

## La nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires proposée par la Société Thoracique Américaine et la Société Respiratoire Européenne: De nouvelles recommandations pour une meilleure prise en charge

Mona Mlika (1)\*, Aïda Ayadi-Kaddour (1)\*, Sadok Boudaya (2), Soumeïya Laabidi (3), Hamouda Boussen (3), Faouzi El Mezni (1, 4)

(1) Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Hôpital hôpital Abderrahmen Mami, Service d'Anatomo-pathologie, Ariana, Tunisie

(2) Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Hôpital hôpital Abderrahmen Mami, Département de Chirurgie Thoracique, Ariana, Tunisie

(3) Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Hôpital hôpital Abderrahmen Mami, Service de Carcinologie médicale, Ariana, Tunisie

(4) Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Hôpital hôpital Abderrahmen Mami, Unité de recherche 08UR/02/02, Ariana, Tunisie

M. Mlika, A. Ayadi-Kaddour, S. Boudaya, S. Laabidi, H. Boussen, F. El Mezni

M. Mlika, A. Ayadi-Kaddour, S. Boudaya, S. Laabidi, H. Boussen, F. El Mezni

La nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires proposée par la Société Thoracique Américaine et la Société Respiratoire Européenne: De nouvelles recommandations pour une meilleure prise en charge

The new classification of lung adenocarcinomas according to the American Thoracic Society and the European Respiratory Society: New recommendations to improve management

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°05) : 293-299

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°05) : 293-299

### R É S U M É

**Prérequis :** Le cancer broncho-pulmonaire représente un problème majeur de santé publique. Il est la première cause de mortalité par cancer en Tunisie. Actuellement, on assiste à une augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome atteignant 40% des tumeurs broncho-pulmonaires et représentant ainsi le type histologique le plus fréquemment rapporté. Le diagnostic de ce cancer a connu d'importantes avancées sur les plans cliniques, radiologiques et moléculaires justifiant la mise au point d'une nouvelle classification mettant l'accent sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire de ces tumeurs

**But :** Clarifier la nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires.

**Méthodes :** Nous nous proposons de présenter les principales recommandations mises au point par la Société Thoracique Américaine et la Société Respiratoire Européenne.

**Résultats :** Cette nouvelle classification renferme les lésions préinvasives représentées par l'adénocarcinome in-situ (anciennement dénommé bronchiolo-alvéolaire), les adénocarcinomes microinvasifs et les adénocarcinomes invasifs. Dans le groupe des adénocarcinomes invasifs, de nouveaux sous-types histologiques ont été définis selon l'aspect architectural prédominant. Des sous groupes aux pronostics différents ont ainsi été identifiés: L'adénocarcinome lépidique prédominant généralement de bon pronostic, les adénocarcinomes micro-papillaires et solides prédominant généralement de mauvais pronostic et les adénocarcinomes papillaires et acinaires prédominants généralement de pronostic intermédiaire. Ces recommandations sont applicables sur les pièces opératoires et les prélèvements biopsiques.

**Conclusion :** La nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires met l'accent sur la nécessité d'une prise en charge multi-disciplinaire de ces tumeurs afin d'améliorer leur pronostic et leur prise en charge.

### S U M M A R Y

**Background:** Lung cancer represents a major public health problem. It represents the first cause of mortality by cancer in Tunisia. Its incidence reaches 40% of lung cancers. Its clinical, radiologic and molecular aspects have been improved inducing the necessity of a new classification which will consider the necessity of a multidisciplinary management.

**Aim:** To highlight the new classification of lung adenocarcinomas and to present the major recommendations.

**Methods:** We tried to present the main recommendations of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society of lung adenocarcinoma.

**Results:** This new classification identifies pre-invasive lesions represented by in-situ adenocarcinoma (the ancient bronchioloalveolar), the micro-invasive adenocarcinoma and invasive adenocarcinoma. The latter have been divided in sub-types according to the predominant architectural features. Thus, three groups of invasive adenocarcinoma with presumed different prognoses have been identified: the lepidic predominant adenocarcinoma which has a good prognosis, the micro-papillary and solid predominant adenocarcinomas which have a bad prognosis and the papillary and acinar adenocarcinomas which have an intermediate prognosis. All these entities have specific diagnostic features and criteria. These recommendations are available for biopsies and surgical resected specimen.

**Conclusion:** The new classification of lung adenocarcinoma puts emphasis on the necessity of a multi-disciplinary management of these tumors in order to improve their prognosis. It identifies new entities with different prognoses that could justify specific modalities of treatment and follow up.

### M o t s - c l é s

Adénocarcinome pulmonaire, classification, adénocarcinome in-situ

### Key - words

Lung adenocarcinoma, classification, in situ adenocarcinoma

Les adénocarcinomes pulmonaires représentent actuellement le type histologique le plus fréquemment rapporté dans le poumon. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a connu de nombreux remous depuis la première classification décrite en 1957. Cependant, une importante divergence clinique, radiologique, histologique et moléculaire demeurait existante justifiant ainsi la recherche d'une nouvelle classification consensuelle. La nouvelle classification proposée par la Société Respiratoire Européenne (SRE) est une classification multidisciplinaire. Elle s'efforce de mettre l'accent sur les intérêts pronostiques et thérapeutiques d'une classification précise et reproductible. Il en découle de nouvelles recommandations non seulement sur le plan microscopique mais également sur les plans cliniques et radiologiques. Ces différentes recommandations seront détaillées et expliquées (1).

**Evolution des classifications de l'OMS des cancers broncho-pulmonaires et justification de la nécessité d'une nouvelle révision**

Les anciennes classifications de l'OMS à savoir celles des années 1967, 1981 et 1999 ont été mises au point par des pathologistes pour des pathologistes (2-5). La classification de 2004 est la seule qui a tenu compte des données cliniques et génétiques. Les différentes classifications de l'OMS sont représentées dans le tableau 1. La nécessité d'une nouvelle classification a été générée par les importantes avancées sur le plan moléculaire, marquées par la découverte des mutations de l'EGFR et la nécessité de différencier les adénocarcinomes des carcinomes épidermoïdes en évitant ainsi, le plus souvent possible, le diagnostic de carcinome non micro-cellulaire. Cette distinction est importante vu ses implications thérapeutiques. En effet, les adénocarcinomes sont plus sensibles au pemetrexed. D'autre part, le bevacizumab est toxique dans les carcinomes épidermoïdes vu le risque important d'hémorragie. Par ailleurs, de nouvelles corrélations radiologiques et microscopiques ont été établies. Il a été ainsi rapporté des parallélismes entre images en verre dépoli versus opacités solides ou mixtes d'une part et adénocarcinome in-situ versus adénocarcinome infiltrant d'autre part. Ces corrélations ont

ouvert la voie à de nouvelles prises en charges pré-opératoires et chirurgicales (1, 6).

**Nouvelle classification proposée par la SRE appliquée aux pièces de résection chirurgicale**

La nouvelle classification identifie les lésions pré-invasives, les adénocarcinomes micro-invasifs et les adénocarcinomes invasifs.

Les recommandations pour les pièces opératoires et pour les prélèvements biopsiques sont représentées dans le tableau 2

**Tableau 2 :** Nouvelle reclassification des ADK pulmonaires sur pièces de résection chirurgicale

<b>Lésions pré-invasives</b>	
Hyperplasie adénomateuse atypique	
Adénocarcinome in situ (<= 3 cm)	
Mucineux	
Non mucineux	
Mixte	
ADK avec invasion minimale (<= 3 cm, architecture lepidique avec invasion <= 5mm)	
Mucineux	
Non mucineux	
Mixte	
ADK invasif	
Lepidique prédominant	
Papillaire prédominant	
Micro-papillaire prédominant	
Solide prédominant	
Variantes : ADK invasif mucineux	
Colloïde	
Fœtal (Bas ou haut grade)	
Entérique	

**\* Lésions pré-invasives**

- L'hyperplasie adénomateuse atypique est définie comme une lésion de moins de 0,5cm respectant les structures alvéolaires qui sont tapissées par des pneumocytes de type II et des cellules de Clara modérément atypiques.

- L'adénocarcinome in situ a été récemment reconnu comme étant la deuxième lésion pré-néoplasique. L'adénocarcinome in-situ mucineux et/ ou non mucineux est défini comme une lésion

**Tableau 1:** Evolution de la classification histologique des adénocarcinome pulmonaire selon l'Organization Mondiale de la Santé

<b>1967 (2)</b>	<b>1981 (3)</b>	<b>1999 (4)</b>	<b>2004 (5)</b>
<b>1- ADK bornchogénique</b>	a- ADK acinaire	Acinaire	ADK mixte
a- Acinaire	b- ADK papillaire	Papillaire	Acinaire
b- Papillaire	c- Carcinome bronchiolo-alvéolaire	Carcinome bronchiolo-alvéolaire	Papillaire
<b>2- ADK Bronchiolo-alvéolaire</b>	d- Carcinome solide avec muco-sécrétion	Non mucineux	Carcinome bronchiolo-alvéolaire
		Mucineux	Non mucineux
		Mixte	Mucineux
		ADK solide avec muco-sécrétion	Mixte
		ADK mixte	Solide avec muco-sécrétion
		Variantes :	ADK fœtal
		ADK fœtal bien différencié	ADK mucineux
		ADK mucineux	Cystadénocarcinome mucineux
		Cytadénocarcinome mucineux	ADK à cellules en bague à chaton
		ADK à cellules en bague à chaton	ADK à cellules claires
		ADK à cellules claires	

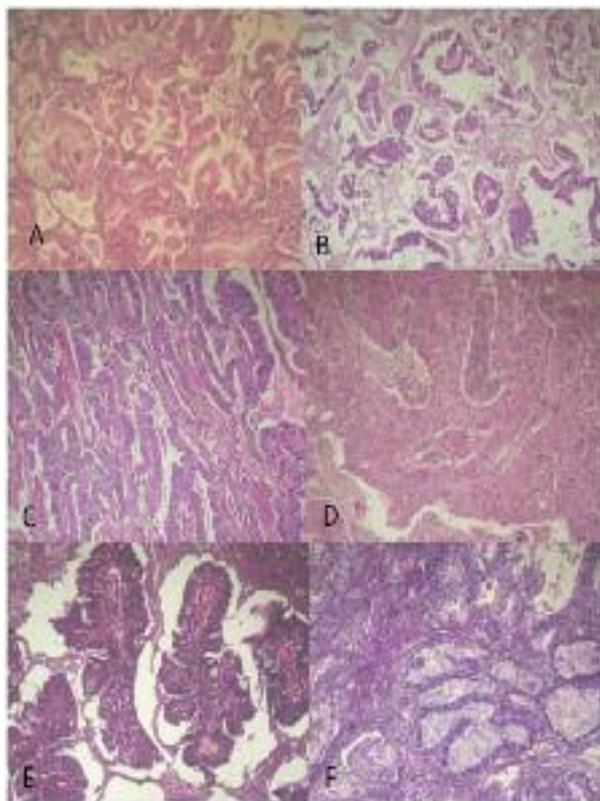
**Tableau 3** : Application de la nouvelle classification aux prélèvements biopsiques

<b>OMS 2004 (5)</b>	<b>Classification SRE</b>
Mixte Acinaire Papillaire Solide	- Diagnostic d'ADK clairement établi avec identification des différents types architecturaux y compris le micro-papillaire. Si l'architecture lépidique est prédominante : mentionner qu'un contingent infiltrant ne peut être éliminé
<b>ADK</b> Carcinome bronchiolo-alvéolaire (non mucineux)	ADK lépidique prédominant, un contingent invasif ne peut être exclus
Carcinome bronchiolo-alvéolaire mucineux	ADK mucineux
Fœtal	ADK avec aspect fœtal
Mucineux	ADK avec aspect colloïde
Cellules en bague à chaton	ADK avec présence de cellules en bague à chaton
Cellules claires	ADK avec présence de cellules claires
Pas de corrélation avec la classification 2004	ADK établi sur des techniques histochimiques et immunohistochimiques : Carcinome non micro-cellulaire en faveur d'un adénocarcinome
	Carcinome épidermoïde clairement établi
	Carcinome épidermoïde établi selon les données histochimiques et immunohistochimiques : Carcinome non micro-cellulaire en faveur d'un carcinome épidermoïde
<b>Carcinome épidermoïde</b>	
Papillaire A cellules claires A petites cellules basaloïde Pas de corrélation avec la classification de 2004	
<b>Carcinome à petites cellules</b>	Carcinome à petites cellules
<b>Carcinome à grandes cellules</b>	Carcinome non micro-cellulaire
<b>Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules</b>	Carcinome non micro-cellulaire avec différenciation neuro-endocrine pouvant cadrer avec un carcinome neuro-endocrine à grandes cellules
<b>Carcinome à grandes cellules avec aspects endocrinoïdes</b>	Carcinome non micro-cellulaire avec aspects endocrinoïdes ( marqueurs neuro-endocrines négatifs)
<b>Carcinome adénoquameux</b>	Carcinome non micro-cellulaire associant des aspects d'ADK et de carcinome épidermoïde
<b>Pas de corrélation dans la classification de 2004</b>	Aspects d'ADK et de carcinome épidermoïde non clairement établis mais expression des marqueurs glandulaires et épidermoïdes par des cellules différentes : carcinome non micro-cellulaire pouvant cadrer avec un carcinome adénoquameux
<b>Carcinome sarcomatoïde</b>	Carcinome non micro-cellulaire peu différencié avec cellules fusiformes/ géantes (Mentionner si un contingent adénoquameux ou épidermoïde est présent)

de taille inférieure ou égale à 3 cm respectant les cloisons alvéolaires qui sont tapissées par des cellules néoplasiques (Figure 1 A, B). Cette lésion est caractérisée par l'absence d'infiltration stromale, vasculaire, ou pleurale. Les aspects papillaires ou micro-papillaires ainsi que les cellules tumorales intra-alvéolaires sont absents. La plupart des adénocarcinomes

in-situ sont de type non mucineux. Les adénocarcinomes in-situ de type mucineux sont définis par des cellules muco-sécrétantes ressemblant à des cellules de type intestinal. Ces tumeurs étaient classées dans les classifications de 2004 et 1999 comme des carcinomes bronchiolo-alvéolaires.

**Figure 1 :** A/ Aspects microscopiques d'un carcinome mucineux in situ (HE x 250), B/ Aspects microscopiques d'un adénocarcinome non mucineux in situ (HE x 250), C/ Aspects microscopiques d'un adénocarcinome invasif acinaire prédominant (HE x 400), D/ Aspects microscopiques d'un adénocarcinome invasif solide prédominant (HE x 250), E/ Aspects microscopiques d'un adénocarcinome invasif papillaire prédominant (HE x 400), F/ Aspects microscopiques d'un adénocarcinome invasif de type mucineux (HE x 250).



La distinction de cette entité est justifiée par la survie à 5 ans de 100% pour les patients porteurs ce type de lésions qui sont réséquées chirurgicalement.

\* L'adénocarcinome avec invasion minimale est défini par une lésion de taille inférieure ou égale à 3 cm avec une architecture essentiellement lépidique et une invasion inférieure ou égale à 5 mm dans sa plus grande dimension. Ces tumeurs sont généralement de type non mucineux. Ces critères peuvent être retenus pour des tumeurs multiples si elles sont considérées comme étant primitives et synchrones. Le contingent invasif est identifié grâce à son architecture autre que lépidique (acinaire, papillaire, micro-papillaire) et par les cellules tumorales infiltrant un stroma myofibroblastique. Ce diagnostic est exclu en cas de présence d'une lymphangite carcinomateuse, d'embolies vasculaires, d'une invasion pleurale ou d'une nécrose tumorale. S'il existe de multiples foyers de micro-infiltration, le foyer le plus important doit être inférieur à 5 mm. Les patients porteurs de ces lésions ont une survie de 100% à 5 ans après une résection chirurgicale complète.

Les diagnostics d'adénocarcinome micro-invasif ou

d'adénocarcinome in-situ ne peuvent pas être retenus sur des prélèvements biopsiques, souvent exigus et non représentatifs de ces tumeurs caractérisées par leur hétérogénéité.

\* Les adénocarcinomes invasifs représentent environ 70 à 90% des cancers pulmonaires. La plupart de ces adénocarcinomes sont classés comme étant mixtes selon la classification de l'OMS 2004. C'est ainsi qu'une nouvelle approche était indispensable afin de stratifier ce groupe. Dans la nouvelle classification, le terme «prédominant» a été introduit vu l'hétérogénéité de ces tumeurs. C'est ainsi que le type architectural prédominant est recherché avec un seuil fixé à 5% afin de permettre une grande flexibilité. On identifie donc l'adénocarcinome lépidique, acinaire, papillaire, micro-papillaire et solide prédominant. Cette nouvelle classification qui se base sur des aspects architecturaux a permis de définir de nouveaux groupes pronostiques. Les adénocarcinomes de type solide prédominant ou micro-papillaires sont réputés être de mauvais pronostic, tandis que les adénocarcinomes de type lépidique non mucineux prédominant sont réputés être de bon pronostic. Les adénocarcinomes de type acinaire ou papillaire sont réputés être de pronostic intermédiaire.

- L'adénocarcinome lépidique prédominant est défini par la prédominance d'une architecture alvéolaire. Ce diagnostic remplace celui d'adénocarcinome micro-invasif en cas d'infiltration lymphatique, vasculaire, pleurale ou en cas de présence d'une nécrose tumorale. Cette terminologie est accordée uniquement aux adénocarcinomes non mucineux. Les adénocarcinomes mucineux lépidiques prédominants sont intégrés dans la catégorie des adénocarcinomes mucineux.

- L'adénocarcinome acinaire prédominant est défini par une architecture glandulaire avec perte de l'architecture alvéolaire, présence d'une infiltration myofibroblastique et d'une architecture focalement cribriforme (Figure 1C).

- L'adénocarcinome papillaire prédominant est défini par une architecture papillaire avec des cellules glandulaires tapissant la surface de structures digitiformes centrées par un axe conjonctivo-vasculaire (Figure 1E).

- L'adénocarcinome micro-papillaire prédominant est caractérisé par des touffes papillaires sans véritable axe conjonctivo-vasculaire. Ces structures peuvent se détacher des structures alvéolaires et combler leur lumière.

- L'adénocarcinome solide prédominant avec production de mucus est caractérisé par une architecture massive avec absence des types architecturaux précédemment décrits. Pour les adénocarcinomes qui sont entièrement solides, du mucus intracellulaire doit être objectivé dans au moins 5% des cellules tumorales et ce dans 2 champs au fort grossissement avec mise en évidence de la mucine par des colorations spéciales. Cette variante doit être différenciée des carcinomes épidermoïdes et des carcinomes à grandes cellules pouvant contenir de rares cellules muco-sécrétantes (Figure 1D).

- L'adénocarcinome invasif mucineux est défini comme une tumeur caractérisée par des cellules tumorales cylindriques ou caliciformes avec une abondante muco-sécrétion intracytoplasmique. Les atypies cyto-nucléaires sont souvent absentes. Ces tumeurs peuvent être d'architecture lépidique, acinaire, papillaire, micro-papillaire et solide comme les

tumeurs non mucineuses (Figure 1F). Ces adénocarcinomes diffèrent des adénocarcinomes non mucineux par la plus grande fréquence des mutations de KRAS. Le tableau 3 illustre les principales caractéristiques différenciant les adénocarcinomes mucineux des non mucineux.

Les adénocarcinomes invasifs mucineux se différencient des adénocarcinomes in-situ ou micro-invasifs par une taille supérieure à 3 cm, une invasion > 0,5cm, de multiples nodules ou l'absence de limites nettes avec un aspect de miliaire dans le parenchyme pulmonaire adjacent. Ces tumeurs sont caractérisées par leur multiplicité et leur caractère multi-lobaire et bifocal qui reflètent leur dissémination par voie aérienne. Quand ces tumeurs sont associées à des adénocarcinomes non mucineux, les pourcentages de chaque contingent devraient être précisés.

- Les variantes

Les adénocarcinomes colloïdes sont caractérisés par une sécrétion extra-cellulaire de mucus. Dans ce sous-type sont également intégrés les cystadénocarcinomes mucineux qui représentent probablement un spectrum évolutif des adénocarcinomes colloïdes.

Les sous-types d'adénocarcinome à cellules en bague à chaton et à cellules claires ont été supprimés de la nouvelle classification. Actuellement, ils sont considérés comme des variantes cellulaires qui peuvent être observées dans le cadre de plusieurs types architecturaux. Leur présence, ainsi que leur proportion devraient être cependant mentionnées dans les comptes rendus microscopique.

Le sous-type d'adénocarcinome entérique a été isolé afin de mettre l'accent sur ce type histologique qui partage des aspects morphologiques et immunohistochimiques avec l'adénocarcinome colo-rectal qu'il convient d'éliminer en premier lieu. Ce diagnostic est retenu quand l'aspect entérique est observé dans plus de 50% de la prolifération tumorale avec une expression de la CK20, MUC-2 en immunohistochimie. Ces tumeurs expriment la CK7 et le TTF1 dans environ 50% des cas permettant ainsi de les différencier des adénocarcinomes colo-rectaux (1, 6).

- L'adénocarcinome de type fœtal est défini par une architecture glandulaire ou tubulaire avec des cellules tumorales non ciliées, riches en glycogène ressemblant aux cellules de type fœtal. Ces tumeurs sont caractérisées par des mutations du gène bêta-caténine

#### **Application de la nouvelle classification sur des prélèvements biopsiques**

Le diagnostic d'adénocarcinome est porté sur des prélèvements biopsiques ou cytologiques dans environ 70% des cas. Ceci est expliqué par l'augmentation de la fréquence des prélèvements faits par aspiration trans-bronchique, biopsie trans-bronchique et biopsie endo-bronchique écho-guidée. Ce diagnostic impose également de préciser le profil moléculaire de la tumeur permettant ainsi de traiter ces patients présentant des mutations EGFR leur permettant de bénéficier du traitement inhibiteur de la tyrosine kinase.

Quand le diagnostic d'ADK ou de carcinome épidermoïde est évident sur des prélèvements biopsiques ou cytologiques, la nouvelle classification doit être utilisée tel qu'elle est

représentée sur le tableau 2. Cependant dans la plupart des cas, il est difficile de faire un diagnostic précis vu l'hétérogénéité de ces tumeurs et vu l'exiguïté des prélèvements biopsiques. Les diagnostics d'adénocarcinome in situ, micro-invasif, à cellules claires ou pléomorphes sont ainsi impossibles à diagnostiquer sur des prélèvements biopsiques.

Le tableau 3 illustre la nouvelle classification adaptée aux prélèvements biopsiques. Dans les cas où il est difficile de différencier un adénocarcinome d'un carcinome épidermoïde, un panel d'anticorps minimum est recommandé afin de préserver le maximum de matériel pour les études moléculaires. A ce titre, il est recommandé d'utiliser un marqueur de différenciation glandulaire et un marqueur de différenciation épidermoïde. L'anticorps anti-TTF1 paraît être le marqueur glandulaire le plus spécifique avec une positivité estimée à 75 à 85% des adénocarcinomes primitifs pulmonaires. Les colorations spéciales au PAS ou au mucicarmin peuvent également être utiles. Les anticorps anti-P63 et anti-CK5/6 semblent aussi être les plus utiles pour les carcinomes épidermoïdes.

Les tumeurs solides exprimant les marqueurs glandulaires peuvent ainsi être classées en carcinome non micro-cellulaire probablement adénocarcinome. D'autre part, les carcinomes exprimant les marqueurs malpighiens peuvent être classés en carcinome non micro-cellulaire en faveur d'un carcinome malpighien.

Si le TTF1 est exprimé ainsi que quelques marqueurs malpighiens, le diagnostic d'adénocarcinome devrait être retenu. Si les marqueurs malpighiens et glandulaires sont exprimés par différentes populations cellulaires, le diagnostic de carcinome adénosquameux doit être évoqué tout en précisant qu'il ne peut être retenu que sur la pièce opératoire en mettant en évidence que chaque contingent représente au moins 10% de la prolifération tumorale.

Les marqueurs neuro-endocrines représentés par la chromogranine, la synaptophysine et le CD56 ne doivent être utilisés qu'en cas de suspicion de carcinome neuro-endocrine. Dans les cas où les techniques immunohistochimiques montrent une expression faible ou focale de ces marqueurs, il est recommandé de retenir le diagnostic de carcinome non micro-cellulaire sans autre précision.

Dans les cas où des aspects sarcomatoides sont observés, il est recommandé de garder le diagnostic d'adénocarcinome ou de carcinome épidermoïde clairement établis tout en précisant dans la conclusion que des cellules fusiformes ou des cellules géantes ont été observées.

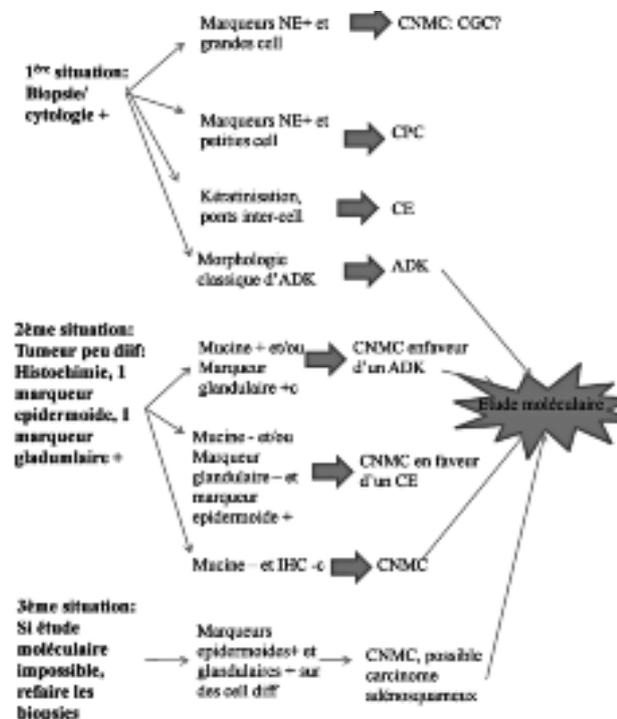
Ceci doit être précisé, car il est difficile de retenir les diagnostics de carcinome pléomorphe, de carcinosarcome ou de blastome sur des prélèvements biopsiques souvent exigus. Un diagramme décisionnel a été établi pour la prise en charge des prélèvements biopsiques et est représenté dans la figure 2 (1, 6).

#### **Recommandations pour les études moléculaires**

Les thérapies ciblées connaissent actuellement un grand essor faisant de l'étude moléculaire des tumeurs une pierre angulaire dans la prise en charge des malades. De nombreux essais thérapeutiques ont démontré que les patients présentant des mutations de l'EGFR et traités par les inhibiteurs de la tyrosine

kinase comme traitement de première ligne avaient une survie prolongée (7). Ce traitement a donc été approuvé dans plusieurs pays pour le traitement des adénocarcinomes pulmonaires avec mutation de l'EGFR à un stade tardif. A ce titre, les techniques de pathologie moléculaire de détection des mutations de l'EGFR sont multiples et de sensibilité différente. Récemment, des anticorps spécifiques des délétions de l'exon 19 et des points de mutation L858R ont été mis sur le marché avec une sensibilité prouvée (8, 9). Récemment, une translocation EML4-ALK à l'origine d'une activation de l'ALK a été identifiée et représente une cible thérapeutique pour le crizotinib qui est un traitement inhibiteur des gènes met et ALK (10, 11). Par ailleurs, les patients présentant des mutations de l'ALK ne répondent pas au traitement anti-EGFR. Le gène de fusion EML4-ALK est mutuellement exclusif avec les mutations EGFR et/ou KRAS. La recherche des mutations de l'ALK devraient être faite chez les patients non fumeurs et ne présentant pas de mutation de l'EGFR ou de KRAS. De nombreuses avancées en épigénétique sont également rapportées mais il n'en découle pas encore de nouvelles recommandations. Actuellement, il est recommandé de rechercher les mutations de l'EGFR dans les adénocarcinomes, les carcinomes non micro-cellulaires, carcinomes non micro-cellulaires évocateurs d'adénocarcinome. Il est ainsi important que les pathologistes réalisent que les diagnostics de carcinome épidermoïde ou de carcinome non micro-cellulaire évocateur d'un carcinome épidermoïde vont priver le malade d'une thérapie à base d'inhibiteurs des récepteurs de la tyrosine kinase mettant ainsi l'accent sur la nécessité d'un diagnostic précis (6).

Figure 2 : Diagramme décisionnel pour le diagnostic histologique sur des prélèvements biopsiques (1)



### Recommandations cliniques

Cette nouvelle classification a souligné le rôle crucial que joue les cliniciens vu la nécessité de fournir des prélèvements dont la taille et le nombre doivent être suffisants pour permettre non seulement d'établir un diagnostic précis mais également de préciser le profil moléculaire des tumeurs (1).

### Recommandations radiologiques

La nouvelle classification proposée par la SRE a permis d'établir de nouvelles corrélations entre les différents sous-types histologiques et les aspects radiologiques qui demeurent cependant non consensuels mais qui pourraient, dans l'avenir influencer la prise en charge des malades. C'est ainsi que l'aspect en verre dépoli a été le plus souvent observé dans les hyperplasies adénomateuses atypiques qui sont généralement de taille inférieure à 5mm et qui dépassent rarement 12 mm. Les adénocarcinomes in situ non mucineux sont plutôt caractérisés, sur le scanner par des aspects en verre dépoli généralement inférieure à 2 cm avec rarement un aspect partiellement solide. Les adénocarcinomes avec invasion minimale présentent généralement un aspect en verre dépoli avec une zone solide centrale ne dépassant pas 5mm de grand axe. Ces corrélations ne sont pas absolues et les aspects radiologiques peuvent être identiques pour les hyperplasies adénomateuses atypiques, les adénocarcinomes in-situ et les adénocarcinomes avec invasion minimale. Les adénocarcinomes invasifs non mucineux sont généralement solides avec présence focale d'un aspect en verre dépoli. Les adénocarcinomes invasifs mucineux se manifestent généralement par un aspect en verre dépoli, mixte solide et en verre dépoli ou sous forme d'une consolidation pulmonaire. Les adénocarcinomes multiples sont observés dans 8 à 22% des pièces de résection tumorale. D'après ces corrélations, il est actuellement recommandé de désigner une opacité pulmonaire essentiellement ou totalement en verre dépoli par la terminologie d'adénocarcinome in situ, adénocarcinome micro-infiltrant ou adénocarcinome lépidique prédominant. Certains auteurs ont même établi des systèmes de surveillance selon les aspects radiologiques. C'est ainsi que face à un nodule en verre dépoli dont la taille est inférieure à 5mm, certains auteurs prônent la surveillance espacée des malades vu le risque infime de progression tumorale. Pour des opacités en verre dépoli de taille supérieure à 5 mm, un suivi annuel paraît suffisant. Pour une taille supérieure à 10 mm, un suivi semestriel ou annuel paraît indispensable. Mise à part le suivi du malade, les investigations radiologiques jouent un rôle diagnostique et thérapeutique important vu l'incidence croissante des biopsies trans-thoraciques radio-guidées. Les aspects radiologiques soulèvent également de nouvelles questions concernant les modes de mesure du foyer infiltrant, la recherche d'une attitude consensuelle pour le suivi des malades, l'éventuelle existence de corrélations moléculaires (1). Le tableau 4 illustre les corrélations entre les aspects histologiques et radiologiques.

### Recommandations chirurgicales

La nouvelle classification a suscité de nouvelles interrogations dans la prise en charge chirurgicale des adénocarcinomes pulmonaires. Ces ainsi que certains auteurs se sont interrogés sur le bénéfice carcinologique d'une résection sub-lobaire pour des lésions précoces représentées par les adénocarcinomes in

**Tableau 4 :** Corrélation entre aspects histologiques et radiologiques

Types histologiques	Aspects radiologiques
ADK in situ non mucineux et ADK avec invasion minimale	Aspect en verre dépoli, nodule partiellement solide
ADK lépidique prédominant non mucineux	Nodule partiellement solide, verre dépoli ou nodule solide
ADK papillaire	Nodule solide
ADK acinaire	Nodule solide
ADK micro-papillaire	Inconnu
ADK solide	Solide
ADK invasif mucineux	Inconnu

situ et les adénocarcinomes avec invasion minimale. Le rôle de la TDM thoracique dans la sélection des malades, les nouveaux abordages chirurgicaux, l'extension du curage ganglionnaire, l'utilité de l'examen extemporané et le traitement des cancers multiples ont également suscité de nombreuses interrogations. La lobectomie représente toujours le gold standard thérapeutique pour les tumeurs de taille inférieure à 2 cm avec un aspect solide. Cependant, de nombreuses études rétrospectives ont soulevé l'utilité d'une résection sub-lobaire dans les lésions minimales d'aspect en verre dépoli sans véritable consensus. D'où l'intérêt d'une évaluation scannographique précise dans l'évaluation de la localisation de la lésion, son aspect et sa taille. La résection vidéo-assistée (VATS) a également connu un grand essor pour le traitement des carcinomes non micro-cellulaires de stade I avec une morbidité moindre que pour la thoracotomie. La résection sub-lobaire a également suscité des interrogations sur la possibilité de l'étude des marges de résection chirurgicale en extemporané. En effet, les marges sont généralement clampées ou suturées empêchant leur étude dans des conditions extemporanées. Certains auteurs recommandent l'analyse d'un ganglion hilair ou inter-lobaire qui en cas d'infiltration justifierait une lobectomie. Le curage systématique des adénocarcinomes pulmonaires à un stade précoce est justifié par le fait que des métastases ganglionnaires sont observées dans environ 20% des adénocarcinomes de taille inférieure à 20 mm et 5% des

adénocarcinomes de taille inférieure à 10 mm. Des études récentes recommandent de renoncer au curage ganglionnaire dans les adénocarcinomes de type verre dépoli sans réel consensus. La prise en charge des lésions multiples demeure non consensuelle (1).

#### Nouvelles recommandations pour la classification pTNM

Les nouvelles entités introduites par la nouvelle classification devraient engendrer des modifications dans la classification pTNM. C'est ainsi que les adénocarcinomes in situ devraient être classés en Tis en faisant la correspondance avec le cancer du sein. Le carcinome micro-invasif devrait être classé en T1mi, la taille T du contingent infiltrant devrait entrer en ligne de compte. Pour les adénocarcinomes multiples, une étude plus précise devrait permettre de différencier les localisations métastatiques des adénocarcinomes synchrones ou métachrones (1).

### CONCLUSION

La nouvelle classification proposée par la SRE est une classification consensuelle multi-disciplinaire dont l'objectif majeur paraît d'améliorer la prise en charge des adénocarcinomes pulmonaires. Depuis la première classification de l'OMS, cette classification paraît être la première en date qui ne soit pas uniquement adressée aux pathologistes.

### Références

1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the study of Lung Cancer/American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-85.
2. World Health Organization. Histological typing of Lung Tumours, 1st ed. Geneva: World Health Organization, 1967.
3. World Health Organization. Histological Typing of Lung Tumours, 2ed. Geneva: World Health Organization, 1981.
4. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological Typing of Lung and Pleural tumors. In collaboration with LH Sobin and Pathologists from 14 countries. World health Organization. International Histological Classification of Tumors. Third Edition. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1999.
5. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and heart. Lyon:IARC Press;2004.
6. Travis WD, Brambilla E, Van Schil P, et al. Paradigm shifts in lung cancer as defined in the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification. *Eur Respir J* 2011;38:239-43.
7. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-57.
8. Yu J, Kane S, Wu J, et al. Mutation-specific antibodies for the detection of EGFR mutations in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:3023-28
9. Kawahara A, Yamamoto C, Nakashima K, et al. Molecular diagnosis of activating EGFR mutations in non-small cell lung cancer using mutation-specific antibodies for immunohistochemical analysis. *Clin Cancer Res*. 2010;16:3163-70
10. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Molecular diagnosis of activating EGFR mutations in non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27:4247-53.
11. Kwak EL, Camidge DR, Clark J, et al. Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor. *J Clin Oncol*. 2009;27:15s.