

Champ d'application

Cet ensemble de données a été élaboré pour les spécimens de résection du cancer du poumon. Il n'est pas applicable aux spécimens de biopsie bronchoscopique ou transthoracique. Les tumeurs primitives synchrones doivent faire l'objet de rapports séparés.

Remarque 1 – Nodules tumoraux distincts (essentiel)

Justification/preuves

Il n'est pas rare que plus d'un nodule tumoral distinct soit identifié dans un spécimen de cancer du poumon. Il est important de distinguer les tumeurs primitives synchrones des tumeurs présentant des métastases intrapulmonaires, car leur pronostic et leur système de classification du stade sont différents^{1,2}. Les nodules tumoraux distincts de différents types histologiques sont considérés comme des tumeurs primitives synchrones et doivent être consignés en tant que tel dans le rapport de pathologie avec la plus haute catégorie T, suivie du suffixe « m », indiquant la multiplicité, ou du nombre de tumeurs entre parenthèses (p. ex. T1b(m) ou T1b(2)). Pour les nodules tumoraux multiples d'histologie similaire, les critères de Martini et Melamed ont longtemps été utilisés dans cette distinction³. Selon ces critères, les tumeurs d'histologie similaire sont considérées comme des tumeurs primitives synchrones si elles se situent dans des segments, lobes ou poumons différents, si elles proviennent d'un carcinome in situ et s'il n'y a ni carcinome dans les vaisseaux lymphatiques communs aux deux, ni métastases extrapulmonaires au moment du diagnostic³. Plus récemment, l'évaluation histologique complète a été proposée comme méthode fiable pour faire la distinction⁴. Bien qu'une discussion détaillée de cette technique soit au-delà de la portée de ce document, l'évaluation histologique complète examine non seulement si de multiples tumeurs partagent la même architecture histologique majeure, mais aussi quelles sont les similitudes dans les pourcentages d'autres aspects histologiques et cytologiques ainsi que dans les caractéristiques du stroma.

Les patients présentant de multiples nodules tumoraux jugés ne pas représenter des tumeurs primitives synchrones dans un même lobe ont un pronostic de survie semblable à celui des patients atteints de tumeurs solitaires de catégorie T3 (par leur taille ou d'autres critères). Pour cette raison, la détermination du stade se fait de la même manière dans les deux cas. De même, la survie comparable des patients avec de multiples nodules tumoraux jugés ne pas représenter des tumeurs primitives synchrones dans différents lobes du même poumon et des patients atteints de tumeurs solitaires de catégorie T4 a conduit l'Union internationale contre le cancer (UICC)¹ et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)² à recommander une stadification similaire chez ces patients.

 [Retour](#)

Remarque 2 – Aspect macroscopique de la plèvre recouvrant une tumeur (non essentiel)

Justification/preuves

L'aspect macroscopique de la plèvre viscérale recouvrant une tumeur peut guider la présentation des blocs de tissus et refléter le degré de suspicion d'invasion pleurale viscérale. Il est important de noter, cependant, que le plissement macroscopique de la plèvre viscérale, en lui-même, ne permet pas de diagnostiquer une invasion de la plèvre viscérale⁵. Celle-ci doit être confirmée histologiquement.

 [Retour](#)

Remarque 3 – Atélectasie/pneumopathie obstructive s'étendant jusqu'à la région du hile (essentiel)

Justification/preuves

La présence et l'étendue d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive sont prises en compte dans l'affectation de la catégorie T. Bien que ce paramètre de stadification soit plus susceptible d'être observé en association avec les tumeurs qui obstruent les bronches lobaires principales ou proximales, il peut être difficile à évaluer avec précision dans des spécimens réséqués et nécessite souvent une corrélation avec les résultats radiologiques⁶. Dans certains cas, ce paramètre n'est pas évaluable en raison de l'absence de données radiologiques. Dans la 8^e édition des manuels de l'UICC¹ et de l'AJCC², l'impact de l'atélectasie ou de la pneumopathie obstructive sur le stade a été modifié par rapport à la 7^e édition : à moins que d'autres caractéristiques imposent une catégorie T plus élevée, une atélectasie ou une pneumopathie obstructive qui s'étend jusqu'à la région du hile, impliquant une partie ou la totalité du poumon, est classée pT2.

 [Retour](#)

Remarque 4 – Dimension maximale de la tumeur (essentiel)

Justification/preuves

La taille de la tumeur est reconnue depuis longtemps comme un important indicateur pronostique dans le cancer du poumon⁷. Sur la base des données de survie, la 8^e édition du système TNM a subdivisé la catégorie T selon la taille de la tumeur^{1,2}. Le diamètre maximal d'une tumeur, mesuré au millimètre près, devrait idéalement être évalué sur le spécimen non fixé pour éviter la possibilité de sous-estimer la taille suite au rétrécissement induit par la fixation⁸. Dans les spécimens comportant plusieurs tumeurs primitives synchrones, l'affectation de la catégorie T repose sur la taille de la plus grande tumeur.

Il faut prendre garde à ne pas surestimer la taille de la tumeur en incluant des zones adjacentes de pneumopathie obstructive dans la mesure de la tumeur. L'évaluation macroscopique de la taille de la tumeur doit être confirmée au microscope. Dans les cas où une pneumopathie obstructive adjacente a été incorporée par erreur dans la mesure de la tumeur, sa taille doit être ajustée en conséquence.

 [Retour](#)

Remarque 5 – Atteinte de la carène trachéale (essentiel)

Justification/preuves

D'après les données disponibles, l'impact d'une atteinte de la bronche souche sur le stade a été modifié dans la 8^e édition de la classification TNM : la distance jusqu'à la carène trachéale n'est plus prise en compte dans la catégorie pT des tumeurs qui atteignent les bronches souches mais pas la carène.

 [Retour](#)

Remarque 6 – Type histologique de la tumeur (essentiel)

Justification/preuves

Le type de tous les carcinomes pulmonaires doit être déterminé en fonction de la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 2015 (voir liste ci-dessous)⁹. Il est de plus en plus important d'attribuer un type histologique précis, car cela permet de déterminer s'il convient de réaliser des tests moléculaires (voir ci-dessous) et quel schéma de chimiothérapie est le mieux adapté aux patients chez qui un traitement adjuvant est indiqué. Étant donné le rôle essentiel que joue le type histologique dans la prise en charge des patients, une désignation de carcinome du poumon non à petites cellules sans autre indication (NSCLC, SAI) n'est pas acceptable dans les spécimens de résection¹⁰. Une analyse détaillée des caractéristiques pathologiques de différents types histologiques de cancer du poumon ne fait pas partie des objectifs de ce document, mais l'immunohistochimie peut s'avérer très utile à la classification des cas de carcinome peu différencié.

Les carcinomes pulmonaires doivent être adéquatement échantillonnés afin de représenter toutes les caractéristiques importantes pour la classification dans les sections examinées par histologie. Lors de l'évaluation des cas suspects d'adénocarcinome in situ (AIS) ou d'adénocarcinome minimalement invasif (MIA), l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS) exigent de soumettre l'intégralité des lésions à l'examen histopathologique¹⁰.

Il convient de noter que les recommandations présentées dans ce document s'appliquent au carcinome du poumon à petites cellules et aux tumeurs carcinoïdes, ainsi qu'au carcinome du poumon non à petites cellules. Bien qu'à l'origine, le système de stadification TNM ait été utilisé principalement pour les carcinomes du poumon non à petites cellules, il a aussi été scientifiquement validé pour le carcinome à petites cellules et les tumeurs carcinoïdes¹¹.

Classification des tumeurs du poumon de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)⁹

Tumeurs épithéliales

Adénocarcinome	8140/3
Adénocarcinome lépidique	8250/3*
Adénocarcinome acineux	8551/3*
Adénocarcinome papillaire	8260/3
Adénocarcinome micropapillaire	8265/3
Adénocarcinome solide	8230/3
Adénocarcinome mucineux invasif	8253/3*
Adénocarcinome mixte mucineux et non mucineux invasif	8254/3*
Adénocarcinome colloïde	8480/3
Adénocarcinome fœtal	8333/3
Adénocarcinome de type intestinal	8144/3
Adénocarcinome minimalement invasif	
Non mucineux	8256/3*
Mucineux	8257/3*
Lésions préinvasives	
Hyperplasie adénomateuse atypique	8250/0*
Adénocarcinome in situ	8140/2
Non mucineux	8250/2*
Mucineux	8253/2*
Carcinome épidermoïde	8070/3
Carcinome épidermoïde kératinisant	8071/3
Carcinome épidermoïde non kératinisant	8072/3
Carcinome épidermoïde basaloïde	8083/3
Lésion préinvasive	
Carcinome épidermoïde in situ	8070/2
Tumeurs neuroendocrines	
Carcinome à petites cellules	8041/3

Carcinome à petites cellules combiné	8045/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules combiné	8013/3
Tumeurs carcinoïdes	
Carcinoïde typique	8240/3
Carcinoïde atypique	8249/3
Lésion préinvasive	
Hyperplasie diffuse idiopathique des cellules neuroendocrines	8040/0*
Carcinome à grandes cellules	8012/3
Carcinome adénoquameux	8560/3
Carcinome pléomorphe	8022/3
Carcinome à cellules fusiformes	8032/3
Carcinome à cellules géantes	8031/3
Carcinosarcome	8980/3
Blastome pulmonaire	8972/3
Autres carcinomes et carcinomes non classifiés	
Carcinome lympho-épithélial	8082/3
Carcinome NUT	8023/3*
Tumeurs de type glande salivaire	
Carcinome muco-épidermoïde	8430/3
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome épithélial-myoépithélial	8562/3
Adénome pléomorphe	8940/0

© Organisation mondiale de la Santé. Reproduit avec permission.

 [Retour](#)

Remarque 7 – Distance de la tumeur à la marge de résection la plus proche (essentiel)

Justification/preuves

Bien qu'il n'y ait pas de preuves de niveau III-2 ou plus pour inclure la distance de la tumeur à la marge de résection la plus proche comme un élément essentiel, cette information est nécessaire pour faciliter la planification du traitement postopératoire. Il est extrêmement utile de documenter la distance macroscopique entre une tumeur et la marge de résection la plus proche et de préciser la marge la plus proche dans les cas où la distance est plus grande que celle qui pourrait être incluse dans un bloc de tissus. Lorsque la distance peut être visualisée sur une lame de microscope, il est recommandé de confirmer la mesure macroscopique par des moyens histologiques.

Les types de marges varient en fonction de l'échantillon reçu. Dans le cas des résections chirurgicales, la seule marge de résection est la marge parenchymateuse, qui est représentée par la ligne d'agrafes. Les grandes résections peuvent comprendre des marges parenchymateuses (p. ex. lobectomies de patients avec fissures incomplètes) en plus des marges vasculaires et bronchiques.

 [Retour](#)

Remarque 8 – Grade histologique (non essentiel)

Justification/preuves

Bien que l'AJCC recommande un système de grade hiérarchisé pour le cancer du poumon, sa reproductibilité et sa valeur pronostique n'ont pas été rigoureusement testées¹². Selon l'OMS, les carcinomes sarcomatoïdes (carcinome pléomorphe, carcinome à cellules fusiformes, carcinome à cellules géantes et carcinosarcome) et le blastome pulmonaire sont classés comme étant de haut grade (peu différenciés) et le carcinome à grandes cellules est classé comme indifférencié. Cependant, un

système de grade définitif pour les adénocarcinomes pulmonaires réséqués n'a pas encore été établi. En outre, il n'y a pas suffisamment de données concernant la façon de déterminer le grade du carcinome épidermoïde et adénoquameux ; par conséquent, ces tumeurs peuvent être classées dans la catégorie « non applicable »⁹. D'autre part, un système de classification de l'adénocarcinome pulmonaire a été proposé par l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS), mais il n'a pas encore été formellement adopté. Il est basé sur la prédominance du sous-type histologique et est en corrélation avec le pronostic¹³⁻¹⁵. Dans ce système, les tumeurs de type lépidique prédominant (grade 1) correspondent à des tumeurs bien différenciées, les tumeurs de type acineux ou papillaire prédominant (grade 2) se comportent comme des tumeurs modérément différenciées, et les tumeurs de type solide ou micropapillaire prédominant (grade 3) sont considérées comme des tumeurs peu différenciées⁹. Les tumeurs de type cribiforme prédominant sont actuellement classées avec les tumeurs principalement acineuses comme G2, mais pourraient avoir un plus mauvais pronostic. L'adénocarcinome mucineux invasif et l'adénocarcinome colloïde sont classés comme G3. Dans le cas des tumeurs qui présentent plus d'un type de différenciation, le grade de l'élément le moins différencié doit être consigné en tant que grade histologique de la tumeur. La Classification des tumeurs du poumon, de la plèvre, du thymus et du cœur de l'OMS doit être consultée pour l'application et/ou l'affectation du grade histologique des tumeurs non présentées ici.

 [Retour](#)

Remarque 9 – Réponse au traitement néo-adjuvant (essentiel)

Justification/preuves

La quantification de l'ampleur de la régression tumorale chez les patients ayant reçu une chimiothérapie et/ou une radiothérapie néoadjuvante est utile du point de vue pronostique^{16,17}. Il convient de signaler si la proportion estimée de tumeur viable résiduelle représente plus ou moins de 10 % dans le spécimen de résection, et le préfixe « y » doit être inclus dans le stade pathologique TNM.

 [Retour](#)

Remarque 10 – Invasion directe des structures adjacentes (essentiel)

Justification/preuves

L'extension de la tumeur dans les structures extrapulmonaires est un facteur pronostique défavorable, dont l'importance dépend des structures impliquées^{1,2}. Les spécimens de cancer du poumon comprennent parfois des structures extrapulmonaires, en bloc ou séparément. Dans ce cas, la présence ou l'absence d'invasion dans les structures extrapulmonaires doit être indiquée et les structures doivent être spécifiées.

 [Retour](#)

Remarque 11 – Invasion lymphovasculaire (essentiel)

Justification/preuves

L'invasion lymphovasculaire est un facteur pronostique indépendant dans le carcinome du poumon et constitue un critère d'exclusion pour les nouvelles entités d'adénocarcinome in situ (AIS) et d'adénocarcinome minimalement invasif (MIA)^{9,18-21}. Plusieurs études ont évalué l'impact pronostique de l'invasion des gros vaisseaux (artères et/ou veines) indépendamment de l'invasion lymphatique, avec des résultats quelque peu contradictoires²²⁻²⁴. Pour cette raison, il est acceptable de signaler la présence d'invasion vasculaire et/ou lymphatique sous la seule catégorie d'invasion lymphovasculaire.

 [Retour](#)

Remarque 12 – Invasion de la plèvre viscérale (essentiel)

Justification/preuves

La présence de tumeur à la surface de la plèvre viscérale est reconnue depuis un certain temps comme un facteur pronostique indépendant défavorable⁷. Plus récemment, il a été démontré que la pénétration à travers la couche élastique pleurale viscérale avait le même impact pronostique^{25,26}. La publication de la classification actuelle du stade a été accompagnée d'une définition plus claire des critères d'invasion de la plèvre viscérale (IPV), qui englobe à la fois l'invasion au-delà de la couche élastique de la plèvre viscérale et l'extension à la surface de la plèvre viscérale⁵. Pour les tumeurs qui sont en contact avec la plèvre viscérale mais qui ne s'étendent pas clairement à la surface de la plèvre viscérale, des colorations spécifiques de la couche élastique peuvent permettre de détecter si des cellules tumorales se situent au-delà de celle-ci.

Dans de nombreux cas, la plèvre viscérale ne comporte pas une, mais deux couches élastiques. Chez la majorité des personnes, la couche élastique la plus proche de la surface de la plèvre viscérale, généralement appelée la couche élastique externe, est plus épaisse et continue, tandis que la couche élastique interne, située au sein du tissu conjonctif adjacent au parenchyme alvéolaire, est moins importante et/ou quelque peu fragmentée. L'International Staging Committee recommande d'utiliser la couche élastique la plus épaisse pour évaluer l'IPV⁵. Parfois, des cellules tumorales sont entremêlées avec des fibres de la couche élastique de la plèvre viscérale sans pénétrer clairement au-delà de la couche élastique. Cela ne devrait pas être interprété comme un signe d'IPV.

Dans un petit pourcentage de cas, la présence d'une IPV est indéterminée. La couche élastique de la plèvre viscérale est parfois imperceptible, même avec une coloration spécifique de la couche élastique, dans les cas où la tumeur est en contact avec la plèvre viscérale mais ne s'étend pas à la surface de cette dernière. Dans de telles circonstances, il convient d'attribuer la catégorie TNM inférieure (en d'autres termes, le stade des tumeurs ne doit pas être augmenté en cas d'IPV équivoque)². C'est également le cas lorsque la plèvre viscérale à proximité d'une tumeur est atteinte de fibrose ou d'élastose au point d'obscurcir les repères de la couche élastique de la plèvre viscérale normale, de sorte que les colorations pour l'élastine sont difficiles, voire impossibles à interpréter. Il arrive en de rares occasions, en raison d'adhérences ou d'autres facteurs techniques, qu'un spécimen soit reçu sans plèvre viscérale recouvrant une tumeur, ce qui rend l'évaluation d'une IPV tout simplement impossible.

Les données sur les tumeurs qui traversent une fissure interlobaire dans un lobe ipsilatéral adjacent mais ne sont pas présentes sur la surface de la plèvre viscérale sont limitées, cependant selon les recommandations de stadification actuelles, ces cas sont classés comme T2⁵.

↑ Retour

Remarque 13 – Étendue de l'atteinte pleurale (non essentiel)

Justification/preuves

Bien que la pénétration de la tumeur au-delà de la couche élastique de la plèvre viscérale présente le même impact pronostique que l'extension de la tumeur à la surface de la plèvre viscérale (voir ci-dessus), le pathologiste peut vouloir fournir plus de détails dans le rapport en documentant l'étendue de l'invasion pleurale. Un système de classification de l'atteinte pleurale des tumeurs, élaboré par Hammar et reconnu par la société pulmonaire du Japon, a récemment subi de légères modifications apportées par l'International Staging Committee. Ce système utilise les catégories suivantes :

PL0, aucune pénétration au-delà de la couche élastique de la plèvre viscérale ;

PL1, pénétration de la tumeur au-delà de la couche élastique de la plèvre viscérale ;

PL2, extension de la tumeur à la surface de la plèvre viscérale ; et

PL3, extension à la plèvre pariétale^{5,27}.

PL0 est classé comme IPV non identifiée, alors que les types d'IPV PL1 et PL2 changent la catégorie d'une tumeur de T1 à T2. En présence d'atteinte pleurale de type PL3, les tumeurs qui seraient autrement classées comme T1 ou T2 sont changées en T3^{1,5,2}.

 [Retour](#)

Remarque 14 – État des marges chirurgicales (essentiel)

Justification/preuves

L'intégralité de la résection est non seulement un facteur pronostique important, mais influe également sur la prise en charge postopératoire, y compris pour les décisions concernant le traitement adjuvant²⁸. L'état de la ou des marges de résection chirurgicale doit être indiqué pour toutes les résections, mais le nombre et les types de marges de résection varient selon l'échantillon reçu. Dans le cas des résections chirurgicales, la seule marge de résection est la marge parenchymateuse, qui est représentée par la ligne d'agrafes. Les grandes résections peuvent comprendre des marges parenchymateuses (p. ex. lobectomies de patients avec fissures incomplètes) en plus des marges vasculaires et bronchiques. En fonction de l'anatomie et de l'étendue de la résection, ces marges peuvent être uniques (une marge bronchique et une marge vasculaire composée d'une marge artérielle et veineuse) ou multiples.

Une marge bronchique ou vasculaire positive est largement considérée comme représentant une tumeur à l'intérieur de la lumière, qui adhère fortement à la paroi et/ou envahit la paroi. Selon plusieurs études, une tumeur limitée aux tissus mous péribronchiques ou périvasculaires à la marge ou la présence d'une infiltration lymphatique seule à la marge est également importante du point de vue pronostique²⁹⁻³². Toutefois, l'importance de l'atteinte des tissus péribronchiques sans infiltration de muqueuse a été récemment remise en question³³. Les données sur l'impact d'une tumeur intraluminaire seule à la marge sont trop limitées pour en tirer des conclusions significatives. Lors du signalement de la présence de tumeur à la marge bronchique ou vasculaire, le pathologiste doit décrire en détail la nature de l'atteinte tumorale.

L'importance du carcinome in situ (CIS) à la marge bronchique reste peu claire en raison de sa rareté³⁴. Les résultats de plusieurs études suggèrent que la présence de CIS à la marge n'est pas un facteur pronostique indépendant^{34,35}. Néanmoins, il est important de noter dans le rapport la présence de CIS à la marge, car d'autres données pourraient permettre une évaluation plus concluante de son rôle dans le pronostic.

Les résections en bloc contiennent des marges supplémentaires (p. ex. côtes, tissus mous de la paroi thoracique), dont la nature dépend du type et l'étendue des structures extrapulmonaires réséquées. Idéalement, le chirurgien devrait décrire l'emplacement de la ou des marges de résection des structures extrapulmonaires avant de soumettre le spécimen, mais dans les cas ambigus, la communication directe permettra d'assurer le traitement et la soumission appropriés des tissus pour examen histopathologique. L'état des autres marges et leur emplacement doivent être spécifiés dans le rapport de pathologie.

 [Retour](#)

Remarque 15 – Statut ganglionnaire (requis)

Justification/preuves

Les métastases ganglionnaires sont un facteur pronostique défavorable, dont l'importance dépend de l'emplacement des ganglions atteints³⁶. Le ou les sites atteints doivent être consignés conformément à la carte ganglionnaire de l'IASLC². Étant donné la nature de la procédure, les ganglions lymphatiques obtenus par médiastinoscopie sont souvent reçus fragmentés. Il n'est donc pas toujours possible de faire la distinction entre un seul et plusieurs ganglions fragmentés, à moins que le chirurgien ne l'ait précisé. Pour cette raison, cet élément ne doit être quantifié que si le nombre de ganglions est connu ou a été indiqué. Sinon, il est acceptable de signaler les sites de métastases ganglionnaires sans préciser le nombre de ganglions atteints. Les cas où les ganglions lymphatiques présentent seulement une ou plusieurs micrométastases (de taille supérieure à 0,2 mm mais inférieure ou égale à 0,2 cm) peuvent être classés comme atteints de micrométastases uniquement. Les cellules tumorales isolées (CTI) dans les ganglions lymphatiques (moins de 0,2 mm dans leur plus grande dimension) n'ont aucune incidence sur la désignation pN et les cas comportant uniquement des CTI sont classés comme pN0.

 [Retour](#)

Remarque 16 – Marqueurs immunohistochimiques (non essentiel)

Justification/preuves

Un effort concerté doit être fait pour classer les cancers du poumon peu différenciés observés dans les spécimens de résection. Plusieurs études ont examiné cette question en utilisant une approche immunohistochimique. Les marqueurs les plus fiables dans ce contexte étaient notamment TTF-1, la napsine, CK5/6 et p63^{37,38}. L'anticorps p40, dirigé contre une isoforme de p63, a récemment été identifié comme un marqueur hautement spécifique du carcinome épidermoïde³⁹.

Les adénocarcinomes mucineux du poumon peuvent présenter une coloration aberrante avec des marqueurs qui sont plus souvent associés aux carcinomes de l'appareil digestif, tels que CK20 et CDX-2, et/ou ne sont pas reconnus par des marqueurs généralement associés au carcinome pulmonaire, tels que CK7 et TTF-1⁴⁰. Dans de tels cas, pour exclure une métastase d'une tumeur primitive extrapulmonaire, il convient de mettre les résultats en corrélation avec la distribution radiologique de la maladie.

 [Retour](#)

Remarque 17 – Données moléculaires (non essentiel)

Justification/preuves

Résultat EGFR

Une certaine proportion d'adénocarcinomes pulmonaires comportent des mutations dans le gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) qui les rendent vulnérables aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR erlotinib et géfitinib^{41,42}. Ces inhibiteurs améliorent la survie sans progression chez les patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire dans lequel l'EGFR est muté, et ces agents sont considérés comme la première ligne de traitement pour les stades avancés de la maladie dans de nombreux pays⁴³. Pour cette raison, l'IASLC, l'ATS et l'ERS ont recommandé de tester les tumeurs des patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire à un stade avancé afin de détecter la présence de mutations de l'EGFR, en utilisant de préférence le séquençage de l'ADN pour cette analyse¹⁰. Les lignes directrices proposées par le College of American Pathologists (CAP), l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) et l'Association for Molecular Pathology (AMP) ont élargi la recommandation de l'essai de mutation de l'EGFR pour inclure tous les adénocarcinomes

pulmonaires^{44,45}. La méthodologie utilisée pour l'analyse de l'EGFR doit suivre les recommandations locales/régionales ou nationales.

Autres données moléculaires

Les mutations du gène KRAS et les réarrangements chromosomiques EML4-ALK ne sont que quelques-unes des altérations moléculaires en expansion continue, autres que l'EGFR, qui ont des implications pronostiques et/ou thérapeutiques dans le cancer du poumon.

Des mutations du gène KRAS peuvent être associées à une absence de réaction aux inhibiteurs de l'EGFR⁴⁶. Les réarrangements du gène ALK se produisent dans un petit sous-ensemble de patients atteints de cancer du poumon, généralement des patients qui n'ont jamais fumé ou des fumeurs légers atteints d'adénocarcinome pulmonaire, et sont associés à une réponse aux inhibiteurs d'ALK tels que le crizotinib^{47,48}. Les réarrangements d'ALK sont presque toujours mutuellement exclusifs des mutations d'EGFR et de KRAS⁴⁹. Comme dans le cas du gène ALK, des réarrangements chromosomiques de l'oncogène c-ros 1 (ROS1) ont été identifiés dans un petit sous-ensemble de patients et ces cas répondent également au crizotinib⁵⁰. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aux États-Unis a recommandé que les patients atteints de carcinome du poumon non épidermoïde non à petites cellules de stade avancé soient testés non seulement pour les mutations d'EGFR, mais aussi pour les réarrangements d'ALK⁵¹. Aux États-Unis, les méthodes d'analyse des réarrangements EML4-ALK approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) incluent l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) à l'aide d'une sonde spécifique à la translocation et, plus récemment, l'immunohistochimie Ventana ALK D5F3 pour l'identification des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par crizotinib^{52,53}. Bien que la notice du crizotinib indique que la méthode ALK D5F3 approuvée par la FDA peut être utilisée seule pour déterminer l'admissibilité d'un patient au traitement, une pratique courante consiste à examiner tous les cas par immunohistochimie et à réaliser l'analyse FISH uniquement dans les cas positifs ou équivoques par immunohistochimie pour confirmer le statut du gène ALK.

 [Retour](#)

Remarque 18 – Stade pathologique (TNM, 8^e édition) (essentiel)

Justification/preuves

Le document de référence : TNM Supplement: A commentary on uniform use, 4th Edition (C Wittekind) peut être utile lors de la détermination du stade⁵⁴.

 [Retour](#)

Références

- 1 Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C (eds) (2016). *UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*, Wiley-Blackwell.
- 2 Amin MB, Edge SB and Greene FL et al (eds) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed.*, Springer, New York.
- 3 Martini M and Melamed MR (1975). Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70(4):606-612.
- 4 Girard N, Deshpande C and Lau C et al (2009). Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases. *Am J Surg Pathol* 33:1752-1764.

- 5 Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V and Goldstraw P (2008). Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 3(12):1384–1390.
- 6 Marchevsky AM (2006). Problems in pathologic staging of lung cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 130(3):292-302.
- 7 Mountain CF, Carr DT and Anderson WA (1974). A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 120:130-138.
- 8 Hsu PK, Huang HC and Hsieh CC et al (2007). Effect of formalin fixation on tumor size determination in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 84:1825-1829.
- 9 WHO (World Health Organization) (2015). *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Fourth edition* Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A and Nicholson AG. IARC Press, Lyon, France.
- 10 Travis WD, Brambilla E and Noguchi M et al (2011). International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 6:244-285.
- 11 Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z and Goldstraw P (2007). The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2(12):1067–1077.
- 12 Chung CK, Zaino R, Stryker JA, O'Neill M J and DeMuth WE Jr (1982). Carcinoma of the lung: evaluation of histological grade and factors influencing prognosis. *Ann Thorac Surg* 33:599-604.
- 13 Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, Powell CA, Beer D, Riely G, Garg K, Austin JH, Rusch VW, Hirsch FR, Jett J, Yang PC and Gould M (2011). International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc* 8(5):381-385.
- 14 Tsuta K, Kawago M, Inoue E, Yoshida A, Takahashi F, Sakurai H, Watanabe S, Takeuchi M, Furuta K, Asamura H and Tsuda H (2013). The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations. *Lung Cancer* 81(3):371-376.
- 15 Yoshizawa A, Motoi N and Riely GJ et al (2011). 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* 24:653-664.
- 16 Junker K, Langer K, Klink F, Bosse U and Thomas M (2001). Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer: morphology and prognosis. *Chest* 120(5):1584-1591.
- 17 Pataer A, Kalhor N and Correa AM et al (2012). Histopathologic Response Criteria Predict Survival of Patients with Resected Lung Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Thorac Oncol*.
- 18 Bréchot JM, Chevret S, Charpentier MC, Appere de Vecchi C, Capron F, Prudent J, Rochemaure J and Chastang C (1996). Blood vessel and lymphatic vessel invasion in resected nonsmall cell lung carcinoma. Correlation with TNM stage and disease free and overall survival. *Cancer* 78(10):2111–2118.
- 19 Gabor S, Renner H, Popper H, Anegg U, Sankin O, Matzi V, Lindenmann J and Smolle Jüttner FM

- (2004). Invasion of blood vessels as significant prognostic factor in radically resected T1-3N0M0 non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 25(3):439–442.
- 20 Rigau V, Molina TJ, Chaffaud C, Huchon G, Audouin J, Chevret S and Brechot JM (2002). Blood vessel invasion in resected non small cell lung carcinomas is predictive of metastatic occurrence. *Lung Cancer* 38(2):169–176.
- 21 Miyoshi K, Moriyama S, Kunitomo T and Nawa S (2009). Prognostic impact of intratumoral vessel invasion in completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 137(2):429–434.
- 22 Pechet TT, Carr SR, Collins JE, Cohn HE and Farber JL (2004). Arterial invasion predicts early mortality in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 78:1748-1753.
- 23 Yilmaz A, Duyar SS and Cakir E et al (2011). Clinical impact of visceral pleural, lymphovascular and perineural invasion in completely resected non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 40:664-670.
- 24 Shimada Y (2010). Extratumoral vascular invasion is a significant prognostic indicator and a predicting factor of distant metastasis in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5:970-975.
- 25 Shimizu K, Yoshida J and Nagai K et al (2004). Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer: a proposal on the basis of outcome assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 127(6):1574-1578.
- 26 Osaki T, Nagashima A, Yoshimatsu T, Yamada S and Yasumoto K (2004). Visceral pleural involvement in nonsmall cell lung cancer: prognostic significance. *Ann Thorac Surg* 77:1769-1773.
- 27 Dail DH and Hammar SP (eds) (1994). *Pulmonary Pathology. 2nd ed*, Springer-Verlag, New York.
- 28 Rami-Porta R, Mateu-Navarro M and Freixinet J et al (2005). Type of resection and prognosis in lung cancer. Experience of a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 28:622-628.
- 29 Soorae AS and Stevenson HM (1979). Survival with residual tumor on the bronchial margin after resection for bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 78:175-180.
- 30 Snijder RJ, Brutel de la Riviere A, Elbers HJ and van den Bosch JM (1998). Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 65:212-216.
- 31 Kawaguchi T, Watanabe S, Kawachi R, Suzuki K and Asamura H (2008). The impact of residual tumor morphology on prognosis, recurrence, and fistula formation after lung cancer resection. *J Thorac Oncol* 3:599-603.
- 32 Kaiser LR, Fleshner P, Keller S and Martini N (1989). Significance of extramucosal residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thorac Surg* 47:265-269.
- 33 Sakai Y, Ohbayashi C and Kanomata N et al (2011). Significance of microscopic invasion into hilar peribronchovascular soft tissue in resection specimens of primary non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 73:89-95.
- 34 Vallieres E, Van Houtte P, Travis WD, Rami-Porta R and Goldstraw P (2011). Carcinoma in situ at the bronchial resection margin: a review. *J Thorac Oncol*. 6:1617-1623.
- 35 Wind J, Smit EJ, Senan S and Eerenberg JP (2007). Residual disease at the bronchial stump after curative resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 32:29-34.
- 36 Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im J-G, Tsuboi M, Tsuchiya R and Vansteenkiste J (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2(7):603–

- 37 Terry J, Leung S, Laskin J, Leslie KO, Gown AM and Ionescu DN (2010). Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. *Am J Surg Pathol* 34:1805-1811.
- 38 Mukhopadhyay S and Katzenstein AL (2011). Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 35:15-25.
- 39 Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD and Rekhtman N (2012). p40 (DeltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 25:405-415.
- 40 Rossi G, Murer B and Cavazza A et al (2004). Primary mucinous (so-called colloid) carcinomas of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study with special reference to CDX-2 homeobox gene and MUC2 expression. *Am J Surg Pathol* 28:442-452.
- 41 Paez JG, Janne PA and Lee JC et al (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-1500.
- 42 Pao W, Miller V and Zakowski M et al (2004). EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101:13306-13311.
- 43 Azzoli CG, Baker Jr S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, Johnson DH and Laskin JL et al (2009). American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 27:6251-6266.
- 44 Cagle PT and Chirieac LR (2012). Advances in treatment of lung cancer with targeted therapy. *Arch Pathol Lab Med* 136:504-509.
- 45 Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ, Saldivar JS, Squire J, Thunnissen E and Ladanyi M (2013). Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 8(7):823-859.
- 46 Pao W, Wang TY and Riely GJ et al (2005). KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2:e17.
- 47 Shaw AT, Yeap BY and Mino-Kenudson M et al (2009). Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 27:4247-4253.
- 48 Kwak EL, Bang YJ and Camidge DR et al (2010). Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:1693-1703.
- 49 Soda M, Choi YL and Enomoto M et al (2007). Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448:561-566.
- 50 Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW and Iafrate AJ (2014). Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 371(21):1963-1971.
- 51 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2012). Non-Small-Cell Lung Cancer. Version 2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

- 52 Shaw AT, Solomon B and Kenudson MM (2011). Crizotinib and testing for ALK. *J Natl Compr Canc Netw*. 9:1335-1341.
- 53 Ventana Medical Systems Inc (2015). *Media Release: Ventana receives FDA approval for the first fully automated IHC companion diagnostic to identify lung cancer patients eligible for XALKORI® (crizotinib)*. <http://www.ventana.com/site/page?view=press-release-jun15-2015>. Accessed 20th May 2017
- 54 Wittekind C (ed) (2012). *TNM Supplement : A Commentary on Uniform Use*, The Union for International Cancer Control (UICC), Wiley-Blackwell.