



CAPI ou CUP

S.Belhadef, H.Mahfouf

COM 5

16 Novembre 2021

Plan

- Définition
- Epidémiologie
- Caractéristiques des CAPI
- Biologie
- Pathologie et signature moléculaire
- Démarche diagnostique
- Thérapie
- Tableaux cliniques
- Cas cliniques

QCM

- Devant un ADK d'une ADP axillaire vous réaliser?
 1. TDM cervico thoracoabdominale
 2. Mammographie bilatérale
 3. IRM mammaire
 4. IHC
 5. PSA

QCM

- Devant un ADK d'une ADP axillaire vous réaliser?
 1. TDM cervico thoracoabdominale
 2. Mammographie bilatérale si dg clinique non évident
 3. IRM mammaire
 4. IHC
 5. PSA : si homme > 40 ans

- Carcinome d'un liquide d'ascite ou carcinose
 1. TDM TAP
 2. Cytologie urinaire et cystoscopie systématique
 3. CA 125
 4. IHC
 5. Mammo ou IRM mammaire
 6. PSA

- Carcinome d'un liquide d'ascite ou carcinose
 1. TDM TAP
 2. Cytologie urinaire et cystoscopie systématique :
cystoscopie si suspicion sur cytologie
 3. CA 125
 4. IHC
 5. Mammo ou IRM mammaire
 6. PSA : homme > 40 ans

- ADK ou carcinome non spécifié du foie
 1. TDM TAP
 2. AFP
 3. Endoscopie
 4. IHC
 5. Mammo ou IRM mammaire

- ADK ou carcinome non spécifié du foie
 1. TDM TAP
 2. AFP
 3. Endoscopie
 4. IHC
 5. Mammo ou IRM mammaire

- Quel paramètre est nécessaire pour classer la patiente selon le pronostic de la maladie
1. PS
 2. LDH
 3. GB
 4. Métastases viscérales

- Quel paramètres sont nécessaire pour Classer la patiente selon le pronostic de la maladie

1. PS
2. LDH
3. GB
4. Métastases viscérales

Définition

- Métastase prouvée par histologie ou cytologie d'une tumeur primitive impossible à localiser après une démarche diagnostique standard.

Fréquence

- CAPI: 4 à 5 % de tous les cancers invasifs
- Tumeurs hétérogène: la conception et l'interprétation des études cliniques sont difficiles.
- Les symptômes: liés aux métastases.
- Le bilan initial: incluant l'examen physique, les explorations biologiques et les procédures d'imagerie, échoue souvent à identifier le site primitif.

Epidémiologie

Amélioration des méthodes de détection de la tumeur primitive

- Diminution de l'incidence des CAPI

Les types histologiques et le site des métastases initiales

- facteurs prédictives de la survie

Découverte du site primitif en post mortem (50%)

Incidence

- 4-5% de tous les cancers humains
- Dans notre service 0,3%
- Incidence mondiale en diminution
- En Europe, l'incidence est passée de 14 pour 100 000 personne en 2000 à 7,0 en 2012
- Aux États-Unis, l'incidence a diminué de 3,6% par an depuis 1980.

(EJC 101: 77-86, 2018)

(Cancer Causes Control 25: 747-757,2014)

Caractéristiques

- **Maladie hétérogène**
- **Régression / phase de dormance du site primitif**

Pourquoi ça n'évolue pas ?

Signature génomique commune aux CAPI ?

- **Métastases viscérales précoces et diffuses**
- **Agressivité et résistance**

Biologie

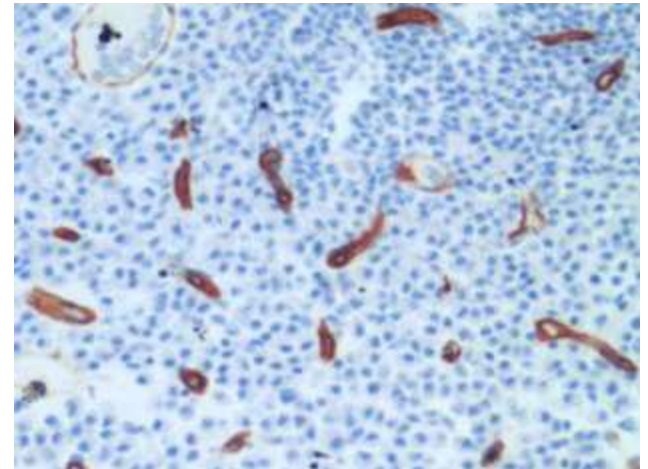
- L'angiogenèse est active dans les CAPI .

Rashid et al, ASCO 2005:

IHC VEGF expression in 49% of 76 CUP.

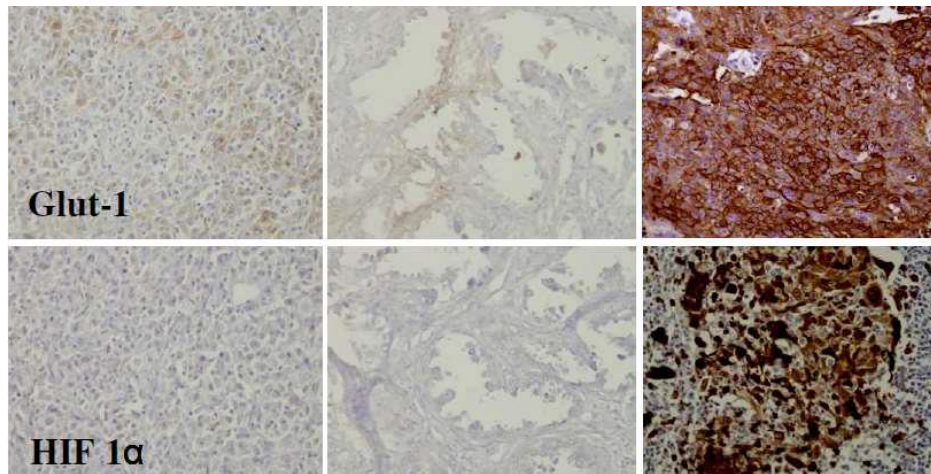
Karavasilis et al, BMC Cancer 2005:

N=81.IHC VEGF expression in 100%.



Hypoxie

- Les protéines spécifiques de l'hypoxie = facteur de mauvais pronostic
- Présent dans 25 % dans une étude



- Pas de signature génomique propre aux CAPI
- **Les voies activées dans les CAPI:**
- Angiogénèse et hypoxie
- Activité Stromale glutaminolytic
- Déficit de l'apoptose
- Axe b-Catenin/Wnt
- Axe MET

La démarche diagnostique

- La démarche diagnostique initiale d'un CAPI présumé ne doit pas être exhaustif.
- rechercher en priorité les tumeurs pour lesquels un **traitement spécifique** pourrait avoir un impact positif:
 - sein,
 - thyroïde,
 - ovaire;
 - prostate.
- Une origine pulmonaire ou digestive (colique) doit être éliminée (thérapie ciblée et immunothérapie).

Pathologie

- **Rôle capital**
- L'analyse histologique couplée à l'IHC est une étape déterminante et indispensable qui permet de rattacher, au terme d'un algorithme décisionnel morpho-immunohistochimique la maladie métastatique à un site primitif potentiel.

Oien KA..Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol*2009;**36**:8–37

Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, *et al* . Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol*1995;**13**:2094–103.

Analyses

- **Une biopsie de qualité +/- exérèse de la lésion métastatique**

1- Morphologie :

- Architecture de la Tm, type de cellules, présence ou non de signes spécifiques : vacuole de mucine (BA+) , cellules dyskeratosiques et /ou ponts d'union (C.epidermoide) striations rhabdoïdes (origine musculaire striée)...etc
- Au terme de L'analyse histologique on peut identifier :
 - Adénocarcinome bien et moyennement différencié 60%**
 - Carcinome epidermoide 10-15%**
 - Carcinomes a différenciation neuroendocrine 3%**
 - les carcinomes peu différenciés 35%**

2- Etude IHC: (figures 1-2)

1^{er} panel :

déterminer la différenciation de la Tm et la classer dans un de ces trois groupes initiaux:

- **Tumeurs épithéliales : Ac anti AE1/AE3**
- **Tumeurs lymphoïdes : Ac anti CD45**
- **Tumeurs mélaniques : Ac anti PS100**

2eme panel : **le couple CK7/ CK20**

- Permet d'orienter grossièrement vers le site primitif selon un algorithme précis.

3é panel :

- Anticorps ciblés/organe pour affiner le diagnostic

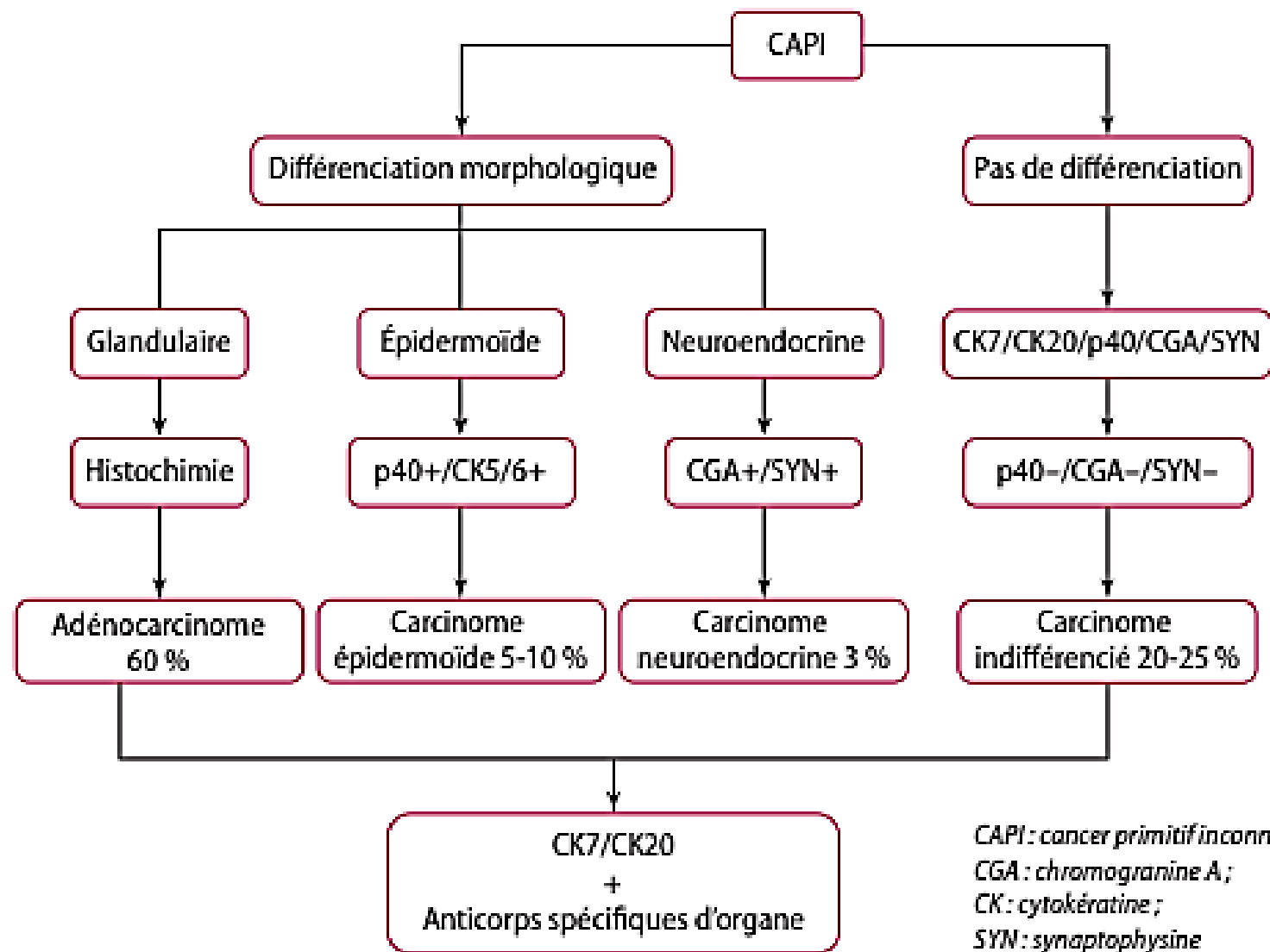


Figure 2. Algorithme décisionnel fondé sur l'analyse histologique et immunohistochimique des CAPI.

IHC

- Quels éléments rechercher en IHC en priorité?

Cytokératines

- CK7
- CK20

But: limiter le diagnostic différentiel à quelques sites

- L'IHC permet une orientation diagnostique de 90% des tumeurs indifférenciées, Cependant, dans 5% des cas elle reste peu informative et le diagnostic restera celui de tumeur maligne indifférenciée.
- Quel est le but ultime de la recherche IHC ?

IHC

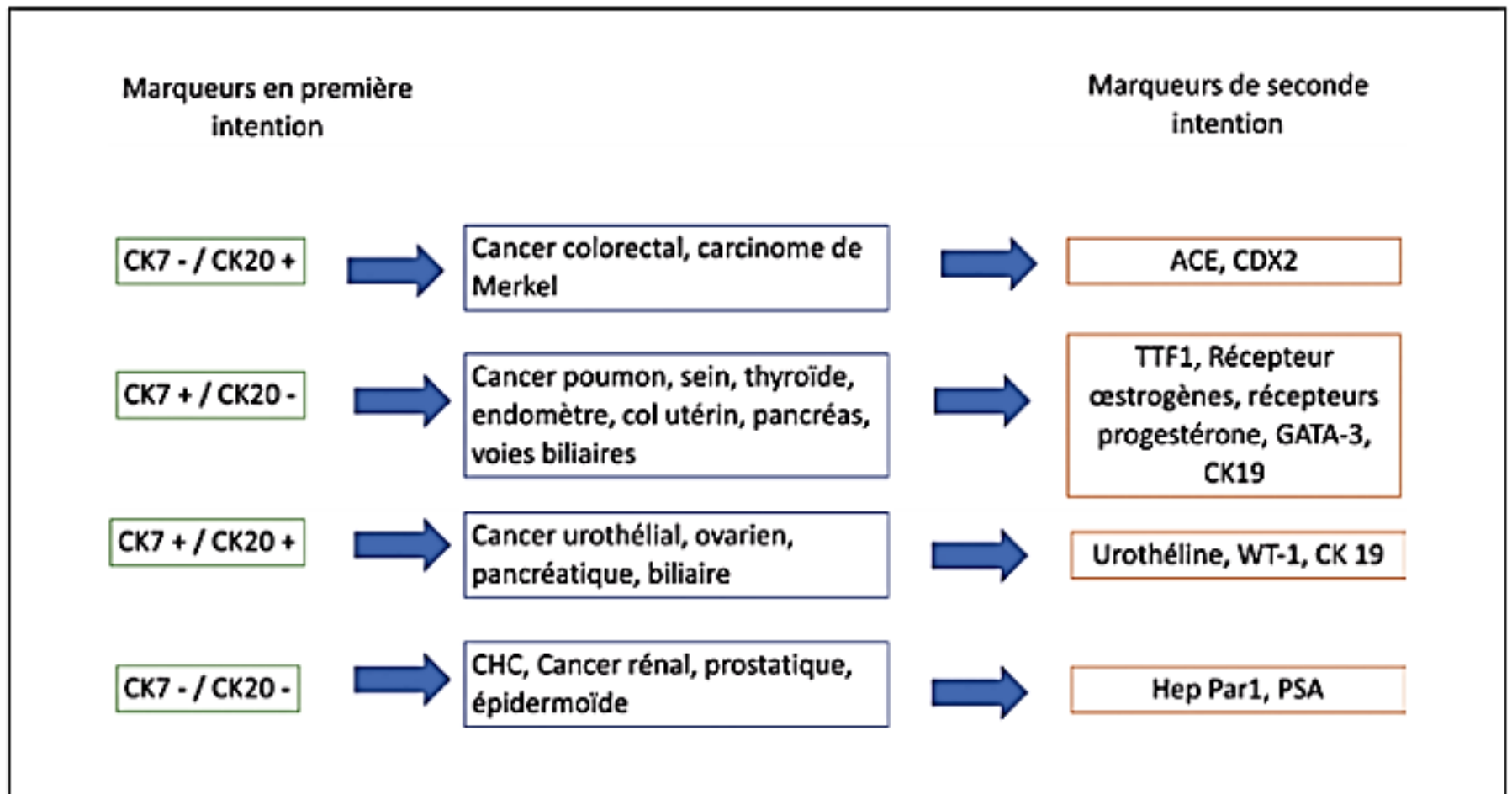


Figure 1 : Algorithme proposé pour l'analyse en IHC en cas de métastases de primitif indéterminé.

Figure 1. Basic immunohistochemical work-up of cancers of unknown primary. Reproduced with permission: [5]. CK, cyokeratin; CEA, carcinoembryonic antigen; TTF1, thyroid transcription factor 1; ER, oestrogen receptor; PgR, progesterone receptor; GCDFFP-15, gross cystic disease fluid protein-15; WT-1, Wilms tumour gene 1; PSA, prostate specific antigen.

1- Exclure les :

- Mélanomes,
- Les sarcomes,
- Les lymphomes
- Tumeurs des cellules germinales

2- recherche supplémentaire orientée:

(clinique, radiologie et histologie)

(ACE, PSA, CDX-2, TTF-1, ER, PR, AFP, β -HG, PLAP, HMB45)



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2020 Occult Primary

[NCCN Guidelines Index](#)

[Table of Contents](#)

[Discussion](#)

POTENTIAL IMMUNOHISTOCHEMISTRY MARKERS FOR UNKNOWN PRIMARY CANCERS

Undifferentiated Panel: For Determining Most Likely Cell Lineage³

Markers*	Most Likely Cell Lineage
Pan-keratin (AE1/AE3 & CAM5.2)	Carcinoma
CK5/6, p63/p40	Squamous cell carcinoma
S100, SOX10	Melanoma
LCA± CD20± CD3±	Lymphoma
OCT3/4± SALL4±	Germ cell tumor
WT1, calretinin, mesothelin, D2-40	Mesothelial tumor

*These markers are not uniformly specific or sensitive and can be present on other tumors.

Limites de IHC

- **Exigüité des prélèvements**

(épuisement rapide du matériel ce qui entrave la réalisation de tous les Ac nécessaires)

- Réactivité croisée de certains anticorps qui sont liés à des épitopes communs à des sites antigéniques de cellules différentes,

Exemple:

la CK et l'EMA : sarcomes- mélanome voire certains lymphomes ; Raison pour laquelle la demande des panels d'IHC doit être méthodique et par palier.

- Certains antigènes caractéristiques d'une tumeur peuvent s'épuiser dans les métastases.
- Lorsque le carcinome est indifférencié ou n'exprime aucun marquage spécifique d'une origine, une **approche moléculaire s'impose.**

Question

- La recherche moléculaire améliore t'elle la détection de la tumeur primitive ?

Réponse

- OUI (Dans plus de 90%)
- Identification des mécanismes moléculaires

VOLUME 31 · NUMBER 2 · JANUARY 10 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Molecular Gene Expression Profiling
Origin and Direct Site-Specific Therapy
Carcinoma of Unknown Primary Site
the Sarah Cannon Research Institute

John D. Hainsworth, Mark S. Rubin, David R. Spigel, Ralph V. Bocan, and F. Anthony Greco

Gene expression profiling

Assays

Assay	Platform	Tissue	No. of Tumor types	Number of genes	Accuracy in known tumors (%)
Veridex	RT-PCR mRNA	FFPE	6 and "other"	10	76
Pathwork Diagnostics Tissue of Origin test	cDNA microarray	Frozen/ FFPE	15	1500	89
Rosetta Genomics MiReview met	RT-PCR miRNA	FFPE	22	48 miRNAs	86
bioTheranostics CancerType ID	RT-PCR mRNA	FFPE	39 (including subtypes)	92	86

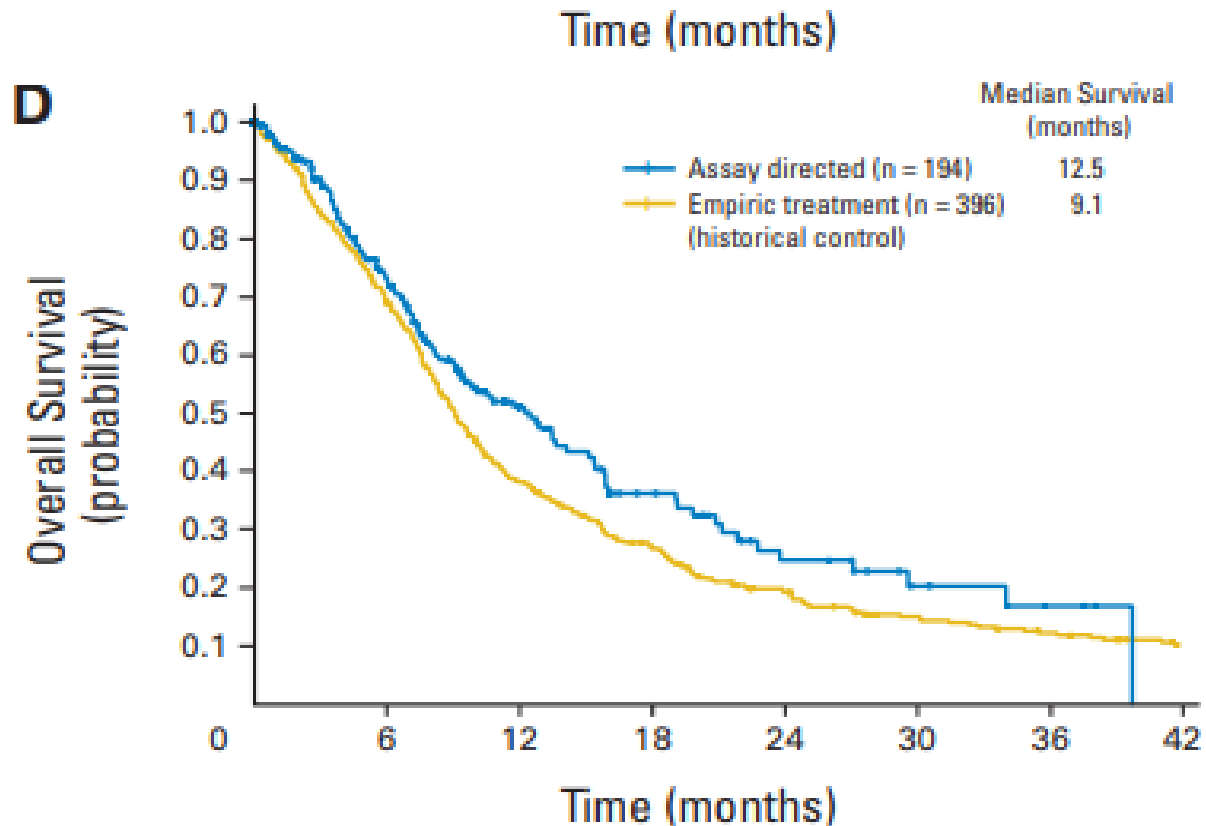
Biopsie liquide

- La biopsie liquide : amélioration substantielle de la gestion des patients atteints de CAPI.

Question

- Ya t'il un impact sur la survie de ce diagnostic moléculaire ?

GEP : genetic expression profiling



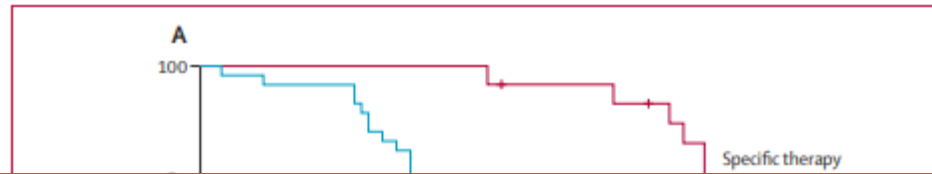
La durée de survie médiane de 12,5 mois pour les patients ayant reçu un traitement spécifique selon le profil moléculaire comparé à un traitement empirique.



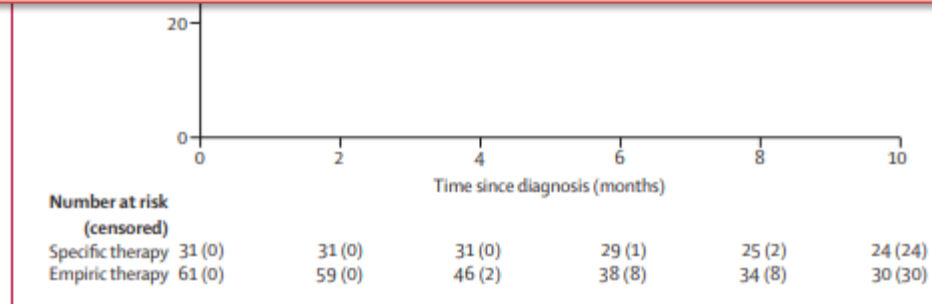
Articles

Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis

Sebastian Moran MSc^a, Anna Martínez-Cardús PhD^a, Sergi Sayols MSc^a, Eva Musulén MD^b, Carme Balañá MD^c, Anna Estival-Gonzalez MD^c, Cátia Moutinho PhD^a, Holger Heyn PhD^a, Angel Diaz-Lagares PhD^a, Manuel Castro de Moura MSc^a, Giulia M Stella MD^d, Prof Paolo M Comoglio MD^e, Maria Ruiz-Miró PhD^f, Xavier Matias-Guiu MD^g, Roberto Pazo-Cid MD^h, Antonio Antón MD^h, Rafael Lopez-Lopez MDⁱ, Gemma Soler MD^j ... Prof Manel Esteller MD^{a, f, g, h, i, j}



Le profilage épi génétique pourrait être une approche utile pour démasquer le site de la tumeur primitive



A PHASE 3 TRIAL OF EMPIRIC CHEMOTHERAPY WITH CISPLATIN AND GEMCITABINE OR SYSTEMIC TREATMENT TAILORED BY MOLECULAR GENE EXPRESSION ANALYSIS IN PATIENTS WITH CARCINOMAS OF AN UNKNOWN PRIMARY SITE

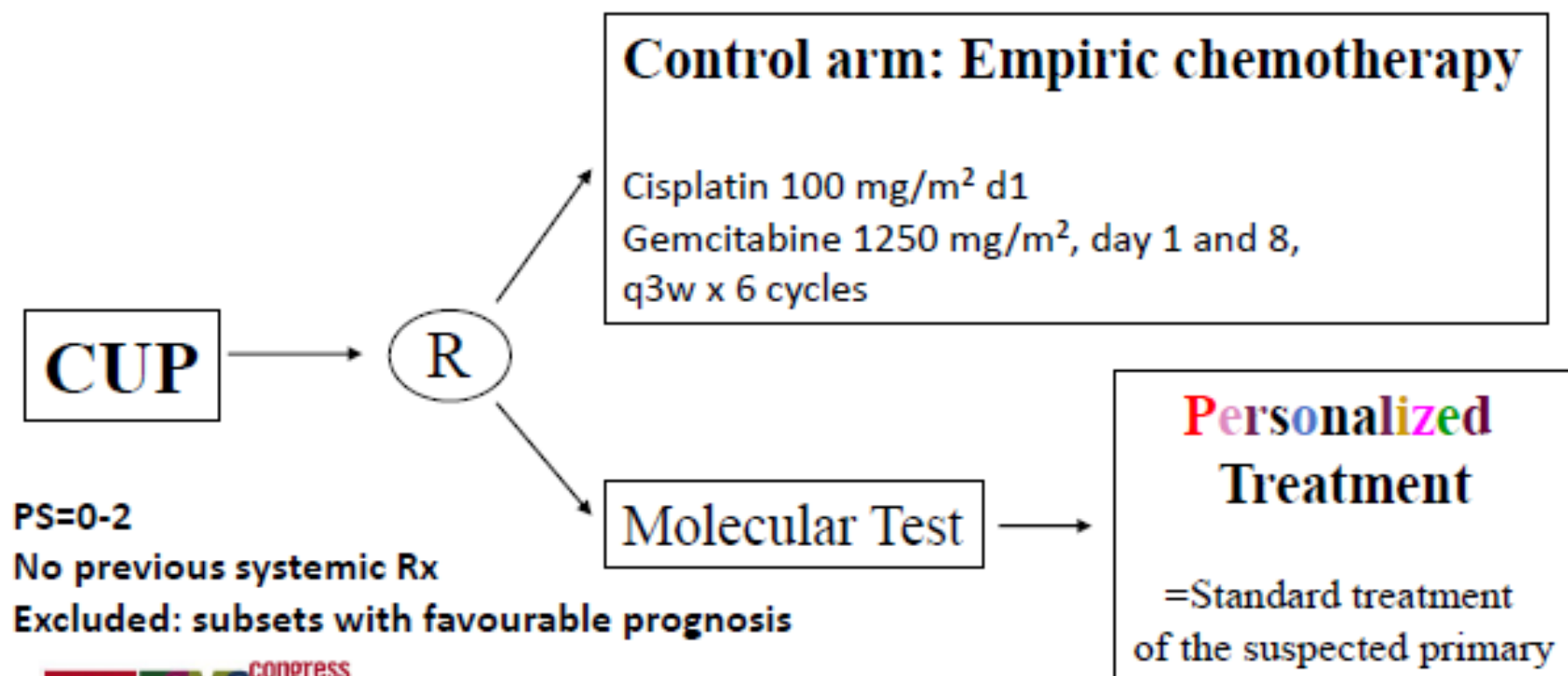
GEFCAPI 04

Karim Fizazi, Aline Maillard, Nicolas Penel, Giulia Baciarello, Djelila Allouache, Gedske Daugaard, Agnes Van de Wouw, Gemma Soler, Elodie Vauleon, Loic Chaigneau, Rob Jansen, Fernando Losa Gaspa, Rafael Morales-Barrera, Carmen Balana, Diego Tosi, Bruno Chauffert, Catherine A. Schnabel, Geraldine Martineau, Stephane Culine, Isabelle Borget

Gustave Roussy, University of Paris Sud, Villejuif, France

esmo.org

GEFCAPI 04 Phase III design



Résultats GEFCAPI 04

- est le plus grand essai chez les patients atteints de CUP.
- Un traitement personnalisé basé sur un test moléculaire n'a pas amélioré les résultats des patients atteints de CUP.
- PFS \approx 5 mois, OS \approx 10 mois
- Un traitement personnalisé peut être associé à de meilleurs résultats dans certaines localisations (mélanome, rein, colo rectal)

Version 1.2019 NCCN.org

- Collaboration entre oncologues et pathologistes (IHC et GEP) au cas par cas

En pratique

Entamer la démarche diagnostique par:

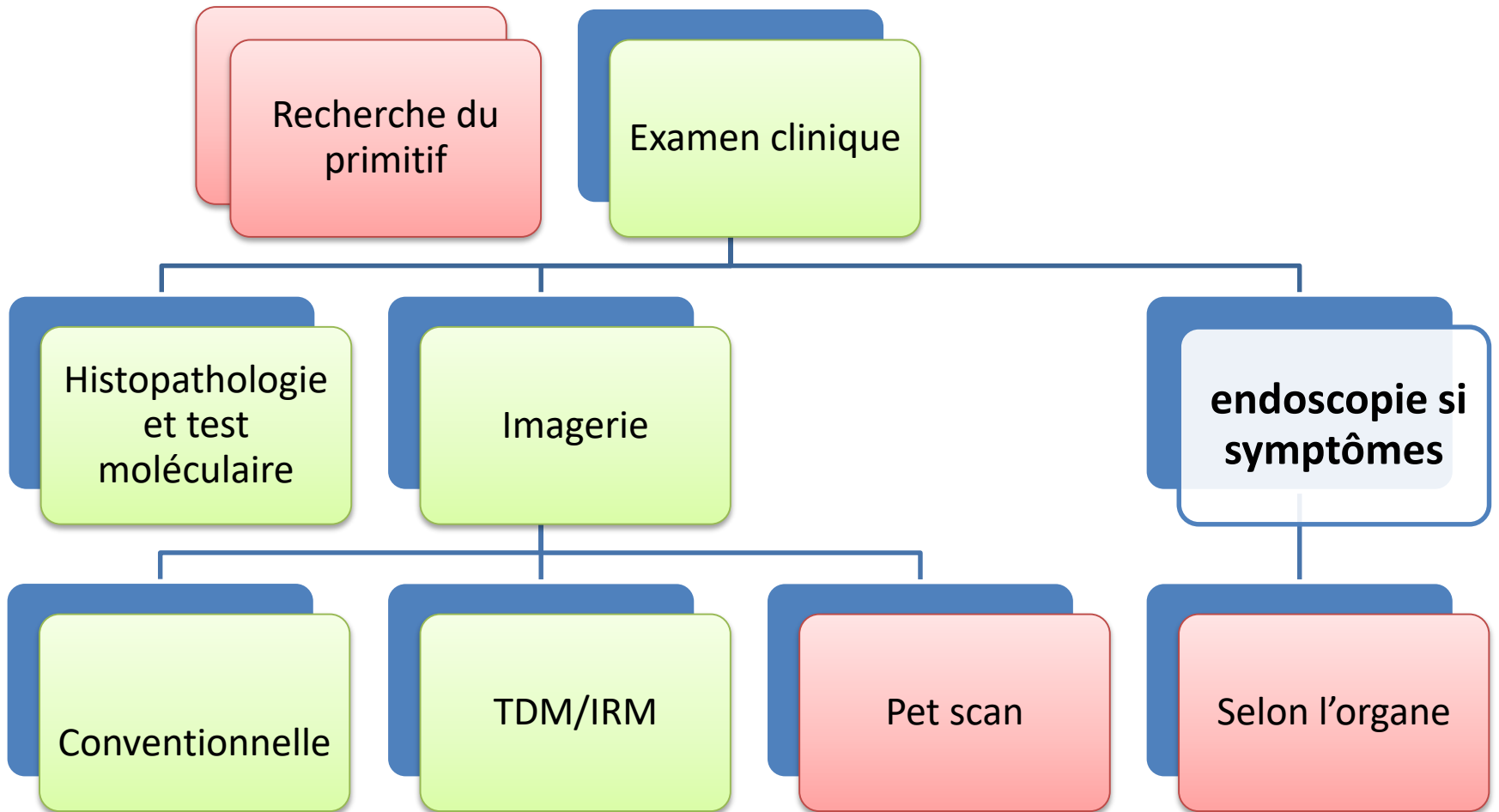
au minimum: une anamnèse et un examen physique complets, FNS, une analyse d'urine, des analyses chimiques et une tomodensitométrie (TDM TAP) ou IRM

Chez la femme, l'évaluation doit inclure un **examen pelvien** et une **mammographie**.

Chez les hommes, l'évaluation doit inclure un **examen de la prostate et (PSA) sérique**

Toutes autres procédures diagnostiques dépendra de l'interprétation de l'échantillon de la biopsie initiale.

Outils



Démarche diagnostique orientée

Méthode	Population cible
Histoire de la maladie et examen physique	Tous
Bilan biologique standard (biochimie)	Tous
TDM TAP	Tous
Mammographie	Femmes
IRM mammaire	Femme et adénocarcinome axillaire
Alpha FP et HCG	Métastase de la ligne médiane
PSA t	Hommes avec ADK osseux
TDM tête et cou (pet scan option)	Carcinome épidermoïde cervical
Octréo-scan et chromogranine A	Symptômes et biologie orientant vers une TNE

Adénocarcinome

- 70% des CAPI
- Sites fréquents: foie , poumons , ganglions lymphatiques et/ou les os.
- Dans une série d'autopsies: les tumeurs malignes les plus fréquemment identifiées étaient **le poumon**, le **pancréas**, l'arbre **hépatobiliaire** et le **rein**, représentant ensemble environ les deux tiers des cas.
- Les adénocarcinomes du sein et de la prostate ont été rarement identifiés dans les séries d'autopsies, bien qu'ils soient les cancers les plus fréquents chez les femmes et les hommes, respectivement .

Adénocarcinome

- TDM TAP: oriente vers un primitif dans 10 à 35 % des cas.
- PSA T en IHC.
- Mammographie et IRM du sein chez les femmes présentant une adénopathie axillaire compatible avec un cancer du sein métastatique.
- RE/RP/mammaglobine en IHC: cancer du sein chez les femmes.
- La tomographie par émission de positons (TEP) est utile dans des contextes cliniques spécifiques [6,7], mais faible VPP [8].

Rades D, Kühnel G, Wildfang I, et al. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol* 2001; 12:1605.

Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 2004; 101:2641.

Møller AK, Loft A, Berthelsen AK, et al. A prospective comparison of 18F-FDG PET/CT and CT as diagnostic tools to identify the primary tumor site in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site. *Oncologist* 2012; 17:1146.

- Une coloscopie : patients présentant des **métastases intra-abdominales (foie, péritoine)** et (histologie/immunohistochimie) typique d'un CCR, même en l'absence de symptômes liés au tractus gastro-intestinal.
- Cependant l'endoscopie **n'est pas systématique** chez les patients **asymptomatiques**.

Immunohistochemical and histochemical stains useful in the differential diagnosis of various carcinomas

Tumor type	Immunohistochemical staining
Carcinoma	Positive: Pankeratin, AE 1/3, CAM 5.2, OSCAR, EMA Negative: CD 45 Variable: CK 7, CK 20, S-100, vimentin
Colorectal carcinoma	Positive: CK 20, CDX-2 Negative: CK 7

Lung carcinoma

Adenocarcinoma	Positive: TTF-1, napsin A, CK 7, mucicarmine, PAS-D Negative: Thyroglobulin
Squamous cell carcinoma	Positive: p 40, p 63, CK 5/6, desmoglein Negative: CK 7 (usually)
Small-cell carcinoma	Positive: TTF-1, high proliferative rate (Ki-67, MIB-1) Variable: Chromogranin, synaptophysin
NUT carcinoma	Positive: NUT carcinoma
Thoracic SMARCA4 undifferentiated tumor	Negative: BRG1

Neuroendocrine carcinoma	Positive: Chromogranin, synaptophysin, epithelial stains
Germ cell tumor	Positive: HCG, AFP, Oct4 transcription factor, placental alkaline phosphatase, epithelial stains
Hepatocellular carcinoma	Positive: Hep par 1, CEA, AFP, glypican 3 Negative: CK 7, CK 20
Renal cell carcinoma	Positive: Pan keratin, CAM 5.2, Pax-8, CK 7, vimentin, RCC, CD 10 Negative: CK 20, CEA
Prostate carcinoma	Positive: PSA, prostatic acid phosphatase Negative: CK 7, 20
Pancreas carcinoma	Positive: CA 19-9, CK 7, CDX-2, CK 17 Variable: CK 20
Breast carcinoma	Positive: ER, PR, Her-2-neu, CK 7, gross cystic fluid protein 15, epithelial stains, GATA 3, mammaglobin Negative: CK 20
Ovarian carcinoma	Positive: CK 7, WT-1, Pax-8, ER Negative: CK 20, CDX-2
Thyroid carcinoma	Positive: Thyroglobulin, TTF-1, CK 7

CAM: cell adhesion molecule; EMA: epithelial membrane antigen; CD: cluster of differentiation; CK: cytokeratin; S-100: S-100 protein; CDX: caudal-type homeobox transcription factor 2; TTF-1: thyroid transcription factor 1; PAS-D: Periodic Acid Schiff with diastase predigestion; NUT: nuclear protein of the testis; HCG: human chorionic gonadotropin; AFP: alpha-fetoprotein; Hep par: hepatocyte paraffin 1 monoclonal antibody; CEA: carcinoembryonic antigen; Pax: paired box gene; RCC: renal cell carcinoma; PSA: prostate-specific antigen; CA: carbohydrate antigen; ER: estrogen receptor; PR: progesterone receptor; Her-2: human epidermal growth factor receptor 2; WT-1: Wilms tumor 1 protein.

References:

1. Thunnissen E, Kerr KM, Herth FJ, et al. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. *Lung Cancer* 2012; 76:1.
2. Pelosi G, Rossi G, Bianchi F, et al. Immunohistochemistry by means of widely agreed-upon markers (cytokeratins 5/6 and 7, p63, thyroid transcription factor-1, and vimentin) on small biopsies of non-small cell lung cancer effectively parallels the corresponding profiling and eventual diagnoses on surgical specimens. *J Thorac Oncol* 2011; 6:1039.
3. <http://www.immunoquery.com> (Accessed on September 30, 2014).
4. Kandalafi PL, Gown AM. Practical application in immunohistochemistry: carcinoma of unknown primary site. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140:508.

classification moléculaire

- Molecular cancer classifier assays (MCCAs) utilisent des profils d'expression génique spécifiques au site pour identifier le site d'origine des lésions métastatiques
- La plupart des études évaluant l'utilisation d'un traitement spécifique au site dirigé par MCCA ont été menées chez des personnes atteintes d'adénocarcinomes de site primitif inconnu.

Carcinome neuroendocrine

- Les carcinomes neuroendocrines de siège primitif inconnu représentent environ 1 % des CAPI
- Le système de classification 2000 de (OMS) divise ces tumeurs en tumeurs malignes de bas grade et de haut grade

- Carcinome neuroendocrine de bas grade

Les métastases carcinoïdes : métastases hépatiques.

- Carcinome neuroendocrine de haut grade

La plupart des patients atteints d'un carcinome neuroendocrine de haut grade ont une tumeur maligne agressive, généralement avec des métastases dans plusieurs sites. Les ganglions lymphatiques du rétro-péritoine et du médiastin sont fréquemment atteints.

- Certains patients de ce groupe ont un carcinome anaplasique à petites cellules métastatique, qui représente souvent une tumeur maligne broncho-génique primitive.

La TDM du thorax et la fibroscopie bronchique peuvent identifier le site primitif.

- Des carcinomes à petites cellules ont également été décrits survenant dans un large éventail de sites extrapulmonaires, y compris:

les glandes salivaires, l'œsophage, la vessie, les ovaires, la prostate et le col de l'utérus, entre autres.

- D'autres tumeurs de haut grade apparaissent histologiquement comme des carcinomes peu différenciés et ne sont identifiables comme carcinomes neuroendocrines que lorsque des colorations immunohistochimiques ou des tests de classification moléculaire du cancer (MCCA) sont effectués.

Carcinome épidermoïde

5% des CAPI

- **Lymphadénopathie cervicale supérieure et moyenne** : est le plus souvent due à un cancer de la tête et du cou.
- **Lymphadénopathie inguinale** : La plupart des patients atteints de carcinome épidermoïde impliquant les ganglions lymphatiques inguinaux ont un site primaire détectable dans la région génitale ou ano-rectale.
- **Adénopathie sur d'autres sites** : représente généralement une métastase d'un cancer du poumon primitif, bien que des cancers survenant dans le col de l'utérus, le canal anal ou la peau soient également possibles.

Carcinome peu différencié

- 20 à 25 % de tous les CAPI
- Environ 80 pour cent d'entre eux peuvent être reconnus comme des carcinomes peu différenciés par examen microscopique optique.
- Le reste est qualifié de « néoplasmes peu différenciés » après l'examen initial, ce qui implique que le pathologiste est sûr du diagnostic de malignité mais ne peut pas distinguer un carcinome, un sarcome, un mélanome et une malignité hématologique sur la base de la microscopie optique.

- Le diagnostic d'une tumeur germinale occulte est particulièrement important dans ce groupe en raison de la chimiosensibilité.
- Dosage des (hCG) ou d'alpha-foetoprotéine (AFP) peuvent suggérer le diagnostic de tumeur germinale extragonadique de site primitif inconnu.

Question

- Les marqueurs tumoraux ont un intérêt pronostic et diagnostique dans les CAPI ?

Réponse

- Non
 - Expression non spécifique
 - Mais oriente la démarche diagnostique.
-
- PSA: homme avec un ADK sur l'os
 - AFP: tumeurs hépatiques
 - HCG et AFP: homme et tumeurs indifférenciées
 - CA125: femme avec carcinome papillaire dans la cavité péritonéale

Démarche diagnostique et thérapeutique

1. Recherche du site primitif (métastases prouvée histo)

- Clinique, biologie, endoscopie si symptômes
- Imagerie

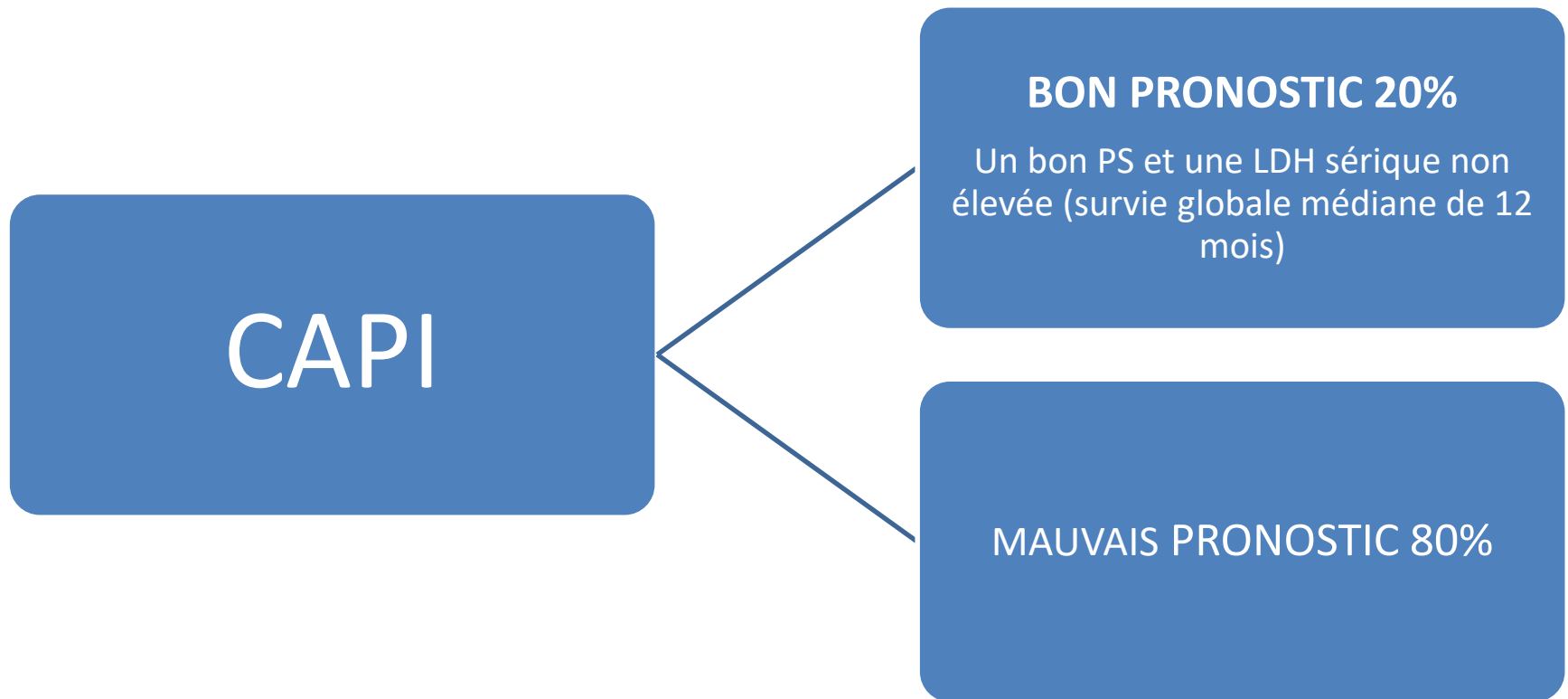
2. Recherche d'une tumeur potentiellement curable

- Cancer du sein
- Lymphomes , tumeurs germinales

3. Traitement

- Pronostic favorable: attitude curative
- Pronostic sombre: attitude palliative /empirique

sous-groupes pronostiques clinico-pathologiques spécifiques



CAPI de bon pronostic

- Carcinome peu différencié de la ligne médiane (tumeur germinale extra gonadique)
- ADK papillaire de la cavité péritonéale
- Adénocarcinome d'une ADP axillaire chez une femme
- Carcinome épidermoïde dans une ADP cervicale
- Carcinome neuro-endocrine peu différencié
- métastases osseuse ostéoblastique chez un homme avec PSA +

- ADK avec un profil colique (CK20+/CK7-
/CDX2+)
- Carcinome épidermoïde dans une ADP
inguinale isolée
- **Proposez la dernière option ????**

Métastase résecable

CAPI de mauvais pronostic

- ADK métastatique du foie (médiane de survie 5 mois)
- ADK non papillaire au niveau du liquide d'ascite
- Multiple métastases cérébrales (ADK ou épidermoïde)
- Multiple métastases pleurales ou pulmonaires (ADK)
- Métastases osseuses diffuses d'un ADK
- Métastases d'un carcinome épidermoïde de la cavité abdominale

Chimiothérapie

- Un doublet à base de platines associés à des drogues de 3^e génération tels que les taxanes ou la gemcitabine est recommandé.
- Trithérapie : pas d'intérêt , toxicité.
- Rôle inconnu des anti PD-1

ADK

Printed by Said Belhadeb on 10/20/2019 7:25:55 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



NCCN Guidelines Version 1.2020 Occult Primary

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SELECTED CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR OCCULT PRIMARIES

ADENOCARCINOMA

<u>Preferred regimens</u>	<u>Other recommended regimens</u>	<u>Useful in certain circumstances</u>
<ul style="list-style-type: none">• Paclitaxel and carboplatin¹• Gemcitabine and cisplatin²• CapeOX³• mFOLFOX6^{a,3,4,5}• FOLFIRI⁶⁻¹⁰	<ul style="list-style-type: none">• Docetaxel and carboplatin¹¹• Gemcitabine and docetaxel¹²• Docetaxel and cisplatin¹³• Irinotecan and carboplatin¹⁴• Capecitabine^{a,15,16}• Fluorouracil^{a,17-20}	<ul style="list-style-type: none">• Paclitaxel, carboplatin, and etoposide^{b,20}• Irinotecan and gemcitabine^{c,21}• FOLFIRINOX^{b,d,22}• Pembrolizumab^{e,23-25}

[For Squamous Cell see OCC-B 5 of 9](#)

Épidermoïde

Printed by Said Belhadjef on 10/20/2019 7:26:55 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



NCCN Guidelines Version 1.2020 Occult Primary

[NCCN Guidelines Index](#)

[Table of Contents](#)

[Discussion](#)

SELECTED CHEMOTHERAPY REGIMENS AND DOSING SCHEDULES FOR OCCULT PRIMARIES

SQUAMOUS CELL

<u>Preferred regimens</u>	<u>Other recommended regimens</u>	<u>Useful in certain circumstances</u>
<ul style="list-style-type: none">• Paclitaxel and carboplatin¹• mFOLFOX6^{a,3,4,5}	<ul style="list-style-type: none">• Gemcitabine and cisplatin²• Capecitabine^{a,15,16}• Fluorouracil^{a,17-20}• Paclitaxel and cisplatin²⁷• Docetaxel and carboplatin²⁸• Docetaxel and cisplatin^{13,29}• Cisplatin and fluorouracil^{a,30,31,32}	<ul style="list-style-type: none">• Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil^{b,33}

Thérapie ciblée..

- Il n'existe aucune étude prospective en cours avec thérapie ciblée
- Il existe un essai de phase II prospectif avec Pembrolizumab, qui n'a pas encore recruté.

Tableaux cliniques

La prise en charge thérapeutique

Treatments for specific subsets of patients with CUP

Histologic type	Clinical feature	Treatment recommendation
Adenocarcinoma	Women with isolated axillary adenopathy	Treat as stage II breast cancer
	Women with peritoneal carcinomatosis	Treat as stage III ovarian cancer
	Men with elevated PSA or blastic bone metastases	Treat as advanced prostate cancer
	Colon cancer profile	Treat as advanced colon cancer
Adenocarcinoma or PDC	Single metastatic lesion	Definitive local therapy (resection and/or radiation therapy)
Squamous cell carcinoma	Cervical adenopathy	Treat as head and neck cancer with involved neck nodes
	Inguinal adenopathy	Inguinal node dissection
		Consider concurrent radiation therapy/chemotherapy (as in locally advanced cervical or anal cancer)
Poorly-differentiated carcinoma	Young men with midline tumor or elevated hCG/AFP	Treat as extragonadal germ cell tumor
Poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma	Diverse clinical presentations	Treat with platinum/etoposide or paclitaxel/platinum/etoposide

Approximately 20 percent of patients with carcinoma of unknown primary (CUP) fit into one of these subsets with specific treatment implications.

PSA: prostate-specific antigen; PDC: poorly-differentiated carcinoma; hCG: human chorionic gonadotropin; AFP: alpha-fetoprotein.

Carcinome mal différencié et indifférencié

Les caractéristiques de certaines tumeurs sensible:

- Patient de moins de 50 ans
- La distribution médiane, avec des niveaux élevés de bêta-HCG ou AFP
- Bêta-HCG / AFP positif en immunohistochimie
- Granules neuroendocriniens
- Croissance tumorale rapide
- Iso-chromosome 12p dans les tumeurs de la ligne médiane

Conclusion

- Entité clinique distincte,
- Nouvelle stratification pronostic
- Souvent une maladie viscérale étendue
- une chimiorésistance et une survie globale courte
- Le profiling moléculaire pourrais identifier des sous groupes de patients
(NGS:mutations,ARNm,épigénétique)
- Nécessité des biomarqueurs prédictifs et pronostic

CAS CLINIQUE

S.BELHADEF, H,MAHFOUF
S.BOUHARA, S.AIT YOUNES

Service Oncologie médicale de ROUIBA
Service Anatomie pathologie CHU Naffisa HAMOUD

- Monsieur E.A, âgé de 45 ans
- Profession: chargé commercial
- Antécédents familiaux de cancers: oui
- Découverte fortuite après un bilan d'imagerie suite à un traumatisme fermé de l'épaule droite
- Poids: 60 kg , taille: 180
- A RH +

- Radiographie thoracique: masse pulmonaire de l'apex droit
- TDM (un mois après): processus bronchique périphérique apical lobaire supérieur droit adossé à des bulles d'emphysèmes sous pleurales,
- Adénopathies médiastino-hilaires et lombo-aortiques
- Masses surrenaliennes bilatérales et osseuses multiples (L2,L4,D6, cotes, tête fémorale droite
- Nodule hépatique de 6 mm non caractérisable

- TTF1-
- CK7+
- CK20-
- Villin+
- PSA –
- Vimentine –
- CD10 –
- CK 19 +
- AMACR –

Biopsie ganglionnaire: métastase d'un ADK dont le profil IHC est orienté vers une origine **bilio-pancréatique**

- TTF1- : n'élimine pas le cancer du poumon
- CK7+: oriente plutôt vers poumon (rein)
- CK20- : ADK SELOIGNE DU COLON
- PSA – : prostate
- Vimentine –: n'est pas nécessaire
- CD10 –: exclue le rein
- CK 19 +: pancréas
- AMACR – : prostate

Biopsie ganglionnaire: métastase d'un ADK dont le profil IHC est orienté vers une origine **bilio-pancréatique**

- Le médecin anatomopathologiste a-t-il été orienté par le tableau clinique et radiologique??
- Refaire une imagerie à la recherche d'un processus pancréatique ?
- Faire d'autres biopsies? Poumon, os, surrénale?
- Intérêt des marqueurs tumoraux?
- Pet scan?

- NB: accompagné par son épouse médecin

Première proposition?

Cancer du poumon sur les arguments

- Epidémiologique: 2^e cancer en Algérie
- Clinique: masse pulmonaire
- Antécédents: cancers pulmonaires chez deux frères
- Tropisme métastatique: Cancers ostéophile et métastase surrénaliennes

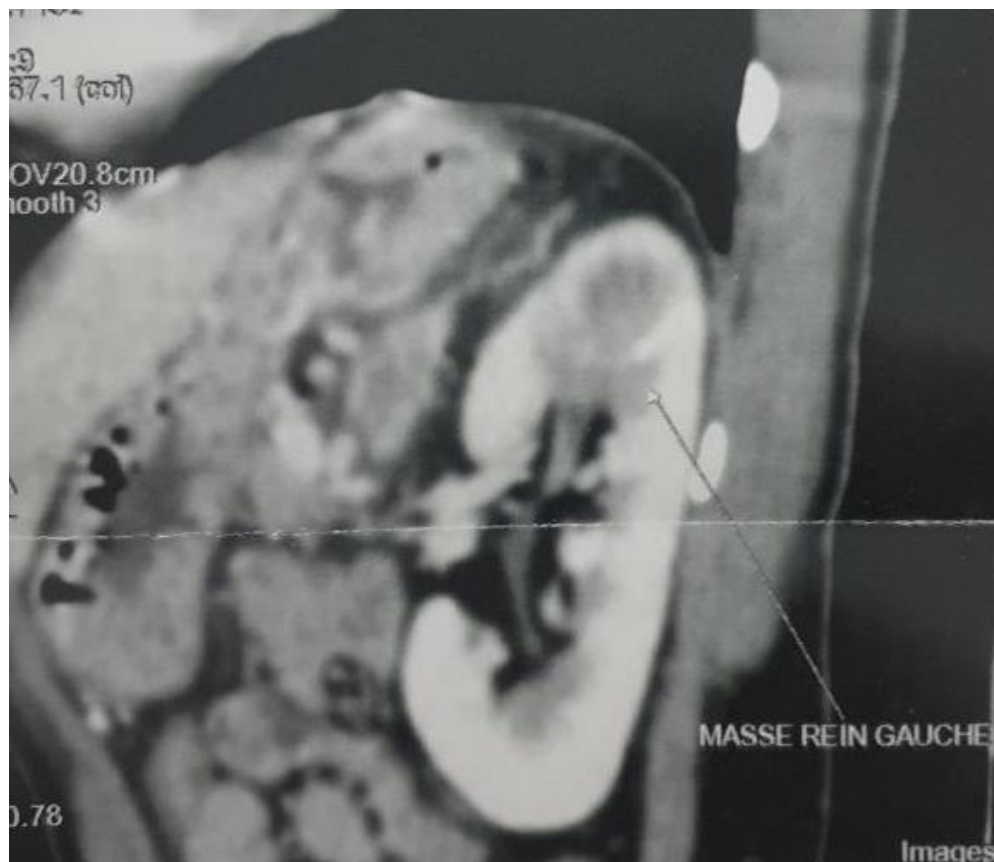
Evolution

- A l'examen: rougeur cutanée au niveau du cou et partie supérieur du thorax
- Faiblesse musculaire au niveau des membres inférieurs
- Apparition en un mois de céphalées matinales en casque
- IRM cérébrale: épaissement tissulaire à développement endo-vitréen de la paroi postéro-externe de l'œil droit
- Ce tableau clinique change t'il votre raisonnement diagnostique?

Décision

- A. Traiter le patient pour un processus pulmonaire
 - B. Attendre le résultat de l'imagerie
 - C. Attendre une autre biopsie
-
- Le patient avait déjà commencer une cure
 - Pemetrexed+ carboplatine+denosumab

- TDM avec deux lectures
- Masse rénale polaire supérieure gauche évoquant un carcinome à cellules rénales



- Localisation secondaire pulmonaire, surrénaliennes bilatérales et osseuses
- ADP médiastinales axillaires et latéro-aortique
- Nodule hépatique non caractérisable
- Après discussion avec l'anatomopathologiste confirme la probabilité d'un carcinome rénale

Après discussion

- Biopsie pulmonaire : difficulté technique
- Biopsie rénale : risque hémorragique
- Biopsie de surrenale: faite en juillet 2020

Patient avait reçu sa 2^e cure: réponse clinique sur la douleur

- histologie: localisation surrenalienne d'un processus carcinomateux peu différencié

IHC

- AE1 AE3: positivité cytoplasmique avec renforcement membranaire
- CK7: positivité intense
- CK20: expression cyto faible hétérogène
- TTF1: non exprimé
- CD10: expression cyto faible et focale
- P50S (racémase): positivité cyto minime
- Vimentine: non exprimé
- CD117: non exprimé
- Dog1 : non exprimé
- CDX2: positivité nucléaire intense

- Origine digestive ou biliaire
- Intérêt d'une confrontation anatomo-radio clinique
- Est-ce que ce profil IHC est suffisant?

Relecture

- Expression modérée hétérogène des cellules tumorales à l'AC anti Napsyne A
- Conclusion: l'aspect morphologique, associés au profil IHC et en corrélation aux données cliniques plaident en faveur d'une localisation secondaire d'un processus carcinomateux d'origine pulmonaire.

Evolution

- Apres 04 mois: progression clinique
- Bilan d'évaluation : TDM
- Stabilité de la masse pulmonaire
- Progression sur l'os sans compression avec lyse
- Apparition de multiples localisations hépatiques
- Progression des localisations surrénaliennes et rénales
- Perturbation du bilan hépatique

- Le patient est décédé après 04 mois de traitement

Cas clinique 2

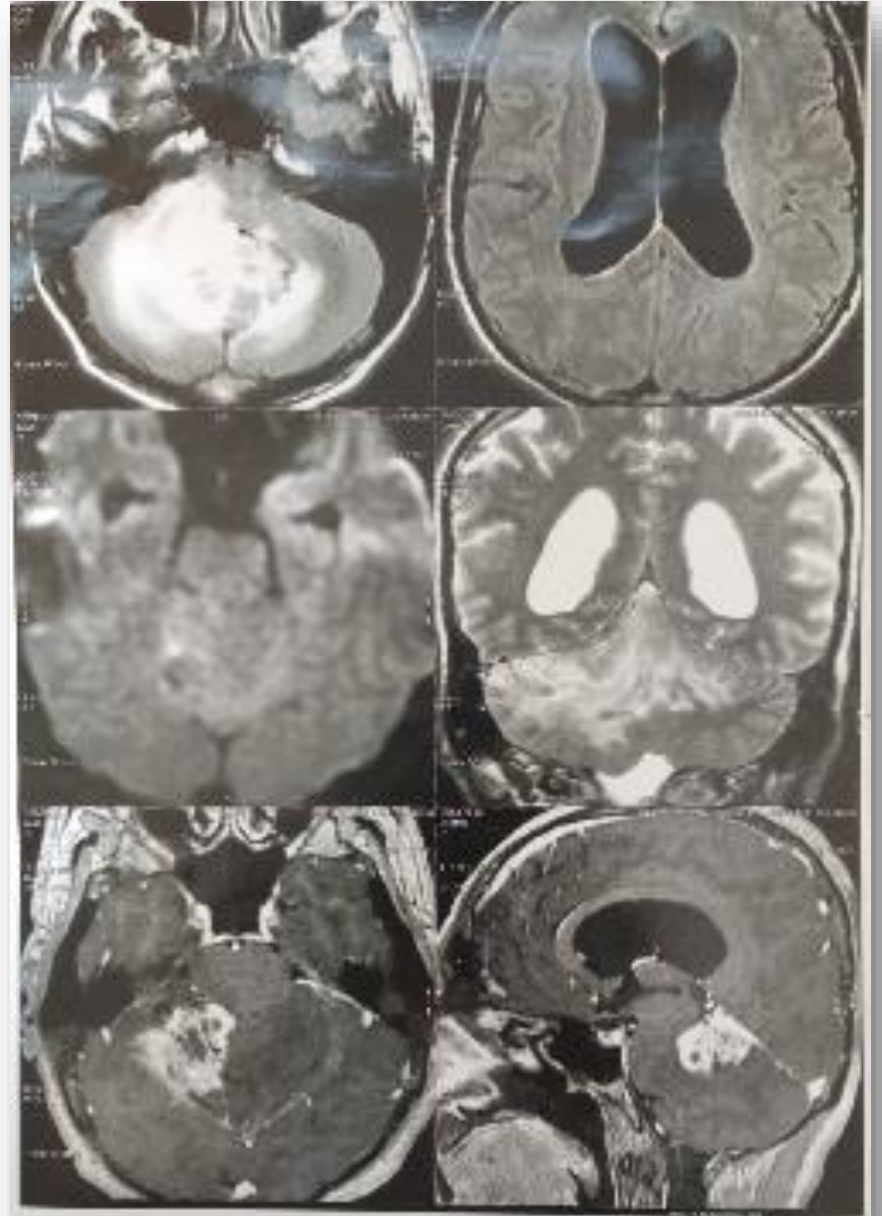
Collaboration clinicien et anapath
S.BOUHARA, S.BELHADEF

- Patient K.A âgé de 46ans sans antécédents
- Signes d'HIC : céphalées , VMS et Sd cérébelleux
- TDM et IRM : Masse tumorale cérébrale sous tentorielle (Méningiome!!)

Chirurgie sur la masse cérébrale et étude histologique

Le chirurgien adresse un courrier
en évoquant un méningiome

IRM cérébrale

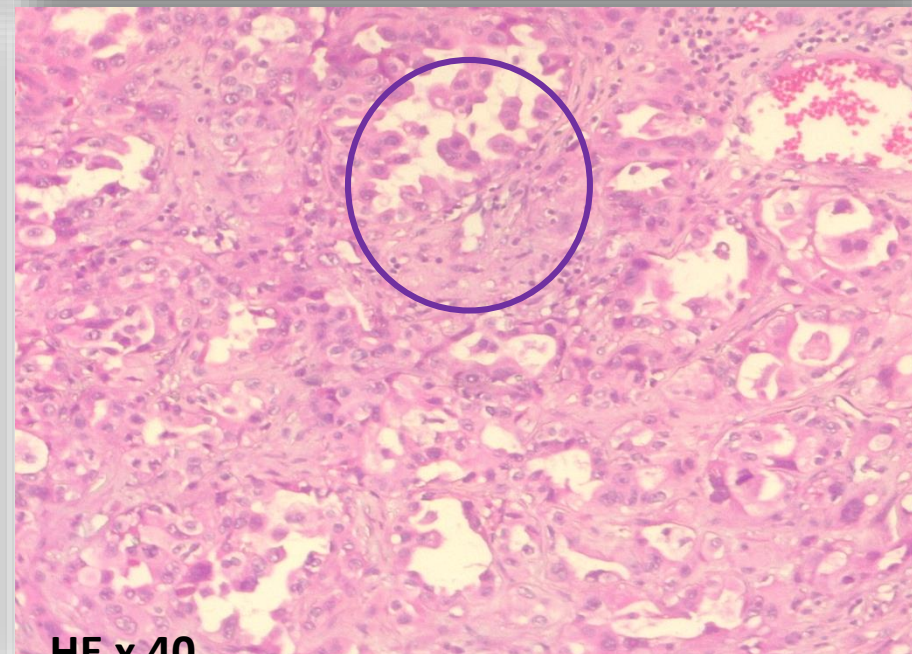
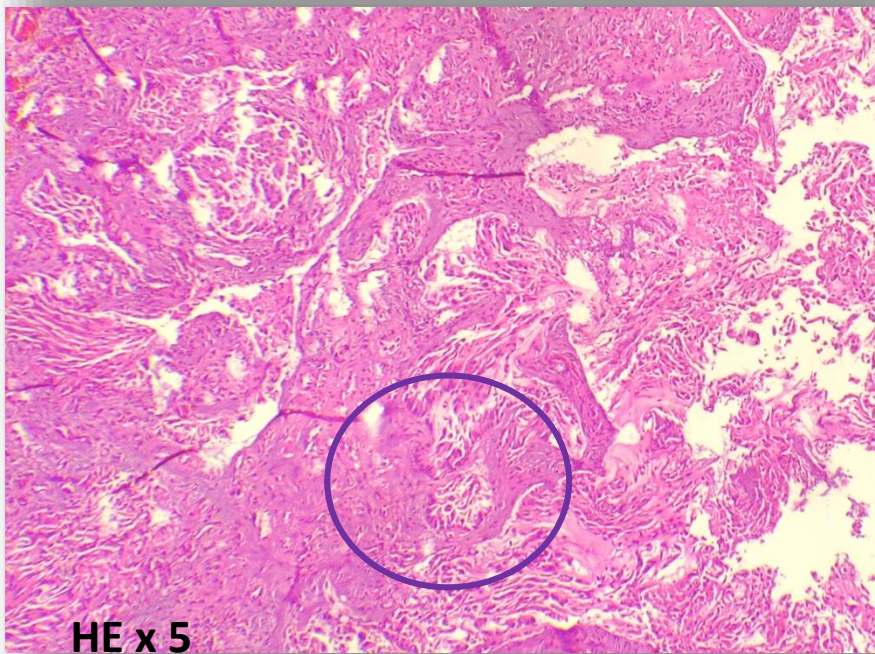
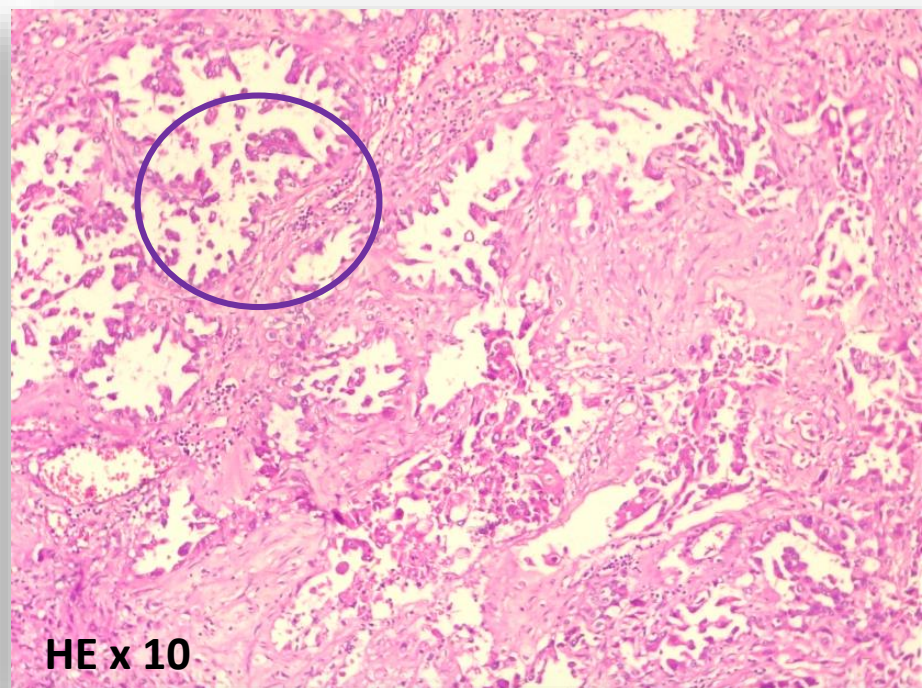
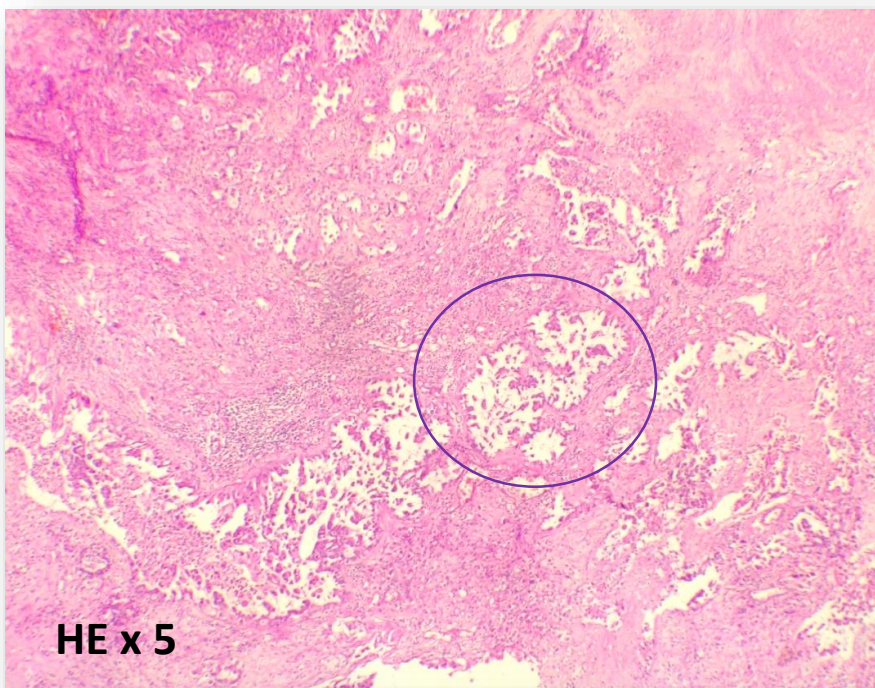


- L' examen anatomopathologique révèle des fragments entièrement tumoraux représentés par une prolifération néoplasique maligne d'allure épithéliale largement nécrosée, disposée en structures acinaires, papillaires et en touffes.
- Les éléments tumoraux sont polygonaux ou cubo-cylindriques a cytoplasme éosinophile et noyaux vésiculeux nucléolés très atypiques;
- La piste du méningiome est remise en cause

- Discussion avec le chirurgien, un bilan radiologique à été complété

- TDM thoracique :Masse tumorale apicale du LSD





- Une étude IHC a été réalisée a la recherche de l'origine primitive ou secondaire et qui a montré:

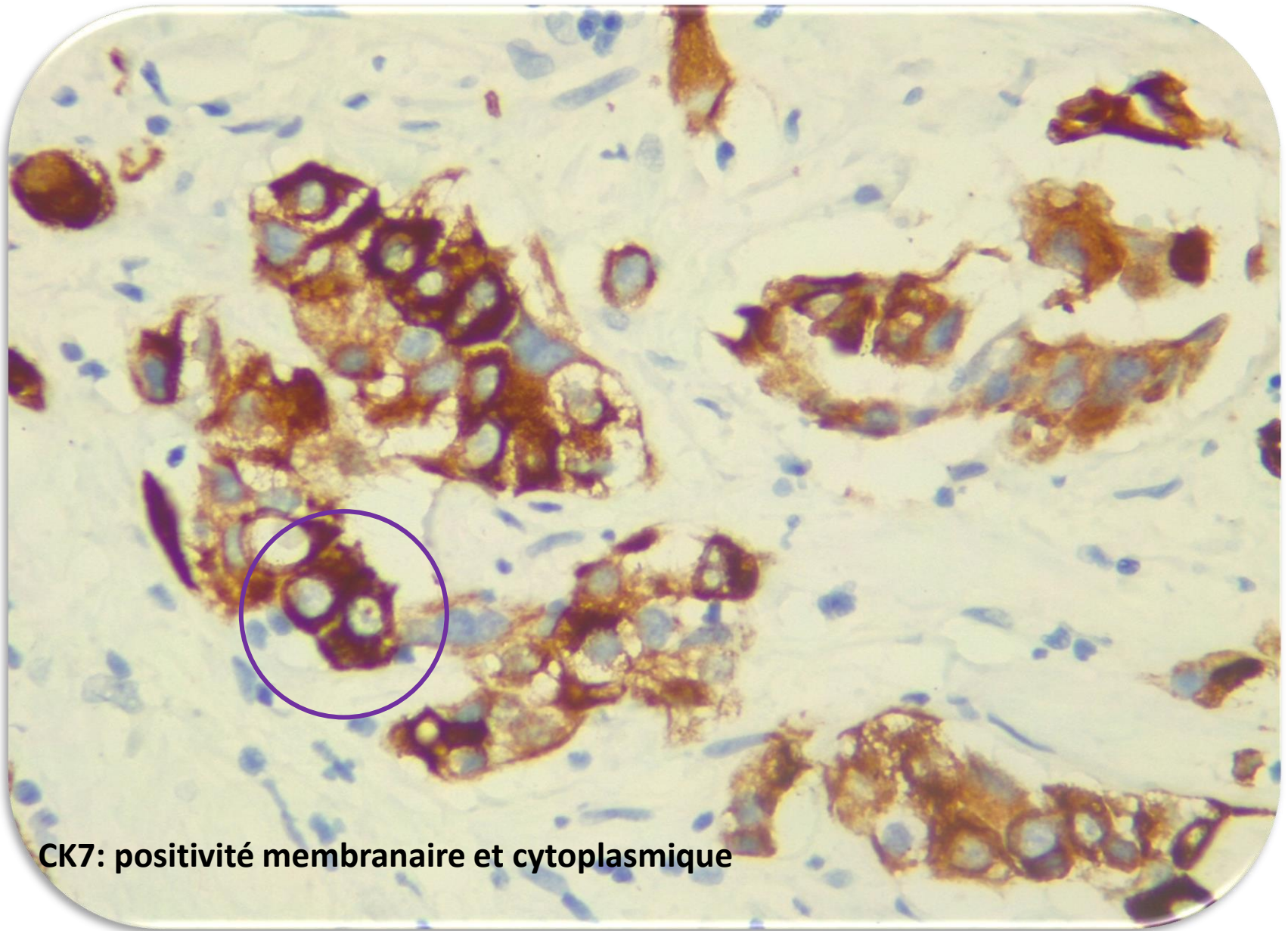
GFAP -

Ck7 + Napsin A +

P63 -

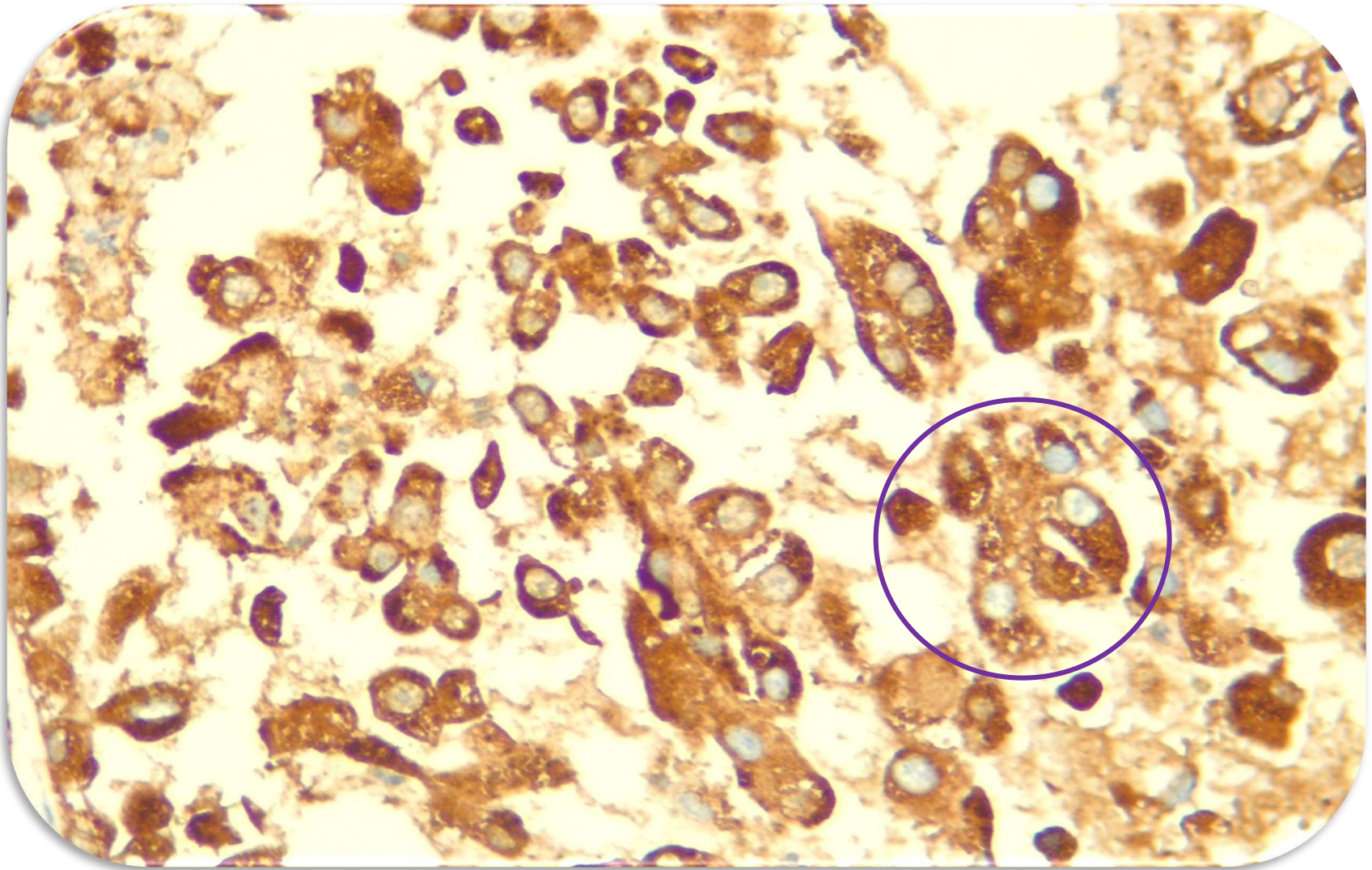
GATA3 -

- Le diagnostic d'une **localisation secondaire d'un adénocarcinome d'origine pulmonaire** fut retenu.

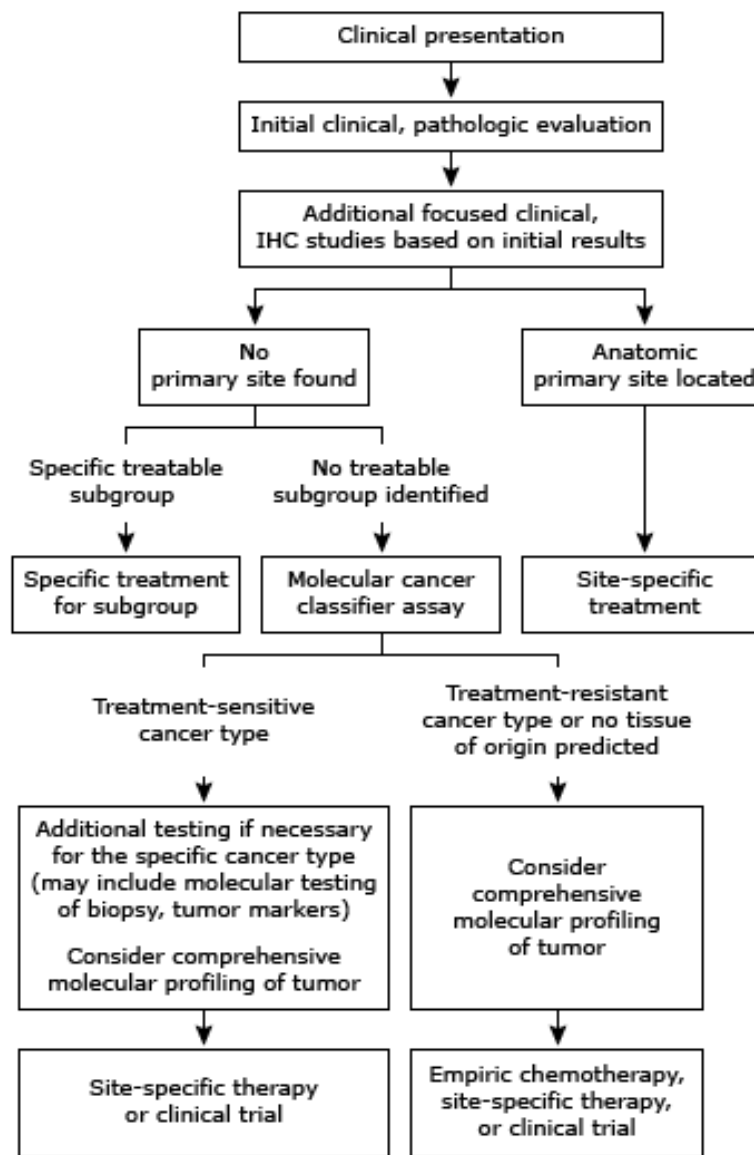


CK7: positivité membranaire et cytoplasmique

Napsin A: positivité cytoplasmique granulaire



Treatment of patients with cancer of unknown primary site



bonne chance
pour les examens

