

# Prise en charge des carcinomes de primitif inconnu en 2016

Marc-Antoine Benderra<sup>1</sup>, Marius Ilié<sup>2,3,4</sup>, Paul Hofman<sup>2,3,4,5</sup>, Christophe Massard<sup>1</sup>

Reçu le 15 mars 2016

Reçu sous la forme révisée le 9 mai 2016

Accepté le 10 mai 2016

Disponible sur internet le :

1. Gustave-Roussy Cancer Campus, département d'oncologie médicale, 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France
2. CHU de Nice, hôpital Pasteur, laboratoire de pathologie clinique et expérimentale, 06000 Nice, France
3. Université de Nice Sophia Antipolis, faculté de médecine, Ircan Inserm U1081/ CNRS UMR 7284, 06000 Nice, France
4. CHU de Nice, fédération hospitalo-universitaire OncoAge, 06000 Nice, France
5. CHU de Nice, hôpital Pasteur, Biobanque hospitalière (BB 0025-00033), 06000 Nice, France

## Correspondance :

**Christophe Massard**, Gustave-Roussy cancer campus, département d'oncologie médicale, 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France.  
[Christophe.MASSARD@gustaveroussy.fr](mailto:Christophe.MASSARD@gustaveroussy.fr)

## Mots clés

Carcinome de primitif inconnu  
Immunohistochimie  
Biopsie liquide  
Chimiothérapie  
Séquençage du génome  
Médecine de précision

## ■ Résumé

Les carcinomes de primitifs inconnus (CAPI) sont des cancers disséminés dont on ne retrouve pas le primitif malgré les examens cliniques, anatomopathologiques et radiologiques à notre disposition. Ils représentent 2 à 10 % de tous les cancers, soit la dixième place en termes de prévalence dans le monde. Le diagnostic repose sur un examen clinique et histopathologique approfondi ainsi que sur les nouvelles techniques d'imagerie. Plusieurs entités anatomocliniques nécessitant des prises en charge spécifiques peuvent être identifiées. Le séquençage du génome et biopsie liquide (cellules tumorales circulantes et ADN tumoral libre) pourraient permettre de nouvelles avancées dans le diagnostic. Sur le plan thérapeutique, outre la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, la médecine de précision permet de nouvelles approches thérapeutiques.

## Keywords

Cancer of unknown primary  
Immunohistochemistry  
Liquid biopsy  
Chemotherapy  
Genome sequencing  
Precision medicine

## ■ Summary

### Standard of care of carcinomas on cancer of unknown primary site in 2016

*Patients with Cancer of unknown primary (cup) represent 2-10%, and have disseminated cancers for which we cannot find the primary site despite the clinical, pathological and radiological exams at our disposal. Diagnosis is based on a thorough clinical and histopathologic examination as well as new imaging techniques. Several clinicopathologic entities requiring specific treatment can be identified. Genome sequencing and liquid biopsy (circulating tumor cells and tumor free DNA) could allow further advances in the diagnosis. Therapeutically, in addition to surgery, radiotherapy and chemotherapy, precision medicine provides new therapeutic approaches.*

## Introduction

Les carcinomes de primitif inconnu (CAPI) ou CUP pour « carcinoma of unknown primary origin » représentent 2 à 10 % de tous les cancers, soit le 10<sup>e</sup> cancer en termes de prévalence. Par définition, ce terme est réservé aux cancers disséminés dont on ne retrouve pas le primitif, que ce soit par les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques ou radiologiques. C'est donc un diagnostic d'élimination qui intervient après une enquête exhaustive. Le primitif est retrouvé dans environ 30 % des autopsies lorsqu'elles sont pratiquées. Les CAPI sont des tumeurs très agressives avec une évolutivité métastatique rapide et un pronostic très sombre avec une survie médiane inférieure à un an, ce qui en fait un défi diagnostique et thérapeutique pour les cliniciens. Leur prise en charge a peu évolué ces dernières années et reste essentiellement basée sur des associations de chimiothérapies. Il est cependant primordial d'identifier les sous-groupes de patients qui pourraient bénéficier de ces chimiothérapies ou d'essais thérapeutiques. Le développement de la médecine personnalisée avec l'utilisation des profils moléculaires et autres techniques de séquençage de l'ADN ou ARN (ARNseq, *next generation sequencing*...) est en plein essor et sera potentiellement un élément clé dans le traitement des CAPI ces prochaines années.

## Le diagnostic des CAPI

Poser le diagnostic de CAPI n'est jamais aisé et se base sur trois composantes principales : un examen clinique approfondi, une analyse anatomopathologique précise et l'utilisation d'examen d'imagerie.

Les sites primitifs les plus fréquents d'après les études post-mortem sont le poumon (27 %), le pancréas (24 %), le foie ou voies biliaires (8 %), le rein (8 %), le colon-rectum (7 %), le système urinaire (7 %) et l'estomac (6 %) [1]. Les adénocarcinomes ou carcinomes indifférenciés se présentant sous la forme de métastases hépatiques et/ou d'une adénopathie sus-claviculaire sont le plus souvent d'origine gastro-intestinale. Les carcinomes épidermoïdes se manifestant par des adénopathies sus-claviculaires ou cervicales basses doivent faire évoquer une origine bronchique, tandis que des adénopathies cervicales hautes sont plus en faveur d'un primitif ORL.

## Bilan clinique et radiologique

Pour rechercher le primitif, nous disposons outre la présentation clinique d'examen biologiques usuels (marqueurs tumoraux sanguins avec PSA, alphafœtoprotéine et HCG, ou dans liquides pleuraux/ascite), d'examen endoscopiques (bronchique, digestif, ORL) ainsi que d'examen d'imagerie comme le scanner corps entier et le TEP-TDM (tomographie par émission de positons avec <sup>18</sup>fluorodeoxyglucose) [2]. Plusieurs études, mais avec de faibles effectifs, ont montré que le TEP-TDM permettait d'identifier plus fréquemment le cancer primitif (24-40 %) que le scanner ou l'IRM (20-27 %) [3,4]. Cependant, le

TEP-TDM peut parfois être pris en défaut et ne permet pas de se passer des examens endoscopiques pour les adénopathies cervicales par exemple. Une étude récente (Many et al., *The Laryngoscope*) retrouve une valeur prédictive positive de 89 % du TEP-TDM réalisé à la recherche d'un primitif ORL mais avec dans cette étude 3 faux-négatifs sur 52 patients. Les trois faux-négatifs du TEP-TDM étaient des cancers de base de langue. L'évaluation initiale repose donc sur : un interrogatoire complet avec les antécédents familiaux de cancer, les antécédents personnels de tumeur bénigne, la chronologie et cinétique des symptômes, les premiers signes fonctionnels locaux, un examen clinique sénologique, les touchers rectal et pelvien, une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne. Ce bilan peut être associé à un TEP-TDM en cas d'adénopathies cervicales ou de carcinome épidermoïde pour rechercher un primitif ORL ou en cas de métastase unique dans le but d'ajuster le traitement. Compte tenu d'une espérance de vie faible, de l'ordre d'un an, il est important de ne pas retarder le traitement en multipliant les examens complémentaires qui n'auront pas d'impact sur la prise en charge thérapeutique.

## Analyse anatomopathologique

Dans environ 70 % des cas, l'analyse histologique basée sur la morphologie cellulaire suffit à elle seule pour suspecter une origine particulière. En pratique, le site primitif reste inconnu dans plus de 25 % des cas. Cependant, le choix thérapeutique et les quelques cas de meilleur pronostic justifient une précision histopathologique qu'apporte souvent l'étude immunohistochimique [5,6]. L'immunohistochimie doit pouvoir apporter une orientation diagnostique dans environ 90 % des tumeurs malignes indifférenciées. La première étape de l'algorithme décisionnel est basée sur une batterie restreinte à trois anticorps dirigés respectivement contre des antigènes épithéliaux (cytokératine à large spectre), lymphoïde (CD45), et mélanique (protéine S100). La vimentine n'est pas discriminante, car peu spécifique.

Il ne faut pas méconnaître les réactivités croisées de certains anticorps liées à des épitopes communs à des sites antigéniques de cellules différentes ; par exemple, des antigènes épithéliaux (cytokératine [CK], antigène de membrane épithéliale [EMA]) peuvent être exprimés par des sarcomes, des mélanomes ou même des lymphomes [7]. D'autre part, certains antigènes caractéristiques d'une tumeur primitive peuvent s'épuiser dans les métastases [7].

Parmi les métastases d'une tumeur d'origine épithéliale, l'étude immunohistochimique permettra de distinguer trois sous-types histopathologiques : un adénocarcinome (60 % des cas), un carcinome épidermoïde (5-10 %) et un carcinome peu différencié (20-25 %) (fig. 1). Cependant, dans environ 5 % des cas, le diagnostic restera celui de tumeur maligne indifférenciée sans aucune référence à une origine tumorale malgré toutes les investigations.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/6189923>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/6189923>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)