Mise à jour 2018

# Carcinome sarcomatoïde

8ème édition

Référentiel en oncologie Auvergne-Rhône-Alpes



# **GROUPE DE TRAVAIL CARCINOME SARCOMATOIDE**

Carcinome Sarcomatoïde

#### Dr Bénédicte Etienne-Mastroïanni (coord)

Département de Soins de Support et Oncologie pulmonaire, Centre Léon Bérard, Lyon.

#### Dr Lara Chalabreysse

Service de Pathologie, Groupement Hospitalier Est, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon.

#### **Consultant:**

#### **Pr Nicolas Girard**

Institut du Thorax Curie-Montsouris, Institut Curie, Paris & Université Lyon 1

# **COMITE DE RÉDACTION**

### Participants de la région Auvergne Rhône-Alpes

Dominique ARPIN (Villefranche sur Saône)

Virginie AVRILLON (Lyon)

Anne BARANZELLI (Chambery)

Sophie BAYLE BLEUEZ (Saint-Etienne)

Aurélie BELLIERE (Clermont-Ferrand)

Michèle BERTOCCHI (Annecy)

Pascal BEYNEL (Bourg -en-Bresse)

Anne Sophie BLANCHET LEGENS (Lyon)

Philippe BRUN (Valence)

Bruno CAILLET (Lyon)

Jean-Baptiste CHADEYRAS (Clermont-Ferrand)

Cyrille CONFAVREUX (Lyon)

Sébastien COURAUD (Lyon)

Jade CUILLERON (Lyon)

Eric DE LA ROCHE (Lyon)

Chantal DECROISETTE (Annecy)

Sarah DEMIR (Lyon)

Marine DESSEIGNE (Firminy)

Jean-Marc DOT (Lyon)

Claire DU VIGNAUX (Lyon)

Pascale DUBRAY-LONGERAS (Clermont-Ferrand)

Isabelle DUMAS (Grenoble)

Michael DURUISSEAUX (Lyon)

Lionel FALCHERO (Villefranche sur Saône)

Eric FAUCHON (St Julien en Genevois)

Léonie FERRER (Grenoble)

Clara FONTAINE-DELARUELLE (Lyon)

Pierre FOURNEL (Saint-Etienne)

Cléa FRAISSE (Lyon)

Gil FREY (Grenoble)

Claire-Marine GAILLARD (Lyon)

Géraud GALVAING (Clermont-Ferrand)

Mateo GIAJ LEVRA (Grenoble)

Cécilia GIBELIN (Lyon)

Marylise GINOUX (Lyon)

Yassine HAMMOU (Lyon)

Stéphane HOMINAL (Annecy)

Henri JANICOT (Clermont-Ferrand)

Gaëlle JEANNIN (Clermont-Ferrand)

Mathilde JOUAN (Lyon)

Lize KIAKOUAMA (Lyon)

Claire LAFITE (Lyon)

Alexandre LE BON (Lyon)

Marielle LE BON (Lyon)

Myriam LOCATELLI SANCHEZ (Lyon)

Antoine LUCHEZ (Saint-Etienne)

Stéphanie LUCIANI (Bourgoin Jallieu)

Catherine MARICHY (Vienne)

Isabelle MARTEL-LAFAY (Lyon)

Bénédicte MASTROIANNI (Lyon)

Patrick MERLE (Clermont-Ferrand)
Denis MORO-SIBILOT (Grenoble)

Pierre MULSANT (Caluire)

Luc ODIER (Villefranche sur Saône)

Maurice PEROL (Lyon)

Loïc PERROT (Clermont-Ferrand)

Emilie Perrot (Lyon)

Julian PINSOLLE (Grenoble)

Anne-Claire RAVEL (Lyon)

Gaétane ROQUET (Lyon)

Linda SAKHRI (Grenoble)

Christian SANSON (Montbrison)

Camille SIMON (Lyon)

Pierre-Jean SOUQUET (Lyon)

Elsie STAUB-SARRAZIN (Lyon)

Aurélie SWALDUZ (Saint-Etienne)

Mayeul TABUTIN (Lyon)

Bruno TAVIOT (Vénissieux)

Dorine TEMPLEMENT (Annecy)

Régis TEYSSANDIER (Montluçon)

Lise THIBONNIER (Clermont-Ferrand)

Claire TISSOT (Saint-Etienne)

Anno Claire TOFFART (Cronoble

Anne-Claire TOFFART (Grenoble)

François TRONC (Lyon)

Martin VEAUDOR (Lyon)

Brigitte VELAY (Aubenas)

Julie VILLA (Grenoble)

Emmanuel WATKIN (Lyon)

Virginie ZARZA (Valence)

#### Participants représentants les réseaux de cancérologie des régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand Est.

Pascal FOUCHER (Dijon) Gille GONZALEZ (Macon) Aurélie GROUET (Chalon sur Saône) Myriam KHADIGE (Nancy) Sébastien LARIVE (Macon) Etienne MARTIN (Dijon) Assaad NAKAD (Bar Le Duc) Elisabeth QUOIX (Strasbourg) Angelica TIOTIU (Nancy) Virginie WESTEEL (Besançon)

#### Participants invités :

Clarisse AUDIGIER VALETTE (Toulon) Mariette BAUD (Paris) Henri BERARD (Toulon) Marie BERNADI (Aix-en-Provence) Marie DARRASON (Paris) Nicolas GIRARD (Paris) Laurent GREILLIER (Marseille) Jacques LE TREUT (Marseille) Nathalie ROZENSZTAJN (Paris) Louis TASSY (Marseille) Gérard ZALCMAN (Paris)

L'édition 2018 des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique est labellisée par les réseaux de cancérologie Rhône-Alpes, Oncauvergne, Carol, Oncobourgogne, Oncocha, Oncoli, et Oncolor.



Carcinome Sarcomatoïde













# EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DE CARCINOME **SARCOMATOIDE**

- Les modalités de prise en charge du patient font Le patient doit bénéficier d'une prise en charge de l'objet d'une discussion pluridisciplinaire, tenant stade TNM et de la situation sociale. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.
- Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à sa famille
- Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient.
- Les protocoles et schémas thérapeutiques sont En cas de constatation de plusieurs cas de cancers écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une aide à l'arrêt du tabagisme.

- la douleur.
- compte de son âge, du PS, de ses comorbidités, du Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile, ainsi que de soins de support.
  - Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par un psychologue.
  - Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge par une assistante sociale.
  - Une recherche d'exposition professionnelle, en vue d'une éventuelle déclaration et réparation, doit être systématique.
  - dans la famille du patient, une consultation d'oncogénétique sera proposée.
  - Le patient a la possibilité de participer à des protocoles de recherche clinique, à tous les stades de sa pathologie



# **SOMMAIRE**

GROUPE DE TRAVAIL CARCINOME SARCOMATOIDE	2
COMITE DE RÉDACTION	2
EXIGENCES DE QUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DE CARCINOME SARCOMATOIDE	3
SOMMAIRE	
INTRODUCTION	5
CLASSIFICATION HISTO-PATHOLOGIQUE	6
CLASSIFICATION TNM 8ème EDITION	7
CLASSIFICATION PAR STADE	8
CARCINOMES SARCOMATOÏDES, HORS PNEUMOBLASTOMES	10
1. Présentation clinique et radiologique	10
2. Facteurs pronostiques	
3. Bilan pré-thérapeutique	
4. Principes de traitement	12
4. 1. Stades précoces	12
4.2. Stades métastatiques	12
5. Surveillance	15
BLASTOMES DE L'ADULTE	16
1. Présentation clinique et radiologique	16
2. Facteurs pronostiques	
3. Principes de traitement	16
3.1. Stades précoces	16
3.2. Stades métastatiques ou inopérables	16
REFERENCES	
DECLARATION DES LIENS D'INTERETS	21
MENTIONS LEGALES	22

# **INTRODUCTION**

Les carcinomes sarcomatoïdes pulmonaires sont des tumeurs pulmonaires rares appartenant au groupe des carcinomes bronchiques non à petites cellules, dont ils représentent 2 à 3 % des cas (1–5).

Leurs caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives spécifiques sont peu connues. La plupart des données disponibles sont issues d'études cliniques anciennes ou de séries anatomo-pathologiques reposant sur une définition histologique antérieure à la classification OMS de 1999, qui les a individualisés au sein des carcinomes bronchiques non à petites cellules (6–19). Dans la version de la 2015 de la classification OMS, le terme de carcinome sarcomatoïde inclus les carcinomes pléiomorphes, les carcinosarcomes et le blastome pulmonaire.

# **CLASSIFICATION HISTO-PATHOLOGIQUE**

Les carcinomes sarcomatoïdes comportent (**Tableau 1**) :

1/ les carcinomes pléiomorphes avec un contingent de cellules fusiformes ou a cellules géantes supérieur à 10% associé à un contingent carcinomateux de différenciation glandulaire, malpighienne ou à grandes cellules.

2/ le carcinosarcome

3/ le blastome pulmonaire.

Carcinome pléiomorphe	<ul> <li>Carcinome peu différencié non a petites cellules (malpighien, ADK ou indifférencié) comportant au moins 10% de cellules fusiformes et/ou géantes ou un carcinome constitué uniquement de cellules fusiformes et de cellules géantes</li> </ul>
Carcinosarcome	<ul> <li>Tumeur comportant un carcinome non à petites cellules (malpighien ou adk) et un sarcome avec éléments hétérologues (rhabdomyosarcome, chondrosarcome, ostéosarcome)</li> </ul>
Blastome pulmonaire	<ul> <li>Tumeur biphasique comportant un ADK fœtal (bas grade) et un stroma mésenchymateux primitif. Il existe souvent une différenciation mésenchymateuse spécifique de type ostéosarcome chondrosarcome ou rhabdomyosarcome</li> </ul>

Tableau 1 - Classification histo-pathologique des carcinomes sarcomatoïdes.

La présence et les sous-types des différentes composantes morphologiques doivent être mentionnés dans le compte-rendu histo-pathologique définitif.

Pour les carcinomes pléiomorphes, l'expression en immunohistochimie des marqueurs épithéliaux dans les cellules fusiformes et géantes n'est pas requise pour porter le diagnostic de carcinome sarcomatoïde dès lors qu'il existe un composant tumoral de type épithélial et différencié (1,4).Les cellules géantes et/ou fusiformes expriment la vimentine et fréquemment le TTF1, la p63 et la CK5/6.

Selon une étude récente portant sur 86 cas de carcinomes sarcomatoïdes, la majorité des lésions étaient reclassées en adénocarcinome peu différencié ou en carcinome malpighien après un bilan immunohistochimique (20).

Les diagnostics différentiels sont essentiellement la métastase d'un carcinome sarcomatoïde, d'un sarcome ou d'un mélanome ainsi qu'un éventuel mésothéliome (21).

Le diagnostic histo-pathologique des carcinomes sarcomatoïdes est complexe du fait de l'hétérogénéité de ces tumeurs, qui rend nécessaire l'obtention de prélèvements tumoraux suffisamment volumineux pour mettre en évidence les différentes composantes carcinomateuses et mésenchymateuses. Le diagnostic de carcinome sarcomatoïde serait méconnu en préopératoire dans près de 60 % des cas (1,2,14,15,22).

# **CLASSIFICATION TNM 8EME EDITION**

M1c

	Тх	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	TO	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome in situ.
	T1	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
		T1a(mi) Adénocarcinome minimalement-invasif
		<b>T1a</b> ≤ 1cm
		<b>T1b</b> > 1 cm et ≤ 2 cm
		<b>T1c</b> > 2 cm et ≤ 3 cm
T - Tumeur	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins, avec quelconque des éléments suivants :  -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène,  -envahissement de la plèvre viscérale,  -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilaire ((sub)lobaire ou pulmonaire)  T2a > 3 cm mais ≤ 4 cm  T2b > 4 cm mais ≤ 5 cm
	Т3	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins, ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
	T4	Tumeur de <b>plus de 7 cm</b> ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène,
		-nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.

S	Nx	Envah	issement locorégional inconnu.
thie	N0	Absen	ce de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
pat	N1	Métas	tases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une
éno		extens	ion directe.
√dé	N2	Métas	tases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
<u>-</u>	N3	Métas	tases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-
Z		clavicu	laires homo- ou controlatérales.
	M0	Pas de	métastase à distance.
es	M1	Exister	nce de métastases :
tas		M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie
Métastases			maligne ou péricardite maligne
Μé		M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique

Tableau 2 – 8<sup>ème</sup> classification TNM du cancer du poumon (23) La taille tumorale est celle de la plus grande dimension

Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

## Remarques

- La classification TNM est une classification clinique.
- En post-opératoire, avec les données anatomopathologiques, les patients sont reclassés en pTNM suivant les mêmes critères que précédemment.
- Après traitement d'induction, les patients sont reclassés en ypTNM suivant les mêmes critères que précédemment.

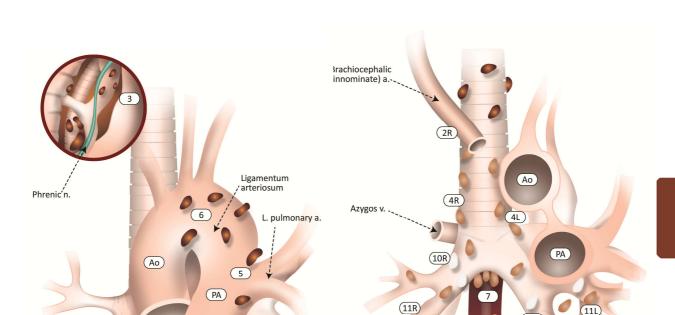
# **CLASSIFICATION PAR STADE**

	T NO.140	C. 1	T4 2 N2 N40
Carcinome occulte	Tx N0 M0	Stade IIIA	T1,2 N2, M0
Stade 0	Tis N0 M0		T3 N1 M0
Stade IA-1	T1a(mi) N0 M0		T4 N0,1 M0
	T1a N0 M0	Stade IIIB	T1,2 N3 M0
Stade IA-2	T1b N0 M0		T3,4 N2 M0
Stade IA-3	T1c N0 M0	Stade IIIC	T3,4 N 3 M0
Stade IB	T2a N0 M0	Stade IV-A	Tout M1a
Stade IIA	T2b N0 M0		Tout M1b
Stade IIB	T1,2 N1 M0	Stade IV-B	Tout M1c
	T3 N0 M0		

	NO	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
Т3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 1 - 8 $^{\rm ème}$  classification TNM du cancer du poumon Les TisN0M0 correspondent au stade 0 - Les T1a(mi)N0M0 correspondent à un stade IA-1

Carcinome Sarcomatoïde



12,13,14R

2 R-4R chaîne paratrachéale droite 2L-4L chaîne paratrachéale gauche 5 ganglions sous-aortiques ganglions para-aortiques 6 7 ganglions intertrachéobronchiques 8 ganglions latéro-œsophagiens 9 ganglions du ligament triangulaire ganglions intrapulmonaires et extra-lobaires 10-11 12-13-14 ganglions intra-lobaires

Figure 2 - Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux. (24)

(11L)

(12,13,14L)

(10L)

# CARCINOMES SARCOMATOÏDES, HORS PNEUMOBLASTOMES

#### 1. Présentation clinique et radiologique

Les carcinomes pulmonaires sarcomatoïdes ont une présentation clinique et radiologique similaire aux autres cancers bronchiques non à petites cellules. Bien qu'étant difficiles à utiliser pour le diagnostic positif ou différentiel, plusieurs caractéristiques communes aux carcinomes sarcomatoïdes peuvent être mentionnées : forte prédominance masculine, âge moyen au diagnostic plus élevé (65-70 ans), association systématique au tabagisme (patients gros fumeurs ou ex- gros fumeurs), proportion importante de patients symptomatiques au diagnostic (avec des hémoptysies dans 50% des cas) (**Tableau 3**) (1,5,7,8,15,25). Au plan radiologique, les carcinomes sarcomatoïdes se présentent sous la forme de lésions souvent uniques, volumineuses, de 4 à 5 cm de diamètre, de localisation périphérique et dans lobes supérieurs. Le stade histo-pathologique est en général d'emblée avancé avec une proportion importante d'invasion pleurale, pariétale et/ou vasculaire (40-70% des cas) (1,2,8,22,25–27).

#### 2. Facteurs pronostiques

Au plan évolutif, les carcinomes sarcomatoïdes sont des tumeurs agressives, avec des métastases systémiques précoces, survenant non seulement aux sites métastatiques habituels des cancers bronchiques non à petites cellules (cerveau, os, foie), mais aussi dans des sites inhabituels comme l'œsophage, l'intestin grêle, le péritoine, le tissu sous-cutané, ou le rein (1,4,6,28,29). Dans les séries publiées, la répartition des stades tumoraux au diagnostic apparaît identique à celle des autres cancers bronchiques non à petites cellules. Il faut cependant tenir compte du fait que les patients atteints de carcinome sarcomatoïde sont sous-diagnostiqués au stade métastatique du fait de la nécessité de tissu tumoral en quantité suffisante pour identifier les différentes composantes tissulaires de ces tumeurs (1,3,16,22,30,31).

L'évolution des carcinomes sarcomatoïdes est marquée par une croissance tumorale rapide (13,14,25), une survie sans récidive médiane courte comprise entre 6 et 8 mois, avec des récidives rarement locales [15 % de l'ensemble des récidives (18,27)], et fréquemment systémiques, survenant chez plus de 60 % des patients opérés (1,2,22). La survie globale médiane est comprise entre 6 et 20 mois, avec une survie à 5 ans inférieure à 10-20 % (**Tableau 3**) (2–4,16,22,25,28,32,33). Il faut là aussi tenir compte de la méconnaissance du diagnostic de carcinome sarcomatoïdes au stade métastatique. Dans une analyse de la base de données SEER publiée en 2012, la survie des patients atteints de carcinome sarcomatoïde était inférieure à celle de patients appariés atteints de carcinomes bronchiques non sarcomatoïdes (34).

Les principaux facteurs pronostiques identifiés sont la taille tumorale, le stade, et l'envahissement ganglionnaire médiastinal. Dans une série récente de 70 cas de carcinome pléïomorphe, le sous-type histologique épithélial prédominant -adénocarcinome, carcinome épidermoïde, ou carcinome à grandes cellules- n'était pas un facteur pronostique significatif (26).

## 3. Bilan pré-thérapeutique

Les principes du bilan pré-thérapeutique sont les mêmes que pour les autres carcinomes bronchiques non à petites cellules. Il existe un hypermétabolisme élevé en tomographie par émission de positons au F18-déoxyglucose. Les métastases de localisation inhabituelle sont fréquentes (1,4,6,28,29,35). Cet hypermétabolisme serait plus intense en cas de carcinome pléomorphe (36–38).

@Auteur, année							Stade	e			Type histologique	gique			Survie
	_	Age	Sex-	Tabac	Symptômes	-		=	2	Oldiomondia	Cellules	Carcino	Pneumo	Chirurgie	médiane
		(ans)				-		<b>=</b>	2	rielomorphie	/géantes	sarcome	blastome		(mois)
Razzuk et al., 1976	18	54	8,0		%68	33%	11%	39%	17%	%0	100%	%0	%0	61%	9
Shin et al., 1984	14	54	13,0		%98	%0	43%	21%	%0	%0	100%	%0	%0	21%	4
Davis et al., 1984	17	59	7,5	94%	85%	41%	18%	73%	12%	%0	%0	100%	%0	88%	6
Ishida et al., 1990	00	99	7,0		100%	20%	20%	%0	%0	%0	%0	100%	%0	%68	7
Koss et al. (AFIP), 1991	52	35	1	63%	%65					%0	%0	%0	100%	100%	06
Ro et al., 1992	14	29	0'9	45%	%62	21%	71%	%0	2%	100%	%0	%0	%0	88%	12
Ginsberg et al., 1992	16	29	2,2		100%	31%	25%	31%	13%	%0	100%	%0	%0	100%	0
Fishback et al. (AFIP), 1994	78	62	2,7	%96	85%	41%	%9	39%	14%	78%	22%	%0	%0	73%	10
Attanoos et al., 1998	46	29	12,5	94%		48%	19%	79%	2%	%0	100%	%0	%0	100%	18
Nakajima et al., 1999	37	9	3,5			30%	21%	3%	11%	30%	%02	%0	%0	100%	15
Koss et al. (AFIP), 1999	99	09	2,0	44%	%02					%0	%0	100%	%0	%08	15
Rossi et al., 2003	75	65	2,6	95%	886	21%	27%	16%	%0	%89	17%	4%	11%	100%	19
Pelosi et al., 2003-2004	31	63	8,9		81%	25%	35%	13%	%0	100%	%0	%0	%0	100%	18
Raveglia et al., 2004	20		2,2	%08		30%	%09	10%	%0	30%	%02	%0	%0	100%	8
Moon et al., 2005	21	62	20,0			43%	24%	33%	%0	%19	33%	%0	%0	100%	15
Kim et al., 2005	30	22	0'6		%22	20%	33%	17%	%0	100%	%0	%0	%0	100%	NA
Chang et al., 2005	13		4,2		100%					100%	%0	%0	%0	24%	3
Venissac et al., 2007	39	61	2,9			39%	36%	22%	3%	87%	13%	%0	%0	100%	11
Yuki et al., 2007	45	99	10	84%		31%	36%	29%	4%	100%	%0	%0	%0	100%	37
Martin et al., 2007	63	09	1,2	94%	%86	27%	30%	38%	2%	100%	%0	%0	%0	100%	17
Hospices Civils de Lyon, 2007	39	59	2,0	100%	%08	76%	23%	20%	30%	%19	27%	3%	3%	87%	20
Mochizuki et al, 2008	70	99	4,4	81%	%95	33%	31%	29%	3%	100%	%0	%0	%0	100%	23
Ito et al, 2009	22	89	19	82%	73%	32%	18%	27%	23%	100%	%0	%0	%0	%89	NA

Tableau 3 – Sélection de séries chirurgicales de carcinomes pulmonaires sarcomatoïdes rapportées dans la littérature.

#### 4. Principes de traitement

Les principes de traitement sont les mêmes que ceux des autres carcinomes bronchiques non à petites cellules.

#### 4. 1. Stades précoces

La plupart des séries rapportées dans la littérature sont des séries chirurgicales. La chirurgie semble permettre un contrôle local satisfaisant, similaire à celui des autres carcinomes non à petites cellules (1,2,18,22,30,31,39). Le rôle des traitements adjuvants, radiothérapie ou chimiothérapie, est difficile à évaluer du fait de l'absence de série prospective contrôlée.

Cependant, la fréquence des atteintes pariétales, médiastinales et vasculaires avec des rechutes locales précoces rend licite l'utilisation de la chimiothérapie et de la radiothérapie adjuvante, selon les mêmes principes que pour les autres carcinomes non à petites cellules (36). Les modalités exactes de la radiothérapie et de la chimiothérapie post-opératoire ne sont pas détaillées dans les publications disponibles (40), et leur efficacité est ainsi difficile à évaluer, en particulier en termes de contrôle local ou systémique. La survie globale reste plus défavorable que pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules, même après traitement adjuvant.

Dans la série des Hospices Civils de Lyon incluant 30 patients, la prise en charge a été similaire à celle des autres cancers bronchiques non à petites cellules, avec une chirurgie chez 26 patients, suivie d'une radiothérapie adjuvante dans 6 cas, et une chimiothérapie adjuvante dans 5 cas, du fait d'une résection incomplète ou d'un stade tumoral élevé (27). Deux patients ont reçu une chimio-radiothérapie exclusive.

Dans la série issue du *MemorialSloan-Kettering Cancer Center*publiée en 2012, le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction était de 73% chez 15 patients évalués, avec des protocoles de type carboplatine et paclitaxel, ou cisplatine et docetaxel(41); un bénéfice de la chimiothérapie pré-opératoire était observé pour les tumeurs de stade IIB à IIIA.

#### 4.2. Stades métastatiques

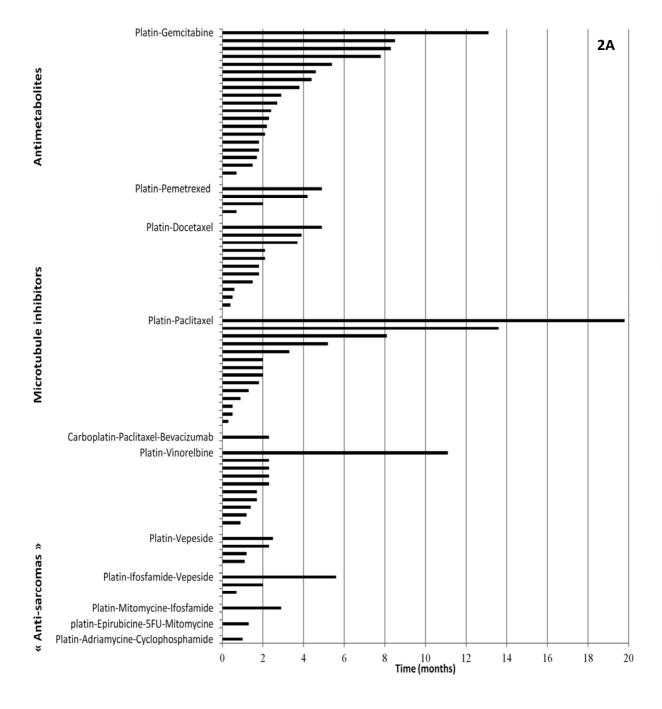
Les agents cytotoxiques rapportés comme ayant été utilisés en cas de carcinome sarcomatoïde métastatique sont identiques à ceux utilisés pour les carcinomes non à petites cellules (associations à base de sels de platine) (40) : carboplatine/paclitaxel et cisplatine/gemcitabine en première ligne, docétaxel en seconde ligne.

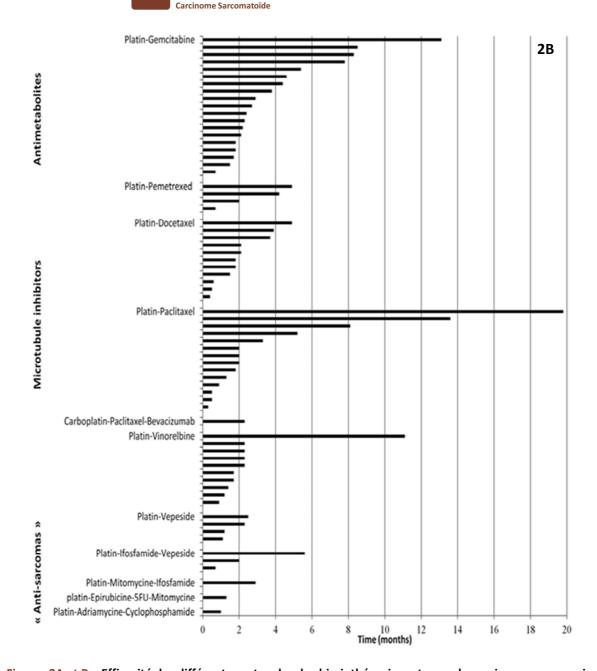
Des cas d'utilisation de l'association adriamycine/cyclophosphamide/vincristine, avec un rationnel basé sur l'obtention d'une cytotoxicité à la fois sur le composant épithélial et pseudo-sarcomateux, ont été publiés. Les taux de contrôle tumoral restent faibles (8,9,17). Une observation japonaise a rapporté une réponse à l'association carboplatine, paclitaxel, et bevacizumab(42).

La cohorte rétrospective multicentrique française, dont les résultats ont été publiés en 2013, a inclus 97 patients atteints de carcinome sarcomatoïde de stade avancé, et traités par chimiothérapie (43). L'âge moyen était 62 ans, et 25% avaient une tumeur de stade III et 75% une tumeur de stade IV. En première ligne, 73% des patients ont reçu une chimiothérapie à base de platine et 27% une chimiothérapie sans platine. Les taux de progression, de contrôle et de réponse étaient respectivement de 69%, 31%, et 16%; le taux de réponse était supérieur pour les malades recevant un sel de platine (20% vs 4%, p=0,047). Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 2,0 mois [1,8-2,3] et de 6,7 mois [5,1-8,2], sans différence entre les malades recevant ou non un sel de platine. En analyse multivariée, les facteurs associés significativement à une survie globale plus longue étaient le taux de contrôle de la maladie (HR=0,3), le fait de recevoir du platine (HR=0,91), d'être non-fumeur (HR=0,92), asymptomatique (HR=0,92). La figure ci-dessous indique pour chaque patient la survie sans progression selon le type de chimiothérapie.

Remarque: une série française rétrospective sur 93 patients récemment publiée retrouve des résultats sensiblement similaires (44).







Figures 3A et B – Efficacité des différents protocoles de chimiothérapie en terme de survie sans progression dans une série rétrospective de 97 carcinomes sarcomatoïdes [extrait de (43)].

Le rationnel d'utilisation des inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR dans les carcinomes sarcomatoïdes est limité. Aucune mutation activatrice de l'EGFR n'a été mise en évidence dans des séries d'effectif limité (40). En outre, dans la série niçoise, 38% des tumeurs présentaient une mutation de KRAS (32,45,46). Une amplification de MET a été rapportée dans 36% des cas (47). Le séquençage NGS sur une série de 36 patients a retrouvé 22% de mutation de Met conduisant à un saut d'exon thérapeutique au niveau de l'exon14 (48). Cette même anomalie a été retrouvée dans une série rétrospective de 687 carcinomes non à petites cellules chez 31,8% des carcinomes sarcomatoïdes (49). ALK semble être amplifié, sans translocation retrouvée dans une cohorte de 23 carcinomes sarcomatoïdes (50). Une analyse récente de 98 carcinomes sarcomatoïdes a retrouvé une activation synergique par co-amplification de MET et ALK dans un nombre important de cas (16,8%), suggérant des mécanismes combinés d'addiction oncogénique, et *in fine* l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques (50). Un cas de délétion de l'exon 19 sur le gène de l'EGFR sur un carcinosarcome et un cas de translocation EML4-ALKont été décrits en 2013 justifiant donc comme recommandation la réalisation d'une analyse en biologie moléculaire standard pour tous les carcinomes sarcomatoïdes de stade IV (51,52). Enfin, dans la série Stéphanoise de 35 cas de carcinomes sarcomatoïdes, il a été retrouvé 1 mutation EGFR exon 18 G719K,

Carcinome Sarcomatoïde

2 mutations KRAS, 1 mutation V600E BRAF, 3 mutation HER2 et 1 mutation PI3KCA dans les cas avec un contingent d'adénocarcinome alors qu'aucune mutation n'a été retrouvé dans les cas avec un contingent de carcinome malpighien (53). Une analyse moléculaire récente et complète (recherche de 2800 mutations dans 50 oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs) sur 33 carcinomes sarcomatoïdes, a retrouvé au moins une anomalie génétique dans 72% des cas. Les mutations les plus fréquentes concernaient P53 et KRAS. Le développement de nouveaux inhibiteurs pourra ainsi bénéficier à cette population (54).

- En conséquence, comme pour les autres CNPC, les recommandations actuelles sont de systématiquement rechercher les altérations moléculaires : mutations dans EGFR, KRAS, BRAF, cMET (exon 14), et HER2 (non financé) et les translocations ALK et ROS1. Les plateformes qui ne peuvent l'assurer doivent transmettre les prélèvements à d'autres plateformes pouvant la réaliser, dans les plus brefs délais. La mise en place des analyses en NGS (séquençage de nouvelle génération), augmentera le nombre des biomarqueurs analysables. En cas d'insuffisance de tissu, le recours à l'ADN circulant est souhaitable.
- En dehors des essais cliniques, chez les patients ne présentant aucune de ces altérations moléculaires des recherches complémentaires peuvent être réalisées avec l'accord des responsables des plateformes de biologie moléculaire (amplification de MET, ou réarrangement de RET dans le cadre du programme Acsé).

En ce qui concerne l'immunothérapie, l'étude de l'expression de PD-L1 dans 2 grandes cohortes de cancers bronchiques a montré une proportion plus élevée de tumeurs positives dans le sous-groupe de carcinomes sarcomatoïdes, avec un niveau d'expression également plus élevé (55). De plus, l'analyse récente en immunohistochimie de l'expression de PDL-1 et PDL-2 sur une série de 41 carcinomes pléomorphes a montré un niveau d'expression élevé dans 90,2 et 87,8% respectivement, venant conforter l'idée que la voie PD1/PDL-1 peut être un axe thérapeutique à utiliser (56). Une étude française récemment publiée renforce également cette idée: sur 75 carcinomes sarcomatoïdes analysés, il y avait une expression de PD-L1 dans 53% des cas (alors qu'elle était de 20% chez les autres cancers non à petites cellules), avec également une infiltration par les cellules T CD3 et les macrophages plus importantes (57).

Les patients avec des tumeurs réfractaires doivent se voir proposer un essai thérapeutique.

# 5. Surveillance

Les principes de la surveillance sont identiques à ceux des carcinomes bronchiques non à petites cellules.

# **BLASTOMES DE L'ADULTE**

#### 1. Présentation clinique et radiologique

Contrairement aux autres carcinomes sarcomatoïdes, les pneumoblastomes de l'adulte surviennent chez des sujets jeunes, entre 30 et 50 ans (22,25,32,33,58,59). Il existe une moindre prépondérance masculine, avec un sex-ratio à 2 :1 (1,60). La plupart des cas rapportés de pneumoblastome de l'adulte étaient observés chez des fumeurs (1,3). Il s'agit d'une tumeur biphasique avec un contingent adénocarcinomateux de type fœtal et un composant sarcomateux.

La découverte de la tumeur est souvent fortuite chez des patients asymptomatiques (40% des cas). Les patients symptomatiques sont porteurs de tumeurs volontiers volumineuses (allant jusqu'à 25 cm). La lésion est typiquement unique, bien délimitée, homogène, et périphérique. L'association à un épanchement pleural ou un envahissement pariétal n'est pas la règle. Le diagnostic différentiel avec un sarcome est parfois difficile, mais l'envahissement médiastinal est fréquent en cas de pneumoblastome, et exceptionnel en cas de sarcome.

#### 2. Facteurs pronostiques

Dans la plus importante série publiée, qui incluait des cas non traités, la survie médiane était de 11 mois (61). Les seuls facteurs pronostiques défavorables identifiés sont la taille de la tumeur et la présence d'un envahissement médiastinal (62–66). La chirurgie avec résection complète est associée à une survie supérieure aux autres carcinomes sarcomatoïdes et aux carcinomes bronchiques non à petites cellules.

#### 3. Principes de traitement

#### 3.1. Stades précoces

Alors que la croissance tumorale est souvent rapide, la chirurgie est le traitement de choix en cas de tumeur de stade précoce, conduisant à une survie comprise entre 20 et 33 mois (61–73).

La résection est cependant souvent impossible ou incomplète en raison de la taille tumorale. Peu de données disponibles sur les traitements adjuvants: quelques observations isolées décrivent l'utilisation de la radiothérapie ou de la chimiothérapie post-opératoire après résection incomplète ou en cas d'envahissement médiastinal N2 (63,64,70,71). Les protocoles de chimiothérapie utilisés associaient cyclophosphamide/doxorubicine/cisplatine (68) ou cisplatine/étoposide (63) ou vindesine/cisplatine (72). La radiothérapie était délivrée à la dose de 60 Gy (64).

#### 3.2. Stades métastatiques ou inopérables

Chez les patients inopérables, la radiothérapie exclusive a été rapportée dans quelques cas cliniques, avec une efficacité en termes de contrôle local (74). La chimiothérapie a également montré une efficacité en terme de contrôle local, avec des protocoles associant vincristine/dactinomycine/cyclophosphamide, et plus récemment doxorubicine/ifosfamide/uromitexan (Mesna) ou cisplatine/étoposide, ou topotécan (64,69,75).

La chimio-radiothérapie séquentielle avec adriamycine/étoposide/cisplatine et irradiation à la dose de 60 Gy a été rapportée comme étant associée à une réponse tumorale de 75% (76).

## Recommandations sur la prise en charge thérapeutique des carcinomes sarcomatoïdes

Le diagnostic de carcinome sarcomatoïde est souvent méconnu lorsqu'il est obtenu sur des fragments tumoraux de petite taille. Les principes de prise en charge sont globalement similaires à ceux des autres carcinomes bronchiques non à petites cellules. Il est nécessaire de réaliser une recherche d'altérations moléculaire. Il est recommandé d'inclure tous les cas dans le registre des tumeurs orphelines.

Les pneumoblastomes représentent une entité de meilleur pronostic. Les modalités de la chimiothérapie sont spécifiques.

Carcinome Sarcomatoïde

## **REFERENCES**

- Travis WD, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, International Association for the Study of Lung Cancer, International Academy of Pathology, editors. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: Oxford: IARC Press, Oxford University Press (distributor); 2004. 344 p. (World Health Organization classification of tumours).
- 2. Fishback NF, Travis WD, Moran CA, Guinee DG, McCarthy WF, Koss MN. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. Cancer. 1994 Jun 15;73(12):2936–45.
- 3. Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolongo N, Longo L, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. Am J Surg Pathol. 2003 Mar;27(3):311–24.
- 4. Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H, Iwata Y, Manabe H. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases. Cancer. 1999 Aug 15;86(4):608–16.
- 5. Pelosi G, Sonzogni A, De Pas T, Galetta D, Veronesi G, Spaggiari L, et al. Review article: pulmonary sarcomatoid carcinomas: a practical overview. Int J Surg Pathol. 2010 Apr;18(2):103–20.
- 6. Ro JY, Chen JL, Lee JS, Sahin AA, Ordóñez NG, Ayala AG. Sarcomatoid carcinoma of the lung. Immunohistochemical and ultrastructural studies of 14 cases. Cancer. 1992 Jan 15;69(2):376–86.
- 7. Herman DL, Bullock WK, Waken JK. Giant cell adenocarcinoma of the lung. Cancer. 1966 Oct;19(10):1337–46.
- 8. Davis MP, Eagan RT, Weiland LH, Pairolero PC. Carcinosarcoma of the lung: Mayo Clinic experience and response to chemotherapy. Mayo Clin Proc. 1984 Sep;59(9):598–603.
- 9. Ishida T, Tateishi M, Kaneko S, Yano T, Mitsudomi T, Sugimachi K, et al. Carcinosarcoma and spindle cell carcinoma of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical studies. J Thorac Cardiovasc Surg. 1990 Dec;100(6):844–52.
- Matsui K, Kitagawa M, Miwa A. Lung carcinoma with spindle cell components: sixteen cases examined by immunohistochemistry. Hum Pathol. 1992 Nov;23(11):1289–97.
- 11. Matsui K, Kitagawa M. Spindle cell carcinoma of the lung. A clinicopathologic study of three cases. Cancer. 1991 May 1;67(9):2361–7.
- 12. Finley JL, Silverman JF, Dabbs DJ. Fine-needle aspiration cytology of pulmonary carcinosarcoma with immunocytochemical and ultrastructural observations. Diagn Cytopathol. 1988;4(3):239–43.
- 13. Razzuk MA, Urschel HC, Albers JE, Martin JA, Paulson DL. Pulmonary giant cell carcinoma. Ann Thorac Surg. 1976 Jun;21(6):540–5.
- 14. Shin MS, Jackson LK, Shelton RW, Greene RE. Giant cell carcinoma of the lung. Clinical and roentgenographic manifestations. Chest. 1986 Mar;89(3):366–9.
- 15. Ginsberg SS, Buzaid AC, Stern H, Carter D. Giant cell carcinoma of the lung. Cancer. 1992 Aug 1;70(3):606–10.
- 16. Moon KC, Lee GK, Yoo S-H, Jeon YK, Chung J-H, Han J, et al. Expression of caveolin-1 in pleomorphic carcinoma of the lung is correlated with a poor prognosis. Anticancer Res. 2005 Dec;25(6C):4631–7.
- 17. Koss MN, Hochholzer L, Frommelt RA. Carcinosarcomas of the lung: a clinicopathologic study of 66 patients. Am J Surg Pathol. 1999 Dec;23(12):1514–26.
- 18. Pelosi G, Fraggetta F, Nappi O, Pastorino U, Maisonneuve P, Pasini F, et al. Pleomorphic carcinomas of the lung show a selective distribution of gene products involved in cell differentiation, cell cycle control, tumor growth, and tumor cell motility: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 31 cases. Am J Surg Pathol. 2003 Sep;27(9):1203–15.
- 19. Nishida K, Kobayashi Y, Ishikawa Y, Satoh Y, Okumura S, Nishimura H, et al. Sarcomatoid adenocarcinoma of the lung: clinicopathological, immunohistochemical and molecular analyses. Anticancer Res. 2002 Dec;22(6B):3477–83.
- 20. Weissferdt A, Kalhor N, Correa AM, Moran CA. "Sarcomatoid" carcinomas of the lung: a clinicopathologic study of 86 cases with a new perspective on tumor classification. Hum Pathol. 2016 Dec 16;
- 21. Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, Kaneko M, Inai K. Value of immunohistochemistry in the differential diagnosis of pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. Histopathology. 2009 May;54(6):667–76.
- 22. Raveglia F, Mezzetti M, Panigalli T, Furia S, Giuliani L, Conforti S, et al. Personal experience in surgical management of pulmonary pleomorphic carcinoma. Ann Thorac Surg. 2004 Nov;78(5):1742–7.

- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2016 Jan;11(1):39–51.
- Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2015 Nov;10(11):1515-22.
- Nappi O, Glasner SD, Swanson PE, Wick MR. Biphasic and monophasic sarcomatoid carcinomas of the lung. A reappraisal of "carcinosarcomas" and "spindle-cell carcinomas." Am J Clin Pathol. 1994 Sep;102(3):331-40.
- Mochizuki T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mizuno T, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: clinicopathologic characteristics of 70 cases. Am J Surg Pathol. 2008 Nov;32(11):1727-35.
- 27. Girard N, al. Oncologie orpheline thoracique: carcinomes pléiomorphes, sarcomatoïdes, ou avec éléments sarcomateux. Abstr Rev Mal Respir. 2007;(24):1S88.
- Chang YL, Lee YC, Shih JY, Wu CT. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. Lung Cancer Amst Neth. 2001 Oct;34(1):91-7.
- Cabarcos A, Gomez Dorronsoro M, Lobo Beristain JL. Pulmonary carcinosarcoma: a case study and review of the literature. Br J Dis Chest. 1985 Jan;79(1):83-94.
- Lee HJ, Goo JM, Kim KW, Im J-G, Kim J-H. Pulmonary blastoma: radiologic findings in five patients. Clin Imaging. 2004 Apr;28(2):113-8.
- Robert J, Pache J-C, Seium Y, de Perrot M, Spiliopoulos A. Pulmonary blastoma: report of five cases and identification of clinical features suggestive of the disease. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2002 Nov;22(5):708-11.
- Holst VA, Finkelstein S, Colby TV, Myers JL, Yousem SA. p53 and K-ras mutational genotyping in pulmonary carcinosarcoma, spindle cell carcinoma, and pulmonary blastoma: implications for histogenesis. Am J Surg Pathol. 1997 Jul;21(7):801-11.
- Blaukovitsch M, Halbwedl I, Kothmaier H, Gogg-Kammerer M, Popper HH. Sarcomatoid carcinomas of the lung--are 33. these histogenetically heterogeneous tumors? Virchows Arch Int J Pathol. 2006 Oct;449(4):455-61.
- 34. Yendamuri S, Caty L, Pine M, Adem S, Bogner P, Miller A, et al. Outcomes of sarcomatoid carcinoma of the lung: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database analysis. Surgery. 2012 Sep;152(3):397-402.
- 35. Shi B, Gaebelein G, Hildebrandt B, Weichert W, Glanemann M. Adult jejunojejunal intussusception caused by metastasized pleomorphic carcinoma of the lung: report of a case. Surg Today. 2009;39(11):984-9.
- Ito K, Oizumi S, Fukumoto S, Harada M, Ishida T, Fujita Y, et al. Clinical characteristics of pleomorphic carcinoma of the lung. Lung Cancer Amst Neth. 2010 May;68(2):204-10.
- 37. Cheran SK, Nielsen ND, Patz EF. False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. AJR Am J Roentgenol. 2004 May;182(5):1129–32.
- Park JS, Lee Y, Han J, Kim HK, Choi YS, Kim J, et al. Clinicopathologic outcomes of curative resection for sarcomatoid carcinoma of the lung. Oncology. 2011;81(3-4):206-13.
- 39. Koss MN, Hochholzer L, O'Leary T. Pulmonary blastomas. Cancer. 1991 May 1;67(9):2368–81.
- Girard N, al. Lymphoma, Lymphoproliferative Diseases, and Other Primary Malignant Tumors. Fifth edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2009. (Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine.).
- Chaft JE, Sima CS, Ginsberg MS, Huang J, Kris MG, Travis WD, et al. Clinical outcomes with perioperative chemotherapy in sarcomatoid carcinomas of the lung. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2012 Sep:7(9):1400-5.
- 42. Sugano T, Mori M, Namba Y, Uenami T, Kagami S, Yokota S. [A case of sarcomatoid carcinoma of the lung successfully treated with carboplatin, paclitaxel and bevacizumab]. Nihon Kokyūki Gakkai Zasshi J Jpn Respir Soc. 2011 Apr;49(4):304-8.
- 43. Vieira T, Girard N, Ung M, Monnet I, Cazes A, Bonnette P, et al. Efficacy of first-line chemotherapy in patients with advanced lung sarcomatoid carcinoma. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2013 Dec;8(12):1574-7.
- Ung M, Rouguette I, Filleron T, Taillandy K, Brouchet L, Bennouna J, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Sarcomatoid Carcinoma of the Lung. Clin Lung Cancer. 2016 Sep;17(5):391-7.

- 45. Italiano A, Cortot AB, Ilie M, Martel-Planche G, Fabas T, Pop D, et al. EGFR and KRAS status of primary sarcomatoid carcinomas of the lung: implications for anti-EGFR treatment of a rare lung malignancy. Int J Cancer J Int Cancer. 2009 Nov 15;125(10):2479–82.
- 46. Pelosi G, Scarpa A, Manzotti M, Veronesi G, Spaggiari L, Fraggetta F, et al. K-ras gene mutational analysis supports a monoclonal origin of biphasic pleomorphic carcinoma of the lung. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2004 May;17(5):538–46.
- 47. Tsuta K, Kozu Y, Mimae T, Yoshida A, Kohno T, Sekine I, et al. c-MET/phospho-MET protein expression and MET gene copy number in non-small cell lung carcinomas. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2012 Feb:7(2):331–9.
- 48. Liu X, Jia Y, Stoopler MB, Shen Y, Cheng H, Chen J, et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2015 Jul 27;
- 49. Tong JH, Yeung SF, Chan AWH, Chung LY, Chau SL, Lung RWM, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2016 Jun 15;22(12):3048–56.
- 50. Pelosi G, Gasparini P, Cavazza A, Rossi G, Graziano P, Barbareschi M, et al. Multiparametric molecular characterization of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals a nonrandom amplification of anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene. Lung Cancer Amst Neth. 2012 Sep;77(3):507–14.
- 51. Toyokawa G, Takenoyama M, Taguchi K, Arakaki K, Inamasu E, Toyozawa R, et al. The first case of lung carcinosarcoma harboring in-frame deletions at exon19 in the EGFR gene. Lung Cancer Amst Neth. 2013 Sep;81(3):491–4.
- 52. Alì G, Proietti A, Niccoli C, Pelliccioni S, Borrelli N, Giannini R, et al. EML4-ALK translocation in both metachronous second primary lung sarcomatoid carcinoma and lung adenocarcinoma: a case report. Lung Cancer Amst Neth. 2013 Aug;81(2):297–301.
- 53. Forest F, Yvorel V, Karpathiou G, Stachowicz M-L, Vergnon J-M, Fournel P, et al. Histomolecular profiling of pleomorphic, spindle cell, and giant cell carcinoma of the lung for targeted therapies. Hum Pathol. 2016 Mar;49:99–106.
- 54. Terra SB, Jang JS, Bi L, Kipp BR, Jen J, Yi ES, et al. Molecular characterization of pulmonary sarcomatoid carcinoma: analysis of 33 cases. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2016 Aug;29(8):824–31.
- 55. Velcheti V, Rimm DL, Schalper KA. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1). J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2013 Jun;8(6):803–5.
- 56. Kim S, Kim M-Y, Koh J, Go H, Lee DS, Jeon YK, et al. Programmed death-1 ligand 1 and 2 are highly expressed in pleomorphic carcinomas of the lung: Comparison of sarcomatous and carcinomatous areas. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2015 Nov;51(17):2698–707.
- 57. Vieira T, Antoine M, Hamard C, Fallet V, Duruisseaux M, Rabbe N, et al. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1) and strong immune-cell infiltration by TCD3 cells and macrophages. Lung Cancer Amst Neth. 2016 Aug;98:51–8.
- 58. Attanoos RL, Papagiannis A, Suttinont P, Goddard H, Papotti M, Gibbs AR. Pulmonary giant cell carcinoma: pathological entity or morphological phenotype? Histopathology. 1998 Mar;32(3):225–31.
- 59. Terrettaz E, Frey J-G, Chavaillaz O. [Pulmonary blastoma in adults]. Rev Médicale Suisse. 2007 Feb 21;3(99):470–2, 474–6.
- 60. Larsen H, Sørensen JB. Pulmonary blastoma: a review with special emphasis on prognosis and treatment. Cancer Treat Rev. 1996 May;22(3):145–60.
- 61. Novotny JE, Huiras CM. Resection and adjuvant chemotherapy of pulmonary blastoma: a case report. Cancer. 1995 Nov 1;76(9):1537–9.
- 62. Saint-Georges F, Terrier P, Sabourin JC, Bonvalot S, De Montpreville V, Ruffie P. [Pulmonary carcinosarcoma with jejunal metastasis: complete response to chemotherapy]. Rev Pneumol Clin. 2002 Sep;58(4 Pt 1):249–52.
- 63. Hill DA, Sadeghi S, Schultz MZ, Burr JS, Dehner LP. Pleuropulmonary blastoma in an adult: an initial case report. Cancer. 1999 Jun 1;85(11):2368–74.
- 64. Cutler CS, Michel RP, Yassa M, Langleben A. Pulmonary blastoma: case report of a patient with a 7-year remission and review of chemotherapy experience in the world literature. Cancer. 1998 Feb 1;82(3):462–7.

- 65. Liman ST, Altinok T, Topcu S, Tastepe AI, Uzar A, Demircan S, et al. Survival of biphasic pulmonary blastoma. Respir Med. 2006 Jul;100(7):1174–9.
- 66. Mainwaring MG, Poor C, Zander DS, Harman E. Complete remission of pulmonary spindle cell carcinoma after treatment with oral germanium sesquioxide. Chest. 2000 Feb;117(2):591–3.
- 67. Francis D, Jacobsen M. Pulmonary blastoma. Curr Top Pathol Ergeb Pathol. 1983;73:265–94.
- 68. Bini A, Ansaloni L, Grani G, Grazia M, Pagani D, Stella F, et al. Pulmonary blastoma: report of two cases. Surg Today. 2001;31(5):438–42.
- 69. Asimakopoulos G, Krausz T, Smith PL. Radical resection of a pulmonary blastoma involving the mediastinum. Thorac Cardiovasc Surg. 1999 Jun;47(3):197–9.
- 70. Chaugle H, Sivardeen KA, Benbow EW, Keenan DJ. Pulmonary blastoma. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 1998 May;13(5):615–6.
- 71. LeMense GP, Reed CE, Silvestri GA. Pulmonary blastoma: a rare lung malignancy. Lung Cancer Amst Neth. 1996 Sep;15(2):233–7.
- 72. Force S, Patterson GA. Clinical-pathologic conference in general thoracic surgery: pulmonary blastoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Nov;126(5):1247–50.
- 73. Ohara N, Tominaga O, Oka T, Motoi R, Nakano H, Muto T. Pulmonary blastoma: report of a case. Surg Today. 1999;29(4):385–8.
- 74. Surmont VF, van Klaveren RJ, Nowak PJCM, Zondervan PE, Hoogsteden HC, van Meerbeeck JP. Unexpected response of a pulmonary blastoma on radiotherapy: a case report and review of the literature. Lung Cancer Amst Neth. 2002 May;36(2):207–11.
- 75. Indolfi P, Casale F, Carli M, Bisogno G, Ninfo V, Cecchetto G, et al. Pleuropulmonary blastoma: management and prognosis of 11 cases. Cancer. 2000 Sep 15;89(6):1396–401.
- 76. Hastürk S, Erdoğan Y, Ozyildirim A, Cakir E, Teke Y. Combined chemotherapy and radiotherapy in advanced pulmonary blastoma. Thorax. 1995 May;50(5):591–2.



# **DECLARATION DES LIENS D'INTERETS**

Les personnes ci-dessous ont déclaré des liens d'intérêt potentiels en oncologie thoracique pour des participations à des congrès, séminaires ou formations ; des bourses ou autre financement ; des rémunérations personnelles ; des intéressements ; ou tout autre lien

AUDIGIER-VALETTE: BMS, Boehringer Ingelheim, BMS, Roche, MSD

ARPIN D.: BMS (Rémunération personnelle); Amgen (Congrès)

AVRILLON V.: Roche (Rémunération personnelle); AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (Congrès);

BARANZELLI A.: BMS (Rémunération personnelle); Amgen, AstraZeneca, GSK, Lilly, MSD (Support non financier); Amgen (Congrès)

BAUD M.: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Roche (Congrès); Pfizer (Autre- dont brevet, intéressement...)

BAYCE BLEUEZ S.: Roche (Bourse/financement); Amgen (Rémunération personnelle); Lilly, Pierre Fabre (Support non financier); Amgen, Roche (Congrès)

BELLIERE A.: Kyowa Kirin (Congrès)

BERNARDI M.: BMS (Bourse/financement); GFPC, IFCT, Roche(Congrès)

BEYNEZ P.: Roche (Congrès)

CADRANEL J.: AstraZeneca, Novartis, Pfizer (Bourse/financement); AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle); Roche, Boehringer ingelheim (Congrès)

COURAUD S.: AstraZeneca, Boehringer, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sysmex, Takeda (Bourse/financement); AstraZeneca, Boehringer, Chugai, Laidet, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle); Sysmex (Support non financier); AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, MSD, Pfizer, Roche (Congrès)

DECROISETTE C.: AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, Pfizer, Pierre Fabre, Roche (Rémunération personnelle); BMS, Pierre Fabre, Roche (Congrès)

DESSEIGNE M.: GFPC (Congrés)

DOT J.-M.: Chesi (Congrès); Amgen, Boehringer Ingelheim, MSD (Autre-dont brevet intéressement)

DUMAS I.: BMS (Congrès)

DURUISSEAUX M.: Novartis, Pfizer (Bourse/financement); AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer (Rémunération

FALCHERO L.: BMS, Boehringer Ingelheim, Novartis, Roche (Rémunération personnelle); Novartis, Roche (Support non financier); Amgen, AstraZeneca, BMS, Novartis, Pfizer (Congrès)

FERRER L. : BMS (Congrès)

FONTAINE DELARUELLE C.: Boehringer Ingelheim, MSD (Congrès)

FOUCHER P.: AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Vifor (Support non financier); AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD (Congrès)

FOURNEL P.: Amgen, Astellas, Boehringer Ingelheim, GSK, Lilly, Pfizer, Roche (Bourse/financement); Amgen, AstraZeneca, BMS, Lilly, Novartis, Pfizer (Rémunération personnelle); Amgen, Boehringer Ingelheim, GSK, Hospira, Pfizer, Roche, Teva (Support non financier); Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Congrès)

GIAJ LEVRA M.: BMS, Roche Diagnostic (Rémunération personnelle); AstraZeneca, Roche (Congrès)

GIRARD N.: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (Bourse/financement); Abbvie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Ignyta, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda (Rémunération personnelle); BMS, Roche (Congrès)

GONZALEZ G.: Boehringer Ingelheim, Lilly (Congrès)

GREILLIER L.: Novartis, Roche (Bourse/financement); Abbvie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle); Abbvie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Support non financier); Boehringer Ingelheim, Pfizer, Roche (Congrès)

GROUET A.: Boehringer Ingelheim, Novartis (Rémunération personnelle); Boehringer Ingelheim, Novartis (Congrès)

HOMINAL S.: Amgen, AstraZeneca, Lilly, Janssen-Cilag, Roche (Congrès)

JANICOT H.: Amgen (Congrès); Novartis (Rémunération personnelle)

JEANNIN G.: Boehringer Ingelheim, Elia Médical, Lilly (Congrès)

JOUAN M: Amgen (Congrès)

KIAKOUAMA L.: Boehringer Ingelheim (Congrès); BMS, Merck (Autre-dont brevet intéressement)

LARIVE S.: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Pfizer, Roche (Congrès)

LE TREUT J.: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle)

LOCATELLI SANCHEZ M.: Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle); Boehringer Ingelheim (Congrès)

LUCHEZ A.: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer (Bourse/financement); Boehringer Ingelheim, Amgen (Congrès)

MARTEL-LAFAY I. : Pierre Fabre (Rémunération personnelle)

MARTIN E.: Lilly (Rémunération personnelle)

MASTROIANNI B.: BMS, Roche (Bourse/financement); Amgen, AstraZeneca (Rémunération personnelle)

MERLE P.: Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle); AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Pfizer (Congrès)

MORO-SIBILOT D.: Amgen, Ariad, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche (Rémunération personnelle); AstraZeneca, BMS, Lilly, Roche (Congrès);

ODIER L.: Lilly (Rémunération personnelle)

PEROL M.: AstraZeneca, Lilly, Roche (Bourse/financement); AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Clovis Oncology Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Takeda (Rémunération personnelle); Amgen, AstraZeneca, BMS, Pfizer, Roche (Congrès);

PERROT E.: Elivie, Pfizer (Congrès)

PINSOLLE J.: Pfizer, Roche (Bourse/financement); Pierre Fabre (Rémunération personnelle); Agiradom, Pfizer (Congrès)

QUOIX E.: Abbvie, BMS, Novartis (Rémunération personnelle); Amgen, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, Pfizer, Roche (Congrès)

SOUQUET P.-J.: Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis (Bourse/financement); Lilly, Roche (Support non financier); AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Lilly, MSD, Pfizer, Novartis (Congrès); Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Pfizer, Novartis, Roche (Autre-dont brevet intéressement)

SWALDUZ A.: Roche (Bourse/financement); Boehringer Ingelheim, Hospira (Congrès)

TAVIOT B.: Boehringer Ingelheim, Elivie (Congrès)

THIBONNIER L.: Lilly (Rémunération personnelle); Boehringer Ingelheim, Chiesi, Roche (Support non financier)

TIOTU A.: Boehringer Ingelheim (Rémunération personnelle)

TOFFART A.-C.: BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, Lilly, MSD, Novartis, Vifor Pharma (Rémunération personnelle); Boehringer Ingelheim, BMS, Roche (Congrès)

WATKIN E.: MSD (Rémunération personnelle); AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Roche (Support non financier)

WESTEEL V.: AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Roche (Rémunération personnelle); AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novartis, Pierre Fabre, Roche (Congrès)

ZALKMAN G.: AstraZeneca, BMS, Roche (Bourse/financement); BMS, Clovis Oncology, MSD (Rémunération personnelle); Ariad, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Clovis Oncology, Lilly, MSD, Pfizer, Roche (Support non financier); AstraZeneca, BMS, Lilly, Pfizer, Roche (Congrès)

Les autres participants et membres des groupes de travail n'ont déclaré aucun lien d'intérêt en oncologie thoracique. Aucun participant ou membre d'un groupe de travail n'a rapporté de lien d'intérêt avec l'industrie du tabac.

## **MENTIONS LEGALES**

La réunion de mise à jour des référentiels (édition 2018) a été organisée par l'Association de Recherche d'Information Scientifique et Thérapeutique en Oncologie Thoracique (ARISTOT).

Les partenaires institutionnels de 2018 d'ARISTOT sont : Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda et Chugai et Lilly.

Les référentiels en oncologie thoracique Auvergne-Rhône-Alpes 2018 sont mis en forme par Sébastien Couraud (ARISTOT) et par les équipes de CANCERODIGEST. Ils sont édités par ARISTOT qui en est le propriétaire exclusif (y compris des versions antérieures). Ils sont diffusés à titre gratuit par les Réseaux Espace Santé Cancer Rhône-Alpes et Oncauvergne ainsi que sur le site LeCancer.fr.

#### Pour citer le référentiel :

Etienne-Mastroïanni B, Chalabreysse L et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel Carcinome Sarcomatoïde : actualisation 2018. ARISTOT ; 2018. Téléchargeable sur <a href="http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx">http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx</a> et sur <a href="http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx">www.lecancer.fr</a>

Etienne-Mastroïanni B, Chalabreysse L on behalf of the editing committee of Auvergne Rhône-Alpes Guidelines in Thoracic Oncology. [Guidelines on Sarcomatoid Carcinoma of the lung: 2018 Update]. ARISTOT; 2018 [French]. Available from <a href="http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx">http://espacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx</a> and from <a href="http://www.lecancer.fr">www.lecancer.fr</a>

L'édition 2018 du référentiel AURA en oncologie thoracique est labellisée par:















L'édition 2018 du référentiel AURA en oncologie thoracique est édité par:

