

非小细胞肺癌新辅助治疗疗效病理评估 专家共识

国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会

执笔人:曲杨(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院 肿瘤医院病理科 100021);颜黎栩(广东省人民医院/广东省医学科学院病理科 510080);孙巍(北京大学肿瘤医院病理科 100142);谭锋维(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院 肿瘤医院胸外科 100021)

通信作者:应建明(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院 肿瘤医院病理科 100021),Email:jmying@cicams.ac.cn;林冬梅(北京大学肿瘤医院病理科 100142),Email:lindm3@163.com;赫捷(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院 肿瘤医院胸外科 100021),Email:hejie@cicams.ac.cn

【摘要】 随着非小细胞肺癌新辅助治疗的进展,与疗效和预后密切相关的病理反应评估得到广泛应用,但需要进一步规范化。本共识在参考国际肺癌研究协会出版的共识基础上,结合专家组临床实践数据及经验,并经反复讨论,由病理医师与临床医师共同制定,涵盖了临床所提供的关于新辅助治疗标本的临床信息、标本的规范化取材、病理反应评估、病理分期及病理诊断报告等内容,旨在进一步提高新辅助治疗病理学评估的准确性和一致性,为临床进一步治疗和预后预测提供可靠依据。

Expert consensus on the pathological evaluation of neoadjuvant therapy efficacy for non-small cell lung cancer

Expert Committee on Quality Control of Lung Cancer, National Quality Control Center for Cancer

Corresponding authors: Ying Jianming (Department of Pathology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China), Email: jmying@cicams.ac.cn; Lin Dongmei (Department of Pathology, Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China), Email: lindm3@163.com; He Jie (Department of Thoracic Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China), Email: hejie@cicams.ac.cn

肺癌是我国恶性肿瘤死亡的主要原因^[1],其中非小细胞肺癌约占 85%。新辅助治疗后的手术切除已经成为局部进展的非小细胞肺癌患者的重要治疗方法。新辅助治疗的主要优势在于减轻术前肿瘤负荷,清除血液内的肿瘤细胞,达到减少术后复发和降低转移的目的,进而改善患者预后^[2-3]。

对于治疗反应的评估,临床常用基于影像学的实体肿瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评分法,而经研究证明,RECIST 评分与病理学评估结果存在不一致性,主要表现为部分经 RECIST 评分为进展或稳定的病例,而经病理学评估为部分缓解甚至完全缓解,这

DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210429-00335

收稿日期 2021-04-29 本文编辑 常秀青

引用本文:国家肿瘤质控中心肺癌质控专家委员会.非小细胞肺癌新辅助治疗疗效病理评估专家共识[J].中华病理学杂志,2021,50(9):1002-1007. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20210429-00335.



为疗效和预后判断带来困难^[4-5]。病理学评估能够较准确地反映临床疗效,是新辅助治疗后疗效评估的重要方法。目前,对于新辅助治疗后非小细胞肺癌的手术切除标本尚缺乏较为完善可行的从大体到显微镜下的评估方法。近期由国际肺癌研究协会出版的关于“新辅助治疗后肺癌手术标本病理学评估”的多学科推荐方法成为重要的参考标准^[6]。本共识在采纳此版推荐方法的基础上,结合我国临床研究数据及实践经验,由病理医师与临床医师共同制定,旨在对新辅助治疗后非小细胞肺癌标本的取材、病理评估及病理诊断报告书写提出规范,为临床进一步治疗和预后预测提供可靠依据。

一、非小细胞肺癌新辅助治疗病理反应评估的临床意义

随着肿瘤治疗方法不断发展,非小细胞肺癌新辅助治疗可供选择的方案也在逐渐增多,目前主要包括新辅助化疗、放疗、免疫治疗、靶向治疗及各种联合治疗方案。依据新辅助化疗后手术标本的组织病理学改变进行治疗反应评估已被证实可以有效预测患者生存期。主要表现为不同程度的肿瘤细胞消退、坏死和间质改变(主要包括纤维化和炎性病变)。其中残存活肿瘤细胞百分比被证实是比较可靠的疗效预测因子。Junker 等^[7]通过对 40 例接受新辅助化疗的局部进展的非小细胞肺癌患者进行病理学评估发现,残存活肿瘤细胞百分比 $\leq 10\%$ 即达到显著病理缓解(major pathologic response, MPR)的患者生存期明显长于 $>10\%$ 的患者。在原始肿瘤区域出现的中心性坏死伴随周围泡沫细胞条带、肉芽组织形成及外周的纤维组织瘢痕等组织病理学特征可作为化疗药物诱导的肿瘤消退的证据。后续多项研究证实了 MPR 与较长的无进展生存期和总生存期高度相关^[8-10]。Hellmann 等^[11]建议使用 MPR 作为新辅助治疗临床试验中替代生存的研究终点,这有利于在短期内评价药物疗效。

近年来,以免疫治疗为基础的单药或联合用药方案与传统化疗相比显示出明显优势,多个 I B~II 期临床试验表明,新辅助免疫单药治疗后肿瘤 MPR 率可达 17%~45%,而免疫+化疗联合方案的 MPR 率可达 83%^[12]。由于治疗机制不同, Cottrell 等^[13-16]研究发现以大量免疫细胞浸润为主的肿瘤消退是新辅助免疫治疗后的组织学特征,也提示免疫治疗亟需建立有别于传统化疗的病理学评估新标准。对于新辅助免疫治疗,因为影像学“假性进

展”现象的存在,凸显了病理学评估的重要地位。

总之,新辅助治疗后的病理学评估可以详细评估不同治疗方式后的治疗反应及组织学特征,更精准地、快速地预测预后。还可以根据治疗反应评价术前治疗方案的有效性,为患者术后的治疗方案提供可靠依据。

二、非小细胞肺癌新辅助治疗病理反应评估应重点关注的临床病理信息

作为病理医师,在非小细胞肺癌新辅助治疗后手术标本的评估中应重点关注的信息主要包括患者相关的临床信息,标本取材、显微镜下病理反应评估(需包括原始瘤床和淋巴结评估)、病理分期及新辅助治疗规范化病理报告模板,并关注新辅助免疫治疗后的组织病理学特征。

三、新辅助治疗后肺癌手术标本的临床信息

为了更准确地进行非小细胞肺癌新辅助治疗后手术标本的病理学评估,临床医师在病理申请单上需提供以下信息:

1. 患者是否进行过新辅助治疗。
2. 新辅助治疗方案,包括放疗、化疗、靶向治疗或免疫治疗等单药或联合用药治疗方案。并需注明治疗周期数及末次给药日期。
3. 与治疗相关的肺炎史和其他可能影响肿瘤大小测量的相关病史,如结核、肺间质纤维化等基础性肺疾病。
4. 治疗前的组织学诊断,原始肿瘤位置及大小,手术类型,如扩大切除则需注明影响临床病理分期的其他因素,如心包、膈肌或胸壁等附属组织。
5. 新辅助治疗疗效的临床和影像学评估结果。

四、新辅助治疗后肺癌手术标本的取材

新辅助治疗后肺癌手术标本取材流程图见图 1。

对大体标本进行充分细致的检查和取材是新

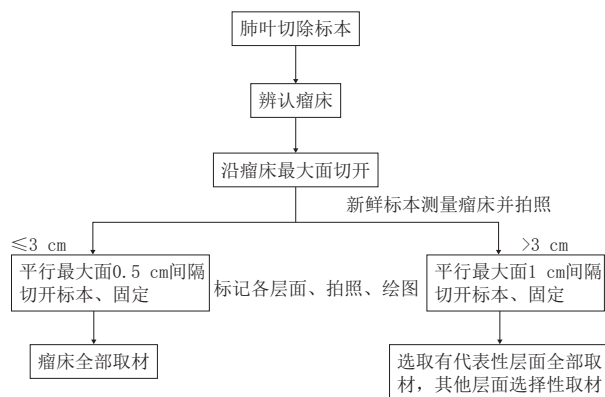


图 1 新辅助治疗后肺癌手术标本取材流程

辅助治疗后病理学评估的关键环节,是显微镜下病理反应准确评估的重要保证。因此需要病理医师在遵循常规病理标本检查规范的基础上还要了解新辅助治疗后标本的特殊性,主要涉及辨认瘤床、标本固定和取材等过程。

1. 辨认瘤床:“瘤床”是指治疗前原始肿瘤所在的部位。标本送到病理科后在固定前需要辨认瘤床的位置,可通过辨认胸膜皱缩区和触诊标本寻找瘤床。新辅助治疗后可能出现瘤床辨认困难的情况如下:(1)原始肿瘤较小,当治疗反应接近MPR或完全病理缓解(complete pathologic response, CPR)时,通过肉眼观察或触诊辨认困难;(2)新辅助治疗后周围肺组织内可能出现局限性反应性病灶与原始瘤床性质类似,被误认为瘤床;(3)有时中央型鳞状细胞癌(简称鳞癌)达到CPR时,可仅表现为支气管内局限性瘢痕。上述情况,送检标本前临床医师可用缝线标记肿瘤位置,并告知病理医师标记意义。病理医师可通过对比治疗前影像学帮助正确识别瘤床。找到瘤床后,需尽量沿瘤床最大切面切开,肉眼确定瘤床的边界,并建议在标本新鲜状态下测量瘤床的大小,如坏死范围肉眼可辨认,建议尝试测量坏死的大小。

2. 标本的固定:在确认瘤床后,对标本进行固定。常规肺癌手术标本的固定方式包括切开固定和灌注固定。由于进行新辅助治疗的患者临床分期处于相对晚期,肿瘤较大,为了固定充分而不影响后续评估及相关标志物检测,本共识建议切开固定,即平行于瘤床最大面每隔0.5~1.0 cm切开(瘤床最大径 ≤ 3 cm按0.5 cm间隔切开, > 3 cm按1 cm间隔切开)。固定时间至少6 h,不超过72 h。

3. 标本的取材:建议将带有瘤床的所有层面标记顺序,依次排列并拍照(图2)。取材前首先评估整个瘤床的坏死百分比和残存肿瘤百分比,后续显微镜下进一步校正。取材的基本原则是最大径 ≤ 3 cm的瘤床全部取材, > 3 cm选取有代表性的层面(通常为最大切面,如最大切面未见明显肿瘤残存,则选取肿瘤残存较多的层面)全部取材,其他层面选择可能为残存肿瘤处至少每个层面取一块。瘤床周边取材需带有正常肺组织便于镜下进一步明确瘤床边界。取材前建议打印拍照图片,在图片上画图做好组织块标记。由于新辅助治疗后的标本除了对临床预后具有明确指导意义,还具有较高的科研价值,因此建议有条件的实验室尽可能多取材。

五、新辅助治疗后肺癌手术标本的病理学评估

在对所有带瘤床的切片进行阅片之后,采用半定量评估方法综合评估瘤床内的主要成分百分比,目前推荐评估3种主要成分,包括残存活肿瘤细胞、坏死和间质(间质主要为纤维组织和炎性病变),3种成分之和为百分之百。每一种成分以10%增量法记录,任何小于10%的成分记录具体百分比数值。

1. 瘤床边界:新辅助治疗之后肿瘤周边会出现反应性病变,加之患者如同时患有结核或肺间质纤维化等疾病,会造成大体测量不够准确。为了更准确的测量瘤床大小,需要在显微镜下进一步校正瘤床边界,瘤床周围纤维化、炎性病变或肿瘤直接累及的淋巴结不计算在边界之内。

2. 残存活肿瘤细胞:是指新辅助治疗后瘤床内保存完好的肿瘤细胞,细胞质清晰可见。而坏死中残存的细胞核“鬼影”轮廓、核碎屑或凋亡的肿瘤细胞视为无活性肿瘤细胞。

3. CPR:是指新辅助治疗后瘤床内和淋巴结内均无残存活肿瘤细胞(图3)。

4. MPR:是指新辅助治疗后瘤床内的残存活肿瘤细胞的百分比 $\leq 10\%$,无论淋巴结内有无活肿瘤细胞残存(图4)。

对于MPR临界值的界定是基于大量文献研究的报道和专家临床试验研究数据,更多来源于新辅助化疗的数据。Gao等^[17]证明在一组40例接受新辅助免疫治疗的非小细胞肺癌患者中,15例(其中7例为CPR)达到MPR,并且全部为鳞癌患者。Qu等^[18]在对一组新辅助化疗后非小细胞肺癌的回顾性研究中发现腺癌和鳞癌具有不同的MPR临界值。不同肺癌亚型或不同的治疗方法是否具有不同的MPR临界值尚需更多数据证明。目前,本共识仍建议使用10%作为MPR的临界值。

当治疗反应不明显时,瘤床内可见大量肿瘤细胞残存,仅见少许坏死或纤维组织增生等改变(图5)。需要说明的是,在对所有带瘤床的切片进行阅片之后,如果残存活肿瘤细胞百分比接近MPR或达CPR时,需要对大体标本进行重新复查,特别是在取材不够充分的情况下,需要进一步补取瘤床。当达CPR时,需要结合治疗前影像核实瘤床是否定位准确。

对于胶样癌,其特点为黏液湖中漂浮多少不等的肿瘤细胞,建议将残存活肿瘤细胞与黏液湖一起视为残存活肿瘤细胞。如只有黏液湖存在,将其视为间质。

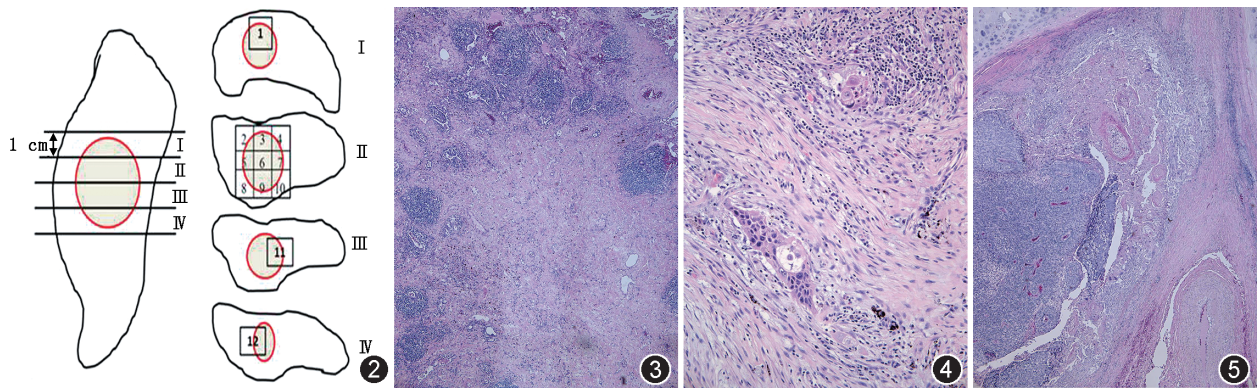


图2 瘤床取材示意图,图示最大径为4 cm瘤床,按照共识标准每隔1 cm切开,并依次排序,瘤床最大截面Ⅱ全部取材,其他层面至少择取一块瘤床;瘤床边界取材需带有正常肺组织 图3 完全病理缓解(CPR),镜下见纤维组织增生及淋巴细胞聚集,未见活肿瘤细胞残存 图4 显著病理缓解(MPR),镜下仅见小灶癌巢(比例<10%),癌巢周围为纤维组织增生和淋巴细胞浸润 图5 病理缓解不明显组织学特征,左下可见大片瘤组织残留,肿瘤周边可见少许坏死和纤维组织增生

对于瘤床之外独立存在的原位鳞癌、不典型腺瘤样增生、原位腺癌或微小浸润性腺癌不影响MPR或CPR的评估结果。

此外,不同治疗方式可能会产生不同的病理学改变,如前所述新辅助化疗以药物诱导性坏死及纤维化为主要组织学特征,而新辅助免疫治疗以大量免疫细胞浸润瘤床为特征^[7, 13-16]。目前尚无证据表明这些组织学改变在不同治疗方法之间有明确的统计学差异。Cottrell等^[13]在一项非小细胞肺癌新辅助免疫治疗的临床试验研究中,提出免疫相关性病理反应评估标准,使用“消退的瘤床”替代“间质”,即瘤床内主要成分包括残存活肿瘤细胞、坏死和消退的瘤床。“消退的瘤床”内虽然以免疫细胞浸润为主,但同时也包括纤维化、肉芽肿或泡沫细胞等常见的治疗反应。并且该标准是基于一个小样本而提出的,还需要更多临床研究和更大样本的验证。本共识目的在于提供一版简单易行并且适用于不同治疗方式的评估方法。统一的评估方法也有助于不同治疗方式之间MPR和CPR的比较。此外,本共识建议尝试记录和评估新辅助免疫治疗代表性的组织学特征如肿瘤浸润淋巴细胞比例、三级淋巴结构、新生血管等,有研究报道这些结构特征具有一定的临床意义,有待于积累更多数据进一步证实。

六、淋巴结病理反应的评估

使用新辅助治疗方法重要作用之一在于消除淋巴结内的肿瘤细胞从而降低肿瘤的临床分期^[2-3]。非小细胞肺癌新辅助治疗后淋巴结内的病理反应与原始肿瘤类似。而在未经治疗的肺癌患者术后淋巴结中也可以出现肉芽肿、纤维化等反应

性病变,这给新辅助治疗后的淋巴结病理反应的评估带来一定困难。目前,对于淋巴结病理反应评估的临床意义尚不明确。本共识建议如下:

1. 对送检淋巴结尽量全部取材,对于较大淋巴结,沿最大面剖开,如切面肉眼可见明确瘤床,需要测量肿瘤大小,并且按照原始瘤床取材原则,肿瘤最大面全部取材,其他层面尽量多取材。

2. 详细记录淋巴结内病理改变,包括有无肿瘤细胞和治疗反应。对于淋巴结内肉眼可测量的瘤床建议按照原始瘤床镜下评估方法进行评估,虽然淋巴结内残存活肿瘤细胞百分比特别是淋巴结病理反应达到MPR的临床意义尚不明确,但详细的评估和记录有助于数据积累和进一步探索。新辅助治疗后,在无肿瘤细胞存在的淋巴结中,也会存在如坏死、肉芽肿及纤维化等改变,目前尚无较好的方法鉴别是否为治疗反应,在排除其他疾病如结核等存在的前提下,特别是如果可以观察到肿瘤组织坏死的轮廓或黏液等物质,可描述性提示为转移癌治疗后改变,但不视为肿瘤残存。

七、新辅助治疗后病理分期

非小细胞肺癌新辅助治疗后的病理分期采用美国癌症联合会(AJCC)第8版TNM分期系统^[19]。

1. T分期中肿瘤的大小应调整为残存肿瘤的大小,如大体评估时残存肿瘤可测量,则直接测量肿瘤大小。新辅助治疗后残存肿瘤在瘤床内常呈散在多灶分布,周围围绕以坏死及纤维化的间质,这种情况下残存肿瘤的大小(y_pT)=残存活肿瘤细胞百分比×瘤床的最大径。按照第8版TNM分期标准T分期需去除肿瘤中贴壁生长的成分。对于T分期中胸膜侵犯需根据侵犯部位有无活肿瘤细胞来评

估,如只见坏死纤维化等治疗反应而无活肿瘤细胞存在,应视为 PL0。

2.N 分期需根据淋巴结内有无肿瘤细胞归入相应 N 分期中,新辅助治疗后,可能会出现原始瘤床内无肿瘤细胞残存,而淋巴结内可见肿瘤细胞的情况,即 ypTON1~3,国际肺癌研究协会推荐的临床分期方法 ypN0 为 0 期,ypN1 为 II B 期,ypN2 为 III A 期^[6]。这种分期方式临床意义尚不明确。

八、非小细胞肺癌新辅助治疗后的病理诊断报告

非小细胞肺癌新辅助治疗后病理诊断报告模版见附件 1。

附件 1 非小细胞肺癌新辅助治疗后病理诊断报告建议格式

姓名	性别	年龄	病理号		
住院号	科室	送检医师	送检日期		
送检标本类型					
新辅助治疗类型	不明确/化疗/放疗/免疫治疗/靶向治疗				
大体描述	注意评估坏死和残存肿瘤百分比				
病理诊断	同常规报告				
治疗反应评估	(3种成分总和为 100%)				
	残存活肿瘤细胞		%		
	坏死		%		
	间质		%		
新辅助免疫治疗相关治疗反应评估					
	炎性病变		轻	中	重
	三级淋巴结构 ^a		有	无	
	新生血管 ^b		有	无	
	其他				
淋巴结	类似常规报告,需提示有无治疗反应				
分期	ypTNM				
注释					

注:^a“肿瘤内出现的异位类似淋巴结样的结构,可伴有生发中心形成,主要包括 T 细胞、B 细胞、树突细胞和高内皮静脉等成分;”^b组织损伤修复过程中新生的小血管

九、尚存在的问题及建议

本共识由多名临床医师和病理医师共同参与制定,但尚需进一步验证其有效性。在评估过程中可能会出现的问题和建议如下:

1. 对于共识中的病理反应评估,尚需进一步验证不同病理医师之间一致性,建议至少由两名病理医师进行评估,并取得一致性结果。

2. 为进行准确评估,本共识建议尽量充分取材,但由于每个实验室条件不同,或由于标本的坏死比例较大,在无法充分取材的情况下,特别对于

MPR 和 CPR 的评估可能会出现差异。

3. 在未来的工作中尚需进行多中心研究,进一步评价本共识的重复性并进行不断更新。

4. 本共识旨在适合不同治疗方案,但随着治疗方案不断更新,对病理评估也将会提出新的挑战和要求,尚需临床及病理进一步合作探索。

综上所述,本共识综合了病理医师与临床医师的意见,并结合文献报道的评估方法,向国内病理医师提供一版简单易行的非小细胞肺癌新辅助治疗后手术标本的病理反应评估方法。此专家共识内容尚存在不足之处,期待未来有更多的研究和实践数据进一步完善。

免责声明 本专家共识内容由专家组成员依据现有医学证据及实践经验共同讨论形成,随着医学知识的迅速发展,在本共识产生到发表期间均可能出现新的证据,将无法体现在共识中。另因新辅助病理标本评估与普通标本相比过程复杂,无疑会增加病理工作量,因此本共识内容的采用需结合各实验室自身条件和政策许可等情况。专家组对因使用本共识内容而造成的或与之相关的任何人身伤害或财产损失,或任何错误或遗漏不承担任何责任

《非小细胞肺癌新辅助治疗疗效病理评估专家共识》编写和讨论专家组成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排列):北京大学医学部病理学系/北京大学第三医院病理科(朱翔);北京大学肿瘤医院病理科(林冬梅、孙巍);北京医院病理科(王征);福建省肿瘤医院病理科(陈刚);复旦大学附属中山医院病理科(纪元);复旦大学附属肿瘤医院病理科(李媛);广东省肺癌研究所/广东省人民医院/广东省医学科学院病理科(刘艳辉、颜黎栩),胸外科(钟文昭);国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院 肿瘤医院病理科(曲杨、薛丽燕、杨琳、应建明),胸外科(高树庚、赫捷、谭锋维、薛奇、张帆),放疗科(毕楠),临床研究中心(李宁、王书航);哈尔滨医科大学附属肿瘤医院病理科(耿敬姝);河北医科大学第二医院病理科(吴文新);河北医科大学第四医院病理科(刘月平);河南省人民医院病理科(孔令非);华中科技大学同济医学院附属协和医院病理科(聂秀);吉林省肿瘤医院病理科(郝彦勇);解放军东部战区总医院病理科(沈勤);解放军总医院第一医学中心病理科(高杰);空军医科大学西京医院病理科(闫庆国);辽宁省肿瘤医院胸外科(刘宏旭);南方医科大学南方医院病理科(林洁);山东省千佛山医院病理科(孙青);山西省肿瘤医院病理科(郝彦凤);上海交通大学医学院附属瑞金医院胸外科(李鹤成);上海市胸科医院 上海交通大学附属胸科医院病理科(朱蕾);四川大学华西医院病理科(王威亚),病理研究室(张立);天津医科大学附属肿瘤医院病理科(孙蕾娜);同济大学附属上海市肺科医院病理科(武春燕),胸外科(朱余明);武汉大学人民医院病理科(袁静萍);西安交通大学第一附属医院病理科(宫惠琳);中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)病理科(吴伟);中国医科

大学附属盛京医院病理科(杨向红);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科(冯瑞娥);中山大学肿瘤防治中心病理科(林素暇),胸外科(张兰军)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(19): 3138-3145. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.6204.
- [3] Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages I B to III A non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(2):172-178. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7089.
- [4] William WN, Pataer A, Kalhor N, et al. Computed tomography RECIST assessment of histopathologic response and prediction of survival in patients with resectable non-small-cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(2): 222-228. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182774108.
- [5] Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(21):1976-1986. DOI: 10.1056/NEJMoa1716078.
- [6] Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(5): 709-740. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.01.005.
- [7] Junker K, Thomas M, Schulmann K, et al. Tumour regression in non-small-cell lung cancer following neoadjuvant therapy. Histological assessment[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1997, 123(9): 469-477. DOI: 10.1007/BF01192200.
- [8] Weissferdt A, Pataer A, Vaporciyan AA, et al. Agreement on major pathological response in NSCLC patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. Clin Lung Cancer, 2020, 21(4):341-348. DOI: 10.1016/j.clc.2019.11.003.
- [9] Schreiner W, Dudek W, Rieker RJ, et al. Major pathologic response after induction therapy has a long-term impact on survival and tumor recurrence in stage III A/B locally advanced NSCLC[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 68(7): 639-645. DOI: 10.1055/s-0039-1679884.
- [10] Pataer A, Kalhor N, Correa AM, et al. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(5): 825-832. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318247504a.
- [11] Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(1): e42-e50. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70334-6.
- [12] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19):1823-1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- [13] Cottrell TR, Thompson ED, Forde PM, et al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC) [J]. Ann Oncol, 2018, 29(8): 1853-1860. DOI: 10.1093/annonc/mdy218.
- [14] 黄焰, 张莉萍, 侯立坤, 等. 非小细胞肺癌新辅助治疗后手术切除标本的病理评估[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(7): 773-778. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20201224-00962.
- [15] 魏家聪, 袁培, 凌云, 等. 新辅助免疫治疗后肺鳞状细胞癌手术标本病理反应形态学观察[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(5): 453-457. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200829-00671.
- [16] Ling Y, Li N, Li L, et al. Different pathologic responses to neoadjuvant anti-PD-1 in primary squamous lung cancer and regional lymph nodes[J]. NPJ Precis Oncol, 2020, 4(1): 32. DOI: 10.1038/s41698-020-00135-2.
- [17] Gao S, Li N, Gao S, et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor (Sintilimab) in NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(5): 816-826. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.01.017.
- [18] Qu Y, Emoto K, Eguchi T, et al. Pathologic assessment after neoadjuvant chemotherapy for NSCLC: importance and implications of distinguishing adenocarcinoma from squamous cell carcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(3): 482-493. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.11.017.
- [19] Detterbeck FC, Chansky K, Groome P, et al. The IASLC lung cancer staging project: methodology and validation used in the development of proposals for revision of the stage classification of NSCLC in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification of lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(9):1433-1446. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.06.028.