

# Oncologie

Ronéo n° : 2

**Intitulé du cours :** II.1) Progression tumorale et métastase  
II.2) Épidémiologie des cancers

Corporation des Carabins  
Niçois

**Chef Ronéo :** Benjamin E.

**Binôme:** Candice/ Marion



UFR Médecine  
28, av. de Valombrese  
06107 Nice Cedex 2  
[www.carabinsnicois.com](http://www.carabinsnicois.com)  
[vproneo@gmail.com](mailto:vproneo@gmail.com)

**GROUPE  
PASTEUR  
MUTUALITE**



## II. 1) PROGRESSION TUMORALE ET METASTASE

Le processus métastatique est le point essentiel de la cancérogénèse puisque c'est à cause de l'invasion métastatique que les cancers vont prendre des proportions dramatiques et dans une très grande majorité des cas, aboutir au décès du patient.

Il peut y avoir des tumeurs même bénignes qui vont pouvoir causer le décès du patient, de par leur localisation et des conséquences fonctionnelles qu'elles peuvent avoir, mais néanmoins, le point principal c'est cette invasion métastatique, puisque les cellules cancéreuses ne vont obéir qu'à leur propre intérêt, se différencier et proliférer et lorsqu'elles envahissent l'ensemble des tissus, ce n'est plus compatible avec la vie.

### Diapo 3

#### I. EXTENSION LOCALE

= 1<sup>ère</sup> étape, étape à laquelle on peut encore agir chirurgicalement par exemple

Ex d'un carcinome (cellules épithéliales) :

1<sup>ère</sup> mutation génétique => **hyperplasie** => pour l'instant encore, tissu d'apparence normale mais avec une prolifération exagérée

A chaque étape, il va y avoir des anomalies génétiques ou épigénétiques qui se surajoutent

Et là les cellules vont prendre un aspect et des fonctions anormales = **dysplasie**

Mais pour l'instant toujours pas de franchissement de la membrane basale.

Idem pour carcinome in situ : cellules devenues franchement cancéreuses mais restées localisées et la 1<sup>ère</sup> étape du processus métastatique, l'extension locale, commence par le franchissement de cette membrane basale qui va s'accompagner, d'un envahissement du stroma péri-tumoral et d'un envahissement progressif des tissus voisins. Cela s'accompagne de l'induction de la formation de nouveaux vaisseaux (**néoangiogenèse**)

=> Succession d'étapes avec à chaque fois des anomalies génétiques qui se surajoutent : modification du phénotype et de la fonctionnalité des cellules et extension dans les tissus avoisinants.

### Diapo 4

Pour procéder à ce phénomène d'extension locale, les cellules tumorales ont besoin d'être stimulées, elles vont subir 3 types de stimulation :

- **Autocrine** (qui vient d'elles-mêmes) avec certains facteurs : CSF (Colony Stimulating Factor), IL2, facteur de croissance plaquettaire PDGF
- **Endocrine** : tumeurs réceptives à des hormones (sein, prostate)
- **Paracrine** : provient de facteurs sécrétés par des cellules de l'environnement qui ne sont pas des cellules tumorales : cellules osseuses, fibroblastes

### Diapo 5

#### A. Principaux éléments nécessaires à l'extension locale

##### 1) Mobilité par formation de pseudopodes

1<sup>ère</sup> étape : mobilité, pour que les cellules tumorales se déplacent dans tissus avoisinants.

**Tous ces phénomènes ont une base physiologique => la plupart des mécanismes et des protéines qui agissent là ont des fonctions normales.** L'ennui ici, cette fonction normale est dérégulée : elle s'emballe d'une manière qui n'est plus restreinte.

Formation de **pseudopodes**, comme dans la diapédèse des lymphocytes : processus qui est anormal, accumulation de microfilaments sous la membrane plasmique, action de facteurs de mobilité et de facteurs chimiotactiques.

Cette mobilité est parfois déclenchée par des facteurs à distance pour qu'elles aillent se diriger vers le lieu de la métastase.

## Diapo 6

### 2) Capacité à dégrader la matrice extra-cellulaire par des protéases

Rupture de la membrane basale → il faut que les cellules tumorales puissent détruire cet environnement normal pour aller s'infiltrer et envahir les tissus avoisinants.

## Diapo 7

Là encore, énormément de facteurs qui rentrent en jeu mais certains à retenir :

Tout d'abord, **phénomènes directs** : les cellules tumorales secrètent des protéases ou d'autres enzymes comme les collagénases (qui vont détruire le collagène des tissus), très importants les métalloprotéases, puis il y a des enzymes lysosomiaux.

Là aussi ce sont des phénomènes physiologiques qui peuvent se produire lors de l'embryogenèse, du développement, mais ici ils ne sont plus contrôlés, plus régulés.

Ces enzymes peuvent être produites par les cellules tumorales elles-mêmes, mais aussi par les cellules stromales activées de façon anormale, ou par cellules de l'inflammation.

Le tout est une question d'équilibre : il y a invasion quand rupture d'équilibre entre production d'enzymes et inhibiteurs de ces enzymes (en général, inhibiteurs tissulaires spécifiques)

Aussi parfois **phénomènes indirects**, par exemple : cellules tumorales qui peuvent aller stimuler des ostéoclastes qui participent ainsi à la formation de métastases osseuses.

## Diapo 8

### 3) Néoangiogenèse

3<sup>ème</sup> phénomène qui a une importance majeure depuis quelques années en terme d'application thérapeutique : la néoangiogenèse = formation de nouveaux vaisseaux

Celui qui est le plus connu pour avoir émis des hypothèses et travaillé sur ce phénomène : Judah Folkman à Boston, qui a montré que dès qu'une tumeur atteignait la taille de 1mm, il y avait déjà formation de nouveaux vaisseaux aux alentours de cette petite tumeur.

Pourquoi ? Pour lui apporter l'oxygène dont elle a besoin pour se développer, les facteurs nutritifs et aussi pour évacuer les déchets cellulaires.

Donc dès qu'il y a une petite tumeur, même localisée, elle va envoyer des molécules de signalisation, des facteurs qui vont aller stimuler auprès des vaisseaux sanguins normaux, la formation de vaisseaux sanguins nouveaux, anormaux (= angiogenèse)

Lors du développement de ce phénomène, ces nouveaux vaisseaux vont atteindre le cœur de la tumeur et lui permettre de se développer et de proliférer.

## Diapo 9

La néoangiogenèse commence par un phénomène de **bourgeonnement**, puis des cellules endothéliales des vaisseaux (cellules normales) vont former des structures tubulaires qui ont des capacités un peu différentes des vaisseaux normaux : beaucoup **plus perméables** notamment, qui vont aller intégrer le cœur de la tumeur pour permettre son oxygénation et son développement.

## Diapo 10

Là encore cette néoangiogenèse est le fruit d'une régulation très complexe entre facteurs angiogéniques (qui stimulent l'angiogenèse) et des facteurs antiangiogéniques/angiostatiques (qui inhibent l'angiogenèse)

Parmi les nombreux facteurs angiogéniques, le plus important, le plus étudié : le VEGF (facteur vasculaire endothélial de croissance), et aussi les angiopoïétines.

Parmi les inhibiteurs : les angiostatines et l'endostatine

Pour donner l'exemple du VEGF, son action est d'augmenter la perméabilité vasculaire (faciliter les échanges, beaucoup plus qu'un vaisseau normal), augmenter la prolifération des cellules endothéliales, et enfin empêcher l'apoptose de ces cellules endothéliales.

- ⇒ Le VEGF fait tout pour qu'il y ait une prolifération de ces nouveaux vaisseaux, inhibition de leur destruction et un meilleur fonctionnement de leurs capacités.

### Diapo 11

Ces travaux ont eu des applications majeures en pratique :

- Dans le suivi des patients : on peut suivre sur des coupes histologiques ou avec différents marqueurs la progression de cette angiogenèse => **marqueur pronostique, marqueur d'évolution, d'agressivité** : plus il y a d'angiogenèse dans une tumeur, plus elle a une capacité à se développer

- **Mise en place de nouveaux traitements** : on a pu découvrir des médicaments antiangiogéniques de 2 types :

- Ac monoclonaux, on les reconnaît car leur nom générique finit par mab pour Monoclonal AntiBody  
ex : Ac monoclonaux anti-VEGF, on peut citer le bevacizumab ou Avastin® que l'on donne dans différentes tumeurs, notamment dans le cancer du rein => amélioration considérable de la survie des patients car le cancer du rein est un cancer très vasculaire, il est dû à l'anomalie d'un gène qui est inhibé (VHL), qui lui-même va entraîner l'accumulation d'un facteur d'hypoxie qui s'appelle HIF et ça va engendrer une angiogenèse importante. Le fait de la bloquer a vraiment amélioré la survie des patients.

- Et puis les médicaments qui inhibent les fonctions tyrosine kinase, ils ne sont pas universels mais certains agissent sur certaines tyrosine kinase  
ex : *sunitinib* (finissent par « ib »)

Tout n'est pas connu, l'angiogenèse est un axe majeur de recherche, extrêmement important en cancérologie.

### Diapo 12

#### 4) Modifications de protéines membranaires ou transmembranaires

Les cellules qui forment un tissu ont des jonctions extrêmement fortes et stables entre elles, c'est ce qu'on appelle **l'adhésion cellulaire**, et puis également adhésion au substrat (= à la matrice extracellulaire)

Dans les cellules normales, cette architecture est extrêmement bien régulée, mais elle va se modifier de façon anormale dans les tissus tumoraux.

### Diapo 13

Là aussi, énormément de molécules distinctes qui forment cette architecture tissulaire, on va en citer quelques unes qui ont une importance particulière, on peut citer la **cadhérine** qui forme des jonctions entre cellules et qui se lie à une molécule très importante qui est sous la membrane : la **caténine**.

Il suffit qu'il y ait une modification à un endroit pour que ça entraîne une cascade de modifications dans le reste de la cellule et qui ne va pas avoir un effet uniquement sur les jonctions intercellulaires mais aussi parfois déclencher l'activation de signaux mitotiques → relations assez complexes

Ce qui est important à retenir, c'est que ces modifications vont entraîner une perte de cohérence et une perte d'adhésion, ce qui va faciliter la mobilité et l'invasion des cellules tumorales

La E-cadhérine est une protéine transmembranaire, elle va induire entre cellules des liaisons à la fois très stables et fortes, elles interagissent avec des molécules d'E-cadhérine d'une cellule voisine par formation d'un complexe avec la caténine (qui est intracellulaire)

Dans certains cellules cancéreuses, perte de cette cadhérine, ce qui va entraîner :

- Une réduction de l'adhésion entre cellules, donc c'est un des premier phénomène qui va être favorable a l'extension locale,
- Puisque il y a rupture de sa liaison avec la caténine qui est intracellulaire, la caténine va migrer vers le noyau et là, il va y avoir une activation du signal mitotique
- Perte de différenciation, c'est essentiel dans le processus métastatique puisque les cellules ne vont plus remplir leur rôle normal mais devenir simplement des cellules qui ne font que proliférer et envahir les tissus avoisinants.

Une notion sur laquelle il faut rester prudent, dont on entend beaucoup parler au cours du phénomène métastatique : la **transition épithélio-mésenchymateuse**, c'est-à-dire que des cellules épithéliales acquièrent pendant l'invasion un phénotype mésenchymateux, et notamment la perte de la cadhérine est un des phénomènes qui accompagnent ce processus mais c'est actuellement quelque chose de controversé.

#### **Diapo 14**

On peut aussi citer CD44 et intégrines : rôle très important dans la liaison au substrat

- **Les intégrines**, glycoprotéines membranaires, qui ont à la fois un rôle dans l'interaction de cellule à cellule, mais aussi des cellules avec la matrice. Ce sont des molécules qui ont toujours un rôle physiologique (embryogenèse, cicatrisation), mais leur expression est diminuée dans les cellules tumorales et ça va augmenter la capacité de mobilité et les propriétés invasives de ces cellules.

A la fois modification de l'architecture de ces molécules d'intégrine dans les cellules tumorales mais aussi modifications quantitatives (perte et parfois augmentation d'expression)

- Et enfin **famille du CD44** : protéoglycanes, qui a un rôle dans les phénomènes immunitaires, dans l'adhérence a la matrice, ce sont des régulateurs de la croissance cellulaire, de l'invasion, et on s'est aperçu que leur expression était augmentée dans les cancers, ils agissent comme des corécepteurs de facteurs de croissance.

On a remarqué aussi que certaines isoformes de CD44 étaient liées au pouvoir métastatique.

*Ces deux protéines sont liées la perte de l'inhibition de contact, et la cadhérine aussi.*

#### **Diapo 15**

##### **B. Mécanismes de l'extension**

---

Ce mécanisme d'extension implique des facteurs géniques, des facteurs protéiques et surtout le microenvironnement, notion devenue très importante car la cellule tumorale peut avoir les meilleures dispositions génétiques pour proliférer, si le microenvironnement ne le permet pas, ce phénomène va être rapidement sans effet.

#### **Diapo 16**

##### **1) Les facteurs géniques**

Là encore, dans certaines situations physiologiques, certains gènes vont s'exprimer temporairement pour répondre à un besoin puis cette expression va s'éteindre, c'est ce qui se passe lors de l'implantation du placenta dans la muqueuse utérine, lors du phénomène de migration dans l'embryogenèse, de la migration leucocytaire lors de l'infection, et dans les processus de cicatrisation.

Dans ces circonstances, il y a un envahissement progressif d'un tissu voisin par dégradation de la matrice extracellulaire mais ça s'arrête rapidement quand ce besoin est rempli.

Cette stimulation est contrôlée par un ensemble de gènes, quand une protéine va être suffisamment exprimée, ça va envoyer un signal sur la transcription de ces gènes qui va s'arrêter.

Dans les cellules malignes, perte de cette régulation et notamment les gènes inhibiteurs ne vont plus fonctionner donc ce phénomène va continuer, se perpétuer.

#### **Diapo 17**

##### **2) Facteurs protéiques**

L'extension locale se fait préférentiellement le long des cloisons, des gaines vasculaire et nerveuses, du péritoine, de la plèvre.

À l'inverse, l'os, le cartilage opposent une résistance à l'envahissement métastatique

- Par la structure du collagène
- Parce qu'ils vont synthétiser des inhibiteurs de métalloprotéases

Donc comme toujours, un équilibre se fait entre protéases et les inhibiteurs tissulaires

#### **Diapo 18**

##### **3) Microenvironnement tumoral**

###### **a. L'hypoxie**

Un des facteurs qui a été découvert il y a quelques années, c'est l'hypoxie, qui joue au début comme un rôle de facteur déclenchant : hypoxie  $\Rightarrow$  nécrose  $\Rightarrow$  stimulation de l'angiogenèse car les cellules tumorales ont besoin d'oxygène.

Par exemple, la cadhérine est sensible à cette hypoxie et va déjà être inhibée par ce phénomène.

#### **Diapo 19**

###### **b. L'inflammation**

Les cellules inflammatoires ne sont pas neutres et sécrètent beaucoup de facteurs qui vont favoriser le processus d'invasion.

#### **Diapo 20**

## **II. METASTASES**

Quand les cellules métastatiques vont aller s'installer dans un tissu, il va y avoir à nouveau ce phénomène d'extension locale.

#### **Diapo 21**

##### **A. Phénomène précoce**

C'est un phénomène très précoce : alors qu'une tumeur est parfois de taille extrêmement réduite, il y a déjà des métastases présentes, des **micrométastases**, qui hélas échappent à la détection dans 30% des cas. Et ce dont on se rend compte de plus en plus, car maintenant on a des traitements efficaces, des patients qui ne présentent plus de signes de maladie pendant des années, puis qui ont une apparition de métastases, 10-15 ans + tard, donc probablement ces micrométastases étaient présentes dans les phases initiales de la formation tumorale, et qu'elles sont restées quiescentes.

Il est possible qu'au stade où la tumeur est encore indétectable, il y ait déjà eu des cellules métastatiques qui aient essaimé.

Rôle probable des cellules souches tumorales dans ce phénomène.

## Diapo 22

### 1) Terminologie

On va distinguer 3 cas :

- **Les métastases prévalentes ou révélatrices** : c'est par la présence de ces métastases qu'on découvre qu'il ya un cancer. Phénomène non négligeable, jusqu'à 30% des cancers. Si ces métastases sont très peu différenciées, on ne sait pas du tout quelle était la tumeur d'origine, ce qui est ennuyeux car si on le savait on pourrait mieux la traiter = *métastase par une tumeur primitive inconnue*

- **Les métastases synchrones** : métastases déjà présentes au diagnostic, le patient se présente pour des signes fonctionnels parce qu'il a une tumeur primitive. Avec le bilan d'extension, on découvre la présence de métastases.

- **Les métastases tardives ou métachrones** : liées a la présence de micrométastases déjà au moment du diagnostic mais qui malheureusement sont indétectables, et qui vont se développer alors que le patient est considéré comme guéri, que la tumeur a été enlevée chirurgicalement, que les chimiothérapies semblent avoir été efficaces.

## Diapo 23

### 2) Modèles d'études expérimentaux

Dans les modèles animaux, pour étudier purement le phénomène de dissémination métastatique, pour voir comment les cellules vont développer les métastases, on peut :

- ⇒ Soit injecter des cellules tumorales au lieu de ce que serait le lieu de la tumeur primitive. Par exemple, si on veut étudier les métastases d'un cancer du sein, on injecte des cellules tumorales dans la glande mammaire : ça s'appelle des **injections orthoptiques**
- ⇒ Soit les injecter directement dans la circulation générale : on saute une étape, on considère que le phénomène d'extension locale et de passage dans la circulation sanguine a déjà eu lieu, et on va étudier comment les cellules tumorales vont s'installer dans la circulation en tant que foyer métastatique. On va essayer d'étudier les altérations moléculaires de ces cellules et comprendre comment elles vont contribuer à la production de métastases.

Il existe différentes techniques actuellement, on peut parler par exemple des vidéomicroscopies qui permettent de voir le comportement des cellules métastatiques in vivo.

*Soit on étudie purement un modèle animal : cellules issues de lignées qui ont subi des transfections → un peu artificielles*

*Soit, parfois, cellules issues d'une tumeur primaire d'un individu.*

## Diapo 24

### B. Phénomène coopératif à étapes multiples

---

Le pouvoir métastasiant est acquis lors de la croissance tumorale, mais on pense maintenant aussi que des cellules ont dès le départ des propriétés métastatiques, différentes d'une tumeur à l'autre ⇒ notion de **profil métastasiant**

Ce qu'on espère beaucoup, c'est arriver, lorsqu'un patient va déclencher une tumeur, à partir des cellules de cette tumeur, à prédire sa capacité métastatique, tout ça pour orienter mieux le traitement.

Il y a des combinaisons multiples d'oncogènes, de gènes suppresseurs de tumeurs, on peut citer un gène suppresseur de métastase, le **gène NM23**. On a montré que in vitro, expérimentalement, que si on surexprime ce gène, c'est-à-dire qu'on l'active, il va y avoir une diminution de la motilité cellulaire, diminution des capacités invasives et augmentation de la différenciation des cellules tumorales → des choses qui vont à l'encontre du



phénomène métastatique  $\Rightarrow$  si ce gène est inhibé ou absent, le phénomène métastatique pourra se produire de manière plus active.

*Son rôle physio pas connu à l'heure actuelle : souvent certains gènes sont découverts lors de ces processus expérimentaux et ce n'est que bien plus tard qu'on identifie leur rôle physiologique.*

## **Diapo 25**

L'étude du transcriptome : on étudie des profils de tumeurs, c'est-à-dire que l'on va extraire l'ARN d'une tumeur et on va l'hybrider sur des biopuces (petites lames sur lesquelles est déposé un exemplaire de chaque séquence d'ADN) et on va voir les gènes qui sont transcrits et ceux qui ne le sont pas.

On a besoin de l'aide des bioinformaticiens car ce sont des études qui nécessitent des études statistiques extrêmement performantes pour essayer de trouver des corrélations.

Si par exemple on prend une centaine de tumeurs du sein et si on a l'histoire clinique des patientes, et qu'on voit que chez des patientes qui ont développé des métastases très précocément, dans les 6 mois de leur maladie, certains gènes sont toujours surexprimés, d'autres sous exprimés, on espère développer un profil qui va indiquer le pouvoir métastatique d'une tumeur. Le but, c'est pour chaque patient opéré d'un cancer (mais ça on y est pas du tout, c'est vraiment encore des perspectives dans le futur), d'avoir un profil pour dire cette tumeur va bien évoluer, on va la surveiller, donner des traitements qui ne soient pas trop agressifs, alors que dans d'autres cas, on sait que c'est un profil de mauvais pronostic, et on va essayer d'utiliser des traitements même s'ils ont des effets secondaires lourds.

Il y a quelques années, il avait été publié des travaux qui montraient une signature avec l'expression de 17 gènes liés au profil métastatique.

Actuellement, on pense qu'il y a entre 25 et 30 000 gènes dans le génome humain. C'est une énorme surprise car il y a quelques années, on pensait qu'on en avait beaucoup plus (publications anciennes : 300 000 !)  $\rightarrow$  Pour avoir une signature de 17 gènes, il faut avoir vraiment un travail de statistiques extrêmement précis sinon corrélations complètement fausses

- $\Rightarrow$  Sur le nombre de publications qui donnent ces profils, beaucoup ne sont pas validées par d'autres équipes : **ces profils ne sont valables que si dans plusieurs endroits, avec des séries de tumeurs différentes, on reproduit ces résultats.**

## **Diapo 26**

Liste de ces fameux 17 gènes : pas question de la retenir, mais parmi eux : environ la moitié dont l'expression est augmentée, et d'autres dont l'expression est au contraire diminuée = combinaison qui peut indiquer la capacité à métastaser si on la retrouve dans une tumeur

## **Diapo 27**

### **C. Hétérogénéité du pouvoir métastatisant d'une cellule tumorale**

Expériences faites sur des souris : à partir d'une même tumeur, en injectant par voie intraveineuse des cellules tumorales, on aboutit à un nombre de métastases extrêmement variable selon l'hôte et qui ne dépend pas des souris elles-mêmes (il avait été démontré par différentes expériences croisées que cette variabilité venait vraiment de la cellule tumorale)  $\rightarrow$  dans une tumeur, il y a une hétérogénéité de cellules, même si elles viennent toutes au départ d'une même tumeur, certaines seulement vont métastaser et d'autres pas  $\Rightarrow$  hétérogénéité intratumorale vis-à-vis du processus métastatique.

## **Diapo 28**

### **D. Relative inefficacité du processus métastatique**

Dans une tumeur qui a des millions de cellules, un très grand nombre va passer dans la circulation générale, donc on pourrait se dire que s'il y a autant de cellules tumorales qui se propagent dans la circulation, il va y avoir



un nombre énorme de métastases. Or sur ce très grand nombre de cellules, seules quelques-unes (et même pas toujours) vont aller s'installer et coloniser un organe pour produire des métastases

⇒ C'est un phénomène qui est paradoxalement inefficace

### **Diapo 29**

Parce qu'il y a une énorme sélection.

Cela va dépendre des cellules tumorales, mais aussi de l'organe cible d'implantation et de l'hôte lui-même (de ses défenses immunitaires, de son état de santé)

On parle de « parcours du combattant » parce qu'à partir de millions de cellules tumorales, seules de très rares vont aller produire des métastases. Malheureusement ensuite ces métastases sont efficaces pour proliférer.

### **Diapo 30**

#### **E. Etapes de la formation de métastase**

---

- 1) Détachement de la tumeur primitive d'une ou plusieurs cellules tumorales avec destruction de la matrice extracellulaire.
- 2) A partir de cette étape, sélection selon les capacités d'adaptation des cellules tumorales

### **Diapo 31**

- 3) Franchissement de la paroi vasculaire ou lymphatique avec ces 2 grandes voies de dissémination :
  - ⇒ Soit par **voie hématogène**, avec des néovaisseaux sanguins qui sont plus perméables que les vaisseaux normaux et phénomène d'intravasation
  - ⇒ Soit par **voie lymphatique**, car il y a des vaisseaux lymphatiques à la périphérie des tumeurs, puis extension de proche en proche par les vaisseaux lymphatiques qui finiront par rejoindre la circulation générale.

### **Diapo 32**

- 4) Une des premières étapes de sélection : **le transit dans la circulation**. Ces cellules tumorales, soit isolées, soit en micro agrégats :
  - Doivent résister à des facteurs mécaniques (turbulence de la circulation)
  - **Doivent résister à la pression partielle en oxygène ++** : on le sait parce qu'il y a eu des expériences où on injectait un million de cellules tumorales marquées pour pouvoir les suivre dans le cœur gauche d'un rat, et seulement moins de 2% atteignaient le poumon, et on ne trouvait pas de métastases pulmonaires → ces cellules injectées directement n'avaient pas résisté à cette pression en oxygène. Alors que si on injectait des cellules de la même tumeur et pourtant en nombre moindre, là on aboutissait à la production de métastases.

### **Diapo 33**

- 5) **Adhésion aux cellules endothéliales** : si les cellules résistent, elles arrivent à passer dans vaisseaux sanguins et vont alors adhérer aux cellules endothéliales par des micro-caillots de fibrine et par des plaquettes

### **Diapo 34**

- 6) Rétraction des cellules endothéliales des vaisseaux et fixation à la membrane basale par différents mécanismes dont les récepteurs à la laminine.

### **Diapo 35**

- 7) Les cellules tumorales franchissent la membrane basale et migrent à travers la paroi des capillaires pour aller pénétrer dans le tissu. Là on revient au phénomène d'invasion locale, c'est-à-dire qu'il faut qu'elles

aient des propriétés de mobilité, qu'elles secrètent des protéases et que très vite, elles activent le phénomène d'angiogenèse pour pouvoir coloniser le tissu.

#### Diapo 36

- 8) Dans le tissu en question, elles peuvent trouver un environnement défavorable : le phénomène s'arrête là → prolifération liée à l'organe cible (il faut qu'il produise suffisamment de facteurs de croissance pour stimuler ces cellules pour qu'elles puissent proliférer)

#### Diapo 37

- 9) Une fois proliférées dans le tissu cible, il va pouvoir à nouveau y avoir un phénomène d'invasion, d'extension et formation de métastases secondaires. Ce qu'on ne connaît pas actuellement, c'est lorsque ce phénomène est retardé à long terme.

#### Diapo 38

Un des grands problèmes actuels des traitements en cancéro : l'existence de cellules métastatiques quiescentes dans des sites secondaires. Les cellules ne se divisent pas mais elles peuvent demeurer : concept de **maladie résiduelle minime** (micrométastases qui échappent à la détection mais qui sont pourtant là et les cellules ne meurent pas)

Théorie, toujours de Folkman, qui lui pensait que, au contraire, dans ces micrométastases, les cellules n'étaient pas dormantes, elles avaient une sorte de prolifération : certaines cellules proliféreraient mais n'atteindraient jamais une augmentation de taille notable, détectable ; d'autres nécroseraient → resteraient toujours à une taille modérée de micrométastases, contrebalancée par cette mort cellulaire, et puis un jour, une vascularisation pouvait se former et là, la métastase pouvait se développer.

- ⇒ 2 théories distinctes :
- Soit cellules dormantes, quiescentes
  - Soit prolifération contrebalancée par mort cellulaire puis un jour phénomène plus contrebalancé, néoangiogenèse et développement d'une métastase

#### Diapo 39

- 10) Au cours de toutes ces étapes, contact entre cellules tumorales et cellules du système immunitaire, qui vont empêcher autant que possible leur prolifération et leur dissémination.

#### Diapo 40

Par exemple, il avait été démontré que dans le tissu tumoral de cancers colorectaux, la présence de **cellules mémoires** était plutôt un bon signe pour éviter les métastases.

#### Diapo 41

### F. Structure tissulaire des métastases

---

Les métastases une fois installées, quand on peut les détecter, leur structure histologique, cellulaire est :

- Soit **bien différenciée** (identique aux cellules de la tumeur primitive) ce qui permet d'identifier l'origine de la métastase même si on ne trouve pas au départ la tumeur primitive. C'est peu fréquent.
- Dans la plupart des cas, **structure des métastases peu différenciée** (fréquent quand ces métastases sont prévalentes), ce qui rend la recherche de la tumeur primitive assez difficile.
- Très rarement, il peut y avoir une **différenciation différente de celle de la tumeur primitive**, c'est surtout les tumeurs embryonnaires qui ont des cellules avec des potentialités différentes.

### Diapo 43

## III. DISTRIBUTION ANATOMO-CLINIQUE DES METASTASES

Les métastases vont se retrouver dans des sites préférentiels : ça va dépendre de facteurs anatomiques et d'affinités biologiques

On se demande actuellement s'il n'y a pas dans certains tissus des récepteurs spécifiques pour attirer les cellules métastatiques et même si ça ne les attire pas, une fois qu'elles y sont, les aider à proliférer.

En général, comme on connaît plus ou moins certaines affinités de ces cellules pour des sites particuliers, lorsqu'on est face à une tumeur primitive d'un type donné, on va rechercher préférentiellement les métastases dans certaines localisations :

Seins : métastases osseuses, pulmonaires ou hépatiques

Digestif : à cause du système porte, foie

### Diapo 44

La **voie lymphatique** est une voie de dissémination essentielle pour les **carcinomes**, la tumeur va passer dans des relais ganglionnaires régionaux. À ce moment-là, dans les ganglions, soit les cellules tumorales vont être détruites, soit elles vont s'y fixer, soit elles vont passer dans les autres ganglions pour aboutir au canal thoracique et enfin dans la circulation générale.

### Diapo 45

Le fait de connaître cette dissémination par voie des ganglions a permis de mettre au point la technique du **ganglion sentinelle**, très utilisée dans les cancers du sein et dans les mélanomes : au moment où, au bloc, on va faire l'ablation d'une tumeur, on va repérer le premier ganglion qui est en relation avec cette tumeur, et on va injecter un produit qui va nous permettre de le repérer. De manière extemporanée, le ganglion en question va être envoyé au laboratoire d'anatomie pathologique et si ce ganglion est atteint, ça voudra dire qu'il y aura déjà eu une extension de la tumeur au niveau des ganglions (déjà eu un phénomène d'invasion tumorale) → il faudra faire un **curage ganglionnaire**. En revanche, si ce premier ganglion directement en relation avec la tumeur est indemne, ça évite de faire ce curage ganglionnaire, source de séquelles importantes.

### Diapo 46

Dans les **sarcomes**, la voie d'extension va être plutôt la **voie sanguine**. La dissémination peut être par voie directe ou par voie lymphatique. Et les organes qui vont être le plus sensibles à l'invasion métastatique vont être ceux qui sont irrigués par un réseau capillaire riche et fin. Donc les 4 principaux sites d'invasion métastatique : poumon, foie, os et cerveau.

### Diapo 47

On parle beaucoup de signature moléculaire : une équipe de recherche (Joan Massagué) a surtout essayé de voir si on pouvait prédire, à partir de la tumeur primitive, le lieu de la localisation métastatique.

Ils ont fait des travaux à partir de lignées cellulaires de cancer du sein, de cellules qui ont métastasé à partir des poumons : il s'agit d'étudier leur profil transcriptionnel (extrait d'ARN et ils voient comment différents gènes sont exprimés, surexprimés, sous exprimés) → profil de 95 gènes corrélés à la présence d'une localisation métastatique pulmonaire d'un cancer du sein

**Le grand écueil de ces profils : il faut que les corrélations statistiques soient fiables.**

- Il faut qu'il y ait de grandes séries de tumeurs
- Il faut qu'elles aient été recueillies dans les mêmes conditions (l'ARN est très fragile donc si les tumeurs en question sont gardées quelques heures à température ambiante, le taux d'ARN est modifié → si une équipe a travaillé dans ces conditions-là, alors que l'autre a travaillé en mettant la tumeur directement dans l'azote liquide après exérèse (→ ARN de meilleure qualité), elles établiront un profil différent
- Travail des statisticiens : des biais statistiques énormes peuvent se produire si ces travaux ne sont pas faits de façon extrêmement rigoureuse

