

## **Quid du cancer de primitif inconnu dans un pays en voie de développement ?**

*How about cancer of unknown primary site in a developing country ?*

SH Razafimahefa\*, TH Rabenjanahary, M Raberahona,  
R Rakotozafindrabe, RM Ramanampamonjy

*Service de Gastro-entérologie, Hôpital Joseph Raseta Befelatanana, CHU d'Antananarivo, Madagascar*

### **Résumé**

Les carcinomes de primitif inconnu représentent 3 à 5% de toutes les tumeurs malignes. Notre objectif est de rapporter un cas compatible avec un cancer de primitif inconnu et de discuter de la prise en charge de cette variété de tumeur.

Une femme de 40 ans était hospitalisée dans le service de gastroentérologie pour douleur abdominale. Elle n'avait pas d'antécédent particulier. L'échographie abdominale mettait en évidence un foie multinodulaire et une thrombose portale partielle. L'évolution était marquée par l'installation rapidement progressive d'une ascite dans un contexte d'altération de l'état général. La recherche de primitif était négative. La patiente est décédée dans un contexte d'altération importante de l'état général 5 mois après le début de la maladie.

Les carcinomes de primitif inconnu avec métastases hépatiques sont grevés d'un pronostic effroyable. A Madagascar où les ressources thérapeutiques sont limitées, la nécessité d'un bilan exhaustif à la recherche de primitif en cas de localisation secondaire hépatique présumée d'un cancer suscite la controverse.

**Mots clés:** cancer de primitif inconnu, prise en charge, Madagascar

### **Abstract**

Carcinoma of unknown primary site constitutes 3-5% of all malignant tumors. Our aim is to report a case compatible with a cancer of unknown primary site and to discuss management of such tumors.

A 40 years old female patient was admitted at gastroenterology ward with abdominal pain. She had no medical history. Abdominal ultrasonography showed multinodular liver and partial portal thrombosis. A peritoneal effusion and alteration of her general condition occurred rapidly. Research of primary site was negative. The patient died 5 months after the onset of the symptoms.

Carcinoma of unknown primary site with liver metastasis has a poor prognosis. In Madagascar, where therapeutic resources are limited, the necessity of extensive work-up to identify the primary site is debatable in case of presumed liver metastatic localization of cancer.

**Keywords:** cancer of unknown primary site, treatment, Madagascar

## **Introduction**

Les carcinomes de primitif inconnu (CAPI) sont un groupe hétérogène de cancer défini par la présence de métastase en l'absence d'une tumeur primitive identifiable au moment du diagnostic [1]. Ils représentent 3 à 5% de toutes les tumeurs malignes [2]. Si la prise en charge de ces tumeurs suscite de nombreux débats dans les pays industrialisés du fait du progrès sans

cesse croissant dans le domaine du diagnostic et du traitement [1], dans les pays à faibles ressources comme le nôtre, aucune étude n'est disponible concernant ces pathologies. Pourtant, ces données sont sans doute nécessaires dans la décision de prise en charge adaptée au contexte local de ces types de tumeur. Notre objectif est de rapporter un cas compatible avec un cancer métastatique de primitif inconnu chez une patiente malgache et de discuter de la prise en charge de cette variété de tumeur.

## Observation

Une femme de 40 ans était hospitalisée en mars 2011 dans le service de Gastro-entérologie pour une douleur abdominale évoluant depuis décembre 2010. Il s'agissait d'une douleur de l'hypochondre droit d'irradiation postérieure, à type de broiement, évaluée à 7/10 sur l'échelle visuelle analogique. Ce tableau se déroulait dans un contexte d'altération de l'état général avec une perte de poids de 6 kg en 3 mois. Il n'existait pas de fièvre.

La patiente présentait en 2009, une pleurésie tuberculeuse d'évolution favorable sous traitement spécifique antituberculeux. Il n'existait pas d'antécédents personnels de troubles du transit ou d'écoulement vaginal. Elle avait 4 grossesses et 4 parités. Elle n'était ni éthylique, ni tabagique. Aucun antécédent familial de cancer n'était retrouvé.

L'examen clinique à l'admission révélait un indice de *performance status* (IPS) à 1, un poids à 67 kg, une pression artérielle à 140/90 mmHg, une fréquence cardiaque à 100 /min et une température à 36 °C. Il existait une hépatomégalie douloureuse avec une flèche hépatique à 14 cm. Le toucher pelvien était sans particularité. Il n'existait pas d'anomalie lors de l'examen des seins. Les aires ganglionnaires étaient libres.

Sur le plan paraclinique, l'échographie abdominale retrouvait une hépatomégalie multinodulaire sur un foie non dysmorphique et une thrombose portale partielle. L'alpha-foetoprotéine était normale.

Une localisation secondaire hépatique d'un cancer était suspectée. L'évolution était marquée par l'installation rapidement progressive au bout d'un mois d'hospitalisation, soit 4 mois après le début de la maladie, d'une ascite abondante, rapidement récidivante dans un contexte d'altération de l'état général avec un IPS à 4. Le liquide d'ascite était de type exsudatif, avec un taux de protides à 41,57 g/L et hémorragique avec un nombre d'hématies à 2 500 000 /mm<sup>3</sup>. Dans le cadre de la recherche du cancer primitif, une fibroscopie digestive haute et une mammographie étaient réalisées. Ces 2 examens se sont avérés normaux. L'échographie pelvienne était normale. Le scanner abdomino-pelvien confirmait les nodules hépatiques, et l'ascite de grande abondance mais ne mentionnait pas d'autres anomalies notamment, absence d'adénopathie profonde et d'anomalie iléo-colique. Le frottis cervico-vaginal ne retrouvait pas de cellules atypiques. La coloscopie, la ponction biopsie hépatique et la coelioscopie n'étaient

pas réalisée en raison de l'altération de l'état général. Le tableau était compatible avec des localisations hépatique et péritonéale d'un cancer de primitif inconnu.

Un traitement de support comportant un traitement antalgique et des ponctions d'ascite évacuatrices itératives étaient mis en place. La patiente est décédée dans un contexte d'altération de l'état général en avril 2011, soit 5 mois après le début de la maladie.

## Discussion

Nous avons décrit un cas compatible avec un cancer de primitif inconnu chez une patiente malgache. Elle avait présenté des signes en faveur de métastases hépatique et péritonéale. La recherche de primitif s'est avérée négative. L'évolution était rapidement fatale.

La pathogénie des CAPI est partiellement élucidée. Il s'agirait de tumeurs dont le site primitif reste microscopique tout au long de l'évolution. Ils échappent ainsi aux différentes méthodes diagnostiques. En effet, la tumeur primitive présenterait une perturbation de l'angiogenèse l'empêchant de s'exprimer. Cette anomalie peut provenir soit d'une défaillance de l'angiogenèse, soit de la sécrétion locale de facteurs antiangiogéniques [1]. Une autre hypothèse suggère que le primitif disparaît après avoir essaimé les métastases.

Le diagnostic d'un CAPI exige une preuve histologique [2,3]. Plus de la moitié des CAPI sont des adénocarcinomes [4,5]. Chez notre patiente, le type histologique du cancer n'est pas connu. En effet, en évaluant le rapport bénéfice-risque d'une ponction biopsie hépatique ou d'une laparoscopie diagnostique, ce dernier était en faveur du risque, compte-tenu de l'altération de l'état général. Malgré une recherche approfondie par des méthodes peu invasives le site primitif n'était pas identifié chez notre patiente. Dans la démarche de recherche du site primitif dans le cadre des CAPI, les examens complémentaires comprennent un bilan systématique et un bilan « ciblé » en fonction de l'orientation clinique. Ainsi, le bilan systématique comporte un examen clinique minutieux notamment, un examen des seins et un toucher pelvien chez la femme et un examen des testicules et un toucher rectal à la recherche d'une anomalie prostatique chez l'homme [1,2]. Sur le plan biologique, une numération de la formule sanguine, un culot hématies-leucocytes minute, une recherche de sang dans les selles et un scanner thoraco-abdomino-pelvien sont obligatoires. Chez la femme, une mammographie est systématiquement réalisée.

Concernant les examens « ciblés », une imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire est indiquée chez une femme présentant une localisation ganglionnaire axillaire d'un adénocarcinome. Le dosage sérique de l'alpha-foeto-protéine et de l'hormone chorionogonadotrophique ( $\beta$ -HCG) est proposé aux patients présentant une maladie métastatique de la ligne médiane, autrement dit les métastases rétropéritonéales et/ou médiastinales et les métastases pulmonaires. Le dosage du *prostate specific antigen* (PSA) est indispensable chez un patient présentant des métastases osseuses d'un adénocarcinome. Un scanner et/ou une tomographie par émission de positons (TEP) est proposé en cas de localisation ganglionnaire cervicale d'un carcinome épidermoïde et enfin les examens endoscopiques sont orientés par les données de la clinique et/ou des examens biologiques [2]. A titre d'exemple, en cas d'anémie ferriprive, une endoscopie digestive haute et une coloscopie sont réalisées. La difficulté de la recherche diagnostique chez notre patiente résidait dans l'absence de signe d'orientation clinique ou biologique. Dans des cas similaires, l'immunohistochimie aide au diagnostic à condition de connaître le type histologique [1]. Cette méthode n'est pas disponible dans notre pays. Dans un pays à faibles ressources comme Madagascar, la nécessité de rechercher le site primitif en cas de CAPI mérite d'être discutée. En effet, le coût des analyses constitue un frein au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de cancer dans notre pays [6]. Pavlidis *et al.* ont subdivisé les CAPI en 2 sous-groupes : les CAPI de pronostic favorable et CAPI de pronostic sombre [5]. Le premier groupe comprend le carcinome moyennement différencié de distribution axiale, les femmes présentant un adénocarcinome papillaire localisé au péritoine, les patientes avec adénopathie axillaire isolée, le carcinome épidermoïde avec adénopathie cervicale ou avec adénopathie inguinale isolée, le carcinome neuroendocrine moyennement différencié, les patients présentant des métastases osseuses avec élévation du PSA et les patients présentant une tumeur unique, de petite taille et potentiellement résécable. Dans le deuxième groupe figurent, l'adénocarcinome métastatique au foie ou à d'autres organes, l'adénocarcinome péritonéal non papillaire avec ascite, les métastases cérébrales multiples, les métastases pleurales ou pulmonaires multiples et les multiples métastases osseuses.

Notre patiente avait présenté de multiples nodules hépatiques et une ascite exsudative, hémorragique compatibles avec des localisations néoplasiques secondaires.

Il est communément admis que les métastases hépatiques dans le cadre des CAPI est de pronostic sombre [2,3,7]. Notre patiente est décédée 5 mois après le début des symptômes. La durée moyenne de survie des patients présentant un CAPI avec localisation hépatique excède rarement 6 mois [8]. D'autres facteurs pronostiques ont été évalués et validés. Il s'agit du *performance status* (PS) et le taux de lactate deshydrogenase (LDH). Un PS à 0 ou 1 et un taux de LDH normal sont des facteurs de bon pronostic [8,9]. Ces éléments pourraient être largement proposés dans la prise en charge des CAPI dans notre pays car ces examens sont facilement accessibles. Cette démarche limiterait ainsi les différentes explorations à la recherche du site primitif. Hogan *et al.* ont d'ailleurs montré que la découverte du site primitif n'apporte pas de bénéfice supplémentaire au patient présentant un CAPI avec des localisations hépatiques. Au contraire ces investigations altèrent davantage le peu de qualité de vie qui leur reste. Ils suggèrent chez les patients présentant un CAPI avec localisation hépatique de ne pas multiplier les investigations et d'avoir comme principal objectif la préservation de la qualité de vie de ces patients [7]. Cette proposition pourrait être adoptée dans notre pratique.

## Conclusion

Le cancer de primitif inconnu avec métastases hépatiques est grevé d'un pronostic sombre. Dans le contexte malgache, l'utilité d'une preuve histologique suscite le débat, en présence d'un foie multinodulaire à fortiori en cas d'atteinte d'autres organes compatible avec des localisations secondaires d'un cancer que le site primitif soit connu ou non. La qualité de vie des patients doit être la principale préoccupation des cliniciens dans ce contexte.

## Références

1. Varadhachary RG, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic Strategies for Unknown Primary Cancer. *Cancer* 2004; 100: 1776-85.
2. Pavlidis N, Briasoulis E, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v228-v31.
3. Lazaridis G, Pentheroudakis G, Fountzilas G, *et al.* Liver metastases from cancer of unknown primary (CUPL): A retrospective analysis of presentation, management and prognosis in 49 patients and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 693-700.
4. Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer* 1995; 75: 353-6.

5. Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 271-8.
6. Lavergne L. L'accès aux médicaments anticancéreux dans les pays en développement d'Afrique subsaharienne: l'exemple de Madagascar. *ReMed* 2008; 38: 10-4.
7. Hogan BA, Thornton FJ, Brannigan M, *et al.* Hepatic Metastases from an Unknown Primary Neoplasm: Survival, Prognostic indicators and Value of Extensive Investigations. *Clin Radiol* 2002; 57: 1073-7.
8. Pouessel D, Thezenas S, Culine S, *et al.* Hepatic metastases from carcinomas of unknown primary site. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 1224-32.
9. Sève P, Culine S. Facteurs pronostiques des carcinomes de primitif inconnu. *Oncol* 2008;10: 703-6.