

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.037

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.037>

肺癌的气腔内播散

徐济京^{1,2}, 丁瀚林¹ 综述 黄兴³, 蒋峰¹ 审校

- (1. 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 江苏省肿瘤医院胸外科, 南京 210009;
2. 泰州市中医院胸外科, 江苏 泰州 225500; 3. 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏省肿瘤医院,
江苏省肿瘤防治研究所, 江苏省肿瘤医院病理科, 南京 210009)

[摘要] 2015年, 世界卫生组织将肿瘤气腔内播散(spread through air space, STAS)定义为肺腺癌的一种独特的侵袭模式。随后, 大量研究报道了其于肺腺癌局部复发及较差预后的相关性。在肺鳞癌、非典型类癌及神经内分泌肺癌等肺癌癌种中亦陆续出现了STAS相关的报道。随着对STAS理解的逐步深入, STAS在肺癌的临床治疗决策制订中的潜在价值也逐渐被发现, 但现阶段临床研究者对于STAS发生、发展的机制不明确, 缺乏统一定量方法, 针对STAS的临床诊疗共识也尚未形成, STAS的临床价值亟待进一步挖掘。现对STAS在肺癌领域中已有的研究进行分析, 阐述STAS与患者预后间的联系, 梳理STAS的临床判读、定量方法、形成的分子机制, 并对该领域的热点问题及发展方向进行展望。

[关键词] 肺癌; 气腔内播散; 病理分型

Spread through air space in lung cancer

XU Jijing^{1,2}, DING Hanlin¹, HUANG Xing³, JIANG Feng¹

(1. Department of Thoracic Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009; 2. Department of Thoracic Surgery, Taizhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Taizhou Jiangsu 225500; 3. Department of Pathology, Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China)

Abstract In 2015, the tumor spread through air space (STAS) was defined by the world Health Organization (WHO) as a unique invasion pattern of lung adenocarcinoma. Subsequently, a large number of studies about STAS have reported its association with local recurrence and poor prognosis in lung adenocarcinoma. The presence of STAS has also been reported in squamous carcinoma, atypical carcinoid, neuroendocrine lung cancer and non-small cell lung cancer. With the deepening of the understanding of STAS, the potential value of STAS in clinical treatment decision-making has been gradually discovered. However, the occurrence and development mechanism of STAS are still unclear, and there is no standard quantitative method. In the clinical diagnosis

收稿日期 (Date of reception): 2021-10-28

通信作者 (Corresponding author): 蒋峰, Email: fengjiang_nj@njmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81672294)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81672294).

and treatment procedure, a consensus has not been reached and the clinical importance of STAS needs to be further explored. This paper analyzed the existing studies on STAS in the field of lung cancer, elaborated the relationship between STAS and patient prognosis, and summarized the clinical interpretation, quantitative methods, and molecular mechanism of STAS in order to prospect the hot issues and development direction in this field.

Keywords lung cancer; spread through air space; pathological subtype

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤, 在全球男性新发肿瘤病例中, 肺癌占据第1位, 在全球女性新发肿瘤病例中, 肺癌占据第2位, 而在病死率方面, 肺癌位居癌症死亡人数第一, 远超其他癌症类型^[1]。既往癌症转移的模式通常为局部种植转移、血行传播及淋巴转移。2015年, Kadota等^[2]首次提出气腔内播散(spread through air space, STAS)的概念, 将其定义为在肿瘤主瘤体边缘外的肺实质气腔内出现肿瘤细胞。同年, WHO将STAS概念纳入肺腺癌的新侵袭模式, 并将其病理特征细化为: 微乳头簇、实性肿瘤巢及单个游离的肿瘤细胞^[3]。目前, STAS在临床治疗中的价值已逐步得到关注, 多项研究^[4-5]探讨了STAS与肿瘤临床病理和分子特征的关系及其对早期肺癌患者不同手术方式预后的影响。但目前的研究大部分聚焦于临床预后观察, 对STAS本身的发生、发展机制不明确, 且对于STAS缺乏统一的临床定量标准, 使得STAS无法有效指导临床诊疗计划的制订。本文现就STAS已有的临床认识、定量分析、疾病预后及发生、发展的机制等研究进展作一综述。

1 STAS 的临床判读

自2015年WHO提出STAS的概念开始, 部分临床病理学工作者开始关注病理切片中的STAS病灶。STAS病灶与临床决策息息相关, 尤其针对早期肺癌可手术的患者。Villalba等^[6]在术中快速病理评估中发现STAS可以指导手术医生扩大手术切除范围; 另一方面, 在术后常规病理中, STAS病灶也对临床诊疗决策具有积极意义, 可提醒临床医生进行更密切的随访并考虑采取预防性治疗措施。

但是目前临床工作者对于STAS的重视程度不够, 病理医生对术中快速切片的判读主要聚焦于是否为恶性肿瘤, 辨识STAS并未纳入病理科医生评估术中切片的常规流程中, 冰冻切片的制作亦未将肿瘤边界的保留纳入制作的注意要点。同时, STAS并不是病理科标准报告的组成部分, 低

年资病理科医生对于STAS了解不深, 存在漏报情况。同时, STAS还未找到较为可靠的定量分层方法, 使得临床上对STAS的判读依然停留于有或无的阶段, STAS在不同病理医生间的诊断一致性仍有待提升^[6]。另一方面, 部分学者亦对STAS的判读提出质疑, 认为STAS的形成可能是因为病理切片制作时, 肿瘤组织由于“通过刀面扩散”机械力而产生的伪影^[7]。人工伪影的问题极大影响了STAS判读的可信度及进一步研究的开展。2017年, Blaauwgeers等^[7]进行了一项前瞻性研究, 该团队在切取瘤体组织时, 在第1刀与第2刀之间未对刀进行清洁, 观察2次切取所制成标本间差异, 结果显示: 73%的病例发现肿瘤岛或疏松的肿瘤细胞, 这一频率高于报道的STAS发病率, 其中大部分可归因于与手术切除和大体标本处理相关的机械伪影, 61%的病例肺泡腔内可见良性疏松碎块。2021年, Villalba等^[6]在其研究中提出了较为明确的人工伪影的定义: 随机分布于组织边缘的细胞簇; 存在提示人为刀切的锯齿状边缘; 脱离于肺泡壁之外的条状肿瘤团块; 远离主瘤体的完全孤立的肿瘤细胞。

尽管上述研究报道了人工伪影的存在, 但这并不意味着STAS不是一种客观存在的病理现象, 相反大量临床分析报道的STAS与恶性预后的相关性都支持STAS存在的客观性。2021年, Metovic等^[8]沿固定方向切割新鲜肿瘤标本, 每次切割后更换清洁刀片, 并且将切割后的肿瘤组织分为刀片接触肿瘤前的肺实质成分, 与刀片接触肿瘤后的肺实质成分, 按此方法分别制作了甲醛浸泡的新鲜组织切片及石蜡包埋切片, 最终通过观察发现STAS的分布在肿瘤前实质与肿瘤后实质中无明显区别, 在新鲜切片与石蜡包埋切片中亦无明显区别。尽管在后续讨论中, 部分学者质疑该研究中刀片向下的切割力及组织被切割后的回弹位移会使得接触肿瘤前的肺实质组织中亦有可能出现人工伪影, 但因为作者在研究中使用了极薄的钢刀片进行处理, 使得其结论仍具有极高可信度^[9]。

综上, 已有研究针对术后常规病理进行了观

察研究,但是由于取材困难,既往关于STAS的资料信息缺失,使得针对术中快速冰冻切片的回顾性分析存在极大阻碍。尽管已有研究提出STAS是客观存在的病理现象,人工伪影和病理医生的主观认识等对STAS的判读仍有着重要影响。随着临床工作者对STAS认识的不断提高、判读方法的不断改进以及术中评估STAS的不断完善,STAS对患者临床治疗决策会更加具有指导意义^[6]。

2 STAS 定量方法的发展

随着病理学家对于STAS认知的不断深入,大量研究者在不同肺癌种类中发现了STAS的存在,并尝试对STAS进行定量。

2013年,Onozato等^[10]首先报道了肿瘤岛的存在,该研究回顾性地分析了58例有肿瘤岛的患者与203例无肿瘤岛的患者,发现该种现象常见于实性成分与微乳头成分为主的腺癌中。2015年,Kadota等^[2]第1次提出通过病灶距主瘤体的距离[中位数1.5(0.2~8.5)mm]或间隔的肺泡数[中位数7(1~58)个]来对STAS进行定量。2017年,Lu等^[11]探究了STAS在鳞癌中的存在情况,其病灶距主流体的距离[中位数1.4(0.3~4.2)mm]或间隔的肺泡数[中位数7(1~15)个]与之前在腺癌中的统计类似。同时作者以“距离主瘤体3个肺泡腔为界”将STAS分为局限性STAS与扩大性STAS,但因其对患者预后分层效果较差故未进行深入比较。同年,Dai等^[12]以STAS病灶最远距离主瘤体的距离作为衡量预后的指标,但在其文章中并未作深入探讨,而仅报道了具有STAS病灶的病例较阴性病例具有更差的预后。Uruga等^[13]则从微观层面对STAS进行了定量分析,其团队检查了肿瘤边缘,选取1~3个富含STAS病灶的视野进行半定量评估,并以5个STAS病灶为界将病例分为无STAS组、少量STAS组(1~4个病灶)及高STAS组(≥ 5 个病灶),并发现随着STAS数量增多,患者预后也逐渐变差,在高STAS组与低STAS组之间的差距尤为明显。2018年,Yokoyama等^[14]报道了STAS在肺多形细胞癌中的存在,研究结果表明:在这类癌症中,STAS的存在亦会导致更差的无进展生存期与更差的总生存时间,同时存在STAS的病例更容易出现肿瘤坏死等病理现象。2019年,Aly等^[15]研究了非典型类癌、神经内分泌肿瘤和非小细胞癌中的STAS现象,结果提示:在肺神经内分泌肿瘤中,STAS与早期转移、肺癌特异的死亡明显相关,同

时,在非典型类癌中,STAS也被认为是独立的不良预后因素。

综上,STAS在常见肺癌种类中均有发现,较常见于实性成分及微乳头成分为主的肺腺癌中,这些亚型在病理上通常被认定为高风险亚型。STAS与部分肿瘤恶性特征的相关性也意味着肿瘤的高侵袭性及较差的预后,但是因STAS机制研究仍不明确,对STAS恶性程度尚未出现合理的标准。已有研究基于部分病理学特征尝试判断STAS进展程度,这些特征虽然可以对研究队列进行分层,但其应用于真实世界的有效性仍需要进一步论证。

3 STAS 对预后的影响

基于STAS与患者较差预后的相关性,多项研究中探索了不同临床处置对STAS阳性肺癌患者预后的影响,探讨了STAS对临床诊疗决策的指导意义。

2013年,Onozato等^[10]研究发现:与阴性患者相比,存在STAS的肺癌患者预后较差,5年无复发生存率为44%。2015年,Kadota等^[2]也发现在局限性切除的肺腺癌中,STAS是一种重要的危险因素。2017年,Dai等^[12]发现STAS阳性的IA期患者,其预后已经类似于STAS阴性的IB期患者,但对于瘤体2cm以下的病例并没有较好的区分价值。同年,Masai及其团队^[16]报道了STAS阳性患者手术切缘与主瘤体距离对预后的影响,发现手术切缘距肿瘤边界少于1cm会增加术后原位复发概率,但切缘大于2cm时,预后变化不明显,同时该研究也指出STAS是导致肿瘤原位复发的一种高危因素。2018年,Toyokawa等^[17]首次针对具有淋巴结转移的完全性肺腺癌切除术后患者进行研究,发现STAS阳性患者的无进展生存期较阴性的患者更差,提出STAS可以作为完全性肺腺癌切除术后患者预后的独立预测因素,对于STAS阳性的患者,可适当提升随访频率。2019年,Eguchi等^[4]研究了STAS在肺叶切除与亚肺叶切除对患者的影响,发现对于局限性切除的患者,STAS的存在提示着较差的预后。2020年,Vaghjiani等^[18]报道了STAS与隐匿性淋巴结转移之间的关系,STAS的存在可预测临床IA期肺腺癌患者的隐匿性淋巴结转移,并可根据切除的范围和类型对复发风险进行分层。

上述各项研究都阐述了STAS对于预后的负面影响。癌症分期相近的患者,有STAS往往预示较差的预后以及更高复发转移的可能。同时,STAS

也与隐匿性淋巴结转移、肿瘤坏死等临床及病理学现象存在联系。针对早期肺癌患者的评估, STAS可能具有非常重要的指导意义。临床决策上, 对于发现存在STAS的肺癌患者, 大量研究也支持扩大切除范围, 而术后预防性药物的应用亦是一种可行的选择。

4 STAS的分子及形成机制

在既往研究中, 大量高质量临床数据分析都报道了STAS与差预后、高复发临床预后的相关性。但是目前对于STAS发生、发展的机制仍不甚明确, 在既往研究中, 有部分研究者对于这一问题进行了探索。

对于STAS在分子层面的研究, 既往报道存在一定争议。2013年, Onozato等^[10]的研究显示: 在肿瘤岛阳性的患者中, 46%存在KRAS突变。2016年, Shiono等^[19]发现STAS发生与EGFR相关, 然而其他部分研究^[5,17]则显示与EGFR或KRAS状态无关。STAS在ROS1和ALK重排的肿瘤中更为常见^[5]。针对肺癌的部分突变, 不同研究甚至报道了截然相反的结论, 这可能是因为在纳入患者过程中存在差异, 突变与STAS的相关性仍需在更大规模队列中得到论证。关于STAS周围肿瘤微环境的特征、免疫细胞群体及其在STAS发病机制中作用的研究依然较少。中性粒细胞可能主要通过细胞间的接触而不是通过可溶性介质在肿瘤脱落和空气传播中发挥作用^[20]。关于免疫检查点的表达, 一项研究发现PD-L1和STAS发病率之间没有相关性^[17]。

部分研究者也从其他方面对STAS进行了探索。2020年, Yagi等^[21]通过对HE染色、免疫组织化学及免疫荧光染色病理切片进行三维重建, 从空间角度揭示了STAS病灶与肺泡组织的相连机制, STAS内部缺乏内皮细胞的现象与20年前提出的肺癌无血管特性相一致, STAS病灶的“血管融合”现象从一定程度上解释了其定植存活的机制, 也一定程度上解释了STAS阳性病例局限性切除后高复发差预后的原因。部分研究者^[22-24]从影像组学、三维建模角度对STAS进行了研究, STAS附着于肺泡组织的结论与镜下所见“漂浮”于肺泡腔中的形态不同, 这部分解释了STAS的传播、定植及存活的途径。

5 结语

2015年WHO提出STAS的定义, 至今已经在肺

癌的多种组织亚型中发现STAS这一侵袭方式, 且与多种不良预后相关^[15]。但STAS发生、发展机制尚不明确, 不同研究之间也存在较大差异, 需要更多的后续研究来获得统一的STAS的定量和分类方案。尽管已有研究^[18]揭示了STAS与临床预后较差之间的联系, 但这种联系并未从机制层面得到验证。同时, 临床上对于STAS的重视程度不够, 存在漏报、误报, 且对于临床工作者STAS阳性病例的预防性处置经验仍存在不足, 治疗决策中也不会考虑STAS的存在。

在今后的研究中, 针对STAS发生、发展及分子生物学层面的研究将会是潜在的研究重点。同时, 对STAS的快速识别和分层亦会极大提升STAS的临床诊疗价值, 探索可以更准确划分肺肿瘤中STAS病灶恶性程度的手段将会极大提升其对临床决策的指导意义, 使患者得到更加个性化的诊疗。同时随着计算机科学的发展, 计算机辅助评估术中病理也将极大提升STAS检测的准确率及可重复性。由于大多数报告都来自回顾性研究, 因此有必要进行更多的前瞻性临床试验, 以确定术后策略和最佳治疗方法。随着关于STAS的研究更加深入, 更明确的发生、发展机制和更精确、高效的STAS定量手段将得到揭示。随着定义更加明确, 更多临床工作者将会认识及认可STAS的概念, 其对于临床工作的指导意义也将越来越得到体现。

参考文献

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
2. Kadota K, Nitadori JI, Sima CS, et al. Tumor spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences after limited resection for small stage I lung adenocarcinomas[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(5): 806-814.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(9): 1243-1260.
4. Eguchi T, Kameda K, Lu S, et al. Lobectomy is associated with better outcomes than sublobar resection in spread through air spaces (STAS)-positive T1 lung adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(1): 87-98.
5. Lee JS, Kim EK, Kim M, et al. Genetic and clinicopathologic

- characteristics of lung adenocarcinoma with tumor spread through air spaces[J]. *Lung Cancer*, 2018, 123: 121-126.
6. Villalba JA, Shih AR, Sayo TMS, et al. Accuracy and reproducibility of intraoperative assessment on tumor spread through air spaces in stage I lung adenocarcinomas[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(4): 619-629.
 7. Blaauwgeers H, Flieder D, Warth A, 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"[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(9): 1226-1230.
 8. Metovic J, Falco EC, Vissio E, et al. Gross specimen handling procedures do not impact the occurrence of spread through air spaces (STAS) in lung cancer[J]. *Am J Surg Pathol*, 2021, 45(2): 215-222.
 9. Blaauwgeers H, Thunnissen E. Spread through air spaces (STAS): can an artifact really be excluded?[J]. *Am J Surg Pathol*, 2021, 45(10): 1439-1439.
 10. Onozato ML, Kovach AE, Yeap BY, et al. Tumor islands in resected early-stage lung adenocarcinomas are associated with unique clinicopathologic and molecular characteristics and worse prognosis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(2): 287-294.
 11. Lu S, Tan KS, Kadota K, et al. Spread through air spaces (STAS) is an independent predictor of recurrence and lung cancer-specific death in squamous Cell carcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(2): 223-234.
 12. Dai C, Xie H, Su H, et al. Tumor spread through air spaces affects the recurrence and overall survival in patients with lung adenocarcinoma >2 to 3 cm[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(7): 1052-1060.
 13. Uruga H, Fujii T, Fujimori S, et al. Semiquantitative assessment of tumor spread through air spaces (STAS) in early-stage lung adenocarcinomas[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(7): 1046-1051.
 14. Yokoyama S, Murakami T, Tao H, et al. Tumor spread through air spaces identifies a distinct subgroup with poor prognosis in surgically resected lung pleomorphic carcinoma[J]. *Chest*, 2018, 154(4): 838-847.
 15. Aly RG, Rekhman N, Li X, et al. Spread through air spaces (STAS) is prognostic in atypical carcinoid, large cell neuroendocrine carcinoma, and small cell carcinoma of the lung[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(9): 1583-1593.
 16. Masai K, Sakurai H, Sukeda A, et al. Prognostic impact of margin distance and tumor spread through air spaces in limited resection for primary lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(12): 1788-1797.
 17. Toyokawa G, Yamada Y, Tagawa T, et al. Significance of spread through air spaces in resected lung adenocarcinomas with lymph node metastasis[J]. *Clin Lung Cancer*, 2018, 19(5): 395-400.e1.
 18. Vaghjiani RG, Takahashi Y, Eguchi T, et al. Tumor spread through air spaces is a predictor of occult lymph node metastasis in clinical stage IA lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 792-802.
 19. Shiono S, Yanagawa N. Spread through air spaces is a predictive factor of recurrence and a prognostic factor in stage I lung adenocarcinoma[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, 23(4): 567-572.
 20. Wislez M, Antoine M, Rabbe N, et al. Neutrophils promote aerogenous spread of lung adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(12): 3518-3527.
 21. Yagi Y, Aly RG, Tabata K, et al. Three-dimensional histologic, immunohistochemical, and multiplex immunofluorescence analyses of dynamic vessel co-option of spread through air spaces in lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4): 589-600.
 22. Jiang C, Luo Y, Yuan J, et al. CT-based radiomics and machine learning to predict spread through air space in lung adenocarcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(7): 4050-4057.
 23. Chen D, She Y, Wang T, et al. Radiomics-based prediction for tumour spread through air spaces in stage I lung adenocarcinoma using machine learning[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 58(1): 51-58.
 24. Kim SK, Kim TJ, Chung MJ, et al. Lung adenocarcinoma: CT features associated with spread through air spaces[J]. *Radiology*, 2018, 289(3): 831-840.

本文引用：徐跻京, 丁瀚林, 黄兴, 蒋峰. 肺癌的气腔内播散[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(7): 1764-1768. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.037

Cite this article as: XU Jijing, DING Hanlin, HUANG Xing, JIANG Feng. Spread through air space in lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(7): 1764-1768. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.07.037