Impact pronostique de la classification 2015 des adénocarcinomes pulmonaires : Etude au sein d'un service spécialisé en Pathologie Thoracique

Pronostic impact of the 2015 world health organisation classification of lung adenocarcinoma : Study in a department specialized in Thoracic Pathology

Mona Mlika[1,2], Imen Helal[1,2], Ali Mrabet[3], Faouzi El Mezni[1,2]

1: Hôpital Abderrahmen Mami Ariana
2: Université Tunis el Manar
3: Faculté de Médecine /université tunis el Manar

RÉSUMÉ

Introduction : La classification de l'OMS 2015 des adénocarcinomes primitifs du poumon identifie non seulement de nouveaux sous-types histologiques mais également des groupes pronostiques. Les adénocarcinomes de type solide ou micro-papillaire sont réputés de mauvais pronostic tandis que les adénocarcinomes de type lépidique sont réputés de bon pronostic. Les adénocarcinomes de type acinaire ou papillaire sont réputés de pronostic intermédiaire. Notre objectif était d'étudier l'impact pronostique de la classification OMS au sein d'un service spécialisé en pathologie thoracique.

Méthodes : Nous décrivons une étude rétrospective réalisée sur 101 patients porteurs d'adénocarcinome bronchopulmonaire, et colligée sur une période de 3 ans (2008-2011) à l'hôpital Abderrahmane Mami de l'Ariana. Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été comparées en utilisant le test de Log-Rank. Dans le but de démontrer l'impact pronostique de cette classification, des sous-groupes ont été identifiés : le groupe 1 comporte l'ADK de type lépidique, le groupe 2 comporte les sous-types acinaires et papillaires et le groupe 3 comporte l'ADK de type solide. Afin d'étudier les différents facteurs pronostiques pouvant influencer la survie des patients, une étude multivariée utilisant le modèle de COX a été réalisée en incluant les facteurs à impact pronostique selon l'analyse univariée.

Résultats : Il n'y avait pas de corrélation significative entre les différents sous-types d'adénocarcinomes pulmonaires et la survie globale à 5 ans. Par ailleurs, l'étude multivariée utilisant le modèle de COX a montré que les facteurs prédictifs de la survie étaient le stade pTNM (p=0,02) et le traitement adjuvant (p=0,007).

Conclusion : Nos résultats sont discordants avec ceux de la littérature car la majorité des articles ont démontré l'impact pronostique de la classification OMS 2015 des ADK pulmonaires.

Mots-clés

Adénocarcinome, poumon, pronostic, OMS 2015

SUMMARY

Background : The 2015 WHO classification of primary lung adenocarcinomas idendified not only new subtypes but also new prognostic groups. Solid and micropapillary adenocarcinomas are considered of bad prognosis, lepidici adenocarcinomas are considered of good prognosis and acinary and papillary ones are considered of intermediate prognosis. We aimed to assess the prognostic relevance of this classification through the experience of a specialized Department in Thoracic Oncology.

Methods: We described a survival study about 101 patients presenting primary adenocarcinomas diagnosed between 2008 and 2011. Survival curves were compared using the Log-Rank test. In order to assess the prognostic impact of the classification, 3 groups were formed: group 1 included lepidic adenocarcinomas, le group 2 included acinary and papillary subtypes and group 3 included solid subtype. A univariate analysis was performed to assess the age, sex, size, vascular emboli, lymph nodes, pTNM, histologic subtypes, neoadjuvant treatment and adjuvant treatment. Multivariate analysis using COX model was performed.

Results: There was no significant difference between the different subtypes. Besides, the multivariate analysis revealed the pTNM (p=0,02) stage and the adjuvant treatment (p=0,007) as relevant prognostic factors.

Conclusion: Our results are discordant with those reported in the literature. It seems that including large series is necessary in order to assess this prognostic classification.

Key-words

Adenocarcinoma, lung, prognosis, 2015 WHO

La classification anatomopathologique de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) des cancers du poumon a été modifiée en 2015. Les modifications apportées ont concerné, non seulement, le diagnostic microscopique mais également le profil moléculaire et l'impact pronostique des différents sous types d'adénocarcinomes (ADK). Les adénocarcinomes de type solide ou micro-papillaire sont considérés de mauvais pronostic tandis que les adénocarcinomes de type lépidique sont réputés de bon pronostic. Les adénocarcinomes de type acinaire ou papillaire sont considérés de pronostic intermédiaire [1, 2].
Notre objectif était d'étudier l'impact pronostique de la classification OMS au sein d'un service spécialisé en pathologie thoracique.

MÉTHODES

Patients :
Nous décrivons une étude rétrospective réalisée sur 101 patients porteurs d'adénocarcinome bronchopulmonaire, et colligée sur une période de 3 ans (2008-2011) à l'hôpital Abderrahmane
-Critères d'inclusion : Nous avons inclus tous les adénocarcinomes diagnostiqués sur des pièces opératoires durant la période allant de 2008 à 2011.
-Critères de non inclusion : Les types histologiques autres que les adénocarcinomes incluant les carcinomes épidermoïdes, à grandes cellules et les carcinomes à petites cellules n'ont pas été inclus.
- Critères d'exclusion : les dossiers de patients incomplets et ne comportant pas les aspects radiologiques et cliniques ont été exclus de notre étude.
Les dossiers médicaux des patients ont été consultés et les différents items relevant de l'histoire clinique, les antécédents, l'imagerie, les procédures diagnostiques et thérapeutiques ainsi que le suivi ont été consignés.

Méthodes :
Tous les cas ont été relus par 2 pathologistes (MM, FM) et reclassés. La classification des différents sous types d'adénocarcinomes pulmonaires a été faite selon les critères diagnostiques de la classification de l'OMS 2015 suivants [4]:
- L'adénocarcinome in situ a été défini comme étant une prolifération tumorale de cellules de type Clara ou de pneumocytes II colonisant de façon cohésive les parois alvéolaires sans les infiltrer. Ce diagnostic implique l'absence d'invasion vasculaire, pleurale ou stromale et une taille comprise entre 0,5 et 3 cm.
- L'adénocarcinome avec invasion minime a été défini comme une tumeur dont la taille ne dépasse pas les 3 cm avec un foyer de micro-invasion qui ne dépasse pas les 5 mm dans sa plus grande dimension. L'architecture est essentiellement lépidique. Le diagnostic est à exclure en cas de présence d'emboles vasculaires, d'invasion pleurale ou de nécrose tumorale.
- L'adénocarcinome de type lépidique a été défini par la prédominance d'une architecture lépidique (alvéolaire) avec un foyer invasif > 5 mm. Ce diagnostic a remplacé celui d'adénocarcinome micro-invasif en cas d'infiltration lymphatique, vasculaire, pleurale ou en cas de présence d'une nécrose tumorale. Cette terminologie a été accordée uniquement aux adénocarcinomes non mucineux. Les adénocarcinomes mucineux lépidiques prédominants ont été intégrés dans la catégorie des adénocarcinomes mucineux.
- L'adénocarcinome de type acinaire a été défini par une architecture glandulaire avec perte de l'architecture alvéolaire, présence d'une infiltration myofibroblastique et d'une architecture focalement cribriforme.
- L'adénocarcinome de type papillaire a été défini par une architecture papillaire avec des cellules glandulaires tapissant la surface de structures digitiformes centrées par un axe conjonctivo-vasculaire.
- L'adénocarcinome de type micropapillaire a été défini par la présence de touffes papillaires sans véritable axe conjonctivo-vasculaire. Ces structures peuvent se détacher des structures alvéolaires et combler leur lumière.
- L'adénocarcinome de type solide avec production de mucus a été défini par la présence d'une architecture massive avec l'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 devait être différenciée des carcinomes épidermoïdes et des carcinomes à grandes cellules pouvant contenir de rares cellules muco-sécrétantes.
- Variants :
- L'adénocarcinome mucineux invasif a été défini comme une tumeur caractérisée par des cellules tumorales cylindriques ou caliciformes avec une abondante muco-sécrétion intra-cytoplasmique.
- L'adénocarcinome de type colloïde a été défini par une sécrétion extracellulaire de mucus. Dans ce sous-type ont également été intégrés les cystadénocarcinomes mucineux.
- L'adénocarcinome de type entérique a été caractérisé par des aspects morphologiques et immunohistochimiques similaires par rapport à l'adénocarcinome colo-rectal qu'il convient d'éliminer en premier lieu.
- L'adénocarcinome de type fœtal a été défini par une architecture glandulaire ou tubulaire avec des cellules tumorales non ciliées, riches en glycogène ressemblant aux cellules de type fœtal [5].
- Etude immunohistochimique : Une étude immunohistochimique a été réalisée dans 75 cas à l'aide des anticorps anti-TTF1 et P40.
- Etude moléculaire : Il n'a pas été possible de réaliser des analyses moléculaires.

- Analyse statistique: L'étude statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (version 20.0).
Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été comparées en utilisant le test de Log-Rank. La date de point a été fixée au 30 juin 2011. Une différence a été considérée statistiquement significative quand $p<0.05$.
Afin d'étudier la différence en termes de survie globale entre les différents sous-types, le test de Log Rank a été appliqué. Dans le but de démontrer l'impact pronostique de cette classification, des sous-groupes ont été identifiés : le groupe 1 comporte l'ADK de type lépidique, le groupe 2 comporte les sous-types acinaires et papillaires et le groupe 3 comporte l'ADK de type solide.
Afin d'étudier les différents facteurs pronostiques pouvant influencer la survie des patients, une étude univariée puis multivariée ont été réalisées.
Les facteurs étudiés en analyse univariée étaient l'âge, le sexe, la taille de la tumeur, les emboles vasculaires, le statut ganglionnaire, le stade pTNM, les sous-types histologiques, le traitement néo-adjuvant et le traitement adjuvant.
L'étude multivariée utilisant le modèle de COX a été réalisée en incluant les facteurs à impact pronostique selon l'analyse univariée.
- Considérations éthiques: les différents protagonistes intervenant dans le cadre de ce travail déclarent qu'ils n'ont pas de conflits d'intérêt.
- Recherche bibliographique : la recherche bibliographique a été réalisée sur les sites Pubmed, Google scholar et Science Direct. Les mots-clés utilisés étaient: Lung cancer, reproducibility of 2015 WHO lung cancer classification, prognosis WHO lung cancer classification.

RÉSULTATS

Caractéristiques épidémiologiques :
Notre série comportait 101 patients qui ont été pris en charge de 2008 à 2011. Les 101 patients de notre série étaient répartis en 89 hommes et 12 femmes avec un sex ratio H/F de 7.42. La moyenne d'âge était de 60.91 ans avec des extrêmes allant de 40 à 82 ans. La moyenne d'âge pour les patients de sexe masculin était de 60.32 ans avec des extrêmes allant de 40 à 78 ans. Pour le sexe féminin, l'âge moyen était de 65.25 ans avec des extrêmes de 46 à 82 ans. Les symptômes thoraciques à type de douleurs thoraciques, toux, expectorations, dyspnée ou hémoptysie étaient révélateurs chez 66.3% des patients. La tomodensitométrie thoracique (TDM) a été pratiquée chez tous les patients. Elle a montré une masse tissulaire dans 95 cas, une lésion excavée dans 3 cas et une condensation parenchymateuse dans 3 cas. Une extension pariétale était notée dans 5 cas. Des adénopathies hilaires, médiastinales ou latéro-trachéales étaient présentes dans 14 cas et des nodules pulmonaires homolatéraux, controlatéraux ou bilatéraux étaient présents chez 15 patients. Douze patients avaient eu un traitement néoadjuvant. Huit patients avaient eu une chimiothérapie néo-adjuvante (1IB, 1IIA, 2IIB, 3IIIA, 1IIIB). Deux patients, ayant des métastases cérébrales, avaient eu une radiothérapie néo-adjuvante. Dans les deux derniers cas, le traitement néo-adjuvant consistait en une chimiothérapie associée à une radiothérapie. Neuf patients avaient eu une pneumonectomie. Sept patients avaient eu une bilobectomie. Dans 73 cas, le traitement consistait en une lobectomie dont 11 patients avaient eu une pariétectomie associée. Deux patients avaient eu une lobectomie supérieure droite associée à une résection en wedge du lobe inférieur gauche car la tumeur était bifocale. Un patient a eu une lobectomie inférieure gauche associée à une résection en wedge du lobe adjacent car la lésion était à cheval entre les 2 lobes. Une résection en wedge était pratiquée chez 4 patients. Les autres traitements consistaient en la résection d'un nodule pulmonaire dans 2 cas, la résection d'une masse latéro-trachéale dans un cas et une biopsie ganglionnaire dans un cas. La résection chirurgicale a été de type R0 dans 99 cas et R2 dans 1 cas. Vingt-six patients avaient eu une chimiothérapie adjuvante. Aucun décés n'a été recensé en postopératoire immédiat.
- Examen anatomo-pathologique: La tumeur était de localisation périphérique dans 28 cas. Les 101 adénocarcinomes étaient répartis en 42 ADK solides, 39 acinaires, 3 lépidiques, 16 papillaires et 1 entérique (figure 1).

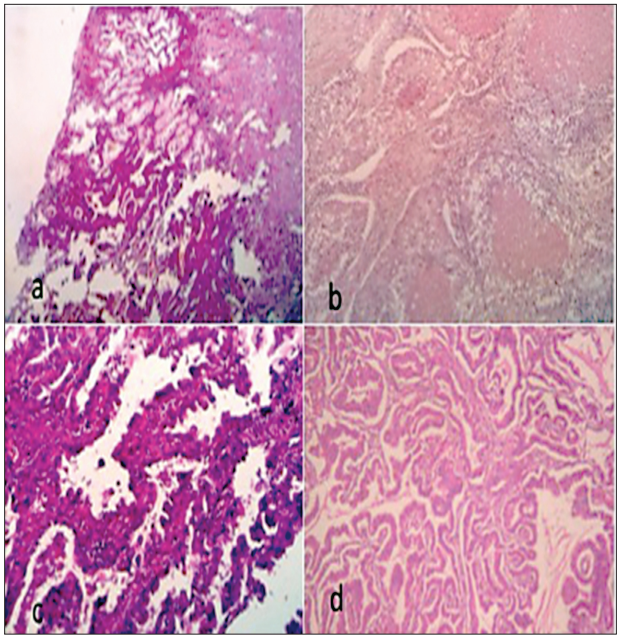

Figure 1 : Aspects microscopiques d'adénocarcinome de sous type lépidique (HEx250) (a), solide (HEx400) (b), acinaire (HEx400) (c), papillaire (HEx400) (d)

- Survie: La survie globale était respectivement de 79.8% à 1 an, 57.3% à 3 ans et de 45.6% à 5 ans. Les courbes de survie des différents sous-types sont représentées dans la figure 2. Les taux de survie à 5 ans des différents sous-types sont respectivement de 50% pour le lépidique, 51.3% pour l'acinaire, 28% pour le papillaire, 51.1% pour le solide.

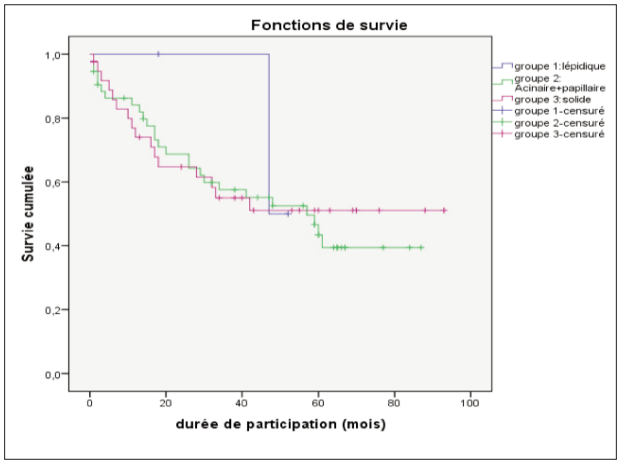

Figure 2 : Courbes de survie des différents sous types histologiques

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les survies des différents sous-types. Le type entérique présentait une différence significative avec les sous-types acinaire, solide et papillaire. Les résultats sont représentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Différence statistique en termes de survie globale entre les différents sous-types

Sous-types histologiques	p
Lépidique vs acinaire	0,739
Lépidique vs solide	0,567
Lépidique vs papillaire	0,533
Lépidique vs entérique	0,083
Acinaire vs papillaire	0,363
Acinaire vs solide	0,937
Acinaire vs entérique	0,003
Papillaire vs solide	0,403
Papillaire vs entérique	<0.001
Solide vs entérique	<0.001

- Il n'y avait pas de différence significative entre les différents sous-groupes (p=0,84). Les courbes de survie sont représentées dans la figure 3.
- Facteurs pronostiques : Les facteurs étudiés en analyse univariée étaient l'âge, le sexe, la taille de la tumeur, la présence d'emboles vasculaires, le statut ganglionnaire, le stade pTNM, le sous-type histologique, le traitement néo-adjuvant et le traitement adjuvant.

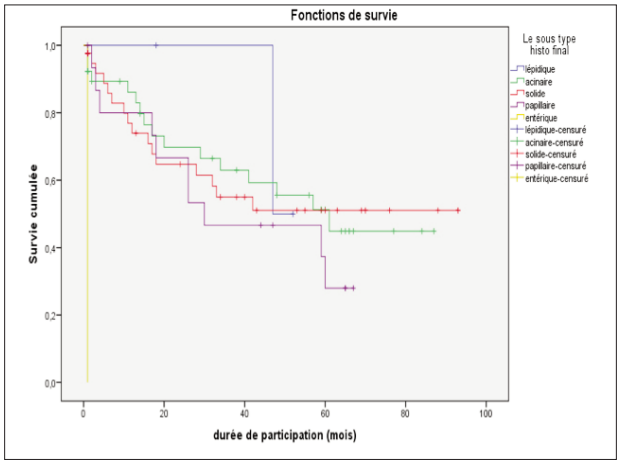

Figure 3 : Courbes de survie des différents sous groupes pronostiques

Age : Deux groupes ont été identifiés. Le premier comprenait les patients de moins 65 ans. Le deuxième groupe correspondait aux patients dont l'âge était supérieur ou égal à 65 ans. L'étude de la survie en fonction de l'âge a révélé que l'âge n'était pas un facteur influençant la survie (p=0,61).
Sexe : L'analyse de la survie en fonction du sexe a montré qu'il s'agissait d'un facteur prédictif de survie (p=0,03). Le sexe masculin était un facteur de mauvais pronostic.
Statut ganglionnaire : L'analyse de la survie en fonction du statut ganglionnaire a montré que le statut ganglionnaire n'était pas un facteur prédictif de survie (p=0,24).
Emboles vasculaires : La présence d'emboles vasculaires n'était pas un facteur prédictif de survie (p=0,62).
Stade pTNM : L'analyse de la survie en fonction du stade pTNM a montré qu'il s'agissait d'un facteur pronostique (p=0,03).
Sous-type histologique : L'analyse de la survie en fonction du sous-type histologique a montré que le sous type histologique n'était pas un facteur pronostique (P=0,74).
Traitement néo-adjuvant : Le traitement néo-adjuvant n'était pas un facteur prédictif de survie (p=0,13).
Traitement adjuvant : Selon notre étude, le traitement adjuvant était un facteur prédictif de survie (p=0,003). Les patients qui ont reçu un traitement adjuvant avaient un de meilleur pronostic.
Les facteurs prédictifs de survie dans cette étude univariée étaient le sexe (p=0,03), le stade pTNM (p=0,03), le sous-type histologique (p<10-3) et le traitement adjuvant (p=0,003).
L'étude multivariée utilisant le modèle de COX a montré que les facteurs prédictifs de la survie étaient le stade pTNM (p=0,02) et le traitement adjuvant (p=0,007)

DISCUSSION

Selon notre étude, il n'y avait pas de corrélation significative entre les différents sous-types d'adénocarcinomes pulmonaires et la survie globale à 5 ans sauf pour le sous-type entérique. Celui-ci a présenté une différence avec les sous-types acinaire, papillaire et solide. Cependant, il s'agissait d'un seul cas d'ADK de type entérique. Nos résultats sont similaires aux séries publiées par Urer et Westaway [3-7].

Dans l'étude de Urer et al [6], 226 cas d'adénocarcinomes pulmonaires opérés ont été classés selon les critères de la nouvelle classification. Des groupes pronostiques ont été identifiés. Le groupe 1 comportait l'AIS et l'AMI, le groupe 2 comportait l'adénocarcinome de type lépidique, acinaire et papillaire. Le groupe 3 comportait l'adénocarcinome de type solide et micropapillaire. Une corrélation entre les sous-types et la survie globale et aussi entre les groupes et la survie a été évaluée.

Une étude faite par Westaway et al [7] portant sur 152 cas d'adénocarcinomes pulmonaires de stade I, II, III et IV a montré une différence entre les sous-types histologiques mais qui reste statistiquement non significative.

Cependant, la plupart des études ont montré un impact pronostique de la classification OMS 2015 des adénocarcinomes pulmonaires. Ils ont montré une corrélation significative entre la survie à 5 ans et le sous-type histologique.

Certains auteurs ont montré cette corrélation sur des adénocarcinomes de stade I et d'autres sur des stades plus avancés.

Dans une étude Australienne portant sur 210 cas d'adénocarcinomes pulmonaires de stade I, II et III, Russel et al avaient montré que le sous-typage histologique des adénocarcinomes pulmonaires était le facteur pronostique le plus puissant indépendamment du stade TNM [8].

Selon cette étude, l'AIS, l'AMI et l'adénocarcinome de type lépidique étaient de bon pronostic avec une survie à 5 ans d'environ 100%. Les adénocarcinomes de type acinaire et papillaire étaient de pronostic intermédiaire alors que les sous-types solide et micropapillaire étaient considérés de mauvais pronostic.

Une autre étude faite par Warth et al sur 489 cas d'adénocarcinomes pulmonaires non mucineux de stade I, II, III et IV avait montré des différences statiquement significatives en termes de survie globale et de survie sans récidive entre les différents sous-types et les différents groupes [9].

Selon Warth, l'adénocarcinome de type lépidique était de bon pronostic. Le type acinaire était de pronostic intermédiaire. Contrairement aux autres études, le type papillaire était dans le groupe de mauvais pronostic avec les adénocarcinomes de type solide et micropapillaire [3].

Tsuta et al ont montré dans une étude faite sur 904 cas d'adénocarcinomes pulmonaires de stade I, II, III et IV que la division des ADK en 7 sous-types histologiques permettait de prédire le pronostic des patients [10]. Cette étude proposait également de classer les AIS et les AMI dans le groupe Tis et non pas en T1 car ils avaient un meilleur pronostic.

Selon Hung, la classification OMS 2015 des ADK pulmonaires a une valeur prédictive de survie et de récidive. Ainsi les sous-types solides et micropapillaire pésentaient des taux de survie à 5 ans plus bas et une probabilité de récidive plus élevée [11].

Mansuet-Lupo et al ont validé la valeur pronostique de la classification OMS 2015 dans une série française de 407 cas d'ADK pulmonaires de stade I, II et III [12]. Cette série a inclus seulement les ADK traités par lobectomie ou pneumonectomie. Aucun cas d'AIS ou d'AMI n'a été rapporté dans cette étude. Deux groupes pronostiques ont été identifiés, un groupe de grade intermédiaire comportant les ADK de type lépidique, acinaire et papillaire et un groupe de haut grade comportant les sous-types solide, micropapillaire et mucineux invasif.

Dans une série japonaise de 486 patients porteurs d'ADK pulmonaires de stade I, II et III, Yanagawa a montré une corrélation significative entre les sous-types histologiques et la survie à 5 ans et également une corrélation des sous-types avec les anomalies moléculaires [13]. Ainsi, les mutations du gène EGFR étaient associées de façon significative aux AIS, ADK de type lépidique, papillaire et micropapillaire. Ces mutations ont été décrites dans 77% des adénocarcinomes lépidiques et 0% des adénocarcinomes de type mucineux.

Plusieurs études [14-19] ont montré l'impact pronostique de la classification OMS 2015 des ADK pulmonaires à un stade I. Yoshizawa et al ont validé la nouvelle classification dans une cohorte nord-américaine de 514 cas d'ADK pulmonaires de stade I [14]. Les sous-types histologiques étaient classés en 3 groupes. Un groupe de bas grade comportant l'AIS et l'AMI avec une survie sans récidive de l'ordre de 100% à 5 ans. Un groupe de grade intermédiaire incluant les sous-types lépidique, acinaire et papillaire et dont la survie sans récidive était estimée entre 83 et 90%. Le groupe de haut grade comportant les ADK de type solide, micropapillaire, mucineux et colloïde présentait une survie sans récidive entre 67 et 76%.

Selon cette étude, il existait une différence significative entre les différents groupes en terme de survie sans récidive ($p<0.001$) mais pas de différence significative entre les sous-types du même groupe. Pour la survie globale, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ($p=0.06$) mais le groupe de grade intermédiaire avait une meilleure survie globale que le groupe de haut grade ($p=0.02$).

Cette classification avait permis ainsi d'identifier des groupes avec des pronostics différents et une prise en charge différente. Les patients de bas grade seraient candidats à une résection limitée alors que les patients de

haut grade seraient candidats à un traitement adjuvant.
Zhao et al ont signalé que la présence même minime d'une composante de mauvais pronostic telle que la composante micropapillaire pouvait changer le pronostic [16]. De ce fait, ils ont proposé un système de grading. Un score 1 était attribué au sous-type lépidique, un score 2 aux sous-types acinaire et papillaire et un score 3 aux sous-types solide et micropapillalaire.
Le score final était calculé en additionnant les scores des 2 sous-types histologiques les plus fréquents. Une différence de survie a été notée entre les groupes de score 2 versus 3 et 4 versus 5 et 6.
Kadota et al ont trouvé que la combinaison de l'index mitotique avec le sous-type histologique prédominant permettait de les subdiviser en sous-groupes de pronostics différents [20].
Duhig et al ont prouvé que l'index mitotique était un paramètre reproductible qui pouvait affecter le pronostic des les ADK de stade I [21].
En conclusion, notre étude n'a pas montré d'impact pronostique en termes de survie globale. Ceci peut être expliqué par le nombre limité de patients dans notre série. D'autres études seraient nécessaires avec un nombre plus important de patients.

CONCLUSION

Selon notre étude, il n'y avait pas de corrélation significative entre les différents sous-types et la survie globale à 5 ans. Deux facteurs indépendants prédictifs de la survie ont été relevés : le stade pTNM et le traitement adjuvant. D'autres études incluant un nombre plus important de patients seraient nécessaires pour évaluer l'impact pronostique du sous-typage histologique des adénocarcinomes.

Références

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63:11-30.
2. Registre des cancers Nord Tunisie. 2004-2006.
3. Warth A, Muley T, Meister M, Stenzinger A, Thomas M, Schirmacher P et al. The novel histologic InternationalAssociation for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/EuropeanRespiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is astage-independent predictor of survival. J ClinOncol. 2012 May 1;30(13):1438-46.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015.
5. Mlika M, Ayadi-Kaddour A, Boudaya S, Laabidi S, Boussen H, El Mezni F. [The new classification of lung adenocarcinomas according to the American Thoracic Society and the European Respiratory Society: new recommendations to improve management]. Tun Med. 2013;91:293-9.
6. Urer HN, Kocaturk CI, Gunluoglu MZ, Arda N, Bedirhan MA, Fener N. Relationship between lung adenocarcinoma histological subtype and patient prognosis. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2014;20(1):12-8.
7. Westaway DD, Toon CW, Farzin M, Sioson L, Watson N, Brady P. The International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society grading system has limited prognostic significance in advanced resected pulmonary adenocarcinoma. Pathology. 2013 Oct;45(6):553-8.
8. Russell PA, Barnett SA, Walkiewicz M, Wainer Z, Conron M, Wright GM et al. Correlation of mutation status and survival with predominant histologic subtype according to the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification in stage III (N2) patients. J ThoracOncol. 2013 Apr;8(4):461-8.
9. Laroche C, Fairbairn I, Moss H, Pepke-Zaba J, Sharples L, Flower C et al. Role of computed tomographic scanning of the thorax prior to bronchoscopy in the investigation of suspected lung cancer. Thorax. 2000;55:359–63.
10. Tsuta K, Kawago M, Inoue E, Yoshida A, Takahashi F, Sakurai H et al. The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. Lung Cancer. 2013 Sep;81(3):371-6.
11. Hung JJ, Yeh YC, Jeng WJ, Wu KJ, Huang BS, Wu YC et al. Predictive value of the international association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma in tumor recurrence and patient survival. J ClinOncol. 2014 Aug1;32(22):2357-64.
12. Mansuet-Lupo A, Bobbio A, Blons H, Becht E, Ouakrim H, Didelot A et al. The new histologic classification of lung primary adenocarcinoma subtypes is a reliable prognostic marker and identifies tumors with different mutation status: the experience of a French cohort. Chest. 2014 Sep;146(3):633-43.
13. Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, Ogata SY, Sato T, Tamura G. New IASLC/ATS/ERS classification and invasive tumor size are predictive of disease recurrence in stage I lung adenocarcinoma. J ThoracOncol. 2013 May;8(5):612-8.
14. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. Mod Pathol. 2011 May;24(5):653-64.
15. Xu CH, Wang W, Wei Y, Hu HD, Zou J, Yan J et al. Prognostic value of the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification in stage IB lung adenocarcinoma. Eur J SurgOncol. 2015 Oct;41(10):1430-6.
16. Zhao ZR, Xi SY, Li W, Situ DR, Chen KM, Yang H, Su XD, Lin YB, Long H. Prognostic impact of pattern-based grading system by the new IASLC/ATS/ERS classification in Asian patients with stage I lung adenocarcinoma. Lung Cancer. 2015 Dec;90(3):604-9.
17. Woo T, Okudela K, Mitsui H, Tajiri M, Yamamoto T, Rino Y. Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in stage I disease of Japanese cases. Pathol Int. 2012 Dec;62(12):785-91.
18. Murakami S, Ito H, Tsubokawa N, Mimae T, Sasada S, Yoshiya T. Prognostic value of the new IASLC/ATS/ERS classification of clinical stage IA lung adenocarcinoma. Lung Cancer. 2015 Nov;90(2):199-204.
19. Song Z, Zhu H, Guo Z, Wu W, Sun W, Zhang Y. Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification in stage I lung adenocarcinoma patients--based on a hospital study in China. Eur J Surg Oncol. 2013 Nov;39(11):1262-8.
20. Kadota K, Suzuki K, Kachala SS, Zabor EC, Sima CS, Moreira AL. A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma. Mod Pathol. 2012 Aug;25(8):1117-27.
21. Duhig EE, Dettrick A, Godbolt DB, Pauli J, van Zwieten A, Hansen AR. Mitosis trumps T stage and proposed international association for the study of lung cancer/american thoracic society/European respiratory society classification for prognostic value in resected stage 1 lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2015 Apr;10(4):673-81.