



Metastasi

Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

e-mail: mromano@units.it

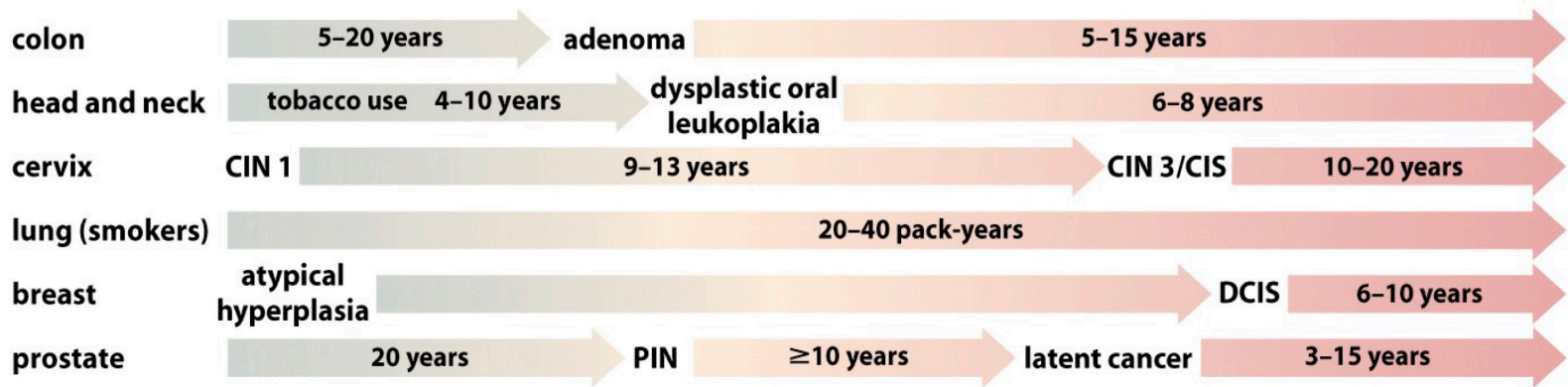
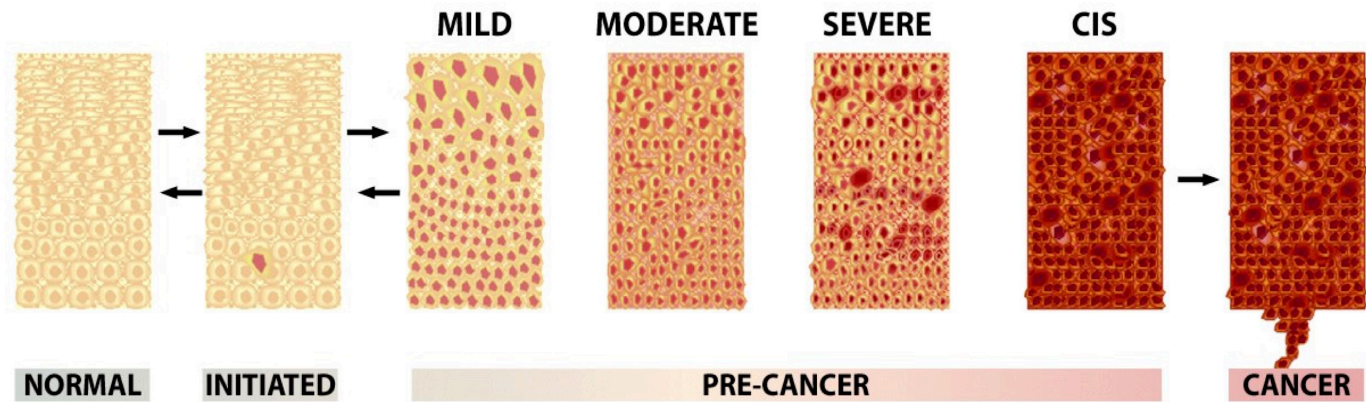
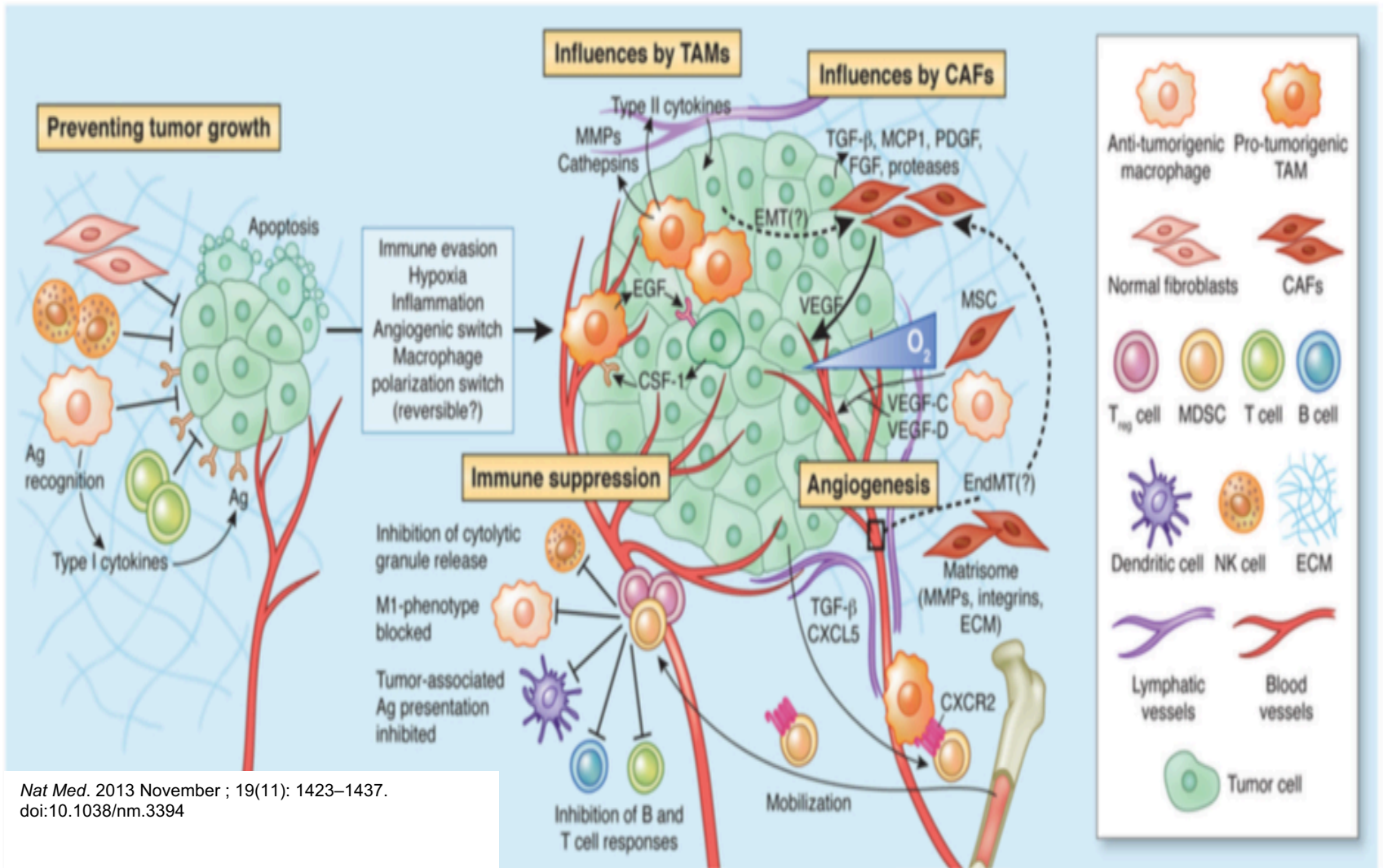


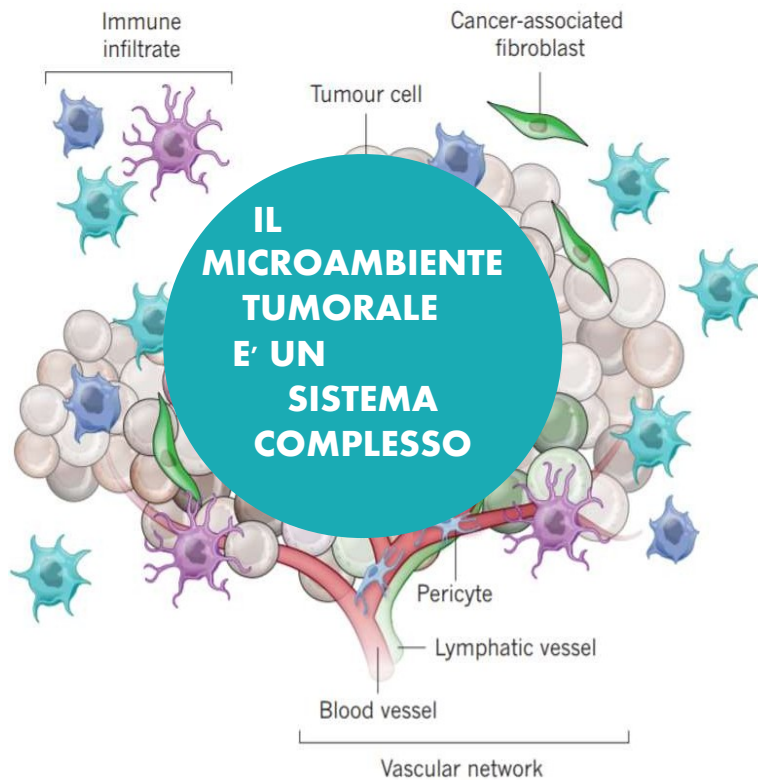
Figure 11-7 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

CIN = neoplasia intracervicale intraepiteliale **CIS** = carcinoma in situ

DCIS = carcinoma ductale in situ **PIN** = neoplasia intraepiteliale prostatica



Nat Med. 2013 November ; 19(11): 1423–1437.
doi:10.1038/nm.3394



Microambiente Tumorale



- ❖ Ha un ruolo nelle fasi iniziali di sviluppo del tumore
- ❖ Regola:
 - crescita della neoplasia
 - angiogenesi
 - differenziazione
 - invasione
 - metastatizzazione
 - risposta ai trattamenti
- ❖ È un potenziale biomarker diagnostico, prognostico e predittivo
- ❖ È un potenziale target terapeutico

Fasi della crescita tumorale

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

La proliferazione cellulare è sotto controllo genico



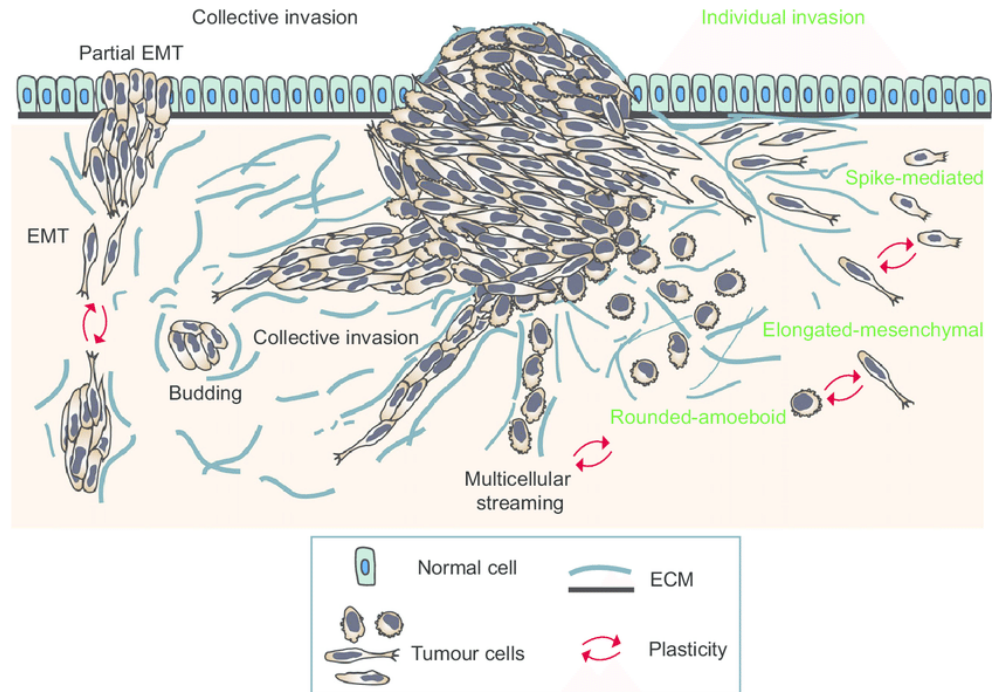
Mutazione somatica crea una variante che prolifera più velocemente (vantaggio selettivo)



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:

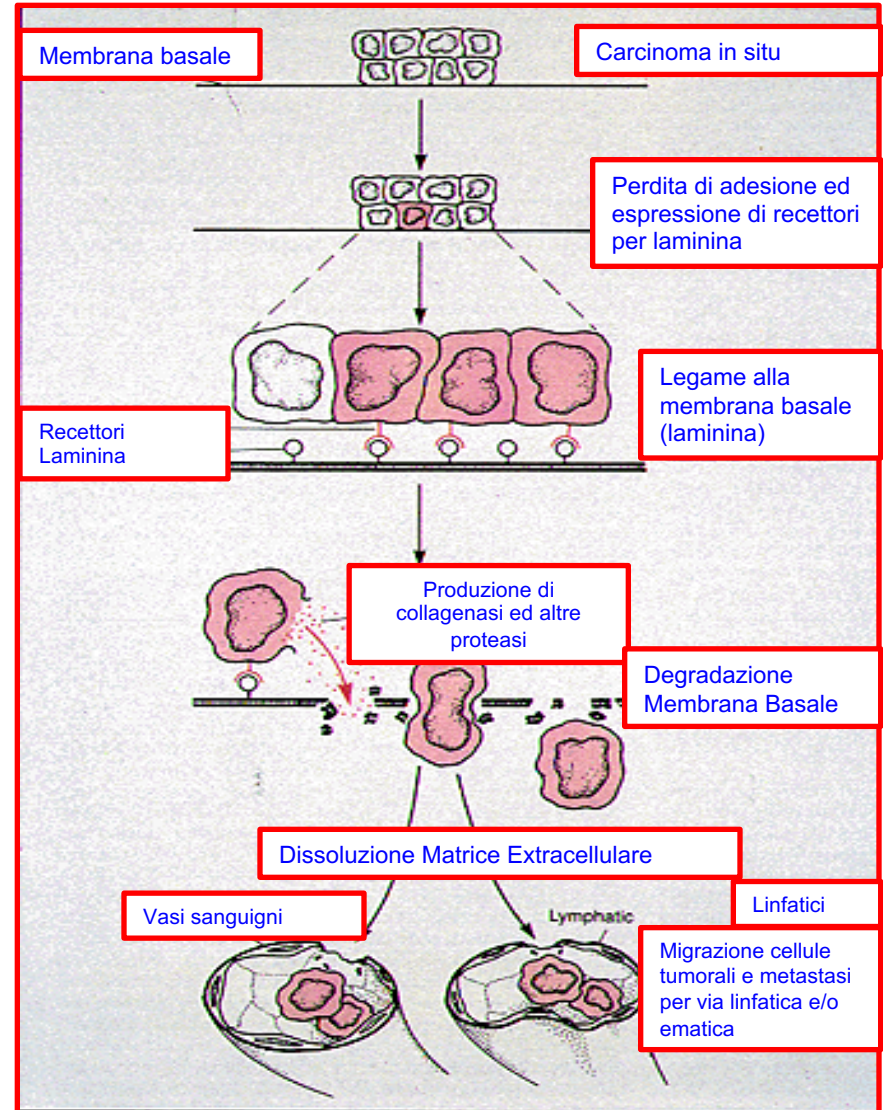
- trauma meccanico
- tossicità dell'ossigeno
- sistema immune

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 citocheletro

- 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

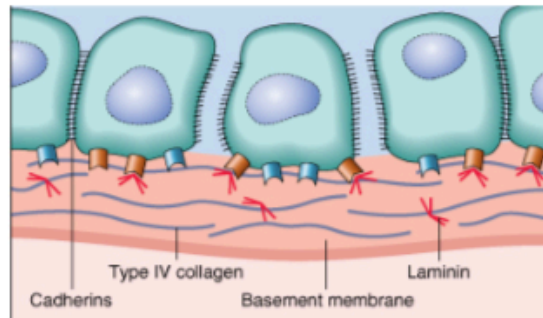
Secrezione Proteasi:

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

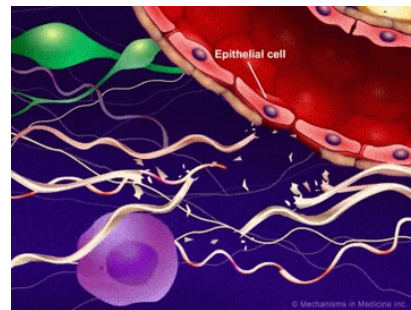
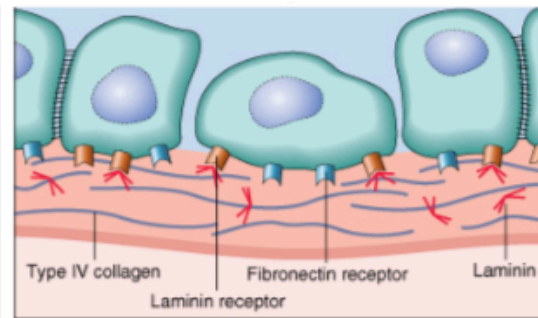
su ECM

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

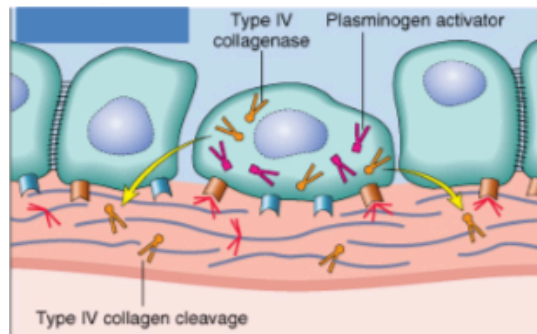
1) Perdita delle giunzioni intercellulari



2) Attacco alla ECM

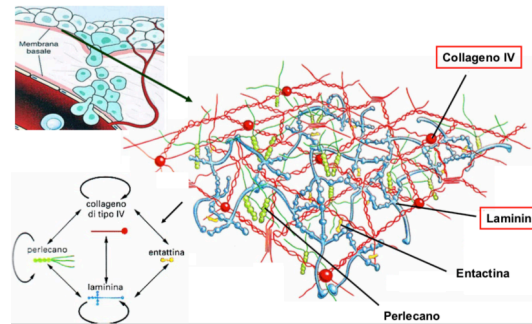


3) Degradazione ECM

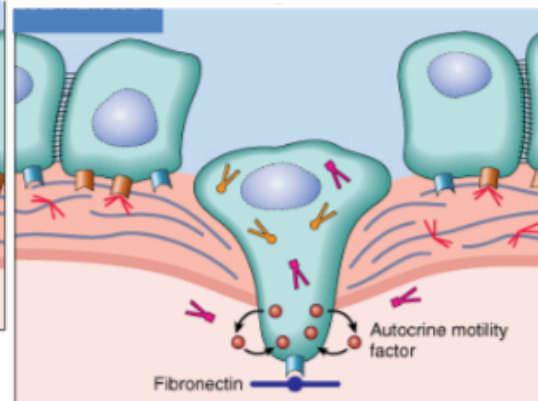


su MOLECOLE DI ADESIONE CELLULARE

- degradazione di E-caderine e CD44

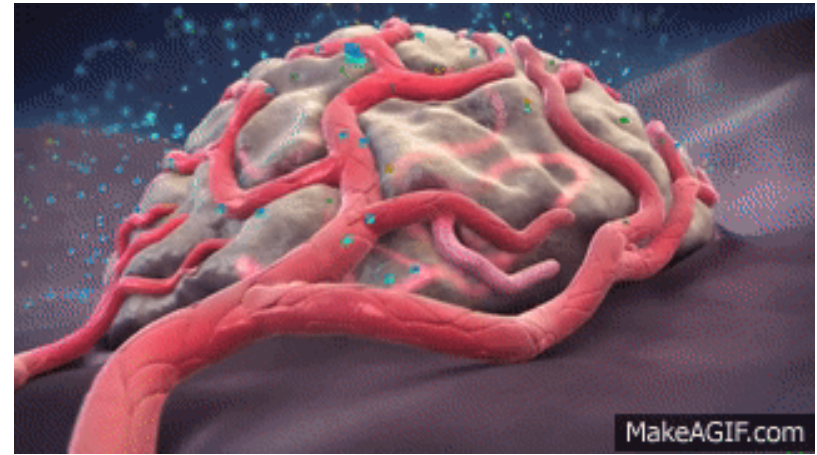
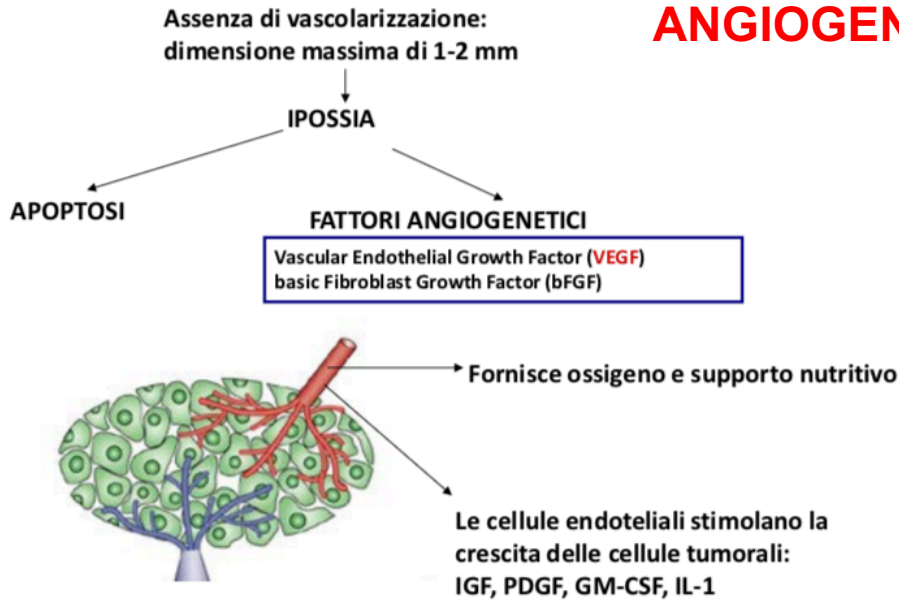


4) Migrazione

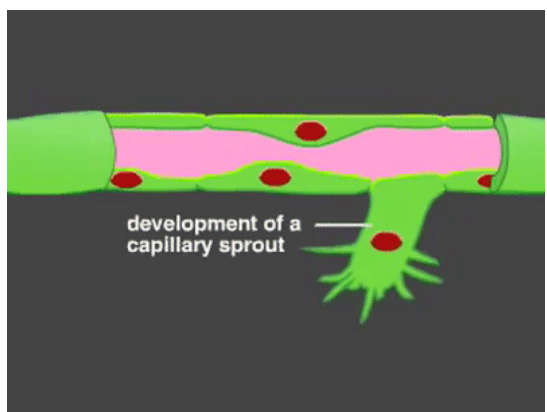
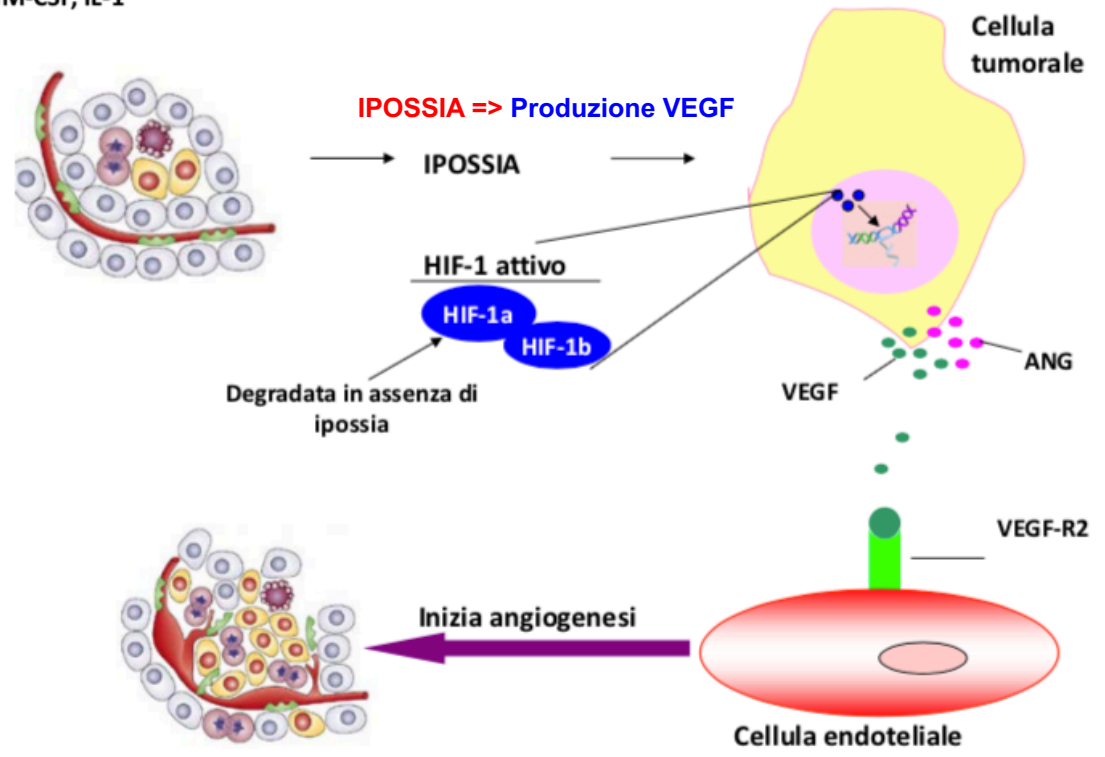


- Perdita della polarità di espressione
- Espressione aberrante di INTEGRINE
- Aumento dei livelli di espressione e dell'affinità: α6β4 (laminina) αvβ3 (vitronectina)
- Continua ristrutturazione citoscheletro di actina
- Costruzione/distruzione strutture di attacco all'ECM
- Contemporaneamente:
 - ❖ 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.

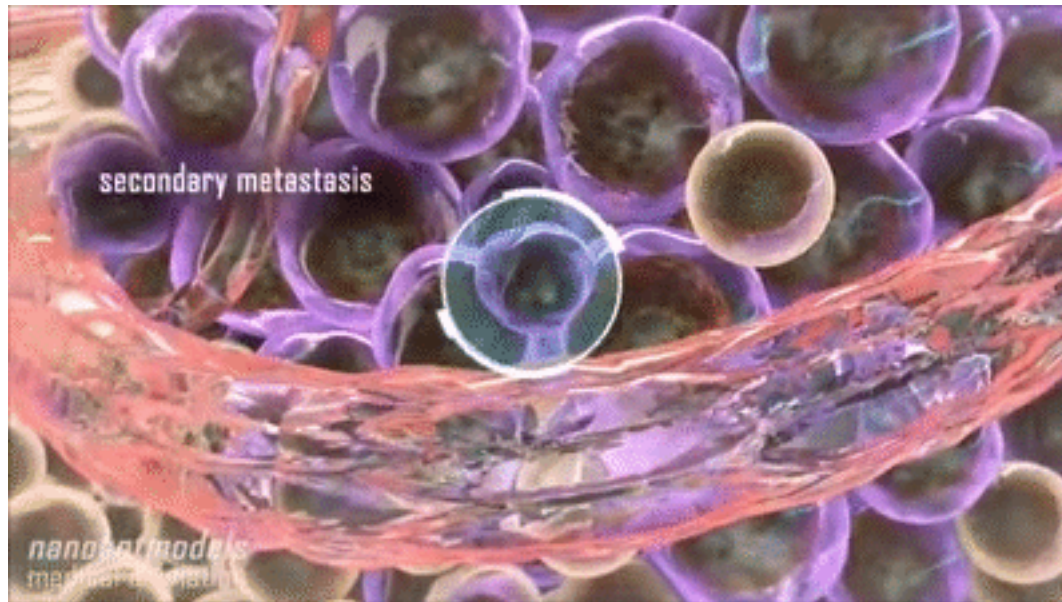
ANGIOGENESI



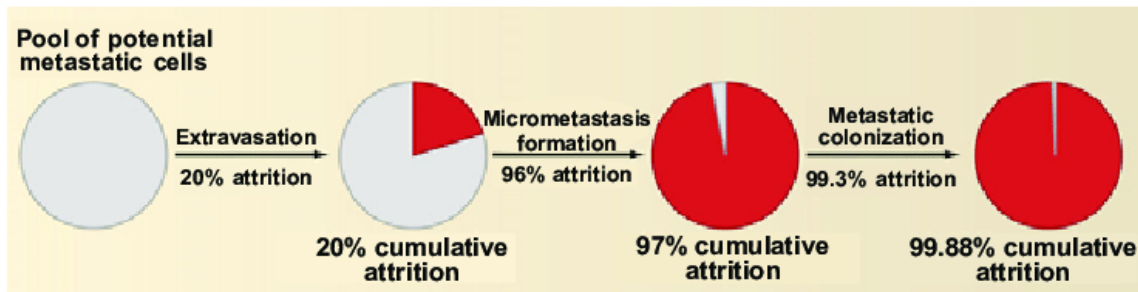
- Vasi dilatati e circonvoluti
- Maggiori fenestrature
- Maggiore permeabilità vascolare
- Membrana basale a volte incompleta
- Periciti scarsi
- Presenza di cellule tumorali



Metastasi



Processo metastatico è estremamente inefficiente



Note: Steps of the “invasion-metastasis cascade” are extraordinarily inefficient. The process of metastatic colonization represents the rate-limiting step of the invasion-metastasis cascade, with a rate of attrition that often exceeds 99% of those cells that initially survive in a foreign microenvironment to form micrometastases.

From: Valastyan and Weinberg [23]

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

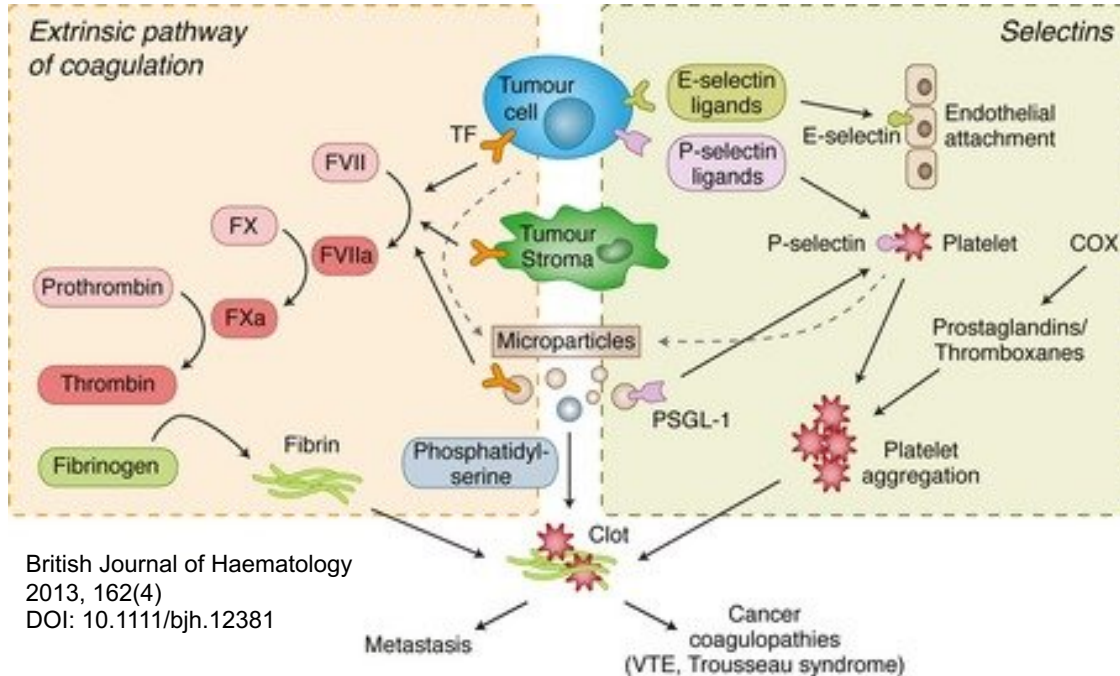
**Melanoma B16:
~10⁶-10⁷ cellule vengono rilasciate nel sangue:
metastasi <100**

- ❖ 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*

escape from parent tissue	travel through circulation			colonization of remote site		
entry into blood-stream or lymphatic vessel	survival in the circulation	arrest in capillary or other small vessel	exit into remote tissue or organ	survival of cells in foreign tissue	initial growth of cells in foreign tissue	persistence of growth
DIFFICULT	EASY			DIFFICULT		

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

Sopravvivenza delle metastasi

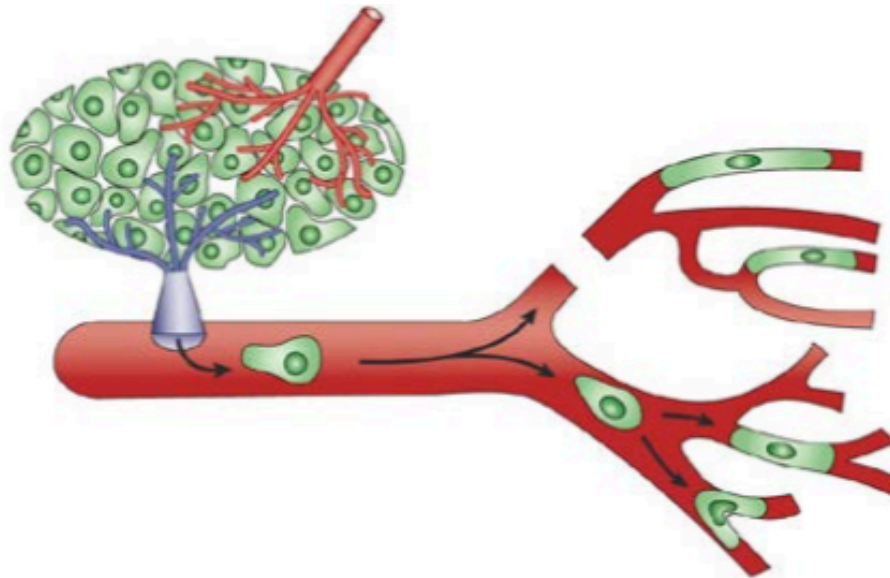


- ❖ **COAGULAZIONE:** Le cellule tumorali innescano la coagulazione attraverso l'espressione del **Fattore Tissutale** (espresso sia sulla superficie delle cellule tumorali, su microparticelle o sullo stroma tumorale) **o dei ligandi della P-selectina** => prognosi peggiore.

- ❖ Le cellule tumorali influenzano anche la coagulazione attraverso l'espressione di **trombina** e il rilascio di microparticelle che aumentano la coagulazione.
- ❖ **La coagulazione facilita sopravvivenza del tumore attraverso il rilascio di granuli piastrinici con inibizione delle Natural Killer e il reclutamento di macrofagi.**
- ❖ Trattamento con farmaci anticoagulanti può portare ad una diminuzione delle metastasi.
- ❖ **ALTERAZIONI HLA classe I:** può facilitare la crescita di cellule tumorali, che non sono riconosciuti da CTL a causa della **sintesi difettosa e/o IPO-Espressione di HLA classe I.**

Destino delle metastasi

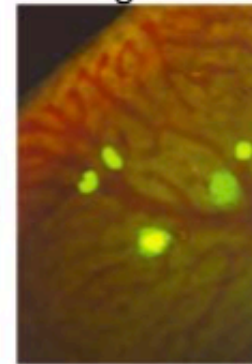
Tumore primario



Muscolo

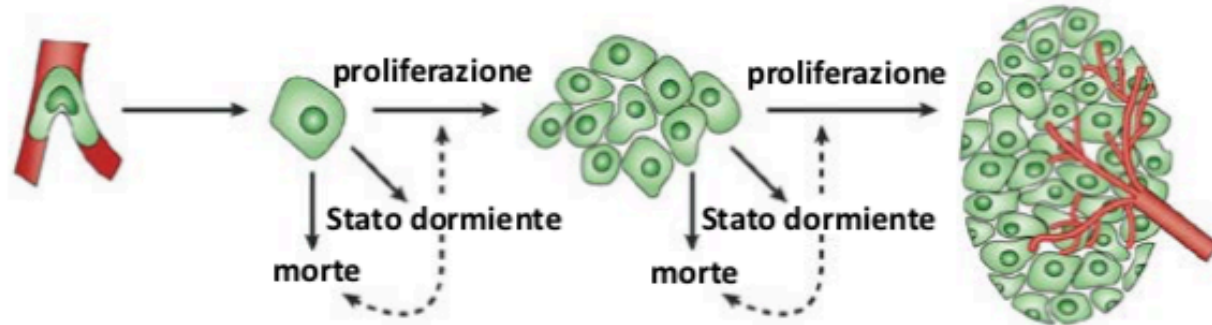


Fegato



MICROMETASTASI

METASTASI



Destino delle metastasi

- **Ipotesi Anatomica (Ewing, 1920)**

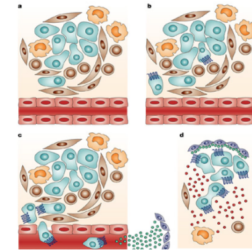
Le cellule cancerose formano metastasi nei siti in cui sono condotte dal sistema circolatorio (ematico o linfatico) e dove restano bloccate per motivi meccanici

- **Ipotesi Seed-Soil (Paget, 1889)**

Tessuti “permissivi” (suoli ospitali)/“non permissivi” per la crescita di tumori (espressione di inibitori di proteasi)

- **Ipotesi Recettore**

- molecole di adesione i cui ligandi sono presenti preferenzialmente sulle cellule endoteliali vasali degli organi bersaglio
- **CHEMOCHINE (CXC):** Inducono movimento direzionale di cellule bersaglio
- Espressione CXCR specifici aumentata in vari carcinomi => influenza localizzazione della metastasi
 - CXCR4 è espresso da più di 23 tipi di tumore umano
 - Sua espressione è positivamente correlata con incidenza di metastasi
 - E' indotto da fattori ambientali quali: VEGF, ipossia, estrogeni.



- **Ipotesi Chemiotattica**

Produzione di agenti chemiotattici da parte degli organi "bersaglio" (IGF-i e -ii)

EXTRAVASAZIONE

- Cellule tumorali diffondono ed usano le integrine per aderire alla parete vasale delle **ARTERIOLE** per poi attraversarla in un processo chiamato **extravasazione**
- Extravasazione richiede ore ed è guidata da:
 - 1) Forza della **massa tumorale** che **spinge** nel parenchima e distrugge le cellule endoteliali ed i periciti
 - 2) **Digestione della matrice** operata dalla **PLASMINA** del coagulo che si forma sulle cellule cancerose.

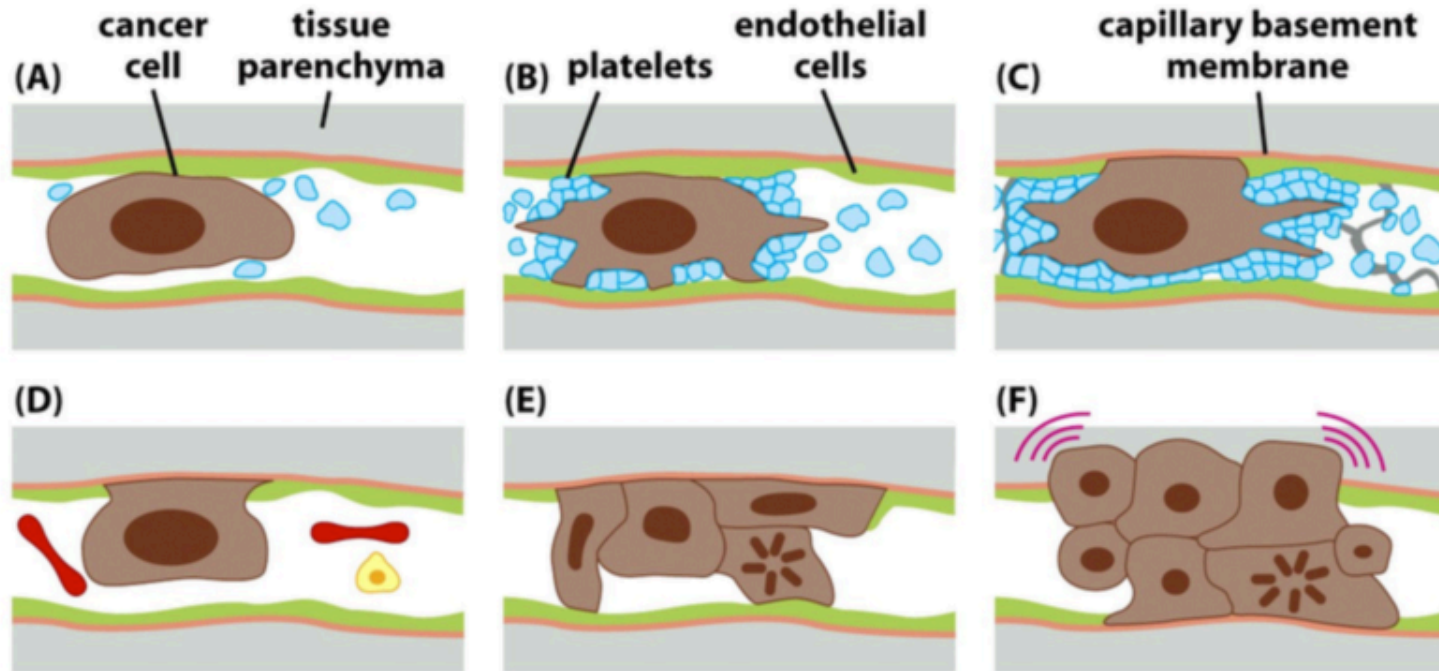
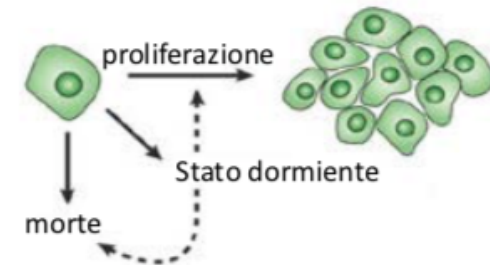
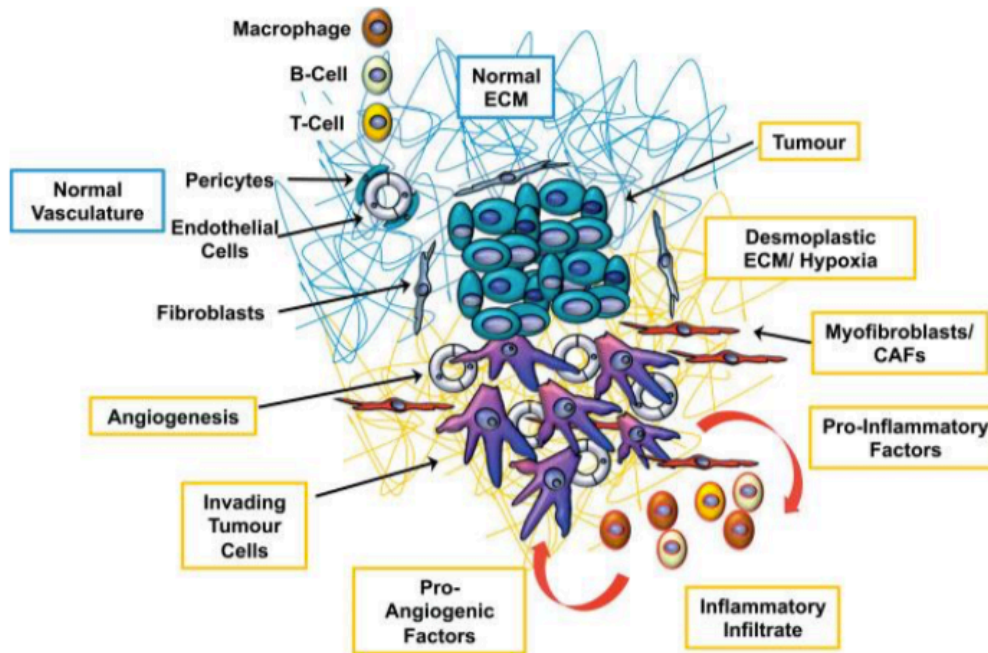
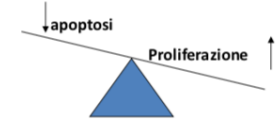


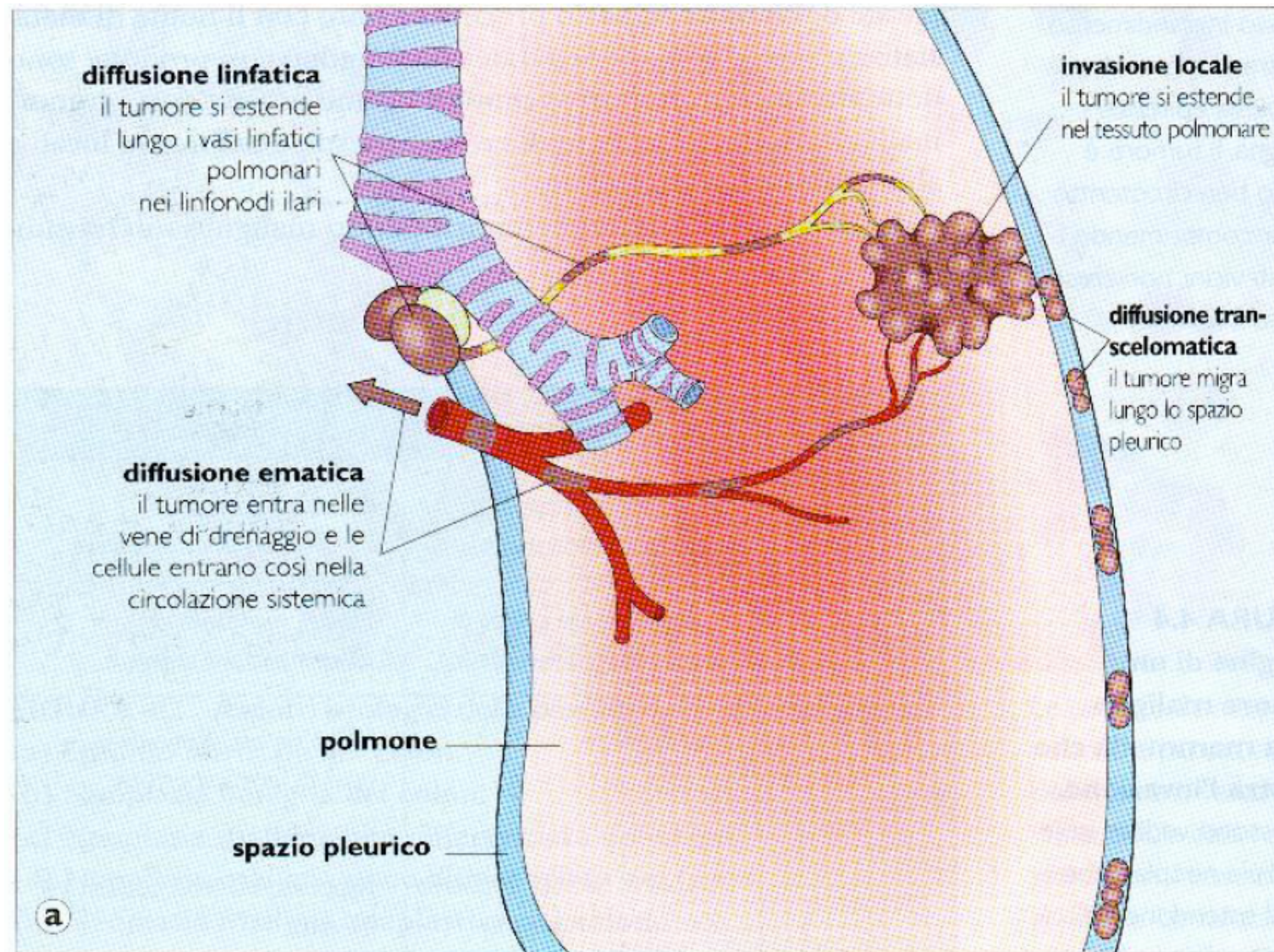
Figure 14.9 The Biology of Cancer (Garland Science 2007)

MICROAMBIENTE: ATTO III (CRESCITA NEL SITO METASTATICO)

- Microambiente organo bersaglio contribuisce alla sopravvivenza delle cellule metastatiche (produzione di fattori di crescita e chemochine)
- "Dialogo" cellula metastatica/microambiente influisce sullo sviluppo della metastasi

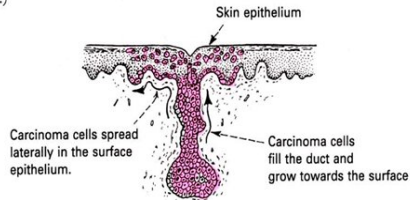


Vie di diffusione



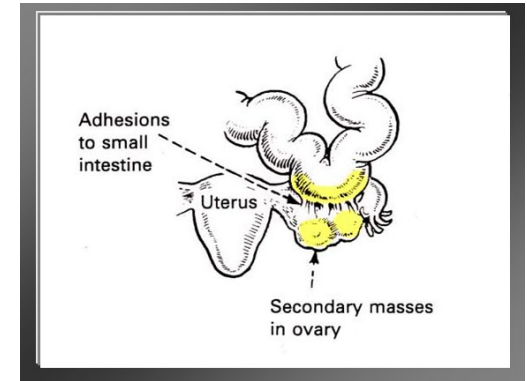
INTRA-EPITHELIAL SPREAD

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:

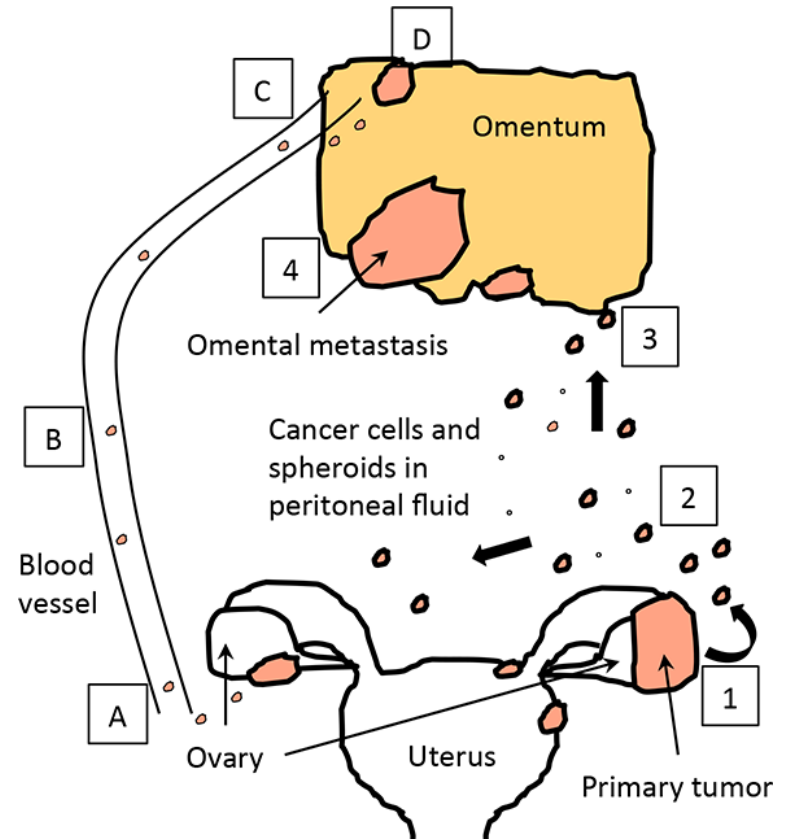
- Tumore dello stomaco che infiltra il colon traverso, o il fegato o il pancreas
- Tumore della prostata che infiltra la vescica.

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

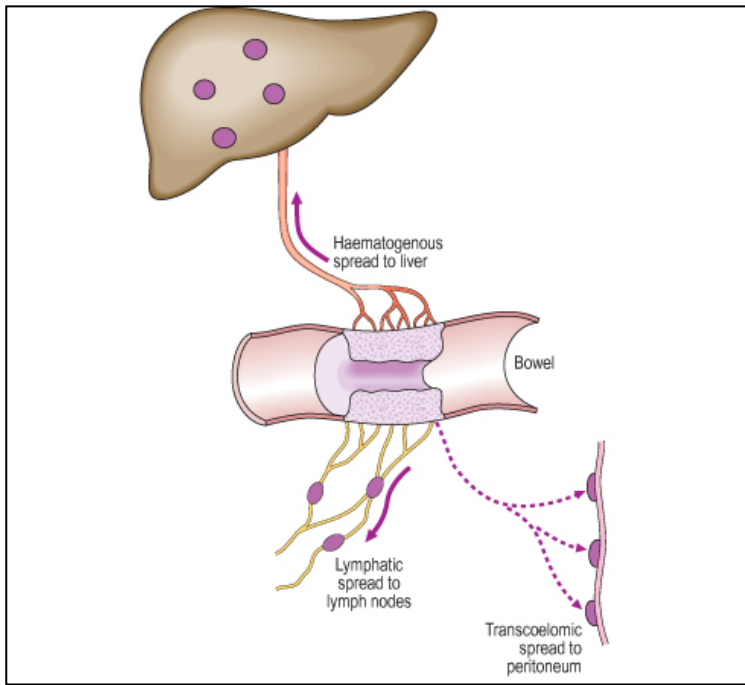
Via Ematica

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 metastasi **contemporanee** per via ematica (al fegato), linfatica (ai linfonodi prossimali) e transcelomatica nel peritoneo con ascite. Esempio: carcinoma intestinale.

✓ **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 => rappresentano 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.



Cancer cells

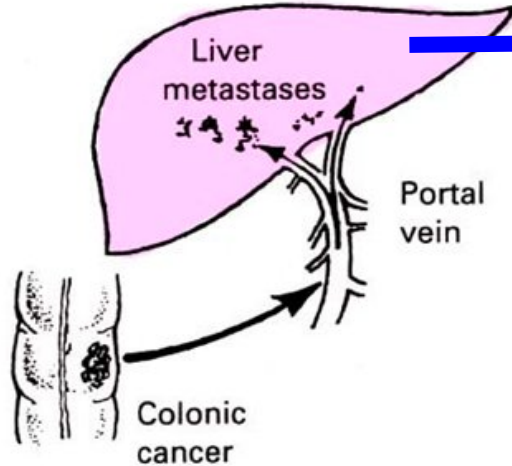
Fibrin

TRE TIPOLOGIE DI METASTASI EMATOGENE:

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

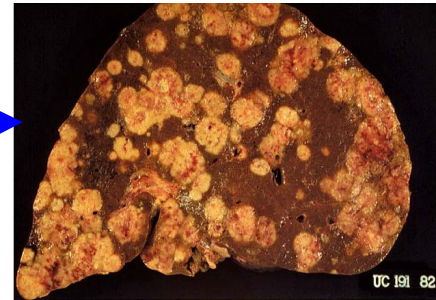
Tipo "Porta"

(1) Portal venous system
— emboli pass to liver



TUMORI
DEI DISTRETTI
TRIBUTARI
DELLA VENA PORTA

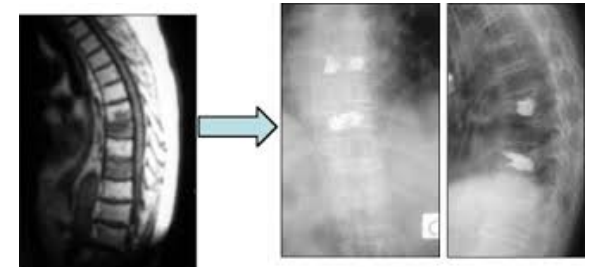
METASTASI EPATICHE



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:

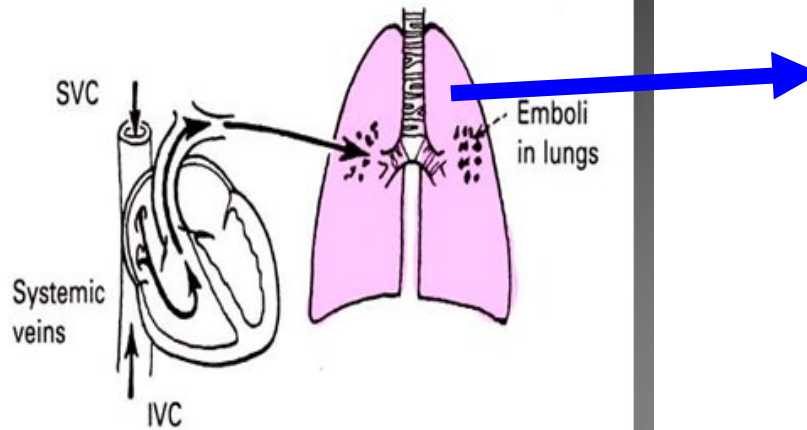
primo filtro
secondo
terzo

=>
=>
=>

fegato
polmone
ossa

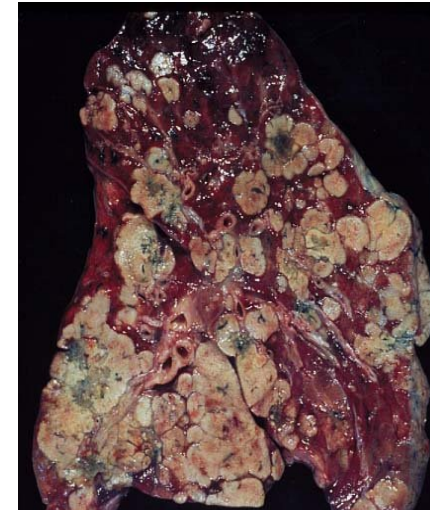
Tipo "Cava"

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



TUMORI
DEI DISTRETTI
TRIBUTARI
DELLE VENE CAVE

METASTASI POLMONARI



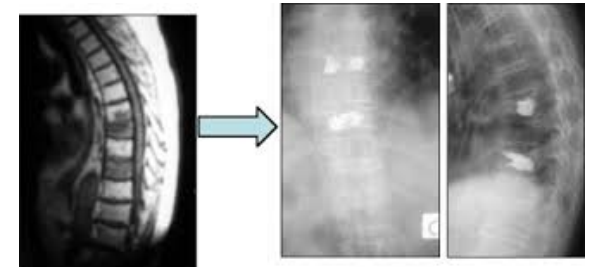
organi che sono tributari del sistema venoso della vena cava inferiore avranno:

primo filtro
secondo

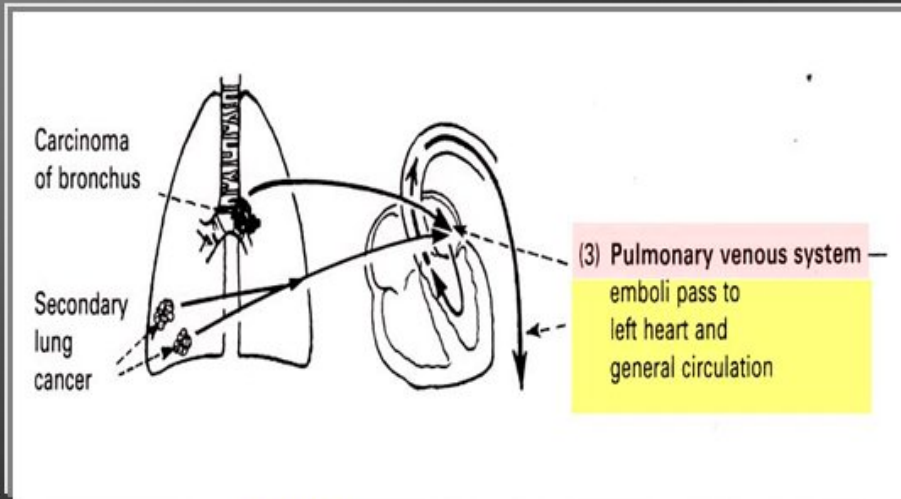
=>
=>

polmone
ossa

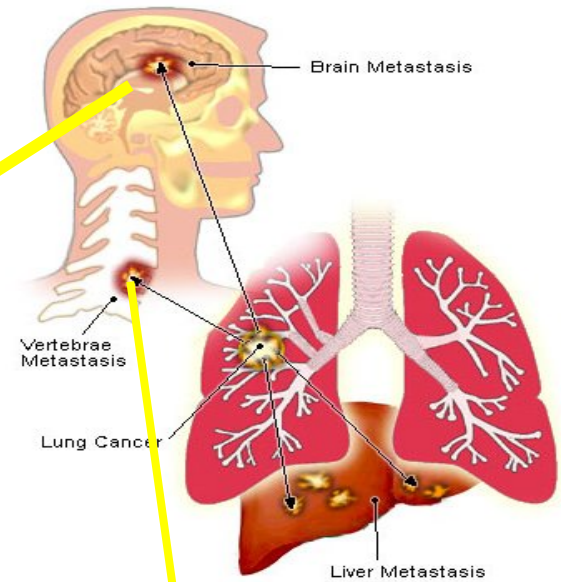
METASTASI OSSEE



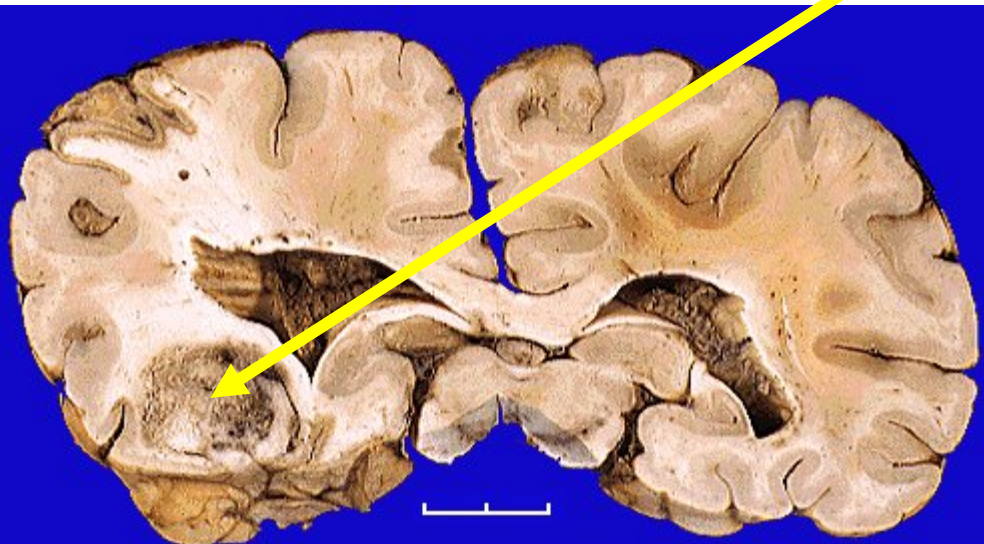
Tipo "Polmone"



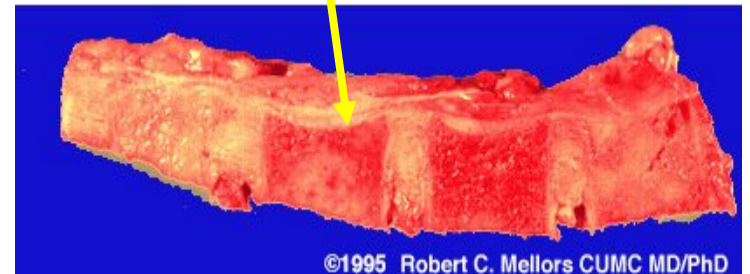
TUMORI
A PARTENZA DAI
POLMONI



Lung Cancer and Metastasis

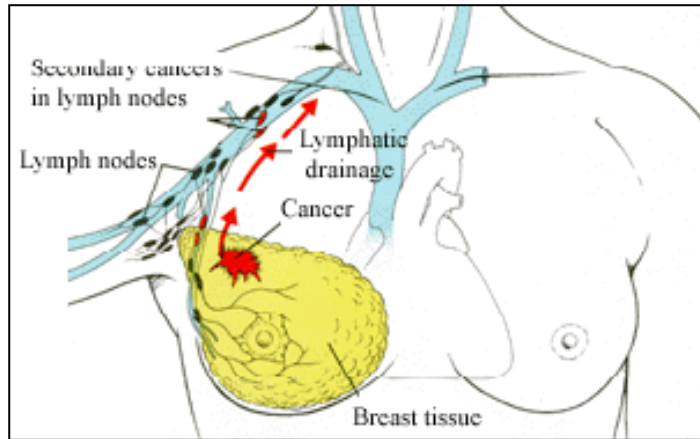


©1995 Cornell University Medical College



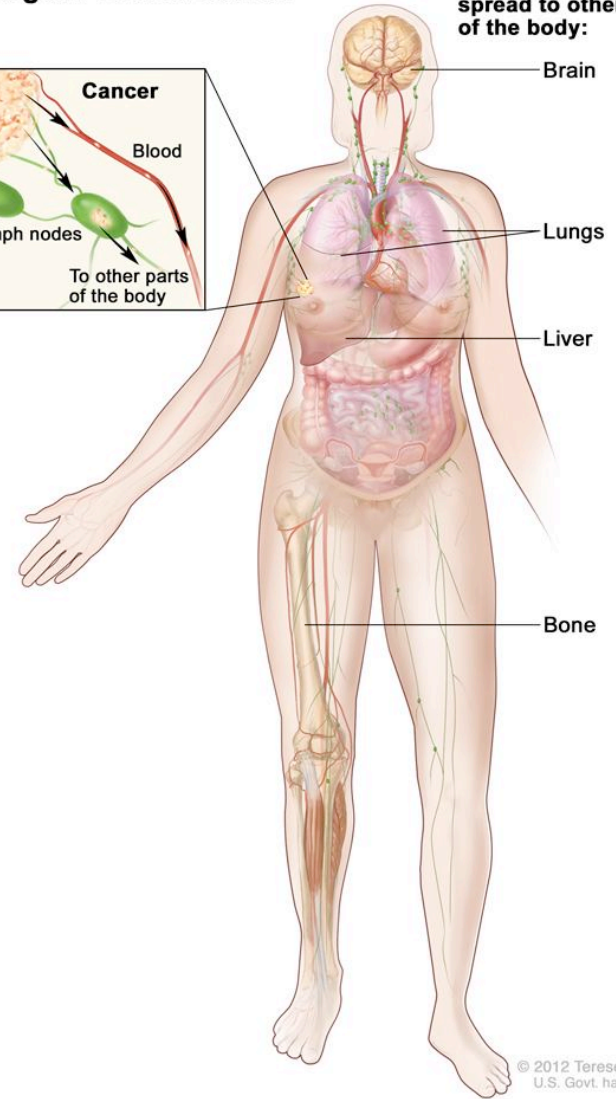
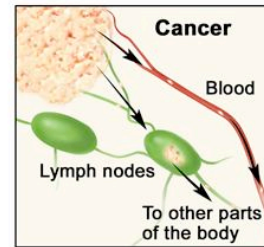
©1995 Robert C. Mellors CUMC MD/PhD

Via Linfatica



Stage IV Breast Cancer

Breast cancer has spread to other parts of the body:



Via Linfatica

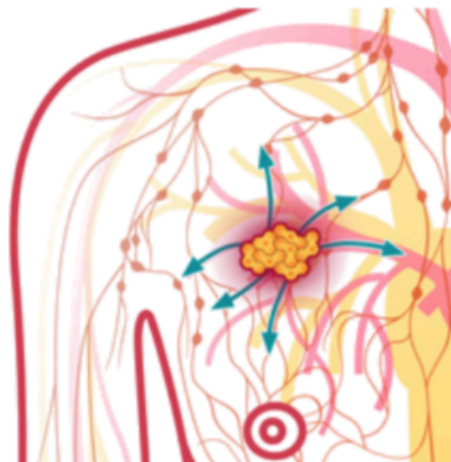
- ✓ **Tipica**, ma non esclusiva, dei **CARCINOMI** (e melanomi)
- ✓ La diffusione per via linfatica avviene mediante le comunicazioni del sistema linfatico polmonare e mediastinico con le strutture linfatiche del collo e dell'addome superiore
- ✓ La più comune via di diffusione linfatica dall'addome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



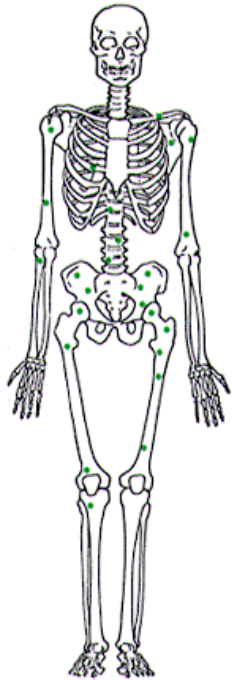
Disseminazione

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



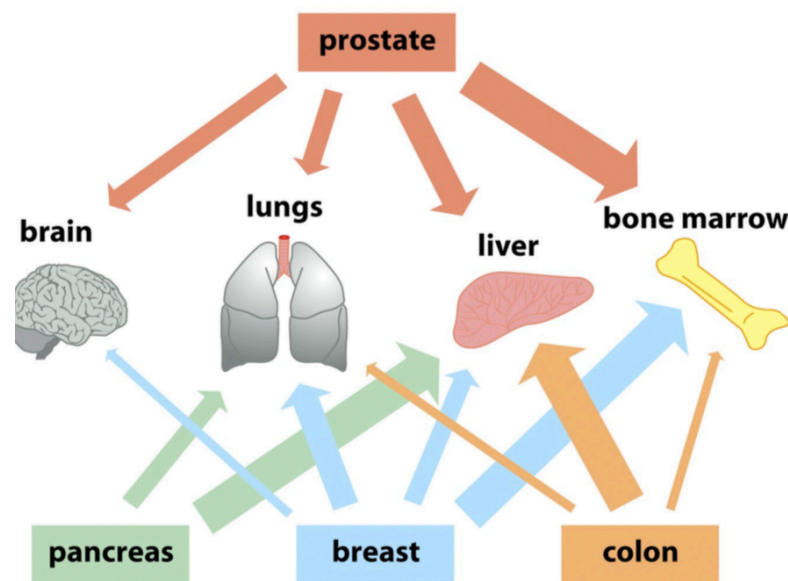
Sedi metastatiche prevalenti

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 ingravescenti;• comparsa di ittero (colorito giallastro delle sclere oculari e della pelle);• gonfiore o pesantezza addominale

Disseminazione: siti comuni di metastasi

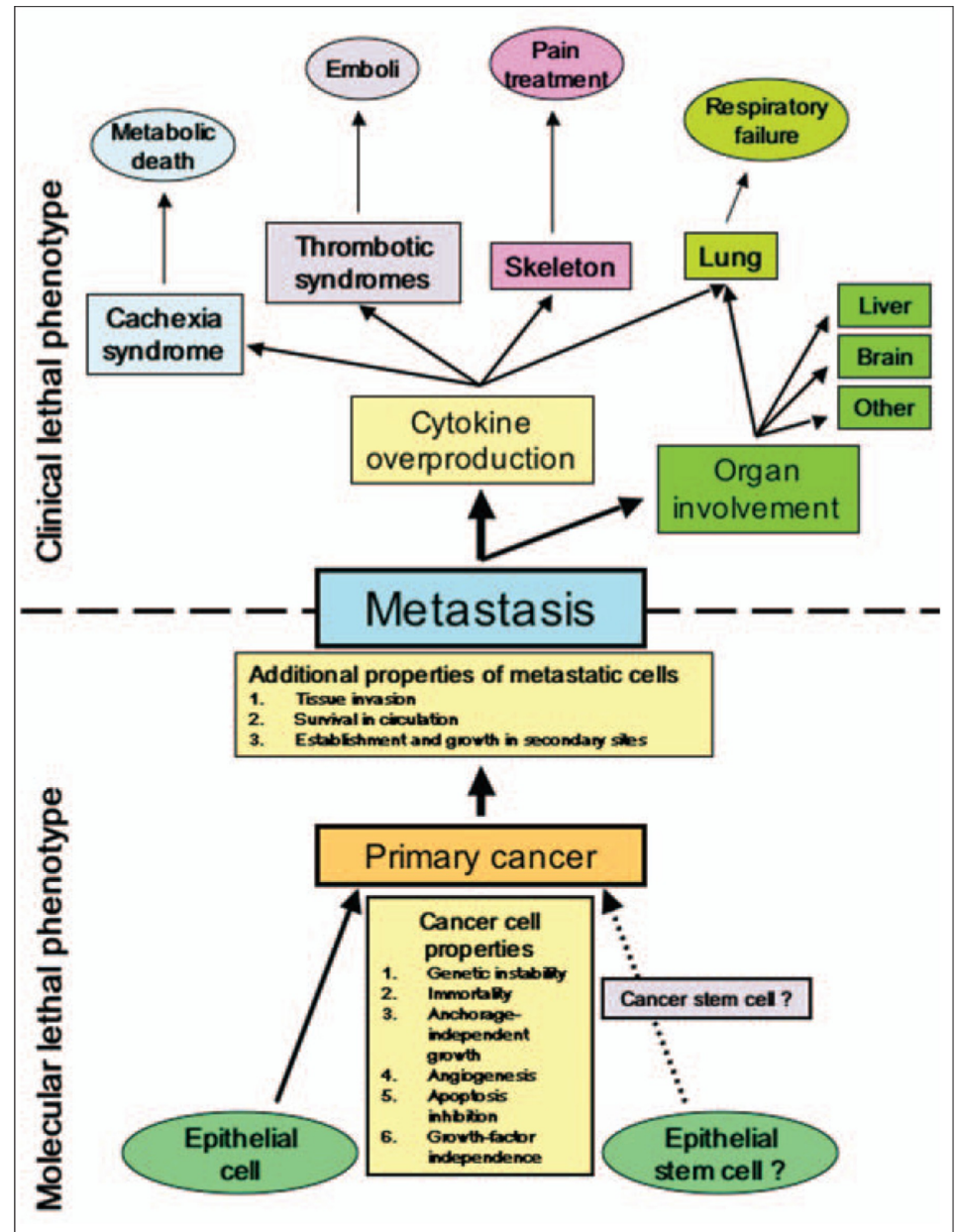
Tipo di neoplasia	Sede di metastasi
Carcinomi mammari	Principalmente osso, polmone, pleura e fegato ; meno frequentemente encefalo e surrene . Tumori ER-positivi colonizzano preferenzialmente l' osso Tumori ER-negativi metastatizzano più aggressivamente ai visceri
Carcinomi polmonari	I due istotipi più 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%

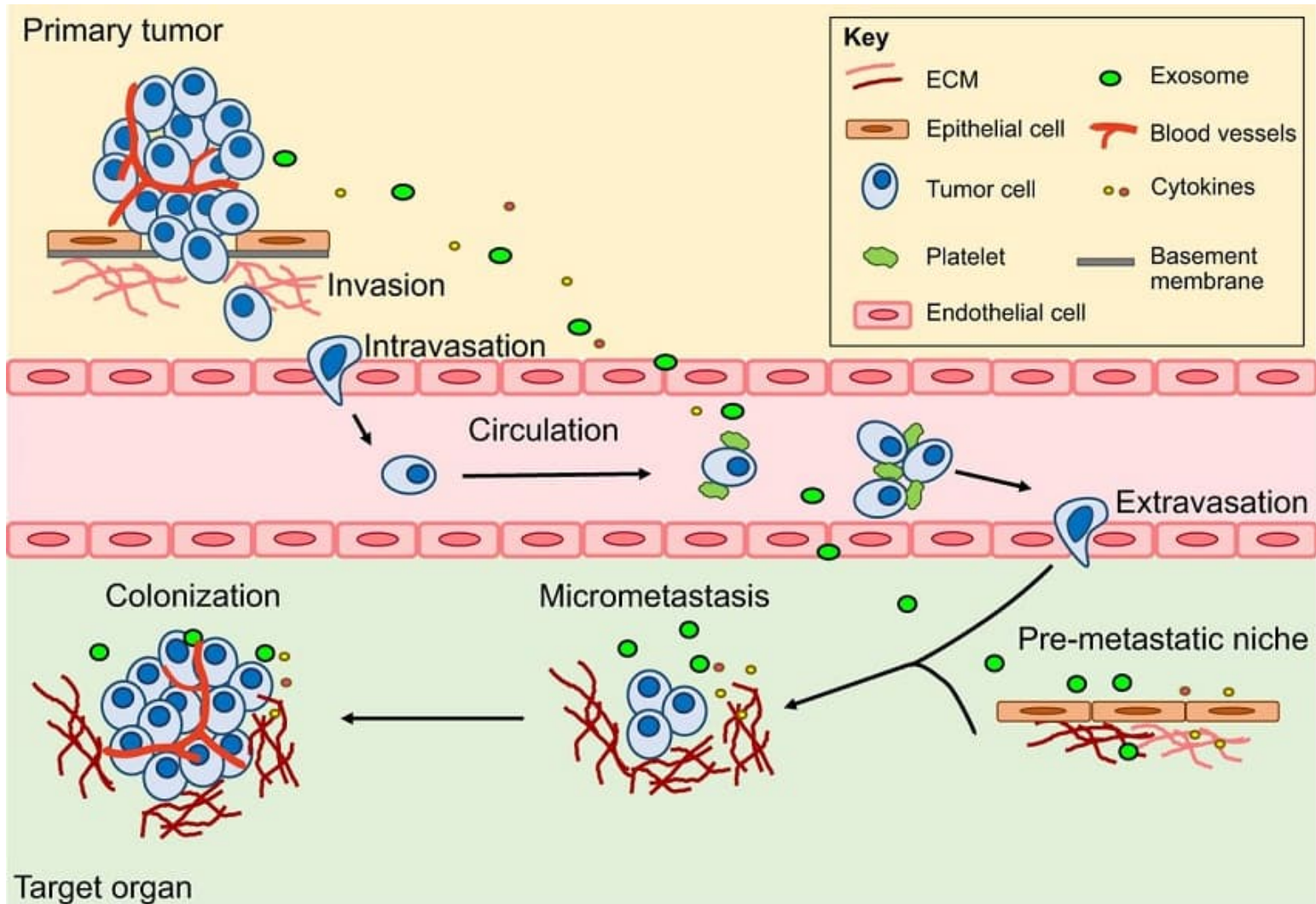


Fenotipo Letale

- 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**

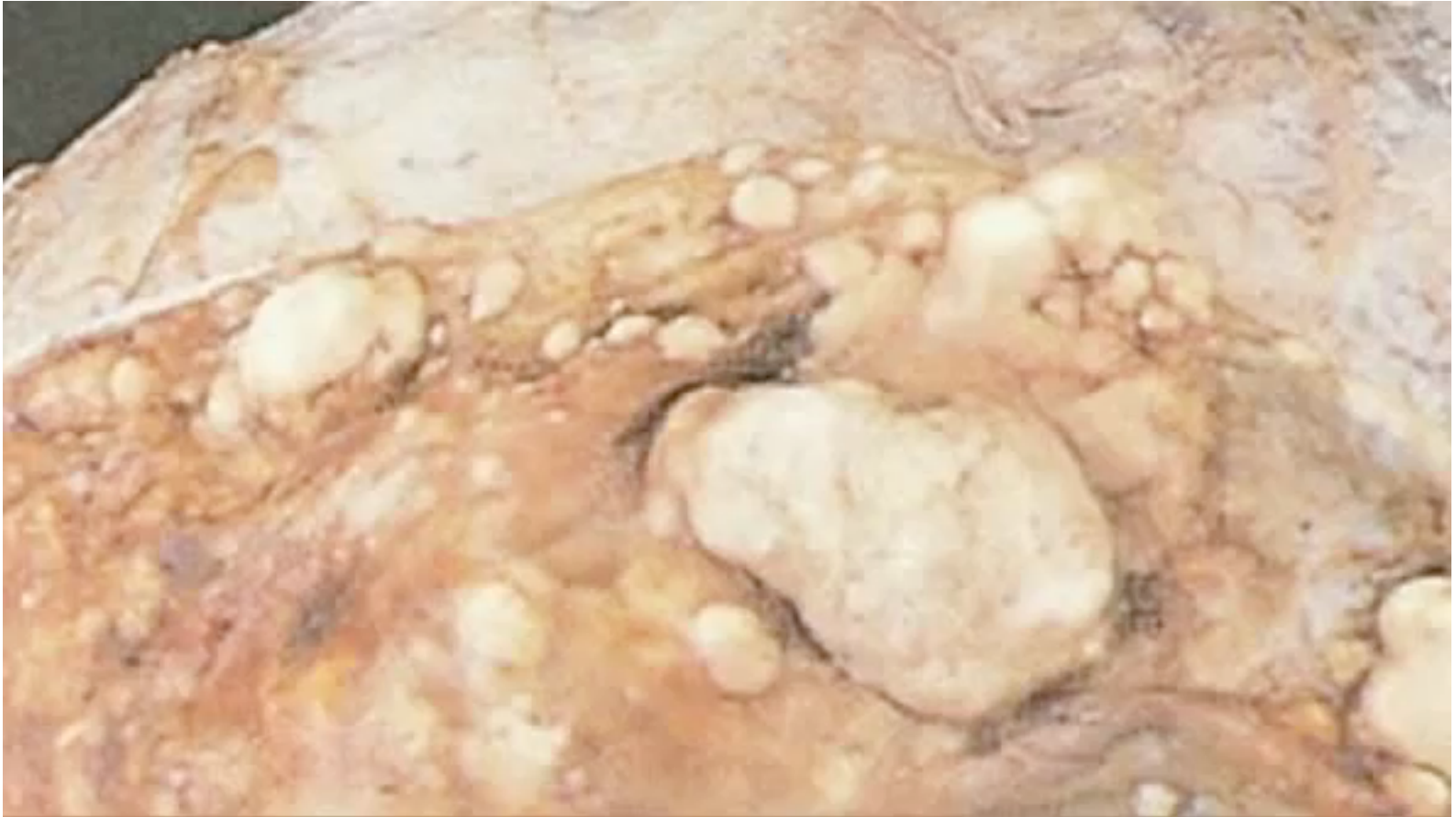


Il "viaggio" metastatico



Metastasi - video

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



Metastasi - video

https://youtu.be/eSwG5O_kiOQ



Metastasi - video

https://youtu.be/eSwG5O_kiOQ

