

# Présentation Atypique D'un Adénocarcinome Mucineux Invasif : A Propos D'un Cas

Ch. Benrakkoun, N.Reguig, M. Moutahir, S. Morabit, S Diani, M. Aharmim, J.E. Bourkadi

Service De Pneumophysiologie, Hôpital Moulay Youssef, CHU Ibn Sina Rabat

Date of Submission: 21-07-2024

Date of Acceptance: 31-07-2024

## Résumé

**Introduction.** — Les aspects tomographiques de l'adénocarcinome pulmonaire invasif sont multiples et miment souvent des processus bénins. Cependant, le diagnostic et le traitement peuvent être retardés par les atypies radiologiques et la sévérité de l'hypoxémie

**Observation.** — Une patiente âgée de 47 ans, non fumeuse, sans exposition particulière, était hospitalisée pour une pneumopathie étendue. L'histoire comportait une toux chronique productive, une dyspnée d'effort croissante évoluant depuis 1 an avec amaigrissement important. Le scanner thoracique révélait des condensations parenchymateuses alvéolaires étendues lobaires inférieure gauche et supérieure droite associées à de multiples masses bilatérales diffuses aux deux champs pulmonaires. Le bilan biologique et bactériologique était négatif. Une biopsie Trans-pariétale a été décidée dans un but diagnostique ; l'examen histologique avec étude immunohistochimique a trouvé des cellules tumorales exprimant la cytokératine 7 et n'exprimant pas la cytokératine 20. Les anticorps anti-TTF1 et anti-Napsine A étaient négatifs, en faveur d'un adénocarcinome invasif mucineux

## Summary

**Introduction.** - The CT aspects of invasive lung adenocarcinoma are multiple and often mimic benign processes. However, diagnosis and treatment may be delayed by radiological atypia and the severity of hypoxaemia.

**Case report.** - A 47-year-old non-smoking female patient with no particular exposure was admitted to hospital with extensive pneumonitis. The history included a chronic productive cough, increasing exertional dyspnoea evolving for 1 year with significant weight loss. A chest CT scan revealed extensive alveolar parenchymal condensations in the lower left and upper right lobes, associated with multiple diffuse bilateral masses in both lung fields. Biological and bacteriological tests were negative. A transparietal biopsy was performed for diagnostic purposes; histological examination with immunohistochemical study found tumour cells expressing cytokeratin 7 and not expressing cytokeratin 20. Anti-TTF1 and anti-Napsin A antibodies were negative, in favour of an invasive mucinous adenocarcinoma.

## I. Introduction

Selon la nouvelle classification de l'OMS, les adénocarcinomes invasifs sont divisés en adénocarcinomes non mucineux et mucineux, en plus des variantes rares. Bien que le type non mucineux soit le plus fréquemment rencontré dans la pratique clinique, l'adénocarcinome mucineux représente entre 3 à 10 % des adénocarcinomes invasifs [1].

Historiquement, le terme d'adénocarcinome mucineux invasif (AMI) a été proposé pour la première fois dans la classification de 2011 IASLC/ATS/ERS\* afin d'éviter toute confusion avec le carcinome bronchioalvéolaire mucineux, dont la définition première était une tumeur in situ donc non invasive. En effet, bien que l'AMI puisse présenter un schéma de croissance lépidique majoritaire, des zones d'invasion sont toujours présentes [1].

L'AMI est défini histologiquement comme un adénocarcinome composé de cellules à gobelet ou de cellules cylindriques mucipares. Son immunophénotype est souvent caractérisé par les expressions de CK7, de CDX2 et de CK20 focalement et HNF4 $\alpha$  [1].

Ces tumeurs sont souvent multifocales et bilatérales et la relation clonale entre les différentes lésions qui a été démontrée suggère que l'AMI est susceptible de se propager par voie intra-pulmonaire [2]. Nous rapportons un cas d'adénocarcinome mucineux invasif de présentation radiologique atypique.

## **II. Observation**

IL s'agit d'une patiente âgée de 47 ans, jamais traitée pour tuberculose, sans notion de contage tuberculeux récent, non fumeuse, sans exposition particulière ni tabagisme passif, qui présentait une hypertension artérielle gestationnelle depuis 5 ans.

Le début de la symptomatologie clinique remonte à une année, par l'apparition d'une toux productive ramenant des expectorations muqueuses abondantes, et d'une dyspnée d'aggravation progressive devenue stade II de la mMRC, avec notion d'amaigrissement chiffrée à 10kg en une année, et de sueurs nocturnes, sans autres signes respiratoires ni extra respiratoires associés.

L'examen clinique à son admission retrouvait des râles ronflants bilatéraux à l'auscultation pleuropulmonaire, le reste de l'examen était sans anomalie.

La radiographie thoracique montrait des opacités bilatérales mal systématisées à contours flous, se majorant rapidement (figure 1 et 2). La tomодensitométrie thoracique révélait des condensations parenchymateuses alvéolaires étendues lobaires inférieure gauche et supérieure droite associées à de multiples masses bilatérales diffuses aux deux champs pulmonaires (figure 3)

La biologie sanguine ne retrouvait pas d'anomalie : Les sérologies hépatites B, C et VIH étaient négatives.

Les examens bactériologiques notamment la recherche de Bk et Xpert MTB-Rif dans les expectorations étaient négatives

Une fibroscopie bronchique a été réalisée avec lavage broncho-alvéolaire, rapportait un liquide légèrement hématique et inflammatoire à prédominance de lymphocytes et de macrophages, sans présence de cellules suspecte de malignité. Les analyses microbiologiques ne retrouvaient pas d'organisme pathogène.

Une biopsie Trans-pariétale de la tumeur a été décidée dans un but diagnostique ; l'examen histologique avec étude immunohistochimique a trouvé des cellules tumorales exprimant la cytokératine 7 et n'exprimant pas la cytokératine 20. Les anticopr anti-TTF1 et anti-Napsine A était négatifs, en faveur d'un adénocarcinome invasif mucineux

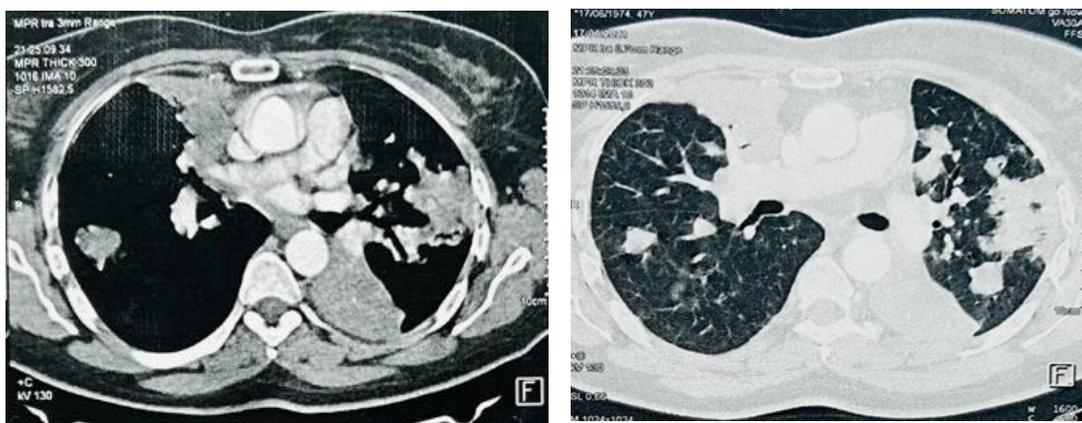
La patiente a été adressée en service d'oncologie pour prise en charge thérapeutique



**Figure 1 : Radiographie Thoracique Face : Opacités Bilatérales Mal Systématisées A Contours Flous**



**Figure 2 : Radio Thorax De Face, 3 Mois Plus Tard, Nette Progression A Gauche, Discret Nettoyage A Droite**



**Figure 3 : Tomodensitométrie Thoracique, Coupe Parenchymateuse Et Médiastinale : Condensations Parenchymateuses De Type Alvéolaire Etendues + Des Masses Parenchymateuses Multifocales Bilatérales Eparses Aux Deux Champs**

### III. Discussion

Les adénocarcinomes pulmonaires invasifs présentent des caractéristiques épidémiologiques qui les distinguent parmi les cancers du poumon non à petites cellules (CBNPC).

Ils représenteraient 2 à 7% de l'ensemble des CBNPC, avec une plus grande incidence dans les populations asiatiques [3,4].

Le sex ratio est proche de 1. Le tabagisme est un facteur de risque moins puissant que dans l'ensemble des CBNPC, avec une plus grande fréquence de non-fumeurs et une exposition d'intensité moindre [5].

L'incidence des adénocarcinome mucineux invasif est plus faible que celle des adénocarcinomes non mucineux, bien que très variable d'une étude à une autre. Les adénocarcinomes non mucineux sont plus liés au tabagisme et au sexe féminin que les AMI [5,6].

La présence d'une autre maladie pulmonaire telle qu'une fibrose, particulièrement dans le cadre d'une sclérodémie systémique, ou une tuberculose pulmonaire augmenterait le risque de développer un adénocarcinome pulmonaire invasif [7,8-9].

L'étiologie virale de certains adénocarcinomes pulmonaire invasif est une hypothèse débattue.

Cliniquement, Dans les formes localisées, la majorité des patients sont asymptomatiques et le diagnostic est fait lors d'un examen d'imagerie thoracique fortuit ou dans le cadre d'un programme de dépistage du cancer pulmonaire [5].

Dans les formes avancées, l'état général est moins altéré que dans les autres types de cancers pulmonaires et peut être même complètement préservé au diagnostic [5]. La toux est le symptôme le plus fréquent et les autres symptômes type hémoptysie, anorexie, asthénie, perte de poids sont rares et surviennent tard dans l'évolution de la maladie [5]. Les crachats sont fréquents (deux tiers des patients) pouvant être très abondants et justifiant l'utilisation du terme de « bronchorrhée », typique des adénocarcinomes invasifs avancés [5].

Les manifestations radiologiques sont très variables ; on distingue habituellement trois aspects différents :

- La forme nodulaire unique : est la forme la plus fréquente, particulièrement bien décrite dans les séries chirurgicales d'ADC périphériques [5]. Il s'agit d'un nodule périphérique unique pouvant mesurer jusqu'à 10 cm de diamètre, en général bien limité, mais pouvant avoir des contours spiculés [5]. L'aspect en verre dépoli ou subsolide du nodule en TDM est hautement spécifique du diagnostic de CBA. Ces formes sont le plus souvent non mucineuses.

- Formes diffuses : L'atteinte pulmonaire est alors multifocale et souvent bilatérale, traduisant une propagation aéro-gène de la maladie.

Sur le plan histologique, des zones invasives sont en général associées à la prolifération lépidique.

- Formes pneumoniques : L'atteinte pulmonaire réalise un véritable aspect de pneumonie sur la radiographie et le scanner thoracique, avec des images de condensation alvéolaire dense, ayant un bronchogramme aérien, et parfois le comblement de tout un lobe, associées à des opacités en verre dépoli [7]. Des images kystiques peuvent être visibles traduisant des zones de sécrétion intra-alvéolaire de mucine et également un « bronchogramme vasculaire » ou « angiogramme » en rapport avec le respect des structures vasculaires et la faible densité des lésions tumorales (5). L'atteinte pneumonique peut être à l'origine d'un shunt droit-gauche qui peut être sévère et à l'origine d'une hypoxémie. L'insuffisance respiratoire en découlant peut nécessiter une

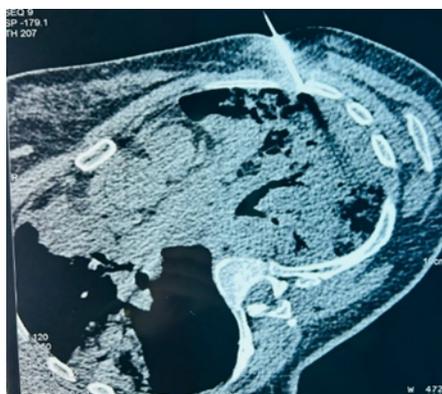
oxygénothérapie et être très invalidante. Sur le plan histologique, il s'agit souvent d'adénocarcinome mucineux invasif (5).

D'autres aspects plus rares ont été décrits, notamment des opacités excavées multiples et diffuses aux deux champs pulmonaires (10).

L'apport du scanner thoracique est essentiel, permettant d'établir un bilan précis de l'extension tumorale, de visualiser les petits nodules qui ont échappé à la radiologie conventionnelle, de noter l'aspect de cavitation ou de pseudocavitation, et de guider les biopsies en vue d'un diagnostic histologique.

Notre observation rapporte un cas d'adénocarcinome mucineux invasif étendu révélé par un aspect radiologique associant condensations pneumoniques, d'allure migratrices éparées aux deux champs pulmonaire, des nodules et micronodules branchée confluyente par endroit.

Cette présentation radio-clinique demeure trompeuse en pratique clinique. En effet, ce cas conduit à discuter trois groupes étiologiques. La première hypothèse est d'une pneumonie infectieuse, notamment une tuberculose, Le délai d'évolution des symptômes et l'absence de syndrome infectieux franc permet d'exclure d'emblée cette hypothèse, La deuxième hypothèse est celle d'une pneumopathie organisée crypto génique devant le syndrome radio clinique compatible, cependant Le diagnostic de POC nécessite d'éliminer toutes les causes connues de la pneumopathie organisée, même avec une histologie caractéristique, en présence d'un bourgeon fibroblastique intra-alvéolaire, La troisième hypothèse est néoplasique, et en particulier un lymphome pulmonaire primitif de type MALT, ou un adénocarcinome lépidique, Le diagnostic d'ADC-L mucineux est obtenu par biopsie trans- pariétale.



**Figure 5 : Tomodensitométrie Thoracique : Coupe Médiastinale Lors De La Biopsie Trans-Pariétale**

Selon La dernière classification des sous types d'adénocarcinomes pulmonaires de 2021, les adénocarcinomes invasifs étant classés en adénocarcinomes avec invasion minimale, en adénocarcinomes non mucineux invasifs, en adénocarcinomes mucineux invasifs, en adénocarcinomes colloïdes et en adénocarcinomes foetaux ou de type entérique, les adénocarcinomes non mucineux invasifs étant les plus fréquents [11, 12]

Les avancées récentes en caractérisation génomique des cancers pulmonaires, notamment des adénocarcinomes (ADKs), ont significativement amélioré la médecine de précision dans ce domaine. La détection des mutations spécifiques comme celles du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et de la kinase des lymphomes anaplasiques (ALK) a permis d'élargir les options thérapeutiques et de proposer des thérapies ciblées adaptées aux anomalies moléculaires spécifiques [13].

Les recherches actuelles se concentrent sur l'amélioration de la précision des techniques d'imagerie pour détecter et surveiller les mutations génétiques. Cela inclut l'exploration de nouvelles modalités d'imagerie et l'utilisation de l'intelligence artificielle pour analyser les images radiologiques et identifier les caractéristiques associées aux mutations EGFR et ALK.

L'intégration de ces connaissances dans les pratiques cliniques permet non seulement de mieux adapter les traitements aux besoins individuels des patients, mais aussi de surveiller plus efficacement la réponse aux thérapies ciblées et d'ajuster les traitements en conséquence.

Le traitement de référence des adénocarcinomes pulmonaire invasif est la chirurgie, qui peut être curatrice si elle est complète. Dans les formes avancées, les traitements systémiques sont conditionnés par la présence de mutation EGFR ou de réarrangement ALK et reposent sinon sur une chimiothérapie à base de sel de platine.

La chirurgie demeure une option dans le cas d'adénocarcinomes invasif multifocaux avec atteintes exclusivement pulmonaires et si la totalité des nodules peut être réséquée (14,15–16).

La prise en charge thérapeutique des formes diffuses repose essentiellement sur la chimiothérapie et les ITK-EGFR. La radiothérapie thoracique n'a qu'une place très restreinte du fait de la rareté de l'atteinte ganglionnaire

Dans les séries chirurgicales, les adénocarcinomes pulmonaires invasifs sont systématiquement reliés à un meilleur pronostic que les autres sous-types d'adénocarcinomes pulmonaires (17– 18).

L'originalité de notre observation est la présentation radiologique mimant une pneumopathie organisée.

Le cancer du poumon mimant une pneumonie organisée (LCOP) est une nouvelle entité radiologique de l'adénocarcinome pulmonaire qui pourrait être diagnostiquée à tort comme une lésion inflammatoire. Cependant, les caractéristiques biologiques et génétiques de la LCOP ne sont pas entièrement clarifiées [19].

#### IV. Conclusion

L'adénocarcinome pulmonaire invasif représente une entité particulière rare, pour laquelle la connaissance du sous-type histologique (non mucineux ou mucineux) et du statut mutationnel est aujourd'hui indispensable afin d'optimiser les différentes lignes thérapeutiques.

Il arrive qu'un adénocarcinome pulmonaire se présente sous la forme d'une pneumonie organisatrice à la tomodynamométrie.

Devant la découverte d'une anomalie parenchymateuse pulmonaire, la tâche du radiologue est de repérer les signes d'alerte devant faire suspecter un problème carcinologique, car les adénocarcinomes ont parfois une apparence trompeuse de bénignité.

\* l'Association Internationale pour l'Étude des Cancers du Poumon (IASLC), la Société Thoracique Américaine (ATS), et la Société Européenne de Pneumologie (ERS)

#### Références

- [1] Connaître De La Classification Anatomopathologique Des Cancers Pulmonaires ? What Do We Need To Know About The New Histomolecular Classification Of Lung Cancers. S Lantuejoul - Revue Des Maladies Respiratoires Actualités, 2023
- [2] Yang Sr, Chang Jc, Leduc C, Et Al. Invasive Mucinous Adenocarcinomas With Spatially Separate Lung Lesions: Analysis Of Clonal Relationship By Comparative Molecular Profiling. J Thorac Oncol. 2021 ;16 :1188–1199.
- [3] Zell Ja, Ou S-Hi, Ziogas A, Anton-Culver H. Epidemiology Of Bronchioloalveolar Carcinoma : Improvement In Survival After Release Of The 1999 Who Classification Of Lung Tumors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005 ;23 :8396–405.
- [4] Fujimoto N, Segawa Y, Takigawa N, Hotta K, Kishino D, Shimono M, Et Al. Clinical Investigation Of Bronchioloalveolar Carcinoma: A Retrospective Analysis Of 53 Patients In A Single Institution. Anticancer Res. 1999 ;19 :1369–73.
- [5] Garfield Dh, Cadranell JI, Wislez M, Franklin Wa, Hirsch Fr. The Bronchioloalveolar Carcinoma And Peripheral Adenocarcinoma Spectrum Of Diseases. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2006 ;1 :344–59.
- [6] Garfield Dh, Cadranell J, West Hl. Bronchioloalveolar Carcinoma: The Case For Two Diseases. Clin Lung Cancer. 2008 ;9 :24–9.
- [7] Wislez M, Massiani M-A, Milleron B, Souidi A, Carette M-F, Antoine M, Et Al. Clinical Characteristics Of Pneumonic-Type Adenocarcinoma Of The Lung. Chest. 2003 ;123 :1868–77.
- [8] Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T. Lung Cancer Associated With Several Connective Tissue Diseases: With A Review Of Literature. Rheumatol Int. 2001 ;21 :106–11.
- [9] Heikkilä L. Results Of Surgical Treatment In Bronchioloalveolar Carcinoma. Ann Chir Gynaecol. 1986 ;75 :183–91.
- [10] Gl. Weisbord, Dw.Chamberlain, Sj. Herman : Cystic Change Pseudocavitation Associated With Bronchiolo-Alveolar Carcinoma: A Report Of Four Patients. J Thorac Imaging 1995 ; 10 : 106-11.
- [11] Who Classification Of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. 5th Ed. Lyon, France : International Agency For Research On Cancer ; 2021.
- [12] Who Classification Of Tumours Editorial Board. Who Classification Of Tumours Of The Lung, Pleura, Thymus And Heart. Lyons, France : International Agency For Research On Cancer (Iarc) ; 2015.
- [13] Park H, Sholl Lm, Hatabu H, Awad Mm, Nishino M. Imaging Of Precision Therapy For Lung Cancer : Current State Of The Art. Radiology 2019 ;293 :15–29.
- [14] Furák J, Troján I, Szoke T, Tiszlavicz L, Morvay Z, Eller J, Et Al. Bronchioloalveolar Lung Cancer : Occurrence, Surgical Treatment And Survival. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio150 Thorac Surg. 2003 ;23 :818–23.
- [15] Ebricht Mi, Zakowski Mf, Martin J, Venkatraman Es, Miller Va, Bains Ms, Et Al. Clinical Pattern And Pathologic Stage But Not Histologic Features Predict Outcome For Bronchioloalveolar Carcinoma. Ann Thorac Surg. 2002 ;74 :1640–6 ; Discussion 1646–7.
- [16] Roberts Pf, Straznicka M, Lara Pn, Lau Dh, Follette Dm, Gandara Dr, Et Al. Resection Of Multifocal Non-Small Cell Lung Cancer When The Bronchioloalveolar Subtype Is Involved. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 ;126 :1597–602.
- [17] Sakurai H, Asamura H, Miyaoka E, Yoshino I, Fujii Y, Nakanishi Y, Et Al. Differences In The Prognosis Of Resected Lung Adenocarcinoma According To The Histological Subtype: A Retrospective Analysis Of Japanese Lung Cancer Registry Data. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio- Thorac Surg. 2014 ;45 :100–7.
- [18] Warth A, Muley T, Meister M, Stenzinger A, Thomas M, Schirmacher P, Et Al. The Novel Histologic International Association For The Study Of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification System Of Lung Adenocarcinoma Is A Stage-Independent Predictor Of Survival. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012 ;30 :1438–46.
- [19] Immunohistochemical And Genetic Characteristics Of Lung Cancer Mimicking Organizing Pneumonia Tomohiro Ichikawaa,B,C, Koichi Saruwatarid, Sachiyo Mimakie, Masato Suganoa, Keiju Aokageb, Motohiro Kojimaa, Tomoyuki Hishidab, Satoshi Fujiia, Junji Yoshidab, Takeshi Kuwataa, Atsushi Ochiaia, Kenji Suzukic, Masahiro Tsuboib, Koichi Gotod, Katsuya Tsuchiharae, Genichiro Ishiia.