

CARCINOMES SARCOMATOÏDES, HORS PNEUMOBLASTOMES

1. Présentation clinique et radiologique

Les carcinomes pulmonaires sarcomatoïdes ont quelques particularités dans leur présentation clinique et radiologique par rapport aux autres cancers bronchiques non à petites cellules. Comme les autres CBNPC, l'âge médian est de 60 ans avec des patients majoritairement de sexe masculin. La proportion de fumeurs, actifs ou sevrés, est quant à elle plus élevée que dans les autres CBNPC avec une consommation moyenne à élevée (8,9) dans la plupart des cas. Les patients sont fréquemment symptomatiques au diagnostic (80% des cas) et la tumeur est souvent volumineuse (5 cm en moyenne). Dans deux tiers des cas il s'agit d'une tumeur périphérique qui peut envahir la plèvre et les côtes et entraîner des douleurs. Elle siège plus volontiers au niveau des lobes supérieurs. Dans un tiers des cas la tumeur est centrale avec une extension endobronchique, médiastinale ou vasculaire responsable d'hémoptysies dans 20% des cas (**Tableau 3**) (1,5,10–13). En TEP-FDG, le SUV max est souvent élevé au niveau du site primitif avec souvent une atténuation centrale du fait de la nécrose. Une présentation plus centrale est rapportée pour les carcinosarcomes avec éventuellement une composante endobronchique. Le pronostic de ces tumeurs est péjoratif avec une survie médiane moins bonne que les autres CBNPC.

2. Approche diagnostique

Le diagnostic histologique peut être difficile. Il est dépendant du nombre de prélèvements réalisés sur la tumeur. Il faut prélever abondamment et en périphérie dans les zones préservées de la nécrose pour mettre en évidence les différents composants. Dans le carcinome pléomorphe, une composante de cellules fusiformes et/ou géantes représente au moins 10 % de la prolifération tumorale, associée à une composante carcinomateuse, le plus souvent adénocarcinome, épidermoïde ou peu différenciée. La présence de ces différentes composantes doit être rapportée dans le compte rendu. L'angio-invasion est très fréquente (rapportée pour 90% d'une série de carcinomes sarcomatoïdes opérés et significativement corrélée à une moins bonne survie globale en analyse multivariée) (13).

L'immunohistochimie est indispensable pour prouver, avec l'expression des pancytokératines, la nature carcinomateuse d'une prolifération à prédominance de cellules fusiformes ou géantes. Certains marqueurs de différenciation épidermoïde ou ADK peuvent être exprimés. L'actine, la desmine, la myoglobine et la PS100 permettent de mieux caractériser le contingent pseudosarcomateux hétérologue. La composante sarcomateuse est le plus souvent de type rhabdomyosarcome, chondrosarcome ou ostéosarcome.

Les métastases de ces tumeurs peuvent prendre l'aspect des différentes composantes carcinomateuses ou sarcomateuses, isolées ou associées.

Les diagnostics différentiels principaux sont : un sarcome pulmonaire, la métastase d'un carcinome sarcomatoïde extrapulmonaire, un synovialosarcome pulmonaire (translocation (X, 18) (p11, q11)), une tumeur myofibroblastique inflammatoire, un mésothéliome sarcomatoïde.

Comme pour les autres CBNPC, l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales doit systématiquement être évaluée pour les stades III non résécables à IV. En termes de modalités de testing, les recommandations sont les mêmes que pour les CBNPC. Il est recommandé d'utiliser des tests (ou kits) validés cliniquement sur plateformes dédiées (tests SP263 sur automate Ventana, 22C3 et 28.8 sur automate Dako) mais il est possible d'utiliser d'autres anticorps sur d'autres plateformes si la technique d'immunohistochimie est faite dans le respect des recommandations internationales et nationales d'assurance qualité. L'expression de PD-L1 varie en fonction des séries avec une proportion de patients PD-L1 positifs similaires aux autres CBNPC, la proportion de PD-L1 \geq 50% semblant tout de même plus élevée pour les carcinomes sarcomatoïdes (14). L'expression de PD-L1 au sein de la même tumeur entre les composantes épithéliales et sarcomateuses est également assez comparable. Enfin, même si l'analyse du TMB et du statut MSI n'est pas recommandée, il est intéressant de noter que certaines séries rapportent la positivité d'au moins un de ces marqueurs (TMB élevé/MSI-high/PD-L1+) dans plus de 60% des cas de carcinomes sarcomatoïdes, laissant suggérer un bénéfice de l'immunothérapie.

Sur le plan moléculaire, les altérations communes aux autres CBNPC sont retrouvées, même si leurs fréquences ne sont pas identiques, en partie en raison du tabagisme plus élevé de ces patients. Les additions oncogéniques les plus fréquemment retrouvées sont les mutations de *KRAS*, *EGFR* et *MET* ex14 particulièrement. Il existe un enrichissement en anomalies de *MET* (mutation de l'exon 14 (9,5-22%) et amplifications (18 à 36%)) dans les



carcinomes sarcomatoïdes. Des réarrangements d'*ALK* et de *ROS1* ont également été rapportés (9,15,16). Tout comme dans les CBNPC, les mutations de *TP53* sont très fréquentes (>70%).

Recommandations

La recherche du statut PD-L1 pour les carcinomes sarcomatoïdes stade III non opérables à IV est recommandée. Bien que moins fréquentes que dans les autres CBNPC, les recommandations actuelles sont de systématiquement rechercher les altérations moléculaires lors de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des carcinomes sarcomatoïdes. En cas d'insuffisance de tissu, le recours à l'ADN circulant est souhaitable.

3. Facteurs pronostiques

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, gastriques, pancréatiques, gingivales, le tissu sous-cutané, le rein (1,4,17–19). 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 (1,3,20–23).

L'évolution des carcinomes sarcomatoïdes est marquée par une croissance tumorale rapide (13,24,25), avec des récurrences soit locales [15 % de l'ensemble des récurrences (26,27)], soit plus fréquemment systémiques, survenant chez plus de 60 % des patients opérés (1,2,21). La médiane de la survie globale est comprise entre 6 et 20 mois, avec une survie à 5 ans inférieure à 10-20 % (2–4,13,18,20,21,28,29). Il faut là aussi tenir compte de la méconnaissance du diagnostic de carcinome sarcomatoïde 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 (30).

Les principaux facteurs pronostiques identifiés sont la taille tumorale, le stade, et l'envahissement ganglionnaire médiastinal. Dans une série récente de 70 cas de carcinomes pléiomorphes, le sous-type histologique épithélial prédominant (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, ou carcinome à grandes cellules) n'était pas un facteur pronostique significatif (31).

4. 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 (1,4,17–19,32). Cet hypermétabolisme serait plus intense en cas de carcinome pléomorphe (33–35).

REFERENCES

1. 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, Facciolo 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. 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.
7. 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.
8. Lin Y, Yang H, Cai Q, Wang D, Rao H, Lin S, et al. Characteristics and Prognostic Analysis of 69 Patients With Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2016 Jun;39(3):215–22.
9. Maneenil K, Xue Z, Liu M, Boland J, Wu F, Stoddard SM, et al. Sarcomatoid Carcinoma of the Lung: The Mayo Clinic Experience in 127 Patients. *Clin Lung Cancer*. 2018 May;19(3):e323–33.
10. Herman DL, Bullock WK, Waken JK. Giant cell adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 1966 Oct;19(10):1337–46.
11. 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.
12. Ginsberg SS, Buzaid AC, Stern H, Carter D. Giant cell carcinoma of the lung. *Cancer*. 1992 Aug 1;70(3):606–10.
13. 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.
14. Liu X, Wang F, Xu C, Chen X, Hou X, Li Q, et al. Genomic origin and intratumor heterogeneity revealed by sequencing on carcinomatous and sarcomatous components of pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Oncogene*. 2021 Jan 28;40(4):821–32.
15. D’Antonio F, De Sanctis R, Bolengo I, Destro A, Rahal D, De Vincenzo F, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma presenting both ALK rearrangement and PD-L1 high positivity: A case report on the therapeutic regimen. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Aug;98(32):e16754.
16. Qin J, Chen B, Li C, Yan J, Lu H. Genetic heterogeneity and predictive biomarker for pulmonary sarcomatoid carcinomas. *Cancer Genet*. 2021 Jan;250–251:12–9.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Razzuk MA, Urschel HC, Albers JE, Martin JA, Paulson DL. Pulmonary giant cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 1976 Jun;21(6):540–5.
25. 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.
26. Pelosi G, Frassetto 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.
27. Girard N, al. Oncologie orpheline thoracique : carcinomes pléiomorphes, sarcomatoïdes, ou avec éléments sarcomateux. *Abstr Rev Mal Respir*. 2007;(24):1S88.
28. 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.
29. Blaukovitsch M, Halbwedel I, Kothmaier H, Gogg-Kammerer M, Popper HH. Sarcomatoid carcinomas of the lung—are these histogenetically heterogeneous tumors? *Virchows Arch Int J Pathol*. 2006 Oct;449(4):455–61.
30. 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.
31. 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.
32. 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.



33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Koss MN, Hochholzer L, O'Leary T. Pulmonary blastomas. *Cancer.* 1991 May 1;67(9):2368–81.
37. 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.)
38. Hou J, Xing L, Yuan Y. A clinical analysis of 114 cases of sarcomatoid carcinoma of the lung. *Clin Exp Med.* 2018 Nov;18(4):555–62.
39. Vieira T, Antoine M, Ruppert A-M, Fallet V, Duruisseaux M, Giroux Leprieur E, et al. Blood vessel invasion is a major feature and a factor of poor prognosis in sarcomatoid carcinoma of the lung. *Lung Cancer Amst Neth.* 2014 Aug;85(2):276–81.
40. Le Caer H, Teissier E, Barriere JR, Venissac N. Classic biphasic pulmonary blastoma: A case report and review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 May;125:48–50.
41. 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. Ung M, Rouquette 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.
43. Karim NA, Schuster J, Eldessouki I, Gaber O, Namad T, Wang J, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinoma: University of Cincinnati experience. *Oncotarget.* 2018 Jan 9;9(3):4102–8.
44. 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 Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2011 Apr;49(4):304–8.
45. Domblides C, Leroy K, Monnet I, Mazières J, Barlesi F, Gounant V, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Sarcomatoid Carcinoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2020 Jan 25;
46. Babacan NA, Pina IB, Signorelli D, Prelaj A, Garassino MC, Tanvetyanon T. Relationship Between Programmed Death Receptor-Ligand 1 Expression and Response to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma: A Pooled Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2020 Sep;21(5):e456–63.
47. 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.
48. Terrettaz E, Frey J-G, Chavaille O. [Pulmonary blastoma in adults]. *Rev Médicale Suisse.* 2007 Feb 21;3(99):470–2, 474–6.
49. Larsen H, Sørensen JB. Pulmonary blastoma: a review with special emphasis on prognosis and treatment. *Cancer Treat Rev.* 1996 May;22(3):145–60.
50. Novotny JE, Huiras CM. Resection and adjuvant chemotherapy of pulmonary blastoma: a case report. *Cancer.* 1995 Nov 1;76(9):1537–9.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Francis D, Jacobsen M. Pulmonary blastoma. *Curr Top Pathol Ergeb Pathol.* 1983;73:265–94.
57. 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.
58. Asimakopoulos G, Krausz T, Smith PL. Radical resection of a pulmonary blastoma involving the mediastinum. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Jun;47(3):197–9.
59. 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.
60. LeMense GP, Reed CE, Silvestri GA. Pulmonary blastoma: a rare lung malignancy. *Lung Cancer Amst Neth.* 1996 Sep;15(2):233–7.
61. Force S, Patterson GA. Clinical-pathologic conference in general thoracic surgery: pulmonary blastoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Nov;126(5):1247–50.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.