



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ORIGEN DE LA METÁSTASIS: INHIBICIÓN DE LA
APOPTOSIS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ROXANA YAZMÍN HERRERA VILLA

TUTORA: C.D. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, porque gracias a él tengo a las personas que me quieren y que me apoyan en las decisiones que tomo en la vida.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Odontología por permitirme estudiar en sus aulas, también un profundo agradecimiento a la Dra. Lila por darse el tiempo de dirigir mi tesina.

A mis padres, Alberto Herrera Rocha y Alma Lilia Villa Cruz, que a pesar de las adversidades en mi vida siempre tuve su amor y su apoyo incondicional, sin ustedes esto no hubiera sido posible...LOS QUIERO MUCHO.

Al gran amor de mi vida y compañero, Cristhian Reyes Guevara, sin tu apoyo y consejos durante la carrera todo se me hubiera hecho más difícil y a mi hijo, Cristhian Alexander, la inspiración que día a día tengo para seguir adelante en la vida...LOS AMO.

A mi hermana, Eu, que me apoya y me demuestra su cariño todo el tiempo...TE QUIERO MUCHO.

A mis suegros, Justino Reyes y Tere Guevara, que por sus consejos y gran apoyo para conmigo y con mi hijo pude concluir la realización de esta tesina...MIL GRACIAS.

A mis abuelos que desde el cielo me ven y me bendicen, Fernando Herrera y Alfonso Villa; a mis abuelitas Elena Cruz y Mary Rocha; a mis tíos Ricardo Herrera y Gerardo Villa; a mis tías Sonia Villa y Aurora Herrera; a mis niñas Aline, Danae y Arlette, que esto les sirva de inspiración para que en un futuro también terminen una carrera profesional; a mis primos Karina, Erick, Riquis y Fer; a Héctor René López Nieto, que a pesar de las adversidades en nuestra vida me a apoyado como un gran amigo; a

todos mis familiares y amistades, en especial a Perlita que con su granito de arena hicieron que esto fuera posible...GRACIAS POR SU CARIÑO.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. APOPTOSIS: Muerte celular programada	
1.1 DEFINICIÓN	6
1.2 MORFOLOGÍA	8
2.3 MECANISMOS DE LA APOPTOSIS	
2.3.1 SEÑALIZACIÓN	9
2.3.2 CONTROL E INTEGRACIÓN	10
2.3.3 EJECUCIÓN	11
2.3.4 ELIMINACIÓN DE LAS CÉLULAS MUERTAS	12
3. GENERALIDADES DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS	
3.1 DEFINICIÓN	14
3.2 PROLIFERACIONES NO NEOPLÁSICAS	
3.2.1 HIPERPLASIA	15
3.2.2 METAPLASIA	16
3.2.3 DISPLASIA	17
3.2.4 ANAPLASIA	18

3.3 NOMENCLATURA DE LAS NEOPLASIAS

3.3.1 *TUMORES BENIGNOS* 19

3.3.2 *TUMORES MALIGNOS* 20

3.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS NEOPLASIAS

3.4.1 *DIFERENCIACIÓN* 22

3.4.2 *RITMO DE CRECIMIENTO: Progresión tumoral* 23

3.4.3 *ENCAPSULACIÓN-INVASIÓN* 24

3.4.4 *PÉRDIDA CELULAR* 25

4. METÁSTASIS

4.1 MECANISMOS DE INVASIÓN Y METÁSTASIS

4.1.1 *DESTRUCCIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR E INVASIÓN* 29

4.1.2 *PENETRACIÓN Y DISEMINACIÓN* 31

4.1.3 *COLONIZACIÓN DE UN TEJIDO ALEJADO* 32

4.2 VÍAS DE METÁSTASIS

4.2.1 *LINFÁTICA* 34

4.2.2 *SANGUÍNEA* 36

4.2.3 *SEROSA* 37

5. TEORÍA DE LA METÁSTASIS: Inhibición de la apoptosis.	
5.1 PÉRDIDA DE LA APOPTOSIS ¿ES ESENCIAL PARA LA METÁSTASIS?	39
5.2 APOPTOSIS COMO UN OBSTÁCULO A MÚLTIPLES METÁSTASIS	41
5.3 APOPTOSIS Y LOS PRIMEROS PASOS DE LA METÁSTASIS	42
5.3.1 SUPERVIVENCIA EN EL SEGUNDO SITIO	44
5.3.2 EL CONCEPTO Y LA DEPENDENCIA DEL RECEPTOR DE METÁSTASIS	45
5.3.3 APOPTOSIS Y METÁSTASIS: NUEVAS PISTAS	46
5.3.4 LOS ESTUDIOS FUTUROS	46
6. CONCLUSIONES	48
7. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS	50
8. GLOSARIO	51

ORIGEN DE LA METÁSTASIS: INHIBICIÓN DE LA APOPTOSIS

1. INTRODUCCIÓN

Cáncer, es la palabra aplicada a los tumores o neoplasias malignas, una de las enfermedades más temidas por los seres humanos, pero ¿qué es lo que las hace tan peligrosas?; lo que las hace tan peligrosas es su capacidad de propagarse por el cuerpo a través de dos mecanismos: la invasión y la metástasis. La invasión es la migración y la penetración directa por las células del cáncer en los tejidos vecinos, mientras que la metástasis es la capacidad de las células cancerosas de penetrar en los vasos sanguíneos y/o linfáticos y circular a través de ellos para después crecer en un nuevo foco en un sitio distante de tejido normal de otra parte del cuerpo. Y ¿cómo puede el cáncer producir todos los complejos procesos necesarios para desarrollar una metástasis?; bueno, en este trabajo se aborda una de las muchas teorías probables para explicar dicho proceso. Ésta teoría dice que la inhibición de la apoptosis es un elemento crucial característico de las metástasis.

Recientes observaciones in vitro e in vivo indican que la apoptosis es un importante proceso de regulación de las metástasis. En el artículo "*Metastasis: a question of life or death*" los autores insisten en que la inhibición de la muerte celular, aparte de su función que se describe ampliamente en el desarrollo del tumor primario, es un elemento crucial característico de las células del cáncer metastásico.

En el artículo se propone específicamente abordar el papel de la apoptosis como un sistema de salvaguardia que impide la difusión de las células malignas.

2. APOPTOSIS: Muerte celular programada.

2.1 DEFINICIÓN

La apoptosis es una forma distintiva e importante de muerte celular que debe diferenciarse de la necrosis, aunque comparte con ella ciertas características mecánicas (Fig.1). A diferencia de la muerte por “homicidio” que ocurre en la necrosis, la apoptosis es un modo de “suicidio” celular. *“Apoptosis, la forma más común de programación de muerte celular en los vertebrados, ha sido ampliamente estudiada más en los últimos 20 años y actualidad, establece que la muerte celular por apoptosis es generalmente cometida por la activación específica de la familia de las cisteína proteasas llamadas caspasas. Las caspasas se pueden dividir en caspasas iniciadoras y caspasas efectoras. Se piensa que la activación de las caspasas iniciadoras son un elemento clave para el paso a la muerte celular. Dos principales vías han sido descritas hasta el momento: la vía extrínseca, también llamada la vía del receptor de la muerte, y la vía intrínseca o mitocondrial mediada.*

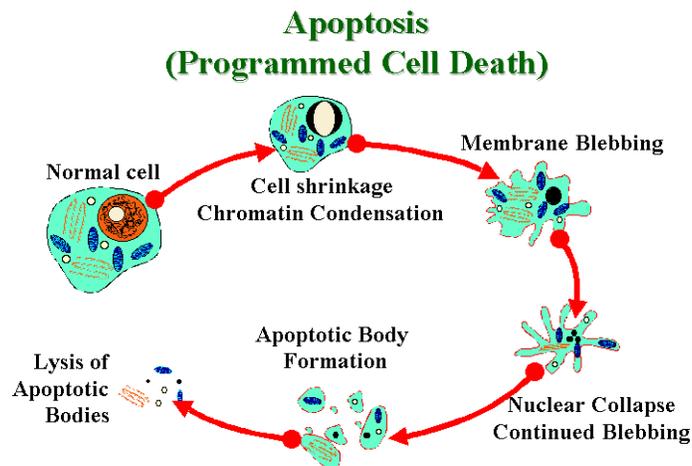
La vía intrínseca de muerte integra muchos estímulos incluyendo estrés genotóxico, y se asocia con la liberación de muchas proteínas de la mitocondria, en particular el citocromo C. Una vez liberado, el citocromo C estimula la formación de la activación de caspasas, otro complejo, denominado apoptosoma, que incluye y activa a la caspasa-9 iniciadora.

En determinadas condiciones, la activación de caspasa-8 a través de la vía extrínseca, no es suficiente para desencadenar eficientemente la activación de caspasas efectoras, pero una pequeña cantidad de activos caspasa-8 es capaz de romper el BH3-sólo proteína BID (BH3 interacción agonista de la muerte de dominio), que activa la vía dependiente de la mitocondria.”⁸

La apoptosis es la responsable de la muerte celular programada en distintos procesos fisiológicos y patológicos, tales como:

- Destrucción programada de la célula durante la embriogenia, como ocurre en la implantación, la organogenia y la involución del desarrollo.
- Involución fisiológica dependiente de hormonas, como la del endometrio durante el ciclo menstrual o la de la mama lactante después del destete, o atrofia patológica, como sucede en la próstata después de la castración.
- Pérdida de células en poblaciones proliferantes, como el epitelio de las criptas intestinales o la **muerte celular en los tumores**.
- Desaparición de linfocitos T autorreactivos en el timo (95% de los timocitos mueren en el timo a lo largo del proceso de maduración), muerte celular de los linfocitos privados de citocinas o muerte celular inducida por linfocitos T citotóxicos.
- Distintos estímulos nocivos leves (calor, radiación, fármacos citotóxicos, etc.) que provocan daños irreparables del ADN que, a su vez, activan las vías de suicidio celular (por ejemplo a través de la proteína supresora de tumores TP53).¹

Fig.1. Esquema de apoptosis celular (www.microbiologybytes.com)

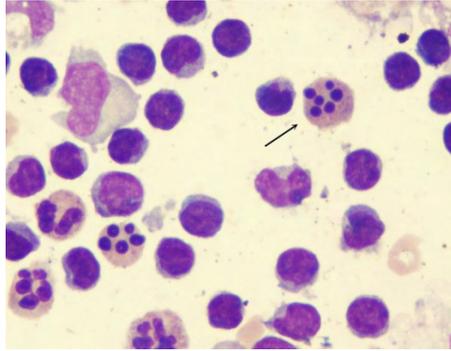


*De hecho, la imposibilidad de las células de experimentar una apoptosis fisiológica puede causar un desarrollo aberrante, una proliferación tumoral sin obstáculos o una enfermedad autoinmunitaria.¹ “**In vitro e in vivo, el potencial metastásico de los tumores se asocia con un aumento en la resistencia a la apoptosis. Además, la experimentación o la modulación de la apoptosis, factores anti-apoptóticos influye en la eficiencia metastásica**”.³*

2.2 MORFOLOGÍA

La apoptosis suele afectar a células aisladas o grupos de células que aparecen en los cortes teñidos con H y E como masas redondeadas u ovaladas con citoplasmas intensamente eosinófilos (Fig. 2). La cromatina nuclear se condensa y agrega en la periferia, bajo la membrana nuclear, formando masas bien definidas, de forma y tamaño variables. Por último, se produce cariorrexis; a nivel molecular, éste fenómeno se refleja en la fragmentación de ADN en segmentos del tamaño de nucleosomas, probablemente por una activación de endonucleasas. Las células se retraen con rapidez, forman yemas citoplásmicas y se dividen en corpúsculos apoptóticos, compuestos por vesículas de citosol y organelas rodeadas de membrana. Estos fragmentos se expulsan y fagocitan o degradan enseguida, por lo que incluso apoptosis importantes pueden pasar inadvertidas en el estudio histológico. Además, la apoptosis no desencadena una reacción inflamatoria, lo que contribuye a dificultar su identificación microscópica.

Fig. 2. Fotografía de células apoptóticas teñidas (www.healthsystem.virginia.edu)



2.3 MECANISMOS DE LA APOPTOSIS

Los mecanismos responsables de la apoptosis están siendo objeto de una extensa investigación activa. El proceso básico puede dividirse en cuatro fases distintas, aunque superpuestas:

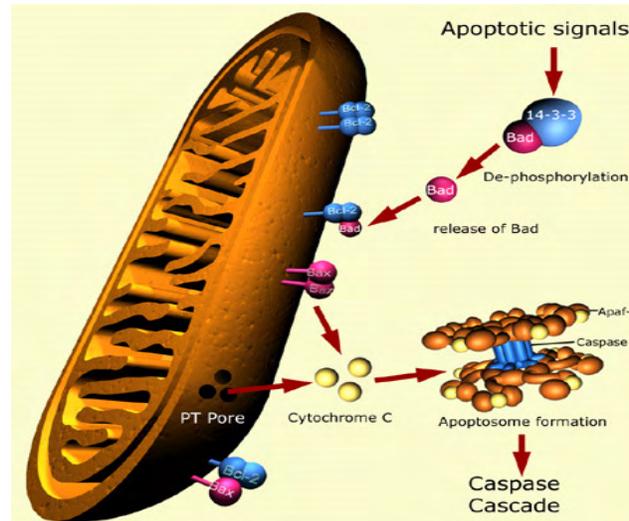
2.3.1 SEÑALIZACIÓN. La apoptosis puede desencadenarse por distintas señales que oscilan desde un acontecimiento programado intrínseco hasta la ausencia de un factor de crecimiento, interacciones ligando-receptor específicas, la liberación de enzimas de los gránulos de los linfocitos T citotóxicos o la acción de determinados agentes nocivos (por ejemplo la radiación). Las señales transmembranas pueden inhibir los programas de muerte celular preexistente (y en consecuencia, estimular la supervivencia) o iniciar la cascada hacia la muerte. Dentro de este segundo grupo, las señales más importantes son las pertenecientes a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (FNTR) de moléculas de la membrana plasmática, que comprende la molécula de superficie (FAS). Los receptores de la membrana plasmática comparten una secuencia protéica de “dominio de muerte” intracelular que, cuando se oligomeriza, induce la activación de *caspasas iniciadoras* y una cadena de activaciones enzimáticas que culmina en la muerte celular (Fig. 3 y 4).

2.3.2 CONTROL E INTEGRACIÓN. Se consiguen por la acción de proteínas específicas que relacionan las señales de muerte originales con el programa de ejecución final. La importancia de estas proteínas radica en que su acción puede dar lugar al “compromiso” o al aborto de señales potencialmente letales. En esta etapa se distinguen dos vías principales:

a) transmisión directa de las señales de muerte al mecanismo executor por proteínas adaptadoras específicas.

b) regulación de la permeabilidad mitocondrial por miembros de la familia de proteínas BCL-2. Conviene recordar que distintos agonistas (Ca, radicales libres, etc.) pueden influir en las mitocondrias causando transiciones de la permeabilidad mitocondrial. La formación de poros en la membrana mitocondrial interna reduce el potencial de membrana, con descenso de la síntesis de ATP y tumefacción mitocondrial. La mayor permeabilidad de la membrana mitocondrial externa libera el desencadenante apoptótico, el citocromo *c*, hacia el citosol. Se ha especulado que el citocromo *c* así liberado se uniría a diversas proteínas citosólicas (por ejemplo factor activador de la proteasa proapoptótica o *Apaf-1*), a las que activaría, provocando la activación de la *caspara executora* y poniendo en marcha la cadena proteolítica que destruye la célula. *BCL-2* (presente en la membrana mitocondrial) suprime la apoptosis a través de la inhibición del aumento de la permeabilidad mitocondrial y la estabilización de proteínas como *Apaf-1*, de forma que no tiene lugar la activación de la *caspara*. Otros miembros de la familia de *BCL-2* se unen a *BCL-2* y modulan su efecto antiapoptótico; así *BCL-XL* inhibe la apoptosis, mientras que *BAX* Y *BAD* actúan como promotores de la muerte celular programada (Fig.3).

Fig. 3. Esquema de control e integración de la apoptosis (www.sgul.ac.uk)



2.3.3. *EJECUCIÓN*. La vía final de la apoptosis se caracteriza por una constelación bien definida de acontecimientos bioquímicos secundarios a la síntesis, activación o ambas de enzimas catabólicas citosólicas, que culminan en los cambios morfológicos descritos anteriormente. Aunque con ciertas variaciones sutiles, las vías finales de ejecución comparten aspectos que, en general, se aplican a todas las formas de apoptosis (Fig.4).

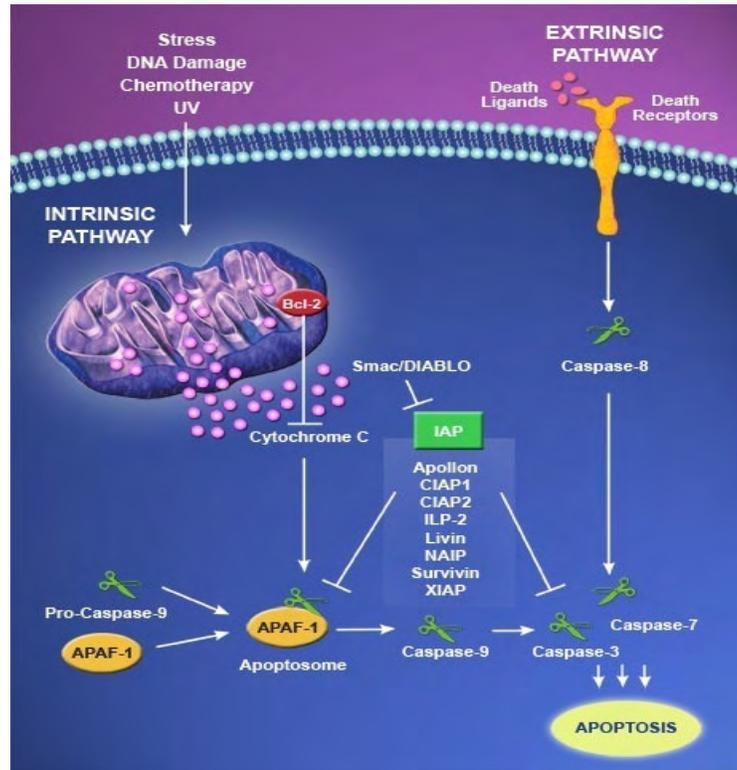
- **Escisión proteica** por una clase de proteasas de reciente identificación llamadas *caspasas*, que reciben este nombre porque poseen un lugar activo de *cisteína* y efectúan la escisión después de residuos de *ácido aspártico*. En sistemas experimentales, la *hiperexpresión de cualquier caspasa provoca apoptosis celular* y ello hace pensar que deben hallarse muy bien controladas en circunstancias normales. La activación de una o varias enzimas caspasas origina, supuestamente, la activación en cascada de otras proteasas, lo que lleva inexorablemente al suicidio celular. Por ejemplo, la activación de endonucleasa en sentido distal produce la fragmentación característica del ADN, mientras que los

cambios de volumen y forma celular parecen deberse en parte a la disgregación de los componentes del citoesqueleto.

- **Formación extensa de enlaces cruzados entre las proteínas** a través de una activación de la transglutaminasa, que convierte las proteínas solubles del citoplasma y sobre todo, del citoesqueleto, en una vaina condensada con enlaces covalentes que se fragmenta con facilidad en corpúsculos apoptóticos.
- **Degradación del ADN** en fragmentos de 180 a 200 pares de las bases (la distancia existente entre los nucleosomas), que ocurre por acción de endonucleasas dependientes de Ca^{++} y Mg^{++} . Este fenómeno se traduce en la formación distintiva de “escalones” de ADN de pequeño tamaño en la electroforesis en gel de agarosa; este patrón distingue a menudo de la fragmentación aleatoria de ADN (que produce una “mancha” en los geles de agarosa) característica de la necrosis celular. Conviene destacar que la formación de escalones también puede observarse en las primeras etapas de la necrosis; por tanto, aunque es un indicador útil de apoptosis, no es diagnóstico de la muerte celular programada.

2.3.4. ELIMINACIÓN DE LAS CÉLULAS MUERTAS. Las células muertas y sus fragmentos poseen moléculas marcadoras en sus superficies que facilitan su captación y eliminación por células adyacentes o fagocitos. Este fenómeno se produce gracias al paso de fosfatidilserina desde la cara interna a la externa del citoplasma de las células muertas. Esta y otras alteraciones permiten el reconocimiento precoz y la fagocitosis de las células apoptóticas sin liberación de mediadores proinflamatorios. El proceso es tan eficiente que las células muertas desaparecen sin dejar rastros y con una ausencia prácticamente completa de inflamación (Fig. 4).²

Fig. 4. Esquema de los mecanismos de la apoptosis (imgenex.com/view)



3. GENERALIDADES DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS

3.1 DEFINICIÓN

Neoplasia significa literalmente **crecimiento nuevo**. La pérdida de capacidad de respuesta a los controles de crecimiento normal es fundamental para el origen de todas las neoplasias. Las células neoplásicas siguen replicándose, al parecer, ignorando las influencias reguladoras que controlan el crecimiento celular normal. Además, las neoplasias tienen otras características, parecen comportarse como parásitos, compitiendo con las células y los tejidos por sus necesidades metabólicas.

Las neoplasias también gozan de cierto grado de autonomía, y aumentan de tamaño de forma más o menos constante independientemente de su ambiente local y del estado nutricional del huésped.

En ecología, la división de las neoplasias benignas y malignas es de lo más importante. Esta categorización se basa en la valoración de la “conducta” clínica potencial de una neoplasia. Se dice que es un *tumor benigno* cuando sus características citológicas y macroscópicas se consideran relativamente no peligrosas, lo que comprende que permanecerá localizado, no puede diseminarse a otros sitios y por lo general es, en consecuencia, factible a la extirpación quirúrgica local y a la supervivencia del paciente.

Los *tumores malignos* se denominan en conjunto *cánceres*, comprende que pueden invadir y destruir estructuras adyacentes y provocar metástasis para causar la muerte.¹

3.2 PROLIFERACIONES NO NEOPLÁSICAS

Las proliferaciones no neoplásicas difieren del crecimiento neoplásico porque son controladas y disminuyen cuando cesa el estímulo desencadenante.

3.2.1 HIPERPLASIA. Se caracteriza por un incremento en el número de células en un tejido y órgano. Sólo puede aparecer en tejidos u órganos compuestos de células que pueden sufrir división mitótica en la vida posembrionaria. Los tejidos y órganos hiperplásicos tienen más células que son de tamaño normal, de modo que tienen volumen incrementado que no puede diferenciarse a simple vista del volumen aumentado inducido por hipertrofia (aumento en el volumen de las células) (Fig. 5).

La *hiperplasia fisiológica* puede dividirse en tipos *hormonal* y *compensatorio*. El mejor ejemplo del tipo hormonal es la proliferación glandular de la mama femenina durante la pubertad, el embarazo y la lactancia.

Por otro lado, cuando se extirpa un riñón o se destruye por enfermedad, se observa hiperplasia compensatoria en el riñón que se conserva.

Los mejores efectos de *hiperplasia patológica* son:

- 1) hiperplasia endometrial (Fig. 6)
- 2) hiperplasia tiroidea
- 3) hiperplasia epidérmica.

Fig.5. Esquema de hiperplasia (www.histologyfordummies.blogspot.com)

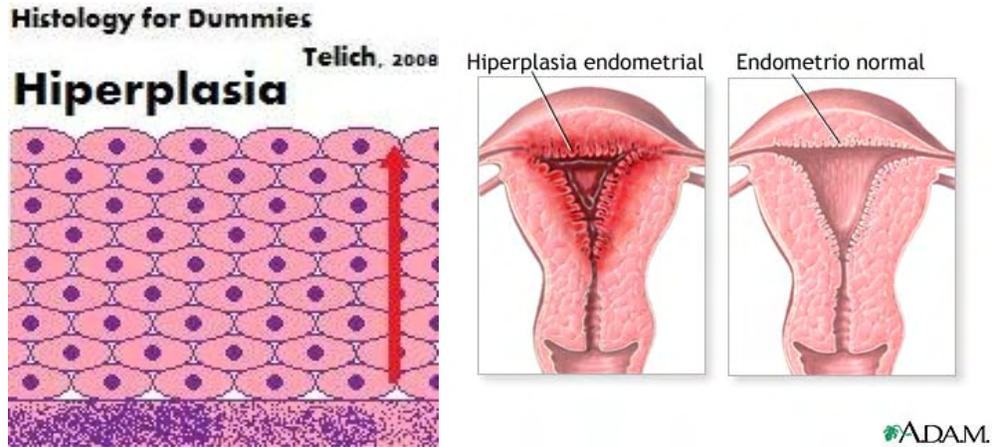
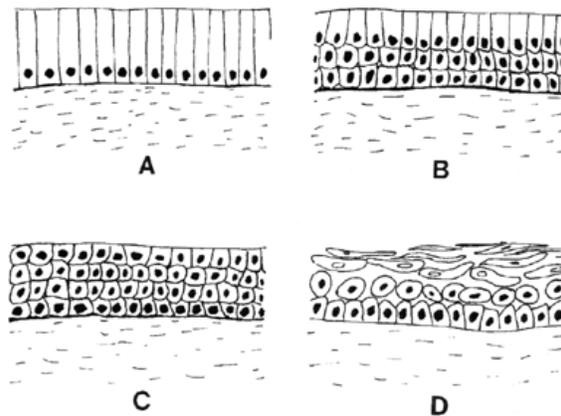


Fig.6 Ejemplo de Hiperplasia(Hiperplasia endometrial)

3.2.2 METAPLASIA. Se caracteriza en esencia por sustitución adaptativa de un tipo de célula adulta o completamente diferenciada por otro tipo de célula adulta. La metaplasia puede ocurrir en células epiteliales y del tejido conectivo (Fig. 7).

Fig. 7. Esquemas de las fases de la metaplasia escamosa del epitelio cilíndrico simple del cuello uterino. (escuela.med.puc.cl)

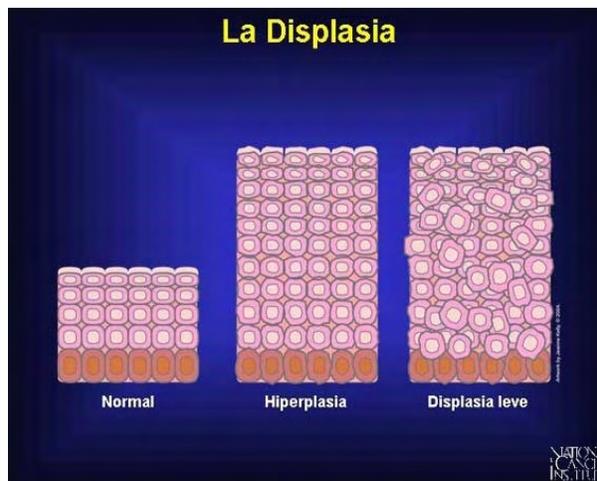
- A) Epitelio cilíndrico normal
- B) Hiperplasia de células subcilíndricas
- C) Metaplasia escamosa inmadura
- D) Metaplasia escamosa madura



3.2.3 DISPLASIA. En el espectro de las proliferaciones no neoplásicas, la displasia es la más desordenada. La displasia se encuentra principalmente en los epitelios, comprende pérdida en la uniformidad de células individuales, así como pérdida de su orientación estructural. Las células displásicas muestran considerable pleomorfismo y a menudo tienen núcleos hiper cromáticos, que son anormalmente grandes para el tamaño de la célula. Las mitosis aparecen con frecuencia en localizaciones anormales dentro del epitelio.

Es característico que la displasia acompañe a la irritación o inflamación crónica prolongada (Fig. 8).

Fig. 8. Comparación entre un tejido normal, un tejido hiperplásico y un tejido con displasia leve (www.wikilearning.com)

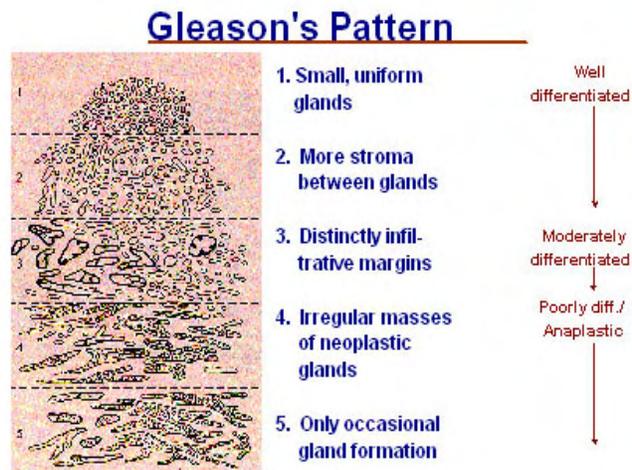


Cabe mencionar que dentro de la literatura revisada la Anaplasia es considerada como una proliferación no neoplásica, pero el término “*anaplasia*” se utiliza para definir a las células que forman como tal a una neoplasia. Por lo anterior se entiende que *ANAPLASIA*, es el límite más cercano en los parámetros de normalidad entre una proliferación celular no neoplásica y una proliferación celular neoplásica.

3.2.4 ANAPLASIA. El término *anaplasia* significa literalmente en “retroceso”, comprende la pérdida de la diferenciación estructural y funcional de células normales. Las neoplasias malignas compuestas de células indiferenciadas se denominan anaplásicas; las células anaplásicas muestran notorio pleomorfismo, éste excede el encontrado en células displásicas (Fig.9). Es característico que el núcleo sea en extremo hipercromático y grande, la relación núcleo-citoplasma puede alcanzar 1:1 en lugar de 1:4 o 1:6 normal. La cromatina es escasa y aglutinada, y los nucléolos pueden alcanzar un tamaño asombroso.

Lo que es más importante, las mitosis suelen ser abundantes y con atipia distintiva; pueden observarse husos anárquicos y múltiples, a veces con formas tripolares o cuatripolares. Además, con frecuencia, las células anaplásicas no forman patrones de orientación reconocibles entre ellas (es decir, pierden su polaridad normal).¹

Fig. 9. Diferenciación de glándulas normales y glándulas anaplásicas
(www.training.seer.cancer.gov)



3.3 NOMENCLATURA DE LAS NEOPLASIAS

Los tumores sean benignos o malignos, tienen dos componentes básicos: **1) el parénquima**, formado de células neoplásicas de proliferación y **2) el estroma de sostén**, formado de tejido conectivo, vasos sanguíneos y quizás linfáticos. El parénquima de la neoplasia es la que determina con mucho su actividad biológica y es el componente del cual se deriva el tumor, no obstante el estroma lleva el aporte sanguíneo y proporciona sostén para el crecimiento de células parenquimatosas y es, en consecuencia crucial para el crecimiento de la neoplasia.

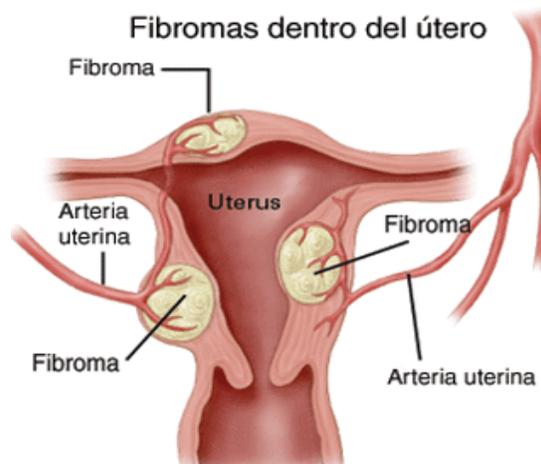
3.3.1 TUMORES BENIGNOS. En general, el nombre de los tumores benignos se forma uniendo el sufijo *oma* al tipo celular del que procede el tumor. Así, un tumor benigno del tejido fibroso es un *fibroma* (Fig. 10) y un tumor cartilaginoso benigno será un *condroma*. La nomenclatura de los tumores epiteliales benignos es más compleja, ya que unas veces se clasifican según su patrón microscópico, otras según su patrón macroscópico y, por último, otras en función de sus células de origen. A continuación se ofrecen algunos ejemplos:

- **Adenoma.** Se aplica a las neoplasias epiteliales benignas que producen patrones glandulares y a las derivadas de glándulas, aunque no muestren necesariamente un patrón glandular. Así, una neoplasia epitelial benigna que nace de las células de los túbulos renales y que crece con un patrón seudoglandular se denominará *adenoma*, al igual que un tumor de células epiteliales benignas que no reproduce un patrón glandular pero procede de la corteza suprarrenal.
- **Papilomas.** Son neoplasias epiteliales benignas que crecen sobre cualquier superficie, adoptando un aspecto macro y microscópico digitiforme.
- **Pólipo.** Es un tumor que se proyecta sobre una superficie mucosa, por ejemplo, la intestinal, formando una estructura visible. Aunque este

término suele utilizarse para los tumores benignos, algunos malignos también adoptan un aspecto de pólipo.

- **Cistoadenomas.** Son masas quísticas huecas; los más típicos son los del ovario.

Fig. 10. Ejemplo de un tumor benigno (www.blogys.net)



3.3.2 TUMORES MALIGNOS. La nomenclatura de los tumores malignos es muy similar a la de los benignos, con algunas adiciones y excepciones (Fig. 11).

a) Las neoplasias malignas que surgen en **tejido mesenquimatoso** o sus derivados se denominan **sarcomas**. Los sarcomas se designan por su histogenia (es decir, según el tipo celular del que proceden).

b) Las neoplasias malignas de origen en **células epiteliales** se llaman **carcinomas**. Debe recordarse que los epitelios del organismo proceden de las tres capas de células germinales (mesodermo, ectodermo y endodermo). Es evidente que el mesodermo puede dar lugar a carcinomas (epiteliales) y sarcomas (mesenquimatosos). Los carcinomas pueden definirse con mayor precisión. Así, un carcinoma epidermoide es un tumor cuyas células se parecen a las del epitelio pavimentoso estratificado y un adenocarcinoma es una lesión en que las células epiteliales malignas crecen según un patrón glandular.

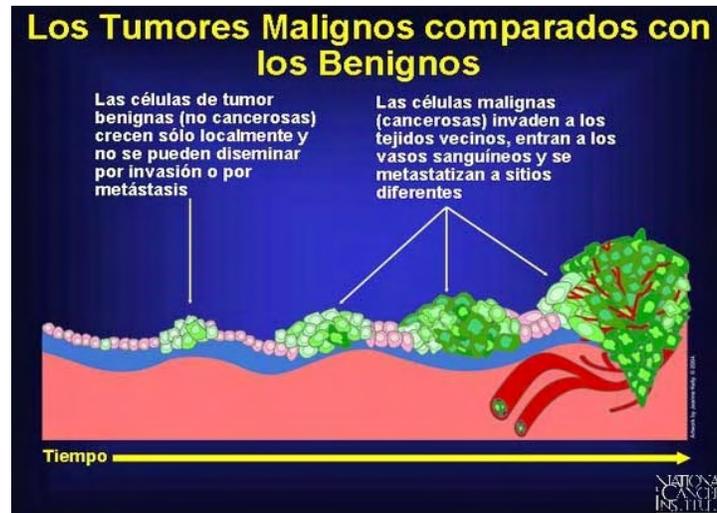
En ocasiones, el tumor crece sin adoptar un patrón concreto y en estos casos se habla de *carcinomas indiferenciados*.

c) El **hamartoma** es un crecimiento excesivo localizado de células maduras que se encuentran en condiciones normales en un órgano. La designación hamartoma es apropiada por cuanto la agregación de células puede crear un tumor pequeño, pero la lesión no es una neoplasia verdadera; más bien, es una forma de anomalía congénita.

Las células parenquimatosas de una neoplasia, sea benigna o maligna, son similares entre sí, ya que todas proceden de una única célula progenitora. De hecho las neoplasias son de origen monoclonal. Sin embargo, en algunos casos, la célula precursora puede sufrir una *diferenciación divergente*, lo que da lugar a los **tumores mixtos**.

a) Los **Teratomas** derivan de células pluripotenciales como las que se encuentran en condiciones normales en el ovario, en el testículo y a veces, de manera anómala, secuestradas en restos embrionarios situados en la línea media. Estas células son capaces de diferenciarse hacia cualquiera de los tipos celulares presentes en el organismo de un adulto. Cuando todos estos componentes están bien diferenciados, el tumor es un **teratoma benigno (maduro)**; si lo están menos, se tratará de un **teratoma inmaduro**, potencial o claramente **maligno**.²⁻⁵

Fig. 11. Comparación entre un tumor benigno y un tumor maligno
(www.wikilearning.com)



3.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS NEOPLASIAS

3.4.1 DIFERENCIACIÓN. El estroma por el que llega la irrigación es esencial para el crecimiento de los tumores, pero no ayuda a distinguir la benignidad o la malignidad. No obstante, la cantidad de tejido conjuntivo del estroma sí es responsable de la consistencia de la neoplasia. Algunos cánceres inducen la formación de un estroma fibroso abundante y denso (desmoplasia), lo que los torna duros (tumores escirros). La diferenciación de células parenquimatosas indica el grado de parecido morfológico y funcional que guardan con las células de las que proceden.

Las neoplasias benignas están formadas por células bien diferenciadas, muy parecidas a sus contrapartidas normales. En los tumores bien diferenciados, las mitosis son extraordinariamente escasas y su configuración es normal.

El espectro de diferenciación parenquimatosa de las neoplasias malignas es muy amplio. Los tumores malignos formados por células indiferenciadas se califican

como *anaplásicos*. La ausencia de diferenciación es una de las características esenciales de malignidad.

En todo caso y a pesar de las excepciones, cuanto más rápido sea el crecimiento de un tumor y mayor su grado de anaplasia, menos probabilidades habrá de que conserve una actividad funcional especializada.

3.4.2 RITMO DE CRECIMIENTO: Progresión tumoral. La mayoría de los tumores benignos crecen con lentitud y gran parte de los malignos lo hacen de una forma mucho más rápida, no obstante, hay numerosas excepciones a esta regla general. El ritmo de crecimiento de los cánceres se correlaciona en general con su nivel de diferenciación.

Se sabe, a partir de muchos tipos de observaciones, que casi todos los cánceres son de origen monoclonal (surgen de la expansión clonal de una sola célula), pero algunos son policlonales. En las neoplasias monoclonales, ¿cuánto tarda la célula única para originar una masa observable en clínica?, esto depende de:

- 1) El tiempo de duplicación de la célula y su progenie.
- 2) La fracción de células acumulativas que permanece viable y en el fondo común de replicación.
- 3) El ritmo al cual las células mueren y son remplazadas en la lesión en crecimiento.

El número de mitosis en un cáncer no es un índice confiable de ritmo de crecimiento porque el aumento en tamaño comprende más que la pérdida de la regulación del crecimiento; también participan el recambio y la falla en la maduración, así como la muerte de células.

Además de la cinética celular hay otros factores que modifican el ritmo de crecimiento, como el aporte sanguíneo, la presencia de hormonas y los factores del huésped.

Las células de cualquier cáncer desarrollado por completo, aun las de origen monoclonal, son heterogéneas. Pueden identificarse subgrupos que tienen

diferencias en sus cariotipos, capacidad de invasión, respuesta a hormonas, capacidad para originar metástasis, ritmo de crecimiento y susceptibilidad a fármacos antineoplásicos. La adquisición progresiva de estos atributos se denomina progresión. Más aún, cada uno de esos atributos cancerosos parecen surgir en forma independiente, de modo que una clona particular de células puede adquirir un ritmo de crecimiento incrementado en tanto que otra, ganar la capacidad de invadir o dar metástasis.

Con base en este acopio independiente de atributos tumorales, algunos cánceres tienen la capacidad de invadir, pero pueden no ser capaces de dar metástasis. Por el contrario, algunos carcinomas ováricos pueden dar metástasis en toda la cavidad peritoneal, pero no pueden invadir los órganos sobre los cuales se han implantado.

3.4.3 ENCAPSULACIÓN-INVASIÓN. Las neoplasias benignas se mantienen localizadas en su lugar de origen, no tienen capacidad de infiltrar, invadir ni metastatizar a lugares distantes, como lo hacen los cánceres. Por ejemplo, dado que los fibromas y los adenomas crecen lentamente, la mayoría desarrollan una cápsula fibrosa que los rodea y separa del tejido del huésped. Es probable que esta cápsula proceda del estroma del tejido original y que se forme a medida que las células parenquimatosas se atrofian a causa de la presión ejercida por el tumor en crecimiento. El estroma tumoral también puede contribuir a su formación. Sin embargo, no todos los tumores benignos están encapsulados, no obstante, alrededor de estas lesiones se encuentra un plano de separación bien definido. Algunos tumores benignos no están encapsulados ni claramente delimitados, lo que resulta especialmente cierto en algunos tumores vasculares benignos de la dermis; aunque lo habitual es que los tumores benignos se encuentran encapsulados, la ausencia de cápsula no significa que el tumor sea maligno. Los cánceres crecen mediante infiltración, invasión, destrucción y penetración progresiva de los tejidos circundantes. No desarrollan cápsulas y no

obstante, en algunos casos un tumor maligno de crecimiento lento parece engañosamente estar encerrado por el estroma del tejido circundante.

Algunos estudios del fenómeno sugieren que hay tres pasos que participan en la invasión:

- 1) Fijación a células cancerosas
- 2) Proteólisis local
- 3) Locomoción.

Este concepto de invasión está apoyado por las observaciones de que: 1) suele haber solución de continuidad en membranas basales en la proximidad a células tumorales, 2) las células cancerosas tienen capacidad locomotora aumentada y 3) son menos cohesivas y en consecuencia pueden desprenderse por sí mismas de sus orígenes.²

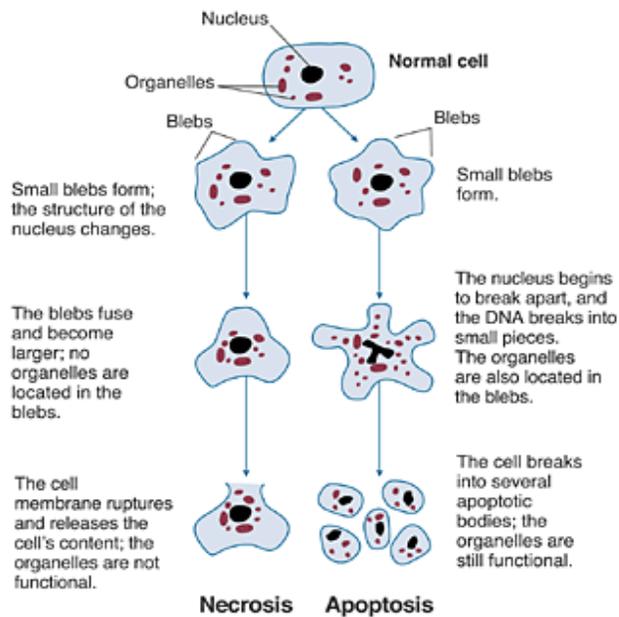
3.4.4 PÉRDIDA CELULAR. Éste es un factor decisivo en la determinación de la tasa de crecimiento de una neoplasia. Los tumores pierden células por tres mecanismos:

a) Necrosis. La necrosis de las células de un tumor depende de dos factores:

- *Intrínsecos*, tales como el número de mitosis que ha sufrido una célula desde la transformación neoplásica, la “edad de la célula” y la fase del ciclo en que se encuentra.
- *Extrínsecos*, como son el aporte deficiente de oxígeno “*Hipoxia se asocia clínicamente con metástasis en los pacientes. Estudios de microscopía han demostrado la expresión de Lysyl oxidasa (LOX) para provocar hipoxia de células tumorales en humanos. Paradójicamente, la expresión de LOX está asociada tanto con la supresión tumoral como con la progresión del tumor, y su papel en la tumorigénesis celular parece*

dependen de la ubicación, tipo de célula y transformación⁴ y nutrientes, fenómenos vasculares, traumatismos y mecanismos inmunológicos y parainmunológicos. La extensión de la necrosis en un tumor es muy variable de un caso a otro. Se considera que el 97% de las células de una neoplasia mueren espontáneamente. La producción del factor de necrosis tumoral por los tejidos donde asienta el tumor favorecen la necrosis de células neoplásicas (Fig.12).

Fig.12. Esquema para diferenciar la necrosis de la apoptosis (www.niaaa.nih.gov)



b) Apoptosis. Éste es un mecanismo activo y más eficaz de pérdida celular de los tumores. Está regulado por oncogenes, algunos de los cuales tienen gran importancia en la transformación neoplásica. Con la formación de cuerpos apoptóticos es posible que algunos tumores, puedan llegar a perder hasta un 25% de su masa. La apoptosis es tan importante que se ha tratado de establecer lo que se denomina índice mitosis-cariorrexis/ por campo de gran aumento, como índice de valoración del crecimiento tumoral (Fig. 12).

c) Metástasis. Las células tumorales en su crecimiento invaden espacios virtuales, intersticiales y vasculares, desde donde las células son arrastradas a zonas alejadas de la masa principal, En algunos tumores muy vascularizados puede llegar a exportarse hasta un 10% de la masa tumoral principal.⁵

4. METÁSTASIS

Es la capacidad de los tumores de producir implantes discontinuos en la masa tumoral principal *“La metástasis se produce a través de una serie de etapas sucesivas en las que las células tumorales primero migran desde el tumor primario, penetran en los vasos sanguíneos y, a continuación, colonizan sitios distantes. Es un proceso muy ineficiente. De hecho, muy pocas de las células tumorales que ganan acceso a la vasculatura metastásica dan lugar a focos secundarios en un órgano”*.³

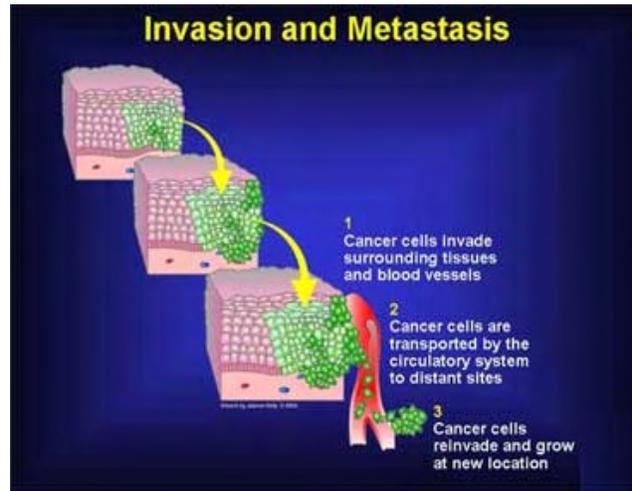
Es el signo más incontrovertible de malignidad, ya que sólo excepcional y muy limitadamente puede verse en tumores benignos, y son muy raros los tumores malignos que tienen capacidad de invadir pero no de metastatizar (Fig. 13).

En general, cuanto mayor es un tumor, mayor es la posibilidad de producir metástasis, aunque a veces se encuentran tumores de muy pequeño tamaño han dado metástasis precoces que incluso causan sintomatología clínica antes que el tumor primitivo, y visceversa, tumores muy grandes, de crecimiento lento que no han dado aún metástasis. Alrededor del 30% de las neoplasias han producido metástasis en el momento del diagnóstico.

Paget ya intuyó que el proceso de metástasis dependía de las características de las células y del órgano metastatizado, lo que llamó la teoría de la simiente y el suelo (“seed and soil”). Tres son las implicaciones de esta teoría, que con el tiempo se ha demostrado cierta:

- a) La llegada de células al torrente sanguíneo no implica obligatoriamente la aparición de metástasis.
- b) El número de células que llega al torrente sanguíneo es muy alto, si se relaciona con el número de metástasis que produce. Ello se debe a la destrucción celular y a un gran número de factores que imponen una selectividad celular.
- c) Poblaciones celulares claramente metastatizantes pueden colonizar únicamente ciertos tejidos u órganos.⁵

Fig.13. Esquema de metástasis (www.mycanceronline.com)



4.1 MECANISMOS DE INVASIÓN Y METÁSTASIS

El proceso de invasión y metástasis es un proceso activo en el que actúan múltiples mecanismos, lo que condiciona el comportamiento individualizado de cada neoplasia. Gran parte de las manifestaciones clínicas, la aplicación de métodos de diagnóstico precoz y de seguimiento y, en fin, la mortalidad de las neoplasias se deben a las variaciones absolutamente específicas de cada tumor⁵ *“La metástasis es la causa más común de muerte por cáncer. La mayoría de los pacientes con metástasis, enfermedad que transitoriamente debe responder a los tratamientos convencionales. Mayor aclaración de la relación entre la resistencia a la apoptosis de las células del cáncer metastásico y su quimioresistencia debería proporcionar pistas importantes para mejorar las terapias sistémicas”*.³

4.1.1 DESTRUCCIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR. Las células tumorales mantienen entre sí una adherencia mucho menor que las normales. Además liberan enzimas degradantes: cisteinproteinasas como la catepsina B, elastasa, heparinasa, serinproteinasas como el activador de plasminógeno y colagenasas como invadolisina, matrilisina, estromelisina y colagenasa IV. Cada una de estas

enzimas son específicas para cada componente de la matriz extracelular; así, por ejemplo, en las neoplasias tiene una importancia básica la colagenasa IV, específica para degradar la colágena de las membranas basales. La adhesión de sustancias inhibitoras tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs) disminuye experimentalmente el número de metástasis.

Virchow, en 1863, sospechó que las células tumorales tenían movimientos amebianos. Waldeyer, en 1882, asoció la motilidad de las células neoplásicas con la capacidad de invasión y metástasis. “In vitro” es fácil demostrar dos tipos de movimiento de las células neoplásicas: traslocativo y estacionario, por la emisión de proyecciones citoplasmáticas. “In vivo”, usando cinefotomicroscopía, se ha demostrado diapédesis de células tumorales en las orejas de conejos. En patología humana sería difícil de comprender la extensión e invasividad de muchos tumores si las células neoplásicas no tuvieran capacidad de traslocación. La emigración es mediada por citoquinas, como el factor de motilidad autócrina. También algunos receptores de elementos de la matriz extracelular, ciertos factores de crecimiento como el IGF y sustancias de degradación tienen efecto quimiotáctico para las células neoplásicas. Algunas células neoplásicas expresan proteínas variantes de CD44 que les confiere características semejantes a los linfocitos.

Las células neoplásicas se desprenden de la masa tumoral, degradan la matriz extracelular y membranas basales y atraviesan activamente los tejidos hasta alcanzar un vaso linfático o sanguíneo, o una cavidad serosa (Fig.14).

4.1.2 PENETRACIÓN Y DISEMINACIÓN. Las integrinas en la membrana sirven como receptores de diferentes elementos de la matriz. Así, las células se adhieren a la fibronectina y laminina de la membrana basal del vaso, a la que disuelven parcialmente con enzimas específicas y entran a la circulación sanguínea para, a cierta distancia, volver a adherirse a la pared, atravesarla otra vez, ahora en dirección opuesta y asentarse en un nuevo territorio. La capacidad de metástasis de un tumor está en relación con la cantidad de integrinas presentes en las células neoplásicas.

En los vasos sanguíneos, las células tumorales aisladas o en pequeños grupos (émbolos) pueden circular hasta lugares muy alejados. La sangre al igual que la linfa, constituye un entorno hostil, por lo que la inmensa mayoría de las células tumorales que circulan por los vasos son destruidas por células NK y por células inmunes específicas (linfocitos T DC8+) *“El mecanismo de la eficacia antitumoral de la IL-2 está estrechamente relacionada con su capacidad para ampliar y activar subconjuntos específicos de células inmunes, como las células T y células natural killer (NK). Otras citocinas, como la IL-12 e IL-18, también parecen estimular las células NK. El papel de las células NK es la supresión de metástasis de tumores, y se ha demostrado claramente, como en los ratones que son deficientes para mostrar células NK presentan una reducción de la muerte de la célula tumoral y un aumento en la incidencia de metástasis a pulmón”³*. Han de realizarse múltiples intentos para que una célula o grupo de células tenga éxito en la tarea de originar metástasis. Las células en la sangre se agrupan formando racimos de células, cuya adhesión es favorecida por las integrinas de la membrana, las plaquetas y las proteínas plasmáticas como el fibrinógeno. Las células agrupadas tienen muchas más posibilidades de sobrevivir que las aisladas; y las posibilidades son tanto mayores cuanto mayor es el tamaño del grupo. Por otra parte, cuanto mayor sea el tamaño del grupo celular, más

probabilidades tiene de detenerse a nivel de los pequeños vasos del próximo lecho capilar y por tanto, de metastatizar.

Las células tumorales se adhieren a las células endoteliales, muy ricas en moléculas de adhesión. En la salida de las células tumorales del vaso tienen especialmente importancia las moléculas de adhesión CD44+ o receptor de hialuronan o Pgp-1, que tiene una especial afinidad por el ácido hialurónico y el condroitin sulfato. Esta molécula se encuentra en muchas células, especialmente en endoteliales, neoplásicas y linfocitos T. Su presencia se relaciona más con la transmigración que con la adhesión, y explica la especial afinidad de los tumores por metastatizar en ganglios linfáticos (Fig. 14).

4.1.3 COLONIZACIÓN EN UN TEJIDO ALEJADO. Para originar un crecimiento secundario se requiere que las células tumorales se adhieran a la pared del vaso y la atraviesen. Esto puede ocurrir como células independientes o, lo que es más eficaz, en grupos. Las células tumorales se adhieren a las endoteliales, las cuales se retraen, dejando espacios en los que la membrana basal queda desnuda. Las células tumorales se cuelan por estos espacios, situándose entre el endotelio y la membrana basal y proceden a la digestión de esta membrana. Así labran sus propios túneles para salir del vaso, del mismo modo que hicieron para entrar. Una vez que han atravesado la membrana basal se multiplican. El desarrollo de este nuevo tumor exige aporte nutricional. Las células tumorales segregan factores angiogénicos que estimulan la formación de capilares, a partir de los vasos del tejido próximo *“Otra forma de obtener un microambiente favorable para las células tumorales es a través de la inducción de la angiogénesis. La falta de suministro de sangre conduce a la formación de “micrometástasis latentes”, en las que la apoptosis y la proliferación son*

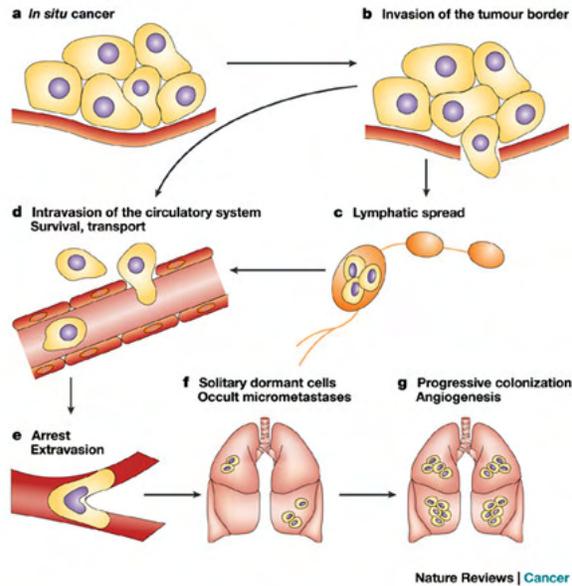
balanceados. Experimentalmente la inhibición de la angiogénesis está asociada con disminución de las metástasis debido al aumento de la apoptosis, por lo tanto, probablemente la angiogénesis permite a las células metastásicas salir de un período de letargo mediante la inhibición de apoptosis^{3b}. Estos vasos neoformados penetran en la masa tumoral, asegurando así el crecimiento de la nueva colonia neoplásica (Fig. 14).

La existencia de receptores específicos en las células endoteliales de un tejido u órgano determinado o la liberación de sustancias quimiotácticas para las células neoplásicas justificaría la predilección de algunos tumores por metastatizar en un tejido u órgano determinado, lo que se conoce con el nombre de metástasis órgano-selectiva.

La propiedad de las células neoplásicas de dar metástasis en un órgano concreto tras diferentes pasos no es una mera adaptación; lo que se consigue con los diferentes pasos es seleccionar aquella subpoblación que ya inicialmente tenía esa propiedad. Parece ser que tal propiedad reside en la membrana plasmática, probablemente en los antígenos de histocompatibilidad, moléculas de adhesión y receptores. Experimentalmente se ha conseguido abolir las propiedades de metastatización de una célula por transferencia de genes, que regulan estos antígenos y viceversa, convertir una célula no metastatizante en metastatizante.

La existencia de subpoblaciones diversas, con propiedades diferentes, es de importancia capital en la progresión de un tumor. Aunque el tumor se haya generado a partir de una sola célula transformada –teoría monoclonal-, durante su crecimiento se van produciendo cambios –mutaciones que dan origen a subpoblaciones con propiedades diferentes en cuanto a estructura, composición antigénica, propiedades metabólicas, etc., y potencia metastásica. Estos cambios tienden a que el tumor se vaya haciendo progresivamente más heterogéneo. Pero a la vez el sistema de vigilancia inmunológico, tiende a seleccionar determinadas subpoblaciones.⁵

Fig.14. Esquema de los mecanismos de invasión y metástasis (www.nature.com)



4.2 VÍAS DE METÁSTASIS

4.2.1 METÁSTASIS POR VÍA LINFÁTICA

Las células tumorales pueden penetrar en los vasos linfáticos directamente, al ser abiertos, o atravesando su pared, que en el caso de linfáticos pequeños es fácil por carecer de membrana basal. Una vez dentro, pueden crecer, formando pequeños nódulos que aparecen a modo de collar de perlas, fáciles de ver cuando ocurren en linfáticos de serosas. Cuando la red de linfáticos aparece ocupada por un tumor, hablamos de linfangitis o linfangiosis carcinomatosa.

Lo más frecuente es que las células tumorales emigren hasta los ganglios linfáticos regionales, donde originan las primeras metástasis. Como la linfa de los vasos aferentes desagua en el seno subcapsular, es en éste donde primero suelen observarse grupos de células tumorales, y en relación con él donde se

establecen primeramente los crecimientos metastásicos. Desde los ganglios regionales de las células tumorales pueden extenderse a la siguiente cadena ganglionar y al conducto torácico, desde donde alcanzan la circulación sanguínea y pasan al pulmón.

La vía linfática es seguida principalmente por los carcinomas. El carcinoma de mama produce siembras habitualmente en los ganglios de la axila, el carcinoma de estómago en los ganglios perigástricos, el del cuello uterino en los ganglios del parametrio e ilíacos y el de pulmón en los ganglios hiliares y mediastínicos. Constituyen una excepción relativa los carcinomas de riñón, hígado y folicular de tiroides, que suelen seguir la vía sanguínea. En cambio, el carcinoma papilar de tiroides sigue normalmente la vía linfática, sembrándose en los ganglios del cuello, primero en los pre y paratraqueales, luego en los submandibulares y laterocervicales. También siguen la vía linfática los melanomas y linfomas, especialmente el linfoma de Hodking, con una progresión de cadena en cadena. Otros sarcomas rara vez metastatizan por vía linfática. En ocasiones se producen metástasis retrógradas, fáciles de explicar ante la obliteración de una cadena ganglionar.

A partir de la metástasis ganglionar, algunas células pueden alcanzar la sangre sea por progresión, por las cadenas linfáticas hasta llegar al conducto torácico, o por invasión directa de las vénulas en el interior del ganglio.

A veces se producen metástasis ganglionares a distancia del tumor principal; son las llamadas "skip" metástasis. Pueden deberse a que el órgano neoplásico emigró durante la época embrionaria y mantiene conexiones linfáticas con su primitiva localización; así ocurre con el carcinoma de testículo, que suele metastatizar a ganglios periaórticos.

4.2.2 METÁSTASIS POR VÍA SANGUÍNEA

Las células tumorales pueden alcanzar la vía sanguínea de varios modos. El más común es el de la invasión de capilares y vénulas intratumorales. Siguen esta vía fundamentalmente los sarcomas, que suelen producir nódulos metastásicos múltiples en los pulmones. También le siguen algunos carcinomas, sobre todo el del hígado, riñón y folicular de tiroides. En los linfomas no hodkinianos se produce también una diseminación sanguínea relativamente precoz, siguiendo las células tumorales la tendencia de los linfocitos normales a circular por la sangre. El melanoma, especialmente el ocular, además de la vía linfática, puede seguir la sanguínea. Los carcinomas de órganos tributarios de la porta, aunque tengan tendencia a dar metástasis en los ganglios regionales, también siguen con cierta frecuencia la vía sanguínea, sembrándose en el hígado.

Una vez en la sangre, las células tumorales o los émbolos tumorales terminan deteniéndose generalmente en el lecho capilar próximo. De este modo, aquellos tumores cuyas células alcanzan venas sistémicas se siembran en el pulmón. Los tumores del territorio de la porta dan metástasis en el hígado. Los tumores del pulmón que alcanzan las venas pulmonares dan metástasis en cualquier órgano, sobre todo en cerebro, riñón, suprarrenales y hueso. No obstante, no es ésta una regla fija.

En órganos en los que el drenaje venoso se hace a dos territorios diferentes, la localización precisa de los tumores primarios es esencial a la hora de esperar el lugar de la metástasis por vía sanguínea. Así, el tumor de parte distal de recto tiende a dar metástasis por la vena cava, en lugar de hacerlo por la porta, vía por donde se extienden los tumores del resto del intestino.

Los órganos que con más frecuencia se afectan por metástasis sanguíneas son el hígado, los pulmones y los huesos. Es fácil comprender que así sea dado el gran volumen de sangre que pasa por ellos. El hígado es el más afectado, debido tanto a la gran cantidad de sangre que recibe como a que constituye el territorio

capilar tributario de órganos como el estómago e intestino, en los que se dan carcinomas con alta frecuencia.

Por vía sanguínea también pueden darse metástasis retrógradas. Por este mecanismo se producen en ocasiones metástasis de carcinoma de próstata en vértebras lumbares, o de pulmón en vértebras torácicas. Lo hacen siguiendo el plexo venoso vertebral, y se ven facilitadas por el aumento de presión en la cavidad abdominal en casos de estreñimiento, o en la cavidad torácica en golpes de tos.

Es importante el hecho de que los émbolos tumorales pueden permanecer en la luz de los vasos sanguíneos durante largo tiempo, sin ser destruidos no originar crecimientos secundarios. Esto explica la aparición de metástasis al cabo de varios años (hasta 10 ó 20), después de extirpado el tumor primario.

Las metástasis por vía sanguínea aparecen como nódulos redondeados, bien delimitados, por lo regular múltiples, aunque también pueden ser nódulos únicos. Cuando se presentan en la superficie de un órgano, por ejemplo el hígado, suelen tener una umbilicación central, en relación con la retracción cicatricial que tienen lugar en el centro del nódulo. Histológicamente las metástasis suelen reproducir la estructura del tumor primario.

4.2.3 METÁSTASIS POR VÍA SEROSA

Los tumores de los órganos torácicos y abdominales alcanzan con frecuencia las superficies serosas y se extienden por ellas, originando el cuadro de la carcinomatosis peritoneal o pleural. En estas cavidades celómicas suelen formarse derrames con frecuencia hemorrágicos que contienen agregados de células tumorales o células sueltas. La extracción de líquido por punción permite el diagnóstico citológico del tumor. Este tipo de metástasis es muy frecuente en el carcinoma de ovario.

A partir de las células que crecen en este medio líquido se desarrollan múltiples implantes en la propia serosa, que se presentan como pequeños nodulitos, Estos crecimientos pueden darse en cualquier parte de la serosa, pero muy especialmente en partes declives; por ejemplo, en el caso del peritoneo se depositan con frecuencia en el fondo de saco de Douglas o en la plica vesicouterina. Los ovarios son asiento también con frecuencia de siembras que se hacen a través de la cavidad peritoneal; estas metástasis suelen ser bilaterales, como ocurre con frecuencia con el carcinoma de estómago. El tumor ovárico puede ser un adenocarcinoma con estructura glandular, pero muchas veces se trata de un carcinoma de células en “anillo de sello” que crece de manera difusa, estimulando el estroma ovárico que se hiperplasia a la par, ofreciendo la imagen de un tumor sólido, al que se le conoce con el nombre de *tumor de Krukemberg*.

Cuando el tumor que se siembra en el peritoneo tiene capacidad de fabricar moco, como ocurre con algunos carcinomas de apéndice, ovario o páncreas, se origina una siembra peritoneal generalizada que se denomina *seudomixoma peritoneal*.

En la cavidad pleural las siembras metastásicas se pueden dar en cualquier parte, pero tienen predilección por los recesos costodiafragmáticos y por los canales paravertebrales.⁵

5. TEORÍA DE LA METÁSTASIS: INHIBICIÓN DE LA APOPTOSIS

5.1 PÉRDIDA DE LA APOPTOSIS ¿ES ESENCIAL PARA LA METÁSTASIS?

Apoptosis, la forma más común de programación de muerte celular en los vertebrados, ha sido ampliamente estudiada más en los últimos 20 años y actualidad, establece que la muerte celular por apoptosis es generalmente cometida por la activación específica de la familia de las cisteína proteasas llamadas caspasas. Las caspasas se pueden dividir en caspasas iniciadoras y caspasas efectoras. Se piensa que la activación de las caspasas iniciadoras son un elemento clave para el paso a la muerte celular. Dos principales vías han sido descritas hasta el momento: la vía extrínseca, también llamada la vía del receptor de la muerte, y la vía intrínseca o mitocondrial mediada.

La vía intrínseca de muerte integra muchos estímulos incluyendo estrés genotóxico, y se asocia con la liberación de muchas proteínas de la mitocondria, en particular el citocromo C. Una vez liberado, el citocromo C estimula la formación de la activación de caspasas, otro complejo, denominado apoptosoma, que incluye y activa a la caspasa-9 iniciadora.

En determinadas condiciones, la activación de caspasa-8 a través de la vía extrínseca, no es suficiente para desencadenar eficientemente la activación de caspasas efectoras, pero una pequeña cantidad de activos caspasa-8 es capaz de romper el BH3-sólo proteína BID (BH3 interacción agonista de la muerte de dominio), que activa la vía dependiente de la mitocondria.

De un vistazo

- La metástasis se produce a través de una serie de etapas sucesivas en las que las células tumorales primero migran desde el tumor primario, penetran en los vasos sanguíneos y, a continuación, colonizan sitios distantes. Es un proceso muy ineficiente. De hecho, muy pocas de las

células tumorales que ganan acceso a la vasculatura metastásica dan lugar a focos secundarios en un órgano.

- Los datos recientes indican que los mecanismos que controlan la metástasis puede ser regulado independientemente de un tumor primario de desarrollo.
- In vitro e in vivo, el potencial metastásico de los tumores se asocia con un aumento en la resistencia a la apoptosis. Además, la experimentación o la modulación de la apoptosis, factores anti-apoptóticos influye en la eficiencia metastásica.
- Anoikis y amorphosis son importantes obstáculos a la metástasis. Anoikis es la muerte celular inducida por la alteración de las células de embargo y las interacciones célula-matriz, mientras que amorphosis es la muerte de las células estimuladas por la pérdida de la arquitectura del citoesqueleto.
- Principios de supervivencia de las células tumorales después de apego a la secundaria y el sitio de desarrollo de micrometástasis son pasos cruciales del proceso metastásico.
- La metástasis es la causa más común de muerte por cáncer. La mayoría de los pacientes con metástasis, enfermedad que transitoriamente debe responder a los tratamientos convencionales. Mayor aclaración de la relación entre la resistencia a la apoptosis de las células del cáncer metastásico y su quimioresistencia debería proporcionar pistas importantes para mejorar las terapias sistémicas.

Muchos informes han demostrado que la resistencia a la apoptosis es una de las ventajas selectivas que una célula tiene que adquirir para formar un tumor. Dos observaciones indican que la inhibición de la apoptosis está intrínsecamente asociada con metástasis. En primer lugar, en la configuración experimental, sólo ~ 0,01% de las células del cáncer metastásico clonal inyectadas en la circulación son capaces de generar metástasis. En segundo lugar, los datos de cáncer de la genética clásica, o pantallas de microscopía utilizada en tumores metastásicos

humanos indican que la progresión del tumor se correlaciona con la pérdida de función de genes pro-apoptóticos como BAX, TP53 y la muerte asociada a la proteína quinasa (DAPK), o la ganancia de función de genes anti-apoptóticos, incluyendo BCL2, factor nuclear κ B (NF κ B). Con lo anterior surge la hipótesis de que la inducción de la apoptosis es un sistema de salvaguardias para evitar la metástasis.

Lewis y sus colegas demostraron recientemente que la ausencia de p53 funcional induce a la metástasis pulmonar sin aumentar la incidencia de los tumores principales. A lo largo de la misma línea, la expresión forzada de DAPK, un mediador positivo de la apoptosis que es con frecuencia un regulador bajo invasivo en carcinomas de humanos, suprime el comportamiento celular del cáncer metastásico. Por último, la expresión obligada de periostin, una proteína que es sobreexpresión en más del 80% de los cánceres de colon y que está altamente expresada en la mayoría de los tumores metastásicos, promueve crecimiento de las células metastásicas en el hígado, a través de la mejora de la supervivencia celular por la modulación de la α v β 3-integrina pathway23-AKT.

5.2 APOPTOSIS, COMO UN OBSTÁCULO A MÚLTIPLES METÀSTASIS.

Supresión de la apoptosis tiene un papel crucial durante el proceso metastático. La formación de una metástasis es el resultado final de una sucesión de múltiples y complejas medidas conducentes a la derivación de células malignas en un nuevo órgano del medio ambiente. Durante todo el proceso, las células del cáncer tienen que superar muchos tipos de estrés, tales como hemodinámica celular, pérdida de adherencia, el agotamiento de los nutrientes o la hipoxia, la totalidad de lo que podría inducir la muerte celular. Sin embargo, en general, el uso de modelos experimentales, ha llevado a la teoría de que la apoptosis es un factor determinante en la eficiencia de la modulación de las metástasis.

5.3 APOPTOSIS Y LOS PRIMEROS PASOS DE LA METÁSTASIS

En los carcinomas, los pasos iniciales de la difusión metastásica se cree que incluyen el desprendimiento del epitelio de células de la matriz extracelular (ECM) y el trastorno del esqueleto de actina, lo que lleva a las células a la muerte. La inhibición de la apoptosis puede estar mediada por la integrina activada en la vía de señalización, que modula la actividad de los genes reguladores de apoptosis, como los miembros de la familia BCL-2 o caspasas. Después del desprendimiento, miembros de la familia de pro-apoptóticos BCL-2, tales como BIM (BCL-2 mediador de la interacción-muerte celular) y BMF (BCL-2 factor de la modificación), se liberan del citoesqueleto y la activación mitocondrial mediando la apoptosis.

La capacidad de sobrevivir en ausencia de componentes de la matriz normal representa una propiedad fundamental de metástasis. Las proteínas implicadas en la señalización mediada por la integrina, como la quinasa de adhesión focal (FAK), están involucrados en las metástasis.

Las proteínas implicadas en la señalización mediada por la integrina, como la quinasa de adhesión focal (FAK), están involucrados en las metástasis. La activación de FAK experimental es suficiente para supervivencia de las células epiteliales en la ausencia de contacto con el ECM. Curiosamente, FAK ha demostrado ser sobreexpresión metastático de cáncer de mama y colon en humanos.

Se ha demostrado que las proteínas apoptóticas y antiapoptóticas influyen tanto en anoikis, amorphosis y metástasis. La sobreexpresión de BCL-2 aumenta la capacidad de metástasis mamaria mediante la inhibición de las células epiteliales sin afectar el crecimiento del tumor primario, la motilidad celular.

La sobreexpresión de BCL-XL se correlaciona con una mayor afectación ganglionar y un cáncer más agresivo en pacientes con tumor de mama. Además, similar a BCL2, BCL-XL aumenta la formación a distancia, sin afectar la formación de metástasis del tumor primario.

Por último, se ha demostrado recientemente que la sobreexpresión de un inhibidor de la apoptosis XIAP de proteínas contribuye a la resistencia en anoikis carcinoma de próstata metastásico humano.

La eficacia de la inhibición de la metástasis, es decir, inducción de la apoptosis en las primeras fases de la entrada en la circulación y la extravasación, es probablemente un importante mecanismo de regulación, que contrarresta el desarrollo de metástasis. La muerte celular puede ocurrir como resultado de dos efectos principales: la destrucción celular por el estrés y la mecánica de la muerte celular mediada por el sistema inmune. Inmunovigilancia se asocia a menudo con fases avanzadas de la tumorigénesis como la metástasis, la invasión de las células tumorales a los tejidos circundantes y penetrantes, así como al sistema linfático, los vasos sanguíneos deben ser reconocidos y eliminados por el sistema inmune.

El mecanismo de la eficacia antitumoral de la IL-2 está estrechamente relacionada con su capacidad para ampliar y activar subconjuntos específicos de células inmunes, como las células T y células natural killer (NK). Otras citocinas, como la IL-12 e IL-18, también parecen estimular las células NK. El papel de las células NK es la supresión de metástasis de tumores, y se ha demostrado claramente, como en los ratones que son deficientes para mostrar células NK presentan una reducción de la muerte de la célula tumoral y un aumento en la incidencia de metástasis a pulmón.

Por otra parte, los órganos con redes capilares amplias, tales como los huesos, los pulmones o el hígado, son comunes objetivos metastásicos, posiblemente sobre la base de que constituyen lugares donde la restricción mecánica de

cáncer en células de vasos de diámetro pequeño puede causar tumores de células de detención.

Otro aspecto importante es el sensor de estrés tumoral p53 supresor. Lowe y sus colegas han demostrado recientemente en ratones que la apoptosis es el único efector de programa p53 que está seleccionado en contra de formación tumoral. En particular, la inactivación de p53, que se observa en la mayoría de los cánceres humanos, acompaña a la resistencia in vivo de la apoptosis, y esta inactivación se ha demostrado que promueve la metástasis en varios sistemas experimentales. Gudkov y sus colegas demostraron que la derogación de la expresión de p53 facilita la apoptosis mediada por metástasis experimentales mediante la promoción de la supervivencia de las células tumorales en la circulación.

5.3.1 SUPERVIVENCIA DEL SEGUNDO SITIO

Otra forma de obtener un microambiente favorable para las células tumorales es a través de la inducción de la angiogénesis (Fig. 4). La falta de suministro de sangre conduce a la formación de "micrometástasis latentes", en las que la apoptosis y la proliferación son balanceados. Experimentalmente la inhibición de la angiogénesis está asociada con disminución de las metástasis debido al aumento de la apoptosis, por lo tanto, probablemente la angiogénesis permite a las células metastásicas salir de un período de letargo mediante la inhibición de apoptosis.

5.3.2 EL CONCEPTO Y LA DEPENDENCIA DEL RECEPTOR DE LA METÁSTASIS.

El prototipo de la dependencia de los receptores son los netrin-1, suprimen los receptores en el cáncer colorrectal (DCC) y UNC5 homólogo (UNC5H). Curiosamente, netrin-1 es expresada en común de los sitios de tumores primarios, tales como colorrectal y tejido mamario, pero no es detectado en la sangre. Sin embargo, es comúnmente detectado en los sitios de metástasis, como hígado, hueso y pulmón. Una hipótesis podría ser que el netrin-1 depende de los receptores regulados por metástasis después de la inducción de muerte celular.

También es intrigante para correlacionar el papel de p53 en la regulación de metástasis y el hecho de UNC5H2 que es un objetivo directo transcripcional de p53 que media la inducción de muerte celular. Aunque es, en esta etapa, justo decir que la implicación de netrin-1 y su dependencia de los receptores en el control de la metástasis sigue siendo lo que se muestra, datos recientes han reforzado la hipótesis de que la dependencia de los receptores funcionan como inhibidores de la metástasis.

Cheresh y sus colegas demostraron que la presencia de caspasa-8 es necesaria para limitar la invasión metastásica de células de neuroblastoma humano induciendo IMD, tanto en modelos de ratón y de pollo. Del mismo modo, han demostrado que la inhibición de la integrina $\alpha3\beta1$ y la dependencia del receptor confieren una ventaja selectiva para el desarrollo de metástasis similar a la inactivación de caspasa-8, a fin de demostrar que la dependencia de los receptores son supresores de metástasis.

5.3.3 APOPTOSIS Y METÁSTASIS: NUEVAS PISTAS

Esta revisión apoya la opinión de que la apoptosis es un mecanismo de regulación de metástasis. Curiosamente, muchas proteínas implicadas en el proceso metastásico también tienen un papel en la regulación de la muerte celular. Metaloproteinasas (MMPs) como MMP15, MMP2 y MMP3 por ejemplo, se ha demostrado que tienen un papel clave en la metástasis a través de su participación en el proceso de invasión y angiogénesis. Sin embargo, recientes evidencias indican que MMPs también están involucrados en la regulación de la apoptosis.

Twist-1 ha demostrado funcionar como un oncogén en muchos tipos de cáncer humano, incluyendo una variedad de carcinomas, neuroblastomas, melanomas y sarcomas. Acumulando pruebas in vitro e in vivo de experimentación han demostrado que Twist-1 es un importante regulador negativo de la apoptosis en la embriogénesis y progresión del tumor. Twist-1 podría representar un interesante vínculo entre la supervivencia celular, la diferenciación y la metástasis.

5.3.4 LOS ESTUDIOS FUTUROS

Aunque los mecanismos precisos aún se desconocen, nuevos datos muestran que la resistencia a la apoptosis es un aspecto importante de la tumorigénesis y metástasis.

El vínculo entre la metástasis y la resistencia a la apoptosis podría tener importantes implicaciones clínicas. Primero, la intrínseca capacidad de supervivencia de las células cancerosas, probablemente determinar el órgano específico de presentación de las metástasis.

De hecho, uno de los motores de la metástasis puede ser la selección, o la evolución de las células, con las mejores condiciones de supervivencia en cada microambiente.

En segundo lugar, ya que la mayoría de los medicamentos quimioterápicos convencionales funcionan en la inducción de la apoptosis de las células

cancerosas y metastásicas se puede esperar muestren el aumento de quimiorresistencia.

Por el contrario, la relación entre la metástasis y la quimiorresistencia podría también indicar que las células cancerosas adquirieron resistencia a la apoptosis en respuesta a la quimioterapia, esto, podría favorecer el proceso metastásico.

Aunque esta hipótesis todavía no es posible que indique claramente una necesidad de identificar más de los factores moleculares implicados en la supervivencia de las células de cáncer metastásico, con el fin de diseño orientado molecularmente a tratamientos antimetastáticos.

6. CONCLUSIONES

Se considera que la llegada de células neoplásicas al torrente sanguíneo no implica obligatoriamente la aparición de metástasis, esto se da por el estrés al que son sometidas como lo son la hemodinámica celular, pérdida de adherencia, agotamiento de los nutrientes o la hipoxia, esto es la totalidad de lo que podría inducir a la muerte celular.

Pero, cuando algunas células neoplásicas no mueren debido a que logran atravesar los filtros que ocasionan su muerte, pudiera ser porque el nivel de proteínas anti-apoptóticas (familia de BCL-2) aumenta y el nivel de proteínas pro-apoptóticas disminuye (caspasas 8 y 9).

Se considera también que la apoptosis en un sistema de salvaguardia para evitar que las células neoplásicas produzcan metástasis, es decir, la diana terapéutica podría encontrarse, según autores, en promover la disminución de las proteínas anti-apoptóticas o incluso provocar su destrucción; aunque el aumento de proteínas pro-apoptóticas pudiera ayudar en esta teoría.

En este trabajo también se hace referencia a que el número de células que llega al torrente sanguíneo es muy alto en comparación con el número de metástasis que producen, esto debido a la existencia del sistema de inmunovigilancia que incluye a los linfocitos T y las células Natural Killer, entre otras, así como a un gran número de factores que imponen una selectividad celular.

Cabe mencionar también que cuando las células neoplásicas se encuentran aisladas son más propensas a ser destruidas por el sistema inmune, de lo contrario, cuando se encuentran agrupadas son más resistentes a las células inmunológicas, aparte provocan émbolos que dan como resultado la ruptura del endotelio vascular y/o linfático, por lo tanto logran colonizar en otro tejido u

órgano; pero, las poblaciones claramente metastatizantes pueden colonizar únicamente ciertos tejidos u órganos (teoría órgano-selectiva).

Aparte de lo anterior escrito, se hace mención en el artículo revisado, sobre la importancia del proceso de angiogénesis para la subsistencia y reproducción de las células neoplásicas, por lo tanto la angiogénesis puede ser forzosa para que se de la metástasis y por consiguiente, la inhibición de la angiogénesis provocaría apoptosis de células neoplásicas que ya estuvieran instaladas en algún tejido u órgano.

Por último, la quimiorresistencia es otro punto de suma importancia, pues la mayoría de los medicamentos quimioterápicos se encargan de que las células neoplásicas sufran apoptosis y la inhibición de la apoptosis generaría la inutilidad de administrar dichos medicamentos.

7. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- ROBBINS, Stanley L. y cols. *Patología humana*, 6ª edic. México, 1999, Mc Graw-Hill Interamericana.
- 2.- ROBBINS, Stanley L. y cols. *Patología humana*, 7ª edic. Madrid, España; 2004, Elsevier, Pp. 26-28 y 166-173.
- 3.- MEHLEN, Patrick y Alain PUISIEUX, *Metastasis: a question of life or death*, Nature Publishing Group, vol. 6, junio 2006, Pp. 449-458.
- 4.- ERLER, Janine T. y cols. *Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis*, Nature Publishing Group, vol. 440, abril 2006, Pp. 1222-1226.
- 5.- PARDO, Mindan F.J. *Anatomía Patológica*. España, 1997, Mosby, Pp.350-358.
- 6.- PAWELEK, John M. y Ashok K. CHAKRABORTY, *Fusion of tumor cells with bone marrow- derived cells: a unifying explanation for metastasis*, Nature Publishing Group, vol. 8, mayo 2008, Pp. 377-386.
- 7.- KANOUB, Antoine E. y cols. *Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis*, Nature Publishing Group, vol. 449, octubre 2007, Pp. 557-565.
- 8.-CAO, Yihai, *Emerging mechanisms of tumour lymphangiogenesis and lymphatic metastasis*, Nature Publishing Group, vol. 5, septiembre 2005, Pp. 735-743.
- 9.- Don X. Nguyen y Joan Massagué, *Genetic determinants of cáncer metástasis*, Nature Publishing Group, vol.8, mayo 2007, Pp. 341-352.

8. GLOSARIO

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

TP53: Proteína Supresora de Tumores

H: Hematosilina

E: Eosina

FNTR: Receptor del Factor de Necrosis Tumoral

FAS: Molécula de Superficie

ATP: Adenosin Trifosfato

Apaf-1: Factor Activador de la Proteasa Proapoptósica

Ca: Calcio

Mg: Magnesio

LOX: Lysyl Oxidasa

TIMPs: Sustancias Inhibidoras Tisulares de las Metaloproteinasas

IGF: Inmunoglobulina F

NK: célula Natural Killer

IL: Interleucina

Pgp-1: Receptor de hiluronan

DAPK: Muerte Asociada a la Proteína Quinasa

NFκB: Factor Nuclear

ECM: Células de la Matriz Extracelular

BIM: BCL-2 Mediador de la Interacción-Muerte Celular

BMF: BCL-2 Factor de la Modificación

FAK: Quinasa de Adhesión Focal