



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° 124

CD d'autoformation avec corrélation radio- clinico-pathologique des métastases thoraciques d'un primitif indéterminé

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/07/2016

PAR

M^{lle}. Fatima BOUKIS

Née le 22 Juin 1990 à Ouarzazate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Métastases thoraciques, primitif inconnu, anatomie pathologique, pédagogie

JURY

M^{me}. L. ESSAADOUNI

Professeur de Médecine Interne

PRÉSIDENT

M^{me}. H. RAIS

Professeur agrégée d'Anatomie Pathologique

RAPPORTEUR

M^{me}. N. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI

Professeur agrégée de Radiologie

M^{me}. M. KHOUCHANI

Professeur agrégée d'Oncologie Médicale et
Radiothérapie

JUGES

M. A. MATRANE

Professeur agrégé de Médecine Nucléaire

بسم الله الرحمن الرحيم

اَرَبُّ اَوْزِعِنِي اَنْ اَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي اَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَى وَاِلَدَيَّ وَاَنْ اُعْقَلَ صَالِحَاتِ ضَاهُ
وَاَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

صدق الله العظيم



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

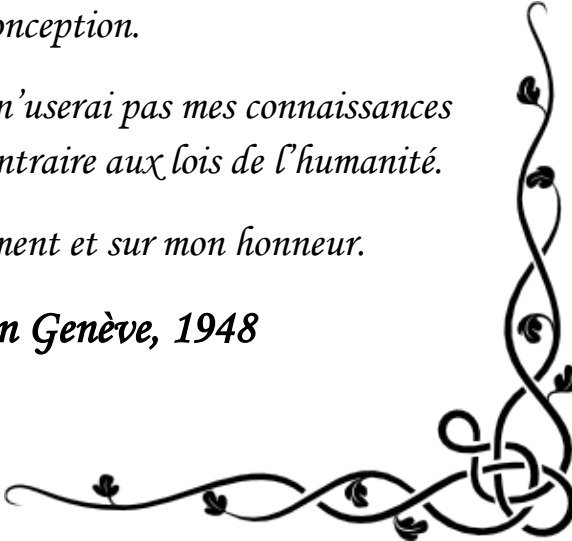
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr Badie Azzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillofaciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie

CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE EI Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	KAMILI EI Ouafi EI Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie

ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE FadlMrabihrahbou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses

EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Miriame	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phthisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie

DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	Chirurgie thoracique

DEDICACES

الله

*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

Je dédie cette thèse..

A mes très chers parents Rachida HACHIMI et Ahmed BOUKIS,

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect, mon grand amour et toute ma gratitude pour les immenses sacrifices que vous avez consenti. Vous m'avez donné toute l'attention et tout l'amour qu'un être puisse espérer. Sans votre présence et vos encouragements, je ne serai pas devenue ce que je suis. Vos prières et vos conseils m'ont toujours accompagné et ont éclairé mon chemin. Aucun de mes mots ne saurait exprimer l'ampleur de ma reconnaissance et mon amour. Ce modeste travail qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration de vos grands efforts et vos immenses sacrifices. Puisse le tout puissant vous accorder meilleure santé et longue vie. Je vous aime beaucoup !

A mes très chères sœurs Rabab BOUKIS et Malak BOUKIS,

J'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon amour, ma sympathie et ma grande gratitude. Je suis très reconnaissante pour le bonheur que vous m'apportez, pour votre aide et vos encouragements. Je vous remercie infiniment. J'implore Dieu qu'il vous apporte tout le bonheur et toute la réussite et vous aide à réaliser tous vos rêves. Je vous adore !

A ma très chère sœur Ikrame BOUKIS, son mari Jaouad

JAMALEDDINE et mon adorable nièce Lina JAMALEDDINE,

Je vous remercie de m'avoir toujours soutenu tout au long de mes études et je vous dédie ce travail témoignage de mon amour et ma reconnaissance. Que Dieu puisse vous garder et vous procurer santé, succès et bonheur. Trouvez ici l'expression de mon profond respect, mon amour, et ma gratitude.

A Monsieur le professeur Brahim BOUAYAD :

C'est avec joie que je vous dédie ce travail, témoignage de ma profonde reconnaissance pour le grand soutien que vous m'avez accordé. Votre implication et votre participation ont permis à ce travail de voir le jour. Merci pour la disponibilité, la sympathie et le soutien sans faille que j'ai pu trouver auprès de vous. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et longue vie. Merci pour tout !

A toute ma famille, A mes grands parents, mes tantes et mes oncles.

A mes amis et collègues. A tous mes enseignants :

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect et je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

A tous ceux et celles qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.

REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse Madame le Professeur L.

ESSAADOUNI,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de siéger à la présidence de notre jury de thèse. Vos grandes qualités humaines et professionnelles, la richesse et la clarté de vos connaissances ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants m'inspirent une grande admiration. Veuillez recevoir chère Maître, l'expression de mon respect et de ma considération.

A notre maître et rapporteur de thèse Madame le Professeur H.

RAIS,

Vous m'avez fait l'honneur de me confier le sujet de cette thèse. Je vous remercie vivement d'avoir dirigé ce travail sans ne jamais épargner aucun effort pour me guider dans le chemin sinueux de la recherche. Je n'oublierai jamais la gentillesse, l'honnêteté et la disponibilité dont vous avez fait preuve en m'accueillant en toutes circonstances. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance, de mon profond respect et de ma vive gratitude.

***A notre maître et juge de thèse Monsieur le Professeur A.
MATRANE,***

*Un grand remerciement pour votre précieuse aide et vos grands efforts
afin de réussir cette thèse en toute modestie et spontanéité.*

*Vous me faites un grand honneur de juger cette thèse. L'ampleur de vos
connaissances, votre gentillesse et votre disponibilité ont toujours suscité
mon admiration. Veuillez trouver dans ce travail, cher maître,
l'expression de mon estime et de ma considération.*

***A notre maître et juge de thèse Madame le Professeur N. CHÉRIF
IDRISSI EL GANOUNI,***

*Nous vous remercions profondément pour votre précieuse aide à la
réussite de cette thèse, votre disponibilité et gentillesse.*

*Le privilège que vous nous avez accordé en siégeant parmi ce jury. Votre
professionnalisme et votre modestie sont pour moi une source
d'admiration et de profond respect. Veuillez trouver dans ce travail,
l'expression de notre profond respect.*

***A notre maître et juge de thèse Madame le Professeur M.
KHOUCHELI,***

*Nous vous remercions profondément de votre précieuse aide à la réussite
de ce travail, et de nous avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de
notre jury de thèse et de soumettre notre travail à votre haute
compétence. Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer toute
notre reconnaissance et notre estime.*

A notre maître Monsieur le Professeur A. EL OMRANI,

*Un grand remerciement pour votre disponibilité et vos efforts afin de
réussir ce travail en toute modestie et gentillesse. Veuillez accepter, cher
maître, mes sincères expressions de gratitude.*

*A tous les médecins résidents du CHU Mohammed VI de Marrakech
qui ont contribué à la réussite de ce travail :*

Dr. Fayçal ABBAD,

*Je ne saurais dire à quel point je suis reconnaissante de votre précieuse
aide à la réalisation de cette thèse, votre investissement et sympathie.
Vous avez fait preuve d'une grande gentillesse et d'efficacité. Ce travail
est le fruit de votre volonté de parfaire, de votre disponibilité et surtout de
votre savoir faire. Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé et réussite.
Merci infiniment !*

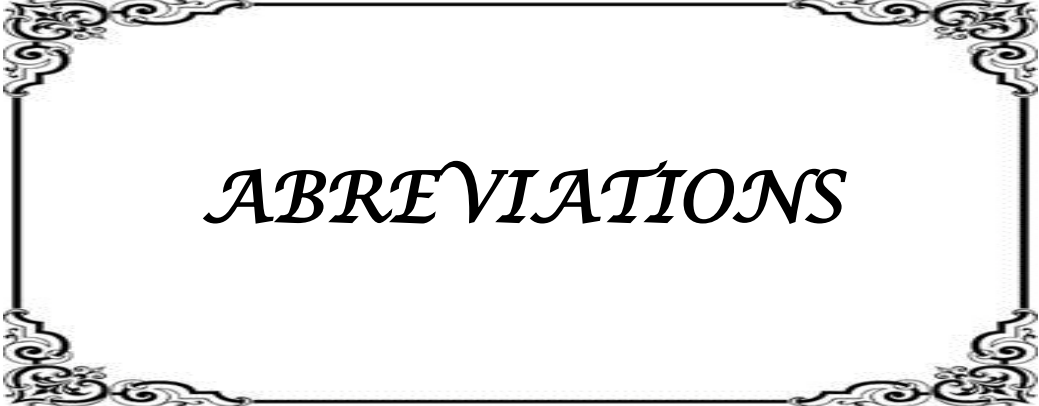
*Dr. Salma AMOUZOUNE, Dr. Hasna EL KHIRAOU, Dr.
Safouane KHAIRALLAH, Dr. Zoubida BELHADJ et Dr. Mouna
DARFAOUI,*

*Je vous remercie pour votre collaboration et votre précieuse aide dans la
réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus
profond respect et de ma plus vive gratitude.*

*A Monsieur Oussama EL KHAMSI, ingénieur d'Etat en
informatique, spécialiste dans les technologies du Web,
C'est avec joie que je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde
reconnaissance. Je ne saurais vous remercier pour votre précieuse aide
dans l'élaboration de ce travail, Veuillez trouver ici le témoignage de mon
plus profond respect et de ma plus vive gratitude. Merci infiniment !*

*A toute personne ayant contribué, de près ou de loin à la réalisation
de ce travail et que j'ai omis, involontairement, de citer*

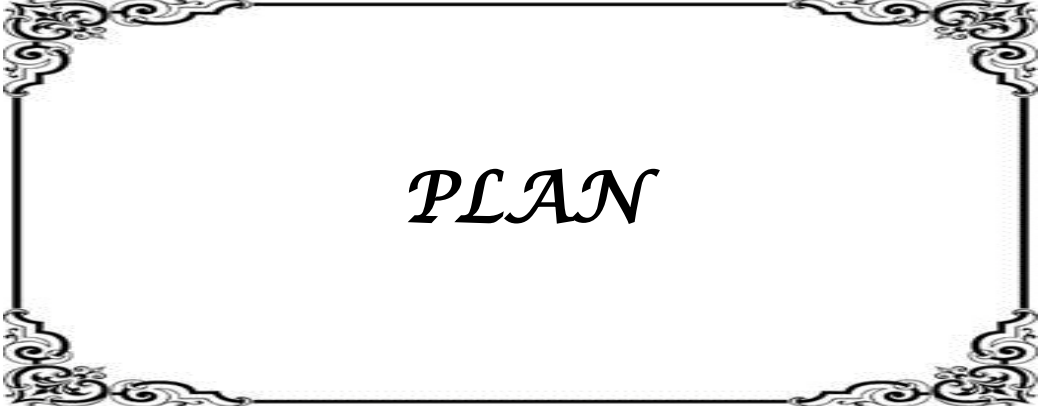
*A tout le personnel médical et paramédical des services d'anatomie
pathologique, de radiologie, de médecine nucléaire et d'oncologie.*



ABBREVIATIONS

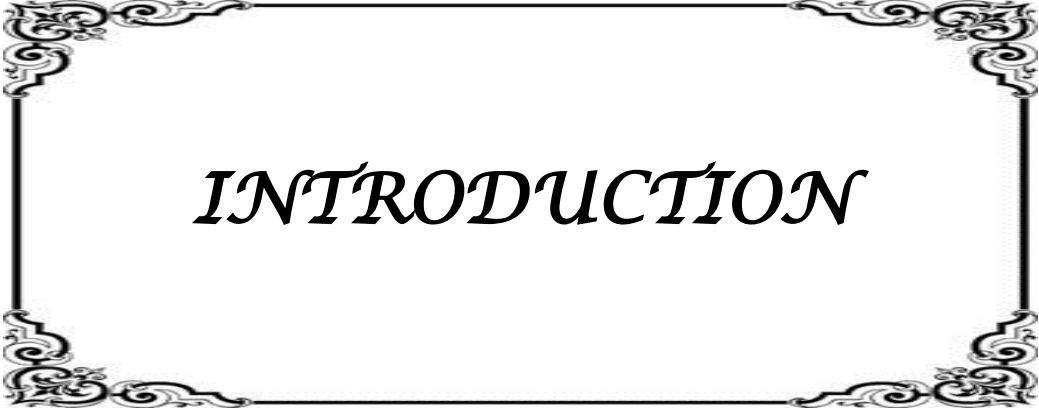
Liste des abréviations

CTPI	: cancer thoracique de primitif inconnu
CPI	: cancer de primitif inconnu
TEP	: tomographie par émission de positons
FDG	: fluoro-déoxy-D-glucose
HE	: hématoxyline éosine
IHC	: immunohistochimie
CK	: cytokératine
ADK	: adénocarcinome
CPC	: carcinome à petites cellules
CNECC	: carcinome neuroendocrine à grandes cellules
LH	: lymphome Hodgkinien
LHC	: lymphome Hodgkinien classique
LNH	: lymphome non Hodgkinien



PLAN

INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	3
I. Objectif du travail	4
II. Méthodes du travail	4
1. Le volet médical comporte	4
2. La partie informatique comporte	5
RÉSULTATS	7
I. Le contenu du CD ROM	8
1. Les modules théoriques	8
2. L'iconographie	8
3. Guide d'utilisation du CD-ROM	8
DISCUSSION	9
I. Les cancers de primitif inconnu	10
1. Définition	10
2. Epidémiologie	10
3. Hypothèses et pathogénie	11
II. Les cancers thoraciques de primitif inconnu	11
1. Généralités	11
2. Clinique	12
2.1. Signes fonctionnels et circonstances de découverte	12
2-2. Examen clinique	13
3. Biologie	13
4. Radiologie	14
4-1. Radiographie standard	14
4-2. Tomodensitométrie	15
4-3. Tomographie par émission de positon TEP Scan	35
5. Rôle de l'anatomopathologiste dans le diagnostic	44
5-1. Conditions diagnostiques	44
5-2. Les types histopathologiques des cancers thoraciques de primitif inconnu	55
a. Carcinomes	55
b. Mélanomes	88
c. Lymphomes	91
d. Sarcomes	97
e. Tumeurs germinales	105
f. Diagnostics différentiels	107
6. Facteurs pronostiques	118
7. Evaluation	119
CONCLUSION	121
RESUMES	123
BIBLIOGRAPHIE	127



INTRODUCTION

Les métastases thoraciques de primitif inconnu sont des localisations thoraciques secondaires de tumeurs malignes confirmées histologiquement pour lesquelles aucun primitif n'a pu être identifié après des investigations cliniques et paracliniques. [1,2]

Cette définition exclut les cancers qui ne sont pas étudiés histologiquement, et peut donc sous-estimer le fardeau réel de la maladie.

Il s'agit d'un groupe hétérogène de pathologies, au niveau de la présentation clinique, la démarche anatomopathologique, la prise en charge thérapeutique et ses aspects pronostiques. Leur fréquence est estimée à 12 % et ils apparaissent au huitième rang de toutes les tumeurs malignes [1,3,4].

L'examen anatomopathologique est fondamental pour établir le diagnostic de malignité et orienter vers un primitif. Les métastases thoraciques d'origine inconnue sont un défi pour le pathologiste et posent une problématique de prise en charge multidisciplinaire.

Ce travail représente un document pédagogique pratique. Il vise à répondre aux questions posées par l'anatomopathologiste face à un cancer thoracique de primitif inconnu, permettant ainsi aux médecins en formation, pathologistes, oncologues, radiothérapeutes, pneumologues, chirurgiens thoraciques, radiologues et médecins nucléaires de mieux comprendre la démarche diagnostique d'un cancer thoracique de primitif inconnu et d'essayer d'élaborer des algorithmes décisionnels tout en assurant une gestion du prélèvement biopsique exigü et précieux.

Cette thèse a pour objectif la réalisation d'un document multimédia (CD-ROM). Il permet une consultation non linéaire, et explique la démarche diagnostique anatomopathologique à la lumière d'une concertation multidisciplinaire (clinique, biologique, radiologique...), l'objectif étant d'orienter vers une tumeur primitive afin d'améliorer la pertinence de la prise en charge.

*MATÉRIEL
ET
MÉTHODES*

I. Objectif du travail :

Cette thèse a pour objectif la réalisation d'un document pédagogique pratique. Il propose une démarche claire et rationnelle (algorithmes diagnostiques) face à un cancer thoracique de primitif inconnu (CTPI). Il permet ainsi aux médecins en formation, généralistes, pathologistes, oncologues, radiothérapeutes, pneumologues, chirurgiens thoraciques, radiologues et médecins nucléaires de mieux comprendre la démarche diagnostique devant un CTPI. Ils pourront grâce au « E-Learning » compléter leur formation à leur rythme, selon leurs besoins et améliorer ainsi leurs échanges.

Cette prise en charge nécessite une discussion des cas au sein des réunions de concertation pluridisciplinaire afin de gérer au mieux les prélèvements et d'en obtenir le maximum d'information. Un dernier chapitre sera dédié à l'évaluation.

II. Méthodes du travail :

Le travail comporte deux volets : un volet médical et un autre informatique.

1. Le volet médical :

Il comporte :

- L'établissement d'un plan relatif à la question.
- La collecte, rédaction et synthèse des articles bibliographiques.
- La collecte de l'iconographie des différentes rubriques à partir des dossiers des différents services du CHU Mohammed VI : Oncologie, Radiologie, Médecine Nucléaire et Anatomie Pathologique étendus sur les 10 dernières années.
- La consultation des registres et des comptes rendus anatomopathologiques.
- Le tri de l'iconographie représentative des thèmes traités.
- L'étude et la légende des images sous forme de cas cliniques pédagogiques.

2. La partie informatique :

Elle comporte :

- La modélisation et le développement de l'application informatique.
- Le codage des données médicales et leur intégration dans l'application.
- Le traitement des images et photos et leur indexation.
- La mise en disponibilité sous forme de CD-ROM.
- La possibilité de mise en ligne sur internet.
- L'application est adaptée pour une navigation sur mobile, tablette et ordinateur.
- Les outils de développement informatique choisis sont :
 - HTML 5.
 - CSS 3.
 - BOOTSTRAP 3.
 - JavaScript.

L'équipement requis par l'utilisateur final se compose des éléments suivants :

A partir du CD : un ordinateur équipé d'un lecteur CD et d'un navigateur Web (PC, MAC ou autre) tournant sous Windows XP ou ultérieur, MAC OS 10 ou ultérieur ou Linux.

Version en ligne : n'importe quel appareil (Smartphone, tablette, ordinateur portable ou de bureau, objet connecté...) muni d'une connexion internet et d'un navigateur web récent.

Le HTML (HyperText Markup Language 5), est la dernière révision majeure du (HyperText Markup Language). C'est le format de données conçu pour représenter les pages web. C'est un langage de balisage permettant d'écrire de l'hypertexte, d'où son nom. HTML permet également de structurer sémantiquement et de mettre en forme le contenu des pages, d'inclure des ressources multimédias dont des images, des formulaires de saisie, et des programmes informatiques. Il permet de créer des documents interopérables avec des équipements très variés de manière conforme aux exigences de l'accessibilité du web.

Le CSS (Cascading Style Sheets : feuilles de style en cascade) est un langage informatique qui sert à décrire la présentation des documents HTML et XML. CSS dans sa version 3 devient modulaire afin de faciliter ses mises à jour, mais aussi son implémentation par des agents utilisateurs aux capacités et aux besoins de plus en plus variés (navigateurs graphiques, navigateurs pour mobiles, navigateurs vocaux).

Le JavaScript est un langage de script incorporé dans un document HTML. Historiquement, il s'agit même du premier langage de script pour le Web. Ce langage est un langage de programmation qui permet d'apporter des améliorations au langage HTML en permettant d'exécuter des commandes du côté client, c'est-à-dire au niveau du navigateur et non du serveur web.

Bootstrap est une librairie CSS proposée par Twitter. Elle propose des éléments graphiques complets avec une garantie maximale de compatibilité entre les divers navigateurs.



RÉSULTATS

I. Le contenu du CD ROM :

1. Les modules théoriques :

Le CD-ROM contient : des généralités sur les métastases thoraciques de primitif inconnu, une étude clinique, biologique et radiologique de ces métastases, un chapitre détaillé sur les différents types histopathologiques, riche en algorithmes décisionnels, tableaux et cas cliniques illustratifs. Et une évaluation à la fin.

2. L'iconographie :

Ce kit contient un total de 186 images, dont 176 images colligées aux services du CHU Mohammed VI de Marrakech et seulement 10 images empruntées à la littérature :

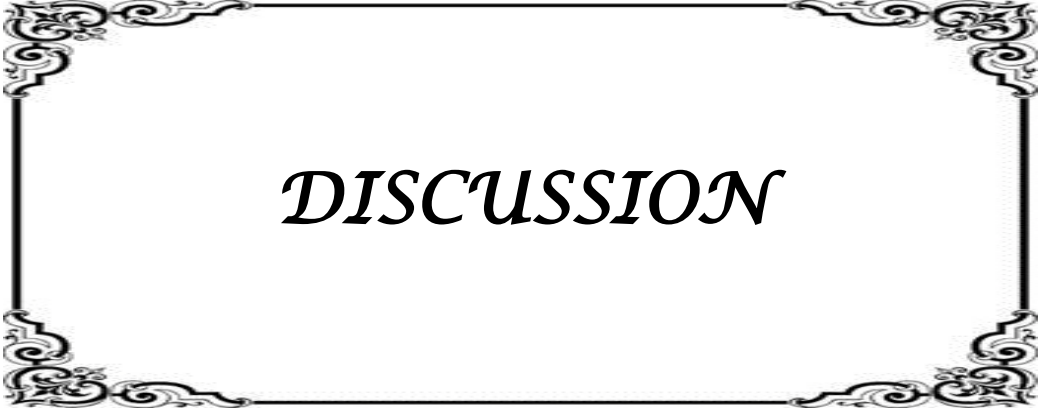
- Service d'Anatomie Pathologique : 129 images.
- Service de Radiologie : 37 images.
- Service d'Oncologie : 6 images.
- Service de Médecine Nucléaire : 4 images.

3. Guide d'utilisation du CD-ROM :

Une fois le CD inséré dans l'ordinateur, parcourir son contenu et cliquer sur le fichier « index.html ». Sur la barre du menu horizontale, il existe 6 rubriques :

- L'accueil où on retrouve le sujet de thèse.
- La section du sommaire.
- La section de l'introduction et de la conclusion.
- La section bibliographie et enfin le volet contact.

La section du sommaire permet d'accéder aux titres et leurs sous-titres qui renvoient vers le texte concerné.



DISCUSSION

I. Les cancers de primitif inconnu :

1. Définition : [1,2,5,6,7,8]

Les cancers de primitifs inconnus (CPI) sont des localisations secondaires de tumeurs malignes confirmées histologiquement pour lesquelles aucun primitif n'a pu être identifié après des investigations cliniques et paracliniques.

Il n'existe pas de définition internationale, NICE définit trois catégories:

- «tumeurs malignes d'origine indéterminée» les patients ne peuvent pas faire un prélèvement en raison de la maladie métastatique et / ou d'une maladie comorbide. Ainsi, le diagnostic est posé sur une base clinique uniquement.
- «CPI probable», le cancer métastatique est confirmé histologiquement avec une approche diagnostique initiale, mais l'origine reste inconnue.
- «CPI confirmé», le cancer métastatique est confirmé histologiquement et toutes les enquêtes spécialisées appropriées ne parviennent pas à identifier le site d'origine.

Il s'agit d'un groupe hétérogène de cancers, au niveau de la présentation clinique, l'histologie, la prise en charge et le pronostic.

2. Epidémiologie : [1,3,4,6,9,10,11,12,13]

- La fréquence des CPI est estimée à 3 à 5% de toutes les tumeurs malignes.
- Ils constituent la quatrième cause de décès par cancer.
- Ils surviennent entre 65 à 90 ans avec une légère prédominance masculine.
- C'est une situation très rare chez l'enfant.
- Les localisations métastatiques par ordre décroissant sont : les ganglions, le foie, le poumon (12%) et l'os. Viennent ensuite le péritoine, le cerveau, les surrénales, la

moelle épinière, et la peau.

- Même au terme d'un bilan exhaustif, l'identification de la tumeur primitive n'est possible que dans 15 à 20% des cas.
- L'analyse post mortem n'est effectuée que chez une minorité des patients. Elle permet l'identification du site primitif dans 70 à 80% des cas.
- Les primitifs souvent découverts par ordre décroissant sont : poumon, pancréas, foie et voies biliaires, rein, surrénales, colon, rectum, appareil génital et estomac. Le cancer mammaire est assez rare, du fait des bons moyens de dépistage actuels. Les carcinomes prostatiques et thyroïdiens sont également minoritaires, mais seront systématiquement recherchés.

3. Hypothèses et pathogénie : [14,15,16,17,18]

Les deux hypothèses les plus fréquemment rapportées pour expliquer cette situation sont :

1. L'involution de la lésion primitive soit sous l'effet de mécanismes immunologiques ou vasculaires, soit spontanément. Une régression spontanée des lésions primitives a été décrite dans un certain nombre de tumeurs, notamment dans les mélanomes.
2. Une croissance locale très lente, des études cytogénétiques ont mis en évidence des modifications phénotypiques et génotypiques précoces en rapport avec une délétion du bras court du chromosome 1 conférant aux cellules tumorales un potentiel métastatique fort, dominant et précoce et un faible développement local.

II. Les cancers thoraciques de primitif inconnu :

1. Généralités : [3,11,13,19,20,21]

Les métastases thoraciques représentent 12% des CPI. Elles se présentent généralement comme des lésions multiples.

Une série d'autopsie a identifié les tumeurs suivantes qui, lorsque métastatiques, se propagent au poumon dans plus de la moitié des cas: Les mélanomes (80%), les tumeurs germinales (80%) l'ostéosarcome (75%), le choriocarcinome (70%), les carcinomes du rein (70%), thyroïdiens (65%) et mammaires (60%), la maladie trophoblastique chez les femmes jeunes et la tumeur germinale chez l'homme.

La localisation pleurale maligne de primitif inconnu, représente 6 à 15 % des pleurésies malignes. Elle traduit le plus souvent, un adénocarcinome (ADK) pulmonaire chez l'homme, mammaire ou ovarien chez la femme. L'existence d'un tabagisme chez la femme oriente vers une origine bronchique. Le diagnostic différentiel histopathologique est difficile, il se fait entre autre avec le mésothéliome malin, ce diagnostic ne peut être posé qu'après second avis par un groupe expert (MASOPATH...).

2. Clinique : [22,23]

2.1. Signes fonctionnels et circonstances de découverte :

Il n'existe pas de manifestations cliniques spécifiques permettant d'évoquer le diagnostic de métastase thoracique de site primitif inconnu.

Comme dans la plupart des affections néoplasiques, on peut distinguer deux types de manifestations.

a. Les manifestations générales :

Elles dominent souvent le tableau clinique. Ceci pouvant être en rapport avec l'évolution très souvent silencieuse de ces tumeurs et le diagnostic généralement tardif.

Les symptômes généraux les plus fréquents sont l'asthénie, l'anorexie et l'amaigrissement.

b. Les manifestations tumorales :

Les manifestations en rapport avec la tumeur primitive sont exceptionnelles. Ces dernières étant trop petites pour être symptomatiques.

Les symptômes les plus fréquents, et qui sont non spécifiques, sont la toux, la dyspnée, les douleurs thoraciques, les modifications de la voix et l'hémoptysie et conduisent souvent à des diagnostics erronés (pneumonie, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive, asthme, sarcoïdose...)

2.2. Examen clinique :

a. Interrogatoire :

La première étape repose sur les données cliniques : un interrogatoire détaillé mettant le point sur les facteurs de risque, les symptômes et leur chronologie, les sites métastatiques et leur distribution anatomique, il comprend aussi les antécédents personnels et familiaux et en particulier la recherche d'antécédents carcinologiques personnels et familiaux et d'éventuels prélèvements antérieurs, lésions enlevées ou anomalies spontanément régressives.

b. Examen clinique :

L'examen clinique doit être complet et méthodique y compris les touchers pelviens (rectal et vaginal), examen dermatologique, otorhinolaryngologique, gynéco-mammaire chez la femme et testiculaire chez l'homme.

3. Biologie : [1,2,3,4,11,13]

Un bilan biologique simple comportant un hémogramme, un bilan hépatique, un ionogramme sanguin avec calcémie, et bandelette urinaire est recommandé pour évaluer l'état général du patient.

L'objectif principal est d'identifier une lésion accessible à un prélèvement histopathologique de bonne qualité et de guider l'interprétation de l'examen anatomopathologique, par exemple une anémie par carence en fer, suggérerait un saignement gastro-intestinal chroniques et attirerait l'attention sur le tractus gastro-intestinal comme site primitif potentiel.

Les patients atteints de CPI surexpriment plusieurs marqueurs tumoraux d'une manière non spécifique. Ils sont donc demandés selon la présentation clinique (âge, antécédents, symptomatologie...).

Tableau I : Exemple des différents marqueurs biologiques et leur intérêt

Marqueur biologique	Origine probable
bHCG	Tumeur germinale
AFP	Tumeur germinale, carcinome hépatocellulaire
PSA	Prostate
CEA, CA15-3, CA-125, CA19-9	Pas d'implication diagnostique ou pronostique

4. Radiologie :

4.1. Radiographie standard : [24,25]

Les radiologues jouent un rôle important dans la démarche diagnostique des CPI, dans le cadre d'une confrontation clinico-radio-pathologique.

Les métastases thoraciques se présentent sous formes radiologiques différentes dont plusieurs peuvent coexister chez un même patient :

Des nodules pulmonaires dont le nombre et les dimensions sont très variables. Une lymphangite carcinomateuse, une embolie pulmonaire, des métastases endobronchiques, pleurales ou ganglionnaires médiastinales. Ces formes seront détaillées dans la partie tomodensitométrie.

Une atteinte médiastinale ou pleurale n'oriente pas le diagnostic de tumeur pulmonaire primitive ou secondaire tandis que des images infiltratives sont en faveur d'une tumeur secondaire. Chez un patient jeune, des métastases pulmonaires multiples imposent de rechercher : une maladie trophoblastique chez la femme par l'échographie pelvienne et le dosage de β HCG, une tumeur germinale chez l'homme par les dosages de β HCG et d'AFP, et par l'échographie testiculaire...

La détection d'un épanchement pleural sur la radiographie du thorax de face et de profil

est possible pour les épanchements dont le volume est supérieur à 175 ml. Une néoplasie doit être évoquée en cas d'épanchement pleural bilatéral avec taille du cœur normale. Une néoplasie est retrouvée dans environ 50% de ces cas. S'il existe un refoulement médiastinal controlatéral à l'épanchement, une néoplasie extrathoracique disséminée, telle qu'une cause mammaire ou ovarienne, est très probable. En cas de rétraction homolatérale du médiastin, un carcinome bronchique avec obstruction partielle ou complète doit être évoqué.

Bien que la radiographie du thorax de face et de profil reste l'imagerie initiale, la grande supériorité de la tomodensitométrie en fait l'examen de référence dans ce contexte néoplasique thoracique, elle est beaucoup plus sensible pour la détection des nodules pulmonaires, en raison de l'absence de superposition et d'un meilleur contraste, et permet le diagnostic des adénopathies, des atteintes pleurale, endobronchique ou endoartérielle, pariétale thoracique ou abdominale supérieure. Des lésions de très petite taille peuvent actuellement être détectées à des doses d'irradiation très raisonnables.

4.2. Tomodensitométrie :

a. **Formes radiologiques :**

a.1. *Nodule pulmonaire : [3,22,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35]*

La définition anatomopathologique du nodule pulmonaire selon la Fleischner Society répond à «toute anomalie tissulaire de petite taille, approximativement sphérique, bien circonscrite» et la définition radiologique : «une opacité arrondie, au moins modérément bien définie et inférieure à 3 cm de diamètre maximal».

Tableau II : Nodules et masses intrathoraciques

Aspect	Taille
Miliaire	< 3 mm
Micronodule	< 6 mm
Nodule	6-10 mm
Macronodule	10-30 mm
Masse	> 3 cm

C'est l'aspect le plus fréquent des métastases pulmonaires hématogènes. Les patients sont en général asymptomatiques, seuls 5 à 15% des patients développent des symptômes tels que toux, dyspnée, hémoptysie, fatigue, douleur thoracique en lien avec la taille et la localisation des nodules.

L'aspect classique du nodule pulmonaire métastatique est un nodule plus ou moins dense, à contours lisses et réguliers. Ces nodules sont en général multiples, sphériques et de taille variable. Ils sont le plus souvent bilatéraux, périphériques, sous-pleuraux ou dans le tiers externe des poumons.

Toutes les topographies sont possibles en raison des variations de la distribution sanguine avec une prédominance dans les deux tiers inférieurs des poumons. Une prédominance droite ou gauche n'a pas été rapportée.

Des formes de métastases pulmonaires nodulaires atypiques sont rencontrées, leur caractérisation et différenciation par rapport à d'autres pathologies pulmonaires malignes ou non pouvant être difficiles.

Les nodules pulmonaires de topographie immédiatement sous-pleurale perdent leur forme arrondie et peuvent apparaître sous forme de plaques d'aspect trompeur. D'autres nodules ont des contours nets mais irréguliers, voire spiculés, comme les cancers primitifs. D'autres ont des contours flous, signe compatible avec une hémorragie alvéolaire périmétastatique, en particulier dans un contexte d'angiosarcome ou de choriocarcinome.

La cavitation est fréquente au cours des métastases de cancers épidermoïdes de la sphère oto-rhino-laryngologique ou gynécologiques, d'adénocarcinomes coliques et des sarcomes, en particulier les sarcomes ostéogéniques. Les parois du nodule excavé sont en général épaisses et irrégulières, mais des parois fines et régulières peuvent également exister.

Un pneumothorax spontané peut orienter vers le diagnostic d'ostéosarcome, il peut également être observé dans le contexte de tumeurs testiculaires.

La calcification d'un nodule pulmonaire suggère souvent sa nature bénigne, mais peut être présente au cours de métastases de sarcomes (ostéosarcome, chondrosarcomes ou

synovialosarcomes), de cancers coliques, mammaires, ovariens ou thyroïdiens.

Des nodules en «verre dépoli» peuvent correspondre à des infarctus pulmonaires dus à une embolie tumorale dans le contexte d'hépatocarcinomes, de choriocarcinomes, de carcinomes mammaires, prostatiques, rénaux et gastriques. Le mécanisme probable est la prolifération tumorale de type lepidic growth, qui serait également impliqué au cours des métastases de mélanome.

Une lésion focale en «verre dépoli» est une expression rare et récemment décrite. Elle est associée à une hémorragie à cause d'une fragilité du tissu néovasculaire ou à une prolifération tumorale le long des parois alvéolaires intègres (lepidic growth en terme anglo-saxon). L'hémorragie périnodulaire, responsable du signe du halo, est le plus souvent rencontrée au cours de métastases de tumeurs hypervasculaires comme le choriocarcinome ou l'angiosarcome.

La présence d'un bronchogramme aérique est rare, et peut simuler une pneumonie. Elle est due à la prolifération tumorale le long des parois alvéolaires intactes et elle peut se rencontrer dans le contexte de tumeurs du tube digestif, mammaires et ovariennes.

Quand un nodule pulmonaire unique est découvert sur le scanner, le diagnostic différentiel entre lésion bénigne, carcinome bronchique primitif et métastase est difficile. Certaines lésions primitives prédisposent plus que d'autres à cette situation. Il s'agit surtout des mélanomes, des sarcomes et des cancers du côlon, du sein, du rein, de la vessie et du testicule.

Le nombre des métastases est extrêmement variable, allant du nodule pulmonaire unique jusqu'à la véritable miliaire. Les dimensions le sont également, depuis le micronodule jusqu'à une masse occupant tout un champ thoracique. L'observation de nodules de tailles différentes oriente vers l'hypothèse de plusieurs épisodes emboliques tumoraux successifs dans le temps.

La persistance de nodules non évolutifs mais stérilisés par la chimiothérapie est décrite, notamment au cours des néoplasies testiculaires ou des choriocarcinomes. À l'inverse, la disparition spontanée de métastases histologiquement prouvées a été rapportée au cours de cancers du rein, du testicule, de choriocarcinomes et d'adénocarcinomes.

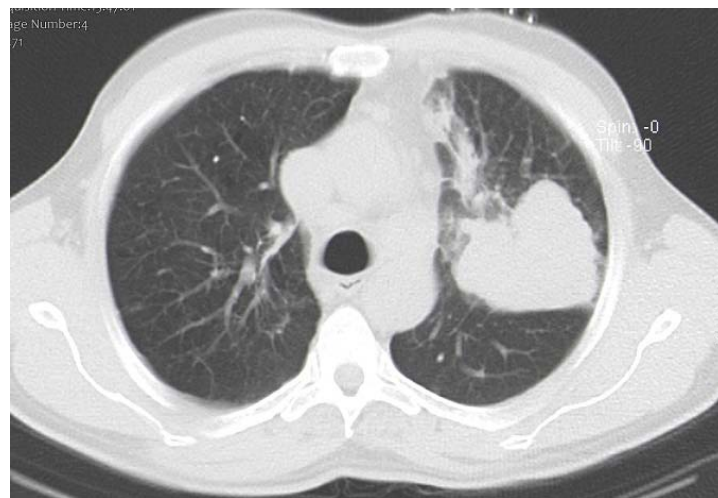


Figure 1 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse chez un homme de 65 ans. Volumineux processus lésionnel lingulaire de contours assez bien limités, associé à un aspect en verre dépoli périlesionnel en rapport avec une métastase pulmonaire d'adénocarcinome moyennement différencié et infiltrant dont le profil immunohistochimique suggère une origine : pulmonaire, thyroïdienne ou salivaire.

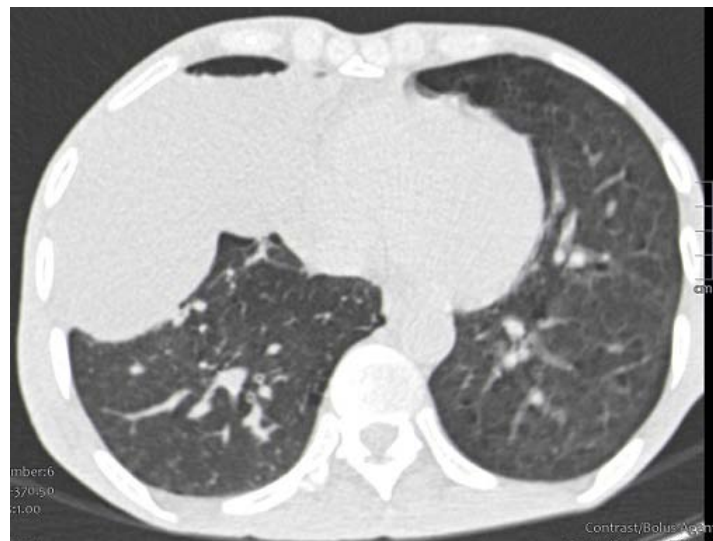


Figure 2 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse chez un homme de 63 ans. Processus lésionnel latéro basal droit de contours assez bien limités, à bord externe pariétal sans lyse osseuse en regard et interne confondu avec le médiastin en rapport avec une métastase pulmonaire d'adénocarcinome moyennement différencié et infiltrant dont le profil immunohistochimique suggère une origine : pulmonaire, thyroïdienne ou salivaire.

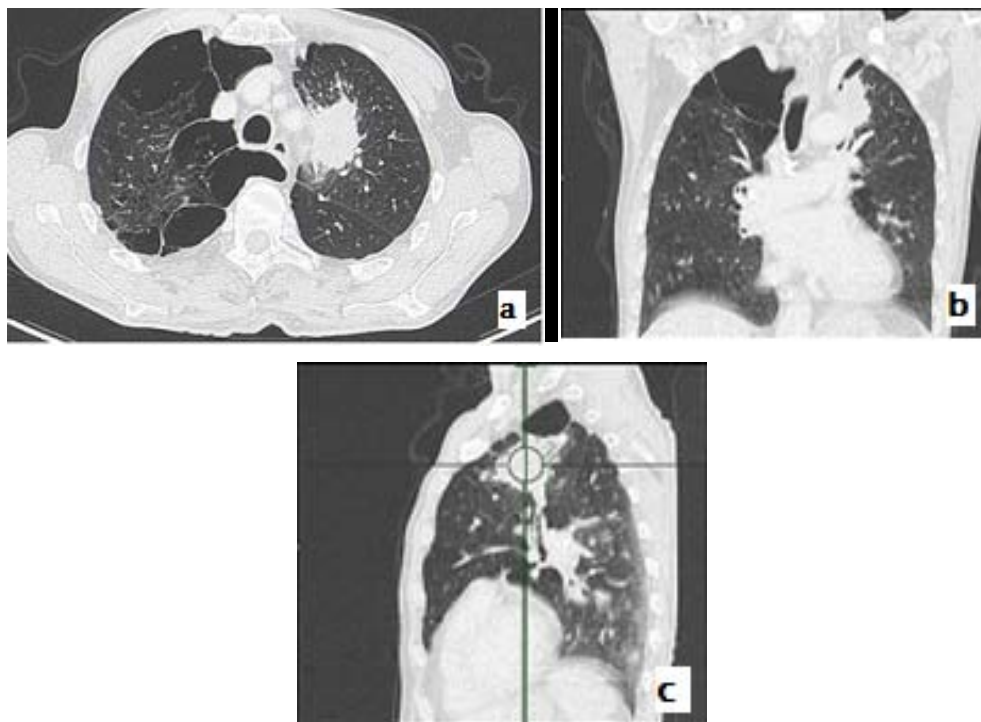


Figure 3 : Coupe tomodensitométrique en fenêtre parenchymateuse axiale (a) frontale (b) et sagittale (c) chez un patient de 67 ans. Processus lésionnel lingulaire à contours spiculés à bord interne confondu avec le médiastin en rapport avec une localisation pulmonaire d'adénocarcinome moyennement différencié et infiltrant dont le profil immunohistochimique suggère une origine colorectale.



Figure 4 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse chez un homme de 69 ans. Processus lésionnel du segment ventral du lobe supérieur droit à contours irréguliers en rapport avec une localisation pulmonaire de métastase d'adénocarcinome moyennement différencié et infiltrant dont le profil immunohistochimique suggère une origine : Hépatique, rénale ou prostatique.

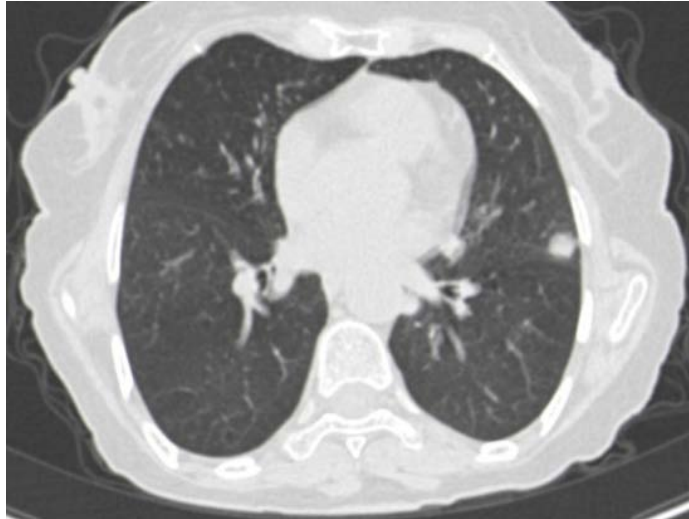


Figure 5 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse chez un homme de 72 ans. Métastase pulmonaire nodulaire gauche d'origine gastrique.

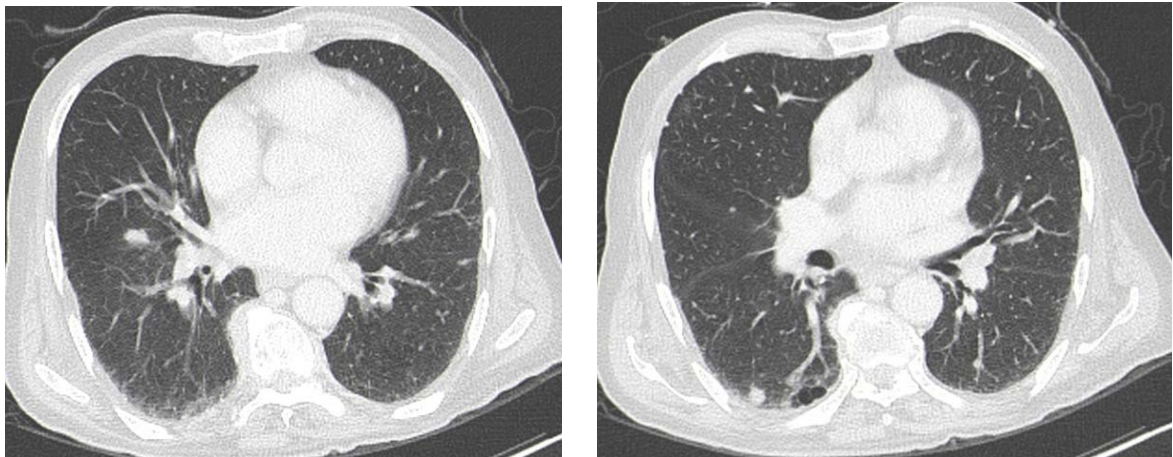


Figure 6 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse chez un homme de 66 ans. Métastases pulmonaires nodulaires d'origine prostatique.

a.2. Lymphangite carcinomateuse : [24,25,27]

La lymphangite carcinomateuse pulmonaire ou lymphangiose tumorale correspond à la prolifération tumorale dans les vaisseaux lymphatiques des poumons.

Elle s'exprime par une distribution de type périlymphatique, avec un épaissement plus ou moins nodulaire de siège péribronchovasculaire, périlobulaire, et sous pleural. Elle est typiquement bilatérale, mais parfois unilatérale, voire focalisée.

Il s'agit en général d'une manifestation tardive de pronostic sombre. Les adénocarcinomes

d'origine gastrique, pulmonaire, mammaire, pancréatique, colique, prostatique et du col utérin sont le plus souvent concernés avec une atteinte préférentielle de patients jeunes et des femmes.

Un infiltrat réticulaire ou réticulonodulaire avec des lignes de Kerley A et B peut être observé sur la radiographie du thorax. Un élargissement des hiles pulmonaires ou un épanchement pleural peuvent également être présents. La tomodensitométrie multicoupe est beaucoup plus sensible pour la détection de cette entité. Les signes typiques sont un épaississement péribronchovasculaire plus ou moins nodulaire associé à de multiples lignes septales lisses ou nodulaires.

a.3. Embolie tumorale : [24,25,29]

La dissémination hématogène des cellules tumorales passe par le système veineux à travers les cavités cardiaques droites vers le système pulmonaire.

Le site où les cellules tumorales s'installeront dépend de la taille des emboles. Les cellules tumorales solitaires arrivent dans le système capillaire et donnent des métastases parenchymateuses ou une lymphangite carcinomateuse, tandis que les congglomérats de cellules tumorales obstruent les artères pulmonaires de plus gros calibre et donnent des signes cliniques et radiologiques d'embolie pulmonaire.

Ces embolies, en règle peu symptomatiques, peuvent se traduire par la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire. Des aspects en «arbre bourgeonnant» secondaires à des embolies métastatiques endovasculaires sont également rapportés. Le plus souvent, il s'agit d'adénocarcinome gastrique, pancréatique ou mammaire, de carcinome rénal ou d'hépatocarcinome.

En tomodensitométrie, on peut retrouver les signes classiques d'obstruction vasculaire associés ou non à des stigmates d'infarctus pulmonaire. Il est à noter que les embolies tumorales ne peuvent être différenciées des embolies thromboemboliques, les patients atteints de cancer ayant un risque majoré de maladie thromboembolique.

a.4. Métastases endobronchiques : [24,25,29]

L'envahissement microscopique de la paroi bronchique est relativement fréquent dans les séries autoptiques effectuées chez les patients porteurs d'une néoplasie extrathoracique avec une incidence de 18 à 50%.

Des métastases de ce type ont été rapportées en cas de tumeurs du sein, du côlon, du rectum et du rein. Elles sont également décrites pour les tumeurs pancréatiques, prostatiques, les mélanomes et les sarcomes. Les métastases endotrachéales sont beaucoup plus rares que les métastases des bronches principales. Une hémoptysie, un wheezing, une toux persistante, voire une dyspnée peuvent être observés.

La tomodensitométrie spiralée multicoupes a amélioré la détection des métastases endobronchiques par une meilleure analyse des parois bronchiques et du contenu endoluminal. Une obstruction endoluminale partielle avec piégeage expiratoire, évoluant vers une obstruction complète avec atélectasie et pneumonie obstructive sont des aspects typiques. L'endoscopie réelle reste indispensable pour le diagnostic de ces métastases.

a.5. Métastases pleurales : [21,24,25,36,37,38]

L'atteinte métastatique pleurale représente la majorité des tumeurs pleurales. Approximativement 40% des métastases pleurales ont pour origine une tumeur pulmonaire, 20% un carcinome mammaire, 10% un lymphome et 30% d'autres tumeurs. Les deux présentations habituelles sont :

- Une forme nodulaire le long de la surface pleurale parfois responsable d'un épaississement pleural diffus similaire à celui observé au cours des mésothéliomes.
- Et/ou un épanchement pleural de reproduction rapide.

Un aspect mixte est observé dans la plupart des tumeurs épithéliales. Les sarcomes présentent souvent une atteinte purement nodulaire. 3% des patients atteints de tumeurs gastriques, mammaires ou ovariennes présenteront des métastases pleurales avec ou sans épanchement pleural, tandis que la moitié des patients avec une maladie tumorale disséminée

présenteront un épanchement pleural au cours de leur maladie.

Le côté de l'épanchement pleural ne correspond pas toujours à celui de la localisation tumorale primitive et la quantité de l'épanchement pleural est très variable, ne correspondant pas toujours au degré de l'atteinte métastatique pulmonaire.

Dans un tiers des cas, il y a une atteinte bilatérale. Le contenu de l'épanchement pleural secondaire peut être séreux, sérosanguin ou hématique. L'épanchement séreux est souvent paranéoplasique, mais il peut être également néoplasique, tandis que l'épanchement hématique suggère des métastases pleurales.

Les tumeurs malignes de la plèvre sont la cause la plus fréquente de chylothorax non traumatique, essentiellement dans le cadre d'un lymphome malin. L'atteinte du canal thoracique ou de la veine sous-clavière peut également être en cause.

Les signes classiques des métastases pleurales sont des implants tumoraux de la séreuse, une quantité variable d'épanchement pleural, un épaississement pleural supra centimétrique, circonférentiel et nodulaire avec atteinte de la plèvre médiastinale et scissurale.

Ces signes ne sont pas spécifiques et le diagnostic différentiel avec un mésothéliome malin est impossible sur la seule base de l'imagerie.

a.6. Métastases ganglionnaires médiastinales : [24,25,29]

Dans le contexte des néoplasies extrathoraciques, l'atteinte secondaire des ganglions médiastinaux et hilaires est beaucoup plus rare que l'atteinte métastatique parenchymateuse.

Elle est surtout présente chez les patients porteurs de néoplasies urogénitales, principalement du testicule, mais aussi en cas de tumeurs de la queue du pancréas, rénales, ovariennes ou du col utérin.

Dans environ 50% des cas, une atteinte parenchymateuse est également présente.

b. Formes radiologiques selon les principales localisations primitives

b.1. Métastases pulmonaires des cancers du rein : [24,25,29,39,40]

Elles se présentent sous forme de nodules pulmonaires, le plus souvent multiples ronds ou ovoïdes et à croissance lente.

Une atteinte ganglionnaire ou endobronchique peut également être rencontrée, ainsi que des images en «verre dépoli», souvent en rapport avec une embolie tumorale. Une survenue très tardive a été rapportée chez des patients ayant subi une néphrectomie, parfois plusieurs années après l'intervention.

La difficulté de ce diagnostic est majorée par la variabilité histologique des tumeurs rénales malignes, qui sont typiquement des carcinomes à cellules claires mais qui peuvent également avoir des aspects sarcomateux ou d'autres formes histologiques. Les carcinomes à cellules claires reproduisent le comportement cinétique du cancer primitif et ont donc un caractère hypervasculaire évocateur dans la majorité des cas.

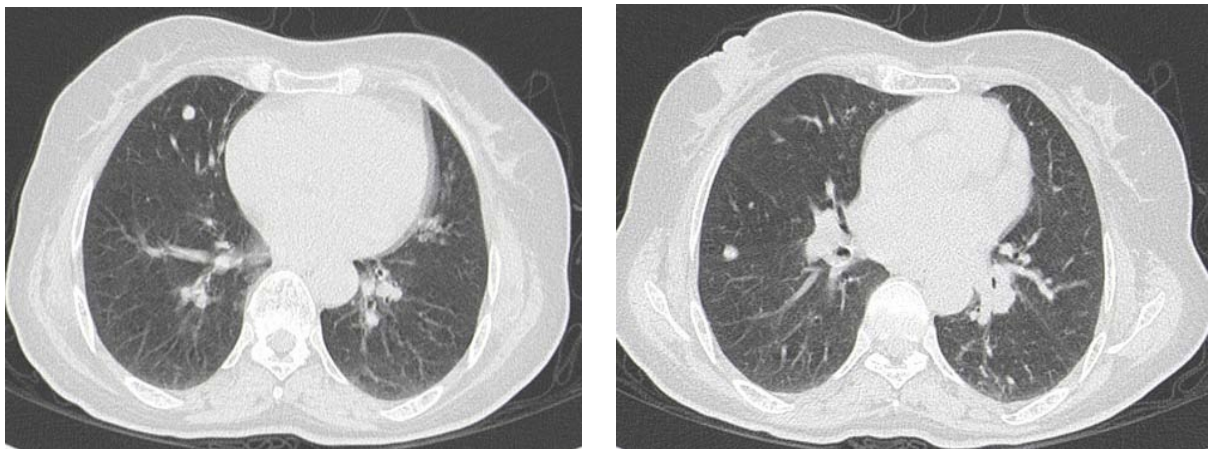


Figure 7 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse chez un homme de 71 ans. Métastases pulmonaires nodulaires d'un carcinome à cellules rénales.

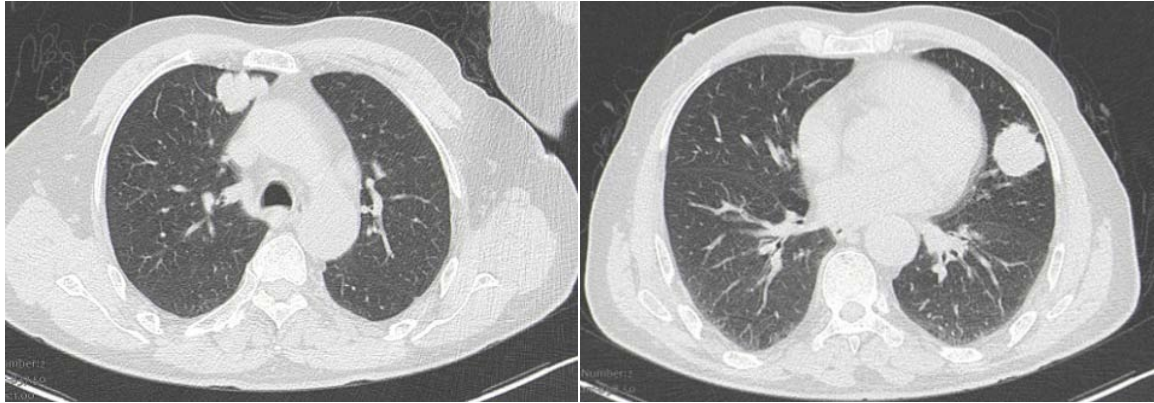


Figure 8 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse chez un homme de 59 ans. Masses lobulées bilatérales en rapport avec des métastases pulmonaires d'un carcinome urothélial.

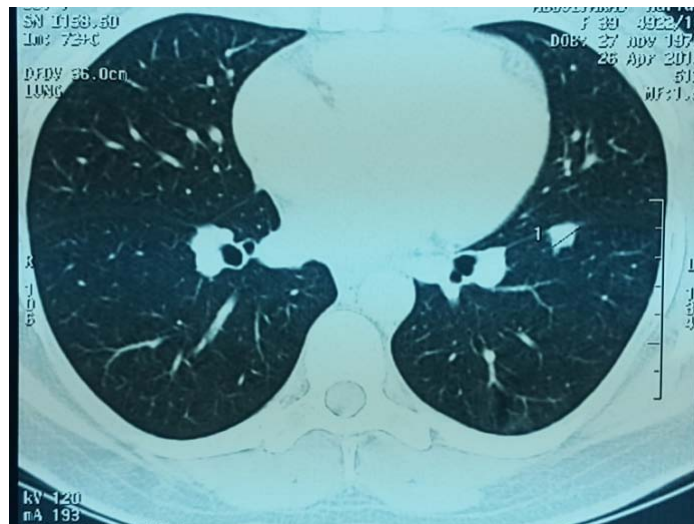


Figure 9 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse. Macronodule pulmonaire scissural au niveau du Fowler gauche en rapport avec des métastases pulmonaires d'un cancer de la vessie.

b.2. Métastases pulmonaires des cancers colorectaux : [24,25,30,41,42]

Seuls 10% de ces patients présentent une dissémination isolée aux poumons. Parmi ceux-ci, on retrouve les patients ayant des tumeurs rectales distales en raison du drainage veineux systémique préférentiel de cette région.

Il s'agit de nodules multiples souvent bien limités de forme ronde ou ovoïde, des cas de nodules excavés ont été rapportés.

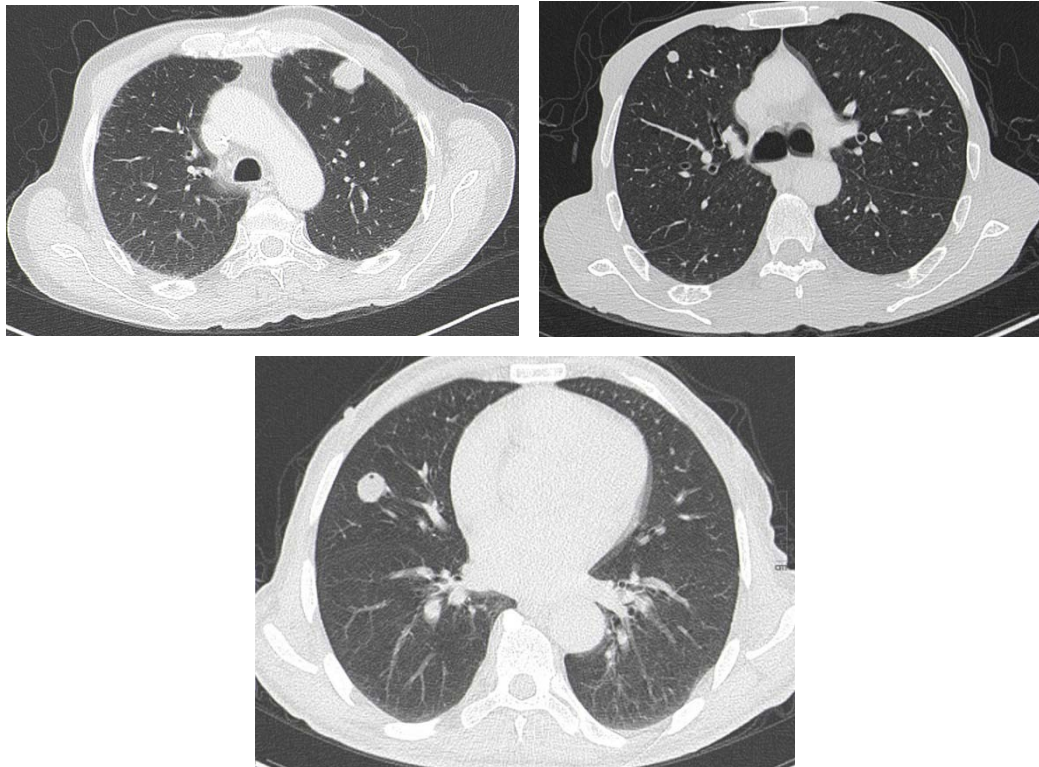


Figure 10 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtrage parenchymateuse chez un homme de 70 ans. Métastases pulmonaires nodulaires d'origine colorectale.

b.3. Métastases pulmonaires d'hépatocarcinomes : [24,25,43,44]

Il s'agit le plus souvent d'une dissémination par voie hématogène. L'aspect classique réalisé est celui de nodules pulmonaires. La différenciation radiologique entre métastase d'hépatocarcinome et carcinome pulmonaire primitif est parfois impossible sans biopsie. Choi et al. ont rapporté un rehaussement densitométrique précoce plus élevé des métastases d'hépatocarcinome par rapport aux carcinomes pulmonaires primitifs. Des embolies tumorales, des métastases endobronchiques, ainsi qu'une régression spontanée des métastases ont également été rapportés.

b.4. Métastases pulmonaires des cancers oto-rhino-laryngologiques : [24,25,31,45,46]

Elles sont estimées à environ 10 % en cas d'atteinte oropharyngée et peuvent atteindre 60% en cas de localisation primitive laryngée. En raison des facteurs de risques identiques liés au tabagisme, il n'est pas rare de constater une atteinte ORL et pulmonaire concomitantes. Si l'histologie des deux lésions est un carcinome épidermoïde, il est difficile de faire la différence entre une localisation secondaire d'origine ORL et un carcinome bronchique primitif.

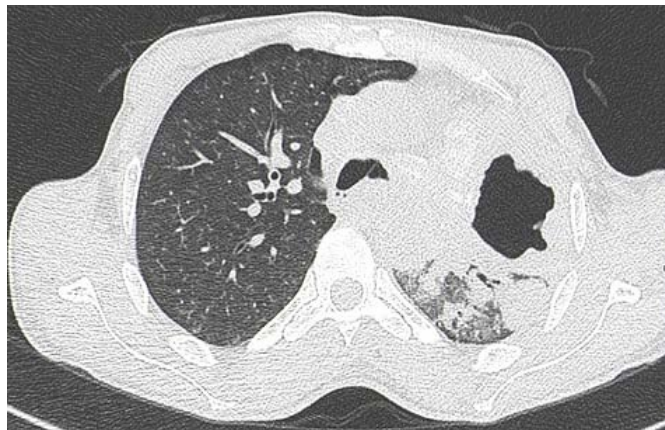


Figure 11 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse chez un homme de 58 ans. Processus lésionnel excavé lingulaire, à bord externe pariétal et interne confondu avec le médiastin en rapport avec une localisation pulmonaire d'un carcinome épidermoïde.

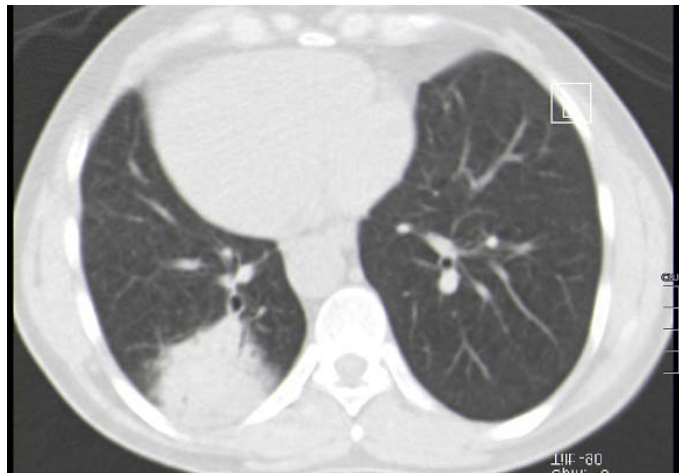


Figure 12 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse chez un homme de 60 ans. Processus lésionnel postéro basal gauche à contours plus ou moins bien limités à bord externe pariétal sans lyse osseuse en regard, en rapport avec une localisation pulmonaire d'un carcinome épidermoïde.



Figure 13 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse chez un homme de 70 ans. Processus lésionnel du segment dorsal du lobe supérieur droit à contours irréguliers à bord pariétal avec lyse osseuse costale et vertébrale et extension endocanalaire en rapport avec une localisation pulmonaire d'un carcinome épidermoïde.

b.5. Métastases pulmonaires des cancers du sein : [24,25,30]

Aucune différence n'est observée en fonction du type histologique de la lésion mammaire, qu'il s'agisse d'un carcinome canalaire ou lobulaire infiltrant.

L'aspect classique de ces métastases est celui des nodules pulmonaires, de forme ronde ou ovoïde, parfois excavés et le plus souvent multiples, bilatéraux et périphériques. Des nodules solitaires peuvent également exister, ainsi que des métastases endobronchiques. La lymphangite carcinomateuse et l'atteinte pleurale ne sont pas rares, l'épanchement pleural étant souvent homolatéral à l'atteinte mammaire.

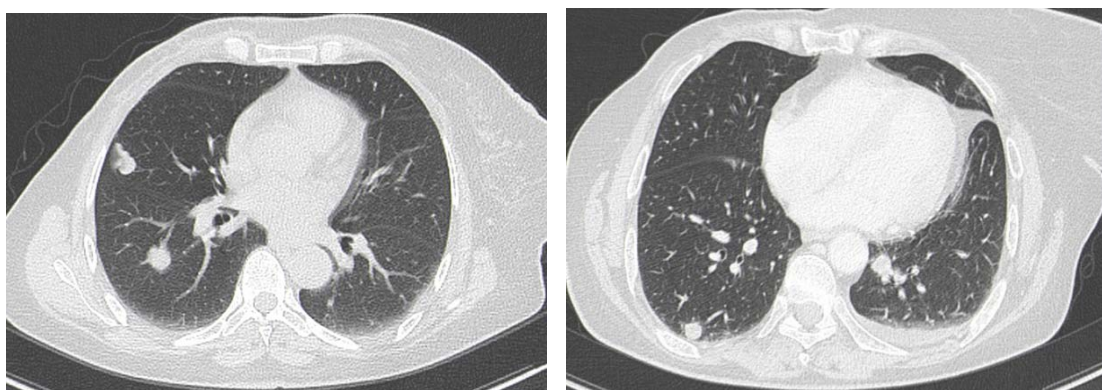


Figure 14 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse. Métastases pulmonaires nodulaires bilatérales de cancer du sein.

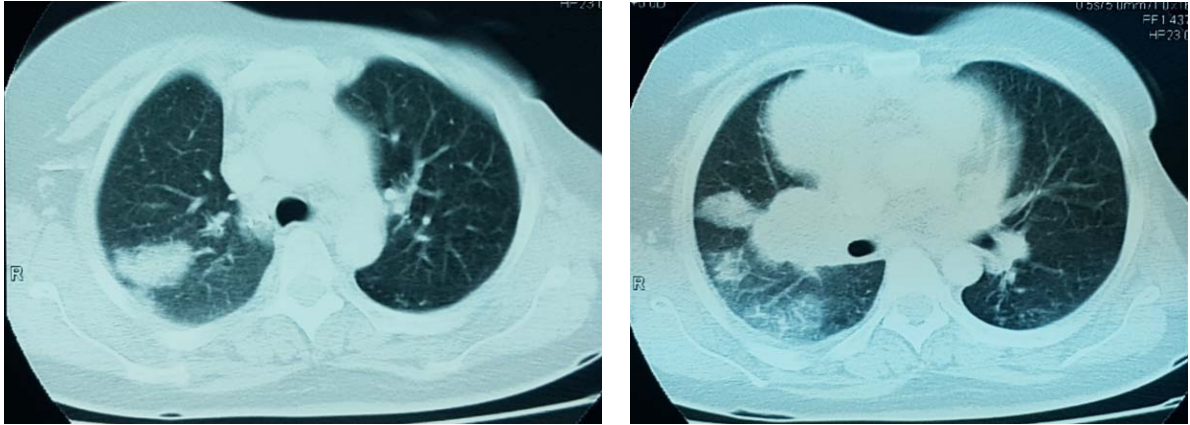


Figure 15 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse. Opacités alvéolaires droites en rapport avec des métastases pulmonaires de cancer du sein.

b.6. Métastases pulmonaires des cancers de l'utérus : [24,25,30,47]

L'aspect typique de ces métastases est celui de nodules bilatéraux non spécifiques, avec une atteinte pleurale dans 7% des cas et un aspect de lymphangite carcinomateuse dans 3% des cas. Un nodule pulmonaire unique est décrit chez 22% des patientes. Une hémoptysie révélatrice de localisations endobronchiques est rapportée dans 9% des cas.

En cas de tumeur du col de l'utérus, l'aspect le plus fréquemment décrit est celui d'une atteinte nodulaire multiple et bilatérale excavée, avec une atteinte ganglionnaire médiastinale rapportée dans 32% des cas, une atteinte pleurale dans 16% des cas et une lymphangite carcinomateuse dans 3% des cas. Il s'agit le plus souvent de tumeur récidivante et les métastases à distance peuvent également atteindre les os et le foie.

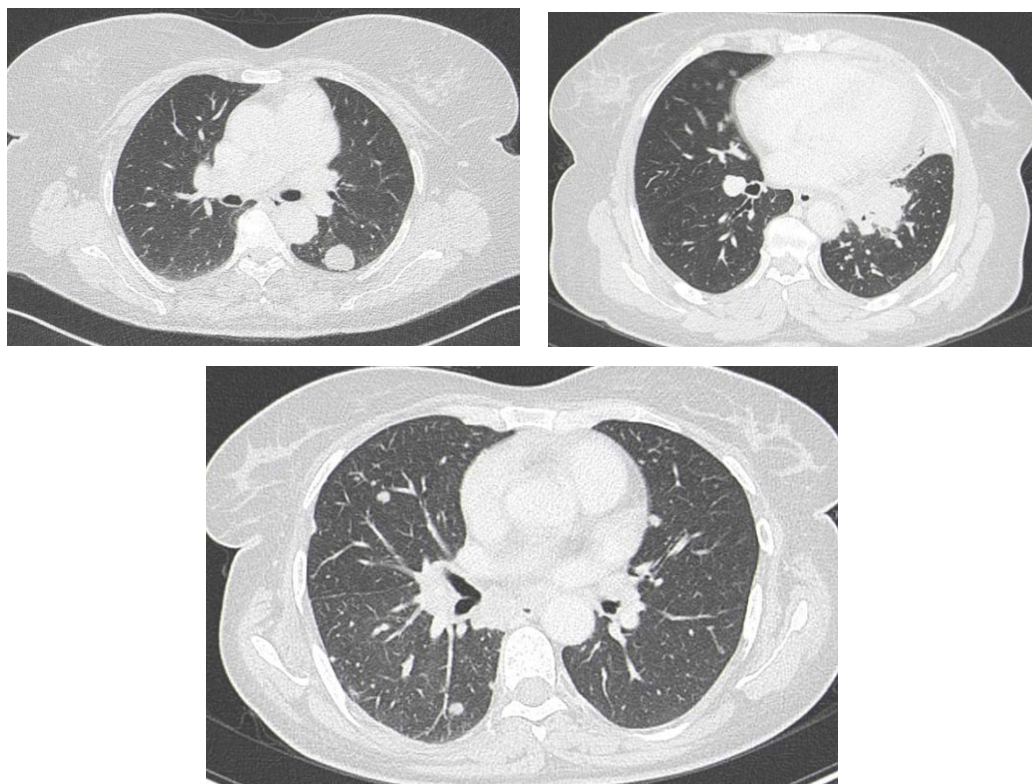


Figure 16 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse. Métastases pulmonaires micro et macronodulaires du cancer du col utérin.

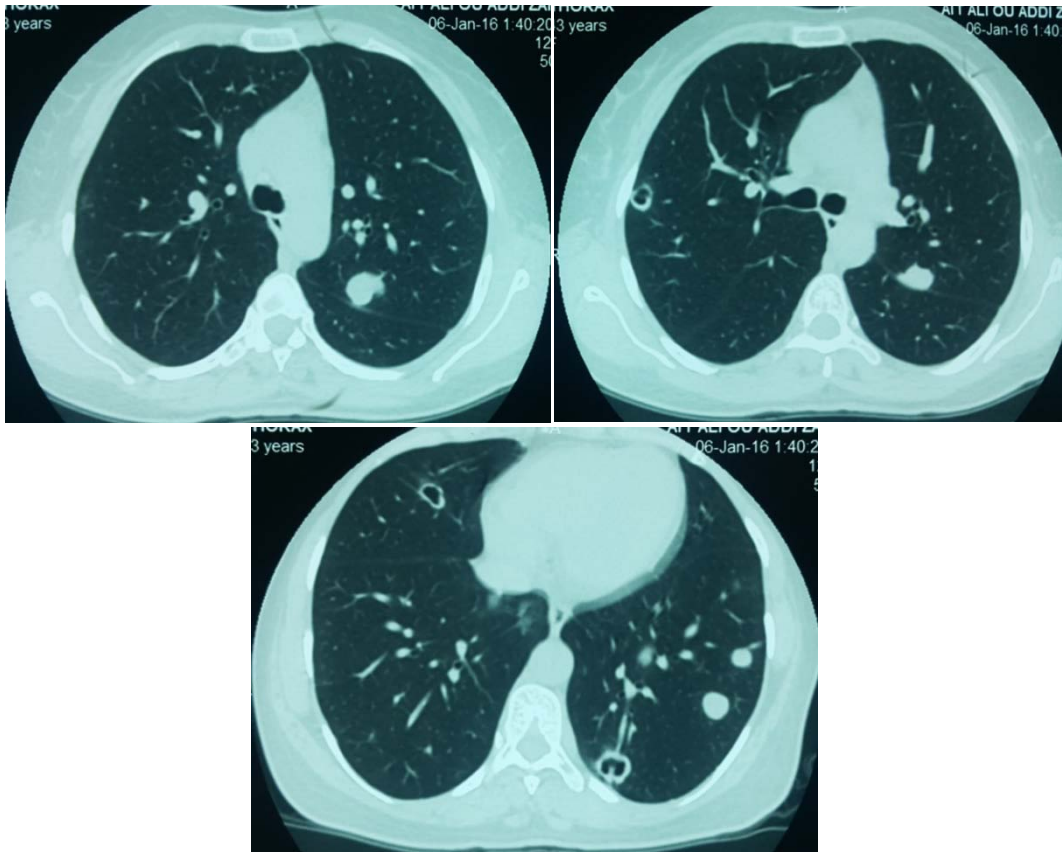


Figure 17 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse. Macronodules pleins et excavés bilatéraux en rapport avec des métastases pulmonaires de cancer du col utérin.

b.7. Métastases pulmonaires des cancers de la thyroïde : [24,25,48,49,50,51]

Elles se présentent en général sous forme de miliaire et plus rarement tumeurs nodulaires. Elle varie selon le type histologique, le plus agressif étant le carcinome anaplasique, qui envahit rapidement la trachée avec un pronostic très péjoratif.

Les carcinomes papillaires et folliculaires sont rarement responsables de métastases pulmonaires, qui ont dans la plupart des cas la forme de nodules, avec parfois un aspect de miliaire.

Des calcifications de nodules ont été également rapportées. Dans certains cas, une sécrétion hormonale ectopique est observée, pouvant donner de véritables tableaux cliniques d'hyperthyroïdie.

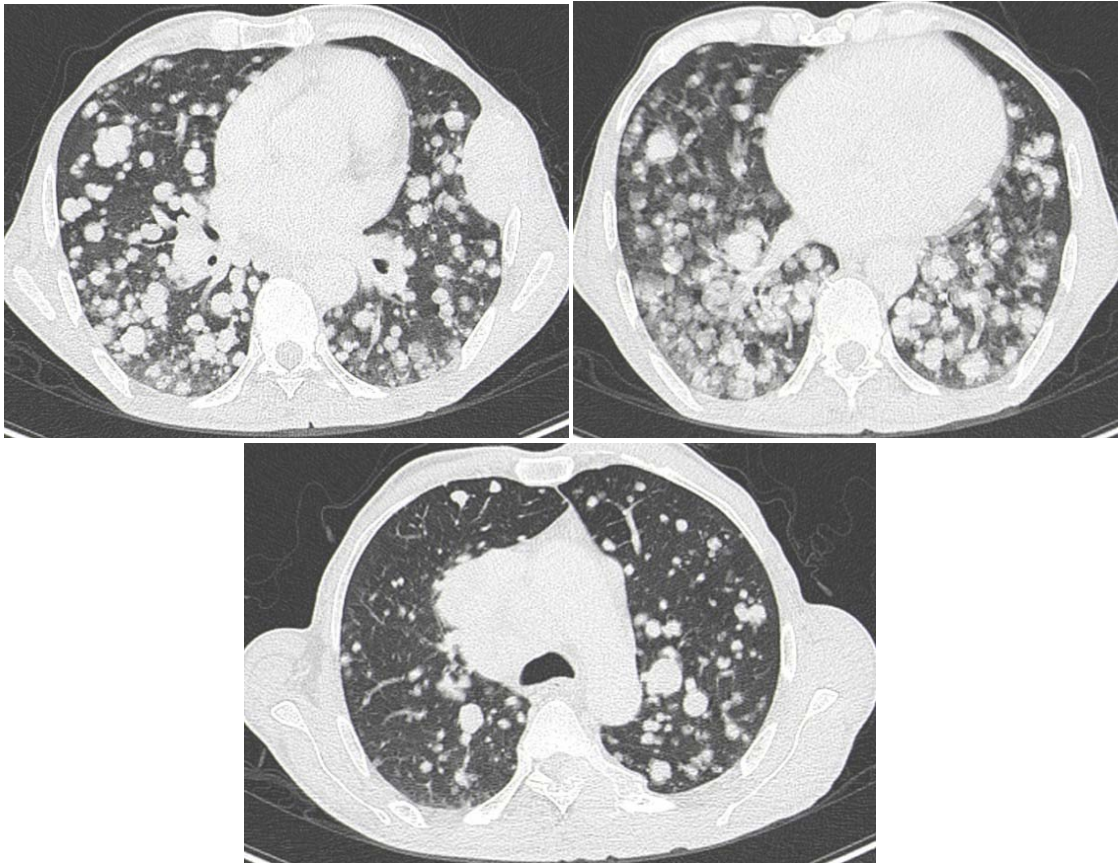


Figure 18 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtres parenchymateuse et osseuse. Métastases pulmonaires en lâcher de ballons avec atteinte pariétale, d'un cancer thyroïdien à différenciation vésiculaire.

b.8. Métastases pulmonaires des cancers testiculaires : [24,25,52]

Les tumeurs des cellules germinales représentent 95 % des tumeurs testiculaires. La plupart de ces tumeurs développent des métastases à distance via les réseaux lymphatiques, à l'exception du choriocarcinome. Ce dernier présente une prédisposition de dissémination hématogène précoce.

Les métastases pulmonaires se présentent sous la forme de nodules de taille variée, fréquemment de type non solide en «verre dépoli».

En cas de séminomes, une atteinte ganglionnaire médiastinale est plus fréquente qu'une atteinte parenchymateuse pulmonaire.

b.9. Métastases pulmonaires des mélanomes : [24,25]

Sur une étude de 200 patients porteurs d'un mélanome, un nodule pulmonaire était le premier signe de dissémination tumorale chez 38% des patients.

L'atteinte métastatique peut être variable, du nodule solitaire hypervascularisé jusqu'à la miliaire métastatique, la lymphangite carcinomateuse et l'atteinte pleurale.

Elle peut également se présenter sous la forme de nodules en «verre dépoli» en raison d'une croissance tumorale le long des parois alvéolaires intègres (lepidic growth), dans ce cas, la différenciation avec un carcinome bronchioloalvéolaire est difficile.

b.10. Métastases pulmonaires des sarcomes [24,25,53,54,55,56]

❖ Léiomyosarcomes :

Ces métastases sont rares, le plus souvent d'origine utérine ou digestive. Une distinction entre des lésions secondaires et des léiomyosarcomes primitifs d'origine veineuse ou artérielle pulmonaire, bronchique, cardiaque ou médiastinale est impossible.

L'aspect radiologique est celui de nodules pulmonaires, ainsi que de nodules excavés à paroi fine, pouvant être compliqués de pneumothorax.

❖ Sarcomes osseux :

L'aspect radiologique est celui de nodules pulmonaires présentant fréquemment des calcifications ou ossifications.

Une excavation est également relativement fréquente, un pneumothorax pouvant être le signe révélateur.

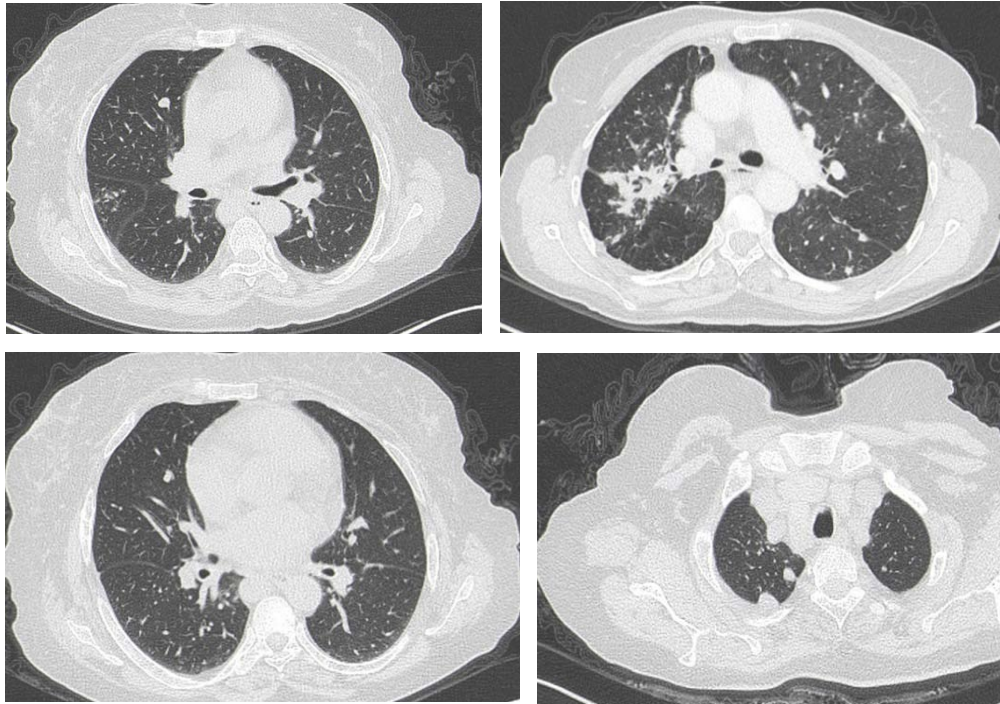


Figure 19 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse. Métastases pulmonaires nodulaires d'un léiomyosarcome

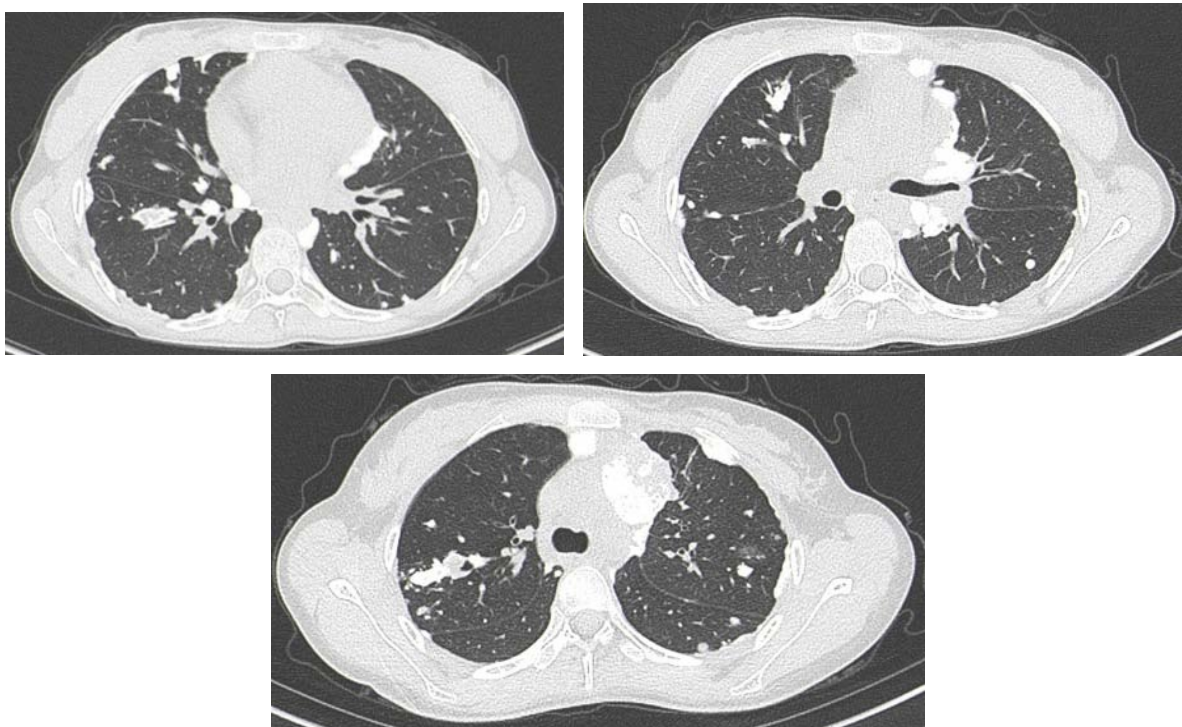


Figure 20 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse et médiastinale. Métastases pulmonaires nodulaires d'un ostéosarcome.

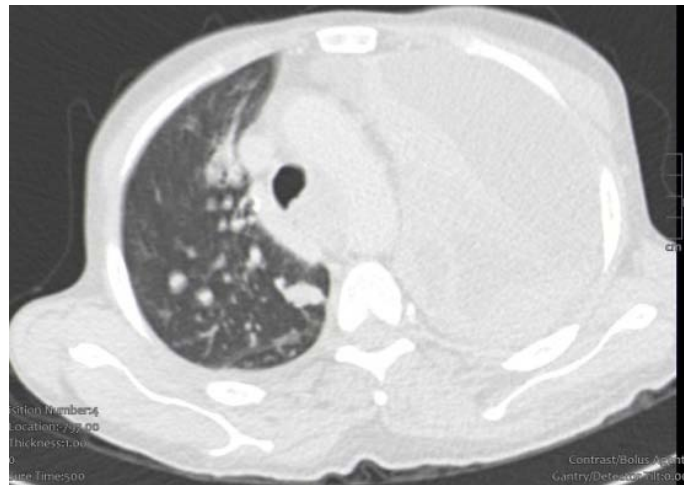


Figure 21 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse. Métastases pulmonaires d'un sarcome épithéloïde.

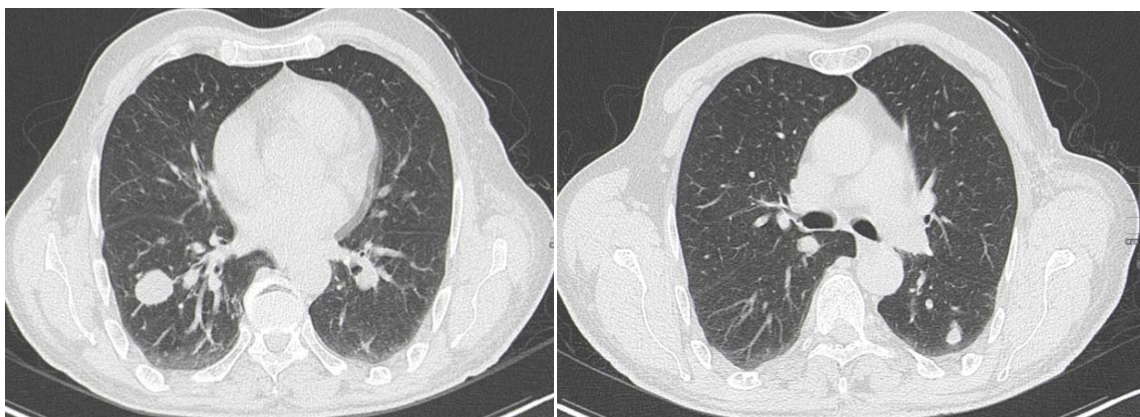


Figure 22 : Coupe tomodensitométrique axiale en fenêtre parenchymateuse. Métastases pulmonaires nodulaires d'un sarcome fusocellulaire.

4.3. Tomographie par émission de positon TEP Scan :

a. Introduction : [57,58,59]

Le choix de la modalité d'imagerie pour la détection de métastases intrathoraciques chez les patients porteurs d'une néoplasie extrathoracique doit prendre en considération plusieurs facteurs, dont le comportement biologique de la tumeur primitive, la sensibilité et la spécificité de la modalité d'imagerie, la dose d'irradiation et le rapport coût-efficacité.

La tomographie par émission de positons (TEP) utilisant [18 F]-fluoro-2-désoxy-D-

glucose (FDG), complète l'imagerie conventionnelle dans la localisation d'un cancer primitif lorsqu'une métastase a été découverte sans que la lésion primitive ne soit mise en évidence par la clinique, la biologie (dosage des marqueurs tumoraux) ou l'imagerie conventionnelle.

b. La technique : [60,61,62,63]

La TEP est une technique d'imagerie isotopique qui permet de mesurer en trois dimensions l'activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus de la désintégration d'un produit radioactif injecté au patient (Oxygène-15, Carbone-11, Azote-13, Fluor-18...). La TEP consiste à injecter un traceur marqué par un atome radioactif (carbone, fluor, azote, oxygène...), émetteur de positons (β^+). Une fois émis, le positon entre en collision avec un électron du cortège, ce qui conduit à une réaction d'annihilation et à la production de deux photons gamma antiparallèles synchrones de 511 KeV d'énergie, appelés photons d'annihilation.

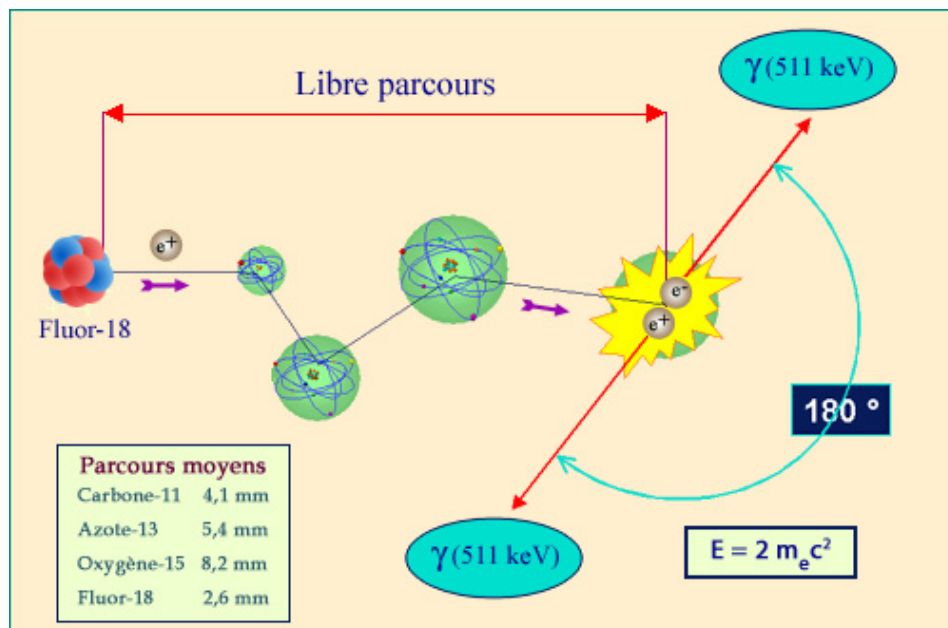


Figure 23 : Désintégration du positon et réaction d'annihilation

La TEP est constituée d'un ensemble de détecteurs placés en couronne, entourant le patient. Chaque détecteur est constitué de cristaux de scintillateurs couplés à un ou plusieurs

tubes photomultiplicateurs. La détection de la trajectoire de ces photons dits "de coïncidence" par le collimateur de la caméra TEP, permet de localiser le lieu de leur émission. Un système informatique reconstruit des images de la répartition du traceur au niveau d'une partie ou de la totalité du corps, en 3 dimensions.

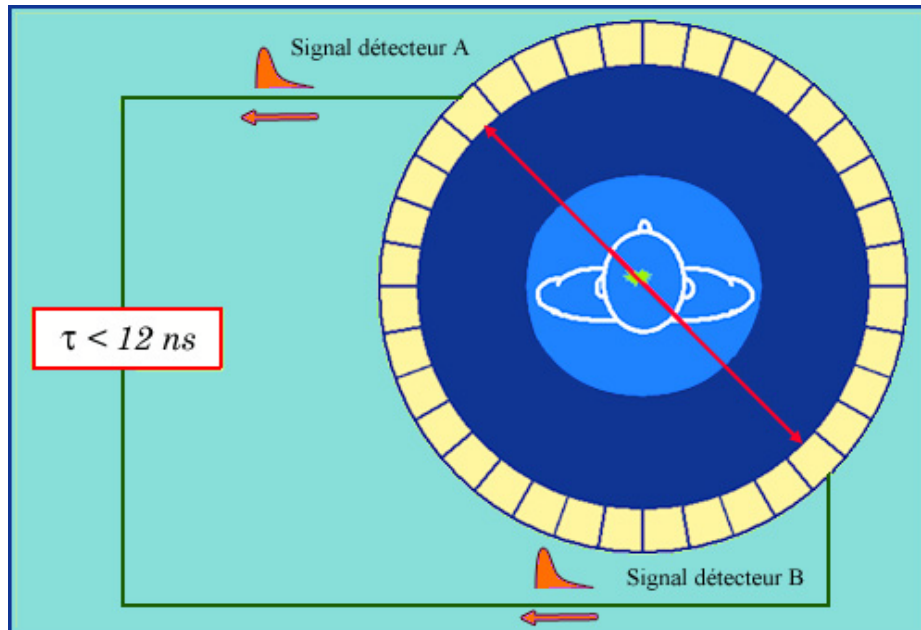


Figure 24 : Principe de la détection des photons d'annihilation

Dans les cellules tumorales, il se produit une augmentation de la glycolyse avec hyperconsommation de glucose et une hyperproduction de lactate, aux dépens de la voie oxydative. Le fluoro-déoxy-D-glucose, analogue du glucose, est transporté à l'intérieur de la cellule via les transporteurs transmembranaires (GLUT), puis phosphorylé par l'héxokinase en FDG-6-phosphate. Du fait de l'altération du carbone 2, ce métabolite n'est pas métabolisé et ne peut subir les étapes suivantes de la glycolyse (G-6-Phosphatase). Il s'accumule au sein de la cellule proportionnellement à la consommation de glucose, et peut donc être détecté grâce au fluor 18 (^{18}F) qui le marque.

La captation augmentée du FDG par les cellules néoplasiques est corrélée à de nombreux facteurs :

- Les facteurs cellulaires sont : le taux de prolifération tumorale, le nombre de cellules tumorales viables, et le degré d'oxygénation cellulaire.
- Le facteur extracellulaire essentiel est le débit sanguin.
- Le facteur inflammatoire non tumoral. En effet, les lésions inflammatoires et / ou infectieuses possèdent une activation de la glycolyse leucocytaire et macrophagique pouvant augmenter la fixation du FDG.

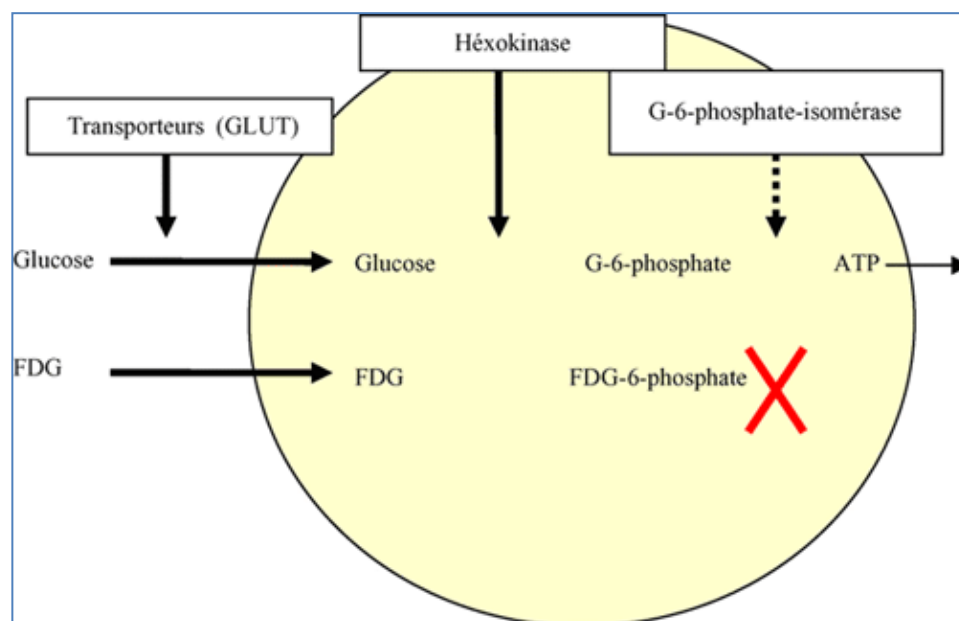


Figure 25 : Métabolisme cellulaire du fluorodéoxyglucose (FDG)

En devenant radioactive, la cellule cancéreuse émet des rayonnements qui peuvent être détectés par la caméra TEP. Le tissu cancéreux est ainsi repéré grâce à l'accumulation du produit radioactif sous la forme d'une image d'hyperfixation. Cette fixation reflète la consommation énergétique de la cellule et donc de son activité métabolique, elle est corrélée avec le taux de prolifération au sein de la lésion néoplasique ainsi qu'au nombre de cellules viables présentes. Le système informatique relié à la caméra TEP produit des coupes et des images en trois

dimensions des endroits du corps où le ^{18}F -FDG s'est accumulé. La fixation tumorale en TEP au FDG est particulièrement marquée dans les tumeurs malignes et d'autant plus importante que la tumeur est agressive, elle peut être quantifiée par un indice de fixation normalisé « la standardised uptake value ou SUV », qui rapporte la quantité de traceur accumulée en un point à la quantité de traceur radioactif injectée, normalisée par un paramètre physiologique comme le poids ou la surface corporelle.

Le marqueur le plus souvent utilisé est le fluor 18 (^{18}F) incorporé dans une molécule de glucose formant le ^{18}F -fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG). Le fluor 18 est un radio-isotope idéal pour la TEP car la faible énergie de son émission particulaire bêta+ permet une haute résolution des images de TEP et limite la dose d'irradiation reçue par le patient. C'est un émetteur de positon, membre de la famille des halogènes, produit par un cyclotron. Le libre parcourt moyen dans les tissus est de 0,5 mm (0,6 mm dans l'eau) et l'énergie du rayonnement Gamma est de 511 keV. Les autres isotopes pouvant être utilisés oxygène (^{15}O), azote (^{13}N), carbone (^{11}C) ont une demi-vie très courte, nécessitant pour leur production un cyclotron de proximité.

Tableau III : Isotopes couramment utilisés en TEP

Isotope	Période (mn)	Libre parcours moyen dans l'eau (mm)	Energie cinétique maximum (MeV)	Pourcentage d'émission (%)
^{11}C	20	1,1	0,98	99
^{13}N	10	1,5	1,19	99
^{15}O	2	2,2	1,72	100
^{18}F	110	0,6	0,63	97

L'examen TEP se décompose en trois parties : une phase de préparation de la seringue de ^{18}F -FDG, une phase d'injection du Radio Pharmaceutique et enfin la phase d'examen au niveau du TEP-Scan.

Pour le ^{18}F -FDG, l'activité injectée en général est de 2 à 6 MBq/kg (150 à 550 MBq) par voie intraveineuse directe par la tubulure d'une perfusion de sérum physiologique chez un patient à jeun depuis au moins 6 heures, allongé, au repos musculaire. Une perfusion de

chlorure de sodium est administrée afin de faciliter l'absorption du FDG et son élimination urinaire. La fixation tumorale du traceur augmente avec le temps pour atteindre un plateau au bout de 90 à 180 minutes selon le type histologique de la tumeur et le métabolisme individuel. L'examen étant réalisé 60 mn après l'injection. Ce temps est nécessaire, il permet une décroissance de l'activité sanguine et tissulaire normale, une diminution de l'activité hépatique et favorise la concentration tumorale.

Le patient reste alors allongé au chaud dans la salle d'injection pendant 45 minutes à 1 heure, puis installé en décubitus dorsal, bras levés sous l'appareil. L'exploration est menée du sommet du crâne jusqu'à mi-cuisse, puis adaptée en fonction de la pathologie étudiée. L'interprétation de la TEP-FDG doit naturellement tenir compte des fixations physiologiques (en particulier, graisse brune, thymus, moelle osseuse) ou non néoplasiques (foyers infectieux ou inflammatoires) et des limites de la technique.

Une préparation des patients est nécessaire du fait des particularités de la physiologie du traceur. Un contrôle de la glycémie avant la réalisation d'un examen TEP au ^{18}F -FDG est nécessaire, il permet d'exclure les diabétiques déséquilibrés. La captation du ^{18}F FDG s'effectue en compétition avec le glucose endogène par l'intermédiaire des transporteurs du glucose (GLUT), ceci explique la nécessité de réaliser l'examen à jeun (6 à 8 heures) et la mauvaise qualité des images obtenues chez les diabétiques mal équilibrés (glycémie recommandée $< 7 \text{ mmol/l}$).

La mise au repos du patient dans une pièce calme, dont la température doit être bien régulée et sans courant d'air, est primordiale. Cette phase dite phase de fixation du traceur dure de 60 à 90 minutes et nécessite un repos strict du patient pour permettre au traceur de bien se répartir dans l'organisme. Toutes les activités qui peuvent stimuler les muscles sont à éviter, il est ainsi déconseillé de lire, de parler ou de mâcher car ces activités stimulent la consommation de glucose par les fibres musculaires et risquent de modifier les résultats de l'examen TEP, notamment de la sphère ORL.

Une bonne hydratation permet de réduire la concentration urinaire du traceur dans les voies excrétrices et la vessie. Une miction (voie d'élimination du produit non fixé) juste avant

l'acquisition des images est nécessaire, elle permet de limiter la stase d'urine et par conséquent l'irradiation de la vessie et des gonades.

Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire d'arrêter ou de modifier son traitement médical. Par contre, il convient de respecter un certain délai après une chimiothérapie (3 semaines), une radiothérapie (4 mois), une chirurgie (2 mois) et après l'injection de facteurs de croissance hématopoïétiques (1 semaine) avant l'examen TEP. En effet, ces traitements peuvent modifier la répartition du traceur au sein du corps. Une prémédication par les benzodiazépines, à la fois comme anxiolytique et comme myorelaxant, est parfois réalisée chez les patients anxieux ou contractés. Les anticholinergiques permettent de diminuer le péristaltisme intestinal, à l'origine de fixations intestinales parasites.

L'examen est contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Les mères qui allaitent devront suspendre l'allaitement durant dix à douze heures après l'injection du ^{18}F -FDG car une partie du traceur radioactif peut se retrouver dans le lait maternel. Pendant cette interruption, un lait de remplacement adapté à l'âge de l'enfant peut être donné au bébé et l'allaitement peut être repris dès le lendemain de l'examen. Le diabète sucré constitue une contre-indication relative de l'examen, car l'hyperglycémie lors de l'injection du traceur réduit considérablement sa fixation dans les lésions malignes et diminue la sensibilité de la technique. Il est donc recommandé de disposer d'une valeur récente de la glycémie à jeun lors de la prise du rendez-vous, car non seulement un diabète peut être méconnu mais le patient peut prendre depuis peu un traitement hyperglycémiant, corticoïdes en particulier.

Aucune toxicité et aucun effet secondaire n'est observé après un examen TEP.

c. Intérêt de la Tomographie par émission de positons dans les cancers de primitif inconnu [64,65,66,67]

La TEP au ^{18}F -FDG a un intérêt dans le diagnostic des carcinomes de primitif inconnu dont la plupart portent sur les adénopathies cervicales métastatiques d'un carcinome épidermoïde ou de métastase viscérale. La technique, réalisée après un bilan conventionnel négatif ou non contributif, permet d'identifier la lésion primitive dans 41% des cas en moyenne.

Des métastases supplémentaires sont identifiées chez 37% des patients. Enfin, la stratégie thérapeutique est modifiée par les résultats de la TEP dans un tiers des cas en moyenne.

La réalisation de la TEP-FDG est tout de même recommandée dans cette indication, en complément du bilan conventionnel, chaque fois qu'un traitement à visée curative est envisagé. Certains auteurs proposent même de réaliser la TEP-FDG le plus tôt possible, dès qu'une métastase est décelée dont le cancer primitif ne peut être trouvé grâce à la clinique, afin d'éviter de multiplier les examens moins performants qui risquent de retarder la mise en œuvre d'un traitement ciblé.

d. Cas clinique

Patient âgé de 63 ans, suivi pour douleurs chroniques et récurrentes de l'abdomen, Flush cutané, diabète, diarrhée, vomissement et amaigrissement.

Echographie abdominale : foie d'aspect métastatique. Biopsie hépatique avec étude immunohistochimique : métastases hépatique d'un carcinome neuroendocrine de primitif inconnu (KI 67 < 2 %). La chromogranine A = 6966 ng/ml (VN = 27-94).

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne = nodules pulmonaires, foie métastatique, épanchement péritonéale minime, ADP profonde. Les reins, rate et pancréas normaux.

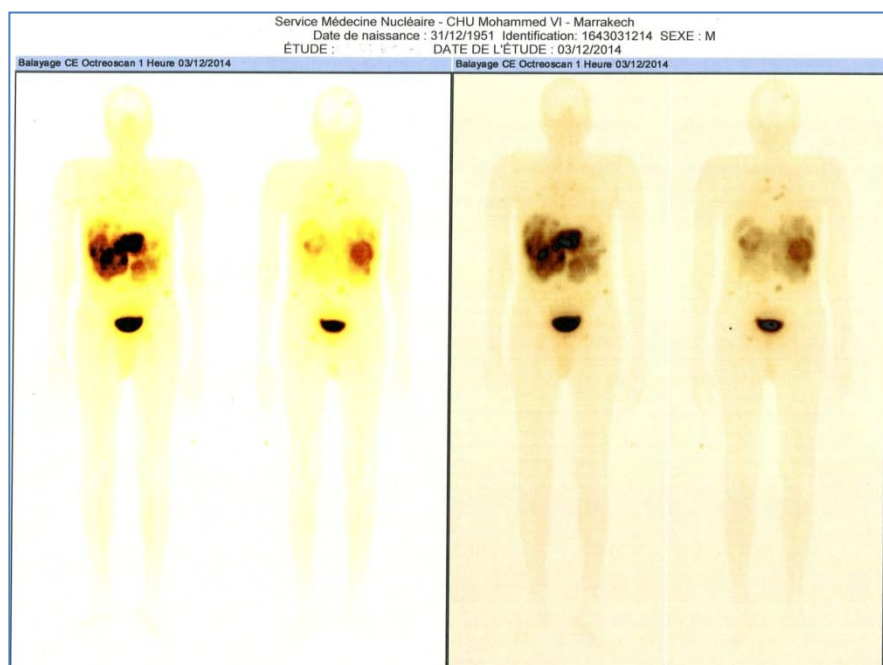


Figure 26 : Imagerie planaire du corps entier

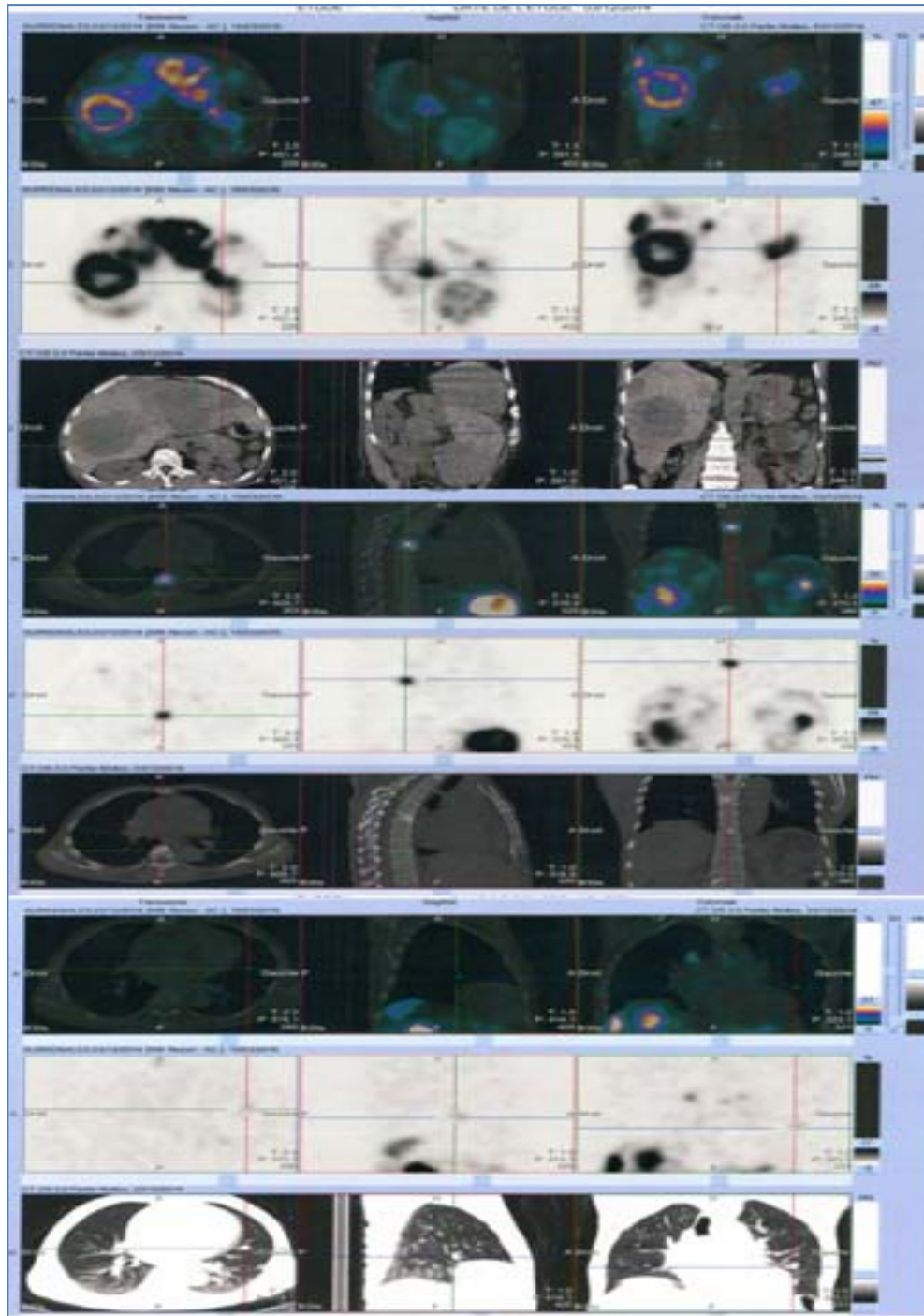


Figure 27 : L'imagerie hybride met en évidence une petite tumeur de la tête du pancréas (image en haut) avec dissémination viscérale métastatique au niveau osseux (image au milieu) et pulmonaire (image en bas).

5. Rôle de l'anatomopathologiste dans le diagnostic :

5.1. Conditions diagnostiques : [14,68,69,70]

Cet examen constitue l'élément clé pour poser le diagnostic et orienter le traitement. Le CTPI est un défi pour le pathologiste. Ses objectifs principaux sont de :

- Confirmer le caractère malin et secondaire de la tumeur.
- Préciser le type histopathologique de la tumeur (notamment type tumoral auquel est associé un traitement spécifique).
- Aider à orienter la recherche de la tumeur primitive.

La confrontation anatomoclinique est nécessaire pour améliorer la pertinence du diagnostic. Un accès aux données cliniques, radiologiques et biologiques sont indispensables afin de gérer au mieux les prélèvements et d'en obtenir le maximum d'information.

L'examen est réalisé sur matériel de cytoponction et/ou biopsie de la métastase. La biopsie est préférable.

Plusieurs techniques peuvent être utilisées selon la nature du prélèvement effectué :

- Prélèvements cytologiques (ponction ganglionnaire sous écho-endoscopie « EBUS » nécessitant une inclusion en cytobloc.
- Prélèvements biopsiques obtenus par voie endobronchique, par ponctions biopsie transthoraciques radioguidées ou chirurgicalement.

Le prélèvement fixé doit être adressé immédiatement avec respect de la phase pré-analytique. La fixation doit être réalisée immédiatement à base de formol tamponné 4%. Les autres fixateurs (liquide de Bouin...) sont à proscrire.

La taille du prélèvement est un élément fondamental, la réalisation de multiples examens (morphologie, immunohistochimie: IHC et biologie moléculaire) impose une quantité de matériel tumoral suffisante ainsi qu'une gestion optimale du prélèvement.

La durée de fixation est capitale pour la bonne réalisation des techniques

d'immunohistochimie et de biologie moléculaire. Elle est aux alentours de 6 à 8 heures pour les biopsies. Une sous-fixation est beaucoup plus délétère (et non rattrapable) pour les techniques ultérieures qu'une surfixation (potentiellement rattrapable).

La technique de coloration standard est hématoxyline éosine (HE) pour l'histopathologie standard et May Grunwald Giemsa ou Papanicolaou pour la cytologie. Elle peut être complétée par des colorations spéciales (analyse histochemique) mettant en évidence des produits cellulaires comme le mucus (Bleu Alcian, PAS), la mélanine (Fontana), les granules neuroendocrines (Grimelius) et d'autres selon les cas.

Le pathologiste dispose d'un large éventail d'examen lui permettant de parvenir à ses objectifs.

a. Microscopie optique : [14,68,69,70]

Elle constitue l'examen morphologique au microscope optique des lames HE.

Elle permet grâce à l'analyse de l'architecture et de la cytologie tumorales de confirmer le diagnostic de malignité et dans la plupart des cas la détermination de la différenciation carcinomateuse ou non de la tumeur.

Elle peut aussi mettre en évidence parfois, des caractéristiques structurales suggérant l'origine du cancer.

Dans les formes peu différenciées, il est nécessaire de compléter cet examen microscopique par une analyse histochemique et des techniques d'immunohistochimie.

b. Immunohistochimie : [2,22,27,71,72,73,74,75,76]

L'examen immunohistochimique consiste à révéler sur coupe histologique, par réaction antigène-anticorps, la présence de récepteurs antigéniques cellulaires intranucléaires, membranaires ou cytoplasmiques.

La présence ou l'absence de l'expression de certains anticorps permet de définir un profil immunohistochimique. Ce dernier est orientateur (selon des tables références) d'une origine (histogénèse) probable.

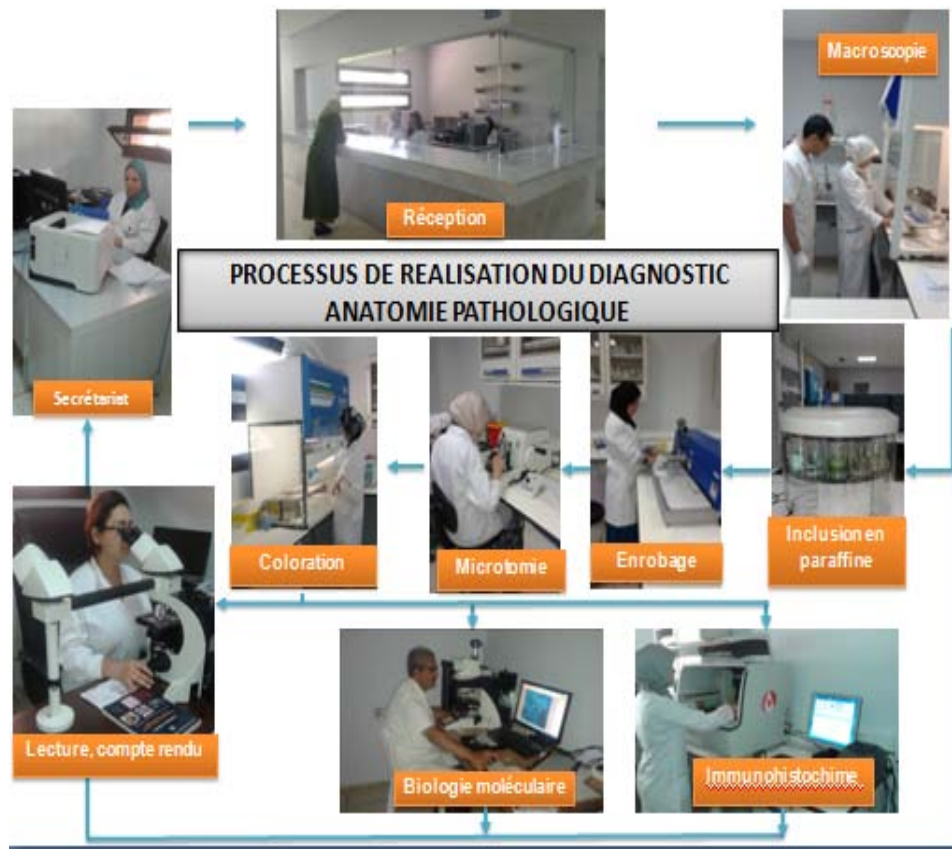


Figure 28 : Processus de réalisation du diagnostic anatomie pathologique.



Figure 29 : Automate de marquage immunohistochemique (Dako Autostainer Link 48).
Service d'anatomie pathologique CHU Mohamed VI de Marrakech.

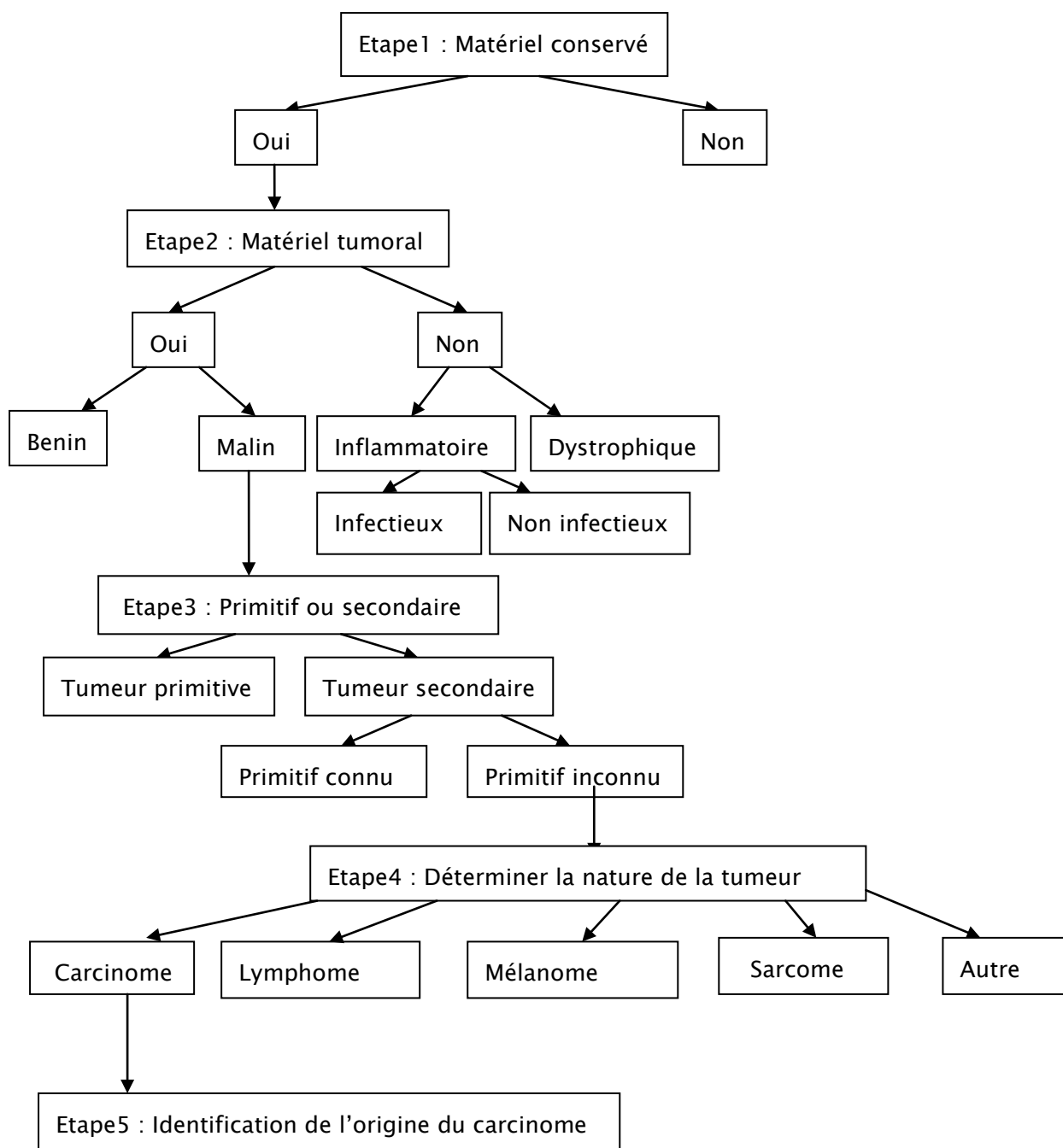


Figure 30 : Démarche diagnostique anatomopathologique devant un cancer thoracique de primitif inconnu.

b.1. ETAPE 4 : Déterminer la nature de la tumeur :

S'agit-il d'un carcinome, d'un mélanome, d'un sarcome, d'un lymphome ou autre ? Le panel d'anticorps à utiliser lors de cette première étape dépend de la morphologie des cellules tumorales et de la présentation clinique. Aucun panel n'est réalisé de manière systématique, il est l'aboutissement d'une réflexion approfondie.

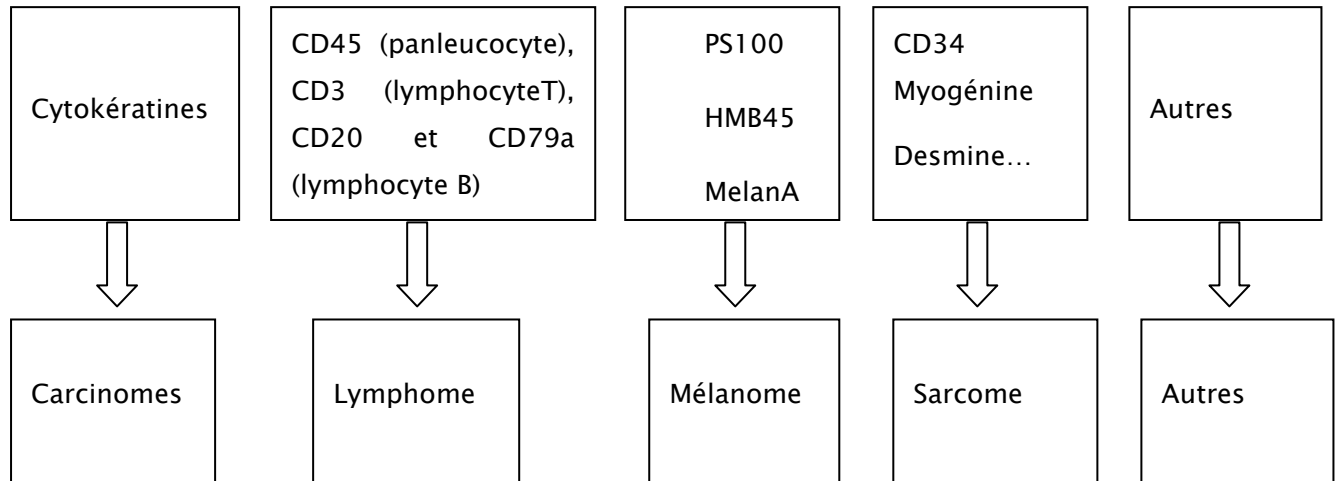


Figure 31 : Les anticorps les plus fréquemment utilisés en première intention pour déterminer la nature de la tumeur.

Cette première batterie d'anticorps appelle quelques commentaires :

❖ Carcinomes :

La positivité du marquage avec cytokératine (CK) est un argument fort en faveur du diagnostic de carcinome, pourtant le lien « CK-carcinome » n'est pas absolu, on peut observer des faux négatifs et des faux positifs.

❖ Lymphomes :

Le CD45 est un anticorps panleucocytaire.

L'utilisation l'anticorps anti CD45 seul n'est pas suffisante car certains lymphomes peuvent ne pas l'exprimer.

L'adjonction des anticorps anti CD3 (marqueur des lymphocytes T), CD20 et CD79a

(marqueurs des lymphocytes B) permettra de redresser le diagnostic du type de lymphome dans la majorité des cas.

Certaines tumeurs hématopoïétiques peuvent être négatives pour les trois marqueurs (CD45, CD3 et CD20) comme les lymphomes anaplasiques dont la morphologie est trompeuse.

❖ Mélanome :

La PS100 permettra de suspecter un mélanome car elle est exprimée dans plus de 97% des cas.

Devant toute positivité de la PS100, la réalisation d'immunomarquages complémentaires comportant au moins un ou deux marqueurs mélanocytaires est indiquée : MelanA, HMB45, PNL2...

❖ Sarcome :

Le CD34 n'est jamais exprimé par les carcinomes. Sa positivité éliminera un carcinome et orientera vers une tumeur de nature vasculaire. En revanche, sa négativité ne sera pas conclusive.

Si l'hypothèse d'un sarcome est évoquée, il est possible d'ajouter des marqueurs musculaires (actine, desmine, myogénine). L'ajout du CD99 se fait uniquement s'il s'agit d'une tumeur à cellules rondes.

L'interprétation des résultats de ce premier panel d'anticorps se fera avec prudence et en tenant compte de l'aspect cyto-architectural de la lésion et de la présentation clinique et radiologique.

Il s'agit d'un panel d'orientation qui devra être complété par d'autres immunomarquages afin de vérifier les hypothèses.

Une fois le diagnostic de carcinome posé, la détermination de l'organe d'origine de la tumeur peut être entreprise (les tumeurs non carcinomateuses représentent un pourcentage plus faible des tumeurs de primitif inconnu et dont l'étude immunohistochimique est très spécialisée).

b.2. ETAPE 5 : Identification de l'origine du carcinome

L'identification de l'organe d'origine du carcinome repose sur l'expression du duo CK7/CK20.

Leur marquage permet d'individualiser 4 situations pratiques et de choisir par la suite les anticorps complémentaires afin de structurer la démarche diagnostique : (Tableau IV).

Tableau IV : Origine probable selon l'expression du duo CK7/CK20

	CK7+	CK7-
CK20+	Estomac Pancréas Voies biliaires Voie urinaires ADK mucineux ovarien	Colon Rectum
CK20-	Poumon Thyroïde Glandes salivaires Sein Endomètre Ovaire (autre que mucineux) Mésothéliome	Foie Rein Prostate

❖ Carcinomes CK7+/CK20- :

Afin d'affiner la recherche du primitif probable, un panel de 7 anticorps peut être utile (tableaux V, VI et IX) : TTF1, Thyroglobuline, PAX8, GCDFP-15, RO et RP, GATA3.

Tableau V : Carcinomes habituellement CK7+ et CK20-

Origine	TTF1	Thyroglobuline	GCDFP-15	Mammaglobine	PAX8	RO/RP
Poumon	+	-	-	-	-	-(+5%)
Thyroïde	+	+	-	-	+	-
Thyroïde anaplasique	-	-	-	-	+(75%)	-
Thyroïde médullaire	+	-	-	-	-/+	-
Sein	-	-	+(50%)	+(50%)	-	+(70%)

Tableau VI : Carcinomes présentant occasionnellement le phénotype CK7+/CK20-

Origine	TTF1	Thyroglobuline	GCDFP-15	Mammaglobine	PAX8	RO/RP
Ovaire non mucineux	-	-	-	-(+)	+	+
Endomètre	-	-	-	-(+)	+	+
Voies biliaires+Pancréas	-	-	-	-	-	-
Pancréas neuroendocrine	-	-	-	-	+	+(RP)
Pancréas pseudopapillaire	-	-	-	-	-	+(RP)

❖ Carcinomes CK7+ CK20+ :

Afin d'affiner la recherche du primitif probable, un panel de 4 anticorps peut être utile : PAX8, RO/RP et CDX2 (tableaux VII et IX).

Tableau VII : Les carcinomes CK7+ CK20+

Origine	CDX2	PAX8	RO/RP
Estomac	-/+	-	-
Voies biliaires + Pancréas	-/+	-	-
Ovaires mucineux	+/-	+	+
Cancers urothéliaux	-	-	-
ADK de la vessie	-/+	-	-

❖ Carcinomes CK7- CK20+ :

Un panel de 4 anticorps peut être utile pour affiner la recherche du primitif probable (Tableaux VIII et IX).

CDX2 : Marquage généralement fort et diffus dans les tumeurs coliques (focal, hétérogène et inconstant dans les autres tumeurs).

Tableau VIII : Tumeurs CK7- et CK20+

Origine	CDX2	PAX8	RO/RP
Colon	+++	-	-
Estomac	-/+	-	-
Voies biliaires+ Pancréas	-/+	-	-
Ovaires mucineux	+/-	+	+

❖ Carcinomes CK7- CK20- :

3 groupes de marqueurs pourront être utiles : (Tableau IX)

- PAX8.
- AFP/ACE/CD10/HepPar1.
- PSA et PSAP.

Tableau IX : Batterie d'anticorps orientant vers une origine primitive

Les trois premiers marqueurs : marqueurs classiquement utilisés en première intention/

Les autres marqueurs : utilisés selon l'aspect cyto-architectural et la présentation clinique.

Marqueurs	Spectre d'intérêt	Remarques
CK7/CK20	Origine des ADK	Répartition des tumeurs selon leur profil CK7/CK20.
TTF1	Poumon/Thyroïde	-Marque 20 à 80% des carcinomes à petites cellules. -Marque 20% des tumeurs gynécologiques. -Marquage cytoplasmique possible des carcinomes hépatobiliaires.
Thyroglobuline	Thyroïde	Cellules vésiculaires uniquement.
GCDFP-15	Sein	Marquage focal de 50% des adénocarcinomes mammaires et des tumeurs à différenciation apocrine : annexielles cutanées et salivaires.
Mammaglobine	Sein	-Marquage de 50% des adénocarcinomes mammaires et tumeurs à différenciation apocrine. -Marque focalement les tumeurs gynécologiques.
PAX8	Rein+ Thyroïde+ Pan-mullérien	Marque certains lymphocytes.
CDX2	Intestin	Marque les ADK avec différenciation intestinale (ovaire, sino-nasal, vessie), les tumeurs NE appendiculaires et 40% des tumeurs vitellines.
AFP	Foie et tumeur vitelline	Ne marque pas les carcinomes hépatocellulaires fibro-lamellaires.
HepPar1	Foie	Marque 90% des carcinomes hépatocellulaires et les carcinomes de phénotype hépatoïde (ovaire, testicule, estomac).
PSA	Prostate	Marque 80% des ADK prostatiques, des tumeurs salivaires, des glandes normales et les ADK urothéliaux.
PSAP	Prostate	Marque 80% des ADK prostatiques et les ADK urothéliaux, marque également les carcinoïdes.
ACE	ADK et foie	Marque les ADK, les canalicules biliaires et les carcinomes médullaires de la thyroïde.
RO/RP	Gynéco mammaire	Marque de nombreuses tumeurs non gynécologiques ou mammaires : Annexielles cutanées, 5% des ADK bronchiques, méningiomes, tumeurs solides pseudopapillaires du pancréas, carcinomes NE pancréatiques... (Mais le marquage est souvent faible). Leur négativité n'exclut pas l'origine mammaire (exemple des cancers du sein triple négatifs).
INI1	Positivité nucléaire de toutes les cellules du corps	Perte d'expression dans les tumeurs rhabdoïdes (rein et autres sites), les sarcomes épithéloïdes, les cancers médullaires du rein, certains cancers myoépithéliaux des tissus mous.
GATA3	Sein (100%) Urothélium (85%) Lymphocytes T	Retrouvé dans 50% des tumeurs des glandes salivaires (100% des tumeurs mammaires like des glandes salivaires) et dans 2% des carcinomes endométriaux.
SALL4	Tumeurs germinales	-Marque les tumeurs germinales et les leucémies.
OCT4	Tumeurs germinales peu différenciées	Marque les séminomes et les carcinomes embryonnaires mais pas les tératomes, les tumeurs vitellines et les choriocarcinomes.

c. Biologie moléculaire : [77,78,79,80,81,82]

Des tests moléculaires basés sur l'expression de gènes permettent d'apporter une réponse dans les cas non résolus par l'étude immunohistochimique et l'imagerie.

Ils sont basés sur la comparaison du profil d'expression génique de la tumeur à identifier à une série de différentes tumeurs bien caractérisées.

Ces tests utilisent la technique des micro-arrays ou de l'étude de l'expression des mRNA par RT PCR. L'ARN ou l'ADN tumoral peut être extrait à partir de blocs inclus en paraffine. Certains tests sont actuellement commercialisés.

- VERIDEX qui porte sur l'étude de 10 gènes spécifiques de 6 types tumoraux différents, aurait une sensibilité de 76 % dans sa capacité à prédire le site primitif. Dans l'expérience du MD Anderson, le test était réalisable dans 87 % des cas, avec une attribution d'un organe d'origine dans 61 % des cas dont majoritairement des tissus pancréatiques, pulmonaires, ou coliques.
- CUPRINT est quant à lui fondé sur l'étude de 495 gènes et 48 types tumoraux. La prédiction du primitif est possible dans 94 % des cas dans une série de 229 tumeurs métastatiques.
- Pathwork Tissue of Origin (TOO) test.
- bioTheranostics' Cancer Type ID (CTID).
- miRview mets2.

Il existe des erreurs de concordance appréciables à posteriori à partir de la clinique, des données anatomopathologiques et de la réponse au traitement.

En comparant le résultat d'affectation obtenue à partir de ces tests au site primitif apparu au cours de l'évolution, une concordance de 75 % a été rapportée par Greco et al.

5.2. Les types histopathologiques des cancers thoraciques de primitif inconnu :

a. Carcinomes :

a.1. *Adénocarcinome:*

❖ Définition : [27]

Ce sont des tumeurs épithéliales malignes définies selon la classification de l'OMS 2015 par la présence d'une différenciation glandulaire ou d'une mucosécrétion.

❖ Epidémiologie : [3,11,12,13]

Ils représentent environ 50% des CTPI.

❖ Macroscopie : [11,27,83]

Les métastases thoraciques d'un adénocarcinome sont généralement fermes, grises avec des zones de nécrose et d'hémorragie.

Certaines origines présentent des particularités macroscopiques suggérant le site primitif, par exemple :

- Des nodules jaunes d'or soulèvent la possibilité d'un carcinome rénal métastatique.
- Les adénocarcinomes mucineux d'origine gastro-intestinale, pancréatique, mammaire, ovarienne et d'autres origines présentent une surface humide, visqueuse, jaune luisante.
- Ceux d'origine colique présentent généralement une nécrose avec ou sans cavitation.



Figure 32 : Métastase pulmonaire d'un carcinome à cellules claires du rein montrant l'aspect de nodules jaunes d'or

❖ Microscopie : [22,27]

Les adénocarcinomes sont composés de cellules tumorales de grande taille et de différenciation glandulaire : formant des papilles ou des micropapilles, des glandes, ou disposées selon un mode lépidique ou sécrétant des mucines.

Un adénocarcinome peut être :

- bien ou moyennement différencié : quand la prolifération rappelle le tissu d'origine, architecture glandulaire persistante, aspect sécrétoire.
- Peu différencié : quand les caractères glandulaires sont moins nets ou absents à l'examen histologique standard, dans ce cas, des caractères de différenciation peuvent être mis en évidence par des colorations histochimiques : Vacuoles de mucus mises en évidence par Bleu Alcien, et des techniques immunohistochimiques.

Lorsque la tumeur est bien différenciée, la morphologie peut d'emblée orienter vers le site d'origine, les caractéristiques histopathologiques des métastases pulmonaires sont semblables à celles des lésions primitives, par exemple :

- Les adénocarcinomes coliques métastatiques présentent une architecture dite lieberkuhnienne avec des cellules cylindriques hautes, des noyaux allongés et une nécrose sale.
- Les adénocarcinomes mammaires métastatiques peuvent présenter une structure trabéculaire, en file indienne ou solides avec une nécrose comédonienne et une croissance le long de la plèvre.
- Les carcinomes rénaux peuvent montrer des cellules claires avec vascularisation importante.
- Les adénocarcinomes pancréatobiliaires peuvent se développer en mode lépidique, simulant ainsi des adénocarcinomes mucineux primitifs.

❖ Immunohistochimie :

L'immunohistochimie permet de : confirmer la nature glandulaire de la tumeur, différencier une métastase d'un adénocarcinome primitif et orienter la recherche de la tumeur primitive.

➤ Différentiation glandulaire : [22,27,84,85,86,87,88,89]

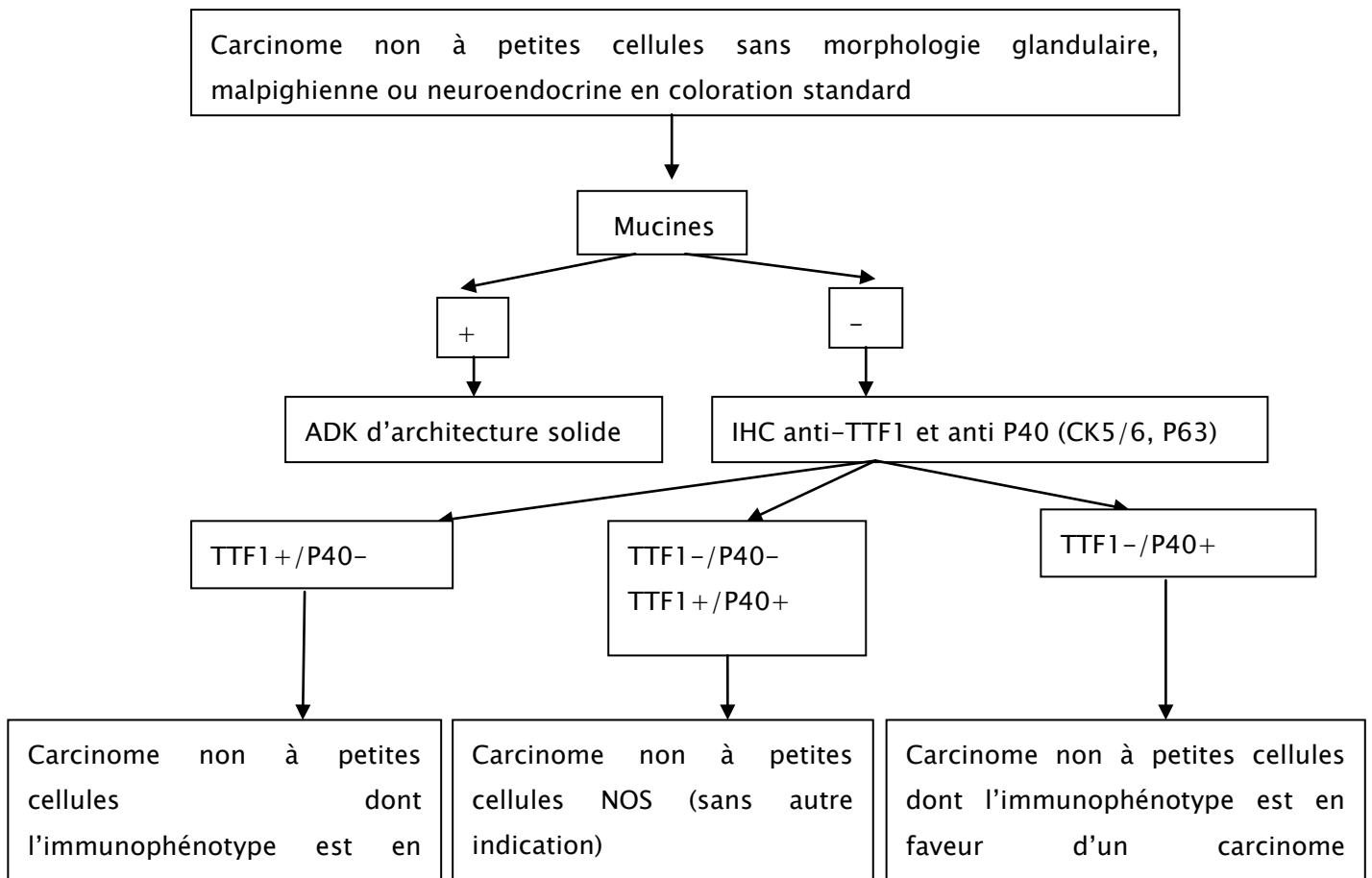


Figure 33 : Carcinome non à petites cellules sur l'HE. Apport des techniques complémentaires (IHC et coloration des mucines) : Algorithme diagnostique

➤ Origine secondaire : [22,27,84,90,91]

Le TTF1 est un marqueur caractéristique d'une origine pulmonaire et thyroïdienne, il est exprimé dans 75 à 80% des tumeurs pulmonaires primitives.

Le manque de l'expression du TTF1 oriente donc vers une origine secondaire mais n'exclut pas l'origine pulmonaire d'un adénocarcinome avec une CK7 positive.

La Napsine A est une protéase dont l'expression dans le poumon est réglementée par le TTF1, sa sensibilité est comparable à celle du TTF1 mais sa spécificité serait moins bonne.

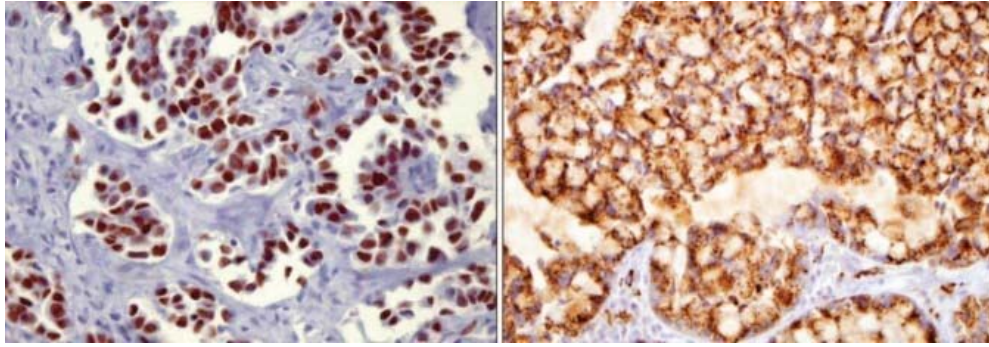


Figure 34 : Adénocarcinome pulmonaire positif pour TTF1 (à gauche) et Napsine A (à droite)

- Recherche du site primitif : [2,22,27,71,72,73,74,75,76,92]
Tableaux IV, V, VI, VII, VIII et IX
- Cas cliniques :

-Cas clinique N°1 :

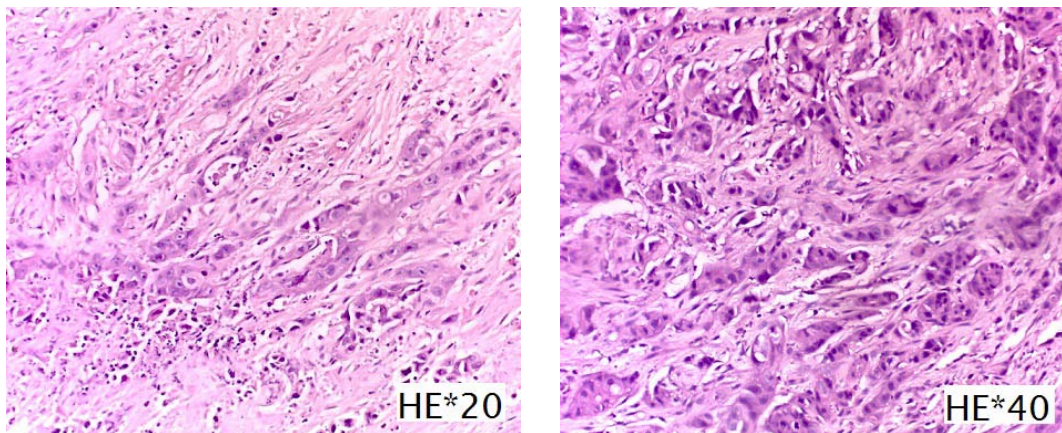


Figure 35 : Prolifération carcinomateuse infiltrante agencée en travées, cordons et structures glandulaires. Les cellules tumorales sont de taille moyenne à grande munies de noyaux anisocaryotiques hyperchromes aux contours irréguliers, siège de mitoses anormales, le cytoplasme est abondant éosinophile, la stroma réaction est fibro inflammatoire avec présence d'embols vasculaires.



Localisation pulmonaire d'un adénocarcinome moyennement différencié et infiltrant.

– Les anticorps demandés :

1) TTF1 / P63 :

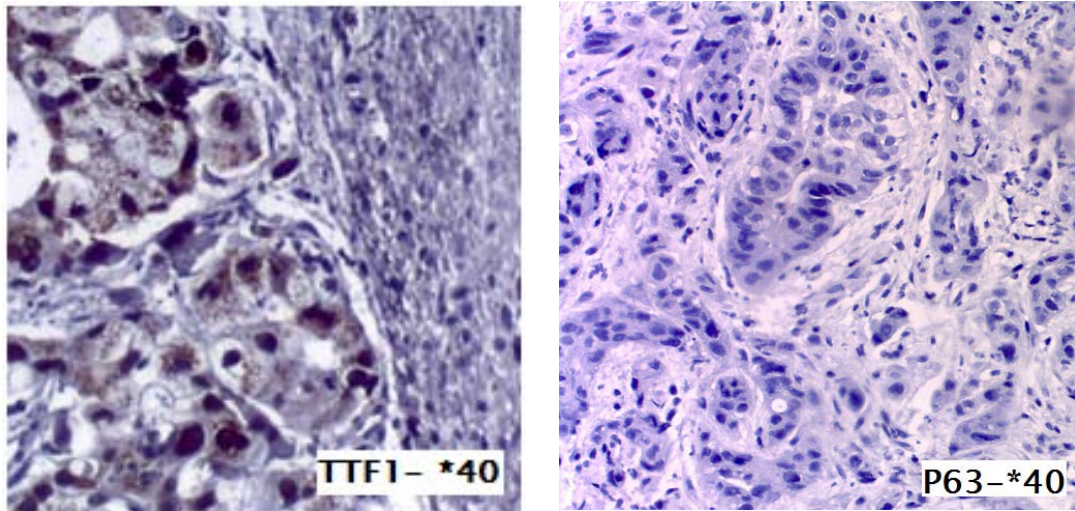


Figure 36 : Absence d'expression nucléaire des cellules tumorales de l'anticorps anti TTF1 (marquage cytoplasmique granulaire) et anti P63.

2) CK7 / CK20 :

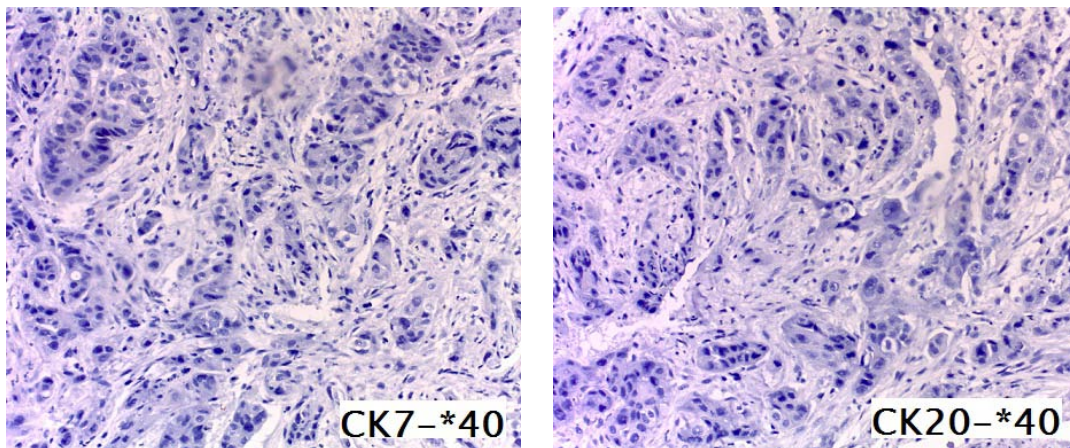


Figure 37 : Absence d'expression des cellules tumorales des anticorps anti : CK7 et CK20.

Aspect morphologique et immunohistochimique d'une localisation pulmonaire d'un adénocarcinome moyennement différencié et infiltrant dont les origines à chercher sont :

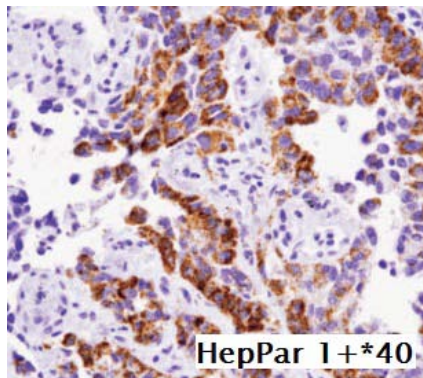
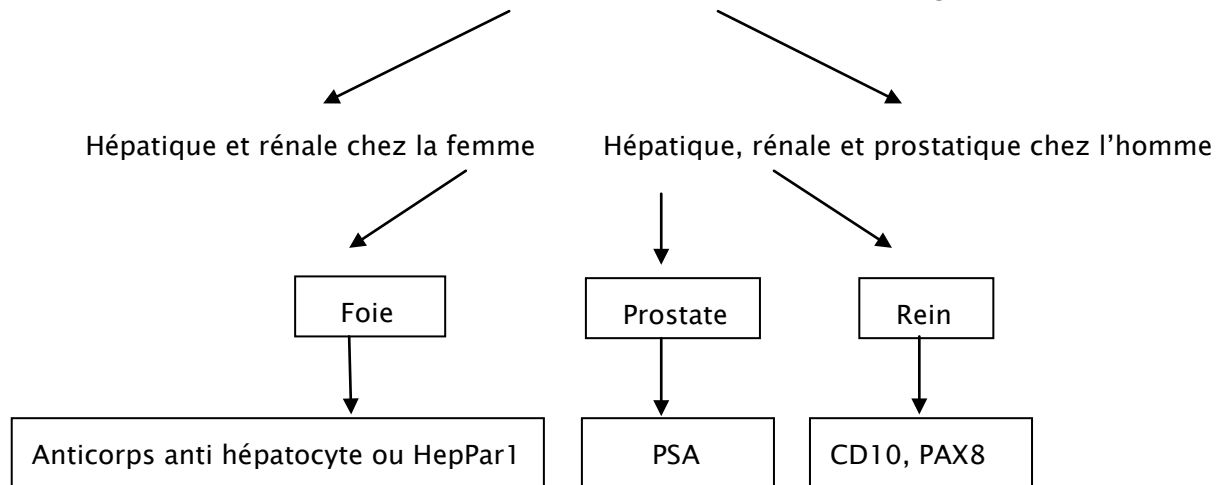


Figure 38 : Expression des cellules tumorales de l'anticorps anti HepPar1

↓
Foie

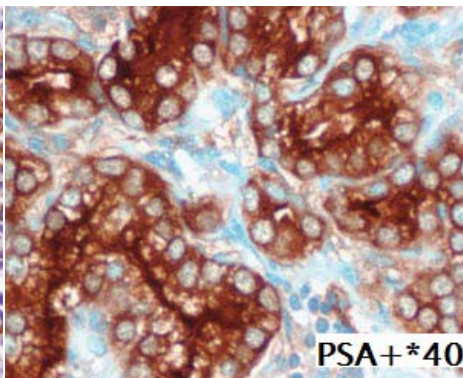


Figure 39 : Expression des cellules tumorales de l'anticorps anti PSA

↓
Prostate

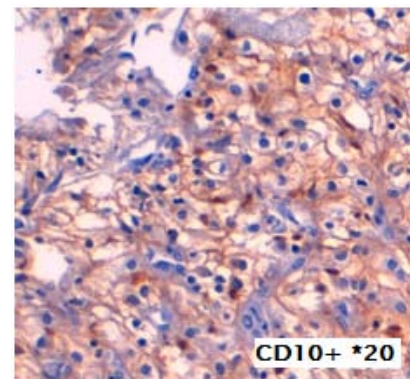
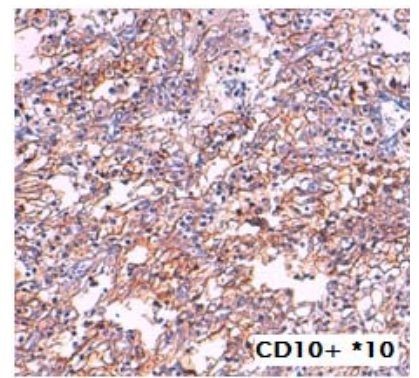


Figure 40 : Expression cytoplasmique intense des cellules tumorales de l'anticorps anti CD10

↓
Rein

-Cas clinique N°2 :

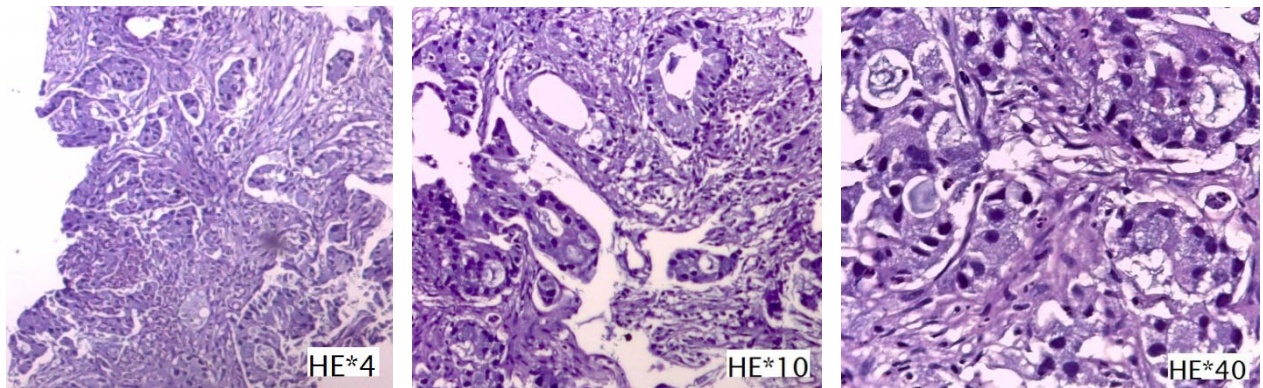
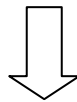


Figure 41 : Prolifération carcinomateuse infiltrante. Les cellules tumorales sont agencées en structures glanduliformes de taille variable, en lobules, en cordons et en travées monocytaires, les cellules tumorales sont de grande taille, munies de noyaux hyperchromes anisocaryotes tantôt ovïdes, tantôt ronds, le cytoplasme est abondant clarifié, la stroma réaction est fibro inflammatoire abondante.



Localisation pulmonaire d'un adénocarcinome moyennement différencié et infiltrant.

-Les anticorps demandés :

1) TTF1 / P63 :

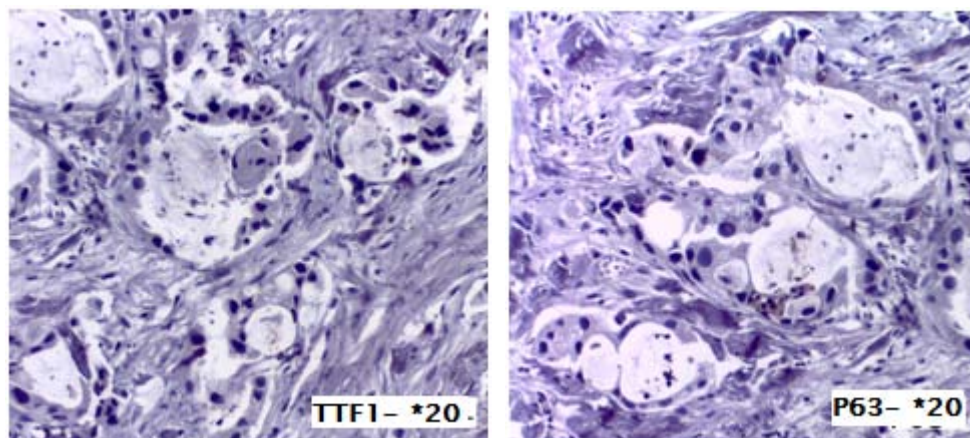


Figure 42 : Absence d'expression nucléaire des cellules tumorales des anticorps anti TTF1 et anti P63.

2) CK7 / CK20 :

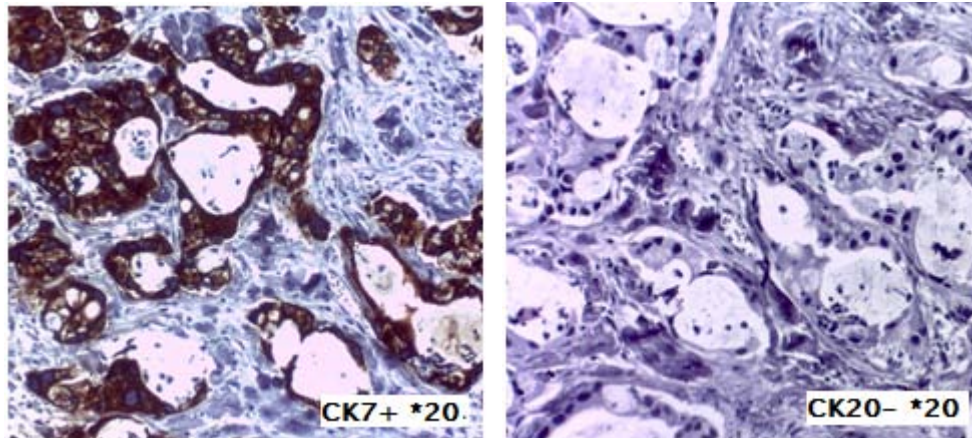
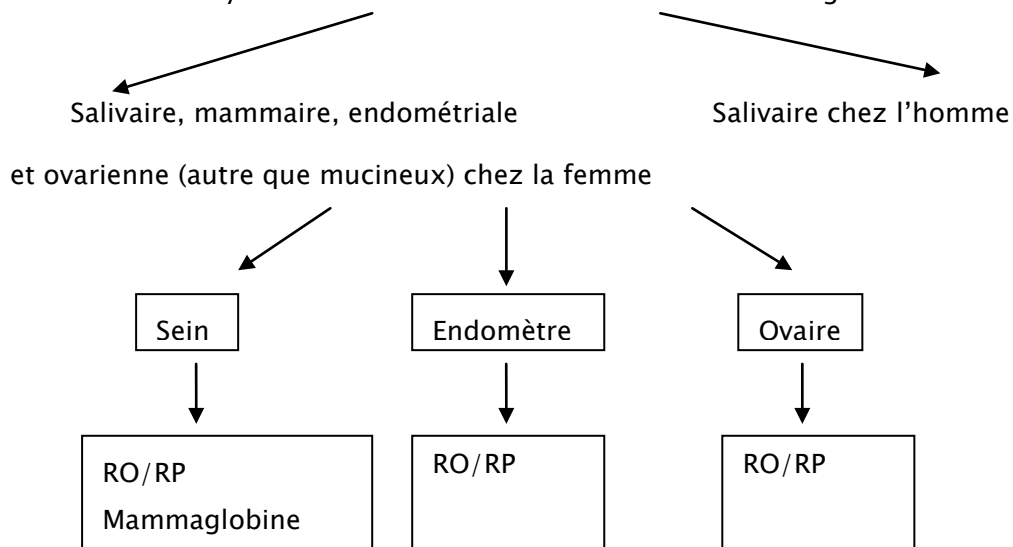


Figure 43 : Expression cytoplasmique et membranaire intense des cellules tumorales de l'anticorps anti CK7/ Absence d'expression des cellules tumorales de l'anticorps anti CK20.

Aspect morphologique et immunohistochimique d'une localisation pulmonaire d'un adénocarcinome moyennement différencié et infiltrant dont les origines à chercher sont :



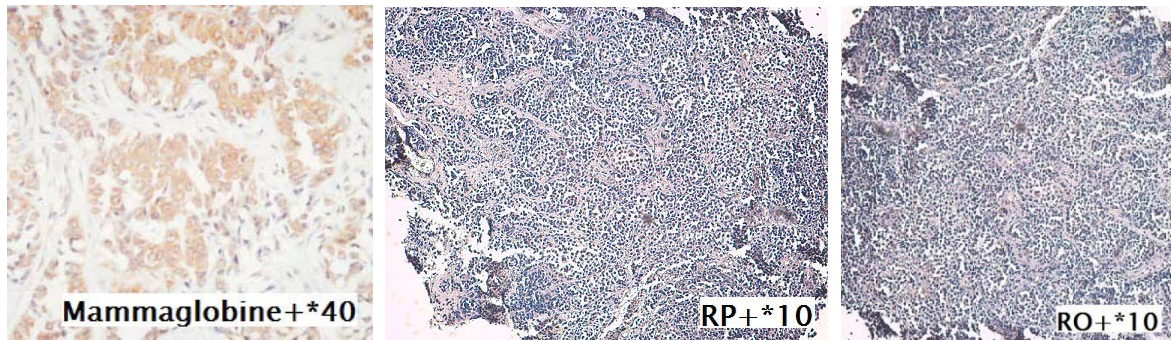


Figure 44 : Localisation pulmonaire d'un carcinome mammaire exprimant les récepteurs oestroprogestatifs

-Cas clinique N°3 :

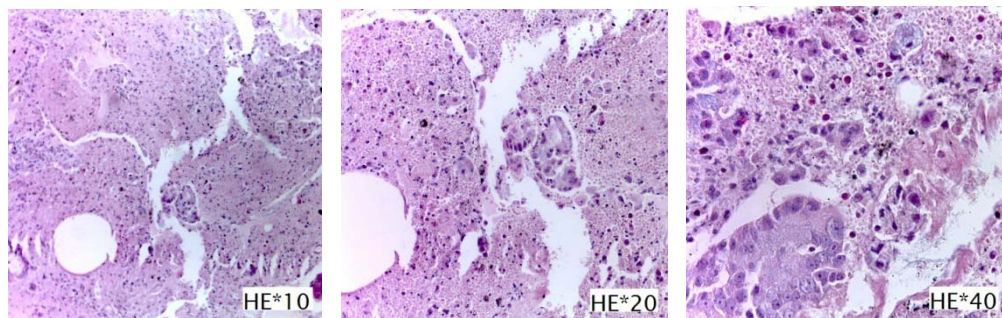
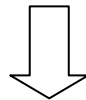


Figure 44 : EBUS montrant la présence de cellules carcinomateuses de grande taille agencées en travées et en glandes. Les cellules tumorales sont de grande taille ayant des noyaux anisocaryotiques hyperchromes nucléolés par places et siège de mitoses anormales, le cytoplasme est abondant, éosinophile.



-Les anticorps demandés :

1) TTF1 / P40 :

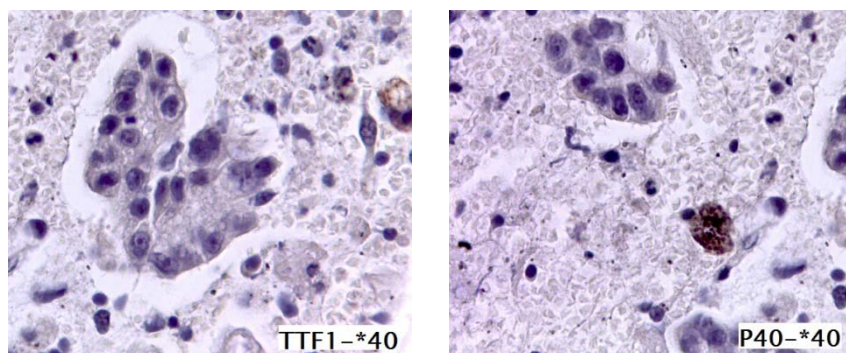


Figure 45 : Absence d'expression des cellules tumorales des anticorps anti TTF1 et P40.

2) CK7/ CK20 :

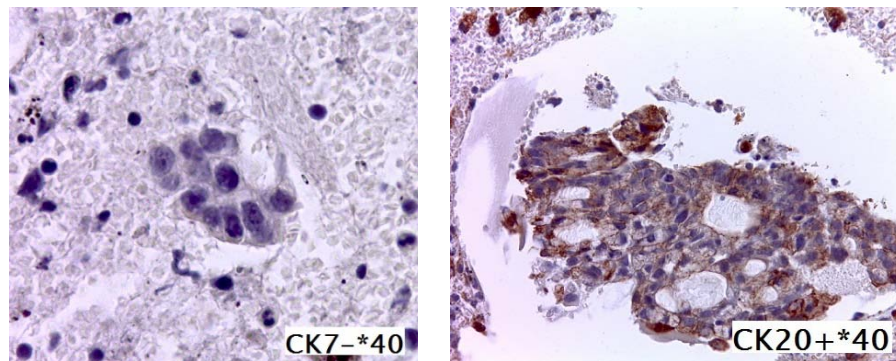
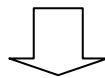


Figure 46 : Expression cytoplasmique des cellules carcinomateuses de l'anticorps anti CK20 et absence d'expression de l'anticorps anti CK7



Localisation ganglionnaire d'un carcinome CK7- / CK20+ dont l'origine colorectale est à chercher.

3) CDX2 / MUC2 :

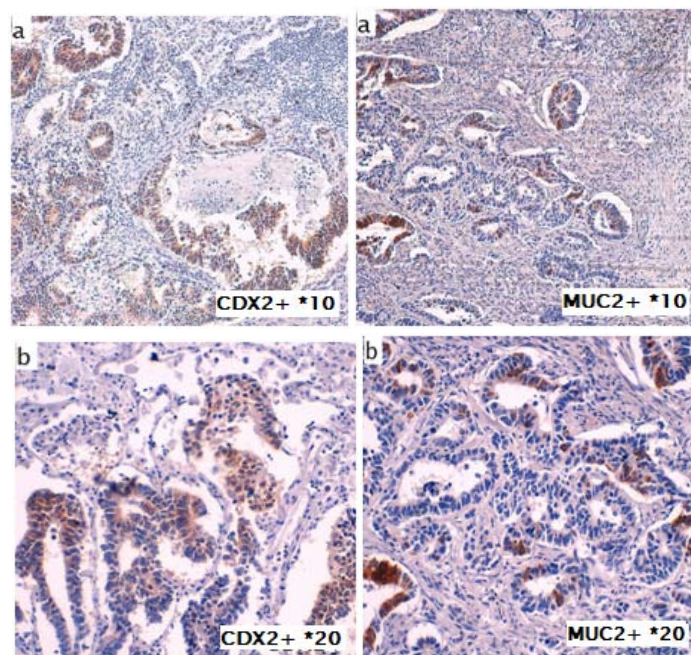
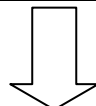


Figure 47 : Expression cytoplasmique modérée et partielle des cellules tumorales de l'anticorps anti CDX2/ Expression cytoplasmique modérée à intense des cellules tumorales de l'anticorps anti MUC2.



Métastase d'un carcinome colorectal.

-Cas clinique N°4 :

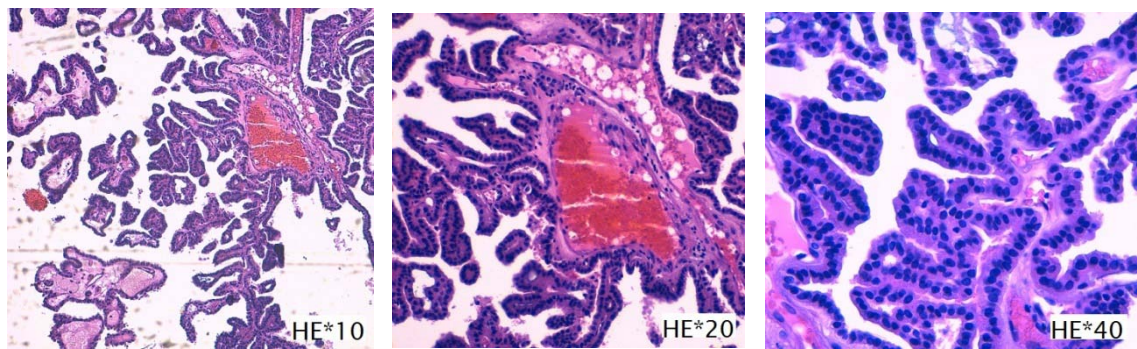


Figure 48 : Localisation pulmonaire d'une prolifération carcinomateuse infiltrante agencée en papilles et en tubes. Les cellules carcinomateuses sont de taille moyenne munies de noyaux souvent allongés anisocaryotiques augmentés de volume par endroits et souvent chevauchés. Ces derniers sont à chromatine fine et homogène siège focalement de quelques incisures. Le cytoplasme est abondant éosinophile. Le stroma est fibreux grêle et riche en vaisseaux.

-Les anticorps demandés :

TTF1, CK7, CK20 :

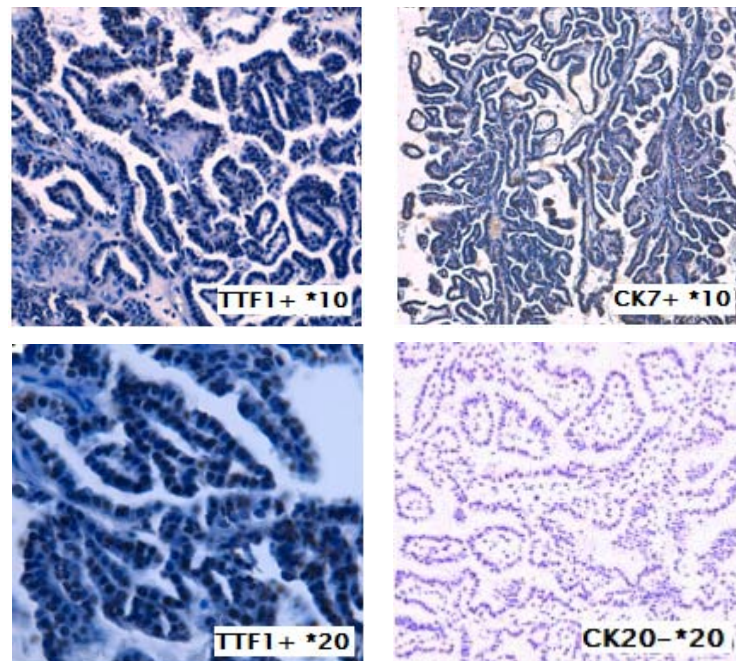
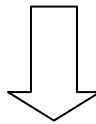
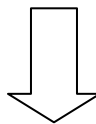


Figure 49 : Expression nucléaire intense et diffuse des cellules carcinomateuses de l'anticorps anti-TTF1 / Expression membranaire et cytoplasmique modérée à intense et diffuse des cellules carcinomateuses de l'anticorps anti CK7 / Absence d'expression des cellules carcinomateuses de l'anticorps anti CK20



Aspect morphologique et immunohistochimique d'une localisation pulmonaire d'un carcinome moyennement différencié et infiltrant d'architecture papillaire dont l'origine thyroïdienne est à chercher :



Thyroglobuline

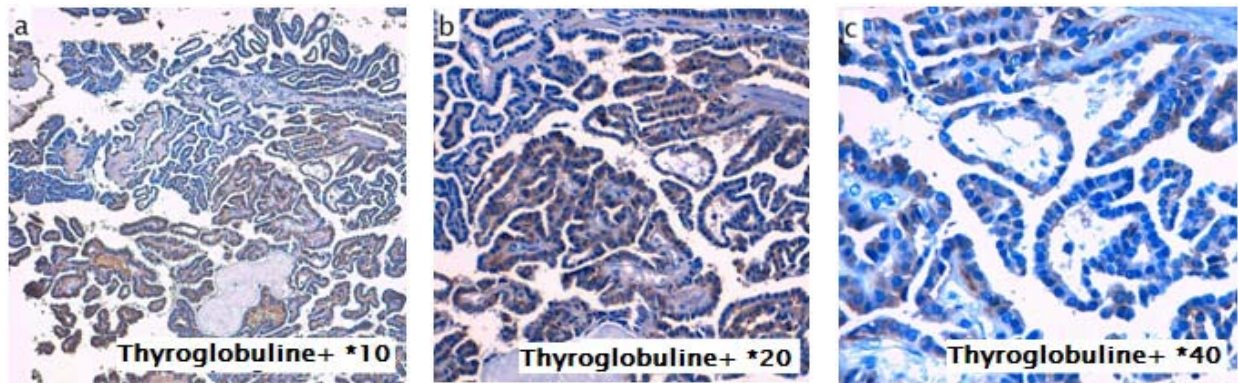
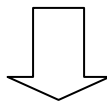


Figure 50 : Expression cytoplasmique modérée à intense des cellules carcinomateuses de l'anticorps anti thyroglobuline



Localisation pulmonaire d'un carcinome papillaire de la thyroïde

❖ Cas particulier: La lymphangite carcinomateuse: [93,94]

➤ Définition :

Dissémination abondante et diffuse de cellules tumorales dans les vaisseaux lymphatiques du poumon.

➤ Origines :

Les adénocarcinomes gastrique, pulmonaire, mammaire, pancréatique, colique, prostatique et du col utérin.

-Cas clinique N°5 :

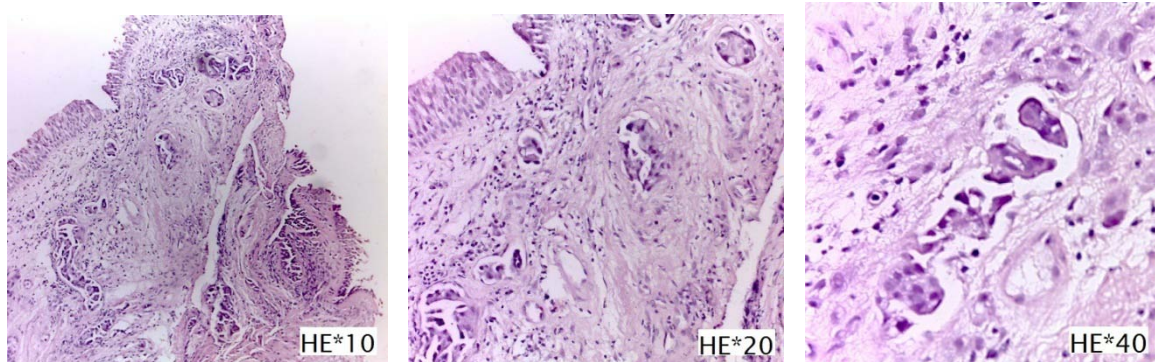


Figure 51 : Présence en intravasculaire de cellules atypique. Les cellules sont de taille moyenne, isolées ou agencées en amas glanduliformes, noyaux anisocaryotiques souvent augmentés de volume, irréguliers et hyperchromes, avec mitoses anormales, le cytoplasme est peu abondant éosinophile.

Population cellulaire atypique intravasculaire faisant discuter une lymphangite carcinomateuse.

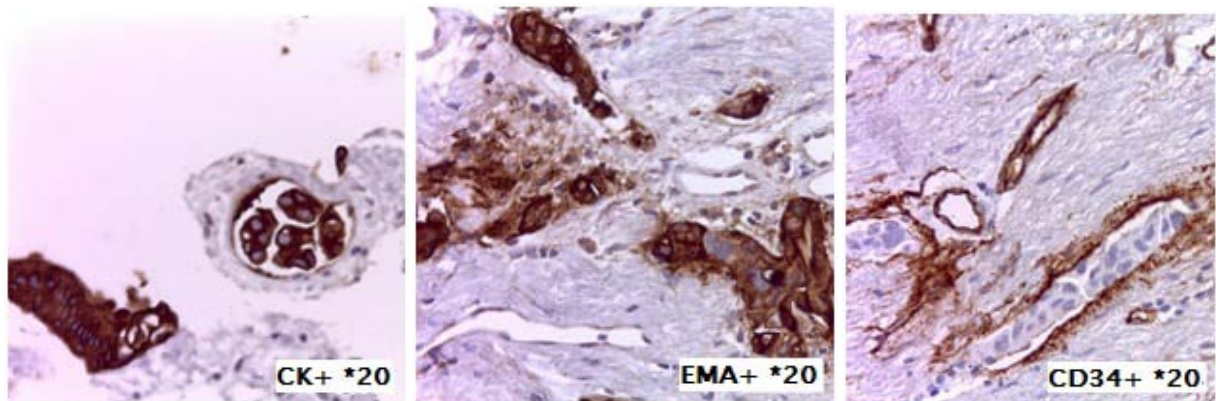


Figure 52 : Expression cytoplasmique et membranaire intense des cellules tumorales de l'anticorps anti cytokératine/Expression membranaire intense des cellules tumorales de l'anticorps anti EMA/ Expression cytoplasmique intense des cellules endothéliales délimitant les structures vasculaires comblées de cellules tumorales de l'anticorps anti CD34.

Aspect d'une lymphangite carcinomateuse dont le primitif à chercher est : Gastrique, pulmonaire, pancréatique, colique /+ mammaire ou utérin chez la femme/ +prostatique chez l'homme.

CK7/CK20/TTF1 + Corrélation anatomoclinique : dosage de PSA, fibroscopie digestive...

a.2. Carcinome épidermoïde :

❖ Définition : [27]

Ce sont des tumeurs épithéliales malignes définies selon la classification de l'OMS 2015 par la présence de foyers de cellules kératinisées et/ou des ponts intercellulaires ou une morphologie de carcinome indifférencié exprimant les marqueurs immunohistochimiques de différenciation squameuse.

❖ Epidémiologie : [3,11,12,13]

Les carcinomes épidermoïdes représente environ 15% des CTPI.

❖ Macroscopie : [27]

Ces tumeurs sont généralement gris blanchâtres, friables, elles peuvent devenir fermes, atteindre une grande taille et s'excaver suite à une nécrose centrale.

❖ Microscopie : [27,95]

Le diagnostic de carcinome épidermoïde est porté sur l'observation d'une différenciation malpighienne : Les perles de kératine et/ou les ponts intercellulaires. Ces caractéristiques varient selon le degré de différenciation. Elles sont moins apparentes dans les formes peu différenciées.

Les atypies nucléaires (noyaux volumineux, nucléoles proéminents, chromatine condensée sous la membrane nucléaire, cytoplasme éosinophile à clair) et les mitoses anormales sont aisément observées. Pour de rares formes très bien différenciées, la malignité s'appuie sur l'invasion des structures adjacentes avec une réponse stromale.

Les plages d'architecture solide sont souvent le siège de nécrose centrale ou d'aspects pseudo-glandulaires conséquence de nécrose par cellules isolées.

Une invasion massive du tissu médiastinale antérieure par un carcinome épidermoïde primitif pulmonaire peut poser un problème diagnostique avec un carcinome épidermoïde thymique, et nécessite une corrélation prudente avec les résultats radiologiques ou peropératoires.

Le carcinome épidermoïde peut être non kératinisant, pouvant ressembler morphologiquement au carcinome urothélial à cellules transitionnelles et nécessitant une étude immunohistochimique.

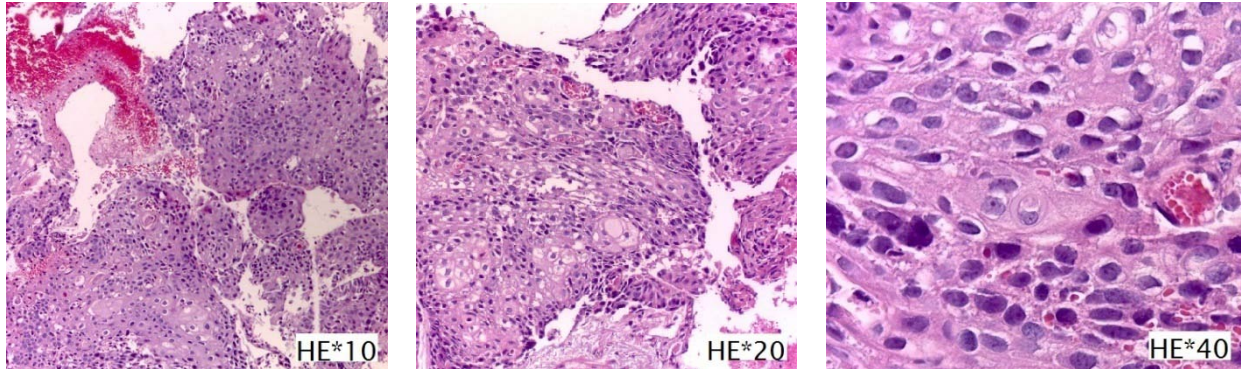


Figure 53 : Biopsie montrant l'aspect morphologique d'une localisation pulmonaire d'un carcinome épidermoïde moyennement différencié et infiltrant.

❖ Immunohistochimie :

➤ Différenciation malpighienne : [27,84,95,96]

p40 est le marqueur le plus sensible et sensible de la différenciation malpighienne que le P63 :

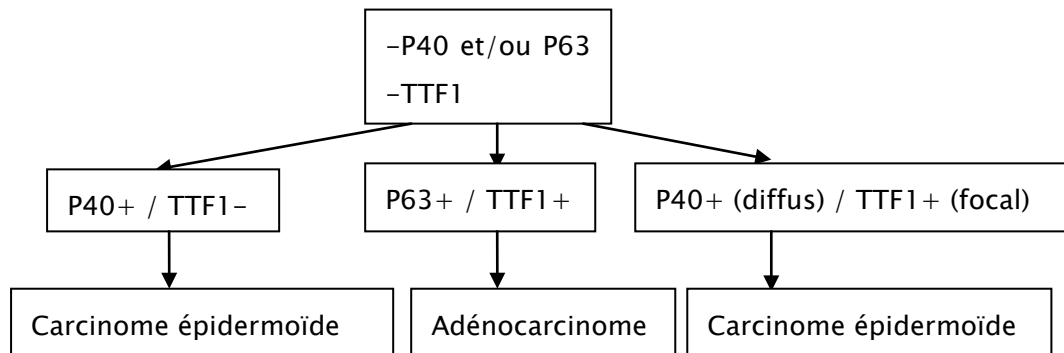
- Isoforme de p63
- Montre une sensibilité équivalente à p63, mais une meilleure spécificité.

Les autres marqueurs de la différenciation malpighienne (CK5/6, 34E12, desmocolline-3, et desmogleine) manquent de spécificité et sont moins utilisés.

Un carcinome épidermoïde avec extension médiastinale peut faire discuter un carcinome thymique, seule une co-expression par les cellules tumorales de CD5 et CD117 apporte un argument fiable pour une origine thymique.

Les carcinomes épidermoïdes peuvent ressembler morphologiquement aux carcinomes urothéliaux. Ces derniers sont également positifs à la p40, CK7 et p63, mais sont souvent GATA3, uroplakin3 et CK20 positifs.

Une expression focale et isolée des marqueurs neuroendocrines peut être observée dans certains carcinomes épidermoïdes, sans signification clinique ni pronostique.



➤ Cas cliniques :

- Cas clinique N°6 :

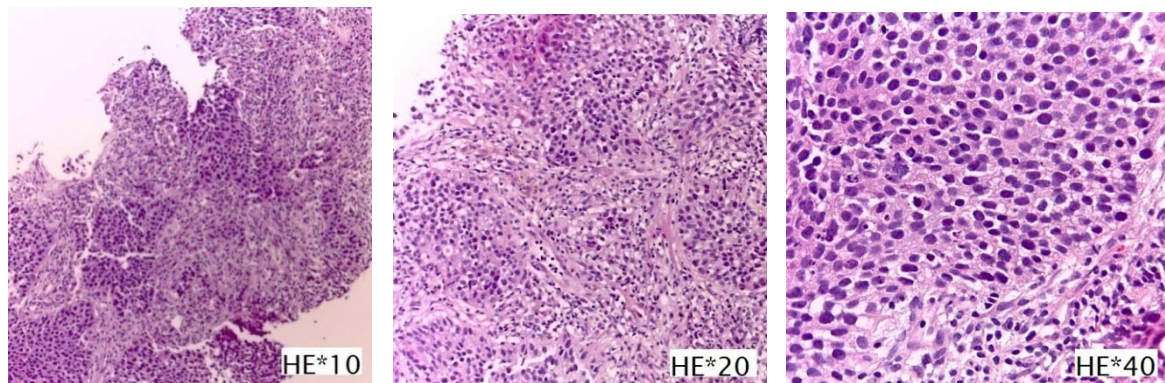
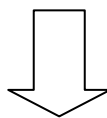


Figure 54 : Biopsie pulmonaire transpariétale montrant une prolifération carcinomateuse infiltrante agencée en lobules de tailles variables. Cellules tumorales polyhydriques de grande taille, noyaux anisocaryotiques hyperchromes siège de mitoses anormales, le cytoplasme est éosinophile jointif sans dyskératose analysable. Absence de globe corné, stroma réaction fibro inflammatoire.



Aspect morphologique d'une localisation pulmonaire d'une prolifération carcinomateuse peu différenciée infiltrante de nature malpighienne la plus probable.

- Les anticorps demandés :

P40 et/ou P63, TTF1 :

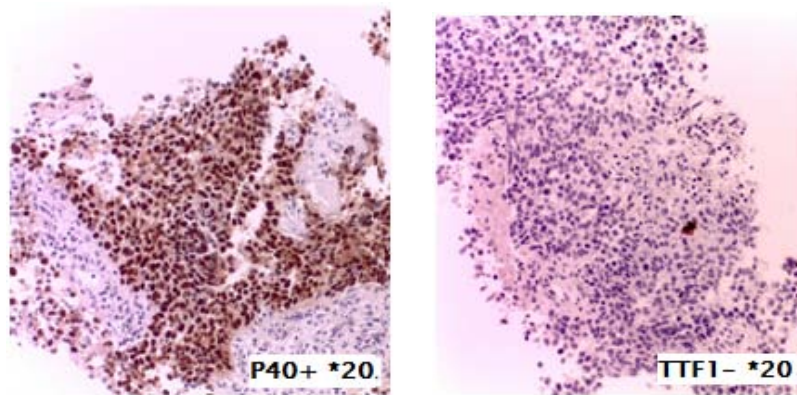
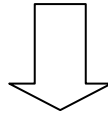


Figure 55 : Expression nucléaire des cellules tumorales à l'anticorps anti P40/
Absence d'expression des cellules tumorales à l'anticorps anti TTF1.



Localisation pulmonaire d'un carcinome épidermoïde.

- Cas clinique N°7 :

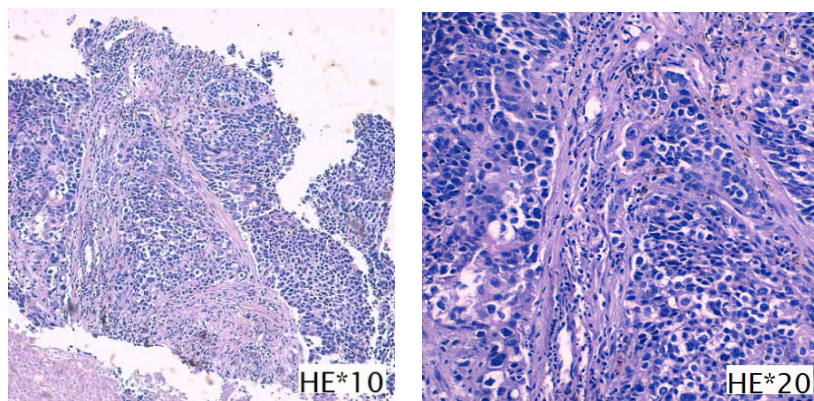


Figure 56 : Biopsie pulmonaire transpariétale. Prolifération carcinomateuse infiltrante agencée en massifs et en cordons. Cellules tumorales de taille moyenne, noyaux hyperchromes, ovoïdes, anisocaryotiques, cytoplasme éosinophile réduit. Stroma réaction fibreuse grêle. Présence de larges nappes de nécrose tumorale.



Localisation pulmonaire d'une prolifération carcinomateuse infiltrante peu différenciée.

-Les anticorps demandés :

P40 et/ ou P63, TTF1 :

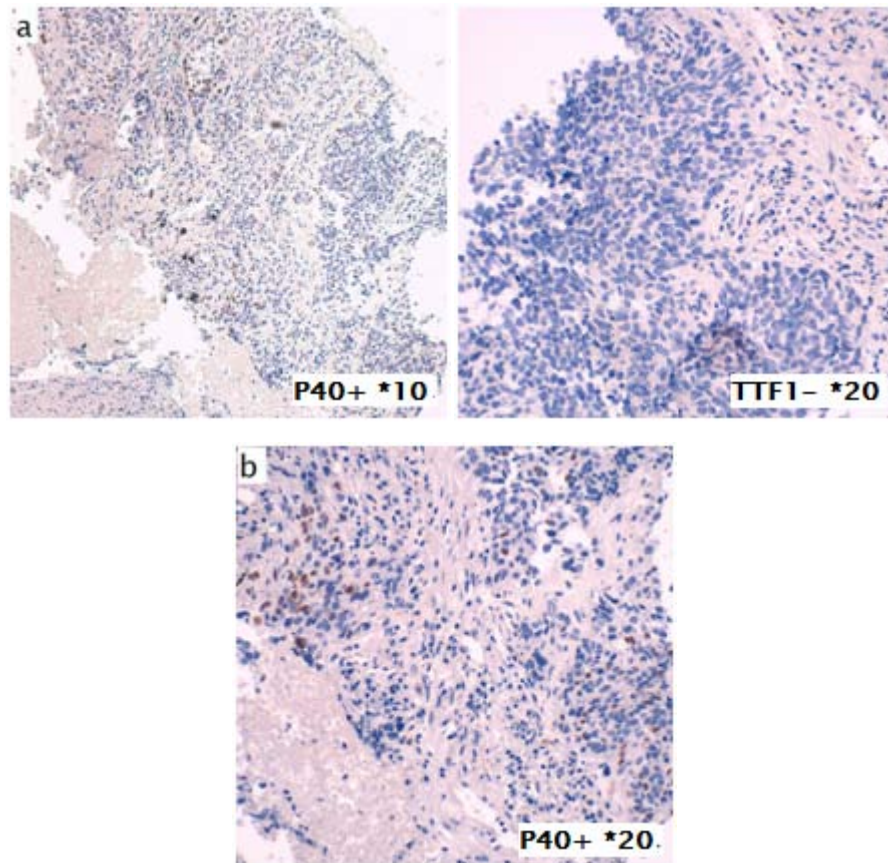
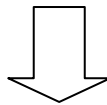


Figure 57 : Expression nucléaire des cellules tumorales de l'anticorps anti P40/ Absence d'expression des cellules tumorales de l'anticorps anti TTF1.



Localisation pulmonaire d'un carcinome épidermoïde peu différencié et infiltrant.

-Cas clinique N°8 :

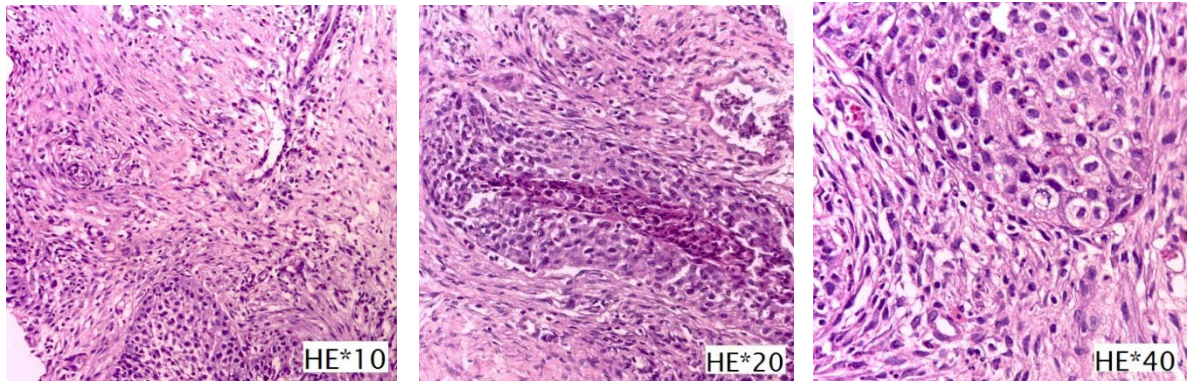
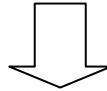


Figure 58 : Biopsie pulmonaire transpariétale montrant une prolifération carcinomateuse infiltrante agencée en lobules de tailles variables. Cellules tumorales de grande taille, noyaux anisocaryotiques hyperchromes aux contours irréguliers, cytoplasme éosinophile abondant, vacuolisé granulaire, présence de rares mitoses anormales, le stroma est fibro inflammatoire.



Aspect morphologique d'une localisation pulmonaire d'un carcinome peu différencié et infiltrant.

-Les anticorps demandés :

P63, TTF1 :

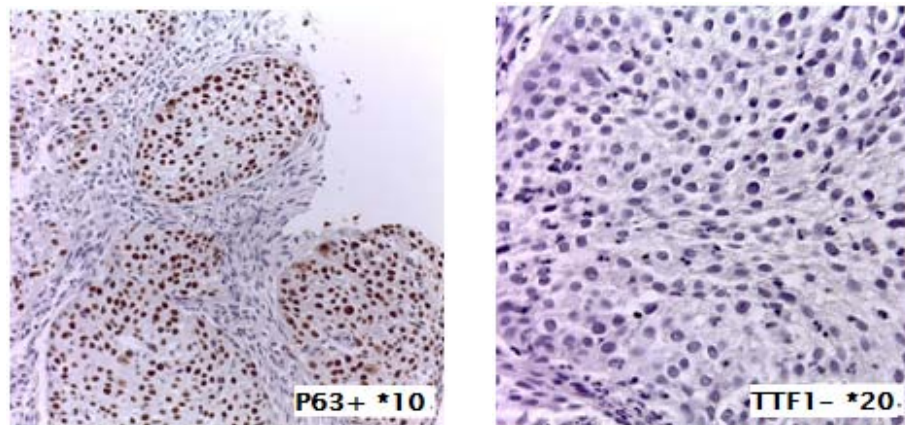
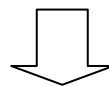


Figure 59 : Expression nucléaire intense et diffuse des cellules tumorales de l'anticorps anti P63/Absence d'expression nucléaire des cellules tumorales de l'anticorps anti TTF1.



Localisation pulmonaire d'un carcinome épidermoïde peu différencié et infiltrant.

-Cas clinique N°9 :

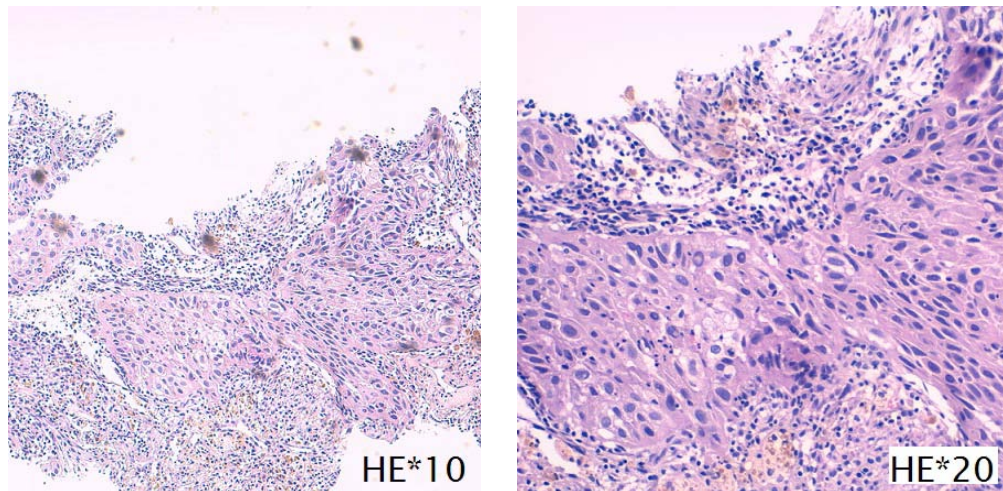
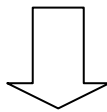


Figure 60 : Biopsie transpariétale thoracique. Prolifération carcinomateuse infiltrante agencée en lobules et en cordons de taille variable. Cellules tumorales de grande taille, noyaux vésiculeux, hyperchromes par endroits. Cytoplasme éosinophile jointif, stroma réaction fibro inflammatoire. Absence d'emboles vasculaires.



Aspect morphologique d'une localisation pulmonaire d'une prolifération carcinomateuse peu différenciée et infiltrante d'allure malpighienne.

-Les anticorps demandés :

P40 et/ ou P63, TTF1 :

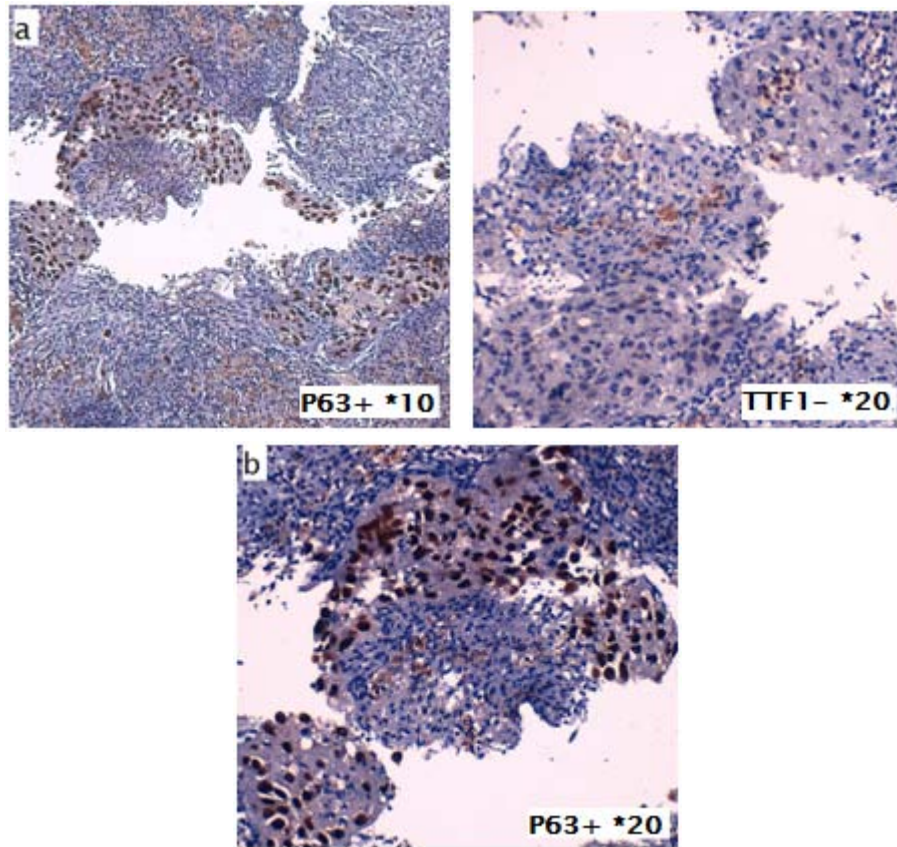
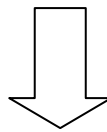


Figure 61 : Expression intense nucléaire des cellules tumorales des l'anticorps anti P63/ Absence d'expression des cellules tumorales de l'anticorps anti TTF1.



Localisation pulmonaire d'un carcinome épidermoïde peu différencié et infiltrant.

➤ Origine secondaire : [27,95,97]

L'origine du carcinome reste difficile à déterminer. Il n'existe pas de marqueur immunohistochimique spécifique de l'origine broncho-pulmonaire d'un carcinome épidermoïde.

Ce type histologique n'est jamais repris dans les arbres décisionnels en cas de métastases d'origine indéterminée.

L'expression des protéines p16 et p53 et la détection d'un papillomavirus dans la tumeur pourraient orienter vers une origine gynécologique basse ou un carcinome originaire de la sphère oto-rhino-laryngologique.

Certains patients tabagiques ayant un antécédent de cancer ORL développent une lésion pulmonaire. Lorsque la lésion est unique, distinguer un carcinome épidermoïde primitif d'une métastase chez les patients ayant des antécédents de carcinome épidermoïde d'autres sites, en particulier ORL, ou de l'œsophage et du col utérin est très difficile, et nécessite un recours à des techniques non conventionnelles (analyse génomique, typage HPV) car il n'existe pas de marqueurs immunohistochimiques pouvant faire la distinction.

a.3. Carcinome neuroendocrine:

❖ Généralités : [27,98]

Le système neuroendocrine est défini comme un ensemble de types cellulaires allant des cellules neuroendocrines aux neurones. La plupart synthétisent des peptides stockés habituellement dans des granules sécrétoires visibles en microscopie électronique. Des cellules montrant une différenciation endocrine sont dispersées dans les épithéliums.

Ainsi, les tumeurs du système neuroendocrine peuvent se développer au sein d'organes neuroendocrines (thyroïde, hypophyse, pancréas, médullosurrénale) mais aussi dans des organes hébergeant physiologiquement des cellules neuroendocrines dont le poumon.

Les carcinomes neuroendocrines pulmonaires sont des carcinomes de haut grade et sont classés selon l'OMS 2015 :

- Carcinome à petites cellules (CPC)
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC)

❖ Epidémiologie : [3,11,12,13]

Les carcinomes neuroendocrines représentent 5 à 10 % des CTPI.

❖ Macroscopie : [27,98]

*CPC : il s'agit d'une tumeur volumineuse parfois nécrosée.

*CNEGC: se présente comme une masse habituellement de grande taille souvent nécrosée, parfois hémorragique mais non excavée.

❖ Microscopie : [27,98,99,100]

*Critères diagnostiques morphologiques principaux du CPC :

- Taille des noyaux des cellules tumorales qui n'excède pas celle de 3 lymphocytes.
- Déformation réciproque des noyaux.
- Absence de nucléole.
- Chromatine granuleuse.

*CNEGC :

- Cellules de grande taille.
- Cytoplasme plus ou moins abondant.
- Noyau irrégulier souvent nucléolé.
- Rapport nucléo-cytoplasmique bas.
- Index mitotique élevé.
- Nécrose fréquente, étendue.

Tableau X : Diagnostic différentiel entre CPC et CNEGC

Critères microscopiques	CNEGC	CPC
Architecture NE	Présente	Présente
Mitoses	>10/2 mm ²	>10/2 mm ²
Rapport nucléo-cytoplasmique	Bas	Elevé
Taille cellulaire	>3 fois la taille d'un lymphocyte	<3 fois la taille d'un lymphocyte
Nucléole	Présent	Absent ou rare
Nécrose	Etendue	Etendue

❖ Immunohistochimie :

Permet de mettre en évidence la nature neuroendocrine de la tumeur, de différencier une métastase d'une tumeur primitive du poumon et enfin d'orienter la recherche du site primitif.

➤ Diagnostic positif : [27,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109]

L'étude immunohistochimique confirme la différenciation neuroendocrine avec une expression :

- Cytoplasmique de la chromogranine A.
- Cytoplasmique de la syaptophysine.
- Membranaire du CD56.
- Nucléaire du TTF1 dans plus de 90% des cas.

➤ Cas clinique :

-Cas clinique N°10 :

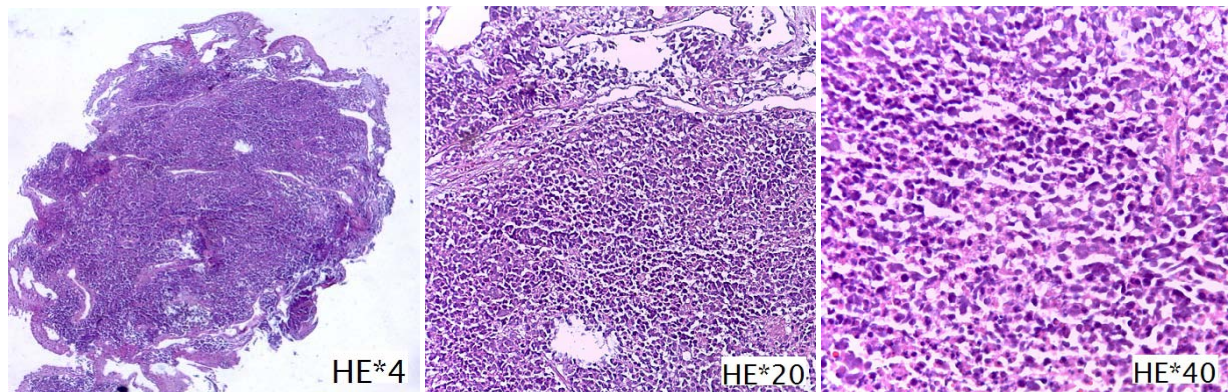
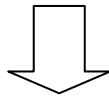


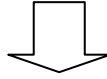
Figure 62 : Biopsie transpariétale. Population cellulaire atypique agencée en massifs et en lobules. Les cellules sont de petite taille, munies d'un noyau augmenté de volume, irrégulier à chromatine finement granulaire par endroits, dense ailleurs, il est discrètement nucléolé par endroits. Le cytoplasme est réduit. Cette population est le plus souvent écrasée, le stroma est grêle fibro vasculaire. Elle s'accompagne de foyers de nécrose tumorale.



Présence d'artéfact d'écrasement : diagnostic définitif difficile à établir.

*Diagnostics évoqués :

- Tumeurs neuroendocrines
- Infiltrat lymphoïde de nature réactionnelle ou tumorale (lymphome).



Immunohistochimie : les marqueurs utiles

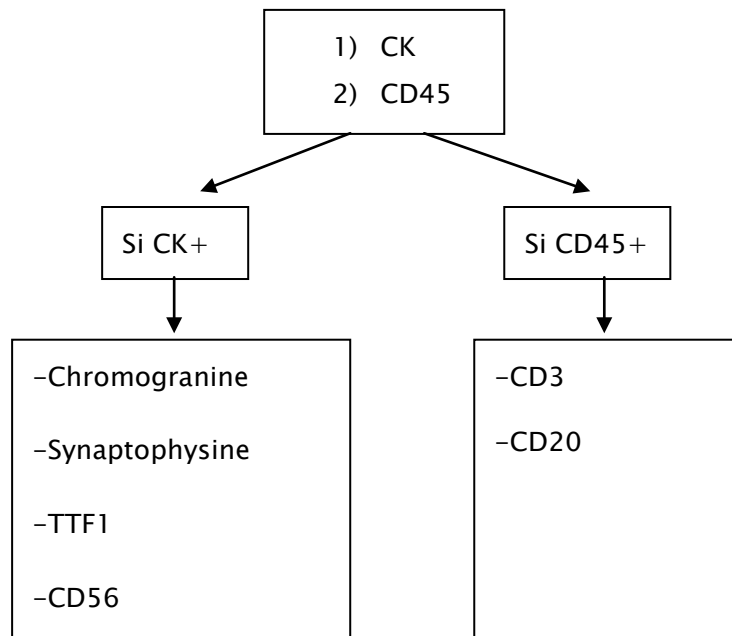
Marqueurs lymphocytaires de :

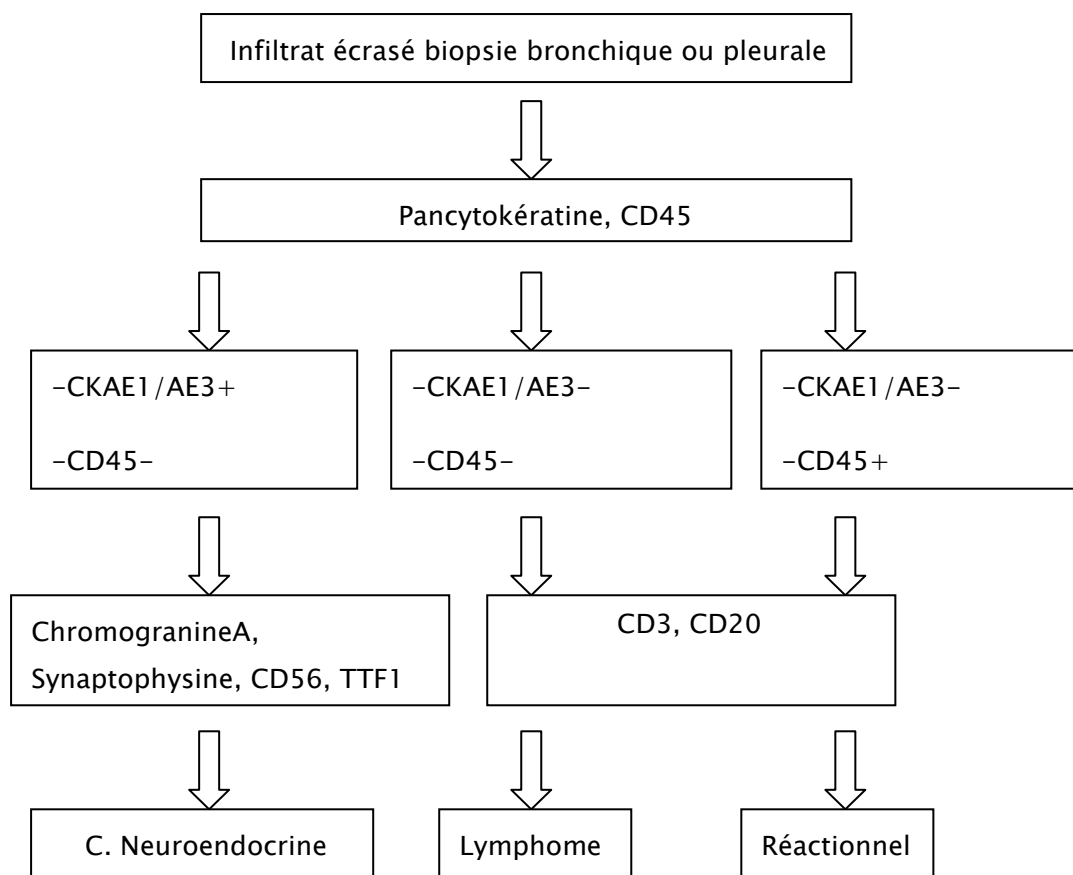
- CD45
- CD3
- CD20

Marqueurs de tumeurs neuroendocrines :

- Pancytokératine
- CD56
- Chromogranine A +++
- Synaptophysine
- TTF1

Si matériel tumoral exigü, faire 6 lames blanches et IHC par paliers :





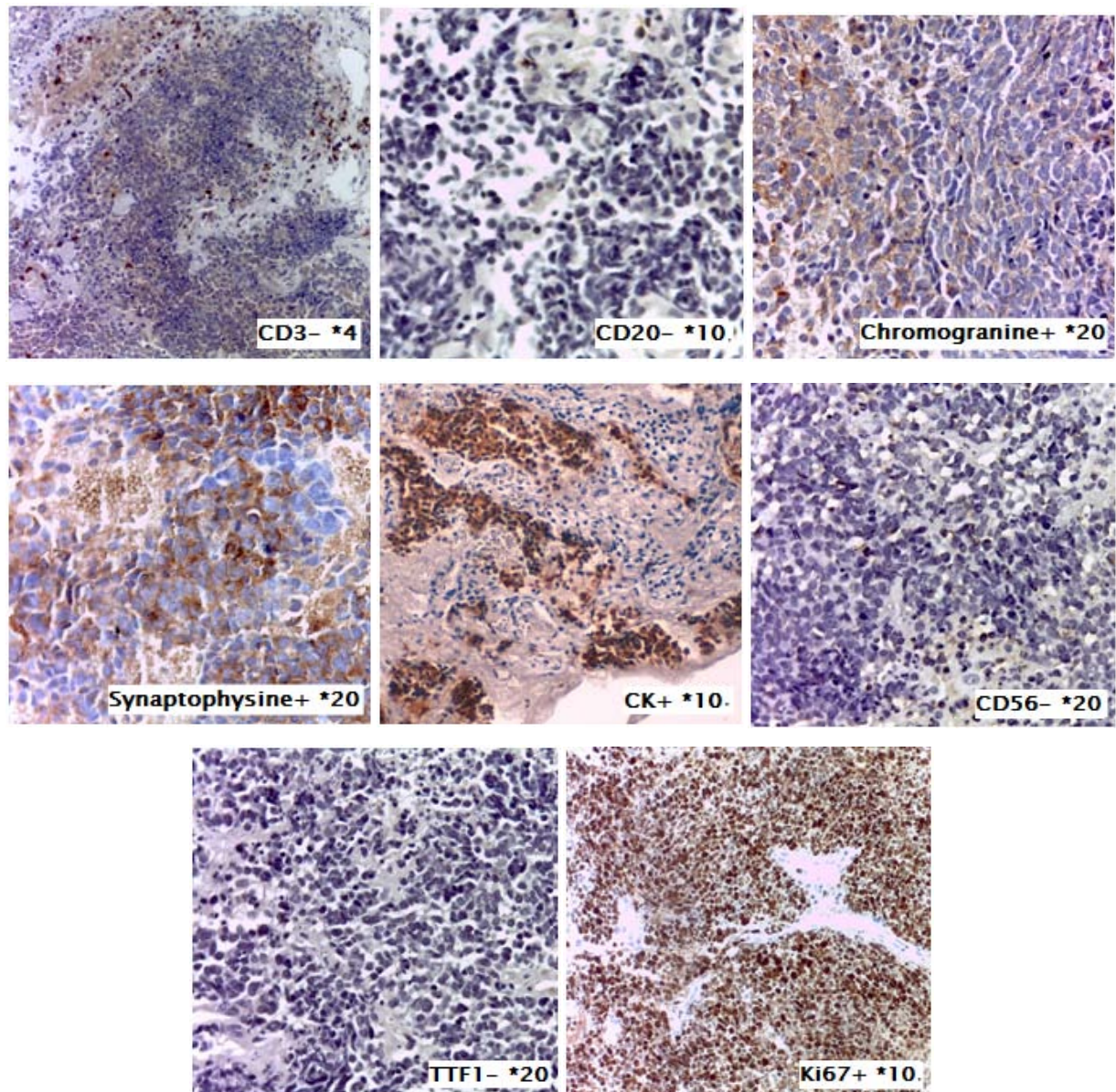
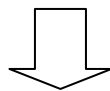


Figure 63 : Expression membranaire diffuse et intense des cellules atypiques de l'anticorps anticytokeratine/ Expression cytoplasmique intense et diffuse des anticorps anti chromogranine et synaptophysine /Absence d'expression des cellules atypiques des anticorps anti CD56, CD3 et CD20 et TTF1/ Expression nucléaire intense des cellules atypique de l'anticorps anti Ki67.



Aspect morphologique et immunohistochimique faisant évoquer un carcinome neuroendocrine à petites cellules.

- Origine secondaire et recherche du site primitif : [99, 100, 109,110]

Tableau XI : Marqueurs immunohistochimiques orientant vers une origine primitive

Marqueur/Hormone	Intérêt
TTF1	Expression tumorale en faveur de l'origine pulmonaire ou thyroïdienne.
sérotonine	Tumeur de l'intestin moyen notamment iléale.
Insuline	insulinome pancréatique.
Gastrine	gastrinome duodénal ou pancréatique.
Glucagon	glucagonome pancréatique.
Somatostatine	somatostatinome duodénal.
Polypeptide pancréatique	tumeur pancréatique.
VIP	VIPome du pancréas.
Calcitonine	carcinome médullaire de la thyroïde.
CDX2	Origine intestinale.
CK20	Carcinome à cellules de Merkel (marquage golgien en dot).
Islet1	Tumeurs pancréatiques (principalement), pulmonaires ou intestinales.
PDX1, PAX8	Tumeurs gastro-intestinales et pancréatiques.

Aucun(e) marqueur/hormone n'est totalement spécifique de telle ou telle origine. L'expression ectopique d'hormones dans les tumeurs endocrines est possible comme, par exemple, l'expression de sérotonine ou de calcitonine par une tumeur pancréatique.

L'expression immunohistochimique de ces hormones n'est pas toujours corrélée avec les résultats des dosages biologiques sériques ni même avec la symptomatologie clinique.

a.4. Autres :

- ❖ Carcinome adénoquameux :

- Définition : [27]

C'est un carcinome associant un contingent épidermoïde et un contingent adénocarcinomateux, chacun d'entre eux représentant au moins 10 % de la surface tumorale.

➤ Microscopie : [27,95]

Le diagnostic ne peut être établi de façon certaine que sur du matériel de résection chirurgicale et dans des cas privilégiés, suggéré sur des biopsies.

Si l'un des deux contingents est peu différencié, d'architecture solide, son identification comme carcinome épidermoïde ou adénocarcinome nécessite une étude immunohistochimique.

➤ Immunohistochimie : [95,109]

Positivité pour les marqueurs de l'adénocarcinome et du carcinome épidermoïde dans des populations géographiquement distinctes, avec respectivement au moins 10% de cellules tumorales marquées.

Lorsque l'un des contingents est peu différencié, la mise en évidence des différenciations glandulaire et malpighienne par les anticorps p40 et TTF1 ne doit prêter à aucune ambiguïté.

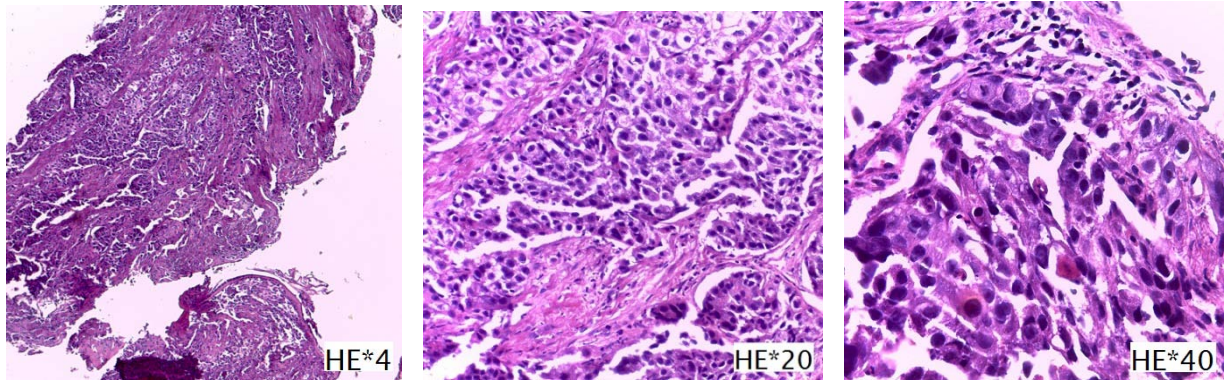
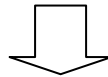


Figure 64 : Prolifération carcinomateuse infiltrant le poumon, agencée en nids, travées et en structures glanduliformes. Cellules tumorales de taille moyenne à grande, noyaux ovïdes, hyperchromes, siège d'un ou deux nucléoles centraux. Présence de mitoses atypiques estimées à 4 mitoses par 10 champs. Cytoplasme éosinophile abondant vacuolisé par places. Stroma réaction fibreuse abondante. Présence d'embolies vasculaires.



Localisation pulmonaire d'un carcinome peu différencié et infiltrant glandulaire probable.

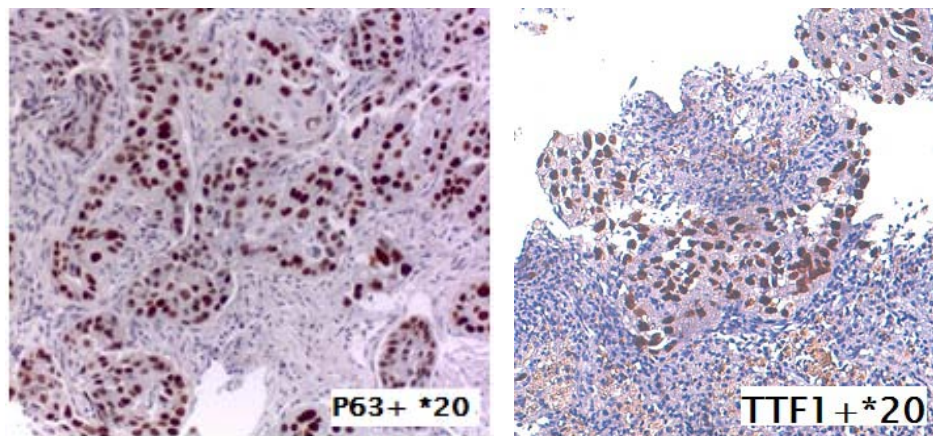
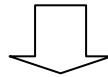
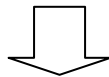


Figure 65 : Expression des cellules tumorales des anticorps anti P63 et TTF1 dans deux populations distinctes.



Aspect morphologique et immunohistochimique d'un carcinome adénosquameux d'origine pulmonaire.

❖ Carcinome adénoïde kystique:

➤ Définition : [27]

C'est une tumeur maligne de type « glande salivaire » constituée de cellules épithéliales et myoépithéliales et présentant des variantes architecturales cribriforme, tubulaire et solide.

➤ Epidémiologie : [27,111]

C'est une tumeur rare, représentant moins de 1% des tumeurs pulmonaires et 10% de l'ensemble des tumeurs des glandes salivaires.

Elle se caractérise par une longue évolution clinique, une croissance lente, et un taux élevé de récurrence. Les métastases à distance se produisent habituellement dans le poumon.

➤ Microscopie : [27,112,113]

Le carcinome adénoïde kystique présente un double contingent de cellules épithéliales et myoépithéliales. On décrit trois variantes architecturales :

- La forme cribriforme, la plus fréquente, est formée de massifs d'aspect cylindromateux et de microkystes occupés par un matériel hyalin mucoïde et basophile.
- La forme tubulaire est faite de tubes et canaux bordés par une double couche cellulaire interne épithéliale et externe myoépithéliale.
- La forme solide est constituée d'amas de cellules basales uniformes.

Les tumeurs peuvent être composites ou présenter une variante prédominante. Les atypies cytonucléaires et les mitoses sont rares. Le stroma tumoral peut être myxoïde, ou par endroits plus fibreux et inflammatoire. La tumeur détruit et infiltre, par endroits, la paroi bronchique et réalise des engainements périnerveux.

➤ Immunohistochimie : [27,112,113]

Elle permet de souligner la double population cellulaire :

- Epithéliale : cytokératine
- Myoépithéliale : AML, CD117, vimentine, PS100.

C'est une tumeur primitive rare au niveau pulmonaire. Il convient en premier lieu d'exclure l'hypothèse d'une localisation métastatique d'un carcinome adénoïde kystique en particulier salivaire, lacrymal, mammaire, œsophagien, du conduit auditif externe, du col utérin, ou d'une glande de Bartholin.

b. Mélanomes :

b.1. Définition : [27,114]

Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes.

b.2. Epidémiologie : [115,116]

Un mélanome est dans plus de 90% des cas une tumeur cutanéomuqueuse.

La survenue de métastases pulmonaires d'un mélanome survient dans 12% des cas et la fréquence de survenue de mélanome métastatique de primitif inconnu est d'environ 3%.

La découverte d'un mélanome bronchopulmonaire primitif est une entité exceptionnelle, représentant 0,01 % des tumeurs pulmonaires.

b.3. Macroscopie : [27]

La plupart des mélanomes métastatiques se présentent sous forme de lésions solitaires périphériques, polyploïdes avec pigmentation variable. Certains mélanomes dits plats ont été décrits au niveau de la trachée.

b.4. Microscopie : [115]

Le diagnostic de mélanome obéit aux mêmes critères histopathologiques, quel que soit le site. Le diagnostic est anatomopathologique, marqué par un pléomorphisme architectural et cytologique.

La prolifération tumorale peut prendre des aspects variés « grande simulatrice ». Les cellules sont polymorphes, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé, au noyau nucléolé souvent muni d'une inclusion cytoplasmique, et une activité mitotique élevée.

La présence de pigment brunâtre, fin, pulvérulent de nature mélanique, authentifié par la coloration histochimique de Fontana–Masson est une aide utile.

b.5. Immunohistochimie : [27,115,116]

Le diagnostic est confirmé par l'immunohistochimie, à l'aide de marqueurs sensibles, mais peu spécifiques comme la PS100, et des marqueurs plus spécifiques de la différenciation mélanocytaire comme l'HMB45, le MelanA. La négativité des autres marqueurs épithéliaux et conjonctifs permet d'asseoir le diagnostic.

La découverte d'un mélanome pulmonaire est une situation rarement rencontrée. Le caractère primitif pulmonaire d'un mélanome l'est encore plus du fait de l'absence de mélanocytes, à l'état normal, dans le tractus respiratoire. La nature de la lésion peut donc apporter des arguments d'ordre statistique : un nodule pulmonaire dans un contexte de mélanome a plus de risques d'être une localisation secondaire qu'une lésion primitive.

La recherche d'un primitif doit être orientée par la clinique et doit comprendre un interrogatoire soigneux (antécédent de mélanome cutané, muqueux ou oculaire, exérèse de lésions cutanées pigmentées ou non...) et un examen attentif de la peau et des muqueuses (ORL, ophtalmologique et génito-urinaire) éventuellement associé à des investigations paracliniques selon les signes d'appel.

Les observations de mélanomes pulmonaires ou pleuraux sans primitif sont rares. Une utilisation plus large du TEP-scan pourrait répondre à cette question, mais l'involution d'une tumeur cutanée primitive reste l'hypothèse la plus probable.

b.6. Cas clinique :

-Cas clinique N°11 :

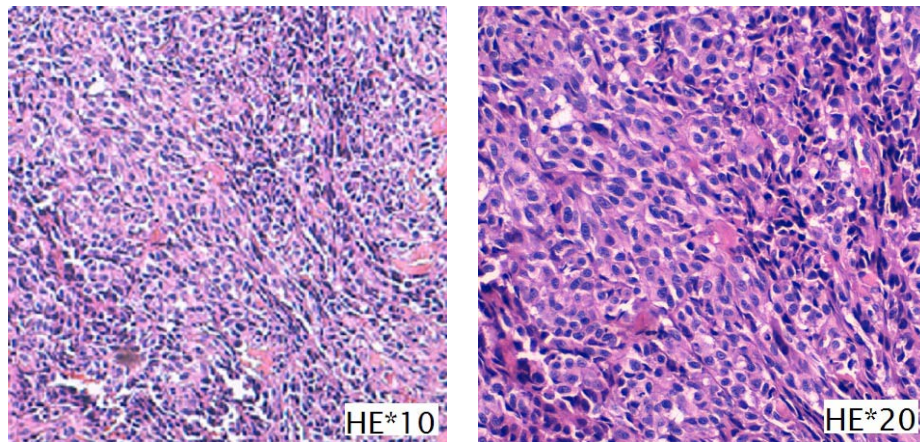
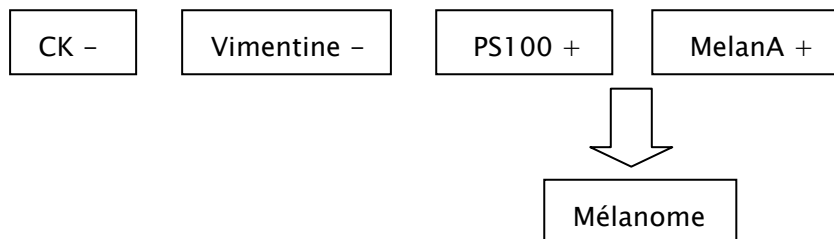


Figure 66 : Biopsie transpleurale. Prolifération tumorales agencée en nappes diffuses et en faisceaux. Les cellules tumorales sont pléomorphes de taille moyenne à grande munies d'un noyau volumineux à chromatine vésiculeuse et siège d'un ou deux nucléoles proéminents. Présence de nombreuses mitoses anormales, le stroma est fibreux grêle.



Prolifération tumorale maligne pléomorphe

-Les anticorps demandés :



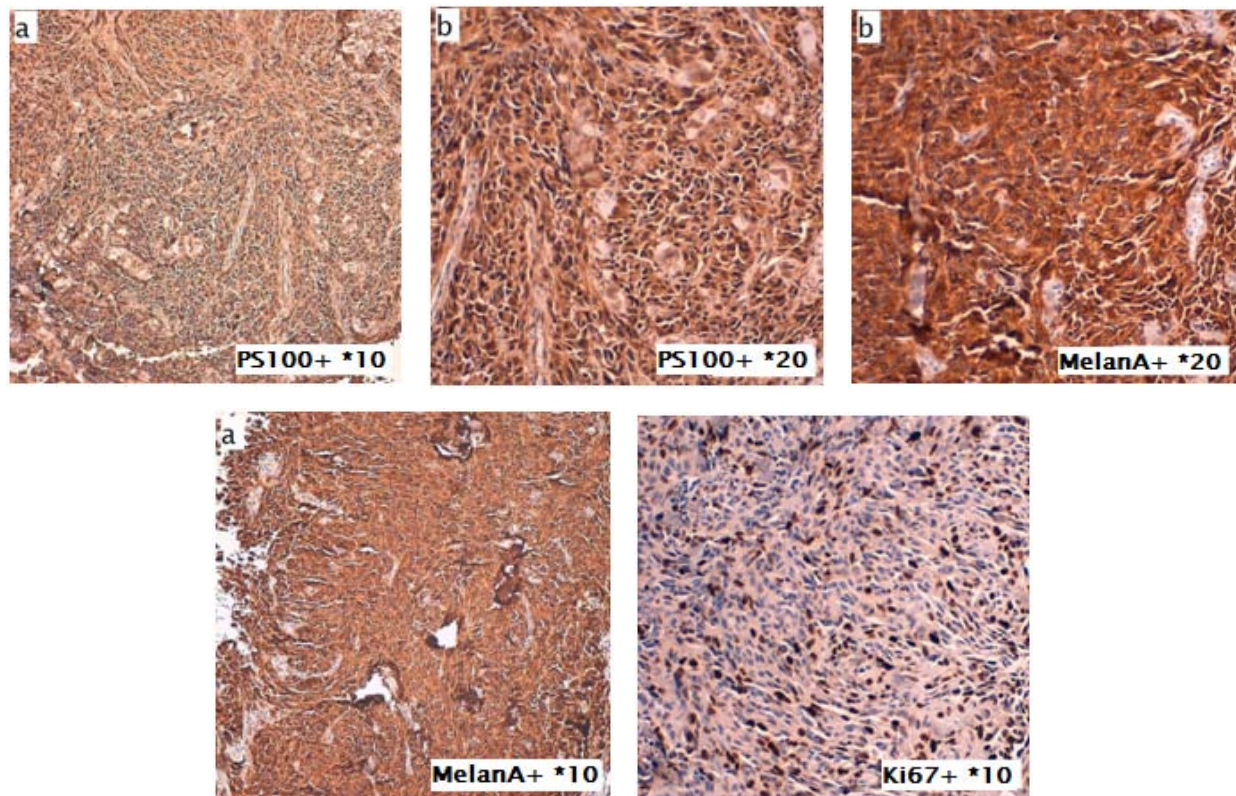
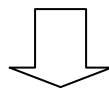


Figure 67 : Expression cytoplasmique intense et diffuse des cellules tumorales des anticorps anti PS100 et MelanA / Absence d'expression des cellules tumorales de l'anticorps anti CK/ Expression nucléaire des cellules tumorales de l'anticorps anti Ki67.



Aspect morphologique et immunohistochimique d'un mélanome.

c. Lymphomes:

c.1. Définition : [91,92]

Les lymphomes sont des cancers hématopoïétiques d'origine lymphocytaire.

c.2. Epidémiologie : [76,93]

Les lymphomes sont classés en deux groupes principaux :

a) Lymphome Hodgkinien (LH) :

- Classique (LHC) : 15% de tous les lymphomes.

- LHC scléronodulaire 70%
- LHC à cellularité mixte 25%
- LHC riche en lymphocytes < 15%
- LHC avec déplétion lymphocytaire < 1%
- LH nodulaire à prédominance lymphocytaire : 5-10%

b) Lymphomes non hodgkiniens (LNH) :

- LNH de phénotype B 85%
- LNH de phénotype T ou NK 15%

c.3. Macroscopie : [76,92,104]

Les lymphomes ont un aspect macroscopique blanc nacré, luisant et homogène en chair de poisson.

c.4. Microscopie : [76,92,104,117]

Cas particuliers de ponctions à l'aiguille réalisées sous imagerie :

- Pratique de plus en plus répandue qui a ses limites : difficulté d'analyse de l'architecture pour les proliférations à petites cellules ou d'aboutir à un diagnostic précis pour les proliférations polymorphes ou nodulaire.
- Réservées aux masses profondes.
- Toujours préférer l'exérèse ganglionnaire en totalité pour des ganglions superficiels ou accessible à une chirurgie standard « Gold standard ».
- Taille : il faut privilégier des biopsies à l'aiguille 14 ou 16 gauges.
- Le nombre de biopsies dépendra de l'accessibilité de la cible et de l'expérience du préleveur mais idéalement 4 à 5 biopsies dont au moins 2 seront instantanément fixées en formol, les autres seront adressées dans une compresse imbibée de sérum physiologique à l'état frais (pour congélation ou technique complémentaire).

Les lymphomes Hodgkiniens sont particuliers, morphologiquement et cliniquement.

Les lymphomes non hodgkiniens peuvent être sous-classés en plusieurs entités de pronostic et de traitement très différents en fonction de critères :

- Histologiques : architecture diffuse ou nodulaire.
- Cytologiques : taille des cellules (petite, moyenne ou grande), aspect des noyaux ou des cytoplasmes.
- Immunohistochimiques.

Tableau XII : Classification OMS 2008 des lymphomes non Hodgkiniens

Lymphomes B	Lymphomes T ou NK
Prolifération de cellules B précurseurs –Lymphome/leucémie B lymphoblastique. Prolifération B matures (périphériques) –Leucémie lymphoïde chronique (LLC) B/ Lymphome lymphocytaire. –Leucémie/lymphome prolymphocytaire B –Leucémie à tricholeucocyte. –Lymphome lymphoplasmocytaire et macroglobulinémie de Waldenström. –Lymphome splénique de la zone marginale. –Lymphome/leucémie splénique B inclassable. –Myélome/plasmocytome. –Maladies des chaînes lourdes. –Lymphome de la zone marginale extraganglionnaire de type MALT. –Lymphome de la zone marginale ganglionnaire. –Lymphome de la zone marginale ganglionnaire pédiatrique. –Lymphome folliculaire. –Lymphome à cellules du manteau. –Lymphome diffus à grandes cellules B. –Lymphome de Burkitt. –Lymphome B inclassable avec des figures intermédiaires entre lymphome diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt. –Lymphome B inclassable avec des figures intermédiaires entre lymphome diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique.	Prolifération de cellules T précurseurs –Lymphome/leucémie T lymphoblastique. Proliférations T matures (périphériques) –Leucémie prolymphocytaire T. –Leucémie lymphocytaire T à gros grains. –Leucémie agressive à cellules NK. –Syndromes lymphoprolifératifs chroniques à cellules NK. –Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1 +) –Syndromes lymphoprolifératifs T EBV+ de l'enfant. –Syndrome de Sézary. –Mycosis fongoïde. –Lymphome T angio-immunoblastique. –Lymphomes T périphériques sans autre précision. –Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+ –Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK– –Lymphome T/NK extraganglionnaire, de type nasal. –Lymphome T associé à une entéropathie. –Lymphome T hépatosplénique. –Lymphome T sous-cutané de type panniculite. –Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés. –Lymphomes T primitifs cutanés, de sous-type rare.

c.5. Immunohistochimie : [76,91,92,93,118,119]

Elle est indispensable pour affirmer le diagnostic de lymphome. L'aspect morphologique observé détermine la hiérarchie des anticorps à demander et leur prescription doit répondre à un arbre décisionnel.

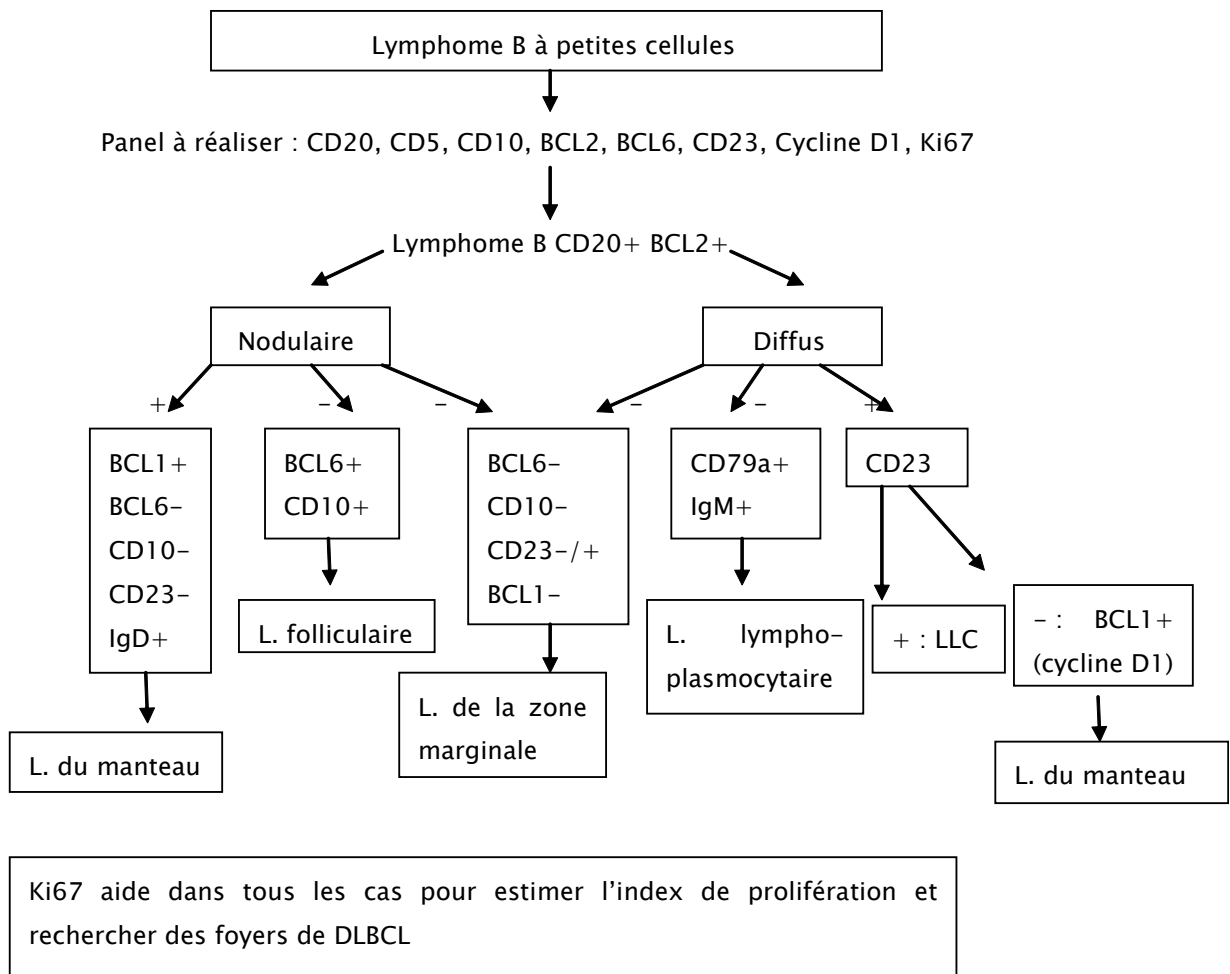


Figure 68 : Algorithme décisionnel devant une prolifération lymphoïde à petites cellules.

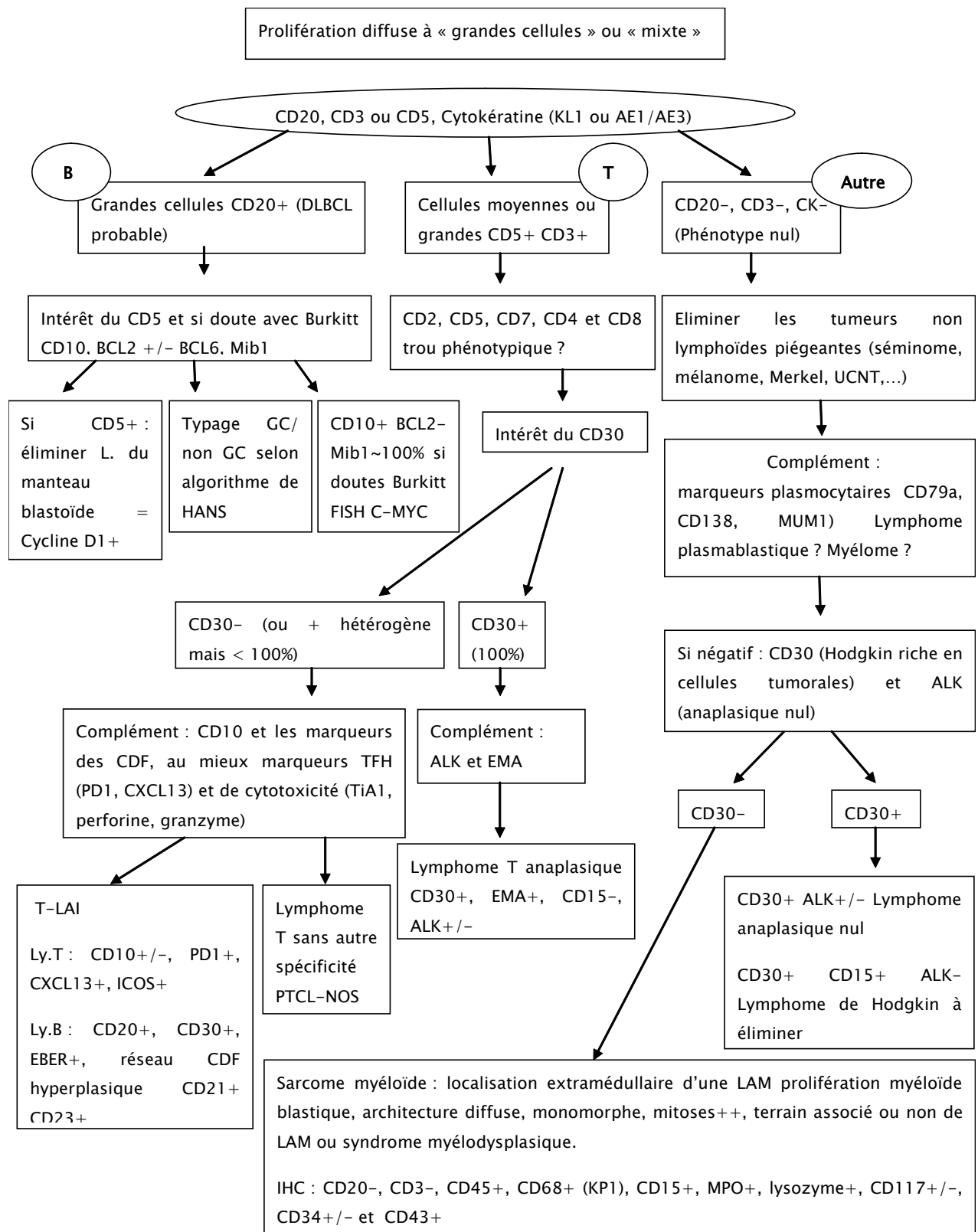


Figure 69 : Algorithme décisionnel devant une Prolifération lymphoïde d'architecture diffuse.

c.6. Cas clinique :

-Cas clinique N°12 :

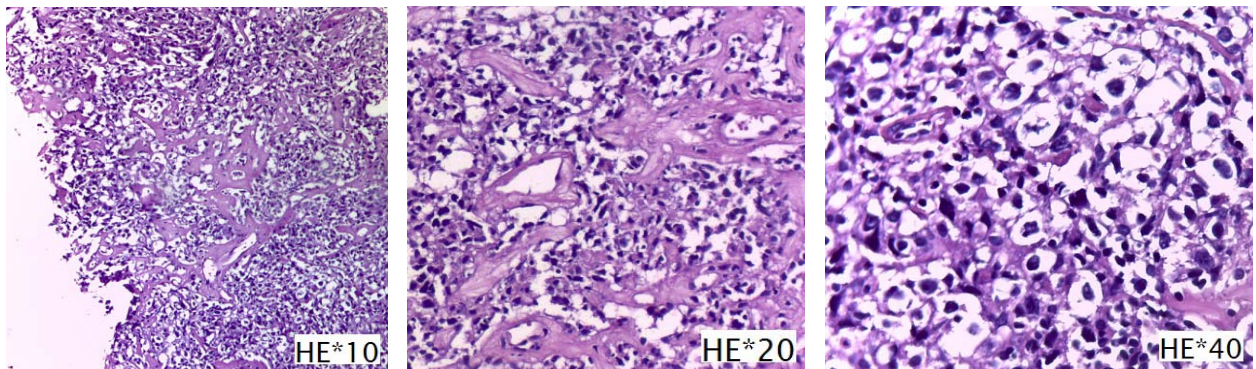
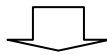


Figure 70 : Biopsie pleurale, montrant des cellules de grande taille. Les noyaux sont irréguliers munis d'un nucléole proéminent. Le cytoplasme est tantôt clarifié tantôt éosinophile. La stroma réaction est fibreuse.



Prolifération d'allure lymphoïde diffuse à grandes cellules.

-Les anticorps demandés :

CD20, CD3, CD5 :

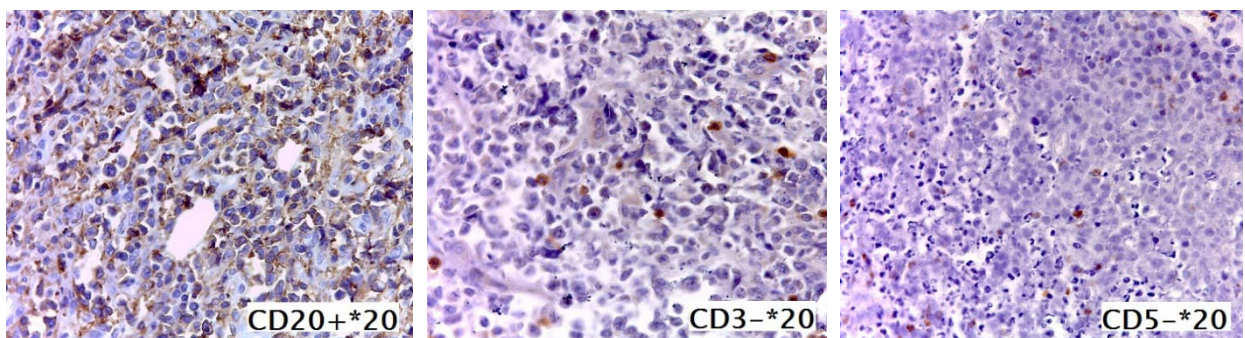


Figure 71 : Expression membranaire diffuse et intense des cellules tumorales de grande taille de l'anticorps anti CD20/ Absence d'expression des cellules tumorales des anticorps anti CD3 et CD5.



Aspect morphologique et immunohistochimique en faveur d'un lymphome non hodgkinien à grandes cellules de phénotype B.

d. Sarcomes :

d.1. Définition : [76,94]

Les sarcomes sont des tumeurs malignes primitives ou secondaires qui se développent aux dépens du tissu conjonctif ou des tissus qui en dérivent.

d.2. Epidémiologie : [76,95]

Les sarcomes représentent environ 1% des tumeurs malignes de l'adulte et plus de 10% chez l'enfant.

Les sarcomes étant des tumeurs rares, il faut éliminer d'autres types de tumeurs devant une tumeur d'aspect sarcomateux : carcinome, mélanome, lymphome.

d.3. Macroscopie et Microscopie : [76,95,120,121,122,123,124]

Tableau XIII : Tumeurs malignes à cellules rondes

	Présentation, macroscopie	Histologie	IHC
Tumeurs d'Ewing	-Enfant, adulte jeune -Localisation profonde, développement rapide.	-Architecture diffuse, parfois rosettes. -Cellules monomorphes, petites et rondes, chromatine fine, nucléole petit ou absent, cytoplasme : vacuoles de glycogène PAS+	CD99+ (membranaire, diffus) ; expression possible des cytokératines, PS100, NSE
Rhabdomyosarcome embryonnaire	-75% des RMS. -Enfant, plus rarement adolescent. -Intracavitaires, profonds.	-Cellules peu différenciées, rondes/ovales/fusiformes et rhabdomyoblastes (+/- fréquents). -Matrice myxoïde +/- abondante.	-Myogénine+ focal -Desmine+
Rhabdomyosarcome alvéolaire	-Plus rare. -Enfant, adolescent. -Extrémités.	-Cellules rondes à noyau aux contours irréguliers, nucléolées, peu de rhabdomyoblastes. -Cloisons fibreuses +/- épaisses. -Variant à cellules claires.	-Myogénine+ diffus
Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes	-Enfant, jeune adulte -Nodules à la surface des séreuses.	-Petites cellules rondes monomorphes au noyau hyperchromatique disposées en amas, nombreuses mitoses. -Stroma desmoplastique abondant avec cellules fusiformes.	CK+, EMA+, desmine+, WT1 +

Tableau XIV : Tumeurs malignes à cellules fusiformes

	Présentation, macroscopie	Microscopie	IHC
Léiomyosarcome	–60 ans. –Abdominale, sous-cutanée/cutanée, vasculaire (veine cave).	–Faisceaux+/- longs, +/- entrecroisés perpendiculairement. –Cellules fusiformes au cytoplasme éosinophile, noyaux à extrémités arrondies, vacuole paranucléaire.	AML+ Desmine+ h-caldesmon+ positivités inhabituelles possibles (CK, PS100)
Synoviosarcome (forme monophasique à cellules fusiformes : la plus fréquente)	–Adulte jeune. –Membres (toutes localisations possibles). –Masse arrondie+/- circonscrite.	–Faisceaux plutôt courts et souples (bancs de poissons). –Cellules fusiformes courtes monomorphe, à noyau ovale dodu hyperchromatique et cytoplasme peu abondant. –Vascularisation souvent de type hémangiopéricytaire.	–Rechercher composante épithéliales+++ : réticuline, IHC : EMA (quelques cellules+), CK (rares cellules+) –PS100+/- –CD34-
Rhabdomyosarcome à cellules fusiformes	–Enfant, adulte jeune. –Paratesticulaire chez l'enfant, tête et cou chez l'adulte.	–Cellules fusiformes et rares rhabdomyoblastes. –Stroma fibreux hyalin possible.	–Desmine+ –Myogénine+
Angiosarcome	–Rare. –Nodule superficiel ou profond bleu-violacé.	–Forme peu différenciée : cellules fusiformes prédominantes, atypique, fentes vasculaires peu visibles. –Suffusions hémorragiques, sidérophages (+/- Perls)	CD31+ ERG+ CD34+/- Forme épithélioïde : CK+/- (piège)

d.4. Immunohistochimie : [76,95,120,121,122,123,124]

Tableau XV : Expression habituelle des principaux marqueurs en immunohistochimie pour le diagnostic de tumeurs à cellules rondes

Marqueur	Expression
Desmine	–Rhabdomyosarcome embryonnaire et alvéolaire. –Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes.
Myogénine	–Rhabdomyosarcome embryonnaire et alvéolaire.
CD99	–Tumeurs d'Ewing (marquage membranaire diffus, aspect en « mailles ») mais peut être exprimé dans d'autres tumeurs : synovialsarcome, lymphomes lymphoblastiques, lymphomes à grandes cellules, tumeurs desmoplastique à petites cellules rondes, tumeur fibreuse solitaire, thymome, carcinome neuroendocrine à petites cellules.
PS100	–Mélanome, sarcome à cellules claires +/- Tumeurs d'Ewing, tumeur desmoplastique à petites cellules rondes, synovialsarcome.
Cytokératines	–Carcinomes. –Synovialosarcome (rares cellules+). –Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes +/- Tumeurs d'Ewing.
CD45	–Lymphomes.
Vimentine	–Non spécifique, inutile.

Tableau XVI : Expression habituelle des principaux marqueurs en immunohistochimie pour le diagnostic de tumeurs à cellules fusiformes

Marqueur	Expression
Actine musculaire lisse alpha (AML)	-Tumeurs musculaires lisses. -Tumeurs/lésions myofibroblastiques. -Autres tumeurs (nombreuses positivités non spécifique).
Desmine	-Tumeurs musculaires lisses et striées. -Tumeurs/lésions myofibroblastiques.
H-caldesnone	-Tumeurs musculaires lisses.
CD34	-Tumeurs vasculaires (dont maladie de Kaposi, angiosarcome). -Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand. -Tumeur fibreuse solitaire. -Lipome à cellules fusiformes/ lipome pléiomorphe. -Sarcome épithélioïde. -Neurofibrome, myxofibrosarcome, myxome.
PS100	-Schwannome (cytoplasmique et nucléaire, intense diffus), neurofibrome, Tumeurs mélanocytaires, sarcome à cellules claires +/- synovialosarcome (marquage nucléaire faible et focal).
Cytokératines	-Carcinome sarcomatoïde. -Synovialosarcome (rares cellules+). -Sarcome épithélioïde. -Formes épithélioïdes de certains sarcomes (angiosarcome, léiomyosarcome).
EMA	-Carcinome sarcomatoïde. -Synovialosarcome (focal). -Sarcome épithélioïde.
Myogénine	-Tumeurs musculaires striées.
MUC2	-Fibrosarcome myxoïde de bas grade/ fibrosarcome épithélioïde sclérosant.
STAT6	-Tumeur fibreuse solitaire.
Vimentine, BLC2, CD99	-Non spécifiques, inutiles.

d.5. Cas cliniques :

-Cas clinique N° 13 :

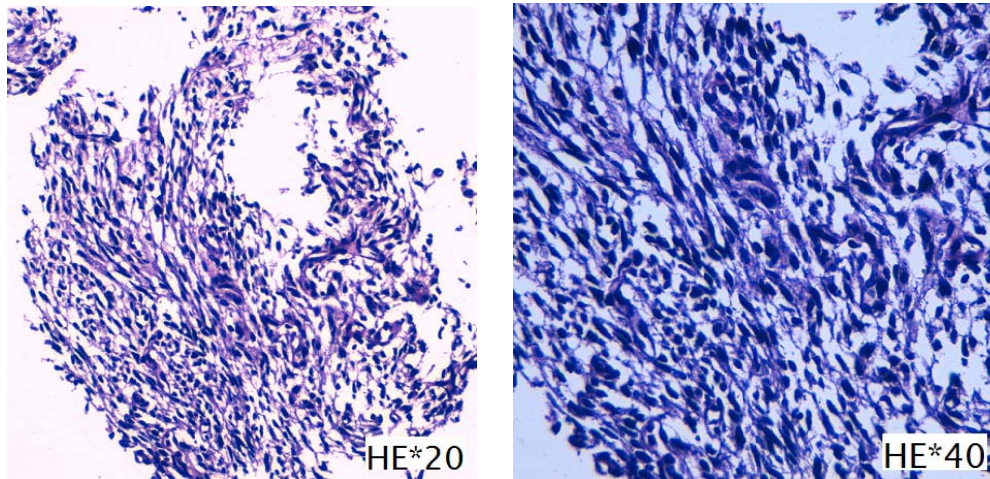
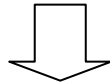


Figure 72 : Biopsie d'un nodule pulmonaire chez un patient de 16 ans. Prolifération fusocellulaire exigue, les noyaux sont hyperchromes fusiformes discrètement anisocaryotes siège de mitoses, le cytoplasme est réduit clarifié.



Présence d'une localisation pulmonaire d'une prolifération tumorale fusocellulaire atypique.

-Les anticorps demandés :

EMA, PS100, CK, CD34, Ki67 :

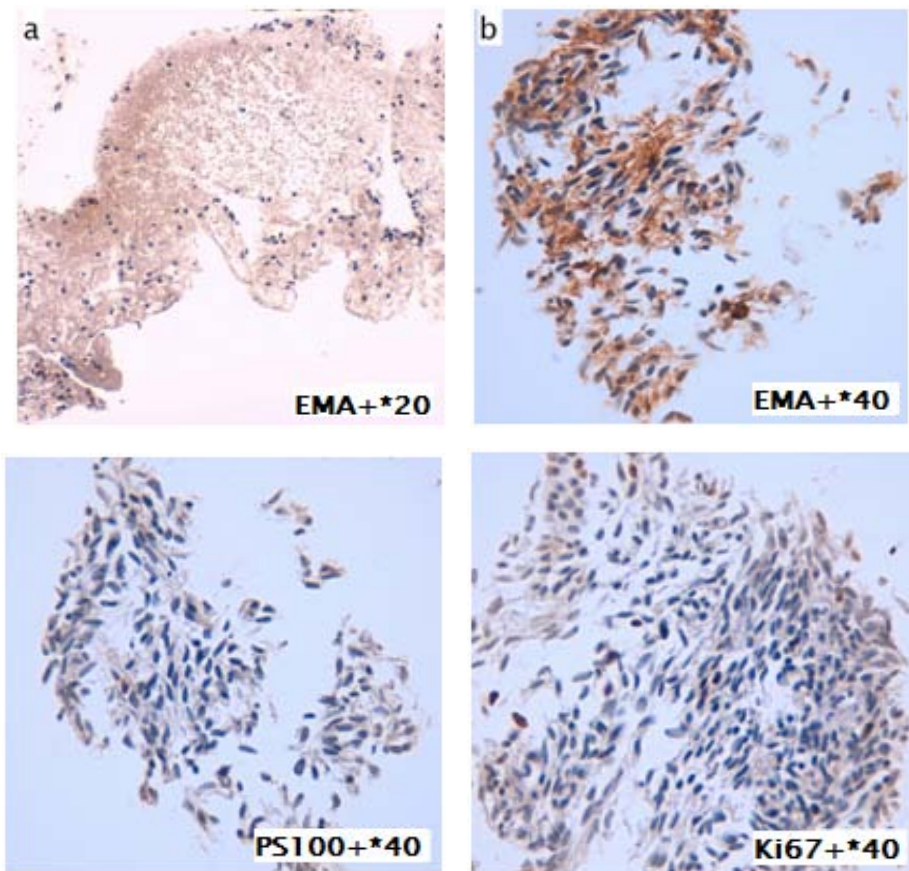
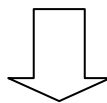


Figure 73 : Expression membranaire focale et faible de quelques cellules fusiformes de l'anticorps anti EMA / Expression cytoplasmique focale et faible de quelques cellules fusiformes de l'anticorps anti PS100/ Expression nucléaire intense de 10% des cellules fusiformes de l'anticorps anti Ki67/ Absence d'expression des cellules fusiformes des anticorps anti CK et CD34.



Aspect d'une localisation pulmonaire d'une population fusocellulaire atypique exige évoquant un synovialosarcome.

-Cas clinique N°14 :

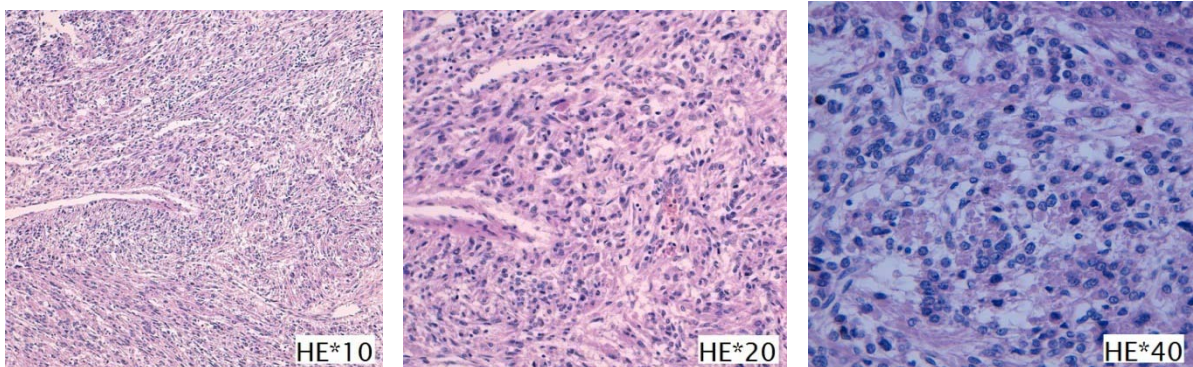


Figure 74 : Biopsie montrant une prolifération tumorale maligne fusocellulaire agencée en faisceaux longs entrecroisés. Les noyaux sont fortement atypique, avec un index mitotique estimé à 9 mitoses/ 10 champs au fort grossissement, avec des foyers de nécrose tumorale.

-Les anticorps demandés :

AML, Desmine, H-caldesmone, CK, MelanA, CD34 :

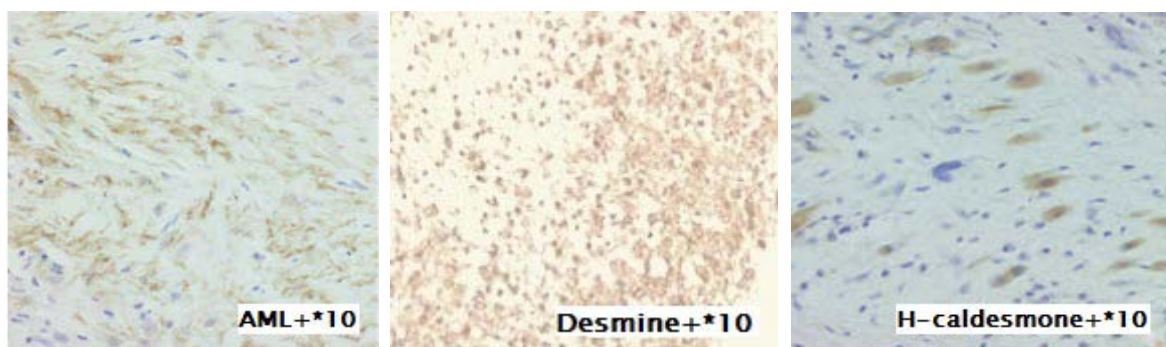
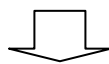
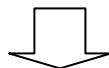


Figure 75 : Expression des cellules tumorales des anticorps anti AML, anti Desmine et anti H-caldesmone/ Absence d'expression des cellules tumorales des anticorps anti CK, MelanA et CD34.



Aspect d'une prolifération tumorale maligne de haut grade évoquant une origine sarcomateuse «Léiomyosarcome».



Reprise de l'interrogatoire : antécédent de myomectomie...

-Cas clinique N°15 :

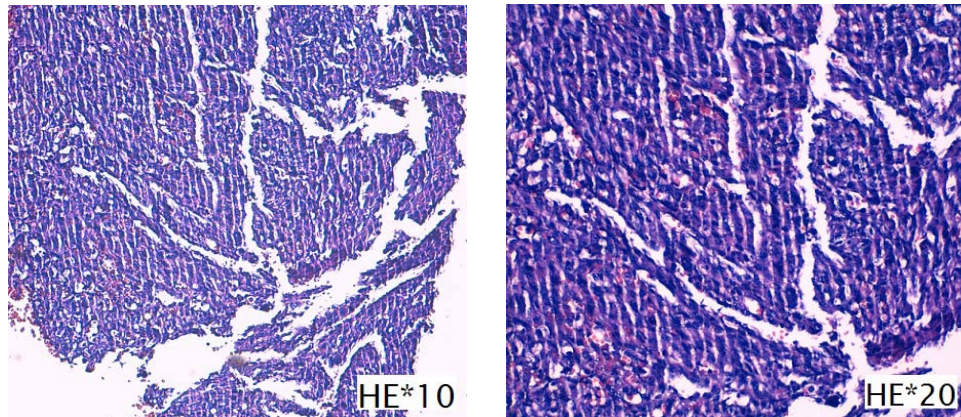


Figure 76 : Biopsie d'un nodule pulmonaire chez une femme de 45 ans. Prolifération mésenchymateuse maligne, faite de vaisseaux capillaires anastomosés avec des fentes vasculaires de taille variable renfermant des projections papillaires. Ils sont bordés par des cellules endothéliales ayant des noyaux anisocaryotiques hyperchromes siège de mitoses. Le cytoplasme est réduit éosinophile. On note une population cellulaire fusiforme réalisant proportion 30% de la prolifération tumorales et se situant essentiellement au centre de la lésion. Le stroma est grêle dissocié par des nappes de suffusion hémorragiques et des dépôts d'hémosidérines.

-Lets anticorps demandés :

CD31, CD34, podoplanin :

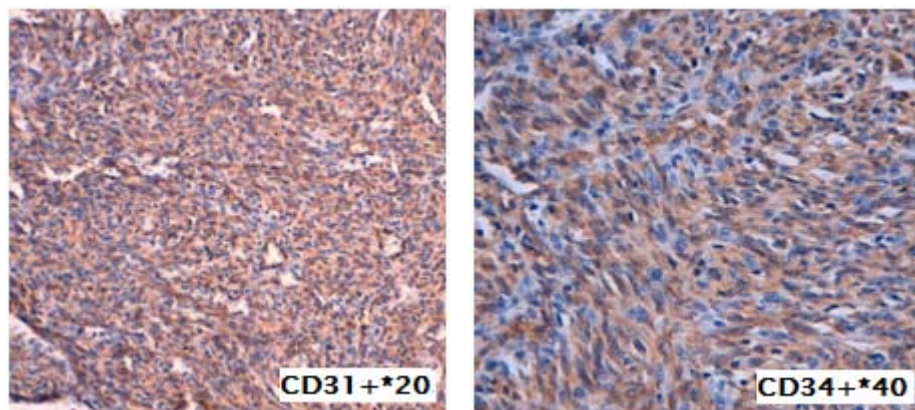
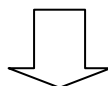


Figure 77 : Expression membranaire modérée des cellules tumorales de l'anticorps anti CD31 / Expression membranaire modérée des cellules tumorales de l'anticorps anti CD34 / Absence d'expression des cellules tumorales de l'anticorps anti podoplanin.



Aspect morphologique et immunohistochimique en faveur d'un angiosarcome infiltrant.

e. Tumeurs germinales :

e.1. Définition : [76,105]

Les tumeurs germinales se développent à partir de cellules germinales primordiales. Elles siègent préférentiellement dans les gonades mais peuvent aussi être localisées sur le trajet de migration des cellules germinales lors de l'embryogenèse, le long de l'axe médian du corps (la base du crâne, le médiastin antérieur, le rétropéritoine et la région sacro-coccygienne).

e.2. Epidémiologie : [76,96]

- Elles sont rares. Les tumeurs germinales malignes constituent plus de 95 % des tumeurs testiculaires mais seulement 1 % des tumeurs malignes chez l'homme. Elles sont beaucoup plus rares chez la femme.
- Elles ont la particularité de survenir chez des patients jeunes, de pouvoir pour certaines être détectées et suivies par des marqueurs sériques et d'être curables même au stade métastatique.
- Elles constituent 10 à 20% des tumeurs du médiastin.
- Age de survenue : enfant et adultes jeunes.
- Fréquence : tératome > séminome > autres lésions non tératomateuses.

e.3. Microscopie : [76,96,125]

Les tumeurs germinales se répartissent en lésions tératomateuses et non tératomateuses.

**Tableau XVII : Lésions tératomateuses :
combinaison d'éléments dérivés des 3 couches embryonnaires**

Lésions tératomateuses	Description
Tératome mature	structures épithéliales cutanée, bronchique, colique, pancréatique et structures mésenchymateuses matures avec tissu glial, musculaire ou cartilagineux, kystes dermoïdes rares.
Tératome immature	Association à du tissu immature le plus souvent neuro-ectodermique.
Tératome avec composante maligne	-Association à une tumeur germinale non tératomateuse. -Composante carcinomateuse épidermoïde ou adénocarcinome. -Composante sarcomateuse : rhabdomyosarcome, angiosarcome, liposarcome et ostéosarcome. -Complexe : tératome + tumeurs germinales non tératomateuse + sarcome (tératome + tumeur vitelline + rhabdomyosarcome fréquente).

Tableau XVIII : Lésions non tératomateuses

Lésions non tératomateuses	Description
Séminome	-Nappes de cellules de grande taille à noyau rond nucléolé, séparées par des bandes fibreuses. -Stroma caractéristique avec nombreux lymphocytes et réaction granulomateuse à cellules géantes. -Thymus résiduel avec corpuscules de Hassal dans la tumeur. -Parfois petit contingent tumoral au sein d'une lésion kystique ou fibreuse. -Forme pure fréquente.
Tumeur vitelline	-Forme réticulée la plus fréquente dans le médiastin avec travées de cellules rondes à noyau vésiculeux. -Stroma lâche souvent myxoïde et corps de Shiller-Duval. -Parfois petit contingent tumoral au sein d'une lésion kystique.
Carcinome embryonnaire	-Massifs ou structures tubulo-papillaires de cellules très atypiques, avec secteurs hémorragiques et nécrotiques.
Choriocarcinome	-Prolifération de cellules cytotrophoblastiques et syncytiotrophoblastiques sur fond hémorragique. -De rares cellules syncytiotrophoblastiques Bhcg+ peuvent être visibles dans les séminomes et les tumeurs vitellines.
Tumeur non tératomateuse complexe	Les plus fréquentes sont séminome+ tumeur vitelline, séminome+ carcinome embryonnaire, carcinome embryonnaire+ tumeur vitelline.

e.4. Immunohistochimie : [76,96,125,126]

Tableau XIX : Marqueurs immunohistochimique des tumeurs germinales

Tumeur	Marqueurs
Séminome	PLAP+, CD117+, Vim+, CK- ou faible, CD30- ou focal
Tumeur vitelline	AFP+, CK+, CD30- ou focal, PLAP- ou focal
Carcinome embryonnaire	CK+, CD30+, PLAP faible, EMA-, CD117-
Choriocarcinome	Cytotrophoblaste : CK7+, EMA+ Syncytiotrophoblaste : Bhcg+, KL1+

f. Diagnostics différentiels:

f.1. Mésothéliome:

❖ Définition : [59]

Le mésothéliome pleural malin est une tumeur primitive rare et agressive développée au niveau des surfaces mésothéliales de la cavité pleurale.

❖ Epidémiologie : [55,76]

Le mésothéliome épithéloïde représente 60 à 80 % des cas, les autres types sont rares. Une exposition antérieure à l'amiante représente le principal facteur de risque.

❖ Macroscopie : [55,76]

- Epaissement diffus.
- Nodules de quelques millimètres parfois confluents jusqu'à 10 centimètres.
- Biopsie pleurale :
 - Compter et mesurer les fragments.
 - Faire une congélation si matériel suffisant.
 - Echantillonner sur les nodules ou inclure en totalité (si pas de nodule).

- Décortication pleurale et pleuro-pneumectomie :
 - Mesurer la pièce opératoire.
 - Faire une congélation.
 - Fixer dans du formol.
 - Prélever toute lésion suspecte (épaississement) et multiplier les prélèvements en périphérie des plaques.
 - Chercher des zones d'infiltration pulmonaire.
 - Prélever à part les sections chirurgicales.
- ❖ Microscopie : [55,76,97,127,128]
 - Difficulté diagnostique avec les métastases pleurales des carcinomes.
 - Importance de l'immunohistochimie.
 - Confrontation anatomo-clinique (notion d'exposition à l'amiante).
 - Mésothéliome malin diffus conventionnel :
 - Type épithéloïde (50%) : architecture tubulo-papillaire, acineuse ou amas de cellules mésothéliales atypiques.
 - Diagnostic différentiel avec : la métastase d'un adénocarcinome, notamment pulmonaire et l'hyperplasie mésothéliale atypique.
 - Type sarcomatoïde (20%) : prolifération à cellules fusiformes, diagnostic différentiel avec le sarcome pariétal et la tumeur fibreuse solitaire. Sous-type désmoplastique, type sarcomatoïde avec fibrose, diagnostic difficile, aspect de pleurésie fibreuse.
 - Type mixte ou biphasique (30%) : contingent épithélial et sarcomatoïde. Le contingent minoritaire doit représenter au moins 10% du volume tumoral.
 - Mésothéliome malin localisé (mêmes variants).
 - Mésothéliome malin papillaire superficiel bien différencié.
 - Tumeur adénomatoïde.

- Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française :
 - Pas de diagnostic sur cytologie pleurale, biopsie à l'aiguille fine non recommandée, pas de diagnostic extemporané.
 - Diagnostic sur biopsie large sous pleuroscopie.
 - Certification diagnostique par les experts du groupe MESOPATH.

❖ Immunohistochimie : [55,59,76,127,128]

- Les recommandations actuelles sont d'utiliser au moins deux marqueurs de valeur positive pour la cellule mésothéliale et deux marqueurs de valeur négative avant de poser le diagnostic de mésothéliome.

Tableau XX : IHC utile au diagnostic différentiel des mésothéliomes.

	Cytokératines	Ber EP4	EMA	Calrétinine	AML	Vimentine	CK5/6	WT1
-Hyperplasie mésothéliale	+++	-	-/+	++(3)	-	-/+	+	+
-Mésothéliome épithéloïde	+++	-	+(1)	++(3)	-/+	+	+	+(3)
-ADK métastatique	+++	+ (1)	+(2)	-	-	-/+	-	+/-
-Pleurésie fibreuse	+	-	-/+	+/-	+	+		
-Mésothéliome sarcomatoïde	+	-	-/+	+/(3)	+/-	+		
-Sarcome primaire ou métastatique	-/+	-	-	-	+/-	+		

(1) marquage membranaire, (2) marquage cytoplasmique, (3) Signal nucléaire et cytoplasmique plus

(2) faible en « œuf sur le plat ».

❖ Cas clinique :

-Cas clinique N° 16 :

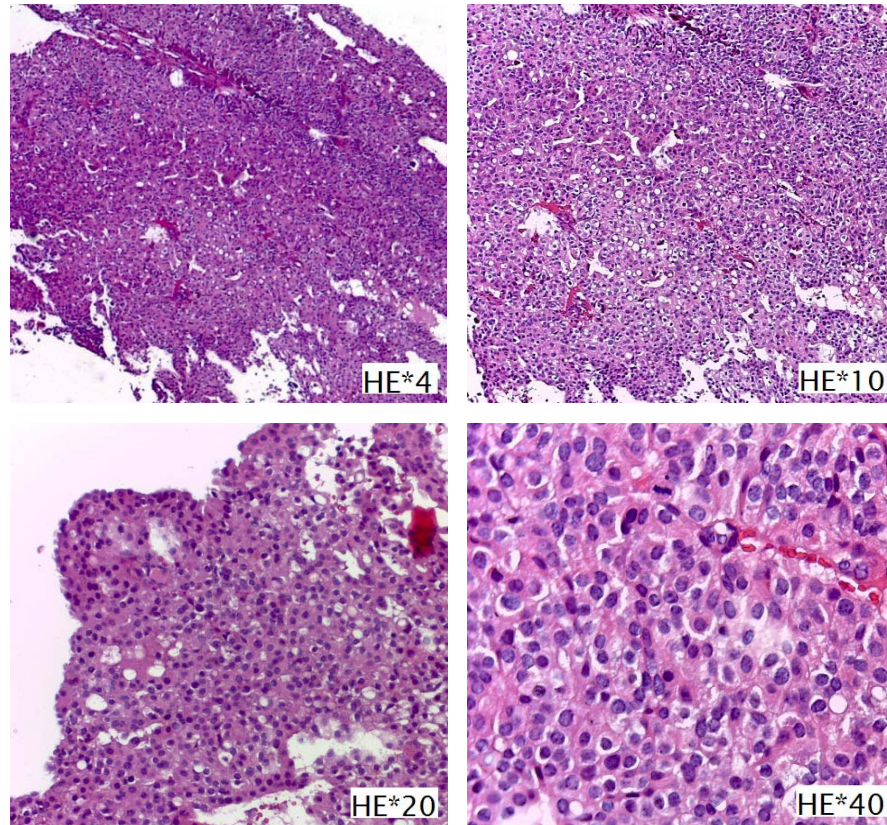
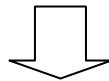


Figure 78 : Biopsie pleurale. Prolifération tumorale agencée en nappes diffuses et en rares structures glanduliformes. Cellules tumorales de taille petite à moyenne aux noyaux arrondis, anisocaryotiques et hyperchrome, siège de mitoses. Cytoplasme moyennement abondant éosinophile et granulaire, stroma fibreux, grêle, sillonnée de vaisseaux grêles d'architecture endocrinoïde.



Prolifération tumorale d'architecture endocrinoïde nécessitant un complément IHC et une confrontation aux données cliniques.

–Anticorps demandés :

Calrétinine, EMA, CK5/6, TTF1 :

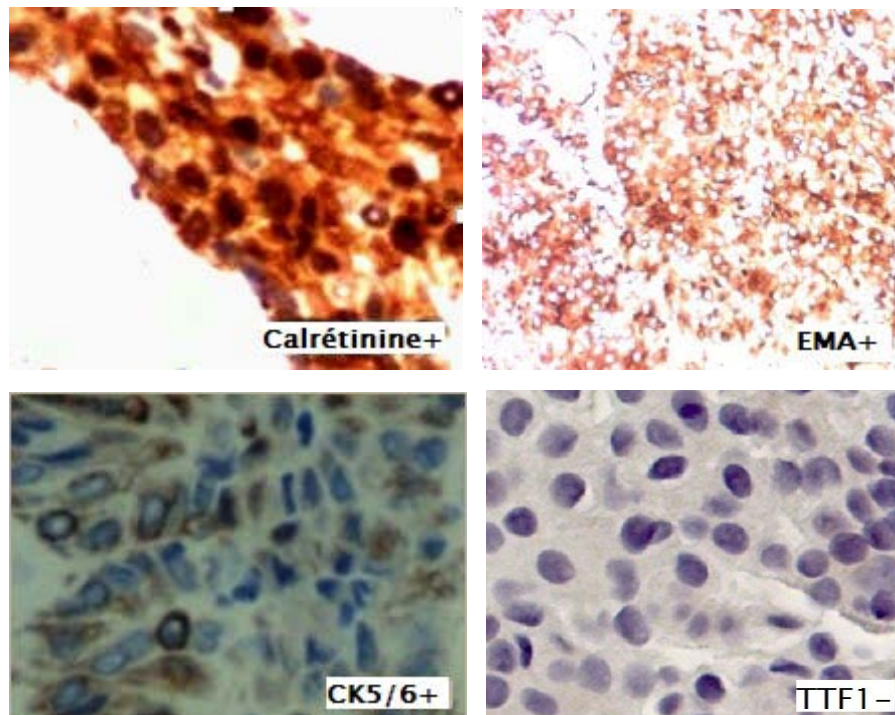
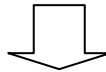
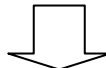


Figure 79 : Expression des cellules tumorales des anticorps anti calrétinine, CK5/6 et EMA/ Absence d'expression des cellules de l'anticorps anti TTF1.



Aspect morphologique d'une prolifération mésothéliale suspecte de malignité.



La lecture groupe Mesopath : Mésothéliome.

f.2. Thymome :

❖ Définition : [53,76]

Les tumeurs thymiques sont des tumeurs médiastinales, situées dans le médiastin antéro-supérieur au sein de la loge thymique. Elles sont subdivisées en thymomes qui en représentent le principal composant et carcinomes thymiques.

La classification de l'OMS différencie plusieurs sous groupe (A, AB, B1, B2, B3 et C) allant du plus indolent au plus défavorable.

Ces tumeurs ont la particularité clinique d'être fréquemment associés à des pathologies auto-immunes dont principalement la myasthénie.

Le plus souvent, le diagnostic est fondé sur un faisceau d'arguments clinicoradiologiques. L'association presque pathognomonique : adulte de plus de 40 ans, présence d'une myasthénie, syndrome de masse de la loge thymique fera évoquer un thymome.

❖ Epidémiologie : [52,53,76,98]

Les tumeurs épithéliales du thymus sont des tumeurs rares. Elles représentent environ 20 % des tumeurs du médiastin et 50 % de celles localisées dans le médiastin antérieur.

❖ Macroscopie et types de prélèvement : [53,54,76,129,130]

- Ponction médiastinale transpariétale à l'aiguille fine.
- Biopsie chirurgicale par médiastinoscopie ou médiastinotomie antérieure.
- Examen extemporané : préserver du matériel pour étude histologique définitive, faire des appositions pour étude cytologique, +/- prélèvement pour tumorothèque et/ou cytométrie en flux.
- Exérèse chirurgicale par thoracotomie : nombre et taille des fragments, encrage de la pièce d'exérèse, taille du nodule tumoral, aspect de la tumeur, présence de zones kystiques, rapport

tumeur/capsule. Prélever au moins une section par centimètre de tumeur et les marges d'exérèse.

- Le thymome, est une tumeur généralement bien limitée, des fois encapsulée, de coloration beige, rosée ou grise, polylobée ou multinodulaire à la coupe, pouvant comporter des zones kystiques et des remaniements nécrotiques ou hémorragiques.

❖ Microscopie : [52,53,54,76,129,130,131]

Principes de classification histologique des thymomes :

- Morphologie du contingent épithélial.
 - Cellules fusiformes : A (Atrophique)
 - Cellules polygonales : B (Bioactive)
 - Cellules fortement atypiques : C (Carcinome)
- Pour les thymomes B : proportion relative des deux contingents :
 - Riche en lymphocytes : B1
 - Riche en cellule épithéliales : B2 et B3
 - Cellules fusiformes : A (Atrophique)
 - Cellules polygonales : B (Bioactive)
 - Cellules fortement atypiques : C (Carcinome)
- Pour les thymomes B : proportion relative des deux contingents :
 - Riche en lymphocytes : B1
 - Riche en cellule épithéliales : B2 et B3

❖ Immunohistochimie : [76,98,99,129,130,131]

Tableau XXI : Classification OMS des tumeurs thymiques et critères histologique

Type	Classification Müller-Hermelink et Levine et Rosal	Fréquence	Description	Potentiel malin
Thymome A	Thymome médullaire : à cellules fusiformes	5%	-Faible lobulation. -C. épithéliales fusiformes non atypiques en faisceaux fusiformes, aspect hémangiopéricytaire, pseudorosettes, amas d'histiocytes spumeux. - CK+, EMA focal, CD20 focal, Ki67 faible, réseau réticulinique dense. -LT matures éparpillés. -Pas d'espaces périvasculaires. Pas de Hassal.	Nul (I et II) à faible (III)
Thymome AB	Thymome mixte	20-35%	Lobulation modérée. Mélange de zones type A et type B1 ou B2 en proportion variable, séparées ou intriquées.	
Thymome B1	Thymome organoïde à prédominance corticale : à cellules rondes riche en lymphocytes	5%	-Caractère organoïde. Lobules bien formés séparés par septa fibreux. -C.épithéliales ovoïdes à noyau rond et petit nucléole, peu nombreuses, dispersées sans formation d'aggrégats ou de cordons. - CK+, EMA-, CD20-, CD5-. -Forte population de LT immatures TdT+. -Espaces périvasculaires présents. Hassal dispersés.	
Thymome B2	Thymome cortical	20-35%	-Lobulation importante. -C.épithéliales ovoïdes avec noyau vésiculeux et nucléolé central, isolées ou en nids, aspect palissadique autour des espaces périvasculaires et des septa fibreux. -Population de LT immatures TdT+. -Espaces périvasculaires fréquents, étroits. Pas de Hassal typiques.	Faible (I) à modéré (II et III)
Thymome B3	Thymome à cellules rondes ou polygonales avec atypies	15%	-Lobules de c.épithéliales séparées par septa fibreux. -C. épithéliales d'allure malpighienne ou kôilocytaire, quelques atypies modérées et mitoses, aspect palissadique autour des espaces périvasculaires et des septa fibreux. - CK+, EMA focal, CD20-, réseau réticulinique lâche. -Rares LT immatures. -Espaces péri-vasculaires étroits.	
Thymome C	Carcinome thymique	10-25%	-Perte des critères organoïdes et présence de critères cytologiques de malignité. -C épithéliales CK+, EMA+, CD5+, CD117+, LT matures, marqueurs endocrines focaux.	Modéré (I et II) à élevé (III)

❖ Cas clinique :

-Cas N° 17 :

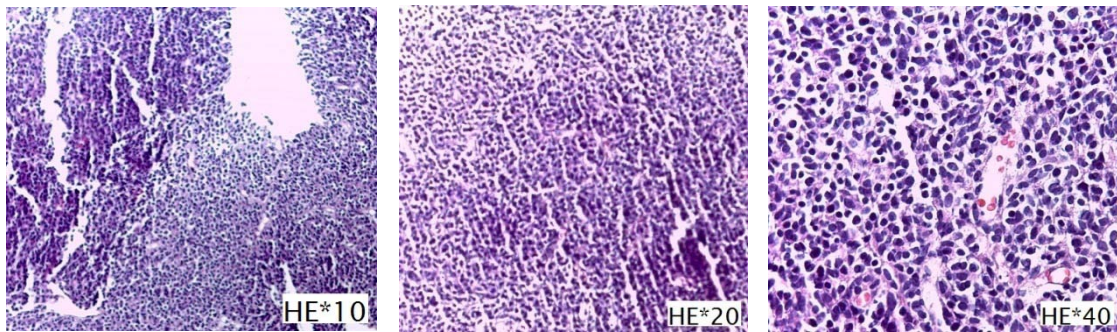


Figure 80 : Prolifération tumorale faite d'un double contingent épithélial et lymphoïde. Le contingent épithélial est organisé en lobules et en palissade autour d'espaces périvasculaires. Les cellules épithéliales sont polygonales et peu atypiques, munies d'un noyau rond. Le contingent lymphoïde est fait de lymphocytes d'allure nucléolé régulière et d'architecture diffuse. Il n'a pas été vu de corpuscule de Hassal.

-Les anticorps demandés :

CK, CD3, CD20, EMA, chromogranine, synaptophysine :

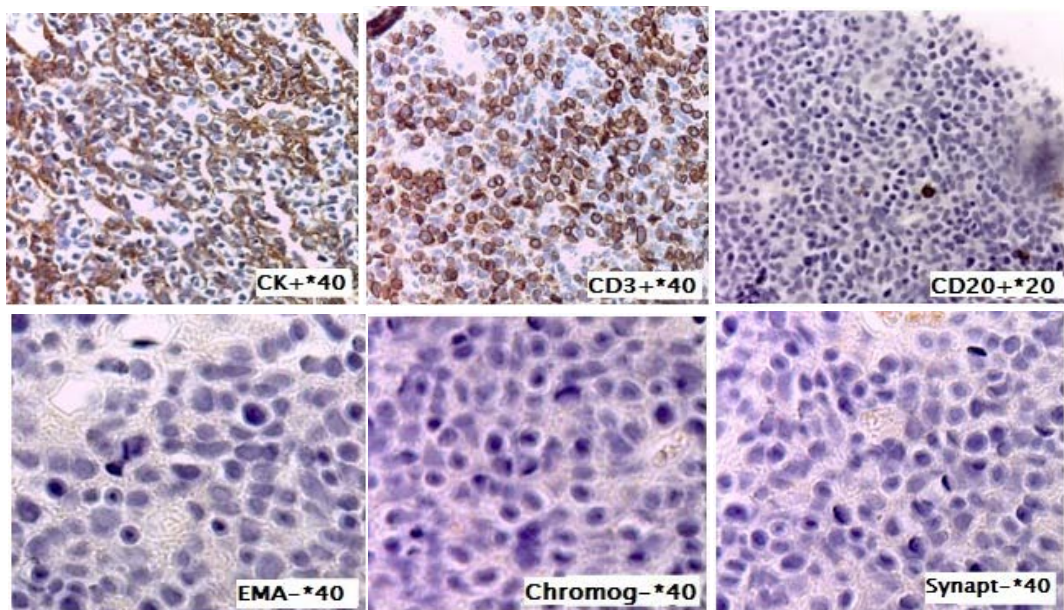


Figure 81: Expression intense des cellules épithéliales de l'anticorps anti- cytokératine/ Expression membranaire intense du contingent lymphoïde de l'anticorps anti-CD3 /Expression membranaire de rares cellules lymphoïdes réactionnelles de l'anticorps anti-CD20/Absence d'expression des cellules épithéliales des anticorps anti EMA, chromogranine et synaptophysine.



Aspect d'un thymome de type B2.

f.3. Adénocarcinome et variants [22,27,72,84,90]

❖ Adénocarcinome invasif mucineux :

Ils sont CK7 et CK20 positifs, et souvent TTF1 et napsine A négatifs. Ils doivent être différenciés des métastases d'adénocarcinome mucineux du pancréas, colorectaux ou de l'ovaire, essentiellement sur la base de la confrontation anatomo-radio-clinique.

❖ Adénocarcinome colloïde :

Ils expriment la CK20, MUC2 et CDX2 et sont très souvent TTF1 et CK7 faibles. Il faut exclure une métastase d'un adénocarcinome digestif, pancréatique, ovarien ou mammaire.

❖ Adénocarcinome fœtal :

Ils expriment souvent TTF1 mais pas les récepteurs hormonaux ni PAX8 (diagnostics différentiels avec des adénocarcinomes métastatiques endométriaux).

❖ Adénocarcinomes de type intestinal :

Il s'agit ADK pulmonaires primitifs ressemblant aux ADK de type Lieberkhunien d'origine colorectale (plus de 50 % de contingent de type Lieberkhunien est exigé pour porter ce diagnostic). Leur diagnostic repose, bien sûr, sur l'élimination clinique et radiologique de tout adénocarcinome colorectal primitif.

Sur le plan histopathologique, ils sont d'architecture acinaire ou cribriforme, ou tubulo-papillaire et sont composés de cellules tumorales cylindriques au cytoplasme éosinophile et au noyau à chromatine vésiculaire. Ils présentent souvent des plages de nécrose centrale ou comédonnaire et rétractent fréquemment la plèvre en raison de leur localisation périphérique.

Sur le plan immunohistochimique, ils expriment le CDX2, la CK20 mais sont souvent CK7 négatifs.

f.4. Carcinome épidermoïde et variants [27,84,96,97]

❖ Carcinome basaloïde :

C'est une forme peu différenciée qui retient les marqueurs immunohistochimiques de la différenciation malpighienne. Son mauvais pronostic et son profil moléculaire semblent avoir justifié le maintien de son individualisation du cadre des carcinomes épidermoïdes.

La structure basaloïde est caractérisée selon la définition OMS par une architecture solide lobulaire avec une disposition palissadique des cellules en périphérie et le plus souvent des plages de nécrose de type comédonien.

Les cellules sont relativement petites à noyaux modérément hyperchromatiques, cytoplasme peu abondant, à chromatine finement granulaire montrant un taux élevé de mitoses et un indice prolifératif élevé.

La structure basaloïde peut être exclusive ou être associée à un contingent épidermoïde caractérisé, dans ce dernier cas, le classement en carcinome basaloïde implique une composante basaloïde majoritaire (> 50 % de la tumeur).

L'éventualité d'une métastase pulmonaire d'un carcinome basaloïde extrathoracique est exceptionnelle, mais doit être présente à l'esprit, d'un primitif en particulier ORL ou oesophagien, d'un améloblastome ou d'un carcinome des glandes salivaires.

6. Facteurs pronostiques : [82, 83, 84, 85]

La majorité de ces lésions est résistante au traitement systémique, ou ne peut bénéficier d'aucun traitement curatif, et la survie médiane globale de ces patients est d'environ 6 à 12 mois. La survie à un an est de 30% environ, à deux ans, elle est de 10% environ.

La découverte d'un primitif accessible à un traitement spécifique est impérative afin d'améliorer le pronostic et la survie des patients.

Plus l'état général (performance status) est satisfaisant au moment du diagnostic, meilleur est le taux de survie. Les patients présentant une métastase unique ont un meilleur pronostic que les patients poly métastatiques.

Les types histologiques épidermoïde ou neuroendocrine ont un meilleur pronostic en comparaison des adénocarcinomes. Un taux élevé des LDH au diagnostic initial est signe d'un mauvais pronostic tandis qu'un taux de phosphatases alcalines normal est signe de bon pronostic.

Tableau XXII : Facteurs pronostiques favorables ou défavorables.

Facteurs favorables	Facteurs défavorables
Histologie épidermoïde	Adénocarcinome
Bon état général initial (OMS 0 ou 1)	Etat général altéré au diagnostic (OMS 2 ou 3)
Site métastatique unique et accessible à la chirurgie	Métastases multiples
Carcinome neuroendocrine	
	Pleurésie métastatique
Adénopathies médiastinales de carcinome peu différencié chez l'homme jeune	Lâcher de ballons pulmonaire
Taux d'alcaline phosphatase normal	Taux de LDH élevé

7. Evaluation :

- 1) Quel est le marqueur immunohistochimique spécifique de carcinome ?
 - a- L'anticorps anti cytokératine.
 - b- L'anticorps anti CD45.
 - c- L'anticorps anti MelanA.
 - d- L'anticorps anti vimentine.

- 2) Un marquage des cellules tumorales à l'anticorps anti P63 et anti cytokératine oriente vers :
 - a- Un carcinome épidermoïde.
 - b- Un adénocarcinome.
 - c- Un sarcome.
 - d- Un mélanome.

- 3) Une tumeur thoracique maligne exprimant la thyroglobuline et le TTF1 oriente vers une origine :
 - a- Pulmonaire.
 - b- Thyroïdienne.
 - c- Mammaire.
 - d- Endométriale.

- 4) Le marqueur PAX2 est positif dans les carcinomes du :
 - a- Rein.
 - b- Sein.
 - c- Thyroïde.
 - d- Ovaire.
 - e- Poumon.

5) Le marqueur SALL4 est spécifique des :

- a- Tumeurs mammaires.
- b- Tumeurs germinales.
- c- Tumeurs hépatiques.
- d- Tumeurs mésothéliales.
- e- Tumeurs thyroïdiennes.

Réponses :

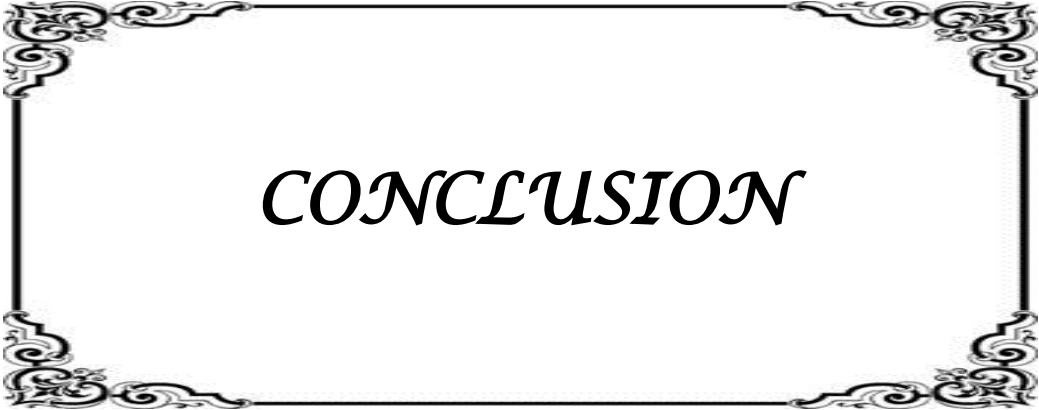
1 : a

2 : a

3 : b

4 : a, c, d

5 : b



CONCLUSION

Les métastases thoraciques d'origine indéterminée sont des tumeurs malignes secondaires confirmées histologiquement pour lesquelles aucun primitif n'a pu être identifié, après des investigations cliniques et paracliniques. Elles constituent un groupe hétérogène de tumeurs, au niveau de la présentation clinique, radiologique, histopathologique, de la prise en charge thérapeutique et de ses aspects pronostiques.

L'anatomie pathologique est au carrefour de la prise en charge multidisciplinaire. Elle permet une démarche diagnostique rationnelle fondée sur l'evidence based medicine, confirme le caractère malin et secondaire de la tumeur, précise le type histopathologique de la tumeur (notamment type tumoral auquel est associé un traitement spécifique) et oriente la recherche du primitif.

Une connaissance des indications et un travail de concert avec une équipe multidisciplinaire (pneumologue, radiologue, pathologiste, oncologue, radiothérapeute, médecin nucléaire et chirurgien thoracique) permettent d'optimiser la recherche du primitif et d'établir une thérapie adaptée.

Le Kit d'autoformation constitue un outil d'une grande aide qui répondra aux principales questions auxquelles est confronté l'anatomopathologiste face à un cancer thoracique de primitif inconnu. C'est une méthode d'enseignement et un outil d'apprentissage adapté. Il développe chez l'utilisateur une approche scientifique multidisciplinaire robuste et reproductible.

Ce kit se veut simple et pratique, riche en iconographie, algorithmes décisionnels et cas cliniques très pédagogiques.

C'est un travail préliminaire qui doit être suivi d'autres travaux afin d'améliorer la pertinence de la prise en charge des patients présentant des cancers de primitif inconnu.



RESUMES

RÉSUMÉ

Les métastases thoraciques de primitif inconnu sont des localisations thoraciques secondaires de tumeurs malignes confirmées histologiquement pour lesquelles aucun primitif n'a pu être identifié après des investigations cliniques et paracliniques. Elles sont particulièrement agressives et ont une dissémination métastatique imprévisible. L'anatomie pathologique est fondamentale pour établir le diagnostic de malignité et de caractère secondaire, et orienter vers un primitif.

Ces métastases sont un défi pour le pathologiste et posent une problématique de prise en charge multidisciplinaire.

Notre travail a consisté en l'élaboration d'un CD d'autoformation sur les métastases thoraciques de primitif inconnu, afin de fournir un outil pédagogique pratique à la disposition des médecins en formation, généralistes, pathologistes, oncologues, radiothérapeutes, pneumologues, chirurgiens thoraciques, radiologues et médecins nucléaires, proposant une démarche claire et rationnelle face à un cancer thoracique de primitif inconnu afin d'améliorer la pertinence de la prise en charge.

Ils pourront grâce au « E-Learning » compléter leur formation à leur rythme, selon leurs besoins et améliorer ainsi leurs échanges.

Le kit contient les modules théoriques suivants : des généralités sur les métastases thoraciques de primitif inconnu, une étude clinique, biologique et radiologique de ces métastases, un chapitre détaillé sur les différents types histopathologiques, riche en algorithmes décisionnels, tableaux et cas cliniques illustratifs. Et une évaluation à la fin.

Le tout illustré par une iconographie riche faite de 186 images dont 176 colligées aux services d'anatomie pathologique, radiologie, oncologie et médecine nucléaire du CHU Mohammed VI de Marrakech et seulement 10 empruntées à la littérature.

SUMMARY

Thoracic metastases of unknown primary are secondary locations of thoracic malignancies confirmed histologically for which no primitive could be identified after clinical and laboratory investigations. They are particularly aggressive and have unpredictable metastatic spread. Pathological anatomy is fundamental for the diagnosis of malignancy, of secondary character and helps to identify the primary tumor.

These metastases are a challenge for the pathologist and present a case of multidisciplinary management.

Our work consisted in developing a self-teaching kit on chest metastases of unknown primary, to provide a practical educational tool for medical students, general practitioners, pathologists, oncologists, radiation therapists, pulmonologists, thoracic surgeons, radiologists and nuclear physicians, offering a clear and rational approach to face an unknown primary chest cancer and improve the relevance of treatment options.

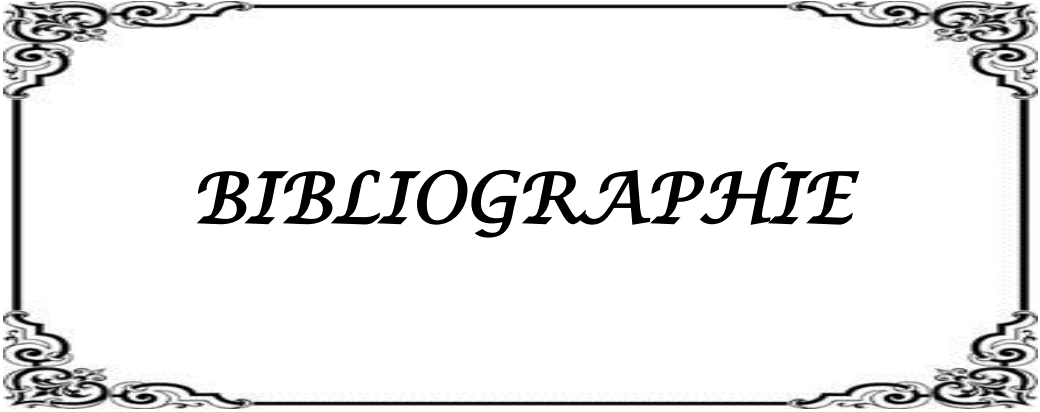
They will through the "E-Learning" complete their training at their own pace according to their needs and improve their exchanges.

The kit contains the following theoretical modules: generalities on chest metastases of unknown primary, clinical, biological and radiological study, a detailed chapter on the different histopathological types rich in decision-making algorithms, tables and illustrative clinical cases. And an evaluation at the end.

All illustrated with a rich iconography made of 186 images with 176 collected in the departments of: anatomical pathology, radiology, oncology and nuclear medicine at the Mohammed VI University Hospital and only 10 taken from the literature.

ملخص

الأورام الصدرية الخبيثة الثانوية لأورام رئيسية مجهولة هي مواقع ثانوية لأورام خبيثة أكدت تشريحيًا دون التمكن من تحديد الورم الرئيسي بعد دراسات سريرية و مخبرية. تعتبر هذه الأورام عدوانية و تنتشر بطريقة غير متوقعة. يعتبر التشريح المرضي الركيزة الأساسية في تشخيص هذه الأورام و محاولة إيجاد الورم الرئيسي بحيث تمثل هذه الأورام تحديًا لأطباء التشريح المرضي و تتطلب دراسة متعددة التخصصات. يهدف هذا العمل إلى إنجاز عدة للتدريس الذاتي حول الأورام الصدرية الخبيثة الثانوية لأورام رئيسية مجهولة، لتوفير أداة تعليمية عملية للأطباء المتدربين، الأطباء العاملين، أخصائيي: التشريح المرضي، الأورام، العلاج الإشعاعي، أمراض الجهاز التنفسي، جراحة الصدر، الأشعة و الطب النووي. تقدم عدة للتدريس الذاتي نهجًا واضحًا و عقلانيًا لمواجهة هذه الأورام و تحسين سبل علاجها و تمكن الأطباء من خلال "التعلم الإلكتروني" من إكمال تدريبهم وفق وثيرتهم و احتياجاتهم. تحتوي هذه العدة على الوحدات النظرية التالية : معلومات عامة عن هذه الأورام، دراسة سريرية، بيولوجية و إشعاعية، وحدة مفصلة عن الأنواع النسيجية غنية بخوارزميات صنع القرار، جداول و حالات سريرية توضيحية، إضافة إلى تقييم في نهاية المطاف. تتضمن هذه العدة مجموعة غنية تتكون من 186 منها 176 صورة مأخوذة من أقسام : التشريح المرضي، الأشعة، الأورام و الطب النووي بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس و فقط 10 صور مأخوذة من الأدبيات الطبية.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Pavlidis N, Pentheroudakis G.**
Cancer of unknown primary site.
Lancet 2012; 379:1428–35.
2. **Gauri R, Varadhachary, Renato L, Martin NR, James LA.**
Carcinoma of unknown primary.
Abeloff's Clinical Oncology 2014; 94:1792–1803.e2.
3. **Sève P, Stankovic K, Charhon A, Broussole C.**
Les carcinomes de primitif inconnu.
La Revue de médecine interne 2006; 27:532–545.
4. **Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Hemminki K.**
Causes of death in patients with extranodal cancer of unknown primary: searching for the primary site.
BMC Cancer 2014; 14:439.
5. **Brewster DH, Lang J, Bhatti LA, Thomson CS, Oien KA.**
Descriptive epidemiology of cancer of unknown primary site in Scotland.
Cancer Epidemiology 2014; 38:227–234.
6. **Vajdic CM, Goldstein D.**
Cancer of unknown primary site.
The Royal Australian College of General practitioners 2015.
7. **National Institute for Health and Clinical Excellence.**
Diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin.
In: NICE Clinical Guideline 2010.
8. **Taylor MB, Bromham NR, Arnold SE.**
Carcinoma of unknown primary: key radiological issues from the recent National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines.
The British Journal of Radiology 2012; 85:661–671.
9. **Devita VT (Editor), Hellman S, Rosenberg SA (Editor), Lippincott W & Wilkins.**
Cancer: Principles and Practice of Oncology 6th edition 2001; 48:1867.
10. **Monaco SE, Dabbs DJ.**
Metastatic Tumors of Unknown Origin : Ancillary Testing in Cytologic Specimens.
Surgical Pathology 2014; 7:105–129.

11. **V. Molinié.**
Le rôle du pathologiste dans le diagnostic des métastases d'origine urologique.
Progrès en Urologie 2008; 7:S178–195.
12. **Greco FA, Hainsworth JD.**
Cancer of unknown primary site.
In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology.
8th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 2008:2363–2386.
13. **Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA.**
Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary.
European Journal of Cancer 2003; 39:1990–2005.
14. **Bégueret H.**
Anatomie pathologique des cancers bronchopulmonaires.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie 2008.
15. **Yakushiji S, Ando M, Yonemori K, Kohno T, Shimizu C, Katsumata N.**
Cancer of unknown primary site: review of consecutive cases at the national cancer center hospital of Japan.
Int J Clin Oncol 2006; 11:421–5.
16. **Lortholary A, Abadie LS, Guerin O, Mege M, DeRauglaudre G, Gamelin E.**
Cancers d'origine indéterminée : à propos de 311 cas (Carcinoma of unknown primary site : 311 cases).
Bull cancer 2001; 88:619–627.
17. **Greco FA, Hainsworth JD, De Vita VT, hellman S, Rosenberg SA, eds.**
Cancer of unknown primary site.
Principles and practice of oncology 1997.
18. **Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R. Frost P.**
Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients.
J Clin Oncol 1994;12:1272–1280.
19. **Cellerin L, Marcq M, Sagan C, Chailleux E.**
Pleurésies malignes révélatrices d'un cancer : comparaison des étiologies avec les pleurésies métastatiques d'un cancer connu.
Rev Mal Respir 2008; 25:1104–9.

20. **Ringenberg QS.**
Tumors of Unknown Origin.
Medical and Pediatric Oncology 1985; 13:301–306.
21. **Astoul P.**
Démarche diagnostique et thérapeutique devant une pleurésie.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos 2008.
22. **Sylvie L, Isabelle R, Elisabeth B, Travis WD.**
Nouvelle classification OMS 2015 des adénocarcinomes pulmonaires et préneoplasies.
Annales de pathologie 2016; 36:5–14.
23. **Moubachir H, Zaghba N, Benjelloun H, Bakhatar A, Yassine N, Bahlaoui A.**
Métastases pulmonaires en lâcher de ballons excavés : à propos de quatre cas.
Revue des Maladies Respiratoires 2015; 32 :102.
24. **Beigelman AC, Fitsiori A, Claude DM.**
Métastases intrathoraciques.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale – cardiovasculaire – thoracique – cervicale 2010.
25. **Beigelman C, Jauffret E, Lenoir S.**
Métastases intrathoraciques.
EMC–Radiologie 2004 1:169–184.
26. **Mohammed TL, Chowdhry AA, Khan AR, Amorosa JK, Batra PV,**
Screening for pulmonary metastases.
Reston (VA): ACR 2006:7p.
27. **Travis WD, Elizabeth B, Burke AP, Alexander M, Andrew G.**
World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart 2015.
28. **Cherni N, Jouini S, Labib A, Briki S, Mehdaoui A, Étienne D, Fesq G, Bres J.**
Approche diagnostique des opacités pulmonaires excavées en imagerie.
Feuillets de Radiologie 2007; 47:83–94.
29. **Correas JM, Méjean A, Hélénon O.**
Aspects radiologiques des métastases des cancers urologiques.
Progrès en Urologie 2008; 7:S196–S201.

30. **Latib R, Nassar I, Jerguigue H, Bouklata S, Ajana A, Hammani L, Imani F.**
Cause rare de métastases pulmonaires excavées : à propos d'un cas.
J Radiol 2007; 88:981-2.
31. **Taylor RR, Valerie WR.**
Lung Metastases.
Abeloff's Clinical Oncology 2014; 52:764-777.
32. **Naidich, DP, Bankier, AA, MacMahon et al.**
Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society.
Radiology 2013; 266:304-317.
33. **MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al.**
Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society.
Radiology 2005; 237:395-400.
34. **Park CM, Goo JM, Kim TJ, Lee HJ, Lee KW, Lee CH, et al.**
Pulmonary ground-glass opacities in patients with extrapulmonary cancers what is their clinical significance and how can we determine whether they are malignant or benign lesions?
Chest 2008; 133:1402-9.
35. **Okita R, Yamashita M, Nakata M, Teramoto N, Bessho A, Mogami H.**
Multiple ground-glass opacity in metastasis of malignant melanoma diagnosed by lung biopsy.
Ann Thorac Surg 2005; 79:e1-e2.
36. **Scherpereel A, Astoul P.**
Mésothéliome pleural malin.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie 2007.
37. **Dres M, Beurton A, Azarian R.**
Épanchements pleuraux à liquide clair.
EMC - Pneumologie 2016; 13:1-11.
38. **Yeon J.**
Neoplastic and non neoplastic conditions of serosal membrane origin: CT findings.
Radiographics 2008; 28:801-18.

39. **Assouad J, Petkova B, Berna P, Dujon A, Foucault C, Riquet M.**
Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors.
Ann Thorac Surg 2007; 84:1114–20.

40. **Tomita M, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Matsuzaki Y, Onitsuka T.**
Pulmonary metastasis from renal cell carcinoma 17 years after nephrectomy: report of two cases.
Ann Thorac Cardiovasc Surg 2009; 15:189–91.

41. **Eun YK, Jae IL, Yon MS, So HC, Dong BS, Young SK, Jeong HB.**
Pulmonary metastases from colorectal cancer: imaging findings and growth rates at follow up CT.
Clinical Imaging 2012; 36:14–18.

42. **Lin BR, Chang TC, Lee YC, Lee PH, Chang KJ, Liang JT.**
Pulmonary resection for colorectal cancer metastases: duration between cancer onset and lung metastasis as an important prognostic factor.
Ann Surg Oncol 2009; 16:1026–32.

43. **Choi JI, Choi HJ, Jung DC, Kim MJ, Hong EK, Park JW, et al.**
Diagnostic value of early-phase-enhanced computed tomography for the differentiation of pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma and primary lung cancer.
Acta Radiol 2009; 50:1005–10.

44. **Purandare NC, Pramesh CS, Rangarajan V, Shet T, Shukla PJ, Mistry RC.**
Hepatocellular carcinoma recurring as isolated endobronchial metastasis 8 years after primary surgery.
J Thorac Imaging 2009; 24:147–9.

45. **Ghosh S.**
Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck.
Head Neck 2009; 31:1563–70.

46. **Ali NK, Hamdan AJ, Klaus LI, Mohammad A, Shyam SK.**
Solitary pulmonary nodule: A diagnostic algorithm in the light of current imaging technique.
Avicenna J Med. 2011; 1:39–51.

47. **Guandalini M, Steinke K, Francesconi A.**
Pulmonary metastases from cervical adenocarcinoma regress to a "hole" lot of nothing.
J Thorac Oncol 2009; 4:552-4.
48. **Kaoru Kaseda, Ken-ichi Watanabe, Hiroyuki Sakamaki & Akio Kazama.**
Solitary pulmonary metastasis from occult papillary thyroid carcinoma.
Thoracic Cancer 2016; 7:261-263.
49. **Tan J, Zhang G, Xu W, Meng Z, Dong F, Zhang F, et al.**
Thyrotoxicosis due to functioning metastatic follicular thyroid carcinoma after twelve I-131 therapies.
Clin Nucl Med 2009; 34:615-9.
50. **Al-Tonbary Y, Zalata K, El-Ashry R, Fouda A.**
Papillary thyroid carcinoma presenting with upper respiratory tract obstruction and pulmonary metastases.
World J Pediatr 2009; 5:229-31.
51. **Porterfield JR, Cassivi SD, Wigle DA, Shen KR, Nichols FC, Grant CS, et al.**
Thoracic metastasectomy for thyroid malignancies.
Eur J Cardiothorac Surg 2009; 36:155-8.
52. **Kato M.**
Spontaneous regression of pulmonary metastases from testicular embryonal carcinoma.
Int J Urol 2008; 15:265-6.
53. **F. Ciccarese, et al.**
The many faces of pulmonary metastases of osteosarcoma: Retrospective study on 283 lesions submitted to surgery.
Eur J Radiol 2015.
54. **Mizushina Y.**
Case of pneumothorax due to pulmonary metastases from uterine leiomyosarcoma.
Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2008; 46:379-84.
55. **Zwaga T, BovéeJ KH.**
Best cases from the AFIP: osteosarcoma of the femur with skip, lymph node, and lung metastases.
Radiographics 2008; 28:277-83.

56. **Chen F, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Watanabe K, Nakayama T, et al.**
Repeat resection of pulmonary metastasis beneficial for patients with osteosarcoma of the extremities.
Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009; 9:649–53.
57. **Beigelman AC, Fitsiori A, Claude DM.**
Métastases intrathoraciques.
EMC, Radiologie et imagerie médicale – cardiovasculaire – thoracique – cervicale 2010.
58. **Mohammed TL, Chowdhry AA, Khan AR, Amorosa JK, Batra PV, Dyer DS, et al.**
Screening for pulmonary metastases.
Reston (VA): ACR; 2006:7p.
59. **Bigelman AC, Yan W.**
Imagerie des tumeurs malignes primitives bronchopulmonaires : apport de l'imagerie à la stratégie et à la surveillance thérapeutique.
EMC, Radiodiagnostic Cœur-poumon 2007.
60. **Vaylet F et al.**
La tomographie par émission de positons : une avancée en imagerie médicale.
Feuilles de Radiologie 2000; 40:210–218.
61. **De Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard JF.**
Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP).
EMC, Radiodiagnostic – Principes et techniques d'imagerie 2002:22p.
62. **Soret M, Bonardel G, Gontier E, Foehrenbach H.**
Principe et technique de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie.
EMC, Radiologie et imagerie médicale – principe et technique – radioprotection 2010.
63. **Monteil J, Jacob TH, Vandroux JC, Mundler O.**
Réalisation pratique d'un examen TEP/TDM : de l'indication au compte rendu.
Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique 2004; 28:189–203.
64. **Bonardel G, Gontier E, Soret M, Maszelin P, Dechaud C, Vaylet F, Foehrenbach H.**
Tomographie par émission de positons en pathologie tumorale thoracique.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale – cardiovasculaire thoracique – cervicale 2010.

65. **Audigier C, Billotey C, Deshayes E, Banayan S, Janier M.**
Place de la TEP au 18FDG dans la localisation de primitifs néoplasiques.
Médecine Nucléaire 2009; 33:508-511.
66. **Vaylet F, Margery J, Bonardel G, Le Floch H, Rivière F, Gontier E et al.**
Quelle place en oncologie thoracique pour la tomographie par émission de positons au 18FDG (TEP-FDG) en 2010 ?
Revue de Pneumologie clinique 2010; 66:221-238.
67. **Talbot JN, Kerrou K, Gutman F, Perie S, Grahek D, Roulet E et al.**
Place de la TEP au FDG dans la localisation des cancers de primitif inconnu.
Presse Med 2006; 35:1371-6.
68. **Pavlidis N, Briasoulis E, Pentheroudakis G. & ESMO Guidelines Working Group.**
Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Ann. Oncol. 2010; 21:v228-v231.
69. **Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA.**
Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary.
Eur J Cancer 2003; 39:1990-2005.
70. **Ghosh L, Dahut R, Kakar S, Posadas EM, Torres CG, Cancel-Santiago R, Ghosh BC.**
Management of patients with metastatic cancer of unknown primary.
Curr Probl Surg 2005; 42:12-66.
71. **Dana TT, Jianhui S, Haiyan L, Fan L.**
Arginase-1, HepPar-1, and Glypican-3 Are the Most Effective Panel of Markers in Distinguishing Hepatocellular Carcinoma From Metastatic Tumor on Fine-Needle Aspiration Specimens.
Am J Clin Pathol 2012; 138:203-210
72. **Sheridan T, Mehsati H, MD, Epstein JI, Illei PB.**
The Role of P501S and PSA in the Diagnosis of Metastatic Adenocarcinoma of the Prostate.
Am J Surg Pathol 2007; 31:1351-1355
73. **Sara EM, David JD.**
Metastatic Tumors of Unknown Origin Ancillary Testing in Cytologic Specimens.
Surgical Pathology 2014; 7:105-129.

74. **Kai Z, Hongbin D, Philip TC.**
Utility of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Pleuropulmonary and Mediastinal Cancers.
Arch Pathol Lab Med 2014; 138:1611–1628.
75. **Philippe R.**
Anticorps indispensables pour le diagnostic d'une métastase sans primitif connu.
Bulletin de la Division Française de l'Académie Internationale de Pathologie 2013; 57:142–148.
76. **Camilo A, Thomas P.**
Mémento de pathologie, 4^e édition, GREGO 2016.
77. **Hugo MH, Ryan KL, Jan-Martijn K, Helgi HH, Jelle W, Jacobus JM et al.**
Gene Expression Profiling to Identify the Histogenetic Origin of Metastatic Adenocarcinomas of Unknown Primary.
Journal of clinical oncology 2008; 26:4435–4441.
78. **Agnes D, Antoine A, Yves-Marie R, Nicolas P.**
Cancer de primitif inconnu : les formes cliniques à expression digestive.
Hépatogastro & Oncologie Digestive 2012; 19:730–736.
79. **Philippe R.**
Le diagnostic moléculaire des tumeurs de primitif inconnu.
Annales de pathologie 2010; 30:S46–S49.
80. **Oien KA, Dennis JL.**
Diagnostic work-up of carcinoma of unknown primary: from immunohistochemistry to molecular profiling.
Ann Oncol 2012; 23:x271–x277.
81. **Manuela F, Massimo P, Angelo V, Barbara Z, Roberta G, Eros M et al.**
MicroRNA profiling for the identification of cancers with unknown primary tissue-of-origin.
J Pathol 2011; 225:43–53.
82. **Murphy SJ, Aubry MC, Harris FR et al.**
Identification of independent primary tumors and intrapulmonary metastases using DNA rearrangements in non-small-cell lung cancer.
J Clin Oncol 2014; 32:4050–4058.

- 83. Travis WD, Barmilla E, Konrad HMH, Curtis CH.**
World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart 2004.
- 84. Shiono S, Kawamura M, Sato T, Okumura S, Nakajima J, Yoshino I, et al.**
Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas.
Ann Thorac Surg 2009; 88:856–60.
- 85. Travis WD, et al.**
The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification.
J Thorac Oncol 2015.
- 86. Kai Z, Hongbin D, Philip TC.**
Utility of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Pleuropulmonary and Mediastinal Cancers.
Arch Pathol Lab Med 2014; 138:1611–28.
- 87. Pelosi G, Fabbri A, Bianchi F et al.**
 Δ N63 (p40) and thyroid transcription factor-1 immunoreactivity on small biopsies or cellblocks for typing non-small cell lung cancer: a novel two-hit, sparing-material approach.
J Thorac Oncol 2012; 7:281–290.
- 88. Nonaka D.**
A study of Δ N63 expression in lung non-small cell carcinomas.
Am J Surg Pathol 2012; 36:895–899.
- 89. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al.**
Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification.
Arch Pathol Lab Med 2013; 137:685–705.
- 90. Jean-Jacques V.**
Métastase de site primitif inconnu. Le rôle du pathologiste en 2010, progrès des techniques traditionnelles.
Annales de pathologie 2010; 30:S42–S43.

91. **Shu-Chuan T, Yue-Chiu S, Sheng-Lan W, Chee-Yin C.**
Use of Caveolin-1, Thyroid transcription factor-1, and cytokeratins 7 and 20 in discriminating between primary and secondary pulmonary adenocarcinoma from breast or colonic origin.
Kaohsiung J Med Sci 2007; 23:325-31.
92. **Han JH, Kang Y, Shin HC, Kim HS, Kang YM, Kim YB, Oh SY.**
Mammaglobin Expression in Lymph Nodes Is an Important Marker of Metastatic Breast Carcinoma.
Arch Pathol Lab Med 2003; 127:1330-1334.
93. **Lin WR, Lai RS.**
Pulmonary lymphangitic carcinomatosis.
QJM 2014; 107:935-6.
94. **Biswas A, Sriram PS.**
Getting the whole picture: lymphangitic carcinomatosis.
Am J Med 2015; 128:837-40.
95. **Jean-Michel V.**
Carcinomes épidermoïde, basaloïde et adénosquameux pulmonaires.
Annales de pathologie 2016; 36:15-23.
96. **Bishop JA, Teruya FJ, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman, N.**
p40 (Δ Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma.
Mod Pathol 2012; 25:405-415.
97. **Antoine M.**
Qu'apporte l'immunohistochimie à la prise en charge du cancer bronchique ? De la morphologie au diagnostic et au traitement.
Rev Pneumol Clin 2007; 63:183-192.
98. **Isabelle RL.**
Tumeurs neuroendocrines pulmonaires et lésions prénéoplasiques.
Annales de pathologie 2016; 36:34-43.
99. **Emmanuelle L.**
Arguments d'orientation vers un primitif devant une métastase de tumeur neuroendocrine.
Annales de pathologie 2011; 31:S79-S80.

- 100. Jean-Yves S, Anne C.**
Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas : ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014.
Annales de pathologie 2014; 34:40–50.
- 101. Lin F, Prichard J (Eds).**
Handbook of practical immunohistochemistry: frequently asked questions, 2nd edition
2015.
- 102. Corrin B, Nicholson AG.**
Pathology of the Lungs, 3rd edition, Elsevier Health Sciences 2011:816.
- 103. Lester SC, Nicholson AG.**
Manual surgical pathology, 2nd edition, New York, NY: Elsevier Inc 2006:128.
- 104. Kambouchner M.**
Tumeurs neuro-endocrines pulmonaires: Pulmonary neuroendocrine tumors.
Revue des maladies respiratoires 2009; 26:1139–1145.
- 105. Beasley, Mary B.**
Immunohistochemistry of pulmonary and pleural neoplasia.
Archives of pathology and laboratory medicine 2008; 132.7:1062–1072.
- 106. Wilkins, Bridget S.**
Pitfalls in lymphoma pathology: avoiding errors in diagnosis of lymphoid tissues.
Journal of clinical pathology 2011; 64.6:466–476.
- 107. Kontogianni K, Nicholson AG, Butcher D, Sheppard MN.**
CD56: a useful tool for the diagnosis of small cell lung carcinomas on biopsies with extensive crush artefact.
Journal of clinical pathology 2005; 58:978–980.
- 108. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al.**
Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens.
Am J Pathol 2002.
- 109. Claire D.**
Carcinomes épidermoïdes et carcinomes à grandes cellules du poumon.
Bulletin de la Division Française de l'Académie Internationale de Pathologie 2015;
61:142–148.

110. **Jennifer K, Emily B, Eric N, Anthony L (Ed).**
The Diagnosis and Management of Neuroendocrine Carcinoma of Unknown Primary.
Neuroendocrine Tumor 2012:38–43.
111. **Masaoki I, Riki O, Yasuhiro T, Takeshi M, Yukari K, Yoshihiro M, Morihito O.**
Lung metastasis of adenoid cystic carcinoma, which mimicked primary lung cancer.
Thoracic Cancer 2012:1759–7706.
112. **Laure G, Cécile B.**
Tumeurs de type glandes salivaires du poumon.
Annales de pathologie 2016; 36:55–62.
113. **Cécile B.**
Classification 2014 des carcinomes bronchopulmonaires : nouveautés et implications cliniques. Cas no 7 : les carcinomes adénoïdes kystiques pulmonaires.
Annales de pathologie 2013; 33:329–331.
114. **Lester SC.**
Manual surgical pathology, 2nd ed, NY: Elsevier Inc 2006; pp.128.
115. **Saint-Blancard P, Vaylet F, Jancovici R.**
Une tumeur rare du poumon, le mélanome primitif.
Rev Mal Respir 2009; 26:57–61.
116. **Rivière F, Bonnichon-Py A, Le Floch H, Salles Y, Staub E, Mairovitz A et al.**
Mélanome malin pulmonaire : primitif ou métastase ?
Revue des Maladies Respiratoires 2010; 27:88–92.
117. **GAULARD P.**
Lymphomes B diffus à grandes cellules : de la morphologie à la biologie.
Ann Pathol 2006; 26 : 1S 28–1S 32.
118. **Christiane CB.**
Anticorps indispensables pour le diagnostic en hématopathologie.
Bulletin de la Division Française de l'Académie Internationale de Pathologie 2013; N°57.
119. **Shankland KR , Armitage JO, Hancock BW.**
Non-Hodgkin lymphoma.
Lancet 2012; 1;380(9844):848–57

120. **Kanamori M, Yasuda T, Nogami S, Suzuki K, Hori T.**
DNA copy number alterations in pleomorphic leiomyosarcoma: A case report
Oncol Lett. 2014; 7(6): 1847–1850.

121. **HaDuong JH, Martin AA, Skapek SX, Mascarenhas L.**
Sarcomas.
Pediatr Clin North Am 2015 Feb; 62:179–200.

122. **Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors.**
Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone (4th edition). World health Organization classification of tumours, IARC Press; Lyon 2013.

123. **Jason L H, Mangham DC.**
Soft tissue tumor pathology.
Histopathology review issue 2014; 64:1–170.

124. **Louis G, Pancras CWH, Fred TB.**
Soft tissue sarcomas: introduction to the Virchows Archiv review issue.
Virchows Arch 2010; 456:107–109.

125. **Liu Y, Ren T, Feng FZ, Wan XR, Shen K, Xiang Y.**
Clinical analysis of 15 cases of malignant ovarian germ cell tumors with lung metastasis.
Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2012; 47:40–4.

126. **Markku M, Zengfeng W, Peter AMC, Maarit SR, Janusz R, Wojciech B et al.**
SALL4 expression in germ cell and non germ cell tumors – A systematic immunohistochemical study of 3215 cases.
Am J Surg Pathol 2014; 38:410–420.

127. **Delourme J, Dhalluin X, Cortot AB, Lafitte JJ, Scherpereel A.**
Prise en charge diagnostique et thérapeutique du mésothéliome pleural malin.
Revue de Pneumologie clinique 2013; 69:26–35.

128. **Nico VZ, Christopher C, Douglas H, William AM, Kwun F, Anna N et al.**
Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma.
J Thorac Dis 2013; 5:E254–E307.

129. **Thomas PA, Payan–Defais MJ.**
Tumeurs épithéliales thymiques.
Revue de Pneumologie clinique 2010; 66:41–51.

130. V. Thomas De Montpréville.

Thymomes et carcinomes thymiques.

Revue des Maladies Respiratoires 2010; 27:1281–1287.

131. Detterbeck FC, Zeeshan A.

Thymoma: current diagnosis and treatment.

Chin Med J 2013; 126:2186–91.

.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأستُرَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بأدلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابرَ على طلبِ العلم، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاه.

وأن أوقّرَ مَنْ علّمني، وأعلّمَ مَنْ يصغرنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في

المِهنةِ الطبيّةِ مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نَقِيَّةً مِمَّا يشينها تجاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهَ على ما أقولَ شهيد

عدة التدريس الذاتي مع آصرة إشعاعية سريرية تشريحية حول الأورام الصدرية الخبيثة الثانوية لأورام رئسية مجهولة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 01 / 07 / 2016

من طرف

الآنسة فاطمة بوكيس

المزودة في 22 يونيو 1990 بورزازات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الأورام الصدرية الخبيثة الثانوية - أورام رئسية مجهولة -
تشريح مرضي - بيداغوجيا.

اللجنة

الرئيسة

المشرفة

الحكام

السيدة ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

السيدة ح. الرايس

أستاذة مبرزة في التشريح المرضي

السيدة ن. شريف إدريسي الكنوني

أستاذة مبرزة في الفحص بالأشعة

السيدة م. خوشاني

أستاذة مبرزة في الأنكولوجيا و العلاج بالأشعة

السيد أ. مطران

أستاذ مبرز في الطب النووي

