



CADI 2022

CONGRESO ARGENTINO DE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

66

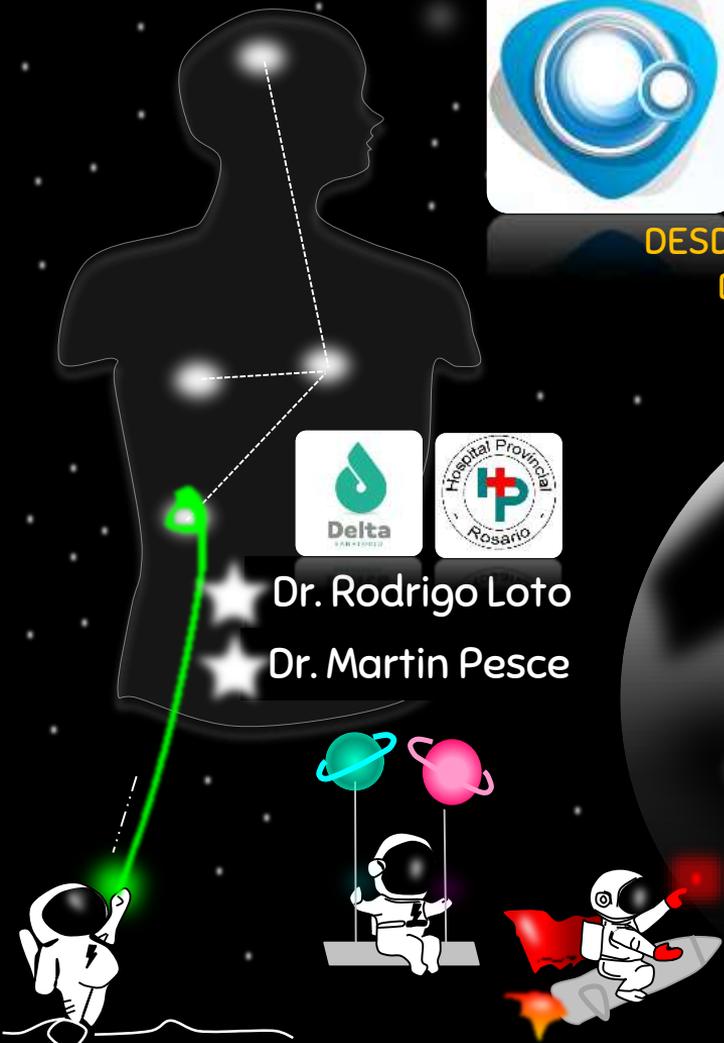
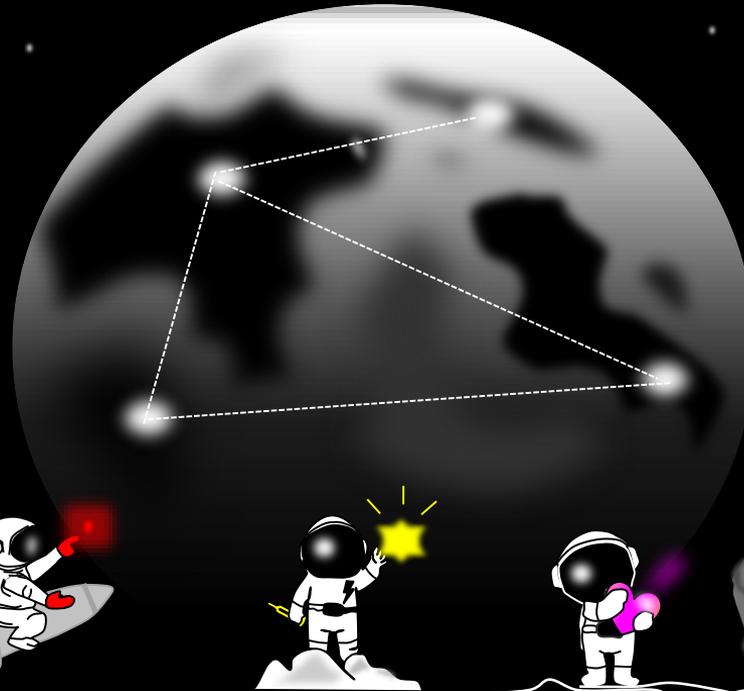
Los autores no presentan
conflictos de interés.

DESDE LAS BASES MOLECULARES AL
DIAGNOSTICO POR IMAGEN:
LAS METASTASIS.



★ Dr. Rodrigo Loto

★ Dr. Martin Pesce



Introducción

Generalidades

Metastogenes

Organotropismo

No solo son
nódulos
pulmonares

Rutas de
diseminación
abdominal

Estrategias
terapéuticas

Conclusiones

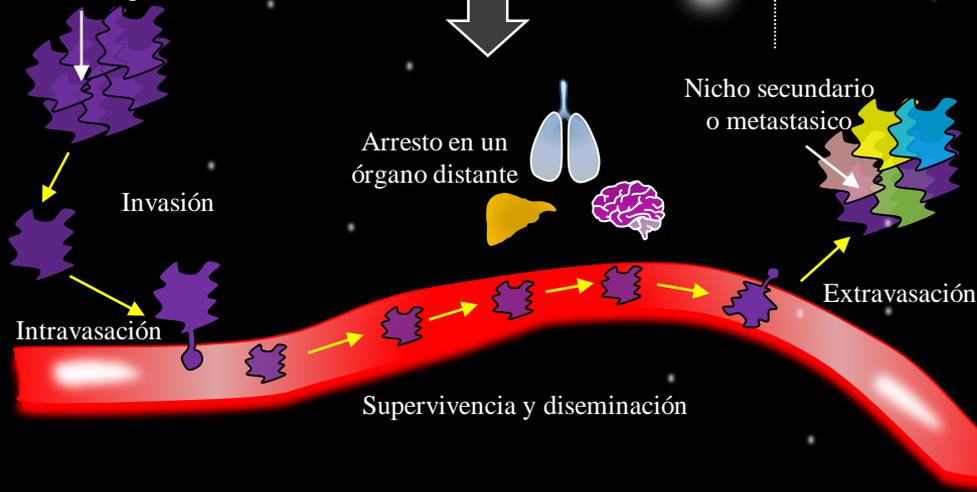
Que es y como se produce una metástasis?

DEFINICION: es el proceso de propagación de un foco cancerígeno a un órgano distinto a aquel en que se inició.

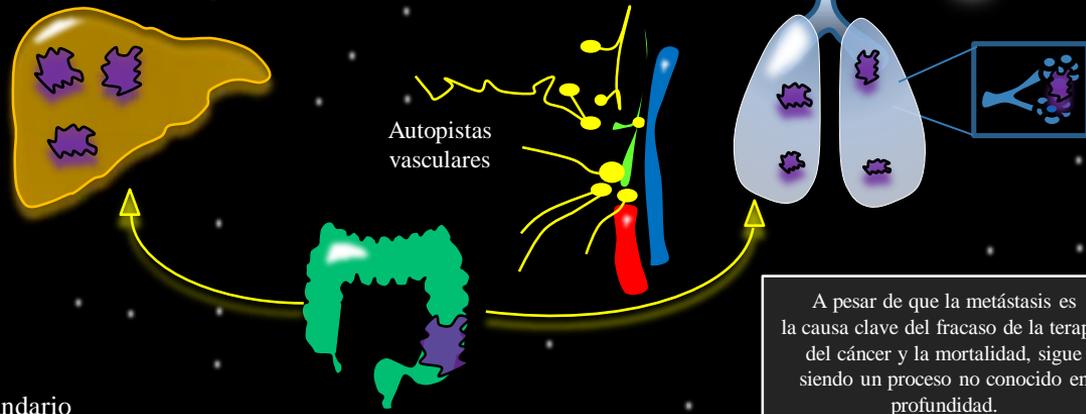
Cascada metastasica

La simplificación clásica de la metástasis en una secuencia ordenada de pasos básicos: invasión local, extravasación, supervivencia en circulación, extravasación y colonización, que ha ayudado a racionalizar el complejo conjunto de propiedades biológicas necesarias para que una malignidad particular progrese hacia una enfermedad metastasica manifiesta.

Tumor primario



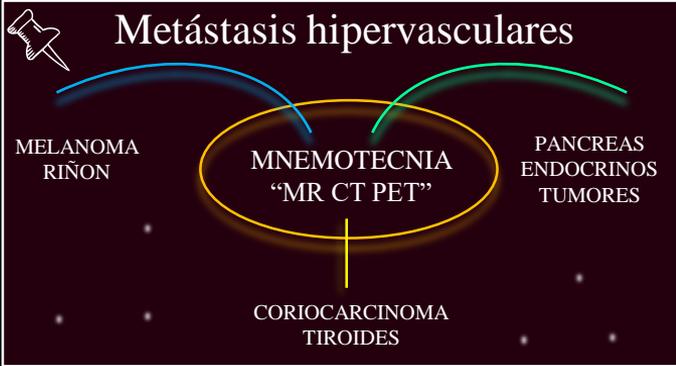
La metástasis hematogena se produce a través de múltiples pasos que comienzan con las células cancerosas que se escapan del tumor primario y entran en el torrente sanguíneo (intravasación).



A pesar de que la metástasis es la causa clave del fracaso de la terapia del cáncer y la mortalidad, sigue siendo un proceso no conocido en profundidad.

El fenotipo metastasico es independiente o parcialmente independiente del fenotipo tumorigenico. Una colonia metastasica es el resultado de complejas interacciones tumor-huésped que siguen a la iniciación y la progresión tumoral.

Metástasis hipervasculares



1

INVASION

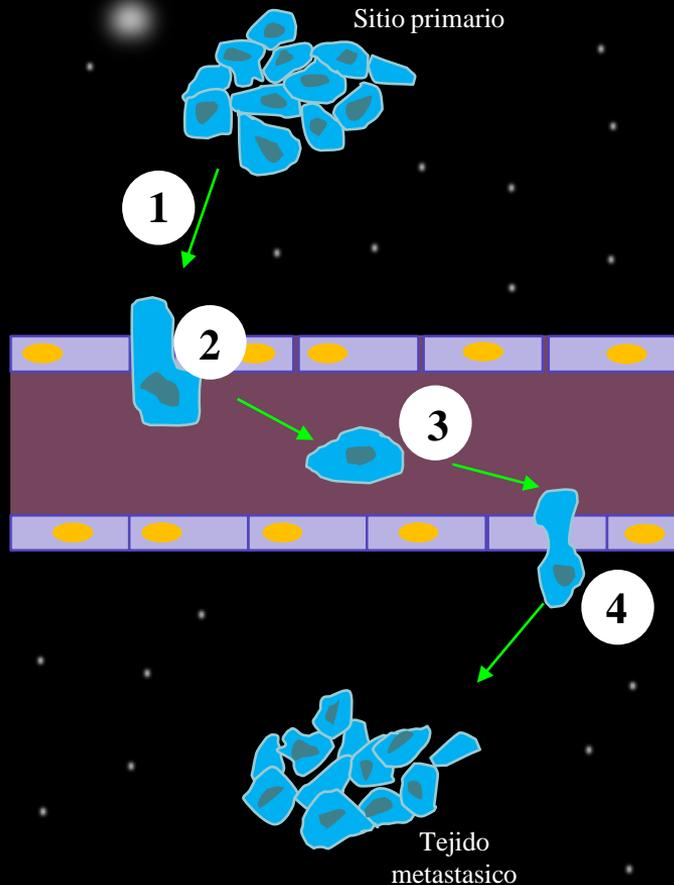
-DEGRADACION DE LA MEC: Para que la célula pueda invadir, debe abrirse camino a través de la intrincada e insoluble red de proteínas que forman la matriz extracelular. Para ello, la célula tumoral produce y libera enzimas proteolíticas que van a degradar en primer lugar la membrana basal del tejido, y luego la matriz extracelular circundante.

-MIGRACION: Múltiples factores dentro del microambiente tumoral confluyen para regular la migración celular.

2

INTRAVASACION

Para intravasarse, las células tumorales necesitan invadir a través de los tejidos hacia los vasos sanguíneos. Los tumores inducen angiogénesis local, y estos nuevos vasos sanguíneos generalmente tienen uniones célula-célula débiles a través de las cuales las células cancerosas pueden ingresar a la vasculatura.



3

CIRCULACION

La migración de células metastásicas en circulación a menudo está acompañada por un espectro de quimiocinas y componentes del complemento que dirigen las células tumorales a través de la vasculatura, y factores metabólicos que dan como resultado un efecto antioxidante.

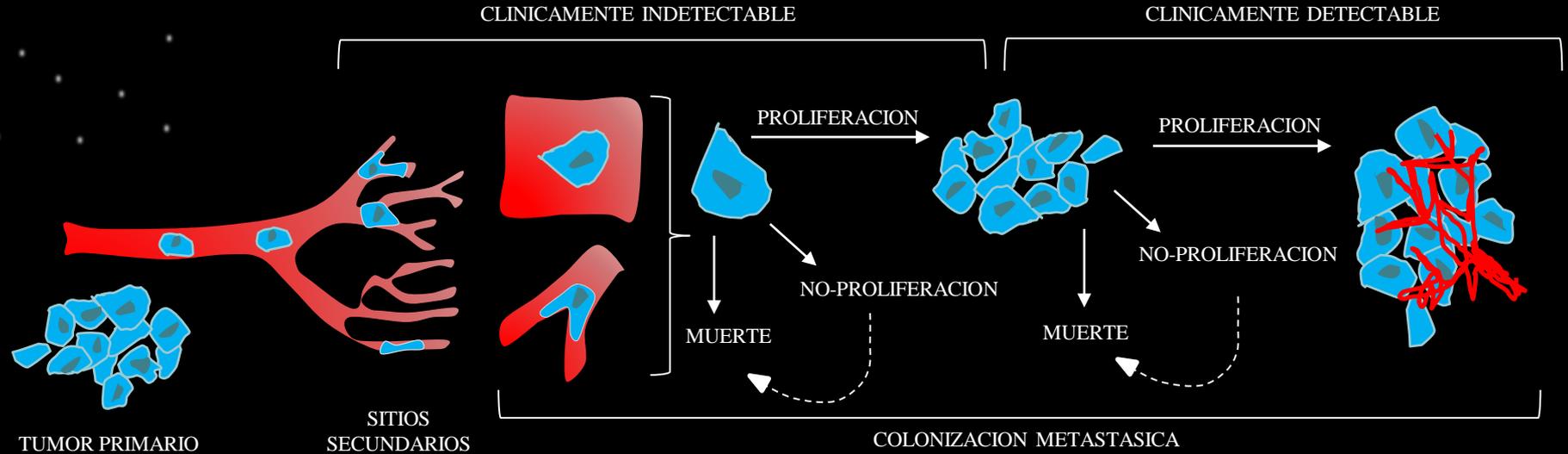
4

EXTRAVASACION

VIAS DE SALIDA: en un dispositivo microvascular, las células se pueden encontrar diseminadas pero contenidas dentro del lumen, extravasadas y adheridas al exterior del lumen, penetrando la barrera endotelial y contactando la matriz de hidrogel, extravasados y migrados lejos del lumen, adheridos dentro del lumen y de morfología circular, y ocluidos en pequeños vasos.

Introducción	Generalidades	Metastogenes	Organotropismo	No solo son nódulos pulmonares	Rutas de diseminación abdominal	Estrategias terapéuticas	Conclusiones
---------------------	----------------------	---------------------	-----------------------	---------------------------------------	--	---------------------------------	---------------------

La colonización metastásica es el paso final en el desarrollo de metástasis. Después de alojarse en los sitios 2°, las células pueden permanecer intravasculares o extravasarse. Para formar metástasis detectables, las células cancerosas diseminadas deben activar cascadas de señalización que les permitan sobrevivir, entrar en el ciclo celular y dividirse. El crecimiento progresivo requiere que la fracción de células en proliferación exceda la fracción de células que no se dividen o apoptóticas.



Los diferentes tipos de tumores desarrollan metástasis en distintos órganos. Existen dos teorías principales que tratan de explicar el porqué del lugar elegido por una célula de tumor primario para desarrollar el tumor secundario: la teoría de la semilla y el suelo y la teoría anatómico-mecánica.

Introducción

Generalidades

Metastogenes

Organotropismo

No solo son
nódulos
pulmonares

Rutas de
diseminación
abdominal

Estrategias
terapéuticas

Conclusiones

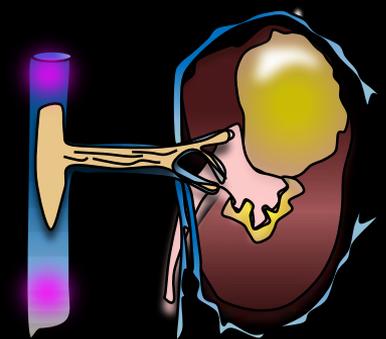
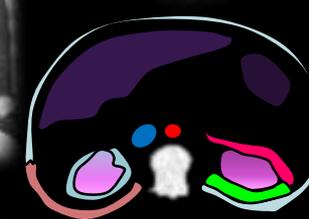
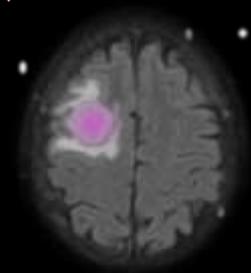
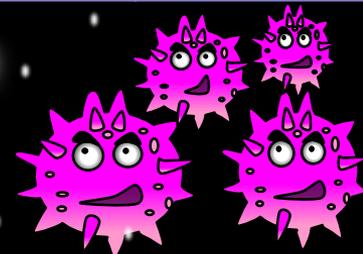
Metastogenes

Las metástasis requieren genes funcionalmente distintos de los implicados en el desarrollo de un tumor primario. Estas funciones se adquieren por alteraciones genéticas o epigenéticas.

Al igual que con las otras etapas de la carcinogénesis, la metástasis se controla genéticamente con la participación de los modificadores potenciadores y supresores.

Cuando se detecta el cáncer antes de que se haya diseminado, a menudo se puede tratar con éxito con cirugía o quimiorradioterapia adyuvante local y sistémica. Sin embargo, cuando se detecta después de haber hecho metástasis, los tratamientos son mucho menos exitosos.

A pesar de los avances en el diagnóstico, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, sigue existiendo una gran necesidad de mejorar la mortalidad por cáncer relacionada con la metástasis. La mayoría de las terapias abordan los eventos oncogénicos fundamentales que están presentes en una metástasis, pero una alternativa es abordar el problema. El proceso metastásico en sí.



Introducción	Generalidades	Metastogenes	Organotropismo	No solo son nódulos pulmonares	Rutas de diseminación abdominal	Estrategias terapéuticas	Conclusiones
--------------	---------------	--------------	----------------	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------	--------------

Genes promotores de metastasis

MTA1
Mama
Cervix
Melanoma
Ovario

Thymosin b15
Próstata

Semaphorins
Gastrico
Pulmón
Leucemia
Piel

S100A4
Mama
Colorectal
Próstata

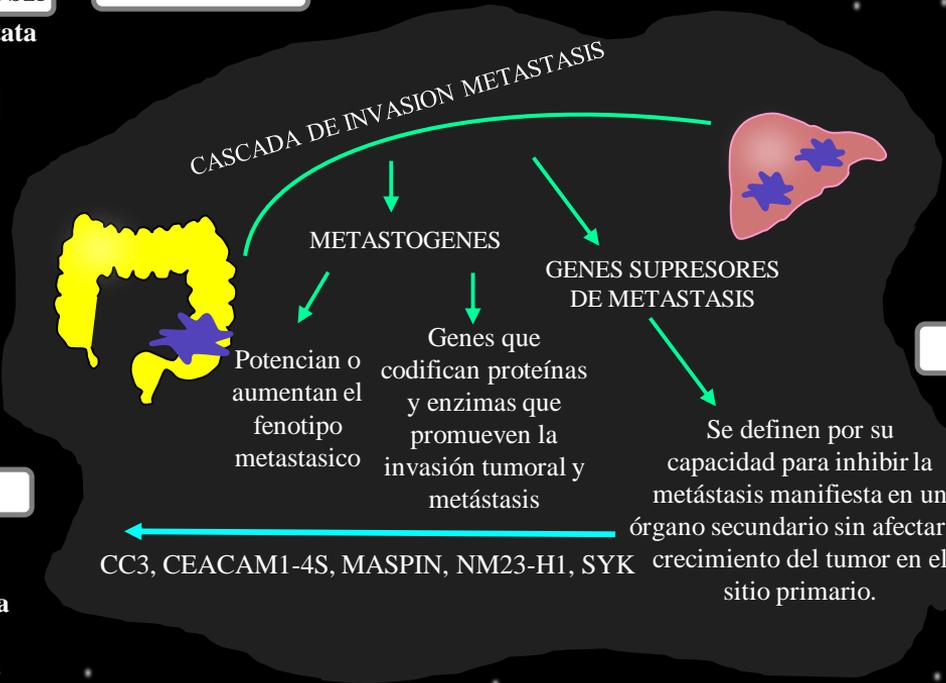
RAGE
Gastrico
Pulmón
Pancreático
Renal

ATX
Mama
Higado
Pulmón
Melanoma
Teratocarcinoma

Wnt-5a
Mama
Colon
Melanoma
Pulmón
Páncreas
Próstata

Ezrin
Higado
Ovario
Páncreas
Próstata
Útero

Las metástasis requieren genes funcionalmente distintos de los implicados en el desarrollo de un tumor primario.



S100A9
Colon
Gastrico
Piel

ARM 1
Linfoma

CD 44
Múltiples sitios

Cox 2
Mama
Colorectal
Gastrico

Oncostatin M
Pulmón

PP2A
No determinado

Cyr61
Pecho

C Met
Múltiples sitios

Laminin 5
Múltiples sitios

Introducción

Generalidades

Metastogenes

Organotropismo

No solo son
nódulos
pulmonares

Rutas de
diseminación
abdominal

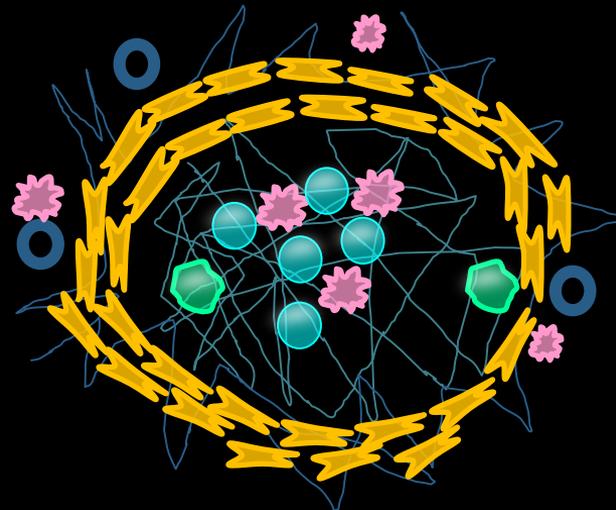
Estrategias
terapéuticas

Conclusiones

Teoría de la “semilla” y el “suelo” Stephen Paget 1889
Las células tumorales (“semilla”) metastatizan a órganos específicos porque tienen mejor microambiente (“suelo”)

Preparar el terreno

Se sabe que ciertos tipos tumorales tienden a producir metástasis en determinados órganos, proceso que se denomina organotropismo metastásico. De este modo, los tumores de mama metastatizan sobre todo en el pulmón, hígado, cerebro y hueso, mientras que los de páncreas lo hacen primordialmente en el hígado. Entender por qué un tumor genera metástasis en unos órganos y no en otros es una de las mayores incógnitas de la oncología actual, y también una de las más antiguas.



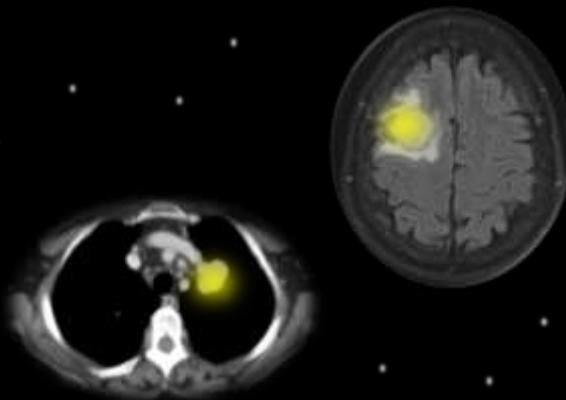
Células normales, moléculas y vasos sanguíneos que rodean y alimentan un tumor. Un tumor puede cambiar su microambiente y el microambiente puede afectar la forma en que el tumor crece y se disemina.

¿Qué es el microambiente tumoral (TME)?

El microambiente tumoral (TME, por sus siglas en inglés) consiste en distintos componentes celulares, incluidas células inmunitarias, y no celulares dentro y alrededor del tumor. Se ha reconocido que el TME desempeña un papel en la progresión del tumor.

¿Por qué es importante el TME?

El TME influye en la evolución tumoral (si el tumor remite, desarrolla resistencia, elude el sistema inmunitario y/o se metastatiza) y, en consecuencia, afecta a los resultados de los pacientes.³ Se ha observado una asociación entre los niveles de células inmunitarias que se infiltran en el tumor, los componentes clave del TME y el pronóstico del paciente: un estudio del cáncer colorrectal demostró que los niveles elevados de células inmunitarias CD3+ infiltrantes del tumor asociaban con una mejor supervivencia sin enfermedad.



Introducción

Generalidades

Metastogenes

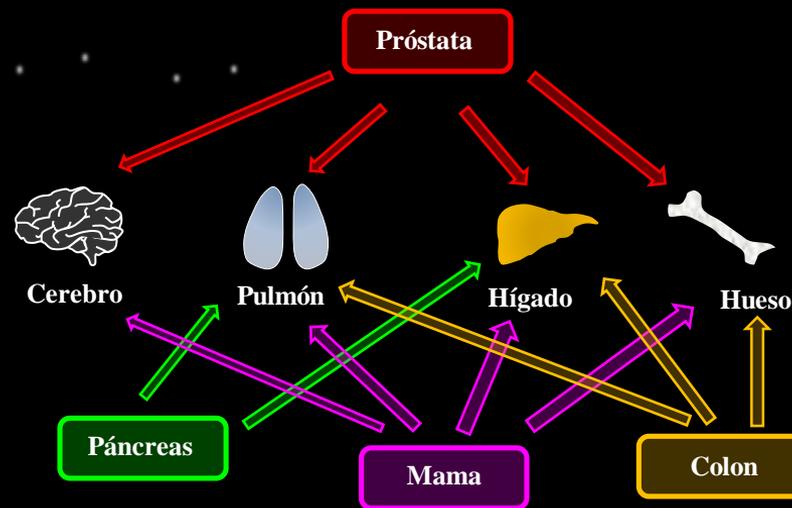
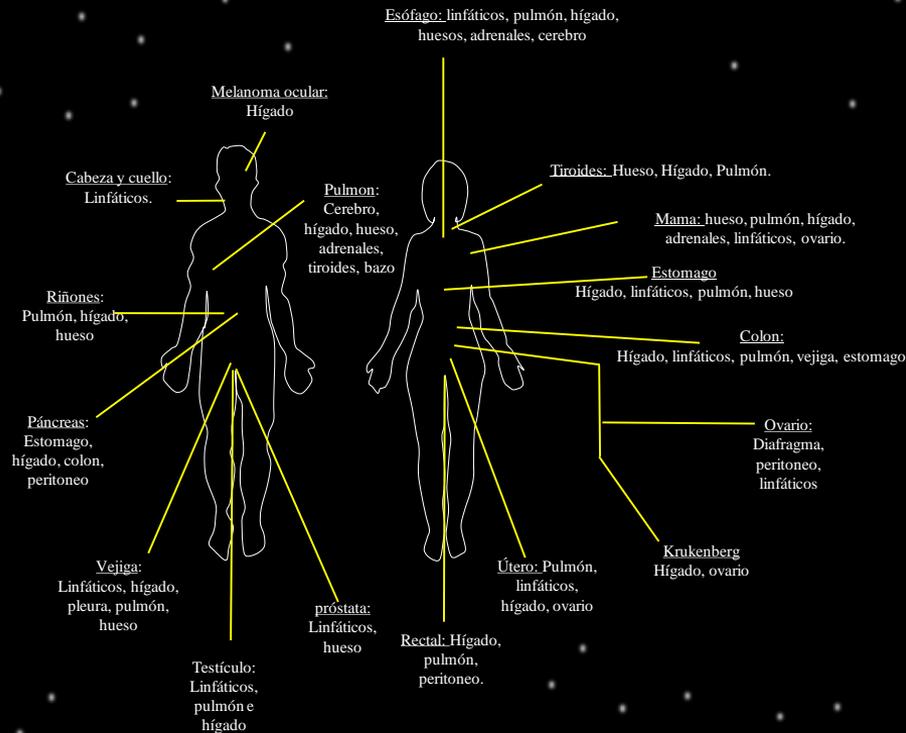
Organotropismo

No solo son
nódulos
pulmonares

Rutas de
diseminación
abdominal

Estrategias
terapéuticas

Conclusiones

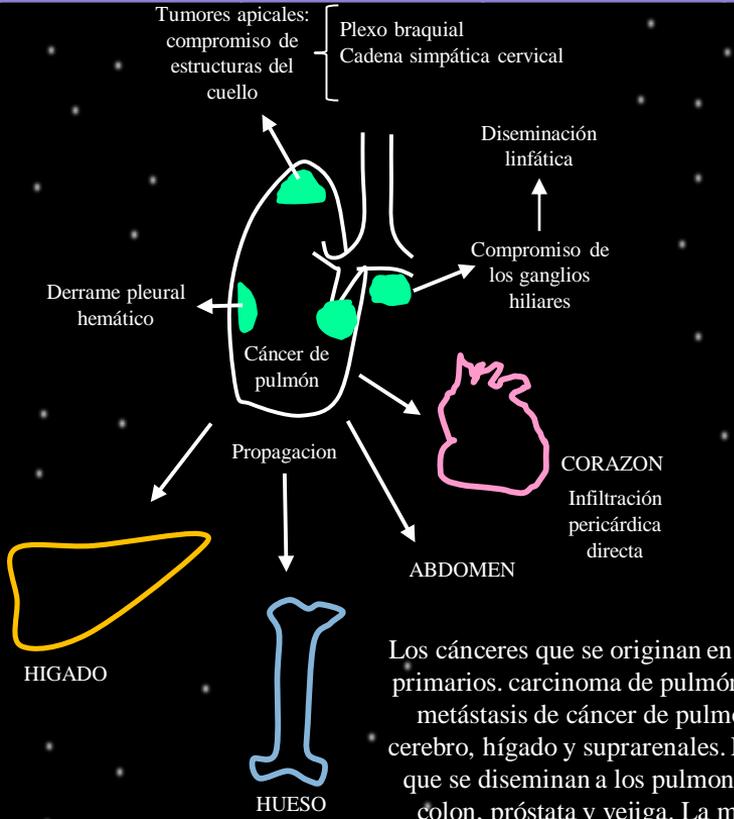


THE BIOLOGY OF CANCER (GARLAND SCIENCE 2007)

Introducción	Generalidades	Metastogenes	Organotropismo	No solo son nódulos pulmonares	Rutas de diseminación abdominal	Estrategias terapéuticas	Conclusiones
--------------	---------------	--------------	----------------	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------	--------------

METASTASIS PULMONARES

No necesariamente son nódulos
Es el órgano mas afectado



Los cánceres que se originan en el pulmón se denominan primarios. carcinoma de pulmón y el sitio más común de metástasis de cáncer de pulmón primario son hueso, cerebro, hígado y suprarrenales. Los cánceres secundarios que se diseminan a los pulmones son cáncer de mama, colon, próstata y vejiga. La metástasis del cáncer de Pulmón se produce por 3 vías es decir, diseminación directa, hematogena y linfática.

Hallazgos radiológicos característicos, mecanismo, tumores primarios comunes y diagnósticos diferenciales de metástasis pulmonares atípicas

Los hallazgos radiológicos típicos de una metástasis pulmonar incluyen múltiples nódulos redondos de tamaño variable localizados periféricamente (metástasis hematogena) y engrosamiento difuso del intersticio (carcinomatosis linfangítica). En la práctica diaria, sin embargo, con frecuencia se encuentran características radiológicas inusuales de las metástasis que dificultan la distinción de otras enfermedades pulmonares no malignas. Estas características incluyen cavitación, calcificación, hemorragia alrededor de los nódulos metastásicos, neumotórax, patrón de espacio aéreo, embolia tumoral, metástasis endobronquial, masa solitaria y vasos dilatados dentro de una masa.



↑ RadioGraphics 2001;21:403– 417

Introducción

Generalidades

Metastogenes

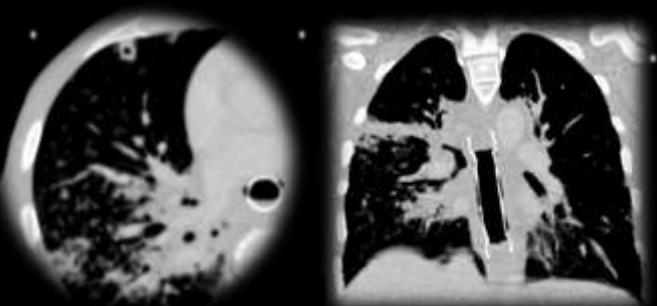
Organotropismo

No solo son
nódulos
pulmonares

Rutas de
diseminación
abdominal

Estrategias
terapéuticas

Conclusiones

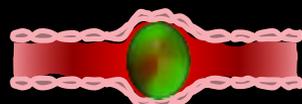
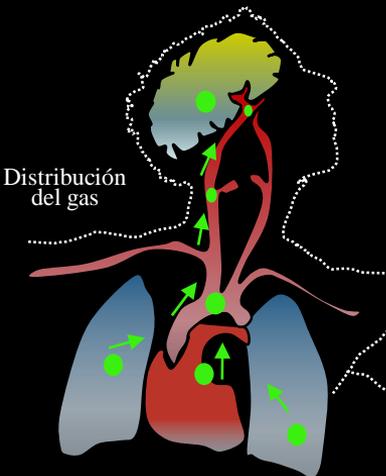


↑ Engrosamiento peribroncovascular de tipo irregular con múltiples imágenes nodulares cavitadas compatibles con secundarismo.

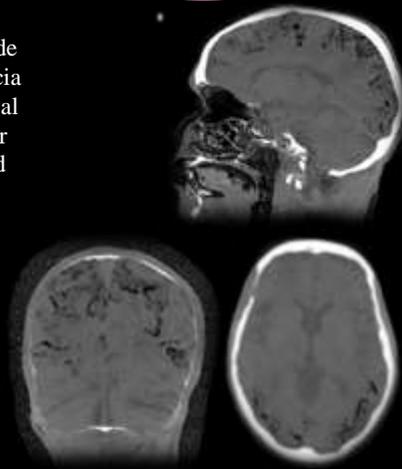
METASTASIS PULMONARES

No necesariamente son nódulos
Es el órgano mas afectado

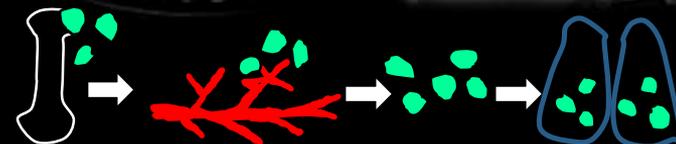
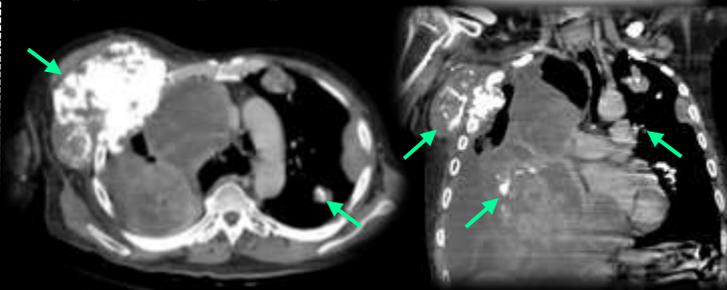
Paciente con antecedentes de cáncer de esófago y presencia de stent esofágico consulta al servicio de emergencia por desorientación y dificultad respiratoria.



Aire extraaxial compatible con embolia gaseosa.



El condrosarcoma es altamente maligno, con una fuerte capacidad de invasión local así como de generar metastasis. La resección quirúrgica sigue siendo el principal modo de tratamiento. Este cáncer muestra una predilección por los pulmones.



Los carcinomas metastatizan siguiendo una sucesión compleja de eventos biológicos celulares, denominados colectivamente cascada de invasión-metástasis, por la que las células epiteliales de los tumores primarios invaden localmente a través de la matriz extracelular circundante (MEC) y capas de células estromales; intravasan en las luces de los vasos sanguíneos; sobreviven al transporte a través de la vasculatura; arriban a órganos distantes; extravasan en parénquima de tejido distante; sobreviven inicialmente en microambientes extraños para formar micrometástasis; y reiniciar sus programas proliferativos en estos sitios metastásicos.

Introducción

Generalidades

Metastogenes

Organotropismo

**No solo son
nódulos
pulmonares**

**Rutas de
diseminación
abdominal**

**Estrategias
terapéuticas**

Conclusiones

La metástasis comienza con una fase de diseminación a partir del tumor primario hacia sitios distales o regionales. Se puede considerar que la diseminación metastásica es consecuencia la inestabilidad cromosómica de las células tumorales, factores epigenéticos y la interacción de las células tumorales con el microambiente.

PORTAL

EXTENSION LOCAL AL PERITONEO

DISTRIBUCION SISTEMICA

EXTENSION LOCAL A LA PARED

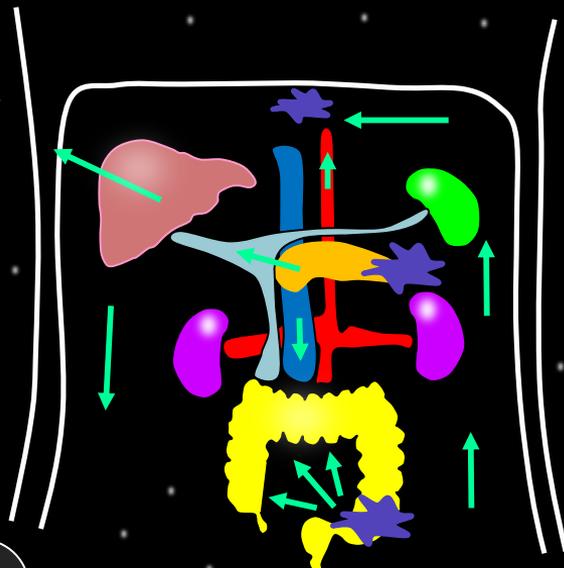
ORGANOS MAS COMUNES:

HIGADO
PERITONEO

ORGANOS MENOS COMUNES:

ADRENALES
BAZO

RUTAS DE DISEMINACION ABDOMINAL

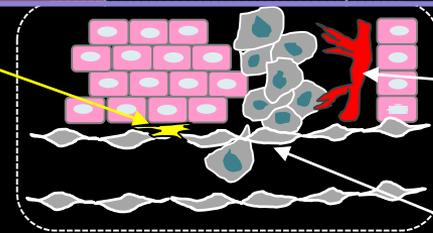


Radiology 2021; 301:115-122

Vía hematogena

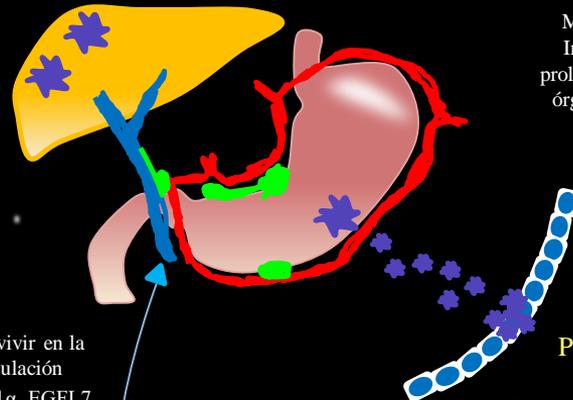
- Arterial
- Venosa
- Linfática

Nicho premetastático
CXCL1, TIMP1



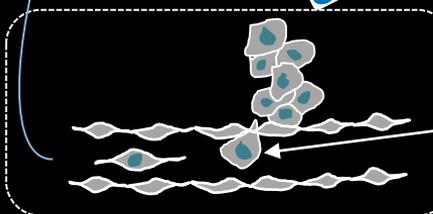
Angiogenesis
VEGF-D,
TYMP

Migración,
Invasión y
proliferación en
órgano diana



Sobrevivir en la
circulación
H1F-1 α , EGFL7

Peritoneo

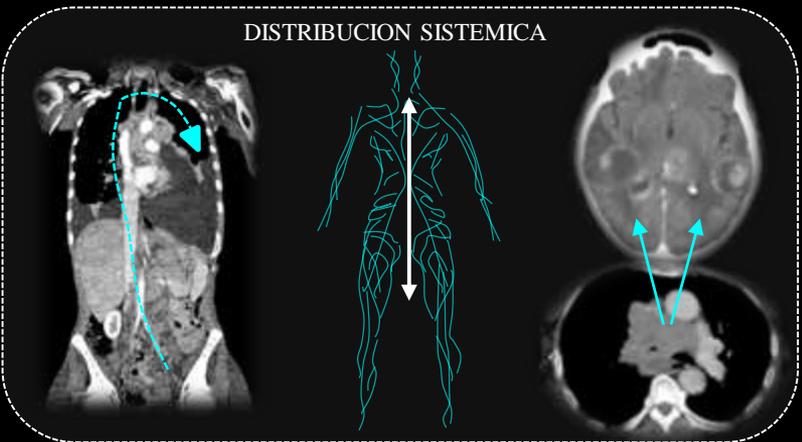
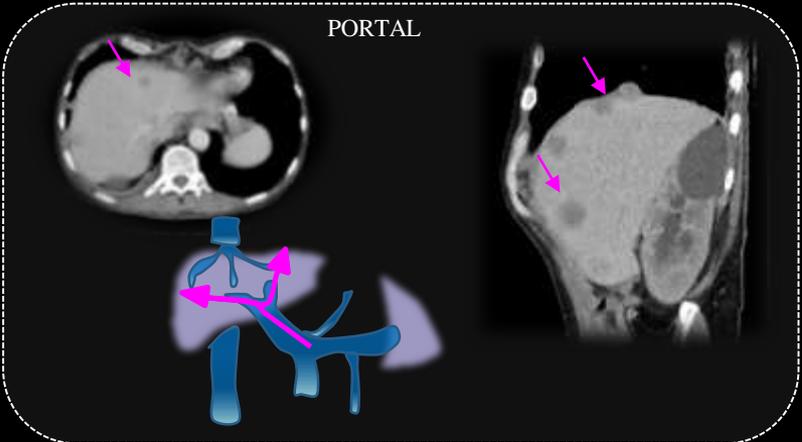


Invasión

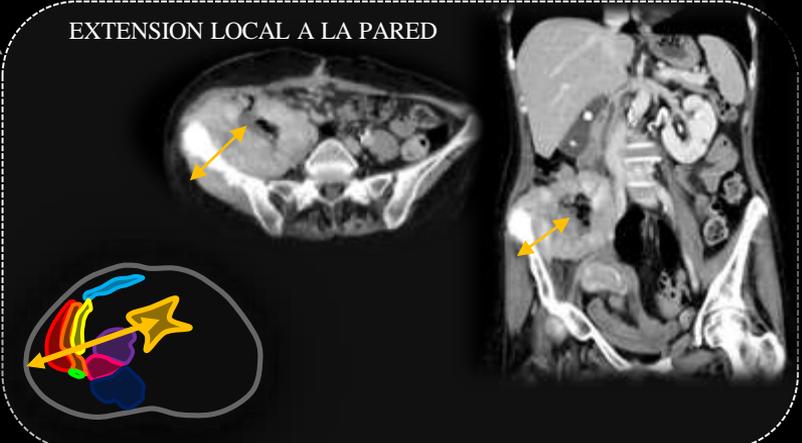
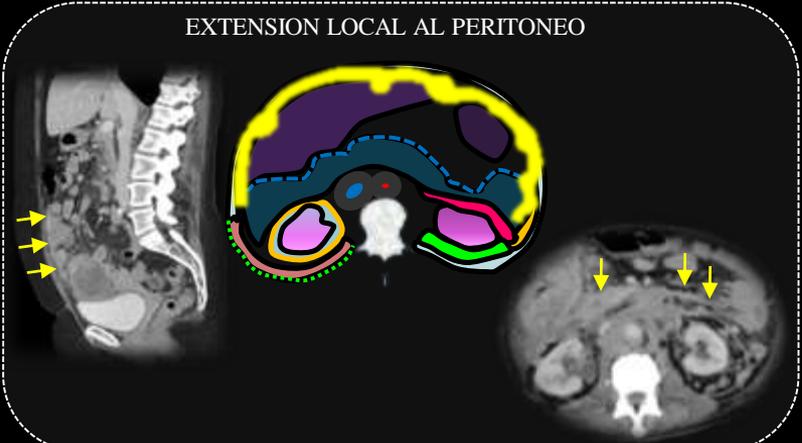
Esquema de moléculas asociadas a cada paso del establecimiento de metástasis hepáticas de cáncer gástrico.



Introducción	Generalidades	Metastogenes	Organotropismo	No solo son nódulos pulmonares	Rutas de diseminación abdominal	Estrategias terapéuticas	Conclusiones
--------------	---------------	--------------	----------------	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------	--------------

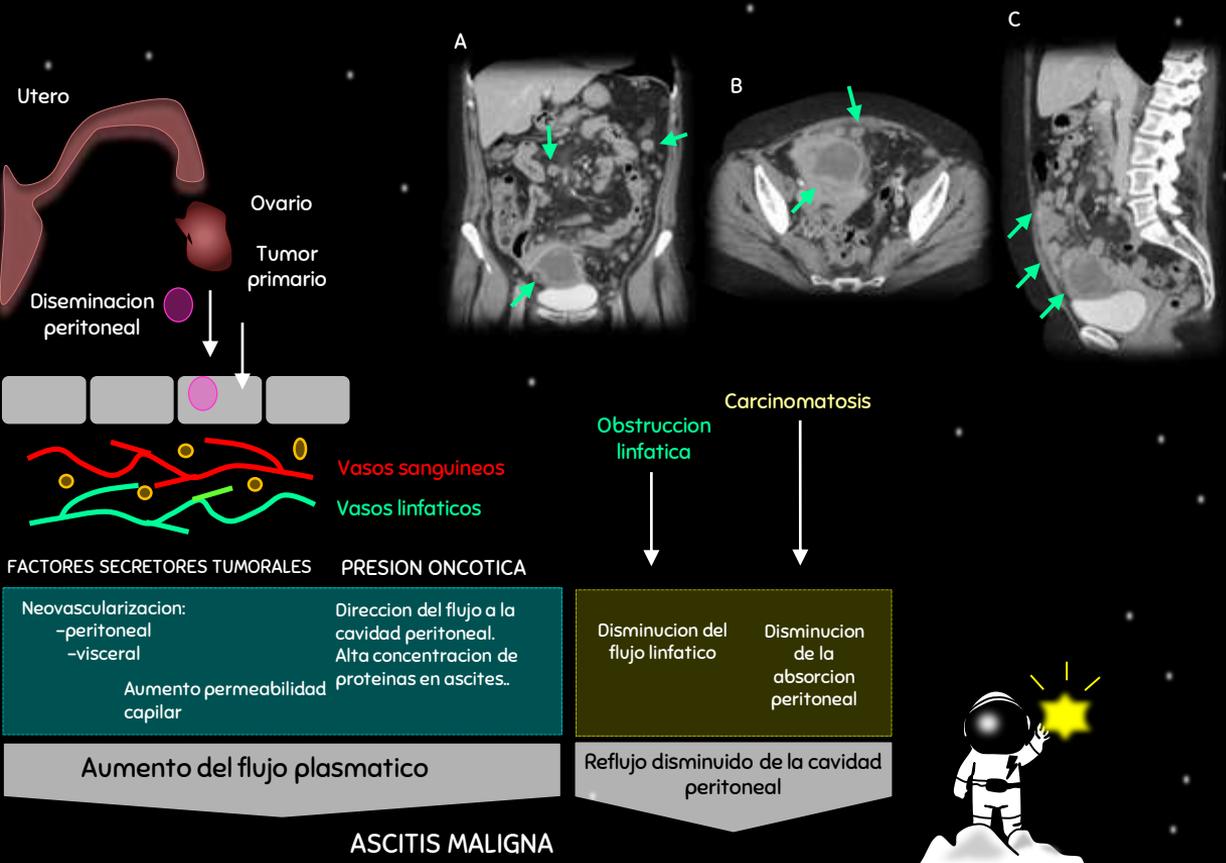


RUTAS DE DISEMINACION ABDOMINAL

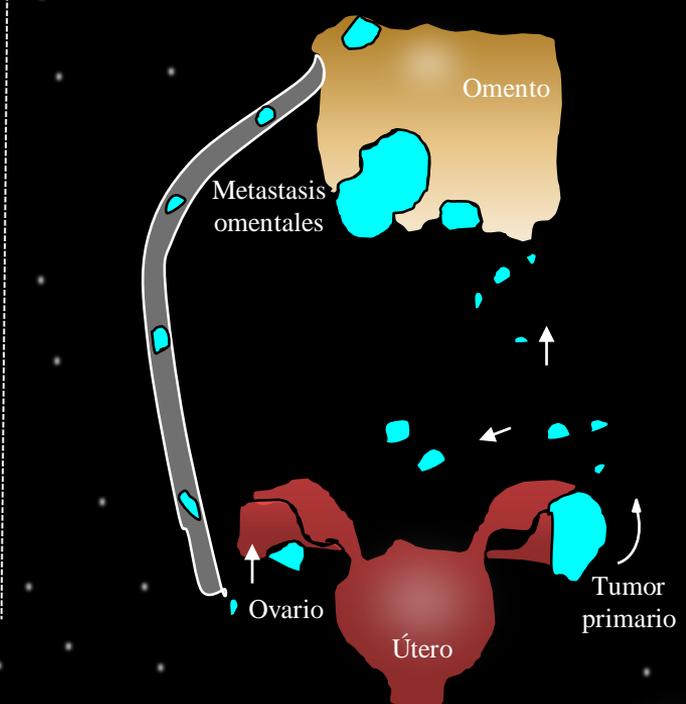


Introducción	Generalidades	Metastogenes	Organotropismo	No solo son nódulos pulmonares	Rutas de diseminación abdominal	Estrategias terapéuticas	Conclusiones
--------------	---------------	--------------	----------------	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------	--------------

RUTA DE DISEMINACION TRANCELOMICA



Las metástasis transcelómicas son aquellas que se desarrollan sin que haya desplazamientos a través de ningún medio de transporte líquido del cuerpo, es decir, ni por la sangre ni por la linfa. En este sentido, los tumores malignos se desplazan a órganos o tejidos cercanos a través de las mucosas, pero no hay diseminaciones a regiones muy alejadas.



Introducción

Generalidades

Metastogenes

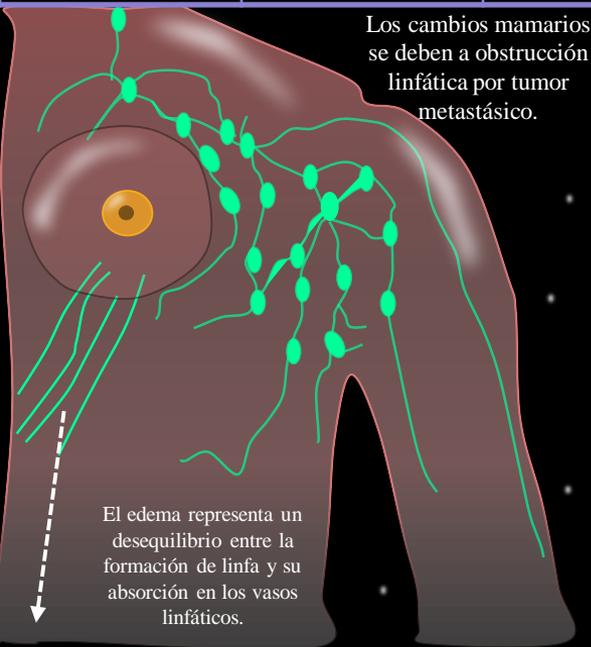
Organotropismo

No solo son
nódulos
pulmonares

Rutas de
diseminación
abdominal

Estrategias
terapéuticas

Conclusiones



Los cambios mamarios se deben a obstrucción linfática por tumor metastásico.

El edema representa un desequilibrio entre la formación de linfa y su absorción en los vasos linfáticos.

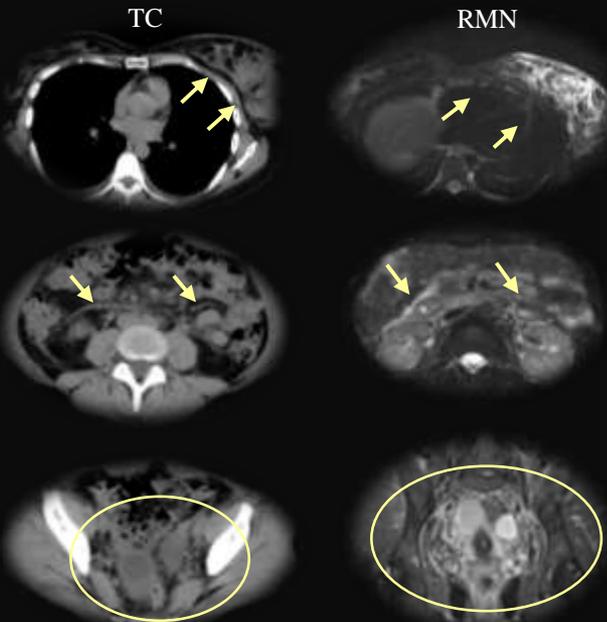
Ganglios Linfáticos abdominales

Tumor de Krukenberg

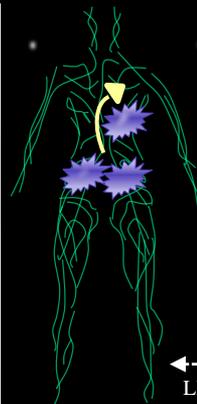
Es una neoplasia maligna metastásica del ovario caracterizada por un adenocarcinoma en anillo de sello rico en mucina que se origina principalmente en un sitio gastrointestinal en la mayoría de los casos y con menor frecuencia en otros sitios.

CASO 1:

Edema en proyección de mama izquierda evidenciado en ambas metodologías.



En la pelvis se observan dos grandes formaciones tumorales de tejidos blandos que se originan en los ovarios y se observa líquido libre en el peritoneo.



Se cree que la ruta linfática es la ruta más probable de propagación del cáncer con varias pruebas de apoyo.

LINFEDEMA SECUNDARIO

MULTIPLES ETIOLOGIAS

- Infecciones
- Trauma
- Intervenciones
- Accidentes vasculares

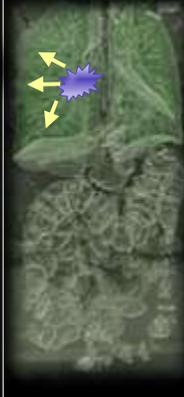
LINFEDEMA SECUNDARIO

LINFEDEMA SECUNDARIO

CASO 2:



El desequilibrio entre la carga linfática y la capacidad de transporte de la linfa después de la cirugía de cáncer de mama puede dar lugar al llamado linfedema secundario del brazo. Sin embargo, también hay casos de tal edema, que rara vez es doloroso, que ocurre en el pecho.



Introducción

Generalidades

Metastogenes

Organotropismo

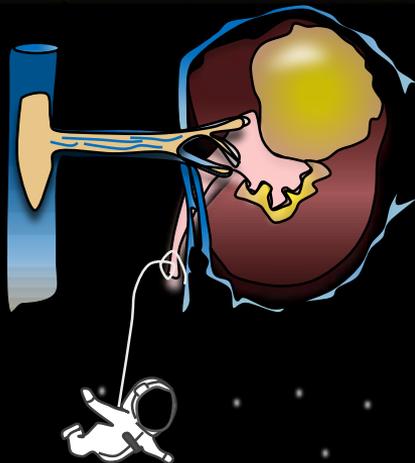
No solo son
nódulos
pulmonares

Rutas de
diseminación
abdominal

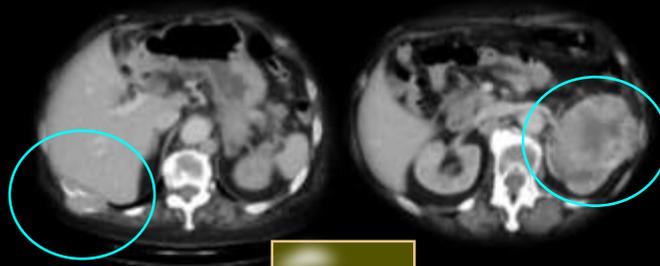
Estrategias
terapéuticas

Conclusiones

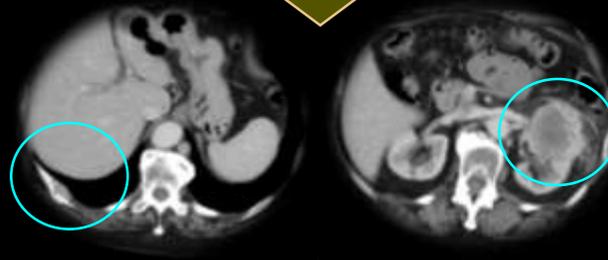
Mecanismo de acción Sunitinib



Octubre 2021



SUNITINIB



Diciembre 2021

Angiogenesis



La angiogénesis es una piedra angular en la tumorigénesis del cáncer de riñón y los agentes antiangiogénicos han cambiado la historia natural de este tumor.

La angiogénesis también está involucrada en mecanismos de inmunomodulación.

Complicaciones intestinales del bevacizumab

Síndrome compartimental abdominal
secundario a **neumoperitoneo** a tensión

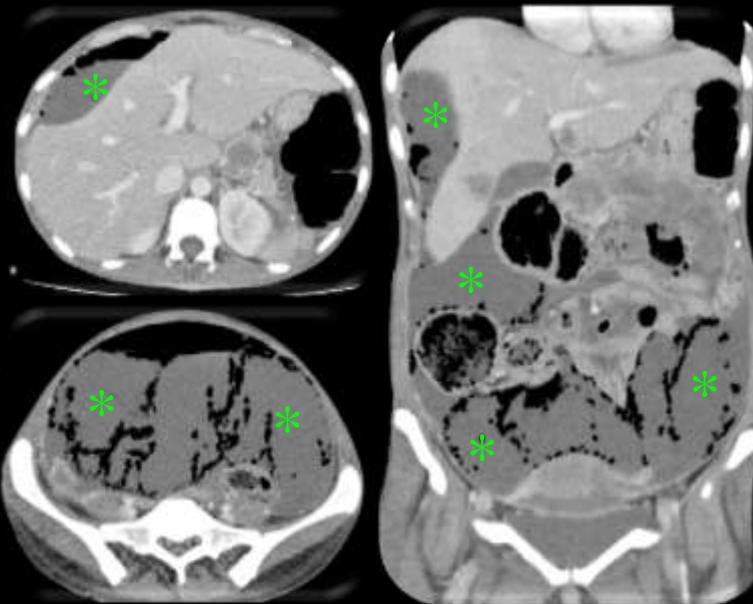
La tomografía
computada pone en
evidencia severo signos
de neumoperitoneo que
provoca efecto de masa.

El neumoperitoneo a tensión, una forma de síndrome compartimental abdominal, es una condición clínica importante. El aumento de la presión en la cavidad intraperitoneal provoca inestabilidad respiratoria y circulatoria.

Signos de alarma

Abdomen distendido,
dificultad respiratoria y
todas las características del
colapso cardiovascular,
incluidas hipotensión y
taquicardia.

Tomografía computarizada sin
contraste que muestra
neumoperitoneo masivo. La vena
cava inferior estaba colapsada
(flecha roja) y el ligamento redondo
del hígado estaba estirado debido al
aumento de la presión
intraabdominal (flecha amarilla).



↑ Se evidencian signos de neumoperitoneo de tipo moteado (*) de localización multicompartmental.

La probabilidad de que se produjera el trastorno dependía de la dosis del fármaco. Así, las menores cantidades de bevacizumab (2,5 mg/kg por semana) incrementaban el riesgo de perforación gastrointestinal en un 61%, incremento que en el caso de las mayores dosis (5 mg/kg por semana) se elevaba hasta un 167%.

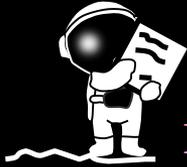
★ El fenotipo metastásico es independiente o parcialmente independiente del fenotipo tumorigénico.

★ Una colonia metastásica es el resultado de complejas interacciones tumor-huésped que siguen a la iniciación y la progresión tumoral.

★ 0,01 % de las células tumorales logran metastatizar.

★ Aproximadamente el 92 % de las muertes por cánceres no detectados se deben al desarrollo de metástasis.





BIBLIOGRAFIA



Chih-Hsin Tang Molecular mechanisms of chondrosarcoma metastasis.
Bi o M e d i c i n e 2 (2 0 1 2) 9 2 e9 8



Roghayyeh Baghban^{1,2†}, Leila Roshangar^{3†}, Rana Jahanban-Esfahlan^{2*}, Khaled Seidi^{4,5}, Abbas Ebrahimi-Kalan⁶, Mehdi Jaymand⁷, Asede Kolahian⁸, Tahereh Javaheri^{9*} and Peyman Zare^{10,11*}-Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance. Baghban et al. Cell Communication and Signaling (2020) 18:59 <https://doi.org/10.1186/s12964-020-0530-4>



joon Beom Seo, MD• Jung-Gi Im, MD•Jin Mo Goo, MD• Myung JinChung, MD Mi-Young Kim, MD. Atypical Pulmonary Metastases: Spectrum of Radiologic Findings. RadioGraphics 2001;21:403– 417



curso oncología celular y molecular mauricio menacho márquez idicer (conicet-ur) cipreb
Invasión y metastasis



Common primary tumours of the abdomen and pelvis and their patterns of tumour spread as seen on multi-detector computed tomography- Insights Imaging (2011) 2:205–214



Yu-Kuan Huang 1 , Rita A. Busuttill 1 and Alex BoussioutasThe Role of Innate Immune Cells in Tumor Invasion and Metastasis.



SERVICIO DE DIAGNOSTICO POR IMAGENES, SANATORIO DELTA,
ROSARIO, ARGENTINA

SERVICIO DE DIAGNOSTICO POR IMAGENES HOSPITAL
PROVINCIAL, ROSARIO, ARGENTINA

MUCHAS GRACIAS

