Progrès en Urologie (2008), Suppl. 7, S167-S172

ELSEVIER MASSON

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

GENÈSE DE LA MÉTASTASE

Événements moléculaires impliqués dans le processus métastatique

Molecular events involved in the metastatic process

F. Radvanyi

CNRS UMR144, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75248 cedex 05, Paris, France

MOTS CLÉS
Métastase ;
Micrométastase ;
Cellules souches ;
Transition épithelio-mésenchymateuse ;
Stroma

Résumé
La survenue de la métastase est probablement le processus le moins connu de la progression tumorale. Ce processus est particulièrement difficile à étudier. En effet, l'accès aux tissus métastatiques est limité, le processus métastatique est une succession d'étapes et le temps pour observer la croissance d'une métastase même dans des systèmes modèles soit relativement long. Les connaissances que l'on avait du processus métastatique au niveau moléculaire se sont modifiées ces dernières années pour prendre en compte une série d'observations et de concepts relativement récents.
© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Metastasis;
Micrometastasis;
Cancer stem cell;
Epithelial-mesenchymal transition;
Stroma

Summary
The occurrence of metastasis is probably the least characterised process in tumour progression. It is difficult to study, due to the limited access to metastatic tissues, to the multiple steps involved and the long time required to observe metastasis growth, even in model systems. Our understanding of metastatic processes has been changed in recent years by a number of observations and the development of new concepts.
© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Une vision génétique du processus métastatique en 1990

Grâce à l'apport de la biologie moléculaire dans les années 1970, l'importance des événements génétiques (activation d'oncogènes et inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs) dans le développement des cancers a été démontrée. La progression tumorale est alors vue comme une succession d'étapes, chaque étape, souvent associée à des modifications morphologiques de la cellule tumorale, correspondant à l'activation d'un oncogène ou l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeurs. Ces différentes activations et inactivations apportent chacune un avantage supplémentaire à la cellule tumorale (par exemple une prolifération accrue, un potentiel de division devenant illimitée, etc.). Un schéma correspondant à cette vision de la progression tumorale a été

Correspondance.
Adresse e-mail : françois.radvanyi@curie.fr (F. Radvanyi).

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

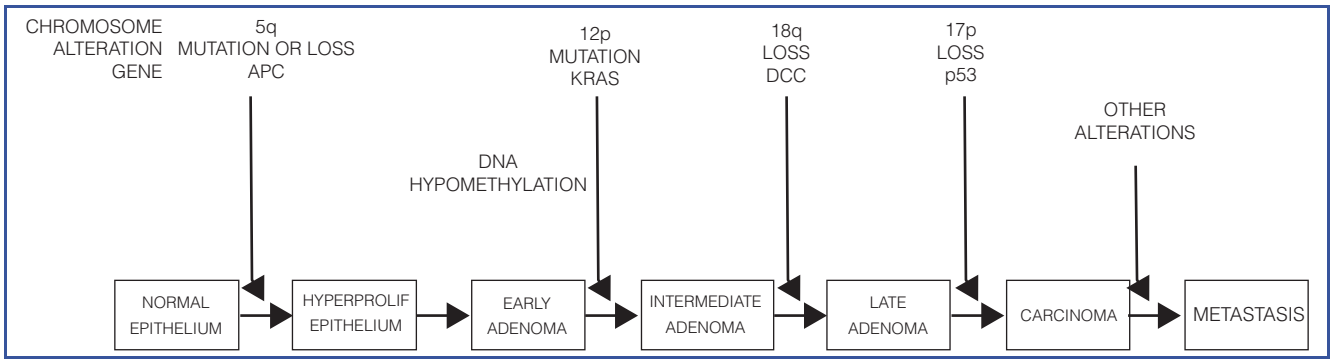

Figure 1. Schéma classique de la progression tumorale, montrant les altérations génétiques dans les cancers colorectaux en fonction de la progression tumorale [1]. L'hypométhylation, seul modification épigénétique notée dans ce schéma, apparaissant au stade de l'adénome précoce serait responsable de l'instabilité chromosomique.

proposé dans le cas du cancer du côlon (Fig. 1). Le cancer du côlon a été l'un des premiers cancers étudiés en détail au niveau moléculaire, grâce notamment au groupe de l'équipe de B. Vogelstein à l'Université John Hopkins à Baltimore.

Dans ce schéma, l'étape la plus précoce de la progression tumorale est due à l'inactivation du gène suppresseur de tumeurs APC ; l'évolution des adénomes, d'un adénome précoce à un adénome intermédiaire puis tardif, étant du à des mutations activatrices de KRAS et à l'inactivation du gène suppresseur de tumeurs DCC ; le passage de l'adénome au carcinome, passant par l'inactivation du gène suppresseur de tumeurs p53. Dans cette représentation de la progression tumorale, une cellule cancéreuse de la tumeur primitive devient une cellule métastatique grâce à des modifications génétiques supplémentaires restant à déterminer et notés par « autres altérations ». Toute la progression tumorale était vue comme une sélection darwinienne des cellules tumorales, les avantages sélectifs étant apportés par des modifications génétiques spécifiques, identifiés ou restant à identifier, y compris pour les différentes étapes constituant le processus métastatique.

Si l'on accepte ce schéma, alors des différences devraient exister entre les métastases et la tumeur primitive correspondante puisque les événements génétiques responsables du processus métastatique ne touchent seulement que quelques cellules de la tumeur primitive. De plus des gènes suppresseurs de métastases ou activateurs de métastases devraient exister, ces gènes étant différents des gènes activés ou inactivés dans la tumeur primitive.

Dans les rares cas où il a été possible de comparer tumeurs primitives et métastases (par immunohistochimie et plus récemment par l'analyse globale du transcriptome par la technique des puces à ADN), il a été observé de très grandes similitudes et peu de différences entre ces deux états, ce qui n'était pas en faveur du modèle précédent. En dépit de recherches intensives, aucun gène de métastase n'a été identifié de façon certaine. Les gènes appelés abusivement gènes de métastases (comme par exemple CDH1 le gène codant pour la E-cadhérine) étaient en fait des gènes impliqués dans les processus d'invasion.

Nouvelles observations, nouveaux concepts

Des concepts nouveaux ou réactualisés ont émergé à partir des années 1990. Ils ont permis d'expliquer un certain nombre d'observations et ont modifié notre explication du processus métastatique même si dans plusieurs cas la validation expérimentale est encore à venir et si de nombreux points restent encore inexpliqués. Plusieurs de ces concepts sont exposés ci-dessous.

La transition épithélium-mésenchyme, processus largement retrouvé au cours du développement embryonnaire est également utilisé par les cellules tumorales

Les cellules dans un épithélium sont liées à la fois entre elles par des protéines spécialisées les cadhérines et notamment la E-cadhérine (pour cadhérine épithéliale) et à la matrice extracellulaire par différentes protéines dont les intégrines. Cette cohésion est perdue dans certains épithéliums lors de différentes étapes de l'embryogenèse. Par exemple au cours de la gastrulation, certaines cellules de l'ectoderme se dissocient et migrent de façon isolée vers l'intérieur de l'embryon. Ce passage d'un épithélium vers un mésenchyme est appelé transition épithélio-mésenchymateuse. Un autre exemple connu de transition épithélio-mésenchymateuse est la migration des cellules de la crête neurale à partir de cellules épithéliales du tube neural. Le phénomène inverse existe, certains mésenchymes pourront former des épithéliums comme par exemple lors de la formation du rein. La transition épithélio-mésenchymateuse n'est pas limitée à l'embryogenèse et se retrouve également lors des processus de cicatrisation. Si un épithélium est endommagé, les cellules localisées près de la blessure, perdront en partie leurs contacts intercellulaires et commenceront à migrer pour réparer la blessure. La transition épithélio-mésenchymateuse est un processus complexe. Elle fait intervenir les molécules d'adhérence intercellulaires (une diminution d'expression de la E-cadhérine est observée dans les cellules subissant cette transition avec une augmentation de cadhérines trouvées dans les cellules mésenchymateuses), le cytosquelette (une perte des cytokératines, protéines spécifiques des cellules épithéliales, est observée parallèlement à une augmentation de la vimentine, protéine du cytosquelette de cellules mésenchymateuses), la sécrétion de protéases et une augmentation très importante de la motilité cellulaire (Fig. 2).

La transition épithélio-mésenchyme fait intervenir un ensemble de processus complexes qui peuvent être déclenchés par l'expression de certains facteurs de croissance

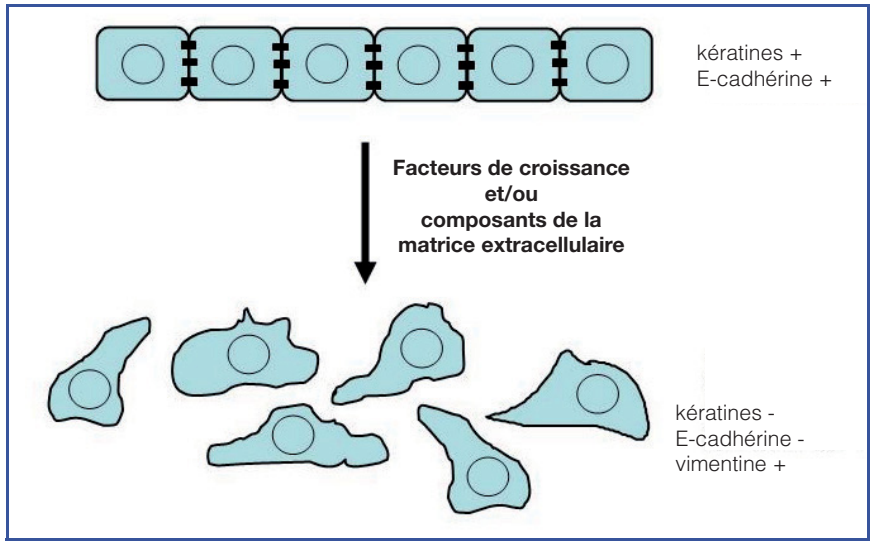

Figure 2. La transition épithéliomésenchymateuse. À partir d'un épithélium et en présence de stimuli appropriés, les cellules vont se détacher les unes des autres, adopter un phénotype mésenchymateux et migrer. Cette transition s'accompagne d'un changement important des gènes exprimés. Les rectangles noirs entre les cellules symbolisent les protéines d'adhérence cellule–cellule comme l'E-cadhérine.

comme l'HGF (« hepatocyte growth factor », appelé également « scatter factor » [facteur induisant la dissociation]) ou certains composants de la matrice extracellulaire. L'introduction d'un seul facteur de transcription comme par exemple TWIST ou SNAIL (protéines identifiées d'abord chez la drosophile, ce qui montre que les travaux sur des organismes mêmes inférieurs peuvent contribuer à notre connaissance des processus biologiques chez l'homme) est également capable de provoquer cette transition.

Une transition épithélio-mésenchymateuse déclenchée par des facteurs de croissance a été observée dans des lignées cellulaires tumorales *in vitro* [2]. Chez l'homme, cette transition a été observée dans certains carcinomes comme par exemple dans le cancer colorectal, à la périphérie de la tumeur [3]. La transition épithélio-mésenchymateuse n'est pas facile à mettre en évidence, en effet il semble que seules les cellules tumorales à la périphérie de la tumeur enclenchent cette transition. D'autre part lorsque les cellules tumorales ont adopté le phénotype mésenchymateux, elles deviennent difficilement distinguables des cellules mésenchymateuses non transformées entourant la tumeur puisqu'elles n'expriment plus les kératines et se mettent à exprimer la vimentine. Le fait que la transition épithélio-mésenchymateuse puisse être retrouvée dans des tumeurs a des conséquences importantes : elle pourrait notamment permettre d'expliquer pourquoi des modifications génétiques ne sont pas indispensables pour passer d'un carcinome à une métastase. En effet la cellule tumorale, dès le stade carcinome invasif est capable d'enclencher une grande partie des processus complexes pouvant donner naissance à une métastase (dissociation, motilité, sécrétion de protéases et réassociation par le processus inverse, transition mésenchyme-épithélium, au niveau du tissu cible) en absence de modifications génétiques supplémentaires. Cette transition est déclenchée par l'environnement de la tumeur (facteurs sécrétés par le stroma ou composant de la matrice extracellulaire). En fait la tumeur ne ferait qu'utiliser un programme déjà retrouvé au cours de l'embryogénèse ou au cours du processus de cicatrisation.

Le rôle important du stroma

La vision du biologiste moléculaire était très centrée sur la tumeur, ignorant la contribution du stroma. De nombreuses études montrent que plusieurs types cellulaires contribuent au développement de la tumeur et également à la formation de métastases. Un dialogue permanent existe entre la tumeur et son stroma, la tumeur influence l'expression des gènes dans les cellules à proximité (et sans doute également à distance, *cf. Comment expliquer la localisation préférentielle de certaines cellules tumorales dans certains tissus ?*) mais également les cellules du stroma vont influencer l'expression des gènes dans les cellules tumorales.

Le stroma peut participer à l'invasion tumorale, à l'angiogenèse et également à la croissance non seulement de la tumeur primitive mais également des métastases. Comme nous l'avons vu, l'induction de la transition épithélio-mésenchyme décrite plus haut pourrait être due à des facteurs libérés par les cellules stromales comme l'HGF. Les protéases qui permettront l'invasion tumorale sont en fait largement produites par le stroma. Les facteurs angiogéniques responsables de la prolifération et de la migration des cellules endothéliales vers la tumeur sont en grande partie sécrétés par les cellules stromales ou libérés, par l'action de protéases, de la matrice cellulaire où ils sont stockés. Il a été clairement démontré que certaines cellules stromales participent à la progression tumorale comme les macrophages, les fibroblastes et bien sûr les cellules endothéliales (issues des cellules des vaisseaux déjà présents ou provenant de la moelle osseuse sous forme de cellules endothéliales précurseurs).

L'action des cellules tumorales modifie de façon durable les cellules du stroma : des fibroblastes du stroma de la tumeur sont protumorigènes alors que des fibroblastes normaux n'ont pas cette capacité. Le mécanisme responsable de cet effet est encore inconnu. Il pourrait être du à des modifications épigénétiques des cellules stromales. Même si plusieurs travaux suggéraient l'existence de modifications génétiques dans le stroma de la tumeur, ces résultats sont actuellement très controversés.

Les cellules souches cancéreuses

Dans les différents tissus, se trouvent des cellules différenciées ou en voie de différenciation. Ces cellules qui ont une durée de vie limitée, soit ne se divisent plus soit peuvent se diviser mais un nombre fini de fois. À côté de ces cellules, se trouve des cellules souches non différenciées qui elles peuvent se diviser de façon quasi illimitée. Une cellule souche en se divisant peut donner naissance à une cellule souche et à une cellule engagée dans une voie de différenciation. Dans certaines conditions et de façon très régulée, une cellule souche peut donner naissance à deux cellules souches.

Un concept important, anciennement proposé, mais ayant reçu un fort regain d'intérêt ces dernières années du fait de confirmations expérimentales, est celui de la cellule souche cancéreuse. Dans les années 1990, on pensait que les différences phénotypiques observées au sein d'une tumeur étaient dues à des différences génétiques entre les cellules tumorales. L'hétérogénéité tumorale était considérée comme résultant de l'hétérogénéité génétique dans la tumeur. Une nouvelle source d'hétérogénéité, non génétique, a été apportée par la découverte de cellules souches cancéreuses. Ces cellules souches cancéreuses ont été mises en évidence par des expériences de transplantation de cellules tumorales chez la souris, les cellules souches étant sélectionnées par des marqueurs de surface comme CD133, marqueurs retrouvés dans les cellules souches normales. Le marqueur universel de la cellule souche n'a pas été identifié et donc pour chaque tissu il faut déterminer la combinaison de marqueurs la plus appropriée pour obtenir un enrichissement en cellules souches. Par exemple dans les expériences ayant permis de mettre en évidence l'existence de cellules souches dans les cancers de prostate, ces cellules souches ont été sélectionnées à l'aide des marqueurs CD133, CD44 et l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ [4]. Chez la souris nude, (souris ne manifestant pas de rejet des cellules tumorales grâce à l'absence de réaction immunitaire), seule l'injection de cellules portant ces marqueurs était capable de provoquer l'apparition de tumeurs, les autres cellules de la tumeur n'étant pas tumorigènes. L'explication était que la population de cellules portant ces marqueurs était enrichie en cellules souches cancéreuses. Comme les cellules souches normales, ces cellules souches cancéreuses ont un potentiel de division illimité. Les cellules souches cancéreuses peuvent donner naissance à d'autres cellules souches ou à des cellules cancéreuses plus différenciées et ayant un nombre limité de divisions (Fig. 3).

La proportion de cellules souches cancéreuses est sans doute très variable selon le type de tumeur et le stade de la maladie. Son estimation varie de moins de 1 pour 1000 à quelques pour cent [5]. Cette notion de cellules souches cancéreuses est très importante, un médicament ne ciblant pas les cellules souches cancéreuses pourra provoquer une régression de la tumeur mais pas de façon durable puisque les cellules souches cancéreuses seront toujours présentes. En ce qui concerne le processus métastatique, seule la migration d'une cellule souche sera capable de provoquer dans le tissu hôte la croissance d'une métastase. Les autres cellules pourront arriver dans les tissus distants mais ne seront capables de se diviser qu'un nombre limité de fois. Ceci peut permettre d'expliquer en partie l'inefficacité du processus métastatique c'est-à-dire pourquoi même pour des cellules provenant d'une tumeur réputée métastatique, seul un petit nombre de cellules, les cellules souches cancéreuses, seront capables de donner naissance à des métastases. Les cellules souches cancéreuses ne sont pas nécessairement directement issues de la transformation de cellules souches normales. Les cellules souches cancéreuses pourraient provenir de cellules souches normales mais également de cellules différenciées ou sur la voie de la différenciation et ayant retrouvé des propriétés de cellules souches (Fig. 3).

Le cancer est une maladie génétique mais également épigénétique

La vision « tout génétique » du cancer s'est modifiée. Il est maintenant largement reconnu que le cancer est à la fois une maladie génétique et une maladie épigénétique. Les modifications génétiques somatiques sont les modifications irréversibles de l'ADN se produisant au niveau de la tumeur comme les mutations ponctuelles, les translocations, les

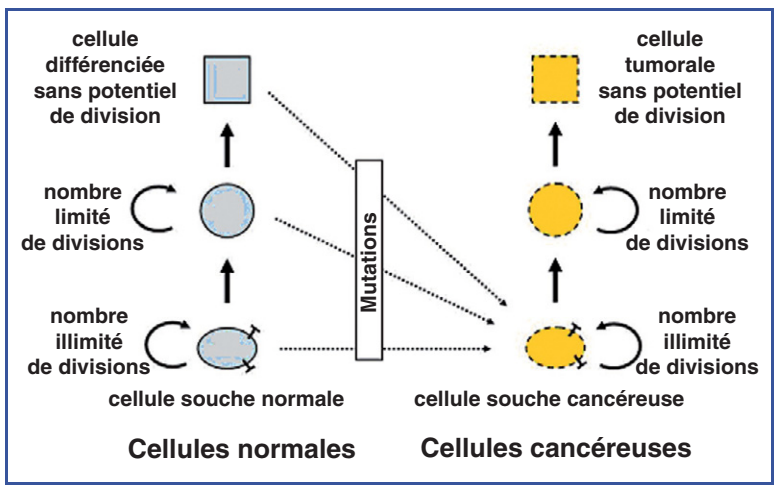

Figure 3. La cellule souche normale et la cellule souche tumorale partage une capacité illimitée de division et la présence de marqueurs spécifiques (notés T sur la figure). La cellule souche tumorale peut provenir par modifications génétiques et épigénétiques de la cellule souche normale ou d'une cellule en voie de différenciation ou différenciée ayant retrouvé un potentiel illimité de division cellulaire.

gains ou les pertes chromosomiques. Les modifications épigénétiques sont des modifications réversibles mais pouvant être transmises d'une cellule mère aux cellules filles au cours de la division cellulaire. L'exemple le plus connu d'un mécanisme épigénétique est la méthylation des cytosines pouvant se produire au niveau des dinucléotides CG. Dans les promoteurs des gènes peuvent se trouver des séquences riches en CG (environ 50 % des gènes possèdent de telles séquences). En général, une très faible méthylation est observée dans ces promoteurs. Au cours du vieillissement et au cours de la progression tumorale, des promoteurs peuvent devenir méthylés, cette méthylation est associée à une perte de l'expression du gène correspondant. La méthylation du promoteur est un des mécanismes d'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs. Cette modification est réversible, certains composés, comme la 5aza désoxycytidine, peuvent inhiber la méthylation ce qui entraine la réexpression des gènes dont le promoteur est méthylé. Les modifications épigénétiques ne sont pas figées, elles sont modifiables. Il est donc tout à fait concevable que l'environnement cellulaire ou certains processus puisse changer, au cours du processus métastatique, l'expression de certains gènes par une modification de la méthylation de l'ADN ou d'autres mécanismes épigénétiques comme des modifications covalentes des histones. La réversibilité des modifications épigénétiques pourrait expliquer pourquoi la tumeur primitive peut être si proche de ses métastases (par exemple dans certains cas il est observé qu'à la fois les cellules de la tumeur primitive et celles de la métastase expriment l'E-cadhérine bien que cette protéine soit vraisemblablement peu exprimée au cours des différentes étapes du processus métastatique). Les mécanismes épigénétiques sont compatibles avec le concept de transition épithélio-mésenchymateuse. La transition épithélio-mésenchymateuse pourrait s'accompagner de modifications épigénétiques maintenant la cellule dans un état mésenchymateux de façon durable bien après la disparition du stimulus initial. De façon réciproque lors de la transition mésenchyme épithélium, d'autres modifications épigénétiques pourraient stabiliser le phénotype épithélial. De même les modifications épigénétiques pourraient être différentes entre les cellules souches cancéreuses et les cellules cancéreuses dérivées de ces cellules souches expliquant leurs propriétés différentes.

Comment expliquer la localisation préférentielle de certaines cellules tumorales dans certains tissus ?

Comme le notait le chirurgien Stephen Paget il y a plus d'un siècle, en étudiant le site de localisation des cancers du sein, la croissance des métastases ne se fait pas au hasard mais se produit dans certains tissus ce qui suggère que les cellules tumorales s'échappant de la tumeur primitive ne vont croître que dans certains sites qui lui sont favorables. Cet auteur proposait déjà qu'il était important d'étudier non seulement la tumeur (la graine) mais également le tissu hôte (le sol). Comment expliquer au niveau moléculaire la localisation préférentielle dans certains tissus ? Pour qu'une métastase se développe dans un tissu, il faut d'une part qu'elle arrive jusqu'à ce tissu et d'autre part que elle puisse y proliférer.

De façon intéressante, dans plusieurs cas, il a été possible de prédire la capacité d'une tumeur à former des métastases en étudiant la tumeur primitive. Des signatures transcriptomiques (une signature est une combinaison d'expression particulière de plusieurs gènes) ont été identifiées par des études à large échelle du transcriptome de tumeurs primitives par la technique des puces à ADN. Ces signatures permettent de prédire la survenue de métastases [6]. Dans le cas du cancer du sein, une signature qui permettrait de prédire la localisation des métastases (poumon ou os) a été identifiée en analysant le transcriptome de tumeurs primitives [7]. Donc à la fois la capacité de former des métastases et le tropisme pour certains tissus seraient déjà une propriété intrinsèque à la tumeur primitive.

Plusieurs explications ont été avancées pour expliquer le tropisme de la cellule tumorale pour certains tissus :

- une explication simplement mécanistique, le tissu dans lequel se localiserait préférentiellement les métastases seraient le premier tissu dans lequel les cellules tumorales se retrouveraient piéger dans les capillaires. Cette explication est très vraisemblable dans certains cas comme celui de la survenue préférentielle des métastases hépatiques dans les cancers du côlon ;
- un facteur chimio-attracteur produit par les cellules cibles auquel serait sensible les cellules tumorales ;
- des molécules particulières trouvées sur les cellules endothéliales et reconnues par les cellules tumorales. Il est en effet connu que les cellules endothéliales diffèrent d'un organe à l'autre. Cette explication a reçu le nom de ZIP code vasculaire ;
- les cellules tumorales se fixeraient dans de nombreux tissus mais ne proliféreraient que dans certains environnements favorables (*cf. La dormance des cellules tumorales dans les tissus distants de la tumeur primitive*). Dans ce cas c'est un tropisme apparent puisque les cellules tumorales se retrouveraient au sein de tous les tissus mais ne se développeraient que dans des sites particuliers ;
- une explication complexe mais appuyée par des preuves expérimentales a été récemment rapportée. La cellule tumorale enverrait des signaux à travers tout l'organisme, seulement certains tissus y répondraient en préparant l'arrivée des cellules tumorales par exemple en attirant des cellules hématopoïétiques précurseurs provenant de la moelle osseuse. Il y aurait donc, déclenchée à distance par les cellules tumorales, formation d'une niche prête à les accueillir [8]. Cette explication est une modification de l'explication de Paget. La cellule tumorale est bien capable de se retrouver dans tout l'organisme et elle ne pousse que quand elle trouve le terrain favorable (comme la graine de la métaphore de Paget), mais, ce que n'avait pas prévu Paget, la cellule tumorale serait capable de préparer le terrain pour qu'il lui devienne favorable.

Les différents mécanismes proposés ne sont pas nécessairement exclusifs, plusieurs mécanismes pouvant opérés simultanément pour la formation d'une même métastase.

La dormance des cellules tumorales dans les tissus distants de la tumeur primitive

La dormance des cellules tumorales dans des tissus distants de la tumeur primitive est une notion ancienne mais qui dans les dernières années a reçu un regain d'intérêt. Des

cellules tumorales isolées sont retrouvées dans des sites très éloignées de la tumeur primitive. Ces cellules sont appelées micrométastases. Dans certains cas, même dans des tissus dans lesquelles, dans le type de cancer étudié, apparaissent très rarement des métastases, on peut observer des micrométastases. Par exemple dans le cancer colorectal sont fréquemment observées des micrométastases dans la moelle osseuse alors que les tumeurs colorectales ne donnent qu'exceptionnellement des métastases dans ce tissu. Ces micrométastases se divisent peu, elles sont donc en dormance et ne sont pas accessibles aux traitements de chimiothérapie classique. Comment expliquer que seul un petit nombre de micrométastases donneront naissance à des métastases ? Une explication possible est qu'une partie de ces micrométastases sont constituée de cellules qui ne sont pas des cellules souches cancéreuses (*cf. Les cellules souches cancéreuses*) et donc ont une capacité de division limitée. D'autres explications peuvent être avancées. La tumeur primitive peut à la fois produire des facteurs angiogéniques agissant de façon locale et des facteurs anti-angiogéniques agissant de façon systémique empêchant le développement des micrométastases. Une fois la tumeur primitive enlevée, la principale de source de facteur anti-angiogénique est supprimée permettant la croissance des micrométastases. Cette explication était favorisée par Judah Folkman, un des pionniers dans l'acceptation du concept d'angiogenèse tumorale et un des premiers à avoir identifier un facteur anti-angiogénique. Une autre explication serait que la plupart des sites dans lesquels vont migrer les cellules tumorales ne permettent pas la croissance tumorale soit par l'absence de certains facteurs de croissance ou de facteurs angiogéniques (un facteur angiogénique est aussi un facteur de croissance mais agissant particulièrement sur les cellules endothéliales), soit par l'action de facteurs inhibiteurs. Des arguments sont en faveur de cette explication : il a été par exemple rapporté que des métastases pouvaient apparaître chez l'homme au niveau de blessures provoquées par l'extraction de dents suggérant que les métastases se développaient lorsqu'elles retrouvaient un environnement favorable comme un tissu en phase de cicatrisation dans lequel est présent un grand nombre de facteurs de croissance [9, 10].

Le rôle des polymorphismes dans la progression tumorale

Dans tout ce qui précède, nous n'avons pas considéré un paramètre fondamental. Chaque personne diffère de ses voisins au niveau de son ADN constitutionnel (par opposition à l'ADN tumoral). Il est donc certain que certains polymorphismes retrouvés dans des gènes auront une influence sur la progression tumorale notamment sur le processus métastatique par leur conséquence sur la cellule tumorale elle-même, sur les cellules du stroma, ou sur la réaction immunitaire dont nous avons très peu parlé mais qui pourrait influencer également la survenue de métastases. L'identification de polymorphismes ayant des conséquences sur la survenue des tumeurs est un domaine très actif. Nul doute que des polymorphismes liés aux différentes étapes du processus métastatique seront identifiés, par exemple des allèles préférentiellement liés à telle ou telle localisation métastatique.

Conclusion

Le processus métastatique est un phénomène complexe faisant intervenir de multiples étapes. Pour certaines de ces étapes, plusieurs explications ont été envisagées. Il est vraisemblable que dans certains cas des expériences ou des observations supplémentaires rendront telle ou telle explication plus plausible. Il est également possible que pour certaines étapes, plusieurs mécanismes soient utilisés, selon le type tumoral. Les dernières années ont vu des avancées importantes sur les concepts apportant des éclairages nouveaux sur le processus métastatique. Ces nouveaux concepts devraient permettre d'imaginer de nouvelles voies d'approche thérapeutique.

Conflits d'intérêt : aucun.

Références

[1] Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990;61;759-67.
[2] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. Nat Rev Cancer 2002;2:442-54.
[3] Jass JR, Barker M, Fraser L, Walsh MD, Whitehall VL, Gabrielli B, et al. APC mutation and tumour budding in colorectal cancer. J Clin Pathol 2003;56:69-73.
[4] Maitland NJ, Collins AT. Prostate cancer stem cells: a new target for therapy. J Clin Oncol 2008;26:2862-70.
[5] Cho RW, Clarke MF. Recent advances in cancer stem cells. Curr Opin Genet Dev 2008;18:48-53.
[6] Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, Golub TR. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. Nature Genet 2003;33:49-54.
[7] Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. Nature 2005;436:518-24.
[8] Kaplan RN, Rafii S, Lyden D. Preparing the "soil": the premetastatic niche. Cancer Res 2006;66:11089-93.
[9] Hirshberg A, Leibovich P, Horowitz I, Buchner A. Metastatic tumors to postextraction sites. J Oral Maxillofac Surg 1993;51:1334-7.
[10] Weinberg RA. The biology of cancer. Editeur Garland Science, 2007.