

ACUP

Cancers d'origine inconnue

Ce que les Radiologues doivent Savoir

Pr Frank Boudghène

Hopital Tenon - Université Paris 6

ACUP

Environ 3% de tous les cancers (>11.000)

➤ *5^{ème} rang de tous les cancers (8% des décès K)*

- incidence diminue depuis 15 ans

- progrès diagnostiques

>>>> TDM, IRM, PET, Immunohistochimie

➤ *Meilleure prise en charge thérapeutique*

>> approche intégrée oncologues + radiologues + anapath

(20% évolution favorable : survie 16% à 1 an et 8% à 5 ans)

Cancers métastatiques

- 10% K d'emblée métastasés
- confirmation histologique
- pas de primitif identifié après démarche standard (1/2)

Pas de consensus sur le bilan diagnostique suffisant !

- varie selon pays et établissements
- problème de standardisation des explorations

Tous types de cancers Epithélieux : Carcinomes (80%)

- grande hétérogénéité des tumeurs

Les cancers non Epithélieux (20%)

Sarcomes, Lymphomes, Mélanomes +++

- diagnostic immuno histochimique
- traitements spécifiques

ORIGINE des PRIMITIFS

Etudes post mortem

- poumon 27%
- pancréas 24%
- foie/voies biliaires 8%
- rein/surrénales 8%
- colon/rectum 7%
- génital 7%
- estomac 6%

APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Aspects cliniques

- masse palpable
- douleur, dyspnée

Découverte radiologique (incidentalomes ...)

- nodules multiples sur Radio Thorax
- lésion lytique sur clichés osseux
- masses hépatiques sur échographie du foie

OBJECTIFS IMAGERIE

Identifier les tumeurs pouvant donner une meilleure réponse et une survie prolongée (algorithmes variés)

- bilan initial avec ciblage de la biopsie
- anapath : bilan complémentaire + choix du traitement
- traitement spécifique ou ciblé

BILAN INITIAL

Confirmer la nature métastatique des lésions

Préciser la lignée cellulaire (tumeur d'origine?)

Guider les tests sélectifs pour identifier les patients
avec les meilleurs pronostics

BILAN INITIAL

Examen clinique (cou, sein, pelvis/rectum)

Bilan sanguin et urinaire + Hemocult

TDM TAP

Histologie biopsie tumorale

Tumeurs spécifiques identifiables sur HE + Immunohisto

BILAN ULTERIEUR

Identifier tumeurs traitables : limitées ou bonne réponse

Sélectionner les tests sur la base du bilan initial

Eviter imageries ou tests invasifs exhaustifs (faux+ si non ciblés)

Biomarqueurs spécifiques pour sélectionner les patients éligibles
à une chimiothérapie adaptée (Pas en routine)

BILAN ORIENTE

Mammographie – IRM mammo

Echographie testiculaire

TDM TAP et PET CT

Biomarqueurs : AFP – b HCG – PSA – CA 125 – CA 15-3

Endoscopie

MAMMOGRAPHIE

Controversée

- faible taux de détection (0.5% cancers du sein)
- recommandée si adénopathies axillaires (meilleur pronostic sans masse palpable) + échographie : trt chirurgical

Si echo-mammo negative (histo+)

- IRM mammo (91% sblté), tumeurs multifocales (neoadjvt)
- biopsie sous IRM (42% spfté)

MODALITES D'IMAGERIE

TDM TAP injecté (TA artériel + AP portal)

- identifier tumeur primitive (50% tous cancers)
- évaluer l'extension tumorale (pelvis)
- choisir la cible pour biopsie

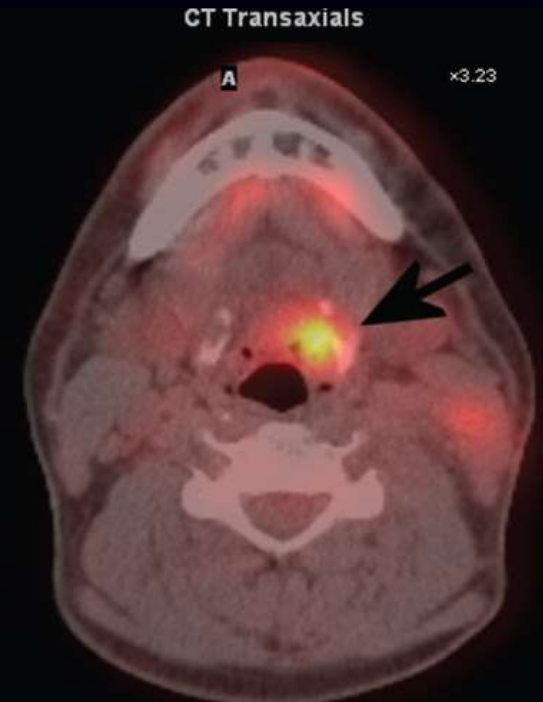
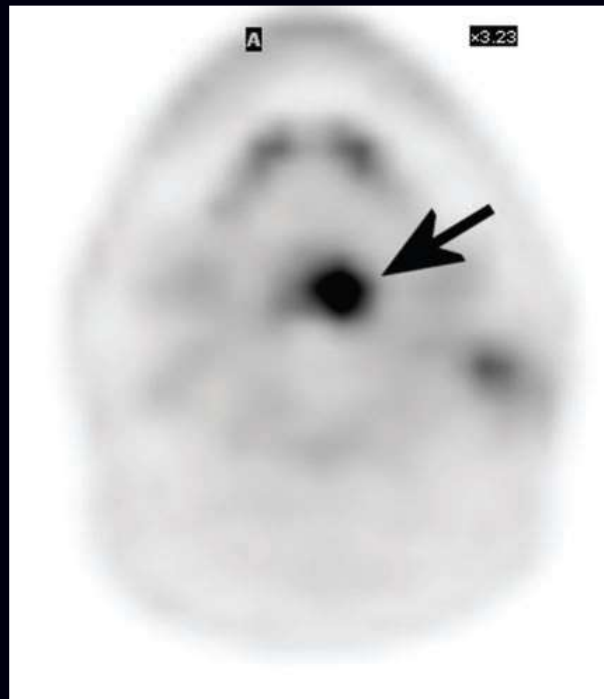
MODALITES D'IMAGERIE

TEP Scanner

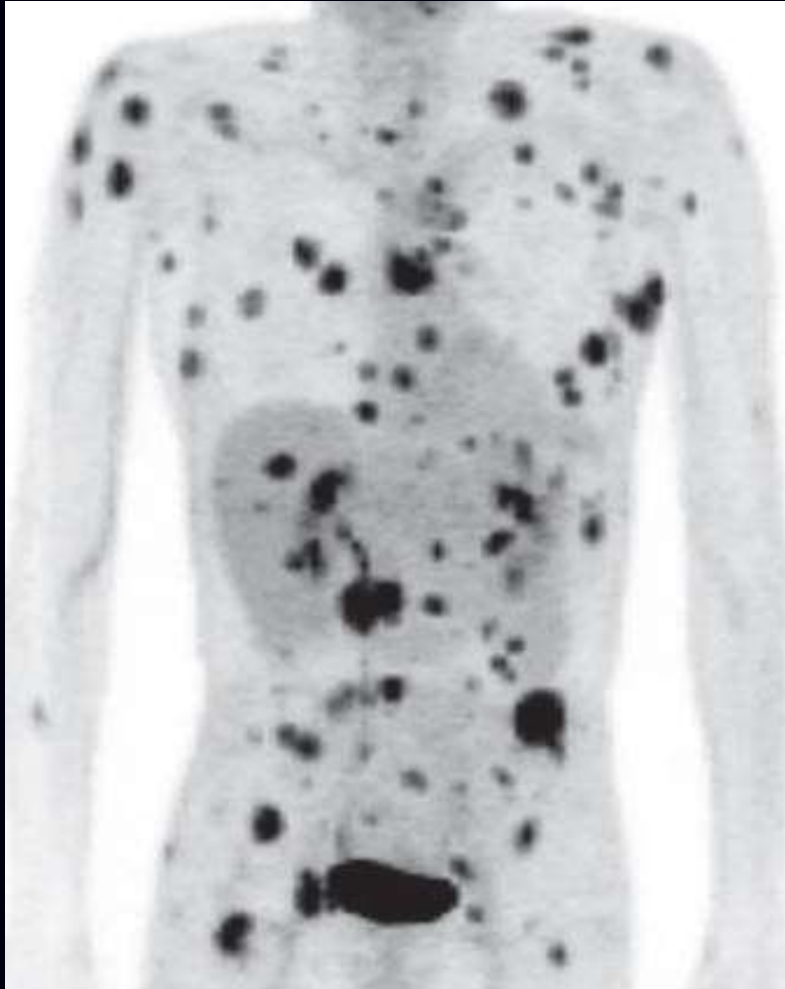
- détecte un peu plus de lésions que TDM TAP (+10%)
- non recommandé pour évaluation initiale (fixations physio)
- recommandé si épidermoïde avec adénopathies cervicales
- guide biopsie et champ d'irradiation
- extension peut changer la prise en charge

Homme 44 ans avec ganglions cervicaux gauches : epidermoide /biopsies (endo-)

PET CT: vallecule + (biopsie)



Homme 61 ans avec nodules cutanés : adénocarcinome / biopsies cutanées (TTF1 -)



Nodule pulmonaire dominant



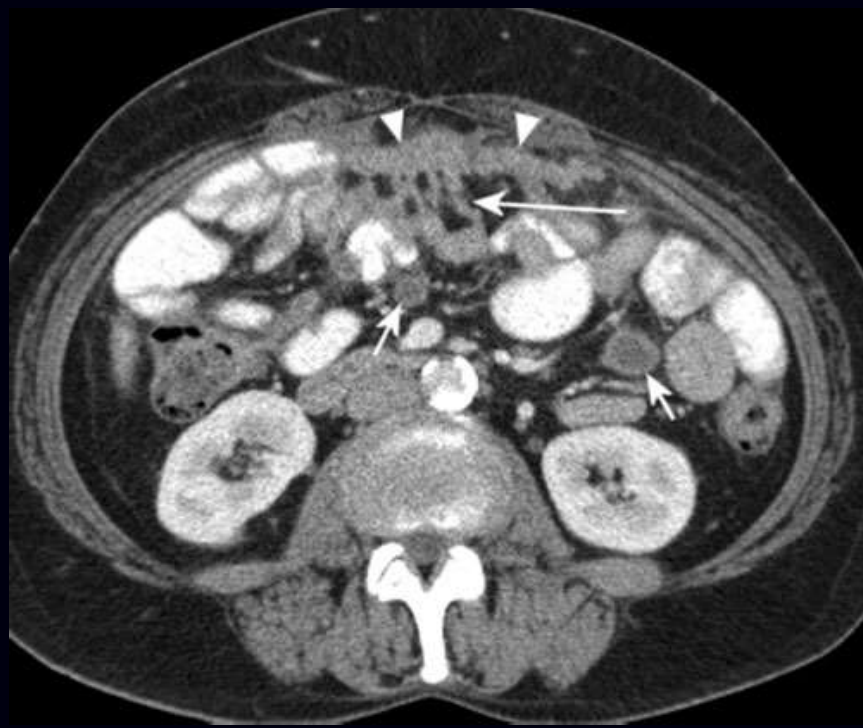
CK7+/CK20- et TTF1 +

ROLE des RADIOLOGUES

Choix du site à biopsier

- plus superficiel - moins invasif
- masses solides, rehaussées
- à l'aiguille (IHC) > cytologie : architecture (lymphome)
- hématoxyline - eosine
- parfois oriente vers endoscopie

Femme 53 ans avec gateau epiploique et kystes :
granulomes /biopsies (**tuberculose**)



Femme 63 ans avec ascite : carcinome
sereux /biopsies (**ovaire**)



ROLE des RADIOLOGUES

Equipe multidisciplinaire (oncologues, ana-path)

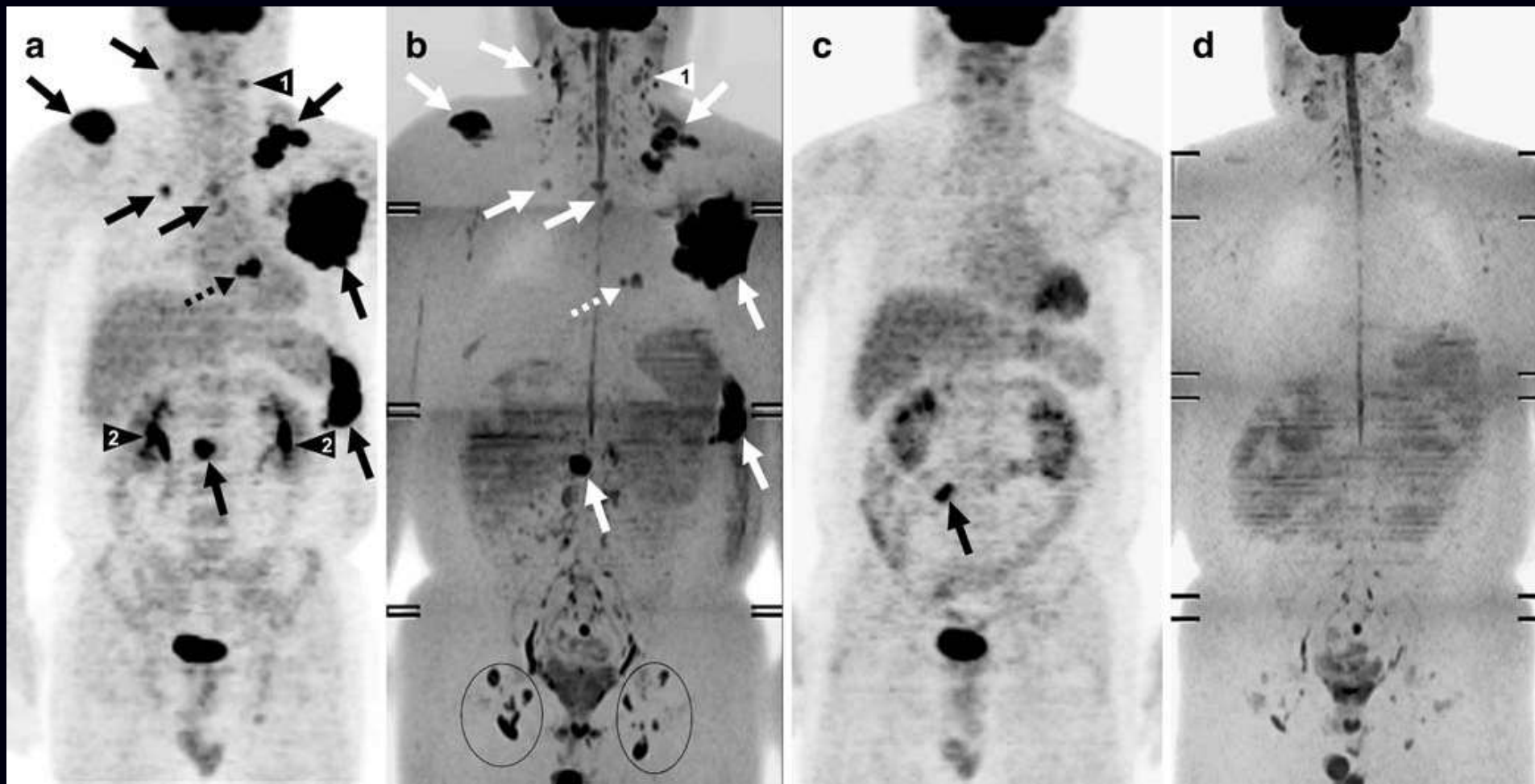
- optimisation prise en charge (extension, biopsie accessible)
- concordance/discordance histologie
- lésion primitive identifiée dans 30% cas
- majorité de patients avec métastases diffuses
- mais 20% patients traitables ++

ROLE des RADIOLOGUES

Optimise le bilan d'imagerie

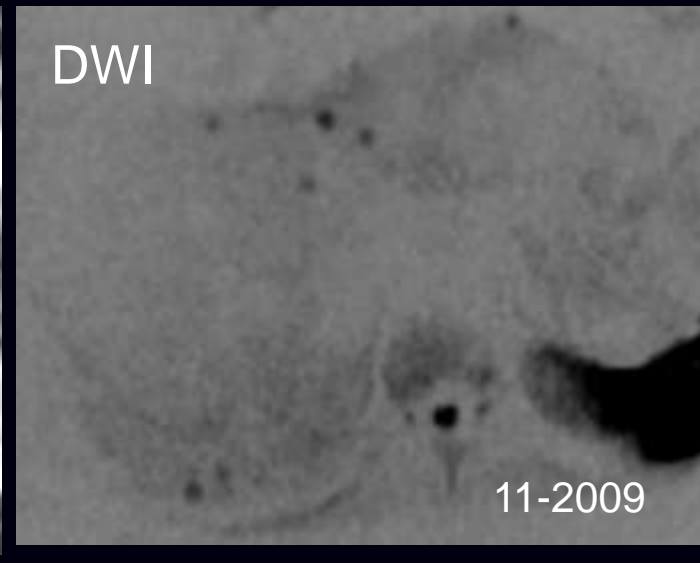
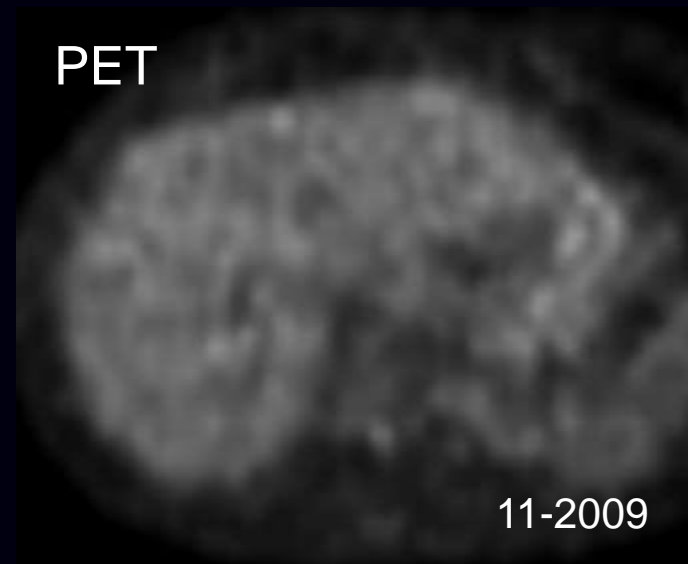
- évite examens coûteux, inutile
- définit les protocoles d'examen
(injection, opacification, temps artériel, temps veineux...)
- indique IRM complémentaire (diffusion)
- parfois oriente vers endoscopie

DIFFUSION CORPS ENTIER



Taux de Detection des Lesions Focales du Foie

Parameter	All Lesions (<i>n</i> = 211)	Malignant Lesions (<i>n</i> = 136)	Benign Lesions (<i>n</i> = 75)
DW imaging	87.7 (185/211)	86.4 (117.5/136)	90.0 (67.5/75)
T2-weighted imaging	70.1 (148/211)	62.9 (85.5/136)	83.3 (62.5/75)
<i>P</i> value	<.001	<.001	<.03



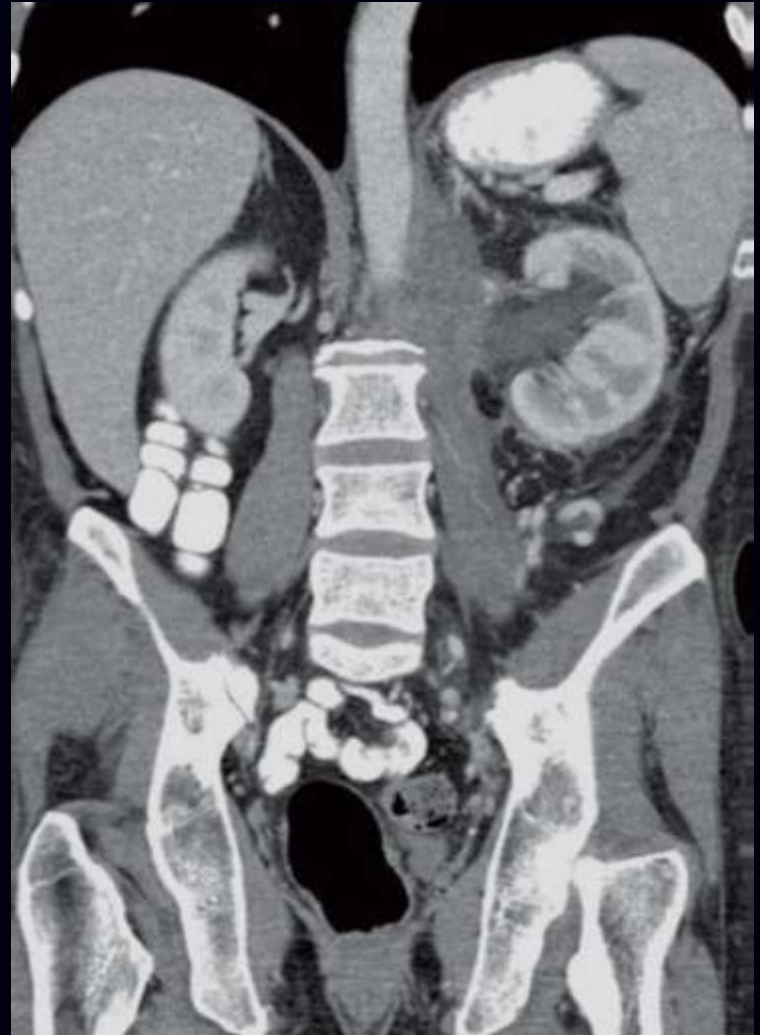
PATIENTS ELIGIBLES

Identifier lésions traitables ou pouvant l'être

>>> guide le bilan complémentaire

- Gg axillaires (adenok) : sein = mammo / IRM + immuno histo
- Carcinose péritonéale : digestif, ovaire, sein = biopsie péritoine
- Masse mediastin ou retropéritoine : testicule = b HCG, a Feto

Homme 38 ans carcinome retroperitoine median : bHCG et aFoeto elevés/ Echo testicule normale



Après 3 cycles Platine

Les BIOMARQUEURS

Panel de marqueurs lors évaluation initiale

- b HCG + AFP chez l'homme avec masses medianes
- CA 125 chez la femme avec atteinte peritoneale
- CA 15-3 chez la femme avec ganglion axillaire
- PSA chez homme avec lesions osseuses

Homme 72 ans avec douleurs abdominales : carcinose (nodules + ascite) / biopsies = muqueuse colique (colo-)

CK7-/CK20+ et CDX2 +



apres 3 mois de FOLFIRI

Les BIOMARQUEURS

Marqueurs pas toujours spécifiques

- ACE : tumeurs épithéliales
- CA 19-9 et CA 125 : K gynéco ou pancréato biliaires
- aident au monitoring de la réponse

L' IMMUNO HISTOCHIMIE

Aspects cliniques et radiologiques : road map

Approche systématique par marqueurs : à chaque étape

- 1^{ere} étape : type cellulaire (lymphome, sarcome, melanome)
- 2^{eme} étape : sous type (epidermoide, adenok, neuro endoc)
- 3^{eme} étape : siège adenok (sein, ovaire, poomon,colon)

Le PROFIL MOLECULAIRE

Plateformes variées (divers kits)

- prédire le site d'origine
- pour 61% dans ACUP un kit de 10 genes suffit
- identifier mutations (EGFR, k ras, ERB2) pour thérapies ciblées
- mais problèmes quand tumeurs peu différenciées

	Diagnosis
Step one	
AE1 or AE3 pan-cytokeratin	Carcinoma
Common leucocyte antigen	Lymphoma
S100; HMB-45	Melanoma
S100; vimentin	Sarcoma
Step two	
CK7 or CK20; PSA	Adenocarcinoma
PLAP; OCT4; AFP; human chorionic gonadotropin	Germ-cell tumour
Hepatocyte paraffin 1; canalicular pCEA, CD10, or CD13	Hepatocellular carcinoma
RCC; CD10	Renal cell carcinoma
TTF1; thyroglobulin	Thyroid carcinoma
Chromogranin; synaptophysin; PGP9.5; CD56	Neuroendocrine carcinoma
CK5 or CK6; p63	Squamous cell carcinoma
Step three	
PSA; PAP	Prostate
TTF1	Lung
GCDFP-15; mammaglobulin; ER	Breast
CDX2; CK20	Colon
CDX2 (intestinal epithelium); CK20; CK7	Pancreas or biliary
ER; CA-125; mesothelin; WT1	Ovary

Step one detects broad type of cancer. Step two detects subtype. Step three detects origin of adenocarcinoma. Positive results with any of these stains indicates a tumour is present, but without absolute certainty. PSA=prostate-specific antigen. PLAP=placental alkaline phosphatase. OCT4=octamer-binding transcription factor 4. AFP=α-fetoprotein. pCEA=polyclonal carcinoembryonic antigen. RCC=renal-cell carcinoma antigen. ER=oestrogen receptor. PAP=prostatic acid phosphatase.

Table 2: Immunohistochemical approaches for diagnosis of different types of cancer of unknown primary site

TRAITEMENT des ACUP

Même approche que tumeurs primitives si ciblé

- réponses et survies identiques

Si primitif indéfini

- chimio empirique avec platine et taxane peu efficace

Role imagerie pour réponse précoce (imagerie fonctionnelle)

ACUP de pronostic favorable

Femme ayant un adénocarcinome papillaire de la cavité péritonéale

Femme ayant un adénocarcinome des ganglions axillaires péritonéale

Carcinome peu différencié de la ligne médiane

Carcinome neuro endocrine peu différencié

Epidermoïde avec atteinte des ganglions cervicaux

Adénocarcinome avec profil de cancer du colon (CK20+, CK7–, CDX2+)

Homme avec métastases osseuses diffuses et PSA élevé

Adénopathie inguinale isolée (epidermoïde)

Patients avec une petite tumeur résecable

CONCLUSION

Franche amélioration survie grâce thérapies ciblées

- même si tumeurs évoluées
- plus grande nécessité d'identifier les primitifs

Coopération avec oncologues et anapath (approche intégrée)

Role clef des radiologues (biopsies)

ACUP

Clinical guidelines

www.nice.org.uk/CG104