• 综试 •

# 肺腺癌气腔播散的研究现状与影像学诊断

孙婷婷 综述 伍建林 审校

【摘要】 气腔播散的概念是在 2015 年由世界卫生组织提出的一种新的肺腺癌侵袭方式,大量研究 表明 CT 特征对于预测气腔播散的阳性与否有着重要临床意义,本文就气腔播散的研究现状和进展作 一综述。

【关键词】 肺腺癌; 气腔播散; CT 征象; 预后; 综述

【中图分类号】R814.42;R734.2 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2020)02-0260-04 DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.02.021 开放科学(资源服务)标识码(OSID):

肺癌是对人类生命健康威胁最大的恶性肿瘤之 一,根据 2018 年全球癌症统计报告,其发病率和死亡 率位列所有癌症的首位<sup>[1-3]</sup>。既往研究表明<sup>[4-5]</sup>肺癌侵 袭模式通常与不良预后相关,肺腺癌传统的侵袭模式 包括:①非贴壁式生长,即腺泡状、乳头状、实性或微乳 头状;②出现间质浸润;③侵及脉管和胸膜。2015 年 Kadota 等<sup>[4]</sup> 首次提出气腔播散(spread through air spaces, STAS)概念。随后世界卫生组织(world health organization,WHO)根据两项大规模临床试验 结果<sup>[4,6]</sup>正式制定了 STSA 概念,即"肿瘤细胞以微乳 头状细胞簇、实性癌巢或单个肿瘤细胞的形式从肿瘤 主病灶边缘通过气道向周围肺实质扩散",并将其作为 肺腺癌侵袭的新模式<sup>[7]</sup>。

微乳头成分被定义为在气腔中生长腺细胞的小乳 头状簇<sup>[8]</sup>,在 STAS 概念被提出之前就有研究称含有 微乳头成分的肺腺癌(adenocarcinomas,ADC)可能会 发生转移。2011年,国际肺癌研究协会(IASLC)/美 国胸科学会/欧洲呼吸学会对 ADC 进行了新的分类, 建议将微乳头型 ADC 作为主要的组织学亚型,因为 它与预后不良相关<sup>[9]</sup>。2013年,Onozato<sup>[10]</sup>提出了 "肿瘤岛"概念,系指在肺泡腔内出现的大量游离肿瘤 细胞集群,以缺乏明显边界的微乳头样成分(MPC)为 特点,位于主肿瘤灶周围,相互之间间隔数个肺泡腔。 "肿瘤岛"具有较高的侵袭性,不同于肺腺癌的微乳头 模式,CT 三维重建显示它们仍与主肿瘤病灶相连<sup>[10]</sup>, 之后研究将其发展为肿瘤 STAS<sup>[11]</sup>。

气腔播散定义与鉴别方法

尽管 WHO 提出了 STAS 定义,但近期根据病理

特征在对 STAS 分类研究中的定义与标准还存在分 歧。目前,STAS 中最常见的亚型分组方法也是基于 形态学特征,包括单细胞、小细胞簇和肿瘤细胞巢。

多项研究<sup>[4,12-14]</sup>对 STAS 的判定标准与 WHO 类 似,定义为与主肿瘤距离不小于1个肺泡间隔的微到。 头状细胞簇、实性癌巢或单个肿瘤细胞。但也有学者 提出其他定义标准,如 Morimoto 等<sup>[15]</sup>提出的 STAS 标准为>3个肿瘤细胞簇,每个细胞簇包含<20个不 在一个整体的微乳头细胞,这些细胞簇距离主肿瘤距 离>3 mm: 而 Shiono 等<sup>[16]</sup>将 STAS 定义为距离主肿 瘤边缘>0.5 mm 游离在肺泡内的肿瘤细胞簇。此外, Warth 等<sup>[6]</sup> 以小细胞巢(>5个肿瘤细胞)为主,并根 据它们与主肿瘤距离,分为局限性(<3个肺泡)和广 泛性(>3个肺泡)STAS; Toyokawa 等<sup>[17]</sup>则将 STAS 分为无、低(1~4个单细胞或 STAS 簇)和高 STAS (≥5个单细胞或 STAS 簇)三个层级。虽然到目前为 止,多数 STAS 的研究结果及定义标准存在分歧,但 均认为这种形态特征具有较高的预后价值,因此 STAS 应包括在常规病理报告中<sup>[6]</sup>。

由于观察方法与研究对象不同导致 STAS 阳性率结果存在一定差异。多数研究表明在病理 I 期的 ADC 中, STAS 具有较高的阳性率( $\geq$ 30%), 如 Kadota 等<sup>[4]</sup>回顾性分析了 411 例 I 期肺腺癌( $\leq$ 2 cm), STAS 的发生率为(155 例)38%; 而在 Warth 等<sup>[6]</sup>569 例肺腺癌研究中的阳性率为 50.6%(包括广泛性和局 限性); 与 Toyokawa 等<sup>[17]</sup>对 276 例 I 期 ADC 患者研 究中的 STAS 阳性率结果(55.4%)基本相同; 国内学 者邱协<sup>[18]</sup>在 127 例病理 I 期 ADC 患者研究中, 仅发 现 45 例(35.4%)患者 STAS 为阳性。也有研究显示 很低的阳性率, 如 Shiono 等<sup>[16]</sup>在 318 例病理 I 期的 ADC 患者研究中, 仅有 14.8%显示 STAS 阳性。

关于 STAS 的判定与鉴别十分重要,目前尚存在 一定争议。首先,某些人为因素可能影响手术或病理

作者单位:116001 辽宁,大连大学附属中山医院放射科 (孙婷婷、伍建林):116001 辽宁,大连医科大学(孙婷婷)

作者简介:孙婷婷(1995-),女,河南邓州市人,硕士研究 生,主要从事胸部疾病诊断工作。

通讯作者:伍建林,E-mail:cjr.wujianlin@vip.163.com

切除过程中对 STAS 的判断,如由于肺标本切片的组 织松散出现的"通过刀面传播(STAKS)"。Blaauwgeers 等<sup>[19]</sup>比较首次使用清洁刀切割和先前已用过的 刀切割组织块中的肿瘤簇,发现后者在肺泡间隙中存 在松散的组织碎片的频率更高。肿瘤漂浮物通常出现 在组织切片的边缘或随机散布在组织上,锯齿状边缘 或线条型表明是肿瘤碎片或 STAKS,而不是 STAS。 因此,只有证实从肿瘤边缘起始的气腔就持续含有肺 泡内肿瘤细胞,才能判断远离主要肿瘤的肿瘤细胞是 STAS。

Kadota 等<sup>[4]</sup>提出区分 STAS 肿瘤细胞与肺泡巨 噬细胞的方法,在吸烟者气腔中的巨噬细胞胞质中常 含有淡褐色色素和黑色碳颗粒,而不吸烟者巨噬细胞 胞质中缺乏色素且有时呈现泡沫状,细胞核偏小,分布 均匀规则,常出现核重叠,核仁不明显或缺失,无核异 型性。相反,STAS 处的肿瘤细胞通常缺乏细胞质色 素或泡沫细胞质,常以团簇状生长,有核异型性伴色素 深染,核仁数多且体积大。此外,还可借助免疫组化方 法,如角蛋白、巨噬细胞标志物如 CD68 等。在 Warth 等<sup>[4]</sup>研究中提出了区分 STAS 与人工分离细胞的方 法,即在肿瘤鉴别过程中,仅将肿瘤细胞呈松散排列方 式,分布与肿瘤周缘的整体结构一致,且当细胞与主要 肿瘤块没有直接联系时,才将肿瘤细胞记为 STAS:成 团肿瘤细胞常随机分布在组织和切面上,若呈锯齿状 边缘则提示在标本处理过程中形成肿瘤破碎或为刀的 切缘;出现游离于肺泡壁的线状、条索样细胞亦提示是 人为操作所致。另外,Lu 等<sup>[20]</sup>认为要想得到经过最 佳处理的 STAS 的总标本,需要对肿瘤周缘以及相邻 的肺实质进行组织学采样。

#### 气腔播散与病理亚型相关性

肿瘤的 STAS 可由三种形态学模式组成<sup>[21]</sup>:①微 乳头结构,由纤维血管核缺如的乳头状凸起形成,偶可 见在气腔内形成指环样结构;②由实性成团的肿瘤细 胞充满气腔形成细胞巢或肿瘤岛;③由散乱的单个细 胞形成。

STAS作为一种病理征象也与某些临床信息存在 相关性。Warth等<sup>[6]</sup>研究显示男性患者更易发生 STAS,与 Shiono等<sup>[16]</sup>研究结果一致。但 De Margerie等<sup>[22]</sup>研究显示 STAS与肺腺癌患者性别无相关 性,可能是研究对象中包含了亚实性结节肺癌患者有 关。多数研究证明实性结节肺癌患者更易发生 STAS<sup>[16,22-24]</sup>,因此可以推测在实性结节肺癌中 STAS 与患者性别相关性更为明显。Warth等<sup>[4]</sup>和 De Margerie等<sup>[22]</sup>的研究中关注了吸烟史与 STAS 的相关 性,结果显示吸烟史与 STAS 无关;但在 Shiono等<sup>[16]</sup> 研究中显示 STAS 与患者吸烟史具有相关性;并在 Kameda 等<sup>[24]</sup>预测 STAS 单变量模型研究中证实吸 烟史是 STAS 的独立预测因子。此外,De Margerie 等<sup>[22]</sup>的研究还表明 STAS 与 ADC 患者的年龄无相关 性。

肺癌如出现淋巴管和胸膜浸润则认为与 STAS 相关。例如 Shiono 等<sup>[16]</sup>研究了 318 例病理 I 期的 ADC 患者证实 STAS 阳性者与淋巴管和胸膜浸润存 在相关性;邱协<sup>[18]</sup>研究证实 STAS 的发生与淋巴结转 移相关;此外,Toyokawa 等<sup>[17]</sup>研究还发现 STAS 与胸 膜浸润和组织学浸润类型相关。在 Warth 等<sup>[6]</sup>569 例 肺腺癌的研究中也证实 STAS 与 ADC 病理亚型密切 相关,即 STAS 几乎不发生在贴壁为主的 ADC 中,而 其他病理亚型或多或少均与 STAS 相关;其中以腺泡 为主的 ADC 中,约半数与 STAS 之间存在关联;以乳 头为主者 STAS 发生率超过 50%;以微乳头为主者 STAS 发生率最高(>90%)。同时还观察到,无论何 种病理亚型的 ADC 患者中,广泛型 STAS 占比均高 于局限型。

#### 气腔播散的影像学研究及意义

CT 不仅是肺癌术前检查和诊断的最佳影像学方 法,也是评估与研究 STAS 与其他 CT 征象关联性的 重要手段。实性结节或实性成分较多的非实性结节肺 癌患者中 STAS 发生率更高,例如 Shiono 等[16] 对 47 例 STAS 阳性 ADC 患者研究中证实 STAS 与实性结 节具有明显相关性(P < 0.001);而在 De Margerie 等<sup>[22]</sup>研究中显示更多实性成分 ADC 患者中 STAS 阳 性率更高(P = 0.041)。在 Kameda 等<sup>[24]</sup>建立的单因 素预测模型中,得到了肿瘤内实性成分直径与肿瘤最 大径的比值(C/T)是重要变量,并且在多因素分析中 C/T比值也是 STAS 发生的独立危险因素 (P < 0.001)。在其他学者研究中<sup>[23]</sup>也显示 STAS 在实性结 节中最常见,而纯磨玻璃结节中(pGGN)未见 STAS 的发生。另外,STAS还与肿瘤直径具有显著相关性。 在 De Margerie 等<sup>[22]</sup>研究中显示 STAS 阳性者肿瘤 长轴直径显著大于 STAS 阴性者(P=0.003);而在吴 越等<sup>[23]</sup>研究中不仅证实 STAS 阳性者与肿瘤最大直 径相关(P = 0.036),还显示 STAS 阳性与结节类型 (P < 0.001)、空气支气管征(P = 0.009)、胸膜凹陷征 (P=0.001)、分叶征(P<0.001)、毛刺征(P=0.004)等 CT 征象具有相关性;在多因素分析中,肿瘤最大 径、结节类型、空气支气管征、胸膜凹陷征等 CT 征象 是 STAS 阳性的独立预测因子。

在 Kim 等<sup>[25]</sup>多变量 logistic 回归研究中进一步 证实利用 CT 征象可预测肺腺癌的 STAS 发生规律, 在 92 例 STAS 阳性患者中,其在实性肿瘤发生率 (77%)较部分实性肿瘤(23%)或 pGNN(0%)中明显 增高(P<0.001),此外 STAS 还与病灶中心低密度、 空气支气管征和 C/T 比值相关(P<0.001),C/T 比 值也是 STAS 的独立预测因子。

现有的研究表明,STAS 往往与患者的恶性倾向 影像特征密切相关,比如只发生在实性结节和部分实 性结节中,结节(或结节实性部分)的大小、空气支气管 征、胸膜凹陷征、分叶征、毛刺征等,因此 STAS 往往 也意味着不良的预后。

## 气腔播散与临床预后的关系

关于 STAS 阳性患者的预后情况受到较多学者 关注,研究结论基本一致表明 STAS 阳性与患者的不 良预后相关。例如 STAS 阳性患者的病死率显著高 于 STAS 阴性者<sup>[4]</sup>:在 Shiono 等<sup>[16]</sup>研究中也显示 STAS 阳性患者5年总生存率较阴性者降低约1/3,无 复发的5年生存率降低约40%;在 Morimoto 等<sup>[15]</sup>的 研究中提到共存有游离肿瘤簇(free tumor cluster, FTC)的微乳头成分肺腺癌患者,即FTC 阳性患者的 5年无复发生存率比 FTC 阴性患者显著降低。邱 协<sup>[18]</sup>研究显示 STAS 阳性组的总生存期和无病生存 期明显低于阴性组,经Cox 多因素分析模型显示, STAS 是 ADC 患者总生存期和术后无病生存期的独 立预测因子。此外,STAS 也与肿瘤分期密切相关<sup>[6]</sup>; 在局部切除的 I 期 ADC 患者中复发率可能显著提高, 而其他分期的 ADC 患者预后更差[7];在 Dai 等[10] 383 例 [A 期和 161 例 [B 期 ADC 患者的无复发生存率 (RFS)和总体生存率(OS)对比研究中显示,直径 2~ 3 cm的 I A 期肿瘤 STAS 阳性患者的不良预后与 I B 期 ADC 患者基本接近。另外,手术方式对 STAS 患 者的预后也有着显著影响。在 Kadota 等[4] 研究中,局 部切除治疗组的肿瘤大小是复发的危险因素,而在肺 叶切除治疗组中组织学亚型是复发的危险因素,局部 切除 STAS 阳性肿瘤患者的 5 年累积复发率是 STAS 阴性肿瘤患者的近四倍;此外,局部切除治疗组中 STAS 的存在与远距离和局部复发也具有较高风险相 关,但在肺叶切除治疗组,STAS的存在与局部复发或 远处复发均无关;其他研究也得到了类似的结论[26-27]。

尽管 STAS 的概念首先是在 ADC 的研究中得到 证实,但目前研究也证明 STAS 在肺鳞癌<sup>[20,28-29]</sup>、肺小 细胞癌<sup>[30]</sup>和肺多形性癌<sup>[31]</sup>的侵袭中同样扮演着重要 角色,因此在对 STAS 的病理诊断上显得尤为重要。 目前对 STAS 的检测仍采取术后石蜡切片检查,而手 术方式往往对患者预后产生重要影响<sup>[4,26-27]</sup>,因此若 在术中进行冰冻切片检测显得意义重大,已有研究表 明<sup>[24]</sup>冰冻切片可作为 STAS 术中检测的尝试方法,但 冰冻切片预测 STAS 敏感度并不高<sup>[22,32]</sup>,针对性研究 和某些技术瓶颈尚有待进一步克服,同时如何评价冰 冻切片中 STAS 的标准与提高诊断敏感度也是亟待 解决的难题<sup>[33]</sup>。

## 现状及展望

综上所述,尽管 STAS 的检测与诊断金标准仍是 病理组织学方法,但通过术前丰富的影像学(如 CT) 信息还是有望能够预测 STAS 的发生与存在,以辅助 临床选择最佳手术治疗方案和改善患者预后。尽管目 前研究已经取得一定成果,但如何进一步精准评估 CT 征象与 STAS 发生的关系,并基于相对特征性 CT 征象或数据建立 STAS 预测模型还有待于深入的研 究。

## 参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J. Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 李家琳,李骋,陈武飞,等.高危人群早期肺癌 LDCT 基线筛查研 究[J].放射学实践,2017,32(3):233-236.
- [3] 李晶晶,张倩倩,朱文科,等.不同病理类型肺癌 HRCT 征象与三 种血清肿瘤标志物的相关性[J].放射学实践,2016,31(7):630-633.
- [4] 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.
- [5] Warth A, Beasley MB, Minokenudson M. Breaking new ground: the evolving concept of spread through air spaces (STAS)[J].J Thorac Oncol,2017,12(2):176-178.
- [6] 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.
- 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.
- [8] Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, et al. Micropapillary component in lung adenocarcinoma; a distinctive histologic feature with possible prognostic significance[J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26 (3);358-364.
- [9] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma[J].J Thorac Oncol, 2011, 6(2): 244-285.
- [10] Onozato ML, Kovach AE, Yeap BY, et al. Tumor islands in resected early stage lung adenocarcinomas are associated with unique

clinicopathological and molecular characteristics and worse prognosis[J].Am J Surg Pathol, 2013, 37(2):287.

- [11] 宋铁牛,蒋莉莉,罗俊,等.如何准确定义肺腺癌的"气腔播散" [J].中国胸心血管外科临床杂志,2020,27(1):97-100.
- [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 3cm[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] 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.
- [15] Morimoto J, Nakajima T, Suzuki H, et al. Impact of free tumor clusters on prognosis after resection of pulmonary adenocarcinoma[J].J Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 152(1):64-72.
- [16] 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.
- [17] Toyokawa G. Yamada Y. Tagawa T, et al. Significance of spread through air spaces in resected pathological stage I lung adenocarcinoma[J]. The Annals of Thoracic Surgery, 2018, 105(6): 1655-1663.
- [18] 邱协.肺癌肿瘤间质细胞和气腔扩散的关系研究[D].苏州:苏州 大学,2018.
- [19] Blaauwgeers H,Flieder D,Warth A, et al. A prospective study of loose tissue fragments in non-small cell lung cancer resection specimens[J].Am J Surg Pathol,2017,41(9):1226-1230.
- [20] 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, 2016,12(2):223.
- [21] Moralesoyarvide V, Minokenudson M. Tumor islands and spread through air spaces: distinct patterns of invasion in lung adenocarcinoma[J].Pathol Int, 2016, 66(1):1-7.
- [22] De Margeriemellon C, Onken A, Heidinger BH, et al.CT manifestations of tumor spread through airspaces in pulmonary adenocarcinomas presenting as subsolid nodules[J].J Thorac Ima-

ging,2018,33(6):402-408.

- [23] 吴越,范力文,谭明瑜,等.老年肺腺癌患者肿瘤经气道播散的 CT特征[J].中国老年学杂志,2020,40(17):3626-3629.
- [24] Kameda K, Lu SH, Eguchi T, et al. Can tumor spread through air spaces (STAS) in lung adenocarcinomas be predicted pre- and intraoperatively? [J].J Thorac Oncol, 2017, 12: S411-S412.
- [25] 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.
- [26] Eguchi T, Kameda K, Lu S, et al. Lobectomy is associated with better outcomes than sublobar resection in spread through air spaces (STAS)-positive T<sub>1</sub> lung adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis[J].J Thorac Oncol, 2019, 14(1):87-98.
- [27] David EA, Atay SM, McFadden PM, et al. Sublobar or suboptimal: does tumor spread through air spaces signify the end of sublobar resections for T1N0 adenocarcinomas? [J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(1): 11-12.
- [28] 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.
- [29] Yanagawa N,Shiono S,Endo M,et al.Tumor spread through air spaces is a useful predictor of recurrence and prognosis in stage I lung squamous cell carcinoma, but not in stage II and III[J]. Lung Cancer,2018,120:14-21.
- [30] Toyokawa G, Yamada Y, Tagawa T, et al. High frequency of spread through air spaces in resected small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2018, 38(3):1821-1825.
- [31] 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.
- [32] Walts AE, Marchevsky AM, Current evidence does not warrant frozen section evaluation for the presence of tumor spread through alveolar spaces[J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(1): 59-63.
- [33] Ma K.Zhan C.Wang S.et al.Spread through air spaces (STAS): A new pathological morphology in lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(2):e158-e162.

(收稿日期:2020-08-22 修回日期:2020-10-23)