



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.023
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3859.shtml

· 文献综述 ·

淋巴管生成及其内皮特异性标志物在结直肠癌肝转移中作用的研究进展

李健宁¹, 王位² 综述 孙燕来² 审校

(1. 山东省医学科学院附属医院 麻醉手术室, 山东 济南 250031; 2. 山东省肿瘤医院 外科四病区, 山东 济南 250117)

摘要

淋巴管内皮细胞特异性标志物的出现使淋巴管生成及淋巴管转移的分子机制成为肿瘤转移的研究热点。以往认为结肠癌肝转移的途径主要通过血道途径, 而近期一些研究表明, 淋巴管生成及淋巴管转移可能在结直肠癌肝转移的过程中同样发挥着至关重要的作用。笔者就淋巴管生成及其内皮特异性标志物在结直肠癌肝转移中的作用机制作一综述。 [中国普通外科杂志, 2014, 23(4):517-520]

关键词

结直肠肿瘤; 淋巴管生成; 生物学标记; 肿瘤转移; 综述文献
中图分类号: R735.3

Lymphangiogenesis and lymphatic endothelial-specific markers in colorectal cancer liver metastasis

LI Jianing¹, WANG Wei², SUN Yanlai²

(1. Department of Anesthesia, Affiliated Hospital, Shandong Academy of Medical Sciences, Ji'nan 250031, China; 2. the Fourth Department of Surgery, Shandong Cancer Hospital, Ji'nan 250117, China)

Corresponding author: SUN Yanlai, Email: sunyanlai@126.com

ABSTRACT

Lymphangiogenesis and mechanisms of lymphatic metastasis have become the research focus of tumor metastasis with the findings of the specific markers of lymphatic endothelium. Hematogenous metastasis has been thought previously to be the common route for colorectal cancer liver metastasis, but some recent research suggests that lymphangiogenesis and lymph node metastasis play an equally pivotal role in colorectal cancer liver metastasis. In this paper, the authors address the mechanisms of action of lymphangiogenesis and lymphatic endothelial-specific markers in colorectal cancer liver metastasis. [Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(4):517-520]

KEYWORDS

Neoplasms; Lymphangiogenesis; Biological Markers; Neoplasm Metastasis; Review

CLC number: R735.3

淋巴道转移是肿瘤细胞播散的重要途径之一,

淋巴管的生长是肿瘤淋巴道转移的开始和决定因素, 肿瘤细胞可通过浸润淋巴管, 进而转移至局部或在远处淋巴结中增殖, 从而影响肿瘤患者的预后。以往由于缺乏淋巴管内皮细胞特异性标志物, 对于淋巴管系统在肿瘤转移过程中的作用机制研究进展缓慢。近年来, 随着高特异性淋巴管内皮细胞标志物如淋巴管内皮细胞透明质酸受体 1 (LYVE-1)^[1]、prospero 同源异形盒蛋白 1 (PROX-1)、

基金项目: 山东省医学科学院院级科技计划青年基金资助项目 (2013-45)。

收稿日期: 2013-10-31; 修订日期: 2014-03-16。

作者简介: 李健宁, 山东省医学科学院附属医院主管护师, 主要从事胃肠道肿瘤外科护理及基础方面的研究。

通信作者: 孙燕来, Email: sunyanlai@126.com

肾小球足突细胞膜蛋白 (podoplanin)^[2] 及 D2-40^[3] 等因子的发现, 促使肿瘤淋巴道转移过程及淋巴管生成机制的研究成为新的热点。

1 淋巴管内皮特异性标记物

1.1 LYVE-1

LYVE-1 定位于淋巴管内皮细胞, 分布于淋巴管的基底面和管腔面, 是淋巴管内皮特异性透明质酸 HA 受体。LYVE-1 在透明质酸的代谢、结合及其进入淋巴管的过程中起重要作用, 同时也参与淋巴结和淋巴管内白细胞的归巢^[4]。LYVE-1 在某些巨噬细胞、正常的肝脏、脾脏的窦内皮细胞有表达, 在淋巴结的高内皮静脉、淋巴结淋巴窦的内皮细胞和网状细胞也见到表达。虽然, LYVE-1 在肿瘤细胞和血管内皮细胞也有表达, 但其在淋巴管内皮细胞中的特异性表达精确性更高。目前, 其在标记肿瘤组织中淋巴管内皮细胞以及研究淋巴管生成和分布等方面发挥重要的作用。研究^[5-8] 发现, LYVE-1 特异性表达于肿瘤组织中的淋巴管中, 与结直肠癌、胃癌和宫颈癌淋巴结转移密切相关, Ishikawa 等^[5] 研究认为, LYVE-1 免疫组化标记是检测淋巴管癌细胞侵入的有效方法, 仔细检测肿瘤周围黏膜下组织对于预测淋巴结早期转移非常重要。

1.2 podoplanin

podoplanin 是一种 38 kDa 的黏蛋白型跨膜糖蛋白, 存在于多种正常组织中, 其中包括淋巴管内皮细胞、间皮细胞、I 型肺泡细胞、软骨和成骨细胞、乳腺和唾液腺的肌上皮细胞、肾足细胞等。最近研究发现, podoplanin 也可在生殖细胞肿瘤^[9]、中枢神经系统肿瘤^[10]、良恶性软组织瘤^[11]、多数鳞癌^[12-13] 等肿瘤组织中表达。podoplanin 特异性表达于淋巴管内皮细胞, 在血管内皮细胞无特异表达, 与淋巴管生成、血小板聚集和细胞迁移等功能密切相关, 此特性使其在许多研究中选择作为淋巴管内皮细胞的特异性标志物^[2]。Cueni 等^[14] 研究发现, podoplanin 表达使口咽鳞状细胞癌细胞运动更活跃, 从而促进肿瘤组织局部浸润, 促进局部淋巴结转移, 但并不促进原发肿瘤的生长, 并指出 podoplanin 高表达与口咽鳞状细胞癌患者的总生存期呈负相关。

1.3 PROX-1

PROX-1 是黑腹果蝇的同源异形盒基因 prospero 的同源基因, 是淋巴系统早期发育的 1 个重要因子。PROX-1 在胰腺、肝脏、心脏、神经系

统和晶状体等多种组织的非内皮细胞中存在表达, 而在肿瘤组织淋巴管的内皮细胞中发现有特异表达, 灵敏性和特异性均较高。PROX-1 在胚胎淋巴管发育过程中起着重要的作用, 决定了淋巴管内皮细胞表型, 是内皮细胞向淋巴管分化的主要调节因子, 它一直被认为是一个敏感和特异的淋巴管内皮细胞标记物^[15]。但 PROX-1 不能独立标记淋巴管内皮细胞, 须与 LYVE-1 联合使用才可确定淋巴管特异性。实验证实 PROX-1 表达激活是对结肠肠道上皮细胞 TCF/ β -catenin 信号通路异常升高的反应, 其过表达对于因细胞极性和黏附性中断导致的肿瘤进展至关重要, 实验数据表明 PROX-1 不是肿瘤发展早期阶段所必需的, 但其建立及成长对于重度不典型病变等癌前病变影响较大, 如果不及时治疗, 将不可避免的发展为结肠癌^[16]。Dadras 等^[17] 研究发现, PROX-1 阳性表达足以诱导小鼠体内肿瘤侵袭性生长行为, 导致增强肿瘤细胞浸润到肌层的能力, 体外迁移率增加, PROX-1 在介导血管性肿瘤 (如卡波特肉瘤) 侵袭行为方面发挥重要作用。

1.4 D2-40

D2-40 被认为是一种类似黏蛋白的跨膜糖蛋白, 分子量为 40 kD, 是 M2A 癌胚膜抗原的一种单克隆抗体。研究^[3] 证明 D2-40 可高度特异地标记淋巴管内皮细胞, 使肿瘤组织内的淋巴管内皮呈阳性表现, 同时可证实淋巴管内肿瘤细胞簇的存在, 并不标记血管内皮细胞, 从而鉴别淋巴管和血管。相对以往淋巴管内皮的标记物, D2-40 可特异性在肿瘤中淋巴管内皮标记微淋巴管密度 (lymphatic microvessel density, LMVD), 敏感性 & 特异性均较高, 特异性可高达 98.8%, 在胰腺癌^[18]、胃癌^[19]、结直肠癌^[20-21]、宫颈鳞癌^[22] 等肿瘤组织中特异性标识 LMVD, 成为预测肿瘤淋巴结转移及预后的重要指标。同时, 以往由于肿瘤细胞完全堵塞淋巴管的现象, 使得在鉴别淋巴管侵犯 (lymphovascular invasion, LVI) 和间质浸润之间存在困难, D2-40 的出现使这一现象得到改观^[3]。

2 淋巴管生成与肿瘤转移

淋巴管一直以来被认为是肿瘤转移中的被动的参与者, 仅简单地作为肿瘤细胞向淋巴结引流运输通道。随着上述几个关键的淋巴管特异分子标志物的逐一发现, 提高了体外和体内实验研究淋巴生物学结论的可信性, 进一步证实了淋巴管系统转移性

肿瘤的淋巴管传播的复杂和重要性。肿瘤诱导的淋巴管生成是在肿瘤细胞自身、基质细胞、肿瘤浸润巨噬细胞或是激活的血小板产生和分泌的淋巴管生成因子介导下进行。淋巴管生长因子可以系统地诱导原发肿瘤、引流淋巴结、次级淋巴器官以及远处转移灶组织基质改变和淋巴管生成,提示淋巴管生成在肿瘤转移播散过程中具有重要的意义^[23]。淋巴管生成可以发生在肿瘤周边和肿瘤内部的肿瘤细胞团中。虽然瘤周淋巴管生成在肿瘤转移中作用已被证实,但瘤内淋巴管常常被浸润的肿瘤细胞挤压而呈塌陷或闭塞状态,瘤内淋巴管生成在肿瘤转移中是否具备与瘤周淋巴管同样的功能还不清楚^[18]。随着对肿瘤淋巴管生成评价参数的深入研究,新的淋巴管生成评价指标已用于临床实验研究中,其中包括LMVD、LVI和肿瘤引流淋巴结中淋巴液流速及流量的改变等。LMVD是评估肿瘤淋巴管新生的重要指标,观察肿瘤LMVD可以客观判断肿瘤淋巴管生成情况,且有利于评估肿瘤淋巴结转移的风险及预后。研究^[24]发现结直肠癌组织中淋巴管密度(lymphatic vessel density, LVD)明显高于正常黏膜组织。Jakob等^[25]研究表明,区域淋巴结淋巴管生成状态可作为预测新辅助放化疗联合手术治疗直肠癌患者预后的独立指标。研究^[26-27]发现淋巴管内皮细胞分泌的趋化因子吸引肿瘤细胞向高淋巴管密度的区域聚集,肿瘤细胞侵入毛细淋巴管,聚集形成瘤栓进入下一级淋巴管或远处淋巴结,与血管相比,肿瘤细胞更容易侵犯淋巴管。因此,LVI也是评估淋巴结转移和判断患者预后的一个重要参数。

3 淋巴管生成与结直肠癌肝转移

尽管淋巴系统作为肿瘤细胞转移播散的主要途径这一概念已被人们接受多年,其中包括区域淋巴结转移甚至远处转移的发生,但是其发生发展的确切机制至今仍不清楚。最近研究^[28]表明,肿瘤细胞在转移发生前能够诱导淋巴结淋巴管生成,即使在转移发生后,转移的肿瘤细胞能够继续诱导前哨淋巴结中的淋巴管生成,因此促进肿瘤细胞进一步播散转移。Cacchi等^[29]研究证实,结直肠癌细胞具有诱导癌组织内淋巴管生成的作用,进而提高肿瘤细胞进入淋巴系统的能力促进转移播散。Hadj等^[30]观察到,在结直肠癌肝转移的进展过程中,正常肝脏和肿瘤内淋巴管内皮细胞呈显著增加趋势,瘤周淋巴管定位在肿瘤边缘,随

着肿瘤进展数量也在不断增加,淋巴管显示通畅,具备转移潜能,为肿瘤细胞的播散提供基础,定量分析表明在瘤内和瘤周淋巴管中作为特异性标志物podoplanin比LYVE-1更为可靠。Schoppmann等^[31]研究发现,在结直肠癌原发肿瘤和相应肝转移组织中LMVD和LVI表现出明显相关性,这可以理解为新形成的毛细淋巴管为肿瘤细胞进入淋巴系统提供了更多的机会,进而启动了肿瘤细胞淋巴道转移过程,虽然该实验设计及结果并不适于作为肝转移淋巴道转移途径机制的直接证据,但实验数据间接的证明了淋巴管生成在结直肠癌肝转移发生中的密切相关性,间接支持了淋巴血管交通吻合形成与结直肠癌肝转移发生密切相关这一理论。Longatto-Filho等^[20]则在研究中明确指出,瘤周淋巴管LVD和LVI与结直肠癌淋巴结转移及肝转移直接相关。同时,Korita等^[32]在研究中发现,肝内LVI可作为结直肠癌肝转移患者预后不良的独立预测因子。以上研究充分说明,淋巴道转移机制在结直肠癌肝转移发生发展过程中发挥着重要作用,淋巴管生成与结直肠癌肝转移存在着重要联系。

4 前景和展望

淋巴管特异性标志物及促淋巴管生长因子的发现,扩展了对肿瘤相关淋巴管生长的分子机制和淋巴管生成生物特性的深入探索,这些热点研究有益于肿瘤治疗新策略的产生。鉴于淋巴管生成在结直肠癌肝转移发生发展中的作用机制,逐渐被重视和了解,不久的将来针对肿瘤淋巴管生成的靶向治疗的开发与应用,以及结直肠癌肝转移的预防和综合治疗提供了新的思路和方向。

参考文献

- [1] Ramani P, Dungwa JV, May MT. LYVE-1 upregulation and lymphatic invasion correlate with adverse prognostic factors and lymph node metastasis in neuroblastoma[J]. Virchows Arch, 2012, 460(2):183-191.
- [2] Honma M, Fujii M, Iinuma S, et al. Podoplanin expression is inversely correlated with granular layer/filaggrin formation in psoriatic epidermis[J]. J Dermatol, 2013, 40(4):296-297.
- [3] Rose AE, Christos PJ, Lackaye D, et al. Clinical relevance of detection of lymphovascular invasion in primary melanoma using endothelial markers D2-40 and CD34[J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(10):1441-1449.
- [4] McElroy M, Hayashi K, Garmy-Susini B, et al. Fluorescent LYVE-1 antibody to image dynamically lymphatic trafficking of cancer cells in vivo[J]. J Surg Res, 2009, 151(1):68-73.

- [5] Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, et al. Histopathologic determinants of regional lymph node metastasis in early colorectal cancer[J]. *Cancer*, 2008, 112(4):924-933.
- [6] Tomita T. LYVE-1 immunocytochemical staining for gastrointestinal carcinoids[J]. *Pathology*, 2009, 41(3):248-253.
- [7] Zhang SQ, Yu H, Zhang LL. Clinical implications of increased lymph vessel density in the lymphatic metastasis of early-stage invasive cervical carcinoma: a clinical immunohistochemical method study[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9:64.
- [8] Ozmen F, Ozmen MM, Ozdemir E, et al. Relationship between LYVE-1, VEGFR-3 and CD44 gene expressions and lymphatic metastasis in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(27):3220-3228.
- [9] Kotarski J, Marzec-Kotarska B, Szumiłło J, et al. Expression of podoplanin in ovarian clear cell carcinoma[J]. *Ginekol Pol*, 2011, 82(5):350-353.
- [10] Shintaku M, Honda T, Sakai T. Expression of podoplanin and calretinin in meningioma: an immunohistochemical study[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2010, 27(1):23-27.
- [11] Xu Y, Ogose A, Kawashima H, et al. High-level expression of podoplanin in benign and malignant soft tissue tumors: immunohistochemical and quantitative real-time RT-PCR analysis[J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(3):599-607.
- [12] Inoue H, Miyazaki Y, Kikuchi K, et al. Podoplanin expression during dysplasia-carcinoma sequence in the oral cavity[J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(1):183-194.
- [13] Rodrigo JP, Garcia-Carracedo D, González MV, et al. Podoplanin expression in the development and progression of laryngeal squamous cell carcinomas[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9:48. doi: 10.1186/1476-4598-9-48.
- [14] Cueni LN, Hegyi I, Shin JW, et al. Tumor lymphangiogenesis and metastasis to lymph nodes induced by cancer cell expression of podoplanin[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(2):1004-1016.
- [15] Benevenuto de Andrade BA, Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, et al. Expression of PROX-1 in oral Kaposi's sarcoma spindle cells[J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(2):132-136.
- [16] Petrova TV, Nykänen A, Norrén C, et al. Transcription factor PROX-1 induces colon cancer progression by promoting the transition from benign to highly dysplastic phenotype[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(5):407-419.
- [17] Dadras SS, Skrzypek A, Nguyen L, et al. PROX-1 promotes invasion of kaposiform hemangioendotheliomas[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(12):2798-2806.
- [18] Wang Z, Wu J, Li G, et al. Lymphangiogenesis and biological behavior in pancreatic carcinoma and other pancreatic tumors[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(4):959-963.
- [19] Coşkun U, Akyürek N, Dursun A, et al. Peritumoral lymphatic microvessel density associated with tumor progression and poor prognosis in gastric carcinoma[J]. *J Surg Res*, 2010, 164(1):110-115.
- [20] Longatto-Filho A, Pinheiro C, Ferreira L, et al. Peritumoral, but not intratumoral, lymphatic vessel density and invasion correlate with colorectal carcinoma poor-outcome markers[J]. *Virchows Arch*, 2008, 452(2):133-138.
- [21] 胡玉林, 曹慧秋, 吴海燕, 等. E-cadherin 和 VEGF-C, D 的表达及 BMVD 和 LMVD 与无淋巴结转移结肠癌复发的关系 [J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(5):529-534.
- [22] Xiong Y, Cao LP, Rao HL, et al. Clinical significance of peritumoral lymphatic vessel density and lymphatic vessel invasion detected by D2-40 immunostaining in FIGO Ib1-IIa squamous cell cervical cancer[J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 348(3):515-522.
- [23] Christiansen A, Detmar M. Lymphangiogenesis and cancer[J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(12):1146-1158.
- [24] Gao J, Knutsen A, Arbnan G, et al. Clinical and biological significance of angiogenesis and lymphangiogenesis in colorectal cancer[J]. *Dig Liver Dis*, 2009, 41(2):116-122.
- [25] Jakob C, Aust DE, Liebscher B, et al. Lymphangiogenesis in regional lymph nodes is an independent prognostic marker in rectal cancer patients after neoadjuvant treatment[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27402.
- [26] Higgins KA, Chino JP, Ready N, et al. Lymphovascular invasion in non-small-cell lung cancer: implications for staging and adjuvant therapy[J]. *J Thor Oncol*, 2012, 7(7):1141-1147.
- [27] Vinader V, Afarinkia K. The emerging role of CXC chemokines and their receptors in cancer[J]. *Future Med Chem*, 2012, 4(7):853-867.
- [28] Nagahashi M, Ramachandran S, Rashid OM, et al. Lymphangiogenesis: a new player in cancer progression [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(32):4003-4012.
- [29] Cacchi C, Arnholdt HM, Jähnig H, et al. Clinical significance of lymph vessel density in T3 colorectal carcinoma[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27(6):721-726.
- [30] Hadj AK, Malcontenti-Wilson C, Nikfarjam M, et al. Lymphatic patterns of colorectal liver metastases[J]. *J Surg Res*, 2012, 173(2):292-298.
- [31] Schoppmann A, Tamandl D, Herberger B, et al. Comparison of lymphangiogenesis between primary colorectal cancer and corresponding liver metastases[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(12):4605-4611.
- [32] Korita PV, Wakai T, Shirai Y, et al. Intrahepatic lymphatic invasion independently predicts poor survival and recurrences after hepatectomy in patients with colorectal carcinoma liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(12):3472-3480.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 李健宁, 王位, 孙燕来. 淋巴管生成及其内皮特异性标志物在结直肠癌肝转移中作用的研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(4):517-520. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.023

Cite this article as: LI JN, WAN W, SUN YL. Lymphangiogenesis and lymphatic endothelial-specific markers in colorectal cancer liver metastasis [J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(4):517-520. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.04.023