

*Vous souhaitez mieux comprendre ce que sont les métastases. Nous vous proposons de faire un état des connaissances : comment se développent-elles ? Quels sont les moyens de détection, de prévention et de traitement pour les combattre ?*

*Avec le concours du  
Dr Philippe Clézardin, directeur  
de recherche Inserm (Lyon).*

**Cette fiche ne se substitue pas aux recommandations de votre médecin, mais elle vise à répondre à vos premières questions.**

# COMBATTRE LES MÉTASTASES

COLLECTION **COMPRENDRE ET AGIR**



# QU'EST-CE QU'UNE MÉTASTASE ?

*Une métastase est une tumeur qui se forme à partir de cellules issues d'un foyer cancéreux initial également appelé « tumeur primaire ».*

Lorsque la tumeur primaire se développe, certaines de ses cellules s'en détachent, migrent dans l'organisme, atteignent un ou plusieurs tissus normaux distants, s'y multiplient pour former une nouvelle tumeur. On parle ainsi souvent de tumeur secondaire pour désigner une métastase. 90 % des décès par cancer sont causés par des métastases.

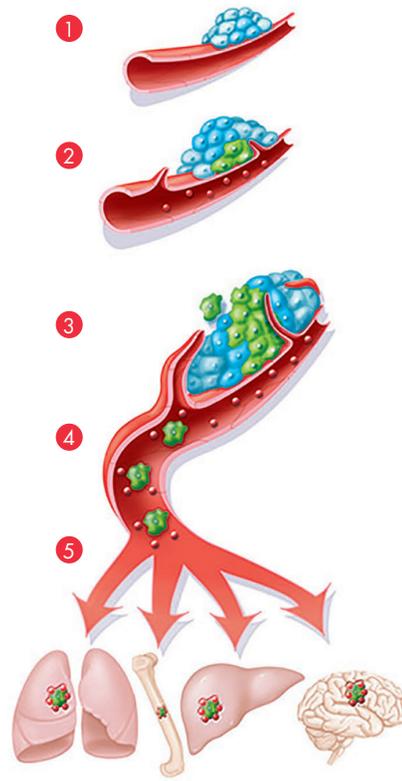
Tous les organes peuvent être le siège de métastases mais les localisations les plus fréquentes sont le foie, les poumons, les os et le cerveau. La localisation des métastases dépend généralement de la tumeur primaire :

| LOCALISATION DE LA TUMEUR INITIALE |   | LOCALISATIONS PRÉFÉRENTIELLES DES MÉTASTASES |
|------------------------------------|---|--|
| Sein                               | > | Os, foie, cerveau                            |
| Prostate                           | > | Os   |
| Côlon                              | > | Foie, poumons                                |
| Estomac                            | > | Foie, ovaires                                |
| Rein                               | > | Poumons, foie                                |

Le risque de développer des métastases dépend du type, du stade et de la taille de la tumeur primaire. Les métastases peuvent être détectables dès le diagnostic initial ou se développer après que la tumeur primaire a été traitée, dans des délais variables en fonction du type de cancer.

Parfois c'est la présence de métastases qui permet de révéler l'existence d'un cancer situé ailleurs jusqu'alors non détecté.

90% des décès par cancer sont causés par des métastases



© Sophiejacopin.com

## COMMENT SE FORME UNE MÉTASTASE ?

*La capacité des cellules malignes à se détacher d'une tumeur primaire pour rejoindre la circulation sanguine et/ou le système lymphatique est un élément clé du processus de formation d'une métastase.*

- 1 **La tumeur primaire forme un amas** de cellules cancéreuses attachées entre elles.
- 2 **La tumeur primaire se développe** grâce à l'oxygène et aux nutriments apportés par les vaisseaux sanguins qui se forment autour d'elle. Elle libère dans son environnement certaines molécules qui vont préparer à distance la formation de « niches pré-métastatiques » (zones propices à l'établissement des cellules tumorales disséminées).
- 3 **Certaines cellules de la tumeur n'adhèrent plus** à leurs voisines, se détachent, parfois très précocement, de la masse tumorale et entrent dans les vaisseaux sanguins et le système lymphatique (ganglions et/ou vaisseaux).
- 4 **Les réseaux sanguins et lymphatiques transportent** les cellules cancéreuses. Certaines d'entre elles sont détectées et détruites par le système immunitaire. D'autres pourront coloniser un ou plusieurs organe(s) cible(s) en se regroupant dans les niches pré-métastatiques.
- 5 **Dans ce nouvel environnement**, les cellules tumorales restent parfois dormantes pendant plusieurs années avant de se mettre à proliférer pour former une métastase.

Le développement tumoral et métastatique est largement dépendant des relations entre les cellules cancéreuses et leur microenvironnement (cellules du système immunitaire, vaisseaux sanguins, fibres nerveuses, etc.). En la matière, le rôle des exosomes, par exemple, est intéressant. Ces petites vésicules, émises par les cellules, permettent normalement à celles-ci de communiquer entre elles. Or, dans ce contexte de cancer, elles peuvent modifier le comportement de cellules cancéreuses comme de cellules normales, notamment en favorisant la formation de niches pré-métastatiques et contribuer ainsi à la prolifération de la tumeur.

## COMMENT DÉTECTE-T-ON LES MÉTASTASES ?

Dès le diagnostic ou lors du suivi après le traitement, différents examens permettent de détecter la présence d'éventuelles métastases.

Les examens utilisés sont :

### L'étude des ganglions sentinelles :

elle est réalisée au moment de la chirurgie visant à retirer la tumeur primaire.

### Les examens d'imagerie

(échographie, scanner, radiographie, scintigraphie, TEPscan) : ils permettent de détecter des métastases mesurant plus de quelques millimètres. En fonction du type de tumeur et du risque métastatique associé, ils peuvent être réalisés initialement (bilan d'extension) puis à intervalles réguliers pendant plusieurs mois.

### Les examens biologiques :

grâce à une simple prise de sang, plusieurs types de marqueurs peuvent être dosés :

#### • Les marqueurs tumoraux :

ce sont des protéines sécrétées par les cellules tumorales, spécifiques de chaque cancer (ex. : CA 15.3 pour le cancer du sein, PSA pour le cancer

de la prostate, etc.). Une augmentation de la quantité des marqueurs tumoraux peut orienter vers une récurrence du cancer ou l'existence de métastases.

#### • Les « biomarqueurs circulants » :

il est possible de détecter dans le sang la présence de cellules cancéreuses détachées de la tumeur primaire (appelées CTC - Cellules tumorales circulantes), indicatrices de l'évolution métastatique. Plus leur taux est élevé, plus le risque de métastase est grand.

On peut aussi étudier l'ADN tumoral (appelé ADNtc pour ADN tumoral circulant). C'est de l'ADN libéré par les CTC lorsqu'elles meurent, dans des exosomes ou directement dans le sang. Son analyse permet d'identifier les mutations génétiques du cancer, d'évaluer sa progression et sa réponse au traitement.

## QUELS TRAITEMENTS CONTRE LES MÉTASTASES ?

La prise en charge des métastases passe avant tout par la prévention et leur détection précoce grâce à la surveillance mise en place après le traitement de la tumeur primaire.

Même si aucune métastase n'est détectée, si le traitement de première intention est l'ablation de la tumeur primaire par chirurgie suivie ou non d'une radiothérapie, **un traitement adjuvant** (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) est généralement administré.

En présence de métastases, le traitement peut faire appel à une **chirurgie**, une **chimiothérapie**, une **radiothérapie**, une **hormonothérapie** (si la tumeur est hormono-dépendante) et/ou relever de traitements plus spécifiques comme les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

Les **thérapies ciblées** sont des traitements qui agissent en ciblant certaines caractéristiques moléculaires particulières des cellules tumorales. Dans le cancer du sein métastatique par exemple, on peut citer les inhibiteurs de protéines kinases (ex. : abémaciclib) et de mTOR (évérolimus).

Le principe de l'**immunothérapie** est de stimuler le système immunitaire pour l'aider à combattre lui-même les cellules cancéreuses (voir Avis d'expert).

Le traitement des métastases par **chirurgie** ou par **radiothérapie** peut également être utilisé dans un objectif palliatif, notamment pour réduire certains symptômes qui sont associés à leur présence, en particulier la douleur.

Le traitement des métastases peut amener aussi à cibler l'environnement dans lequel elles se développent. Dans le contexte d'une métastase osseuse, les cellules cancéreuses induisent indirectement une destruction de l'os qui favorise la libération de facteurs de croissance permettant la prolifération tumorale. Ce processus de destruction osseuse peut entraîner des fractures, générer des douleurs voire une paralysie. Protéger le tissu osseux freine notablement la formation des métastases osseuses chez les patients. À l'avenir, l'environnement de métastases localisées dans d'autres organes que l'os fera aussi certainement l'objet d'un ciblage thérapeutique.



# LES BÉNÉFICES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS MÉTASTASIQUES

Dr Philippe CLÉZARDIN, Directeur de recherche, Unité Inserm « Mécanismes et traitements des métastases osseuses des tumeurs solides », Lyon



© Jun Maekawa / Naomiki Sato

## Le lexique

### Lymphatique

Se dit du réseau constitué de vaisseaux et de ganglions dans lequel circule la lymphe. Il permet la circulation dans tout le corps des globules blancs du système immunitaire.

### Ganglion sentinelle

Le premier ganglion qui reçoit les cellules cancéreuses véhiculées par la circulation lymphatique. La technique du ganglion sentinelle, utilisée en cas de cancer du sein, de l'endomètre et de mélanome, consiste à ôter et analyser un ou des ganglions à proximité de la tumeur afin de savoir s'ils ont été envahis par des cellules cancéreuses. On parle alors de métastases ganglionnaires ou loco-régionales.

### Traitement adjuvant

Traitement administré après le traitement initial d'un cancer (qui correspond généralement à l'ablation de la tumeur par chirurgie), afin de détruire les cellules cancéreuses qui auraient déjà quitté la tumeur primaire ou qui auraient pu échapper à la chirurgie.

Depuis une dizaine d'années, l'immunothérapie par le biais des anticorps monoclonaux anti-PD1/PD-L1 et anti-CTLA-4, a révolutionné le pronostic de certains cancers métastatiques auparavant incurables. Cette classe de médicaments a permis l'obtention de rémissions de longue durée et l'augmentation de la survie globale des patients atteints de certains cancers très agressifs (à un stade avancé ou métastatique) comme le mélanome et le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules pour lesquels le pourcentage de patients répondant à l'immunothérapie est respectivement de 40 % et 20 - 30%. L'immunothérapie est également efficace dans d'autres cancers hautement métastatiques (rein, vessie, tête et cou) mais avec des taux de réponse plus faibles de l'ordre de 15 %. D'autres cancers, comme le cancer du sein, répondent encore peu à l'immunothérapie.

L'avenir de l'immunothérapie pour traiter plus efficacement les cancers métastatiques passera probablement par l'association de traitements ciblant différents régulateurs du système immunitaire. Une voie prometteuse de la recherche actuelle consiste en la combinaison d'un

anti-PD-1 et d'un anti-CTLA-4, qui a doublé le taux de réponse au traitement du mélanome. Une telle association entraîne cependant une toxicité élevée. Plus de 1 000 essais cliniques sont en cours dans le monde. Les enjeux sous-jacents sont multiples : maîtriser la toxicité liée aux associations de traitements, découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques (protéines exprimées à la surface des cellules cancéreuses et récepteurs de surface des lymphocytes tueurs).

Pour un cancer métastatique donné, une meilleure identification des patients susceptibles de bénéficier d'une immunothérapie est nécessaire afin de limiter les phénomènes de résistance et d'éviter à des patients de recevoir un traitement qui ne sera pas efficace pour eux. Par exemple, en 2020, une équipe française, en collaboration avec des chercheurs australiens a identifié une molécule indispensable au fonctionnement des lymphocytes tueurs : le CD226. L'absence de cette dernière jouerait un rôle clé dans la résistance des cellules cancéreuses au système immunitaire, conditionnant ainsi la réponse des patients à l'immunothérapie.

> POUR ALLER PLUS LOIN, N'HÉSITEZ PAS À EN PARLER À VOTRE ÉQUIPE MÉDICALE.

**La Fondation ARC,**  
reconnue d'utilité publique, est 100 % dédiée  
à la recherche sur le cancer.

Grâce à la générosité de ses donateurs et testateurs, elle alloue chaque année de l'ordre de 25 millions d'euros à des projets de recherche porteurs d'espoir pour les malades. **Son objectif : contribuer à guérir 2 cancers sur 3 en 2025.**

La Fondation partage avec le plus grand nombre les avancées de la recherche et les transforme en connaissances utiles. Son action apporte à chacun les moyens de mieux prévenir, de mieux prendre en charge et de mieux comprendre la maladie.

Trois collections sont disponibles :

- **Sensibiliser et Prévenir**  
pour sensibiliser aux risques et à la prévention des cancers.
- **Comprendre et Agir**  
pour informer sur la maladie et la prise en charge.
- **Mieux vivre**  
pour améliorer la qualité de vie pendant et après la maladie.



POUR DÉCOUVRIR ET COMMANDER GRATUITEMENT  
TOUTES NOS PUBLICATIONS :

[www.fondation-arc.org](http://www.fondation-arc.org)

LES RESSOURCES DE LA FONDATION ARC PROVIENNENT  
DE LA GÉNÉROSITÉ DE SES DONATEURS ET TESTATEURS.

POUR **AGIR** À NOS CÔTÉS, CONTACTEZ-NOUS AU :

01 45 59 59 09 OU [CONTACT@FONDATION-ARC.ORG](mailto:CONTACT@FONDATION-ARC.ORG)

ET RENDEZ-VOUS SUR : **[WWW.FONDATION-ARC.ORG](http://WWW.FONDATION-ARC.ORG)**