



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS

Recommandations SFP pour la prise en charge macroscopique des pièces de résections de tumeurs pulmonaires



Guidelines for the macroscopic management of surgically resected lung carcinoma

**Audrey Mansuet-Lupo^{a,*}, Marc Filaire^b,
Philippe Chaffanjon^c, Marco Alifano^d, Fabien Forest^e,
Laure Gibault^f, Jean-Michel Vignaud^g, Marie Brevet^h,
Véronique Hofmanⁱ, Isabelle Rouquette^j,
Martine Antoine^k, Aurélie Cazes^l, Diane Damotte^a,
Sylvie Lantuejoul^m, pour le groupe de pathologistes
thoraciques de valorisation de l'expertise,
de la recherche et de l'innovation (PATTERN),
Fondation Synergie Lyon Cancer**

^a Service d'anatomie pathologique, département de pathologie, HUPC, université Paris Descartes, hôpital Cochin, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

^b Département de chirurgie thoracique, unité de Nutrition Humaine (UNH), centre Jean-Perrin, UMR 1019 INRA-UCA, université de Clermont-Auvergne, 63011 Clermont-Ferrand, France

^c Département de chirurgie thoracique, CHU Grenoble-Alpes, 38700 La Tronche, France

^d Département de chirurgie thoracique, HUPC, université Paris Descartes, hôpital Cochin, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

^e Département de pathologie, CHU de Saint-Étienne, avenue Albert-Raimond, 42270 Saint-Priest-en-Jarez, France

^f Département de pathologie, HEGP, université Paris Descartes, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

^g Département de pathologie, hôpital Central, CHRU de Nancy, 54000 Nancy, France

^h Département de pathologie, hospices civils de Lyon, 69677 Bron, France

Disponible sur Internet le 8 octobre 2019

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : audrey.lupo@aphp.fr (A. Mansuet-Lupo).

ⁱ Département de pathologie, laboratoire de pathologie clinique et expérimentale, hôpital Pasteur, CHU de Nice, 30, voie Romaine, 06001 Nice cedex 1, France

^j Département de pathologie, IUCT Oncopôle, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

^k Département de pathologie, hôpital Tenon, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, 75020 Paris, France

^l Département de pathologie, université Paris Diderot, hôpital Bichat, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, 75018 Paris, France

^m Département de biopathologie et département de recherche translationnelle et d'innovations, centre Léon-Bérard UNICANCER, université Grenoble-Alpes, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France

MOTS CLÉS

Cancer pulmonaire ;
Macroscopie ;
Recommandations

KEYWORDS

Lung cancer ;
Macroscopy ;
Guidelines

Résumé L'examen macroscopique est une des étapes essentielles de l'examen anatomopathologique d'un prélèvement de chirurgie thoracique. Il comprend la description de la pièce opératoire et des lésions et l'échantillonnage précis et exhaustif des territoires tumoraux et adjacents à la tumeur. Cet examen nécessite une bonne connaissance de la classification pTNM actualisée. Les pathologistes du groupe PATTERN se sont associés à des chirurgiens thoraciques, sous l'égide de la Société française de pathologie, pour proposer des recommandations sur la prise en charge macroscopique des pièces opératoires pulmonaires pour carcinome. Cette démarche s'inscrit dans le contexte de la réédition du compte rendu d'anatomie pathologique structuré des carcinomes pulmonaires, recommandé par la société française de pathologie et nécessaire à une prise en charge standardisée des patients.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Gross examination is an essential step for pathological report of a surgical sample. It includes the description of the surgical specimen and their disease(s), the precise and exhaustive sampling of tumoral and adjacent tumoral tissue areas. This examination requires a good knowledge of the updated pTNM classification. Pathologists from the PATTERN group have collaborated with thoracic surgeons, under the auspices of the Société française de pathologie, to propose guidelines for resected specimen management. This approach fits into the context of the elaboration of structured pathological report proposed by the société française de pathologie, which is necessary for a standardized management of patients.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Groupe de pilotage/rédacteur

Audrey Mansuet-Lupo, Sylvie Lantuejoul, Philippe Chaffanjon, Marc Filaire.

Groupe de relecture

Marco Alifano, Martine Antoine, Marie Brevet, Aurélie Cazes, Diane Damotte, Fabien Forest, Laure Gibault, Véronique Hofman, Jean-Michel Vignaud, Isabelle Rouquette, le groupe pathologistes thoraciques de valorisation de l'expertise, de la recherche et de l'innovation (PATTERN), Fondation Synergie Lyon Cancer.

Introduction

Le cancer pulmonaire (CP) atteint chaque année en France presque 50 000 personnes et est la première cause de mortalité tout sexe confondu, avec 30 000 décès par an en France [1]. Son mauvais pronostic est essentiellement lié à son diagnostic tardif, le plus souvent à un stade localement avancé ou métastatique contre-indiquant une exérèse chirurgicale. En effet, seuls 20–30 % des patients bénéficieront d'une résection chirurgicale à visée curative. Le traitement chirurgical est le traitement de référence des stades I et II,

dont la survie à 5 ans est de 56 % pour les stades IIB jusqu'à 80–90 % pour les stades IA [2]. L'évaluation du stade pTNM, qui a été actualisé en 2017 [3] (Tableau 1), est en partie dépendante de l'étude macroscopique de la pièce d'exérèse chirurgicale. La 8^e édition a apporté de profonds changements notamment pour le pT. Les seuils de taille ont été revus avec l'ajout du stade pT1a pour les tumeurs ≤ 1 cm, et pour les distinctions entre pT2a (> 3–4 cm), pT2b (> 4–5 cm) et pT3 (> 5–7 cm). L'envahissement de la bronche souche est classé pT2 quelle que soit la distance à la carène, et celle du diaphragme pT4. Un nodule satellite dans le même lobe sera classé pT3, mais pT4 si dans des lobes différents. En cas d'atteinte métastatique des ganglions (ou nœuds lymphatiques selon la nomenclature officielle) (pN), la nomenclature internationale distingue :

- le statut N1 pour l'atteinte des sites intra-pulmonaires (stations 14, 13 et 12), inter-lobaires (station 11) et hilaires (station 10) ;
- le statut N2 pour l'atteinte des sites médiastinaux homolatéraux à la tumeur (stations 2 à 9) ;
- et le statut N3 pour l'atteinte des sites médiastinaux controlatéraux (stations 2 à 9) ou sus-claviculaires (station 1) (Fig. 1) [4].

La recherche d'une atteinte ganglionnaire lymphatique est capitale car elle impacte le pronostic et fait retenir l'indication d'un traitement adjuvant quelle que soit la

Tableau 1 Classification TNM des tumeurs pulmonaires (8^e édition) [3].
The 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.

T - tumeur	T0	Pas de tumeur mise en évidence
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> (épidermoïde ou adénocarcinome)
	T1	≤ 3 cm sans envahissement de la bronche souche ni de la plèvre adénocarcinome avec invasion minimale
	T1a(mi)	
	T1a	≤ 1 cm
	T1b	> 1 et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 et ≤ 3 cm
	T2	> 3 et ≤ 5 cm et/ou infiltration plèvre viscérale et/ou infiltration de la bronche souche sans envahissement de la carène et/ou atelectasie partielle ou totale ou pneumopathie associée
	T2a	> 3 et ≤ 4 cm
	T2b	> 4 et ≤ 5 cm
N - adénopathies	T3	> 5 et ≤ 7 cm et/ou nodule(s) séparé(s) dans le même lobe et/ou infiltration des structures suivantes : plèvre pariétale ; paroi thoracique ; nerf phrénique ; péricarde
	T4	> 7 cm et/ou nodule(s) séparé(s) dans autre lobe homolatéral et/ou infiltration des structures suivantes : diaphragme ; nerf récurrent ; médiastin, cœur ou gros vaisseaux ; carène, trachée, œsophage ; corps vertébral
	Nx	Envahissement ganglionnaire inconnu
M - métastases	N0	Absence de métastase ganglionnaire
	N1	Métastase ganglionnaire intrapulmonaire et hilare homolatérale incluant les extensions par contiguïté homolatérale
	N2	Métastase ganglionnaire médiastinale homolatérale et sous-carénaire
	N3	Métastase ganglionnaire médiastinale et/ou hilare controlatérale ou sus-claviculaire
M - métastases	M0	Pas de métastase
	M1a	Nodule(s) séparé(s) pulmonaire(s) controlatéral Nodules pleuraux ou péricardiques ou épanchement pleural ou péricardique
	M1b	Métastase extrathoracique unique
	M1c	Métastases extrathoraciques multiples dans un ou plusieurs organes

taille de la tumeur. Enfin, il a été ajouté le stade pM1b lors de la présence d'une métastase unique extrathoracique.

Cet article est une mise à jour des recommandations nationale et internationale [5] concernant l'examen macroscopique des pièces de résections pulmonaires pour tumeur pulmonaire. Il intègre les données qui seront incluses dans le compte rendu d'anatomie pathologique structuré des carcinomes pulmonaires.

Les types d'exérèse chirurgicale pulmonaire

Un rappel anatomique détaillé sur les Fig. 2–4 permet de comprendre les types de résections chirurgicales qui peuvent être proposées pour le traitement des carcinomes pulmonaires. Ils comprennent les résections dites anatomiques (pneumonectomie, bilobectomie, lobectomie, segmentectomie) et les résections non anatomiques (résection atypique ou Wedge Resection) assimilées à des tumorectomies. L'étendue de l'exérèse parenchymateuse dépend du volume de la tumeur, de sa topographie et de ses éventuelles extensions ganglionnaires lymphatiques métastatiques et aux structures de voisinage. Elle est aussi conditionnée par la réserve fonctionnelle respiratoire, l'âge et les éventuelles comorbidités. Chez les patients

à risque opératoire standard, l'exérèse parenchymateuse est la lobectomie ; néanmoins la segmentectomie est une alternative à la lobectomie pour les tumeurs de ≤ 2 cm en l'absence de métastase ganglionnaire lymphatique et dans certaines situations topographiques favorables (Fowler ou segment apical du lobe inférieur, culmen, lingula, bi-segment apicodorsal). La résection atypique n'est en revanche pas considérée comme carcinologiquement acceptable, mais peut être réalisée dans certaines conditions : pour les opacités en verre dépoli < 2 cm, en l'absence de métastase ganglionnaire lymphatique, avec des limites de résection saines d'au moins 2 cm ; chez les patients dont la fonctionnalité respiratoire ne permet pas une segmentectomie (poumon unique) ; et enfin lorsqu'elle est réalisée à but diagnostique (au cours d'un examen extemporané). Les techniques chirurgicales proposées ont énormément évolué ces dernières années avec le développement de la thoracoscopie (*video-assisted thoracic surgery* [VATS]) et plus récemment de la robotisation (*robotic-assisted thoracic surgery* [RATS]) [6–8]. La lymphadénectomie (ou anciennement curage ganglionnaire) pédiculaire et médiastinale est systématique ; elle comporte l'exploration d'au moins 3 sites médiastinaux différents. Il n'y a pas d'obligation de nombre minimum de nœuds lymphatiques (ganglions) réséqués. L'intégrité de la capsule des nœuds lymphatiques peut être mentionnée même si elle n'est pas obligatoire d'après

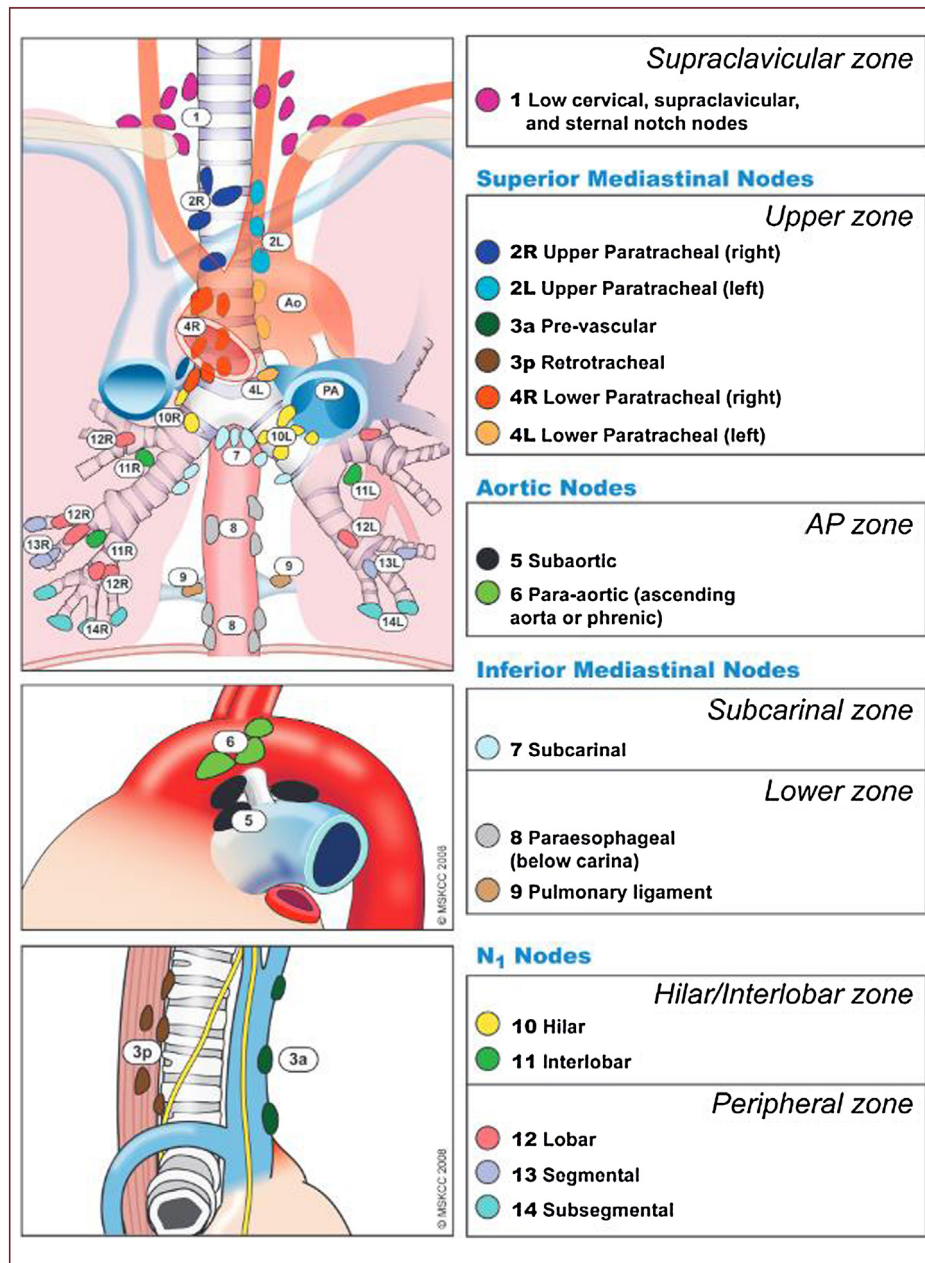


Figure 1. Nomenclature internationale des différentes stations lymphatiques. Adapté de Burlew JT, StatPearls Publishing; 2018 [4]. *Regional lymph node stations for lung cancer staging. From Burlew JT, StatPearls Publishing; 2018 [4].*

la classification pTNM, celle-ci pouvant être prise en compte lors d'une indication de radiothérapie adjuvante.

L'examen extemporané

Il existe plusieurs indications aux examens extemporanés :

- établir un diagnostic ;
- évaluer les limites d'exérèse ;
- déterminer si le prélèvement est suffisant pour permettre un diagnostic.

Lorsque le diagnostic histologique de la lésion pulmonaire n'est pas connu avant l'intervention, un examen extemporané de celle-ci est indispensable pour décider du type d'exérèse chirurgicale approprié (anatomique ou non). En général, une résection atypique de la totalité de la tumeur est réalisée. S'il s'agit d'une tumeur primitive

pulmonaire, l'intervention est poursuivie par une lobectomie. S'il s'agit d'une lésion métastatique ou a fortiori non tumorale, aucun complément d'exérèse n'est justifié. En l'absence de diagnostic de tumeur maligne, il est important de réaliser des prélèvements à visée microbiologique notamment à la recherche de mycobactéries. Des prélèvements à visée minéralogique ou pour cryopréservation peuvent également être réalisés. Lorsque le diagnostic de carcinome pulmonaire a été établi avant le temps opératoire, un examen extemporané pourra être indiqué sur la section chirurgicale bronchique pour les lésions proximales. Seule l'atteinte de la muqueuse nécessitera une reprise chirurgicale, la lymphangite carcinomateuse ou l'envahissement péri-bronchique ne justifient pas de recoupe bronchique additionnelle. Enfin, un examen extemporané à la recherche de métastase ganglionnaire lymphatique médiastinale pourra être indiqué selon les données de l'imagerie, permettant, en cas de métastase

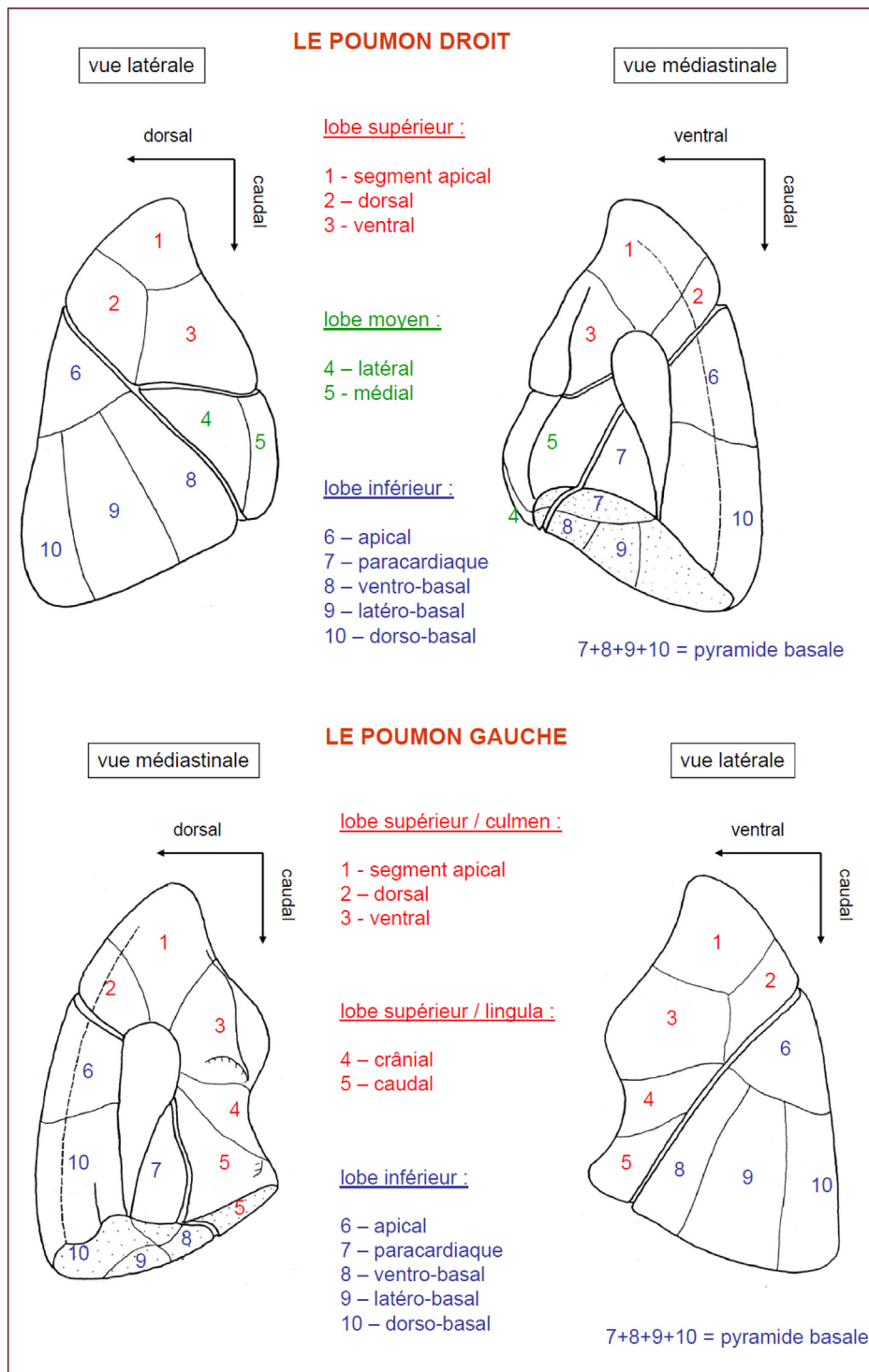


Figure 2. Représentation schématique des poumons. Les 3 lobes pulmonaires à droite sont séparés par deux scissures (petite et grande scissure). Le lobe supérieur gauche (LSG) se divise en culmen et lingula. Le culmen comporte 3 segments (apical, ventral, dorsal) comme le lobe supérieur droit (LSD), la lingula comporte 2 segments comme le lobe moyen, les 2 lobes inférieurs comportent 5 segments, 1 segment apical appelé Fowler ou Nelson et 4 segments au niveau de la pyramide basale (paracardiaque, dorso-basal, ventro-basal, latéro-basal). *Anatomy of the lungs. The right lung has three lobes: Upper lobe, middle lobe, lower lobe and two fissures, one horizontal and one oblique. The left lung has two lobes: Upper lobe (culmen and lingula) and lower lobe. The culmen has divided into 3 segments like the right upper lobe. The lingula contains 2 segments, as the middle lobe and the lower lobes contain 5 segments (superior (=Nelson), anterior basal, lateral basal, posterior basal, medial basal).*

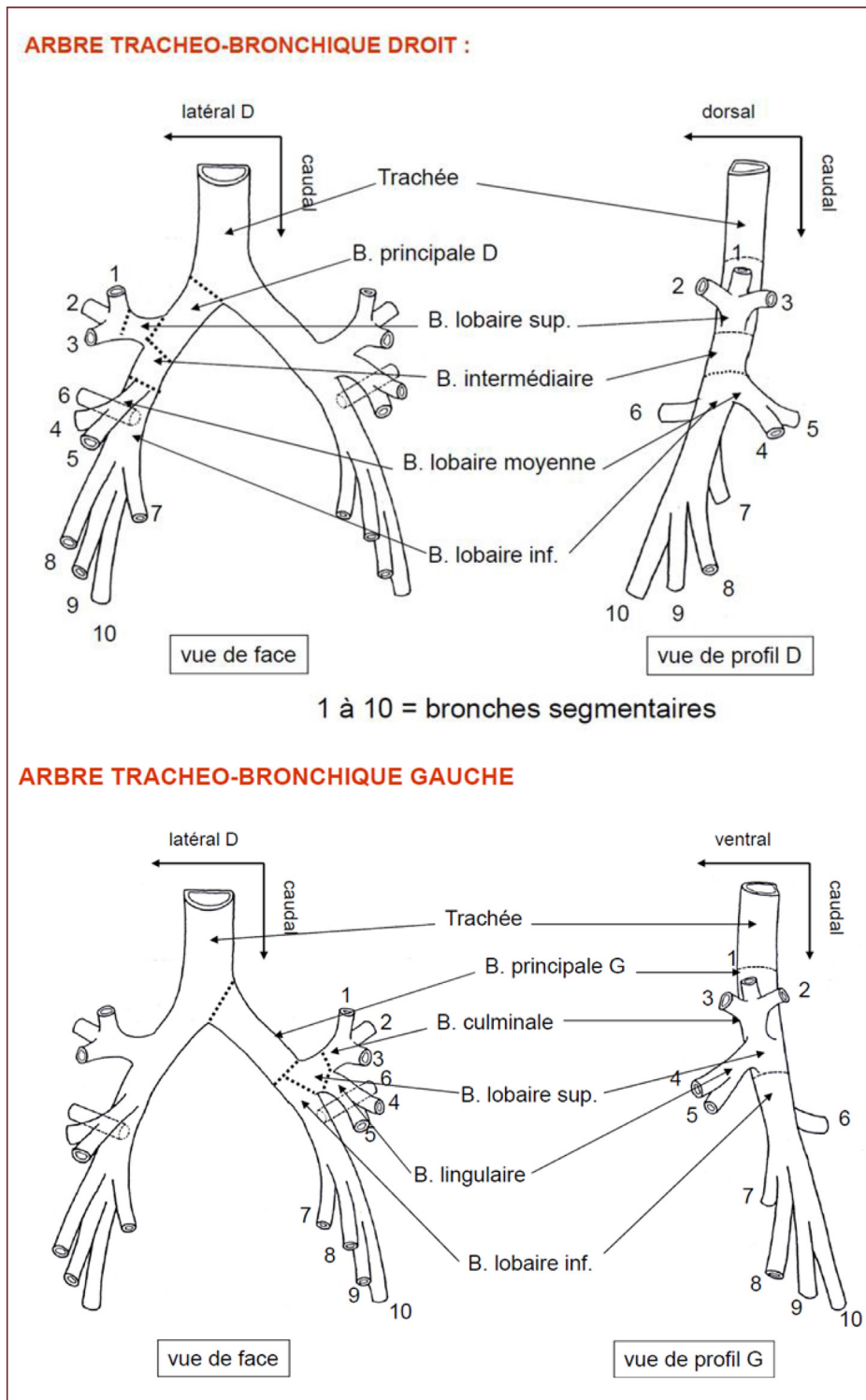


Figure 3. Représentation schématique des arbres trachéobronchiques droit et gauche. *Tracheobronchial tree.*

ganglionnaire, de différer l'intervention chirurgicale après une chimiothérapie néoadjuvante.

Le déroulement de l'examen macroscopique

Lors de l'arrivée d'un prélèvement dans un service d'anatomie pathologique, le premier temps concerne la vérification de la conformité du prélèvement et notamment

l'adéquation entre le nombre de prélèvements annoncés sur la feuille de demande d'examen et le nombre de prélèvements adressés. La connaissance des renseignements cliniques est essentielle, notamment le statut tabagique (nombre de PA, sévré ou non) ou l'exposition à d'autres toxiques, les antécédents carcinologiques, les données endoscopiques, le diagnostic préopératoire s'il est connu et la présence ou non d'un traitement néoadjuvant.

La fixation doit se faire par injection endobronchique de formol tamponné à 10 % pour les pièces supra-segmentaires

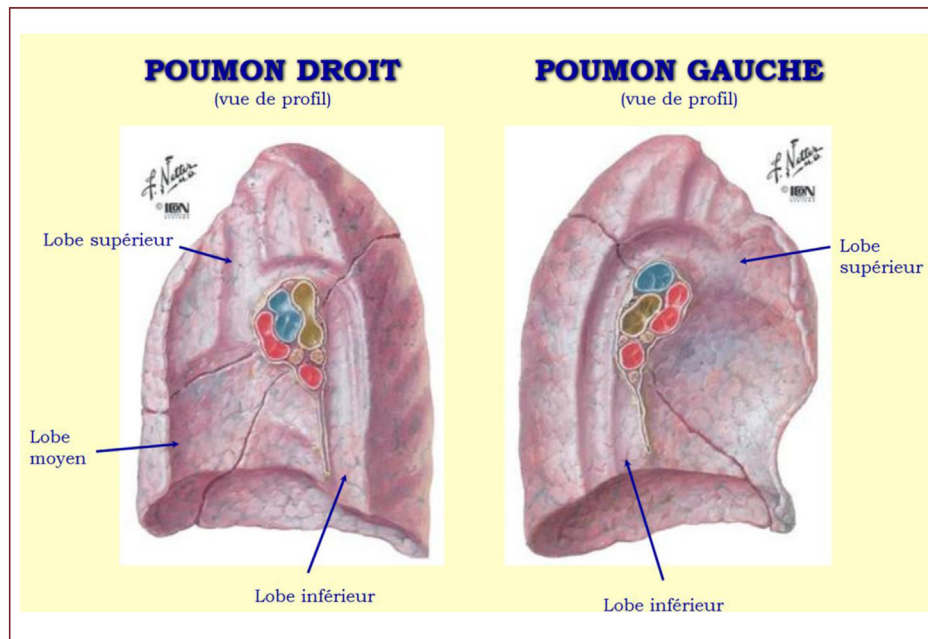


Figure 4. Représentation schématique de la vascularisation pulmonaire. L'artère pulmonaire (bleu) est située en avant de la bronche souche droite (jaune) et en haut de la bronche souche gauche (jaune). La veine pulmonaire supérieure (rouge) est la structure la plus antérieure, située en avant et en bas de l'artère pulmonaire (bleu). La veine pulmonaire inférieure est la structure la plus inférieure. D'après l'atlas d'anatomie humaine de Frank H. Netter. *Vascularization of the lung. The pulmonary artery (in blue) is located in front of the principal right bronchus and at the top of the principal left bronchus (in yellow). The upper pulmonary vein is the most anterior structure and the lower pulmonary vein is the lowest. From the atlas of human anatomy by Frank H. Netter.*

et par injection à la seringue pour les résections atypiques, pendant une durée d'au moins 24h. Le temps d'ischémie froide (délai entre l'exérèse et la fixation) doit être au maximum réduit afin d'optimiser la qualité des éventuels prélèvements congelés, des techniques immunohistochimiques et des analyses moléculaires. L'utilisation d'autres fixateurs comme l'AFA est à proscrire car ils empêchent les analyses moléculaires.

Lorsque la pièce est correctement fixée, on peut procéder à l'examen macroscopique qui comporte plusieurs étapes successives [5] :

- orientation de la pièce : elle permet de repérer les éventuelles structures élargies (plèvre pariétale, péricarde, vaisseaux, paroi, diaphragme, nerf phrénique, élargissement à un autre segment...), il est donc recommandé de consulter le compte rendu opératoire et éventuellement l'imagerie, avant de débiter l'examen macroscopique et d'inciter les chirurgiens au repérage par des fils des structures anatomiques importantes à identifier pour l'orientation et notamment celles ayant fait l'objet d'un élargissement ;
- mesures du lobe et des éventuelles structures avoisinantes réséquées. La pesée n'a que peu d'intérêt du fait des variations anatomiques importantes et de l'abondance du sang contenu dans le poumon ;
- encrage des sections chirurgicales parenchymateuses ou hilaires ;
- examen et description de la plèvre à la recherche d'une ombilication et de ganglions (nœuds lymphatiques) sous-pléuraux qui seront prélevés. Il peut aussi mettre en évidence des éventuels nodules tumoraux lymphangitiques ;
- prélèvements des sections chirurgicales bronchique et vasculaires (artère et veine) et des ganglions (nœuds lymphatiques) pédiculaires ;
- la dissection peut se faire selon l'axe des bronches à l'aide d'un guide ou selon des coupes axiales en réalisant des tranches parallèles de 5 mm d'épaisseur ;
- prélèvements de tous les ganglions (ou nœuds lymphatiques) segmentaires et sous-segmentaires, ces ganglions ne doivent pas être disséqués mais doivent être emportés sur les tranches de sections ;
- description de la tumeur qui doit comporter :
 - sa localisation : proximale ou périphérique (rapport avec la plèvre : rétraction, ombilication ou à distance) ; le segment dans lequel elle se situe, en précisant les distances avec la section bronchique (la distance avec la carène doit être communiquée par le chirurgien), avec la plèvre viscérale, et avec les limites chirurgicales parenchymateuses ;
 - son rapport avec les éventuelles structures élargies : plèvre pariétale, pariéctomie avec résection costale, corps vertébral, péricarde, gros vaisseaux, nerf phrénique, diaphragme, médiastin... ;
 - sa taille dans les 3 dimensions (seule la plus grande compte pour la pTNM) ;
 - et les autres caractéristiques comme les contours (spiculé, polylobé), les remaniements (nécrose, excavation), la consistance (ferme, indurée, élastique) et la teinte. Dans les cas de tumeurs multiples, la description est indiquée pour chaque tumeur et on indiquera la distance entre les tumeurs ;
- prélèvements : on réalise tout d'abord un échantillonnage de la tumeur qui comprend une inclusion en totalité de la tumeur si elle mesure ≤ 3 cm, pour s'assurer de la correcte classification s'il s'agit d'un adénocarcinome *in situ* ou avec invasion minimale ; et 1 bloc par cm avec un minimum de 3 blocs lorsqu'elle mesure > 3 cm. On prélève ensuite les rapports avec les bronches, la plèvre (en privilégiant les 2 berges de l'ombilication), les

éventuelles structures élargies et enfin les limites d'exérèse (préalablement encrées). À noter que pour les tumeurs nécrotiques ou friables, certaines précautions doivent être apportées sur la propreté du couteau qui peut occasionner des faux aspects de STAS (dissémination tumorale endo-alvéolaire), aggravant faussement le pronostic de tumeur [9].

Enfin, on prélèvera 2 blocs de parenchyme à distance, notamment s'il existe une pneumopathie interstitielle, une suspicion de pneumoconiose ou de DIPNECH (hyperplasie neuro-endocrine diffuse idiopathique) [10] et toute anomalie macroscopique (verre dépoli, atélectasie, densification du parenchyme ...) identifiée lors de l'examen visuel et à la palpation ou à l'imagerie. Les trajets bronchiques lobaires et segmentaires peuvent également être prélevés pour mettre en évidence d'éventuelles lésions prénéoplasiques ou des emboles lymphatiques. Ces trajets bronchiques sont notamment obligatoirement prélevés s'il existe des ganglions (ou nœuds lymphatiques) à proximité.

Cas particulier des résections effectuées après un traitement néoadjuvant : l'estimation de la réponse histologique, correspondant au pourcentage de tumeur viable résiduelle après une thérapie néoadjuvante, a été montrée comme un marqueur pronostique important. Une meilleure survie a été rapportée lorsque la réponse histologique est majeure correspondant à un pourcentage de tumeur viable $\leq 10\%$ [11–13]. Pour évaluer au mieux ce pourcentage, il est indiqué de prélever au moins une section tumorale entière. Lorsque l'examen microscopique ne révèle pas de tumeur viable (réponse histologique complète), d'autres échantillonnages voire une inclusion en totalité de la zone lésionnelle est nécessaire.

Curage lymphatique : on dénombre le nombre de nœuds lymphatiques (ganglions) ou de fragments pour chaque station communiquée séparément par le chirurgien, qui seront inclus en totalité hormis pour les volumineuses métastases lymphatiques visibles dès l'examen macroscopique dont seule la moitié peut être examinée. La recherche d'une rupture capsulaire et d'une diffusion du cancer dans la graisse de la lymphadénectomie est intéressante pour apprécier l'agressivité du cancer et cette donnée est parfois prise en compte par les radiothérapeutes.

L'examen macroscopique peut s'accompagner d'un schéma et de photos macroscopiques détaillant la localisation des blocs réalisés, facilitant les corrélations macro-microscopiques.

Enfin, la description détaillée des blocs doit figurer dans le compte rendu histologique.

Conclusion

L'examen macroscopique est une étape essentielle de l'examen d'un prélèvement. Il comprend la description de la pièce et des lésions, l'iconographie et l'échantillonnage. Son intérêt est majeur pour l'établissement du stade pTNM et pour la réalisation des corrélations anatomochirurgicales et radiologiques parfois nécessaires lors des réunions pluridisciplinaires. Les recommandations émises dans cette revue intègrent celles présentées dans la nouvelle édition du compte rendu structuré des pièces de résection pulmonaire.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. *Rapport technique*; 2017.
- [2] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
- [3] Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *UICC TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Oxford, England: Wiley-Blackwell; 2016.
- [4] Burlew JT, Banks KP. *Anatomy, thorax, mediastinal lymph nodes*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
- [5] Radonic T, Dickhoff C, Mino-Kenudson M, Lely R, Paul R, Thunnissen E. Gross handling of pulmonary resection specimen: maintaining the 3-dimensional orientation. *J Thorac Dis* 2019;11:S37–44.
- [6] Abbas AE. Robotic portal lobectomy, surgery through a virtual thoracotomy. *J Thorac Dis* 2017;9:2871–5, <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.08.84>.
- [7] Cao C, Manganas C, Ang SC, Peeceeyen S, Yan TD. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:244–9, <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivs472>.
- [8] Long H, Tan Q, Luo Q, Wang Z, Jiang G, Situ D, et al. Thoracoscopic surgery versus thoracotomy for lung cancer: short-term outcomes of a randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2018;105:386–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.08.045>.
- [9] Blaauwgeers H, Flieder D, Warth A, Harms A, Monkhorst K, Witte B, et al. A prospective study of loose tissue fragments in non-small cell lung cancer resection specimens: an alternative view to "spread through air spaces". *Am J Surg Pathol* 2017;41:1226–30, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000889>.
- [10] Wirtschafter E, Walts AE, Liu ST, Marchevsky AM. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia of the lung (DIPNECH): current best evidence. *Lung* 2015;193:659–67, <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-015-9755-1>.
- [11] Remark R, Lupo A, Alifano M, Biton J, Ouakrim H, Stefani A, et al. Immune contexture and histological response after neoadjuvant chemotherapy predict clinical outcome of lung cancer patients. *Oncoimmunology* 2016;5:e1255394, <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2016.1255394>.
- [12] Pataer A, Kalhor N, Correa AM, Raso MG, Erasmus JJ, Kim ES, et al. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2012;7:825–32, <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318247504a>.
- [13] Hellmann MD, Chaft JE, William WN, Rusch V, Pisters KMW, Kalhor N, 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. *Lancet Oncol* 2014;15:e42–50, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70334-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70334-6).