

肺腺癌气腔播散的研究现状

陈笑¹ 柳常青¹ 周杭城² 李田¹ 孙效辉¹ 吴明胜¹ 徐粮东¹ 徐美青¹ 解明然¹

【摘要】 气腔播散 (STAS) 是 WHO 于 2015 年纳入的肺癌新的侵袭方式。STAS 被认为是肺腺癌患者预后不良的危险因素, 与肿瘤的病理类型、分期、淋巴结转移、血管侵犯都有密切关系。研究 STAS 对肺腺癌患者的远期预后具有重要意义。本文就 STAS 的定义、可能的发生机制、与不同病理类型肺腺癌之间的关系、手术方式及其预后以及目前存在问题予以综述。

【关键词】 肺腺癌; 气腔播散; 手术方式; 预后

Research progress of spread through air space on lung adenocarcinoma Chen Xiao¹, Liu Changqing¹, Zhou Hangcheng², Li Tian¹, Sun Xiaohui¹, Wu Mingsheng¹, Xu Liangdong¹, Xu Meiqing¹, Xie Mingran¹. ¹Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Science and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China; ²Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Science and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China
Corresponding author: Xie Mingran, Email: xmr1981@ustc.edu.cn

【Abstract】 The World Health Organization (WHO) recognized spread through air space (STAS) as a new invasive form of lung cancer in 2015. STAS has a close relationship with tumor histology, clinical stage, lymphatic invasion, and vascular invasion as a risk factor for poor patient prognosis. STAS research has crucial implications for patients with lung adenocarcinoma's long-term prognosis. This page discusses STAS's definition, potential mechanisms, association with various pathological forms of lung cancer, surgical procedures, prognosis, and current disputes.

【Key words】 Lung adenocarcinoma; Spread through air space; Surgery; Prognosis

全球癌症统计报告^[1]显示, 2020 年肺癌新发病例 220.68 万例, 死亡 179.67 万例, 位于癌症致死率之首, 严重威胁世界人民健康安全。其中肺腺癌作为最常见的肺癌组织学亚型, 值得我们更多的关注。手术治疗是肺腺癌患者最重要的治疗方式, 但是即使在 I 期肺腺癌患者中肺癌的远期复发率仍然很高。气腔播散 (spread through air space, STAS) 最近被认为是肺癌的一种新的侵袭方式^[2], 与肺腺癌的病理类型、分期、淋巴结转移、血管侵犯有密切关系, 是肺腺癌患者远期预后的独立危险因素。本文就 STAS 的定义、可能的发生机制、STAS 与肺腺癌之间关系、手术方式及

其预后等研究进展予以综述。

一、STAS 的定义

2000 年, Giraud 等^[3]首先发现肺泡腔内游离的肿瘤细胞, 并使用“气源性播散 (aerogenous dissemination)”一词对其进行描述。在 2013 年, Onozato 和同事^[4]发现在肺泡腔内分离的大量肿瘤细胞, 并将这些肿瘤细胞命名为“肿瘤岛 (tumor islands)”。2015 年, Kadota 等^[5]发表了自己在肺腺癌领域的研究成果, 正式提出“气腔播散”这一概念, 将其定义为肺癌细胞经空气扩散到周围肺实质的肺泡腔隙。同年, WHO 将 STAS 作为肺腺癌新的浸润方式, 并将其定义为: 肿瘤细胞以微乳头状簇、实性癌巢或单个肿瘤细胞的方式在主肿瘤周边的肺泡腔隙中扩散, 并与主肿瘤分离^[2]。

二、STAS 发生的可能机制

目前 STAS 的发生机制没有明确阐明, 主要有以下几种观点:

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2023.02.10

基金项目: 国家自然科学基金 (81973643); 安徽省重点研究与开发计划项目 (202004j07020017)

作者单位: 230001 合肥, 中国科学技术大学附属第一医院胸外科¹; 230001 合肥, 中国科学技术大学附属第一医院病理科²

通讯作者: 解明然, Email: xmr1981@ustc.edu.cn

1. TAMs的免疫促进

肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 在几乎所有的实体恶性肿瘤中均有发现。其中M2型巨噬细胞可能因肿瘤组织中的IL-4以及IL-10被激活, 产生抑制T细胞的活性以及增殖的细胞因子, 同时促进肿瘤的生长、血管生成以及转移^[6]。Yoshida等^[7]发现STAS的发病率与CD68⁺TAMs的数量呈线性正相关, 而CD68⁺TAMs的密度较高是STAS发病率较高的独立危险因素。该团队的另一项研究发现高密度的CD168⁺TAMs同样也是STAS发生的独立危险因素^[8]。这些结果提示TAMs与调节性T细胞复杂的关联可能影响STAS的发生发展。

2. EMT促进STAS发生

上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 指具有极性的上皮细胞转变为具有移动能力的间质细胞的过程^[9]。Jung等^[10]研究发现STAS与EMT存在紧密联系, STAS的形成同时伴随着肿瘤自中心向外周的EMT的改变。EMT的发生可能会使得肿瘤细胞失去极性, 从而变得易于分离, 这种变化或许对STAS的形成起直接作用。

3. 基因突变与STAS的发生

Shiono等^[11]的研究发现STAS发生与EGFR野生型突变存在显著关联; 同时Lee等^[12]也发现STAS常见于EGFR野生型以及ALK重排的肿瘤中; 以上结果提示EGFR野生型突变可能影响STAS的发生; 但是近期Hu等^[13]的研究发现在STAS阳性的患者中更多地表现为EGFR-、KRAS-、BRAF-、ALK的阳性突变和HER2野生型。

4. 随刀片传播 (Spread Through A Knife Surface, STAKS) 学说

Thunnissen等^[14]认为STAS并非一种生物学模式而是一种污染, 在标本的制作过程中切割主肿瘤时刀片表面附着部分肿瘤细胞, 这些细胞因为刀片的机械力位置发生了变化。他将此种方式命名为STAKS; 同时Song等^[15]研究提示在接受胸腔镜手术的患者当中STAS阳性检出率更高, 这可能与手术过程中肿瘤从切口取出时更易受到挤压导致肿瘤组织中松散的部分发生移位有关。

以上的研究均对STAS的发生发展做出了一定的解释, 但是目前还不能阐述STAS发生的具体机制, 还需要未来进一步的研究。尽管在关于STAS

是否为手术过程中产生的污染存在一定争议, 但是越来越多的研究^[16-19]认为STAS是一种重要的生物学现象。

三、STAS与不同病理亚型肺腺癌之间的关系

根据2011年国际肺癌研究协会 (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)、美国胸科学会 (American Thoracic Society, ATS) 和欧洲呼吸学会 (European Respiratory Society, ERS) 提出浸润性肺腺癌可以分为5个亚型: 贴壁型、腺泡型、乳头型、微乳头型和实体型。各项研究^[5,20-23]均表明STAS发生率在不同亚型肺腺癌中存在较大差异, 其更常见于微乳头亚型与实体亚型。Yoshida等^[7]的研究纳入了155例STAS, 根据STAS的主要模式进行分类, 其中微乳头状STAS占94例, 发生率为61%; 实性STAS占53例, 发生率34%; 单细胞STAS占8例, 发生率5%, 而在其他亚型中发现较少。Yagi等^[23]利用免疫组织化学、三维重建、多重免疫荧光图像技术研究了STAS在肺实质中的空间结构, 发现在含有微乳头成分和实性成分的主肿瘤和STAS中缺乏内皮细胞成分, 这能促使STAS肿瘤细胞在离开主肿瘤之后通过与肺泡血管共选择重新附着于肺泡壁上。这或许是微乳头亚型与实体亚型肺腺癌患者中STAS发生率高的原因之一。

四、手术方式对STAS预后的影响

有关手术方式的选择对STAS预后的影响目前仍存在争议。大量研究^[18,24-27]发现STAS对于接受亚肺叶切除 I 期肺腺癌患者有重要的影响, 在合并STAS的 I 期肺腺癌患者中接受亚肺叶切除的患者复发风险明显高于接受肺叶切除的患者, 而在无STAS的患者中二者的复发风险没有明显区别。另一项关于 I A 期肺腺癌的研究^[19]发现STAS在隐匿性淋巴结转移的患者中更常见, 同时在STAS阳性的 I A 期肺腺癌患者中, 术后的淋巴结复发转移风险与切除范围呈负相关 (复发风险: 肺叶切除 < 节段切除 < 楔形切除)。以上结果提示STAS阳性的患者选择肺叶切除或许能获得更好的预后。

另一份报道^[28]显示, STAS与接受肺叶切除患者的不良预后显著相关, 但在亚肺叶切除的患者无明显统计学差异。Han等^[29]根据STAS与主肿瘤的距离将STAS分为STAS I 型 (<2 500 μm) 和STAS II 型 ($\geq 2 500 \mu\text{m}$), 结果显示STAS II 型

是肺叶切除和亚肺叶切除的预后不良因素。以上研究表明STAS可能与不良预后有关而与手术方式无关。

综上,手术方式对于STAS预后的影响目前还没有统一观点,最新JCOG0802/WJOG4607L研究^[30]结果显示STAS与肺段组高的局部复发率可能相关,目前大部分研究认为STAS是亚肺叶切除患者预后的独立危险因素,但是对于肺叶切除患者,STAS并不影响其生存。

五、目前存在的问题

1. 如何界定STAS的肿瘤细胞与主肿瘤之间的距离?

WHO给出的“STAS”定义中并没有严格界定STAS中肿瘤细胞与主肿瘤之间的最小距离。各项研究中界定的范围包括从肿瘤边缘以外的第1肺泡层、几个肺泡间隙、距离主肿瘤至少0.5 mm等,这些界定范围的不同也导致在不同的研究中STAS的发生率存在显著差异,文献中报道的STAS的发生率在15%~48%之间^[5,27,31]。这些差异可能导致研究结果不具有可比性,不利于未来研究工作的开展。虽然关于距离上的定义没有统一的标准,但是关于STAS与无复发生存期(reurrence free survival, RFS)和总生存期(overall survival, OS)降低之间存在关联的结论却是统一的^[32-33]。

2. STAS的定量研究的意义?

目前关于STAS定量研究的意义还不明确。一些研究^[32-33]表明,STAS与主要肿瘤的距离可能与生存率无关,但STAS的半定量可能是一个重要的因素。Uruga等^[28]使用半定量方法评估肿瘤中STAS的数量与患者生存之间的关系,该研究纳入了208例患者,并将其分为3组:无STAS、低STAS(微乳头状或实性STAS或单个细胞优势的STAS的肿瘤中有1~4个肿瘤细胞簇)及高STAS(微乳头状或实性STAS的肿瘤中有5个或更多的肿瘤细胞簇)。结果发现约20%的高STAS患者出现复发,通过单因素与多因素分析发现高STAS是肺腺癌患者RFS的显著不良预后因素。

六、总结

STAS作为肺腺癌的一种新的侵袭模式受到人们的日渐重视。STAS发生机制目前仍然不明确,其存在是否为人造的污染目前仍有一定争议,但是越来越多的研究认为STAS是一种生物学行为。

STAS是患者远期预后的独立危险因素,对于STAS阳性患者手术切除的方式仍有争议,但是STAS作为局限性切除的预后独立危险因素逐渐成为共识。STAS的诊断多依赖术后常规病理,针对术前以及术中的诊断方法目前还有所欠缺,这依赖未来的进一步研究。同时针对STAS的研究目前多停留于定性的研究当中,那么STAS的定量研究就显得更加重要;对患者STAS状态进行分级,进而实施个体化治疗或许是未来治疗STAS阳性患者的重要方向。

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 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.
- 3 Giraud P, Antoine M, Larrouy A, et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48 (4): 1015-1024.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments[J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (2): 605-612.
- 7 Yoshida C, Kadota K, Ikeda T, et al. Tumor-associated macrophage infiltration is associated with a higher rate of tumor spread through air spaces in resected lung adenocarcinomas[J]. *Lung Cancer*, 2021, 158: 91-96.
- 8 Yoshida C, Kadota K, Yamada K, et al. Tumor-associated CD163 (+) macrophage as a predictor of tumor spread through air spaces and with CD25 (+) lymphocyte as a prognostic factor

- in resected stage I lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2022, 167: 34-40.
- 9 Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20 (2): 69-84.
- 10 Jung W, Chung JH, Yum S, et al. The differential prognostic impact of spread through air spaces in early-stage lung adenocarcinoma after lobectomy according to the pT descriptor[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 163 (1): 277-284.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 Hu SY, Hsieh MS, Hsu HH, et al. Correlation of tumor spread through air spaces and clinicopathological characteristics in surgically resected lung adenocarcinomas[J]. *Lung Cancer*, 2018, 126: 189-193.
- 14 Thunnissen E, Blaauwgeers HJ, de Cuba EM, et al. Ex Vivo Artifacts and Histopathologic Pitfalls in the Lung[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140 (3): 212-220.
- 15 Song T, Jiang L, Zhuo Z, et al. Impacts of thoracoscopic surgery and high grade histologic subtypes on spread through air spaces in small stage I lung adenocarcinomas[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145 (9): 2375-2382.
- 16 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.
- 17 Gross DJ, Hsieh MS, Li Y, et al. Spread Through Air Spaces (STAS) in Non-Small Cell Lung Carcinoma: Evidence Supportive of an In Vivo Phenomenon[J]. *Am J Surg Pathol*, 2021, 45 (11): 1509-1515.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 Kadota K, Kushida Y, Katsuki N, et al. Tumor Spread Through Air Spaces Is an Independent Predictor of Recurrence-free Survival in Patients With Resected Lung Squamous Cell Carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41 (8): 1077-1086.
- 21 Mino-Kenudson M. Significance of tumor spread through air spaces (STAS) in lung cancer from the pathologist perspective[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9 (3): 847-859.
- 22 Villalba JA, Shih AR, Sayo TMS, et al. Accuracy and Reproducibility of Intraoperative Assessment on Tumor Spread Through Air Spaces in Stage 1 Lung Adenocarcinomas[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (4): 619-629.
- 23 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.
- 24 Bains S, Eguchi T, Warth A, et al. Procedure-Specific Risk Prediction for Recurrence in Patients Undergoing Lobectomy or Sublobar Resection for Small (≤ 2 cm) Lung Adenocarcinoma: An International Cohort Analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14 (1): 72-86.
- 25 Ren Y, Xie H, Dai C, et al. Prognostic Impact of Tumor Spread Through Air Spaces in Sublobar Resection for 1A Lung Adenocarcinoma Patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26 (6): 1901-1908.
- 26 Kadota K, Kushida Y, Kagawa S, et al. Limited Resection Is Associated With a Higher Risk of Locoregional Recurrence than Lobectomy in Stage I Lung Adenocarcinoma With Tumor Spread Through Air Spaces[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43 (8): 1033-1041.
- 27 Shiono S, Endo M, Suzuki K, et al. Spread Through Air Spaces Is a Prognostic Factor in Sublobar Resection of Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 106 (2): 354-360.
- 28 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.
- 29 Han YB, Kim H, Mino-Kenudson M, et al. Tumor spread through air spaces (STAS): prognostic significance of grading in non-small cell lung cancer[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34 (3): 549-561.
- 30 Saji H, Okada M, Tsuboi M, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 399 (10335): 1607-1617.

- 31 Ding Y, Chen Y, Wen H, et al. Pretreatment prediction of tumour spread through air spaces in clinical stage I non-small-cell lung cancer[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2022, 62 (3): ezac248.
- 32 Kadota K, Kushida Y, Katsuki N, et al. Tumor Spread Through Air Spaces Is an Independent Predictor of Recurrence-free Survival in Patients With Resected Lung Squamous Cell Carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41 (8): 1077-1086.
- 33 Warth A, Muley T, Kossakowski CA, et al. Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39 (6): 793-801.
- (收稿: 2023-01-13; 修回: 2023-03-17; 接受: 2023-05-16)
(本文编辑: 丁玮)

陈笑, 柳常青, 周杭城, 等. 肺腺癌气腔播散的研究现状[J/OL]. 中华胸部外科电子杂志, 2023, 10 (2): 126-130.