

chirurgie R1-R2 [4]. Derbel et al. ont pu démontrer que la chirurgie des sarcomes des tissus mous conforme aux recommandations internationales représente un facteur pronostic initial pour la survie sans progression et la survie globale avec une meilleure interaction de la prise en charge dans un centre d'experts en sarcomes des tissus mous [5]. Dans les pays en voie de développement, la rareté de ce sous-type histologique et l'absence d'expertise impliquent un besoin de centralisation de la prise en charge chirurgicale par des chirurgiens formés dans des centres d'experts.

La dernière classification des sarcomes des tissus mous de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2013 a noté des changements significatifs dans la distribution des sous-types histologiques. En effet, les dernières avancées au niveau cytogénétique et moléculaire ont abouti à une meilleure caractérisation et compréhension de la pathogenèse de cette entité tumorale qui se traduit normalement par un diagnostic plus adapté et plus reproductible [1]. Fait intéressant, une discordance dans plus de 45 % entre les résultats histologiques des sarcomes des tissus mous primaires et la relecture histologique dans des centres experts de la région Rhône-Alpes a été démontré ce qui pourrait avoir un grand impact sur la décision thérapeutique [2]. Ces progrès au niveau moléculaire et génétique avec l'introduction des nouvelles techniques comme le NGS (Next Generation Sequencing) dans les grands centres universitaires au Liban impliquent la nécessité d'investir toutes les capacités disponibles et d'engager des pathologistes bien formés dans le diagnostic de ces tumeurs mésenchymateuses.

Plusieurs stratégies peuvent être proposées afin d'assurer une meilleure sensibilisation aux bonnes pratiques : une éducation universitaire adaptée durant les études médicales, des cours dédiés sur les sarcomes des tissus mous dans les petits hôpitaux, des programmes d'apprentissage spécialisés aux chirurgiens, radiologues et pathologistes ainsi qu'une meilleure collaboration entre les différents réseaux médicaux nationaux [5]. La première étape doit se concentrer sur l'organisation des journées de sensibilisation sur les sarcomes des tissus mous comme le Journée annuelle de neuro-oncologie (JANO) qui a été organisé par le département d'oncohématologie à l'Hôtel-Dieu de France [6]. Les prochaines étapes doivent se concentrer sur la formation des spécialistes dans les différentes spécialités médicales afin d'optimiser la caractérisation et la prise en charge des sarcomes des tissus mous. Dans les pays avec un système de santé privé, le succès de l'implémentation et de l'intégration d'un nouveau concept comme les réunions de concertation pluridisciplinaires ou bien les directives de la pratique clinique des sarcomes des tissus mous nécessitera l'investissement d'efforts énormes afin d'au moins sensibiliser les normes actuelles.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours – an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology* 2014;64(1): 2–11.
- [2] Lurkin A, Ducimetière F, Vince DR, Decoulaere AV, Cellier D, Gilly FN, et al. Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhone-Alpes region. *BMC cancer* 2010;10(1):150.
- [3] ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 3):iii102–112.
- [4] Blay JY, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol* 2017;28(11):2852–9.
- [5] Derbel O, Heudel PE, Cropet C, Meeus P, Vaz G, Biron P, et al. Survival impact of centralization and clinical guidelines for soft tissue sarcoma (A prospective and exhaustive population-based cohort). *PloS One* 2017;12(2):e0158406.
- [6] Kourie HR, Eid R, Kesserouany C, Abadjian G, Kattan J. L'initiation à la multidisciplinarité en neuro-oncologie au Liban : première Journée annuelle de neuro-oncologie (JANO). *Bull Cancer* 2018;105(3):327–8.

Tarek Assi^{1,2}, Elie El Rassy¹, Joseph Kattan¹

¹Hôpital universitaire Hôtel-Dieu de France, université Saint-Joseph, faculté de médecine, département d'onco-hématologie, Beyrouth, Liban

²Université Paris-Saclay, Gustave-Roussy, département d'oncologie médicale, 94805 Villejuif, France

Correspondance : Tarek Assi
tarekassi@gmail.com, tarek.assi@gustaveroussy.fr

Reçu le 26 octobre 2017

Accepté le 5 mars 2018

Disponible sur internet le :

2 mai 2018

<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.03.008>

© 2018 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adénocarcinome bronchique réarrangé ROS-1 révélé par une miliaire pulmonaire



ROS-1 rearranged bronchopulmonary adenocarcinoma revealed by a pulmonary miliary

Mots clés Adénocarcinome bronchique ; ROS-1 ; Milière pulmonaire ; Crizotinib ; Métastases osseuses

Keywords Lung adenocarcinoma; ROS-1; Pulmonary miliary; Crizotinib; Bones metastases

Introduction

Une miliaire pulmonaire est caractérisée par la présence de micronodules disséminés dans les deux champs pulmonaires. Les causes sont : tuberculose, sarcoïdose, pneumoconiose, histioplasmose, sidérose pulmonaire, histiocytose X, microlithiase

alvéolaire, carcinome bronchoalvéolaire et métastases de cancer thyroïdien, trophoblastique et rénal [1,2]. La miliaire pulmonaire secondaire à un cancer bronchique primitif non à petites cellules (CBNPC) est rare [3]. Nous rapportons la première observation de la littérature d'une miliaire pulmonaire secondaire à un adénocarcinome pulmonaire réarrangé ROS-1.

Observation

Une femme de 41 ans travaillant comme sage-femme non fumeuse sans antécédent notable était hospitalisée en pneumologie au CHU de Nancy en novembre 2016 pour une toux sèche invalidante associée à une dyspnée d'effort s'aggravant progressivement depuis 10 jours estimée à III/IV de l'échelle MMRC à son admission.

À l'interrogatoire, on ne retrouvait pas d'altération de l'état général, pas de sueurs nocturnes, pas de fièvre, pas d'expositions domestiques ou professionnelles. L'examen clinique était normal.

Le scanner thoracique initial montrait une miliaire diffuse avec une condensation alvéolaire pseudo-nodulaire lobaire supérieure droite, une embolie pulmonaire bilatérale proximale sans signe de cœur pulmonaire aigu ainsi qu'un épanchement péri-cardique circonférentiel de faible abondance. La fibroscopie

bronchique était normale, les prélèvements microbiologiques étaient négatifs. L'examen cytologique du lavage bronchoalvéolaire ne retrouvait pas de cellules atypiques, ni de lymphocytose. Sur le plan biologique, on retrouvait un syndrome inflammatoire biologique aspécifique, le taux de l'enzyme de conversion de l'angiotensine était normal. Le TEP-scanner retrouvait un hypermétabolisme en regard de la condensation lobaire supérieure droite associé à de multiples micronodules pulmonaires bilatéraux et une lésion lytique du corps vertébral de C7 en faveur d'une lésion secondaire. La biopsie transpariétale thoracique sous scanner au niveau de la lésion lobaire supérieure droite confirmait la présence d'un adénocarcinome bronchique primitif d'architecture solide (TTF-1 positif, p40 et Pax-8 négatifs). La recherche du réarrangement ROS-1 était positive en immunohistochimie (clone D4D6) et par la technique de FISH (fluorescence in-situ hybridation, sonde Zytolight SPEC ROS1 break Apart). La recherche des mutations du gène de l'EGFR et du réarrangement du gène *ALK* était négative.

Un traitement par crizotinib (250 mg, 2 comprimés/jour) associé à une corticothérapie orale par 1 mg/kg/jour de prédnisone permettait après un mois de traitement une régression complète de la symptomatologie respiratoire. Le traitement par crizotinib était maintenu seul avec un sevrage de la

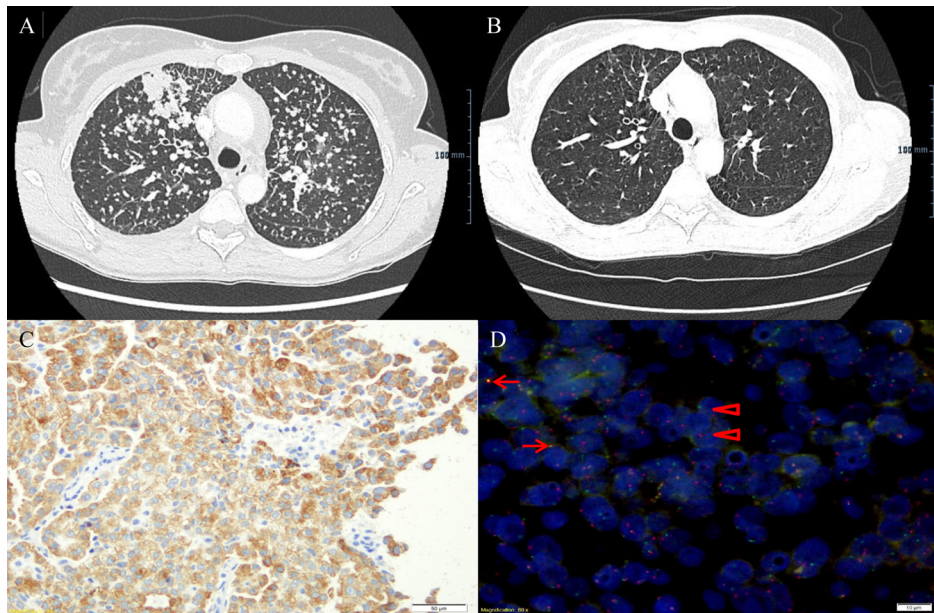


FIGURE 1

Adénocarcinome bronchique réarrangé ROS-1

A. Scanner thoracique au diagnostic (coupe parenchymateuse) : syndrome micronodulaire bilatéral de distribution péri-lymphatique associé à un foyer de condensation alvéolaire pseudo-nodulaire du segment antérieur du lobe supérieur droit.

B. Réponse complète à trois mois de traitement par crizotinib.

C. Immunohistochimie d'une biopsie pulmonaire. Le marquage par anticorps monoclonal anti-ROS-1 est positif et marqué en bleu (clone D4D6, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, États-Unis).

D. Fluorescence in situ hybridation (FISH) d'une biopsie pulmonaire. La présence d'un réarrangement complexe du gène codant pour ROS-1 est visualisée par l'aspect bichromatique vert-rouge du nucléole (tête de flèche rouge). Les cellules ne portant pas la mutation sont marquées en orange (flèche rouge).

corticothérapie. Les scanners crâniens et thoraco-abdomino-pelviens de réévaluation réalisés tous les 3 mois retrouvent jusqu'à maintenant une réponse complète de la maladie associée à une excellente tolérance clinique et biologique. Les données histologiques, immunohistochimiques, cytologiques (FISH) et radiologiques sont représentées sur la *figure 1*.

Discussion

Le cancer bronchique représente chaque année en France plus de 35 000 nouveaux cas dont on estime que 75 % sont d'emblée métastatiques. Comme dans le cas décrit, dans 10 % des cas il s'agit de jeunes femmes non fumeuses [4]. Dans notre observation l'aspect radiologique de miliaire pulmonaire fait évoquer en première intention une tuberculose pulmonaire. Néanmoins, l'absence des principaux signes cliniques tels que la fièvre, l'anorexie, la perte de poids et les sueurs nocturnes [5] rend ce diagnostic peu probable. D'autre part, l'âge de la patiente, la dyspnée « nue », l'absence de tabagisme et la présence d'infiltrats péri-broncho-vasculaires peuvent orienter le diagnostic vers une sarcoidose [6]. Toutefois, la présence d'une lésion lytique osseuse cervicale et d'un épanchement péricardique orientent vers une pathologie néoplasique. La biopsie pulmonaire a permis de confirmer le diagnostic de cancer bronchique primitif métastatique. Les données de cette observation sont corroborées par celles d'Umeki et al. [7]. En effet, la miliaire carcinomateuse est plus fréquemment associée à une population féminine. Une atteinte osseuse métastatique est présente dans 39 % des cas et l'histologie retrouvée est toujours celle d'un adénocarcinome bronchique. Dans 70 % des cas on retrouve la présence d'une mutation du gène de l'EGFR. La miliaire carcinomateuse est un facteur de mauvais pronostic avec une survie globale plus courte (15,9 mois vs 29,0 mois, $p = 0,077$) [8].

À l'heure actuelle, il n'existe aucune publication dans la littérature de miliaire carcinomateuse associée à un réarrangement ROS-1. Les réarrangements ROS-1 sont rares et représentent moins de 1 % des addictions oncogéniques des CBNPC [4]. La détection de ces réarrangements est réalisée par une méthode immunohistochimique et doit être confirmée par FISH. Le traitement standard en première ligne dans le cadre d'un CBNPC métastatique avec réarrangement ROS1 est le crizotinib. Dans notre observation il existe après seulement 1 mois de traitement une réponse clinique et radiologique (*figure 1*). Dans l'étude de Shaw et al. [9], le délai de réponse au crizotinib est de 7,9 semaines, la réponse tumorale est complète comme dans le cas décrit dans 6 % des cas. La survie sans progression est estimée à 19,2 mois (95 % IC, 14,4 – non atteint) avec un profil de tolérance du traitement satisfaisant.

Conclusion

Rarement, le CBNPC peut se présenter sous forme d'une miliaire pulmonaire dont le diagnostic étiologique peut être difficile. Ce tableau est retrouvé souvent chez les patientes jeunes, non fumeuses et doit évoquer le diagnostic d'adénocarcinome bronchique. La recherche systématique des mutations nous a permis d'identifier un réarrangement ROS-1, addiction oncogénique rare mais plutôt de bon pronostic car accessible à une thérapie ciblée efficace avec une réponse tumorale rapide et prolongée.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Koutopoulos AV, Mitrouska I, Dambaki KI, Voloudaki A, Vardaki E, Haniotis V, et al. Is a milary chest pattern always indicative of tuberculosis or malignancy? *Respir Int Rev Thorac Dis* 2006;73(3):379–81.
- [2] Furqan M, Butler J. Milary pattern on chest radiography: TB or not TB? *Mayo Clin Proc* 2010;85(2):108.
- [3] Jayaram Subhashchandra B, Ismailkhan M, Chikkaveeraiah Shashidhar K, Gopalakrishna Narahari M. A rare case of non-small cell carcinoma of lung presenting as milary mottling. *Iran J Med Sci* 2013;38(1):65–8.
- [4] Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet Lond Engl* 2016;387(10026):1415–26.
- [5] Sharma SK, Mohan A. Milary tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2017;5(2).
- [6] Taki M, Ikegami N, Konishi C, Nakao S, Funazou T, Ariyasu R, et al. Pulmonary sarcoidosis presenting with milary opacities. *Intern Med Tokyo Jpn* 2015;54(19):2483–6.
- [7] Umeki S. Association of milary lung metastases and bone metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1993;104(3):948–50.
- [8] Kim HJ, Kang SH, Chung HW, Lee JS, Kim SJ, Yoo KH, et al. Clinical features of lung adenocarcinomas with epidermal growth factor receptor mutations and milary disseminated carcinomatosis. *Thorac Cancer* 2015;6(5):629–35.
- [9] Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963–71.

Aurélien Brindel¹, Dimitri Huet¹, Pierre Vaillant¹, Jean-Michel Vignaud², Angelica Tiotiu¹

¹CHU de Nancy, hôpital Brabois, département de pneumologie, avenue de Bourgogne, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

²CHU de Nancy, hôpital Brabois, service d'anatomopathologie, avenue de Bourgogne, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Correspondance : Aurélien Brindel
aurelien.brindel@gmail.com

Reçu le 19 février 2018

Accepté le 20 mars 2018

Disponible sur internet le :
27 avril 2018

<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.03.007>

© 2018 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.