

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



Prof. Isabelle Ray-Coquard

UE 19 - Oncologie

OBJECTIFS

- Objectif 1 : connaître les principaux symptômes de la maladie cancéreuse. Connaître les principaux marqueurs diagnostiques et predictifs des cancers
- Objectif 2 : Decrire les principes du raisonnement diagnostique en Cancérologie.
- Objectif 3: Expliquer les bases des classifications qui ont une incidence pronostique

PLAN

- Cas clinique pour illustrer le cours
- Signes d'appel
- Diagnostic
- Investigations para cliniques
- Stadification & Pronostic

CONNAISSANCES ANTERIEURES

- Cours de physiologie
- Connaissance des moyens d'imagerie
- Pathologies cancéreuses
- Anatomie

ENONCE

Patiente de 69 ans consultant son médecin généraliste pour un renouvellement d'ordonnance.

Dans ces ATCD il est noté une légère HTA (ordonnance), une notion d'hypothyroïdie parfaitement stable. Elle est sous traitement anticoagulant (AVK) pour une fibrillation auriculaire. Une sœur a été traitée pour un cancer du sein ainsi que sa maman. Mammographie 2019 RAS

La patiente signale dans la discussion qu'elle est « ballonnée » depuis 3 mois mis sur le compte d'une constipation récente dans la cadre d'une prise de poids.

Le MT examine la patiente et trouve une matité à la percussion abdominale en faveur d'une ascite de moyenne abondance.

Une échographie pelvienne retrouve une masse tumorale ovarienne et un épanchement liquidien libre pelvien

Un bilan biologique est réalisé: VS élevée et polynucléose, Ca125 augmenté, Ca 15-3, Ca19-9 et ACE normaux

I) signes d'appel

diagnostic de cancer

A

Se fait dans le cadre d'un dépistage organisé, de manière fortuite ou dans le cadre d'une démarche initiée du fait d'une suspicion clinique ou radiologique.

La présence de ces signes dits « d'appel » devra faire rechercher :

- **un terrain prédisposant :**

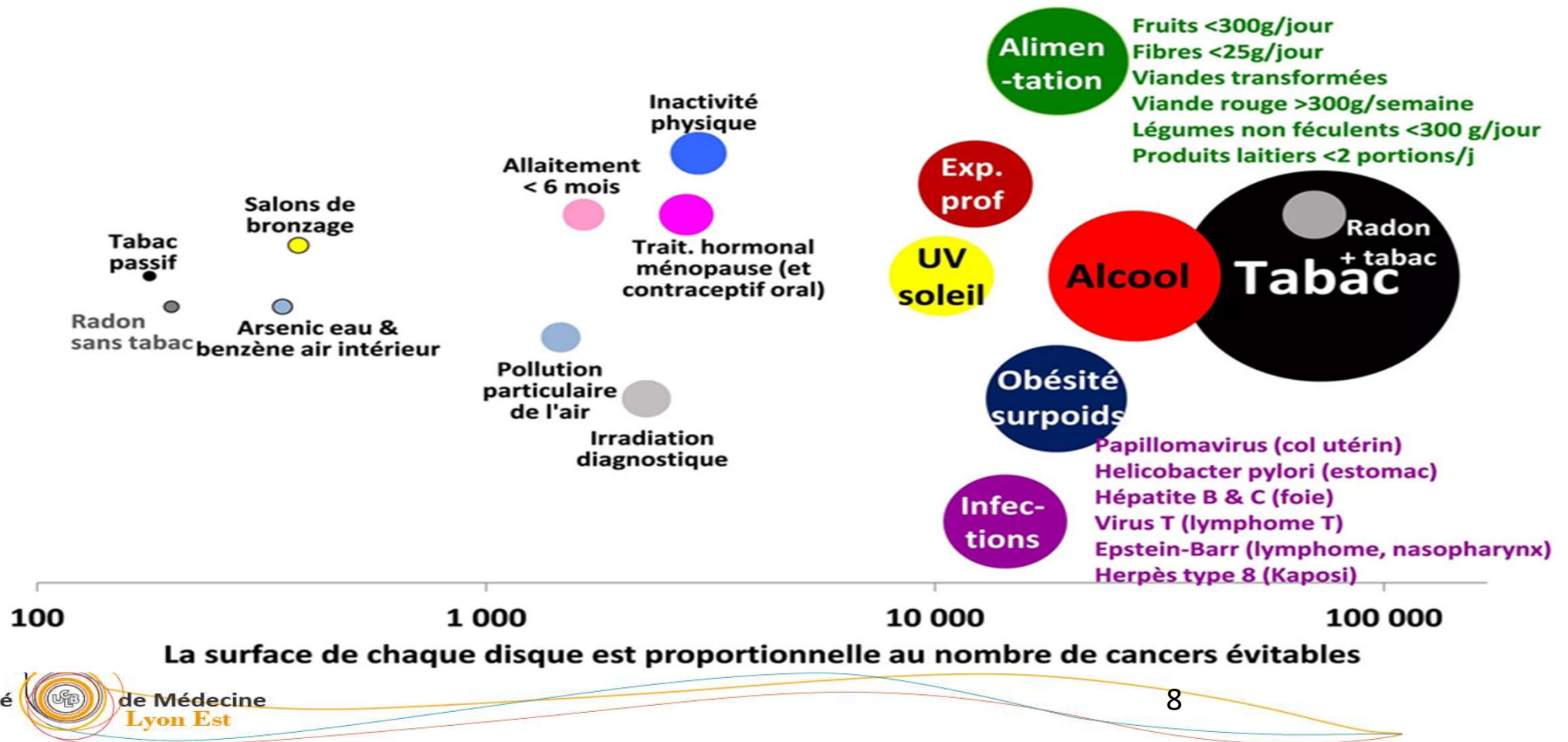
- ➤ exposition professionnelle ou personnelle (tabagisme actif ou passif, consommation d'alcool, infections chroniques, etc.) a des agents cancérigènes
- ➤ antécédents personnels ou familiaux de cancer pouvant faire suspecter un syndrome de prédisposition génétique au cancer.

- **d'autres signes cliniques, biologiques ou d'imagerie ;** une association de signes renforce la présomption de cancer et, par conséquent, l'indication d'investigations complémentaires a visée diagnostique.



Contexte

Cancers attribuables à chaque cause évitable, France 2015



3 grandes entités syndromiques

A

Les signes cliniques, biologiques et d'imagerie retrouvés dans le cadre du bilan peuvent être regroupés:

1. **syndrome cachectique et inflammatoire** : ensemble des signes en lien avec une altération de l'état général et un état inflammatoire liés au cancer ;
2. **syndrome tumoral** : ensemble des signes cliniques, radiologiques ou biologiques liés à la présence d'une masse tumorale primitive ou de métastases et à ses conséquences locorégionales (compression, envahissement) ;
3. **syndrome paranéoplasique** : ensemble des signes liés à une tumeur fonctionnelle sécrétante ou à une maladie auto-immune associée au cancer

Symptômes de la pathologie cancéreuse

B

1. Signes généraux : **non spécifiques** et communs à tous les cancers.
2. Syndromes paranéoplasiques, **non spécifiques**.
3. Signes **spécifiques** de la localisation de la tumeur primitive et Signes liés à l'extension à distance : ADP, M+

Signes généraux

A

Les trois :

- A
- A
- A

Tout symptôme, qui persiste ou s'aggrave malgré les traitements habituels ou s'accompagnant d'une altération de l'état général, doit être pris au sérieux

Signes d'appel par système

A

- **Vasculaire:** TVP et EP, signes hémorragiques ou coagulopathie
- **Neurologique** , SNC, paires crâniennes, HTCI, compression médullaire, radiculalgie, syndrome queue de cheval
- **ORL:** dysphonie, dysphagie, otalgie, ulcération muqueuse, saignements, atteintes périphériques paires crâniennes
- **Respiratoire:** toux, dyspnée, hémoptysie, douleur thoracique, épanchement pleural
- **Digestif:** troubles transit, diarrhées, syndrome rectal, saignements, ascite, HMG, ictère, masse
- **Urologique:** hématuries, orchidomégalie, dysfonction érectile, fécalurie, pneumaturie
- **Os:** douleurs osseuses (d'allure mécanique ou inflammatoire ; spontanées et/ou reproduites à la palpation ; du rachis, du gril costal ou des os longs) parfois réfractaires à un traitement antalgique de palier 3 bien conduit, fracture sans élément traumatique majeur, tuméfaction
- **Dermatologie:** modification aspect, (règle de ABCDE: Asymétrie, Bord irréguliers, Couleur non homogène, Diamètres augmentation, Erythémateuse), ulceration cutanée, douleurs, apparition de nodules sous-cutanés (nodules de perméation, métastases en transit de mélanome), prurit, flush
- **Hématologie:** adénopathies, signes hémorragiques, purpura, splénomégalie, syndrome anémique

Syndromes paranéoplasiques



- Définition : manifestations hétérogènes occasionnées par des tumeurs et qui ne sont dues ni à l'accroissement local des tumeurs ni aux métastases d'une tumeur primaire.
- Ils peuvent précéder ou apparaître simultanément à la découverte d'une tumeur, ou même persister après la guérison.
- la fréquence des syndromes paranéoplasiques varient entre 2 et 15% des patients oncologiques.
- Les cancers bronchiques, mammaires, gynécologiques et digestifs +++
- Le diagnostic d'un syndrome paranéoplasique peut contribuer au diagnostic précoce d'un cancer.

Syndromes paranéoplasiques

A

- Liés à la production tumorale d'une substance pseudo hormonale ou à des phénomènes auto immuns en rapport avec une réaction immunitaire anti tumorale
- **2 grandes catégories**
 - Endocrinologiques (sécrétant) fréquent, neuroendocrines comme le cancer poumon non à petites cellules, ou les tumeurs du pancréas bien différencié (insulinome)
 - Dysimmunitaires, plus rare être inauguraux voire précéder le cancer

Syndromes paranéoplasiques

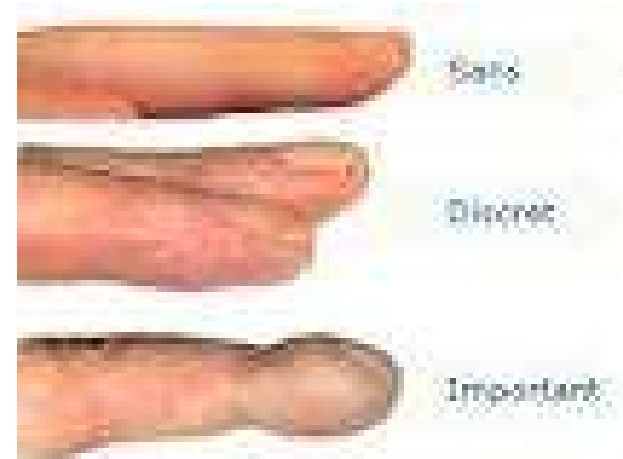
B

- **Thrombose profonde**

- 1^{ère} thrombose idiopathique : 7.6% de tumeurs cancéreuses
- Thrombose récidivante idiopathique : 17 à 20% de tumeurs cancéreuses.
- Mouvantes et récidivantes : syndrome de Trousseau (pancréas +++ et estomac).

- **Syndromes ostéo-articulaires**

- Hypercalcémie par sécrétion de PTH-rp (parathyroid-hormone-related peptide) : CBNPC / VADS / œsophage.
- Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique et hippocratisme (CBNPC)



Liste des SPN (1)

A/B

Tableau 1. PRINCIPAUX SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES

Syndromes paranéoplasiques	Mécanisme	Principaux cancers associés
Endocrinologiques		
SIADH	ADH	Poumon, SNC
Syndrome cushingoïde	ACTH ectopique	Poumon
Hypercalcémie	PTH-rp	Poumon, sein, rein, ovaire
Syndrome carcinoïde	Sérotonine, 5HIAA	Tumeurs neuro-endocrines du grêle
Hypoglycémie	Insuline	Insulinome
Syndrome de Zollinger-Ellison	Gastrine	Gastrinome
Erythème nécrolytique migrateur	Glucagon	Glucagonome
Panniculite de Weber Christian	Lipase	Pancréas
Gynécomastie	hCG	Tumeurs germinales
Neurologiques		
Ataxie cérébelleuse subaiguë	Ac anti-Hu, anti-Yo	Poumon, sein, ovaire
Encéphalite limbique	Ac anti-NMDA, Ac anti-Hu	Poumon
Neuropathie sensitive subaiguë de Denny-Brown	Ac anti-Hu	Poumon, sein, ovaire
Syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton	Ac anti-canaux calciques	Poumon
Myasthénie	Ac anti AchR, Ac anti MuSK	Thymus

Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (cf. [item 263](#)):
1 à 2% CBPC avec fatigue générale, myalgies, faiblesse musculaire, particulièrement des membres inférieurs, ptose et dysrégulation neurovégétative (par ex. sécheresse de bouche)

Liste des SPN (2)

A/B

Hématologiques		
Anémie hémolytique	Immunologique	Thymus
Polyglobulie	Érythropoïétine	Rein, hépatocarcinome, hémangioblastome
MVTE, syndrome de Trousseau, CIVD, MAT	Hypercoagulabilité	Tout cancer (notamment estomac, pancréas)
Néphrologique		
Glomérulonéphrite extra-membraneuse	Auto-immunité	Poumon, estomac, ovaire, thymus
Immunologique		
Dermatomyosite et polymyosite	Auto-immunité	Poumon, sein, ovaire
Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie	Auto-immunité	Poumon
Syndrome de Stauffer	Auto-immunité	Rein
Fièvre paranéoplasique	IL-6, inflammation	Tout cancer, surtout en cas de métastases hépatiques
Ac : anticorps ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; MAT : microangiopathie thrombotique ; MVTE : maladie veineuse thrombo-embolique ; SIADH : sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique ; SNC : système nerveux central		



Syndrome tumoral :

B

- **Extension locale :**

Tumeur maligne :

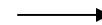


- dure
- irrégulière
- adhérente
- mal limitée



**Non respect des tissus
avoisinants = caractéristique
d' une tumeur maligne**

- indolore



**Pouvant devenir
douloureuses avec
évolution loco-R**

- évolutive ++



Processus non contrôlable



Syndrome tumoral :

B

Extension loco-régionale :

1- Douleurs (souvent tardives) : compression ou envahissement de tissus, nerfs,



2- Hémorragie : hémoptysie, hématurie, rectorragie...

Nécessite un bilan même si anticoagulants !!!!

3- Signes fonctionnels :

toux, dyspnée, dysphonie (cancer poumon, ORL)
dysphagie, constipation...(tumeur digestive)

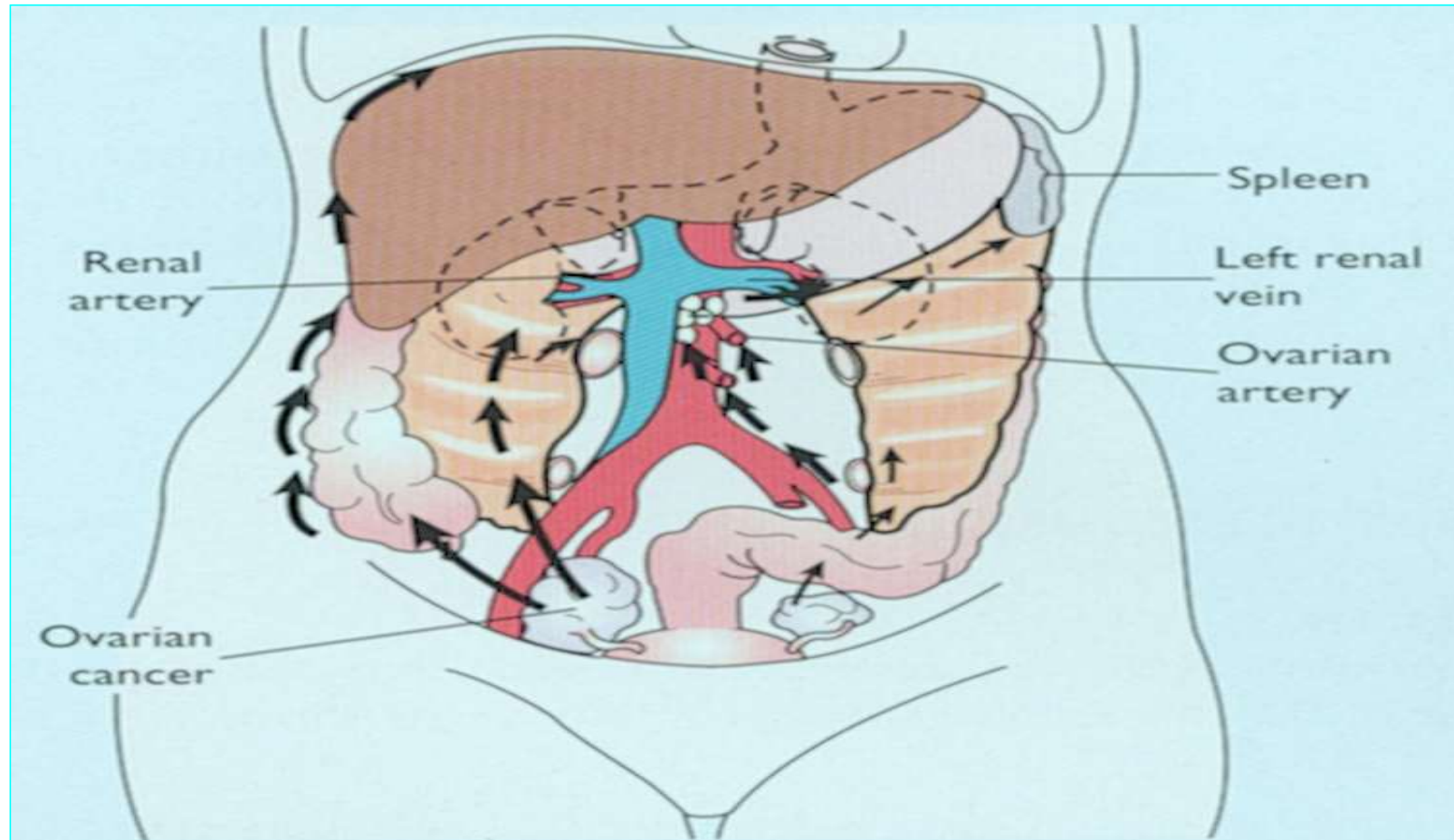
4- Compression :

Syndrome cave supérieur (cancer poumon)
Hypertension intracrânienne (tumeur cérébrale),
Occlusion (cancer colique)



Extension abdominale

B



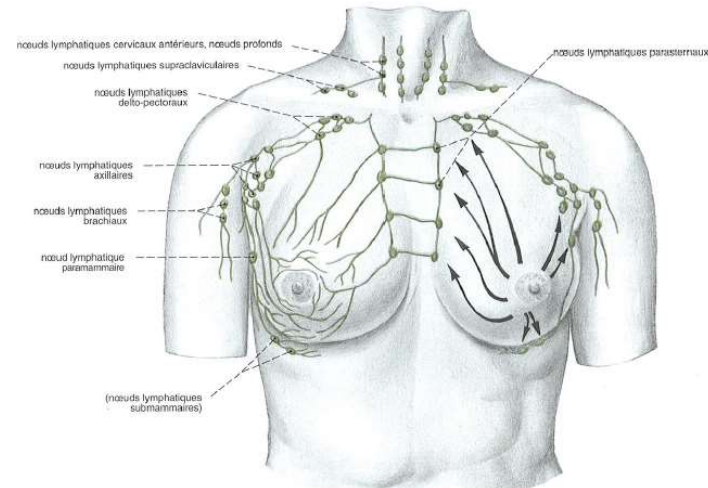
Extension à distance

B

Adénopathie palpable dans un territoire de drainage

Caractéristiques :

- Dure
- Irrégulière
- Fixée
- Indolore
- Augmentation progressive de la taille.



Attention : une ADP cancéreuse peut avoir un aspect inflammatoire et toute ADP persistante doit être considérée comme suspecte

- **Signe évocateur de métastase à distance**

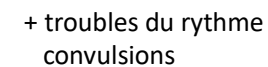
Hépatomégalie
Nodule cutané (de perméation)
Douleurs osseuses
Troubles neurologiques...



II) investigations paracliniques

A/B

-



Signes d'appels biologiques

A/B

- Hématologie :
 - anémie microcytaire,
 - lymphopénie (cachexie ou envahissement médullaire),
 - hyperleucocytose,
 - thrombocytémie,
 - pancytopénie, envahissement médullaire
 - anémie hémolytique + Thrombopénie dans le cadre d'une micro angiopathie thrombotique
- Ionogramme:
 - HypoNatrémie,
 - hyperCalcémie
 - hyperPhosphorémie
- Fonction rénale
 - Créatininémie, infection urinaire,,,
- Hépatique
 - Cholestase ictérique ou an ictérique, cytolyse
- Autres LDH, CRP, albumine et pré albumine, diabète (envahissement pancréatique,,,))
- SPN



Marqueurs tumoraux



- Ce sont des substances sécrétées par des cellules le plus souvent tumorales (cellules cancéreuses). Ces substances sont dosées généralement dans le sang et peuvent évoquer l'existence d'un cancer ou d'une récurrence de cancer.
- Un marqueur tumoral **n'est jamais totalement spécifique** d'un même cancer, il ne peut donc pas servir au diagnostic de certitude (sauf exception CHC).
- Un taux élevé d'un marqueur tumoral **ne permet pas de poser le diagnostic** d'un cancer (sauf cas particulier du CHC).
- A l'inverse, un taux normal d'un marqueur tumoral **n'exclue pas** la présence d'un cancer.
- Ils sont habituellement absents ou présents à l'état de traces chez un sujet sain.
- **Intérêts +++ pour évaluer la réponse** aux traitements.
- Peuvent être augmenté pour d'autres raisons : tabac, inflammation, infection, pathologie bénigne ...

Marqueurs tumoraux

A/B

Tableau 4 : MARQUEURS SÉRIQUES TUMORAUX, SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS					
Type tumoral	Marqueurs	Intérêt du dosage			
		Dépistage	Diagnostic	Pronostic	Surveillance
Selon l'histologie					
Adénocarcinome	ACE				X
Épidermoïde	SCC				X
Neuro-endocrine	NSE, chromogranine A				X
Germinale	hCG, alphaFP, LDH		X	X	X
Selon la localisation					
Poumon	Non recommandé				
Sein	Non recommandé (CA 15-3)				
Prostate	PSA total	X		X	X
Côlon - rectum	ACE (CA19-9 non recommandé)			X	X
Œsophage	non recommandé (ACE et CA 19-9)				
Estomac	non recommandé (ACE et CA 19-9)				
Pancréas	CA 19-9			X	X
Hépatocarcinome	alphaFP	X	X	X	X
Canal anal	SCC				Option
Ovaire	CA 125				X
Endomètre	CA 125				Option
Thyroïde	Thyroglobuline				X
Col utérin	SCC				Option

CA = antigène carbohydate, PSA = antigène spécifique prostatique, ACE = antigène carcino-embryonnaire, NSE = Neuron specific enolase, HCG = Hormone chorionique gonadotrope, AFP = alpha foeto-protéine, électrophorèse des protéines (myélome)

Imagerie

A

- Tableau Clinique évocateur (en lien avec syndrome de masse)
- En lien avec une cachexie ou un syndrome inflammatoire (TAP, écho + RP TEP-TDM en 2ème intention)
- En lien avec le syndrome PNP (TEP-TDM)
- Dépistage organisé ou individuel (contexte)
- Découverte fortuite

Retour au cas clinique:

.... Une échographie pelvienne retrouve une masse tumorale ovarienne et un épanchement liquidien libre pelvien

....Un bilan biologique est réalisé: VS élevée et polynucléose, Ca125 augmenté, Ca 15-3, Ca19-9 et ACE normaux

- 2° Question : que faut il faire pour avancer sur le diagnostic ?





Question: le scanner est en faveur d'une ascite libre importante associée à une atteinte ovarienne bilatérale & des nodules de carcinose péritonéale. Que faut il faire pour affirmer le diagnostic ?



Exploration chirurgicale par laparoscopie

B

- Elle permet le diagnostic histologique (biopsies) de certitude, indispensable avant toute décision thérapeutique
 - Évaluation de la faisabilité de la résection complète
 - Cette évaluation doit être faite par une équipe chirurgicale formée à une chirurgie intra abdominale multiviscérale
 - La coelioscopie s'impose comme le meilleur outil pour l'évaluation de la résécabilité initiale
 - Coelioscopie longue
 - Exploration méthodique de tous les segments de l'abdomen
- Sera au mieux réalisée par le chirurgien qui prendra en charge la laparotomie scores !

Niveau 2 Grade A

Diagnostic

A

- Obtention échantillon tumoral
 - Preuve anatomopathologique
 - Examen invasif (ponction cytologique, biopsie per cutanée, chirurgicale)
- Examen anatomo pathologique
 - Benin/malin
 - Tissus d'origine
 - Pronostique (degré d'invasion, de différenciation, activité mitotique, anomalie moléculaires pronostiques et prédictives (RH, HER2, KRAS, MSS, BRCA, HRD statut)...

III) Bilan d'extention et pré thérapeutique

Au stade localisé

A/B

doit être adapté

- au cancer primitif, au type histologique, et à l'évaluation pronostique initiale qui en découle.
- un bilan d'extension loco-régionale pour déterminer le stade clinico-radiologique et les possibilités de traitements curatifs locorégionaux (chirurgie — radiothérapie).
- Il peut être complété par un **bilan d'extension** à distance qui dépend du risque de métastases synchrones (lui-même fonction du cancer primitif, et de son stade).
- Ce bilan **Le bilan paraclinique doit également prendre en compte le terrain** sur lequel s'est développée la maladie cancéreuse. Ex pour les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (VADS).

Tableau 3. BILAN D'EXTENSION RECOMMANDÉ EN FONCTION DU PRIMITIF TUMORAL ET DE L'ÉVALUATION PRONOSTIQUE INITIALE	
Pronostic selon le primitif concerné et le stade de la maladie	Bilan d'extension recommandé
<i>Cancer de bon pronostic = bilan d'imagerie loco-régional uniquement, voire aucun</i>	
Prostate – score d'Amico faible risque	À discuter : IRM pelvienne +/- TDM abdomino-pelvienne
Sein T1, T2, No	Mammographie + échographie mammaire
Thyroïde N-	Échographie cervicale et thyroïdienne
Col de l'utérus N-	IRM pelvienne
Carcinome cutané	Aucun, éventuellement échographie ganglionnaire du territoire de drainage
Testicule	TDM TAP (bon pronostic mais risque élevé de métastases)



Cancers de pronostic intermédiaires à mauvais

A/B

Cancer de pronostic intermédiaire = bilan d'extension selon les recommandations nationales	
Sein T3-T4 et/ou N+	Mammographie + échographie mammaire et TEP-TDM ou TDM TAP + scintigraphie osseuse
Prostate – score d'Amico risque intermédiaire et élevé	IRM pelvienne + TDM abdomino-pelvienne + scintigraphie osseuse
Rein	TDM TAP
VADS	Panendoscopie des VADS + TDM massif facial, cervical et thoracique +/- IRM massif facial si tissus mous
Endomètre stade 1-2 selon FIGO	IRM pelvienne + lomboaortique
Cancer de mauvais pronostic = bilan loco-régional et à distance	
Sein inflammatoire	Mammographie + échographie mammaire et TEP-TDM ou TDM TAP + scintigraphie osseuse
Cancer digestif	Endoscopie digestive pour œsophage, estomac et colorectal + TDM TAP
Vessie	UroTDM couplé au TDM TAP +/- scintigraphie osseuse
Poumon	TDM TAP + IRM cérébrale (ou TDM cérébrale injectée) + TEP TDM
Endomètre stade 3 selon FIGO	IRM pelvienne + lomboaortique + TDM TAP
Ovaire	Échographie pelvienne +/- IRM pelvienne + TDM TAP +/- coelioscopie exploratrice
Pancréas localisé	TDM TAP + IRM hépatique

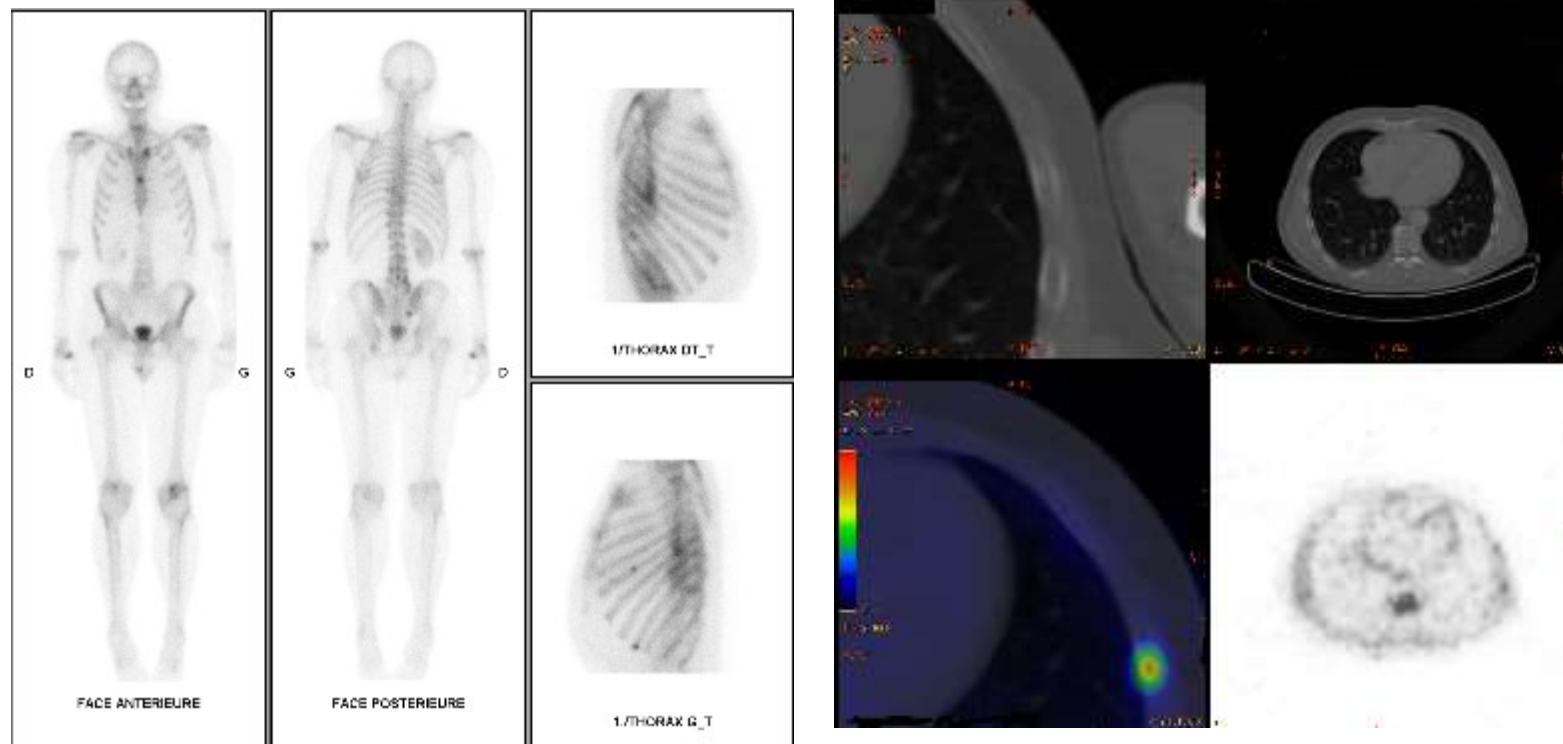


Principaux examens maladie métastatique

B

- **poumons** : scanner thoracique injecté avec coupes centimétriques + IRM cérébrale.
- **foie** : essentiellement échographie, scanner, IRM.
- **os** : scintigraphie osseuse, lésions ostéocondensantes ou mixtes +++, lésions ostéolytiques +/-, scanner centré, Pour localisations vertébrales : IRM.
- **cerveau** : scanner cérébral ou IRM +++.
- **Sans primitif connue** : TAP
- **TEP +++** : cancers gynécologiques (col), pulmonaires, Lymphomes

Exemple de M+ osseuse



Bilan préthérapeutique (terrain)

A

- L'âge : sein et femmes jeunes, endomètre et femmes âgées
- Le sexe : KC sein chez l'homme
- Le statut hormonal : femme ménopausée pour le cancer du sein,
- L'état général : perte de poids > 10%
- Les antécédents personnels médicaux (comorbidités)
- Les antécédents familiaux de cancers (mutation BRCA1 & Brca2)
- Les facteurs psychologiques et observance du traitement.

Bilan pré thérapeutique (terrain)

Performance status

- **PS 0** : le patient est asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
- **PS 1** : patient symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
- **PS 2** : patient symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
- **PS 3** : patient symptomatique, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée).
- **PS 4** : malade grabataire, confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même).



Vers un dépistage de la fragilité en oncogériatrie (1)

A/B

Le G8

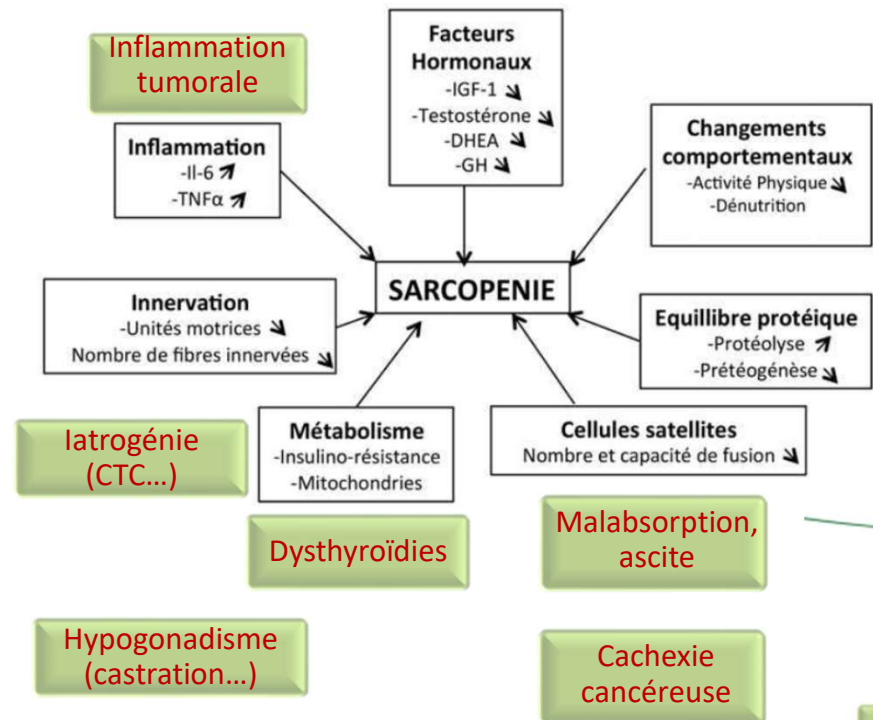
Items	Réponses possibles (score)
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
Perte récente de poids (< 3 mois).	0 : perte de poids > 3 kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg 3 : pas de perte de poids
Motricité.	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
Problèmes neuro-psychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
Indice de masse corporelle (IMC)	0 : IMC < 18,5 1 : IMC = 18,5 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	0 : moins bonne 0.5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
Age :	0 : >85 1 : 80-85 2 : <80
TOTAL SCORE =	0 - 17

Dépistage	
A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? 0 = baisse sévère des prises alimentaires 1 = légère baisse des prises alimentaires 2 = pas de baisse des prises alimentaires	<input type="checkbox"/>
B Perte récente de poids (<3 mois) 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	<input type="checkbox"/>
C Motricité 0 = au lit ou au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	<input type="checkbox"/>
D Maladie aiguë ou stress psychologique au cours des 3 derniers mois? 0 = oui 2 = non	<input type="checkbox"/>
E Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence légère 2 = pas de problème psychologique	<input type="checkbox"/>
F Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m) ² 0 = IMC <19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>
Score de dépistage (sous-total max. 14 points)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12-14 points: état nutritionnel normal 8-11 points: à risque de dénutrition 0-7 points: dénutrition avérée	

Soubeyran P et al. PLoS ONE. 2014;9(12):e115060.

- Approche sarcopénie, cachexie, âge et cancer...

B



Dénutrition cancer et âge



- **L'histoire de l'EGS oncologique :**
 - Les pionniers : Balducci, Repetto et Extermann
 - La structure : recommandations de la SIOG
 - Le dépistage : le G8 fait mieux que le VES13
 - En recherche : une évaluation minimale, le G-Code
- **Impact de l'évaluation gériatrique sur la prise en charge**
 - Modification de la décision oncologique < 50% des cas
 - Intervention gériatrique : niveau de preuve ? validation prospective ?
 - Enjeux actuels : lourdeur de la démarche, délégation, adhérence aux recommandations...

Bilan pré thérapeutique biologique

A

- On propose en pré chirurgie, pré chimiothérapie et parfois en pré radiothérapie :
 - numération formule sanguine, plaquette, RAI + groupe Rhésus si risque transfusionnel (chirurgie, chimiothérapie aplasante) ;
 - ionogramme, urée, créatinine (avec évaluation du débit de filtration glomérulaire), calcémie ;
 - ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale et conjuguée, éventuellement LDH selon les cancers ;
 - hémostase : TP, TCA, fibrinogène surtout si chirurgie, maladie hématologique ou insuffisance hépatocellulaire suspectée ;
 - bilan nutritionnel : albumine, pré albumine ;
 - bilan inflammatoire : CRP, ferritinémie au cas par cas ;
 - bilan infectieux : sérologies VIH, VHB, VHC selon le type de cancer et le terrain.
- Optionnel
 - Marqueurs tumoraux
 - ECG, EFR, gazométrie...

IV) PRONOSTIC

Stadification des tumeurs / bilan



- **La stadification des tumeurs est indispensable pour :**
 - Adapter le traitement à la situation clinique à partir de recommandations qui se basent sur ces classifications
 - Avoir un pronostic.
 - Pouvoir comparer les résultats entre groupes de malades relativement homogènes.
 - permettre des études cliniques sur des populations homogènes.
 - Avoir un langage commun international.
 - définir des groupes de patients pour lesquels un protocole thérapeutique adapté est proposé afin :
 - de ne pas « sur traiter »
 - de ne pas « sous traiter »

La classification TNM



Elle apprécie l'extension anatomique de la maladie et repose sur 3 éléments:

- T = extension de la tumeur primitive,
- N(= *node* = ganglion) = extension ganglionnaire
- M = absence ou présence de métastases à distance.

Chacun des éléments est affecté associé à un chiffre indiquant un volume tumoral et selon une gravité croissante.

T: Tumeur primitive

- Tis = épithélioma pré-invasif, *in situ*,
- T0 = pas de signe de tumeur primitive,
- T1-T2-T3-T4 = degré croissant de taille et/ou d'extension locale de la tumeur primitive,
- Tx = on ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer la tumeur primitive.

- **N : adénopathie régionale (ADP)**

- N0 = pas de signe d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux,
- N1-N2-N3 = degré croissant d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux,
- Nx = on ne dispose pas des conditions minimales requises pour classer les ganglions

- **M : Métastase à distance**

- M0 = pas de signe de métastase à distance,
- M1 = présence de métastases à distance,
- Mx = on ne dispose pas des conditions minimales requises pour apprécier la présence de métastases à distance.



Quatre classifications sont données pour chaque localisation:

- o **Classification clinique, TNM ou cTNM (*clinical classification*)** s'appuie sur les constatations faites avant tout traitement, constatations cliniques radiologiques, endoscopiques... Les examens complémentaires minimaux indispensables requis pour cette classification clinique sont précisés pour chaque localisation.
- o **Classification pathologique, pTNM (*pathological classification*)**, tient compte des observations supplémentaires recueillies au cours de l'acte chirurgical définitif et de l'examen de la pièce réséquée.
- o **Classification échographie, usTNM,**
- o **Classification pathologique après traitement néo adjuvant, ypTNM (préchirurgical)**
- o **Classification à l'autopsie, aTNM (*autopsy classification*)**, basée sur l'examen *post-mortem* de la tumeur lors de l'autopsie.

Exemple cancer du colon

B

Exemple du cancer du côlon après chirurgie et corrélation avec le pronostic		
Stade	Classification TNM	Pronostic (survie à 5 ans)
Stade 1	<ul style="list-style-type: none">• T1 No : atteinte sous muqueuse• T2 No : atteinte musculuse	> 90 %
Stade 2	<ul style="list-style-type: none">• T3 No : atteinte sous-séreuse• T4 No : atteinte péritonéale ou d'un organe de voisinage	60-80 %
Stade 3	<ul style="list-style-type: none">• Tout T, N1 : 1 à 3 ganglions• Tout T, N2 : > 3 ganglions	40-70 %
Stade 4	<ul style="list-style-type: none">• M1	≤ 10 %



Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome *in situ*
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

La classification en stades



- Une tumeur avec 4 catégories de T, 3 catégories de N et 2 catégories de M a 24 catégories TNM possibles.
- Dans un but de simplification, elles peuvent être groupées en stades homogènes quant à la survie
- On distingue en général 5 stades de gravité croissante :
 - **Stade 0** = cancer in situ,
 - **Stade I** = tumeur primitive de petit volume, sans adénopathie, ni métastase,
 - **Stade II** = extension locale plus étendue avec envahissement ganglionnaire minime,
 - **Stade III** = tumeur débordant l'organe atteint et/ou s'accompagnant d'adénopathie(s) importante(s),
 - **Stade IV** = tumeur inopérable car trop étendue s'accompagnant ou non d'adénopathie(s) loco-régionale(s) importante(s) ou de métastase(s) à distance.

Ex : classification de la FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)



FIGO Staging System

B

I Stage I - limited to one or both ovaries

- IA involves one ovary; capsule intact
- IB involves both ovaries; capsule intact
- IC tumor limited to ovaries with any of the following: capsule ruptured, tumor on ovarian surface, positive washings

II stage II Pelvic extension or implants

- IIA extension or implants onto uterus or fallopian tube
- IIB extension or implants onto other pelvic structures;
- IIC pelvic extension or implants with positive peritoneal washings

III Peritoneal implants outside of the pelvis and or nodes+

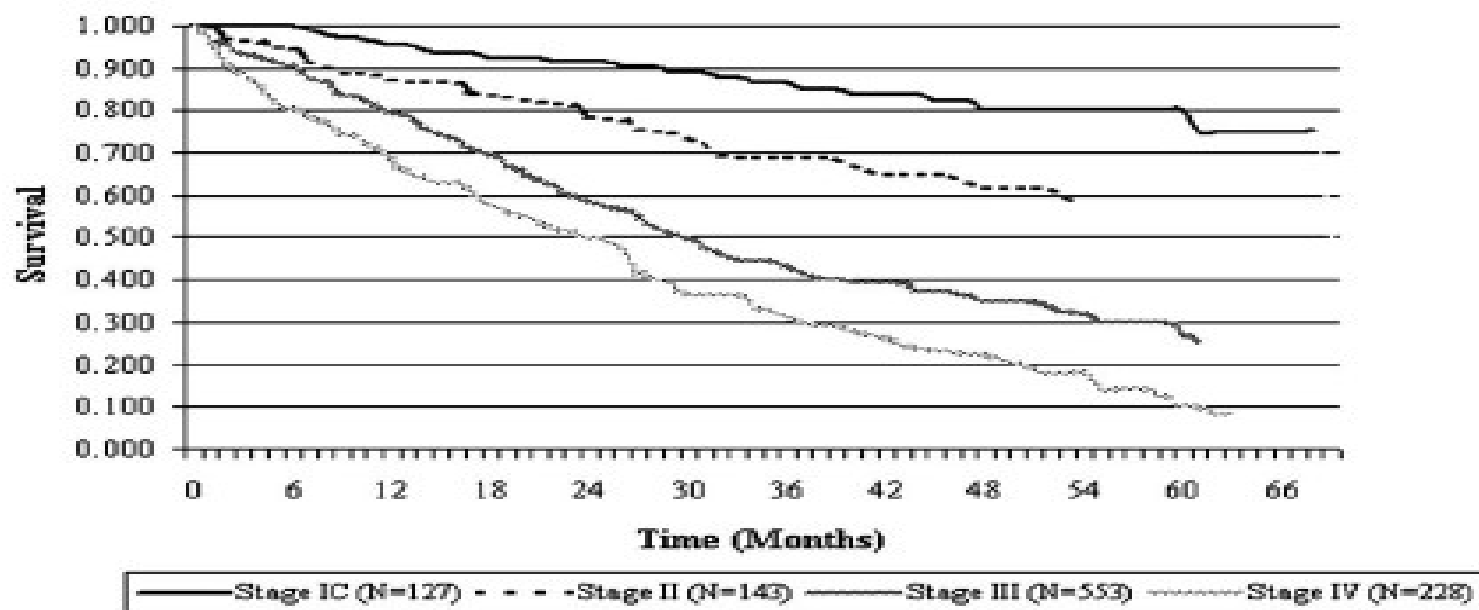
- IIIA microscopic peritoneal metastases beyond pelvis
- IIIB macroscopic peritoneal metastases <2 cm in size
- IIIC peritoneal metastases beyond pelvis > 2 cm or lymph node metastases

IV Distant metastases

FIGO et survie

B

C.D. O'Malley et al. / Gynecologic Oncology 91 (2003) 608–615



g. 1. Kaplan–Meier estimate of ovarian cancer survival, by FIGO Stage, Northern California, 1994–1996.



La patiente n'étant pas opérable, a bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante pendant 2 mois. Le ca125 est passé de 1522 à 56.

Que concluez vous ?

Que faut il faire en plus pour cette dame depuis 2019?

Réponse : bonne réponse à la chimiothérapie mais il faut une confirmation de la réponse par imagerie et indication de ré-exploration chirurgicale pour chirurgie de débulking complet.

Suite : La patiente est opérée, résection CC0 après chirurgie radicale et curages ganglionnaires pelvien et lombo aortique,

En post opératoire elle bénéficie de 3 cures de chimiothérapie complémentaires

A la fin du traitement, le ca125 est normalisé (< 25) et le scanner TAP est normal.

Une recherche de mutation tumorale du gène BRCA est faite et retrouvée négative

→ Une surveillance biologique est mise en place tous les 4 mois la première année puis tous les 6 mois.

Caractéristiques pronostiques



- Cliniques:
 - Propres au patient PS, sexe, age, statut hormonal, perte de poids, comorbidités...
 - Propres au retentissement du cancer:
 - Métastases
 - Complications
- Biologiques
 - Dosage sanguin inflammation, malnutrition....
 - Dosages sériques des marqueurs tumoraux (rarement),
- Moléculaires
 - Expression récepteurs hormonaux dans le cancer du sein (récepteurs oestrogène et progestérone),
 - HER2
 - BRCA, HRD
 - KRAS



Caracteristiques anatomo pathologiques

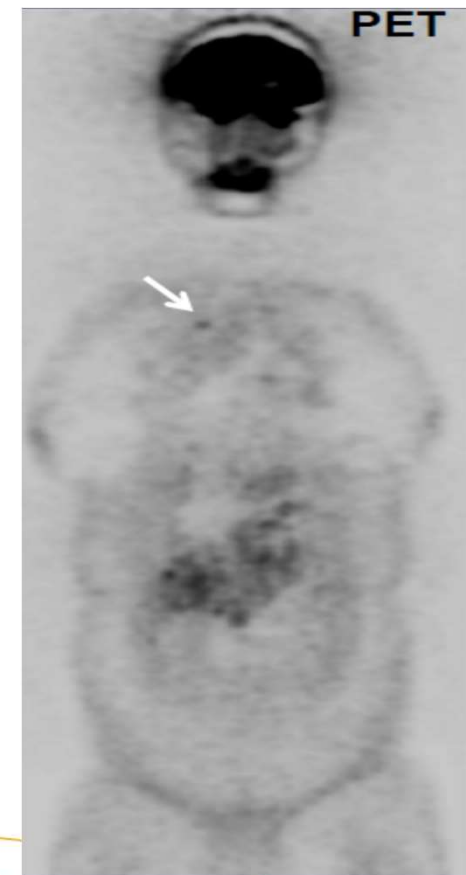
- Type histologique (séminome du testicule de meilleur pronostic qu'une tumeur épithéliale),
- Degré de différenciation (le caractère d'indifférenciation aggrave le pronostic),
- Grade histologique : SBR et cancer du sein; Gleason et cancer de la prostate; Sylverberg / WHO et Cancer Ovaire etc...
- Emboles lymphatiques ou perinerveux.
- Envahissement vasculaire (extension de la veine rénale dans le cancer du rein).
- **Signature moléculaire....**

Retour cas clinique : 12 mois après la fin du traitement, la patiente va bien n'a aucun symptôme mais le ca125 est passé de 15 à 70.
Que faites vous?

Réponse : indication de contrôle du ca125 un mois plus tard.

Celui-ci est à 154, que faites vous?

Réponse : scanner TAP ou PET





A RETENIR

A

1. Un cancer peut être suspecte de manière fortuite, en raison d'un signe clinique évocateur ou lors d'un examen de dépistage.
2. Le diagnostic des cancers est anatomo-pathologique.
3. La phase diagnostique cherche à évaluer le retentissement du cancer sur le plan locorégional et à distance.
4. Le bilan d'extension doit être adapté au type de la tumeur primitive, et affiné en fonction du stade, les stratégies thérapeutiques pouvant différer en fonction du caractère localisé ou métastatique de la tumeur.
5. Dans le cas où un traitement est envisagé, un bilan pré-thérapeutique doit être envisagé.
6. Le pronostic est évalué par de multiples critères : cliniques, classification TNM, stadification, anatomo-pathologiques et moléculaires.
7. La stratégie thérapeutique dépend intimement de l'évaluation pronostique.



REFERENCES

- Classification TNM des cancers
- Stade FIGO
- Recommandations de Saint Paul de Vence
 - Surveillance et diagnostic des cancers de ovaire
- Diagnostic des cancers (collège de Cancérologie, Eds CNEC, Pr Tredaniel)

Des questions

Prof. Isabelle Ray-Coquard
isabelle.ray-coquard@lyon.unicancer.fr

UE 19 - Oncologie

13/10/2021