

CARACTÉRISTIQUES HISTOLOGIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES DES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES SUIVIS À DAKAR (SÉNÉGAL)

HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF BRONCHOPULMONARY CANCERS FOLLOWED UP IN DAKAR (SENEGAL).

DIOP N^{1,2}; GUEYE MV^{1,2}; FAYE O^{1,2}; NGOM AI^{1,2}; SY M^{1,2}; DIALLO A S^{1,2}; GUEYE FD²; DIALLO AD²; NDIADÉ A³; DIENG M¹

1-Laboratoire Histologie-Embryologie-Cytogénétique, Département de Biologie et explorations fonctionnelles, Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odontologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

2- Laboratoire de cytologie clinique, cytogénétique, biologie de la reproduction et du développement humain, Hôpital Aristide Le Dantec, Dakar Sénégal

3- Laboratoire d'histologie-embryologie-cytologie-cytogénétique université Alioune Diop, Bambey, Sénégal.

Résumé

Introduction: Le cancer bronchopulmonaire représente un fléau mondial ; les nouvelles modalités thérapeutiques exigent un phénotypage précis. L'immunohistochimie est la méthode complémentaire la plus importante pour le diagnostic et la classification des cancers pulmonaires. L'objectif de ce travail était la caractérisation immunohistochimique des tumeurs pulmonaires à Dakar.

Méthodes : Nous avons mené une étude prospective, multicentrique, longitudinale et descriptive sur les cas de cancers bronchopulmonaires. L'histologie et l'immunohistochimie ont été faites chez nos patients.

Résultats/Discussion : L'âge moyen était de 60,29 ± 6,7ans. Le sexe masculin était prédominant avec un sex-ratio de 3,88. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) était prédominant (89,6 %). Sur les cas de CBNPC, l'adénocarcinome était plus fréquent (34,2%). Le carcinome bronchique à grandes cellules a été retrouvé chez 11,4% de nos patients. L'immunohistochimie a été utile dans la différenciation adénocarcinome / carcinome épidermoïde avec les anticorps antiTTF1 (41% positif) et P40/P63 (23% positif). La différenciation squameuse immunohistochimique a été démontrée pour les carcinomes épidermoïdes indifférenciés ou de phénotype architectural inhabituel.

Conclusion : L'immunohistochimie nous a permis un typage et sous typage précis de nos cas de cancers bronchopulmonaire. L'immunohistochimie doit être mieux intégrée dans nos pratiques pour l'identification des anomalies tissulaires, établir des pronostics et indiquer des options thérapeutiques.

Mots-clés : Cancer pulmonaire, anticorps antiTTF1, anticorps P40/P63,

Summary

Introduction: Bronchopulmonary cancer is a worldwide scourge; new therapeutic modalities require precise phenotyping. Immunohistochemistry is the most important complementary method for the diagnosis and classification of lung cancers. The aim of this study was to characterize the immunohistochemistry of lung tumors in Dakar.

Methods : We conducted a prospective, multicenter, longitudinal, and descriptive study of bronchopulmonary cancer cases. Histology and immunohistochemistry were performed in our patients.

Results/Discussion : The mean age was 60.29 ± 6.7 years. Males predominated, with a sex ratio of 3.88. Non-small-cell bronchial cancer (NSCLC) predominated (89.6%). Of the NSCLC cases, adenocarcinoma was more frequent (34.2%). Large-cell bronchial carcinoma was found in 11.4% of our patients. Immunohistochemistry was useful for adenocarcinoma/squamous cell carcinoma differentiation, with anti-TTF1 (41% positive) and P40/P63 (23% positive) antibodies. Immunohistochemical squamous differentiation has been demonstrated for undifferentiated squamous cell carcinomas or those with unusual architectural phenotypes.

Conclusion : Immunohistochemistry has enabled us to accurately type and subtype our cases of bronchopulmonary cancer. Immunohistochemistry must be better integrated into our practices to identify tissue abnormalities, establish prognoses, and indicate therapeutic options.

Keywords: Lung cancer, anti-TTF1 antibody, P40/P63 antibody,

Correspondance : Dr Diop Ndiaga; Laboratoire Histologie-Embryologie-Cytogénétique, Département de Biologie et explorations fonctionnelles, Faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odontologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal

Soumis le 28 Aout 2023

Revisé le 29 Décembre 2024

Accepté le 15 Janvier 2025

INTRODUCTION

Le cancer bronchopulmonaire primitif (CBPP) correspond à un ensemble de proliférations tumorales malignes naissant au niveau du poumon et/ou de ses bronches. Le cancer bronchopulmonaire représente un fléau mondial en termes de morbidité et surtout de mortalité. Il est la première cause de mortalité par cancer dans le monde [1]. L'incidence est estimée à 2,2 millions de nouveaux cas en 2020 (11,4% du total des cancers) [1]. Le cancer du poumon est resté la principale cause de décès par cancer, avec un nombre de décès estimé à 1,8 million (18%) [1]. Ce cancer reste le plus fréquent chez l'homme (soit 14,3% du total des cancers) [1]. Depuis une vingtaine d'années, l'épidémiologie du CBPP change ; on note une augmentation des proportions de femmes atteintes et un changement des types histologiques prédominant en faveur des adénocarcinomes (ADK) [1]. En Afrique subsaharienne, le cancer bronchopulmonaire représente 3,9% des cancers diagnostiqués [2]. Il faut cependant noter un retard diagnostique dû au plateau technique obsolète. Au Sénégal, la prévalence est de 3,8 % [1] et on n'a pas des données exactes sur l'incidence.

L'immunohistochimie constitue la méthode complémentaire la plus importante pour le diagnostic et la classification du cancer pulmonaire [3], en particulier sur des prélèvements de petite taille comme des biopsies, plus de 2/3 des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire étant inopérables [4]. Les principaux anticorps pour la caractérisation phénotypique des CBPP sont TTF1, p63/p40, cytokératine 7/5/6, la chromogranine, la synaptophysine et le CD56 [4]

Pour les ADK pulmonaires, l'anticorps anti-TTF1 représente le meilleur marqueur et n'est quasiment jamais positif dans les carcinomes épidermoïdes. Il montre une positivité nucléaire dans 75 à 85 % des adénocarcinomes pulmonaires, et environ 20 % de ces adénocarcinomes sont ainsi négatifs pour le TTF1 (en particulier les adénocarcinomes mucineux). Devant un adénocarcinome TTF1 négatif, il faudra éliminer l'hypothèse d'une métastase au niveau pulmonaire. Pour les carcinomes épidermoïdes, 2 marqueurs nucléaires sont le plus souvent utilisés P63 et P40. L'anticorps p40 est une isoforme de p63. Il est aussi sensible que p63 (sensibilité à 100 %) pour le diagnostic de carcinome épidermoïde, mais semble plus spécifique, car P63 peut être exprimé dans les adénocarcinomes pulmonaires, le marquage étant alors généralement focal et/ou de faible intensité. La synaptophysine, la chromogranine A et le CD56 sont des marqueurs des tumeurs neuroendocrines et les carcinomes à petites cellules. De façon plus récente, le réarrangement du gène ALK est recherché en routine dans les CBNPC. Il s'agit d'une altération oncogénique pour laquelle

plusieurs ITK sont disponibles en première ligne de traitement dans la population de CBNPC ALK+ [4], et d'autres ITK ont été validés après la première ligne. Le développement de ces thérapies est donc étroitement lié à la détection immunohistochimique et/ou moléculaire de la mutation, du réarrangement (ou translocation) en cause.

De ce fait, les techniques d'immunohistochimie et de biologie moléculaire tiennent aujourd'hui une place très importante dans le diagnostic morphologique, phénotypique et moléculaire. En effet, ces marqueurs immunohistochimiques permettent non seulement de préciser le diagnostic, mais encore de mettre en évidence certaines caractéristiques, aussi importantes pour le pronostic que pour le choix d'un traitement optimal, voire une thérapie ciblée [5].

Cependant, force est de constater qu'au Sénégal l'utilisation de cette technique resterait très limitée. Cette étude avait comme objectif principal de préciser les caractéristiques immunohistochimiques des tumeurs bronchopulmonaires suivies à Dakar.

I. PATIENTS ET MÉTHODES

Patients

Nous avons effectué une étude prospective, multicentrique, longitudinale et descriptive en recueillant au laboratoire d'Histologie Embryologie et Cytogénétique, entre janvier 2018 et décembre 2020, les prélèvements des nouveaux cas de cancers bronchopulmonaires diagnostiqués histologiquement dans 3 centres de suivis à Dakar : les services d'anatomie pathologie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD), du centre hospitalier national universitaire de Fann (CHNU Fann) et de l'hôpital principal de Dakar (HPD).

Ont été inclus dans cette étude les cas avec une conclusion formelle de cancer bronchopulmonaire primitif à l'histologie. Les cas de cancer bronchopulmonaire dont l'origine secondaire a été confirmée et/ou les cas suspects de cancer bronchopulmonaire sans confirmation histologique ont été exclus.

Méthodes

Les prélèvements de biopsies bronchopulmonaires avaient été reçus au laboratoire puis fixés par l'opérateur, en les plongeant dans un tube contenant du formol 10% pendant 48 heures. Pour chaque cas nous avons effectué, après une étude macroscopique, des coupes histologiques. Les coupes pour l'étude en histologie standard avaient été obtenues après les étapes classiques de la technique histologique. Nous avons déshydraté les échantillons dans des bains successifs d'alcool de degrés croissants. Les fragments ont été ensuite inclus dans de la paraffine fondue à 58°C. Nous avons procédé à l'enrobage des échantillons dans un bloc de paraffine. Des coupes

fines de 3 microns d'épaisseur ont été obtenues grâce au microtome. Et enfin, les coupes avaient été colorées en utilisant la coloration à l'hématoxyline éosine pour une étude histologique afin de déterminer le type histologique de la tumeur.

Les analyses immunohistochimiques avaient été réalisées au laboratoire d'Histologie-Embryologie et Cytogénétique pour les différents marqueurs :

- Marqueurs de différenciation : TTF-1, P40 et P63, la chromogranine A, la synaptophysine, CK7, CK 5/6, CD56
- Marqueurs spécifiques de mutations : Anticorps anti ALK
- Marqueurs pronostiques : Ki67

Mode opératoire

Nous avons réalisé des coupes histologiques de 3 à 4 µm de tissus fixés au formol 4% et inclus en paraffine. Les coupes ainsi obtenues ont été étalées sur des lames d'immunohistochimie. Le déparaffinage des coupes s'est fait dans 3 bains de xylène avant de les réhydrater dans des bains d'alcool décroissant (100 %, 95 % et 70 %). Les lames ont été rincées à l'eau distillée avant d'être immergées dans la solution tampon pH 9.0, et incubé à 95°C dans un bain-marie pendant 30 minutes pour le démasquage antigénique. Les lames ont été ensuite refroidies à température ambiante dans la solution tampon ensuite nous avons procédé à un cadrage des coupes de tissu avec stylo hydrofuge. Les lames ont été plongées dans du peroxyde d'hydrogène puis rincer avec la solution tampon. L'inhibiteur a été déposé sur les tissus pendant 5 min puis rincer à l'aide de la solution tampon avant d'appliquer l'anticorps primaire pendant 1 heure en chambre humide et noire. L'anticorps secondaire (HRP-Peroxyde-DAB) a ensuite été appliqué après rinçage de l'anticorps primaire avec la solution tampon. Nous avons ajouté le chromogène (DAB). Une contre coloration avec de l'hématoxyline éosine a été effectuée puis les lames ont été déshydratées dans deux bains d'alcool croissant avant l'étape finale du montage pour observation au microscope.

Contrôle qualité des tests

Il est essentiel de valider les méthodes immunohistochimiques (IHC) par la vérification des réactifs et des procédures.

Toute réaction IHC est vérifiée avec du matériel témoin.

- Le tissu témoin positif a servi à évaluer la réaction IHC de l'anticorps primaire.
- Le tissu témoin négatif a servi à évaluer la spécificité de l'anticorps primaire.
- Le témoin négatif des réactifs a servi à évaluer toute coloration parasite (non spécifique) non liée à l'application de l'anticorps primaire.

Tous les témoins tissulaires ont été fixés, traités par circulation et enrobés de la même façon que le tissu

du patient.

Évaluation de l'immunoréactivité

L'immunoréactivité a été évaluée selon des critères semi-quantitatifs modifiés, fondés sur l'intensité et la distribution de la coloration cytoplasmique. L'évaluation IHC a été réalisée par 2 pathologistes.

II. RÉSULTATS

Au cours de notre période d'étude 44 cas de cancers bronchopulmonaires primitifs ont été diagnostiqués dans nos centres de suivi.

L'âge moyen des patients était de 60,29 ± 6,7ans. La tranche d'âge de 61 à 65 ans était la plus représentative (29,5%) avec des extrêmes allant de 27 à 79ans (figure 1). Le sexe masculin était prédominant avec un sex-ratio de 3,88. Le tabagisme actif était retrouvé dans 56,80% avec un nombre moyen de paquets/années de 33,29±14. La durée du tabagisme était de 34,46 ± 8,31 ans avec des extrêmes de 20 et 50 ans en moyenne. Par contre 30,2% de nos patients étaient non-fumeurs. Les sujets en sevrage tabagique étaient de 13%. La proportion de fumeurs chez les hommes était de 64% et chez les femmes seulement 25%.

Le diagnostic de cancer bronchopulmonaire a été évoqué principalement devant la présence d'une masse pulmonaire (gauche 44,5% et droite 35%), suivie des douleurs thoraciques (38,63%), de l'hémoptysie (22,72), de la toux (18,2%), d'une dyspnée (9,1%), d'une altération de l'état général (AEG) 9,1%, d'une pneumopathie chronique (6,81%), des adénopathies médiastinales (2%), une pleurésie (2%) et des nodules sous-pleuraux gauches (2%)

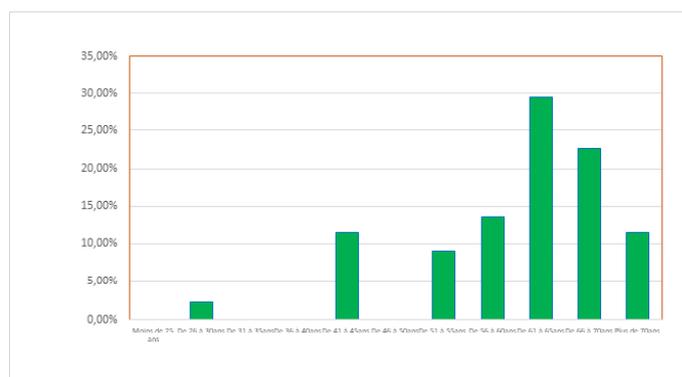


Figure 1 : répartition des cas selon l'âge

La biopsie était le principal type de prélèvement (100%). Elle était associée à la cytologie chez 10 patients (22,7%). Il n'y avait pas de pièces opératoires. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) était prédominant, il a été diagnostiqué chez 92 % des patients. L'adénocarcinome constituait l'entité histologique la plus fréquente avec 34,2 % des cas (Tableau I). Les sous-types d'adénocarcinomes étaient essentiellement acineux (34%), mixtes (26,2%) et papillaires (20%). Le

carcinome épidermoïde et le carcinome indifférencié représentaient respectivement 20,5% et 15,2%. Les carcinomes à grandes cellules, à petites cellules et neuroendocrines sans autre indication étaient respectivement diagnostiqués dans 11,4 %, 11,4% et 2,2 %. Dans notre série, l'anticorps antiTTF1 a été recherché dans 25 cas, soit 65% des CBNPC et a été positif dans 41% des cas (tableau II). La P40 et la P63 ont été recherchées chez 18 patients, soit 46% des CBNPC avec une positivité dans 23% des cas pour la p40 et la p63. Les 2 anticorps ont eu la même sensibilité et la même spécificité. La chromogranine A et la synaptophysine ont été testées chez 10 patients soit 22,8 % des CBNPC et ont été positives chez 13,6 % des cas pour la synaptophysine et 15,9% pour la chromogranine A. Parmi les cas de carcinomes à petites cellules l'Ac TTF1 a été retrouvé positif dans 80% des cas, la synaptophysine dans 40%, et la chromogranine A dans 80% des patients. Il n'y a pas eu de positivité avec la CD56. Au moins un des 3 marqueurs neuroendocrines a été positif chez 80% des cas. Dans notre étude, la synaptophysine a été exprimée dans 25% des cas de carcinomes bronchiques à grandes cellules, de même que la chromogranine A. Il n'y a pas eu de positivité avec la CD56. Au moins un des 3 marqueurs neuroendocrines a été positif chez 40% des cas de carcinomes bronchiques à grandes cellules, soit 4,5% de carcinomes neuroendocrines à grandes cellules sur l'ensemble de notre série. La CK7 a été recherchée dans 11 cas, soit 25 % des CBNPC avec une positivité de 20,5%. La CK 5/6 a été testée chez 18,2 % des patients et ont été positive dans 13,7 %. Il n'y a pas eu de positivité avec la CK20. Le Ki67 a été recherché dans 6,8% des patients et a été positif dans 2,3 % des cas. Dans notre série, l'anticorps ALK a été recherché dans tous les CBNPC soit 89,6% des patients. L'analyse IHC a donné des résultats positifs pour l'expression de l'ALK dans 4,5% des patients.

Tableau I : répartition des cas selon le type histologique de la tumeur

Types histologiques	Fréquence	Sous-type histologique	Fréquence
Adénocarcinome	34,2%	Adénocarcinome	Acineux 34%
Carcinome épidermoïde	20,5%		Papillaire 20%
CBNPC indifférencié	15,9%		Micropapillaire 6,6%
Carcinome à grandes cellules	11,4%		Solide 6,6%
Carcinome à petites cellules	10,4%		Invasif non mucineux 6,6%
Carcinome neuroendocrine SAI (†)	2,2%	MIXTE	Acineux/solide 13%
Lymphome T pulmonaire SAI	2,2%		Acineux cribriforme 6,6%
Tumeur mésenchymateuse SAI	2,2%		Solide / cribriforme 6,6%
TOTAL	100,0%		TOTAL 100
		Carcinome épidermoïde	Kératinisant 62,5%
			Non kératinisant 37,5%
			TOTAL 100%

Tableau II : Les différents marqueurs immunohistochimiques testés

Anticorps	Fréquence des patients testés (%)	Positivité (%)
TTF-1	65	41
P40	46	23
P63	46	23
SYNAPTOPHYSINE	22,8	13,7
CHROMOGRANINE A	22,8	15,9
CD56	11,4	0
CK7	25	20,5%
CK5/6	18,2	13,7
CK20	4,5	0
Ki67	6,8	2,3
ALK	89,6	4,5

III. DISCUSSION

Le cancer bronchopulmonaire représente un fléau mondial sur le plan de la morbidité et surtout de la mortalité. Au Sénégal, la prévalence est de 3,8% [1]. Il faut cependant noter un retard diagnostique. Durant notre période d'étude, seulement 44 cas de cancers bronchopulmonaires primitifs ont été diagnostiqués dans les centres de suivi. Le sous-diagnostic peut être expliqué par le manque de moyens financiers des patients pour un diagnostic histologique ou un retard de consultation avec un décès qui survenait avant tout prélèvement à viser diagnostic.

L'âge moyen des patients était de 60,29 ± 6,7ans. La tranche d'âge de 61 à 65 ans était la plus représentative (29,5%) avec des extrêmes allant de 27 à 79ans. Ces résultats corroborent ceux

obtenus au Sénégal par Senghor [6] et Niang [7] avec respectivement $59,3 \pm 11,3$ ans et 64,2ans. Par contre Thiam K [8] a trouvé une moyenne d'âge plus bas de 54,6 ans, mais ceci dans une population d'étude constituée uniquement de non-fumeurs. En Algérie Marouani [9] a trouvé une moyenne d'âge de 61ans et en Guadeloupe Cadelis et al [10] a obtenu un âge moyen au moment du diagnostic initial de 65 ± 12 ans. Ces données confirment le fait que le cancer bronchopulmonaire primitif touche plus les personnes âgées. Ceci pourrait s'expliquer par le rôle de la durée d'exposition aux facteurs de risques dans la genèse des cancers bronchopulmonaires primitifs. En effet, la période de latence, avant que l'effet des habitudes tabagiques ne se manifeste, est évaluée à environ 30 ans [11].

Une prédominance masculine a été notée avec un sex-ratio de 3,88. Nos résultats sont cohérents par rapport aux chiffres observés dans d'autres études notamment à Madagascar où Ramahandrisoa AVN. [12] retrouve un sex-ratio de 3,81, en France où Coëtmeura D [13] a retrouvé un sex-ratio de 3,11 et au Maroc où Belmokhtar [14] a retrouvé un sex-ratio de 10.

Le tabagisme actif était retrouvé dans 56,80% des cas avec un nombre moyen de paquets/années de $33,29 \pm 14$. La durée moyenne du tabagisme était de $34,46 \pm 8,31$ ans. Par contre, 30,2% de nos patients étaient non-fumeurs. La proportion de fumeurs chez les hommes était de 64% et chez les femmes seulement 25%. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Niang [7] au Sénégal (57%), Cadelis [10] en Guadeloupe (61,3%) et Belmokhtar [14] au Maroc. Ces données confirment que le tabagisme est le principal facteur de risque du cancer du poumon dans la population sénégalaise et comme ailleurs dans le monde. Le faible pourcentage de fumeuses chez les femmes suggère l'existence d'autres facteurs de risque, notamment professionnels et génétiques, responsables du cancer du poumon.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) était prédominant, il a été diagnostiqué chez 92 % des patients. Nos résultats sont concordants avec ceux retrouvés dans la littérature [15 ; 16]. Parmi les CBNPC, l'adénocarcinome constituait l'entité histologique la plus fréquente avec 34,2% des cas, suivie du carcinome épidermoïde et du carcinome indifférencié qui représentaient respectivement 20,5% et 15,2%. Nos résultats sont concordants avec ceux retrouvés au Maroc [14] où l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde étaient les types histologiques les plus fréquents avec respectivement 46,48% et 26,69%. Debievre [16] en France a retrouvé dans son étude 51,8% d'adénocarcinomes. Par contre d'autres études ont retrouvé majoritairement des carcinomes épidermoïdes dans leurs cohortes de patients comme en Côte d'Ivoire [17] avec 40,65% des cas et au Mali [18] 42,2% des cas. La distribution

des différents sous-types des CBNPC s'est modifiée durant ces dernières années. Le type histologique adénocarcinome est devenu le CBNPC le plus fréquent, que ce soit chez le fumeur ou le non-fumeur [19]. Plusieurs facteurs explicatifs ont été avancés, notamment le changement dans les classifications anatomopathologiques. La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), actualisée en 2021 [20] en soulignant ces différences évolutives liées aux transformations de l'intoxication tabagique, a introduit les données moléculaires intégrées aux caractères morphologiques et immunophénotypiques, afin de reclasser ces tumeurs en particulier pour les types histologiques les plus fréquents comme les adénocarcinomes. En outre, l'utilisation du tabac blond, l'utilisation de filtre, l'augmentation des nitrosamines dans les cigarettes sont des nouvelles modifications qui ont pour conséquence une inhalation plus profonde des carcinogènes de la fumée de tabac [21], lieu de développement des adénocarcinomes, au lieu qu'elle ne soit confinée aux grosses bronches (comme avec le tabac brun), lieu de développement des carcinomes épidermoïdes [19].

L'immunohistochimie a été utile dans la différenciation de l'adénocarcinome du carcinome épidermoïde. S'il n'existe pas de morphologie évocatrice de différenciation malpighienne ou glandulaire sur les colorations classiques, il est recommandé [22] de réaliser une recherche des mucines et/ou une étude en immunohistochimie avec les anticorps anti TTF1 (positif chez 41% de nos patients) et P40/P63 (positif chez 23% de nos patients pour chacun des 2 anticorps). Dans le cadre des carcinomes épidermoïdes, la différenciation squameuse immunohistochimique doit être démontrée pour classer comme épidermoïde un carcinome indifférencié d'architecture solide ou de phénotype architectural inhabituel. Parmi ces marqueurs, p63 et p40 sont les deux marqueurs les plus sensibles et les plus spécifiques. Pour le diagnostic de carcinome épidermoïde, p40, qui est une isoforme de p63, montre une sensibilité équivalente à p63, mais une meilleure spécificité [23]. Cependant dans notre série les 2 anticorps ont eu la même sensibilité et la même spécificité. Les autres marqueurs classiques de la différenciation malpighienne tels que CK5/6 (13,7 % de positivité dans notre étude) manquent de spécificité ; pour exemple, 3% des adénocarcinomes montrent une expression diffuse de CK5/6 [23] même si dans notre étude il n'y a pas eu d'adénocarcinome CK5/6 positif. En diagnostic de routine, le couple p40 et TTF1 est recommandé pour une distinction fiable entre carcinome épidermoïde et adénocarcinome [24]. Ces deux anticorps ont permis de reclasser 80 % des tumeurs jusqu'alors diagnostiquées comme carcinome à grandes cellules [24]. La distinction entre carcinome épidermoïde et adénocarcinome est critique en matière de prise en charge thérapeutique et tout particulièrement pour la

prescription des inhibiteurs de tyrosine kinase, d'un anticorps monoclonal anti-VEGF, du crizotinib ou du pemetrexed [25].

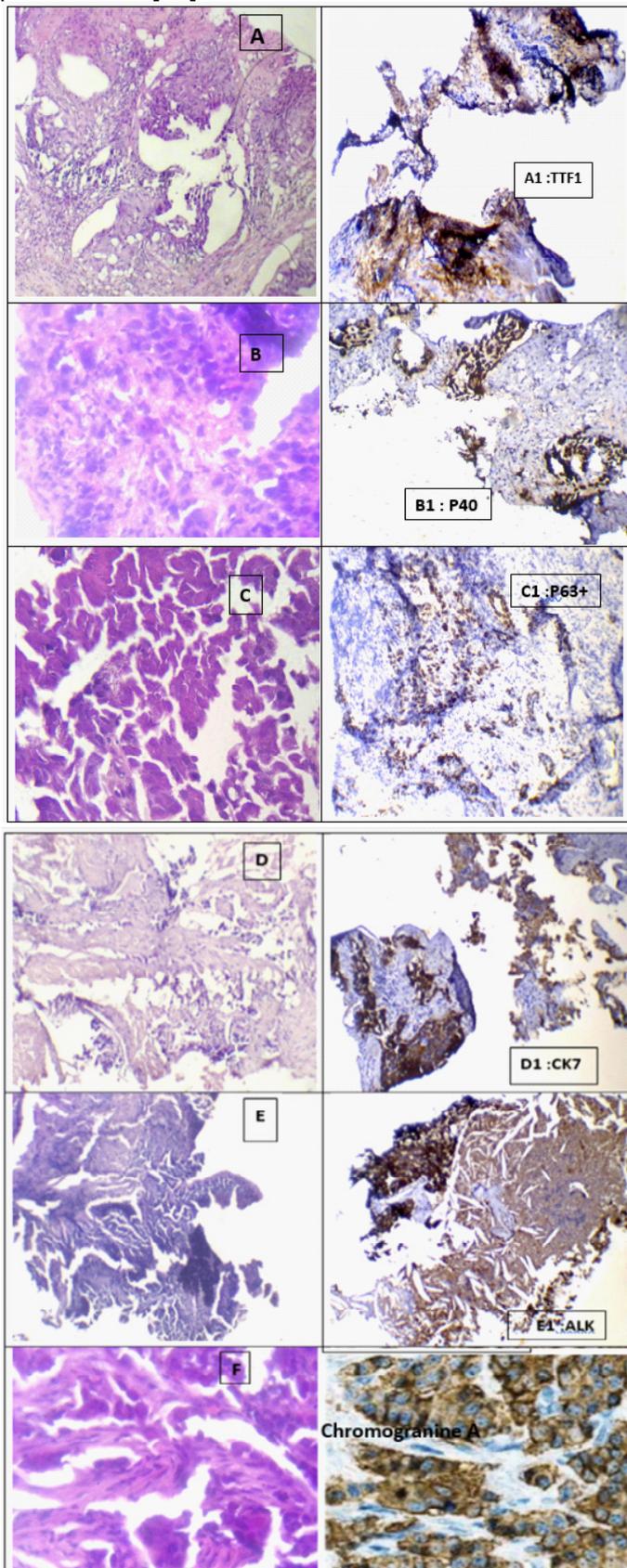


Figure 2 : Histologie et Immunohistochimie avec les différents marqueurs testés. A (HE GX100) : Adénocarcinome : l'histologie montre un processus carcinomateux formé de cellules cylindrocubiques atypiques basophiles dicaryotiques marquées. Ces cellules sont agencées en tubes et en massifs cribriformes dans un stroma fibro-inflammatoire. Immunohistochimie : anticorps anti-TTF1 +(A1). B-C (HE GX100) : Aspect histologique

d'un carcinome bronchique non à petites cellules. La tumeur est faite de grandes cellules oxyphiles et dystrophiques, aux noyaux irréguliers, hyperchromatiques, parfois nucléés. Ces éléments sont disposés en plages ou en cordons, au sein d'un stroma réaction fibroinflammatoire Profil immunohistochimique en faveur d'un carcinome épidermoïde anticorps anti-P40+ (B1) et anti-P63 (C1). D (HE GX100) : Aspect histologique évocateur d'un adénocarcinome moyennement différencié fait de cellules cubocylindriques atypiques dispersées en tubes irréguliers et proliférants ou en travées au sein d'un stroma réaction fibro-inflammatoire. Confirmation immunohistochimique (CK7+ GX100) (D1). E (HE GX100) : Adénocarcinome pulmonaire ALK+. F (HE GX400) -G (HE GX100) : Aspect histologique d'un carcinome bronchique à grandes cellules indifférenciées. Marqueurs neuroendocrines ; chromogranine (F1) et synaptophysine A (G1) positives. H (HE GX100): Aspect histologique de carcinome épidermoïde non kératinisant. Le néoplasme comprend des cellules oxyphiles hyperchromatiques munies de cadres clairs. (H1 GX400) CK5/6 positif à l'immunohistochimie

L'immunohistochimie est également un aide précieux dans la détermination du caractère primitif ou secondaire de l'adénocarcinome pulmonaire. Les anticorps les plus utiles dans cette réflexion sont les cytokératines, en particulier CK7 (positif chez 41% de nos patients) et CK20 (0% de positivité dans notre étude), le TTF1. Les cytokératines, dont il existe de très nombreux sous-types caractérisés par des poids moléculaires différents, sont exprimées dans toutes les cellules épithéliales. Les tumeurs qui en dérivent conservent habituellement l'expression des mêmes sous-types [8, 9]. L'utilisation d'anticorps dirigés contre les différents sous-types, et surtout certains d'entre eux plus discriminants, permet d'orienter le diagnostic différentiel. Le phénotype bronchopulmonaire primitif est CK7 positif et CK 20 négatif [4].

Dans notre série, nous avons retrouvé 11,4% de carcinomes bronchiques à petites cellules (CPC). Parmi les cas de CPC l'Ac antiTTF1 a été retrouvé positif dans 80% des cas, la synaptophysine dans 40% et la chromogranine A dans 80% des cas. Il n'y a pas eu de positivité avec la CD56. Au moins un des 3 marqueurs neuroendocrines a été positif chez 80% des cas. Ces résultats sont superposables avec ceux de la littérature [26]. Le diagnostic de CPC repose avant tout sur l'histologie ou la cytologie. Les études immunohistochimiques peuvent être utiles pour confirmer les cas difficiles, mais peuvent également aider au diagnostic différentiel avec les lymphomes par exemple, en confirmant la nature épithéliale (cytokératines) et le phénotype neuroendocrine des cellules (chromogranine, synaptophysine et CD56). Il est rarement nécessaire de se poser la question d'une tumeur carcinoïde (présentation clinique, endoscopique, et morphologique typique). Mais, si la biopsie est très écrasée, la positivité intense des marqueurs neuroendocrines et la faible activité proliférante (Ki67), de même que la négativité habituelle du TTF1 (carcinoïde proximal), seront une aide au diagnostic [27, 28]. Le traitement des CBPC

diffus repose essentiellement sur la chimiothérapie et l'immunothérapie. Il est palliatif, ne permettant qu'exceptionnellement une survie supérieure à 2 ans. Sans traitement, la survie est brève (3 à 6 mois) ; avec un traitement, la médiane de vie est autour de 10-12 mois avec une amélioration nette de la qualité de vie.

Dans notre étude, nous avons retrouvé 11,4% de carcinomes bronchiques à grandes cellules. Devant une tumeur à grandes cellules, il faut éliminer un carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC), de pronostic péjoratif, de prise en charge chirurgicale, mais pouvant nécessiter une chimiothérapie. Il existe des difficultés diagnostiques entre CNEGC, carcinome bronchique non à petites cellules peu différenciées, carcinome à petites cellules et carcinoïde atypique. Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules expriment au moins un marqueur neuroendocrine, inconstamment TTF1 (50 %) [25] et n'exprime pas P40 [25]. Dans notre étude la synaptophysine a été exprimée dans 25% des cas de carcinomes bronchiques à grandes cellules, de même que la chromogranine A. Il n'y a pas eu de positivité avec la CD56. Au moins un des 3 marqueurs neuroendocrines a été positif chez 40% des cas de carcinomes bronchiques à grandes cellules, soit 4,5% de CNEGC sur l'ensemble de notre série. Ces résultats confirment le caractère rare de ces tumeurs dont la fréquence est estimée autour de 3% des cancers bronchopulmonaires [29].

CONCLUSION

L'immunohistochimie (IHC) est devenue une technique complémentaire indispensable en oncologie. Elle nous a permis un phénotypage beaucoup plus précis de nos cas de cancers bronchopulmonaires primitifs. L'immunohistochimie a facilité l'identification et la classification des tumeurs indifférenciées. Les nouvelles approches thérapeutiques dans la prise en charge des patients nous obligent, en tant que praticiens, à réaliser une classification précise de ces tumeurs, ce qui est parfois difficile à réaliser sur des prélèvements biopsiques de petite taille.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] SVS Deo, J Sharma, S Kumar. GLOBOCAN 2020 report on global cancer burden: challenges and opportunities for surgical oncologists. *Annals of Surgical Oncology* 2022;29:6497–6500

[2] Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014. Edition: International Agency for Research on Cancer, Lyon 2014; p 25-44

[3] Tacha D, et al. A 6-antibody panel for the classification of lung adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Appl immune histochem Mol Morphol* 2012;20(3):201-7

[4] Antoine M. Qu'apporte l'immunohistochimie à la prise en charge du cancer bronchique ? De la morphologie au

diagnostic et au traitement. *Rev Pneumol Clin* 2007 ; 63 : 183-192

[5] Genton C.Y. l'immunohistochimie : Son principe, ses applications et ses limites. *Clin Mother Child Health* 2006; 3(1) : 477-481

[6] Senghor F et al. Épidémiologie des cancers bronchopulmonaires primitifs des non-fumeurs au Sénégal. *Health Sciences and Disease* 2020 ; 21 (12) : p14-19

[7] Niang A, Sagna MM, Diatta MBN, Mbengue A, Diallo M, Diop Y, et al. Profils épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutifs des cancers bronchiques primitifs au Sénégal. *Rev Mal Respir* 2018 ; 35:A215–A16.

[8] K. Thiam, N.O. Touré, E.M. Ndiaye, et al. Épidémiologie des cancers bronchopulmonaires primitifs des non-fumeurs au Sénégal. *Revue des Maladies Respiratoires* (2019) 36 ; 15-21

[9] Marouani A, Abdellouche D, Khalfaoui M, et al. Le cancer bronchopulmonaire primitif : à propos de 780 cas. *Revue des Maladies Respiratoires* 2016 ; 33 : pA99-A100

[10] Cadelis G , Kaddah S, Bhakkan B, Quellery M, J. Deloumeaux. Épidémiologie et incidence du cancer bronchique primitif dans une région à faible consommation tabagique : la Guadeloupe. Données 2008—2009 du registre des cancers. *Revue des Maladies Respiratoires* (2013) 30, 537—548

[11] Ketfi A et al. Cancer bronchique primitif et risques professionnels dans une population Nord-Africaine. *Pan Afr Med J*. 2020 ; 37 : 120.

[12] Ramahandrisoa AVN, Hasiniatsy NRE, Rafaramino F. Quelles explorations paracliniques du thorax pour les cancers bronchopulmonaires primitifs dans un service d'oncologie malgache? *Rev Malgache Cancérologie* 2016 ; 1(1):9–11.

[13] Coëtmeur D, Leveiller G, Frappat V, Martin M, Peureux M, Dehette S, et al. Relation entre cancer bronchique primitif et consommation tabagique. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Revue des Maladies Respiratoires* 2016;33(7):583-93.

[14] Belmokhtar KY, Tajir M, Boulouiz R. Cancer du poumon au Maroc Oriental: où en sommes-nous? *Pan Afr Med J*. 2019; 34: 177

[15] Antoine M, Moroch J, Kebir F, et al. Classification histomoléculaire des cancers pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2018), 10, 236-247

[16] Debievre D, et al. Vingt ans d'épidémiologie des cancers bronchopulmonaires diagnostiqués dans les hôpitaux non-universitaires français, l'étude KBP-2020-CPHG comparée aux éditions 2000 et 2010. *Revue des Maladies Respiratoires* 2022 ; 14(1):24-25

[17] Akouatia DGE, et al. Étude de l'évolution de l'incidence des cancers bronchopulmonaires primitifs de 2007 à 2017 selon le registre des cancers de Côte d'Ivoire. *Revue des Maladies Respiratoires* 2022; 14(1):212-213

[18] Soumaré DDN, et al. Aspects épidémiologiques et histopathologiques des cancers bronchopulmonaires au Mali au cours d'une décennie : données du registre des cancers. *Revue des Maladies Respiratoires* 2017 ; 34 : pA89

[19] Quoix E, Lemarié E. Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. *Rev Mal Respir* 2011;28:1048—58.

[20] WHO Classification of Tumours Editorial Board 2021. Thoracic Tumours. In: WHO Classification of Tumours, 5th

ed, Vol 5, IARC Publications, 565p

[21] Tang Z, Wang L, Tang G and Medeiros LJ. Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) for detecting Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) rearrangement in lung cancer: clinically relevant Technical Aspects. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3939; doi:10.3390/ijms20163939

[22] Couraud S, Westeel V., Ranchon F, Toffart A.-C, Souquet P.-J. et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2021. ARISTOT 2021. Accessible sur <http://referentiels-aristot.com/>

[23] Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman N. p40 is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2012;25:405—15.

[24] Kadota K, Nitadori J, Rekhtman N, Jones DR, Adusumilli PS, Travis WD. Reevaluation and reclassification of resected lung carcinomas originally diagnosed as squamous cell carcinoma using immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1170—80.

[25] Vignaud, J.-M. (2016). Carcinomes épidermoïde, basaloïde et adénoquameux pulmonaires. *Annales de Pathologie*, 36(1), 15–23.

[26] van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DKM. Small-cell lung cancer. *Lancet Lond Engl.* 12 nov 2011;378(9804):1741–55.

[27] Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29: 179-87.

[28] Du EZ, Goldstraw P, Zacharias J, Tiffet O, Craig PJ, Nicholson AJ, et al. TTF-1 expression specific for lung primary in typical and atypical carcinoids: TTF-1 positive carcinoids are predominantly in peripheral location. *Hum Pathol* 2004;35:825-31.

[29] Naidoo J, Santos-Zabala ML, Iyriboz T, Woo KM, Sima CS, Fiore JJ, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Clinico-Pathologic Features, Treatment, and Outcomes. *Clin Lung Cancer.* sept 2016;17(5):e121–9.