

## FORMACIÓN MÉDICA CONTINUADA

### El proceso metastásico. II: diseminación tumoral directa, linfática y hemática (1.ª parte)\*

**Resumen.**—Una vez que el tumor primitivo ha invadido la matriz extracelular local, las células de las neoplasias malignas con capacidad metastizante pueden emigrar a lugares distantes para establecer focos secundarios siguiendo diferentes vías y ayudándose por diferentes factores.

La diseminación directa es aquella que sigue los planos de menor resistencia tisular como espacios perineurales y perivasculares, siendo tipos particulares de ella las metástasis umbilicales, la enfermedad de Paget mamaria y extramamaria, la siembra en cavidades serosas y la implantación por maniobras quirúrgicas.

La diseminación linfática está favorecida por la linfogénesis tumoral. Una vez alcanzados los ganglios linfáticos regionales, las células tumorales pueden progresar siguiendo la vía linfática eferente o la retrógrada, invadiendo la cápsula ganglionar, o pasando al sistema hemático a través de las vénulas del propio ganglio.

La diseminación hemática es la más importante en la mayoría de los tumores malignos. Influyen en su producción la estructura de la pared de los distintos tipos de capilares preexistentes y neoformados. Son factores favorecedores la necrosis tumoral, la presión tisular, el gradiente de presión, la disminución del contenido de fibronectina y la respuesta inflamatoria. En la supervivencia de las células tumorales en el torrente circulatorio influyen tanto los factores mecánicos como la respuesta inmunológica; su agrupación en émbolos las protege de ambos fenómenos.

Finalmente, la parada en el órgano diana está influenciada por una serie de factores como su grado y tipo de vascularización y la respuesta inflamatoria. Diversas teorías intentan explicar la órgano-especificidad de las metástasis.

**Palabras clave:** Metástasis. Proceso metastásico. Diseminación Tumoral.

CONCEPCIÓN ROMÁN CURTO  
MIGUEL ARMIJO MORENO<sup>1</sup>  
Cátedra de Dermatología Médico-Quirúrgica y  
Venereología. Facultad de Medicina.  
Universidad de Salamanca. Salamanca.  
<sup>1</sup>Sección de Dermatología,  
Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila.

Correspondencia:

Dra. CONCEPCIÓN ROMÁN CURTO. Álava, 1.  
37001 Salamanca.

Aceptado el 17 de junio de 1997.

\*Esta revisión es una parte de la introducción de la Tesis Doctoral Tumores cutáneos metastásicos. Estudio clínico, histológico y ultraestructural que obtuvo el premio SmithKline Beecham 1997 a la mejor Tesis Doctoral.

#### DISEMINACIÓN TUMORAL

En las neoplasias con capacidad metastásica, una vez que el tumor primitivo ha invadido las matrices extracelulares locales, sus células tumorales podrán migrar a lugares distantes del organismo, para establecer focos secundarios, siguiendo diferentes vías y

ayudándose de diversos factores que expondremos a continuación.

#### Diseminación directa

Aunque incluida en prácticamente todas las clasificaciones y aceptada por la mayoría de los autores, la

diseminación directa es la vía más discutida en cuanto a representar un auténtico camino de diseminación metastásica, al existir una solución de continuidad, en ocasiones, entre el foco primario y el secundario. Está considerada además como una vía de propagación tumoral menos importante que la linfática y/o hematológica.

Siguiendo los planos de menor resistencia tisular, a través de espacios perineurales o perivascuales, entre fascias, restos de conductos fetales o incluso conductos naturales, sin necesidad de mantener solución de continuidad con el foco primario sino mediante verdaderos émbolos, las células tumorales pueden migrar a lugares distantes del organismo estableciendo focos secundarios en estos últimos sin acceder a las vías linfática o hematológica.

De esta forma se explican muchas de las metástasis regionales de carcinomas y adenocarcinomas mamarios, rectales, nasales y paranasales, así como las metástasis de algunos melanomas y de muchos de los excepcionales carcinomas basocelulares, en los que la afectación de ganglios linfáticos sucede en etapas muy tardías de la enfermedad. Ello podría explicar además en gran parte del fracaso de la cirugía convencional y de la de Mohs, pues aunque los márgenes de la pieza de extirpación quirúrgica estén libre de tumor, émbolos tumorales pueden hallarse ya alojados en el espacio intersticial (1).

### ***Tipos o modalidades especiales***

Dos tipos muy especiales de metástasis cutáneas que siguen esta vía de diseminación, están constituidos por las metástasis umbilicales y la enfermedad de Paget mamaria y extramamaria. En el caso de las primeras, también conocidas como «nódulo de la hermana María José», tumores genitourinarios (especialmente ováricos) o neoplasias digestivas (predominantemente gástricas) llegan a la piel del ombligo a través de la chorda venae umbilicalis; en la enfermedad de Paget mamaria y extramamaria las células tumorales metastatizan en la epidermis (2, 3) a través de los conductos naturales como los galactóforos en el primer tipo.

### ***Implantación tumoral por siembra***

Aunque algunos autores lo han considerado como una forma de diseminación con individualidad propia (2), para la mayoría de ellos la implantación tumoral por siembra, en sus dos formas yatrógena y espontánea, constituye un tipo más dentro del proceso de diseminación directa.

*Implantación espontánea:* Se observa en los tumores que crecen y/o penetran en cavidades corporales. De

esta manera los tumores pulmonares o mediastínicos que penetran en la cavidad pleural a través del mesotelio (estructura que parece resultar especialmente susceptible a la penetración, fijación y multiplicación de las células neoplásicas) formando focos secundarios, pueden liberar células al líquido pleural y ocasionar metástasis parietales o viscerales (4).

Lo mismo sucede en la cavidad peritoneal a partir de tumores sobre todo de tipo mucinoso, como carcinomas ováricos, gástricos, pancreáticos y de vesícula, cuyas células liberadas a dicha cavidad crecen cubriendo la superficie peritoneal de los órganos abdominales, siendo no obstante rara su penetración en el parénquima de dichos órganos, lo que presupondría que la capacidad invasora de las células tumorales difiere de su capacidad de adhesión (5). Este tipo de diseminación tumoral constituye uno de los factores responsables de la ascitis neoplásica.

De esta forma se diseminan también los tumores primitivos del sistema nervioso central que raramente metastatizan fuera de éste a pesar de su gran potencial invasivo. Así, tumores como meduloblastomas y ependimomas, tras invadir los ventrículos cerebrales, se diseminan a través del líquido cefalorraquídeo hasta las leptomeninges de la médula espinal donde, tras adherirse, proliferan formando focos metastásicos (4, 5).

*Implantación yatrógena:* La diseminación tumoral yatrógena puede efectuarse por dos vías: hematológica (de la que nos ocuparemos ulteriormente) y directa, realizándose esta última mediante un mecanismo de implantación.

Esta rara forma de diseminación tumoral suele producirse bien mediante contacto directo de la superficie sana con la tumoral, dando lugar a las llamadas «metástasis en beso», como sucede en labios, escroto y mamas, o durante maniobras de tipo quirúrgico, constituyendo ejemplos clásicos las metástasis aparecidas en los trayectos y orificios de drenaje efectuados tras la resección de tumores, localizados sobre todo en la cavidad abdominal; las situadas en el trayecto de una punción, tras efectuar punción aspiración de un tumor; o las localizadas sobre cicatrices quirúrgicas cutáneas producidas al efectuar la resección de tumores de origen interno, entre otros (6).

Desde finales del siglo XIX, en que se describieron los primeros casos, hasta mediada la década de los años sesenta, se admitió que este tipo de diseminación tumoral era producido por un mecanismo de implantación directa. Ello venía apoyado por hechos como el de la demostración de células tumorales en los guantes de los cirujanos o en los líquidos de lavado de las intervenciones quirúrgicas. Fueron Alexander y Alte-

meier (7) quienes surgieron que las metástasis en heridas quirúrgicas podían producirse por diseminación hematológica, más que por un mecanismo de implantación directa, al demostrar mediante estudios experimentales en animales, a los que se les habían producido diferentes tipos de traumatismos en distintos tejidos u órganos y cuya única fuente de células tumorales había consistido en una inoculación directa de éstas en aorta, un llamativo aumento de susceptibilidad de los tejidos dañados, con respecto a los sanos, para desarrollar metástasis. El fenómeno de «oncotaxis inflamatoria» (8), que desarrollaremos con posterioridad, podría explicar al menos en parte estos hechos.

Si bien no se puede negar la existencia de una implantación yatrógena directa, este mecanismo de diseminación parece ser mucho menos frecuente de lo que en tiempos se supuso.

### **Diseminación linfática**

Desde un plano estrictamente teórico consistiría en la invasión de los capilares linfáticos por las células tumorales y sus propagación al resto del organismo a través de dicho sistema. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que en el momento actual se considera arbitraria la división entre diseminación linfática y hematológica (5), debido a las diferentes conexiones existentes entre ambos sistemas y a la comprobación experimental de que las células tumorales pueden pasar de uno a otro (9). No obstante se tienden a exponer de forma separada para facilitar su comprensión.

### **Estructura de los capilares linfáticos**

Antes de centrarnos en el mecanismo de penetración de las células tumorales en el torrente linfático conviene recordar que los capilares linfáticos, desde el punto de vista histológico, tienen una estructura muy similar a la de los capilares sanguíneos continuos simples, diferenciándose de ellos por presentar una luz más amplia e irregular, poseer una lámina basal discontinua y hallarse unidas las células endoteliales por «sistemas de unión» que se abren con facilidad. Además, la pared está rodeada por fibras colágenas que parecen unirse a la periferia de las células endoteliales por «filamentos de ligadura», lo que asegura una conexión estrecha entre el capilar linfático y el tejido conectivo que lo rodea.

### **Factores condicionantes de la vía de diseminación.**

El tipo histológico parece ser uno de los factores determinantes de la vía de diseminación tumoral. Así, mientras los carcinomas espinocelulares de piel, esófago, ano, cuello de útero, vulva y región cervico-ce-

fálica, tienden a diseminarse casi exclusivamente por vía linfática, la mayor parte de los adenomas y carcinomas indiferenciados presentan un patrón de diseminación mixto linfático-venoso, mostrando los tumores de estirpe mesenquimatosa una difusión casi exclusivamente hemática (4).

La localización de la neoplasia parece condicionar también la vía de diseminación, de forma que en la cavidad oral es más frecuente la diseminación a los ganglios linfáticos regionales en los tumores localizados en la base de la lengua que en los ubicados en la porción móvil del órgano o en el suelo de la boca, por ejemplo (4).

### **Mecanismo de penetración**

Partiendo de la base de que el estroma intersticial comunica libremente con el sistema linfático y de que los leucocitos, por un mecanismo de diapédesis, atraviesan las hendiduras existentes en las paredes de los capilares linfáticos, se supuso durante tiempo que las células tumorales penetraban preferentemente en dicho sistema de forma similar (1), es decir, invadiendo las células situadas en la periferia tumoral directamente los linfáticos y colonizando a través de los linfáticos aferentes el seno marginal del ganglio.

Aunque no podía descartarse que en algunos casos el acceso al sistema linfático tuviera lugar así, no obstante ello no parecía justificar la gran frecuencia con que los carcinomas metastizaban por dicha vía, existiendo la impresión expresada por algunos investigadores de que podría existir una auténtica «linfogénesis tumoral», de forma similar a la ya bien conocida angiogénesis tumoral, que comentaremos más adelante.

La existencia de dicha linfogénesis o formación de linfáticos asociados a tumor fue comprobada radiológicamente por Schmidt y Tanzer en 1982 (10), en una paciente con carcinoma mamario, y experimentalmente por Kim y cols. en 1987 (11). Estos últimos observaron la existencia de finos brotes linfáticos intratumorales, que convergían hacia los linfáticos del huésped y comunicaban directamente con los linfáticos aferentes del ganglio regional metastásico, en implantes de adenocarcinomas mamarios que metastizaban preferentemente por vía linfática, no apreciándose su existencia en adenocarcinomas no metastizantes o en aquellos tumores que se diseminaban por vía hematológica. A pesar de estas evidencias, la existencia de la linfogénesis tumoral continúa siendo un tema controvertido, e investigadores como Liotta en 1992 (12) siguen afirmando que los tumores no promueven la generación de una red linfática

propia y que, por tanto, las células cancerosas sólo pueden penetrar en el sistema linfático en la interfase entre el tumor y los tejidos circundantes.

Si a la existencia de linfáticos asociados al tumor unimos que Kim, en 1970 (13), comprobó que los vasos sanguíneos tendían a ser más permeables en tumores altamente inmunogénicos no metastatizantes y en los que se diseminaban por vía hematogénea que en aquellos que lo hacían por vía linfática, y que Jirtle, en 1981 (14), demostró que el flujo sanguíneo en el adenocarcinoma mamario metastatizante por vía linfática era menor que en el no metastatizante, se llega a la conclusión de que existen diferencias no sólo cualitativas sino cuantitativas en la angiogénesis según la vía de diseminación utilizada por el tumor, diferencias que parecen jugar un papel crítico en la diseminación de los tumores malignos.

#### *Forma de diseminación*

Una vez que las células tumorales invaden los capilares linfáticos llegan, a través de los linfáticos aferentes, al seno marginal del ganglio linfático regional pudiendo quedar retenidas aquí o crecer, generalmente en la cavidad sinusal subcapsular, desde donde pueden liberarse nuevos émbolos, o bien crecer hacia la región hilar ganglionar y los canales eferentes, condicionando el paso de un ganglio a otro.

Según Bonadonna y Molinari (4), la diseminación de las células tumorales a partir de un ganglio linfático, pueden adoptar las siguientes modalidades: a) Invasión progresiva de las cadenas linfáticas hasta desembocar en la sangre venosa, bien siguiendo la corriente linfática o yendo a contracorriente («progresión retrógrada»), si existiese un bloqueo tumoral del drenaje linfático normal. Incluso puede que, por un mecanismo de bypass, provoquen metástasis nodulares a distancia, fenómeno conocido como «metástasis salteadas». b) Invasión periganglionar llevada a cabo mediante rotura de la cápsula. c) Invasión de los capilares y vénulas en el interior de los ganglios linfáticos, pudiendo así tener acceso directo, o mediante anastomosis linfático-venosas, a la corriente sanguínea.

Es poco frecuente que se produzca la invasión y posterior obstrucción del conducto torácico, utilizándose éste especialmente como vía de propagación de las células tumorales procedentes de neoplasias subdiafrágicas e intratorácicas. Mayor importancia para la difusión de ciertos tumores tienen los linfáticos regionales; así, la frecuente infiltración hepática en los carcinomas broncogénicos o de la pleural en los ováricos se explica por la existencia de los linfáticos transdiafrágicos.

**TABLA I:** ETAPAS DE LA DISEMINACIÓN HEMÁTICA DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

- 
- |      |   |
|------|---|
| i)   | Penetración de las células tumorales en la luz de los vasos.                          |
| ii)  | Transporte de dichas células a través del torrente circulatorio.                      |
| iii) | Parada o atrapamiento de las células tumorales en el lecho capilar del órgano diana.  |
| iv)  | Extravasación de las células a nivel de dicho lecho capilar.                          |
| v)   | Proliferación en el espacio extravascular –común para las otras vías de diseminación. |
- 

Existen, como comentábamos al principio, diferentes anastomosis linfático-venosas a lo largo del cuerpo, siendo la mayor de ellas la que se produce entre el conducto torácico y la confluencia venosa en el lado izquierdo de la base del cuello, hallándose también en la base derecha del cuello y axilas, entre otras localizaciones (1).

Una vez en los órganos diana, se pueden producir metástasis de metástasis («remetástasis»), concepto que desarrollaremos en adelante con mayor amplitud, también por vía linfática, tal y como publicaron Augusty cols. (15), en varios pacientes con carcinoma colorrectal.

Es importante, no obstante, resaltar que el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales puede deberse no sólo a infiltración tumoral, sino también a una hiperplasia reactiva frente al tumor, hecho que parece condicionar generalmente un mejor pronóstico y que tiene interesantes y discutidas connotaciones terapéuticas en relación a la conveniencia o no de vaciamientos radicales de ganglios regionales en tumoraciones como las mamas, melanomas, etc.

#### **Diseminación hemática**

La diseminación hemática por sí sola o formando parte del sistema linfático-hemático, como comentábamos con anterioridad, constituye la vía de propagación más importante para una gran parte de los tumores malignos. En síntesis consta de cinco etapas (tabla I) que desarrollaremos con posterioridad (16-19).

#### *Estructura de los vasos sanguíneos neoformados*

Para una mejor comprensión de este paso recordaremos brevemente la estructura de la pared de los diferentes vasos, tanto en tejidos normales como tumorales, así como el recorrido del flujo sanguíneo desde el lado arterial venoso, que en condiciones ideales transcurriría por el siguiente camino: grandes arterias, pequeñas arterias, arteriolas, arteriolas terminales, capilares, vénulas postcapilares, vénulas, pequeñas venas, grandes venas. Debido a sus finas paredes y a su

**TABLA II: CLASIFICACIÓN DE LOS TIPOS DE VASOS SANGUÍNEOS ENCONTRADOS EN LOS TUMORES (20)**


---

Clase 1.	Arterias y arteriolas.
Clase 2.	Capilares no fenestrados.
Clase 3.	Capilares fenestrados.
Clase 4.	Capilares discontinuos (sinusoides)
Clase 5.	Cadena sanguínea sin hilera endotelial.
Clase 6.	Brotos capilares.
Clase 7.	Vénulas postcapilares (capilares gigantes).
Clase 8.	Vénulas y venas.
Clase 9.	Anastomosis arterio-venosas.

---

gran superficie los capilares y las vénulas postcapilares constituyen los principales lugares de intercambio de fluidos y solutos entre los medios vascular y extravascular (20).

Los capilares normales están constituidos por una hilera interna de células endoteliales, rodeadas por una membrana basal. Según la estructura de su pared se dividen en tres categorías: capilares continuos (no fenestrados), capilares fenestrados, y capilares discontinuos (sinusoides). Los capilares continuos constituyen el tipo más común, no presentan aberturas ni a nivel de las células endoteliales ni de la membrana basal y se encuentran en la piel, tejido conectivo, músculo esquelético y cardíaco, pulmón y cerebro. Los capilares fenestrados presentan a nivel de las células endoteliales unas aberturas circulares de 400-800 Å de diámetro sin afectación o discontinuidad de la membrana basal. Dichas fenestraciones pueden ser abiertas o estar cubiertas por un fino diafragma. Se encuentran en mucosa intestinal, páncreas, glómulo renal, capilares peritubulares renales, glándulas endocrinas, plexos coroideos cerebrales y cuerpo ciliar del ojo. Los capilares discontinuos presentan amplias aberturas entre las células endoteliales y discontinuidad o ausencia de la membrana basal. Se encuentran esencialmente en hígado, bazo y médula ósea.

Cuando los capilares convergen dan lugar a las vénulas postcapilares, de mayor diámetro, cuya pared está constituida también por una hilera de células endoteliales, con débiles uniones interendoteliales, rodeadas de membrana basal y generalmente ausencia de músculo liso. Constituyen un lugar preferencial para la extravasación plasmática y diapédesis en la inflamación por su sensibilidad a prostaglandinas, histamina, serotonina y bradiquinina.

De importancia vital en esta etapa es el recordar que cuando las células tumorales se implantan en los tejidos del huésped inducen una neovascularización o «angiogénesis tumoral», de la que nos ocuparemos con mayor profundidad más adelante. Aunque dicha

neovascularización se origina desde los vasos del huésped su organización puede ser diferente de la vascularización en tejidos normales, dependiendo del tipo de tumor, su relación de crecimiento y su localización entre la masa tumoral.

En consecuencia, la clasificación de los vasos sanguíneos desarrollada para los tejidos normales, basada en su estructura y función, no es aplicable en sentido estricto para los tumores (20).

La tabla II muestra la clasificación de los tipos de vasos sanguíneos encontrados en los tumores propuesta por Jain (20).

Se ha observado que los intercambios entre los espacios vascular/extravascular tiene lugar en las clases 2 a 7, ambas inclusive, de esa clasificación. Vamos a describir a continuación las dos nuevas clases de vasos no mencionadas anteriormente (las cadenas sanguíneas y los brotes capilares) así como las connotaciones especiales que las vénulas postcapilares presentan en los tejidos tumorales.

Clase 5. Cadenas sanguíneas sin hilera endotelial, en las que las células sanguíneas se encuentran en contacto con las células tumorales filtrándose entre y alrededor de dichas células. Generalmente se encuentran en o cerca de las áreas de necrosis tumoral. Éstas conectan con sinusoides u otros vasos. Se han observado en melanomas y en algunos sarcomas.

Clase 6. Brotos capilares. De la misma manera que el proceso de neovascularización en el tejido de granulación, la angiogénesis tumoral da lugar a la formación de brotes capilares. Éstos pueden presentar morfología sacular o afilada y poseen células endoteliales diferentes de las de los vasos maduros normales. Son extremadamente frágiles y se encuentran rodeados de células sanguíneas y depósitos de fibrina. Al igual que sucede en las cadenas vasculares, pueden encontrarse células tumorales en la pared del vaso.

Clase 7. Vénulas postcapilares. A diferencia de lo que sucede en los tejidos normales, a nivel tumoral carecen casi siempre de membrana basal y se encuentran rodeadas parcialmente por tejido fibroso. Se conocen también como capilares gigantes o cápsulas venosas y han sido identificadas en lugares de intravasación de las células tumorales; estas células han sido observadas también en la pared de dichos vasos.

De lo anterior se deduce que los vasos tumorales son más permeables que los existentes en tejidos normales lo que facilitaría su invasión por las células cancerosas (20).

Es importante tener en cuenta que debido a la heterogeneidad en la microcirculación tumoral los tipos de vasos pueden ser diferentes de un lado a otro del

tumor e incluso modificarse con el transcurso de los días, lo que dará lugar a zonas bien perfundidas, zonas seminecróticas y otras claramente necróticas.

### ***Etapas de la diseminación hemática***

#### *Penetración en la luz de los vasos (Primera etapa)*

Las células tumorales pueden intravasarse mediante un proceso de desprendimiento pasivo o efectuando movimientos activos ameboides. Se desprenden del tumor primitivo y penetran de forma habitual en el torrente circulatorio a nivel de la microcirculación (capilares, hendiduras sanguíneas, brotes capilares neoformados y vénulas postcapilares), resultando extremadamente difícil que lo hagan atravesando arterias o arteriolas ricas en elastina (5). Cuando las células tumorales atraviesan los capilares continuos utilizan diferentes propiedades de la fisiología capilar, tales como la capacidad de contracción de las células endoteliales (mediada por la histamina y la trombina) y la liberación periódica de dichas células en la circulación, que condicionan que la membrana basal quede al descubierto lo que a su vez favorece la adhesión de células tumorales a dicho nivel (5, 21, 22).

Durante la intravasación, lo mismo que sucederá posteriormente en la extravasación, sobre todo a nivel de los capilares continuos, tiene gran importancia la liberación de metaloproteinasas, especialmente colagenasa tipo IV, por las propias células tumorales que degradará de forma específica al colágeno tipo IV uno de los componentes básicos de las membranas basales (MBs). Será necesaria además la existencia, a nivel del borde de invasión, de un balance positivo a favor de las primeras, entre las metaloproteinasas y sus inhibidores. Los inhibidores de las metaloproteinasas (ITMP) se comportan por lo tanto como verdaderas proteínas supresoras de las metástasis; a este nivel de invasión tiene especial relevancia el inhibidor de la metaloproteínasa-2 (ITMP-2) que como comentamos presenta especial afinidad por la forma latente de la colagenasa tipo IV, siendo además capaz de bloquear la neoformación vascular (12).

Sin embargo, de lo expuesto con anterioridad se deduce que no siempre es imprescindible, como se pensó durante algún tiempo, el concurso de dicha actividad colagenolítica, sobre todo durante la intravasación, ya que tanto los vasos neoformados, que suelen ser abundantes lo mismo en el centro que en la periferia tumoral, como los capilares discontinuos o vénulas postcapilares, pueden ser atravesados por las células tumorales sin necesidad de degradar la MB por existir discontinuidad en ésta o por no poseerla.

#### *Factores condicionantes*

En consonancia con lo anterior, Constantinides y cols. (23), han comprobado de forma experimental que algunos tumores, en concreto un fibrosarcoma inducido por carcinogénesis química, puede metastatizar cuando es implantado en hígado o riñón (donde se encuentran los sinusoides hepáticos, carentes de membrana basal, y los capilares renales intertubulares con una MB muy atenuada) y pierden su capacidad metastásica cuando se implantan en tejido conectivo o músculo esquelético, cuyos vasos poseen un endotelio engrosado y una MB continua. Esto induciría a pensar, entre otras hipótesis para explicar su diferente capacidad metastásica, que estas células tumorales carecerían de los mecanismos bioquímicos para penetrar las paredes de dichos vasos. Dicho experimento pone de manifiesto que el tipo de microvascularización existente en el terreno en el que un tumor se desarrolla puede condicionar su capacidad para producir invasión vascular (23).

La necrosis tumoral puede facilitar la aparición de metástasis en algunos tumores al favorecer el desprendimiento de células tumorales y su intravasación (24-27). Experimentalmente, Bonfil y cols. (28) demostraron que la inyección de extractos necróticos de un tumor metastásico mamario induce la existencia de comportamiento metastatizante en un tumor previamente no metastásico, probablemente debido a la presencia de enzimas proteolíticos en dichos extractos necróticos que facilitarían el desprendimiento tumoral. Es posible que la liberación de dichas enzimas no sólo tenga lugar a partir de células vivas sino que puedan producirse como consecuencia del daño o muerte celular, hecho que puede tener importantes implicaciones terapéuticas ya que el tratamiento mediante quimio y radioterapia de ciertos tumores que no logre destruir la totalidad de las células tumorales puede condicionar el que factores fibrinolíticos y proteolíticos liberados por las células muertas faciliten el desprendimiento de las células que hayan sobrevivido a dicho tratamiento y con ello las posibilidades de metastatizar. Además la distribución espacial dentro del tumor de las zonas necróticas parece tener especial importancia en su comportamiento metastásico; así, en el tumor no metastatizante Bonfil y cols. (28) encontraron una única área de necrosis central, rodeada por células bien preservadas en la periferia, mientras que en el adenocarcinoma metastásico alternaban zonas necróticas con áreas no necróticas en el centro de la tumoración.

En condiciones especiales, en las proximidades de las zonas necróticas, donde se encuentran llamativamente disminuidas las uniones intercelulares y a cuyo nivel las células neoplásicas, a través de los vasos neoformados, se hallan en íntimo contacto con el torrente

circulatorio, no es de extrañar que los cambios temporales en la presión tisular, como resultado de pequeños traumatismos, contracción muscular u otras causas similares, puedan favorecer la intravasación y que, por lo tanto, tumores ubicados en determinadas localizaciones anatómicas como sucede con algunos sarcomas musculares y neoplasias localizadas en miembros, que sufren traumatismos frecuentes, sean más propensos a metastatizar. Además en estas áreas se favorece el acceso a la circulación de células agrupadas, no sólo de células individuales, lo que potencia aún más su capacidad metastásica.

Se ha comprobado que los tumores tienen un gradiente de presión mayor que el tejido que los rodea, debido en ocasiones a una insuficiente o incluso para algunos autores inexistente (21, 22) red de linfáticos intratumorales, lo que condiciona el que se produzca una corriente de flujo intersticial, que puede ir acompañada de células tumorales, desde el centro a la periferia de la neoplasia. Además el hecho de que las cadenas linfáticas peritumorales sean de gran tamaño y se encuentren ampliamente fenestradas es otro factor añadido que favorecería la diseminación tumoral de forma pasiva.

Otros factores, como la disminución del contenido en fibronectina por parte de las células tumorales, favorecerían el desprendimiento de éstas y su entrada en el torrente circulatorio. A esto se suma el que las células tumorales poseen un activador de la plasmina que a su vez facilita la degradación de la fibronectina.

Por otro lado, las interacciones entre las células tumorales, el tejido que las rodea, y la microvascularización provocan una respuesta inflamatoria que atrae leucocitos y macrófagos; éstos pueden ser fuente de enzimas que ayudan tanto a la intravasación como a la extravasación de las células neoplásicas (19).

#### *Transporte a través del torrente circulatorio (segunda etapa)*

Como comentábamos con anterioridad, sólo sobreviven un pequeño porcentaje de las células tumorales que penetran en el torrente circulatorio, cuya cifra oscila según diferentes autores entre el 0,1% y el 0,0001% aproximadamente (12, 17, 29-32), fenómeno conocido como ineficiencia metastásica (29, 33). De lo que se deduce que la presencia de células tumorales en la circulación no indica indefectiblemente la posterior aparición de metástasis (34).

En el momento actual, aunque existan otros, son dos los principales mecanismos reconocidos como responsables de la mayoría de las muertes celulares en el

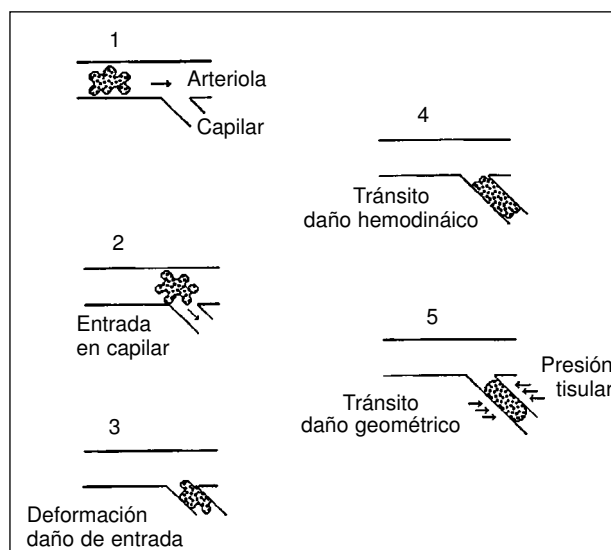


FIG. 1.—Trauma mecánico sufrido por la célula tumoral en el lecho capilar. Tomado de Weiss y cols. (1988) (19).

torrente circulatorio: el trauma mecánico condicionado [por la turbulencia sanguínea y el sistema inmunológico del huésped.

De forma genérica, una vez que las células tumorales han penetrado en los vasos sanguíneos, pueden ser transportadas por un mecanismo pasivo o bien desarrollarse en el sitio de penetración y a partir de ahí enviar émbolos tumorales a la circulación (5).

La deformabilidad es una de las características de las células sanguíneas (recordemos la de los eritrocitos y más aún la de los macrófagos) que les permite no quedar atrapadas en los capilares de escaso calibre, lo que conllevaría su destrucción tras la ruptura de la membrana celular.

Parece ser que las células tumorales son menos deformables que las células sanguíneas y que la carencia de esta propiedad es un factor condicionante mayor de la «ineficiencia metastásica» produciéndose, debido al trauma mecánico, una muerte rápida de estas células inmediatamente antes o después de la parada celular en la microcirculación (35). No obstante, algunas células tumorales poseen una deformabilidad aumentada lo que, entre otros factores, permite su supervivencia en la microcirculación. Dicha propiedad parece ser una de las características del fenotipo metastásico (36). La célula tumoral, a nivel del lecho vascular, presenta una superficie plegada en estado de equilibrio. Cuando la presión externa aumenta, la superficie deja de ser plegada pasando a ser lisa con lo cual incrementa el volumen celular por lo que sucesivos aumentos de presión llevarán a una ruptura letal de dicha membrana (19). Parte o toda esta secuencia

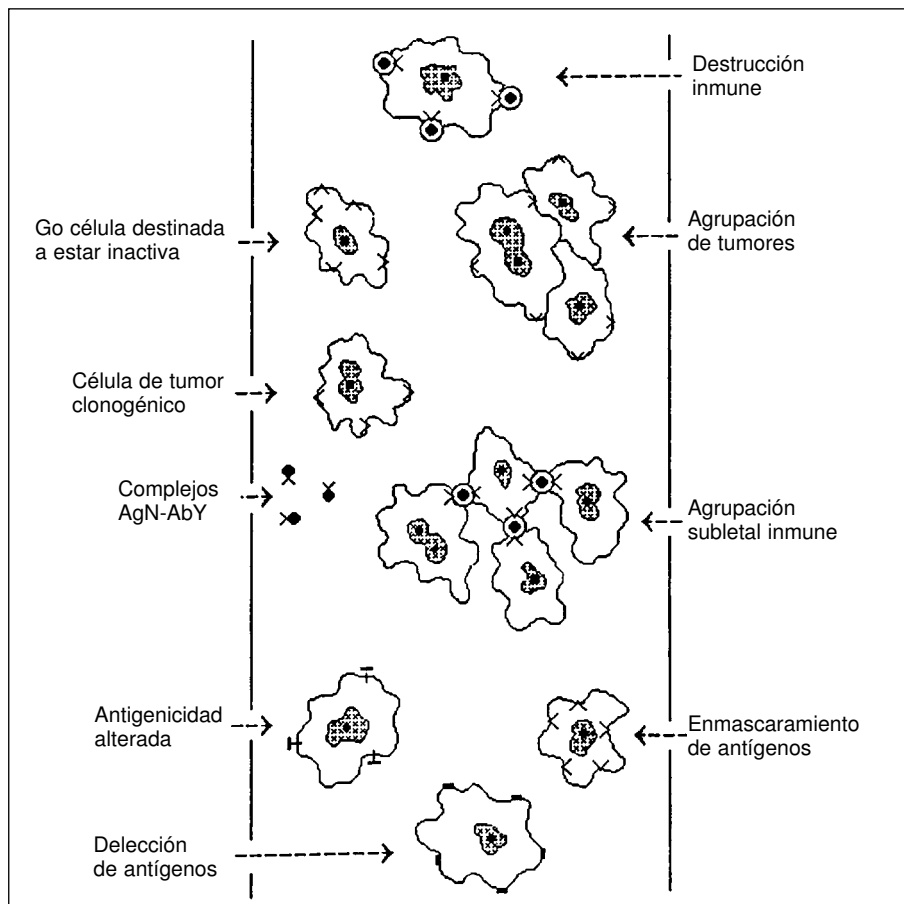


FIG. 2.—Mecanismos de supervivencia de las células tumorales en el torrente circulatorio. Tomado de Sugarbaker y cols. (1984) (21).

tiene lugar cuando la célula tumoral pasa de los grandes vasos a los capilares, lo que conlleva su transformación de una forma esférica a cilíndrica o «en salchicha». Cuando la célula se para, la presión sanguínea incrementa la tensión en la membrana celular y el aumento de presión en los tejidos pericapilares condicionaría un aumento de tensión en la membrana aún mayor lo que daría lugar a la destrucción celular (19) (Fig. 1). Teniendo en cuenta esta teoría se entiende cómo el miocardio es un terreno desfavorable para la metastatización de las células tumorales, ya que en él, debido a la contracción, se produce un intenso daño geométrico celular (35).

Una vez que la célula tumoral ha transformado su morfología en cilíndrica en el lecho capilar, su paso a este nivel viene facilitado por el plasma que actúa como lubricante entre la superficie celular y la pared del vaso. Durante el tránsito tienen tendencia a retornar a la forma esférica si el plasma deja de actuar lubricando en algún punto (19).

La deformabilidad relativa de las paredes de los vasos es, junto con la deformabilidad celular, otro de los

factores condicionantes del tránsito de las células tumorales en la microcirculación.

Además del trauma mecánico, el sistema inmunológico del huésped es el otro gran responsable de la muerte de células tumorales en la microcirculación. La vigilancia inmune inespecífica se efectúa por macrófagos, células *natural-killer* y neutrófilos, mientras que la específica es llevada a cabo por antígenos dependientes de las células T citotóxicas y anticuerpos. Sin embargo, incluso bajo circunstancias óptimas, el sistema de defensa no parece ser el responsable de la rápida destrucción de la mayor parte de las células circulantes, que en el momento actual se atribuye esencialmente al trauma mecánico motivado por la turbulencia sanguínea (36). No obstante, hemos de tener en cuenta que la mayoría de los tumores experimentales humanos son de origen epitelial y es posible que mecanismos de reconocimiento muy primitivos eliminen muchos de estos elementos extraños de la circulación o, incluso, que dependiendo de su tejido de origen gran parte de las células, parcialmente diferenciadas, no sobrevivan en el medio extraño de la circulación (21) (Fig. 2).



Uno de los mecanismos de mayor importancia que permite a las células tumorales sobrevivir en el torrente circulatorio es su capacidad de formar émbolos (31). Pueden hacerlo uniéndose a otras células tumorales, lo que se conoce como agregación homotípica, o agregándose a células del huésped como plaquetas o linfocitos, fenómeno conocido como agregación heterotípica. En ambos casos, las células tumorales se sitúan en la zona central del émbolo (31) quedando protegidas por la capa celular externa de las hostilidades del lecho vascular. Además Liotta y cols. (31), demostraron que las células tumorales en grupos producían un número significativamente mayor de focos metastásicos que el mismo número de células circulantes cuando se encontraban aisladas y que, a su vez, el tamaño del émbolo tumoral guardaba también una relación directa con el número de metástasis. La habilidad de las células tumorales para agruparse depende de propiedades inherentes a su superficie celular; las células dotadas con dicha facultad tienen por lo tanto mayores posibilidades de producir metástasis (36, 37).

Para que las células tumorales puedan ser transportadas en el torrente circulatorio, debe producirse su desprendimiento desde el lugar de penetración en la red vascular. Entre los factores implicados en este paso se encuentran la producción, por parte de las células endoteliales, de inhibidores de la adhesión como la interleucina-8, el descenso del número de receptores de adhesión celular por parte de las células tumorales, como pérdida de la expresión de la cadherina-E, o delección del gen DCC, o la sobreproducción de proteínas de la matriz a las que algunas células tumorales no se unen, como la tenascina (38).

#### *Parada en el lecho capilar del órgano diana (Tercera etapa)*

Al menos dos procesos contribuyen, de forma genérica, a la parada de las células tumorales en los capilares del órgano diana: uno consistente en un atrapamiento mecánico inespecífico y otro que se produce mediante las interacciones específicas entre los componentes del émbolo tumoral y la pared vascular (37, 39, 40).

El primero de estos factores, el atrapamiento mecánico inespecífico, está principalmente condicionado por la vascularización del órgano diana, entendida como superficie útil para la implantación, donde se producen una disminución del calibre vascular y una reducción de la velocidad del flujo sanguíneo lo que permite que se produzcan fenómenos de microcoagulación que facilitan a su vez la adhesión endotelial. Esto tiene lugar sobre todo en tejidos u órganos con doble vascularización, como hígado y pulmón y en los lugares donde existen derivaciones (shunts) ar-

teriovenosas, como huesos y suprarrenales, que tienden a aislar zonas en las que la circulación hemática se enlentece y existe un llamativo aumento de la superficie endotelial (41).

El daño endotelial es uno de los factores que facilita la parada de las células tumorales en la microcirculación al dejar a la membrana basal subendotelial expuesta a éstas. Entre los agentes capaces de afectar al endotelio se encuentran citostáticos, radioterapia y altas concentraciones de oxígeno (19). Se ha demostrado una correlación directa entre el daño endotelial y el número de metástasis, observándose a su vez que no existe incremento del número de lesiones metastásicas cuando el daño endotelial se repara, incluso en presencia de fibrosis (19, 42, 43).

La respuesta inflamatoria aguda mediada por polimorfonucleares neutrófilos (PNNs) es otro de los factores facilitadores de la parada de células cancerosas en la microcirculación. Aunque dicho proceso inflamatorio pueda matar células neoplásicas contribuyendo así a la ineficiencia metastásica, como contrapartida la inflamación parece promover la invasión por las células supervivientes (19).

La generación por parte de los PNNs de oxígeno reactivo, especialmente H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (43), o el daño endotelial que la activación inespecífica de los neutrófilos circulantes y su agregación en algunos órganos pueda producir, son algunos de los mecanismos posibles para explicar la acción promotora metastásica de dichas células (19).

Junto al daño endotelial y la respuesta inflamatoria mediada por PNNs, la interacción de las células tumorales con las plaquetas es otro de los factores promotores del atrapamiento celular a este nivel. Por un lado las células tumorales escudadas dentro del trombo plaquetario están protegidas del trauma mecánico circulatorio, por otro lado, al contrario de lo que había sido opinión generalizada, estudios in vivo (44, 45) sugieren que la agregación plaquetaria inducida por las células tumorales tiene lugar después de que la parada inicial haya ocurrido. La liberación de productos plaquetarios como la serotonina puede provocar vasoconstricción lo que ayuda al atrapamiento de las células tumorales además de poder facilitar la retracción endotelial; las plaquetas también liberan glicoproteínas de adhesión, y las membranas plaquetarias por sí mismas pueden facilitar la adhesión de las células tumorales.

*Quimiotaxis inflamatoria:* La inflamación local de los tejidos es otro de los factores favorecedores de la parada de células tumorales. En modelos experimentales de neumonitis y peritonitis se ha demostrado que las re-

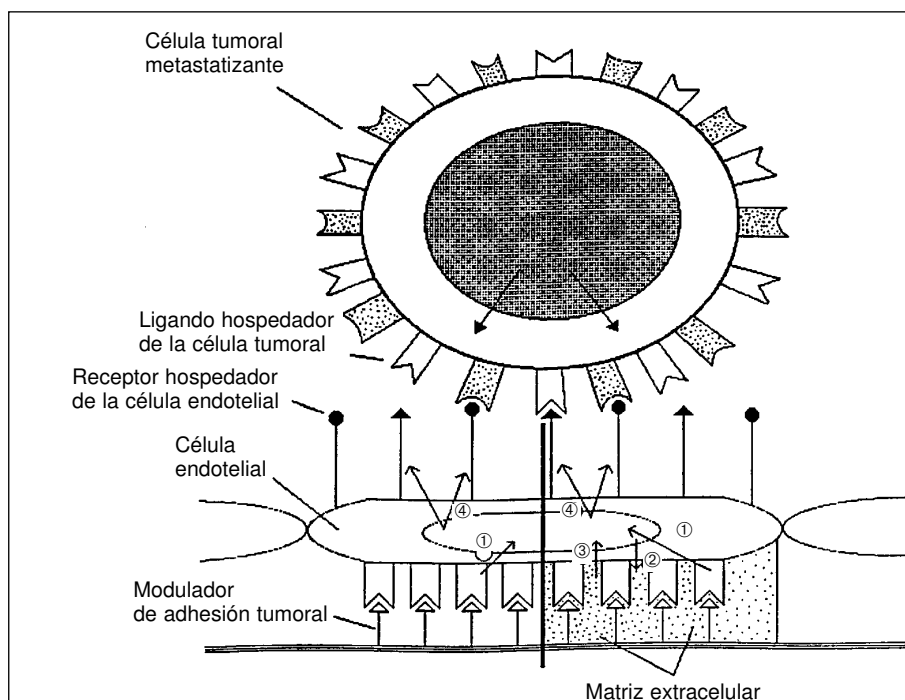


FIG. 3.—Posibles mecanismos de interacción entre la matriz extracelular y las células endoteliales de cada órgano. Tomado de Pauli y cols. (1990) (48).

acciones inflamatorias agudas están asociadas con generación local de quimioatrayentes para las células tumorales. Dichas sustancias resultan probablemente de la digestión del componente C5a del complemento por enzimas lisosómicos derivados de los leucocitos (19).

Estudios de interacciones entre el endotelio y los leucocitos o las plaquetas indican que las células endoteliales presentan lugares interactivos para una variedad de estímulos como interleucina-1 y factor de necrosis tumoral. La perturbación del endotelio desencadena activación endotelial con la subsiguiente síntesis y expresión de moléculas de adhesión (46) y liberación de productos del metabolismo endotelial como interleucina-1. Esta activación del endotelio puede ser parcialmente responsable de la localización de las células tumorales en las áreas inflamadas (19).

Es un hecho fascinante y sobradamente conocido el que algunos tumores metastatizan selectivamente en ciertos órganos. Sus células, por lo tanto, tienen la habilidad de discriminar entre los diferentes lechos vasculares encontrados durante su paso por el torrente circulatorio (47), uniéndose selectivamente a las paredes de los vasos de los órganos diana y saltándose las de los otros órganos (32).

Así, entre otros tumores, los adenocarcinomas mamaros tienden a metastatizar frecuentemente en hueso, hígado, cerebro y glándulas adrenales, además de la esperada alta tasa de metástasis pulmonares; el car-

cinoma de próstata metastatiza más a menudo en hueso y los melanomas malignos lo hacen comúnmente en hígado, cerebro e intestino (32, 48-50). Experimentalmente, Fidler y Hart (5) han demostrado que tumores que metastatizan preferentemente en pulmón, pero no en riñón, mantienen el mismo patrón de distribución metastásica cuando fragmentos de dichos órganos son implantados ectópicamente en otras localizaciones anatómicas lo que corrobora aún más la especificidad de órgano de las metástasis de ciertas neoplasias.

La teoría mecanicista de la implantación emitida por Ewing en 1920 (51), según la cual las células tumorales circulantes colonizan el primer lecho capilar encontrado a su paso, puede explicar como mucho entre el 50-60% de la distribución de las metástasis (32), no pudiendo aclarar por qué algunos órganos y tejidos que proporcionalmente reciben un escaso porcentaje del total del flujo vascular del organismo, como cerebro, huesos y glándulas adrenales, son a menudo colonizados por los depósitos metastásicos de ciertos tumores, mientras que otros como corazón, piel, músculos, riñón y bazo, con un flujo vascular proporcionalmente mucho mayor, son metastatizados sólo de forma excepcional (48-50).

La famosa teoría «terreno y semilla», emitida como ya comentamos por Paget en 1889 (52), que defiende que las metástasis órgano-específicas son la consecuen-

cia de la provisión de un medio fértil (el terreno) en el que pueden proliferar células tumorales compatibles (la semilla) ha ido ganando adeptos para explicar la propensión a metastatizar en determinados órganos de ciertos tumores reinterpretándose a la luz de los nuevos descubrimientos a nivel celular, bioquímico y molecular. En líneas generales, señales desde el terreno (el microambiente) son transmitidas vía receptores de superficie celular a las células neoplásicas, induciendo entre otras cosas, su parada a nivel de un lecho capilar específico (53).

En el momento actual se considera que las dos características más importantes que permiten a las células tumorales metastatizar en un órgano o tejido determinado son su propiedad adhesiva, es decir la habilidad de dichas células para unirse preferencialmente a *moléculas de adhesión órgano-específicas* localizadas en la superficie de las células endoteliales de los vasos y en la matriz subendotelial (40, 47, 48), y su capacidad proliferativa en un órgano, sobre todo en respuesta a *factores de crecimiento paracrinos* que son expresados diferencialmente en los distintos órganos (49).

Las moléculas de adhesión órgano-específicas localizadas, como comentábamos, en la superficie de las células endoteliales forman parte del fenotipo microvascular propio de cada órgano y están reguladas mediante complejas interacciones con las matrices extracelulares (Biomatrices). Pauli y cols. (48) plantean dos posibles mecanismos de modulación fenotípica de la superficie de las células endoteliales por las matrices extracelulares (Fig. 3): bien que señales derivadas de la matriz ① puedan controlar directamente la expresión de las moléculas de adhesión de las células endoteliales (4, lado izquierdo del esquema) o bien que, al igual que sucede con otras células, se diera el sorprendente fenómeno de que las propias células endoteliales indujeran la síntesis de matriz extracelular sustrato-específica ②, que retornando, proveyese la señal para la modulación de la superficie celular endotelial (4, lado derecho del esquema).

Se ha observado que, en muchos aspectos, estas moléculas son similares a las diferentes clases de moléculas de adhesión que regulan el tráfico linfocítico (48).

Se ha demostrado que tanto integrinas como lecitinas endógenas son importantes moléculas de adhesión entre las células endoteliales y las tumorales y que cambios en su concentración o expresión están correlacionados con la capacidad metastásica (49). Así se ha comprobado una sobreexpresión de la alfa-6 beta-1 integrina (receptor de la laminina) en células con gran capacidad invasiva. De la misma forma, en la fase de crecimiento vertical del melanoma se detecta la subunidad beta-3 integrina mientras que en la fase de

crecimiento radial no fue observada. Dicha subunidad está asociada con la alfa-v (receptor del fibrinógeno). Rice y Bevilacqua (54) observaron que las células de melanoma murino y humano se adherían a las células endoteliales mediante la molécula de adhesión endotelial INCAM-110. La molécula de adhesión VCAM-1 une linfocitos normales y neoplásicos a través del ligando de la integrina VLA-4 (55). Ya que VCAM-1 e INCAM-110 son moléculas idénticas, se ha especulado que el ligando de la célula del melanoma sea el VLA-4.

Se ha puesto en evidencia de forma experimental la habilidad de las células tumorales para unirse a células endoteliales órgano-específicas (56). Nicolson (40) comprobó que células malignas con mayor afinidad por la fibronectina que por la laminina tendían a metastatizar en el hígado, que tiene menor contenido en laminina, mientras que aquéllas con mayor afinidad por la laminina lo hacían en pulmón, cuyas membranas basales son ricas en ésta.

A pesar de las comentadas diferencias cualitativas en las moléculas de adhesión endoteliales de los distintos órganos, algunos autores consideran que las diferencias en la adhesividad entre células tumorales y endoteliales órgano-específicas son primariamente más de índole cuantitativa que cualitativa entre moléculas de adhesión idénticas o similares (48, 49). Si esta especulación es correcta, debe existir una concentración crítica de moléculas de adhesión antes de que se produzca dicha unión.

La adhesión a nivel de la microcirculación estará condicionada por factores físicos y químicos. Factores químicos importantes son el número y tipo de moléculas de adhesión entre las superficies de las células endoteliales y tumorales y la afinidad química, además de la relación de interacción entre éstas. Mediante estos factores químicos se pueden formar muchas uniones cruzadas receptor-ligando entre los dos tipos de células. Ellas son sostenidas por factores activadores, como IL1 y TNF, que pueden estimular a las células endoteliales para regular a la alta o a la baja las moléculas de adhesión. Entre los factores físicos que influyen en el número de uniones que se forman durante la colisión y permiten la adhesión se encuentran la intensidad de la fuerza del fluido dinámico, la morfología y deformabilidad de la célula tumoral, la magnitud de fuerzas no específicas, como fuerzas electrostáticas y de Van der Waals y la fuerza de las uniones individuales receptor-ligando.

Por otra parte, la adhesión de las células tumorales a las endoteliales también está modulada por genes. Así, el CD44 es un gen promotor de la adhesividad celular mientras que la Cadherina-E (ovomorulina) se com-

porta como un inhibidor de dicha adhesividad (49). Se ha demostrado que la expresión de CD44 confiere potencial metastásico a las líneas celulares derivadas de adenocarcinomas; y además este antígeno es negativo en los carcinomas basocelulares y positivo en los carcinomas espinocelulares y metástasis cutáneas (57).

Otro de los factores relacionados con las metástasis órgano-específicas lo constituyen las propiedades de superficie de las células tumorales (50). Se han identificado *receptores órgano-específicos* en las membranas de las células tumorales que servirían como lugares de adhesión a las células endoteliales del órgano diana.

La quimiotaxis es otro de los mecanismos o factores que pueden influir en la producción de metástasis órgano-específicas. Productos de degradación de extractos preparados desde lugares específicos de metástasis, inducen la migración de las células tumorales que habitualmente metastatizan en dicho lugar, lo que no sucede si los extractos son de otros tejidos. Muchas de estas quimiotaxinas son fragmentos de moléculas de matriz extracelular que se pueden producir por la acción de enzimas derivadas de tumor. Incluyen fragmentos de fibronectina, laminina, colágeno, elastina y productos de reabsorción ósea. De esta forma, es probable que enzimas tumorales rompan la matriz extracelular causando liberación de factores quimiotácticos que, a su vez, atraerán más células tumorales a un lugar determinado. Por ejemplo, células tumorales que metastatizan preferentemente en tejido pulmonar rico en elastina demuestran esta propiedad ya que ellas habitualmente degradan la elastina y además migran en respuesta a fragmentos de esta molécula (32).

Por último, es importante tener en cuenta que la capacidad de las células tumorales para proliferar en un determinado órgano, respondiendo a factores de crecimiento paracrinos específicos o más abundantes en un determinado lugar, se pierde en etapas finales del proceso metastásico, ya que en esos estadios las células se desarrollan con independencia del medio, obedeciendo a factores de crecimiento autocrinos que les permiten proliferar por sí mismas y por lo tanto colonizar cualquier tipo de órgano o tejido. Esto avalaría que ningún tumor es puramente órgano-específico en todas las situaciones con relación a su capacidad metastatizante (32, 49).

Las teorías emitidas hasta el momento actual para explicar la órgano especificidad de las metástasis pueden sintetizarse en las siguientes (58): a) Que las células tumorales puedan diseminarse por todos los órganos pero sólo instaurarse específicamente en unos muy concretos. El desarrollo preferencial puede producirse por factores de crecimiento paracrinos. b) Que las células tumorales circulantes se unan preferencialmente a las células en-

doteliales de los órganos diana, siendo las características endoteliales, las responsables de la órgano-especificidad. c) Que las células tumorales circulantes colonicen un determinado órgano en respuesta a factores difusibles locales derivados de dicho órgano. Éstos actuarían de forma quimiotáctica atrayendo a las células tumorales.

Experimentalmente se ha comprobado que todos estos mecanismos pueden intervenir en diferente grado en la especificidad de órgano dependiendo del sistema tumoral empleado (17).

**Abstract.**—After the primary tumor has invaded local extracellular matrix, the cells of the malignant neoplasms with metastatizing potencial can migrate by different ways to distant areas to establish secondary foci with the aid of severla factors.

Direct dissemination is that produced through the areas of lower tissue resistance such as perineural and perivascular clefts. Umbilical metastases, mammary and extramammary Paget's disease, serosal cavity spreading and surgical implantation are particular types of direct dissemination Lymphatic dissemination is favoured by tumoral lymphogenesis. After regional lymph nodes are reached, tumoral cells progress either by eferent lymphatic pathway or in a retrograde manner. They may also invade lymph node capsule or pass into blood stream through lymph node venules themselves.

Hematic dissemination is the main one in most of the malignant tumors. It is influenced by the wall structure of the different types of capillaries, both preexisting and neoformed. It is favoured by tumor necrosis, tissue pressure, pressure gradient, decreasing fibronectin content, and inflammatory response. Both mechanic factors and immunologic response influence tumoral cell survival within the blood stream; aggregation into emboli proctects tumoral cells of both phenomena. Finally, stopping in the target organ is under the influence of a series of factors as the type and degree of vascularization and the inflammatory response. Several theories try to explain the organ specificity of metastases.

*Román Curto C. On the metastatic process. II: direct, lymphatic and hematic (part 1) tumoral dissemination. Actas Dermosifiliogr 1999;90:277-290.*

**Key words:** Metastasis. Metastatic process. Tumoral dissemination.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Scalon EF. The process of metastasis. *Cancer* 1985;55:1163-6.

2. Armijo M, Román C. Oncología dermatológica. En: Camacho F (ed.). *Avances en dermatología*. Editorial Jarpuyo S.A., Madrid, 1988. p. 185-201.
3. Román C, Armijo M. Tumores malignos. Metástasis. Mecanismos. En: Camacho F, De Dulanto F (eds.). *Cirugía Dermatológica*. Editorial Grupo Aula Médica S. A., Madrid, 1995. p. 667-72.
4. Bonadonna G, Molinari R. Tipos de diseminación de los tumores. En: Bonadonna G, Robustelli Della Cuna G (eds.). *Manual de oncología médica*. Editorial Masson S.A., Barcelona, 1984. p. 19-25.
5. Fidler IJ, Hart IR. Principios de la biología del cáncer: biología de las metástasis. En: *Cáncer: principios y práctica de oncología*. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). Salvat Editores S.A., Barcelona, 1984. p. 76-88.
6. Cole WH, Roberts SS, Webb RS, Strehl FW, Oates GD. Dissemination of cancer with special emphasis on vascular spread and implantation. *Ann Surg* 1965;161:753-70.
7. Alexander JW, Altemeier WA. Susceptibility of injured tissues to hematogenous metastases. An experimental study. *Ann Surg* 1964;159:933-44.
8. Shne T, Wallack MK. Inflammatory oncotaxis after testing the skin of the cancer patient. *Cancer* 1981;47:1325-8.
9. Fisher B, Fisher ER. The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122:791-8.
10. Schmidt M, Taenzer V. Indirekte mammalymphographie. *Forts Geb Roent Nuklearmed* 1982;136:448-52.
11. Kim U, Park HC, Choi KH. Differential permeability of lymphatic and blood vessels indetermining the route of metastasis as demonstrated by indirect lymphography. *Clin Expl Metastasis* 1988;6:291-9.
12. Liotta LA. Invasión de células cancerosas y metástasis. *Investigación y Ciencia (Abril)*. 1992:24-32.
13. Kim U. Metastasizing mammary carcinomas in rats: induction and study of their immunogenicity. *Science* 1970;167:72-4.
14. Jftle RL. Blood flow to lymphatic metastases in conscious rats. *Eur J Cancer* 1981;17:53-60.
15. Algust DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorrectal cancer metastases. *Cancer Metastasis Rev* 1984;3:303-24.
16. Poste G, Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis. *Nature* 1979;283:139-46.
17. Schirmacher V. Cancer metastasis: experimental approaches, theoretical concepts and impacts for treatment strategies. En: Klein G, Weinhouse S (eds.). *Advances in cancer research*. Vol. 43. Academic Press, Orlando. 1985 p. 1-73.
18. Fidler IJ. Cancer metastasis. *Br Med Bull* 1991;47:157-77.
19. Weiss L, Orr FW, Honn KV. Interactions of cancer cells with the microvasculature during metastasis. *Faseb J* 1988;2:12-21.
20. Jan RK. Transport of molecules across tumor vasculature. *Cancer Met Rev* 1987;6:559-3.
21. Sugarbaker EV, Weingrad DN, Roseman JM. Mechanism of metastasis formation. En: Pich YH (ed.). *Surgical Oncology*. Editorial McGraw Hill Book Company, Nueva York, 1984. p. 198-230.
22. Warren BA, Chauvin WJ, Philips J. Blood-borne tumor emboli and their adherence to vessel walls. En: Day SB (ed.). *Cancer invasion and metastasis: biologic mechanisms and therapy*. Raven Press, Nueva York, 1977. p. 185-97.
23. Constantinides P, Harkey M, Lacourt T, Jue S. The role of microvascular environment in the metastasizing ability of an experimental tumor. *Virchows Arch* 1987;411:223-32.
24. Weiss L. Tumor necrosis and cell detachment. *Int J Cancer* 1977;20:87-92.
25. Weiss L. Some mechanisms involved in cancer cell detachment by necrotic material. *Int J Cancer* 1978;22:196-203.
26. Carter D, Pipkin RD, Shepard RH. Relationship of necrosis and tumor border to lymph node metastases and 10-year survival in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1978;2:39-46.
27. Fisher ER, Palekar AS, Gregorio RM, Redmond C, Fisher B. Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol n.º 4) IV. Significance of tumor necrosis. *Human Pathology* 1978;9:523-30.
28. Bonfil RD, Bustuoabad OD, Ruggiero RA, Meiss RP, Pasqualini CD. Tumor necrosis can facilitate the appearance of metastases. *Clin Expl Metastasis* 1988;6:121-9.
29. Weiss L. Cancer cell traffic from the lungs to the liver: an example of metastatic inefficiency. *Int J Cancer* 1980;25:385-9.
30. Honn KV, Steinert BW, Onoda JM, Sloane BF. The role of platelets in metastasis. *Biorheology* 1987;24:127-34.
31. Liotta LA, Kleinerman J, Saidel GM. The significance of hematogenous tumor cell clumps in the metastatic process. *Cancer Res* 1976;36:889-94.
32. Brodland DG, Zitelli JA. Mechanisms of metastasis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:1-8.
33. Weiss L. Metastatic inefficiency: causes and consequences. *Cancer Rev* 1986;3:1-9.
34. Fidler IJ. Host and tumor factors in cancer metastasis. *Eur J Clin Invest* 1990;20:486.
35. Weiss L. The hemodynamic destruction of circulating cancer cells. *Biorheology* 1987;24:105-15.
36. Fidler IJ. Cancer metastasis. *Br Med Bull* 1991b;47:157-77.
37. Fidler IJ. Origin and biology of cancer metastasis. *Cytometry* 1989;10:673-80.
38. Herlyn M, Malkowicz B. Biology of disease. Regulatory pathways in tumor growth and invasion. *Lab Invest* 1991;65:262-70.
39. Kramer RH, González R, Nicolson GL. Metastatic cells adhere preferentially to extracellular matrix of vascular endothelial cells. *Int J Cancer* 1980;26:639-45.
40. Nicolson GL. Organ specificity of tumor metastasis: role of preferential adhesion, invasion and growth of malignant cells at specific secondary sites. *Cancer Metastasis Rev* 1988;7:143-89.
41. Bonadonna G. Principios de proliferación celular. En: Bonadonna G, Robustelli Della Cuna G (eds.). *Manual de oncología médica*. Editorial Masson, S.A. Barcelona. 1983a p. 11-8.
42. Adamson IYR, Young L, Orr FW. Tumor metastasis after hyperoxic injury and repair of the pulmonary endothelium. *Lab Invest* 1987;57:71-7.

43. Orr FW, Warner DJA. Effects of neutrophil-mediated pulmonary endothelial injury on the localization and metastasis of circulating Walker carcinosarcoma cells. *Invasion & Metastasis* 1987;7:183-96.
44. Crissman JD, Hatfield J, Schaldenbrand M, Sloane BF, Honn KV. Arrest and extravasation of B16 amelanotic melanoma in murine lungs. *Lab Invest* 1985;53:470-8.
45. Tanaka NG, Tohgo A, Ogawa H. Platelet-aggregating activities of metastasizing tumor cells. V. *In situ* roles of platelets in hematogenous metastasis. *Invasion & Metastasis* 1986;6:209-24.
46. Jaffe EA. Cell biology of endothelial cells. *Human Pathol* 1987;18:234-9.
47. Weiss L, Ward PM. Cell detachment and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1983;2:111-27.
48. Pauli BU, Augustin-Voss HG, El-Sabbau ME, Johnson RC, Hammer DA. Organ-preference of metastasis. The role of endothelial cell adhesion molecules. *Cancer Metastasis Rev* 1990;9:175-89.
49. Menter DG, Cavanaugh PG, Nicolson GL. Adhesion and growth properties of metastatic tumor cells that colonize specific organ sites. En: Robes H, Peters PE, Munk K (eds.). *Metastasis: basic research and its clinical applications*. Contrib Oncol. Vol 44. Karger, Basilea, 1992 p. 60-94.
50. Nicolson GL. Cancer metastasis: organ colonization and the cell surface properties of malignant cells. *Biochim Biophys Acta* 1982;695:113-76.
51. Ewing J. A treatise on tumors. 3rd edition. Philadelphia, Saunders, 1920.
52. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889;1:571-3.
53. Khazaie K, Schirrmacher V, Lichtner RB. EGF receptor in neoplasia and metastasis. *Cancer Met Rev* 1993;12:255-74.
54. Rice GE, Bevilacqua MP. An inducible endothelial cell surface glycoprotein mediates melanoma adhesion. *Science* 1989;246:1303-6.
55. Elices MJ, Osborn L, Takada Y, Crouse C, Luhowskyj S, Hemler ME, Lobb RR. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4. fibronectin binding site. *Cell* 1990;60:577-84.
56. Auerbach R, Lu WC, Pardon E, Gumkowski F, Kaminska G, Kaminska M. Especificity of adhesion between murine tumor cells and capillary endothelium: an *in vitro* correlate of preferential metastasis *in vivo*. *Cancer Res* 1987;47:1492-6.
57. Penneys NS, Shapiro S. CD44 expression in Merkel cell carcinoma may correlate with risk of metastasis. *J Cutan Pathol* 1994;21:22-6.
58. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Principles of molecular cell biology of cancer: Cancer metastasis. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S.A. (eds.). *Cancer: Principles and practice of oncology*. Lippincott Co. Filadelfia, 1993. p. 134-49.