ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES

LES CANCERS DE PRIMITIFS INCONNU: ASPECTS CLINICOPATHOLOGIQUES, PROFIL MOLECULAIRE ET RESULTATS THERAPEUTIQUES

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur AKASBI YOUSRA
Née le 14 Février 1984 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : ONCOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de :
Professeur AWADA AHMAD

Juin 2013

Sommaire

Liste des abréviations....4

Introduction....6

Matériels et méthodes....7

I. Type de l'étude....7

II. Critères d'inclusion....7

III. Recueil des données....7

IV. description des cas....8

Cas clinique n°1....8

Cas clinique n°2....9

Cas clinique n°3....9

Cas clinique n°4....10

Cas clinique n°5....11

Cas clinique n°6....12

Cas clinique n°7....13

Discussion....13

I. Définition....13

II. Données générales et histoire naturelle....14

III. Données anatomopathologiques....17

1. Méthodes anatomo-pathologiques : conditions préalables au diagnostic....17

1.1. Standards....17

1.2. Options 17

2. Types d'examens 18

2.1. Critères principaux 18

2.2. Critères secondaires 19

3. Classification histologique des sous types en microscope optique et leurs caractéristiques 20

3.1 Adénocarcinome à primitif inconnu 20

3.2. Carcinome épidermoïde à primitif inconnu 22

3.3. Carcinomes peu différenciés à primitif inconnu 22

3.4. Tumeurs malignes peu différenciées à primitif inconnu 23

IV. Stratégie diagnostique : Bilan diagnostique systématique 25

1. Bilan clinique 25

1.1. Un interrogatoire détaillé 25

2.1. Bilan biologique 25

2.2. Bilan radiologique 26

2.3. Bilan endoscopique 27

V. Pronostic 28

1. Facteurs pronostiques 28

2. Classification pronostique 29

1. Principes généraux 29

2. Traitement des formes non spécifiques (80 à 85%) 29

3. Nouveaux traitements et des essais d'avenir 31

VII. Formes particulières : diagnostic et traitement 33

1. ADK chez une femme présentant une adénopathie axillaire (1er sous-groupe) 33

2. ADK chez une femme présentant une carcinose péritonéale (2ème sous-groupe) 35

3. ADK chez l'homme présentant des métastases osseuses (3ème sous-groupe) 36

4. ADK associé à une lésion unique métastatique (4ème sous-groupe) 37

5. Carcinome épidermoïde associé à des métastases ganglionnaires cervicales (5ème sous-groupe) 38

6. Carcinome épidermoïde associé à des métastases ganglionnaires inguinales (6ème sous-groupe) 39

7. Carcinome peu différencié associé à des ADPs de la ligne médiane chez le jeune homme (7ème sous-groupe) 40

8. Carcinome neuroendocrine à primitif inconnu (8ème sous-groupe) 41

8.1. Carcinomes neuro-endocrine de bas grade 42

8.2. Carcinomes à petites cellules 42

8.3. Carcinomes neuro-endocrines peu différencié 43

Conclusion 45

Résumé 46

Abstract 47

Références 48

Annexes 60

Liste des abréviations

ADK : Adénocarcinome

CE : carcinome épidermoïde

CAPI : Carcinome à primitif inconnu

CK : Cytokératine

IHC : immunohistochimie

EGF: Epidermal growth factor

EGFR: Epidermal growth factor receptor

PDGFR: Platelet-derived growth factor receptor

GEFCAPI : Groupe d'Etude Français des Carcinomes de site Primitif Inconnu

ORL : Otorhinolaryngologie

FDG PET: fluorodésoxyglucose positron emission tomography

ADP: adénopathies

PAL: phosphatases alcalines

5FU : 5 Fluoro-uracile

IC : Intervalle de confiance

PCR: Polymerase chain reaction

ADN : acide désoxyribonucléique

PS : Performans statut

RC : Réponse complète

RCC : Radio-chimiothérapie concomitante

RE : Récepteur oestrogénique

RTE : Radiothérapie externe

RO : Réponse objective

RP : Réponse partielle.

SD : Stabilisation.

GI : gastrointestinale

NA : non appliqué

NS : non significative

EMA : Epithelial membrane antigen.

LCA : leukocyte common antigen.

PLAP :placental-like alkaline phosphatase.

AFP: alpha-fetoprotein.

HCG: human beta-chorionic gonadotrophin.

OCT4: Octamer-binding protein 4.

PSA: prostate-specific antigen.

RCC: renal cell carcinoma.

TTF1: thyroid transcription factor 1.

FA: folinic acid.

PVI: protracted venous infusion.

Introduction

Les carcinomes de primitif inconnu (CAPI) forment un groupe de tumeurs hétérogènes dont le primitif n'est pas identifié après un bilan clinico-biologique et radiologique. Environ 3 à 5 % des cancers sont des CAPI. Globalement, ce sont des cancers de mauvais pronostic.

Parmi ces CAPI, plusieurs entités ont été individualisées qui grâce à une prise en charge spécifique, ont un meilleur pronostic. Environ 15 % des patients atteints d'un CAPI correspondent à un sous-groupe de bon pronostic.

On individualise ainsi des tumeurs avec atteinte ganglionnaire isolée comme les adénopathies axillaires de type adénocarcinome chez une femme, les adénopathies cervicales d'un carcinome épidermoïde, les adénopathies inguinales d'un carcinome épidermoïde, les tumeurs de la ligne médiane, la carcinose péritonéale papillaire séreuse chez la femme, les tumeurs neuroendocrines, les métastases osseuses chez l'homme avec PSA élevé et les CAPI avec site métastatique unique.

La prise en charge initiale d'un CAPI doit donc comprendre dans le même temps une recherche du primitif et une mise en évidence éventuelle d'un de ces sous-groupes.

A l'Institut Jules Bordet, nous avons recensé sept cas .Et nous avons réalisé une analyse rétrospective descriptive de ces cas, à fin d'illustrer et de discuter cette entité particulière en oncologie.

Matériels et méthodes

I. Type de l'étude

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'une série de sept cas de carcinome à primitif inconnu, traités à l'Institut Jules Bordet.

Il s'agit d'une analyse essentiellement descriptive ayant porté sur les caractéristiques cliniques, anatomo-pathologiques, moléculaires ainsi qu'aux résultats thérapeutiques et à l'évolution des patients atteints de CAPI.

II. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tout patient ayant $\geq$18 ans, qui présente un CAPI, et dont le diagnostique histologique a été porté sur des biopsies et/ou de pièces chirurgicales de la métastase.

Pour les cas référés d'un centre externe une relecture systématique des blocs est indispensable avant l'inclusion.

Tous les patients sont pris en charge à l'institut jules Bordet.

III. Recueil des données

- Les données démographiques et cliniques: à savoir l'âge, le sexe, les antécédents personnels, les antécédents familiaux de cancers, le PS, le site des métastases, les circonstances de découverte.
- Les résultats de l'étude anatomo-pathologique : adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome peu différencié, tumeur maligne indifférenciée.
- Les résultats immunohistochimiques : HER2/neu, RE, RP, EGFR, C-kit.
- Les résultats moléculaires : Mutations k-ras, BRAF, EGFR.

- Les données paracliniques : le taux des marqueurs tumoraux, le bilan radiologique et endoscopique.
- Les traitements reçus : chirurgie des métastases, chimiothérapie en précisant le type de protocole, radiothérapie exclusive ou radio-chimiothérapie concomitante, la thérapie ciblée, l'hormonothérapie.
- La réponse au traitement : elle est évaluée selon les critères RECIST V1.1.

IV. description des cas

Dans ce chapitre, on décrit les sept cas cliniques sélectionnés ayant comme caractère commun la présence de métastases sans mise en évidence de primitif malgré un bilan anatomopathologique et radiologique exhaustif, mais dont l'analyse immunohistochimique, moléculaire et le profil génique a permis d'orienter vers un traitement qui a été considéré le plus approprié.

Cas clinique n°1

Il s'agit d'une patiente âgée de 61 ans, ayant comme antécédents une tumorectomie du sein droit en 2003 (foyer d'adénose sclérosante associée à un carcinome canalaire et lobulaire in situ moyennement différencié), chez qui l'étude anatomopathologique de nodules de carcinose péritonéale a révélé la présence d'un adénocarcinome peu différencié à cellules isolées (CK7, CK AE1/AE3: Positifs ; CK20, CK5, CK6, RO, RP: Négatifs). La patiente a été traitée en premier par une chimiothérapie à base de Taxotère 50 mg/m² - Oxaliplatine 85 mg/m² avec une stabilité, puis l'analyse moléculaire n'a pas montré de mutation d'EGFR, de k-ras, ni du codon V600E BRAF, ni d'amplification de l'HER2/neu, alors que l'analyse de profil génique nous a orienté vers une origine mammaire, d'ou la décision de commencer une

chimiothérapie à base de Mitoxanthrone 10mg/m² - Cyclophosphamide 500mg/m², dont elle a reçu 6 cures avec une stabilité, la patiente est actuellement en pause thérapeutique.

Ce cas souligne le fait que le profil d'expression génétique permet de prévoir le lieu d'origine le plus probable, il pourrait aussi, par conséquent, aider le médecin à personnaliser le traitement.

Cas clinique n°2

Il s'agit d'un patient âgé de 55 ans, sans antécédents particuliers, qui s'est palpé une adénopathie sous-maxillaire et cervicale supérieure dont l'étude anatomopathologique a révélé un carcinome épidermoïde peu différencié, EGFR amplifié sans mutation. Une mise au point exhaustive a été réalisée et on a conclut à des adénopathies pathologiques cervicales gauches, sus-claviculaires, médiastinales et hilaires, et des métastases osseuses sans primitif connu, le patient a reçu 7 cures de chimiothérapie type TPF (cisplatine, docetaxel, 5FU) avec une réponse complète métabolique et une normalisation du CYFRA. Puis après un intervalle libre de 6 mois, le patient progresse au niveau osseux et ganglinnaire, d'où une chimiothérapie de deuxième ligne à base de carboplatine - 5FU- cetuximab dont il a recu 2 cures.

Ce cas montre l'intérêt de la recherche de la cible biologique thérapeutique pour adapter le traitement.

Cas clinique n°3

Il s'agit d'un patient âgé de 51 ans, diagnostiqué en avril 2012 à partir d'une biopsie d'un ganglion sous-clavière. L'étude anatomopathologique montrait

un adénocarcinome peu différencié avec un EGFR exprimé à 100% sans mutation et absence de réarrangement ALK, TTF1 positif à 1% et P63 négatif, pas de mutation de BRAF. Concernant les marqueurs, le marqueur CYFRA est dans les limites de la normale. La thyroglobuline, la Béta-HCG et CEA sont également normaux. Les marqueurs qui sont positifs ce sont les NSE et le CA 15-3.

Après une discussion pluridisciplinaire, le patient a été mis sous une chimiothérapie de première ligne type TPF (Taxotère, Cisplatine, 5 FU), dont il a reçu 2 cures avec un Pet-scan qui montrait une maladie progressive. D'où le changement de traitement vers un protocole de phase I par Gemcitabine - Cisplatine en association avec les anti-PARP. Et vu que l'EGFR est exprimé, une thérapie anti-EGFR reste une option thérapeutique.

Ce cas souligne l'importance de l'analyse immunohistochimique pour identifier la cible biologique pour laquelle un traitement spécifique est possible.

Cas clinique n°4

Il s'agit d'une patiente de 52 ans, ayant consulté pour syndrome occlusif. Une laparotomie exploratrice est réalisée d'emblée. Les chirurgiens pratiquent une annexectomie bilatérale avec exérèse de nodules péritonéaux et mise en place d'une dérivation iléo-colique.

L'examen anatomo-pathologique a mis en évidence la présence d'un adénocarcinome peu différencié.

L'analyse immunohistochimique de la biopsie péritonéale n'est pas compatible avec une origine digestive (CK7+, CK 20-) ou ovarienne. L'origine

mammaire peut être aussi formellement éliminée (RH sont négatifs, GCDPF-15 est négatif). L'origine neuroendocrine ou hépatique a été aussi exclu. L'analyse génétique n'a pas montré de mutation K-RAS ni de codon V600E BRAF, chez cette patiente, on n'a pas réalisé de profil génique.

La patiente a bénéficié de plusieurs de lignes de chimiothérapie systémique sans thérapie ciblée vu la non évidence de cible biologique, actuellement la patiente ne reçoit pas de chimiothérapie à cause de son état général.

Ce cas mis le point sur l'importance de recherche de profil génique pour meilleure orientation vers la tumeur primitif, à fin de choisir la drogue la plus efficace et la moins toxique.

Cas clinique n°5

Il s'agit d'une patiente de 72 ans, ayant comme antécédents un carcinome épidermoïde centré sur l'épiglotte et stadifié T2N1M0 il y a 3 ans, dont le Pet-scan de suivi a mis en évidence une activité hypermétabolique au niveau de la région péri-claviculaire et axillaire gauche, d'allure ganglionnaire. Une biopsie exérèse d'un ganglion de la région axillaire gauche avait mis en évidence une métastase d'un carcinome peu différencié, la cytokératine 7 est positive, récepteurs aux œstrogènes et récepteurs aux progestérones sont négatifs, TTF1 est négatif, avec une surexpression de l'oncogène HER 2/neu et un FISH positif. La patiente a reçu une chimiothérapie à base de carboplatine taxol avec réponse complète, un traitement à base d'herceptine sera envisagé si progression ultérieure.

Ce cas montre que la mise en évidence des récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine kinase comme EGFR, HER2/neu, c-kit enrichira les moyens thérapeutiques par une thérapie ciblée spécifique.

Cas clinique n°6

Il s'agit d'une patiente âgée de 50ans, ayant comme antécédents une tumeur de sein bilatérale traitée par chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie en adjuvant, un mélanome de l'index droit traité par chirurgie, ayant consulté pour des adénopathies ne répondant pas aux antibiotiques. Un PET scan réalisé a objectivé plusieurs adénopathies au niveau spinal droit, basi-cervical droit, médiastinal et axillaire droit.

Une biopsie d'une adénopathie cervicale droite a ramené un adénocarcinome probable de type en bague à chaton. Les récepteurs hormonaux, HER2/neu, S100, GCDFP15 et CK20 sont négatifs. La CK7 est positive et l'EGFR est exprimé à 50 %, sans mutation. Cette histologie plaide soit pour un cancer du poumon, soit pour un cancer de l'ovaire soit pour une tumeur gastrique mais la gastroscopie est négative.

La patiente a été mise sous chimiothérapie type carboplatine taxol avec une réponse métabolique partielle, actuellement la patiente est suivie régulièrement.

L'expression immunohistochimique de l'EGFR (50%) donne la possibilité dans un deuxième temps d'envisager un traitement par anti-EGFR.

Ce cas montre aussi l'intérêt de l'analyse moléculaire et immunohistochimique de la métastase pour déterminer la thérapie ciblée appropriée pour ces patients présentant un carcinome à primitif inconnu.

Cas clinique n°7

Il s'agit d'un patient âgé de 51 ans, référé à l'institut jules Bordet, pour prise en charge de métastases hépatiques découvertes lors d'un ictère cholestatique, dont le bilan radiologique a révélé une carcinose péritonéale et des métastases osseuses, sans évidence de la tumeur primitive.

La biopsie hépatique est en faveur d'une infiltration du parenchyme hépatique par un adénocarcinome moyennement différencié. Le CDX2 est négatif, la CK20 est nettement positive, les CK8, CK18 et CK7 sont positives. Les autres marqueurs, à savoir la Vimentine, le PS100, le HMB45, le Melan-A, CA 19-9, le NSE, la synaptophysine, le CD 56, la chromogranine A, le CD10 et le CD 68 sont négatifs. Ce profil immuno-histochimique oriente en premier lieu vers une tumeur des voies biliaires.

Le patient vient de commencer une chimiothérapie à base de cisplatine – gemcitabine.

Ce cas montre que l'analyse immunohistochimique oriente l'oncologue médical vers une chimiothérapie systémique la plus adaptée.

Discussion

I. Définition

Les carcinomes de site primitif inconnu sont des tumeurs épithéliales malignes métastatiques excluant les histologies de type lymphomes, tumeurs germinales, mélanomes, sarcomes, mésothéliomes..., pour lesquelles aucun site primitif n'a pu être identifié lors du diagnostic initial, ni parfois même au cours de leur évolution. Ils apparaissent au huitième rang des diagnostics de tumeurs malignes [1, 2]. Leur fréquence est diversement estimée à travers la

littérature, mais constituent 3 à 5% de toutes les tumeurs malignes malgré l'amélioration de l'imagerie et de l'anatomopathologie [3] et plus récemment de la biologie moléculaire.

En France, l'incidence des carcinomes de site primitif inconnu est de 8/100 000 par an, correspondant à 5 à 7 % des tumeurs solides de l'adulte.

II. Données générales et histoire naturelle

Malgré un bilan exhaustif, l'identification de la tumeur primitive n'est possible que dans 20 à 50% des cas, l'analyse post mortem n'est effectuée que chez une minorité des patients, cet examen permet l'identification de la tumeur primitive dans 55 à 85%, ainsi les sites les plus retrouvés sont par ordre de fréquence : pancréas, poumon, intestin, et le rein [4-5] (tableau 1).

La singularité de ces formes tumorales a fait l'objet de multiples théories depuis Holmes en 1970 [6]. On a ainsi évoqué une involution de la tumeur primitive sous l'effet de mécanismes immunologiques ou de phénomènes vasculaires (infarcissement tumoral). Aucune théorie fiable n'est à ce jour admise pour expliquer ce développement métastatique précoce et prédominant. Quoi qu'il en soit, on peut constater une évolution métastatique très différente et souvent rapide de celle des tumeurs de primitif connu.

L'étude de Le Chevalier [7], réalisée sur 302 autopsies de cancers d'origine indéterminée, confirme cette impression d'anarchie et de caractère imprévisible des métastases. Ainsi met-elle en évidence près de 80 % de métastases pulmonaires pour les primitifs pancréatiques à l'autopsie, alors

que ces tumeurs n'en donnent habituellement pas plus de 40 %. Dans cette même série, la proportion des cancers pancréatiques retrouvés à l'autopsie représente cinq fois l'incidence relative de ce cancer. C'est ainsi que les auteurs considèrent ces tumeurs comme des entités à part entière.

L'âge moyen de survenue de ces cancers se situe entre 65 à 70 ans [8], ils sont rares chez l'enfant. Il existe en outre une discrète prédominance masculine [9, 10].

Toutes formes histologiques confondues, les localisations métastatiques sont, par ordre décroissant, ganglionnaires [7, 10, 11], hépatiques [12, 13], pulmonaires [14,15], et osseuses [16].

Les caractéristiques des cancers de primitif inconnu varient donc en fonction des sites métastatiques.

Les localisations ganglionnaires [17] représentent le premier site, les adénopathies cervicales en cas d'un carcinome indifférencié nécessitent outre l'immunohistochimie, une hybridation in situ à la recherche du virus d'Epstein Barr dans les cellules tumorales à fin d'exclure un carcinome du nasopharynx. Ainsi pour les adénopathies de la ligne médiane (rétro-péritoine, médiastin, etc.), un aspect de « carcinome » indifférencié doit faire écarter une tumeur germinale, un lymphome, un carcinome neuroendocrine.

Les métastases hépatiques, deuxième site après les adénopathies, sont fréquemment caractérisées par des tableaux douloureux abdominaux, souvent avec perte de poids et hépatomégalie (envahissement hépatique > 50 %), mais elles peuvent également être asymptomatiques. Biologiquement, on note une élévation des phosphatases alcalines, avec souvent une normalité des transaminases et de la bilirubine. Quand il est découvert, le

primitif est volontiers intra-abdominal, notamment gastrique, pancréatique ou colique [10, 18].

Les métastases osseuses sont, paradoxalement, volontiers pauci-symptomatiques, ou se révèlent après d'autres sites métastatiques. Il s'agit le plus souvent d'adénocarcinomes. Le bilan recherchera un primitif mammaire, thyroïdien, prostatique, rénal ou pulmonaire.

Les métastases pulmonaires représentent 12 % de ces tumeurs [1, 10]. Un nodule pulmonaire isolé fait hésiter entre primitif bronchique ou métastase. En l'absence d'autres sites, beaucoup d'auteurs s'accordent à le considérer comme un primitif bronchique. Le traitement est généralement chirurgical.

Pour les métastases pulmonaires multiples, les étiologies de primitifs sont plus vastes : mélanome, tumeur germinale, ostéosarcome, rein, thyroïde, sein, une maladie trophoblastique chez les femmes jeunes et autres.

Les localisations pleurales, enfin, concernent 6 à 15 % des pleurésies malignes et sont probablement parmi les plus sévères [10, 18]. Quelques formes restent cependant longtemps localisées à la plèvre seule. Le diagnostic différentiel histopathologique est difficile avec le mésothéliome malin dans sa forme épithéliale.

Les métastases cérébrales et/ou péricardiques sont le plus souvent liées à des adénocarcinomes bronchiques primitifs.

Les formes cutanées sont rares et correspondent souvent à un mélanome malin ou à un primitif bronchique, voire à des nodules de carcinome mammaire. Un primitif cutané est possiblement à l'origine dans certains cas.

Enfin, notons que la présentation métastatique reste très fortement corrélée au type histologique de la tumeur. Ainsi, Greager [18] a montré, sur 204 pièces histologiques recensées, que les métastases hépatiques étaient majoritaires des adénocarcinomes (47 %), tandis que les localisations ganglionnaires concernaient préférentiellement les tumeurs épidermoïdes (67 %) ou les carcinomes indifférenciés (42 %).

Environ deux tiers des patients présentent plus d'un site métastatique lors du diagnostic, notamment pour les adénocarcinomes [19].

Parmi les sites primitifs les plus fréquemment retrouvés, le poumon vient en premier, 20 à 30 % des cas [20], à égalité avec le pancréas. On trouve ensuite l'estomac, le côlon, l'ovaire, le foie et le rein [20]. Le cancer mammaire est assez rare dans cette population, manifestement du fait des bons moyens de dépistage actuels. Les carcinomes prostatiques et thyroïdiens sont également minoritaires, mais seront systématiquement recherchés.

III. Données anatomopathologiques

1. Méthodes anatomo-pathologiques : conditions préalables au diagnostic

1.1. Standards

- Fixation à base de formol neutre ou AFA (niveau de preuve B2) ;
- Coloration à l'hémalunéosine (niveau de preuve B2) ;

1.2. Options

- Congélation directe dans l'azote liquide (accord d'experts) ;
- Stockage dans un congélateur à -80°C minimum ou en azote liquide (accord d'experts).

2. Types d'examens

Les critères à prendre en compte pour résoudre le problème des carcinomes de site primitif inconnus sont :

2.1. Critères principaux

- Informations cliniques du patient (âge, sexe, antécédents, siège de la tumeur etc.),
- Histopathologie (ou cytopathologie), réalisée sur une biopsie d'une métastase (Tableau 2) [21].
- Histochimie,
- Immunohistochimie : Une tumeur considérée comme de site primitif inconnu au moment du diagnostic peut donc devenir «de site primitif connu» grâce au pathologiste. L'examen immunohistochimique est l'outil le plus performant dans ce but. Le recours à différents anticorps est obligatoire avec discernement. Une investigation systématique a un coût important qui n'est pas justifié et qui peut conduire à des impasses ou orienter sur de fausses pistes. Pour cela l'analyse immunohistochimique doit passer par des étapes ; la première étape est de réaliser un screening par un panel standard pour identifier certains types de tumeurs (carcinome, mélanome, lymphome) (Tableau 3) [22], et en cas de carcinome, un autre panel contenant 19 anticorps aidra à identifier la tumeur primitive (Tableau 4) [22]. Si au terme de ces anticorps, on n'arrive pas à identifier la tumeur primitive, d'autres marqueurs plus spécifiques sont nécessaires : CA125, CDX2, cytokératine 7 et 20, Récepteurs à l'œstrogène, lysozyme, mesothelin, PSA, TTF1.

2.2. Critères secondaires

- Biologie moléculaire (PCR, FISH...) : L'utilisation en routine du profil de l'expression génique individuelle ou plus générale pourrait aider à identifier la tumeur primaire pour laquelle un traitement spécifique, y compris les thérapies ciblées, est disponible [23, 24].

A ce jour, plusieurs tests d'expression génique qui sont encore en développement, ont démontré la valeur potentielle de cette approche [25, 26].

Tothill et al. ont utilisé une classification basée sur l'expression génique à partir des puces à ADN impliquant une signature de 79-gènes pour identifier cinq types de tumeurs [27]. *Talantov* et ses collègues ont identifié des marqueurs tissulaires pronostiques dans 76% des échantillons [26].

Ma et al.ont utilisé les données de l'expression génique pour classer 32 tumeurs avec une sensibilité de 87% [23]. *Horlings* et coll. [28] ont développé une classification de diagnostic sur la base de ces données d'expression génique connue sous le nom CupPrint ® (Agendia, Amsterdam, Pays-Bas) pour le diagnostic histogénétique du CAPI [29].

Les études de la biologie fondamentale des CAPI ciblant l'identification des cibles moléculaires spécifiques ont aussi le rôle de fournir des indicateurs pronostiques et prédictifs. Ainsi l'utilisation de l'expression génique pour comparer le CAPI à une tumeur primitive connue peut permettre une augmentation du taux d'identification des sites primaires, réduisant ainsi le nombre de patients pour lesquels l'absence d'un diagnostic spécifique contribue à un pronostic incertain [30 ,31].

Actuellement plusieurs nouvelles molécules de thérapie ciblée ont émergé grâce à la mise en évidence des récepteurs de facteurs de croissance à activité tyrosine kinase comme EGFR, HER2/neu, c-kit, essentiellement pour les tumeurs moins chimio sensibles [32]. D'ou l'intérêt de la recherche de l'expression de marqueurs moléculaires notamment EGFR, HER2/neu, c-kit et la mutation de k-ras, pour déterminer la thérapie ciblée appropriée pour certains patients présentant un CAPI. Ce dernier à l'immunohistochimie exprime EGFR dans 66% des cas, alors qu'il exprime rarement HER2/neu et le c kit [32].

3. Classification histologique des sous types en microscope optique et leurs caractéristiques

On se retrouve souvent devant 4 situations histologiques [33] en fonction du résultat de la biopsie du site métastatique, avec des présentations cliniques variables, le traitement diffère aussi.

Le plus souvent, c'est un adénocarcinome métastatique bien ou moyennement différencié (50%), suivi des carcinomes indifférenciés ou peu différencié (30%), les carcinomes épidermoïdes (15%) et les tumeurs malignes indifférenciées (5%) qui sont caractérisées par l'immunohistochimie, et définis comme lymphomes, tumeurs germinales, mélanomes ou sarcomes. [34]

3.1 Adénocarcinome à primitif inconnu

L'adénocarcinome représente plus de la moitié des cas de carcinome de site primitif inconnu. L'immunohistochimie est très utile dans de nombreux cas. Le phénotype immunohistochimique de référence est CK+, CD45-, PS100-.

Cependant, il peut y avoir une expression en général faible de PS100 sans que cela remette le diagnostic en cause.

Le marquage aux cytokératines CK7/CK20 permet d'individualiser 4 sous-groupes : (Arbre décisionnel 1) [22,35].

CK7- / CK20+ dans presque tous les carcinomes colorectaux.

CK7+ / CK20- : 90% des ADK pulmonaires ont ce phénotype.

Elle peut être complétée par la recherche de l'expression de CK19 et d'ACE monoclonal. D'autres marqueurs peuvent être utiles : CK5/6, 19, ACE, TTF1, ER, HER2/neu, thyroglobuline, PSA.

TTF1 est exprimé dans plus de 2/3 des primitifs pulmonaires, mais aussi dans les carcinomes thyroïdiens.

PSA, assez spécifique du cancer de la prostate, et devra être demandé chez tout homme avec un adénocarcinome à primitif inconnu, particulièrement en cas de métastases osseuses prédominantes.

La recherche des récepteurs hormonaux, surtout les RE peuvent supporter le diagnostic d'un primitif mammaire quand ils sont positifs. Mais ils sont non spécifiques du sein et peuvent être exprimés dans les cancers de l'endomètre et ovaire.

Thyroglobuline est assez spécifique des adénocarcinomes thyroïdiens.

Le diagnostic d'un ADK peu différencié est à prendre au sérieux, l'interprétation de la différenciation peut dépendre de l'anatomopathologiste, le diagnostic doit être rigoureux et prudent.

3.2. Carcinome épidermoïde à primitif inconnu

La présence d'un carcinome épidermoïde sans primitif connu est une situation peu fréquente, représentant seulement 5%-15% de l'ensemble des CAPI.

L'examen cytopathologique est très fiable en cas de métastase d'un carcinome épidermoïde bien différencié surtout dans un ganglion.

L'examen histopathologique permet habituellement son diagnostic, mais quand il est peu différencié l'expression de CK5/6 peut être utile [35]. Cependant, son origine ne peut être précisée sur la morphologie. Seule la clinique peut permettre de retrouver son origine [36].

Comme pour les adénocarcinomes, le diagnostic d'un carcinome épidermoïde peu différencié est souvent basé sur des critères histologiques minimes, peu solides pouvant passer à coté d'un UCNT du cavum ou d'un carcinome épidermoïde bien différencié, il faudra être prudent en histologie

3.3. Carcinomes peu différenciés à primitif inconnu

Environ 20% des carcinomes à primitif inconnu, a cela il faut rajouter les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes peu différenciés qui représente 10% et devant être prise en charge selon les mêmes modalités.

L'examen microscopique est souvent insuffisant seul, un complément avec marquage immunohistochimique est nécessaire, ce dernier peut redresser le diagnostic vers d'autres tumeurs : mélanome, lymphome, tumeur neuro-endocrine, carcinome de la prostate, tumeurs germinales.

Le marquage doit être large et complet dans le but de trouver des tumeurs primitives avec une grande chimiosensibilité (lymphomes+++).

3.4. Tumeurs malignes peu différenciées à primitif inconnu

Ce diagnostic de tumeurs malignes à primitif inconnu, veut dire que le pathologiste n'arrive pas à distinguer un type tumoral comme un lymphome, carcinome ou tumeurs mésenchymateuses.

Le plus souvent, grâce à l'immunohistochimie, un diagnostic d'une catégorie tumorale est souvent possible, ceci est important car les traitements sont très variables pouvant être curatifs dans certains cas. L'exemple du LMNH, ou 34-66% des cas, ce diagnostic est retrouvé après marquage IHC pour des tumeurs peu différenciées. Chez l'enfant ou l'adulte jeune, on peut retrouver des sarcomes, neuroblastome, Ewing ou tumeur germinale.

Une des difficultés pour le pathologiste, est l'insuffisance du matériel tumoral pour réaliser tout le marquage nécessaire, il faut recommander des biopsies larges facilitant le travail histologique.

Plusieurs marqueurs tumoraux sont utilisés en routine pour ce groupe de tumeurs malignes peu différenciées, mais aucun n'es spécifique à 100%.Le plus important, et sûrement le premier à réaliser est LCA (Antigène Leucocytaire Commun) pouvant identifier des LMNH avec une grande spécificité. Ensuite, l'identification d'une tumeur neuro-endocrine est assez spécifique avec une positivité de 2 marqueurs : Chromogranine, Synaptophysine.

Le troisième marqueur tumoral est le PSA orientant fortement vers un cancer de la prostate.D'autres marqueurs sont assez spécifiques des sarcomes et mélanomes (PS100, HMB45) (Tableau 5) [22].

On peut retrouver des résultats contradictoires, du fait de l'absence d'une spécificité à 100%, avec des carcinomes exprimant la vimentine, ou des sarcomes exprimant une cytokératine, ou encore des tumeurs neuroendocrines n'exprimant pas de marqueurs du fait de leur caractère indifférencié.

La technique de microscopie électronique reste peu utilisée, qu'après échec du panel d'IHC, néanmoins elle sera supérieure à l'IHC pour le diagnostic de tumeurs peu différenciées neuroendocrines identifiant des granules neurosécrétoires, ou pour les mélanomes.

Mais souvent, ces tumeurs perdent ce caractère structural, donc une microscopie électronique négative n'est pas un diagnostic définitif d'élimination.

La présence d'anomalies chromosomiques spécifiques de certaines tumeurs peut contribuer largement au diagnostic primitif.Une translocation t(11,22) est retrouvée dans la majorité de la famille des tumeurs d'Ewing (tumeurs PNET et sarcomes d'Ewing). Un isochromosome i12p retrouvé dans un grand nombre de tumeurs germinales testiculaires et extra-gonadiques chez l'homme. Cela pourra être demandé en cas de situations cliniques évocatrices de tumeurs germinales, notamment chez un jeune homme avec adénopathies de la ligne médiane, il apparaît comme un facteur prédictif d'une bonne réponse au cisplatine.

Dans les hémopathies, d'autres anomalies chromosomiques sont connues et pourront être recherchés si besoin (Leucémie et LMNH T [8;14] [q24; q32]).Le fait de retrouver une anomalie chromosomique spécifique est aussi un

marqueur de chimiosensibilité, avec des réponses plus importantes au traitement adapté.

IV. Stratégie diagnostique : Bilan diagnostique systématique

1. Bilan clinique

1.1. Un interrogatoire détaillé

Un interrogatoire détaillé mettant le point sur les facteurs de risque, les symptômes et leur chronologie, les sites métastatiques et leur distribution anatomique, il comprend aussi les antécédents personnels et familiaux et en particulier la recherche d'éventuels prélèvements antérieurs, lésions enlevées ou anomalies spontanément régressives (niveau de preuve B2):

1.2. Un examen clinique complet

Un examen clinique complet, y compris les touchers pelviens (rectal et vaginal), examen dermatologique, otorhinolaryngologique, gynécologique (femme) et testiculaire (homme) [37].

2. Bilan paraclinique minimal non spécifique :

2.1. Bilan biologique

2.1. a. Prise sanguine standard, recherche de sang dans les selles et les urines.

2.1.b. Marqueurs tumoraux

Le dosage des marqueurs tumoraux est inutile sauf chez l'homme (βHCG, αFP, PSA) pour certains types histologiques ou localisations particulières [38]. Ainsi les taux sériques d'αFP et de βHCG sont systématiquement évalués

dans les études pour ne pas méconnaître une tumeur germinale même s'il faut rappeler que l'augmentation isolée de l'un de ces deux marqueurs n'est pas très spécifique .En revanche, un taux élevé de PSA évoque fortement un cancer prostatique et doit faire réaliser une biopsie prostatique [39].Enfin les autres marqueurs épithéliaux (Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE), CA-19.9, CA-125, CA-15.3) ont une valeur pronostique et diagnostique faible [40]. Et ils sont moins utiles dans le contexte des CAPI indifférenciés [41, 42].

2.2. Bilan radiologique

2.2.a. TDM thoraco-abdomino-pelvien

Dans l'étude de *Schapira,* parmi les 395 examens radiologiques réalisés, le site primitif n'a été identifié qu'une seule fois par une tomodensitométrie abdominopelvienne [43], et pour *Abbruzzese*, la tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne ne permet que de mettre en évidence une origine bronchique non à petites cellules ou pancréatique, avec des implications thérapeutiques extrêmement limitées [9]. La supériorité de la tomodensitométrie abdominopelvienne sur l'échographie a été mise en évidence en ce qui concerne le taux de détection du site primitif (environ 30 % versus 10 %) [16].

L'échographie pelvienne et la tomodensitométrie ont des sensibilités de détection identiques pour les masses pelviennes chez la femme [44].

2.2.b. PET scan

La TEP au FDG peut permettre de localiser le cancer primitif lorsqu'une métastase a été découverte sans que la lésion primitive ne soit mise en

évidence par la clinique, la biologie (dosage des marqueurs tumoraux, etc.) ou l'imagerie conventionnelle dans 53% des cas [45,46]. D'avantage d'expérience a été rassemblée en cas d'adénopathie métastatique cervicale "sans porte d'entrée" et cette indication a été cotée "usage clinique établi" lors de la 3ème conférence allemande de consensus et "option" dans les SOR (standards, options et recommandations).

Chez les patients présentant des métastases cervicales à partir d'un primitif inconnu, le site primitif est identifié par 18F FDG-PET dans 33% des patients et ces données ont permis de modifier le traitement dans 35% des cas [47, 48].

L'intérêt de 18 FDG-PET pour les patients qui ne présentent pas d'adénopathies cervicales reste débattu .Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer la valeur de 18 FDG-PET pour ce groupe [49 ,50].

Il faut pratiquer la TEP/TDM au FDG assez tôt en cas de syndrome paranéoplasique neurologique car les lésions constituées sont irréversibles. En s'aidant du type d'anticorps décelé et de la TEP pour une aide topographique, on peut réaliser une intervention curative même quand la tumeur primitive n'est pas visible macroscopiquement.

Le taux de succès de la TEP au FDG est peut-être un peu plus faible qu'en cas de métastase révélatrice, de l'ordre de 35 % [51].

2.3. Bilan endoscopique

Le bilan endoscopique sera demandé en fonction du bilan clinique, biologique ou radiologique. Notamment une coloscopie est recommandée si métastases hépatiques potentiellement résécables, ATCD familiaux de

cancers colorectaux, ou caractéristiques clinicopathologiques suggérant une tumeur primitive colique possible [52], une bronchoscopie est demandée si signes d'appel pulmonaires, une fibroscopie oesogastro duodénale si signes d'appel gastro-intestinales

V. Pronostic

1. Facteurs pronostiques

Les facteurs de bon pronostic sont résumés en : PS=0 (statut de performance), le sexe féminin, les métastases ganglionnaires, un nombre de sites métastatiques unique ou < 3, une tumeur neuroendocrine ou épidermoïde, l'absence de tabagisme, et un taux de PAL < 1,25. Et les principaux facteurs indépendants de mauvais pronostic identifiés dans les analyses multifactorielles sont le PS supérieur à 1, l'existence de métastases hépatiques, le sexe masculin, un nombre de sites métastatiques supérieur à 3, l'adénocarcinome, les métastases sus-claviculaires, le taux de PAL qui dépasse 1,25 N. Leur connaissance est importante pour optimiser l'interprétation des essais thérapeutiques et prendre au quotidien les décisions thérapeutiques.

Pour les patients qui ne font pas partie des entités anatomocliniques spécifiques (85%) la survie médiane ne dépasse pas un an (6 à 10 mois), et moins de 25% survivent plus d'un an, alors que ceux non éligibles aux essais cliniques, la survie est médiocre, entre 2 à 3 mois [53].

2. Classification pronostique

Le groupe GEFCAPI sépare les carcinomes à primitif inconnu en deux groupes pronostiques selon le PS et le taux de LDH [54].

- Ø Groupe de bon pronostic ayant une survie médiane de 12 mois avec PS≤1 et LDH normal.
- Ø Groupe de mauvais pronostic avec PS>1 et/ou LDH augmenté (>1.5 X la normale), avec une survie médiane de 4-7 mois [54].

VI. Traitement

1. Principes généraux

- Rechercher des entités anatomocliniques relevant d'un traitement spécifique.
- Choisir une chimiothérapie a large spectre cytotoxique.
- Privilégier la qualité de vie des patients.

2. Traitement des formes non spécifiques (80 à 85%)

La plupart des patients ne rentrent pas dans les sous-groupes définis ci dessous, et devront être traités alors par une chimiothérapie empirique en fonction des facteurs pronostiques et du type histologique :

Les recommandations sont de proposer une bithérapie avec du Cisplatine, le standard pour les patients ayant un bon état général PS (≤ 1) est un doublet de platine associé soit à un taxane ou à la gemcitabine, ainsi, pour les patients ayant un pronostic défavorable, la chimiothérapie empirique associant des drogues de nouvelle génération comme gemcitabine et taxane semble améliorer la survie globale [55 , 56 ,57].

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique se fera très tôt au bout de deux cycles à la recherche d'une progression, cette chimiothérapie sera plutôt proposée aux patients avec un bon état général OMS≥1 et en fonction des contre-indications.

D'autres associations : Gemcitabine/Cisplatine, Irinotecan / Cisplatine semble donner des résultats similaires, cependant l'étude du GEFCAPI01 a montré que l'association Gemcitabine/Cisplatine est supérieur au couple Cisplatine/Irinotecan en terme de rapport efficacité toxicité, avec plus de réponse avec la Gemcitabine, la survie à 1 an est similaire et la toxicité est supérieur avec l'Irinotecan [55].

Le groupe GEFCAPI a fait d'autres études notamment GEFCAPI 02 [58] qui est un essai de phase III randomisé comparant l'efficacité de deux chimiothérapies par cisplatine, avec ou sans gemcitabine, chez des patients ayant un carcinome de primitif inconnu de bon pronostic. Mais cet essai n'a pas objectivé d'amélioration de survie globale en faveur de l'association cisplatine-gemcitabine, un autre essai GEFCAPI 03 [59] qui est un essai de phase II-III randomisé comparant deux chimiothérapies et une hormonothérapie, par capécitabine ou par gemcitabine ou par acétate de mégestrol, chez des patients ayant un carcinome de site primitif inconnu de mauvais pronostic.

Une méta-analyse récente n'a pas montré de supériorité des schémas contenant des sels de platine, taxanes, ou les drogues de nouvelle génération (gemcitabine, vincaalcaloide ou irinotecan) [60].

Récemment une étude de phase III prospective randomisée incluant 198 patients , ayant comparé un protocole à base de gemcitabine irinotecan à un schéma à base de carboplatine paclitaxel etoposide oral a reporté moins de toxicité dans les deux régimes avec un taux de survie similaire [61].

Les données préliminaires rétrospectives suggèrent que les patients ayant un profil immunohistochimique ou moléculaire orientant vers le diagnostic d'un primitif colorectal ont un taux de réponse et de survie similaires aux patients ayant un cancer colorectal avancé traités par folfox ou folfiri [62].

Des études de 2éme ligne laissent supposer un bénéfice à retraiter les patients après une première ligne de chimiothérapie, soit avec de la Gemcitabine en monothérapie, ou encore une association Gemcitabine/Irinotecan donnant 10% de RO et 18% de stabilité après échec de Taxanes/Platines [63].

Le tableau 7 montre les différents protocoles de chimiothérapie [22].

Au total, les patients avec un bon PS (1-2) doivent être inclus dans essais cliniques, ceux avec un mauvais PS ont moins de chance de bénéficier de la chimiothérapie et doivent recevoir un traitement symptomatique et des soins palliatifs seulement [55].

3. Nouveaux traitements et des essais d'avenir

La survie des patients présentant un cancer primitif connu métastatique, y compris le côlon, le rectum, le poumon et le pancréas a été améliorée par l'administration de la chimiothérapie seule ou en combinaison avec la thérapie ciblée, tels que le bevacizumab ou l'erlotinib.

Ainsi, une étude phase II randomisée sur l'association Bevacizumab- Erlotinib en 2ème ligne, ou en 1ère ligne pour les patients ayant un CAPI avec un mauvais PS a montré les résultats suivants : 92% ont reçu au moins 8 semaines de traitement, 10% ont présenté une réponse partielle, alors que 61% ont présenté une stabilité, concernant la survie, la survie médiane est de 7,4 mois et un tiers des patients survivent à un an. D'où l'intérêt d'évaluer ce régime par d'autres études [64].

Récemment, un essai en première ligne associant Bevacizumab, Erlotinib, et Carboplatine/ Paclitaxel a montré que (53%) des patients avaient des réponses majeures, alors que 18 patients avaient une maladie stable, après un suivi médian de 19 mois, la survie médiane sans progression est de 8 mois, (38% des patients ne progressent pas à 1 an). La survie globale à 2 ans est estimée à 27%. Le traitement était bien toléré. Des études sont nécessaires pour développer ce régime [65].

L'essai GEFCAPI 4 est une étude phase III randomisée multicentrique internationale en cours ayant comme but de démontrer la supériorité potentielle d'un traitement « à la carte » orienté par les résultats de l'analyse moléculaire sur micropuces par rapport à une chimiothérapie empirique à base de Gemcitabine – cisplatine , le nombre de patients prévus est 202 , et le critère de jugement principal est la survie sans progression (SSP) (5 à 8 mois).

VII. Formes particulières : diagnostic et traitement

Ces entités anatomocliniques représentent 15 à 20% des cas, elles sont dites de groupe de pronostic favorable, traitées de façon similaire que si la tumeur primitive est connue. Des études rétrospectives [66, 67] suggèrent que le comportement clinique biologique, la réponse au traitement, et le pronostic des patients appartenant à ce groupe sont similaires que si la tumeur primitive est connue.

Ces entités sont souvent exclues des études cliniques prospectives évaluant de nouvelles approches thérapeutiques appliquées à toutes les variantes de CAPI [68, 69].

Nous détaillons dans ce chapitre les formes dits de pronostic favorable, leur diagnostic ainsi que leur traitement :

1. ADK chez une femme présentant une adénopathie axillaire (1er sous-groupe)

La présence d'un adénocarcinome métastatique sur la biopsie d'une adénopathie axillaire chez une femme fait suspecter un cancer du sein. La mammographie révèle souvent des tumeurs primitives occultes, si celle-ci est normale, il faut faire une IRM mammaire permettant d'identifier un primitif occulte dans 75% des cas [22], la place du PET-scan n'est pas encore clairement définie.

Des RH positifs orientent fortement vers un primitif mammaire, la recherche du statut d'HER2neu est à faire par IHC ou FISH, sa positivité confirme fortement le diagnostic et impose un traitement spécifique adjuvant (Trastuzumab).

Un bilan d'extension standard (radiographie thorax, Echo abdominale et scintigraphie osseuse) sera complété à la recherche d'autres sites secondaires.

En absence de localisations distales, le traitement des adénopathies métastatiques isolées rejoint les guidelines des tumeurs du sein stade II, avec un traitement potentiellement curable.

- Chirurgie première (Mastectomie radicale) : une tumeur occulte retrouvée dans 44 à 82% des cas, le plus souvent la taille est inférieur à 2cm, parfois on retrouve juste du carcinome in situ.
- Autre alternative : Curage axillaire +/- Radiothérapie sur le sein, les recommandations sont différentes selon les sociétés savantes :

◆ Un curage axillaire seul n'est pas recommandé, car l'évolution spontanée révélera des tumeurs du sein chez la moitié des patientes.

◆ Si l'IRM est négative, pas de chirurgie ou radiothérapie sur le sein, il faut réaliser un curage seul [70].

L'Irradiation de la paroi post mastectomie est systématique si atteinte de plus de quatre ganglions et elle sera discuté en RCP si atteinte d'un à 3 ganglions.

- Traitements adjuvants (chimiothérapie, hormonothérapie et la thérapie ciblée) rejoindront les recommandations des traitements du cancer du sein stade II.

La survie globale des cette catégorie de patients est de 75% à 5 ans et 60% à 10 ans [71, 72].

Un cancer du sein métastatique avec découverte d'autres localisations secondaires sera traité de la même façon que les guidelines, avec souvent une chimiothérapie et éventuellement une hormonothérapie ou une thérapie ciblée en fonction du statut RH et HER2.

2. ADK chez une femme présentant une carcinose péritonéale (2ème sous-groupe)

La présence d'un adénocarcinome envahissant le péritoine chez une femme est souvent associé à un primitif ovarien, occasionnellement un primitif digestif ou mammaire peut être à l'origine de cette carcinose.Le deuxième diagnostic à évoquer après l'ovaire est celui d'un primitif péritonéal sans envahissement des ovaires, le CA125 est aussi élevé, avec parfois une histologie typique d'un ADK ovarien (papillaire séreux), on parle d'un ADK papillaire séreux péritonéal primitif.

L'incidence est élevée chez les familles à haut risque de cancer ovarien et les BRCA1 mutées, chez l'homme l'atteinte est plus rare.

La série de *Strnad* sur 16 patientes traitées par chimiothérapie à base de platine après cytoréduction première pour carcinose péritonéale à ovaires sains montre cinq réponses complètes, avec une survie médiane de 23 mois pour le groupe traité [73] Comparable à un cancer de l'ovaire, ce sous groupe est très chimiosensible, avec une rémission à long terme dans environ 15% des patients [73].

Globalement, la prise en charge calquée sur celle d'un primitif ovarien de stade III, avec une chirurgie première quand c'est possible imposant une cytoréduction maximale et optimale, suivie d'une chimiothérapie type ovaire (Platines et Paclitaxel) [74,75]. Une chirurgie de cytoréduction maximale avec

un minimum de résidu tumorale est un facteur de bon pronostic. Cependant, les résultats restent décevants avec peu de réponses complètes et une minorité de longs survivants rapportés.

Les progrès dans la compréhension de la biologie du cancer de l'ovaire et de nouvelles thérapies ciblées qui sont actuellement en cours de développement (telles que les thérapies anti-angiogéniques, ou des inhibiteurs de PARP) peuvent aussi améliorer le traitement de ce sous groupe [76].

3. ADK chez l'homme présentant des métastases osseuses (3ème sous-groupe)

La présence de localisations osseuses chez un homme fait suspecter un ADK primitif prostatique.Un dosage sérique de PSA est systématique, des examens radiologiques de la prostate avec biopsie de toute lésion suspecte seront faits, l'immunomarquage tumorale PSA peut se faire.

D'autres localisations métastatiques autres que l'os (poumon, adénopathies médiastinales, retropéritonéales, cerveau) peuvent révéler un primitif prostatique, on peut s'aider du marquage PSA dans ces situations cliniques rares.

Ce groupe de CAPI est traité de la même façon qu'un adénocarcinome de prostate métastatique, un traitement hormonal est préconisé (médianes de survie > 20 mois) [10], et en cas de résistance à la castration, la chimiothérapie et d'autres manipulations hormonales sont indiqués. Un traitement par biphosphonates ou denosumab est à envisager pour les métastases osseuses [77].

Hainsworth [78] a proposé des essais de chimiothérapie de six à huit semaines, délai suffisant selon lui pour identifier les patients ayant des tumeurs sensibles : le traitement sera continué pendant quatre à six mois chez ces derniers, et sera interrompu chez les autres. Chez les patients porteurs de métastases étendues et dont l'état général est altéré, la chimiothérapie a peu de chances d'être efficace, et un traitement symptomatique seul est indiqué [79, 80, 81].

Une décision de radiothérapie pourra être guidée par les investigations limitées aux zones symptomatiques, si cela peut être synonyme de meilleure qualité de vie.

La survie médiane est estimée à 30 mois.

4. ADK associé à une lésion unique métastatique (4ème sous-groupe)

Ce sous type est définit par la présence d'une seule lésion métastatique isolée, après un bilan exhaustif (y compris les 18F-FDG-PET) [82].

Un traitement local par chirurgie (résection) et/ ou radiothérapie sera proposé procurant de longs survivants parfois. Une chimiothérapie adjuvante empirique, souvent à base de platines est à envisager sans la présence d'études dans la littérature.

La majorité de ces patients tirent un bénéfice en terme de soins palliatifs, et certains ont un long intervalle libre sans symptômes avant l'apparition d'autres sites métastatique [83, 84].

5. Carcinome épidermoïde associé à des métastases ganglionnaires cervicales (5ème sous-groupe)

Les adénopathies cervicales d'un carcinome épidermoïde: selon les séries, elles représentent 30 % des cancers de primitif inconnu et 3 à 6 % de l'ensemble des cancers de la tête et du cou [1, 2, 17], principalement de type épidermoïde. Ces sujets devront bénéficier d'un examen ORL complet à la recherche d'un primitif à ce niveau. Dans quelques cas (10 %) d'adénocarcinomes bien différenciés, il faut également évoquer un cancer thyroïdien, relevant d'un traitement spécifique.

Les facteurs de risque retrouvés sont similaires à ceux en cause dans les cancers ORL avec des antécédents alcoolo-tabagqiues souvent rapportés.

Un bilan complet sera fait à la recherche d'un primitif ORL :

- Panendoscopie avec examen ORL complet pour visualisation de l'oropharynx, hypopharynx, larynx, œsophage supérieur, et nasopahrynx est recommandé avec biopsie de toute lésion suspecte [85].
- TDM cervico-faciale : pour évaluer l'extension locale, pouvant révéler le primitif.
- PET-Scan doit faire partie des examens standard, permettant dans 25% des cas le diagnostic du primitif occulte [47, 48].
- TDM thoracique et bronchoscopie : Seulement si atteinte des ganglions cervicaux inférieures, ou sus-claviculaires, pour rechercher un primitif pulmonaire.

Dans une série de 267 patients avec adénopathies cervicales comme premier signe, dans 81% des cas on a pu retrouver le primitif avec ce bilan.

La recherche de l'EBV peut redresser le diagnostic de carcinome épidermoide vers un UCNT nasopharyngé, surtout chez un patient jeune sans antécédents tabagiques avec un carcinome épidermoide peu différencié.

Les patients présentant des métastases ganglionnaires cervicales d'un carcinome épidermoïde sont traités selon les recommandations des cancers localement avancés de la tête et du cou [86].

Si aucun primitif n'est retrouvé, le traitement est souvent local avec un curage ganglionnaire puis radiothérapie complémentaire, si inopérable on fera une radiothérapie définitive ou radiochimiothérapie concomittante.

L'adjonction d'une chimiothérapie apporte un bénéfice surtout pour les patients à haut risque, une chimiothérapie d'induction peut être une option pour les patients non résécables [70].

Les facteurs de mauvais pronostic sont l'extension locale et le caractère peu différencié. La survie à 5 ans est variable entre 20-60% [86].

6. Carcinome épidermoïde associé à des métastases ganglionnaires inguinales (6ème sous-groupe)

La présence de métastases inguinales doit faire suspecter un primitif ano-rectal ou périnéal chez la femme.

Un examen attentif chez une femme : vulve, vagin et col utérin avec biopsie des lésions suspectes est souhaitable, ainsi qu'un examen clinique du périnée, du gland et de l'urètre pénien chez l'homme.

L'anuscopie et la colposcopie doit être faite pour rechercher un primitif anal ou vaginal.

Le traitement consiste en un curage ganglionnaire inguinal avec plus ou moins une radiothérapie pouvant être curative parfois [87]. Pour certaines régions avec primitif retrouvé (col, anus), une radiochimiothérapie s'impose avec du platine.

Peu d'essais cliniques devant la rareté de cette situation. La survie médiane est de 30 mois.

7. Carcinome peu différencié associé à des ADPs de la ligne médiane chez le jeune homme (7ème sous-groupe)

Ce sous-groupe identifié en 1980, comme un Syndrome des tumeurs germinales extra-gonadiques, chez des jeunes hommes présentant une localisation médiastinales ou retropéritonéales avec des marqueurs tumoraux élevés (HCG, AFP) [88]. Une échographie testiculaire est recommandée.

Ce sous-groupe est caractérisé par une bonne réponse aux protocoles avec Cisplatine dans les études anciennes, mais avec des taux de survie loin de celles des tumeurs germinales. Des résultats rapportés montrent une RO de 62% avec 26% de RC chez 220 patients avec une chimiothérapie à base de platines, avec une survie sans maladie de 14% à 8 ans.

Les facteurs prédictifs d'une bonne réponse à cette chimiothérapie sont : âge jeune, localisation ganglionnaire périphérique ou retropéritonale, pas d'antécédents tabagiques, et peu de sites métastatiques.

Les patients avec des signes cliniques et biologiques de tumeurs germinales extra-gonadiques doivent être traités par une combinaison à base de cisplatine comme les tumeurs germinales à mauvais pronostic.

Mais au vue des résultats médiocres en terme de survie, certains auteurs, ne recommandent plus de les traiter comme un sous-groupe, en pensant que ce sous-groupe ne contient pas vraiment des tumeurs germinales qui sont facilement diagnostiquées par IHC, les études du MD Anderson et de l'IGR n'ont pas retrouvés de différence de réponse au Cisplatine [89, 9O]. La survie à long terme est de 13%.

8. Carcinome neuroendocrine à primitif inconnu (8ème sous-groupe)

Le premier diagnostic de ce groupe est un carcinome peu différencié à primitif inconnu, c'est l'examen immunohistochimique qui retrouve une tumeur neuro-endocrine (10% des cas), le bilan paraclinique comporte essentiellement un Octréoscan et le dosage de chromogranine A.

On ne dispose pas de standard pour les formes bien différenciées, alors que les formes peu différenciés seront traités par l'association Cisplatine-Etoposide.

La survie médiane est de 8 mois. Le taux de réponse est élevé (50-70%), avec 25% de réponse complète et 10-15% de survivants à long terme [91, 92].

Toutefois, les survivants à long terme sont rares, vu que le facteur pronostique majeur est le grade histologique [93].

La prise en charge de ce sous groupe doit tenir compte de la différenciation cellulaire, trois situations sont distinguées :

8.1. Carcinomes neuro-endocrine de bas grade

Se sont des tumeurs neuro-endocrines métastatiques avec une histologie de bas grade, non agressive, associé à une sécrétion de substances bioactives (Sd carcinoide, Sd de Zollinger Ellison) [94].

Dans certains cas, le bilan d'évaluation peut révéler un primitif gastro-intestinal ou pancréatique.

Ils sont souvent réfractaires à une chimiothérapie à base de platines avec de faibles taux de réponse, il faut avoir recours à un traitement approprié avec des analogues de la somatostatine, chimiothérapie à base de 5FU, streptozotocine.

Un traitement local doit être envisagé (résection des métastases isolées, radiofréquence, chimioembolisation).

La radiothérapie métabolique avec les analogues radioactifs de la somatostatine trouve sa place si fixation grade 3 ou 4 à l'Octréoscan® (Ytrium 90 ou Lutetium 199) (*niveau de la recommandation : Grade C) [95].*

8.2. Carcinomes à petites cellules

La présence d'un carcinome à petites cellules anaplasique avec des antécédents tabagiques doit faire presque confirmer une origine bronchopulmonaire.

Le Bilan doit être complété par une TDM thoracique et bronchoscopie, si une lésion pulmonaire est retrouvée, le traitement sera celui d'un CPC pulmonaire localement avancé.

D'autres sites extra-pulmonaires plus rares peuvent être à l'origine de carcinomes anaplasiques: col utérin, ovaire, vessie, prostate, œsophage et ORL.

Les études rétrospectives montent une certaine chimiosensibilité des tumeurs à petites cellules extra-pulmonaires au même type de chimio que pour les CPC.

Les protocoles utilisés donnent des taux élevés de réponse initiale à la différence des bas grades : Cisplatine/Etoposide, Paclitaxel/Carboplatine/Etoposide [96].

L'adjonction d'une radiothérapie au traitement sera envisagée devant une métastase unique isolée.

8.3. Carcinomes neuro-endocrines peu différencié

L'origine n'est pas claire, mais ce groupe de tumeurs est hétérogène, ce sont probablement des formes indifférenciées des tumeurs neuro-endocrines sans sites primitifs.

Les carcinomes peu différenciés ou indifférenciés, de type neuro-endocrine, ou avec un aspect de tumeurs germinales atypiques [94]. Il s'agit encore de tumeurs dites de la ligne médiane. Leurs caractéristiques cliniques sont très différentes de celles des métastases d'adénocarcinome bien différencié : il existe une nette prédominance masculine, chez des sujets de moins de 50 ans et dont la progression tumorale est rapide.

On suppose ainsi qu'un certain nombre de ces tumeurs sont des tumeurs germinales "occultes" ou neuroendocrines peu différenciées, ou encore des lymphomes de haut grade. Peu d'analyses immunohistochimiques faites à posteriori ont cependant confirmé cette hypothèse.

De bonnes réponses sont rapportées avec la même chimiothérapie que pour les tumeurs à petites cellules et devront être traités selon les mêmes modalités.

C'est dans ce groupe que l'on a pu saisir tout l'intérêt des marqueurs tissulaires, d'autant que de très bonnes réponses à la chimiothérapie ont été observées, notamment avec des associations à base de platine.

Hainsworth a montré des taux de réponse complète de l'ordre de 26 %, avec une survie actuarielle de 16 % à 12 ans [80]. Les chimiothérapies des 220 patients de l'étude étaient basées sur des associations de cisplatine, étoposide et vinblastine. *Greco* et coll. Définissent des critères supplémentaires de meilleure réponse à la chimiothérapie: patients de moins de 50 ans, tumeur localisée au médiastin ou au rétropéritoine, localisation ganglionnaire, taux élevés d'alpha-foetoprotéine (AFP) ou de bêta-hCG, tumeurs de croissance très rapide et répondant bien à un premier traitement chimiothérapique ou radiothérapique [97].

Des études cytogénétiques ont montré que la présence d'un isochromosomei (12p) chez ces patients pourrait être un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie, notamment par cisplatine [80 ,98].

Le tableau 8 résume les recommandations de traitement des formes spécifiques [37].

Conclusion

Un traitement optimal des CAPI requiert la connaissance des situations cliniques, diagnostiques et histologiques particulières (8 sous-groupes définis), approximativement 20% seront traités selon des sous-groupes avec des traitements spécifiques plus ou moins standardisés.

Pour le reste des patients, une chimiothérapie empirique devra être envisagé, la combinaison semblant la plus efficace est t un doublet de platine associé soit à un taxane ou à la gemcitabine, d'autres associations sont possibles avec peu d'essais comparatives randomisés.

L'utilité de la biologie moléculaire parait claire pour le diagnostic de l'origine primitive.

La thérapie ciblée pourrait être appliqué aux CAPI, les essais sont en cours.

En somme, il faut attendre d'autres études randomisées avec de plus larges effectifs pour espérer modifier le cours de l'histoire naturelle de ces tumeurs.

Résumé

Les cancers de primitifs inconnus (CAPI) représentent 3 à 5 % des cancers. Il s'agit d'une entité anatomo-clinique avec une histoire naturelle propre et un pronostic péjoratif.

Les formes histologiques les plus couramment représentées sont les adénocarcinomes bien différenciés et les carcinomes peu différenciés ou indifférenciés.

L'avènement de la biologie moléculaire offre la perspective de trouver le primitif, sans que l'on connaisse pour l'instant l'impact réel de cette démarche sur le pronostic. Ces tests reposent sur l'étude de plusieurs gènes spécifiques du tissu d'origine, appelés signature génomique

On peut identifier certains sous-groupes de patients meilleurs répondeurs aux thérapeutiques : les sujets féminins porteurs d'une carcinose péritonéale ou d'adénopathies axillaires, les métastases ganglionnaires cervicales, les tumeurs neuro-endocrines, les sujets masculins porteurs d'adénocarcinomes avec métastases osseuses. En dehors des cas anatomocliniques particuliers, les indications et modalités de la chimiothérapie ne sont pas bien définies.

A l'Institut Jules Bordet, nous avons recensé 7 cas et nous avons réalisé une analyse rétrospective descriptive de ces cas à fin d'illustrer, de discuter cette entité particulière en Oncologie et de rapporter des nouvelles techniques de biologie moléculaire ainsi que les perspectives thérapeutiques. Cette étude rétrospective confirme les difficultés de prise en charge diagnostique et thérapeutique des carcinomes de site primitif inconnu.

Abstract

Carcinoma of unknown primary site (CUP), accounts for 3–5% of all malignancies, and are thus having a specific anatomoclinic entity and a poor prognosis. Molecular diagnostic tools, such as DNA microarray analysis, could help in the search for ‘lost’ CUP origins.although it still unknown the real impact of this approach on the prognosis. These tests are based on the study of several specific genes, known as genomic signature.

The most commonly represented histological forms are well-differentiated adenocarcinoma, poorly differentiated carcinoma or undifferentiated carcinoma

One of the major advances in the clinical management of patients with CUP is the recognition of a number of clinicopathological subsets with a favorable prognosis and a specific recommended treatment, which are female with peritoneal carcinomatosis or axillary Lymphadenopathy, cervical lymph node metastases, Neuroendocrine tumors, or male with bone metastases of adenocarcinoma. Apart from specific subgroups of patients, there is no current standard chemotherapy.

At the Jules Bordet Institute, we identified 7 cases and we made a descriptive retrospective analysis to illustrate, to discuss this particular entity in Oncology and to report new techniques of molecular biology and therapeutic perspectives. This retrospective study confirms the difficulties in the management of patients with carcinomas of unknown primary site.

Références

1. Krulik M. Cancers métastasés de siège primitif inconnu. Presse Méd 1996 ; 25 : 1754-8.

2. Altman E., Cadman E. An analysis of 1 539 patients with cancer of unknown primary site. Cancer 1986; 57: 120-4.

3. Levi, F., Te, V. C., Erler, G., Randimbison, L. & La Vecchia, C. Epidemiology of unknown primary tumours. Eur. J. Cancer 2002; 38, 1810–1812.

4. Jemal, A. et al. Cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 2008, 58, 71–96.

5. Jordan, W. E. 3rd & Shildt, R. A. Adenocarcinoma of unknown primary site. The Brooke Army Medical Center Experience. Cancer 1985; 55: 857–860.

6. Holmes F.F., Fouts T.L. Metastatic cancer of unknown primary site. Cancer 1970 ; 26 : 816-20.

7. Le Chevalier, T. et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. Arch. Intern. Med. 1988; 148:2035–2039.

8. Pavlidis, N. & Fizazi, K. Carcinoma of unknown primary (CUP). Crit. Rev. Oncol. Hematol. 69, 271–278 (2009).

9. Abbruzzese J.L., Abbruzzese M.C., Lenzi R., Hess K.R., Raber M.N. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 2094-103.

10. Abbruzzese J.L., Abbruzzese M.C., Hess K.R., Raber M.N., Lenzi R., Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. J Clin Oncol 1994; 12: 1272-80.

11. Van der Gaast A., Verweij J., Planting A.S.T., Hop W.C.J., Stoter G. Simple prognostic model to predict survival in patients with poorly differentiated carcinoma of unknown primary site. J Clin Oncol 1995 ; 13 : 1720-5

12. Shildt R.A., Kennedy P.S., Chen T.T., Athens J.W., O'Bryan R.M., Balcerzak S.P. Management of patients with metastatic adenocarcinoma of unknown origin : a Southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep 1983; 67:77-9.

13. Van der Gaast A., Henzen-Logmans S.C., Planting A.S.T., Stoter G., Verweij J. Phase II study of oral administration of etoposide for patients with welland moderately-differentiated adenocarcinomas of unknown primary site. Ann Oncol 1993; 4 : 789-90.

14. Fiore J.J., Kelsen D.P., Gralla R.J., Casper E.S., Magill G., Cheng E., Ochoa M. Adenocarcinoma of unknown primary origin : treatment with vindesine and doxorubicin. Cancer Treat Rep 1985; 69: 591-4.

15. Pasterz R., Savaraj N., Burgess M. Prognostic factors in metastatic carcinoma of unknown primary. J Clin Oncol 1986; 4: 1652-7.

16. Mac Millan J.H., Levine E., Stephens R.H. Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from an unknown primary site. Radiology 1982 ; 143 : 143-6.

17. Percodani J., Serrano E., Woisard V., Bachaud J.M., Daly-Schweitzer N., Pessey J.J. Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif retrouvé : évolution à long terme. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1996; 113: 212-8.

18. Greager J.A., Wood D., Das Gupta T.K. Metastatic cancer from an undetermined primary site. J Surg Oncol 1983; 23: 73-6.

19. Greco F.A., Hainsworth J.D. Cancer of unknown primary site. In: De VitaV.T. Jr, Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer: principles and practice of oncology (4th ed.). Lippincott, Philadelphie 1993 ; 2072-92.

20. Didolkar M.S., Fanous N., Elias E.G., Moore R.H. Metastatic carcinomas from occult primary tumors. Ann Surg 1977; 186: 625-30.

21.Pavlidis, N., Briasoulis, E., Pentheroudakis G. & ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2010; 21(5), v228–v231.

22. Christophe Massard, Yohann Loriot and Karim Fizazi Carcinomas of an unknown primary origin —diagnosis and treatment Nat. Rev. Clin. Oncol. 2011; 8:701–10.

23. Ma X.-J. et al. Molecular classification of human cancers using a 92-gene real-time quantitative polymerase chain reaction array. Arch. Pathol. Lab. Med. 2006; 130:465–73.

24. Bridgewater J., van Laar, R., Floore, A. & Van't Veer, L. Gene expression profiling may improve diagnosis in patients with carcinoma of unknown primary. Br. J. Cancer 2008; 98:1425–30.

25. Ramaswamy, S. et al. Multiclass cancer diagnosis using tumor gene expression signatures. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2001; 98:15149–54.

26. Talantov, D., Baden, J., Jatkoe, T. A quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction array to identify metastatic carcinoma tissue of origin. J. Mol. Diagn. 2006; 8:320–29.

27.Tothill, R. W. et al. An expression-based site of origin diagnostic method designed for clinical application to cancer of unknown origin. Cancer Res2005; 65:4031–40.

28. Horlings, H. M. et al. Gene expression profiling to identify the histogenetic origin of metastatic adenocarcinomas of unknown primary. J. Clin. Oncol. 2008; 26:4435–41.

29. Ismael G., de Azambuja, E. & Awanda, A. Molecular profiling of a tumor of unknown origin. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355:1071–72.

30. Varadhachary, G. R., Raber, M. N., Matamoros, A. & Abbruzzese, J. L. Carcinoma of unknown primary with a colon-cancer profile-changing paradigm and emerging definitions. Lancet Oncol 2008; 9:596–98.

31. Bender, R. A. & Erlander, M. G. Molecular classification of unknown primary cancer. Semin. Oncol. 2009; 36:38–43.

32. Massard, C. et al. Carcinoma of an unknown primary: are EGF receptor, Her-2/neu, and c-Kit tyrosine kinases potential targets for therapy? Br. J. Cancer 2007; 97:857–61.

33. Oien, K. A. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. Semin. Oncol. 2009; 36:8–37.

34. Varadhachary, G. R., Abbruzzese, J. & Lenzi, R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. Cancer 2004; 100:1776–17857.

35. Kaufman O, Fietze E, Mengs J, Dietel M. Value of p63 and cytokeratin5/6 as immunohistochemical markers of the differential diagnosis of poorlydifferentiated and undifferentiated carcinomas. Am J Clin Pathol 2001; 116:823-30

36. Jones AS, Phillips DE, Helliwell TR, Roland NJ. Occult node metastases in head and neck squamous carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol 1993; 250: 446-9.

37. K. Fizazi, F. A. Greco, N. Pavlidis & G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up PentheroudakisAnnals of Oncology 2011; 22 (6): vi64–vi68.

38. Ruddon RW, Norton SE. Use of biological markers in the diagnosis of cancers of unknown primary tumor. Sem Oncol 1993 ; 20 : 251-60.

39. Kirsten F, Chi CH, Leary JA, Ng AB, Hedley DW, Tattersall MH.Metastatic adeno or undifferentiated carcinoma from an unknown primarysite-natural history and guidelines for identification of treatable subsets. Q JMed 1987 ; 62 : 143-61.

40. Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briassoulis E, Skarlos D, Kosmidis P, SaferiadisK, et al. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma ofunknown primary. Med Pediatr Oncol 1994; 22:162-7.

41. Greco, F. A. & Hainsworth, J. D. In Cancer: Principles and Practice of Oncology 6th edn (Eds DeVita Jr, V. T., Hellman, S. & Rosenberg, S. A.) 2001; 2537–60 (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia,).

42. Bugat, R. et al. Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). Br. J. Cancer 2003; 89 (1), S59–S66.

43. Schapira DV, Jarrett AR. The need to consider survival, outcome, andexpense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma.Arch Intern Med 1995; 155: 2050-4.

44. Walsh JW, Rosenfield AT, Jaffe CC, Schwartz PE, Simeone J, DembnerAG, et al. Prospective comparison of ultrasound and computed tomography inthe evaluation of gynecologic pelvic masses. Am J Roentgenol 1978; 131:955-60

45. Delgado-Bolton, R. C. et al. Meta-analysis of the performance of F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. J. Nucl. Med. 2003; 44:1301–14.

46. Townsend, D. W., Carney, J. P., Yap, J. T. & Hall, N. C. PET-CT today and tomorrow. J. Nucl. Med. 2004; 45(1):4S–14S.

47. Demir, H. et al. The role of nuclear medicine in the diagnosis of cancer of unknown origin. Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2004; 48:164–73.

48. Kole, A. C. et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. Cancer 1998; 82:1160–66.

49. Gutzeit, A. et al. Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET-CT—initial experience. Radiology 2005; 234:227–34.

50. Pelosi, E. et al. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2006; 50, 15–22.

51. Talbot Jean-Noël, Khaldoun Kerrou , Fabrice Gutman , Sophie Périé , Dany Grahek , Étienne Roulet , Jean Lacau Saint Guily , Françoise Montravers. Mise au point - Place de la TEP au FDG dans la localisation des cancers de primitif inconnu, la presse médicale EMC 2006, Vol 35 - N° 9-C2 : 1371-76.

52. Varadhachary, G. et al. Molecular profiling of carcinoma of unknown primary and correlation with clinical evaluation. J. Clin. Oncol. 2008, 26, 4442–48.

53. van de Wouw, A. J., Janssen-Heijnen, M. L., Coebergh, J. W. & Hillen HF. Epidemiology of unknown primary tumours; incidence and population based

survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984–1992. Eur. J. Cancer 2002; 38:409–13.

54. Culine, S. et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. J. Clin. Oncol 2002, 20:4679–83.

55. Culine, S. et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomized phase II study trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). J. Clin. Oncol. 2003; 21:3479–82.

56. Greco, F. et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Ann. Oncol. 2000; 11:211–215.

57. Mukai, H., Katsumata, N., Ando, M. & Watanabe, T. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. Am. J. Clin. Oncol. 2010; 33:32–35.

58. Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: results of the randomised GEFCAPI 02 trial. Eur J Cancer. 2012 Mar;48(5):721-7.

59. GEFCAPI 03 : Essai de phase 2-3 randomisé. http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/details-etude?idFiche=138

60. Golfinopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G, Nearchou AD, Ioannidis JP, Pavlidis N. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis. Cancer Treat Rev 2009; 35: 570–573.

61. Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL et al. Paclitaxel/carboplatin/etopside versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized phase III Sarah Cannon Research Consortium Trial. Cancer J 2010; 16: 70–75.

62. Varadhachary GR, Raber MN, Matamorous A et al. Carcinoma of unknown primary with colon-cancer profile: changing paradigm and emerging definitions. Lancet Oncol 2008; 9: 596–599.

63. Hainsworth JD, Spigel DR, Raefsky EL, Kuzur ME, Yost K, Kommor M, Litchy S, Greco FA Combination chemotherapy with gemcitabine and irinotecan in patients with previously treated carcinoma of an unknown primary site: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial Cancer. 2005 Nov 1;104(9):1992-7.

64. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, Thompson DS, Shipley DL, Greco FA; Minnie Pearl Cancer Research Network .Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network. J Clin Oncol. 2007 May 1;25(13):1747-52.

65. Hainsworth JD, Spigel DR, Thompson DS, Murphy PB, Lane CM, Waterhouse DM, Naot Y, Greco FA Paclitaxel/carboplatin plus bevacizumab/erlotinib in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site. Oncologist. 2009 Dec;14(12):1189-97.

66. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2010; 75: 27–42.

67. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a

favourable prognosis subset of patients with CUP. Clin Transl Oncol 2009; 11: 340–348.

68. Fizazi, K. Treatment of patients with specific subsets of carcinoma of an unknown primary site. Ann. Oncol. 2006; 17 (10):177–180.

69. Hainsworth, J. D. In Carcinoma of an unknown primary site 1st edn (Ed. Fizazi, K.) 79–92 (Taylor & Francis Books LLC, New York, 2006).

70. Standards, Options et Recommandations 2002 pour la prise en charge des patients atteints de carcinome de site primitif inconnu (rapport intégral) disponible sur http://www.fnclcc.fr/sor.htm.

71. Merson, M. et al. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. Cancer 1992; 70:504–508.

72. Vlastos, G. et al. Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases. Ann. Surg. Oncol. 200; 8:425–31.

73. Strnad, C. M. et al. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women. A distinctive subset of adenocarcinoma. Ann. Intern. Med. 1989; 111:213–217.

74. Hainsworth, J. D. & Fizazi, K. Treatment for patients with unknown primary cancer and favorable prognostic factors. Semin. Oncol. 2009; 36, 44–51.

75. Lortholary, A., El Khoury, C., Ramee, J. F. & Kerbrat, P. In Carcinoma of an unknown primary site 1st edn (Ed. Fizazi, K.) 127–132 (Taylor & Francis Books LLC, New York, 2006

76. Yap, T. A., Carden, C. P. & Kaye, S. B. Beyond chemotherapy: targeted therapies in ovarian cancer. Nat. Rev. Cancer 2009; 9:167–181.

77. Fitzpatrick, J. M. et al. Optimizing treatment for men with advanced prostate cancer: expert recommendations and the multidisciplinary approach. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008; 68 (1), S9–S22.

78. Hainsworth J.D., Greco F.A. Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary tumor site. Semin Oncol 1993 ; 20 : 279-86

79. Moertel C.G., Reitemeier R.J., Schutta J., Hahn R.G. Treatment of the patient with adenocarcinoma of unknown origin. Cancer 1972; 30: 1469-72.

80. Hainsworth J.D., Johnson D.H., Greco F.A. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma of unknown primary site : results of a 12-year experience. J Clin Oncol 1992; 10: 912-22.

81. Woods R.L., Fox R.M.,Tattersall M.H.N., Levi J.A., Brodie G.N. Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site : a randomized study of two combination- chemotherapy regimens. N Engl J Med 1980; 303: 87-9.

82. Lesimple, T. & Balaña, C. In Carcinoma of an unknown primary site 1st edn (Ed. Fizazi, K.) 133–146 (Taylor & Francis Books LLC, New York, 2006).

83. Levy, A., Massard, C., Gross-Goupil, M. & Fizazi, K. Carcinomas of an unknown primary site: a curable disease? Ann. Oncol. 2008; 19:1657–58.

84. Hawksworth, J. et al. Surgical and ablative treatment for metastatic adenocarcinoma to the liver from unknown primary tumor. Am. Surg. 2004; 70:512–17.

85. Jereczek-Gossa, B. A., Jassem, J. & Oreochia, R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. Cancer Treat. Rev. 2004; 30:153–164.

86. Kaminsky, M. C. & Blot, E. In Carcinoma of an unknown primary site 1st edn (Ed. Fizazi, K.) 117–126 (Taylor & Francis Books LLC, New York, 2006).

87. Guarischi, A., Keane, T. J. & Elhakim, T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm: A review of 56 cases. Cancer 1987; 59:572–77.

88. Hainsworth, J. D., Wright, E. P., Gray, G. F. Jr & Greco, F. A. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: correlation of light microscopic findings with response to cisplatin-based combination chemotherapy. J. Clin. Oncol. 1987; 5:1275–80.

89. Pentheroudakis, G., Stoyianni, A. & Pavlidis, N. Cancer of unknown primary patients with midline nodal distribution: midway between poor and favourable prognosis? Cancer Treat. Rev. 2011; 37:120–126.

90. Currow, D. C., Findlay, M., Cox, K. & Harnett, P. R. Elevated germ cell markers carcinoma of uncertain primary site do not predict response to platinum based chemotherapy. Eur. J. Cancer 1996, 32A:2357–59.

91. Fjällskog, M. L. et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. Cancer 2001; 92:1101–07.

92. Spigel, D. R., Hainsworth, J. D. & Greco, F. A. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. Semin. Oncol 2009; 36:52–59.

93. Stoyianni, A., Pentheroudakis, G. & Pavlidis, N. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary: a systematic review of the literature and a comparative study with other neuroendocrine tumors. Cancer Treat. Rev. 2011; 37: 358 365.

94. Hainsworth, J. D., Johnson, D. H., Greco, F. A. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site: a newly recognized clinicopathologic entity. Ann. Intern. Med. 1988 ; 109 :364–371.

95. Recommandations TNCD sur les tumeurs endocrines digestives disponible sur www.tncd.org).

96. Pavlidis, N; Briasoulis, E; Hainsworth, J; Greco, F.A. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary European Journal of Cancer, 2003; 39(14):1990-2005.

97. Greco F.A., Hainsworth J.D. Poorly differentiated carcinoma or adenocarcinoma of unknown primary site : long-term results with cisplatin-based chemotherapy. Semin Oncol 1994 ; 21 : 77-82

98. Ilson D.H., Motzer R.J., Rodriguez E., Chaganti R.S., Bosl G.J. Genetic analysis in the diagnosis of neoplasms of unknown primary tumor site. Semin Oncol 1993 ; 20 : 229-37.

Tableau 1 : l'origine des tumeurs primitives des CAPI [41]

Organe	Incidence (%)
Pancréas	20 -26
Poumon	17 -23
Colon ou rectum	4 -10
Foie	3 -11
Estomac	3 -8
Rein	4 -6
Ovaire	3-4
Prostate	3-4
Sein	2
Autres	2

Tableau 2 : classification clinico-pathologique des CAPI [21]

Siège de la métastase	Type	Histologie
Poumon et/ou gastro-intestinal	Non appliquée	Adénocarcinome (peu ou moyen différencié)
Les ganglions lymphatiques	Mediastinales rétro péritonéales Axillaires- cervicales inguinales	Carcinome (indifférencié ou peu différencié) Carcinome épidermoïde (peu ou moyennement différencié) Epidermoïde ou carcinome mixte (indifférencié)
Le péritoine	Adénocarcinome péritonéal chez la femme, ascite maligne	Adénocarcinome séreux bien différencié ou papillaire Adénocarcinome mucineux (peu ou moyennement différencié)
poumon	Métastases pulmonaires	Adénocarcinome (bien, moyennement ou peu différencié)

Tableau 3 : l'analyse immunohistochimique primaire pour le diagnostic des CAPI [22]

Type de tumeur	Cytokératine	EMA	LCA	Vimentine	PS100	PLAP
Carcinome	+	+	-	-	-	-
Lymphome	-	-	+	+	-	-
Sarcome	-	-	-	+	-	-
Mélanome	-	-	-	+	+	-
Non séminome	+	-	-	-	-	+
Séminome	-	-	-	-	-	+

Tableau 4 : diagnostic différentiel des carcinomes [22]

Diagnostic différentiel	Marqueurs positifs
Tumeurs germinales	PLAP, OCT4, AFP, HCG
Carcinome épidermoïde	CK 5, CK 6, p63
Carcinome neuroendocrine	Chromogranine, synaptophysine, CD56
Carcinome hépatocellulaire	Hepar 1, pCEA, CD10, CD13
Carcinome rénal à cellules claires	RCC, CD10
Carcinome thyroidien	TTF1, thyroglobuline
Carcinome adénocortical	MelanA, inhibine
Adénocarcinome	CK7 et/ou CK20, ou PSA

Arbre décisionnel 1 : **[22,35,37]**

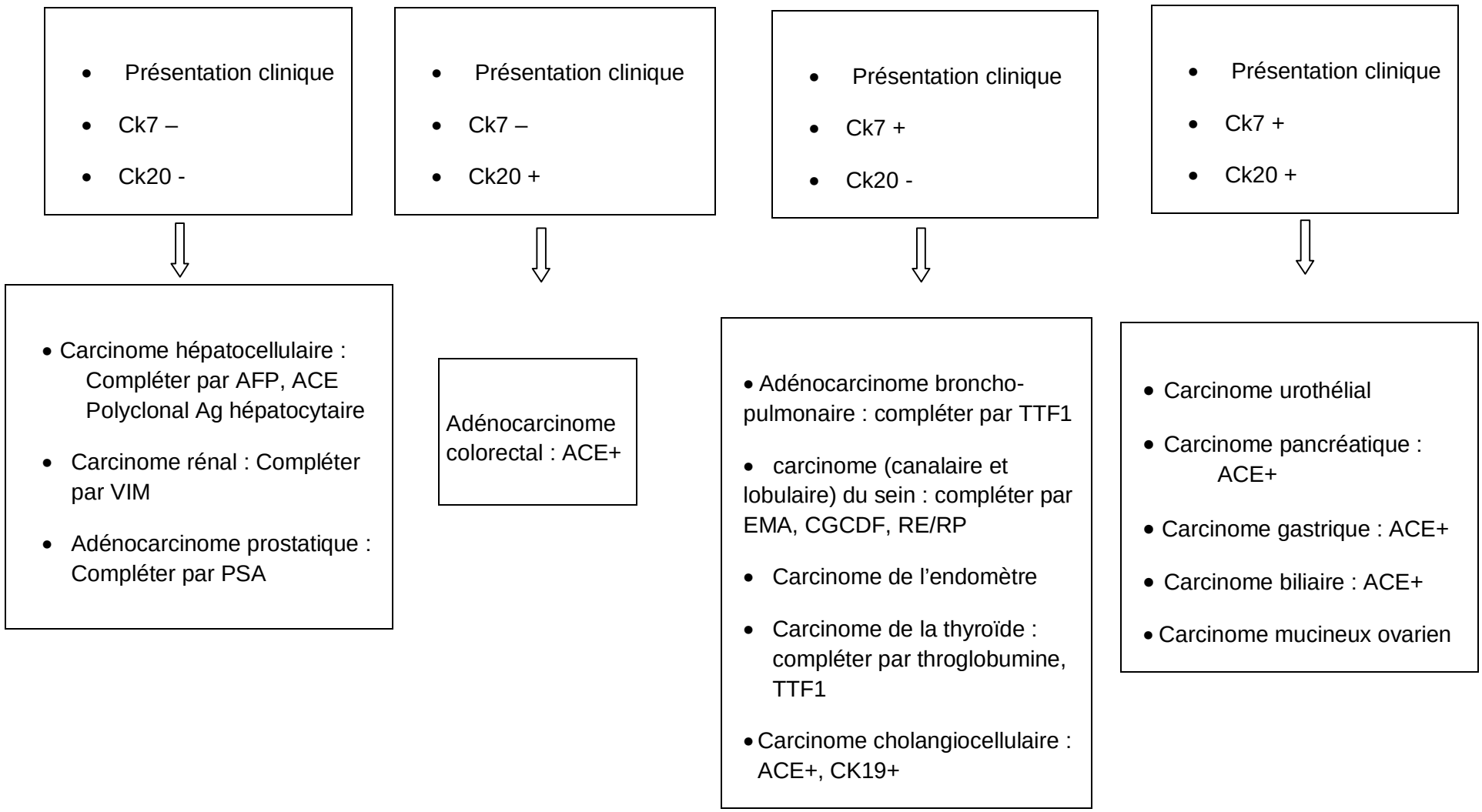


Tableau 5 : Panel IHC pour le diagnostic différentiel des tumeurs malignes peu différenciées à primitif inconnu [22]

Type de tumeur	Marqueurs immunohistochimiques
Carcinome	Cytokératine, EMA
Lymphome	CLA, EMA(+/-)
Sarcome	Vimentine, desmine, antigène de facteur VIII
Mélanome	S-100, HMB-45, vimentine, NSE
Neuroendocrine	Chromogramine, synaptophysine, cytokératine, NSE, EMA
Tumeurs germinales	Cytokératine, NSE, HCG, AFP
Cancer de prostate	Cytokératine, EMA, PSA
Cancer de sein	Cytokératine, EMA, RE, RP
Cancer de la thyroïde	Cytokératine, EMA, calcitonine, thyroglobuline

Tableau 6 : bilan spécifique en fonction de la localisation [70]

La localisation	standards	Options	Recommandations
Adénopathies de la ligne médiane	Echographie testiculaire (niveau de preuve B2) TDM thoracoabdominale (niveau de preuve B2)	-	-
Adénopathies médiastinales	Echographie testiculaire,TDM thoracoabdominale pour éliminer une tumeur germinale chez l'homme	-	-
Adénopathies cervicales et sus claviculaires	TDM thoraco abdominale	-	Panendoscopie et TDM cervicofaciale et recherche de virus EBV (recherche de L'ADN par hybridation in situ) à fin d'éliminer un carcinome indifférencié du nasopharynx (accord d'experts)
Adénopathies axillaires (femme)	Echographie mammaire (niveau de preuve C) IRM du sein (niveau de preuve C)	-	-
Métastases hépatiques	Femme : dosage de AFP si carcinome indifférencié	Coloscopie	Coloscopie si métastases exclusives et résécables(accord d'experts)

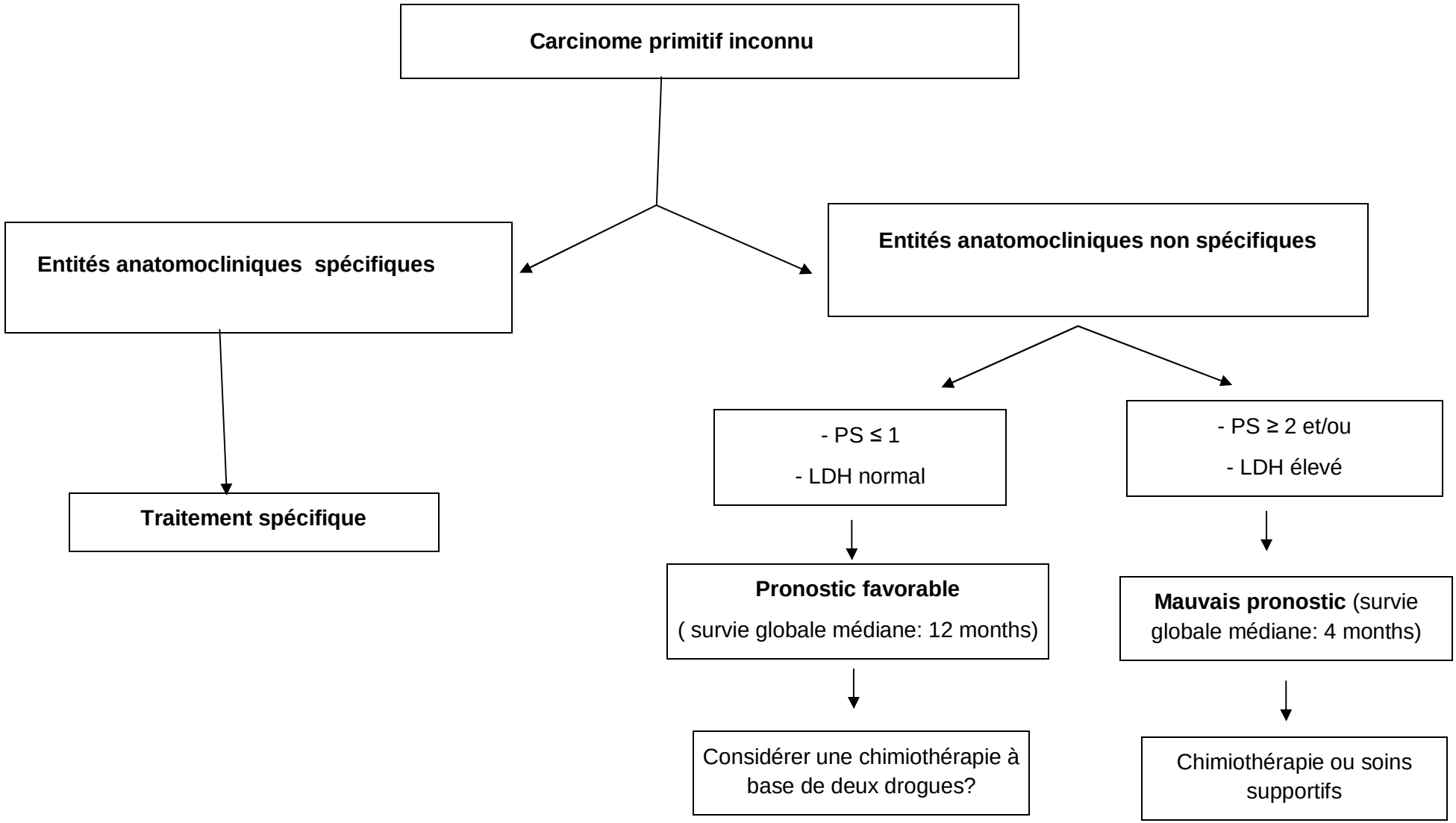
La localisation	standards	Options	Recommandations
Métastases pulmonaire	Femme : dosage de HCG Homme : TDM thoracoabdominale + échographie testiculaire	-	-
Métastases osseuses	-	-	Scintigraphie osseuse et radiographie standard des zones douloureuses
Métastases cérébrales	-	-	-
Métastase unique	-	TDM corps entier (accord d'experts) Scintigraphie osseuse	-
Epanchement pleural	-	TDM thoracique (accord d'experts)	-
Epanchement péritonéal	-	TDM abdominale	-

Tableau 7 : les différents protocoles de chimiothérapie [22]

Etude	**Nombre de patients**	**Protocole**	**Taux de réponse (%)**	**Médiane survie sans progressio(mois)**
Huebner*etal.*(2009) (German CUP Study Group)	90	Carboplatine–paclitaxel vs gemcitabine–vinorelbine	23.8 vs 20.0 (NS)	6.1 vs 3.2 (NS)
Culine *et al.* (2003) (GEFCAPI, France)	80	Cisplatine –gemcitabine versus cisplatine -irinotecan	55.0 vs 38.0 (NS)	5.0 vs 4.0 (NS)
Assersohn et al. (2003) (multicenter, UK)	88	5-FU (PVI) vs 5-FU (PVI) plus mitomycin C	11.6 vs 20.0 (NS)	4.1 vs 3.6 (NS
Dowell *et al.* (2001) (Vanderbilt, USA)	34	Carboplatine–etoposide vs paclitaxel–5-FU–FA	19.0 vs 19.0 (NS)	NA
Falkson et al. (1998) (University of Pretoria, South Africa)	84	Cisplatine–epirubicine–mitomycine C vs mitomycine C	50.0 vs 17.0 (*P* = 0.05)	4.5 vs 2.0 (*P* = 0.05)
Eagan *et al.* (1987) (Mayo Clinic, USA)	55	Cisplatine–doxorubicine–mitomycine C vs doxorubicine–mitomycine C	27.0 vs 14.0 (NS)	NA
Milliken *et al.* (1987) (Sydney, Australia)	101	Cisplatine–vinblastine–bleomycine vs doxorubicine–mitomycine C	32.0 vs 42.0 (NS)	NA
Woods *et al.* (1980) (Sydney, Australia)	47	Cyclophosphamide–methotrexate–5-FU vs doxorubicine–mitomycine C	5.0 vs 36.0 (*P* <0.01)	NA

Etude	**Nombre de patients**	**Protocole**	**Taux de réponse (%)**	**Médiane survie sans progressio(mois)**
Hainsworth *et al.* (2010) (Nashvilee, USA)	48	Oxaliplatine–capecitabine	19	3.7
Schuette *et al.* (2009) (Dresden, Germany)	51	Oxaliplatine–capecitabine	11.7	2.5
Pentheroudakis *et al.* (2008) (Ioannina, Greece)	47	Docetaxel–carboplatine	32	5.5
Mukai *et al.* (2010) (Chiba, Japan)	45	Docetaxel cisplatine	65.1	5.0

Tableau 8 : recommandations de traitement des formes spécifiques [37]

Entité anatomoclinique	**Traitement proposé**	**La tumeur potentiellement équivalente**
Carcinome neuroendocrine peu différencié à primitif inconnu	Association de platines et étoposide	Carcinome neuroendocrine peu différencié à primitif connu
Carcinome neuroendocrine bien différencié à primitif inconnu	Analogues de somatostatines, streptozotocine, 5FU, sutent, éverolimus	
un ADK chez une Femme présentant une Carcinose péritonéale (carcinome séropaillaire)	Chirurgie de débulking optimale suivie de chimiothérapie à base de platines et taxanes	Cancer de l'ovaire
Adénocarcinome chez une femme présentant une adénopathie axillaire	Curage ganglionnaire, mastectomie ou radiothérapie, Traitement adjuvant : chimiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie	Cancer de sein retrouvé dans 50 à 70% si IRM du sein réalisée
Les adénopathies cervicales d'un carcinome épidermoïde	curage ganglionnaire et/ou radiothérapie, si localement avancé, chimiothérapie d'induction à base de platines puis RCC, ou RCC exclusive	Carcinome épidermoïde de la tête et cou
L'adénocarcinome associé à une lésion unique métastatique	Chirurgie et /ou radiothérapie +/- traitement systémique	Métastase unique
ADK chez l'homme présentant des métastases osseuses blastiques	Traitement hormonal+/- radiothérapie	Cancer de la prostate
Carcinome peu différencié associé à des ADPs de la ligne médiane chez le jeune homme	Chimiothérapie à base de platine	Tumeur germinale extragonadique

Arbre décisionnel 2**[22,37]**