INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CANCÉROLOGIE

Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques : stadification ; pronostic

I-10-140

Dr Jérôme ALEXANDRE
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques : stadification ; pronostic

Objectifs :

– Décrire les principes du raisonnement diagnostique en cancérologie.

Le diagnostic des cancers recouvre plusieurs aspects :
– Le diagnostic positif de tumeur maligne : il nécessite presque toujours une preuve anatomo-pathologique.
– L'identification de la tumeur primitive : le problème se pose devant des métastases révélatrices sans tumeur primitive cliniquement décelable.
– Le bilan d'extension de la tumeur primitive : extension loco-régionale et à distance.

A - CIRCONSTANCES REVELATRICES

1. Symptômes en rapport direct avec l'extension tumorale

• Ils sont très variables en fonction de la localisation de la tumeur primitive et/ou des métastases. On ne citera ici que les plus fréquents, ainsi que les caractéristiques communes :
– Caractéristiques générales : le caractère récent (< 6 mois), l'aggravation progressive, l'échec des traitements symptomatiques usuels sont des caractéristiques en faveur de l'origine tumorale de symptômes non spécifiques, telles qu'une toux, une constipation… L'association de symptômes entre eux est également évocatrice (asthénie + toux par exemple). Aucun symptôme n'est absolument constant : le diagnostic ne pourra donc jamais être éliminé sur l'absence d'un symptôme donné.
– Les 7 signes d'alarme du cancer :
* Saignement extériorisé (hémoptysie, rectorragie/melenae, hématurie, métrorragie) ou sécrétion inhabituelle : tout saignement extériorisé doit être considéré comme d'origine tumorale jusqu'à preuve du contraire et faire réaliser des examens endoscopiques et/ou radiologiques.
* Plaie qui ne guérit pas.
* Modifications du transit ou de la miction.
* Grosseur ou tuméfaction du sein ou dans une autre localisation.
* Difficultés à avaler.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* Modifications évidentes d'un naevus ou d'une verrue.
* Toux ou modifications de la voix persistantes.

– Douleurs : Sont souvent tardives dans le développement d'un cancer. Elles n'ont pas de caractère spécifique, on peut cependant noter fréquemment :
* Un horaire inflammatoire (majoration nocturne, absence de position antalgique, caractère pulsatile).
* Un mécanisme mixte : à la fois neurogène et par excès de nociception.

2. Asthénie, anorexie et amaigrissement

● Ces symptômes traduisent le plus souvent (mais pas toujours) la présence d'une dissémination métastatique.
– L'amaigrissement peut être la conséquence directe de l'extension tumorale : tumeur de l'œsophage entraînant une dysphagie, tumeur du pancréas responsable d'une insuffisance pancréatique exocrine.
– Le syndrome cachectique se caractérise par un état d'hypercatabolisme responsable d'une perte proportionnelle de tissu adipeux et de masse musculaire. L'anorexie est habituelle mais n'explique pas à elle seule l'amaigrissement souvent massif. L'asthénie est constante. Ce syndrome est en rapport avec la production de cytokines par la tumeur. Il est particulièrement fréquent au cours des cancers du pancréas, de l'estomac, du poumon, du rein.

3. Fièvre au long cours

● Le cancer est une cause fréquente de fièvre au long cours (> 3 semaines). Elle peut avoir plusieurs origines :
– Infection traînante favorisée par la tumeur : abcès pulmonaire sur une tumeur bronchique excavée ou sur un trouble de ventilation, endocardite à entérocoque dont la porte d'entrée est une tumeur colique.
– Volumineuse tumeur nécrotique.
– Production par la tumeur de substances pro-inflammatoires et pyrogènes : lymphome malin, cancer du rein ou des bronches, métastases hépatiques ou ostéo-médullaires.
● Un syndrome inflammatoire biologique peut être révélateur d'un cancer dans les mêmes situations que la fièvre.

4. Pathologie thrombo-embolique

● Presque tous les cancers sont associés à un risque accru de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire. Le risque est maximum dans les cancers du pelvis (utérus, prostate), du pancréas, de l'estomac et du poumon.
● Le syndrome de Trousseau consiste en la répétition de thromboses veineuses superficielles et profondes de sièges volontiers atypiques (membres supérieurs), compliquant un cancer de l'estomac ou du pancréas.

5. Manifestations hématologiques

● Anémie : ces causes peuvent être multiples, souvent imbriquées :
– Carence martiale consécutive à un saignement chronique.
– Hémolyse.
* Auto-immune au cours d'un syndrome lymphoprolifératif.
* Par micro-angiopathie thrombotique au cours d'un cancer digestif métastatique : on retrouve des schizocytes. Une thrombopénie et une insuffisance rénale peuvent être associées.
– Inflammatoire.
– Par envahissement médullaire : une érythroblastémie peut être présente.
● Hyperleucytose à polynucléaires neutrophiles : fréquente dans les cancers métastatiques pulmonaires ou digestifs, les lymphomes agressifs, elle peut aussi révéler un syndrome myéloprolifératif (leucémie myéloïde chronique).
● Une myélémie est habituelle au cours de la leucémie myéloïde chronique mais peut aussi s'observer en cas d'envahissement médullaire par un carcinome.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Hyperéosinophilie : maladie de Hodgkin.
- Blastose sanguine : parfois majeure, révélant une leucémie aiguë.
- Thrombopénie :
  - Micro-angiopathie thrombotique.
  - Coagulation intra-vasculaire : souvent révélatrice dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3).
  - Envahissement médullaire.
- Thrombocytémie
  - D'origine inflammatoire.
  - Secondaire à une carence martiale.
  - Syndrome myéloprolifératif.

6. Syndromes paranéoplasiques

- On réunit sous ce terme l'ensemble des manifestations qui ne sont pas la conséquence directe de l'extension tumorale et se produisent à distance de la tumeur. Elles sont très souvent révélatrices du cancer. Classiquement, les symptômes régressent lorsque la tumeur est traitée efficacement et réapparaissent en cas de rechute.
  - Syndromes paranéoplasiques endocriniens : ils sont dus à la production d'hormones par la tumeur. On distingue :
    - * Les sécrétions hormonales ectopiques : le tissu dont est issu la tumeur ne produit normalement pas cette hormone. Il s'agit le plus souvent d'un cancer bronchique ou du rein.
      - Syndrome de Cushing par sécrétion d'ACTH.
      - Syndrome de Schwartz-Bartter : hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique.
      - Hyperparathyroïdie ; sécrétion de parathormone responsable d'une hypercalcémie en l'absence de métastase osseuse.
    - * Les tumeurs endocrines, issues d'un organe qui produit normalement cette hormone :
      - Tumeurs endocrines pancréatiques : ulcères gastro-duodénaux par sécrétion de gastrine (syndrome de Zollinger-Ellison), hypoglycémie par sécrétion d'insuline, hyperglycémie par sécrétion de glucagon, diarrhée par sécrétion de VIP.
      - Tumeur carcinoïde sécrétant de la sérotonine : flush, diarrhée.
      - Phéochromocytome sécrétant des catécholamines : hypertension artérielle.
  - Syndromes paranéoplasiques neurologiques : Ils peuvent précéder de plusieurs mois les manifestations directes de la tumeur qui est le plus souvent un cancer bronchique à petites cellules.
- Ils sont le plus souvent dus à la présence d'auto-anticorps dirigés contre un antigène présent à la fois sur les cellules tumorales et le tissu nerveux. Les lésions cérébrales engendrées sont généralement irréversibles. Classiquement, les tumeurs associées à un syndrome paranéoplasique neurologique sont de meilleur pronostic.
  - * Atrophie cérébelleuse responsable d'un syndrome cérébelleux subaigu. Elle s'observe au cours du cancer du poumon, de l'ovaire, et du sein.
  - * Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.
  - * Polynévrite sensitive de Denny-Brown.
  - * Encéphalite.
  - Autres syndromes paranéoplasiques : leur mécanisme n'est pas toujours connu.
    - * Polyglobulie consécutive à la production d'érythropoïtine par un cancer du rein.
    - * Cholestase en l'absence de métastase hépatique au cours d'un cancer du rein.
    - * Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique compliquant un carcinome bronchique non à petites cellules, elle associe :
      - Hippocratisme digital :
      - Douleurs des articulations (poignets, genoux, chevilles).
      - Radiographie des articulations : épaississement des corticales.
    - * Manifestations cutanées : en particulier l'acanthosis nigricans en rapport avec un adénocarcinome digestif.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

7. Les urgences

- Le diagnostic de cancer peut être évoqué devant un tableau clinique aigu nécessitant une prise en charge médicale et/ou chirurgicale urgente. En faveur du diagnostic, on s'attachera à retrouver la notion de symptômes apparus quelques semaines auparavant.
  - Occlusion ou perforation digestives révélant un cancer colorectal.
  - Compression médullaire, le plus souvent dorsale par épidurite néoplasique et/ou ostéolyse vertébrale avec recul du mur postérieur. L'IRM réalisée en urgence est fondamentale pour le bilan lésionnel et préciser le niveau exact de la compression.
  - Tamponnade péricardique révélant des métastases péricardiques le plus souvent d'un cancer bronchique.
  - Hypertension intra-cranienne en rapport avec une tumeur cérébrale primitive ou métastatique : l'IRM est primordiale pour poser l'indication neuro-chirurgicale.
  - Insuffisance rénale aiguë obstructive due à un cancer de prostate, du col utérin ou de la vessie.
  - Syndrome cave supérieur (œdème du visage et du cou en pélerine, cyanose du visage, dyspnée, céphalées) due à la compression de la veine cave supérieure par une tumeur médiastinale : le plus souvent cancer bronchique à petites cellules ou lymphome malin de haut grade.
  - Hypercalcémie (confusion, vomissements, troubles du rythme cardiaque) due à des métastases osseuses ou une sécrétion ectopique de PTH.
  - Insuffisance médullaire due à une leucémie aiguë.

8. Les pièges

- Certains modes de révélation atypiques peuvent conduire à retarder le diagnostic et doivent être connus :
  - Infection traînante ou récidivante : une pneumopathie récidivante dans le même territoire peut être le seul signe d'un cancer bronchique invisible sur la radiographie.
  - Le pseudo-abcès : une masse rouge, chaude, et douloureuse du sein, apparue en quelques jours peut être un cancer dans une forme inflammatoire.
  - La pseudo-dépression : une asthénie profonde, une anorexie peuvent faire évoquer un état dépressif alors qu'il s'agit d'un cancer du pancréas.
  - Episode unique de saignement extériorisé : une hémoptysie ou une hématurie même survenues une seule fois, même à l'occasion d'un surdosage en anti-coagulant doivent faire réaliser des explorations complémentaires.
  - Amélioration transitoire par un traitement symptomatique : l'efficacité d'un traitement antalgique ou anti-tussif ne doit pas rassurer sur l'origine des symptômes.

B - LA NOTION DE TERRAIN

- L'interrogatoire va s'attacher à rechercher dans l'histoire du patient des facteurs de risque pour la survenue d'un cancer.

1. Antécédents familiaux de cancer

- Ils peuvent faire suspecter une prédisposition familiale au cancer surtout si les cas familiaux ont les caractéristiques suivantes :
  - Survenus chez des sujets jeunes (< 40 ans).
  - Concernent des ascendants ou des descendants au premier degré : parents, frères et sœurs, enfants.
  - Présence de plusieurs cas familiaux (> 2).
  - Présence dans la famille de sujets ayant présenté plusieurs cancers.

2. Antécédents médico-chirurgicaux personnels

- Cancer : risque accru de développer un deuxième cancer.
- Malformation congénitale associée à un risque accru de cancer : cryptorchidie (cancer du testicule).
- Infection virale chronique : hépatite B ou C ++ (carcinome hépato-cellulaire), VIH (risque

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

accru de lymphome non hodgkinien), bilharzioze (tumeurs de vessie).
- Pathologie chronique associée à un risque accru de cancer : maladie auto-immune, rectocolite hémorragique (cancer du côlon), maladie cœliaque, cirrhose (carcinome hépatocellulaire).
- Traitement potentiellement carcinogène : radiations ionisantes (tumeur solide dans le territoire irradié), chimiothérapie cytotoxique (leucémie aiguë), tamoxifène (cancer de l'endomètre), traitement hormonal substitutif (cancers du sein et de l'endomètre), immunosuppresseur.
- Antécédents chirurgicaux : exérèse plusieurs années auparavant d'un " grain de beauté " qui était en fait un mélanome : le diagnostic de malignité peut ne pas avoir été annoncé au patient !!

3. Expositions à des carcinogènes

- Le tabac ++ : tout signe fonctionnel respiratoire inhabituel chez un fumeur doit faire rechercher activement un cancer du poumon.
- L'alcool.
- Les carcinogènes professionnels.

C - L'EXAMEN CLINIQUE

- L'examen doit être complet, incluant l'inspection de tous les téguments, la palpation des seins et les touchers pelviens.
  - Il peut s'agir d'une tumeur cutanée : voir chapitre correspondant.
  - La tumeur peut être palpable sous la peau, en particulier au niveau des seins, de la thyroïde, des testicules, du péritoine. Typiquement, la tumeur présente un aspect dur, indolore, peu mobile.
  - La recherche de ganglions satellites est fondamentale. Elle renseigne sur le siège de la tumeur primitive et permet un premier bilan d'extension.

Siège de l'adénopathie	Siège de la tumeur primitive le plus souvent en cause
Cervicale	• Cavité buccale, oropharynx, hypopharynx, larynx, cavum • Thyroïde
Sus-claviculaire	• Poumon • Abdomen-pelvis • Sein
Axillaire	• Sein • Mélanome du membre supérieur ou du tronc • (poumon)
Inguinale	• Canal anal • Vulve, vagin, col de l'utérus (si extension au vagin) • Verge, testicule (si extension scrotale) • Mélanome du périnée, de l'abdomen ou du membre inférieur

- Dans les lymphomes de haut grade, les adénopathies tumorales peuvent siéger dans n'importe quel territoire. Dans la maladie de Hodgkin, le siège est le plus souvent cervical. Dans les lymphomes de bas grade (dont la leucémie lymphoïde chronique), les adénopathies sont souvent disséminées, bilatérales, de consistance souple et mobile.
  - Un examen clinique réalisé par un spécialiste est utile dans certaines situations, permettant la réalisation d'une biopsie dans le même temps : tumeurs ORL, du col utérin, du canal anal.

D - LES EXAMENS BIOLOGIQUES

1. Examens utiles pour le diagnostic positif

- Ils sont peu nombreux :

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– La recherche d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang est fondamentale pour le diagnostic de myélome (IgG le plus souvent, associée à une baisse des autres immunoglobulines et à la présence de chaînes légères dans les urines), de maladie de Waldenstreöm (IgM).
– Marqueurs tumoraux : il s'agit de substances produites par la tumeur et pas (ou peu) par les tissus sains. Cependant, très peu sont suffisamment spécifiques et sensibles pour être réellement utiles au diagnostic positif :
  * L'alfa-foeto-protéine est élevée :
    ▪ Dans les carcinomes hépato-cellulaires : un taux très élevé associé à une tumeur d'aspect compatible en TDM suffit au diagnostic. Cependant un taux normal n'élimine pas le diagnostic. Un taux faiblement élevé peut être en rapport avec une hépatite chronique.
    ▪ Dans les tumeurs germinales de type tumeur du sac vitellin.
  * La sous-unité b de l'hormone chorionique gonadotrophique (b-HCG) est élevée dans les tumeurs germinales comprenant un contingent syncytio-trophoblastique, dans le le choriocarcinome et la grossesse molaire.
  * La calcitonine est le marqueur du carcinome médullaire de la thyroïde.
  * La thyroglobuline : après thyroïdectomie un taux très élevé est en faveur d'un carcinome différencié de la thyroïde métastatique.
  * L'antigène prostatique spécifique (PSA) : en dehors du contexte de prostatite, un taux élevé est très évocateur d'un cancer de prostate. Mais un taux normal n'élimine pas le diagnostic.

● Aucun autre marqueur n'a d'intérêt reconnu pour le diagnostic de cancer et pour préciser le siège de la tumeur primitive.

2. Examens utiles pour le bilan d'extension

● Bilan phosphocalcique : calcémie, phosphatases alcalines peuvent s'élever en cas de métastase osseuse.
● Bilan hépatique : transaminases et bilirubine totale sont des marqueurs peu sensibles et non spécifiques de la présence de métastases hépatiques.
● Signes d'envahissement médullaire : pancytopénie, myélémie, érythroblastémie.
● Lactico-DesHydrogénase (LDH) : un taux élevé est très souvent le signe d'une maladie métastatique et agressive. C'est un facteur de mauvais pronostic reconnu en particulier dans les lymphomes non hodgkinien, les tumeurs germinales, les cancers bronchiques à petites cellules.
● Les marqueurs tumoraux : leur taux peut être corrélé à l'importance de la masse tumorale :
– AFP, b-HCG et tumeurs germinales.
– AFP et carcinome hépatocellulaire.
– PSA et cancer de la prostate.
– Thyroglobuline et carcinome différencié de la thyroïde.

E - LES EXAMENS D'IMAGERIE

1. Radiographies standards

● Elles ont été supplantées par des examens radiologiques plus sensibles dans la plupart des situations. Elles restent cependant l'examen de première intention dans les cas suivants :
– Pour la recherche d'un cancer du sein : la mammographie bilatérale, trois incidences reste l'examen de référence. Sa sensibilité est cependant faible chez la femme non ménopausée.
– Pour la recherche d'un cancer bronchique : la radiographie de thorax (face et profil) est utile en première intention mais sa normalité n'élimine pas le diagnostic.
– Pour la recherche de tumeur osseuse primitive ou secondaire.

2. Echographie

● C'est un examen de première intention très utile pour :
– L'exploration des organes pleins intra-abdominaux : foie, rate, reins, pancréas. Sa sensibilité est cependant inférieure au scanner.
– L'exploration des organes pelviens : vessie, ovaires, utérus, prostate. L'utilisation d'une

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

sonde endo-vaginale (ovaires, utérus) ou endo-rectale (prostate) augmente la sensibilité et permet un bilan d'extension plus précis.
- L'exploration des voies biliaires et urinaires : l'échographie est très sensible pour détecter une dilatation canalaire en rapport avec un obstacle tumoral.
- L'exploration des seins, en complément de la mammographie.

3. Tomodensitométrie (TDM)
- Elle doit être réalisée en mode hélicoïdal sans puis avec injection de produit de contraste iodé. C'est un examen extrêmement sensible pour la détection de tumeurs pulmonaires et médiastinales, hépatiques, rénales, osseuses. Sa sensibilité est moins bonne pour l'exploration du système nerveux central, du pancréas, du péritoine et des organes pelviens.

4. Imagerie par résonance magnétique (IRM)
- Sa sensibilité est supérieure à la TDM pour l'exploration de l'encéphale, du rachis, du pelvis, des parties molles des membres. Elle peut également être utile pour la caractérisation d'une très petite tumeur du sein.

5. Scintigraphie osseuse au technétium 99m
- C'est l'hyperactivité ostéoblastique, habituelle autour d'une tumeur osseuse primitive ou secondaire que cet examen va détecter. Il s'agit d'un examen sensible mais très peu spécifique. Il existe en effet de nombreux faux positifs (séquelles de fracture, arthrose…) qui doivent faire interpréter cet examen avec prudence.
- Des faux négatifs sont également possibles en cas de métastase purement ostéolytique sans réaction ostéoblastique.

6. Tomographie par émission de positons (TEP) au 18-fluorodeoxyglucose (18-FDG)
- Cet examen permet de détecter des tumeurs qui présentent une activité métabolique supérieure aux tissus sains environnants. Elle permet de détecter la plupart des tumeurs malignes dont la taille est supérieure à 1 cm. Ses limites sont représentées par des faux négatifs : tumeur à faible activité métabolique, tumeur de moins de 1 cm, tumeur intra-cérébrale, et plus rarement des faux positifs : foyer inflammatoire ou infectieux.
- La principale indication actuellement reconnue est le bilan d'extension du cancer bronchique non à petites cellules.
- Il ne peut actuellement être proposer comme moyen de diagnostic positif de cancer.

F - L'ENDOSCOPIE
- C'est l'examen de référence pour le diagnostic des tumeurs des voies aéro-digestives supérieures, gastriques, colo-rectales, vésicales et bronchiques. Dans ce dernier cas, cependant, l'endoscopie bronchique ne peut détecter des tumeurs périphériques (situées au delà des bronches sous-segmentaires).
- Ses intérêts sont multiples :
  - Diagnostic positif d'un cancer endo-cavitaire par la réalisation de biopsies.
  - Localisation anatomique précise de la tumeur, information indispensable avant d'envisager un traitement chirurgical.
  - Taille de la tumeur et atteinte éventuelle de certains repères anatomiques qui conditionnent l'indication thérapeutique (par exemple atteinte des éperons et de la carène par un cancer bronchique).
  - Diagnostic de certaines complications : hémorragie tumorale, sténose serrée.
  - Peut permettre un geste thérapeutique palliatif : endoprothèse au niveau de l'œsophage, de la voie biliaire principale ou d'une bronche, pose d'une sonde en double JJ urétérale, hémostase.
- L'échographie endoscopique : une sonde d'échographie est positionnée sur l'endoscope. Elle

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

permet de préciser l'importance de l'extension pariétale, l'atteinte des organes adjacents, la présence de ganglions satellites. Elle est utilisée pour le bilan d'extension des cancers de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas, des voies biliaires, du rectum et de la prostate. Elle permet également la réalisation de biopsies trans-pariétales d'adénopathies suspectes ou d'une tumeur du pancréas.

G - L'ANALYSE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1. Moyens d'obtenir des échantillons tissulaires

- Biopsies non chirurgicales : réalisées généralement sous anesthésie locale. Elles ont l'inconvénient d'être souvent de petite taille et donc de ne pas toujours permettre une étude anatomo-pathologique approfondie. Une biopsie négative n'élimine pas formellement le diagnostic de cancer car elle peut avoir été réalisée dans une zone non tumorale.
  - Par voie endoscopique.
  - Par voie percutanée :
    - Sous le contrôle de la vue : tumeur cutanée, du sein, ganglion superficiel, biopsie ostéomédullaire.
    - Sous contrôle radiologique : micro-biopsie mammaire.
    - Sous contrôle échographique : nodule hépatique.
    - Sous contrôle tomodensitométrique : nodule pulmonaire périphérique, nodule hépatique, adénopathie profonde, tumeur osseuse.
- Biopsies chirurgicales : bien que nécessitant une ouverture cutanée et bien souvent une anesthésie générale, elles peuvent être nécessaires dans les cas suivants :
  - Du fait les conditions anatomiques : tumeur cérébrale, tumeur profonde située au contact de gros vaisseaux.
  - Echecs successifs de plusieurs biopsies non chirurgicales.
  - Si la biopsie à l'aiguille fait courir un risque de dissémination tumorale : cancers de l'ovaire, du rein.
  - Afin de réaliser simultanément une exérèse de la tumeur (" biopsie-exérèse ") lorsque le diagnostic apparaît déjà très probable sur les données cliniques et radiologiques et que la tumeur paraît extirpable dans sa totalité : cancers du sein, du rein, de l'ovaire, du testicule, de la thyroïde.

Un examen histologique extemporané réalisé en cours d'intervention peut permettre de confirmer le diagnostic afin d'effectuer une chirurgie carcinologique.

- Si un large prélèvement tissulaire est nécessaire pour porter un diagnostic, en particulier dans les cas ou une étude de biologie moléculaire est utile : lymphomes malins, sarcomes.

2. Place de l'examen cytologique

- L'examen cytologique consiste à étudier la morphologie de cellules étalées sur une lame. Elles peuvent être obtenues soit par cytoponction à l'aiguille fine de la tumeur, par frottis (col de l'utérus) ou à partir d'un liquide biologique. L'examen cytologique peut permettre d'affirmer la malignité mais ne peut remplacer totalement l'examen anatomopathologique qui apporte d'autres informations. Surtout, sa négativité ne permet pas d'exclure le diagnostic de cancer.

3.Techniques utilisées pour l'analyse des prélèvements tissulaires

- Examen des coupes tissulaires après colorations standards.
- Examen immuno-histo-chimique : des anticorps sont utilisés pour détecter la présence d'antigènes spécifiques à la surface des cellules tumorales. Cette technique peut permettre de préciser le type histologique de la tumeur dans le cas de tumeur peu différencié ou d'orienter vers une tumeur primitive.
- Biologie moléculaire : la recherche d'anomalies génétiques spécifiques, telle qu'une translocation chromosomique peut être utile au diagnostic des hémopathies et de certains sarcomes. Cette translocation peut être recherchée par l'établissement du caryotype tumoral ou par l'identification du transcrit de fusion par RT-PCR.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Antigène	Type histologique/primitif
• EMA (epithelial membrane antigen) – PSA – Récepteurs aux oestrogènes ou à la progestérone – TTF1 – Thyroglobuline	• Carcinome – Prostate – Sein – Poumon ou thyroïde – Thyroïde
• Antigène leucocytaire commun – CD20 – CD3	• Lymphome – Lymphome B – Lymphome T
• Protéine S100	• Mélanome
• Vimentine, actine, desmine	• Sarcome
• Neuro-specific enolase, synaptophysine, chromogranine A	• Tumeur neuro-endocrine
• Alfa-foeto-protéine, b-HCG	• Tumeur germinale non séminominomateuse

4. Rôles de l'examen anatomopathologique

- Affirmer le diagnostic de malignité.
- Préciser le type histologique de la tumeur : l'étude immunohistochimique est souvent utile en complément de l'analyse standard.
- Préciser le siège de la tumeur primitive à partir du prélèvement d'une métastase, lorsque celui-ci n'est pas évident cliniquement. L'immunohistochimie est parfois utile.
- Identifier des facteurs de mauvais pronostic, associés à un risque accru de rechute locale ou à distance :
  - Grade histo-pronostic : les critères utilisés sont variables d'une tumeur à l'autre (grade de Scarff – Bloom et Richardson dans le cancer du sein, grade de Gleason dans le cancer de prostate…).
    - * Le degré de dé-différenciation : perte de ressemblance avec le tissu normal correspondant. Les tumeurs très peu différenciées sont de plus mauvais pronostic
    - * L'importance des anomalies cyto-nucléaires : irrégularité des bords des noyaux, noyaux multiples ou polylobés…
    - * L'index mitotique : proportion de cellules en mitose : élément important pour évaluer le potentiel évolutif de la tumeur.
  - Taille de la tumeur et importance de l'extension aux tissus adjacents, permettant d'établir le stade TNM post-opératoire.
  - Présence d'emboles tumoraux vasculaires ou lymphatiques.
  - Présence de cellules métastatiques dans les ganglions lymphatiques satellites de la tumeur : c'est un paramètre majeur associé au risque de métastase à distance.
- Evaluer la qualité de l'exérèse chirurgicale : toutes les limites d'exérèse sont-elles saines ?
- Guider la thérapeutique : la présence de récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone sur les cellules d'un cancer du sein indique l'efficacité potentielle de l'hormonothérapie.

H - RECHERCHE DE LA TUMEUR PRIMITIVE DEVANT UN CANCER METASTATIQUE

- Les métastases peuvent être révélatrices d'un cancer, et la localisation de la tumeur primitive peut ne pas être évidente lors des premières explorations. Il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome, plus rarement d'un carcinome indifférencié ou d'un carcinome épidermoïde.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Le choix des examens complémentaires utiles à la recherche de la tumeur primitive est fonction du tableau clinique. On recherchera surtout les tumeurs primitives pour lesquelles il existe un traitement efficace en phase métastatique.
- L'analyse anatomopathologique peut être très utile, en particulier grâce à l'analyse immunohistochimique, pour la reconnaissance d'un primitif mammaire (recherche de récepteurs hormonaux sur la tumeur), prostatique (recherche du PSA), pulmonaire ou thyroïdien (recherche du TTF1).
- Devant une tumeur indifférenciée chez un homme jeune, évoluant rapidement, on évoquera de principe une tumeur germinale dont le primitif testiculaire peut être inapparent. Le dosage de l'alfa-foeto-protéine et des b-HCG permettra le diagnostic.
- Chez une femme jeune, c'est le dosage des b-HCG qui permettra d'éliminer un choriocarcinome placentaire.

Tableau clinique	Primitif à évoquer en priorité	Explorations utiles
• Métastases cervicales d'un carcinome épidermoïde	ORL	• Panendoscopie
• Métastase axillaire d'un adénocarcinome	Sein	• Mammographie, IRM
• Métastases osseuses d'un adénocarcinome	Sein Prostate Thyroïde Rein Poumon	• Mammographie • Dosage du PSA • Scintigraphie thyroïdienne • TDM thoracique et abdominal
• Epanchement pleural isolé d'un adénocarcinome	Sein Ovaire Poumon	• Mammographie • TDM thoracique et abdominal
• Ascite d'un adénocarcinome	Ovaire Côlon Estomac Pancréas	• TDM thoracique et abdominal • Endoscopies digestives hautes et basses
• Métastases hépatiques d'un adénocarcinome	Côlon Estomac Pancréas	• Endoscopies digestives hautes et basses • TDM thoracique et abdominal
• Métastases cérébrales d'un adénocarcinome	Poumon Rein Mélanome	• TDM thoracique et abdomino-pelvien

I - BILAN D'EXTENSION

- La connaissance de l'extension loco-régionale et métastatique d'un cancer permet de choisir l'option thérapeutique la plus adaptée.
- L'évaluation de l'extension loco-régionale est dépendante du siège du primitif et ne sera pas décrite ici.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

1. L'évaluation de l'extension à distance.

- Elle est fonction du risque de métastase, lui-même fonction du siège de la tumeur primitive et des facteurs pronostiques. Le bilan d'extension comprend le plus souvent :
  - Biologies hépatique et phospho-calcique : systématiquement faites mais peu sensibles et peu spécifiques.
  - Marqueurs tumoraux lorsque leur taux est corrélé à l'extension : cf. supra.
  - Radiographie de thorax, ou mieux TDM thoracique.
  - Echographie ou TDM abdominal.
  - Scintigraphie osseuse si cancer " ostéophile " : sein, prostate, rein, poumon.
- Les autres examens sont demandés uniquement sur signes d'appel.
  - Dans les cancers du poumon, on réalise systématiquement une TDM cérébrale, une TDM des surrénales, et dans le cancer bronchique à petites cellules une biopsie ostéo-médullaire.
  - Carcinome différencié de la thyroïde : scintigraphie toto-corporelle à l'iode 131 après thyroïdectomie.
- Lorsque des métastases ont déjà été identifiées, le recherche d'autres sites métastatiques n'est pas toujours utile car le plus souvent ne modifie pas l'attitude thérapeutique.
- Le bilan d'extension n'est pas utile dans des tumeurs dont le risque métastatique est nul ou très faible : carcinome in situ (par définition non infiltrant et donc sans risque de métastase), tumeur cérébrale de l'adulte, carcinome spinocellulaire cutané…

2. Recherche d'une deuxième localisation

- Recherche d'un deuxième cancer dans le même organe : mammographie controlatérale au cancer du sein diagnostiqué, coloscopie totale en cas de cancer du rectum (ou lavement baryté si tumeur infranchissable)…
- Recherche d'un deuxième cancer épidémiologiquement lié : cas des cancers provoqués par une intoxication alcolo–tabagique : fibroscopie bronchique et oesophagienne, examen ORL.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier