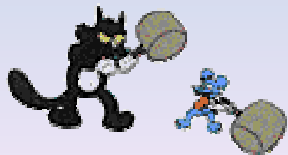


METASTASI

Riproduzione a distanza di un processo patologico
es. ascessi metastatici.

Viene usato più comunemente per indicare la
riproduzione di un tumore a distanza =
T.PRIMARIO, il nuovo tumore sarà detto perciò
SECONDARIO O METASTATICO.



FASI DELLA PROLIFERAZIONE NEOPLASTICA

- Modificazioni della adesività inter e intracellulare
- Maggiore motilità e plasticità delle cellule neoplastiche
- Perdita della inibizione da contatto
- Perdita della sierodipendenza
- Produzione da parte delle cellule neoplastiche di sostanze attive (enzimi proteolitici) sulla membrana basale, sui componenti della matrice extracellulare e sulle cellule normali
- Produzione da parte delle cellule tumorali di fattori angiogenetici e fattori di crescita

MODIFICAZIONI DELLA ADESIVITÀ INTER E INTRACELLULARE

La riduzione della adesività tra le cellule dello stesso tipo (adesività omeotipica), tra cellule di tipo diverso (adesività eterotipica) e tra le cellule neoplastiche e la matrice extracellulare è dovuta alla :

- modificazione delle cariche elettriche di superficie delle cellule neoplastiche, che consiste in un incremento delle cariche elettriche negative di membrana. La negativizzazione delle cariche elettriche comporta la repulsione fra le cellule.
- riduzione della espressione delle molecole di adesione (selectine, immunoglobuline , integrine , caderine) dimostrata soprattutto nei tumori con capacità metastatizzante e in quelli con maggiore capacità invasiva.

MAGGI ORE MOTILITÀ E PLASTICITÀ DELLE CELLULE NEOPLASTICHE

Il movimento delle cellule neoplastiche è un processo attivo che presuppone delle contrazioni periodiche della membrana.

La cellula che si accinge a muoversi emette una estroflessione della membrana, chiamata lamella motoria, da cui si dipartono i cosiddetti pseudopodi, che sono delle proiezioni prive di organuli ma ricche di elementi del citoscheletro, che permettono alla cellula di muoversi.

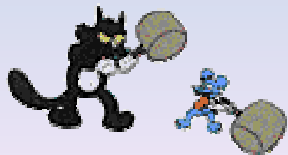
Non si sa se esiste una direzionalità del movimento e se esistono fattori chemiocinetici in grado di determinarla.

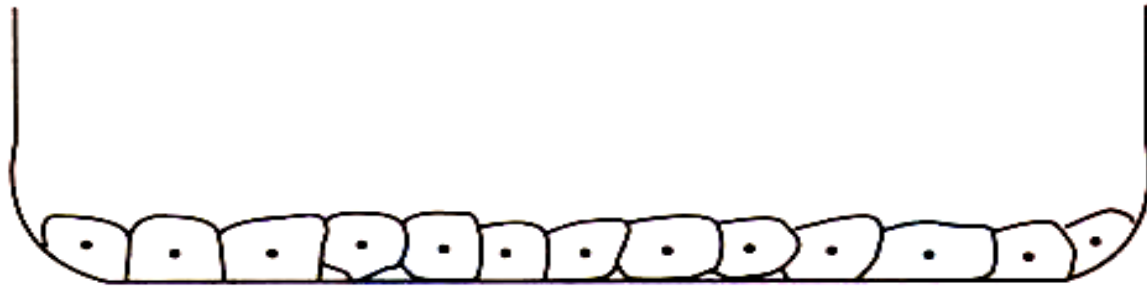
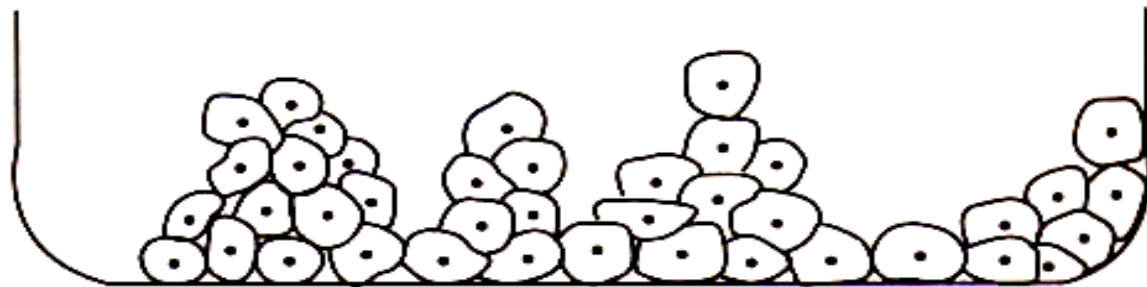
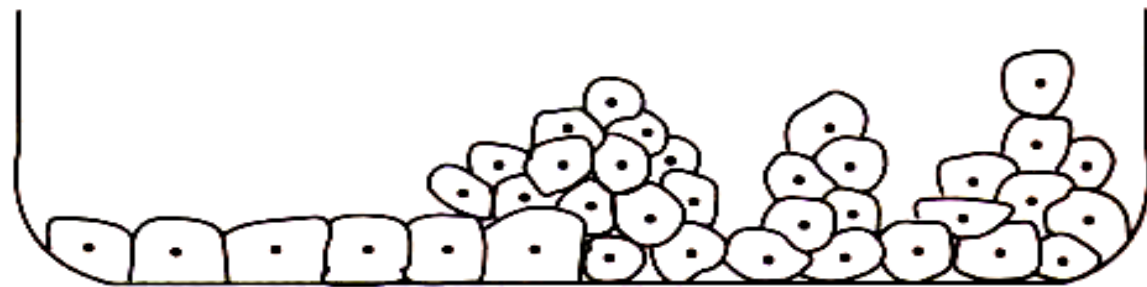
PERDITA DELLA INIBIZIONE DA CONTATTO

Le cellule normali sono soggette, per quanto riguarda l'attività locomotoria e moltiplicativa, alla cosiddetta INIBIZIONE DA CONTATTO.

In un tumore invece le cellule, una volta venute a contatto fra loro, non cessano di proliferare formando un monostrato, ma si addossano le une alle altre in maniera disordinata.

La causa di tale fenomeno non è conosciuta.

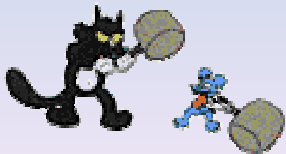


A**B****C**

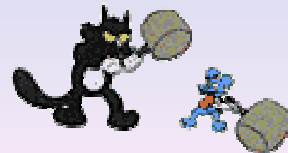
PRODUZIONE DA PARTE DELLE CELLULE NEOPLASTICHE DI SOSTANZE ATTIVE

Produzione da parte delle cellule tumorali di enzimi che degradano i vari componenti della matrice tra i quali :

- l'attivatore del plasminogeno che scinde il plasminogeno che si trova nel liquido interstiziale, nelle membrane basali e nella matrice extracellulare , e lo trasforma in plasmina. La plasmina è un potente fibrinolitico ed inoltre promuove l'idrolisi di un numero considerevole di proteine tra cui anche le proteine della matrice extracellulare, come la fibronectina .



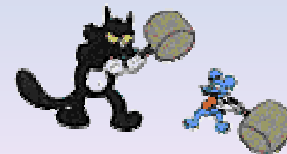
- Le Metalloproteasi (collagenasi) che scindono i vari tipi di collagene, costituenti principali delle membrane basali.
- La Catepsina B che scinde la miosina, l'actina, la fibronectina, la laminina, il collagene tipo IV e vari proteoglicani.
- La Ialuronidasi
- La Lattato sintetasi che rende ipertonico l'ambiente extracellulare, modificando la permeabilità capillare e determinando quindi edema. Ciò favorisce il movimento delle cellule e crea l'ambiente acido necessario affinché gli enzimi proteolitici agiscano.



PRODUZIONE DA PARTE DELLE CELLULE TUMORALI DI FATTORI ANGIOGENETICI E FATTORI DI CRESCITA

Con il termine angiogenesi si intende il processo che prevede la proliferazione delle cellule endoteliali che danno luogo alla formazione di nuovi vasi.

Lo sviluppo neoplastico prevede una fase avascolare, in cui la nutrizione delle cellule tumorali così come la fornitura di ossigeno avviene soltanto per un processo di diffusione da parte del liquido interstiziale da cui esse sono circondate.



La fase vascolare segue quella avascolare ed è il presupposto, oltre che di un rapido sviluppo del tumore, anche della sua capacità invasiva.

Le cellule tumorali producono fattori angiogenetici che inducono la formazione di nuovi vasi . Tra questi ricordiamo il VEGF, che promuove la proliferazione sia delle cellule endoteliali, che delle stesse cellule neoplastiche, con un effetto autocrino oltre che paracrino.

I fattori angiogenetici vengono prodotti , non solo dalle cellule neoplastiche, ma anche da cellule che infiltrano il tumore, come i macrofagi, i mastociti, i linfociti T.

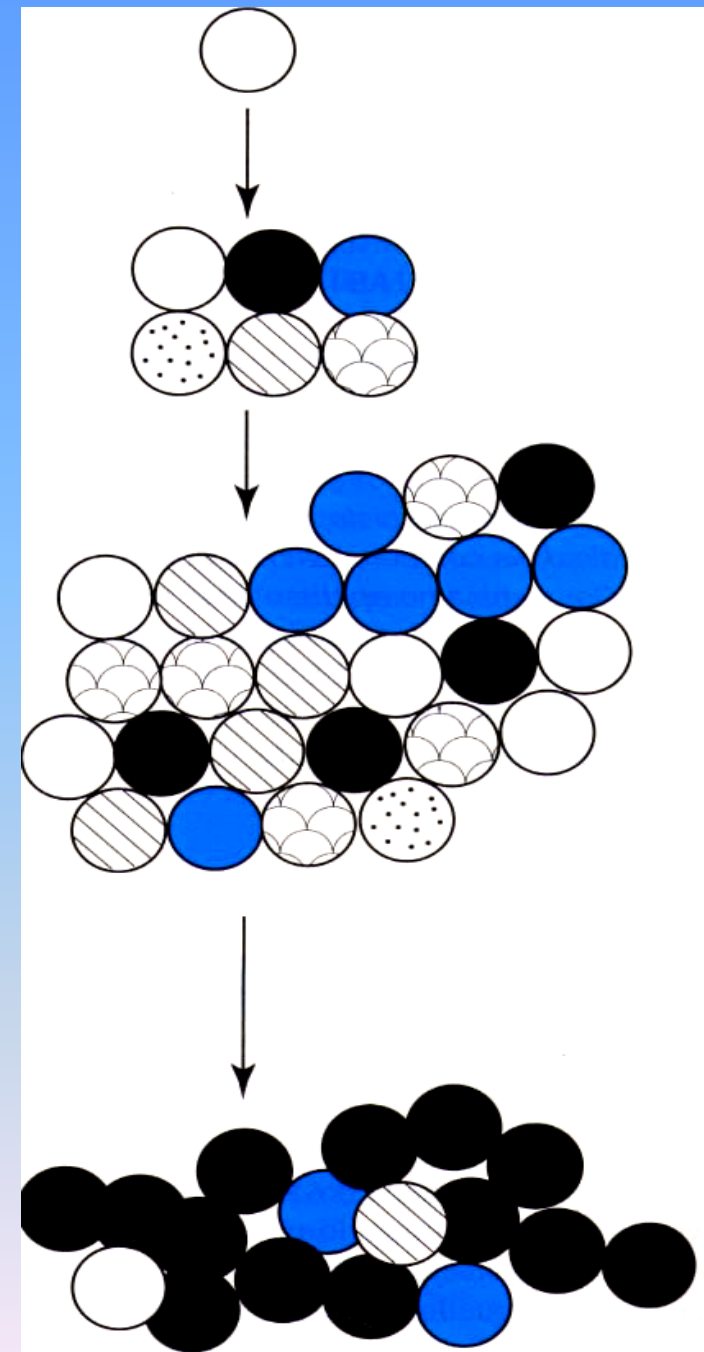
TAPPE DELLA DIFFUSIONE METASTATICA

Da una cellula trasformata prende origine una popolazione di cellule neoplastiche costituita da varie sottopopolazioni.

Ogni popolazione possiede caratteristiche biologiche diverse da quella di un'altra sottopopolazione.

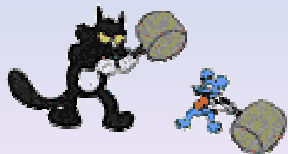
Tali caratteristiche, possono diventare una prerogativa del tumore se una determinata sottopopolazione prende il sopravvento sulle altre.

Non tutte le cellule tumorali (in un tumore maligno) sono metastatiche, e tra quelle metastatiche non tutte possono metastatizzare con la stessa intensità.



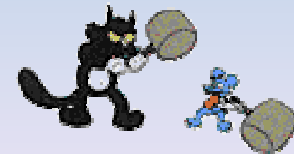
In un tumore si parla infatti di **differente potenziale metastatico** delle cellule neoplastiche. Queste devono avere delle peculiari caratteristiche di resistenza e di invasività, di capacità migratoria, di adesività eterotipica, di resistenza nel sangue periferico, ecc.

Da ciò si può concludere che l'evento della metastasi è "raro" ed è limitato soltanto ad alcuni tumori e a poche cellule che hanno acquisito, nel corso della proliferazione, particolari caratteri di malignità.



CASCATA METASTATICA

- Una cellula subisce la trasformazione neoplastica
- Dalla cellula neoplastica origina una popolazione neoplastica
- Comparsa del fenotipo invasivo e/o metastatico
- Distacco cellula dal tumore primario
- Superamento membrana basale
- Degradazione stroma
- Produzione fattori angiogenetici
- Invasione tessuti vicini e circolo
- Disseminazione
- Formazione embolo neoplastico
- Embolizzazione
- Arresto embolo



- Invasione parete del vaso da parte della cellula neopl.
- Fuoriuscita dal circolo
- Locomozione nello stroma
- Adesione ed impianto
- Proliferaazione cellule



METASTASI

e

TUMORE SECONDARIO

Una cellula subisce la trasformazione neoplastica

Dalla cellula neoplastica origina una popolazione neoplastica

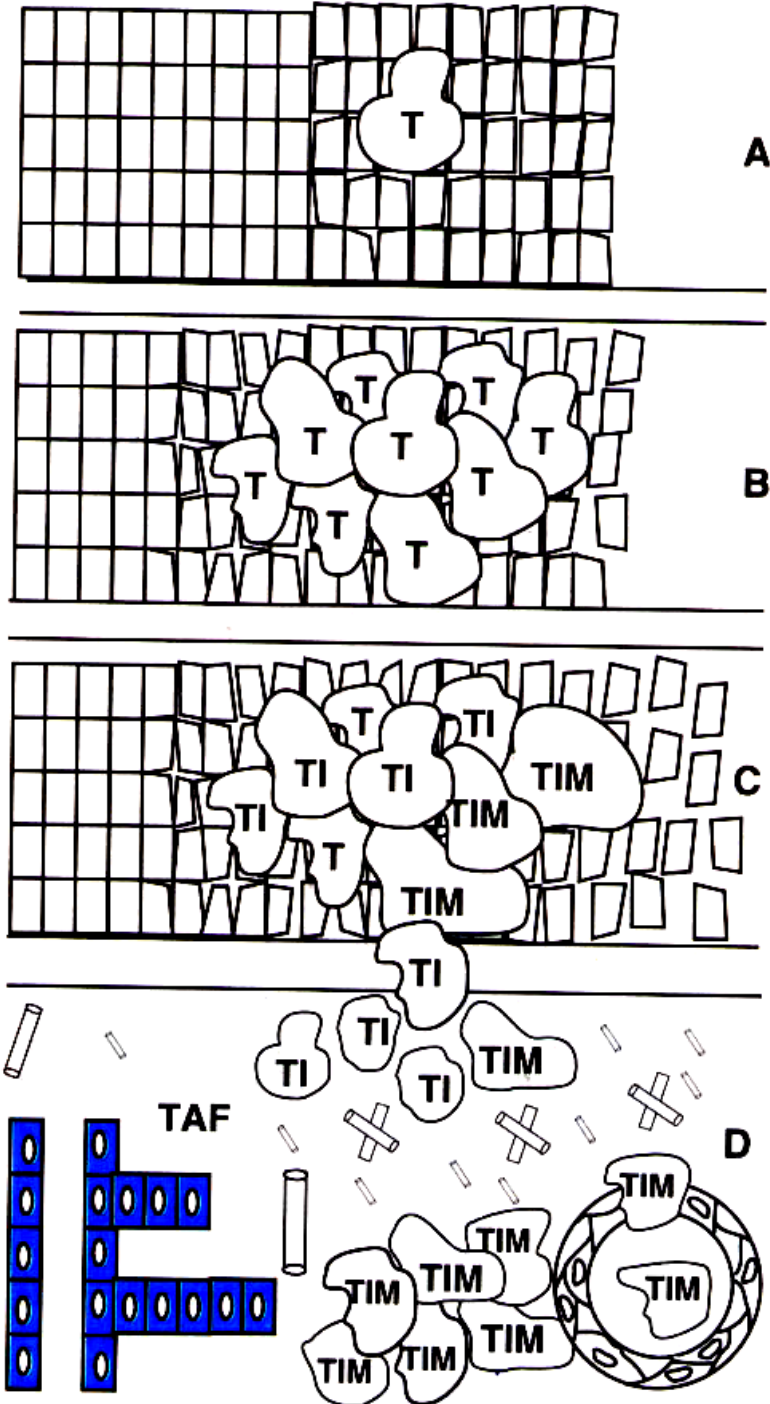
Comparsa del fenotipo invasivo e/o metastatico

Superamento membrana basale

Degradazione stroma

Invasione tessuti vicini e circolo

Disseminazione



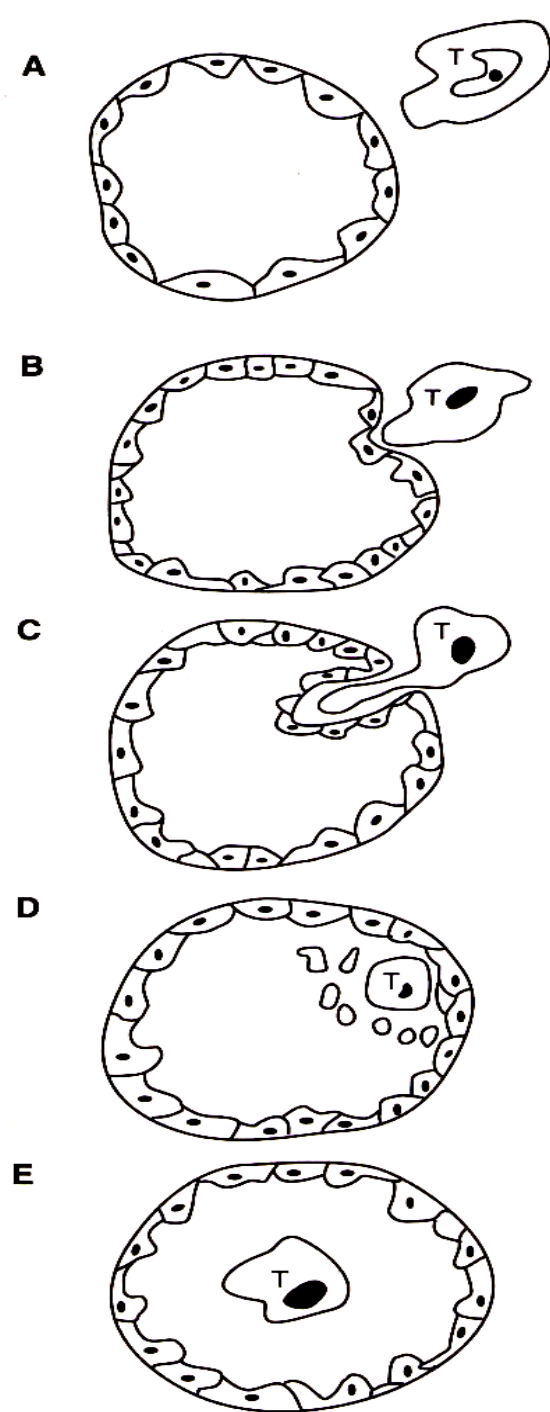
Avvicinamento cellula neoplastica al vaso

Adesione cellula neoplastica al vaso e precisamente alla membrana basale

Retrazione cellule endoteliali e penetrazione cellula neoplastica attraverso la giunzione

Degradazione membrana basale e adesione piastrine al sito di penetrazione : formazione di un microtrombo neoplastico

**Distacco di questo e passaggio in circolo.
(La cellula neoplastica sarà circondata da fibrina e da piastrine costituendo quindi un embolo neoplastico).**



MODALITA' DI DIFFUSIONE METASTATICA

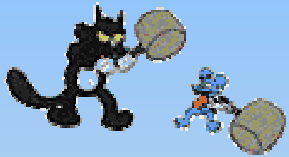
1) VIA EMATICA

2) VIA LINFATICA

3) PER CONTIGUITA'

4) VIA CELOMATICA

5) VIA CANALI COLARE



- I tumori mesenchimali (sarcomi) metastatizzano preferenzialmente per via ematica.

Nei sarcomi i vasi neoformati non sono perfettamente rivestiti da endotelio per cui è facile per le cellule tumorali cadere nel lume di questi.

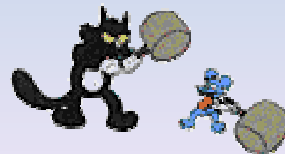
- I tumori epiteliali metastatizzano più spesso per via linfatica.

I vasi linfatici hanno pareti più sottili e quindi sono più facili da attraversare.

METASTASI PER CONTIGUITA'

La metastasi si sviluppa sulla superficie di un organo anatomicamente limitrofo a quello che è sede del tumore primitivo.

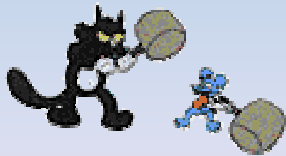
es. metastasi di un tumore del labbro inferiore al superiore, metastasi sulla guancia di un tumore gengivale, metastasi nel fegato di un tumore pancreatico.





Metastasi di un tumore pancreatico al peritoneo.

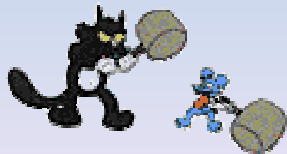
Una varietà di questo tipo di metastasi è la METASTASI PER INNESTO, che avviene quando il trasporto di cellule neoplastiche avviene accidentalmente nel corso di un intervento operatorio, tramite guanti o ferri chirurgici ,con comparsa del tumore in corrispondenza della cicatrice o di altre regioni anatomiche.



METASTASI PER VIA CELOMATICA

Avviene nelle cavità sierose dell'organismo, dette anche cavità celomatiche.

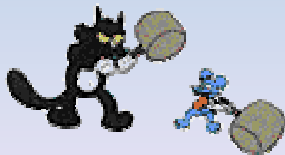
In seguito a tumori polmonari, ad esempio, si possono riscontrare metastasi sulla pleura e queste, a loro volta, possono dare metastasi al pericardio.

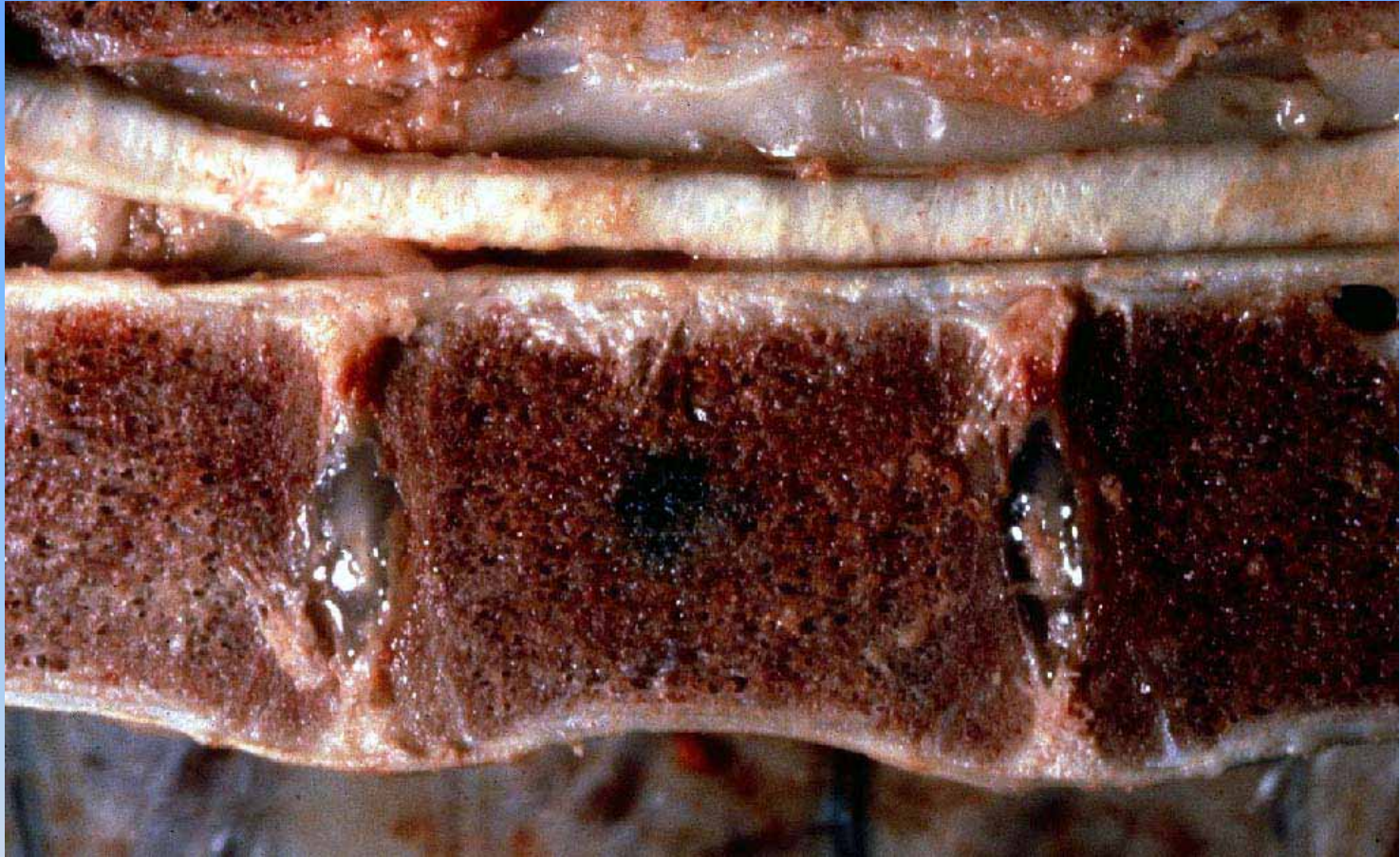


METASTASI PER VIA CANALICOLARE

Le cellule neoplastiche, attraverso il dotto escretore di una ghiandola esocrina, nella quale ha sede il tumore primario, possono raggiungere l'organo nel quale questo sbocca.

Tumori della pelvi renale attraverso l'uretere possono metastatizzare nella vescica.





Metastasi ossee di melanoma