METASTASES

Pr N. OUKID
nadiabouzbidoukid@yahoo.fr

Année universitaire
2019/2020

OBJECTIFS

-Connaitre les mécanismes cellulaires des métastases

-Connaitre les principales voies de dissémination métastatique et la chronologie des métastases

-Connaitre les aspects macroscopiques des métastase

-Connaitre les aspects microscopiques des métastase

I- DEFINITION – GENERALITES

Phase générale du cancer: constitution de métastases

Caractérisée par la diffusion du processus cancéreux dans l'organisme avec atteinte, à distance de la tumeur primitive, d'autres organes.

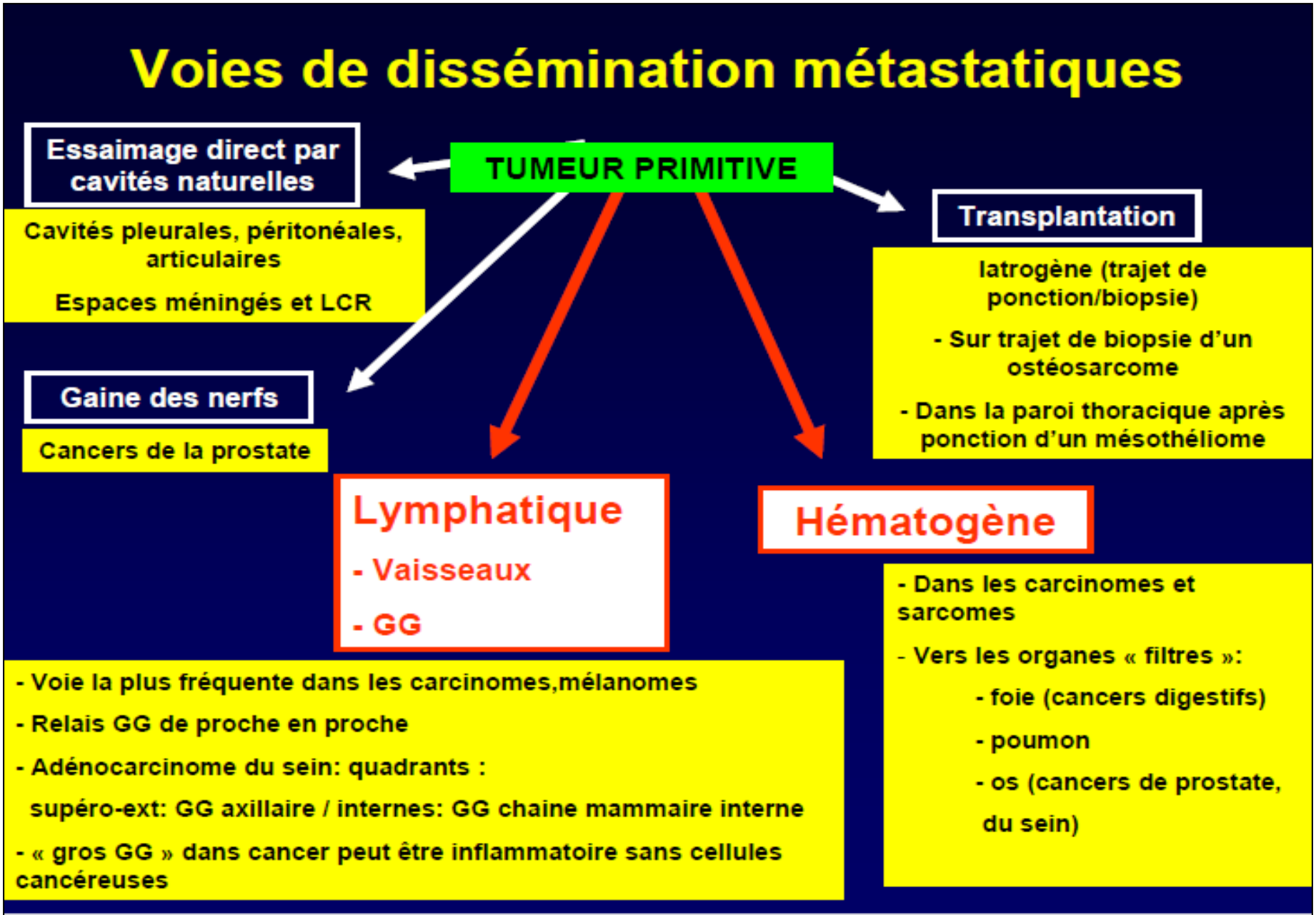
Spécifiques des tumeurs malignes.

Font la gravité du processus cancéreux, contre-indiquant en général toute exérèse.

Fréquence varie selon le type de prolifération :

- **Les gliomes, habituellement, ne métastasent pas**
- **Les carcinomes cutanés, très rarement**
- **A l'inverse, les mélanomes, certains carcinomes bronchiques, sont fréquemment l'objet d'une dissémination métastatique**

II. VOIES DE DISSEMINATION DES CANCERS



1- VOIE LYMPHATIQUE

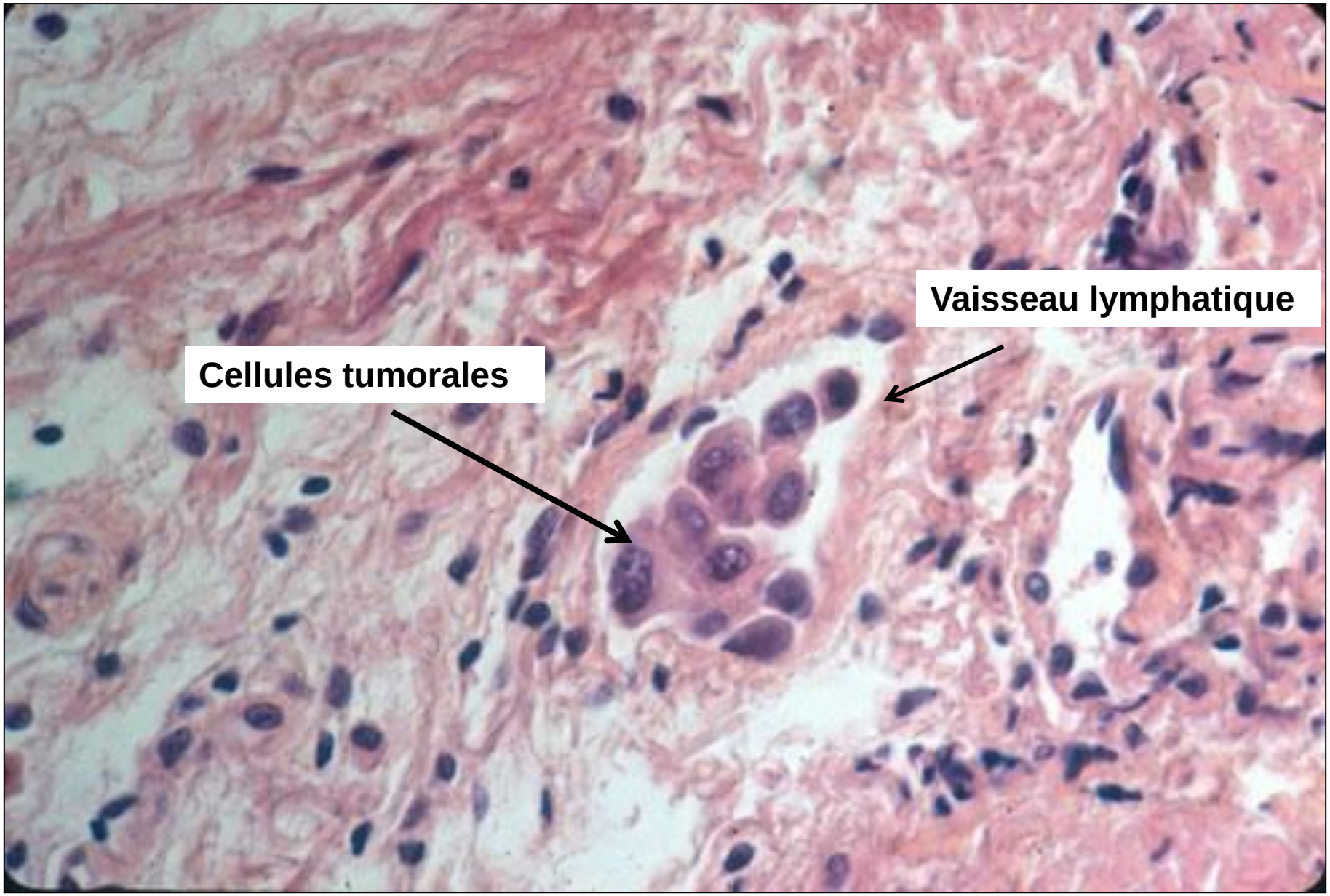
+ Voie la plus fréquente

+ Concerne particulièrement les tumeurs malignes épithéliales ou *carcinomes*.

+ Responsable de deux ordres de faits :

1-1 La lymphangite carcinomateuse :

Extension tumorale intralymphatique massive.
S'observe au niveau des séreuses (plèvre, péritoine,...) et des poumons.
Responsable d'un aspect macroscopique réticulé et ou miliaire.



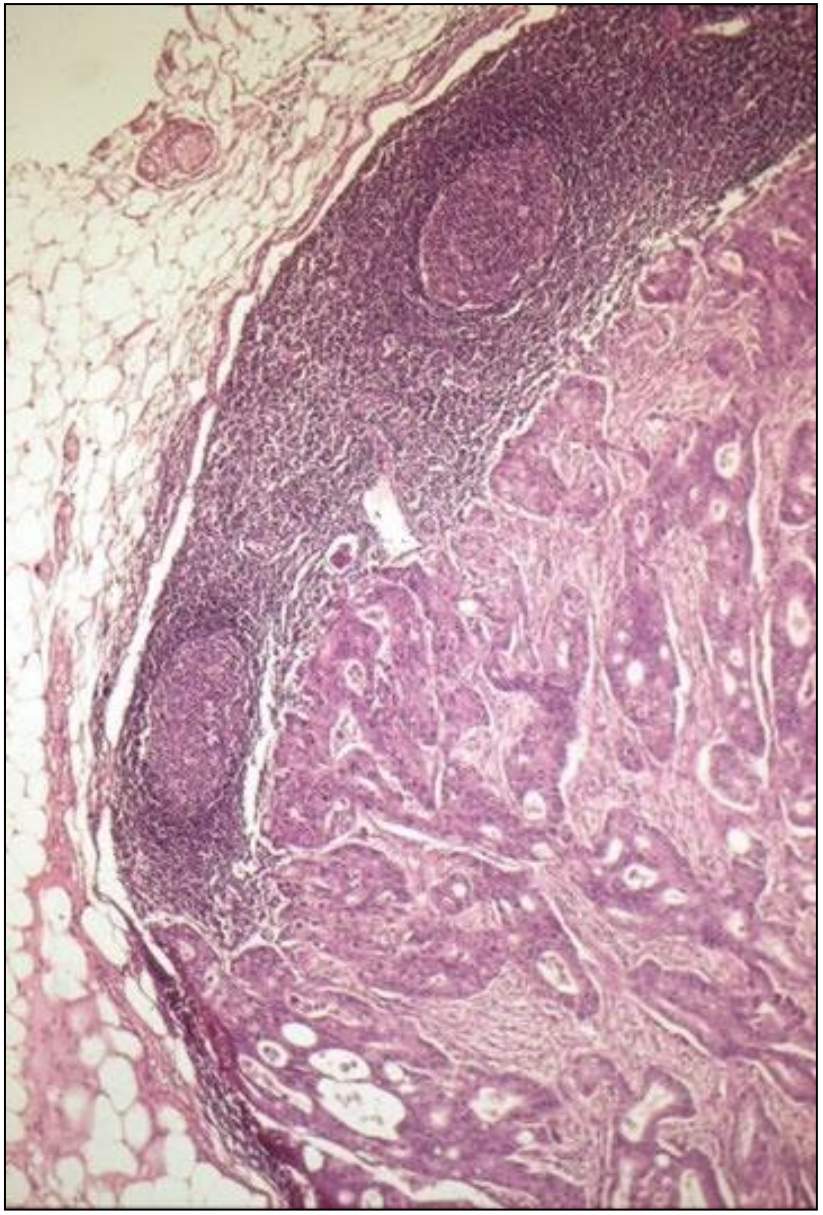
Embole lymphatique

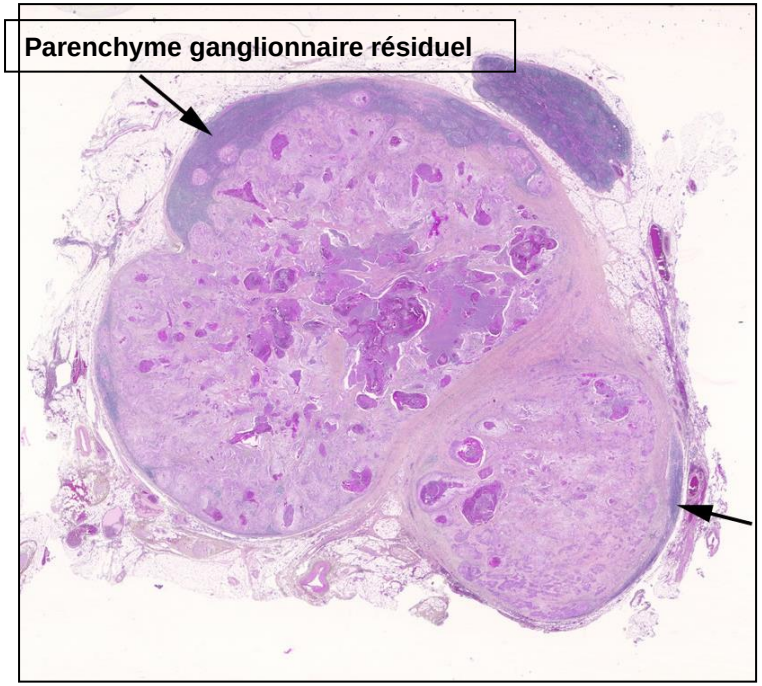
1-2 Les métastases ganglionnaires

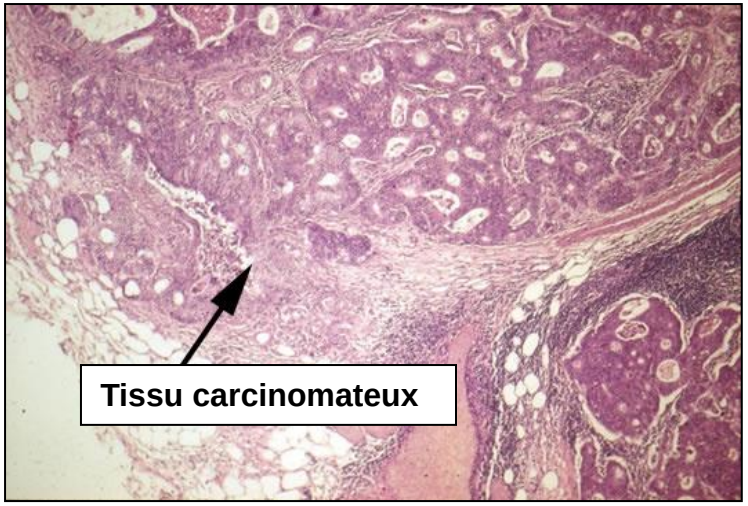
Le siège dépend des voies de drainage lymphatiques.
Ex.cancers du sein : **quadrant supéro-externe: ganglion axillaire**

Un ganglion métastatique est augmenté de volume (palpable), sphérique, ferme, dur, parfois fixé aux tissus voisins

Le type histologique est le même que celui de la tumeur primitive.
Son degré de différenciation n'est pas toujours le même.
La topographie et l'aspect histopathologique de la métastase peuvent parfois orienter vers le siège de la tumeur initiale







Aspect histologique d’une métastase ganglionnaire d’un processus carcinomateux

Un ganglion augmenté de taille peut être seulement réactionnel.
Il n'y a pas de corrélation entre la taille clinique d'un ganglion et son aspect histopathologique

Cancers lymphophiles **:**

carcinomes du sein
certaines tumeurs du testicule (séminomes)
carcinome papillaire de la thyroïde
carcinomes du col utérin
les mélanomes

2- VOIE HEMATOGENE

Concerne particulièrement les tumeurs malignes conjonctives ou *sarcomes*, mais *également des carcinomes.*

Elle est responsable des métastases viscérales.

Le siège des métastases par dissémination hématogène dépend, en premier, du mode de drainage veineux de l'organe où se développe la tumeur primitive:

►Drainage par la veine porte: métastase hépatique

►Drainage par les veines caves: métastase pulmonaire

►Drainage par la veine pulmonaire: métastase systémique (cerveau, os)

Le délai d’apparition d'une métastase viscérale est variable.

♦ Révélatrice de la tumeur primitive

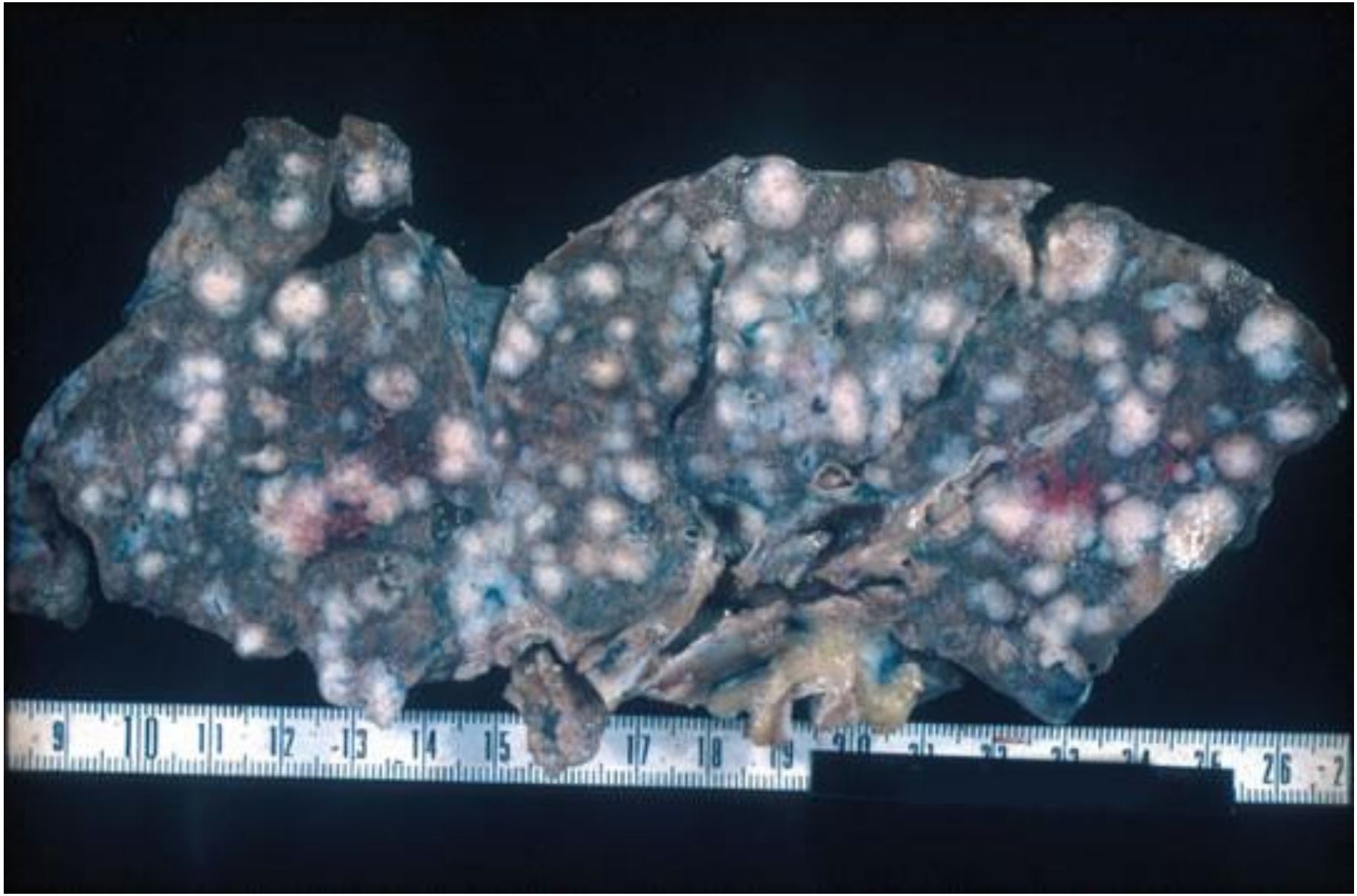
♦ Contemporaine de la tumeur primitive, découverte lors du bilan d'extension (synchrone)

♦ Survenir à tout moment dans l’évolution d’une tumeur connue (métachrone)

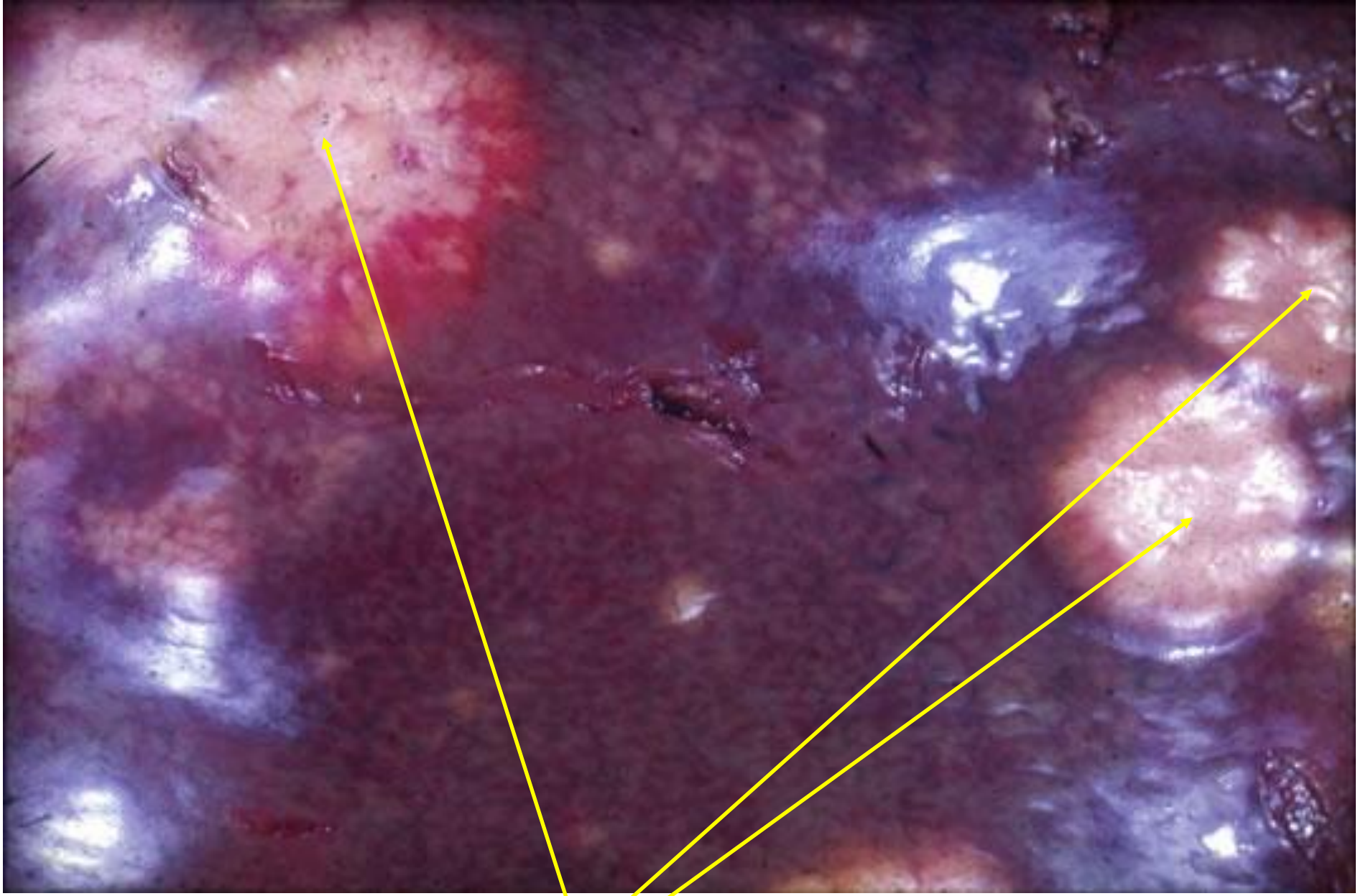
Aspect des métastases viscérales

Macroscopie :
Lésions le plus souvent nodulaires, uniques ou multiples : *ex. foie : hépatomégalie marronée; poumon: « lâcher de ballon »*
Leur taille est variable, sans corrélation avec la taille de la tumeur primitive.

Les métastases osseuses sont ostéolytiques (fractures, tassements) ou ostéocondensantes *ex: vertèbre ivoire du carcinome de la prostate)*



Aspect caractéristique en « lâcher de ballon »



Foyers métastatiques au niveau du foie

Métastase crânienne ostéolytique

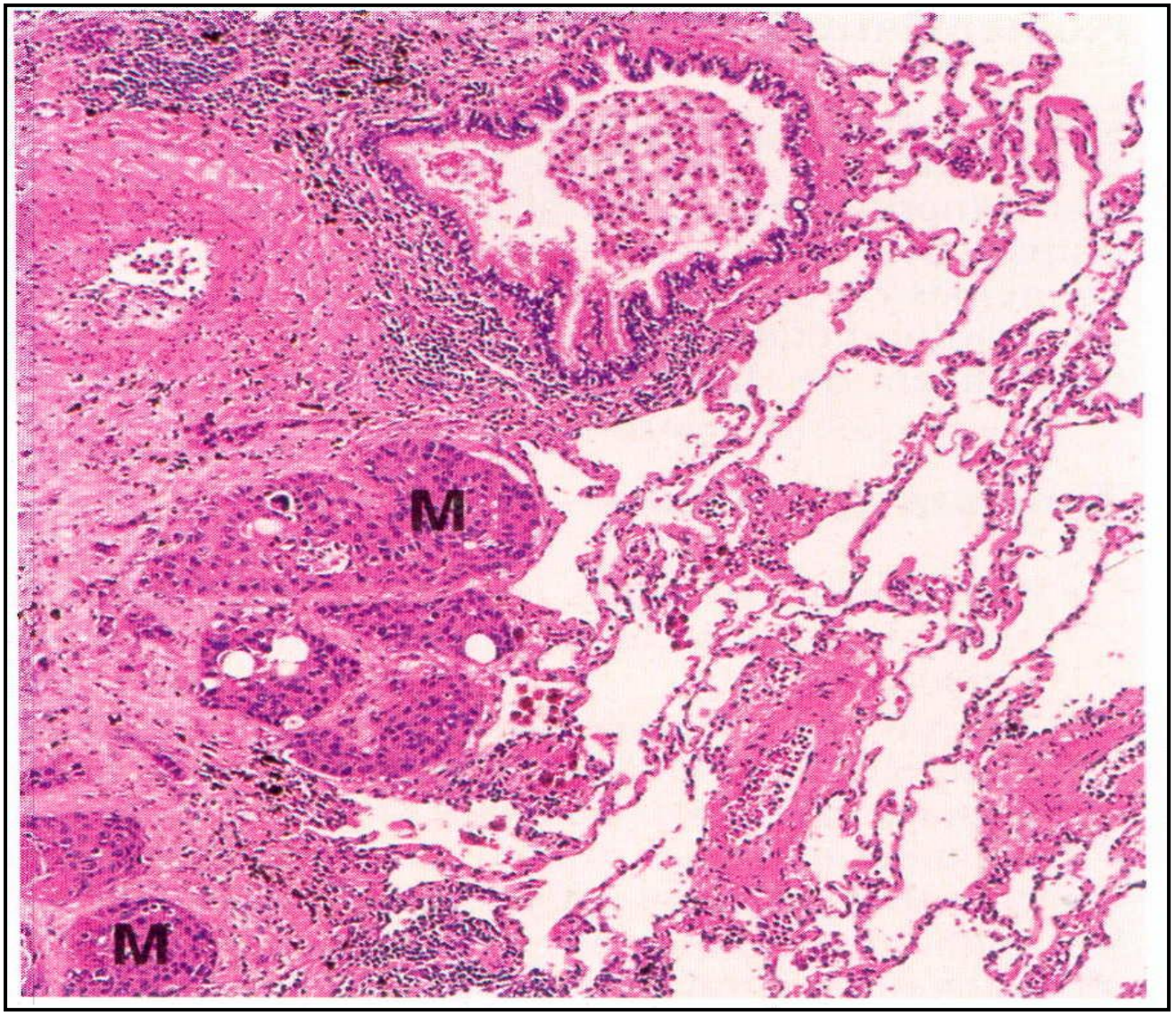
Méta vertébrale ostéocondensante d’un ADK prostatique

Histologie :

Méta de même type histologique que la tumeur primitive.

Son degré de différenciation n'est pas toujours le même

Si la tumeur primitive n'est pas connue : topographie et aspect histopathologique de la métastase peuvent orienter vers le siège de la tumeur initiale



Aspect histologique d’une méta pulmonaire

Cancers hématogènes

Les cancers qui disséminent avant tout par voie hématogène sont notamment:
– Les sarcomes
– Les carcinomes du rein
– Les carcinomes du foie
– Les carcinomes vésiculaires de la thyroïde

Cancers ostéophiles

Particulièrement les carcinomes des sein, rein, prostate, thyroïde, bronches

3- AUTRES VOIES DE DISSÉMINATION

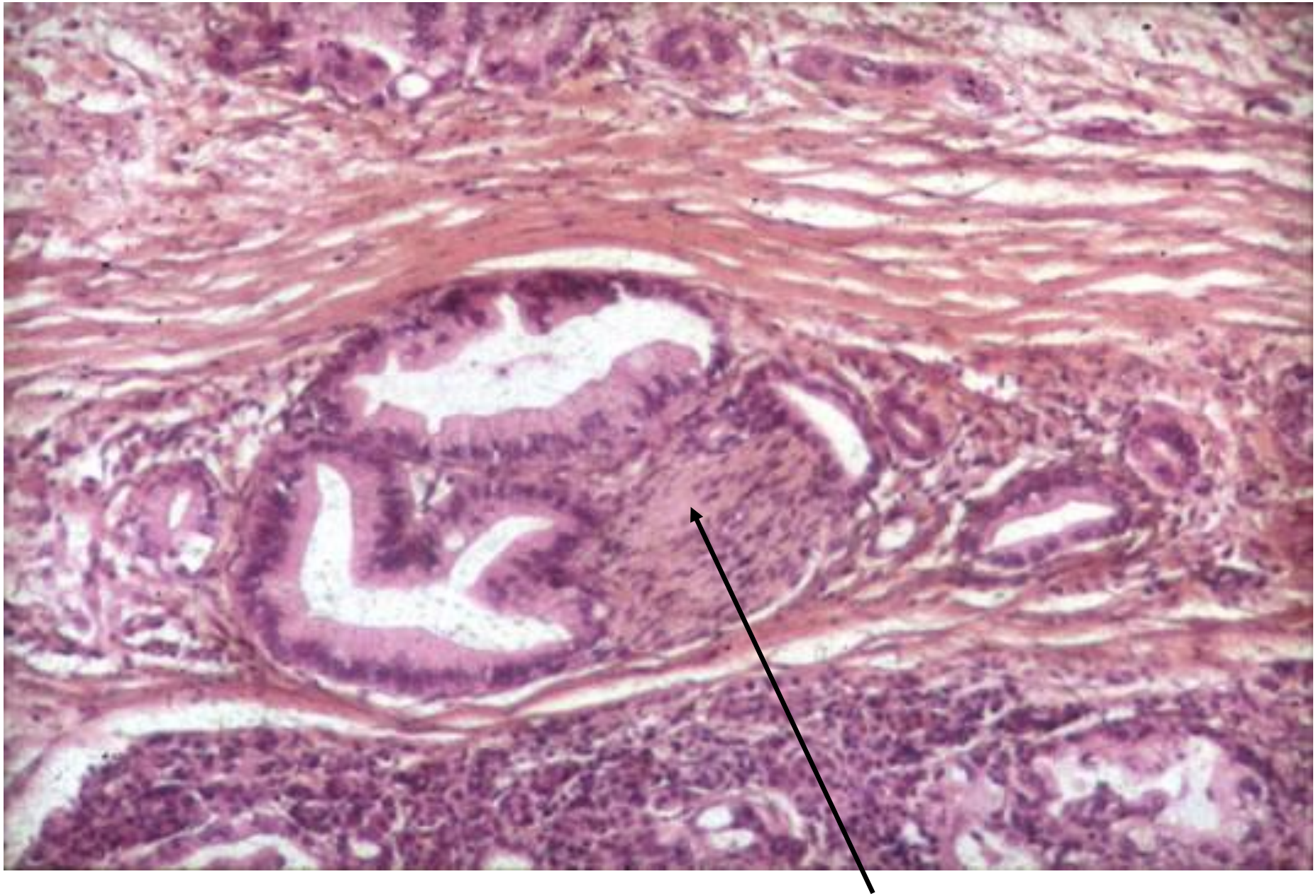
+ Dissémination par voie cavitaire (séreuses) : Le carcinome de l'ovaire s'accompagne, d'une dissémination métastatique péritonéale.

+ Dissémination dans les gaines des nerfs (Kc des voies biliaires, Kc de prostate)

+ Dans le liquide céphalo-rachidien pour les gliomes

+ Le long des trajets de ponction

+ Dissémination par voie canalaire : Rare, coexistence chez le même patient, de plusieurs cancers urothéliaux ou l'association d'un cancer du col utérin et du vagin, …


Filet nerveux envahi

III. BIOLOGIE DES METASTASES

Le processus métastatique consiste en une série d'étapes séquentielles, reliées entre elles et représentant des obstacles.

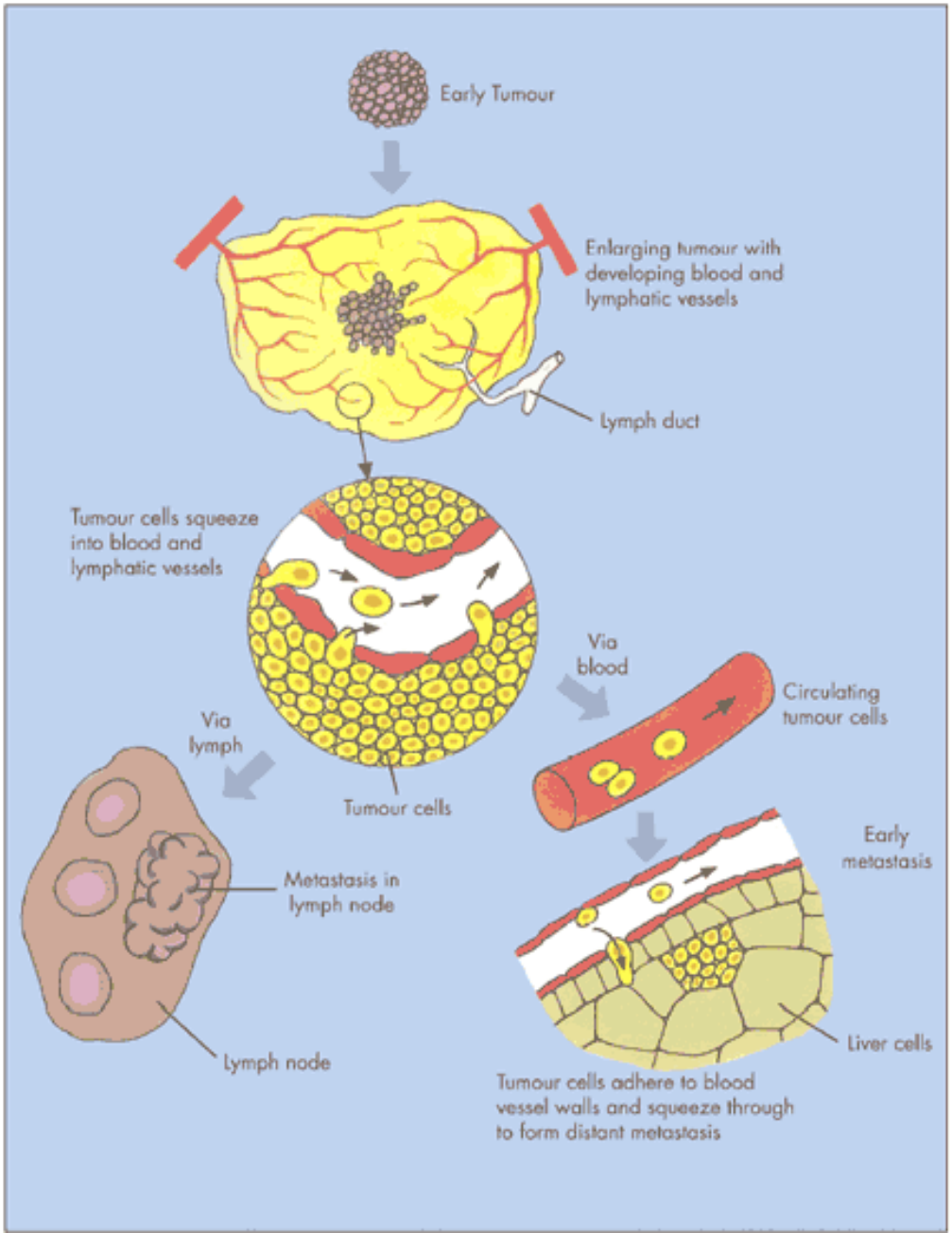
Seul un petit nombre de cellules, ayant pu s'adapter, réussira à les franchir.

III.1. Bases moléculaires des métastases

Toutes les cellules d'un cancer ne donnent pas de métastase

En raison de l'instabilité génotypique des cellules cancéreuses, il y a émergence d'un ou plusieurs sous-clones à potentiel métastatique élevé et susceptibles de donner des métastases

III.2. Mécanismes des métastases: la cascade métastatique



Différentes étapes doivent être franchies

Détachement de la tumeur initiale : grâce à une motilité accrue (facteurs autocrines de motilité et facteurs chimiotactiques) et à une diminution de l'expression de molécules d'adhérence intercellulaire (E-cadhérine)

Invasion : Les cellules tumorales vont arriver au contact des vaisseaux après avoir dégradé la matrice extracellulaire

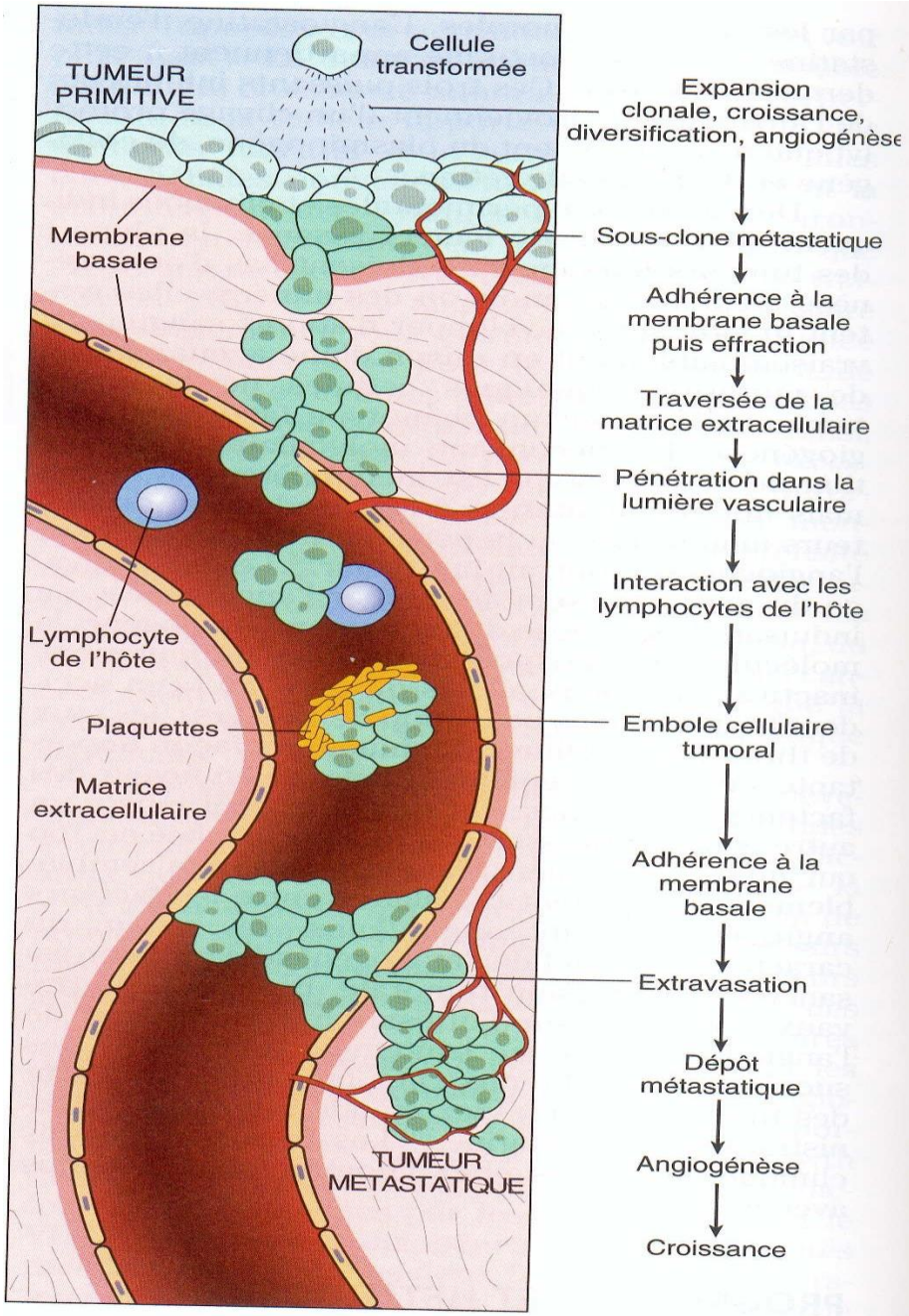
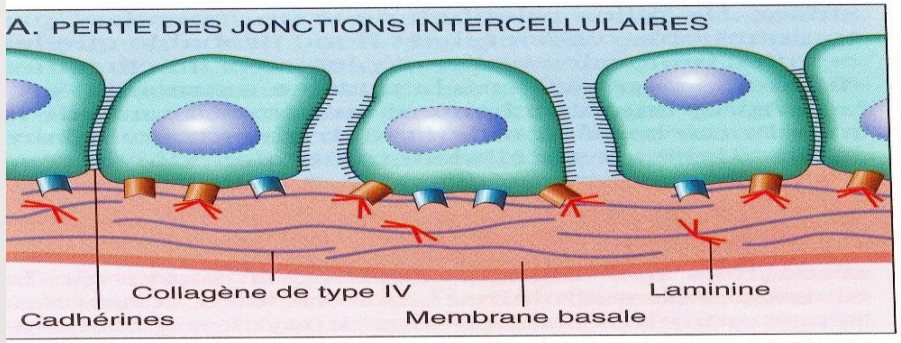
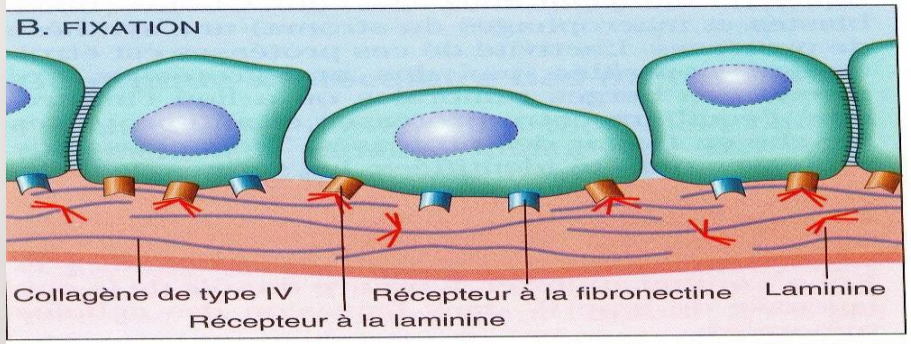
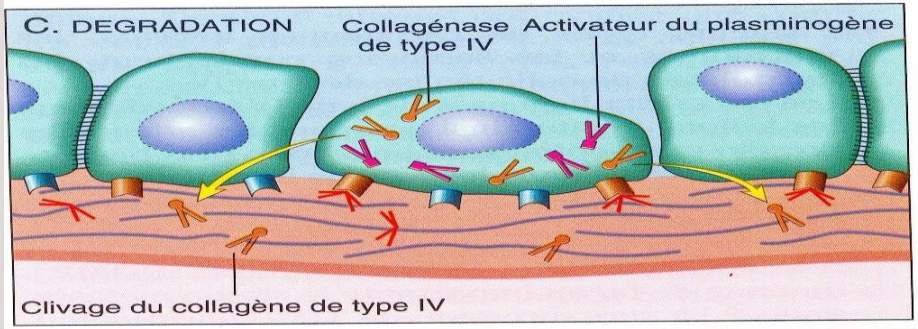
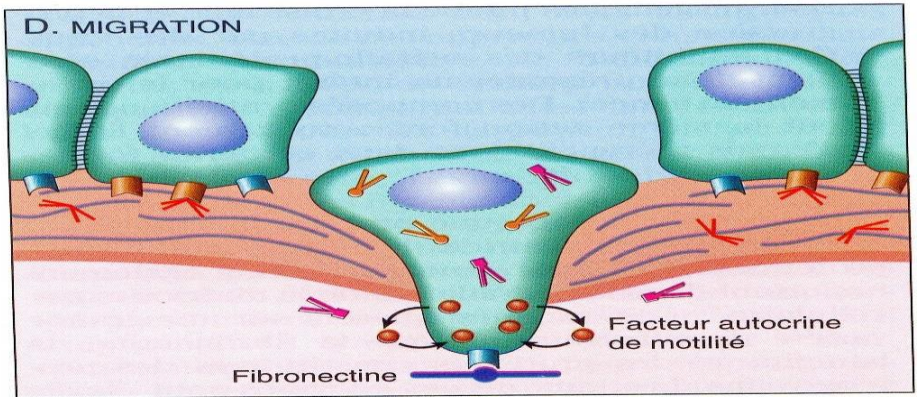


Figure 8-39. La cascade métastatique. Représentation schématique des différentes étapes de la diffusion hématogène d'une tumeur.









Pénétration dans les vaisseaux :

les cellules tumorales vont pénétrer essentiellement dans les vaisseaux *néoformés* :

► Soit bordés directement par les cellules tumorales

► Soit bordés par des cellules endothéliales reposant sur une membrane basale, en réalisant successivement:

- attachement à la membrane basale
- lyse par des collagénases
- mobilité et pénétration dans la lumière vasculaire

Transport dans la circulation :

Les agrégats plaquettaires, développés au contact des cellules tumorales, vont les protéger des multiples obstacles rencontrés

Lutte contre les effets mécaniques :

Ces cellules sont fragiles vis à vis des effets mécaniques liés au courant circulatoire et aux contractions musculaires = peu de métastases se développent dans le cœur et le muscle strié

Arrêt dans la circulation :

A un moment donné, ces cellules vont s'arrêter dans la circulation. Cet arrêt peut être :

- Non spécifique, par interaction avec un agrégat plaquettaire

- Spécifique, par adhérence directe entre les cellules cancéreuses et les cellules endothéliales (spécificité tissulaire)

Extravasation :

Celle-ci se fait par adhérence des cellules cancéreuses à la membrane basale (intégrines), puis destruction de la membrane basale par des protéases

Croissance tumorale sous l'action de facteurs de croissance locaux et autocrines

Angiogenèse et métastase

III.3. Localisation des métastases

Elle *ne se fait pas au hasard. Deux mécanismes*, parfois associés, sont évoqués :

- ***Théorie d'organe filtre* : théorie mécanique (mécanisme passif)**

Le siège des métastases dépend des voies de drainage veineux

- **Drainage par la veine porte → métastase hépatique**
- **Drainage par les veines caves → métastase pulmonaire**
- **Drainage par la veine pulmonaire → méta systémique (cerveau, os)**

- ***Théorie d'organe cible* : mécanisme actif**

Il s'agit d'une théorie de spécificité d'organes pour des types spécifiques de cellules cancéreuses, expliquée par :

Des facteurs d'adhérence

Des facteurs de croissance spécifiques d'organes pour certaines cellules cancéreuses *(ex. poumon pour le cancer du sein)*

Ou, pour les organes s'opposant au développement de métastase, des substances anti-angiogéniques *(ex. cartilage)*

Conclusion

Mode de présentation	Unique Multiple Diffus	Métastase cérébrale unique Lâcher de ballon pulmonaire Lymphangite carcinomateuse
Délai d'apparition	Synchrone inaugurale Révélatrice Métachrone tardive	Rare Rare Souvent
Evolution	Lente Rapide	Cancer prostatique métastatique Mélanome métastatique