) are consistent with most published research data: Most carcinomas and sarcomas turned out to be richly endowed with intratumoral blood capillaries (colon carcinoma, prostate carcinoma, endometrial carcinoma, fallopian tube carcinoma, carcinosarcoma [mixed Müllerian tumor of the uterus]/mesenchymal section, leiomyosarcoma, hepatocellular carcinoma). Abundant peritumoral vessels were encountered in some tumors (malignant melanoma, colon carcinoma, liposarcoma), while in a few others only a few compromised blood peritumoral vessels were found (fallopian tube carcinoma, mammary carcinoma) (› Fig. 11.10). Malignant melanoma and the epithelial portion of carcinosarcoma of the uterus (Müller's mixed tumor) were tumors lacking intratumoral blood vessels. The absence of intratumoral lymph vessels in liver cell carcinoma is not surprising, because lymph vessels in a normal liver are limited to the perilobular connective tissues (Glisson's capsule) and the close vicinity of the larger bile ducts, arteries and veins, and such formations are not found in liver cell carcinoma. This finding is not applicable to all liver tumors, however. For example, in an Ito cell tumor of the liver (spongiotic pericytoma), we found numerous intratumoral lymph vessels that probably did not develop from local lymph vessels, but are instead probably classifiable as tumor-induced (Kaiserling/Müller 2006). The situation is different, again, in intrahepatic cholangiocarcinoma, where both intratumoral and peritumoral lymph vessels are found. In both locations, the vessels should probably be regarded as local (Aishima et al. 2008), a situation that is difficult to understand.

종양 주변에 풍부한 혈관을 갖는 종양에는 자궁내막 간질육종(endometrial stromal sarcoma), 세미노마(seminoma), 악성 흑색종(malignant melanoma) 등이 포함된다. 반면, 종양 주변 혈관이 뚜렷하지 않거나 거의 없는 종양에는 전립선암(prostate carcinoma), 유방암(mammary carcinoma), 난관암(fallopian tube carcinoma)이 있다. 따라서, 종양 내부에 혈관이 풍부하게 존재하는 종양들—이는 종양 유발 혈관신생을 시사하는 소견이다—이 더 우세한 것으로 나타난다.

Tumors with abundant peritumoral blood vessels include, among others, endometrial stromal sarcoma, seminoma, and malignant melanoma. Tumors with unremarkable or only a few peritumoral blood vessels are prostate carcinoma, mammary carcinoma, and fallopian tube carcinoma. Thus, tumors with a high content of vessels in the intratumoral area – a finding that suggests tumor-induced hemangiogenesis – predominate.

우리의 연구 결과는 대부분의 상피성 종양(epithelial tumors)이 혈관 증식(vessel proliferation)과 연관되어 있음을 명확히 보여준다. 이러한 혈관 증식은 때로는 매우 풍부하고, 때로는 뚜렷하며, 종양 내부(intratumoral)에서 나타나기도 하고, 종양 주변(peritumoral)에서 나타나기도 한다. 이 혈관들은 '종양 간질(tumor stroma)'이라고 불리는 부위에 위치하는데, 이는 종양과 관련된 결합조직(connective tissue)으로, 뒤틀린 형태로 성장하며 2차적으로 종양 내부에 자리 잡을 수도 있다. 종양 주변 간질(peritumoral stroma)도 대부분의 경우 종양 간질로 분류되어야 하며, 이는 특히 넓은 주변 혈관을 가진 악성 흑색종(malignant melanoma)에서 명확히 드러난다. 다만, 조직학적 방법(histological methods)만으로는 종양의 혈관신생 영향(angiogenetic influence)을 받은 종양 혈관과 기존의 국소 혈관을 구분할 수는 없다.

Our findings clearly show that the majority of epithelial tumors are associated with vessel proliferation – sometimes profuse, sometimes distinct, sometimes intratumoral, and sometimes peritumoral. The vessels are located in what is referred to as the “tumor stroma,” i.e., tumor-associated connective tissue that grows in a gnarled fashion and can assume a (secondary) intratumoral position. The peritumoral stroma should probably also be classified as tumor stroma in most cases – as is especially clear in the case of malignant melanoma, with its broad peritumoral blood vessels. Admittedly, histological methods cannot distinguish tumor vessels that are under the angiogenetic influence of the tumor from local vessels.

간세포암(hepatocellular carcinoma)과 간모세포종(hepatoblastoma)에서는 종양 관련 혈구혈관신생(tumor-associated hemangiogenesis)의 특수한 형태가 나타난다. 이러한 경우, 종양 혈관은 형태학적으로 모세혈관의 변형을 동반한 간의 굴모양혈관(liver sinusoids)과 유사하다.

A special form of tumor-associated hemangiogenesis is found in hepatocellular carcinoma and hepatoblastoma. In these cases, the tumor vessels are similar in their morphology to liver sinusoids with capillary modifications.

중요 사항 요약

SUMMARY OF IMPORTANT POINTS

종양의 혈관 형성에 관하여:

Regarding the vascularization of tumors with blood vessels:

• 일정 크기(직경 약 1–2mm)에 도달하면, 양성 및 악성 종양 모두 새로 형성된 혈관으로부터 영양을 공급받는다. 림프관에서도 동일한 현상이 일어나는지는 불확실하다.

• Starting at a certain size (approx. 1–2 mm diameter), both benign and malignant tumors are served by newly formed blood vessels. It is uncertain whether this is also true of lymph vessels.

• 암종과 육종 모두 혈관이 풍부하다. 이 혈관들은 종양 관련 결합조직에 위치하며, 대부분의 경우 림프관 수는 적다.

• Both carcinomas and sarcomas have abundant blood vessels. The vessels are located in tumor-associated connective tissue. The number of lymph vessels is low in most cases.

• 혈관신생(hemangiogenesis)은 혈관내피성장인자(VEGF-A) 등 다양한 혈관신생 촉진 인자와 해당 내피 수용체의 영향을 받아 발생한다.

• Hemangiogenesis occurs under the influence of various angiogenic growth factors (e.g., vascular endothelial growth factor VEGF-A) and corresponding endothelial receptors.

• 혈관 내피세포는 주로 기존 혈관에서 유래하지만, 일부는 골수에서 유래한다.

• The vascular endothelial cells predominantly come from pre-existing blood vessels, but some originate in the bone marrow.

• 종양 혈관은 수많은 구조적 및 기능적 결함을 보인다.

• Tumor blood vessels exhibit numerous structural and functional defects.

• 종양 혈관의 파괴는 종양 세포의 괴사를 초래한다.

• Destruction of tumor blood vessels results in tumor cell necroses.

상피 및 중간엽 종양에서 림프관의 발생 빈도, 분포 및 기능에 관한 논문들이 전문 문헌에서 점점 더 많이 보고되고 있다.

An increasing number of articles about the incidence, distribution and functions of lymph vessels in epithelial and mesenchymal tumors can now be found in professional literature.

이러한 논문들에서는 아래의 측면(1~4번)을 고려해야 한다.

In these articles, various aspects (1 to 4 below) should be taken into consideration.

첫 번째 질문에 관한 내용: 림프관은 종양 조직과 어떤 위치 관계에 있는가? 중심부, 주변부, 아니면 종양 바깥에 위치하는가?

Regarding the first set of questions: Where are the lymph vessels in relation to the tumor tissue: in the center, on the periphery, or around the outside of the tumor?

잠재적으로, 림프관은 이 세 위치 모두에서 존재할 수 있다. 종양 혈관 – 혈관과 림프관 – 은 종양 중심부(intratumoral), 종양 주변부(여전히 종양 내부이지만 바깥쪽 구역), 또는 종양 외부(peritumoral)에 위치할 수 있다(예, 실제 종양의 바깥쪽)(› Fig. 11.11). 이러한 상황은 전이에 관해 다양한 결과를 초래한다. 대부분의 종양에서 종양세포는 주로 종양 주변 림프관을 침범하기를 선호한다.

Potentially, lymph vessels could be present in all three locations. Tumor vessels – both blood vessels and lymph vessels – can be located in the center of the tumor (intratumoral), on the periphery of the tumor (still in the tumor, but in an outer zone), or in a peritumoral location (i.e., outside the actual tumor) (› Fig. 11.11). These circumstances have various consequences in regard to metastasis. In the majority of tumors, tumor cells preferentially invade peritumoral lymph vessels.

첫 번째 하류의 지역 림프절(감시 림프절(sentinel lympe node))은 전이 사건에 여러 방식으로 관여한다. 이는 단순히 전이를 받아들이는 장소일 뿐만 아니라, – 최근의 실험적 연구들(Tobler/Detmar 2006, Harrell et al. 2007)에 따르면 – 전이 전 단계에서부터 굴 확장과 내피세포 증식(“림프절 림프관신생(lymph node lympahgiogenesis)”)을 통해 반응할 수 있다. 여러 악성 종양에서 형성되는 증식 인자(VEGF-A)는 VEGFR-2 수용체를 갖춘 굴 내피세포를 변화시킨다.

The first regional lymph node downstream (the sentinel lymph node) participates in the metastasis event in multiple respects. It is not only the site that accepts the metastasis, but – as recent experimental studies have shown (Tobler/Detmar 2006, Harrell et al. 2007) – it may even respond with sinus expansion and endothelial cell proliferation (“lymph node lymphangiogenesis”) as early as the pre-metastatic phase. A proliferation factor (VEGF-A), which is formed by various malignant tumors, alters sinus endothelial cells, which are equipped with a receptor (VEGFR-2).

종양 조직을 중심부, 주변부, 종양 외부(peritumoral)로 구분하는 것은 상당히 임의적인 구분일 수 있다; 이는 현재 다른 저자들(Aishima et al. 2008)도 사용하고 있으며, 이들은 간내 담관암(intrahepatic cholangiocarcinoma)에서 2mm 폭의 종양 주변부와 2mm 폭의 종양 외부 영역을 구분한다. 이러한 구역의 크기는 우리의 인식과 일치하지만, 빠르게 또는 느리게 성장하는 종양에서는 이 수치가 다를 수 있다.

Subdivision of tumor tissue into intratumoral, tumor-peripheral, and peritumoral sections may be a largely arbitrary division; it is currently also used by other authors (Aishima et al. 2008) who distinguish between a 2 mm-wide tumor-peripheral zone and a 2 mm-wide peritumoral zone in intrahepatic cholangiocarcinoma. The size of these zones corresponds with our perception; however, the figures might well be different in fast and slow-growing tumors.