

## DE LA MUTATION DE L'ADN AU CANCER

**Bernard DUTRILLAUX**

Il y a quelques décennies, les cancers radio-induits étaient principalement attribués à la perturbation des tissus, qui devenaient pathologiques, et qui finissaient par dégénérer. Cette hypothèse ne manquait pas d'arguments, mais n'était étayée par aucune preuve solide. Les années 80 ont vu l'essor de la biologie moléculaire et de la cytogénétique appliquées au cancer. Il devint alors évident que le cancer était une anomalie du matériel génétique de la cellule : dans un cancer donné, on rencontre en effet des mutations géniques et des remaniements chromosomiques clonaux, c'est-à-dire partagés par toute ou partie de la tumeur. L'aspect tissulaire global passait alors au second plan, puisqu'il était inimaginable que plusieurs lésions identiques de l'ADN aient pu être induites simultanément dans plusieurs cellules. L'origine génétique des cancers était par ailleurs renforcée par le fait qu'il existe des prédispositions familiales aux cancers, qui ne peuvent se transmettre que par l'intermédiaire des gènes. Dans sa forme la plus réductionniste, l'induction d'un cancer, par irradiation comme par d'autres causes, passait donc par la lésion d'un seul gène, ou la formation d'un seul nouveau gène au point de fusion de deux chromosomes. Deux types de gènes sont effectivement en cause. Les uns interviennent par gain ou modification de fonction, et souvent, il a été possible de montrer que des lésions fixées dans l'ADN étaient en cause. Toutefois, de telles lésions n'étaient pas toujours détectées, et d'autres mécanismes d'activation ont été imaginés. Les gènes activés dans le cancer sont des **oncogènes**, formés à partir de leur état initial de **proto-oncogène**.

Les autres gènes, autrefois appelés anti-oncogènes, sont des **gènes suppresseurs de tumeur**. Leur fonction consiste essentiellement à réguler certains métabolismes dont l'emballement pourrait entraîner la cancérisation. La quasi-totalité des gènes de prédisposition au cancer familial sont des gènes suppresseurs de tumeurs mutés. Leur mutation n'a aucune conséquence tant qu'un seul allèle est touché, mais est dramatique si le second allèle perd aussi sa fonction, puisque la régulation que le gène touché est censé effectuer n'est plus assurée. L'expression de la mutation est donc récessive pour les gènes suppresseurs de tumeurs alors qu'elle est dominante

pour les oncogènes. Ainsi ce concept de tumorigenèse par mutation d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs a gouverné toute la recherche sur les mécanismes de la cancérogenèse jusqu'à la fin des années 90. Il explique parfaitement le développement de clones porteurs des mêmes lésions, puisque la prolifération des cellules filles de cellules mutantes n'est plus contrôlée : elles deviennent envahissantes, et ceci nous place bien loin de l'hypothèse tissulaire.

A côté de leur aspect agaçant, pour une telle compréhension de la cancérogenèse, les exceptions où des gènes paraissent dérégulés sans explication conventionnelle, devaient apporter de nouvelles lumières. Certains gènes peuvent être activés ou réprimés, par déméthylation ou hyperméthylation de leur ADN par exemple, mais eux-mêmes ont une séquence de nucléotides normale. Ceci pourrait être la cause de l'action d'autres gènes mutés, mais est-ce toujours le cas ?

La fin des années 90 et cette dernière décennie devaient être marquées par un progrès technique immense : la possibilité d'analyser l'expression de milliers de gènes (transcriptome) d'une population cellulaire, par l'utilisation de puces à ADN.

Cette approche a d'abord confirmé que dans le cancer, la fonction de multiples gènes se trouve perturbée. Mais appliquée aux expériences d'irradiation de tissus normaux, elle a surtout montré que la réponse cellulaire est suffisamment étendue pour que l'on trouve un changement d'expression génique attribuable à l'ensemble des cellules. Nous ne sommes donc plus dans les conditions de la spécificité de chaque lésion de l'ADN, mais dans une réponse générale d'une population cellulaire, voire d'un tissu. On redécouvre ainsi de façon objective que les cellules répondent à un stress. On voit aussi que la réponse varie en fonction de l'intensité du stress, c'est-à-dire de la dose de radiation. Cette réponse, de plus, varie selon les tissus et les types cellulaires, ce qui ne fait qu'objectiver ce que l'on pensait déjà. Ce qui est plus inattendu, c'est que l'expression génique ne revient pas à la normale. Certains gènes restent activés ou inactivés pendant des générations cellulaires après l'arrêt de l'irradiation. Ici, on rejoint l'idée première que l'initiation du cancer peut-être aussi un phénomène tissulaire. Ainsi, la réponse multicellulaire au stress et l'induction de mutations, cellule par cellule peuvent ensemble entraîner un tissu vers un état pathologique ou les clones cellulaires les plus prolifératifs pourront prendre l'avantage.

Beaucoup de questions restent toutefois sans réponse, mais sont autant de pistes heuristiques :

- Quel est le mécanisme d'activation-inactivation génétique, suite au stress ?
- Comment se maintient-il ?
- Induit-il des altérations constitutionnelles, c'est-à-dire des mutations ?
- Si oui, est-il responsable de l'instabilité génomique radio-induite ?
- Enfin quels sont les rôles respectifs de ces dérégulations et des mutations directement induites par les radiations ?

## L'EFFET MUTAGENE DES RADIATIONS

Tout organite cellulaire est susceptible d'être altéré par les radiations, mais il existe aujourd'hui un quasi-consensus : le noyau cellulaire est la cible privilégiée, et dans le noyau, c'est la molécule d'ADN qui importe. Un très grand nombre de lésions aboutira à la mort cellulaire, par activation des fonctions apoptotiques (mort cellulaire programmée), sous le contrôle de gènes tels que ATM et TP53.

Les effets sur la molécule d'ADN ont été quantifiés. Une dose de 1 Gy de rayons à faible transfert linéique d'énergie (rayons X ou  $\gamma$ ) entraînerait de l'ordre de 4 000 ionisations ou excitations directes de l'ADN par cellule. Il en résulterait environ 1 000 cassures simple chaîne, 40 double chaîne et 1 000 dommages de bases. La moitié des cellules n'en survivrait pas, et dans celles qui resteraient, il y aurait en moyenne une aberration chromosomique et les gènes auraient une probabilité de mutation chacun de  $10^{-5}$ . Des données existent sur la nature de ces mutations géniques dans les cellules survivantes (Jostes et al., 1994 ; Nelson et al., 1994). Ce qui les caractérise, c'est une prédominance de délétions, de tailles variables, tandis que les mutations spontanées résultent surtout de lésions plus minimales, telles que les changements ou les délétions d'une seule base. Quant aux anomalies chromosomiques, elles disparaissent rapidement au delà de quelques divisions cellulaires, ne subsistant que quelques remaniements équilibrés.

Bien qu'il reste encore à préciser, le nombre de gènes est généralement estimé à environ 30 000 dans l'espèce humaine. Si l'on se réfère au taux de mutations de  $10^{-5}$  par Gy, par gène et par cellule, cela signifie qu'une cellule sur trois survivant à un Gy d'irradiation serait porteuse d'une mutation. Pour fixer un ordre d'idées, supposons qu'une séance de radiothérapie, de 2 Gy, touche une masse d'un kilogramme de tissu. Comme il existe  $10^{12}$  cellules par kilogramme de tissu, cela signifie que le tissu

irradié survivant portera de l'ordre de  $10^{11}$  à  $10^{12}$  mutations distribuées aléatoirement dans ses cellules.

Si l'on considère maintenant les gènes impliqués dans le développement des cancers, ils sont principalement composés d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs. Les estimations actuelles laissent supposer qu'il en existe environ une centaine de chaque type. De ce fait, un gène muté sur 500 pourrait être de l'un ou l'autre type. Un tissu porteur de  $10^{11}$  à  $10^{12}$  mutations devrait donc contenir de l'ordre de  $10^9$  mutations de gènes potentiellement impliqués dans le cancer. Si les mécanismes de cancérogenèse étaient simples, de multiples cancers se développeraient à tous coups. Heureusement, il n'en est rien, et ceci peut avoir plusieurs explications non exclusives :

- les ordres de grandeurs des estimations sont faux. C'est possible, mais même en réduisant considérablement celle du taux de mutations par Gy et par cellule, comme d'un facteur 1 000, ce qui serait sûrement une sous-estimation, il resterait  $10^6$  mutations oncogéniques (formant un oncogène ou inactivant un gène suppresseur de tumeurs) dans l'exemple développé ci-dessus ;

- un paramètre important est la différence de probabilité d'induire l'inactivation d'un gène, qui est grande, car une multitude de lésions sont susceptibles d'arriver à ce résultat, et la probabilité d'activer un gène, qui est faible, car seules quelques lésions très ciblées peuvent avoir cet effet. Ceci peut différencier la probabilité d'activer un oncogène de celle d'inactiver un gène suppresseur de tumeur, comme nous le verrons ci-dessous.

- il ne suffit pas qu'une cellule porte une mutation oncogénique pour qu'elle donne naissance à un cancer. Ceci est hautement probable et pour deux raisons principalement. D'une part, les cancers semblent bien ne se développer qu'à partir de cellules non différenciées. L'exemple des leucémies où seules les cellules immatures sont "transformables" le démontre. Ainsi, les cellules basales qui restent peu différenciées et gardent une capacité de prolifération ne représentent qu'une très petite fraction de l'ensemble d'un tissu irradié.

Le nombre de cellules cibles peut toutefois varier d'un tissu à l'autre, et selon l'âge. Cela contribuerait très largement à expliquer les différences de radiosensibilité entre organes, et en particulier que certains organes en croissance soient particulièrement sensibles, comme c'est le cas de la thyroïde, chez l'enfant et l'adolescent. Il faut en effet considérer qu'une mutation oncogénique n'est

vraisemblablement pas efficace dans n'importe quel contexte métabolique. Activer une étape d'une chaîne métabolique n'entraîne pas de conséquence ou est simplement défavorable, si les autres, en amont ou en aval, ne sont pas fonctionnelles.

Ainsi, il faut que le bon gène soit activé au bon moment dans la bonne cellule pour que sa mutation soit suivie d'effet.

## ONCOGENES ET GENES SUPPRESSEURS DE TUMEURS

Revenons maintenant sur les différences entre oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs. Un oncogène est en général un gène du métabolisme cellulaire normal, dont la fonction a été fortement activée, ou modifiée, par mutation ou réarrangement. Sa mutation est d'expression dominante, et donc il suffit qu'un seul des deux allèles du gène soit touché pour que le caractère oncogène se manifeste. Ceci peut se traduire par une meilleure réception de signaux extra- ou intracellulaires de facteurs de croissance (gènes de récepteurs de facteurs de croissance comme EGFR, PDGFR...). Il peut aussi s'agir de gènes activant le cycle cellulaire comme les cyclines ou cMYC. L'activation d'oncogènes pourrait être très efficace pour initier ou favoriser le développement de tumeurs, et l'on sait que ceci peut être réalisé chez l'animal en utilisant des modèles transgéniques (Andres et al., 1987).

Les gènes suppresseurs de tumeur sont également des gènes du métabolisme cellulaire, mais leur fonction consiste surtout à limiter la croissance des tissus (régulation négative). Leur rôle peut aussi consister à assurer de bonnes connections entre cellules. L'adhésion cellulaire étant un facteur majeur du maintien de l'homéostasie, on admet que sa perturbation favorise considérablement la survenue de cancers. Un autre rôle est celui de la réparation de lésions de l'ADN. Une déficience dans cette fonction n'a pas d'effet oncogène direct, mais permet l'accumulation de mutations dont certaines à caractère oncogène. Maintenant, que les principales causes de prédispositions génétiques au cancer sont identifiées, il est clair que ce sont presque exclusivement les mutations de gènes suppresseurs de tumeurs qui sont en cause. Dans un cancer développé chez un sujet prédisposé génétiquement, les deux allèles du gène en cause sont altérés. L'une des altérations est héritée, l'autre est acquise. Ainsi, le trait de prédisposition apparaît comme dominant, mais pour qu'un cancer se développe chez l'individu prédisposé, il faut que

le second allèle du gène en cause soit touché dans une cellule. L'expression cellulaire de la mutation est donc récessive.

La compréhension du mécanisme de ces prédispositions au cancer est très riche en informations :

- pour un gène de prédisposition donné, seuls quelques types de cancers ont une incidence augmentée,

- la mutation d'un gène très souvent observée dans un cancer donné ne constitue pas forcément une prédisposition à ce cancer. C'est typiquement le cas de TP53, muté dans plus de 50 % des cancers du colon, mais dont l'altération constitutionnelle prédispose à d'autres cancers. Cela signifie que certaines altérations peuvent initier un type de cancer, et ne survenir que plus tardivement, bien que très souvent, au cours de la progression d'autres cancers,

- bien que les cancers apparaissent plus tôt que chez les non prédisposés, les cancers avec prédisposition n'apparaissent souvent que vers 30-40, voire plus tard (prédispositions aux cancers du sein et du colon, par exemple). Cela signifie que des dizaines d'années peuvent s'écouler entre la première mutation récessive, qui est ici constitutionnelle et la seconde, plus l'ensemble des autres altérations génomiques caractérisant le cancer au moment du diagnostic.

On doit s'attendre à ce que les individus prédisposés soient plus radiosensibles que les sujets normaux, soit pour la réponse immédiate, soit pour la réponse différée, telle que l'induction de cancers.

Une inconnue majeure est le temps qui s'écoule entre la seconde mutation et le diagnostic du cancer. Ce temps peut d'ailleurs varier selon le potentiel prolifératif et l'aptitude à développer un clone de la cellule mutante.

## MECANISMES DE LA RADIO-CANCEROGENESE

En fonction de ce qui précède, le plus surprenant est plutôt que si peu de cancers se développent dans un tissu irradié, porteur de millions de mutations. L'activation d'oncogènes, qui ne nécessite qu'un événement, devrait entraîner rapidement de nombreux cancers. Or, à l'exception des cancers de la thyroïde chez l'enfant irradié ou contaminé par l'iode 131, les cancers survenant chez les irradiés restent rares et d'apparition tardive.

## Qu'est-ce qui caractérise les cancers radio-induits ?

Toutes les grandes catégories d'états malins peuvent être radio-induites. Mais il faut les analyser avec un certain détail pour en tirer des informations.

### Les leucémies

Elles regroupent plusieurs dizaines de pathologies, dont la plupart peut être classée en 4 catégories (tableau 1). Une première caractéristique des leucémies radio-induites, comme chimio-induites, est qu'il s'agit surtout de leucémies myéloïdes aiguës (LMA).

Une caractéristique de ces LMA est qu'elles surviennent surtout entre 5 et 10 ans après l'exposition. Enfin, alors que dans le caryotype des cellules leucémiques, des délétions, sans translocation spécifique qui pourraient activer des oncogènes ne sont rencontrées que dans 4 % des cas spontanés, celles-ci sont observées dans plus de la moitié des LMA après radiothérapie (Dutrillaux, 1997).

Donc, la leucémie radio-induite typique est une leucémie myéloïde aiguë, détectée 7-8 ans après l'exposition, et dont le caryotype porte des délétions, en particulier des chromosomes 5 et 7. Cette simple considération aurait pu largement contribuer, en son temps, à montrer l'absence de rapport entre l'excès supposé de leucémies de l'enfant (qui étaient de type lymphoblastique) et l'augmentation de la radio-activité liée aux installations de la Hague.

Il est intéressant de constater que les leucémies myéloïdes aiguës avec des caryotypes complexes et délétions sont aussi celles dont l'incidence croît avec le vieillissement.

### Les sarcomes

Ils regroupent également des dizaines de pathologies touchant les tissus de soutien. Leur incidence est toujours rare. Ils peuvent survenir à tout âge mais selon les types, ils sont plutôt fréquents chez l'enfant, l'adulte jeune ou âgé. Globalement, leur incidence croît moins avec l'âge que la moyenne des cancers, de sorte qu'ils représentent 15 % des cancers de l'enfant et seulement 1 % de ceux de l'adulte. Avec le recul de plusieurs décennies d'utilisation de la radiothérapie, on estimait, dans les années 80, qu'environ 5 % des sarcomes étaient d'origine radio-induite (Enzinger et Weiss, 1988). Les données manquent pour connaître exactement

comment se répartissent les différents types de sarcomes parmi ceux qui sont radio-induits. Aussi, dans le tableau 2, nous n'avons indiqué que très approximativement leur capacité à être radio-induits. Dans ce tableau, les sarcomes ont été classés selon l'âge moyen de leur apparition. Considérant à la fois leurs particularités chromosomiques et leur radio-induction, différentes corrélations existent.

- 1) Les types de sarcomes à caryotype complexe, sans translocation spécifique, sont ceux qui sont radio-inductibles.
- 2) Les sarcomes à caryotype complexe sont généralement ceux qui se manifestent au cours du vieillissement.
- 3) Par suite, les sarcomes radio-inductibles sont plutôt ceux qui se manifestent au cours du vieillissement.

Les corrélations avec l'âge s'appliquent surtout aux sarcomes des tissus mous, les sarcomes osseux apparaissant le plus souvent chez l'adulte jeune, i.e. peu après la fin de la croissance.

Du fait de leur rareté en général, et que certains d'entre eux comme l'ostéosarcome, le fibrohistiocytome malin, l'angiosarcome et le fibrosarcome sont fréquemment radio-induits, les sarcomes constituent le prototype des tumeurs radio-induites.

### Les carcinomes

Les carcinomes et adénocarcinomes (avec une composante glandulaire) regroupent tous les cancers les plus fréquents. Ils se forment à partir des épithéliums de la peau, du sein, du colon, des bronches, de l'oesophage, de l'utérus, du rein, du pancréas, du col de l'utérus pour ne parler que des plus fréquents. Ce sont typiquement des maladies du vieillissement, leur incidence annuelle augmentant d'un facteur 3 000 à 5 000 entre les âges de 10 ans et de 80 ans. De la sorte, ces maladies représentent environ 5 % des cancers de l'enfance et 95 % des cancers à 80 ans, c'est-à-dire plus de 90 % des cancers, tous âges confondus.

Devant la forte incidence de ces cancers, il est toujours difficile d'affirmer leur origine radio-induite, lorsqu'elle est suspectée. Toutefois, beaucoup d'études suggèrent fortement que ces tumeurs peuvent être radio-induites. Il est aussi probable que tous les carcinomes ne sont pas radio-induits avec la même efficacité. Par exemple, les irradiations abdominales, qui touchent la peau, le colon, le rectum, l'endomètre et les reins font surtout apparaître des adénocarcinomes colorectaux. Cette relative



sélectivité, comme pour les sarcomes, peut être en relation avec d'autres critères, comme l'âge d'apparition des formes spontanées, plus élevé pour les cancers recto-coliques que pour ceux du rein et de l'endomètre. Elle est également en relation avec les altérations des chromosomes : c'est dans les cancers colorectaux que l'on observe la plus forte proportion de cas avec de multiples remaniements chromosomiques et délétions. A l'opposé, il n'existe pratiquement pas de délétions dans les cancers de l'endomètre qui ont un caryotype simple, et ceux-ci ne semblent pas être radio-induits.

### Irradiation et vieillissement : vers des mécanismes communs de cancérogenèse

L'irradiation et le temps écoulé au cours du vieillissement ont des caractéristiques communes. L'un et l'autre permettent l'accumulation des mutations. Celle-ci se fait toutefois brutalement après irradiation, et il est très probable que la grande majorité des cellules mutantes disparaisse rapidement, en particulier lorsque les mutations sont dominantes, car elles expriment des caractères qui sont a priori délétères dans le contexte d'une cellule normale. Les cellules porteuses seulement de mutations récessives, donc non exprimées, ne subiront aucune contre-sélection. Elles se maintiendront. Ainsi, l'individu irradié peut-être comparé à un sujet prédisposé génétiquement, mais il porte une grande variété de mutations et non la même dans chaque cellule. Il peut être également comparé à un vieillard, mais seulement dans les tissus ou organes irradiés. Au regard des mutations induites, son corps à deux âges. Dans tous les cas, cette accumulation de mutations récessives augmente considérablement la probabilité de mutations ultérieures des allèles normaux des gènes touchés, donc la perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeurs. Ceci explique que l'accroissement de risque n'apparaisse qu'après un long délai, et se maintienne tout au long de la vie.

Un autre caractère commun entre l'effet de l'irradiation et le vieillissement est l'instabilité chromosomique. Son existence a été démontrée sur des cellules en culture comme chez l'animal. Sa survenue entraîne des pertes chromosomiques qui peuvent aboutir à la perte d'allèles normaux, démasquant la présence de mutations récessives sur l'autre chromosome. De la sorte, si elles entraînent la perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur, l'avantage prolifératif conféré par cette perte contrebalancera largement l'effet délétère de la monosomie. Ainsi, les

anomalies chromosomiques, inviabilis au moment où elles ont été directement induites par l'irradiation peuvent devenir viables pour la cellule de nombreuses années plus tard. Ceci peut contribuer fortement à l'initiation et à la progression tumorale.

En conclusion, la grande majorité des cancers radio-induits semble induite par un mécanisme à deux temps. Le premier consiste en une forte mutagenèse, directement radio-induite, qui, à quelques exceptions près, n'aura pas de conséquence dans les années suivantes. Le second, très espacé dans le temps correspond à l'accumulation de mutations liées au vieillissement, qui sera d'autant plus délétère, qu'elle touche un tissu déjà fortement mutagénisé et qui tend à acquérir une forte instabilité génomique.

### Le cancer radio-induit de la thyroïde : une exception et un modèle

Qu'est-ce qui caractérise les cancers radio-induits de la thyroïde ? C'est d'abord le fait que, parmi les cancers de la thyroïde, seule la forme papillaire semble pouvoir être induite. Après Chernobyl, un excès de tels cancers est apparu dès la 3<sup>ème</sup> année suivant l'accident. Les quelques études moléculaires faites sur ces cas précoces ont révélé l'atteinte fréquente de l'oncogène RET. Celui-ci était le plus souvent activé par recombinaison avec un autre gène (PTC3) situé à proximité sur le même chromosome (n°10). Le même type d'étude, réalisé sur les cas plus tardifs confirmait l'atteinte fréquente de RET, mais il se trouvait plus souvent recombiné avec le gène PTC1, situé plus loin sur le chromosome 10. D'autres études ont été réalisées après radiothérapie pour un premier cancer touchant un autre organe. Un excès (par rapport aux tumeurs spontanées) d'atteinte de l'oncogène RET a encore été constaté, mais avec une variété plus grande de lésions. Le délai d'apparition était plus long qu'après l'accident de Chernobyl (Fuggazzola et al., 1995 ; Bounacer et al., 1997).

Ainsi, il en résulte qu'un cancer radio-induit peut apparaître après un délai aussi court que 3 ans. Pourtant le cancer de la thyroïde n'est pas des plus agressifs. Ce délai court est lié à l'activation de l'oncogène RET, en bonne cohérence avec le caractère dominant de l'activation d'un oncogène. Toutefois, RET est également altéré dans des cas de survenue plus tardive. Cela peut s'expliquer par le caractère moins agressif des altérations autres que la lésion RET-PTC3. Il faut aussi savoir que des altérations de RET sont retrouvées dans des adénomes, c'est-à-dire des tumeurs

bénignes de la thyroïde. Donc, toute activation d'un oncogène n'entraîne pas nécessairement le développement d'un cancer, comme cela avait déjà été remarqué dans d'autres pathologies, tels les polypes du colon où l'oncogène RAS est très souvent activé. Il faut expliquer pourquoi il existe des différences d'un cas à l'autre. A côté de la variété de lésions de RET, qui modulent probablement le caractère oncogène de la mutation, il est très probable que soit la constitution génétique de l'individu, soit les altérations du génome nécessairement associées à la suite de l'irradiation, soit les deux jouent un rôle important.

Ces dernières années ont vu le développement des approches globales du transcriptome, par puces à ADN, et du protéome. Au lieu d'étudier la mutation ou l'altération fonctionnelle gène par gène ou protéine par protéine, ces méthodes permettent d'en étudier des milliers. Aussi, les chercheurs se sont lancés dans l'utilisation des puces à ADN pour rechercher d'éventuelles signatures de sous-types tumoraux. Ainsi, pour les pathologies thyroïdiennes, on peut attendre des dérégulations d'ensemble de gènes différentes selon le caractère malin ou bénin de la lésion, ou encore selon le caractère radio-induit ou non. Les premiers résultats obtenus par l'équipe de Sylvie Chevillard, au CEA de Fontenay-aux-Roses sont à ce titre prometteurs.

Il devient donc très probable que la puissance de ces méthodes, qui ne feront que s'améliorer, permettra dans un proche avenir d'identifier des catégories insoupçonnées à l'intérieur des tumeurs classiques et d'en reconnaître l'étiologie. Partant de là, il deviendra aussi possible d'ajuster, voire d'inventer, les thérapies pour les adapter à chaque cas.