

Université de Genève

Faculté de Médecine
Section de Médecine Clinique
Département de Médecine Interne
Service d'Oncologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur André Pascal Sappino

Carcinomes à point de départ indéterminé

Analyse d'une cohorte rétrospective genevoise

Thèse

Présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par
M. Laurent Cédric ROSSET
de Thônex (GE)

Thèse n°10364
Genève
2004

Table des matières

Résumé	p. 4
Introduction	p. 5
Matériel et Méthodes	p. 9
Résultats	p. 11
Données cliniques	p. 11
Données anathomo-pathologiques	p. 12
Données radiologiques, endoscopiques et biologiques	p. 13
Réponse thérapeutique et survie	p. 15
Discussion	p. 17
Conclusions et Perspectives	p. 21
Bibliographie	p. 27
Figures et Tableaux	p. 32

Abréviations utilisées

AFP : alpha-foetoprotéine

β -HCG : beta human chorionic gonadotrophin

CA : carcinome

CEA : carcino-embryonic antigen

CT : computerised tomography, *tomographie computerisée*, scanner

CUP : carcinoma of unknown primary

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève

IHC : immunohistochimie

NS : non significatif

Résumé

Deux à 10 % des patients souffrant de maladies tumorales se présentent avec une ou plusieurs métastases d'un carcinome dont le point de départ est indéterminé, entraînant de nombreuses difficultés diagnostiques et thérapeutiques. Pour tenter de formaliser des recommandations diagnostiques et évaluer le rendement des examens effectués au fil des années, nous avons procédé à une analyse rétrospective des cas de carcinomes à point de départ indéterminé pris en charge aux HUG de 1980 à 1995.

119 cas de patients répondant à la définition susmentionnée ont été identifiés, représentant 5,5 % des motifs de première consultation oncologique. Dans cette série, les localisations ganglionnaires, hépatiques, osseuses et cérébrales constituaient plus de 60 % des sites métastatiques à la présentation. Le diagnostic anatomo-pathologique d'adénocarcinome a été posé dans 65 cas (55 %) et de carcinome indifférencié dans 35 cas (28 %). Dans 64 cas (53 %) le site tumoral primaire a été déterminé lors de l'évaluation clinique initiale ou secondaire et 14 carcinomes primitifs (16 %) ont été diagnostiqués à l'autopsie. C'étaient en majorité des néoplasies bronchiques et pancréatiques. La scanographie a été l'examen diagnostique déterminant pour 41 patients. Par ailleurs, la découverte d'une lésion primitive n'a pas été associée de manière statistiquement significative à la réponse thérapeutique ou à la survie (6 vs. 7 mois).

En accord avec les données de la littérature, nos observations indiquent que plus de 50 % des patients qui se présentent avec des carcinomes métastatiques d'origine indéterminée ont des lésions primaires identifiables, la majorité étant actuellement découverte de leur vivant. L'imagerie radiologique et la caractérisation immunohistochimique du tissu tumoral jouent un rôle prépondérant dans l'établissement du diagnostic, toutefois l'origine bronchique ou pancréatique des tumeurs primaires ainsi identifiées n'apparaît pas avoir d'impact thérapeutique significatif.

Introduction

La découverte d'une ou plusieurs lésions carcinomateuses métastatiques sans qu'une localisation primaire puisse être mise en évidence définit le groupe hétérogène des carcinomes à point de départ indéterminé (carcinomas of unknown primary, CUP). Il s'agit d'une problématique relativement fréquente, la plupart des séries s'accordant à reconnaître que 2 à 10 % des maladies cancéreuses se présentent sous la forme de CUP [1-3].

L'âge moyen lors du diagnostic d'un CUP est de 60 ans et la répartition des sexes montre une discrète prédominance masculine [4-6]. D'un point de vue anatomo-pathologique, quatre types histologiques principaux sont retrouvés : les adénocarcinomes, bien ou moyennement différenciés, (60 %), les carcinomes indifférenciés (30 %), les carcinomes épidermoïdes (5 %) et les carcinomes à différenciation neuroendocrine (5 %) [7-8].

Les tumeurs primaires sont identifiées dans environ 20 à 30 % des cas avant le décès, le plus fréquemment par une scanographie conjuguée à une analyse immunohistochimique des biopsies, et dans 10 à 40 % des cas par l'autopsie ; en relevant que depuis la fin des années 80 les investigateurs notent une tendance à la baisse des cas de CUP restant sans lésion primitive déterminable.

Les tumeurs primaires identifiées sont en majorité d'origine bronchique et digestive, en particulier pancréatique [4-6]. Malheureusement, la découverte d'une localisation primaire n'amène pas de bénéfice significatif sur la survie, qui varie à un an entre 15 et 25 % et à moins de 5 % à cinq ans. Les situations susceptibles de bénéficier d'une prise en charge dirigée ou d'une survie prolongée, que se soit par l'identification d'une localisation primaire particulière ou d'une association clinico-pathologique plus favorable indépendante de la découverte de l'organe d'origine, sont rares (tableau 1) [9-12].

La biologie de ces tumeurs demeure peu étudiée et relativement mal comprise. Certains arguments indirects suggèrent qu'elles se distinguent des néoplasies métastatiques dont le site primitif est identifié [13]. Sur le plan clinique, la distribution des sites de métastatisation ne semble pas identique selon qu'il s'agit d'une tumeur primaire se présentant par un CUP ou d'une néoplasie métastatique à point de départ connu. En cas de carcinome bronchique métastatique par exemple, une atteinte osseuse se rencontre près de 50 % des cas, contrairement aux CUP finalement diagnostiqués comme étant d'origine bronchique où l'atteinte osseuse s'observe plus rarement. La proportion de métastases hépatiques ou pulmonaires est également plus élevée en cas de CUP s'avérant être d'origine prostatique que lors de néoplasie prostatique d'emblée métastatique [14]. Sur le plan pathologique, les CUP présentent un profil d'altérations moléculaires différent des métastases dont la tumeur primitive est connue : par exemple, le gène p53 apparaît moins fréquemment muté, alors que les oncoprotéines c-myc, C-erb2, ras et Her-2 sont plus souvent surexprimées [15-17]. On peut donc s'interroger soit sur la présence de mécanismes oncogéniques sous-jacents complexes mais spécifiques conduisant à une telle présentation, soit sur notre incapacité diagnostique à découvrir la lésion primitive liées à des déficits des techniques diagnostiques actuelles. La première hypothèse sous-entend que ce type de lésion tumorale est la résultante d'altérations génétiques favorisant la métastatisation au détriment de la croissance tumorale locale ou que la lésion primitive a disparu avant la découverte fortuite des métastases, ce dernier fait pouvant être lié soit à un phénomène de nécrose ou de réponse immunitaire anti-tumorale. Une diminution du nombre de cas demeurant de véritables CUP du fait de l'apparition et de l'évolution des instruments diagnostiques à disposition des cliniciens et des pathologistes conforterait quant à elle la seconde hypothèse.

Les CUP constituent une situation qui incite souvent à recourir à de multiples investigations onéreuses et parfois désagréables pour le patient, le corps médical se trouvant dans la difficile position de devoir annoncer un diagnostic de tumeur au pronostic sombre et fréquemment dépourvue de sanction thérapeutique spécifique, la détermination du pronostic et des options thérapeutiques reposant habituellement sur la reconnaissance du site primaire [18]. Le rapport « coût-bénéfice » des démarches entreprises dans un tel contexte n'a de fait jusqu'à ce jour reçu que peu d'attention. En effet, Une seule étude s'est intéressée en 1995 à l'aspect financier des investigations diagnostiques générées par les CUP, ceci hors de tout schéma diagnostique dirigé [19] avec une dépense par patient estimée à 17'000 \$. Un autre groupe s'est intéressé au coût des investigations cliniques en cas de CUP dans le cadre d'une démarche standardisée et obtient des chiffres de l'ordre de 2500 \$ (somme pour laquelle le scanner thoraco-abdominal occupe le poste principal) [20] sans qu'il n'y ait cependant de bénéfice sur la survie.

Il nous a semblé utile de rapporter l'expérience, bien que basée sur des données rétrospectives, de l'institution hospitalière genevoise dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des CUP au cours des vingt dernières années. Après avoir évalué d'une manière globale la reproductibilité des données genevoises par rapport à celles de la littérature, nous nous sommes attachés à réaliser une analyse par période de 5 ans afin de déterminer si l'impression d'une tendance à la diminution des cas de patients se présentant avec un CUP et ceux restant sans diagnostic d'organe après investigations (« vrais CUP ») mentionnée par les auteurs des séries publiées dans les années 90 s'avère exact [5]. En effet ces derniers évoquent cette tendance mais ne fournissent pas d'évaluation précise de variation temporelle tant pour le nombre de cas de CUP ni pour le taux de rendement diagnostique des examens pratiqués ante ou post mortem.

De plus l'analyse des données de rendement diagnostique des examens pratiqués corrélée à la détermination d'un carcinome primitif ou de caractéristiques clinico-pathologiques indépendantes et aux courbes de survie devrait également être susceptible de faciliter l'élaboration de stratégies de prise en charge plus rationnelles d'un point de vue clinique et économique en sélectionnant d'une part les examens les plus « rentables » pour arriver à un diagnostic définitif et d'autre part en axant l'évaluation sur la détermination des quelques situations clinico-pathologiques pour lesquelles une prise en charge dirigée est possible même en situation d'emblée métastatique.

Matériel et Méthodes

Considérant leur prépondérance, nous avons décidé de restreindre notre analyse à l'étude des cas de tumeurs épithéliales. Procédant à une analyse de cohorte rétrospective, nous avons colligé 120 cas de patients ayant consulté pour un CUP aux HUG, extraits des 2137 dossiers couvrant une période de 16 ans (1980 à 1995). Après confirmation de la nature carcinomateuse de la lésion secondaire en consultant les rapports anatomo-pathologiques (une patiente n'ayant jamais eu de confirmation histologique du caractère néoplasique d'une lésion osseuse a été exclue de l'analyse des données), cette cohorte a été divisée en deux sous-groupes selon les définitions sous-citées (table 1 et figure 1). Ces deux groupes ont ensuite été analysés d'un point de vue temporel par période de 5 ans afin de déterminer la présence de variation significative dans les divers points étudiés (proportion des sous-groupes, type d'examen pratiqué, rendement diagnostique). Les cas perdus au suivi représentent 8 % (9/120) du collectif, 3 pour le groupe des primitifs et 6 pour le groupe des CUPs.

Table 1 : définitions

CUP : carcinome à point de départ indéterminé (carcinoma of unknown primary)

Patients s'étant présenté avec, comme motif de consultation et événement initial de leur histoire oncologique, la découverte d'une ou plusieurs lésions métastatiques sans qu'un carcinome primitif ne soit précédemment connu.

Sous-groupe « primitifs » :

Patients répondant à la définition 1 chez qui une lésion primaire a pu être mise en évidence au bilan initial, dans un second temps ou lors de l'autopsie

Sous-groupe « vrais CUP » :

Patients répondant à la définition 1 pour qui une lésion primaire n'a pu être mise en évidence, quelque soit la procédure diagnostique.

Les données ont été classées et interprétées à l'aide du programme Excel version 8.0 (Microsoft Office 98). Les analyses statistiques (courbe de Kaplan-Meier,

valeur de p par log rank test et χ carré), ont été réalisées à l'aide du programme informatique StatsDirect statistical software© version 1.9.14, produit par la société CamCode (Angleterre) et téléchargé depuis leur site Internet (www.statsdirect.com).

Résultats

La découverte d'un CUP représente en moyenne 5,5 % (120/2137 dossiers) des motifs de premières consultations à la Polyclinique d'oncologie médicale des HUG. Ce chiffre reflète l'expérience d'un centre mixte à vocation tant primaire que tertiaire.

Données cliniques

Les caractéristiques cliniques des patients lors de la première consultation en polyclinique d'oncologie (tableau 2a) montrent une prééminence des adénopathies comme localisation secondaire d'appel : elles sont la plupart du temps découvertes à l'examen clinique dans les aires ganglionnaires classiques. Les métastases hépatiques ont été découvertes lors de bilan ultrasonographique pour des symptômes aspécifiques (par exemple perte de poids, gêne abdominale). Les métastases cérébrales ont toutes été diagnostiquées au scanner cérébral effectué après un épisode épileptique inaugural ou des symptômes neurologiques récents. De même pour les ascites carcinomateuses et les métastases osseuses ou pleurales, la clinique classique de ces manifestations secondaires (par exemple distension abdominale, douleurs osseuses, dyspnée) a conduit à leur mise en évidence. L'analyse des caractéristiques cliniques des patients lors du diagnostic montre que, pour la majorité des cas, une lésion secondaire unique motive la consultation en oncologie.

Le tableau 2b s'intéresse à la variation dans le temps de la fréquence des consultations pour CUP. On observe une nette augmentation du nombre des consultations entre la période 1980-84 et 1990-95. Cet accroissement pourrait être attribué à la perte de certains dossiers datant de plus de 20 ans ou, alternativement, à un recours plus systématique aux techniques diagnostiques d'imagerie, dont les performances se sont améliorées. L'analyse des caractéristiques démographiques

générales quant à elle ne révèle pas de variation temporelle significative concernant l'âge moyen et la répartition des sexes durant la période étudiée.

Dans notre série, les patients souffrant d'un CUP ne semblent pas avoir de caractéristiques cliniques ou pathologiques qui pourraient permettre de prédire les chances de diagnostiquer une lésion primitive. On ne constate pas de variations démographiques significatives tant pour l'âge que pour la répartition des sexes entre les groupes des « vrais CUP » et des « primitifs » (tableau 2c). Seuls les patients de 40 à 60 ans sont significativement plus représentés dans le groupe des « primitifs ».

Données anatomo-pathologiques

Le tableau 2d résume les caractéristiques anatomo-pathologiques des lésions métastatiques biopsiées lors du diagnostic. Les adénocarcinomes et les carcinomes indifférenciés sont les histologies prédominantes tant dans le groupe des primitifs que dans le groupe des « vrais CUPs ». Seules les tumeurs à différenciation neuroendocrinienne sont plus fréquemment observées dans le groupe des « vrais CUPs ».

Bien que le recours aux techniques d'immunohistochimie se soit généralisé dès les années 1990, l'immunophénotypisation n'a que peu contribué au diagnostic de tumeurs primitives. La positivité de cellules adénocarcinomateuses pour le Ca 125 prélevé dans un liquide d'ascite a suggéré une origine ovarienne chez quatre patientes, qui ont bénéficié d'un traitement dirigé contre ce type de tumeur avec une réponse thérapeutique et une survie supérieures à la moyenne des CUPs. La présence de cellules tumorales exprimant des récepteurs stéroïdiens dans un ganglion métastatique a également permis un diagnostic de carcinome mammaire chez une patiente.

L'autopsie (tableau 3), classiquement décrite comme étant la technique diagnostique de référence pour les CUPs, n'a été pratiquée à Genève que chez 21

patients avec un rendement diagnostique moyen de 67 %. Une nette diminution de la pratique des autopsies à partir de 1985 est observée. Les tumeurs primitives les plus fréquemment mises en évidence à l'autopsie sont les adénocarcinomes bronchiques (10/14). Parmi les lésions primitives diagnostiquées à l'autopsie, il faut relever la présence d'un carcinome indifférencié d'origine mammaire sans traduction mammographique, qui s'est avéré être la seule tumeur susceptible d'une prise en charge dirigée de ce groupe. Durant la période 1980-84, l'autopsie est le principal moyen diagnostique en cas de CUP (8 autopsies pour 1 US abdominal), alors que pour les périodes ultérieures, cette méthode apporte moins de 8 % des diagnostics de tumeurs primitives.

Données radiologiques, endoscopiques et biologiques

Le rendement global des différentes investigations paracliniques pratiquées chez les patients de la cohorte genevoise demeure modeste (tableau 4a). Seuls les scanners thoraciques et abdominaux semblent avoir eu un intérêt pratique net pour déterminer l'organe d'origine de la tumeur primaire : cet examen a donné un diagnostic d'organe dans 26 cas (44%) pour l'étage thoracique et 15 cas (20 %) pour l'étage abdominal. Cette constatation est indépendante du type de lésion secondaire ayant permis d'établir le diagnostic de CUP. Tous les autres types d'examens mènent de manière anecdotique à un diagnostic. Cette prépondérance des scanners avec 41 examens diagnostiques, conduisant à la découverte de 64 % des carcinomes primitifs diagnostiqués du vivant des patients, augmente avec le temps (tableau 4b). Il convient de souligner que la réalisation d'examens endoscopiques « à l'aveugle » n'a pas permis de découvrir une localisation primitive dans la série présente. Les endoscopies diagnostiques, en particulier digestives, étaient toujours associées soit à une symptomatologie d'organe, soit à une lésion visible au scanner.

L'apport des examens biologiques, en particulier des marqueurs tumoraux sériques, (tableau 5) s'avère décevant : seul un patient avec des métastases osseuses, également positives à l'immunohistochimie pour le PSA, a montré des valeurs pathologiques sériques de PSA, orientant ainsi le diagnostic vers une origine prostatique.

Le sous-groupe de 64 patients (64/120 : 53 %), chez qui un organe d'origine a été mis en évidence de leur vivant, correspond en partie à celui des « primitifs » tel qu'il a été défini dans la présentation méthodologique de l'étude. Le tableau 6a résume les localisations primitives mises en évidence. Il faut noter la prédominance pour l'étage supra-diaphragmatique des carcinomes bronchiques (en grande majorité des adénocarcinomes) et, pour l'étage infra-diaphragmatique, des carcinomes digestifs, en particulier pancréatiques. Le carcinome thyroïdien, souvent évoqué comme pouvant se présenter initialement sous forme de CUP, n'a été retrouvé qu'à une reprise dans notre série. Les quatre patients pour lesquels la localisation primitive a été découverte de leur vivant dans un deuxième temps ont tous eu un diagnostic posé dans les semaines qui ont suivi leur inclusion dans la cohorte : les examens diagnostiques (une bronchoscopie, deux OGD et un scanner abdominal) ont tous été réalisés en raison d'un signe d'appel clinique nouveau. L'adjonction des cas de tumeurs primitives découvertes à l'autopsie complète le groupe des « primitifs » qui s'élève alors à 78 patients (64 %). Une analyse temporelle des types de tumeurs primitives diagnostiquées (tableau 6b) permet de constater une augmentation constante de la part du groupe des « primitifs » au cours du temps.

Les « vrais CUPs » (tableau 7) représentent avec le temps une part de moins en moins importante de la cohorte initiale.

Réponse thérapeutique et survie

Comme pour les tumeurs en situation d'emblée métastatique, la médiane de survie globale est médiocre. L'identification d'une localisation primitive n'est pas associée à un bénéfice en termes de réponse au traitement ou de survie (figure 2) : la comparaison des courbes de Kaplan-Meier entre les deux groupes ne montre pas de différence statistiquement significative. La survie est corrélée de manière significative et inversement proportionnelle au nombre de sites secondaires présents lors de la première consultation. Enfin les médianes de survie des quatre types histologiques principaux ne sont pas statistiquement différentes.

Une analyse des cinq principaux sous-groupes de tumeurs primitives mises en évidence lors du bilan initial ou dans un deuxième temps (figure 3), à savoir les carcinomes bronchiques, pancréatiques, digestifs (i. e. carcinome gastrique et colorectal), ovariens et les tumeurs germinales extra gonadiques montre, sans atteindre un seuil de significativité statistique, que les lésions d'origine ovarienne ou germinale sont associées avec une meilleure réponse thérapeutique et une survie prolongée. Ces dernières correspondent à une minorité de cas. Le seul patient du collectif considéré comme guéri (survie supérieure à 5 ans sans signe de récurrence) est un jeune homme ayant présenté une tumeur germinale extra gonadique. Par ailleurs, une patiente présentant une néoplasie mammaire d'emblée métastatique à l'os s'étant présentée avec des adénopathies axillaires a présenté une maladie stable pendant plus de 5 ans.

Les différents types de traitement appliqués durant la période étudiée sont caractérisés par une très grande hétérogénéité. On peut cependant les résumer en classant les patients entre ceux ayant reçu ou non des dérivés du platine, agents de chimiothérapie réputés actifs dans ce type de situation [22,23] ; ce regroupement ne modifie pas de manière statistiquement significative les médianes de survie, quelles que soient les comparaisons effectuées (tableau 8). L'évaluation de la réponse au

traitement (partielle ou complète) et de la période libre de maladie est difficile à établir en raison de la grande hétérogénéité des situations cliniques : nous nous sommes donc basés sur le relevé des appréciations des médecins ayant suivi les patients. Pour les 75 dossiers contenant une information analysable, le taux de réponse partielle est de 24 %, de réponse complète de 3 % et d'absence de réponse ou progression sous traitement de 73 % et la période moyenne libre de maladie de 6 mois sans différence statistiquement significative entre les groupes des « vrais CUP » et des « primitifs ».

Discussion

Les données genevoises dans leur ensemble corroborent les séries publiées : les modes de présentation, la distribution des types histologiques, et l'évolution clinique des CUPs pris en charge aux HUG sont similaires à ceux décrits en Europe et aux USA (tableau 9). Toutefois, des différences apparaissent : l'incidence des CUPs, par exemple, est évaluée aux HUG à 5,5 % des patients souffrant d'une pathologie tumorale, alors que la série du MD Anderson Cancer Center, à ce jour la plus importante publiée, a recensé 879 cas de nouvelles consultations pour des CUPs de 1987 à 1992, ce qui représente 1,7 % du total des patients ayant consulté le centre en question [24]. Cette différence s'explique très vraisemblablement par le fait qu'il s'agit d'une institution de référence internationale, recrutant une population sélectionnée constituée de patients ayant pour la plupart déjà subi des investigations exhaustives.

Le spectre des types histologiques de carcinomes diagnostiqués chez nos patients est conforme à celui rapporté dans la plupart des séries publiées, avec une prépondérance d'adénocarcinomes et de carcinomes indifférenciés. La relative sous-représentation des carcinomes épidermoïdes des cohortes genevoises et américaines résulte vraisemblablement du fait que les patients ayant présenté des adénopathies cervicales hautes métastatiques, localisations où ce type de tissu tumoral se retrouve fréquemment, ont été dirigés vers une consultation spécialisée en ORL [25].

L'identification de la tumeur primaire a été obtenue dans plus de la moitié des cas de CUP se présentant aux HUG, alors que dans les séries européennes et américaines les taux rapportés d'identification des tumeurs primaires se situent aux alentours des 30 % [4-6]. A nouveau, on peut attribuer cette différence aux biais de sélection inhérents aux institutions de type tertiaires qui reçoivent préférentiellement des patients ayant déjà effectué des examens complets. Dans notre série, seul un nombre limité de patients a subi une autopsie (18 %). Cet examen a permis de découvrir

la tumeur primaire dans près de deux tiers des cas (14/21). Ce rendement diagnostique peut être considéré comme relativement élevé, si on le compare par exemple aux 15 % rapportés dans la série de l'institut Gustave Roussy [6]. Une fois encore, cette discordance pourrait résulter de la différence de recrutement entre institution tertiaire et primaire.

L'imagerie, en particulier la scanographie thoracique et abdominale [26,27], et dans une moindre mesure, la caractérisation immunohistochimique des prélèvements tissulaires [28] ont contribué de façon décisive au diagnostic de tumeur primaire dans notre collectif, comme cela a été documenté par d'autres groupes. Malheureusement, force est de reconnaître que l'impact thérapeutique des diverses démarches diagnostiques entreprises dans notre cohorte a été marginal. En effet, la survie médiane de notre groupe de patients est de 7.4 mois et n'a pas été influencée de façon significative par l'identification de la tumeur d'origine. En cela elle concorde avec les résultats obtenus par diverses institutions européennes, mais diverge quelque peu des données américaines (tableau 10). Cette observation n'est pas véritablement surprenante, étant donné que la majorité des tumeurs primaires identifiées étaient d'origine bronchique et pancréatique, deux pathologies pour lesquelles, en situation métastatique avérée, nous ne disposons pas de traitements susceptibles d'en influencer notablement l'évolution.

En dépit de ces résultats négatifs, nos observations qui sont basées sur une analyse rétrospective et sur un collectif restreint ne nous permettent pas d'évaluer formellement la contribution des investigations immunohistochimiques pour l'identification de pathologies tumorales susceptibles de bénéficier d'un traitement dirigé [11]. En effet, dans notre série, une minorité de patients apparaît avoir bénéficié d'un diagnostic basé sur la caractérisation immunohistochimique du tissu tumoral, comme par exemple les tumeurs du sein, de l'ovaire ou de la prostate, diagnostics

retenus grâce à la recherche d'expression de récepteurs aux hormones stéroïdiennes, de Ca125, et de PSA. Dans ce contexte, des études relativement anciennes ont individualisé des sous-groupes de CUP présentant des caractéristiques cliniques et histologiques particulières, comme le syndrome dit des « tumeurs de la ligne médiane » apparenté aux tumeurs germinales, répondant aux régimes de chimiothérapie appliqués aux tumeurs germinales gonadiques et pouvant ainsi bénéficier de survies prolongées [9, 29]. L'utilité de l'immunophénotypisation histologique est également illustrée par des études plus récentes, effectuées sur des collectifs plus importants, qui ont identifié des entités pathologiques minoritaires à meilleur pronostic, telles que les carcinomes à différenciation neuroendocrine [8,12, 30-33].

Bien qu'encore limitée dans la pratique courante, la recherche d'altérations génétiques induisant des profils d'expression protéiques spécifiques peut avoir des implications diagnostiques et thérapeutiques, la translocation bcr-abl en est un exemple tant d'un point de vue diagnostique que des implications thérapeutiques liées à la découverte d'une molécule inhibitrice spécifique. Plus particulièrement en cas de CUP, on sait depuis les années 80 que la présence d'un isochromosome 12 (i12) à l'analyse caryotypique est associée dans un grand nombre de cas à une tumeur germinale qu'elle soit gonadiques ou extragonadiques [29].

Au niveau génomique, la typisation des sarcomes et des lymphomes est facilitée par la caractérisation de certaines translocations. Malheureusement pour les tumeurs d'origine épithéliale, en raison de la complexité des altérations génétiques et de leur expression, ce n'est que récemment qu'il a été possible d'analyser dans un même temps plusieurs milliers de gènes ou de protéines et de déterminer des corrélations spécifiques diagnostiques ou pronostiques par des moyens techniques bioinformatiques suffisamment puissants [34]. On peut donc imaginer dans l'avenir avoir des microarrays spécifiques pour chaque type de tumeur ou de tissu, permettant ainsi un diagnostic

d'organe et de néoplasie le plus précis possible ainsi qu'à une évaluation pronostique [35]. Les implications thérapeutiques sont également fondamentales avec une adaptation du traitement en fonction des altérations génétiques à l'origine de la tumeur. L'analyse de profils protéiques sériques par spectroscopie de masse semble également prometteuse: un algorithme a par exemple récemment été développé qui identifie sur la base d'un pattern protéomique la présence d'un carcinome ovarien avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 95 % [36].

Le nombre restreint de cas étudiés dans notre série rétrospective et l'absence de caractérisations moléculaires exhaustives ne nous permettent pas de confirmer ou d'infirmier si les CUP constituent une entité distincte de carcinomes sur la base de caractéristiques génétiques ni de juger de la valeur des nouvelles techniques d'analyse génomique ou protéomique. Cependant l'évolution temporelle de l'incidence des CUPs dans notre cohorte confirme les données de la littérature rapportant une diminution constante de la proportion de tumeurs primaires restant d'origine inconnue («vrais CUP»), une évolution qui plaide plus pour le manque de sensibilité de nos moyens diagnostiques actuels que pour un processus pathologique distinct.

Conclusions et Perspectives

Nos observations concordent avec les données de la littérature : les carcinomes métastatiques à point de départ indéterminé constituent un mode de présentation clinique relativement fréquent ; l'identification du site primaire est obtenue dans plus de 50 % des cas, ce grâce essentiellement à la scanographie thoraco-abdominale et à la caractérisation immunophénotypique du tissu tumoral. Enfin, elles confirment que les tumeurs primaires ainsi identifiées sont le plus souvent d'origine bronchique ou pancréatique, ce qui explique le pronostic défavorable de la majorité des CUPs, ces tumeurs étant notoirement chimiorésistantes.

Notre analyse par période démontre l'évolution temporelle allant dans le sens d'une diminution de la proportion de « vrais CUP ». Ce fait plaide vraisemblablement dans la majorité des cas contre un processus pathologique spécifique et plus en faveur de techniques diagnostiques auparavant insuffisamment précises. Il faut remarquer que si ces examens diagnostiques, en particulier pour le scanner, se sont perfectionnées avec le temps, leur plus grande accessibilité et sensibilité ont conduit à découvrir également un plus grand nombre de lésions secondaires pour lesquelles s'est posé la question de la prise en charge d'un CUP. Le rendement diagnostique concernant le site primitif est resté cependant plus élevé, assurant une baisse relative des cas de « vrais CUP » par rapport au nombre total de patients investigués.

Le rôle d'étalon de l'autopsie est remis en cause en raison de l'efficacité accrue des examens ante mortem et n'est contributif que dans un cas sur deux lorsqu'il est réalisé. Nous sommes donc passé d'un diagnostique post mortem à un diagnostic ante mortem, sans pour autant améliorer la survie du patient.

Diverses stratégies diagnostiques et thérapeutiques ont été proposées pour la prise en charge des CUPs : aucun consensus ne peut être dégagé de ces multiples propositions, ce d'autant plus que les études disponibles n'ont pas procédé à une

validation prospective des aspects « coût-bénéfice » [26,37-42]. Seule une étude a, après une analyse rétrospective, réalisé une évaluation prospective d'une prise en charge diagnostique en cas de métastases osseuses d'origine indéterminée [40]. Comme discuté plus haut, une attitude restrictive limitant les investigations cliniques complémentaires effectuées d'office en cas de CUP à la réalisation d'un scanner permet d'obtenir le meilleur taux d'identification du site primaire associé à un coût moindre [19,20]. Par ailleurs, aucune étude n'a confronté de manière prospective les résultats d'une immunophénotypisation systématique aux paramètres cliniques de présentation, de réponse thérapeutique et de survie [15-17].

Si la recherche du site primaire n'est actuellement pas à recommander comme un but en soi, sa découverte n'amenant pas de conséquence bénéfique statistiquement significative pour les patients tant sur le plan de la réponse au traitement que de la survie, nos données et celles de la littérature indiquent qu'à ce jour une minorité de carcinomes d'emblée métastatique est susceptible de bénéficier de thérapies dirigées (tableau 1) pour lesquels une démarche rationnelle intégrant les données cliniques, telles que l'anamnèse familiale (syndromes de cancers familiaux) et personnelle (antécédents oncologiques et exposition aux carcinogènes) et les sites de métastatisation à l'immunophénotype tissulaire, constitue une approche adéquate (voir tables 2 et 3 ci-dessous).

Table 2 : proposition de prise en charge clinique et paraclinique

A.	obtenir un prélèvement tissulaire de qualité et de taille adéquate
B.	recueillir une anamnèse personnelle et familiale détaillée (en particulier concernant les antécédents oncologiques : excision de « naevus » et autres lésions cutanées, notions de néoplasies itératives sur plusieurs générations),
C.	effectuer un examen clinique détaillé,
D.	réaliser un dosage sanguin de la β -HCG, de l'AFP et un scanner thoraco-abdomino-pelvien,
E.	en cas d'adénopathies cervicales, pratiquer une panendoscopie et en cas d'adénopathie inguinales, une rectoscopie.
F.	chez la femme, réaliser une mammographie, voir une IRM mammaire chez une patiente pré-ménopausée [43,44] en cas d'adénocarcinome ou de tumeur indifférenciée, en particulier en présence d'adénopathies axillaires [45].
G.	chez l'homme, réaliser un dosage du PSA sérique

Table 3 : proposition d'analyse immunohistochimique

CK (cytokeratin) Les cytokératines (CK), filaments protéiques intermédiaires intracellulaires, sont spécifiques d'une origine épithéliale. Il existe des sous-types de CK produits plus spécifiquement par certains organes : en particulier les sous-types 7 et 20. L'analyse des profils d'expression permet alors au pathologiste de proposer un diagnostic différentiel plus ciblé [46].
TTF-1 (thyroid transcription factor 1) Il s'agit d'un facteur de transcription de 40 kdalton de la famille du gène NFK β exprimé par les carcinomes thyroïdiens et par les carcinomes bronchiques [47].
PSA (prostate specific antigen) Cette protéine de 33 kdalton est exprimée par le tissu prostatique sain et les adénocarcinomes prostatiques. Un co-marquage de la phosphatase acide prostatique peut être utilisé pour confirmer le diagnostic. Une diminution de la réactivité peut se voir avec la dédifférenciation tissulaire (score de Gleason élevé) [48].
Récepteurs stéroïdiens (œstrogène et progestérone) L'expression de ces protéines peut orienter vers un diagnostic de carcinome mammaire, sans toutefois en être spécifique.

Seuls les signes et symptômes cliniques et les résultats obtenus lors du bilan de base doivent guider le praticien dans la réalisation d'investigations cliniques supplémentaires. Une fois ces informations obtenues, l'oncologue les communiquera au pathologiste qui les intégrera à son analyse des caractéristiques immunophénotypiques de la biopsie tumorale. Une connaissance conjointe des avantages et des limites de telles ou telles techniques diagnostiques est indispensable pour en permettre la meilleure interprétation.

Dans l'avenir, d'un point de vue général en oncologie, les nouvelles approches de caractérisation moléculaire des échantillons tumoraux comme, par exemple, celles analysant simultanément les profils d'expression de milliers de gènes devraient permettre l'élaboration de nouvelles taxonomies basées sur une meilleure compréhension de l'histogénèse tumorale [49,50]. Cependant dans le cas particulier des CUPs, si on considère les sites primaires identifiés habituellement identifiés avec les moyens diagnostiques à disposition, à savoir bronchiques et pancréatiques, un hypothétique raffinement supplémentaire des techniques d'identification tumorale n'amènera probablement pas d'amélioration quant à la survie de ces patients sans nouvelles prises en charge thérapeutique compte tenu du fait que ces tumeurs primaires sont notoirement résistantes aux traitements actuels.

C'est donc vers l'élucidation des mécanismes moléculaires présidant à l'oncogénèse, l'identification de cibles thérapeutiques spécifiques et le développement des molécules nouvelles qui permettent de développer des prises en charge anti-tumorales ciblées indépendantes d'un diagnostic d'organe et peut-être permettre d'obtenir pour le patient une meilleure réponse thérapeutique et une survie prolongée. L'évolution d'une oncologie classique basée sur l'identification d'un site primaire et de ses localisations secondaires (métastases), actuellement à la base de la prise en charge des patients oncologiques (système TNM par exemple) vers une oncologie intégrant les

modifications moléculaires à la base des processus de croissance tumoral pour définir les traitements à administrer pourrait rendre obsolètes les investigations visant à rechercher l'origine de ces carcinomes [51,52].

Remerciements

- Dr. Christine Bouchardy, Registre Genevois des Tumeurs, pour la mise à disposition des données compilées du Registre Genevois des Tumeurs
- Dr. Pierre Chappuis, Division d'Oncologie, Département de Médecine , HUG, pour l'utilisation du programme informatique de statistiques médicale Statsdirect©
- Dr. Jean Claude Pache, Département de Pathologie, HUG, pour son aide concernant l'interprétation des immunohistomarquages
- Dr. François Sarasin, Centre des Admissions et des Urgences, Département de Médecine, HUG, pour ses commentaires sur l'analyse statistique des données genevoises
- M. Jean Daniel Zeller, Archives Centrales des HUG, pour son aide dans la consultation des archives centrales des HUG

A Evelyne B. pour son soutien et sa patience...

Bibliographie

1. Holmes FF., Fouts TL. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer* 1970 ; 26 : 816-20
2. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995 ; 75 : 353-6
3. Grosbach AB. Carcinoma of unknown primary site : a clinical enigma. *Arch Int Med* 1982 ; 142 : 357-9
4. Abbruzzese JL. et al. Unknown primary carcinoma : natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 1272-80
5. Altman E., Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer* 1986 ; 57 : 120-4
6. LeChevallier T. et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation : a clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Int Med* 1988 ; 148 : 2035-9
7. Silvermann C., Marks JE. Metastatic cancer of unknown origin : epidermoid and undifferentiated carcinomas. *Semin Oncol* 1982 ; 9 : 435-41
8. Garrow GC., Greco FA., Hainsworth JD. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993 ; 20 : 287-91
9. Schmoll HJ. Extragonadal germ-cell tumors. *ESMO meeting* 2002 : 265-71
10. Lenzi R. et al. Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown origin : favorable subsets of patients with unknown primary carcinoma ? *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2056-66
11. Guthrie TH. Treatable carcinoma of unknown origin. *Am J Med Sci* 1989 ; 298 : 74-8
12. Hainsworth JD. et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site : a newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Int Med* 1988 ; 109 : 364-71

13. Frost P. et al. Unknown primary tumors : are they a unique subgroup of neoplastic diseases ? *Cancer Bull* 1987 ; 39 : 216
14. Casciato DA. Metastases of unknown origin. in *Manual of Clinical Oncology*. Casciato DA., Lowitz BB. eds. 1997 ; 331-44
15. Pavlidis N., Briassoulis E., Bai M. Overexpression of c-myc, Ras and c-erb 2 oncoproteins in carcinoma of unknown primary origin. *Anticancer Res* 1995 ; 15 : 2563-7
16. Hainsworth JD., Lenington WJ., Greco AF. Overexpression of Her-2 in patients with poorly differentiated carcinoma or poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 632-5
17. Abbruzzese JL., Lee-Jackson D., Frost P. P53 gene mutation spectrum in human unknown primary tumor. *Anticancer Res* 1993 ; 13 : 1619-23
18. Stewart JF. et al. Unknown primary adenocarcinoma : incidence of overinvestigation and natural history. *British Med J* 1979 ; 1 : 1530-3
19. Schapira DV., Jarrett AR. The need to consider survival, outcome and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma. *Arch Int Med* 1995 ; 150 : 2050-4
20. Hainsworth JD. Treating advanced cancer in an era of increasing cost consciousness. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 2035-6
21. Bradley C., Selby P. In search of the unknown primary. *British Med J* 1992 ; 304 : 1065-6
22. Greco AF., Hainsworth JD. Poorly differentiated carcinoma or adenocarcinoma of unknown primary site : long-term results with cisplatin-based chemotherapy. *Semin Oncol* 1994 ; 21 : 77-82
23. Hainsworth JD., Johnson DH., Greco AF. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated

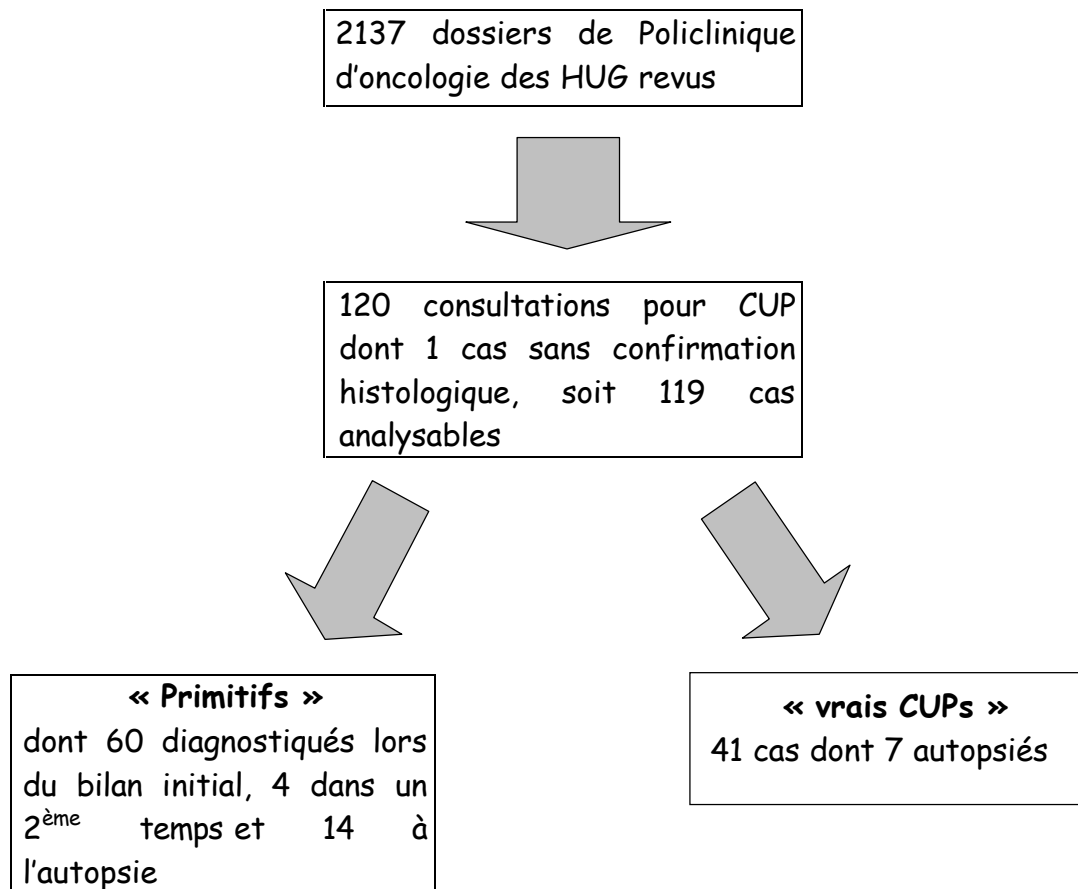
- adenocarcinoma of unknown primary site : results of a 12-year experience. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 912-22
24. Abbruzzese JL. et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 :2094-2103
25. Quinodoz D. Les adénopathies cervicales métastatiques de carcinome épidermoïde sans porte d'entrée. Thèse de médecine Genève 1999
26. McMillan JH., Levine E., Stephens RH. Computed tomography in the evaluation of metastatic adenocarcinoma from an unknown primary site. *Radiology* 1982 ; 143 :143-6
27. Robert Kagan A., Steckel RJ. The limited role of radiologic imaging in patients with unknown primary tumor. *Semin Oncol* 1991 ; 18 : 170-3
28. Mackay B., Ordonez NG. The role of the pathologist in the evaluation of poorly differentiated tumors. *Semin Oncol* 1982 ; 9 : 396-415
29. Greco AF., Oldman RK., Fer MF. The extragonadal germ-cell cancer syndrome. *Semin Oncol*, 1982 ; 9 : 448-55
30. Abbruzzese JL., Carbone PP. Adenocarcinoma of the liver without a detectable primary. *Hosp Pract*, 1991 : 61-80
31. Ayoub JP. et al. Unknown primary tumors metastatic to liver. *J Clin Oncol* 1998 ;16 : 2105-12
32. Van der Gaast A. et al. Simple pronostic model to predict survival in patients with an undifferentiated carcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1720-25
33. Hess KR. et al. Classification and regression-tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999 ; 5 : 3403-10

34. Motzer RJ. et al. Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 274-82
35. Petricoin EF. et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002 ; 359 : 572-77
36. Leonard RJ., Scott Nystrom J. Diagnostic evaluation of patients with carcinoma of unknown primary tumor site. *Semin Oncol* 1993 ; 20 : 244-250
37. Ettinger DS. et al. NCCN practice guidelines for occult primary tumors. *Oncology* 1998 ; 12 : 226-309
38. Katagiri H. et al. Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin : a retrospective study. *Cancer* 1999 ; 86 : 533-7
39. Van de Pol M. et al. Brain metastases from an unknown primary tumor : which diagnostic procedures are indicated ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 61 : 321-3
40. Rougraff BT., Kneisl JS., Simon MA. Skeletal metastases of unknown origin : a prospective study of a diagnostic strategy. *J Bone Joint Surg* 1993 ; 75 : 1276-81
41. Dodion P., De Valeriola D. Mise au point diagnostique et thérapeutique des tumeurs de site primitif inconnu. *Bull Cancer* 1989 ; 76 : 939-46
42. Bonnefoi H., Smith IE. How should cancer presenting as a malignant pleural effusion be managed ? *Brit J Cancer* 1996 ; 74 : 832-5
43. Henry-Tillman RS. et al. Role of breast magnetic resonance imaging in determining breast as a source of unknown metastatic lymphadenopathy. *Am J Surg* 1999 ; 178 : 496-500
44. Stevens KJ. et al. Is mammography of value in women with disseminated cancer of unknown origin ? *Clin Oncol* 1999 ; 11 : 90-2

45. Kemeny MM. et al. Occult primary adenocarcinoma with axillary metastases. *Am J Surg* 1986 ; 152 : 43-7
46. Silverman JF. Case reviews : metastatic malignancies of unknown primary origin. *Pathology* 2001 ; 6 : 4
47. Zamecnik J. Value of thyroid transcription factor-1 and surfactant apoprotein A in the differential diagnosis of pulmonary carcinomas : a study of 109 cases. *Virchows Arch* 2002, 440 : 353-61
48. Goldstein NS. Immunophenotypic characterization of 225 prostate adenocarcinomas with intermediate or high Gleason scores. *Am J Clin Pathol* 2002, 117 : 471-7
49. Sidransky D. Emerging molecular markers of cancer. *Nat Rev Cancer* 2002 ; 2 : 210-19
50. Mohr S. et al. Microarrays as cancer keys : an array of possibilities. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3165-75
51. Farrugia DC. et al. Unknown primary carcinoma : randomised studies are needed to identify optimal treatments and their benefits. *Eur J Cancer* 1996 ; 32A : 2256-61
52. Robert NJ., Garnick MB., Frei E. Cancers of unknown origin : current approaches and future perspectives. *Semin Oncol* 1982 ; 9 : 526-31

Figures et Tableaux

Figure 1 : Représentation générale de la cohorte genevoise



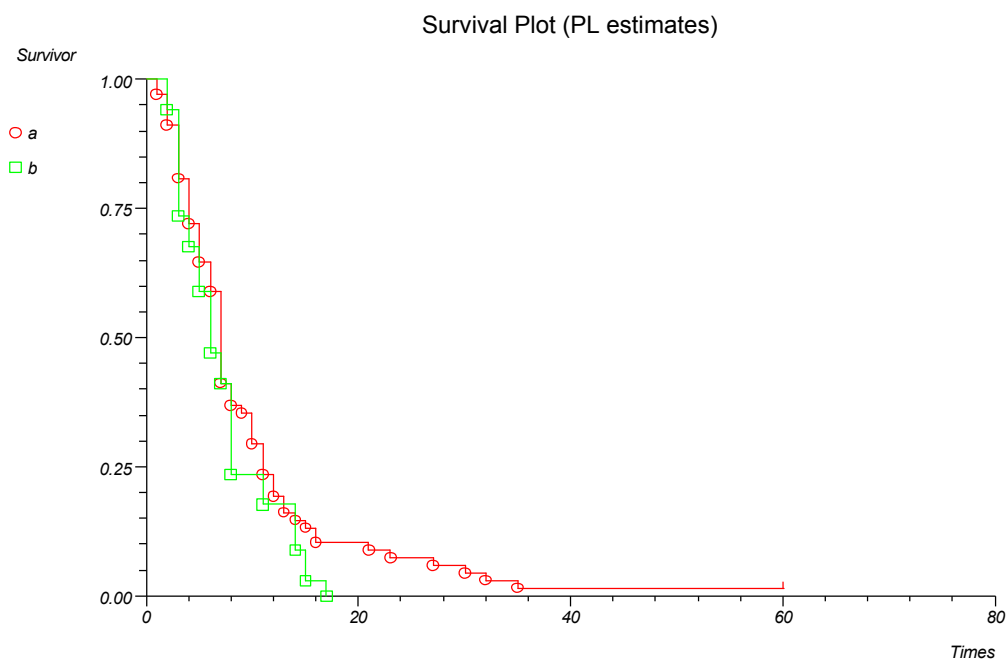


Figure 2 : Courbe de survie selon Kaplan-Meier : « primitifs » (a) et « vrais CUPs »(b); log rank p NS ; times = mois

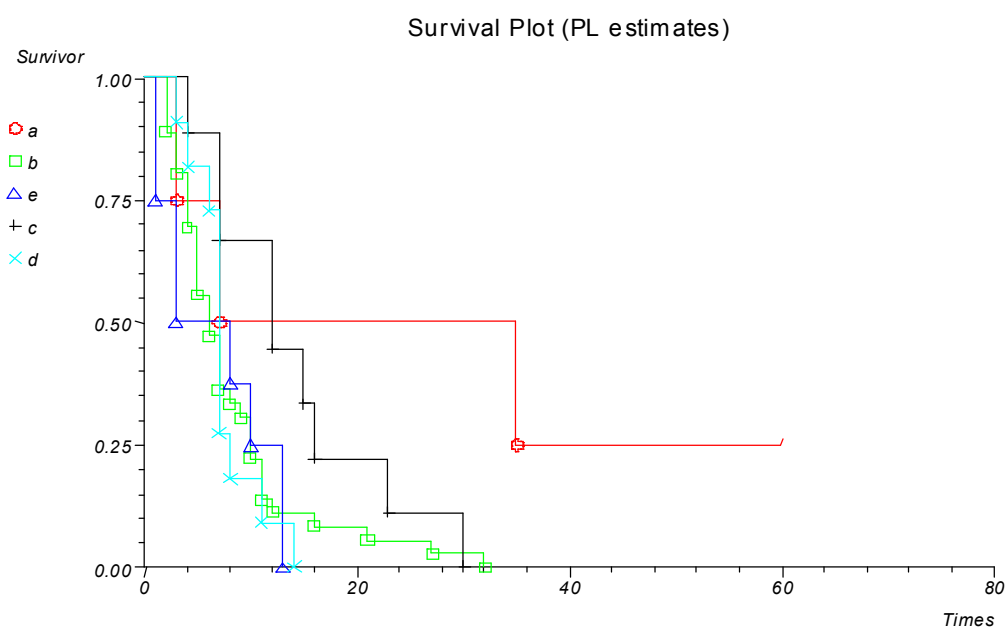


Figure 3 : Courbes de survie selon Kaplan-Meier : tumeurs germinales extragonadiques (a), carcinome bronchiques (b), carcinomes ovariens (c), carcinomes digestifs (d), carcinomes pancréatiques (e) ; log rank p NS ; times = mois

Tableau 1 : Associations clinico-pathologiques susceptibles de bénéficier d'un traitement spécifique

- 1. Adénocarcinome bien ou moyennement différencié**
 - Adénopathies axillaires chez la femme : cancer mammaire
 - Ascite carcinomateuse chez la femme : cancer ovarien
 - Métastases osseuses : cancer rénal ; chez l'homme, cancer prostatique
- 2. Carcinome épidermoïde**
 - Adénopathies cervicales hautes : cancer ORL
 - Adénopathies inguinales : cancer de la marge anale/rectum ou des organes génitaux (pénis, col utérin)
- 3. Carcinome moyennement différencié ou indifférencié**
 - Tumeur germinale extragonadique (rare)
- 4. Tumeur neuro-endocrine**
 - en particulier en cas de localisation hépatique

N.B. Même en l'absence de lésion primitive, dans ces situations, une prise en charge dirigée similaire à celle de la néoplasie postulée est envisageable. L'apport de l'immunohistochimie dans ces cas peut permettre de raffiner les présomptions diagnostiques.

Tableau 2a : Caractéristiques cliniques du collectif genevois lors du diagnostic¹

	Global (N = 119)	Primitifs (N = 78)	vrais CUPs (N = 41)	p
Echelle WHO/ECOG				
Moyenne		1,7	2	NS
0 à 2	89 (75%)	60 (77%)	26 (63%)	NS
> 2	30 (25%)	18 (23%)	15 (37%)	NS
Localisation secondaire				
adénopathies ²	25 (21%)	15 (19%)	10 (25%)	NS
foie	24 (21%)	21 (25%)	5 (13%)	p < 0,05
os	18 (14%)	11 (13%)	7 (17%)	NS
cerveau	13 (11%)	9 (12%)	4 (10%)	NS
plèvre	11 (9%)	7 (9%)	4 (10%)	NS
peau	8 (7%)	7 (8%)	1 (2%)	NS
ascite	7 (6%)	4 (7%)	3 (7%)	NS
péricarde	4 (3%)	3 (4%)	1 (2%)	NS
autres	9 (6%)	3 (4%)	6 (14%)	p < 0,05
Nombres de sites atteints				
1	49 (40%)	28 (35%)	21 (51%)	N
2	39 (33%)	31 (40%)	8 (20%)	p < 0,05
3	22 (18%)	14 (17%)	8 (18%)	NS
> 3	9 (9%)	5 (8%)	4 (11%)	NS

¹ Les sommes des pourcentages ne sont pas égaux à 100% en raison d'un arrondissement des valeurs exactes à la décimale supérieure ou inférieure la plus proche

² dont 10 sus-claviculaires, 5 rétropéritonéales, 5 médiastinales, 2 cervicales basses, 2 inguinales et 1 axillaire

Tableau 2b : Variation temporelle de la fréquence des nouveaux cas et des caractéristiques démographiques

	1980-84	1985-89	1990-95
Cas CUP/dossiers polionco	20/555 (3,5 %),	29/608 (4,6 %)	70/974 (7,2 %)
Rapport F/H	7 (36 %)	8 (28 %)	27 (38 %)
Age moyen lors du Dx (ans)	61,7	60,6	58,1

Tableau 2c : Caractéristiques démographiques de la cohorte genevoise lors du diagnostic

	<u>Global</u> (N = 119)	<u>Primitifs</u> (N = 78)	<u>vrais CUPs</u> (N = 41)	p
Age (ans)				
moyenne	60	58	62	NS
dispersion	(23-85)	(23-85)	(25-82)	
Classes d'âge				
20-40 ans	8 (8%)	6 (8%)	2 (6%)	NS
40-60 ans	59 (48%)	41 (52%)	18 (42%)	p<0,05
> 60 ans	52 (44%)	31 (40%)	21 (52%)	NS
Sexe				
hommes	75 (64%)	50 (64%)	25 (64%)	NS
femmes	44 (36%)	28 (36%)	16 (36%)	NS

Tableau 2d : Caractéristiques anatomo-pathologiques du collectif genevois

	<u>Global</u>	<u>primitifs</u>	<u>vrais CUPs</u>	p
	(N = 119)	(N = 78)	(N = 41)	
Type histologique				
Adénocarcinome	67 (55%)	48 (61%)	19 (46%)	NS
Indifférencié	36 (28%)	23 (25%)	13 (32%)	NS
Epidermoïde	6 (4%)	3 (3%)	3 (7%)	NS
Neuroendocrine	5 (4%)	1 (1%)	4 (9%)	p < 0,05
Germinal	5 (4%)	3 (4%)	2 (5%)	NS
Examens immunohistochimiques				
réalisés ³	31 (25%)	22 (27%)	8 (20%)	NS

³ Pour 4 cas, pas d'information claires sur la réalisation d'une IHC

Tableau 3 : Autopsie : pratiquée dans 18 % des cas (21/120) avec un rendement diagnostique global de 67 % (14/21)

	1980-84 (20 pts)	1985-89 (28 pts)	1990-95 (71 pts)
Autopsie	9 (42%)	6 (21%)	6 (9%)
Rendement	89% (8/9) ⁴	50% (3/6) ⁵	50% (3/6) ⁶

⁴ 7 carcinomes bronchiques,1 carcinome mammaire

⁵ 3 carcinomes bronchiques

⁶ 1 cholangiocarcinome, 1 carcinome colique,1 carcinome pancréatique

Tableau 4a : Rendement global des examens para-cliniques de la cohorte genevoise (examens positifs/examens réalisés)

CT thorax :	44 % (26/60)
CT abdominal :	20 % (15/77)
Laparotomie/scopie :	11 % (1/9)
OGD :	7 % (2/28)
Bronchoscopie :	3 % (1/33)
US abdominal :	2 % (1/60)
Rx thorax :	1 % (1/81)
Mammographie :	0 % (0/21)
Colonoscopie :	0 % (0/15)
ERCP :	0 % (0/1)

Tableau 4b : Procédures diagnostiques : examens para-cliniques contributifs et variation temporelle (rendement : examens diagnostiques/examens réalisés)

	1980-84	1985-89	1990-95
Examens	US 1/8	CT 6/36 ⁷ Laparotomie 1/3	CT 35/99 ⁸ Rx thorax 1/45 OGD 2/19 ⁹ Bronchoscopie 1/20 ¹⁰ IHC (PSA 1, CA-125 3) Histologie 5/70

n.b. : colonoscopie et mammographie non contributifs

⁷ 4/18 CT thoraciques et 2/18 CTabdominaux

⁸ 22/42 CT thoraciques et 13/57 CT abdominaux

⁹ dont 1 lors un 2^{ème} bilan

¹⁰ lors d'un 2^{ème} bilan

Tableau 5 : Procédures diagnostiques : marqueurs tumoraux sanguins réalisés [% du groupe étudié], valeur pathologique/normale

	<u>Global</u>	<u>primitifs</u>	<u>vrais CUPs</u>
AFP	41 [33%], 3/38	25 [31%], 3/22	16[39%], 0/16
b-HCG	30 [25%], 5/25	16 [21%], 4/12	14[34%], 1/13
PSA	16 [14%], 1/15	12 [16%], 1/11	4 [10%], 0/4
CA 125	17 [14%], 4/13	12 [16%], 3/9	5 [11%], 1/4
CEA	35 [27%], 17/18	21[29%], 10/11	14[34%], 7/7

Tableau 6a : Tumeurs primitives découvertes lors du bilan clinique initial ou dans un 2^{ème} temps du vivant du patient : 64/119 cas (53 %)

Carcinome bronchique :	27
Carcinome ovarien :	9
Carcinome pancréatique :	7
Tumeur germinale extra-gonadique :	5
Carcinome gastrique :	4
Carcinome colique :	4
Carcinome œsophagien :	2
Carcinome mammaire :	2
Carcinome prostatique :	1
Cholangiocarcinome :	1
Carcinome vésical :	1
Carcinome thyroïdien :	1

Tableau 6b : Répartition temporelle des tumeurs primitives diagnostiquées du vivant des patients (examens diagnostiques)

1980-84	1985-89	1990-95
1/20 (5 %) dont	7/28 (25%) dont	56/71 (75%) dont
1 CA pancréas (US)	4 CA bronchiques (CT)	23 CA bronchiques ¹¹
	1 CA pancréas (CT)	9 CA ovaire ¹²
	1 CA colique (CT ¹³)	4 CA gastrique ¹⁴
	1 tumeur germinale	4 tumeurs germinales (histologie)
		5 CA pancréas (CT)
		3 CA colique (CT)
		2 CA oesophage ¹⁵
		2 CA mammaire (IHC)
		1 CA vessie (CT)
		1 cholangioCA (CT)
		1 CA prostate ¹⁶
		1 CA thyroïde (histologie)

¹¹ 21 CT, 1 rx thorax, 1 bronchoscopie dans un 2^{ème} temps

¹² marqueur CA-125, CT

¹³ Dans un 2^{ème} temps

¹⁴ 2 CT, 2 gastroscopie

¹⁵ 1 OGD dans un 2^{ème} temps, 1 CT

¹⁶ immunomarquage PSA

Tableau 7 : Variation temporelle de l'incidence des « vrais CUPs »

	<u>1980-84</u>	<u>1985-89</u>	<u>1990-95</u>
« vrais » CUPs /collectif	11/20 (55 %)	18/28 (68 %)	12/71 (18 %)
« vrais » CUPs /HUG	11/555 (2 %)	18/608 (3 %)	12/975 (1,3 %)

Tableau 8 : Survies médianes de la cohorte genevoise (CI 95 %) en fonction du type de traitement reçu (chimiothérapies associant ou non des dérivés du platine) ; 94 cas analysables¹

	dérivés du platine +	dérivés du platine -
« vrais » CUPs	N = 7 6 mois (CI 95 % 3,9 à 8,0)	N = 27 5 mois (CI 95 % 2,4 à 7,5)
Primitifs diagnostiqués du vivant du patient	N = 43 7 mois (CI 95 % 5,5 à 8,42)	N = 17 6 mois (CI 95 % 3,5 à 8,4)

¹ Certains patients du collectif n'ont pas reçu de traitement de chimiothérapie (soit en raison d'une abstention thérapeutique ou d'une prise en charge par radiothérapie seule).

Tableau 9 : Comparaisons des principales caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des patients avec un CUP en présentation initiale des séries genevoises, américaines et françaises

	HUG 119 cas de 1980 à 95 (dont 41 « vrais CUPs »)	MD Anderson [24] 1400 cas de 1987 à 94 (dont 947 « vrais CUPs »)	Gustave Roussy [6] 302 cas de 1959 à 80 (dont 47 « vrais CUPs »)
Age moyen (range)	59 (23-85)	59 (19-89)	53 (1-85)
Sexe (M : F %)	65 : 36	54 : 46	75 : 25
Site secondaire principal	ADP 21% Foie 21% Os 14% Cerveau 11% Plèvre 9% Peau 7% Ascite 6% Autres 6%	ADP 37% Foie 31% Os 28% Poumons 28% Plèvre 12% Cerveau 8% Ascite 6% Autres 8%	ADP 37% Poumons 18% Os 13% Cerveau 10% Peau 9% Foie 5% Plèvre 2% Ascite 1% Autres 5%
Histologie	AdénoCA 55% CA indiff 28% CA épidermoïde 4% Neuroendocrine 4% Tumeur germinale 4%	AdénoCA 61% CA indiff 29% CA épidermoïde 6% Neuroendocrine 4%	AdénoCA 45% CA indiff 28% CA épidermoïde 15% Tumeur germinale 3%

Tableau 10 : Survie comparée

- Cohorte genevoise : médiane globale 7,4 mois, médiane « vrais CUPs » : 6 mois, médiane « primitifs » : 7 mois

	globale	« primitifs »	« vrais » CUPs
1 an	19%	25%	17%
3 ans	3%	3%	0%
5 ans	<1%	<1%	0%

- Institut Gustave Roussy [6] : médiane globale 5 mois, médiane « vrais CUPs » : 5 mois, médiane « primitifs » : 5 mois

1 an	NA	21%	23%
3 ans	NA	4%	6%
5 ans	NA	1%	3%

- MD Anderson Cancer Center [24] : médiane « vrais CUPs » : 11 mois (CI 95 % 10-12), médiane « primitifs » : 15 mois (CI 95 % 11-20)

1 an	NA	55%	50%
3 ans	NA	28%	18%
5 ans	NA	15%	8%