

F. PEDEUTOUR
2010
DCEM1

PROGRESSION TUMORALE ET METASTASE

La maladie cancéreuse se caractérise par deux événements qui définissent un cancer sur le plan histopathologique :

- l'extension de la tumeur aux tissus sains du voisinage : **extension ou invasion locale.**
- la capacité à donner naissance à des colonies tumorales à distance du site tumoral primitif : **les métastases ou localisations secondaires.**

Ces deux phénomènes dépendent de caractéristiques biologiques telles que :

- mobilité cellulaire
- capacité à détruire le substrat extra-cellulaire
- induction d'une néo-vascularisation : néoangiogenèse

La cause du décès de patients atteints de cancer est en grande majorité due à l'invasion métastatique, souvent malgré le contrôle de la tumeur primitive.

I. L'EXTENSION LOCALE

1. Exemple du phénomène d'extension dans les tumeurs épithéliales

Les tumeurs développées à partir d'un épithélium (épithélioma ou **carcinome**) représentent 90% des tumeurs humaines (poumon, tube digestif, voies aéro-digestives supérieures, sein, rein, vessie...).

Étapes d'extension :

- 1-Hyperplasie, puis dysplasie
- 2-Carcinome in situ (localisé, sans extension) : phase parfois très prolongée
- 3-Carcinome invasif : certaines cellules traversent la membrane basale
- 4-Envahissement du stroma péri-tumoral, induction de la formation de vaisseaux
- 5-Envahissement progressif des tissus voisins.

Au cours de toutes ces étapes, se produisent des anomalies génétiques et épigénétiques

2. Stimulation des cellules cancéreuses

La cellule cancéreuse reçoit des "messages" (facteurs de croissance, de différenciation, de mobilité, de néoangiogenèse,...) qui vont modifier son comportement fonctionnel, généralement par l'intermédiaire de récepteurs membranaires.

Ces messages peuvent provenir :

- de cellules situées à distance : **stimulation endocrine** des tumeurs hormono-sensibles
- de cellules situées à proximité immédiate dans le micro-environnement cellulaire : **stimulation paracrine**

-de la cellule cancéreuse elle-même qui devient par exemple autonome sur le plan des facteurs de croissance : **stimulation autocrine**.

3. Principaux éléments nécessaires à l'extension :

A. Mobilité des cellules néoplasiques par formation de **pseudopodes**. Des facteurs autocrines favorisant la mobilité ont été isolés dans le surnageant des cultures de cellules néoplasiques.

B. Capacité à dégrader la matrice extracellulaire par des protéases :

Par phénomène direct :

Les collagénases, métalloprotéinases, et enzymes lysosomiaux sont produites par les cellules cancéreuses elles mêmes ou les cellules du stroma activées par les cellules tumorales (ex : fibroblastes), ou encore des cellules de l'inflammation. Leur capacité de dégradation de la matrice dépend de l'équilibre entre ces enzymes et leurs inhibiteurs.

Par phénomène indirect :

Certaines cellules cancéreuses stimulent les ostéoclastes (cellules responsables du remodelage osseux physiologique). Cette stimulation dérégulée aboutit à l'ostéolyse maligne qui accompagne la majorité des métastases osseuses.

C. Néangiogenèse :

La première description de ce phénomène a été faite par Folkman en 1971. Dès que la taille de la tumeur dépasse 1 mm, le développement de néo-capillaires sanguins est indispensable à son développement, afin de lui procurer l'oxygène et les éléments nutritifs dont elle a besoin.

Ce phénomène obéit à une régulation complexe faisant intervenir la coordination de nombreux facteurs angiogéniques (stimulateurs de l'angiogenèse) et angiostatiques (inhibiteurs de l'angiogenèse). Sous l'action des facteurs angiogéniques, des cellules endothéliales de vaisseaux sanguins à proximité de la tumeur vont migrer vers celle-ci et s'organiser en structure tubulaire tri-dimensionnelle pour former de nouveaux capillaires, avec des caractéristiques de perméabilité et de croissance différentes des capillaires normaux.

Parmi les **facteurs angiogéniques**, le **VEGF** (*vascular endothelial growth factor*) est le mieux caractérisé. Le **VEGF** augmente la perméabilité vasculaire. Il stimule la prolifération, favorise la migration et inhibe l'apoptose des cellules endothéliales. D'autres facteurs, comme les angiopoïétines stimulent également la prolifération et la migration des cellules endothéliales et stabilisent les néo-vaisseaux sanguins. A l'inverse, **les inhibiteurs de l'angiogenèse**, comme l'**angiostatine** ou l'endostatine, diminuent la capacité de prolifération et de migration et favorisent l'apoptose des cellules endothéliales.

La néoangiogenèse et ses inhibiteurs sont une **voie de recherche** importante :

- pour apprécier "l'agressivité" d'une tumeur en histologie
- à visée thérapeutique pour bloquer l'invasion tumorale et/ou les métastases

D. Modifications de protéines membranaires ou transmembranaires : perte de l'adhésion et de la cohérence des cellules tumorales

La modification de l'adhésion des cellules tumorales entre elles, ou des cellules tumorales avec les cellules stromales, ou encore entre les cellules tumorales et la matrice extra-cellulaire est une des étapes incontournables du processus d'invasion.

a. Cadhérines et caténines

Les cellules interagissent normalement entre elles par des **molécules d'adhésion** ou CAM (*cell adhesion molecule*) telle que la **E-cadherine**. La E-cadherine présente à la surface

membranaire d'une cellule interagira de manière homophile avec la E-cadhérine d'une cellule voisine, via la formation d'un complexe avec d'autres protéines, dont les **caténines**, assurant ainsi l'adhésion entre les deux cellules. On peut observer sur certaines cellules cancéreuses la perte de ces structures et donc une réduction de l'adhésion entre cellules, qui va faciliter l'invasion. Cela est à rapprocher de la perte d'inhibition de contact des cellules tumorales observée *in vitro*.

b. Intégrines

Les intégrines sont des glycoprotéines transmembranaires qui interviennent dans les relations cellules-cellules et cellules-matrice. Elles jouent un rôle physiologique dans l'embryogenèse, la cicatrisation, la migration des kératinocytes (cellules normales de l'épiderme). Schématiquement, un **appauvrissement en intégrines fonctionnelles** modifie de façon importante les interactions entre les cellules tumorales, les cellules normales et la matrice extra-cellulaire. Il en résultera une **augmentation de la mobilité** et des propriétés invasives.

c. Les protéines de la famille CD 44,

Ces molécules d'adhérence aux rôles multiples sont impliquées dans des phénomènes immunitaires (liaison de lymphocytes T à l'endothélium, extravasation leucocytaire, activation des lymphocytes T), dans la modulation de la sécrétion des facteurs de croissance, dans l'adhérence à la matrice. Des isoformes particulières sont associées au pouvoir métastasant dans des modèles expérimentaux ou à l'apparition de certaines tumeurs humaines.

d. Applications cliniques

L'expression par une tumeur de certains de ces éléments peut-être utilisée pour évaluer le risque métastatique et le pronostic en clinique humaine.

On peut citer par exemple :

- l'importance de la néo-angiogenèse dans un cancer du sein.
- l'expression de la cathepsine D (enzyme protéolytique) dans les cancers du sein
- la perte de l'expression de la E-cadhérine (molécule d'adhésion) ou l'expression de métalloprotéinase dans les cancers bronchiques.

5. Mécanismes de l'extension

A. Facteurs géniques

La capacité à envahir un tissu voisin en dégradant la matrice extra-cellulaire en progressant de proche en proche se rencontre dans certaines situations physiologiques :

- implantation du placenta dans la paroi utérine
- migration cellulaire en cours de l'embryogénèse
- migration des leucocytes lors de l'infection
- migration de cellules endothéliales pour créer de nouveaux vaisseaux (cicatrisation)

Mais dans ces phénomènes physiologiques, quand la stimulation qui a déclenché l'invasion cesse, les cellules normales cessent de migrer. Lors du processus tumoral, les cellules malignes migrent même en l'absence de signal. Il est probable que cela soit dû à **l'expression dérégulée de gènes ou à la perte de gènes inhibiteurs**.

B. Facteurs protéiques

L'extension locale des cancers se fait préférentiellement le long des cloisons (plèvre, péritoine) des gaines vasculaires et nerveuses. Certaines structures, comme l'os, le cartilage, résistent mieux à l'invasion par contiguïté : ce phénomène attribué à la densité de leur

structure collagénique est peut être du en réalité à leur richesse en inhibiteur tissulaire des métalloprotéinase (TIMP). Ces inhibiteurs sont produits par les tissus normaux mais également par les cellules cancéreuses elles-mêmes, le résultat du mécanisme invasif dépendant de l'équilibre entre TIMP et protéinases.

C. Microenvironnement tumoral

L'hypoxie : la diminution de la teneur en oxygène au voisinage des cellules tumorales, aurait un rôle important dans les premières étapes de l'invasion, notamment par son action inhibitrice sur la E-cadhérine.

L'inflammation : la présence de cellules inflammatoires dans le stroma péri-tumoral joue également un rôle dans la progression tumorale.

II - LES METASTASES

1. Caractéristiques de l'invasion métastatique

A. Phénomène précoce

Plus un cancer est détecté tôt, avant l'apparition de métastases, plus les chances de succès du traitement sont grandes.

Cependant, dans un certain nombre de cas, alors qu'il n'y a aucune évidence de métastases lors de la découverte de la tumeur primitive, des métastases apparaîtront plus tard, parfois des dizaines d'années après le diagnostic initial, et malgré un traitement apparemment efficace de la tumeur primitive. Il y a donc des **cellules métastatiques qui se sont précocement détachées de la tumeur primitive**, et qui sont restées dans un état de latence (cellules « dormantes »), parfois très long, jusqu'à une étape de réactivation.

On admet que lors du diagnostic d'un cancer du sein de 1 cm de diamètre (limite de détection clinique), des micro-métastases sont déjà présentes dans 30 % des cas. Ces **micrométastases** se développeront secondairement malgré le traitement loco-régional.

Une tumeur cliniquement indétectable a pu déjà produire de très nombreuses cellules qui ont essaimé.

Selon la chronologie d'apparition des métastases par rapport à la tumeur primitive, on distingue des métastases :

- **prévalentes ou révélatrices** (15 à 30 % des cancers). Dans 5 % des cas de cancer l'origine exacte reste inconnue, y compris à l'autopsie.

- les métastases **synchrone**s présentes au diagnostic

- les métastases **tardives** ou **métachrone**s liées au développement des micrométastases. Dans certains types de tumeur (cancer du sein, mélanome malin), des métastases peuvent parfois s'observer plus de 20 ans après le début clinique.

B. Modèles d'études expérimentaux

Les modèles animaux vont utiliser l'injection de cellules cancéreuses,

- soit dans un site tissulaire identique à celui de la tumeur primitive (ex : glande mammaire) : injections **orthotopiques**

- soit directement dans la **circulation générale** si l'on veut étudier les phases plus tardives du phénomène.

Ce type d'expériences a conduit à l'identification d'altérations moléculaires dans les cellules cancéreuses qui contribuent à leur capacité à produire des métastases.

L'utilisation de la vidéomicroscopie *in vivo* a permis de suivre le comportement des cellules métastatiques et d'apporter des éléments nouveaux, comme par exemple d'identifier que le rôle des métalloprotéinases n'était pas restreint à l'invasion locale, mais était aussi important dans l'établissement de sites secondaires.

C. Rôle des mutations géniques : phénomène coopératif à étapes multiples

Une des hypothèses actuelles pour expliquer l'invasion métastatiques repose sur l'acquisition d'un potentiel métastatique résultant d'une combinaison d'expression de différents gènes dans un contexte d'instabilité génomique, avec accumulation de mutations, de modifications cellulaires et génétiques diverses.

Certains **oncogènes**, comme **RAS**, ont un rôle dans l'invasion métastatique, et il a été identifié actuellement une dizaine de **gènes suppresseurs de métastases**, comme le gène **NM23**, dont l'inactivation favorise le processus métastatique. En effet, dans des conditions expérimentales *in vitro*, la surexpression de **NM23** entraîne une réduction de la motilité cellulaire, des capacités invasives et induit la différenciation des cellules tumorales

Actuellement des recherches visant à mettre en évidence des gènes importants dans le processus métastatique sont effectuées par étude du **transcriptome**. L'étude de **l'expression de gènes à partir d'extraction d'ARN de tumeurs puis hybridation sur biopuces à ADN** («*microarray*» ou «*biochips*») a permis depuis 2003 d'identifier une «**signature métastatique**».

L'expression particulière de **17 gènes** (certains ont une expression augmentée, d'autres au contraire une expression diminuée) dans les tumeurs solides est caractéristique des tumeurs ayant métastasé ou ayant un potentiel métastatique élevé. Dans les cancers de la prostate et les médulloblastomes, cette « signature » est associée à un mauvais pronostic. Dans les cancers du sein, elle indique quelles tumeurs auront une propension à métastaser.

Ainsi, le profil d'expression d'un tout petit nombre de gènes révélerait d'emblée le potentiel métastatique d'une tumeur primitive.

D. Hétérogénéité du pouvoir métastasant selon les cellules tumorales

L'hétérogénéité des cellules tumorales pour leur capacité à former des métastases a été montrée dès 1977 par Fidler et Krypke à partir de mélanome B16 de la souris. Ils ont pu ainsi à partir du même type tumoral établir des lignées à pouvoir métastasant faible ou élevé.

2. Etapes de la formation de métastases

A. Relative inefficacité du processus métastatique

La formation des métastases est un **phénomène actif** comportant une série d'étapes qui chacune sélectionne un petit pourcentage de cellules néoplasiques.

Paradoxalement cette formation a été qualifiée de **phénomène "hautement inefficace"** : une tumeur de quelques grammes peut être responsable du passage dans la circulation de millions de cellules néoplasiques dont seules quelques unes ou quelques dizaines aboutiront à la formation de métastases cliniques.

Là encore, les expériences menées avec la vidéo microscopie *in vivo* ont apporté des renseignements très importants sur le devenir des cellules métastatiques dans la circulation. Seules une très petite proportion de cellules apportées par la circulation sanguine dans un site secondaire se diviseront pour former des micrométastases, et seulement une petite proportion

de micrométastases seront vascularisées et progresseront pour former des métastases macroscopiques.

La formation de métastases n'est **pas un phénomène aléatoire** mais un processus hautement **sélectif** qui dépend :

- des caractéristiques des cellules tumorales
- de l'organe "cible" d'implantation de la métastase
- de l'hôte lui même (en particulier par le biais des défenses immunitaires)

B. Succession multiples d'étapes sélectives

La formation d'une métastase est un "**parcours de combattant**" pour la cellule cancéreuse et on peut distinguer diverses étapes.

Le phénomène métastatique requiert une succession d'étapes multiples.

1. **Le détachement de la tumeur primitive** d'une ou plusieurs cellules néoplasiques, favorisé par la perte de cohésion, la mobilité, la destruction de la matrice extra-cellulaire (cf. invasion locale).

2. Dès cette étape, s'effectue une **sélection** selon la capacité d'adaptation des conditions locales.

3. **Le franchissement de la paroi vasculaire ou lymphatique** : les néo-vaisseaux suscités par la tumeur sont particulièrement perméables (cf. invasion locale). Les vaisseaux lymphatiques ne sont pas présents au sein des tumeurs mais les cellules tumorales s'y introduisent à la périphérie des tumeurs. Ces mécanismes aboutissent aux deux grandes voies de dissémination métastatique : la voie lymphatique et la voie hématogène, l'une des deux pouvant être préférentielle pour tel ou tel type de tumeur.

4. **Les cellules "en transit"** sont transportées dans les vaisseaux, soit isolément, soit sous forme de microagrégats. Elles doivent, à cette étape, **résister à des facteurs non spécifiques** mais très efficaces de destruction cellulaire : les facteurs **mécaniques** liés à la circulation (turbulence, projection) et l'augmentation de la pression partielle en **oxygène** par rapport aux tissus. Moins de 2 % des cellules tumorales marquées injectées dans le cœur gauche du rat sont retrouvés dans les poumons et on n'obtient pas de métastase pulmonaire avec plusieurs millions de cellules arrivant au poumon, car ces cellules ne sont pas viables.

En revanche, dans le même modèle, il est possible d'obtenir des métastases pulmonaires avec moins de 10 000 cellules injectées par voie veineuse.

5. Les cellules tumorales peuvent également **progresser le long des vaisseaux lymphatiques** par extension de proche en proche en réalisant une **lymphangite carcinomateuse** ou un thrombus tumoral (cancer du rein avec thrombus tumoral veineux pouvant remonter jusqu'à l'oreillette droite).

6. **Les cellules s'arrêtent dans les capillaires et se fixent à la paroi vasculaire.** L'adhésion aux cellules endothéliales est favorisée par la présence de micro-caillots de fibrine et de plaquettes. Il est possible expérimentalement d'éviter la formation de métastases par

l'utilisation d'anticoagulant ou d'antiagrégant, mais les essais thérapeutiques se sont avérés non concluants.

7. Le contact avec la cellule tumorale provoque **une rétraction des cellules endothéliales découvrant les protéines de la membrane basale à laquelle elle se fixe** : citons par exemple la laminine pour laquelle les cellules métastatiques peuvent posséder des récepteurs. Il est aussi possible d'inhiber la formation de métastases expérimentales par l'injection préalable d'anticorps anti-laminine qui masquent la laminine, ou par injection de fragments de laminine qui occupent les récepteurs des cellules tumorales.

8. **Les cellules migrent à travers la paroi capillaire** et pénètrent le tissu avoisinant en utilisant le même type de propriétés que pour l'invasion locale (mobilité, sécrétion de protéases, néoangiogénèse...).

9. **Une nouvelle sélection tumorale s'effectue** : les foyers métastatiques ne siègent pas dans n'importe quel organe et il existe une certaine spécificité de l'organe cible qui dépend du type tumoral. Ceci est notamment lié à la présence de facteurs de croissance (stimulation paracrine) ou hormonaux (stimulation endocrine).

10. Finalement **une tumeur secondaire ou métastase** se forme qui peut elle même être de nouveau à l'origine d'une invasion locale et de nouvelles métastases. Le développement de la métastase peut être immédiat ou très retardé (développement clinique parfois 20, 30 ans plus tard).

Plusieurs équipes ont démontré l'existence de cellules métastatiques solitaires dans des sites secondaires. Deux hypothèses ont été émises pour expliquer le « réveil » tardif de ces métastases « dormantes » :

-Ces cellules ne se divisent pas mais peuvent rester dans un état « quiescent » pendant des années (concept de maladie résiduelle minime). Une levée d'inhibition ou l'activation d'un contrôle positif pourrait ensuite stimuler ces cellules et entraîner la formation d'une métastase.

-Les travaux de J. Folkman ont montré qu'une autre raison de l'apparition retardée de métastases pouvait être liée à l'existence de micrométastases pré-angiogéniques. En effet, les cellules de ces micrométastases se diviseraient activement, mais cette croissance serait contre-balançée par une forte mort cellulaire par apoptose, en l'absence de vascularisation. Si une néovasculature se forme, alors cet état de quiescence est rompu et la micrométastase peut proliférer pour former une métastase macroscopique.

11. **Durant toutes ces étapes, les cellules tumorales sont particulièrement exposées au système immunitaire :**

- **lymphocytes T-helper** : ils prolifèrent en présence de l'antigène (ici antigène "tumoral") en association avec les antigènes de classe 2 du système d'histocompatibilité. Ils activent ensuite par l'intermédiaire de sécrétion de cytokines, les autres cellules, effectrices, en particulier les cellules T cytotoxiques.

- **lymphocytes T cytotoxiques (CTL)** : ils répondent à des antigènes de surface viro-induits ou tumoraux reconnus en association avec un antigène de classe I (antigène A,B,C) du système majeur d'histocompatibilité. L'existence de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques a été démontrée dans certaines tumeurs humaines comme le mélanome malin. La diminution ou la perte et l'expression des Ag de classe I du système HLA, est corrélée pour des cellules tumorales avec un haut pouvoir métastasant.

- **Cellules NK** (Natural Killer) : ces éléments du système lymphoïde sont capables de détruire des cellules tumorales (ou modifiées par des virus) sans immunisation préalable

- **Cellules "lymphokine activated Killer" (LAK)**. Elles ont un phénotype (expression antigénique membranaire) voisin des cellules NK. Elles sont produites en grande quantité en présence de doses élevées d'IL2.

Ce **contact entre cellule tumorale et système immunitaire** se retrouve à toutes les étapes du développement et de dissémination.

La théorie de la "surveillance immunitaire" du cancer a été longtemps admise : on pensait que nous faisons tous de multiples cancers "débutants" que le système immunitaire détruisait. L'apparition clinique d'un cancer correspondait à une rupture de cet équilibre (théorie de Burnett).

Les relations entre cellules tumorales et l'organisme sont en fait plus complexes : par exemple les souris "*nude*" qui ne possèdent pas de lymphocytes T, acceptent facilement les greffes tumorales mais ne développent jamais de métastases. La reconstitution du système lymphoïde T par injection de cellules lymphoïdes normales rétablit la capacité à obtenir des métastases.

Récemment il a été démontré que l'infiltration de **cellules effectrices mémoires T** (cellules CD45RO+) dans le tissu tumoral de cancers colo-rectaux était un signe de bon pronostic. Les tumeurs qui présentent une forte densité de ces cellules ne présentent pas de signes d'invasion métastatique précoce.

C. Structure tissulaire des métastases

Au niveau de la tumeur secondaire, la structure tissulaire tumorale peut être :

- bien différenciée, très proche de celle du tissu normal où s'est formé le cancer et permettant d'identifier facilement l'origine de la métastase : carcinome papillaire de la thyroïde, épithélioma malpighien bien différencié. Cette situation est peu fréquente.
- peu différenciée : c'est le cas le plus fréquent et dans le cas de métastases prévalentes, c'est à dire s'exprimant cliniquement avant la tumeur primitive, la recherche de la tumeur primitive est souvent difficile (et d'ailleurs souvent de peu d'intérêt thérapeutique)
- différenciée différemment : cette éventualité rare ne concerne que les tumeurs embryonnaires dont les cellules peuvent exprimer des potentialités différentes : exemple de métastases à différenciation tubulaire ou glomérulaire ou mésenchymateuse d'un néphroblastome (forme de cancer du rein de l'enfant).

III - DISTRIBUTION ANATOMOCLINIQUE DES METASTASES.

1. Il existe des sites préférentiels de métastases pour chaque type de cancer :

Il est connu depuis longtemps que **certains types de cancers ont une affinité particulière pour certaines localisations métastatiques.**

Il est probable que les cellules métastatiques sont d'abord apportées vers un site par des phénomènes « mécaniques » circulatoires liée à la localisation anatomique, puis une fois sur le site, l'envahissement sera dépendant de leur compatibilité avec ce tissu récepteur.

La connaissance de ces affinités permet ainsi d'adapter le bilan clinique à la recherche de métastase selon le type de cancer primitif :

- cancer du **sein** : recherche de métastases **pulmonaires, osseuses, hépatiques**.
- cancer du tube **digestif** : recherche de métastases **hépatiques**
- cancer de la **prostate** : recherche de métastases **osseuses**.

2. Voies de dissémination des métastases

a. La voie lymphatique : elle constitue une voie de dissémination essentielle pour les épithéliomas (carcinomes). Les cellules néoplasiques arrivent selon le courant lymphatique vers le ou les relais ganglionnaires régionaux où elles peuvent être détruites, se fixer ou gagner les lymphatiques efférents. Après plusieurs relais successifs, elles atteindront le canal thoracique puis la circulation sanguine. Parfois, en cas d'obstacle, en aval par exemple, la migration lymphatique peut se faire à contre courant.

Cependant, en règle, ce type de voie métastatique permet de prédire le site métastatique selon la localisation anatomique de la tumeur primitive, avec des conséquences cliniques, thérapeutiques et pronostiques : exemple du curage axillaire dans le cancer du sein et de la valeur pronostique du nombre de ganglions envahis.

Cette atteinte ganglionnaire régionale est des éléments clés de la **classification TNM** (Tumor, Lymph Node, Metastase) qui sert de base pronostique et pour définir la stratégie thérapeutique dans des nombreux cancers.

Ce phénomène est également à la base des travaux actuels sur le "**ganglion sentinelle**" : on peut dans certaines tumeurs (cancer du sein, mélanome malin), lors de l'ablation de la tumeur, injecter au site tumoral un colorant ou un produit radioactif. On repère ensuite au site anatomique de drainage le premier ganglion coloré ou marqué et on le retire. Si l'examen histologique extemporané ne montre pas d'atteinte métastatique de ce ganglion, le risque de métastase ganglionnaire au delà est tellement réduit que le curage ganglionnaire habituel n'est pas nécessaire. Ceci évite des gestes chirurgicaux inutilement lourds et sources de séquelles potentielles.

b. La voie sanguine ou hématogène : c'est la voie essentielle de dissémination des sarcomes mais elle est également importante pour les carcinomes, soit directement soit indirectement par les liens avec le système lymphatique.

Cette dissémination ne se fait pas au hasard. Les cellules tumorales en transit se fixent particulièrement dans les organes pourvus de réseaux capillaires riches et fins.

Quatre organes sont les cibles principales des métastases : **poumon, foie, os et cerveau**.

3. Signature moléculaire des sites préférentiels métastatiques

Les travaux récents de l'équipe de J. Massagué ont montré que **l'expression d'un groupe de gènes particuliers était liée à la localisation métastatique pulmonaire de certains cancers du sein**.

En sélectionnant, à partir d'une lignée cellulaire de cancer du sein, des cellules ayant métastasé au niveau des poumons, et en étudiant leur profil transcriptionnel sur biopuces à

ADN, il a été montré un profil d'expression sélective de 95 gènes qui identifient et permettent la formation de métastases pulmonaires dans les cancers du sein. Certains de ces gènes ont une double fonction : ils procurent un avantage sélectif à la fois à la tumeur primaire et dans le microenvironnement pulmonaire. D'autres gènes ne sont utiles qu'à une croissance sélective dans le poumon. Plusieurs de ces gènes codent pour des protéines extra-cellulaires.