



Ihr Zeichen  
Unser Zeichen DGP AG Thoraxpathologie  
Datum 18.04.2024

**Deutsche Gesellschaft  
für Pathologie e.V.**

Geschäftsstelle  
Robert-Koch-Platz 9  
10115 Berlin

geschaeftsstelle@pathologie-dgp.de  
www.pathologie-dgp.de

T + 49 30 25760727  
F + 49 30 25760729

Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Gustavo Baretton  
Stellvertretendes Vorstandsmitglied  
Prof. Dr. med. Christoph Röcken  
Geschäftsführendes  
Vorstandsmitglied  
Jörg Maas

Bankverbindung  
GLS Gemeinschaftsbank  
IBAN: DE11430609671219197500  
BIC: GENODEM1GLS  
Registergericht  
Amtsgericht Berlin  
VR 31733 B

**Stellungnahme der AG Lungen- und Thoraxpathologie der Deutschen  
Gesellschaft für Pathologie (DGP) zur Regressionsgraduierung nach  
Chemoimmuntherapie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom**

**Konrad Steinestel<sup>1</sup>, Christiane Kümpers<sup>2</sup>, Danny Jonigk<sup>3</sup>, Sabina Berezowska<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Ulm, DE; <sup>2</sup>Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, DE ; <sup>3</sup>Institut für Pathologie der Uniklinik Aachen, RWTH Aachen, Aachen, DE; <sup>4</sup>Institut Universitaire de Pathologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne, Lausanne, CH

**Hintergrund**

Auf Basis der Studien CheckMate 816, KEYNOTE-671 und Neotorch ist damit zu rechnen, dass Pathologinnen und Pathologen vermehrt Lungenresektate mit der Frage nach Tumorregression nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC) nach neoadjuvanter, bzw. perioperativer Chemoimmuntherapie erhalten werden [1-3]. Die AG Lungen- und Thoraxpathologie möchte mit der vorliegenden Stellungnahme eine Handreichung zur Anwendung der pathologischen Regressionsgraduierung auf Basis der gegenwärtigen Literatur zur Verfügung stellen.

Die Regressionsgraduierung nach neoadjuvanter Therapie ist bereits Bestandteil der aktuell gültigen sowie der kommenden S3-Leitlinie für das Lungenkarzinom [4,5]. Während sich in der der Empfehlung zugrunde liegenden Publikation keine konkreten Angaben zur makroskopischen Aufarbeitung finden, empfiehlt die S3-Leitlinie die Einbettung eines repräsentativen Querschnitts durch den Tumor und Ermittlung des Verhältnisses aus vitalem Tumorgewebe und regressiv veränderten Arealen (Tumornekrosen, Schaumzellreaktion, Granulationsgewebsbildung,

Cholesterinkristallausfällungen, Riesenzellen). Anhand des resultierenden Prozentwertes werden vier Regressionsgrade (I, IIa/IIb und III) unterschieden. Als Einschränkung ist hervorzuheben, dass dieses Schema initial ausschließlich für systemische Chemotherapien entwickelt wurde; in den Zulassungsstudien für die immunonkologischen Therapien wurden hingegen die Begriffe der kompletten pathologischen Remission/Regression (*complete pathological response*, pCR, kein vitaler Resttumor) bzw. der überwiegenden pathologischen Remission/Regression (*major pathological response*, MPR,  $\leq 10\%$  vitaler Resttumor) verwendet, welche in einer Übersichtsarbeit zu den interdisziplinären Empfehlungen der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) im Jahre 2020 zusammengefasst und in einer internationalen Konkordanzstudie überprüft wurden [6,7]. Beide Definitionen sind mit den entsprechenden Schwellenwerten in **Tabelle 1** gegenübergestellt.

**Tabelle 1:** Gegenüberstellung der Regressionsgrade nach Junker/S3 und IASLC.

Junker/ S3-Leitlinie [4,5]		IASLC [6]	
<b>I</b>	keine Tumorregression oder eine ausschließlich spontane Tumorregression im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten		
<b>IIa</b>	morphologischer Nachweis einer therapieinduzierten Tumorregression mit mindestens 10% vitalem Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder mehr als kleinherdiger Nachweis vitalen Tumorgewebes in den regionären Lymphknoten		
<b>IIb</b>	morphologischer Nachweis einer therapieinduzierten Tumorregression mit <b>&lt;10%</b> vitalem Resttumor im Bereich des Primärtumors und/oder lediglich kleinherdiger Nachweis vitalen Tumorgewebes in den regionären Lymphknoten	<b>MPR</b>	<b><math>\leq 10\%</math></b> vitale Tumorzellen in reseziertem Primärtumor
<b>III</b>	komplette therapieinduzierte Tumorregression ohne Nachweis vitalen Tumorgewebes im Bereich des Primärtumors und der regionären Lymphknoten	<b>pCR</b>	Kein Nachweis vitaler Tumorzellen in reseziertem Primärtumor und Lymphknoten

Grundsätzlich findet der Regressionsgrad IIb nach Junker eine Entsprechung in der MPR, wobei allerdings der Regressionsgrad IIb mit  $<10\%$ , die MPR mit  $\leq 10\%$  vitalem Resttumor definiert ist, im Grenzbereich um 10% vitalem Resttumor sind die Definitionen also nicht deckungsgleich.

Die Empfehlungen der IASLC beinhalten weiterhin detaillierte Empfehlungen zur makroskopischen Aufarbeitung und Hinweise zur Interpretation histologischer Befunde [6,8]. Darüber hinaus existiert eine spezifisch für die neoadjuvante Chemoimmuntherapie entwickelte Regressionsgraduierung in Form der *immune-related pathological response criteria* (irPRC) [9]. Dieses unterscheidet sich durch die Bewertung tumorassoziierter Stromas ohne Regressionszeichen, welches in diesem Modell als residuelles Tumorareal angesehen wird. Allerdings ist die Reproduzierbarkeit dieses Ansatzes in größeren Studien noch nicht belegt [6]. Für alle Regressionsgraduierungen zeigen erste Daten einen möglichen Nutzen KI-gestützter Auswertalgorithmen [10,11], sowie Ihre Einsetzbarkeit als Surrogatendpunkt für ereignisfreies Überleben [12].

### Stellungnahme und Empfehlung

Die AG Lungen- und Thoraxpathologie empfiehlt daher, bei der Aufarbeitung von Lungenresektaten nach Chemoimmuntherapie **über die Vorgaben der S3-Leitlinie hinaus den Empfehlungen der IASLC zu folgen [6,8]**. Kleinere Tumoren ( $\leq 3$ cm) und Lymphknoten ( $\leq 2$ cm) sollten komplett eingebettet werden. Bei größeren Tumoren ist darauf zu achten, dass ein repräsentativer Tumorquerschnitt komplett eingebettet und histologisch ausgewertet wird. Bei fehlendem Nachweis vitalen Tumors muss nachgebettet und ggf. der gesamte Tumor histologisch untersucht werden. Die erwartete Rate an pCR ist nach neoadjuvanter Chemoimmuntherapie etwa 25%. Neben der leitlinienentsprechenden Angabe des Regressionsgrads nach Junker sollte der Befund auch den Prozentsatz vitalen Resttumors sowie eine Angabe zur MPR bzw. pCR enthalten.

Aus unserer Sicht sollte das gegenwärtige Zeitfenster genutzt werden, möglichst viele umfassende und standardisierte Daten zur Tumorregression des NSCLC zu generieren. Diese Daten – insbesondere auch die Angabe der Tumorregression als kontinuierliche Variable – können die Grundlage für die Identifikation und Validierung prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf die neoadjuvante oder perioperative Chemoimmuntherapie sein und bei der Einschätzung der Wertigkeit der irPRC Kriterien helfen.

Ulm/ Lübeck/ Aachen/ Lausanne, den 10.04.2024

#### Prof. Dr. Dr. Konrad Steinestel

Sprecher der AG Lungen- und Thoraxpathologie der DGP

#### PD Dr. Christiane Kümpers

Stv. Sprecherin der AG Lungen- und Thoraxpathologie

#### Prof. Dr. Danny Jonigk FRCPath

Ltg. Plattform Pathologie im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL, BREATH)

Direktoriumsmitglied des Centrums für Integrierte Onkologie (CIO) Aachen

Stellvertretender Direktor des Centrums für personalisierte Medizin Aachen

#### Prof. Dr. Sabina Berezowska

IASLC Pathology Committee

**Literaturverzeichnis:**

1. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H, Gao S, Chen K-N, Dooms C, Majem M, Eigendorff E (2023) Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*
2. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ (2022) Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *New England Journal of Medicine* 386 (21):1973-1985
3. Lu S, Wu L, Zhang W, Zhang P, Wang W, Fang W, Xing W, Chen Q, Mei J, Yang L (2023) Perioperative toripalimab+ platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III Neotorch study. *American Society of Clinical Oncology*,
4. Junker K (2014) Therapy-induced tumor regression and regression grading in lung cancer. *Der Pathologe* 35:574-577
5. Schütte W, Gütz S, Nehls W, Blum TG, Brückl W, Buttman-Schweiger N, Büttner R, Christopoulos P, Delis S, Deppermann KM (2023) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie* 77 (10):671-813
6. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, Sholl L, Adusumilli P, Bubendorf L, Bunn P, Cascone T, Chaft J, Chen G (2020) IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy. *Journal of Thoracic Oncology* 15 (5):709-740
7. Dacic S, Travis W, Redman M, Saqi A, Cooper WA, Borczuk A, Chung J-H, Glass C, Lopez JM, Roden AC (2023) International Association for the Study of Lung Cancer study of reproducibility in assessment of pathologic response in resected lung cancers after neoadjuvant therapy. *Journal of Thoracic Oncology* 18 (10):1290-1302
8. Berezowska S, Keyter M, Bouchaab H, Weissferdt A (2024) Pathology of Surgically Resected Lung Cancers Following Neoadjuvant Therapy. *Advances in Anatomic Pathology*:10.1097/PAP.000000000000441. doi:10.1097/pap.000000000000441
9. Cottrell T, Thompson E, Forde P, Stein J, Duffield A, Anagnostou V, Rekhtman N, Anders R, Cuda J, Illei P (2018) 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). *Annals of Oncology* 29 (8):1853-1860
10. Stein JE, Pulim V, Cottrell TR, Forde PM, Taube JM (2022) Highly accurate machine learning assessment of immune-related pathologic response criteria (irPRC) scoring in patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) treated with neoadjuvant anti-PD-1-based therapies. *Cancer Research* 82 (12\_Supplement):463-463
11. Dacic S, Travis WD, Giltneane JM, Kos F, Abel J, Hilz S, Fujimoto J, Sholl L, Ritter J, Khalil F (2023) Artificial Intelligence–Powered Assessment of Pathologic Response to Neoadjuvant Atezolizumab in Patients With NSCLC: Results From the LCMC3 Study. *Journal of Thoracic Oncology*
12. Hines JB, Cameron RB, Esposito A, Kim L, Porcu L, Nuccio A, Viscardi G, Ferrara R, Veronesi G, Forde PM (2024) Evaluation of MPR and pCR as surrogate endpoints for

survival in randomized controlled trials of neoadjuvant immune checkpoint blockade  
in resectable in non-small cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology