

Metastasi

Maurizio Romano, PhD
 Dipartimento di Scienze della Vita
 Edificio R – Stanza 219
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
 Via A. Valerio, 28
 Tel: 040-3757316
 e-mail: mromano@units.it

Fasi della crescita tumorale

1. Trasformazione
2. Crescita
3. Invasione
4. Diffusione
5. Metastasi

La proliferazione cellulare è sotto controllo genico



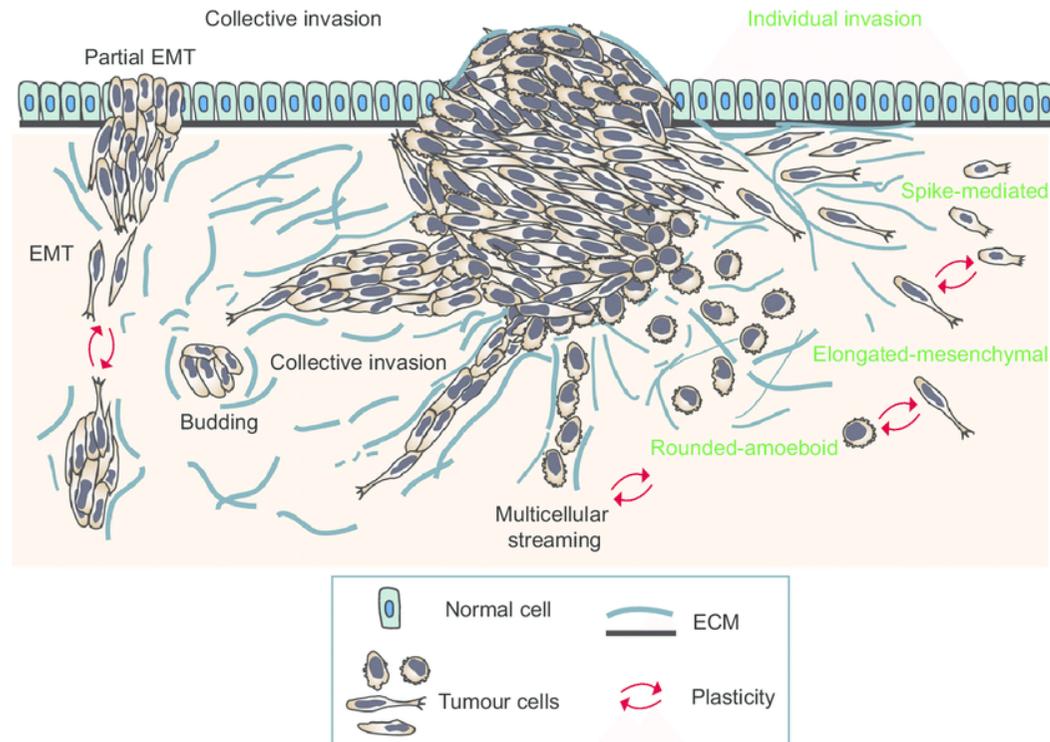
Mutazione somatica crea una variante che prolifera più velocemente (vantaggio selettivo)



Naturale "tendenza" al tumore

•Alcuni tipi di tumore sono invasivi, ma non metastatici
es. carcinoma basocellulare della cute, molti tumori del sistema nervoso centrale

•Altri sono molto metastatici
es. osteosarcoma metastatizza rapidamente, e già alla diagnosi il 50% dei pazienti ha metastasi (polmonari).



Metastasi

Disseminazione di cellule dal tumore primitivo con formazione di un tumore secondario in altra sede

FASI della METASTASI

- ✓ Distacco delle cellule tumorali
- ✓ Neovascolarizzazione
- ✓ Distruzione della Membrana basale
- ✓ Invasione dello stroma
- ✓ Diffusione per via linfatica od ematica
- ✓ Sopravvivenza e trasporto
- ✓ Extravasazione
- ✓ Crescita nel nuovo tessuto

Declino esponenziale (6-24 h) del numero da:

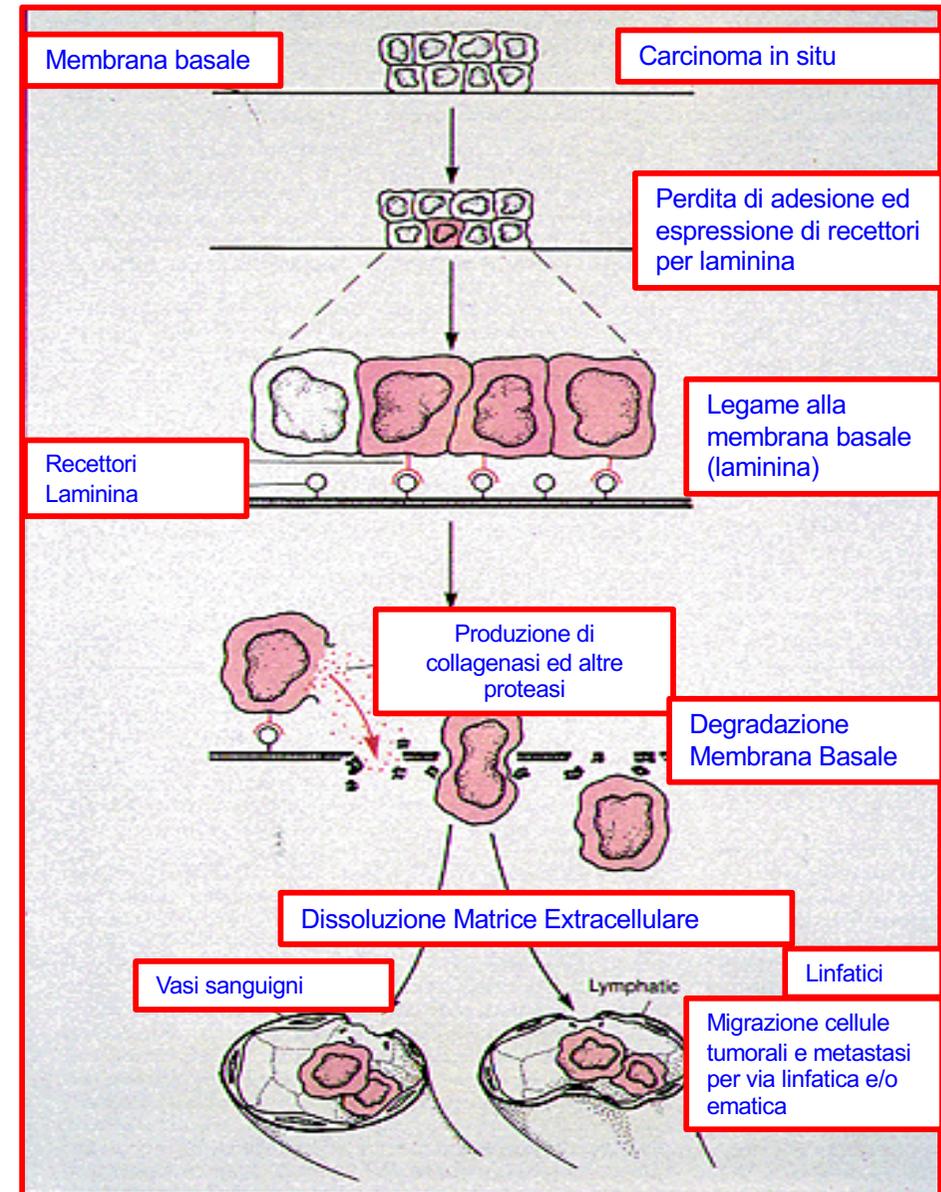
- trauma meccanico
- tossicità dell'ossigeno
- sistema immune

Declino secondario dovuto a:

- Apoptosi (entro le 24 h)
- Dormienza pre-angiogenica (equilibrio tra proliferazione e apoptosi)

IMPORTANZA

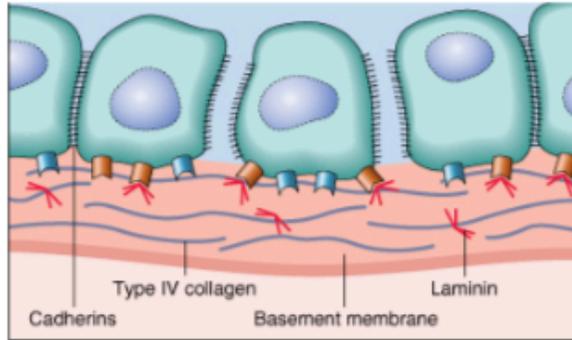
- ✓ Principale causa di fallimento terapeutico e di mortalità
- ✓ Alla diagnosi:
 - 1/3 dei pazienti ha metastasi già rilevabili clinicamente
 - 1/3 ha metastasi ancora occulte.



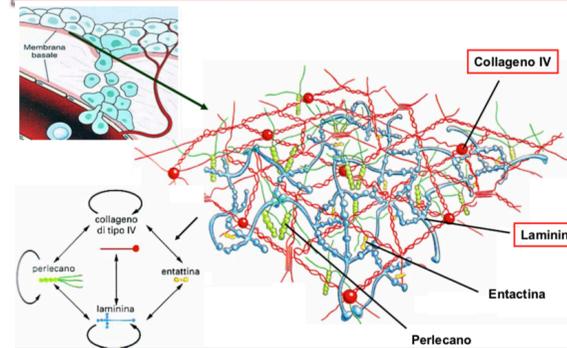
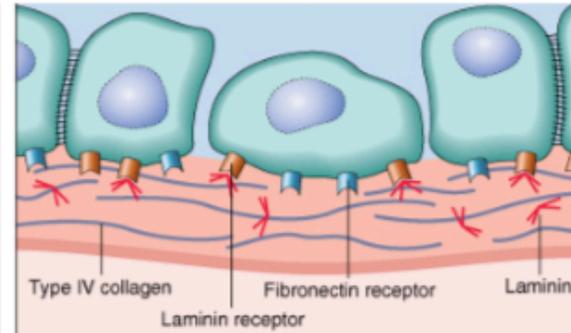
INVASIONE

- **CADERINE:** Glicoproteine transmembrana che mediano adesione intercellulare
- Caderine E mediano adesione omotipica di cellule epiteliali
- Segnalano tramite catenine che le ancorano al citoscheletro
- **Ridotta espressione o espressione di forme mutate in tumori epiteliali:** mammella, colon, prostata, stomaco, fegato, esofago, cute, rene, polmone
- Un allele mutato di CDH1 nel cancro gastrico familiare

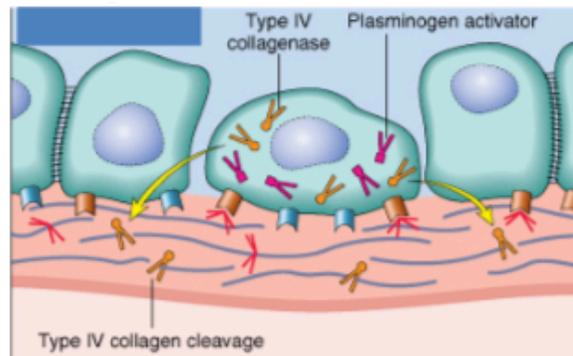
1) Perdita delle giunzioni intercellulari



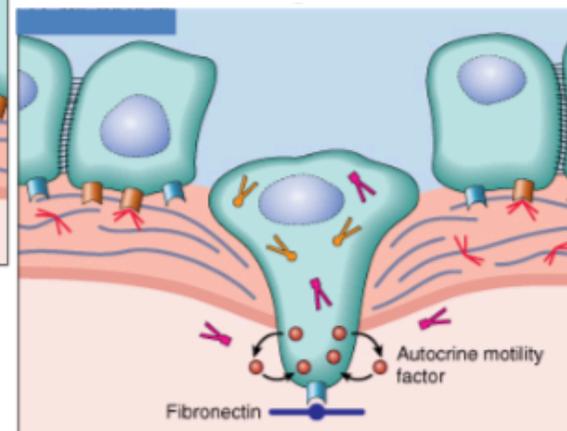
2) Attacco alla ECM



3) Degradazione ECM



4) Migrazione



- Perdita della polarità di espressione
- **Espressione aberrante di INTEGRINE**
- Aumento dei livelli di espressione e dell'affinità: $\alpha 6 \beta 4$ (laminina) $\alpha v \beta 3$ (vitronectina)

- **Continua ristrutturazione citoscheletro di actina**
- **Costruzione/distruzione strutture di attacco all'ECM**
- **Contemporaneamente:**
 - ❖ **Formazione di protusione della superficie cellulare (LAMELLIPODIO)**
 - ❖ **Proteasi digeriscono selettivamente l'ECM lungo la "leading edge" della cellula migrante**
 - ❖ **La cellula attiva integrine e forma nuovi punti di attacco tra il lamellipodio e l'ECM al leading edge e rompe le adesioni al "trailing edge"**
 - ❖ **Si libera così citoplasma e membrana plasmatica per lo spostamento al leading edge.**

Secrezione Proteasi:

- Pro-MMP
- Serin protasi (tPA)
- Catepsine

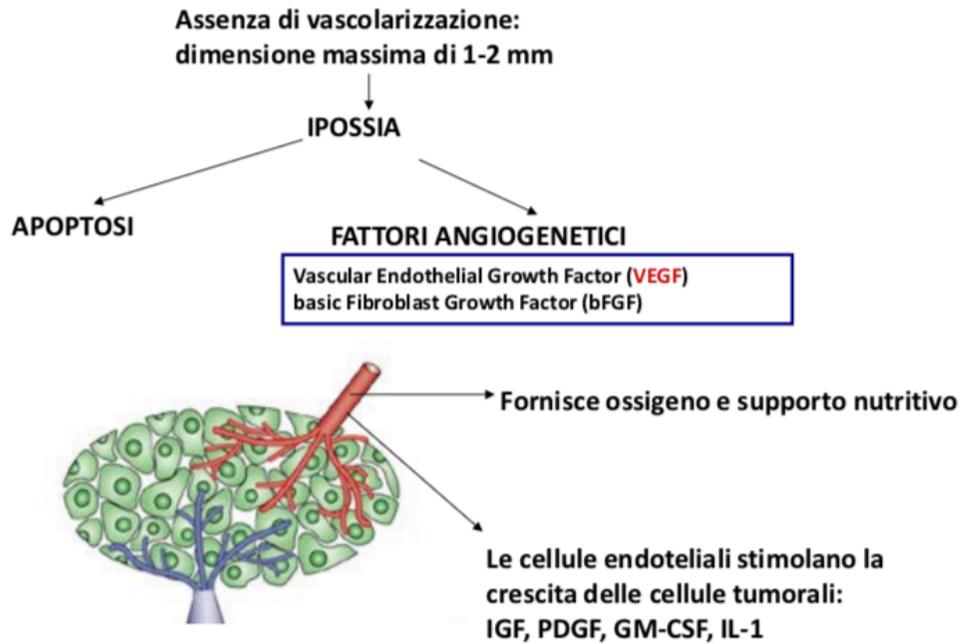
su ECM

- degradazione
- generazione di nuovi frammenti chemotattici (collagene IV e laminina5)

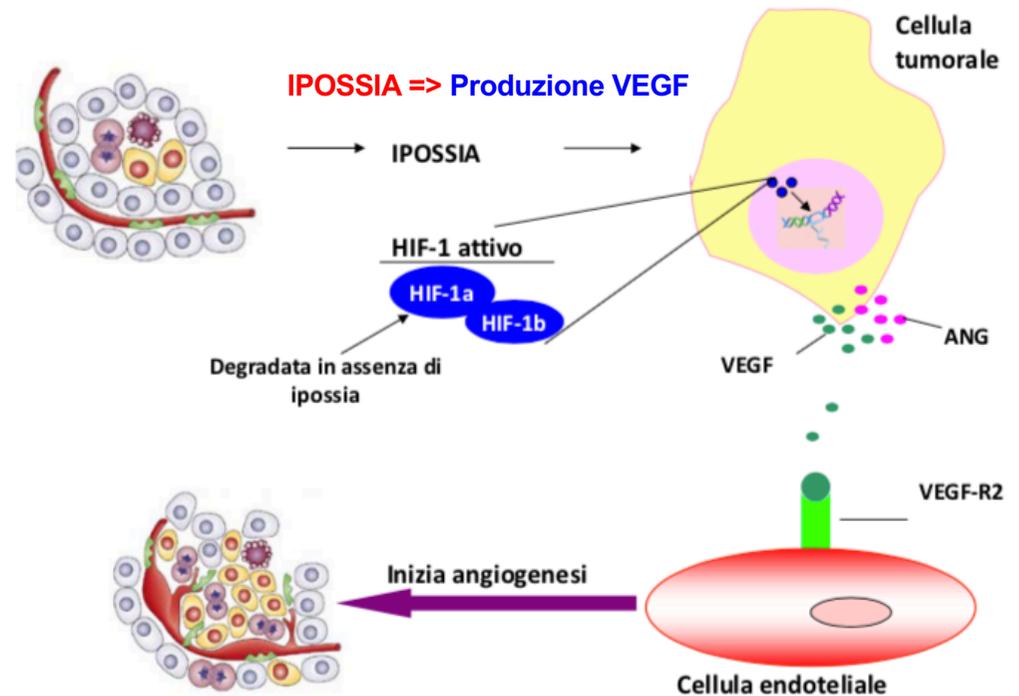
su MOLECOLE DI ADESIONE CELLULARE

- degradazione di E-caderine e CD44

ANGIOGENESI

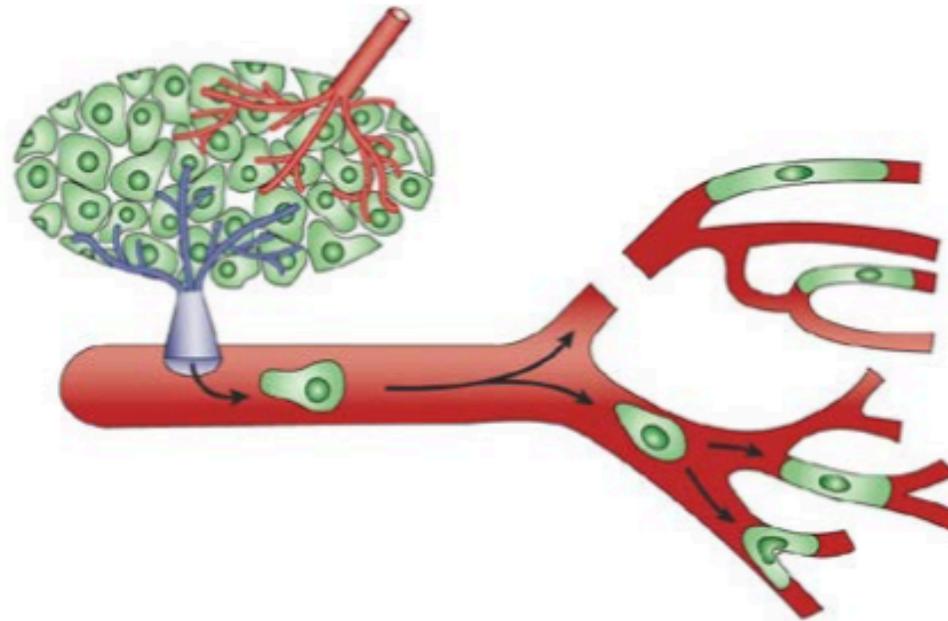


- Vasi dilatati e circonvoluti
- Maggiori fenestrature
- Maggiore permeabilità vascolare
- Membrana basale a volte incompleta
- Periciti scarsi
- Presenza di cellule tumorali



Destino delle metastasi

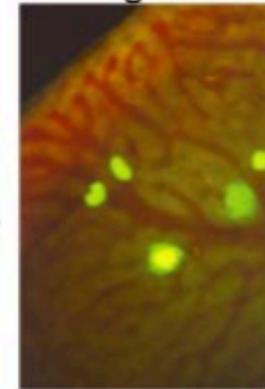
Tumore primario



Muscolo

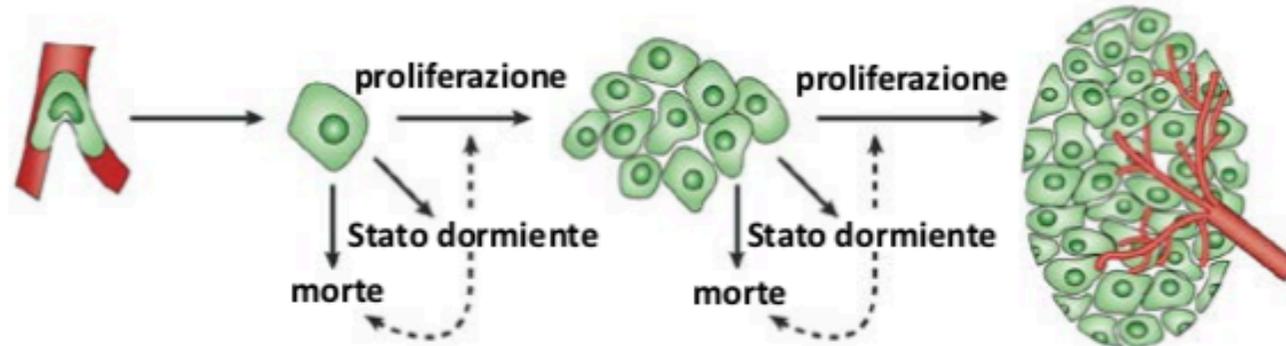


Fegato



MICROMETASTASI

METASTASI



Inefficienza del processo metastatico

Processo metastatico è estremamente inefficiente

<0.1% cellule tumorali che lasciano il tumore primario danno origine a metastasi

Melanoma B16: $\sim 10^6$ - 10^7 cellule vengono rilasciate nel sangue: metastasi <100

- ✓ Le cellule di molti tumori solidi non sono in grado di sopravvivere e proliferare se non aderiscono ad un substrato (vita in circolo limitata)
- ✓ Condizioni fisiche critiche (ad es. dimensioni dei vasi, pressioni idrostatiche)
- ✓ Risposte immunitarie
- ✓ Incompatibilità tra *seme e terreno*

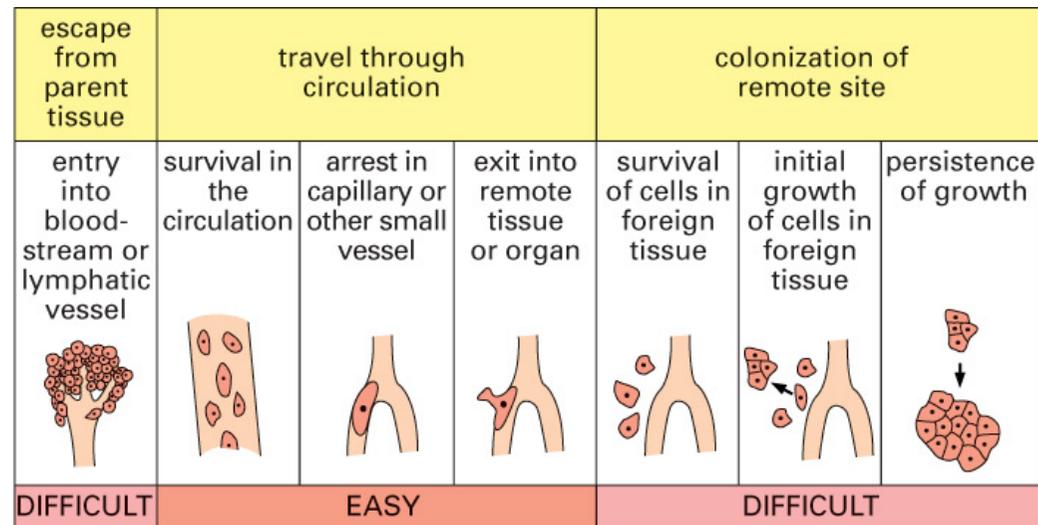
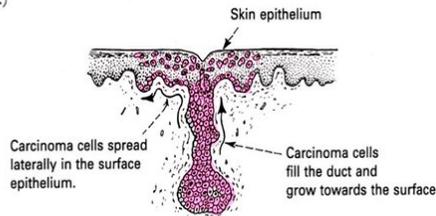


Figure 23-37. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

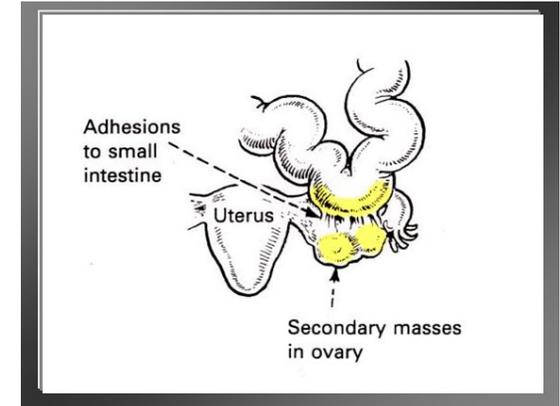
INTRA-EPITHELIAL SPREAD

This form of spread may occur where carcinoma develops in a gland or its duct, e.g. in the breast. Carcinoma cells spread in the areolar skin. (Paget's disease of the nipple.)



Diffusione

- Quando il tumore è capace di superare l'organo da cui origina e di infiltrare i tessuti circostanti → modalità di diffusione
- Si differenzia dalle metastasi perché nella metastasi non ci deve essere continuità.
- Due tipi di modalità di diffusione:
 - ✓ per continuità
 - ✓ per contiguità



Continuità: tumore sfrutta una continuità anatomica

Esempi:

- Tumore del 3° inferiore dell'esofago, per continuità può infiltrare il cardias, o il fondo dello stomaco
- Tumore piloro può infiltrare la prima porzione del duodeno, un tumore della vescica può infiltrare l'uretra.

Contiguità: tumore supera l'organo e infiltra strutture circostanti

Esempi:

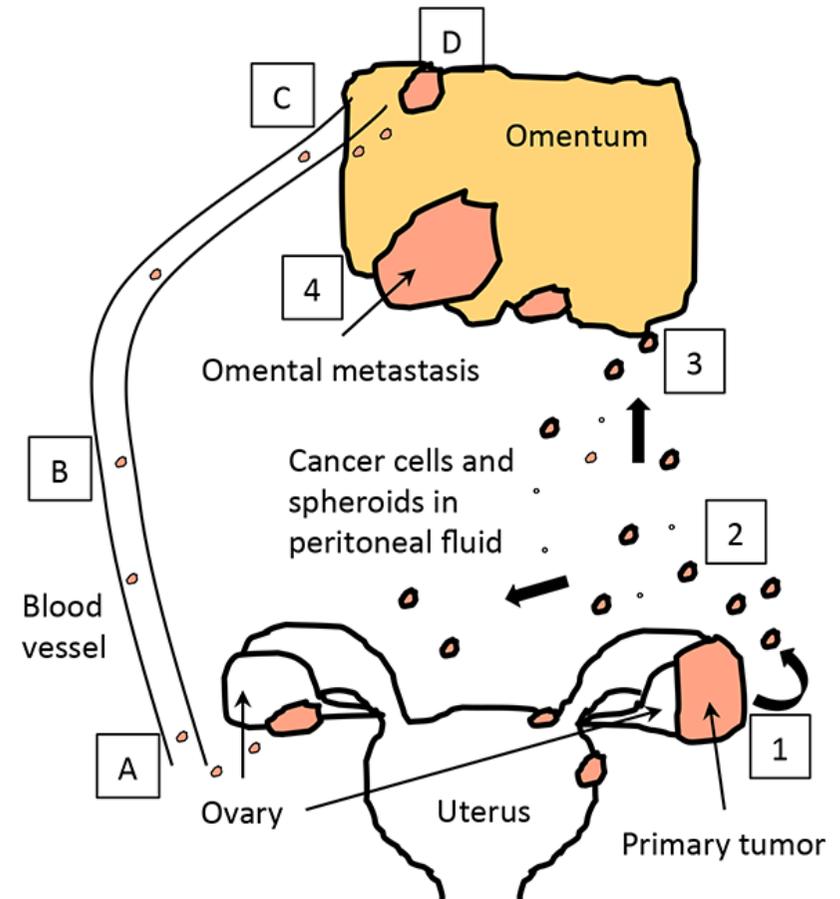
- Tumore dello stomaco che infiltra il colon trasverso, o il fegato o il pancreas
- Tumore della prostata che infiltra la vescica.

Vie preferenziali di metastasi

Tumore	Linfatica	Ematica	Trans-celomatica
Carcinoma	Comune, precoce	Possibile, tardiva	Stomaco, ovario
Melanoma	Comune, precoce	Possibile, tardiva	Rara
Sarcoma	Rara	Comune, precoce	Rara

Via Celomatica

- **Cavità peritoneale, pleurica e pericardica** sono luoghi comuni di metastasi transcelomatiche, il che comporta un versamento di liquido nella cavità.
- Il fluido è ricco di proteine (=> **essudato**) e può contenere fibrina.
- Il liquido contiene anche le cellule neoplastiche che causano il versamento
- Cellule tumorali crescono spesso come noduli sulla superficie mesoteliali della cavità.
- Versamenti peritoneali (asciti) possono essere dovuti a diffusione e metastasi di un tumore addominale, o dalle ovaie.
- Versamenti pleurici e pericardici sono conseguenza comune di carcinomi del seno e polmonari.



Transcoelomic dissemination.

- (1) The cancer cells lose cell-cell contact and exfoliate into the peritoneal cavity.
- (2) They float in the peritoneal fluid and are carried all over the peritoneal cavity.
- (3) Attachment to the peritoneal organs like the omentum.
- (4) Formation of the metastatic tumor. Hematogenous metastasis. (A) Invasion and intravasation. (B) Transport of circulating cancer cells through the blood vessels. (C) Extravasation from the omental capillaries. (D) Formation of the metastatic tumor in the omentum.

Tumore di Krukenberg
=
metastasi ovarica per via transcelomatica peritoneale

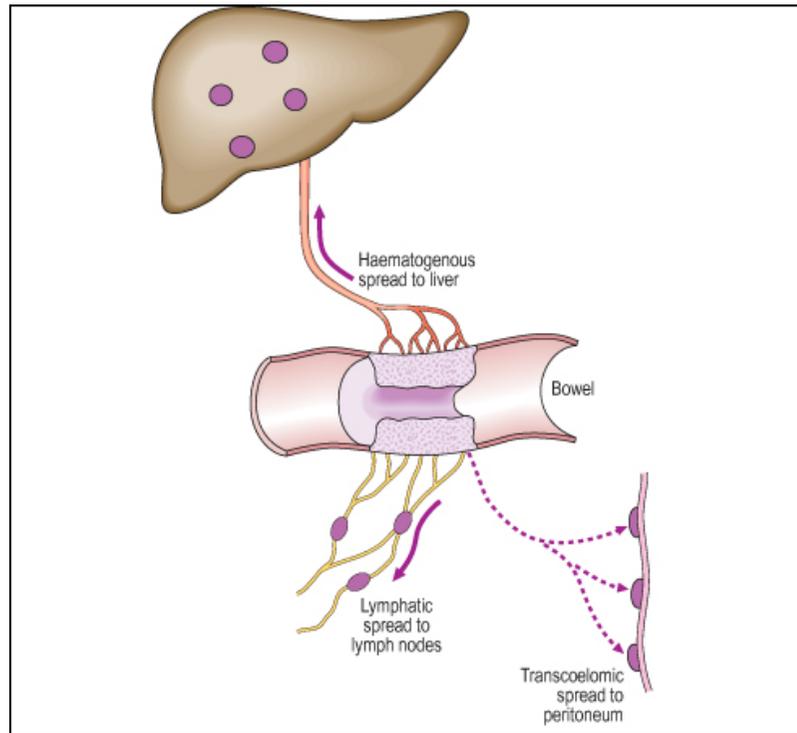
Metastasi per via ematica

Oso è un sito favorito dalla metastasi ematogena per i tumori:

- del polmone,
- della mammella,
- del rene,
- della tiroide
- della prostata.

✓ Altri organi comunemente coinvolti da metastasi ematogene sono **polmone, fegato e cervello**.

✓ **Metastasi spesso multiple**



Attenzione! sono possibili (esempio: carcinoma intestinale) metastasi contemporanee per via ematica (al fegato), linfatica (ai linfonodi prossimali) e transcelomatica nel peritoneo con ascite.

✓ **Tipica, ma non esclusiva, dei SARCOMI**

✓ **Per la crescita metastatica è fondamentale il contributo della rete vascolare formata da neoangiogenesi che circonda il tessuto neoplastico e si spinge al suo interno.**

✓ **le pareti di questa rete vascolare sono strutturate male (sono povere di periciti e di cellule muscolari lisce) e relativamente permeabili, rappresentando quindi un facile accesso al circolo ematico per cellule che rilasciano enzimi proteolitici (metalloproteasi) in grado di lisare la membrana basale periendotheliale.**

BLOOD SPREAD (VENOUS)

VIA VENULES

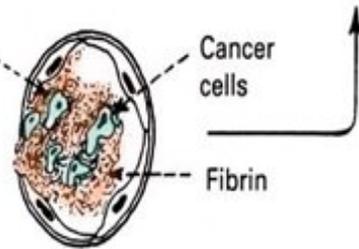
The entry of malignant cells into the blood is via invasion of VENULES and by lymphatic embolism through the thoracic duct into the subclavian vein.

Carcinoma cells invading the thin wall of the vessel and entering the lumen.



1. Tumour embolism to lungs (systemic circulation).
2. Embolism to liver (portal circulation).
3. Embolism via pulmonary veins to systemic ARTERIAL circulation. (Primary and secondary lung tumours.)

4. Thrombosis within the lumen: consisting of a mixture of cancer cells and coagulum.



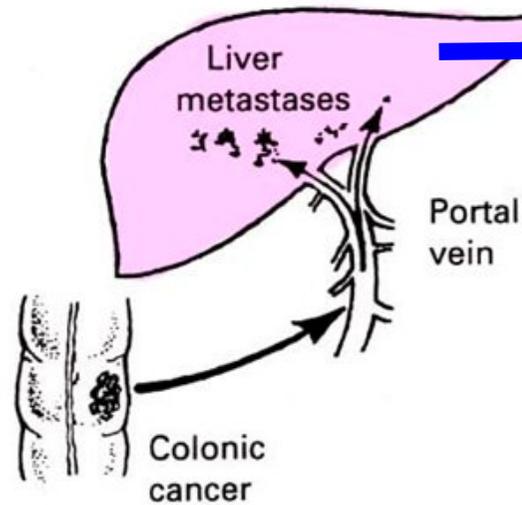
TRE TIPOLOGIE DI METASTASI EMATOGENE:

- Tipo "Porta"
- Tipo "Cava"
- Tipo "Polmonare"

Tipo "Porta"

TUMORI
DEI DISTRETTI
TRIBUTARI
DELLA VENA PORTA

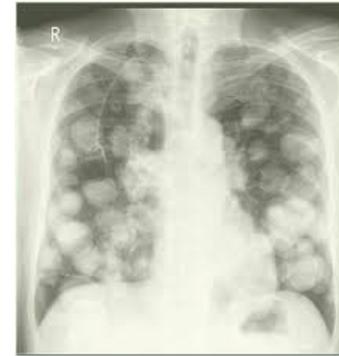
(1) Portal venous system
— emboli pass to liver



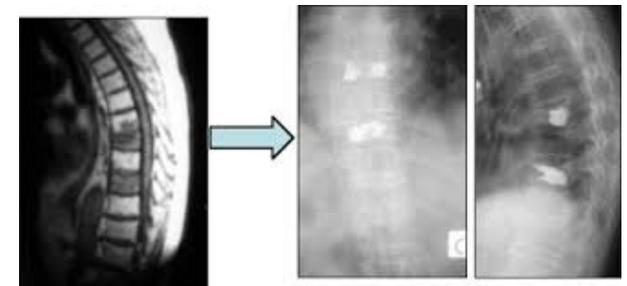
METASTASI EPATICHE



METASTASI POLMONARI



METASTASI OSSEE



Per la metastasi venosa, le cellule tumorali seguono il flusso ematico che drena il sito

organi che sono tributari del sistema venoso della vena porta avranno:

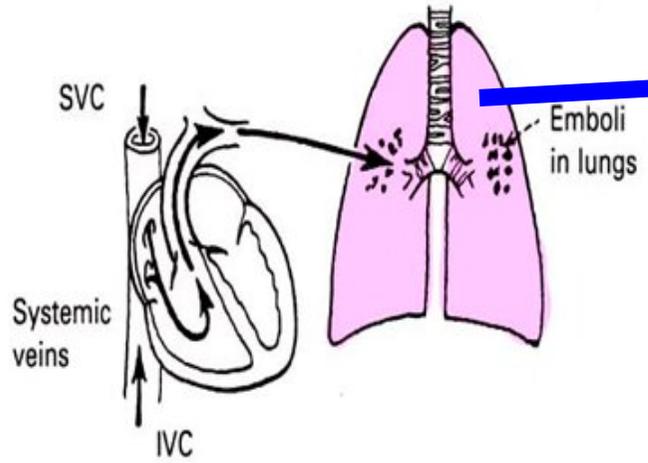
primo filtro
secondo
terzo

=>
=>
=>

fegato
polmone
ossa

Tipo "Cava"

(2) Systemic venous system — emboli pass to lungs. There are exceptions (see 'Retrograde Spread' below).

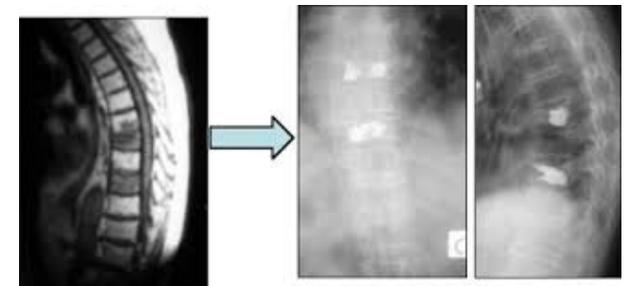


TUMORI
DEI DISTRETTI
TRIBUTARI
DELLE VENE CAVE

METASTASI POLMONARI



METASTASI OSSEE



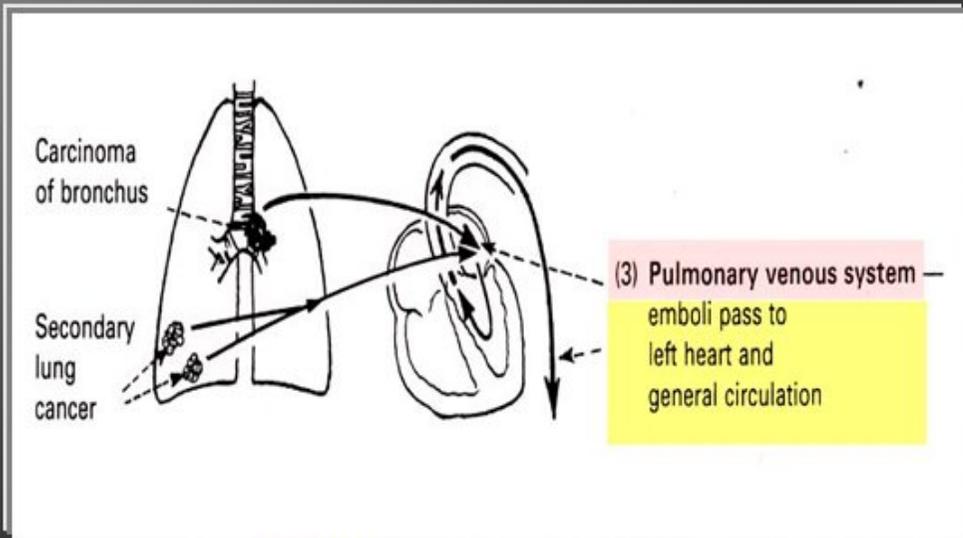
organi che sono tributari del sistema venoso della **vena cava inferiore** avranno:

primo filtro
secondo

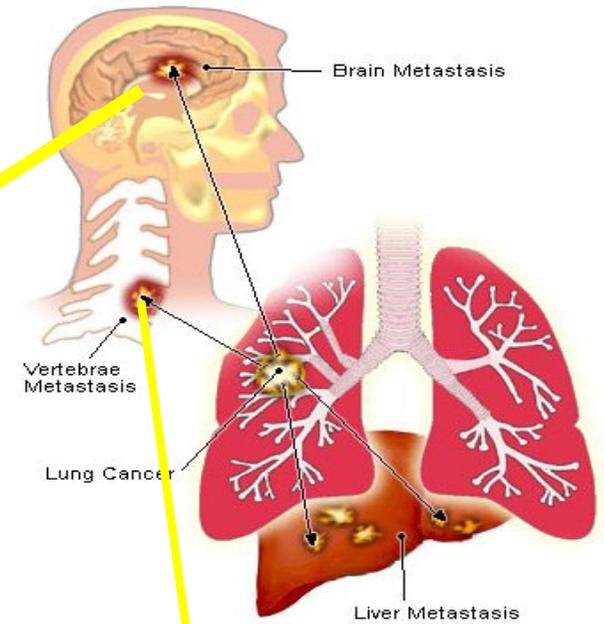
=>
=>

polmone
ossa

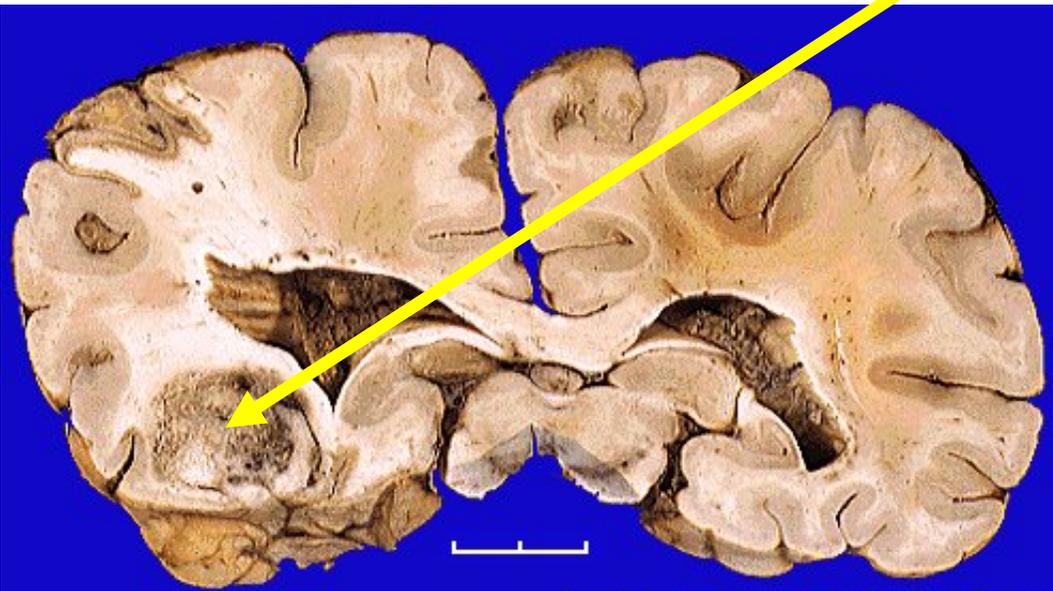
Tipo "Polmone"



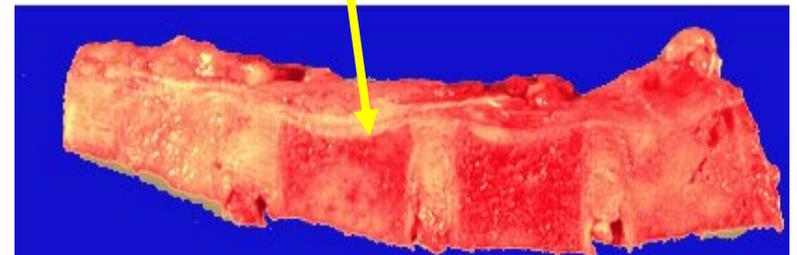
TUMORI
A PARTENZA DAI
POLMONI



Lung Cancer and Metastasis

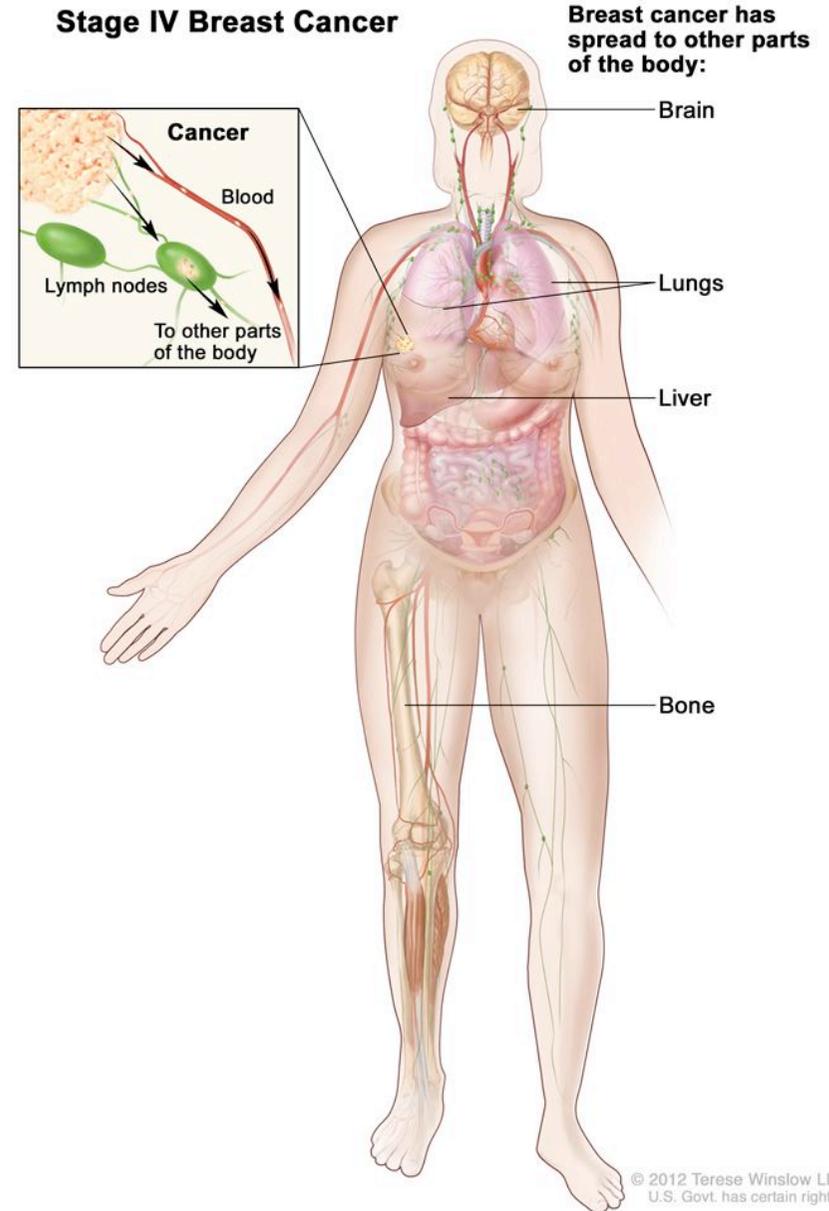
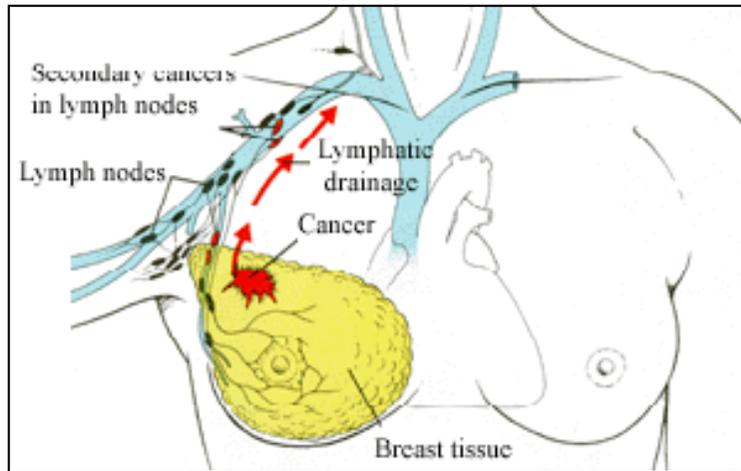


©1995 Cornell University Medical College



©1995 Robert C. Mellors CUMC MD/PhD

Metastasi per via Linfonodale



Metastasi per via Linfatica

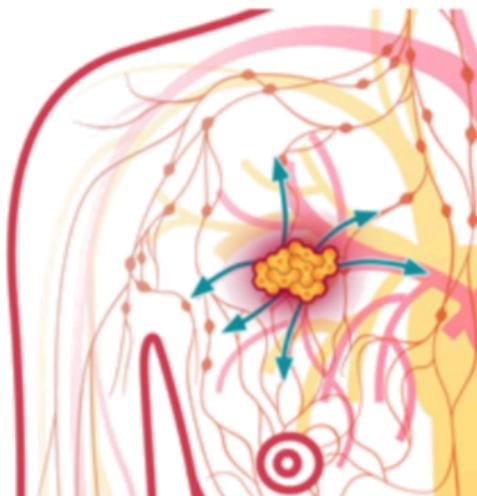
- ✓ **Tipica**, ma non esclusiva, dei **CARCINOMI** (e melanomi)
- ✓ La diffusione per via linfatica avviene mediante le comunicazioni del sistema linfatico polmonare e mediastinico con le strutture linfatiche del collo e dell'addome superiore
- ✓ La più comune via di diffusione linfatica dall'addome -> linfonodi celiaci -> linfonodi mediastinici posteriori e paraesofagei -> linfonodi ilari -> per via retrograda, polmone

✓ Tumori mammella, rene, pancreas, colon-retto, utero e ovaie, vescica => **Metastasi polmonari**

✓ **Carcinoma della mammella:** metastasi attraverso i linfonodi del cavo ascellare, della catena mammaria interna, sovraclaveari

Quali sono gli **organi** in cui si possono localizzare le metastasi?

Gli organi dove più frequentemente possono essere diagnosticate le metastasi sono le ossa (in particolare quelle della colonna vertebrale, del bacino, dei femori, delle costole e della teca cranica), i polmoni, la pleura, i linfonodi, la pelle, il fegato, e, più raramente, il cervello.



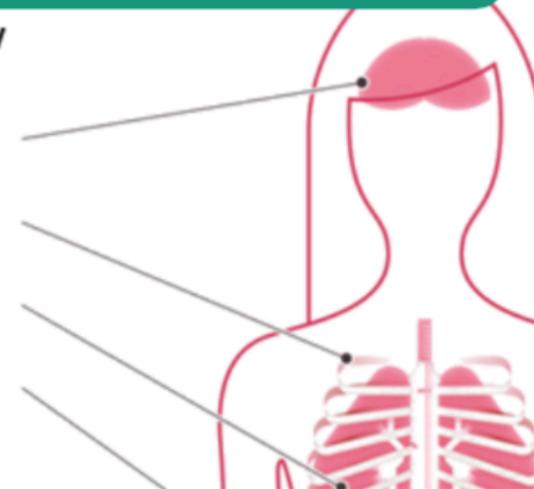
STADIO IV

Encefalo

Osso

Polmoni

Fegato



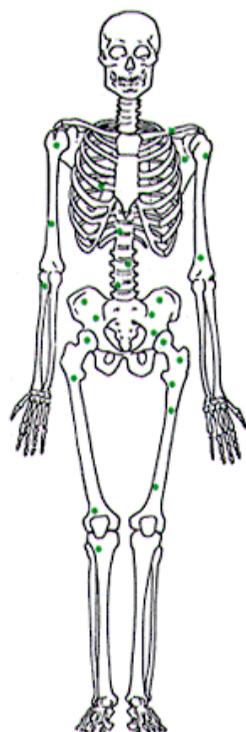
Disseminazione

Metastasi linfonodali

- **Invasione dei linfonodi come fattore prognostico**
Ingrossamento dei linfonodi non vuol dire sempre che sono invasi, a volte sono reattivi.
- **Linfonodo sentinella:**
 - identificare il primo linfonodo che riceve linfa dal tumore
 - Buona correlazione tra positività del linfonodo sentinella
 - (presenza di cellule tumorali) e metastatizzazione a distanza.
- **Recettori per chemochine (homing dei leucociti) (es. CXCR4 e CCR7 nel ca mammario): alti livelli guidano a siti metastatici ricchi della relativa chemochina (linfonodi, polmone, fegato, midollo osseo)**

Le interazioni che avvengono in circolo possono portare a:

- **Distruzione delle cellule tumorali**
 - Mancato ancoraggio
 - Fattori fisici
 - Lisi immune (NK, Tc, Ab+C')
- **Protezione delle cellule tumorali**
 - Emboli di cellule tumorali
 - Emboli di leucociti e cellule tumorali
 - Trombi



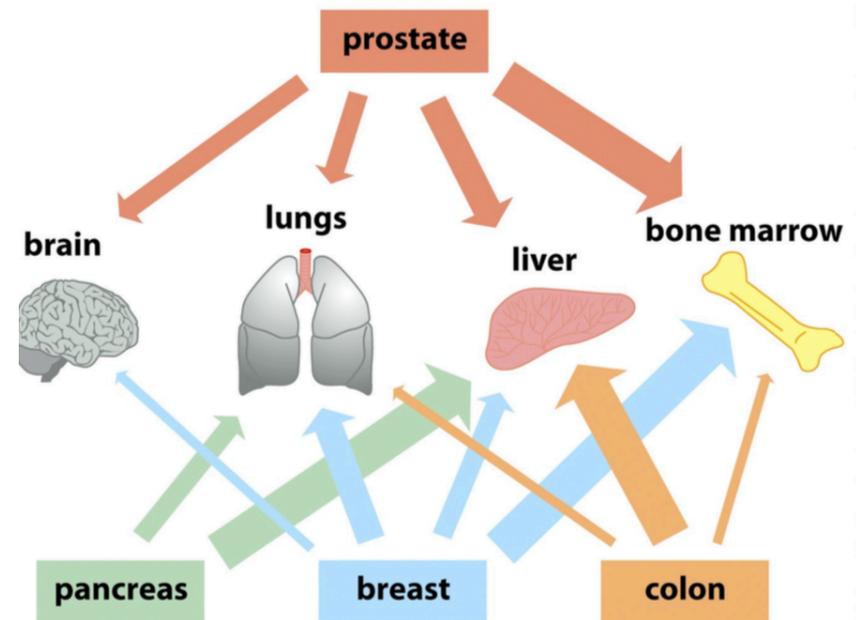
Sedi metastatiche prevalenti

SEDE DELLA METASTASI	SINTOMI
OSSA	<ul style="list-style-type: none">• dolori alla schiena, alle ossa o alle articolazioni che si protraggono per oltre 2 o 3 settimane;• fratture ossee;• intorpidimento o sensazione di debolezza localizzati in alcune parti del corpo;• alterazioni della minzione o dell'evacuazione
CERVELLO	<ul style="list-style-type: none">• cefalea;• modificazioni della capacità visiva;• perdita di equilibrio;• nausea;• ictus cerebrale
POLMONI	<ul style="list-style-type: none">• tosse;• difficoltà respiratorie - dispnea (sensazione di affanno);• dolore toracico
FEGATO	<ul style="list-style-type: none">• difficoltà digestive con dolori addominali perduranti e progressivamente ingraescenti;• comparsa di ittero (colorito giallastro delle sclere oculari e della pelle);• gonfiore o pesantezza addominale

Disseminazione: siti comuni di metastasi

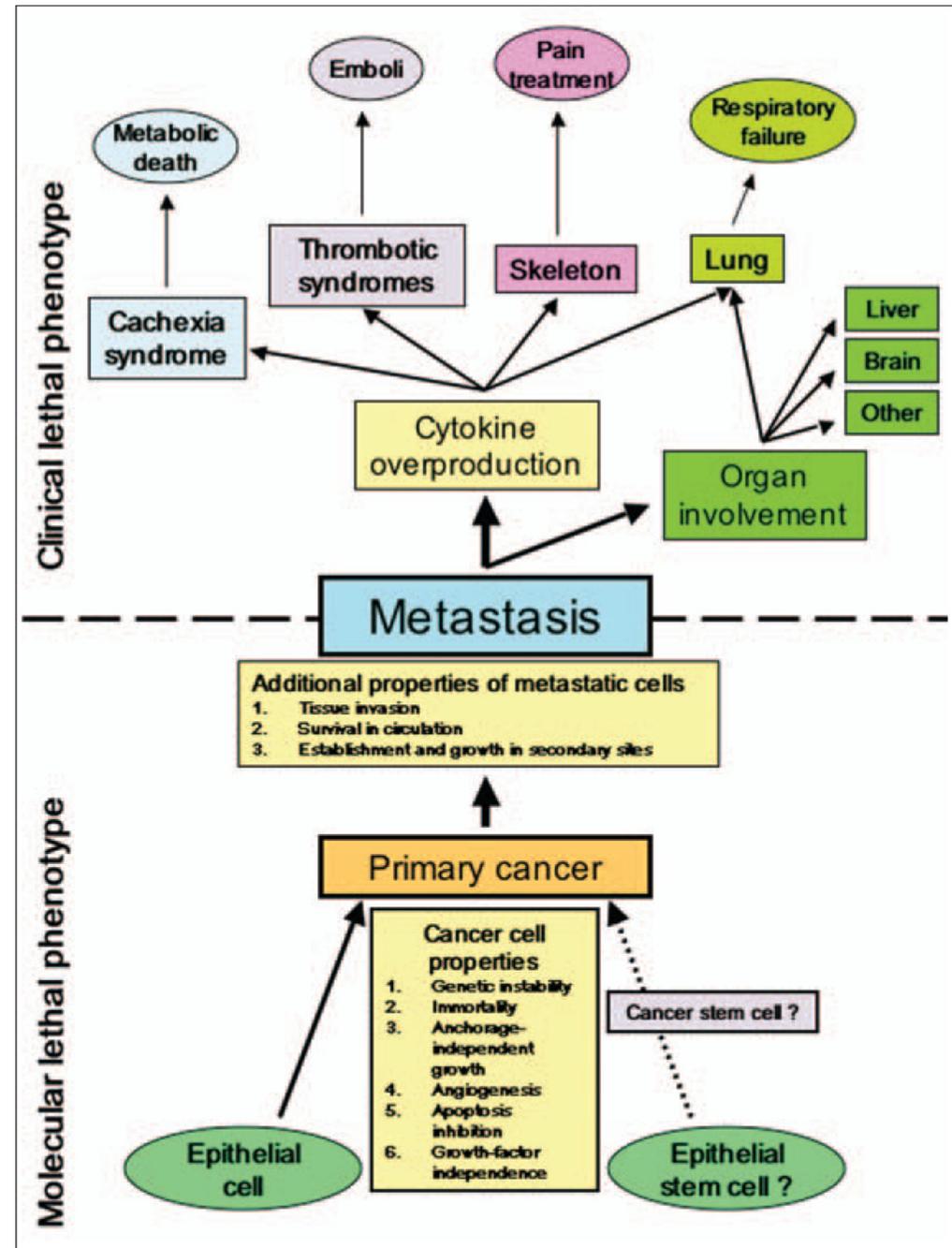
Tipo di neoplasia	Sede di metastasi
Carcinomi mammari	Principalmente osso, polmone, pleura e fegato ; meno frequentemente encefalo e surrene . Tumori ER-positivi colonizzano preferenzialmente l' osso Tumori ER-negativi metastatizzano più aggressivamente ai visceri
Carcinomi polmonari	I due istotipi più comuni hanno differenti eziologie. Microcitoma dissemina rapidamente in molti organi inclusi fegato, encefalo, surreni, pancreas, polmone controlaterale e osso . Carcinoma non a piccole cellule spesso metastatizza al polmone controlaterale e all'encefalo, ma anche a surreni, fegato e osso
Carcinoma colo-rettale	Circolo portale favorisce la disseminazione al fegato e nella cavità peritoneale Metastasi si verificano anche nei polmoni
Carcinoma prostatico	Quasi esclusivamente all' osso (lesioni osteoblastiche riempiendo la cavità midollare di matrice ossea mineralizzata, a differenza del carcinoma mammario che causa lesioni osteolitiche)
Carcinoma pancreatico	Disseminazione aggressiva a fegato, polmoni e visceri circostanti
Carcinoma ovarico	Disseminazione locale nella cavità peritoneale
Sarcomi	Vari tipi di sarcoma; metastatizzano principalmente ai polmoni
Glioma	Neoplasie encefaliche con scarsa propensione alla disseminazione a distanza, ma invadono aggressivamente il sistema nervoso centrale

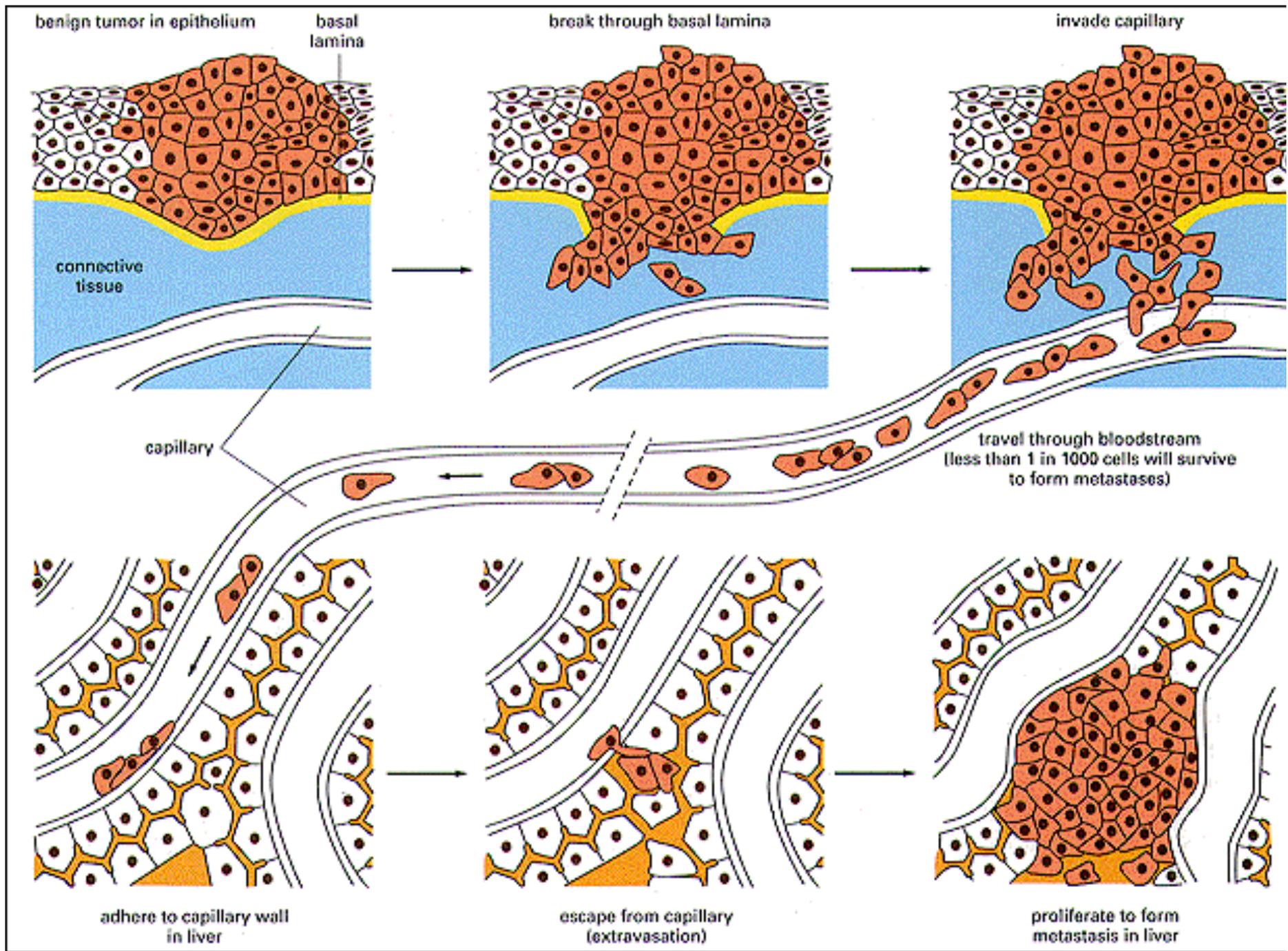
Neoplasia	Diffusione		
	Locale	Regionale	Distante
Cervello	100%		
Colon-Retto Vescica	50%	50%	
Melanoma Prostata			100%



Fenotipo Letale

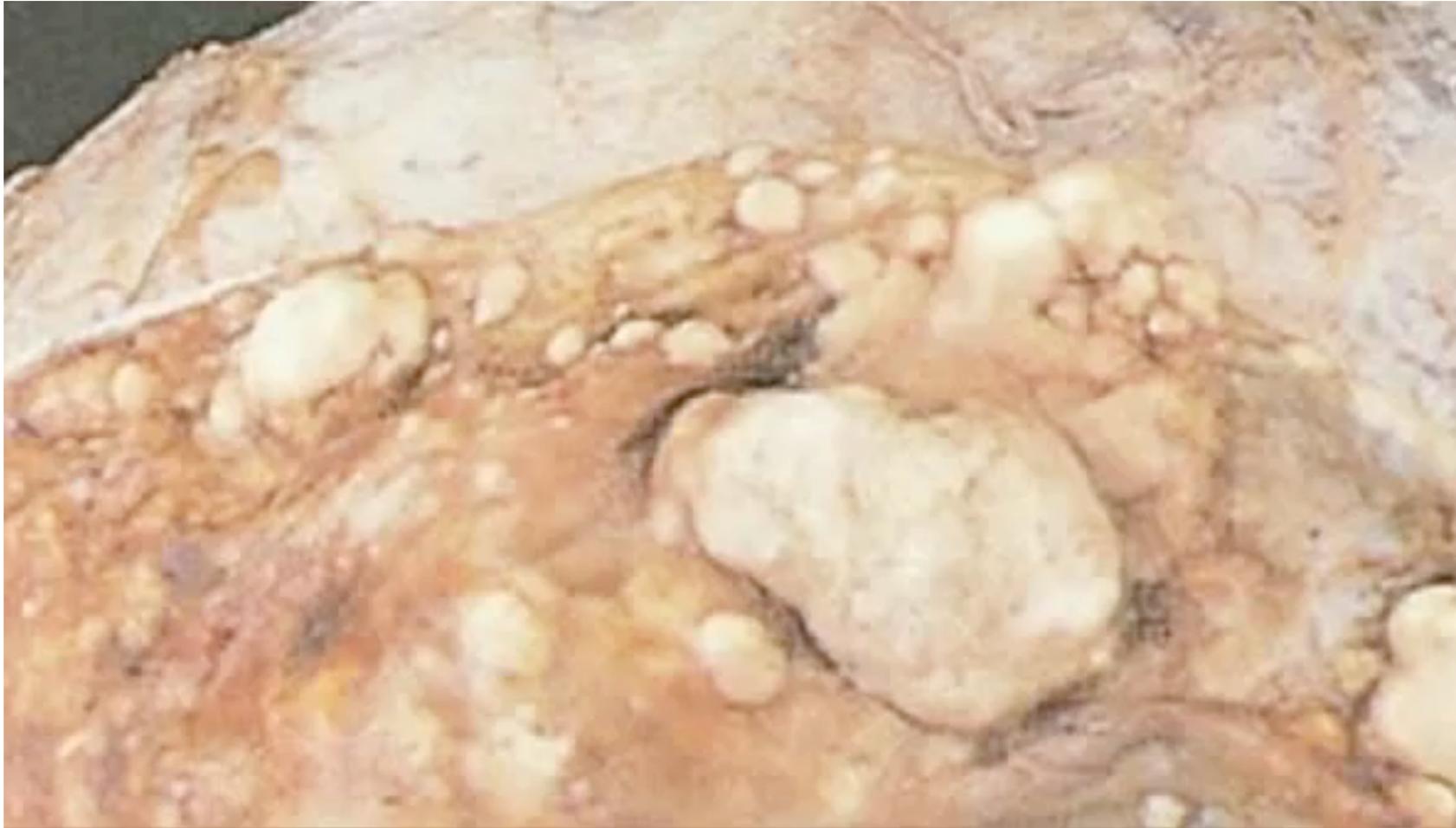
- Dal punto di vista clinico, il “**fenotipo letale**” della neoplasia è definibile come ciò che porta a morte il paziente.
- Dati autoptici documentano la sede corporea dove si è verificata la metastasi, ma raramente delineano in che modo la malattia metastatica ha causato la morte dell’ospite.
- Sebbene l’effettiva causa di morte dipenda dai pattern specifici di metastatizzazione dei diversi tipi di neoplasie, le sindromi cliniche a causa delle quali i pazienti muoiono possono essere divise in due categorie:
 - **Mortalità dovuta a uno specifico interessamento d’organo => scompenso funzionale;**
 - **Mortalità dovuta a fattori scarsamente definiti che determinano una varietà di sindromi cliniche tutte caratterizzate dall’iperproduzione di citochine**





Metastasi - video

<https://youtu.be/2y5JZckA5Ww>



Metastasi - video

https://youtu.be/eSwG5O_kiOQ



Metastasi - video

https://youtu.be/eSwG5O_kiOQ

