

PANCRÉATITE AIGÜE INDUITE PAR MÉTASTASES ISSUES D'UN CANCER PULMONAIRE À PETITES CELLULES

LAISSUS T (1), LACREMANS D (2), GOLINVAL O (1)

RÉSUMÉ : Bien que les lésions métastatiques liées au cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) soient rares au niveau pancréatique, la pancréatite aiguë induite par des métastases issue de ce même cancer l'est encore plus. Au travers de ce rapport de cas, nous discuterons de l'histoire clinique d'une patiente de 67 ans, atteinte de CPPC, diagnostiqué depuis 21 mois et stable depuis 3 mois, se présentant aux urgences avec des épigastalgies transfixiantes. L'étude radiologique révèle deux larges masses dans le pancréas ainsi que de multiples adénopathies péripancréatiques. Elles sont confirmées comme étant des métastases de son CPPC. Parmi plusieurs propositions de traitement, l'instauration d'une antalgie palliative, à la fois par radiothérapie et médicamenteuse, est privilégiée étant donné l'état très avancé du CPPC et la toxicité majeure des autres traitements systémiques.

MOTS-CLÉS : Pancréatite aiguë - Cancer pulmonaire - Métastase - Tumeur neuro-endocrine

ACUTE PANCREATITIS INDUCED BY METASTASES FROM SMALL CELL PULMONARY CANCER

SUMMARY : Although metastatic lesions associated with small cell lung cancer (SCLC) are rare in the pancreas, metastatic-induced acute pancreatitis from the same cancer is even more so. We discuss the clinical case of a 67-year-old patient with SCLC, diagnosed for 21 months and stable for 3 months, presenting in the emergency department with transfixing epigastric pain. The radiological study reveals two large masses in the pancreas as well as multiple peripancreatic adenopathies. They are confirmed as metastases of the SCLC. Among several treatment proposals, the initiation of palliative analgesia by both radiotherapy and drug therapy is preferred, due to the very advanced state of SCLC and the major toxicity of other systemic treatments.

KEYWORDS : Acute pancreatitis - Lung cancer - Metastasis - Neuroendocrine tumour

INTRODUCTION

Le cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC) englobe 3-4 % de toutes les tumeurs malignes. Il représente, à lui seul, environ 15-25 % des carcinomes bronchiques. Associé à un pronostic sombre, son taux de survie à 5 ans est le plus faible parmi tous les types histologiques (1). Tumeur très maligne, le CPPC disperse précocement des métastases, si bien qu'au moment du diagnostic, le cancer est, le plus souvent, déjà disséminé. Parmi les localisations privilégiées de dissémination métastatique, nous retrouvons les ganglions lymphatiques, les surrénales, le foie, le poumon, le cerveau et les os (2). Les lésions métastatiques au niveau du pancréas représentent 25 % des tumeurs pancréatiques. Elles sont issues, le plus souvent, d'un carcinome rénal, d'un mélanome, d'un cancer pulmonaire, gastrique ou colique (3). Bien que l'atteinte pancréatique métastatique soit une constatation courante des séries d'autopsies dans le CPPC, la pancréatite aiguë induite par les métastases est très rare (3, 5-7).

Nous reportons ici le cas d'une femme de 67 ans, suivie dans le cadre d'un CPPC ayant récidivé une fois, qui se présente aux urgences

avec des douleurs abdominales et vomissements. Via une ponction à l'aiguille fine guidée par écho-endoscopie, le diagnostic de pancréatite aiguë induite par des métastases issues de son CPPC est alors posé.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Il s'agit d'une femme de 67 ans, fumeuse à hauteur de 45 paquets*année et atteinte de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) de stade 2 et de classe B (classification de GOLD 2019). Elle est actuellement suivie depuis 21 mois pour un CPPC extensif de stade cT3N2M1c primitif du lobe inférieur droit et d'emblée métastatique au niveau osseux. Le traitement initial a consisté en une cure de 6 séances de chimiothérapie par carboplatine et étoposide, complétée, en raison d'une très bonne réponse, par une radiothérapie thoracique et une radiothérapie prophylactique de l'encéphale. Cette décision s'éloignant des guidelines est prise en concertation multidisciplinaire incluant l'oncologue, le pneumologue et le radiothérapeute de la patiente (4). Une première rechute a lieu à un an du diagnostic nécessitant la réinstauration d'une nouvelle cure de 6 séances de chimiothérapie par carboplatine et étoposide. Le contrôle radiologique, réalisé un mois plus tard, démontre toutefois toujours la présence d'adénopathies para-trachéales supérieures de 22 mm de grand axe.

(1) Service de Pneumologie, CHR Verviers, Belgique.
(2) Service d'Anatomopathologie, CHU Liège, Belgique.



Figure 1. Sténose majeure de la veine cave supérieure liée à un volumineux bloc ganglio-tumoral d'environ 84 mm de largeur, 70 mm d'axe antéro-postérieur et 78 mm d'axe céphalo-caudal au CT-scan thoracique (flèches blanches). Imagerie en accord avec la clinique plaçant pour un syndrome cave supérieur malin.

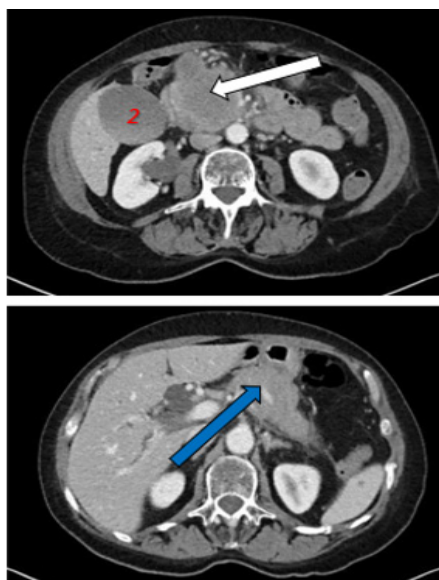


Figure 2. Objectivation de deux masses pancréatiques via tomographie abdomino-pelvienne. La première volumineuse masse tissulaire, hétérogène, partiellement nécrotique centrée sur la région pancréatique céphalique (flèches blanches) est estimée à 67 mm de grand axe. Cette première masse est associée à une compression cholédoquienne et donc une dilatation des voies biliaires (1) et de la vésicule biliaire (2). La deuxième masse, mal délimitée, se situe au niveau antérieur de la région corporelle du pancréas (flèches bleues).

La patiente se présente à l'hôpital avec une épigastralgie importante et transfixiante associée à des nausées et des épisodes de vomissements d'apparition aiguë. Apyrétique, elle rapporte avoir une aggravation de sa dyspnée (stade III sur l'échelle du «modified Medical Research Council» ou mMRC) et indique la présence d'un œdème cervical depuis 15 jours.

Les valeurs biologiques fournies par le laboratoire montrent la présence d'une franche élévation sérique des lipases à environ 4,5 fois la norme (1.419 U/l; intervalles de référence : 23-300 U/l), d'une CRP élevée (140 mg/l; intervalles de référence : 0-10 mg/l), d'une hypercalcémie (calcium total à 2,7 mmol/l; intervalles de référence : 2,1-2,5 mmol/l) et d'une majoration de l'énolase neuro-spécifique (NSE à 185 µg/l, intervalles de référence : 0-18 µg/l). Notons l'absence d'altération des tests hépatiques.

À ce stade, l'hypothèse d'une pancréatite aiguë induite par l'hypercalcémie maligne d'origine paranéoplasique est hautement suspectée et un traitement par hyperhydratation intraveineuse, un jeûne strict, hors médication *per os* et prise hydrique, ainsi qu'un traitement antalgique sont alors instaurés.

Il convient également de réévaluer son CPPC au vu de l'apparition d'un syndrome cave supérieur et de la majoration du marqueur NSE, marqueur de choix dans le cadre du suivi évolutif du cancer à petites cellules. Le scanner thoracique révèle une extension importante de la masse tumorale (8,4 x 7 x 7,8 cm), entraînant une sténose majeure de la veine cave supérieure. Sont à noter également une thrombose de l'artère sous-clavière gauche ainsi que de multiples adénopathies dans les différentes aires ganglionnaires pulmonaires (Figure 1).

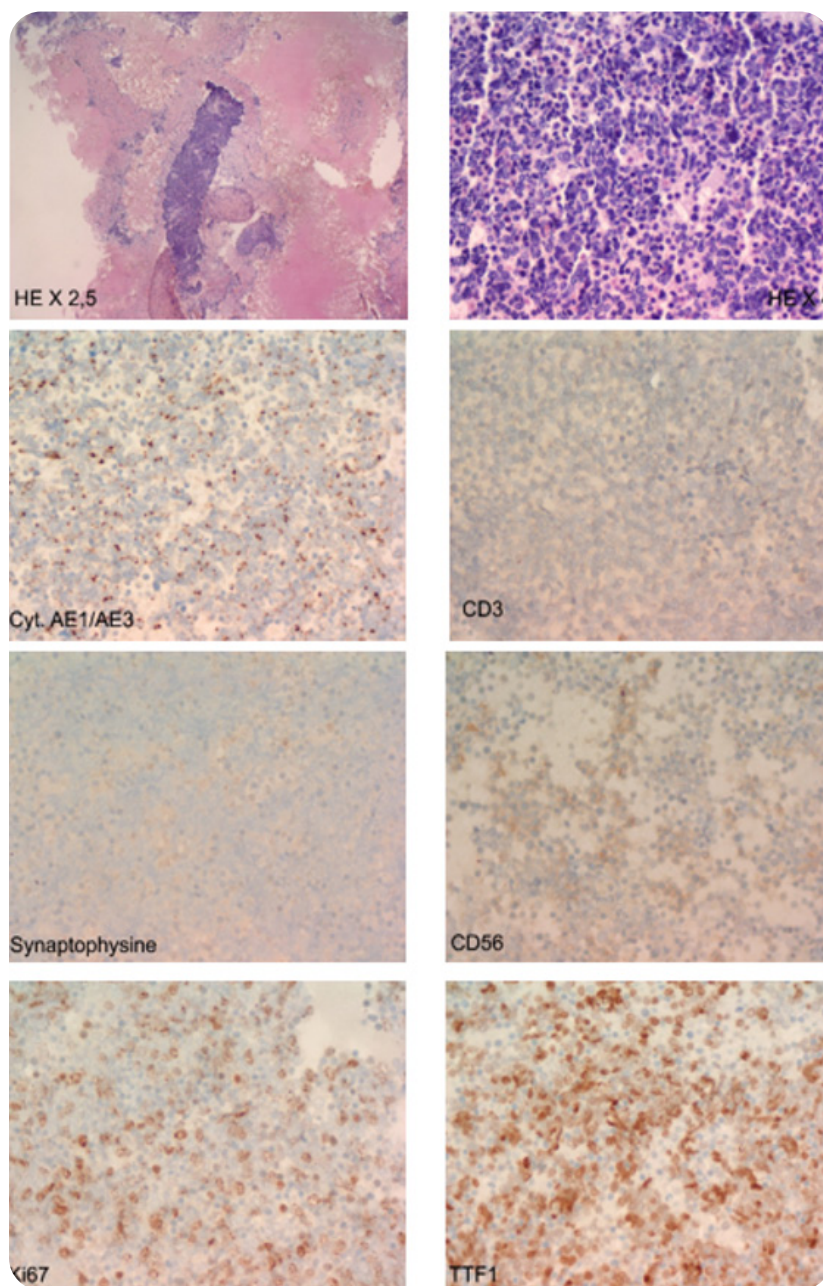


Figure 3. Images de cytoponction d'une métastase pancréatique issue d'un carcinome pulmonaire à petites cellules (CPPC). Les images HEx2,5 et HEx40 sont marquées à l'hématoxyline-éosine et agrandies, respectivement, 25 et 400 fois. Les cellules présentes sont fréquemment pycnotiques, leur cytoplasme est peu abondant. L'immunomarquage lymphocytaire au CD3 est négatif, permettant d'exclure la présence de lymphome. L'immunomarquage est faiblement positif pour le CD56, les cytokératines à large spectre (CytAE1/AE3), le facteur de transcription thyroïdien (TTF-1) et la synaptophysine. Le Ki-67 est évalué à environ 50 %. Notons la présence de grains para-nucléaires sur le marquage CytAE1/AE3, typique du CPPC.

Au vu de la symptomatologie digestive, le scanner abdominal réalisé montre deux larges masses au niveau pancréatique. Une première masse de 67 mm de grand axe, tissulaire, hétérogène et partiellement nécrotique est localisée au niveau de la région pancréatique céphalique. Celle-ci exerce un effet compressif au niveau du pied du cholédoque et donc une dilatation en amont de la voie biliaire principale, ainsi que des voies biliaires intrahépatiques.

La seconde masse tissulaire est mal délimitée au niveau du corps pancréatique antérieur, avec reflux de la région pré-pylorique (Figure 2).

Une recherche étiologique des masses par ponction à l'aiguille fine guidée sous écho-endoscopie est réalisée. L'analyse cytologique des prélèvements montre des cellules prolifératives de petite taille disposées en plages diffuses incriminées de foyers ponctuels de nécrose. Les cellules sont fréquemment pycnotiques. L'immunomarquage se révèle faiblement positif pour la synaptophysine, le CD56, les cytokératines à large spectre et le facteur de transcription thyroïdien (TTF-1). En revanche, il s'avère négatif à la cytokératine 20 et pour les marqueurs lymphoïdes T (CD3) et B (CD20). Le Ki67, quant à lui, est à 50 %. Basé sur cet examen, le diagnostic de métastases issues d'un carcinome neuroendocrine de type anaplasique à petites cellules est posé (Figure 3).

Compte tenu de la taille des masses pancréatiques et de l'altération de l'état général de la patiente, la mise en place d'un stent biliaire est contre-indiquée; toutefois, un drainage du cholédoque pourrait être réalisé en cas d'angiocholite. Au vu de la progression péjorative du CPPC et du mauvais statut général (4/5 sur l'échelle de Zubrod ECOG/OMS : «Eastern Cooperative Oncology Group»/Organisation Mondiale de la Santé) de la patiente, plusieurs options thérapeutiques sont envisageables à ce stade. La première consiste en une reprise de chimiothérapie, associée à un traitement de soutien et palliatif, permettant la réduction des effets de masse tumorale et donc de la symptomatologie de la patiente. Il est basé sur une radiothérapie ciblée au niveau de la veine cave supérieure (13 séances) et au niveau des métastases pancréatiques (11 fractions de 2,8 grays pour atteindre une dose totale de 30,8 grays en 2 semaines). Le second choix consiste en un traitement de soutien et palliatif uniquement. De notre point de vue, la première option thérapeutique est contre-indiquée : en effet, les produits utilisés lors de la chimiothérapie semblent trop nocifs pour la patiente compte tenu de son état général. De plus, il s'agit ici de la deuxième récurrence, associée à une efficacité moindre du traitement. La patiente opte pour le second choix. Un support antalgique et antiémétique est instauré pour le confort de la patiente.

Le traitement palliatif, débuté durant l'hospitalisation, aura permis un contrôle correct de la symptomatologie douloureuse de la patiente et une régression du syndrome cave supérieur à la suite des séances de radiothérapie. Toutefois, la première séance de radiothérapie au niveau pancréatique se révèle mal tolérée par la patiente qui prend la décision de l'arrêter. Par la suite, une dégradation progressive de la fonction hépatique est observée, avec une majoration de l'ictère de la patiente. Après 1 mois d'hospitalisation, elle sera transférée dans une unité de soins palliatifs où elle décèdera 26 jours plus tard, soit 22 mois après le diagnostic de CPPC.

DISCUSSION

Les métastases pancréatiques sont peu communes et représentent environ 1,6-5,9 % des lésions malignes pancréatiques selon différentes études d'autopsies (7). Le pancréas n'est pas l'organe le plus fréquemment atteint pas les métastases issues du CPPC. En revanche, le CPPC est, parmi tous les types histologiques de cancers pulmonaires, le plus présent au niveau pancréatique. Dans une étude en 1998, Maeno

et coll. rapportent 26 cas de patients présentant des métastases pancréatiques issues de cancer pulmonaire dont 50 % proviennent de CPPC, 34,6 % d'adénocarcinomes, 11,5 % de carcinomes à cellules squameuses et 3,9 % de carcinomes à grandes cellules (6). Lors d'autopsies, la présence de métastases pancréatiques est retrouvée chez 24-40 % des patients atteints de CPPC selon l'étude de Yeung et coll. (5).

En 1973, Levine et Danovitch décrivent, pour la première fois, une pancréatite aiguë induite par des métastases chez un patient atteint de CPPC (7). L'incidence de cette complication issue des cancers pulmonaires, en particulier des CPPC, est d'environ 3,3 à 7,5 %. Elle est donc plus rare encore que les métastases (3, 5-7). Un premier mécanisme physiopathologique retenu et favorisant le développement de la pancréatite est l'obstruction par compression d'un canal pancréatique causée par la masse métastatique ou les adénopathies régionales extensives. Un second mécanisme de pancréatite aiguë induite par des métastases serait la compromission vasculaire induite par l'envahissement local de cellules néoplasiques. D'autres causes sont également retrouvées chez les patients atteints de CPPC, comme la prise d'alcool, les cholélithiases, l'hypercalcémie ou la prise de certains agents de chimiothérapie. Dans le cas où aucune étiologie n'est retrouvée, le diagnostic de pancréatite aiguë paranéoplasique est proposé (8).

Il existe de nombreux facteurs de risque favorisant la survenue de CPPC. Le tabagisme reste le principal facteur de risque car associé à une fréquence élevée de mutations cellulaires (9). L'arrêt du tabagisme doit donc, à ce titre, être conseillé à tout patient. Cette règle hygiéno-diététique n'est pas respectée par la patiente.

Typiquement, les symptômes cardinaux du CPPC sont la toux et la dyspnée. Celles-ci sont liées à l'effet de masse à la fois de la tumeur primitive, mais aussi des adénopathies. Cependant, au vu de la dissémination de ce cancer, la variété des symptômes est importante et ce, en fonction de la localisation métastatique (10). Chez la patiente, les manifestations cliniques de la récurrence se marquaient par une épigastralgie transfixiante persistante, des nausées et vomissements, le tout induit par ses métastases pancréatiques et la pancréatite secondaire.

Le diagnostic de pancréatite aiguë est posé sur la base de la symptomatologie de la patiente et de la lipasémie (8). La lipase est le biomarqueur le plus sensible et spécifique concernant le diagnostic de pancréatite aiguë. L'imagerie par tomodensitométrie est le gold standard pour

confirmer le diagnostic et doit être systématiquement réalisée, idéalement dans les 23 jours après le diagnostic pour ne pas sous-évaluer l'apparition de lésions nécrotiques. Dans le cas présenté, le scanner abdominal contrasté s'est révélé particulièrement décisif pour le diagnostic différentiel entre une lésion néoplasique et une pancréatite aiguë métabolique favorisée par l'hypercalcémie maligne de la patiente. Il a permis d'apprécier la physiopathologie de la pancréatite, ici d'origine obstructive. Reste, à ce stade, à déterminer si les masses pancréatiques sont dues à un cancer du pancréas *de novo* ou à des métastases.

Le CPPC de la patiente était initialement de stade cT3N2M1c avant sa première chimiothérapie en 2017, si l'on se rapporte à la 8^{ème} édition IASLC de la classification TNM. Il s'agit donc d'un stade IVB (ou ed-SCLC : «extensive disease Small Cell Lung Cancer»). Cette stadification est associée à un pronostic vital très sombre et ce, peu importe le type histologique du cancer pulmonaire. En effet, dans ce cas, la survie à 2 ans est inférieure à 10 % et de 0 % à 5 ans (11). Le taux de survie en cas de CPPC est le plus faible parmi les différents types histologiques de cancers pulmonaires. En effet, le CPPC, dans les stades limités, a un taux de survie sur 3 ans d'environ 21 %, tandis qu'au stade extensif, le taux de survie à 3 ans est inférieur à 1 %, avec une survie médiane d'environ 10 mois (1-11).

Le diagnostic de certitude de l'origine des masses se base sur l'analyse morphologique et immunohistochimique des échantillons prélevés via la ponction à l'aiguille fine guidée par écho-endoscopie digestive. Suivant les études, la précision diagnostique de cet acte technique est estimée entre 89-92 % concernant des métastases pancréatiques. Cette précision est affectée par différents facteurs tels que la localisation et la taille de la lésion, l'expérience de l'anatomopathologiste pour l'analyse du tissu et l'expérience du gastroentérologue lors de la réalisation de l'examen (12). Dans le cas particulier, malgré un «performance status» faible de la patiente, cet examen fut réalisé sans complication.

Les tumeurs neuroendocrines de haut grade sont caractérisées par des indices prolifératifs et mitotiques hauts, donc par un Ki67 élevé. Chez la patiente, l'indice de prolifération mesuré au Ki67 est estimé à 50 % lors de l'analyse tissulaire. Ce taux n'entre pas en contradiction avec le profil prolifératif des CPPC dont les taux habituels se situent entre 50-100 % (13). La méta-analyse de Wei et coll. en 2018 indique qu'un taux de Ki67 élevé est associé à un pro-

nostic pauvre, ainsi qu'à une progression plus rapide de la maladie (14). Ce taux est toujours élevé dans le cadre de CPPC. Il peut être utilisé comme un marqueur prédictif du pronostic chez les patients atteints de cancer du poumon. L'étude souligne également que les femmes présentent un taux de Ki67 moins élevé et que ce taux est encore diminué chez les fumeurs atteints de BPCO, entraînant alors une surestimation du pronostic vital (14).

De manière générale, les tumeurs neuroendocrines sont positives pour au moins un marqueur neuroendocrine, qu'il s'agisse du CD56, de la chromogranine A ou de la synaptophysine. Signalons que près de 10 % des CPPC sont négatifs pour ces marqueurs. Le CD56 est un marqueur particulièrement sensible et sa positivité atteste du caractère neuroendocrine de la tumeur. Toutefois, il est peu spécifique puisqu'il se retrouve dans de nombreuses tumeurs neuroendocrines et ne permet pas le diagnostic de CPPC à lui seul. La synaptophysine est peu spécifique. Ce marqueur est très positif en présence de tumeurs bien différenciées, contrairement aux tumeurs indifférenciées. De même en immunohistochimie, le NSE n'est pas spécifique du CPPC et se retrouve dans 66,6 % des NSCLC. La cytokératine 7 est un marqueur positif dans 50 % des cas de CPPC, non analysée dans le cas présent. Le TTF1 est positif dans environ 85 % des cas de CPPC. L'analyse des cytokératines à large spectre est utile pour confirmer la nature épithéliale d'une prolifération cellulaire et la présence de grains paranucléaires est typique de CPPC (Figure 3) (15). L'échantillon prélevé chez la patiente se révèle positif pour le CD56, le TTF1, la synaptophysine et les cytokératines à large spectre et négatif pour le CK20, ce qui permet de poser le diagnostic de métastase pancréatique issue d'un CPPC.

Dans le cadre d'un CPPC extensif, la combinaison d'étoposide ou d'irinotécan associée à une chimiothérapie à base d'un sel de platine (carboplatine, cisplatine) est le traitement qui a démontré la meilleure efficacité en termes de survie (16). Récemment, Horn et coll. ont montré que l'ajout d'atézolizumab à la chimiothérapie en première ligne du traitement des CPPC de stade extensif induit une meilleure survie globale et survie sans progression que la chimiothérapie seule (17). Dans le cadre de la pancréatite aiguë induite par les métastases, il n'existe pas d'approche thérapeutique standard. Dans certains cas, la mise en place endoscopique de stent intra-pancréatique, bien que palliative, est une solution permettant d'améliorer l'état général du patient et donc son confort ou de le rendre apte à

une chimiothérapie (18). La radiothérapie antalgique est également une bonne alternative pour améliorer l'état clinique et le confort du patient. Sous réserve d'un état général conservé, certains auteurs tendent à montrer le bénéfice sur la survie d'une chimiothérapie (19, 20). Dans leur étude, Gongulur et coll. rapportent, notamment, une survie moyenne sous chimiothérapie de 6 mois contre 2 semaines chez les 5 patients traités par le traitement conservateur (19).

CONCLUSION

La pancréatite aiguë induite par les métastases chez les patients avec CPPC est une entité clinique rare qui peut survenir au cours de la maladie ou comme signe d'appel chez les patients atteints de CPPC. Un diagnostic rapide et précoce, notamment par tomographie abdominale et ponction à l'aiguille fine guidée par endoscopie, doit permettre d'instaurer une chimiothérapie systémique et des traitements locaux qui peuvent améliorer la qualité de vie et la survie, en particulier chez les patients ayant un bon état général. Par conséquent, il convient de rester attentif au fait que la pancréatite aiguë peut se révéler comme étant la manifestation de métastases chez les patients CPPC.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cook R, Miller Y, Bunn P. Small cell lung cancer: Etiology, biology, clinical features, staging, and treatment. *Curr Probl Cancer* 1993;17:73-141.
2. Schwendel A, Langreck H, Reichel M, et al. Primary small cell lung carcinomas and their metastases are characterized by a recurrent pattern of genetic alterations. *Int J Cancer* 1997;74:86-93.
3. Showalter SL, Hager E, Yeo CJ. Metastatic disease to the pancreas and spleen. *Semin Oncol* 2008;35:160-71.
4. Slotman BJ, van Tinteren H, O Praag J, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:36-42.
5. Yeung KY, Haidak DJ, Brown JA, et al. Metastasis induced acute pancreatitis in small cell bronchogenic carcinoma. *Ann Intern Med* 1979;139: 552-4.
6. Maeno T, Satoh H, Ishikawa H, et al. Patterns of pancreatic metastasis from lung cancer. *Anticancer Res* 1998;18:2881-4.

7. Levine M, Danovitch S. Metastatic carcinoma to the pancreas: Another cause for acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1973;60:2904.
8. Swaroop VS, Chiari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. *JAMA* 2004;291:2865-8.
9. Pleasance ED, Stephens PJ, Meara SO, et al. A small cell lung cancer genome reports complex tobacco exposure signatures. *Nature* 2010;463:184-90.
10. Kalemkerian G, Loo B, Akerley W, et al. NCCN guidelines insights: Small cell lung cancer, version 2.2018 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN* 2018;16:1171-82.
11. Dayen C, Debieve D, Molinier O, et al. New insights into stage and prognosis in small cell lung cancer: An analysis of 968 cases. *J Thorac Dis* 2017;9:5101-11.
12. Ardengh JC, Lopes CV, Kemp R, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the suspicion of pancreatic metastases. *BMC Gastroenterology* 2013;13:63.
13. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T, et al. Correlation between the Ki67 proliferation index and response to radiation therapy in small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2017;12:16.
14. Wei D, Chen W, Meng R, et al. Augmented expression of Ki67 is correlated with clinicopathological characteristics and prognosis for lung cancer patients: an updated systematic review and metaanalysis with 108 studies and 14,732 patients. *Respir Res* 2018;19:150.
15. Kleindiensta D, Plitzkoa G, Wielandb C, et al. Tumeurs neuroendocrines pulmonaires. *Forum Med Suisse* 2016;16:292-8.
16. Tsoukalas N, Aravantinou-Fatorou E, Baxevanos P, et al. Advanced small cell lung cancer (SCLC): new challenges and new expectations. *Ann Transl Med* 2018;6:145-53.
17. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First line atezolizumab plus chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-9.
18. Woo JS, Joo KR, Woo YS, et al. Pancreatitis from metastatic small cell lung cancer: Successful treatment with endoscopic intrapancreatic stenting. *Korean J Intern Med* 2006;21:256-61.
19. Gonlugur U, Mirici A, Karaayvaz M. Pancreatic involvement in small cell lung cancer. *Radiol Oncol* 2014;48:11-9.
20. Okutur K, Bozkurt M, Korkmaz T, et al. Metastasis-induced acute pancreatitis successfully treated with chemotherapy and radiotherapy in a patient with small cell lung cancer. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:30427.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr O. Golinval, Service de Pneumologie, CHR Verviers, Belgique.

Email : olivier.golinval@chrverviers.be