

Module 10 Cancérologie Oncohématologie		Auteur : Pr Bergerat
Titre	DEVELOPPEMENT TUMORAL ET HISTOIRE NATURELLE DU CANCER	
Objectifs pédagogiques	<ul style="list-style-type: none"> ○ Comprendre l'histoire naturelle d'un cancer à partir d'une lésion précancéreuse ○ Connaître les propriétés mises en jeu au cours de l'invasion et de la métastase ○ Comprendre le déterminisme du tropisme pour un site métastatique 	
ENC Item 138	Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification	
Objectifs ENC :	<ul style="list-style-type: none"> ○ Décrire l'épidémiologie des 5 cancers les plus fréquents au plan national chez l'homme et la femme (incidence, prévalence, mortalité); expliquer leurs principaux facteurs de cancérogenèse et les conséquences sur la prévention. ○ Décrire l'histoire naturelle du cancer. ○ Expliquer les bases des classifications qui ont une incidence pronostique. 	

I. Introduction

Les événements moléculaires qui conduisent à la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse sont décrits dans le chapitre consacré aux mécanismes de la carcinogénèse.

Les principales caractéristiques des cellules cancéreuses sont :

1. **une capacité de croissance exagérée** stimulée de façon non physiologique ; les mécanismes par lesquels la cellule cancéreuse parvient à cet état sont variables : production autocrine de facteurs de croissance ; induction de la production de ces facteurs par le stroma tumoral ; surexpression des récepteurs pour les facteurs de croissance ; mutation et activation constitutionnelle de ces récepteurs ; activation par mutation, ou hyperexpression, d'un ou plusieurs maillons des chaînes de transduction des signaux mitogènes etc....
2. **l'insensibilité aux inhibiteurs physiologiques de la croissance cellulaire** : la perte du contrôle de la prolifération cellulaire peut mettre en jeu : l'inactivation des mécanismes de contrôle physiologique du cycle cellulaire (Rb, p53, p16 et autres inhibiteurs de cdk) ; l'inactivation du récepteur ou de la chaîne de transduction de signaux antiprolifératifs tels que le TGFβ ; l'échappement à la différenciation cellulaire
3. **l'échappement à l'apoptose** : la cellule dispose de plusieurs systèmes capables de détecter les excès de prolifération cellulaire, les dommages de l'ADN, les anomalies de ségrégation chromosomique et de déclencher l'apoptose. Les cellules tumorales sont capables d'échapper à l'apoptose par différents mécanismes dont

l'activation de la voie d'Akt. Par ailleurs les cellules cancéreuses peuvent utiliser divers mécanismes d'échappement à l'immunosurveillance tels que sécrétion de cytokines inhibant la réponse Th1, diminution de l'expression des antigènes d'histocompatibilité CMH 1, répression de l'expression de FADD impliqué dans la transduction des messages d'apoptose émanant des récepteurs de mort tels que Fas, voire expression de ligands de ces récepteurs susceptibles d'entraîner l'apoptose d'effecteurs de l'immunité.

4. la capacité de se diviser de façon illimitée et d'échapper à la mort par sénescence : immortalisation par dérégulation du gène de la télomérase, ou activation de mécanismes alternatifs permettant la maintenance des télomères.

5. la capacité d'induire une néo-angiogenèse : nécessaire au soutien de la croissance tumorale, par modification de l'équilibre entre activateurs et inhibiteurs de l'angiogenèse.

6. les capacités d'invasion et de métastases .

Toutes ces propriétés de la cellule cancéreuse interviennent dans le développement d'un cancer chez l'homme. Au cours de certains cancers, et en particulier de néoplasies épithéliales (carcinomes) il est possible de distinguer plusieurs étapes dans l'histoire naturelle d'un cancer qui conduisent du stade de lésion précancéreuse au stade de la maladie métastatique à la faveur de l'accumulation de lésions génétiques et de dérégulations de l'expression génique d'une part, et de l'avantage sélectif en survie et prolifération des clones les plus agressifs par rapport aux cellules normales et anormales qui les entourent d'autre part.

Le développement d'un carcinome est un processus habituellement lent et progressif qui passe par plusieurs stades anatomo-pathologiques intermédiaires séquentiels représentés suivant les tissus par un premier stade qualifié d'**hyperplasie** où la prolifération excessive de cellules qui gardent une morphologie et des rapports normaux entraîne une simple augmentation d'épaisseur de l'épithélium, un stade de **dysplasie** ou d'hyperplasie atypique où les cellules proliférantes commencent à présenter des anomalies morphologiques, un stade de **néoplasie in situ** où les cellules présentent des anomalies nucléo-cytoplasmiques marquées, et une désorganisation architecturale prononcée mais sans franchissement de la membrane basale. Au niveau de certains tissus comme le colon ces stades intermédiaires pré-néoplasiques peuvent être marqués par la formation de structures polypoïdes adénomateuses dont le revêtement peut présenter les mêmes anomalies séquentielles.

Au stade plus évolué de **cancer invasif**, les cellules tumorales franchissent la membrane basale pour pénétrer le chorion de la muqueuse puis envahir les structures adjacentes. Ce processus d'invasion met en jeu l'activation de nombreux processus cellulaires lui permettant de survivre en milieu hétérotopique, de se déplacer, de sécréter des enzymes protéolytiques et en particulier des métalloprotéases matricielles et des collagénases. Dès que la taille de la tumeur dépasse 2 mm³, elle doit acquérir en outre des propriétés de néo-angiogenèse pour assurer l'oxygénation de ses propres cellules. Le potentiel métastatique suppose de nouvelles capacités d'effraction vasculaire, de survie dans

le milieu sanguin, de reconnaissance d'un endothélium cible puis de homing, d'angiogenèse et de croissance dans le tissu d'accueil.

II. De la lésion précancéreuse au carcinome in situ : exemple des dysplasies intra-épithéliales.

a) les dysplasies précancéreuses sont des lésions acquises qui peuvent être observées au niveau de nombreux épithéliums tels que celui des voies aéro-digestives supérieures, du tube digestif, des bronches, du col et du corps utérin, de la peau, des glandes mammaires et prostatiques. Elles résultent généralement :

- **d'agressions génotoxiques prolongées** (par exemple tabagisme)
- **d'états inflammatoires chroniques** (par exemple gastrites à *helicobacter pylori*, dysplasie sur métaplasie glandulaire du bas œsophage lors des reflux gastro-œsophagiens),
- **d'infections virales** en particulier au niveau du col utérin.

Le diagnostic des dysplasies repose sur l'observation de lésions cellulaires et de modifications architecturales :

- mitoses nombreuses et parfois anormales -anisocytose et anisocaryose
- diminution de la différenciation cellulaire
- désorganisation architecturale plus ou moins prononcée, aberration de la polarité cellulaire

Les dysplasies sont classées en 2 ou 3 grades de sévérité en fonction de l'intensité des anomalies cellulaires et tissulaires et selon des classifications qui varient en fonction du tissu concerné. Les dysplasies de haut grade regroupent souvent les dysplasies sévères et les carcinomes in situ dont la distinction peut être difficile à l'examen cytologique ou histologique.

Les dysplasies précancéreuses peuvent régresser à l'arrêt de la cause ou évoluer dans des délais plus ou moins longs généralement de plusieurs années vers un cancer avéré en passant souvent par un stade de carcinome in situ.

Au niveau moléculaire la transformation progressive d'un tissu tumoral vers un tissu cancéreux est caractérisée par l'accumulation progressive d'anomalies de la structure et de l'expression de gènes dont la nature et l'ordre d'apparition ne se font pas au hasard et sont plus ou moins caractéristiques de chaque type de cancer.

Ainsi au niveau du colon par exemple, deux grands types de cancers sont distingués selon le processus carcinogénétique en cause, les cancers de type CIN pour instabilité chromosomique (ou LOH pour loss of heterozygosity) et les cancer de type MIN pour instabilité des microsatellites (ou RER+ pour repair error). Dans les 2 types de tumeurs, la séquence des évènements carcinogénétiques est relativement comparable. Dans le groupe des cancers de type CIN caractérisés par une hyperdiploïdie et des pertes d'hétérozygotie, l'inactivation du gène APC porté par le bras long du chromosome 5 est l'un des évènements les plus précocement observés ; l'activation de l'oncogène K-ras est également un phénomène précoce alors que la perte d'hétérozygotie au niveau 18q, région qui abrite des gènes suppresseurs de tumeur tels que DCC, et également SMAD4 impliqué dans la voie du TGF β ,

intervient plus tardivement dans la séquence qui conduit de la transformation de l'adénome au carcinome. La mutation du gène p53 porté par le chromosome 17p apparaît comme un phénomène relativement tardif dans la transition de la cellule adénomateuse vers la cellule carcinomateuse mais elle ouvre la voie à l'instabilité génétique et à l'accumulation de multiples autres altérations qui participent à la progression tumorale et à l'acquisition d'un phénotype de plus en plus agressif ainsi qu'en témoignent les pertes d'hétérozygotie en 1q, 4p, 6p, 8p, 9q et 22q rencontrées dans 25 à 50% des cancers colorectaux.

Les cancers de type MIN, de phénotype RER+ semblent suivre une voie de transformation relativement parallèle. Ils semblent également activer la voie de la bêta-caténine, mais plus souvent par une mutation stabilisant la caténine que par une mutation d'APC ; la voie du TGF bêta est souvent inactivée par mutation inactivatrice du récepteur de type II pour le TGF bêta, enfin les mutations inactivatrices de BAX remplacent les mutations de p53.

Des techniques de détections de plus en plus sensibles, permettent actuellement de mettre en évidence l'existence d'anomalies génomiques acquises au niveau de lésions pré-malignes dans un très grand nombre de modèles tumoraux humains, en particulier dans les lésions dysplasiques des VADS, du col utérin, de l'œsophage, des bronches et des glandes mammaires.

b) le carcinome in situ est un cancer au stade initial de son développement mais qui reste limité par la membrane basale du tissu où il a pris naissance par opposition au cancer invasif dont les cellules franchissent la basale pour envahir le tissu conjonctif. Les cancers in situ n'ont pas de stroma ni de vascularisation propre. Ils se caractérisent suivant les types et les organes concernés par l'importance de l'anisocytose et de l'anisocaryose, la perte de polarité et de maturation cellulaire, les mitoses nombreuses souvent anormales situées dans toutes les couches cellulaires. L'évolution des carcinomes in situ est variable suivant les types et les tissus concernés :

- les néoplasies intraépithéliales lobulaires du sein (classées en 3 grades) sont souvent multifocales et peuvent régresser après la ménopause ; le risque de voir se développer un cancer infiltrant est environ de 2% par an.
- les carcinomes galactophoriques in situ évoluent plus souvent et plus précocement vers des cancers infiltrants.

III. Croissance locale et invasion

L'invasion tumorale est définie par le franchissement de membrane basale et la pénétration des cellules dans le tissu conjonctif sous jacent, puis dans les tissus environnants. L'invasion met en jeu plusieurs mécanismes :

1. modulation de l'expression des molécules d'adhésion intercellulaires (cadhérines) et d'adhésion à la matrice (intégrines).

a) adhésion intercellulaire : les cellules épithéliales normales sont généralement étroitement unies les unes aux autres au niveau de systèmes de jonction intercellulaires.

Les cellules cancéreuses sont moins cohésives que les cellules normales, elles perdent parfois toute cohésion intercellulaire. L'un des mécanismes mis en jeu est la diminution de l'expression de la cadhérine E, fréquemment observée dans les cancers évolués.

Les cadhérines font partie de la superfamille des CAM (cell adhesion molecules) et jouent un rôle dans l'adhésion de cellules à cellules, les phénomènes de reconnaissance intercellulaire, la migration cellulaire mais aussi dans la transduction de signaux impliqués dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et de l'apoptose cellulaire .

La cadhérine E (E pour épithéliale) est une glycoprotéine transmembranaire, impliquée dans l'adhésion de cellule à cellule calcium-dépendante au niveau des jonctions adhérentes. Ces jonctions adhérentes sont des structures ubiquitaires impliquées dans le maintien de la polarité cellulaire et de l'architecture tissulaire et dans la limitation de la mobilité et de la prolifération cellulaire. La portion extracytoplasmique des cadhérines E interagit de façon homophile avec celle des cellules voisines. La portion intracytoplasmique se lie à des protéines sous-membranaires, la bêta-caténine et la gamma-caténine (plakoglobine) ; le complexe cadhérine-caténine est lui-même lié à l'actine du cytosquelette par l'intermédiaire de la caténine alpha.

De par ses fonctions dans les jonctions intercellulaires **la cadhérine E joue un rôle important dans le maintien de la cohésion cellulaire et de l'architecture tissulaire normale et s'oppose donc à la mobilité cellulaire, à l'invasion et à la métastase.** La perte de l'inhibition de contact est l'une des caractéristiques fondamentales de la croissance cancéreuse.

A titre d'exemple l'expression de la cadhérine E est souvent diminuée dans les cancers de l'estomac ; son expression est plus volontiers diminuée dans les tumeurs indifférenciées et dans les tumeurs de type "diffus" (tumeurs à cellules dissociées, limites gastriques) que dans les adénocarcinomes de type "intestinal" cohésif. Une petite proportion des cancers de l'estomac (1-3%) s'inscrivent dans le cadre d'une prédisposition héréditaire, en rapport avec une mutation inactivatrice du gène de la cadhérine E. Les individus hétérozygotes pour cette mutation ont un risque de 70 à 80% de développer un cancer gastrique de type "diffus" au cours de leur vie. Dans les cancers du sein, les carcinomes lobulaires perdent l'expression de la cadhérine E dès le stade de néoplasie lobulaire in situ, alors qu'elle reste exprimée dans les carcinomes galactophoriques in situ ; dans les carcinomes galactophoriques invasifs, la perte de l'expression de la cadhérine E est corrélée avec l'agressivité tumorale, l'existence de métastases ganglionnaires, et le risque de métastases hématogènes.

La diminution de l'expression de la cadhérine E dans les cancers évolués telle qu'elle a pu être observée dans les cancers du sein, de la prostate, les carcinomes hépato-cellulaire, est le plus souvent en rapport avec une méthylation du promoteur du gène de la cadhérine E.

b) adhésion cellule-MEC : la cellule cancéreuse qui va migrer hors de la membrane basale a également besoin d'adapter ses molécules d'ancrage à de nouveaux types de matrices extracellulaires :

Les intégrines sont une famille de protéines transmembranaires représentées par 18 sous-unités alpha et 8 sous-unités bêtas qui s'hétérodimérisent et forment des récepteurs d'adhésion pour les composants de la matrice extracellulaire. Les différents hétérodimères ont une affinité variable pour les divers composants de la matrice extracellulaire tels que les collagènes, les laminines et les fibronectines. Par leurs propriétés structurales et leur rôle de connexion entre les protéines de l'environnement et le cytosquelette d'une part, et de par leur rôle de signalisation intracellulaire d'autre part, les intégrines jouent un rôle fondamental dans l'adhésion, la mobilité, la survie et la prolifération cellulaire.

La transduction des signaux de survie "ancrage-dépendants" met en jeu des tyrosines kinases associées aux intégrines, les protéines FAK (pour Focal Adhesion Kinases) qui protègent les cellules adhérentes de l'apoptose p53-dépendante par stimulation de la PI3-kinase et de la voie d'Akt. Les kinases de type FAK sont sur-exprimées dans certains types de cancers (cancers colorectaux, du sein, de l'estomac, du foie, du col de l'utérus, etc.).

Les intégrines assurent l'adhésion de chaque cellule à un substrat qui lui est spécifique ; l'absence d'interactions correctes et adaptées avec la MEC, ou l'absence de tout ancrage comme dans le courant sanguin, empêche la cellule de survivre dans un site inapproprié.

Les cellules cancéreuses modulent le type d'intégrines exprimées à leur surface pour franchir la membrane basale et s'adapter à de nouveaux environnements hétérotopiques.

2) sécrétion d'enzymes protéolytiques susceptibles de dégrader la membrane basale et la matrice extracellulaire (MEC).

La cellule épithéliale cancéreuse dérègle plusieurs cascades d'enzymes protéolytiques interconnectées telles que :

- **le système UPA qui aboutit à la transformation de plasminogène en plasmine**
- **les cathepsines**
- **les métalloprotéases dont l'activité est modulée par des inhibiteurs tissulaires spécifiques ou TIMPs.**

Selon les cas les cellules expriment des MMP ou induisent leur expression par les cellules stromales voisines, ou répriment l'expression des TIMPs. Les MMP jouent un rôle très important dans l'invasion et la métastase.

3) la motilité et la migration cellulaire dans la MEC

Les cellules cancéreuses sont capables d'activer les mécanismes de régulation très fins qui président à la mobilité cellulaire et de se déplacer dans la MEC.

Les protéines kinases FAK, associées aux intégrines et surexprimées dans de nombreux types de cancers régulent le remodelage du cytosquelette impliqué dans l'adhésion au substrat et la mobilité cellulaire, et soutiennent également

la survie et la prolifération cellulaire en sensibilisant les récepteurs de la voie des MAP kinases à l'action des mitogènes locaux. Elles contribueraient également à l'activation de la transcription des métalloprotéases matricielles.

4) la capacité d'induction d'angiogenèse.

Aussi bien pour assurer sa croissance locale que la croissance des métastases, le tissu cancéreux a besoin de nutriments, l'oxygène et donc de vascularisation. La capacité d'engendrer une néoangiogenèse est un prérequis nécessaire à toute croissance tumorale au-delà d'une taille limite de l'ordre de 2 mm³. Dans les tissus normaux le recrutement et la croissance des cellules endothéliales est régulé par une balance extrêmement fine entre le jeu d'activateurs tels que le VEGF, le FGF basique, le PDGF, le TGF α , les angiopoïétines et certaines chemokines, et le jeu d'inhibiteurs tels que la thrombospondine et les endostatines. **Les cellules cancéreuses sont capables par surexpression d'activateurs de provoquer le "switch" angiogénique qui fait pencher la balance vers l'angiogenèse. Toutefois la néoangiogenèse tumorale est imparfaite, les capillaires ont une orientation anarchique, un calibre irrégulier, une efficacité médiocre, un revêtement discontinu et une perméabilité augmentée.**

IV. Le processus métastatique.

Le processus métastatique met en jeu plusieurs mécanismes tels que activité protéolytique, motilité, angiogenèse, qui sont communs avec ceux de l'invasion. Il implique en outre des propriétés très nombreuses et très variées de la cellule cancéreuse incluant les capacités d'intravasation, de survie sans ancrage dans la circulation, d'extravasation, de survie et de prolifération dans un environnement hétérotopique. Le "gène de la métastase" n'existe donc probablement pas car la capacité de métastaser met en jeu un éventail très large de modifications génétiques et épigénétiques de la cellule cancéreuse qui apparaissent spécifiques à la fois des différents types de cancers et des différents sites métastatiques considérés. On distingue les métastases hématogènes qui résultent d'une migration des cellules cancéreuses par voie sanguine, et les métastases lymphatiques. D'une façon générale, les carcinomes sont plus lymphophiles que les sarcomes. Les métastases ganglionnaires régionales résultent de la pénétration des cellules cancéreuses dans des capillaires lymphatiques puis de leur migration et de leur prolifération dans le premier relais ganglionnaire ou ganglion(s) sentinelle(s) du territoire de drainage correspondant au site tumoral ; la propagation à d'autres ganglions en aval se fait de proche en proche dans le sens du flux lymphatique ; l'obstruction des voies lymphatiques par les cellules tumorales peut être la cause d'inversion et de dérivations du flux lymphatique et des métastases lymphatiques. Le terme de lymphangite carcinomateuse désigne la dissémination diffuse de cellules tumorales dans les capillaires lymphatiques d'un organe (comme le poumon, ou encore le derme dans les cancers du sein inflammatoires). Des cancers lymphophiles peuvent également donner des métastases ganglionnaires par voie hématogène.

Les principales propriétés mises en jeu dans le processus métastatique sont :

1) L'intravasation dans les capillaires tumoraux sanguins ou lymphatiques qui fait appel aux propriétés de motilité et de remodelage de la MEC décrits plus haut pour l'invasion

2) la survie des cellules dans la circulation sanguine qui résulte de l'activation de voies de survie "ancrage-indépendantes" (par exemple par surexpression des FAK ou par des mutation oncogénique de ras qui permettent à la cellule d'échapper à l'apoptose induite par le détachement de la matrice extracellulaire en stimulant la voie de la PI3K et d'Atk).

La présence de cellules tumorales circulantes très fréquemment retrouvées au cours de cancers localisés si des techniques de détection suffisamment sensibles sont utilisées, n'est pas synonyme de potentiel métastatique. Il faut encore que les cellules reconnaissent les endothéliums des organes cibles et soient capables de survivre et de proliférer dans un environnement étranger.

3) L'extravasation et le tropisme d'organe: il est connu depuis longtemps que certains cancers ont un profil métastatique caractéristique qui fait qu'ils métastasent plus volontiers dans tel ou tel organe (métastases osseuses pour le cancer de la prostate, métastases hépatiques pour les tumeurs digestives, métastases pulmonaires pour les sarcomes, etc.).

Les considérations topographiques pour le déterminisme des sites métastatiques et la notion de "filtre hémodynamique" (par exemple métastases hépatiques inauguales pour les tumeurs digestives) résistent mal à l'observation pour de nombreux types de cancers.

Pour un même type de cancer, comme les cancers du sein, certaines tumeurs ont une évolution loco-régionale prolongée pendant plusieurs années sans jamais donner de métastases hématogènes, certaines métastases (osseuses, ou cutanées) restent souvent peu agressives et confinées à un seul organe pendant des années, d'autres tumeurs métastasent de façon précoce et agressive dans plusieurs viscères (foie, poumon, cerveau) et ont rapidement une issue fatale.

L'extravasation des cellules cancéreuses met en jeu des mécanismes proches de ceux qui sont mis en jeu par les leucocytes pour gagner les sites inflammatoires :

- **adhésion entre les cellules cancéreuses et la sélectine E des cellules endothéliales**
- **adhésion entre intégrines de la cellule tumorale et ligands endothéliaux**
- **sécrétion de chémokines par l'organe cible, reconnues par les cellules métastatiques**
- **rôle de CD44** : CD44 , molécule transmembranaire d'adhésion à l'acide hyaluronique de la MEC et des membranes basales, elle est exprimée par la plupart des cellules cancéreuses et est impliquée dans la migration , le homing et la croissance métastatique. Il existe plusieurs variants de splicing de CD 44 ; **l'expression de certains isoformes spécifiques de CD44 est corrélée dans certains tissus avec la transformation cancéreuse, et dans certains cancers avec le potentiel métastatique.** CD44 est de plus sujette à un clivage protéolytique intra-membranaire par des métalloprotéinases qui libère le domaine intracytosolique CD44ICD.

CD44ICD pénètre dans le noyau et joue le rôle d'un activateur transcriptionnel impliqué dans la régulation de la motilité cellulaire.

4) survie et prolifération cellulaire dans un environnement hétérotopique

Conformément à la théorie de la graine et du terreau, émise par Paget il y a plus de 100 ans, **la cellule cancéreuse métastatique trouve, et induit, dans le nouveau micro-environnement où elle s'établit, les conditions nécessaires à sa survie par le jeu d'interactions cellules-stroma, cellules-cellules et de facteurs de croissance diffusibles.** A en juger par la fréquence de la détection de cellules tumorales résiduelles isolées, ou en micro-amas dans la circulation sanguine et divers tissus de l'organisme et en particulier dans la moelle osseuse chez des patients porteurs de tumeurs opérables et qui ne développent pas de métastases cliniquement décelables, la dernière étape, celle de la prolifération cellulaire en milieu hétérotopique, pourrait être souvent un facteur limitant du développement de la maladie métastatique. Les mécanismes de la "dormance" cellulaire par lequel les cellules métastatiques peuvent survivre sous forme de cellules isolées ou de micro-amas "pré-angiogéniques" sans proliférer pendant des années, voire des dizaines d'années, (il n'est pas exceptionnel de voir des cancers du rein développer des métastases plus de 20 ans après néphrectomie) de même que les facteurs qui peuvent pousser ces cellules métastatiques à proliférer après des temps de latence extrêmement prolongés ne sont pas connus. Plusieurs théories ont été invoquées :

- l'influence de la masse tumorale primitive : l'exérèse de la tumeur primitive pourrait supprimer la sécrétion de facteurs de croissance autocrines nécessaires à la croissance des métastases

- certaines infections, inflammations ou cicatrisations pourraient libérer des facteurs de croissance nécessaire au déclenchement de la croissance des micrométastases dormantes

- l'incapacité de micrométastases dormantes à assurer la néo-angiogenèse nécessaire à leur croissance en milieu hétérotopique a souvent été invoquée mais n'a jamais été prouvée. Toutefois la capacité de certains traitements anti-angiogéniques à inhiber la croissance de micrométastases pulmonaires a été démontrée dans des modèles expérimentaux animaux ; le maintien de micrométastases au stade "pré-angiogénique" par des traitements anti-angiogéniques est une approche thérapeutique prometteuse .

Au total, l'installation et le développement de cellules cancéreuses dans un site métastatique résultent de multiples interactions entre les cellules tumorales et le microenvironnement de l'organe cible.

A titre d'exemple, le développement préférentiel des métastases de cancer de la prostate dans l'os suppose la sélection progressive de clones cellulaires ayant acquis des propriétés qui leur permettent de s'adapter à leur nouvel environnement hétérotopique :

- *adhésion préférentielle des cellules cancéreuses à l'endothélium de la moelle osseuse grâce à la modulation de l'expression de certaines molécules d'adhésion.*
- *réceptivité aux facteurs chimiotactiques, et facteurs de croissance en particulier l'IGF-1 produits par l'os et propices à l'installation et la croissance des clones métastatiques.*
- *expression par les cellules cancéreuses d'intégrines qui ne sont normalement pas exprimées par les cellules prostatiques et qui leur permettent d'adhérer et de migrer sur des protéines de la matrice osseuse telles*

qu'ostéopontine et vitronectine, et d'activer les FAK auxquelles elles sont couplées, ainsi que la voie de survie PI-3K/Akt

- *induction de la sécrétion de RANKL (ligand du récepteur activateur de NFκB) par les cellules du microenvironnement ostéomédullaire; ce ligand se lie au récepteur RANK des précurseurs de la lignée granulocytomacrophagique (CFU-GM), induit leur différenciation en ostéoclastes et favorise la croissance de métastases ostéolytiques.*