



Open Access Full Text Article

## CASE REPORT

# Second primary bronchial cancer and concomitant active pulmonary tuberculosis: coexistence of two frequent and serious respiratory diseases

## Second cancer bronchique primitif et tuberculose pulmonaire active concomitante: coexistence des deux pathologies respiratoires fréquentes et graves

A. Moussa Ounteini<sup>1</sup>, I. James Didier<sup>2</sup>, S. Rabiou<sup>2</sup>, I. Issoufou Alzouma<sup>2</sup>, B. Effared<sup>3</sup>, L. Kammoun<sup>4</sup>, C. Philippe<sup>5</sup>, E. Devin<sup>1</sup>, R. Sani<sup>2</sup>, A. Mehdaoui<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique, Hôpital Intercommunal d'Eure-Seine. France

<sup>2</sup>: Service de Chirurgie Thoracique, Faculté de Médecine Université Abdou Moumouni de Niamey - Niger

<sup>3</sup>: Service d'Anatomopathologie. Hôpital National de Lamordé, Niamey - Niger

<sup>4</sup>: Cabinet d'Anatomie et Cytologie Pathologique. Rouen, France

<sup>5</sup>: Service d'Oncologie Médicale et d'Hématologie Clinique, Hôpital Intercommunal d'Eure-Seine. France

### ABSTRACT

**Introduction.** A second primary bronchial cancer and concomitant pulmonary tuberculosis is very rare. **Case report 1.** 72-year-old patient, active smoker at 47 packs/year, treated in 2013 for multimetastatic CPC by chemo-radiotherapy. The patient was hospitalized in June 2017 for hemoptysis, dyspnea, weight loss of 7 kg. The September 2017 LBA fluid culture had resulted in active pulmonary tuberculosis sensitive to rifampicin at PCR. The patient was put on anti-TB treatment based on RHZE and declared cured of tuberculosis in March 2018, then of his bronchial cancer in September 2018. **Case report 2.** A 69-year-old patient with a history of smoking 23 packs / year weaned, margin lymphoma treated with chemotherapy in 2014 with recurrence treated with chemotherapy followed by rituximab-bendamustine, completed in November 2017. The Pet Scanner, June 2018 Objectively, a left apical pulmonary nodule and the February 2019 LBA culture isolated rifampicin-sensitive mycobacterium tuberculosis from PCR. The patient was put on anti-tuberculosis treatment based on RHZE on March 05, 2019 after a strictly normal pretherapeutic evaluation with the occurrence of painful hepatomegaly with hepatic cytolysis. At the end of June 2019, the PET scanner and the histology of bronchial and hepatic biopsy fragments revealed a multimetastatic CPC. The patient died a week later. **Conclusion.** The combination of second primary cancer and concomitant pulmonary tuberculosis requires the identification, surveillance and effective treatment of high-risk patients.

**KEYWORDS:** primary bronchial cancer; active pulmonary tuberculosis; Concomitant.

### RÉSUMÉ

**Introduction.** Un second cancer bronchique primitif et une tuberculose pulmonaire concomitante est très rare. **Observation 1.** Patient de 72 ans, tabagique actif à 47 P/A, traité en 2013 pour CPC multimétastatique par chimio-radiothérapie. Le patient fut hospitalisé en juin 2017 pour une hémoptysie, dyspnée, amaigrissement de 7 kg. La culture du liquide du LBA de septembre 2017 avait permis de di une tuberculose pulmonaire active sensible à la rifampicine à la PCR. Le patient fut mis sous traitement antituberculeux à base de RHZE et déclaré guéri de la tuberculose en Mars 2018, puis de son cancer bronchique en septembre 2018. **Observation 2.** Patient de 69 ans avec antécédents de tabagisme à 23 P/A sevré, de lymphome de la zone marginale traité par chimiothérapie en 2014 avec récidence traitée chimiothérapie puis par rituximab - bendamustine, terminé en novembre 2017. Le Pet Scanner de juin 2018 objective un nodule pulmonaire apical gauche et la culture du LBA février 2019 a permis d'isolée un mycobacterium tuberculosis sensible à la rifampicine à la PCR. Le patient fut mis sous traitement antituberculeux à base de RHZE le 05 mars 2019 après bilan préthérapeuthique strictement normal avec survenu à J 97 d'une hépatomégalie douloureuse avec cytolysé hépatique. En fin juin 2019, le PET scanner, et l'histologie des fragments des biopsies bronchique et hépatique objectivent un CPC multimétastatique. Le patient est décédé une semaine après. **Conclusion.** L'association second cancer primitif et tuberculose pulmonaire concomitante nécessite une identification, surveillance et un traitement efficace des patients à haut risque.

**MOTS CLÉS:** Cancer bronchique primitive; Tuberculose pulmonaire active; Concomitante.

*Corresponding author:* Dr. MOUSSA OUNTEINI ABASSE. Service de Pneumologie et d'Oncologie Thoracique, Hôpital Intercommunal d'Eure-Seine. 27015 Evreux Cedex France. E-mail: has-

## INTRODUCTION

Le cancer bronchique primitif et la tuberculose pulmonaire constituent en Pneumologie les deux pathologies les plus fréquentes et les plus mortelles respectivement dans les pays à revenu élevé et faible constituant un double problème de santé publique au plan mondial. L'existence de ces pathologies gravissimes de manière concomitante est cependant exceptionnelle. D'une part les séquelles de la tuberculose pulmonaire peuvent se cancériser à long terme, tandis que, les traitements anti cancéreux particulièrement la chimiothérapie favorise la réactivation des mycobactéries quiescents avec survenue d'une tuberculose pulmonaire active au complexe tuberculosis ou une mycobacteriose atypique. Le pronostic de cette association est surtout lié à celui de la néoplasie [1 - 4].

## RAPPORTS DE CAS

Nous rapportons deux cas d'association de cancer bronchique primitif et la tuberculose pulmonaire chez un même patient dont un cas de second cancer bronchique primitif après un lymphome survenue de manière concomitante avec la tuberculose pulmonaire.

### OBSERVATION 1

Nous rapportons le cas d'un patient de 72 ans, tabagique actif à 47 paquets / année (P/A), suivi depuis septembre 2013 dans le service de Pneumologie et d'Oncologie thoracique pour carcinome bronchique à petites cellules (CPC) de la pyramide basale gauche avec adénopathies (ADP) médiastinales, sous carinaire et une pleurésie gauche métastatiques, sans atteinte extrathoracique. Le patient fut traité par chimio-radiothérapie avec 4 cures de *cisplatine-vepeside* associée à une radiothérapie médiastinale et une radiothérapie cérébrale prophylactique. La chimio-radiothérapie était terminée en décembre 2013. Le bilan scannographique de surveillance de janvier 2014 objectivait une disparition complète de la masse pulmonaire ainsi que des ADP médiastinales avec découverte fortuite d'une embolie pulmonaire bilatérale traitée par du *fondaparinux*.

Le bilan scannographique de novembre 2015 retrouve en plus des séquelles post radiques du lobe inférieur gauche, l'apparition d'un nodule du lobe supérieur droit faisant discuter une rechute tumorale, une aspergillose ou une mycobacteriose. La sérologie aspergillaire était négative, le Pet Scanner de juin 2016 objective une fixation du nodulaire du lobe supérieur droit sans signe de rechute tumorale. La fibroscopie bronchique avec culture du lavage bronchoalvéolaire (LBA) dirigé a permis d'isolée un

*mycobacterium avium* non traitée. Le patient fut hospitalisé en juin 2017 pour une hémoptysie de moyenne abondance avec asthénie modérée, dyspnée stade 2 de Sadoul et un amaigrissement de 7 kg. La fibroscopie bronchique avait objectivée un aspect inflammatoire du lobe inférieur gauche sans saignement ni signe de lésion suspecte et le résultat de la culture du liquide du LBA dirigé de septembre 2017 avait permis d'isolée un *mycobacterium* du complexe tuberculosis sensible à la rifampicine à la PCR. Le patient fut mis sous traitement antituberculeux à base de RHZE après un bilan préthérapeutique revenu normal. L'évolution était favorable et le patient était déclaré guéri de la tuberculose en Mars 2018. Le bilan scannographique de clôture après 5 ans de surveillance carcinologique réalisé en septembre 2018 avait permis de déclarer le patient guéri de son cancer pulmonaire. Lors sa dernière consultation en juin 2019 le bilan clinique et paraclinique était normal.

### OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'un patient de 69 ans avec antécédents de tabagisme à 23 P/A sevré depuis 15 ans, éthyliste chronique, HTA, lymphome de la zone marginale en 2014 traité par chimiothérapie, puis récidive en 2017 avec atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique, pleuropulmonaire bilatérale traité par le protocole rituximab - bendamustine, et d'une splénectomie et terminé en novembre 2017 associé à un talcage pleural gauche. Au cours du suivi, il a consulté en Pneumologie en décembre 2018 pour des micronodules pulmonaires et un nodule pulmonaire apical gauche apparus sur le Pet Scanner de contrôle du juin 2018. Il a bénéficié d'une endoscopie bronchique en janvier 2019 revenue normale et la culture du LBA de mi février 2019 a permis de mettre en évidence un *mycobacterium* du complexe tuberculosis sensible à la rifampicine à la PCR. Le patient a été hospitalisé le 02 mars 2019 pour bilan préthérapeutique avec transaminases (ASAT=17 UI/L ALAT=8/L), phosphatases alcalines=175 UI/L, Gamma GT=125 UI/L, fonction rénale normale, les sérologies virales au VIH, hépatitiques B et C négatives et un bilan ophtalmologique normal. Le patient a été mis sous traitement antituberculeux à base de RHZE le 05 mars 2019 avec un poids initial de 70 kg. La tolérance au traitement a été bonne. Au cours de l'évolution, le patient a été réhospitalisé le 12 juin 2019 à J 97 du traitement anti tuberculeux pour anorexie, hépatomégalie douloureuse fébrile avec circulation veineuse collatérale abdominale. Le poids était resté stable à 70kg. L'interrogatoire retrouve une auto médication à base de Paracétamol depuis 2 ans 7 mois environ pour des coxalgies, lombalgies et des gonalgies chroniques. Le bilan réalisé objective une cytolysé hépatique avec ASAT=242 UI/L, ALAT= 57 UI/L, GGT=486 UI/L,

phosphatases alcalines= 302 UI/L et une cholestase anictérique avec bilirubine totale=42,2 µmol/L, bilirubine conjuguée=19,9 µmol/L, bilirubine libre=22,3 µmol/L, taux de prothrombine (TP)= 48%. Les traitements hépatotoxiques (antituberculeux et le Paracétamol) ont été arrêtés. Le scanner abdominal du 17 juin 2019 retrouve une hépatomégalie multinodulaire associée à des adénopathies abdominales, 3 tubages gastriques revenus négatifs pour la recherche de Bacille de Koch; la fibroscopie bronchique normale, recherche de BK sur le liquide d'aspiration bronchique revenue négative. Les hypothèses d'hépatite médicamenteuse ou infectieuse notamment virales (CMV, EBV et VHC) furent émises mais rapidement écartées au vue de leur négativité et devant l'aggravation progressive du bilan hépatique après arrêt des médicaments hépatotoxiques. L'hypothèse d'un foie tumoral (rechute du lymphome, carcinome primitif ou métastase hépatique) était plus plausible et réconforté par le résultat du TEP scanner de fin juin 2019 objectivant des hypermétabolismes intenses du nodule pulmonaire apical gauche, des adénopathies médiastinaux et axillaires bilatéraux, du foie, de l'os de l'hémi-bassin droit évoquant des localisations secondaires. Le patient a bénéficié en début juillet 2019 d'une fibroscopie avec biopsie bronchique, et d'une ponction biopsie hépatique dont les résultats histologiques objectivent un CPC avec métastases hépatiques. Le bilan biologique objective une insuffisance hépatocellulaire (ASAT= 1115 UI/L, ALAT= 173 UI/L, GGT= 644 UI/L, phosphatases alcalines=364 UI/L, bilirubine totale=44 µmol/l, bilirubine conjuguée= 24 µmol/L, bilirubine libre= 23 µmol/L, taux de prothrombine= 43%, CPK= 1439 UI/L, LDH= 10150 UI/L, facteur II= 45%, facteur V= 48%, facteur VII= 56%, facteur II= 58%). Le patient est décédé une semaine après dans un tableau de détresse respiratoire avec défaillance multiviscérale.

## DISCUSSION

Le cancer et la tuberculose pulmonaire sont parmi les pathologies les plus fréquentes en Pneumologie. Chacune de ces pathologies par leur fréquence et mortalité élevée constitue un problème majeur de santé publique respectivement dans les pays à revenue élevée et faible. Par contre une association concomitante de ces deux pathologies reste rare [1-4].

Sur le plan physiopathologique, la cancérisation des séquelles de tuberculose peut résulter de deux mécanismes soit de l'inflammation pulmonaire chronique pouvant entraîner une activité clastogène dans l'ADN de l'épithélium bronchique. Le mycobacterium tuberculosis étant un organisme intracellulaire, l'ADN bactérien pourrait s'intégrer aux cellules épithéliales bronchiques induisant une

transformation néoplasique. Le cancer bronchique sur séquelles de tuberculose se voit surtout dans les pays à revenu faible, représentant 1 à 5% dans la littérature. Le traitement anti néoplasique surtout la chimiothérapie comporte d'énormes effets secondaires notamment des toxiques digestive, hématologique cutanéophanéariens mais aussi une immunodépression avec réactivation de mycobactéries quiescentes aboutissant à une tuberculose active ou une mycobacteriose atypique [3,5-7].

Par contre la survenue d'une tuberculose active ou d'une mycobacteriose atypique après immunothérapie pour cancer bronchique est plus rare et constitue un paradoxe à première vue. En effet l'immunothérapie certes renforce l'immunité, mais peut entraîner aussi plusieurs types d'effets secondaires appelés toxicités dysimmunes avec des manifestations auto immunes pouvant intéresser tout les organes y compris les poumons. D'autre part l'immunothérapie entraîne une immunomodulation avec des complications infectieuses bactériennes ou mycobactériennes dont les mécanismes physiopathologiques restent mal élucidés à ce jour [8-11].

Dans notre étude la tuberculose pulmonaire était survenue dans les deux cas après respectivement à 6 ans et 5 ans de début du traitement pour carcinome à petites cellules et pour lymphome. Plusieurs études rapportent des constats similaires. Dans notre 2<sup>ème</sup> observation, le patient a été pris en charge dans l'intervalle de 5 ans pour lymphome, puis tuberculose active et survenu d'un carcinome bronchique à petites cellules métastatique sous traitement anti tuberculeux. Dans la littérature des études ont démontré que d'une part les néoplasies particulièrement le lymphome non Hodgkinien, le cancer du larynx ou du sein mais aussi les traitements anti cancéreux notamment les chimiothérapies et la radiothérapie augmentent le risque de survenu d'un second cancer primitif particulièrement du poumon ou une leucémie [12-15].

L'existence simultanée au même moment chez un même patient d'un cancer bronchique sur une tuberculose pulmonaire active est encore plus rare représentant 1 à 2%. Le mécanisme pouvant expliquer cette association concomitante chez un patient sans antécédent de tuberculose ni de notion de contact reste encore mal élucidé. Dans notre deux observation il paraît plus plausible que le traitement du lymphome a favorisé la réactivation des bacilles de Koch quiescents et d'autre part que le second cancer bronchique primitif était favorisé par le lymphome non hodgkinien et/ou de son traitement. La prise en charge de la tuberculose est facile car survient généralement après le traitement du cancer avec un bon pronostic. Par contre la prise en charge et le

pronostic du cancer au cours d'une tuberculose pulmonaire active dépend de son stade au moment du diagnostic et de l'accessibilité aux traitements modernes plus efficace et moins toxiques [4,7,16-18].

## CONCLUSION

La survenue d'une tuberculose pulmonaire active ou d'une mycobacteriose atypique après traitements anticancéreux reste classique. Par contre le diagnostic simultané de second cancer bronchique primitif et de tuberculose pulmonaire active chez un même patient reste exceptionnel. Des études plus complètes

sont nécessaires sur l'identification des patients tuberculeux à très haut risque de néoplasie pulmonaire, et les patients cancéreux à très haut risque d'une seconde néoplasie primitive. Ces études permettront d'élaborer des stratégies de surveillance, de mieux élucider les mécanismes physiopathologiques de cette association cancer primitif et tuberculose pulmonaire concomitante chez un même patient surtout sans antécédent de tuberculose pulmonaire, indépendamment du tabagisme et de proposer une prise en charge optimale.

*L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt.*

## RÉFÉRENCES

1. GLOBOCAN 2018 / Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC). Dernières données mondiales sur le cancer. IARC, septembre 2018.
2. Organisation mondiale de la santé. Rapport mondial sur la tuberculose 2018. doi: WHO / CDS / TB / 2018.20.
3. Molina-Romero C , Arrieta O , Hernández-Pando R. Tuberculosis and lung cancer. Salud Publica Mex. 2019 May-Jun;61 (3): 286-291. doi: 10.21149/10090.
4. Şimşek A, Kalemci S, Mutlu N, Yapıcı İ, Acet Öztürk NA. Lung cancer diagnosed with Mycobacterium tuberculosis or nontuberculosis mycobacteria concomitantly. Tuberk Toraks. 2017 Dec 65 (4): 291-295. doi: 10.5578/tt.59675.
5. Wong JYY , Zhang H , Hsiung CA , Shiraiishi K , Yu K , Matsuo K , Wong MP et al. Tuberculosis infection and lung adenocarcinoma: Mendelian randomization and pathway analysis of genome-wide association study data from never-smoking Asian women. Genomics. 2019 Jul 12. pii: S0888-7543(19)30112-0. doi: 10.1016/j.ygeno.2019.07.008.
6. Yamaguchi F , Minakata T , Miura S , Suzuki T , Sagara H . Heterogeneity of latent tuberculosis infection in a patient with lung cancer. J Infect Public Health. 2 août 2019, pii: S1876-0341 (19) 30243-6. doi: 10.1016 / j.jiph.2019.07.009.
7. Brenner DR, Mc Laughlin, Hung RJ. Previous lung disease and lung cancer risk : a systematic review and meta analysis. PloS One 2011; 6 : e17479.
8. Inthasot V, Bruyneel M, Muylle I, Ninane V. Severe pulmonary infections complicating nivolumab treatment for lung cancer: a report of two cases. Acta Clin Belg. 2019 Jun 9:1-3. doi: 10.1080/17843286.2019.1629078.
9. Van Eeden R, Rapoport BL, Smit T, Anderson R. Tuberculosis Infection in a Patient Treated With Nivolumab for Non-small Cell Lung Cancer: Case Report and Literature Review. Front Oncol. 2019 Jul 24;9:659. doi: 10.3389/fonc.2019.00659.
10. Fujita K, Terashima T, Mio T. Anti-PD1 Antibody Treatment and the Development of Acute Pulmonary Tuberculosis. J Thorac Oncol. 2016 Dec;11(12):2238-2240. doi: 10.1016/j.jtho.2016.07.006.
11. Takata S, Koh G, Han Y, Yoshida H, Shiroyama T, Takada H et al. Paradoxical response in a patient with non-small cell lung cancer who received nivolumab followed by anti-Mycobacterium tuberculosis agents. J Infect Chemother. 2019 Jan;25(1):54-58. doi: 10.1016/j.jiac.2018.06.016.
12. Almagro-Casado E, Sánchez A, Cantos B, Salas C, Pérez-Callejo D, Provencio M. Lung cancer and other second neoplasms after treatment of Hodgkin lymphoma. Clin Transl Oncol. 2016 Jan;18(1):99-106. doi: 10.1007/s12094-015-1342-7.
13. LeMieux MH, Solanki AA, Mahmood U, Chmura SJ, Koshy M. Risk of second malignancies in patients with early-stage classical Hodgkin's lymphoma treated in a modern era. Cancer Med 2015, 4(4):513-518. doi: 10.1002/cam4.405.
14. Xu Y, Wang H, Zhou S, Yu M, Wang X, Fu K et al Qian Z, Zhang H, Qiu L, Liu X, Wang P. Risk of second malignant neoplasms after cyclophosphamide-based chemotherapy with or without radiotherapy for non Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013 Jul; 54(7):1396-404. doi: 10.3109/10428194.2012.743657.
15. Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Al-Mansour MM, Al-Fayea TM, Al-Foheidi M, Bayer AM, Elmasri OA. Increased risk of second lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors : a meta-analysis. Lung. 2013 Feb;191 (1): 117-34. doi: 10.1007/s00408-012-9418-4.
16. Evman S, Baysungur V, Alpay L, Uskul B, Misirlioglu AK , Kanbur S , et al . Management and Surgical Outcomes of Concurrent Tuberculosis and Lung Cancer. Thorac Cardiovasc Surg 2017; 65 (7): 542-545. doi: 10.1055 / s-00.
17. Cadelis G, Ehret N. Découverte concomitante d'un cancer bronchique et d'une tuberculose chez un consommateur de cannabis. Revue Pneumologie clinique 2015; 71, 301-305.
18. Naohiro Taira, Hidenori Kawasaki, Sayako Takahara, Kenji Chibana, Eriko Atsumi, Tsutomu Kawabata. The Presence of Coexisting Lung Cancer and Non-Tuberculous Mycobacterium in a Solitary Mass. Am J Case Rep, 2018; 19: 748-751. doi: 10.12659/AJCR.908090.