

Carcinome d'origine primitive inconnue, Point de vue anatomopathologique

Carcinoma of unknown primary, Anatomopathological point of view

Achouak BACHIR^{a,b}, Nabila CHAHER^{a,b}

^aService d'anatomie et cytologie pathologiques, Hopital Salim Zemirli, El-Harrach, Alger, Algérie

^bFaculté de medecine, Université d'Alger1

Résumé

Les carcinomes d'origine primitive inconnue (CAPI) représentent un ensemble hétérogène d'entités histopathologiques. Les CAPI sont définis comme des métastases de tumeurs épithéliales malignes dont le site primitif reste occulte en dépit des explorations anatomocliniques et radiologique exhaustives. Ils représentent 3 à 5% des tumeurs malignes chez l'adulte.

Les CAPI sont des tumeurs très agressives avec une évolutivité métastatique rapide et un pronostic très sombre avec une survie médiane inférieure à un an.

Devant une métastase inaugurale, le rôle du pathologiste est de rechercher le site primitif à l'aide du profil phénotypique de la tumeur et d'apporter éventuellement des arguments thérapeutiques au clinicien pour la prise en charge du patient.

L'espoir réside dans l'étude du profil moléculaire, dans le but de déterminer précisément l'origine de la tumeur primitive et de proposer la thérapie la plus appropriée.

© 2024 Nom de la revue. Tous droits réservés.

Mots clés : primitif inconnu, métastase, profilage

Abstract

Carcinomas of unknown primary origin (CUP) are a heterogeneous group of histopathological entities. CUP is defined as a metastasis of a malignant epithelial tumor, the primary site of which remains hidden despite exhaustive anatomical, clinical and radiological investigations. It accounts for approximately 3 to 5% of malignant tumors in adults.

CUP is very aggressive tumor with rapid metastatic progression and a very poor prognosis, with a median survival of less than one year.

Faced with an inaugural metastasis, The role of the pathologist is to identify a possible primary phenotypic origin and to provide the clinician with therapeutic arguments for patient management.

The hope lies in the study of the molecular profile, to determine precisely the origin of the primary tumor and propose the most appropriate therapy.

© 2024 Nom de la revue. All rights reserved.

keywords: unknown primary, metastasis, profiling

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : a.bachir@univ-alger.dz (A. Bachir)

Introduction :

Dans 10 à 15 % des cas les patients présentent d'emblée des métastases, dites inaugurales ; au cours des investigations approfondies le site primitif est identifié dans les deux tiers des cas. Dans le tiers restant, aucune tumeur primitive n'est retrouvée ; elles sont appelées carcinomes d'origine primitive inconnue (CAPI). Donc les CAPI représentent un groupe hétérogène d'entités histopathologiques définies comme une métastase d'une tumeur épithéliale maligne dont le site primitif reste occulte en dépit des explorations anatomocliniques et radiologique exhaustives. Les sarcomes, mélanomes, les tumeurs germinales, les tumeurs neuroendocrines et les hémopathies malignes d'origine inconnue ne sont pas inclus dans la définition des CAPI(1,2)

Ils représentent 3 à 5% des tumeurs solides malignes chez l'adulte (3,4).

Les CAPI sont des tumeurs très agressives avec une évolutivité métastatique rapide et un pronostic sombre en raison de leur apparition à un stade avancé, de la difficulté à identifier le site primitif et le retard dans leur prise en charge thérapeutique.

La survie médiane est entre 6 à 18 mois selon l'état général et le taux de LDH (5).

Le rôle du pathologiste est de préciser une origine primitive phénotypique éventuelle et

d'apporter des arguments thérapeutiques au clinicien pour la prise en charge du patient.

L'objectif principal de la démarche diagnostique est de repérer les entités anatomocliniques de CAPI qui sont sensibles à un traitement connu, il existe quatre sites primitifs en réalité (sein, ovaire, prostate et thyroïde) qui ont un traitement spécifique.

Le séquençage du génome et la biopsie liquide (cellules tumorales circulantes et ADN tumoral libre) pourraient permettre de nouvelles avancées dans le diagnostic.

La prise en charge thérapeutique des CAPI reste principalement fondée sur des associations de chimiothérapies incluant les sels de platine (2).

Les progrès de la médecine personnalisée en utilisant des profils moléculaires et d'autres techniques de séquençage de l'ADN ou de l'ARN (ARNseq, Next Generation Sequencing...) sont en plein essor et pourraient

être essentiels dans le traitement des CAPI dans les années à venir (6).

Epidémiologie :

L'incidence dans le monde est de 3.5% (3,7) et aux Etats Unis 3.6% (7,8), soit le dixième rang mondial en termes de prévalence (9).

Les registres des tumeurs d'Alger rapportent une incidence de 8.3%, 4.4%, 1,7% et 2% respectivement pour les années 2001 (10), 2014 (11), 2019 (12), 2021 (13).

Son incidence est en diminution régulière au cours des trente dernières années, suite aux progrès des méthodes des examens paracliniques.

En règle générale, les CAPI se manifeste vers la sixième décennie (60 ans) avec une légère prédominance de sexe masculin (14).

Les sites primitifs les plus fréquents d'après les études postmortem sont le poumon (27 %), le pancréas (24 %), le foie et voies biliaires (8 %), le rein (8 %), le colon-rectum (7 %), le système urinaire (7 %) et l'estomac (6 %) (9,15).

Environ 50 % des CAPI sont des adénocarcinomes bien différenciés ou modérément différenciés, 30% des adénocarcinomes peu différenciés et des carcinomes indifférenciés, 15% de carcinomes épidermoïdes et 5% de néoplasmes indifférenciés (2).

Etiopathogénie :

Une classification complète du CAPI englobe les patients chez lesquels une tumeur métastatique a été confirmée par l'analyse histologique d'un prélèvement de qualité et chez lesquels l'anamnèse, l'examen clinique, le bilan biologique, la revue histopathologique et un bilan d'imagerie ont tous échoué à déterminer l'origine tumorale. Cela suggère une faible croissance locale, mais un potentiel métastatique élevé acquis très tôt dans l'histoire de la maladie.

Les hypothèses expliquant la genèse de la maladie sont les suivantes :1- présence d'un primitif occulte infra clinique, infra-radiologique, 2- involution de la tumeur

primitive par défaut d'angiogenèse, 3- destruction de la tumeur primitive par le système immunitaire, et 4-particularité de l'hôte favorisant le processus métastatique (16).

Démarche Diagnostique :

La démarche diagnostique repose sur l'analyse anatomo-pathologique d'une biopsie sur la lésion la plus facilement accessible, le dosage de marqueurs tumoraux (PSA chez l'homme, HCG, a-FP), scanner thoraco-abdomino-pelvien et mammographie chez la femme (5) et selon les signes cliniques d'appel, des investigations seront conduites (17).

Bilan clinique et radiologique

La première évaluation se base donc sur : une enquête approfondie portant sur les antécédents familiaux de cancer, les antécédents personnels de tumeur, la chronologie et la cinétique des symptômes, les premiers signes fonctionnels locaux, un examen clinique sénologique, les touchers rectal et pelvien, un bilan biologique de base et une tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.

L'imagerie en coupes moderne a sûrement contribué à réduire les cas sans primitif déterminé. L'intérêt de la tomoscintigraphie d'émission de positons est moins patent (sauf pour les adénopathies cervicales de primitif inconnu) (5,9).

Etude anatomopathologique :

Le diagnostic de la tumeur initiale et éventuellement, la prise en charge thérapeutique sont guidés par l'examen anatomopathologique. Ceci offre la possibilité de confirmer la malignité ; de déterminer la nature carcinomateuse de la prolifération maligne ; d'éliminer les autres types de cancer (lymphome, mélanome, sarcome...) ; de préciser la différenciation du carcinome (adénocarcinome, carcinome indifférencié, carcinome épidermoïde ou neuroendocrine); et d'identifier un éventuel site primitif à l'aide d'une étude immunohistochimique et actuellement de technique de biologie moléculaire (18).

L'analyse histopathologique est effectuée essentiellement sur des fragments biopsiques de bonne qualité.

Dans 70% des cas, la morphologie cellulaire suffit à elle seule de suspecter une origine particulière, le site primitif reste inconnu dans plus de 25 % des cas. Cependant, le choix thérapeutique et les quelques cas de meilleur pronostic justifient une précision histopathologique qu'apporte souvent l'étude immunohistochimique.

La première étape de l'algorithme diagnostique est basée sur un panel restreint d'anticorps dirigés respectivement contre des antigènes épithéliaux (cytokératine à large spectre), lymphoïdes (CD45, ou CD20 et CD3), et mélanique (protéine S100) (9,17) (Tableau 1).

Tableau 1. Premier panel des marqueurs immunohistochimiques

	Cyto- kératine	S100, HMB45	LCA, CD45	Vimentine, Desmine	ER, PgR	PSA	NSE, Chromogranine, Synaptophysine	Thyro- globuline, Calcitonine	AFT, OCT4, hCG
Carcinome	+	-	-	-	+/-	-	+/-	-	-
Mélanome	-	+	-	+	-	-	+	-	-
Lymphome	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Sarcome	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Cancer du sein	+	-	-	-	+/-	-	-	-	-
Cancer de Prostate	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Neuro-endocrine	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Cancer de la thyroïde	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Cancer des cellules germinales	+	-	-	-	-	-	-	-	+

AFP, alfa-fetoprotéine; ER, récepteur oestrogène; hCG, human chorionic gonadotropin; LCA, leukocyte common antigen; NSE, neuro-specific enolase; OCT4, octamer-binding transcription factor 4; PgR, récepteur progestérone; PLAP, placental alkaline phosphatase; PSA, prostate-specific antigen.

L'étude immunohistochimique permettra de différencier trois sous-types histopathologiques des métastases d'origine épithéliale : 1-un adénocarcinome, 2-un carcinome indifférencié et 3-un carcinome épidermoïde.

Dans un second temps, le profil des cytokératines CK7 et CK20 permet d'orienter de façon sommaire vers une origine primitive.

Carcinome CK7-/CK20-

-Le carcinome hépatocellulaire (AFP peu sensible) a une expression cytoplasmique d'HepPar1, sinusoidale de CD34 et

canaliculaire d'ACE polyclonal et de CD10. Ces anticorps sont également utilisés en cytologie à partir des coupes sur cytoblocs.
 -La majorité des carcinomes à cellules rénales (habituellement VIM+) exprime le CD10, le Pax 8, la vimentine et le RCC.
 -En dehors de rares cas, le PSA, le NCX3.1, AMACR et la Prosteine sont très spécifiques du carcinome prostatique.
 -Le carcinome épidermoïde et la plupart des carcinomes neuroendocrines ont ce phénotype CK7- / CK20- et expriment l'EMA. (Figure 1)

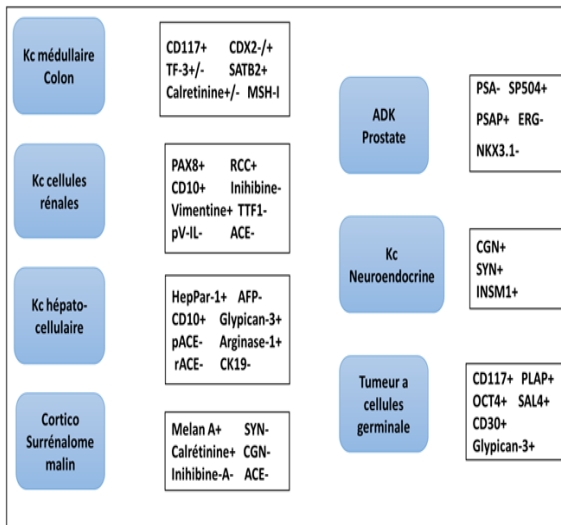


Figure 1. L’algorithme phénotypique des métastases révélatrices d’un carcinome CK7—/CK20—.

Carcinome CK7- / CK20+

La principale tumeur avec ce phénotype est le carcinome colorectal avec une expression habituelle des : ACE+, villine+ et CDX2 qui est un marqueur récent très sensible mais non spécifique.

Le carcinome à cellules de Merkel peut être différencié d’une métastase cutanée d’un carcinome par l’expression en dot para nucléaire avec CK20 et panCK.

(Figures 2 et 3)

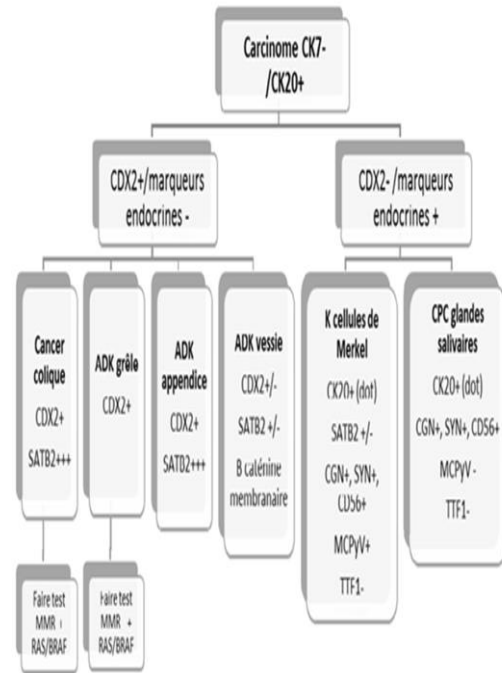


Figure 2. Algorithme phénotypique des métastases d’un carcinome CK7—/CK20+.

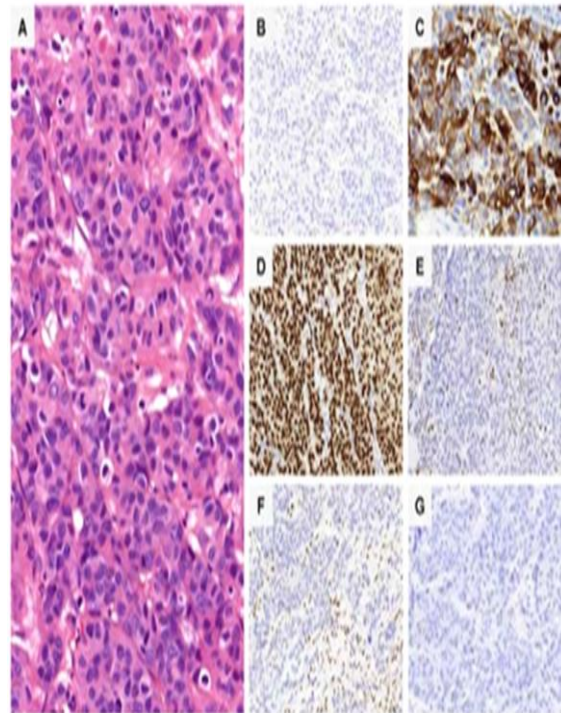


Figure 3. Tumeur peu différenciée constituée de grandes cellules polygonales (A, HE), dont le profil immunohistochimique est CK7— (B), CK20+ focal, sans « dot » (C), CDX2+ diffus et intense (D), perte d’expression MLH1 (E), perte d’expression PMS2 (F) et chromogranine négatif (G).

Carcinome CK7+/CK20-

- Plus de 90 % des adénocarcinomes pulmonaires présentent ce phénotype. La majorité des adénocarcinomes non mucineux primitifs et même des carcinomes neuroendocrines du poumon exprime TTF1.
- La plupart des carcinomes mammaires expriment EMA, GCDPF-15, RE, RP et la mammaglobine, Cependant, quelques carcinomes extra-mammaires peuvent présenter ce phénotype.
- Les carcinomes de l'endomètre et de l'ovaire non mucineux (carcinome séreux WT1+).
- Les carcinomes de la thyroïde sont en général fortement positifs pour la thyroglobuline et TTF1, mais en général faiblement positifs en cas de faible différenciation de la tumeur.
- Le cholangiocarcinome exprime aussi ACE et CK19. (Figures 4 et 5)

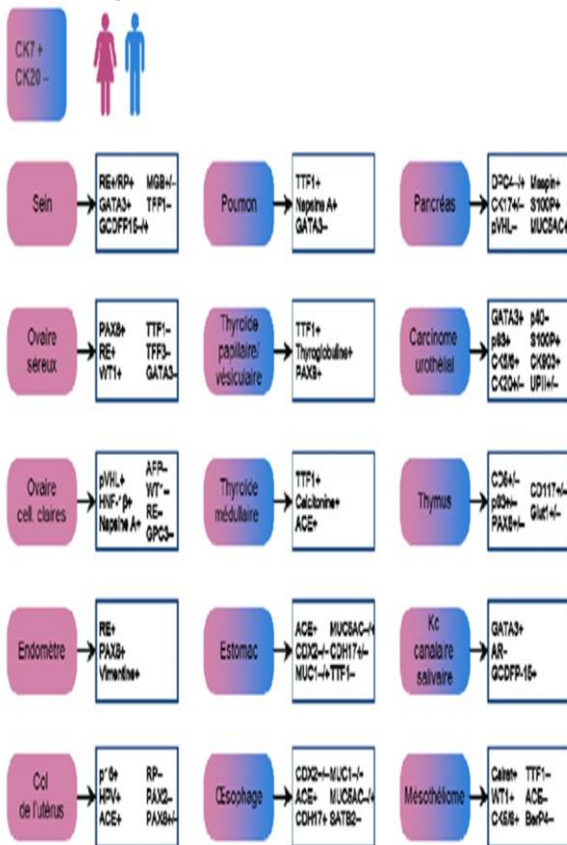


Figure 4. Principaux phénotypes des métastases révélatrices d'un carcinome CK7+/CK20 -

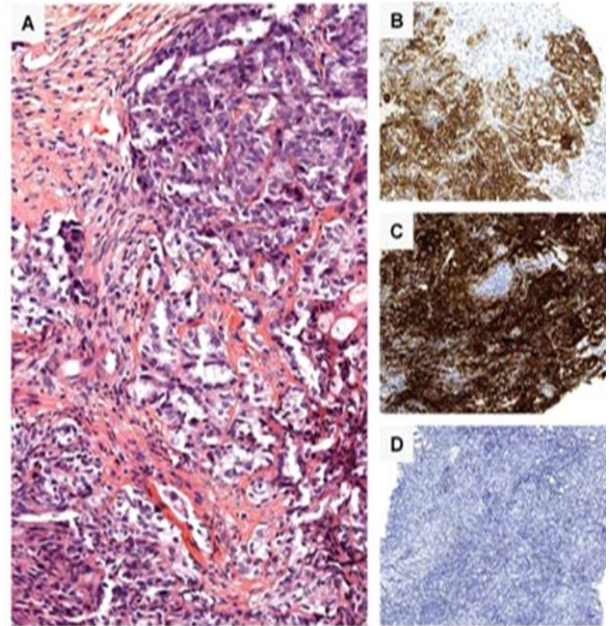


Figure 5. Prolifération de cellules tumorales d'aspect épithélial glandulaire (A, HE), montrant une expression forte des cytokératines (B ; AE1/AE3), une expression forte de la CK7 (C) et l'absence d'expression de la CK20 (D).

Carcinome CK7+/CK20+

Les carcinomes pancréatiques, gastriques (CDX2+) et biliaires expriment fortement l'ACE.

Les carcinomes mucineux ovariens (RE+, RP+, CDX2+...) comme urothéliaux (uroplakine+ spécifique mais peu sensible) ont ce phénotype. (Figures 6 et 7)

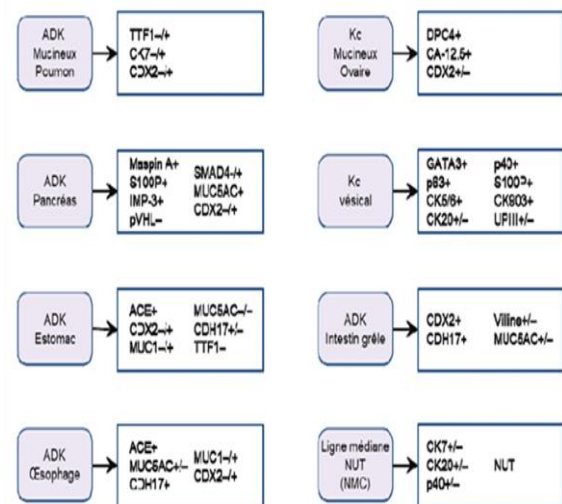


Figure 6. Principaux phénotypes des métastases révélatrices d'un carcinome CK7+/CK20+.

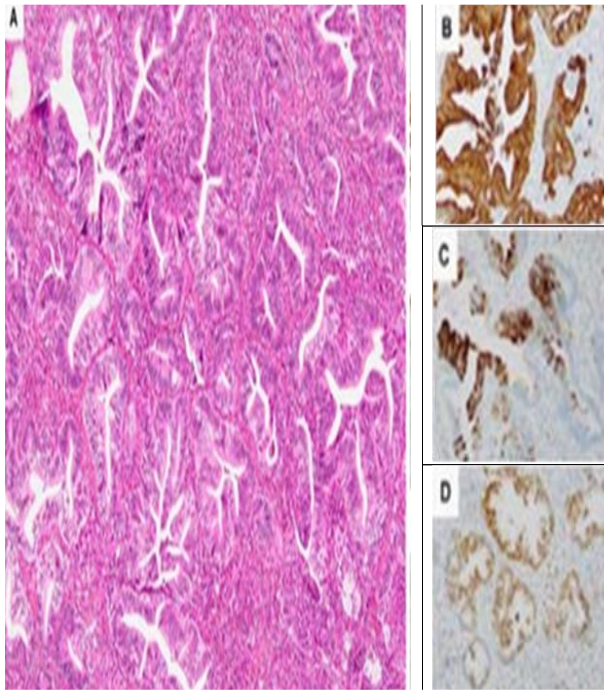


Fig07. Métastase d'un adénocarcinome bien différencié d'architecture tubulo-papillaire avec pluristratification. Les cellules sont cylindriques hautes avec des atypies cytonucléaires modérées (A HEx20). Expression diffuse de CK7 (B). Positivité focale de CK20 (C). Positivité nucléaire diffuse de CDX-2 (D).

Pronostic :

Au sein des CAPI, une série de conditions ont été identifiées ; Ce qui permet au patient de bénéficier d'une prise en charge spécifique dans le but d'améliorer le pronostic (Tableau 2). De la même manière, une minorité de patients (15 à 20%) (6,16,19) appartiendrait à un sous-groupe de pronostic défavorable (6).

Outre cette classification, d'autres critères sont pris en compte afin de définir le pronostic des patients :

- Le sexe (meilleures chances de survie chez les femmes),
- L'état général évalué sous une forme standardisée PS.OMS :PS > 2 est un facteur de mauvais pronostic).
- La localisation révélatrice (meilleur pronostic en cas d'adénopathie)
- Le nombre de site(s) métastatique(s) au diagnostic (défavorable quand il est supérieur à 1).
- Le type histologique (moins bon pronostic pour l'adénocarcinome)
- La présence de facteurs de comorbidité (tabagisme actif)

-Le bilan biologique où un taux accru de LDH ainsi qu'un taux d'albumine diminué, sont des signes péjoratifs (16).

Cependant, la majorité des patients n'appartient pas à un sous-groupe spécifique et la sensibilité au traitement est modeste, de sorte que le pronostic reste globalement très péjoratif et inférieur à 1 an (6 à 10 mois) (9).

Tableau 2 : les critères du score pronostique

Classes	Critères
Favorable	OMS 0-1 et LDH normales ou absence de métastases hépatiques si LDH inconnues
Défavorable	OMS >1 ou LDH élevées

Perspectives :

De nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques, utilisées initialement pour les tumeurs d'organes, offrent des perspectives intéressantes pour les CAPI.

Diagnostique

La biopsie liquide, à partir d'un simple prélèvement sanguin, permet d'étudier plusieurs compartiments, celui des acides nucléiques libres circulants (ADN, ARN, microARN), des cellules tumorales circulantes (CTC) et des cellules non épithéliales circulantes (20). Malgré des travaux récents prometteurs, les outils développés pour identifier un CAPI à partir d'une biopsie liquide sont encore difficiles à utiliser en routine clinique (21).

La majorité de ces méthodes reposent sur l'enrichissement des CTC grâce à des anticorps anti-EpCAM (par exemple, CellSearch®, puces microfluidiques) (21). Après cette capture, différents anticorps (anti-CK7, anti-CK20, anti-TTF1, anti-PSA, anti-ER, etc.) sont appliqués dans le but d'identifier l'origine primitive des CTC ainsi isolées.

D'autres approches visent à définir des panels de gènes plus ou moins spécifiques de l'origine de la tumeur primitive (sein, ovaire, col utérin ou endomètre) (22). De nombreuses études associent la présence d'une signature combinée de plusieurs miARN à un type histopathologique de cancer (23).

Cependant, certains écueils d'ordre technologique dans ce domaine sont encore liés à l'obtention de références internes fiables et au discernement délicat de certains miARN circulants, produits par des cellules germinales sanguines circulantes.

De manière intéressante, il a été récemment montré que l'interaction entre les CTC et les plaquettes peut avoir une influence directe sur le profil ARN de ces dernières (24). Une signature spécifique d'ARN dans les plaquettes pourrait donc orienter vers l'origine primitive d'un CAPI.

Thérapeutique

La chimiothérapie à base de platine est le standard de la prise en charge des CAPI. Une des autres stratégies possibles est de proposer un traitement ciblant le primitif supposé. Cette attitude, qui est encore du domaine de la recherche clinique, a été suggérée par J.D. Hainsworth et al (6,25), qui ont montré dans une étude de phase II qu'un traitement ciblant un primitif (identifié par un profil moléculaire de 92 gènes réalisé par RT-PCR) permettait d'atteindre une survie médiane de 12,5 mois (26).

Une autre approche est l'utilisation de la médecine personnalisée. J.S. Ross a publié les résultats d'une étude rétrospective sur le profil génomique de 200 CAPI (27) et il a pu montrer que 85 % d'entre eux présentaient une altération génomique pour laquelle un traitement ciblé était disponible. Les altérations les plus pertinentes étaient celles de KRAS (20%), CDKN2A (19%), MCL1 (10%), PTEN (7%), PIK3CA (9%), ERBB2 (8%), RICTOR (6%), BRAF (6%) et NF1 (4 %) (27).

D'autres études ont également démontré l'intérêt du statut MSI, du testing PDL-1 et de la surexpression de l'HER2 dans l'orientation vers de nouvelles approches thérapeutiques (28,29).

Conclusion :

Le diagnostic des CAPI demeure un défi et requiert l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire afin de déterminer le site primitif.

Le rôle du pathologiste, par son interprétation histologique va apporter une aide précieuse à

la prise en charge des patients présentant une métastase d'un carcinome d'origine inconnue.

La sélection des marqueurs immunohistochimiques repose sur une bonne compréhension du contexte clinique.

L'application des nouvelles techniques permettra probablement dans un futur proche une meilleure compréhension des variations génomiques des CAPI ; Ce qui aboutira à la mise au point de nouvelles armes thérapeutique et d'améliorer le pronostic de cette entité.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Gonne E, Collignon J, Jerusalem G, Gennigens C. Le carcinome de site primitif inconnu, une entité pas si rare... *Rev Med Liege* 2016; 71 : 10 : 449-454
2. Krämer A, Bochtler T, Pauli C, Baciarello G, Delorme S, Hemminki K, et al. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* mars 2023;34(3):228-246.
3. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* sept 2015;26:v133-138.
4. Plantade A, Saban-Roche L, Merrouche Y. Les entités anatomo-cliniques des CAPI relevant d'une prise en charge spécifique. *Oncologie.* déc 2008;10(12):713-717.
5. Penel N. Cancers de primitif inconnu : de l'autopsie à l'analyse épigénétique. *Bull Cancer (Paris).* févr 2017;104(2):112-113.
6. Cancer de primitif inconnu (CAPI) : un nouvel espoir. *Onco-Théranostic.* octobre-novembre-décembre 2016 - Vol. V - n° 4:146-151.
7. Rassy E, Pavlidis N. The currently declining incidence of cancer of unknown primary. *Cancer Epidemiol.* août 2019;61:139-141.
8. Mnatsakanyan E, Tung WC, Caine B, Smith-Gagen J. Cancer of unknown primary: time trends in incidence, United States. *Cancer Causes Control.* juin 2014;25(6):747-757.

9. Benderra MA, Ilié M, Hofman P, Massard C. Prise en charge des carcinomes de primitif inconnu en 2016. *Bull Cancer (Paris)*. juill 2016;103(7-8):697-705.
10. Hammouda D, Toudeft F. Registre des Tumeurs d'Alger - 2001. Ministère De La Sante Et De La Population Institut National De Sante Publique 2001:08-19.
11. Belarbi A, Hammouda D, Maaraf S. Registre des Tumeurs d'Alger - 2014. Ministère De La Sante Et De La Population Institut National De Sante Publique.2014:21-30.
12. Hammouda D. Registre des Tumeurs d'Alger - 2019. Ministère De La Sante Et De La Population Institut National De Sante Publique 2019:08.
13. Boutekdjiret D, Bouheraoua A. M. Yahiaoui M, Bekkouche S. Registre des Tumeurs d'Alger -2021. Ministère De La Sante Et De La Population Institut National De Sante Publique 2021:06.
14. Selves J, Long-Mira E, Mathieu MC, Rochaix P, Ilié M. Carcinomes de site primitif inconnu. Le rôle du pathologiste en 2018 : introduction. *Ann Pathol*. juin 2018;38(3):164-197.
15. Pentheroudakis G, Golfinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: From autopsy to microarray. *Eur J Cancer*. sept 2007;43(14):2026-36.
16. Arcagy-gineco D. Cancers dont le cancer primitif est inconnu. *Infocancer*. 2024 <https://www.arcagy.org/infocancer/localisation/s/autres-types-de-cancers/cancers-de-primitif-inconnu.html>
17. Ilie M. «Carcinomes de site primitif inconnu. le rôle du pathologiste en 2017». *Carrefour Pathologie 2017 - Histoséminaire*.
18. Sève P, Stankovic K, Charhon A, Broussolle C. Les carcinomes de primitif inconnu. *Rev Médecine Interne*. juill 2006;27(7):532-545.
19. Fiore FD. Conduite à tenir devant des métastases hépatiques de primitif inconnu. *Post'u (2020)*: 179-184
20. Ilie M, Hofman V, Long E, Bordone O, Selva E, Washetine K, et al. Current challenges for detection of circulating tumor cells and cell-free circulating nucleic acids, and their characterization in non-small cell lung carcinoma patients. What is the best blood substrate for personalized medicine? *Ann Transl Med*. nov 2014;2(11):107.
21. Identifying cancer origin using circulating tumor cells. *Cancer Biology & Therapy* 2016, Vol. 17, No. 4, 430–438.
22. Obermayr E, Sanchez-Cabo F, Tea MKM, Singer CF, Krainer M, Fischer MB, et al. Assessment of a six gene panel for the molecular detection of circulating tumor cells in the blood of female cancer patients. *BMC Cancer*. 3 déc 2010;10:666.
23. Chakraborty C, Das S. Profiling cell-free and circulating miRNA: a clinical diagnostic tool for different cancers. *Tumor Biol*. mai 2016;37(5):5705-5714.
24. Best MG, Sol N, Kooi I, Tannous J, Westerman BA, Rustenburg F, et al. RNA-Seq of Tumor-Educated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer, Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics. *Cancer Cell*. 9 nov 2015;28(5):666-676.
25. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med*. 22 juill 1993;329(4):257-263.
26. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, Boccia RV, Raby S, Quinn R, et al. Molecular Gene Expression Profiling to Predict the Tissue of Origin and Direct Site-Specific Therapy in Patients With Carcinoma of Unknown Primary Site: A Prospective Trial of the Sarah Cannon Research Institute. *J Clin Oncol*. 10 janv 2013;31(2):217-223.
27. Ross JS, Wang K, Gay L, Otto GA, White E, Iwanik K, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Site: New Routes to Targeted Therapies. *JAMA Oncol*. 1 avr 2015;1(1):40.
28. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Comprehensive analysis of cancers of unknown primary for the biomarkers of response to immune checkpoint blockade therapy. *Eur J Cancer*. 20 mars 2018;94.
29. Rassy E, Assi T, Pavlidis N. Exploring the biological hallmarks of cancer of unknown primary: where do we stand today? *Br J Cancer*. 14 avr 2020;122(8):1124-1132.

