

---

**Michel Boiron**


---

## CANCER ET MÉTASTASES

**P**eu de domaines de la cancérologie suscitent actuellement autant de travaux que la progression métastatique. Mais ce n'est pas un domaine d'intérêt nouveau. Les cliniciens avaient depuis longtemps noté que : (1) les métastases correspondent souvent au drainage vasculaire de la tumeur et à l'interposition d'un organe filtre bien qu'il y ait certaines « compétences tissulaires » propres ; (2) si le processus est surtout fréquent dans les cancers évolués, il peut se produire à partir de petits cancers, voire de cancers microscopiques (métastases prévalentes) ; (3) le pouvoir métastasant est variable selon le type de cancer ; (4) dans le cadre d'un cancer donné, bien que certains indices (envahissement ganglionnaire, type anatomo-pathologique, etc.) fassent redouter les métastases, des cancers réputés de bon pronostic peuvent parfaitement métastaser ; (5) le stade métastatique coïncide souvent avec le stade de chimiorésistance et un pronostic fatal.

De leur côté, les anatomo-pathologistes avaient décrit les nombreuses étapes de ce que certains ont appelé « le décathlon métastatique » : (a) perte de l'ancrage, disparition des molécules cellulaires d'adhérence ; (b) synthèse d'enzymes protéolytiques, entraînant une disparition de la membrane basale et de certaines structures intercellulaires ; (c) acquisition de la mobilité ; (d) réaction stromale et néoangiogenèse ; (e) effraction vasculaire et passage dans la circulation lymphatique ou veineuse, avec parfois arrêt du cycle cellulaire ; (f) adhérence à l'endothélium capillaire par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques (intégrines) ; (g) effraction endothéliale, reconstitution d'un stroma et naissance du nodule métastatique, probablement très sensible aux facteurs de croissance (EGF, par exemple), qu'il s'agisse de facteurs systémiques, de facteurs locaux (poumons), de facteurs sécrétés par la tumeur primitive (et interrompus parfois après ablation chirurgicale de cette tumeur), ou d'une boucle autocrine.

Tous ces faits sont descriptifs et jusqu'à présent, peu de fils conducteurs ont permis une analyse raisonnée d'un phénomène aussi complexe, où s'intriquent deux ordres de facteurs : des facteurs génétiques conférant à la cellule métastatique son phénotype particulier et des facteurs d'environnement expliquant les nombreux aléas de la dissémination métastatique (attaque des cellules NK, des lymphocytes T cytotoxiques, facteurs mécaniques, etc.). Toutefois, dans ces dernières années, des progrès très importants ont été accomplis dans les connaissances de base concernant la cellule métastatique. Ce sont ces progrès qui sont présentés dans ce numéro de *médecine/sciences* et que nous allons très brièvement passer en revue.

**Avant tout, des travaux récents ont cherché à caractériser le génome des cellules métastatiques.** On sait que ces cellules sont le siège de fréquents et importants remaniements chromosomiques (translocation, délétion, duplication et/ou amplification d'une région chromosomique) et de mutations ponctuelles, qui témoignent d'une grande instabilité génomique. Au cours de la progression tumorale, ces phénomènes se majorent et les cellules à potentiel métastatique sont sélectionnées positivement. Mais il n'a pas été possible jusqu'à présent d'isoler un ou plusieurs gènes responsables de l'apparition du phénotype métastatique. Il n'existe pas de relation simple entre pouvoir métastasant et oncogènes activés, entre progression et expression d'oncogènes. **Plusieurs travaux ont cherché à mettre en parallèle, au cours de la progression tumorale, l'apparition de la chimiorésistance et celle du pouvoir métastasant.** De fait, même s'il n'est pas possible d'établir de lien de cause à effet entre eux, ces deux phénomènes évoluent souvent de concert. Il faut noter que la fréquence d'apparition des cellules métastatiques est beaucoup plus élevée que celle attendue des mutations et délétions ; elle est, en fait, de l'ordre des taux enregistrés lorsqu'un événement génétique est accompagné d'une amplification génique. Cette amplification, qui ne survient pas dans les cellules normales de mammifères, est fréquente dans les

---

**ADRESSE**

M. Boiron : professeur, directeur de l'Institut d'hématologie. Hôpital Saint-Louis, 2, place du docteur Fournier, 75475 Paris cedex 10, France.

cellules cancéreuses et surtout dans les cellules métastatiques qui « redécouvrent » un processus observé dans les formes de vie primitive. Ainsi, des processus d'amplification génique pourraient intervenir tout à la fois dans l'acquisition du pouvoir métastasant et dans au moins certaines formes de chimiorésistance. Certains des mécanismes génétiques de la chimiorésistance commencent à être bien connus, notamment l'hyperexpression du gène *mdr1*. Dans ce cas, l'amplification génique telle qu'elle peut être obtenue dans des cellules en culture semble cependant rarement en cause dans la résistance des tumeurs *in vivo* (voir l'article de J.P. Marie, p. 443 de ce numéro).

**Dans le domaine de la biologie cellulaire**, des progrès très importants ont été accomplis, qui permettent un début de compréhension du phénomène métastatique. Il en est ainsi des facteurs de dissociation et de mobilité cellulaire, des molécules d'adhérence et des protéases.

— Plusieurs facteurs de mobilité cellulaire, agissant sur les cellules normales et tumorales, ont été décrits. Ces facteurs se lient à des récepteurs membranaires spécifiques. Ils agissent souvent par un mécanisme autocrine. Or, la mobilité est un caractère essentiel des cellules métastatiques. Moins bien connus, mais tout aussi importants, sont les facteurs chimiotactiques qui attirent spécifiquement les cellules en mouvance métastatique vers certains sites de progression tumorale.

— On commence à mieux connaître également les phénomènes d'adhérence intercellulaire ou à la matrice extracellulaire. Cette adhérence joue probablement un rôle très important dans le développement des métastases. L'absence d'expression de certaines molécules d'adhérence à la surface des cellules cancéreuses pourrait être corrélée à leur pouvoir invasif. La reconnaissance spécifique entre cellules tumorales migrantes et molécules d'adhérence cellulaire exprimées sur les cellules endothéliales de certains organes est capitale pour l'induction de métastases. De même, on peut noter le rôle privilégié de certains substrats (fibronectine, laminine) dans la migration des cellules tumorales (voir l'article de B. Boyer, p. 433 de ce numéro).

— Enfin, la production de protéases (activateur du plasminogène, hydrola-

ses lysosomiales, collagénases) joue un rôle certain dans les phases invasives du processus tumoral et l'apparition de la migration métastatique.

Les mécanismes cellulaires par lesquels une cellule tumorale peut acquérir un potentiel métastatique sont ainsi variés : l'activation ou la répression transitoire de gènes, due à l'instabilité génétique inhérente aux cellules tumorales, peut conduire en effet à la synthèse de protéases, à la sécrétion de facteurs de mobilité, à la perte de l'adhérence intercellulaire, à la production de facteurs de croissance.

**Un domaine qui suscite un intérêt particulier dans l'étude des métastases concerne l'angiogenèse tumorale**, qui joue certainement un rôle crucial dans le développement des tumeurs et de leurs métastases.

Deux faits majeurs ont été mis en évidence :

— l'angiogenèse est nécessaire à la croissance de presque toutes les tumeurs : un nodule métastatique privé de sa néovascularisation arrête sa croissance à partir d'un volume de un à deux mm<sup>3</sup> ;

— l'angiogenèse est induite directement ou indirectement par la tumeur elle-même. Les macrophages présents dans le foyer tumoral et activés par des stimuli provenant de ce foyer, sécrètent des facteurs stimulants de l'angiogenèse. D'autre part, les facteurs protéolytiques sécrétés par les cellules tumorales agissent sur la matrice extracellulaire et libèrent des facteurs de croissance à partir des cellules endothéliales. Dans un système expérimental, il a été démontré que le passage du stade hyperplasique au stade transformé est précédé par une forte activité angiogénique.

La connaissance sur les facteurs angiogéniques progresse rapidement. Plusieurs d'entre eux ont été purifiés, séquencés et leur gène a été cloné. Les molécules angiogéniques sont d'ores et déjà nombreuses et il est encore difficile de cerner, dans cette pléiade, le facteur qui joue le rôle le plus important dans l'angiogenèse tumorale. Dans le futur, il faudra définir les lignes d'une stratégie thérapeutique inhibitrice de cette néoangiogenèse, qui n'en est encore qu'à son tout début (stéroïdes anti-angiogéniques, fragments d'héparine actifs) (voir l'article de G. Tobelem, p. 426 de ce numéro).

**Pour finir, un domaine très impor-**

**tant de recherche sur les métastases concerne l'immunologie**, notamment les relations entre phénotype métastasant, niveau d'expression des molécules de classe I du système majeur d'histocompatibilité, et le rôle du système de surveillance anti-cellules tumorales représenté par les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK et LAK. La constatation, sur de nombreuses cellules tumorales, d'un déficit de l'expression des antigènes de classe I du CMH est souvent associée à une forte propension de la tumeur à faire des métastases. Cette baisse de l'expression pourrait permettre à ces cellules d'échapper à la surveillance immunologique par les lymphocytes T cytotoxiques (voir l'article de P. Paul, p. 449 de ce numéro). Mais un autre système de surveillance, non restreint par le CMH, existe : ce sont les cellules NK capables de lysier spontanément un grand nombre de cellules tumorales et les cellules LAK, induites *in vitro* et *in vivo* par l'interleukine-2. C'est ce dernier système qu'a utilisé Steven Rosenberg pour ses essais d'immunothérapie adoptive chez l'homme, par injection à des patients porteurs de cancers évolués et métastasés, d'interleukine-2 à doses supraphysiologiques et de cellules LAK induites *ex vivo* par l'interleukine-2 (*m/s* n° 8, vol. 3, p. 490 et n° 9, vol. 5, p. 698). Bien qu'il s'agisse d'une thérapeutique très lourde et parfois très toxique, et bien que les résultats soient encore très partiels (25 % de réponse au maximum avec moins de 5 % de rémission complète) et très localisés à certains types de cancers (rein, mélanome, plus rarement côlon, lymphomes), le retentissement de ces travaux a été énorme, puisque c'est la première fois (en dehors de la constatation très exceptionnelle de régression de métastases pulmonaires de cancers du rein après néphrectomie) que l'on observait des régressions et des stabilisations de cancers métastatiques, ainsi qu'une prolongation de survie, par des procédés purement immunologiques. La manipulation du système immunitaire peut donc se révéler efficace pour combattre les métastases : c'est une acquisition majeure dans nos connaissances ■

TIRÉS A PART

M. Boiron.