

CARCINOMATOSE PÉRITONÉALE D'ORIGINE INDÉTERMINÉE

N. MARCHAL (1), C. GENNIGENS (2), G. JERUSALEM (3)

RESUME : La carcinomatose péritonéale est définie comme l'envahissement néoplasique secondaire du péritoine. Cette entité peut amener de nombreuses difficultés, à la fois sur le plan de son diagnostic, de sa mise au point et de la recherche de son origine ainsi que pour son traitement. Le cas clinique que nous relatons illustre les difficultés pouvant être rencontrées par l'équipe soignante face à une carcinomatose péritonéale et décrit l'importance d'une approche multidisciplinaire pour sa prise en charge. Lorsque son origine n'est pas déterminée avant l'instauration du traitement, la carcinomatose péritonéale entre dans le cadre des carcinomes de primitif inconnu (CAPI). Chez une femme, une telle présentation de CAPI en fait une entité particulière, facteur de meilleur pronostic, pour laquelle un traitement plus spécifique doit être instauré en première intention.

MOTS-CLÉS : *Carcinomatose péritonéale - Carcinome de primitif inconnu (CAPI) - Coelioscopie - Chimiothérapie*

HISTOIRE CLINIQUE

Madame S., âgée de 73 ans, se présente aux urgences, en juin 2011, pour des douleurs abdominales présentes depuis 15 jours. Les douleurs étaient d'emblée diffuses avec une intensité en majoration progressive. A son admission, elles sont ressenties comme une gêne permanente, majorée en période postprandiale. Elle décrit un ballonnement et relate de rares épisodes de nausées et de vomissements ainsi que de l'inappétence. Son poids reste cependant stable.

Au niveau de ses antécédents, on note une hypertension traitée par l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'un diurétique thiazidique (Zestoretic®). Elle est ménopausée depuis l'âge de 53 ans; n'a jamais fumé et ne consomme pas d'alcool.

Elle garde un bon état général avec un indice de performance à 1 selon l'échelle de l'OMS.

L'examen clinique montre un abdomen distendu, peu tympanique sans matité franche dans les flancs. L'abdomen est diffusément sensible à la palpation sans défense, ni rebond. Le reste de l'examen clinique est sans particularité et

PERITONEAL CARCINOMATOSIS OF UNKNOWN ORIGIN

SUMMARY : Peritoneal carcinomatosis is defined as a secondary neoplastic invasion of the peritoneum. This entity may represent a significant challenge in terms of its diagnosis, its exploration and research of its origin and its treatment. This clinical history illustrates the difficulties generated by a case of peritoneal carcinomatosis and describes the importance of a multidisciplinary approach. When the primary origin is unknown before the initiation of treatment, the peritoneal carcinomatosis is a form of carcinoma of unknown primary (CUP). When this condition affects a woman, it becomes a particular entity with a better outcome, for which a specific first-line treatment should be initiated.

KEYWORDS : *Peritoneal carcinomatosis - Carcinoma of unknown primary (CUP) - Coelioscopy - Chemotherapy*

les paramètres hémodynamiques sont dans la norme.

EXPLORATION ET TRAITEMENT

La biologie d'orientation générale, réalisée aux urgences, ne montre rien de particulier en dehors d'un léger syndrome inflammatoire (CRP à 88,4mg/l).

Pour la mise au point des symptômes abdominaux, dans le contexte des examens disponibles en urgence, une radiographie de l'abdomen sans préparation est réalisée en première intention et montre un cliché peu aéré, compatible avec la présence d'ascite. Devant cette suspicion, une échographie de l'ensemble de l'abdomen est demandée. Elle objective la présence d'ascite en quantité modérée et ne décèle pas d'anomalie au niveau des organes abdomino-pelviens.

Pour préciser l'origine de l'ascite, l'examen de choix à ce stade est la tomodensitométrie abdominale. On y retrouve l'ascite dans les régions péri-hépatique, péri-splénique et pelvienne (fig. 1), mais aucun autre élément permettant d'en préciser la cause.

L'étape suivante de la mise au point est la ponction et l'analyse de ce liquide d'ascite. Il s'agit d'un liquide citrin, riche en cellules, en protéines et en LDH. La cytologie met en évidence des cellules glandulaires néoplasiques.

(1) Etudiante, 4^{ème} Master, Université de Liège.

(2) Chef de Clinique, (3) Chef de Service, Chargé de cours, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège et Université de Liège.

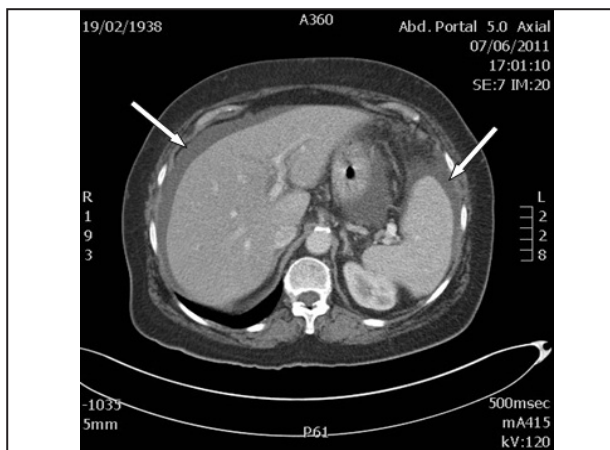


Figure 1. Scanner abdominal à l'admission (coupe axiale avec injection de produit de contraste au temps portal). Ascite péri-hépatique et péri-splénique.

Devant la suspicion d'un cancer métastatique, les marqueurs tumoraux ont été dosés. Les valeurs suggèrent qu'il s'agit d'un adénocarcinome (CA125 à 566 U/ml et CEA à 11,6 ng/ml). L'organe d'origine reste cependant à déterminer.

Une TEP-TDM au ^{18}F -FDG (fig. 2) est demandée dans ce but et montre une carcinomatose péritonéale avec suspicion d'extension intra-hépatique, avec également une fixation suspecte du radiotracer au niveau utérin. L'imagerie par résonance magnétique ne montre cependant pas de lésion tumorale hépatique ou pelvienne. De plus, un examen gynécologique, avec frottis du col utérin s'avère négatif.

Le cas de Madame S. est présenté à la consultation oncologique multidisciplinaire de gynécologie où il est décidé de compléter le bilan par une cœlioscopie exploratrice. Celle-ci confirme la carcinomatose péritonéale avec un aspect «bétonné» du pelvis, mais ne permet pas d'en démontrer l'origine. L'analyse histologique, complétée par des immunohistochimies (notamment les cytokératines 7 et 20), révèle un adénocarcinome compatible en première intention avec une origine ovarienne (fig. 3).

Malgré l'absence de foyer tumoral retrouvé au niveau ovarien, cette origine est retenue. En effet, elle représente un facteur de meilleur pronostic lors d'une carcinomatose péritonéale. Une chimiothérapie à base de Carboplatine et de Paclitaxel est donc instaurée.

EVOLUTION

La chimiothérapie est globalement bien tolérée d'un point de vue clinique avec néanmoins une tolérance hématologique modérée.

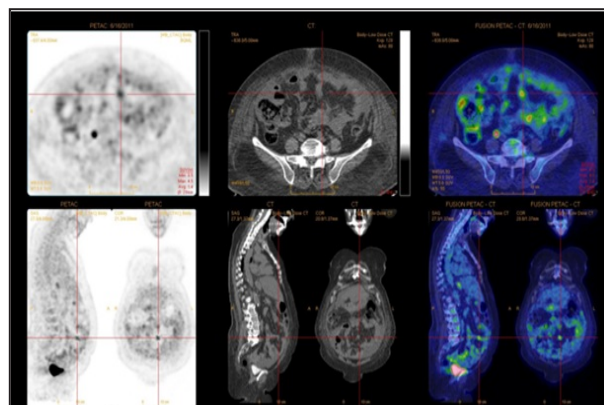


Figure 2. TEP-TDM au ^{18}F -FDG à l'admission. Lésions hypermétaboliques distribuées aléatoirement sans lien avec les organes solides ou les aires ganglionnaires : image de carcinomatose péritonéale.

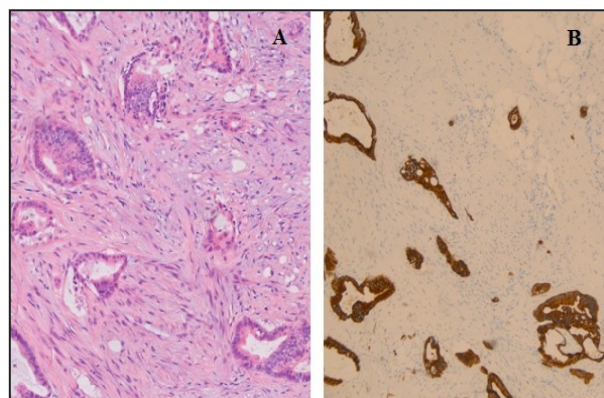


Figure 3. Biopsie du péritoine. A : Cellules glandulaires néoplasiques au sein du tissu péritonéal; B : Immunohistochimie : Fixation de la Cytokératine 7 (CK7) sur les cellules néoplasiques.

Une TEP-TDM au ^{18}F -FDG de suivi est réalisée en août 2011, après la troisième cure, et montre une persistance de la carcinomatose péritonéale avec apparition d'une lésion au niveau d'un des trous de trocart de cœlioscopie, déjà décelée par l'examen clinique.

Vu l'absence de réponse à la première ligne de chimiothérapie, une deuxième ligne à plus large spectre d'action, de type Cisplatine et Gemcitabine est proposée. Ce traitement s'accompagne d'effets secondaires importants : asthénie majeure, diarrhées, pancytopenie. L'ascite récidivante nécessite alors des ponctions itératives. Une tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne réalisée cinq semaines après le début de cette deuxième ligne de chimiothérapie montre une persistance de la progression néoplasique (fig. 4).

La décision d'arrêter le traitement par chimiothérapie est alors prise, en accord avec la patiente et sa famille. Les soins de confort ont été maintenus mais l'état général de la patiente s'est pro-

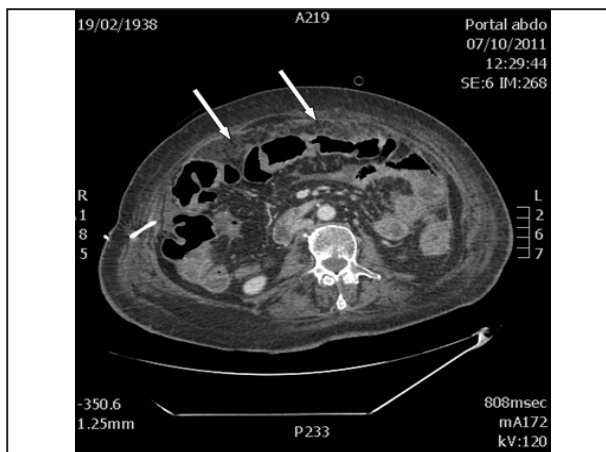


Figure 4. Scanner abdominal après 4 mois d'évolution. Nodules confluents dans le grand épiploon donnant une image de «gâteau épiploïque».

gressivement dégradé. La patiente est décédée le 9 octobre 2011, soit quatre mois après l'apparition de ses premières plaintes.

DISCUSSION

La carcinomatose péritonéale est définie comme l'envahissement néoplasique secondaire du péritoine. Une origine digestive est retrouvée dans deux tiers des cas, dont 50% d'origine colorectale, 20% d'origine pancréatique, 20% d'origine gastrique et 10% d'autres origines digestives (vésicule biliaire, intestin grêle, anus). Pour le tiers restant des carcinomatoses péritonéales, d'origine non digestive, plus de la moitié sont d'origine ovarienne (1). D'autres origines, plus rares, sont également décrites, comme le poumon et le sein (2). La dissémination péritonéale est secondaire à plusieurs mécanismes : essaimage par contiguïté, par diffusion via les séreuses, par voie hématogène ou par voie lymphatique (1). La carcinomatose péritonéale est à différencier des atteintes néoplasiques primitives du péritoine. Elle correspond donc à une dissémination métastatique, témoin d'une maladie néoplasique évoluée, et est habituellement associée à un mauvais pronostic avec une médiane de survie de 6 mois (1, 3).

La carcinomatose péritonéale est une pathologie qui peut sembler a priori simple à diagnostiquer. Il s'agit, en effet, d'une lésion anatomique étendue, potentiellement source d'un épanchement abdominal majeur, et pouvant interférer avec la fonction digestive. Cependant, dans la majorité des cas, sa présentation clinique est peu spécifique, sous forme de douleurs abdominales diffuses peu invalidantes et cliniquement peu suggestives. La réalisation d'examen complémentaires est donc souvent retardée et cela

peut avoir un impact majeur sur le pronostic de l'affection. Il arrive, cependant, que la carcinomatose péritonéale se présente sous forme d'une ascite importante, détectée par l'examen clinique, ou sous forme d'un syndrome occlusif, imposant la réalisation d'un bilan iconographique en urgence.

Les critères iconographiques ne sont également pas toujours spécifiques (3). De l'ascite en quantité variable est souvent retrouvée, mais l'épaississement péritonéal, nécessaire au diagnostic est souvent discret. Des images de nodules péritonéaux, aux bords irréguliers et prenant le contraste de manière inhomogène, avec un épaississement franc du péritoine et infiltration de la graisse abdominale, ne sont retrouvées que lorsque la carcinomatose a atteint un stade avancé (3, 4). Il en résulte que, même une fois l'exploration complémentaire demandée, le manque de sensibilité entraîne un grand nombre de faux négatifs (5), permettant à la carcinomatose, dont la seule présence est un facteur de mauvais pronostic de la néoplasie initiale, d'atteindre un stade avancé avant d'être prise en charge. Il est donc important de connaître les limites des différentes techniques d'imagerie et de penser à une carcinomatose péritonéale en présence d'une ascite, lorsqu'aucune autre étiologie évidente n'est retrouvée, comme par exemple, une cirrhose hépatique (6).

Une fois le diagnostic de carcinomatose péritonéale suspecté, il est nécessaire d'en avoir une confirmation histologique. L'analyse des cellules retrouvées dans le liquide d'ascite après centrifugation est réalisée dans ce but. La fiabilité de cet examen est cependant influencée par le volume du prélèvement et la densité cellulaire. L'examen cytologique des ascites malignes a une sensibilité entre 50% et 70% selon la nature du primitif (3, 8).

Bien que des tumeurs primitives du péritoine existent (mésothéliome, sarcome primitif,...), elles restent cependant rares et une dissémination métastatique est retrouvée dans la majorité des cas (7). L'étape suivante est donc la recherche de la tumeur primitive. Le dosage des marqueurs tumoraux peut apporter des informations supplémentaires bien que leur rôle dans une démarche diagnostique soit limité (1, 3). La cytologie du liquide d'ascite peut permettre d'écartier certaines néoplasies nécessitant un traitement plus spécifique comme le mélanome, le mésothéliome, le lymphome et le sarcome. Mais, face à une cytologie de type adénocarcinome, cette étude permet rarement d'en démontrer une origine formelle. Il est donc souvent nécessaire de réaliser une coelioscopie exploratrice pour

visualiser l'ensemble de l'abdomen ainsi que pour réaliser des biopsies (3).

Dans le cas de Madame S., la cœlioscopie s'est compliquée de la formation d'un nodule métastatique au niveau d'un des trous de trocart. Les cicatrices chirurgicales sont fréquemment le site d'une formation néoplasique secondaire. Une explication assez simple à ce phénomène est la contamination directe de la paroi par la tumeur elle-même ou par les cellules adhérentes aux instruments chirurgicaux. Cette contamination directe n'est cependant pas seule responsable de ce phénomène (tableau I) (9). En effet, une contamination indirecte est également démontrée. Elle est imputable aux nombreuses insufflations et exsufflations nécessaires à la formation du pneumopéritoine utilisé en cœlioscopie. Les cellules néoplasiques sont d'abord mises en suspension dans la cavité abdominale par «effet aérosol» lors de l'insufflation et sont ensuite évacuées par les trous de trocart ayant un rôle de cheminée lors des exsufflations. A cela s'ajoutent également des facteurs métaboliques liés d'une part à la distension pariétale engendrant la libération de Transforming Growth Factor (TGF) par les cellules mésothéliales altérées, et d'autre part, à l'acidose pariétale au contact du CO₂ insufflé et aux effets immunologiques de cette acidose sur les macrophages péritonéaux (diminution de la sécrétion d'Interleukine 10 (IL10), de Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) et d'Interleukine 1 beta (IL1 β)). Tous ces éléments vont favoriser la croissance tumorale et le terrain ischémique et fibrineux de la zone cicatricielle va permettre l'adhérence de ces cellules en croissance (9). Ces informations nous expliquent le risque de formation de métastases au niveau des cicatrices chirurgicales et nous permettent de concevoir que ce risque serait majoré lorsqu'il s'agit de trous de trocart de cœlioscopie. Bien que peu d'études aient démontré un risque plus important qu'après une laparotomie (10), la question de l'indication de la coelioscopie exploratrice dans le contexte des pathologies néoplasiques se pose. Moins relevante dans la cas d'une carcinomatose péritonéale, cette question est en cours d'étude dans le cadre de lésions dont l'extension est potentiellement plus limitée. Ce risque de dissémination éventuellement majoré est à prendre en compte, à côté des avantages clairement démontrés de la cœlioscopie par rapport à la laparotomie pour ce qui est des conséquences sur la résistance pariétale et la durée générale des hospitalisations.

Vu qu'aucune origine n'est identifiée par l'imagerie et par l'examen direct en coeliosco-

TABLEAU I. MÉCANISMES POSSIBLES DE LA DISSÉMINATION NÉOPLASIQUE SUR ORIFICE DE TROCARD

Facteurs mécaniques	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Contamination directe</u> <ul style="list-style-type: none"> ↳ Contact tumeur – paroi ↳ Contact instruments – paroi • <u>Contamination indirecte : exsufflations du pneumopéritoine</u> <ul style="list-style-type: none"> ↳ Cellules en suspension : «effet aérosol» ↳ Evacuation via les trous de trocart : «effet cheminée» ↳ Greffe pariétale
Facteurs métaboliques et immunologiques	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Distension pariétale</u> <ul style="list-style-type: none"> ↳ Libération de Transforming Growth Factor (TGF) par les cellules mésothéliales • <u>Insufflation de gaz carbonique</u> <ul style="list-style-type: none"> ↳ Acidose pariétale • <u>Répercussion de l'acidose sur les macrophages péritonéaux</u> <ul style="list-style-type: none"> ↳ ↳ Interleukine 10 (IL10) ↳ ↳ Tumor Necrosis Factor alpha (TNFα) ↳ ↳ Interleukine 1 beta (IL1β) --> Croissance tumorale
Facteurs hématogènes	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Ischémie et nécrose pariétale</u> <ul style="list-style-type: none"> ↳ Terrain fibrineux --> Adhérence des cellules tumorales

pie, le diagnostic de carcinome de primitif inconnu (CAPI) est posé (11).

Les différentes biopsies péritonéales réalisées lors de la coelioscopie montrent un adénocarcinome séreux et les analyses immunohistochimiques sont compatibles avec une origine ovarienne en première intention. Bien qu'une histologie de type séro-papillaire eût encore d'avantage suggéré cette origine ovarienne (12), un traitement par chimiothérapie adaptée à ce type de néoplasie a été mis en place. D'une manière générale, lorsqu'une femme présente une carcinomatose péritonéale dont l'origine formelle n'est pas démontrée, il est indiqué d'opter pour une chimiothérapie susceptible d'agir sur les cellules ovariennes (3). Cela se justifie par le fait que, d'une part, 75% des cancers ovariens se présentent uniquement sous forme d'une carcinomatose péritonéale et que, d'autre part, un cancer ovarien est un relativement bon répondeur à la chimiothérapie comparativement aux autres étiologies potentielles (12). Il faut donc, dans le doute, ne pas priver la patiente de cette opportunité de prolongation de la survie non négligeable avec ce traitement systémique.

Dans le cas clinique présenté, l'absence de tumeur gynécologique primitive démontrée et la mauvaise réponse à la chimiothérapie, remettent en doute l'origine gynécologique de la tumeur.

Le traitement a donc été adapté en administrant une chimiothérapie avec un spectre d'action plus large.

La chimiothérapie systémique proposée à Madame S. est un traitement palliatif, dont l'indication a été discutée en consultation oncologique multidisciplinaire. Les autres traitements envisageables, plus agressifs, comme l'exérèse macroscopique par chirurgie de debulking suivie d'une chimio-hyperthermie intrapéritonéale (13) n'étaient pas indiqués vu l'extension de la carcinomatose évaluée par le Score de Sugarbaker (14) et l'indice de performance de la patiente (3).

Ce traitement a cependant été mal toléré et a du être interrompu, en accord avec la patiente et sa famille, vu son manque d'efficacité et son impact sur la qualité de vie

CONCLUSION

Le cas de Madame S. est un exemple de carcinomatose péritonéale dont l'origine n'a pu être démontrée au moyen des explorations clinique, biologique et radiologique. Il s'agit donc d'un cas de carcinome de site primitif inconnu (CAPI). Cette entité n'est pas rare dans la pratique quotidienne et est souvent associée à un pronostic péjoratif avec une médiane de survie ne dépassant pas l'année, tout type histologique confondu.

La présentation d'un CAPI sous forme de carcinomatose péritonéale chez une femme en fait une entité particulière, facteur de moins mauvais pronostic, qu'il faut prendre en charge comme une néoplasie ovarienne en première intention (12). L'étude histologique et plus précisément immunohistochimique aide à caractériser l'origine et à cibler la chimiothérapie à proposer. Une mauvaise réponse à une chimiothérapie doit cependant remettre en doute l'origine évoquée.

Ce cas clinique illustre les difficultés que rencontrent les différents intervenants (cliniciens, radiologues, chirurgiens, anatomo-pathologistes,...) face à un tableau de carcinomatose péritonéale. En effet, vu l'absence de critères spécifiques tant sur le plan clinique que sur les plans biologique et iconographique, la carcinomatose péritonéale nécessite souvent, pour être confirmée, la réalisation d'une coelioscopie exploratrice qui n'est pas sans conséquence. Il faut garder à l'esprit que cumuler les examens complémentaires pour trouver une origine à la carcinomatose n'est pas toujours bénéfique pour le patient. Une approche multidisciplinaire

est essentielle pour peser l'indication de chaque examen et cibler ceux qui auront un impact thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Elias D.— Traitement combiné par chirurgie et chimiothérapie locale des carcinomes péritonéaux d'origine digestive. *Hépatogastro* 1999, **6**, 429-436.
2. Aïssat A, Chauvenet L, Copel L.— Prise en charge multidisciplinaire d'une patiente atteinte de carcinome péritonéale. *Réflexions en Médecine Oncologique* 2009, **33**, 236-240.
3. Denis B, Elias D.— Prise en charge symptomatique de la carcinome péritonéale. *Gastroenterol Clin Biol* 2004, **28**, 17-25.
4. Walkey M, Friedman A, Sohotra P. CT Manifestations of Peritoneal Carcinomatosis. *Am J Oncol*, 1988, **150**, 1035-1041.
5. Zhang M, Jiang X, Xu H, et al.— The Role of 18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Ascites of Undetermined Origin. *J Nucl Med*, 2009, **50**, 506-512.
6. Bresson-Hadni S.— Orientation diagnostique et conduite à tenir en présence d'une ascite. *La lettre de l'hépatogastroentérologie* 2000, **4**, 189-193.
7. Gilly F, Glehen O.— Pathologie tumorale du mésentère et du péritoine. *Gastro-entérologie* 2007, **9**-039-A-20.
8. Kiani A, Engelhardt R.— Ascite maligne, in Mertelsmann R, Engelhardt M, Berger D. et al. Ed., *Précis Hématol Oncol*, Springer, Paris, 2010, 263-267.
9. Benoist S, Panis Y.— La coelioscopie est-elle licite pour les cancers digestifs ? *Actualités en chirurgie* 2001, **7**, 201-206.
10. Fondrinier E, Descamps P, Arnaud JP, et al.— Coelioscopie au CO₂ et carcinome péritonéale : revue de la littérature. *J Gynécol Obst Biol Reprod*, 2002, **31**, 11-27.
11. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, et al.— Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*, 2003, **39**, 1990-2005.
12. Hainsworth J, Fizazi K.— Treatment for Patients With Unknown Primary Cancer and Favorable Prognostic Factors. *Semin Oncol*, 2009, **36**, 44-51.
13. Eveno C, Dagois S, Guillot E, et al.— Traitement des carcinomes péritonéaux par chirurgie et chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire (Chip) : des nouveautés mais aussi des indications validées. *Bull Cancer*, 2008, **95**, 141-145.
14. Kübler S, Jähne J.— Staging and Scoring of Peritoneal Carcinomatosis, in Ceelen W. ed., *Peritoneal Carcinomatosis : a multidisciplinary approach*, Springer, Ghent, 2007, 231-246.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G. Jerusalem, Service d'Oncologie médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : g.jerusalem@chu.ulg.ac.be