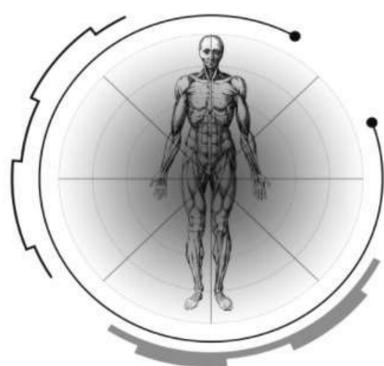


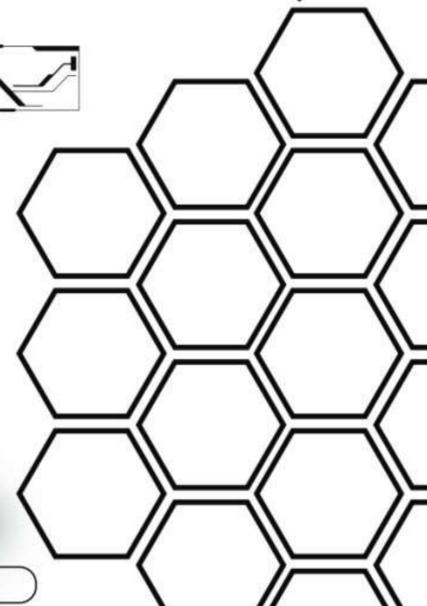
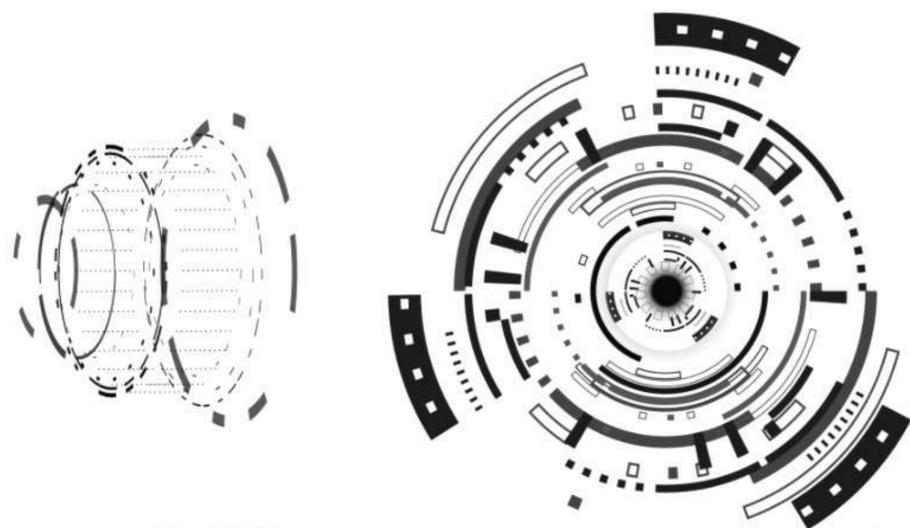
## DESDE LAS BASES MOLECULARES AL DIAGNOSTICO

POR IMAGEN: REVISION SISTEMATICA PARA

MEJORAR LA SENSIBILIDAD DIAGNOSTICA.



Oncoradiologia



Dr. Rodrigo Loto Ávila, Dr. Martin Pesce Alastra,  
Dr. Luciano Lovotti Martino.

- 1 Hospital Provincial de Rosario, Argentina.
- 2 Sanatorio Delta, Rosario, Argentina.

## Objetivos:



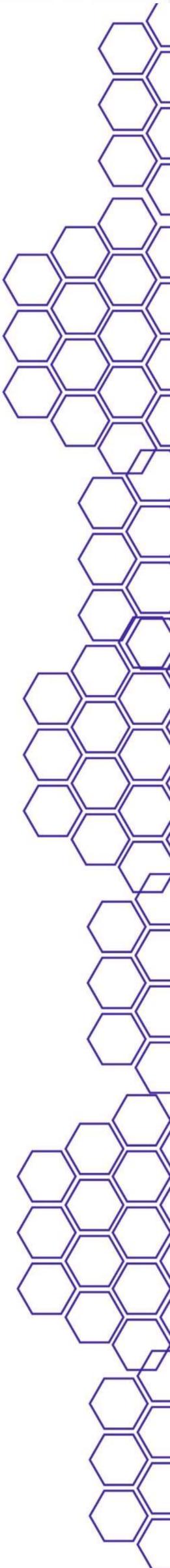
Con la siguiente presentación se pretende incorporar, a todos aquellos radiólogos interesados, los nuevos conceptos desde las bases moleculares para una correcta interpretación radiológica y comprensión de una determinada patología relacionada al cáncer al momento de realizar un reporte principalmente la relacionada con el proceso metastásico.



Es importante conocer conceptos moleculares para interpretar correctamente un estudio de alta complejidad independientemente de la bibliografía conocida para cada tumor (TNM).



Introduciremos conceptos de gran utilidad como lo son el organotropismo metastásico, rutas de diseminación llamadas autopistas vasculares, metastogénesis, características morfológicas, lesiones hipervasculares y su relación con la angiogénesis y respuesta a las terapias angiogénicas (intravasación, migración y colonización). Marcadores tumorales, origen y soporte al radiólogo. Resistencia al tratamiento de tumores sólidos entre otros.



## Tabla de contenidos

- Conceptos generales.
- La cascada metastásica.
- Autopistas vasculares.
- Metastogenes.
- Microambiente tumoral.
- Organotropismo metastásico.
- Metástasis típicas y atípicas en pulmón.
- Rutas de diseminación abdominal.
- Nichos premetastásicos.
- Angiogénesis.
- Estrategias terapéuticas.
- Mensajes para llevar a casa.

## Revisión del tema:



Las metastasis, más que el tumor primario, son responsables de la mayoría de las muertes por cáncer.



El proceso metastásico también es muy ineficiente y solo un porcentaje extremadamente pequeño de células tumorales puede completar todos los pasos en este proceso complejo y sobrevivir en órganos secundarios.



Los estudios experimentales han demostrado que, entre todas las células cancerosas inyectadas en la circulación, muy pocas (0.01%) tienen la capacidad de metastatizar con éxito un órgano distante.



Las células que metastatizan en sitios secundarios pueden no necesariamente proliferar inmediatamente y pueden permanecer latentes durante un largo período, hasta que el microentorno en el sitio secundario se torna agradable para su proliferación.



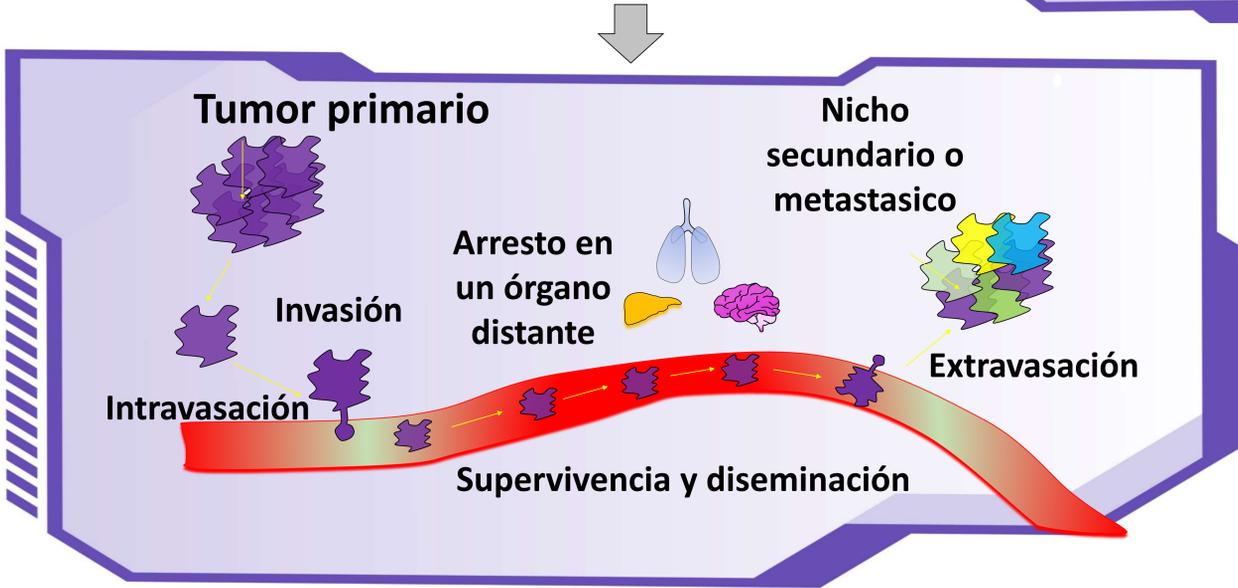
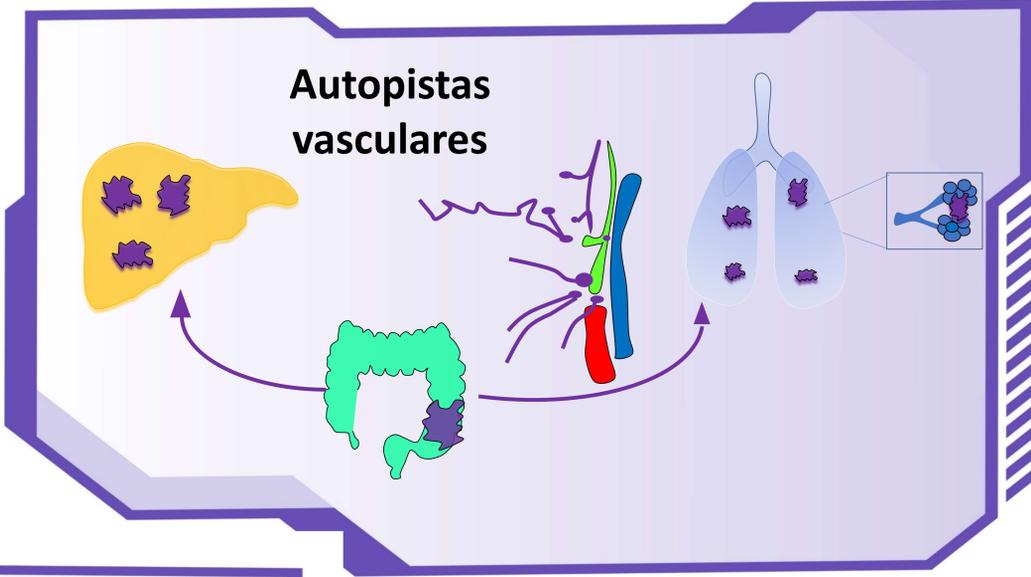
# ¿Qué es y cómo se produce una metástasis?

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

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.

Cascada metastasica

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.

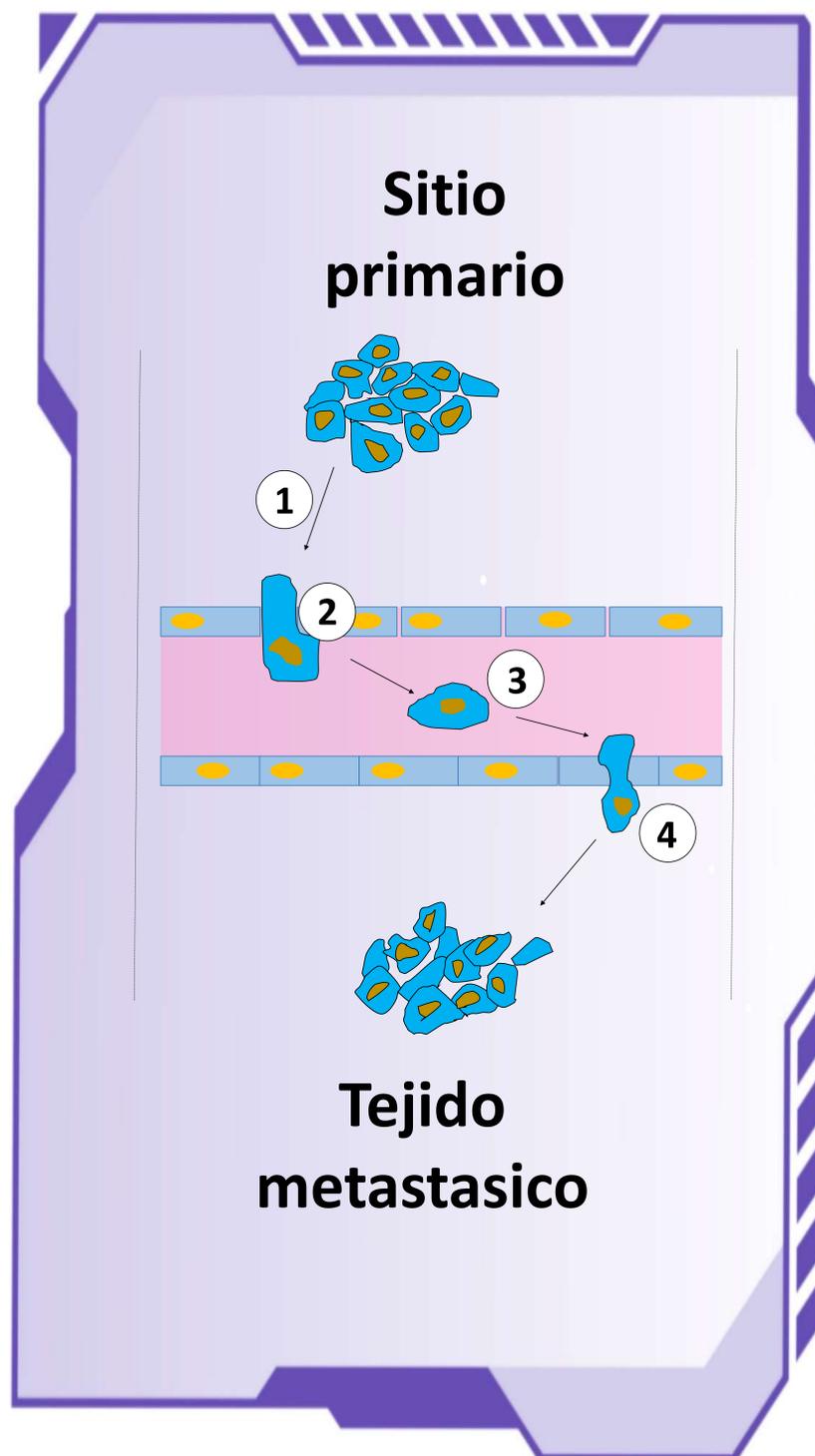


## 1 INVASION

-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.

## 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 células-células débiles a través de las cuales las células cancerosas pueden ingresar a la vasculatura.



## 3 CIRCULACION

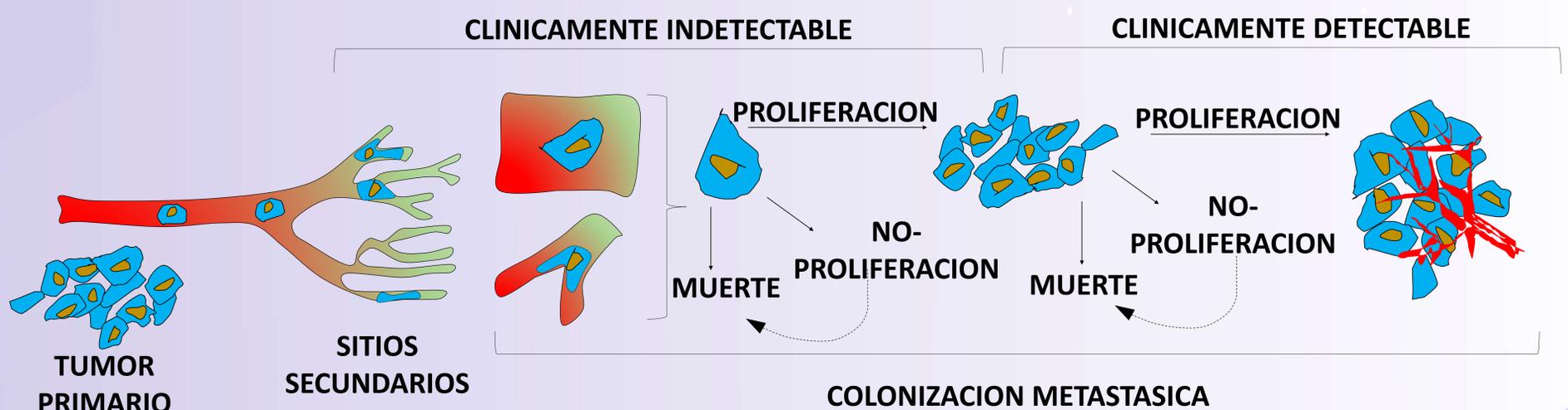
La migración de células metastásicas en circulación a menudo está acompañada por un espectro de quimiocinas y componentes del complemento que dirigen las células tumorales a través de la vasculatura, y factores metabólicos que dan como resultado un efecto antioxidante.

## 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.



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.



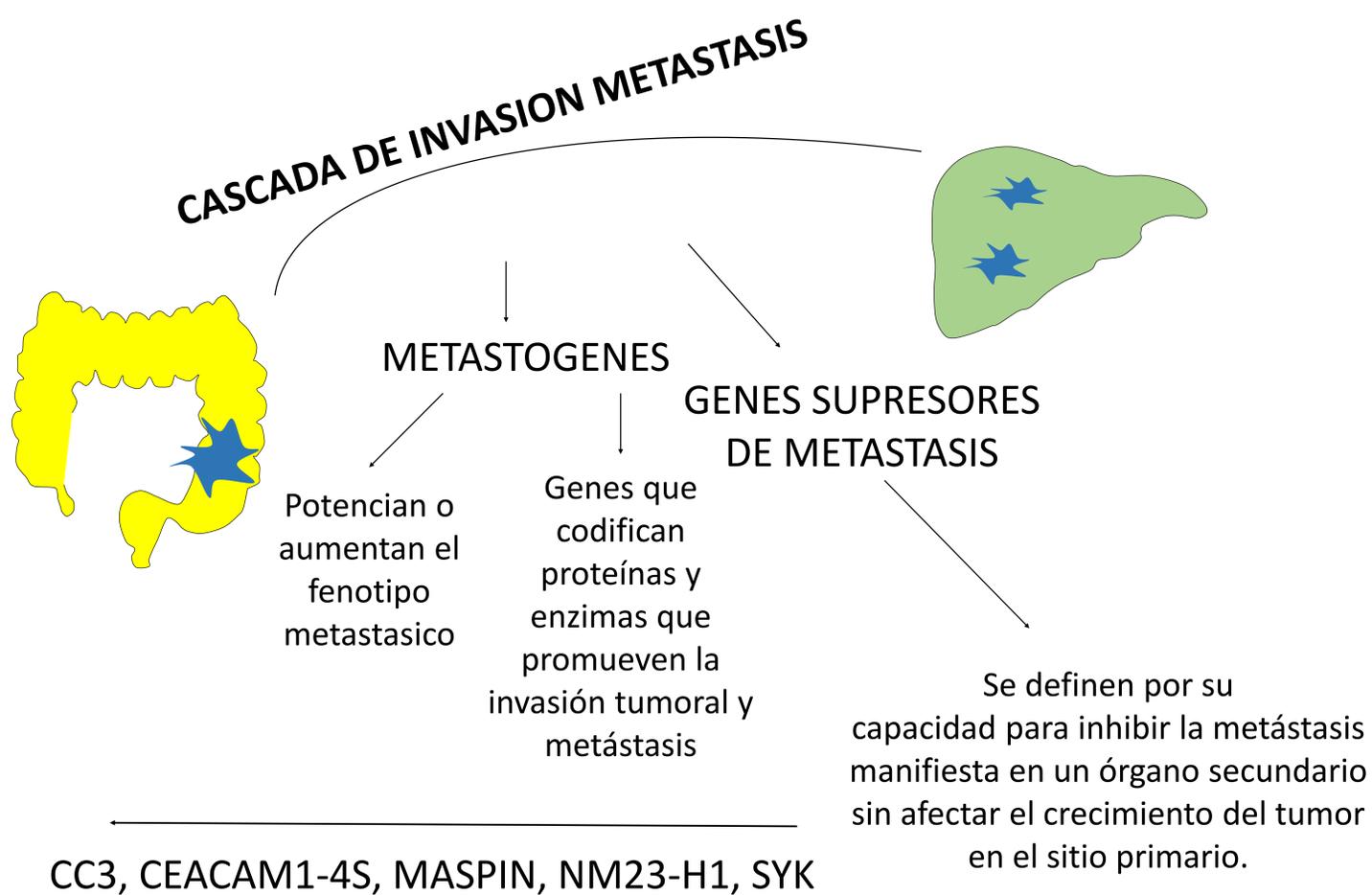
Los diferentes tipos de tumores desarrollan metástasis en distintos órganos. Existen dos teorías principales que tratan de explicar el porqué del lugar elegido por una célula de tumor primario para desarrollar el tumor secundario: la teoría de la semilla y el suelo y la teoría anatómico-mecánica.



## 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.

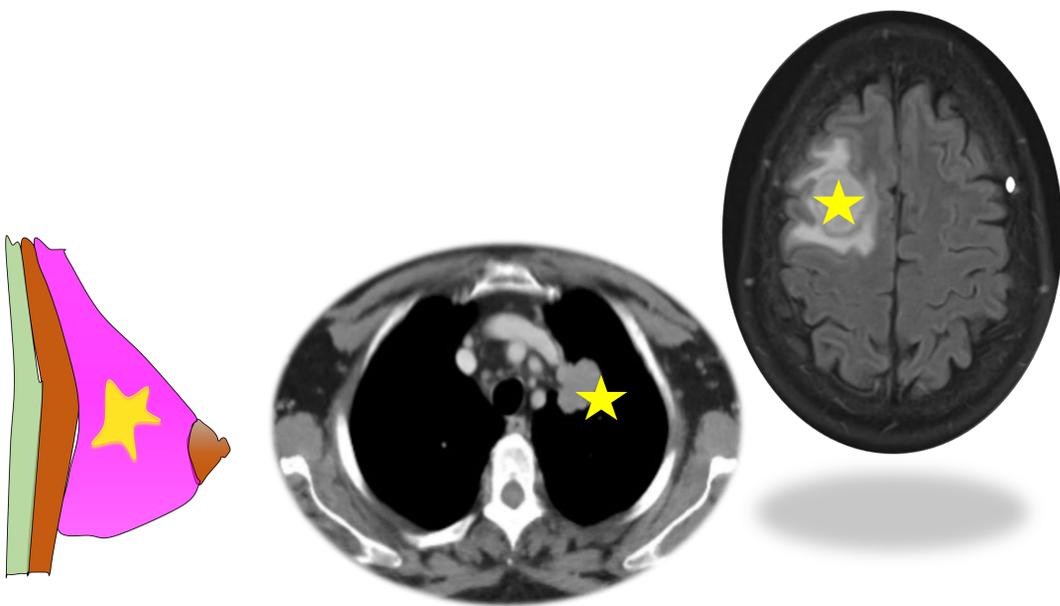


Cuando se detecta el cáncer antes de que se haya diseminado, a menudo se puede tratar con éxito con cirugía o quimiorradioterapia adyuvante local y sistémica. Sin embargo, cuando se detecta después de haber hecho metástasis, los tratamientos son mucho menos exitosos.

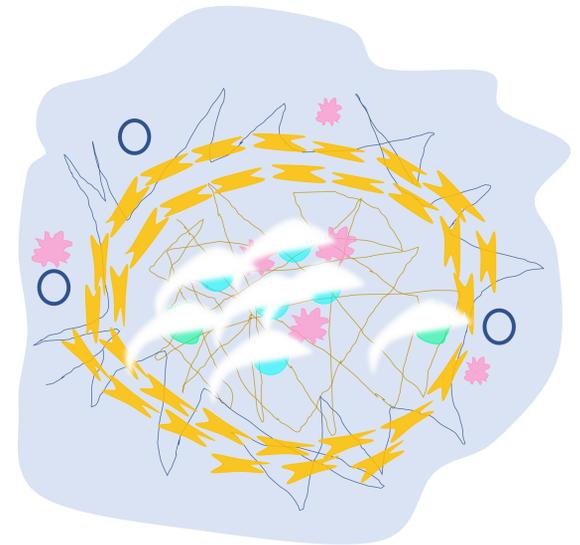
Teoría de la “semilla” y el “suelo” Stephen Paget 1889  
Las células tumorales (“semilla”) metastatiza a órganos específicos porque tiene mejor microambiente (“suelo”)

### 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.

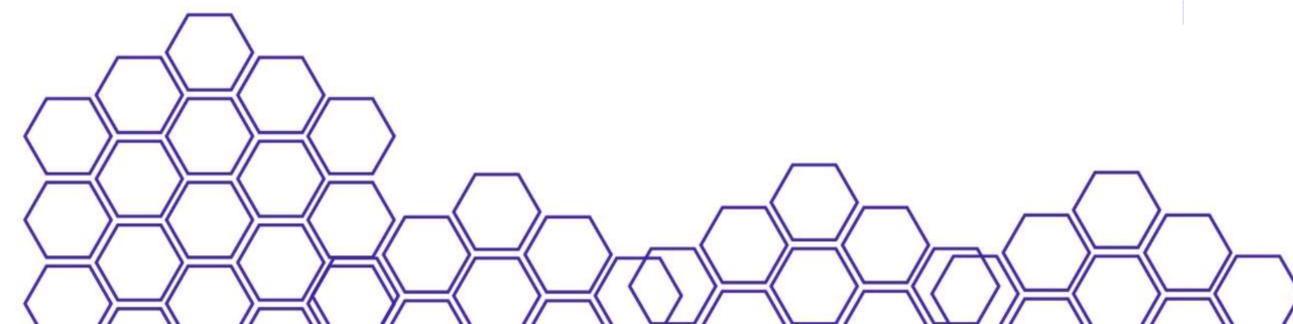


### ¿Qué es el microambiente tumoral (TME)?

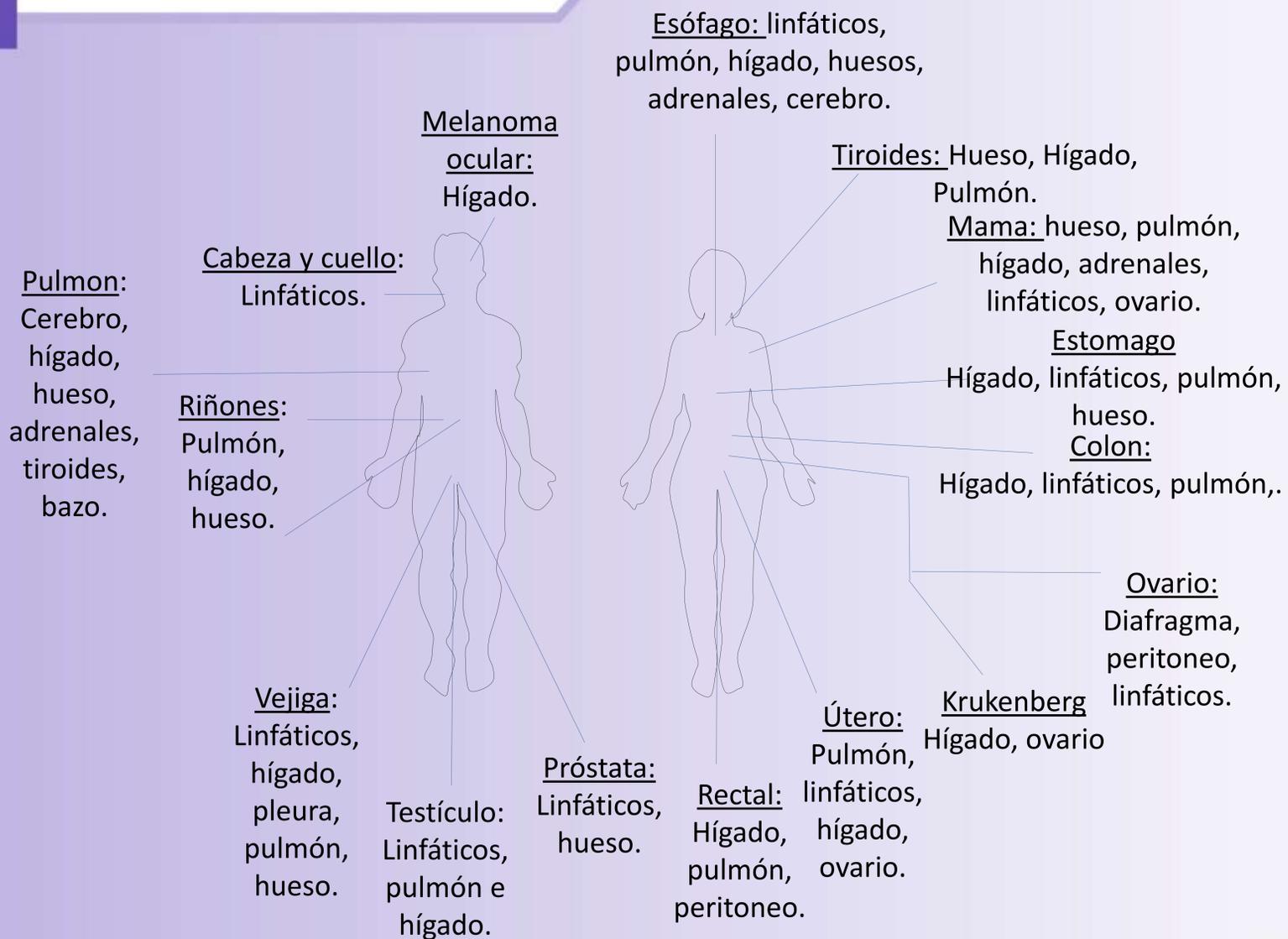
El microambiente tumoral (TME, por sus siglas en inglés) consiste en distintos componentes celulares, incluidas células inmunitarias, y no celulares dentro y alrededor del tumor. Se ha reconocido que el TME desempeña un papel en la progresión del tumor.

### ¿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. 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.



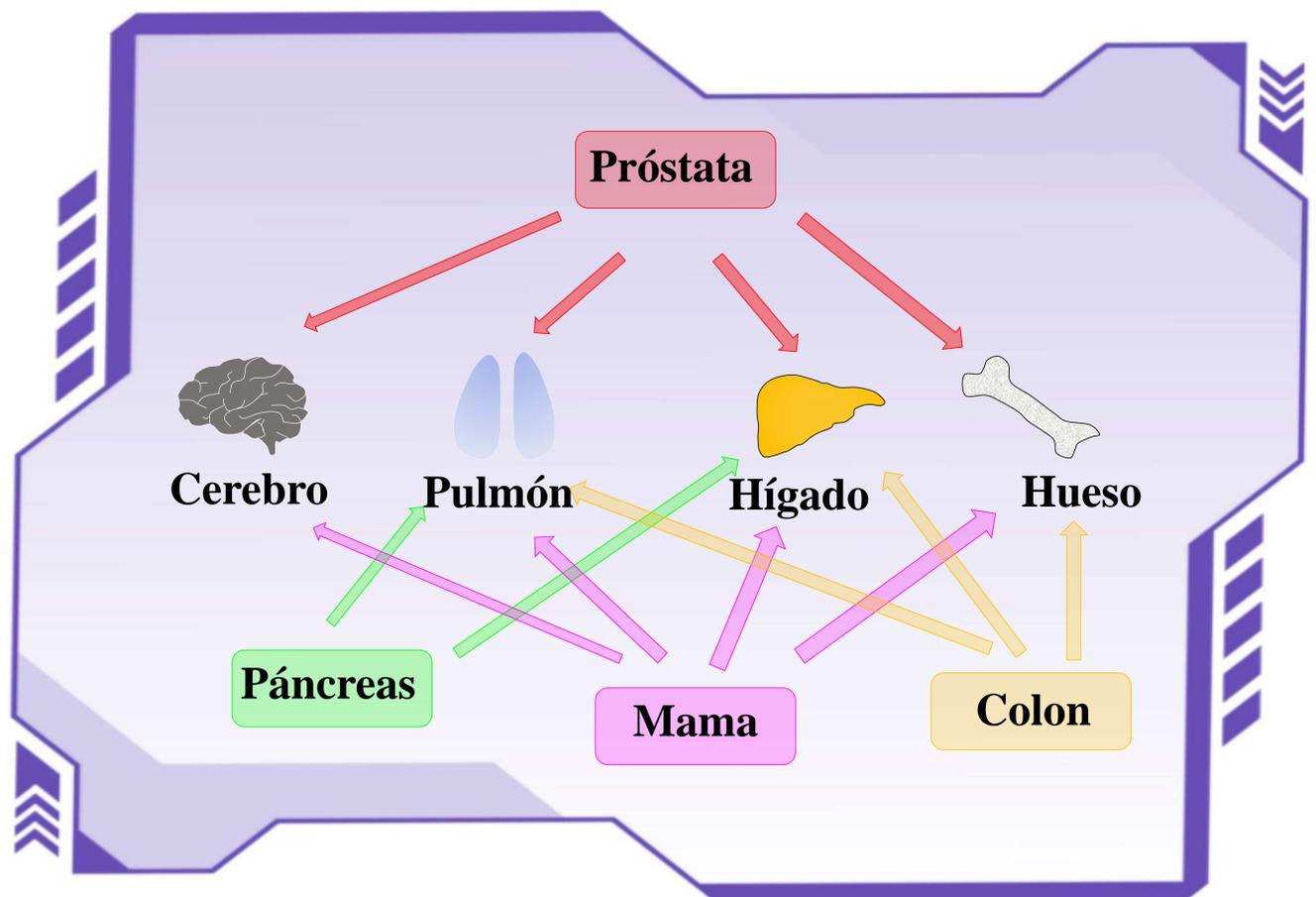
## ORGANOTROPISMO METASTASICO

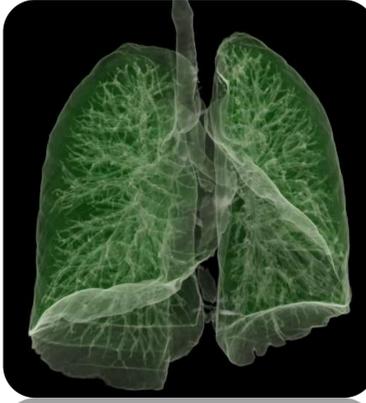
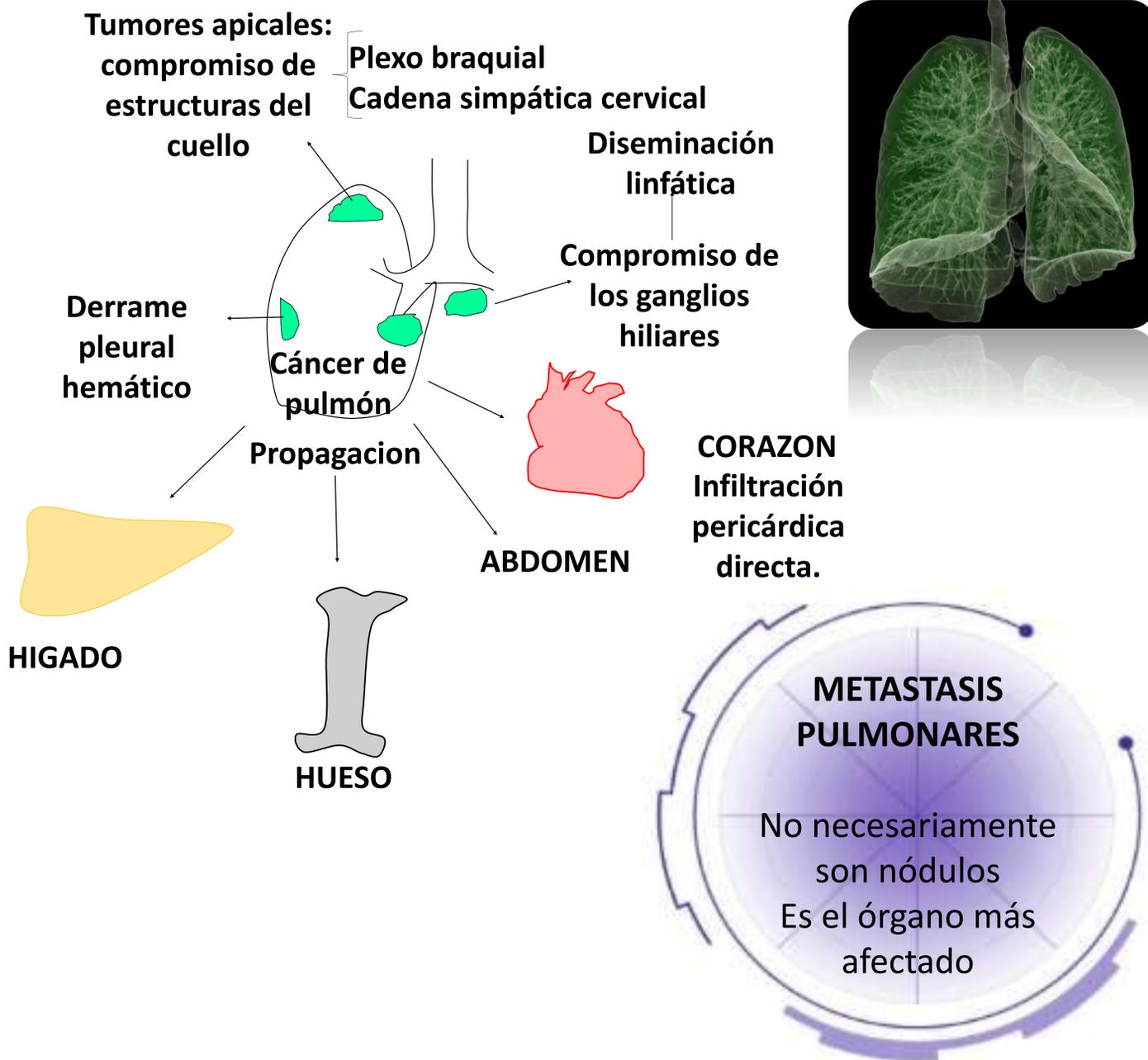


Los tumores pueden formar metástasis en varios órganos del cuerpo, y esto dependerá del tipo de cáncer y del tejido en el que se originó la enfermedad. Algunos ejemplos de órganos donde suelen desarrollarse metástasis incluyen:

- Hígado
- Pulmones
- Huesos
- Cerebro
- Ganglios linfáticos

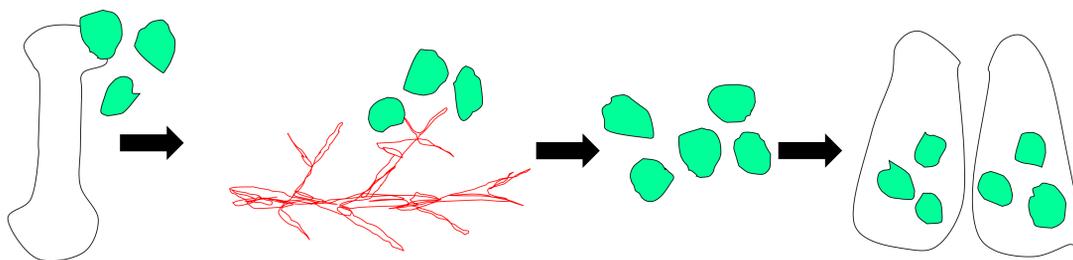
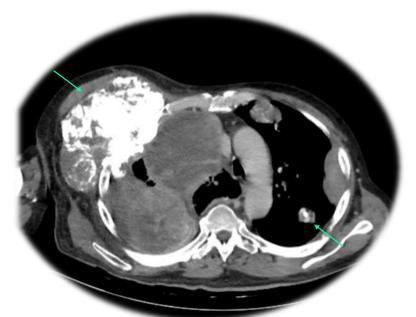
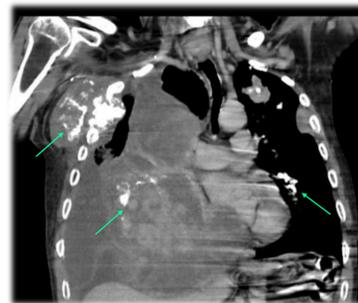
Es importante destacar que cada tipo de cáncer tiene una tendencia particular a diseminarse a ciertos órganos, lo que se conoce como "organotropismo metastásico". Por ejemplo, el cáncer de mama tiende a formar metástasis en huesos y pulmones, mientras que el cáncer de próstata puede diseminarse principalmente a los huesos.





Los hallazgos radiológicos típicos de una metástasis pulmonar incluyen múltiples nódulos redondos de tamaño variable localizados periféricamente (metástasis hematógena) 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.

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

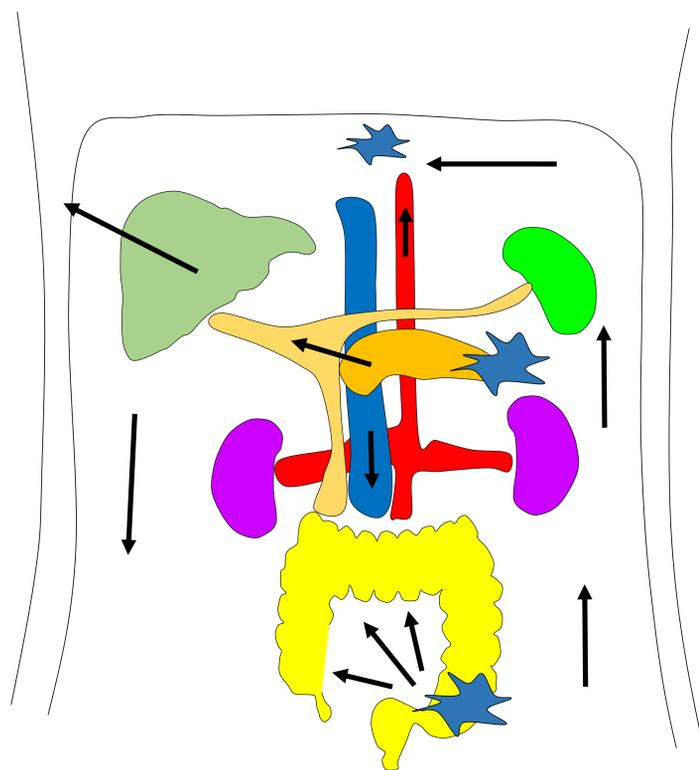


Los carcinomas metastatizan siguiendo una sucesión compleja de eventos biológicos celulares, denominados colectivamente cascada de invasión-metástasis, por la que las células epiteliales de los tumores primarios invaden localmente a través de la matriz extracelular circundante (MEC) y capas de células estromales; intravasan en las luces de los vasos sanguíneos; sobreviven al transporte a través de la vasculatura; arrestan 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.



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.

**RUTAS DE DISEMINACION ABDOMINAL**



**PORTAL**

**EXTENSION LOCAL AL PERITONEO**

**DISTRIBUCION SISTEMICA**

**EXTENSION LOCAL A LA PARED**

**ORGANOS MAS COMUNES:**

- HIGADO
- PERITONEO

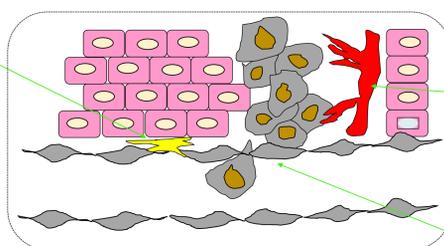
**ORGANOS MENOS COMUNES:**

- ADRENALES
- BAZO

Vía hematológica

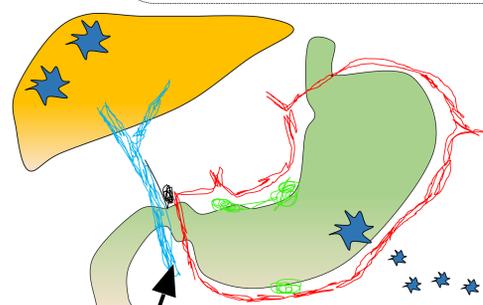
- Arterial
- Venosa
- Linfática

Nicho premetastásico  
CXCL1, TIMP1



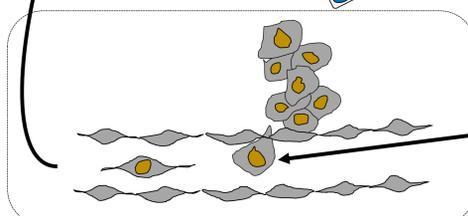
Angiogenesis  
VEGF-D,  
TYMP

Migración,  
Invasión y  
proliferación en  
órgano diana



Sobrevivir en la circulación

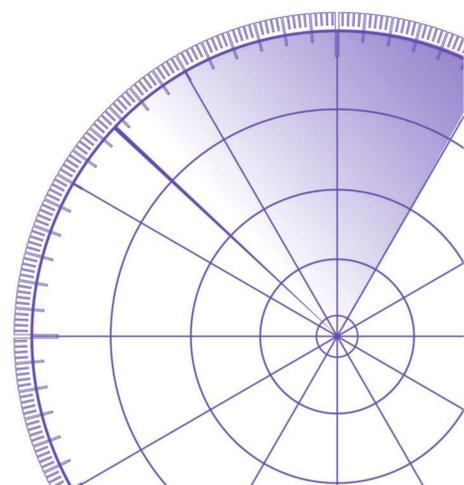
H1F-1α,  
EGFL7



Invasión

"Comprender mejor la biología que determina la inflamación y la disfunción vascular en los nichos premetastásicos nos permitirá identificar terapias para bloquear la progresión de la metástasis".

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

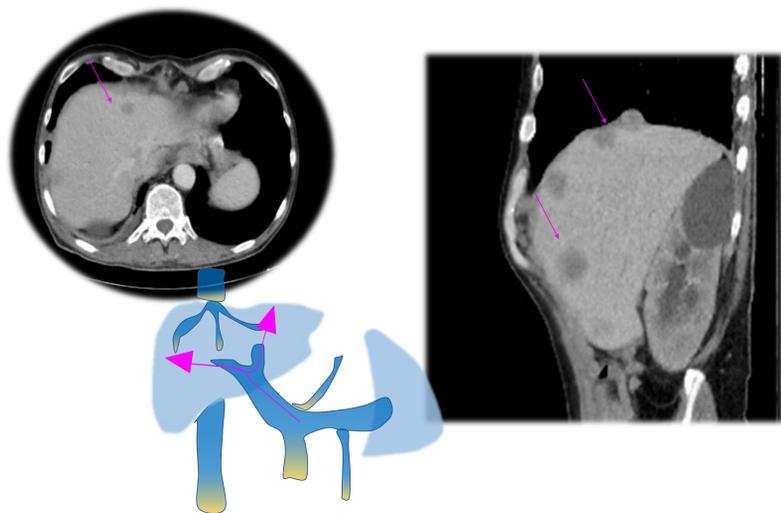




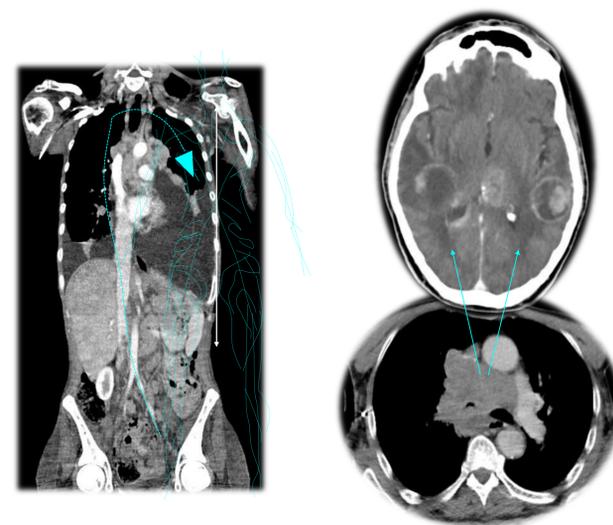
## RUTAS DE DISEMINACION ABDOMINAL

Es importante para los radiólogos conocer las vías de diseminación por lo menos de los tumores mas frecuentes para evitar errores diagnósticos.

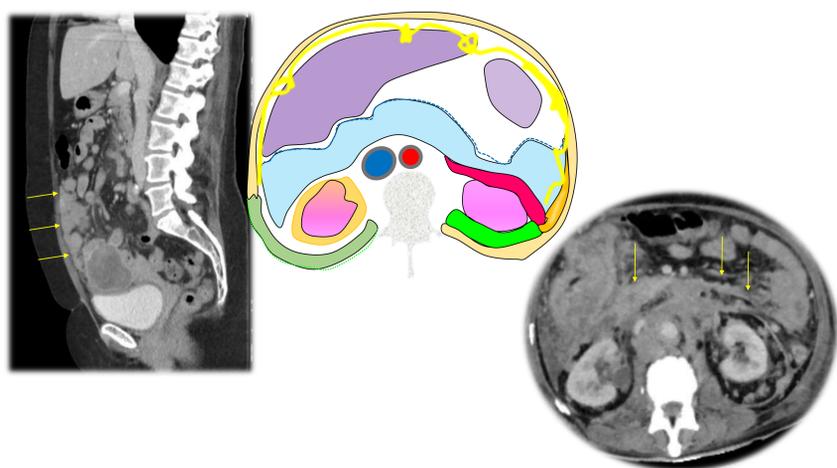
### PORTAL



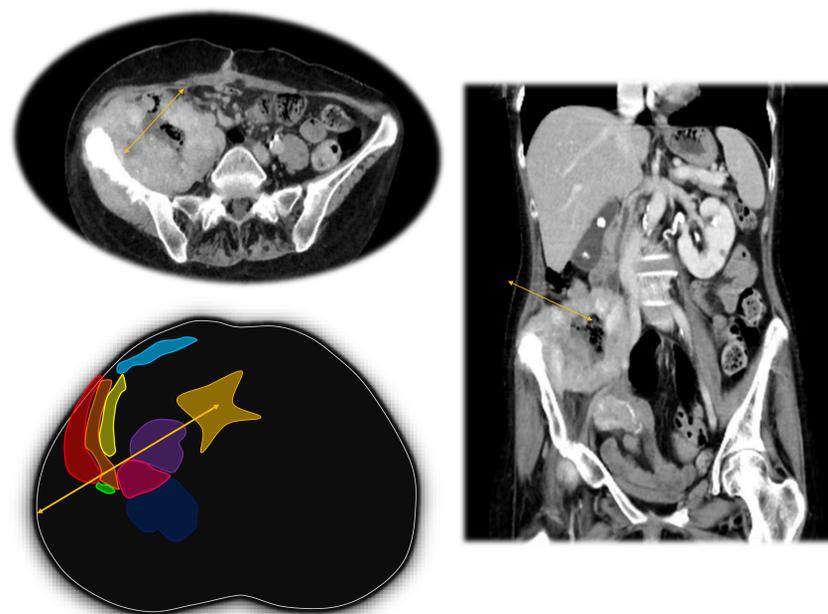
### DISTRIBUCION SISTEMICA



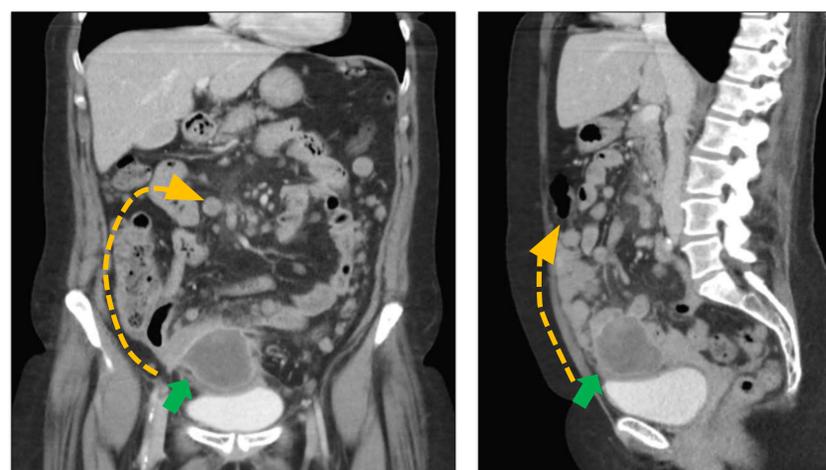
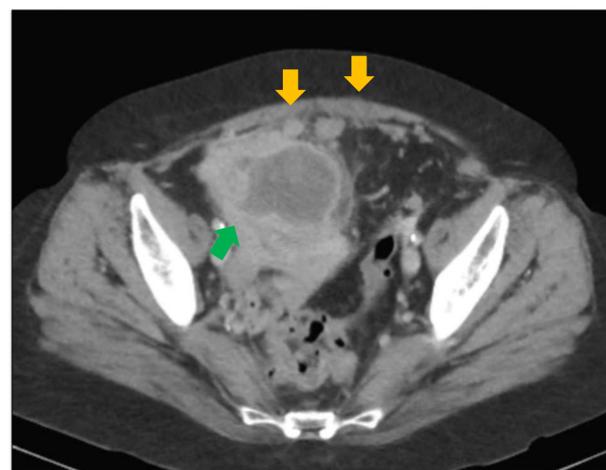
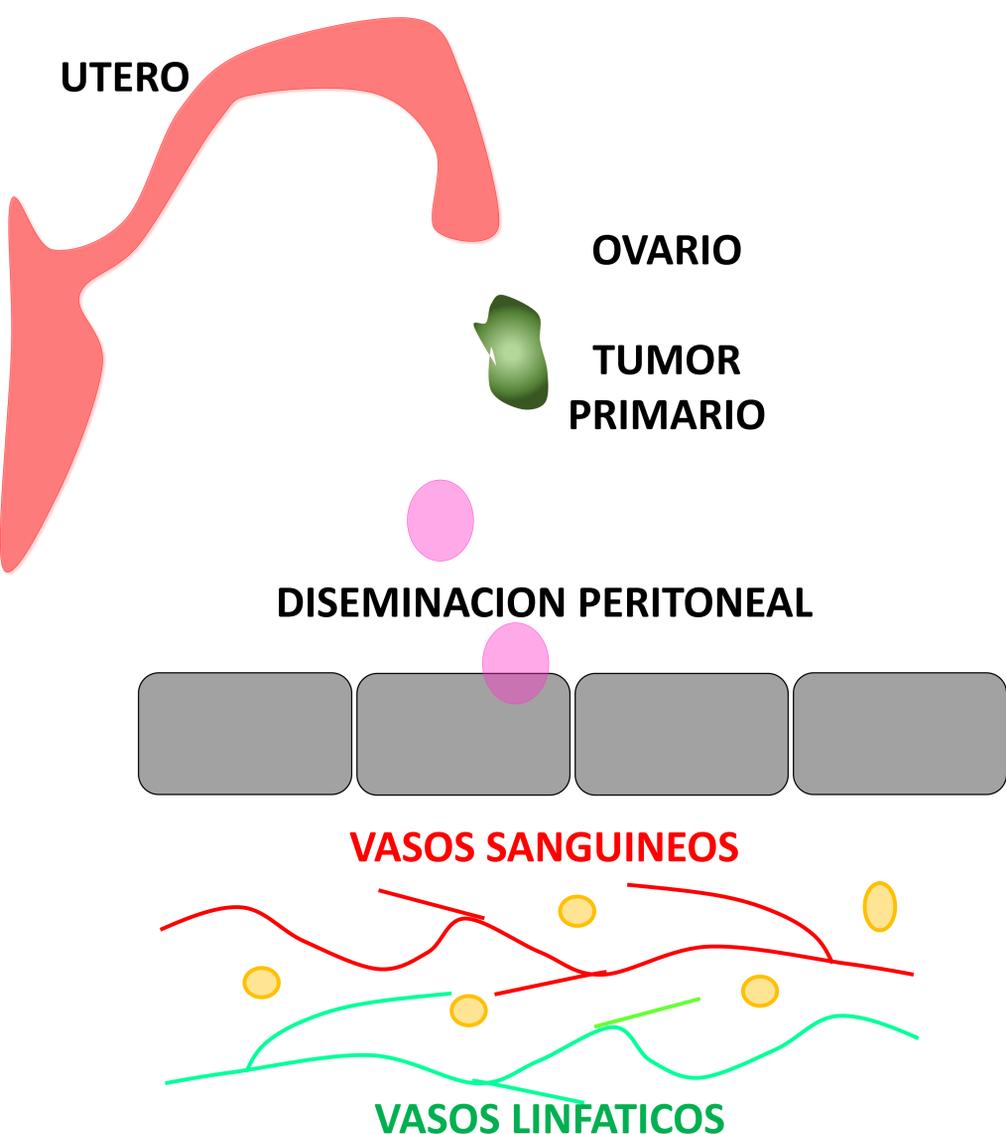
### EXTENSION LOCAL AL PERITONEO



### EXTENSION LOCAL A LA PARED

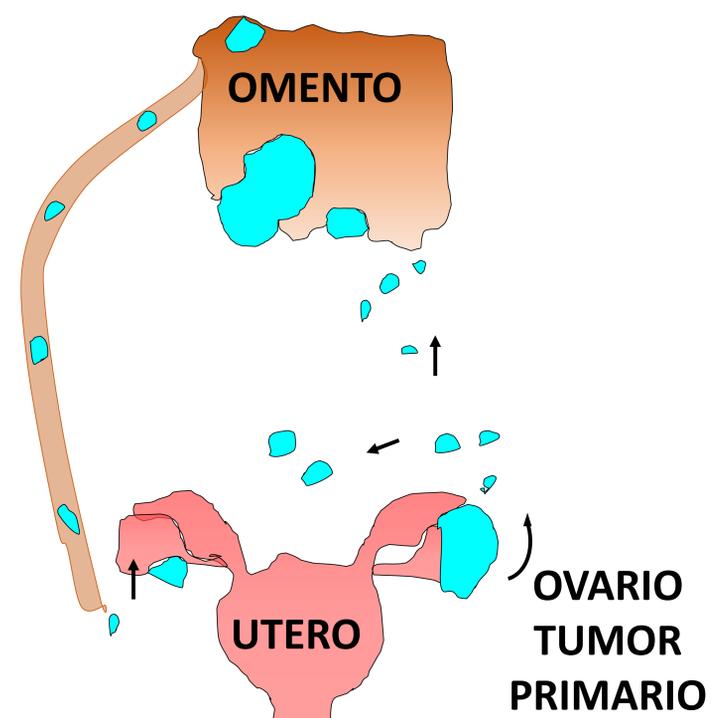


## RUTA DE DISEMINACION TRANCELOMICA



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.



## Estrategias terapéuticas para apuntar a las vías de la metástasis

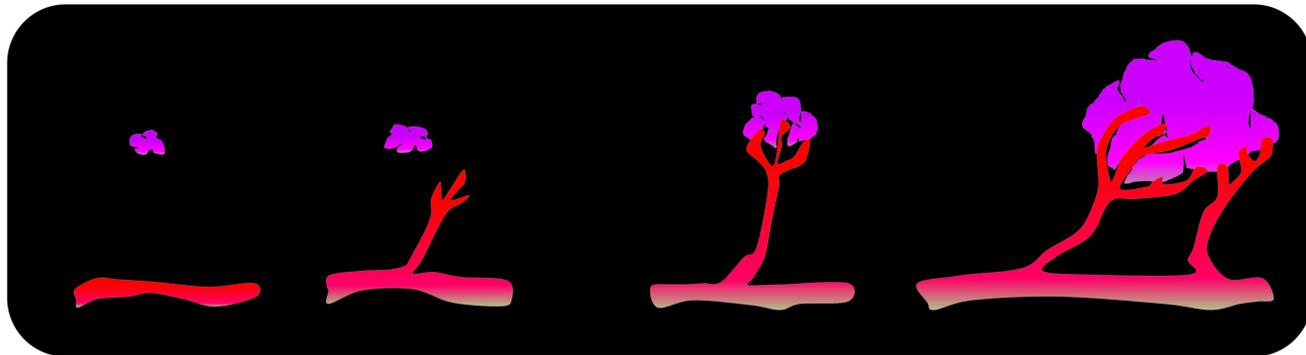
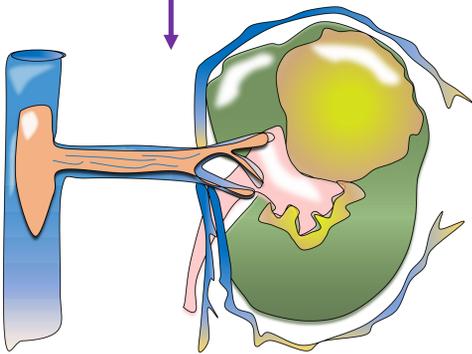
| Descripción  | Validación preclínica   | Resultado  |
|--|---|--|
| <b>Denosumab</b><br>Anticuerpo monoclonal contra RANKL               | RANKL activa osteoclastos y promueve la destrucción ósea; reduce la reabsorción ósea en ratones que expresan RANKL humano.                  | Aprobado por FDA para prevenir eventos óseos en tumores sólidos; aprobado como terapia adyuvante en cáncer de próstata.                                  |
| <b>Bevacizumab</b><br>Anticuerpo monoclonal contra anti angiogénesis | Inhibe la angiogénesis en cornea y la linfangiogenesis, al reducir la angiogénesis previene en baja frecuencia el desarrollo de metástasis. | Aprobado por FDA para tumores de ovario resistente, cervical, de colon y glioblastoma, y en cáncer avanzado o metastasico de pulmón, colorectal y renal. |
| <b>Cilengitide</b><br>Péptido inhibidor de integrinas                | Estabilización del crecimiento de glioma y angiogénesis. Sinérgico con otras terapias.  | Todos los trials negativos.  |
| <b>Dosatinib y saracatenib</b>                                       | Inhibición del crecimiento.   | Aprobado por FDA para LMC y leucemia linfocítica aguda.  |



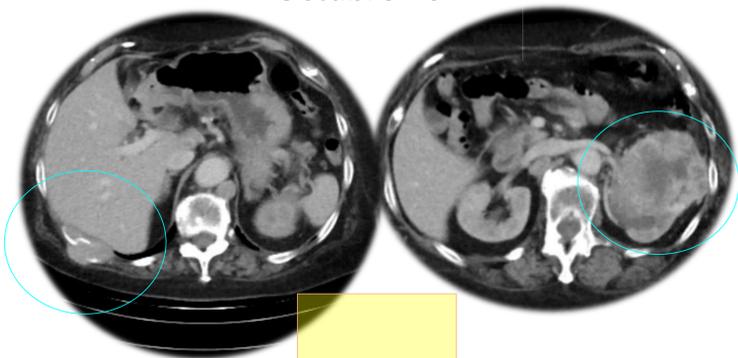
El L-malato de sunitinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores de la tirosina cinasa (RTKs), algunos de los cuales están implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión metastásica del cáncer.

La angiogénesis neoplásica es un proceso esencial en el crecimiento progresivo de las neoplasias, y en la producción de metástasis. La angiogénesis consiste en una serie de complejos pasos consecutivos que conducen en último término al desarrollo de neovasos que aportan sangre a la masa tumoral. El VEGF tiene un papel primordial en la angiogénesis neoplásica, y por tanto es una importante diana en el tratamiento de las neoplasias.

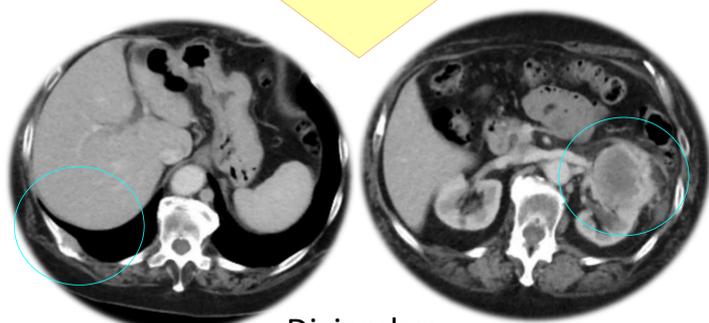
## Angiogenesis



Octubre 2021



SUNITINIB

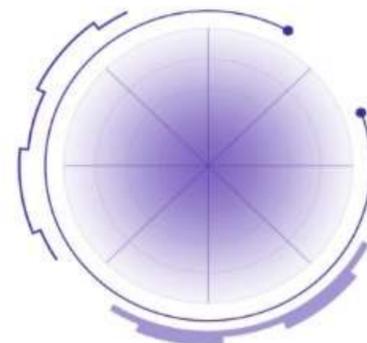


Diciembre 2021

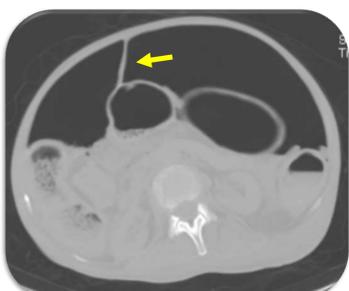
- La angiogénesis es una piedra angular en la tumorigénesis del cáncer de riñón y los agentes antiangiogénicos han cambiado la historia natural de este tumor.
- La angiogénesis también está involucrada en mecanismos de inmunomodulación.
- La vasculatura tumoral puede ser muy diferente a la vasculatura del huésped, y es también distinta en los distintos tipos de tumores. Los vasos tumorales se dilatan, presentan recorridos tortuosos. El patrón de ramificación es significativamente diferente de lo observado en los tejidos normales.



## Complicaciones intestinales del bevacizumab



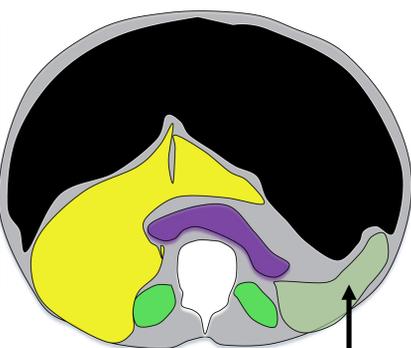
Síndrome compartimental abdominal secundario a neumoperitoneo a tensión



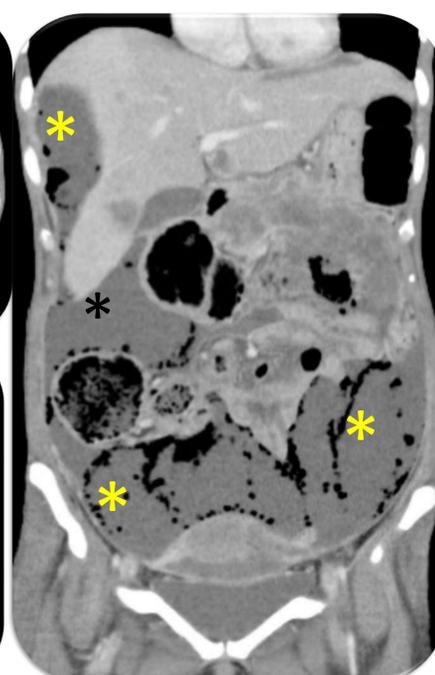
La tomografía computarizada pone en evidencia severos signos de neumoperitoneo que provoca efecto de masa.



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).



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.



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

### Signos de alarma

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

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%.

## Resistencia al tratamiento de tumores sólidos

La eficacia de un tratamiento que se administra por vía sistémica dependerá de la acumulación óptima del medicamento en los tumores.

Un tumor no es solamente un conjunto de células tumorales en proliferación. Las células tumorales ocupan a menudo menos de la mitad del volumen del tumor.

Composición del tejido tumoral

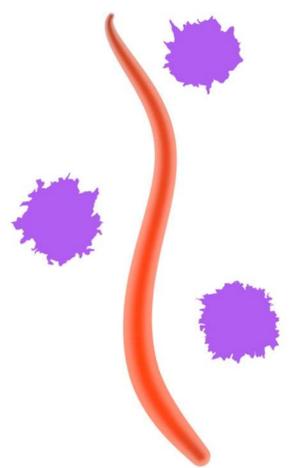
- 1) Compartimiento celular
- 2) Compartimiento extracelular:
  - a) Espacio vascular
  - b) Espacio intersticial

Las tasas globales de perfusión (tasa de flujo sanguíneo por unidad volumen), en muchos tumores son más bajas que los de muchos tejidos normales y la media de velocidad de glóbulos rojos en los vasos del tumor puede ser un orden de magnitud menor que en los vasos normales.

El flujo sanguíneo lento en el interior de un tumor, juntamente con la compresión que ejercen las células tumorales creciendo contra la pared de los vasos, determina un sustancial aumento de la presión intravascular.

La estructura retorcida y la alta viscosidad de la sangre de los tumores contribuyen fundamentalmente a un flujo sanguíneo lento, lo cual constituye una barrera a la penetración de drogas al interior de los tumores.

Podemos entonces concluir que una de las barreras a la penetración de las drogas en un tumor sólido lo constituye el sistema vascular tumoral, por la estructura tortuosa que presenta, que lleva a un flujo tumoral lento en el interior del tumor con un aumento de la presión vascular y un aumento del flujo en las regiones de la periferia, lo que determina una pobre penetración de drogas en la masa tumoral.



## Marcadores tumorales

En las últimas décadas, se ha mejorado significativamente la tasa de detección temprana del cáncer, ya sea como enfermedad asintomática o cuando está presente como una lesión premaligna.

Veremos que un marcador tumoral (MT) es “algo” que puede ser identificado y medido fácilmente, que está presente en pacientes con cáncer y no en individuos sanos, y que es útil sobre todo para hacer diagnóstico temprano y detectar recurrencias. Actualmente se investiga la posibilidad de que algunos MT también puedan ser utilizados en otras aplicaciones, como en la predicción de la respuesta a un tratamiento, y lo que es aún más importante, en la selección de pacientes para ser tratados de una determinada manera. Sin embargo, esta aplicación clínica de MT presenta enormes dificultades.

Ejemplos:

| Marcador                           | Tumores asociados   | Patologías no tumorales asociadas   | Valor normal  |
|------------------------------------|---|---|---|
| Alfa feto proteína                 | -Tumores no germinales de ovarios y testículos<br>-Tumores primarios del hígado –carcinoma hepatocelular-   | -Embarazo<br>-Enfermedades hepáticas-hepatitis, cirrosis-<br>-Enfermedad inflamatoria intestinal -colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn-            | 0-15 IU/ml  |
| CEA<br>Antígeno carcinoembrionario | Colon y recto, mama, pulmón, estómago, páncreas, vejiga, riñón, tiroides, ovario, hígado, linfoma, melanoma | Tabaquismo, pancreatitis, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, úlcera de estómago, hipotiroidismo, cirrosis, EPOC, obstrucciones biliares | <2.5 ng/ml en no fumadores<br><5 ng/ml en fumadores |
| CA 19-9                            | Páncreas, colon y recto, hígado, estómago, vía biliar   | Pancreatitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, inflamación o bloqueo de la vía biliar, enfermedades del tiroides, artritis reumatoide         | < 37 U/ml   |
| CA 125                             | Ovario, mama, útero, páncreas, hígado, pulmón   | Embarazo, menstruación, endometriosis, quistes de ovario, enfermedad pélvica inflamatoria, pancreatitis.  | 0-35 U/ml   |

## Mensajes para llevar a casa:



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.



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.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

---

1. Junta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*. 2006 Nov 17;127(4):679-95. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.001.
2. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 12;5(1):28. doi: 10.1038/s41392-020-0134-x.
3. Reymond N, d'Água BB, Ridley AJ. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2013 Dec;13(12):858-70. doi: 10.1038/nrc3628.
4. Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science*. 1998 Jan 23;279(5350):509-14. doi: 10.1126/science.279.5350.509.
5. Esposito M, Ganesan S, Kang Y. Emerging strategies for treating metastasis. *Nat Cancer*. 2021 Mar;2(3):258-270. doi: 10.1038/s43018-021-00181-0.
7. Pandya P, Orgaz JL, Sanz-Moreno V. Modes of invasion during tumour dissemination. *Mol Oncol*. 2017 Jan;11(1):5-27. doi: 10.1002/1878-0261.12019.
8. Curtis biología. Séptima edición en español.

