

肺腺癌气腔播散的研究进展

曾宇斌 陈 捷

广东医科大学附属医院胸外科 广东湛江 524001

【摘要】肺腺癌气腔播散(spread through air space, STAS)在2015年被世界卫生组织(WHO)正式定义为肺腺癌的一种新型侵袭模式,同时,大量研究也表明STAS阳性患者具有较差的预后及容易复发,因此,在术前预测STAS的研究及有关其的预后研究不断被报道,STAS作为一种复杂且存在争议的疾病,其机制仍不是很明确,诊治方面仍然面临很大挑战,今后需要加强针对肺腺癌气腔播散的研究,以及改进并且探索更加有效安全的诊治方法,我们相信随着科技进步和医学研究不断深入,对肺腺癌气腔播散的治疗将会创造历史性突破,本文将对肺腺癌气腔播散研究进展进行综述。

【关键词】肺腺癌;气腔播散;STAS;预后;综述

【中图分类号】R73

【文献标识码】A

【文章编号】2095-9753 (2023) 07-170-02

1 STAS的定义及机制

近年来,肺癌的诊治方法不断取得进展,使得肺癌患者的生存时间得到了延长,但据统计,肺癌仍然是世界上发病率最高且最为常见的致死性恶性肿瘤之一^[1]。Kodama等研究者^[2]在1980年报道了一例肿瘤细胞不粘连且呈现空气传播转移的罕见肺腺癌,在超微视野下,这种分化较差的肺腺癌细胞与肿瘤肺中的恶性肿瘤细胞相似,并在气道内自由增殖,由于当时信息传播的不发达及学术界认知的局限,他们最终认为这种肺腺癌细胞如同常规癌细胞一样具有非内聚性及不依赖贴壁生长的特性导致了这种癌细胞空气传播转移的生物学行为。随后,关于STAS的研究如雨后春笋般不断被报道。

“STAS”的早些术语被普遍认为是肺腺癌中存在的一种微乳头状模式,这种模式被定义为没有纤维血管核心的乳头状丛且极大可能来自肺腺癌的转移。直到2013年,Onozato等研究者^[3]将这种微乳头状模式定义为肿瘤岛(tumor island):肺腺癌主肿瘤灶周围出现一些分布在数个肺泡腔之间且不与主肿瘤灶直接相连的微小群,这些游离肿瘤细胞集群构成了肿瘤岛。紧接着Kadota等研究者^[4]在2015年首次提出气腔播散(spread through air space, STAS)的概念:扩散到主肿瘤附近肺实质气腔的肺腺癌肿瘤细胞。同年,世界卫生组织(WHO)正式将气腔播散定义为一种位于肺癌肿块之外且进入正常肺泡、毛细支气管内的微乳头团、实性癌巢或单个癌细胞的新型肺癌转移模式,这是仅次于直接侵犯、淋巴道转移和血行转移等传统侵袭模式的新型侵袭性浸润生长模式。尽管世界各地研究者们对肺腺癌气腔播散的研究还在不断深入,但对其的发生机制却仍颇具争议,有另一部分研究者则认为气源性扩散发生的可能机制是肿瘤细胞与微环境的相互作用,中性粒细胞、花生四烯酸和类花生酸信号基因传导及肺泡毛细血管的重塑等改变均可能参与了STAS的形成。在2017年,Blauwgeers等研究者^[5]通过一项前瞻性研究发现大部分游离组织碎片可以通过与人为的组织处理相关的机械力解释,而“STAS”的存在极大可能是一种人为的机械性伪影,“STAS”的结果是由于病理医师制作切片时造成的“通过刀面扩散”。在没有制定统一的对“STAS”临床诊疗指导的情况下,病理医师对“STAS”的辨识及判读的程度极大的依赖于他们的主观能动性,因此Villalba^[6]等研究者在2021年在其研究中对这种“人为通过刀面扩散”的伪影进行了定义:

(1) 随机分布于正常组织周围的细胞簇;(2) 人为刀切的

锯齿状边缘;(3) 存在于肺泡壁之外的条絮状肿瘤组织;(4) 脱离主肿瘤体且孤立的肿瘤细胞。基于STAS是人工伪影还是客观存在的病理现象的问题,2021年, Metovic等研究者^[7]在每次沿固定方向切割新鲜肿瘤标本后更换极薄新鲜钢刀片的情况下,将切割后的肿瘤组织分为刀片接触肿瘤前的肺实质成分和刀片接触肿瘤后的肺实质成分,并分别制作了甲醛浸泡的新鲜组织切片及石蜡包埋切片,研究结果显示它们对STAS的发生没有显著影响,肺癌的切除标本处理程序不会影响STAS的发生。目前对于STAS机制的研究虽然不是很明确,但可以确定的是,原位腺癌和微浸润腺癌不会甚至极少会发生STAS^[8],但据临床医生普遍所共识的是,晚期肺腺癌、肺鳞癌及小细胞肺癌等仍存在STAS的现象。

2 肺腺癌气腔播散的影像学、临床病理与分子基因的联系

目前,尚没有任何技术和手段可以在影像学及冰冻病理中确认有无STAS的发生,但已有研究发现在高分辨CT图像上可以根据肺结节的实性成分来预测STAS的发生。在2018年提出部分实性结节在CT中评估STAS阳性的方法:实性成分直径与总平均直径之比 $\geq 10\text{mm}$ 的阈值下,STAS阳性结节显著多于STAS阴性结节。研究团队通过回顾性研究分析948例接受手术切除的肺腺癌患者CT图像特征,发现中央低密度、不规则边缘、空气支气管征和实性成分占比均是STAS阳性的危险因素,其中实性成分占比则是STAS的独立预测因子,而纯膜玻璃结节则没有或几乎不会发生STAS。对503例患者的病理及影像学数据发现STAS在乳头状、微乳头状和实体瘤中更为常见,且和pTNM分期、更多的淋巴结转移、胸膜浸润及神经血管浸润相关,肿瘤最大直径则是STAS阳性的独立预测因子,STAS阳性的CT图像特征分析则验证了的研究。认为STAS与CT图像上的肿瘤直径存在明确的相关性,但在研究中认为两者无相关性。通过CT征象构建风险模型表明STAS与肿瘤最大径、空气支气管征相关。基于STAS与肿瘤直径有无相关性的问题,目前大部分研究认为STAS的发生与肿瘤直径存在相关性,但对这种肿瘤直径的划定暂无统一的共识。综上,通过CT征象预测STAS具有一定的可行性,但这些预测因子仍需要在大量的临床实践中得到考证。研究认为STAS主要发生在微乳头状腺癌中及较高突变率的鼠类肉瘤滤过性病毒致癌同源体B1(BRAF)、较低突变率的表皮生长因子(EGFR)中,大鼠肉瘤病毒癌基因(KRAS)的突变与STAS则无相关性。通过对315例手术切除的肺腺癌病例进行回顾性分析发现STAS

与淋巴血管侵犯、淋巴结转移、高分期、高级别组织亚型相关,与野生型表皮生长因子(EGFR)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)的突变显著相关。综上,STAS的临床病理及分子突变均明显提示较差的预后,因此,对于STAS阳性的患者,临床医生应当对其制定全程化和个性化的治疗模式,并如实交代具体随访时间。

3 肺腺癌气腔播散的治疗及预后

据NCCN指南(National Comprehensive Cancer Network Guidelines)推荐,早期肺腺癌通过制定合理的手术切除方案便可达到良好的治愈效果,但其术后仍易复发或转移。目前,已有研究^[3, 4]表明STAS阳性肺腺癌患者行全肺叶切除术的5年生存率和无复发生存率显著高于局部肺叶切除术,但对于STAS阴性肺腺癌的患者而言,全肺叶切除术却是一种过度治疗的手术方式。对早期肺腺癌患者接受局部肺叶切除术的研究发现,STAS阳性的患者术后局部复发的显著危险因素是外科医生行局部肺叶切除时切缘距肿瘤边缘<1.0cm,因此,对于可疑肺恶性肿瘤的患者行局部肺叶切除时,肺切缘应当距肿瘤边缘>1.0cm以上。的研究表明STAS是早期肺腺癌局部肺叶切除术后预后不良的独立预测因子,术后肿瘤复发与手术切除边缘是否残留肿瘤细胞具有显著相关性。通过对514名早期肺腺癌患者的手术方式和STAS情况进行分析发现STAS是局部肺叶切除手术患者预后不良的危险因素。认为STAS阳性肺腺癌的手术边缘与肿瘤直径的比率(surgical margin/tumor diameter ratio)对复发模式(局部或远处)具有相关性,同时,STAS阳性肺腺癌患者接受局部肺叶切除术具有高复发风险及较差的预后。综上,对于STAS阳性的早期肺腺癌患者在肺功能允许的条件下接受全肺叶切除术无疑是最佳决策,术后石蜡病理切片作为评估预后的重要环节之一,病理学家应当对STAS的存在给予重视并如实记录在报告中,以便临床医生制定个性化和全程化的指导治疗方案,但是值得关注的是,肺功能差、高龄、既往肺叶切除术的STAS阳性患者行非肺叶切除术应当高度重视肺肿瘤复发及发生转移的可能,为这类患者术后有比较好的生活质量还是更长的生存时间保障,对临床外科医生而言,无非是一项艰难的选择题,也是值得我们年轻一代医生思考的问题。

4 小结

综上,STAS作为肺癌的一种新型侵袭模式得到了普遍认可,但其发生、发展及机制的研究却尚未达到统一的共识,因此,针对STAS发生、发展及其机制的研究仍需要大量研究者进行深入钻研和关注探讨。虽然大量研究证实了CT图像影像学特征可以预测STAS的发生与存在,但该技术仍不够精准和成熟,如今检测和诊断STAS仍需要大量依赖病理组织学方

法,因此,在术前对于CT征象提示中央低密度、不规则边缘、空气支气管征和高实性成分的肺癌患者而言,临床医生在制定手术方案时应当给予足够的重视和全面的评估,除了对术后病理组织学报告提示STAS阳性的患者预后治疗决策方案中应当适量增加随访次数,还应当对此类患者制定具体的随访时间及下一步诊治方案。

参考文献:

- [1]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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): 209-49.
- [2]KODAMA T, KAMEYA T, SHIMOSATO Y, et al. Cell incohesiveness and pattern of extension in a rare case of bronchioloalveolar carcinoma [J]. Ultrastruct Pathol, 1980, 1(2): 177-88.
- [3]ONOZATO M L, KOVACH A E, YEAP B Y, 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): 287-94.
- [4]KADOTA K, NITADORI J I, SIMA C S, 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): 806-14.
- [5]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]. The American Journal of Surgical Pathology, 2017, 41(9): 1226-30.
- [6]VILLALBA J A, SHIH A R, SAYO T M S, 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): 619-29.
- [7]METOVIC J, FALCO E C, VISSIO E, et al. Gross Specimen Handling Procedures Do Not Impact the Occurrence of Spread Through Air Spaces (STAS) in Lung Cancer [J]. The American Journal of Surgical Pathology, 2021, 45(2): 215-22.
- [8]TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NICHOLSON A G, 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): 1243-60.

(上接第169页)

存在一些问题,面对医院中药制剂现状,必须转变观念,把医院中药制剂的重心由保证供应向技术开发方向转变,积极推进医院专病专科建设,加强医院中药制剂临床研究资料的整理工作,深入系统地研究中药复方中的有效成分,加大研究和开发力度,研发出新制型新品种质量可靠,疗效确切的医院内中药制剂,推动医院中药制剂更快可持续发展。

参考文献:

- [1]欧阳宇,闫彩霞,廖义芳.临床药学与中药制剂的应用探讨[J].中国医药指南,2019(23): 371-372
- [2]朱金刚.医院中药制剂发展方向的探讨[J].中医药导报,2021(01): 50-52

- [3]姬涛,管鸽.浅谈新形势下中医院院内制剂现状及发展趋势[J].中国中医药现代远程教育,2020,12(07): 136-138
- [4]王希东.医院中药制剂现状及展望[J].实用医药杂志.2020,28(03): 237-239.
- [5]王文明,严振,刘汉江.等广东省医院中药制剂现状调查分析及发展对策研究[J].中药材,2019(12): 2067-2071.
- [6]熊微,方建国.医疗机构中药制剂研发中相关药学问题的探讨[J].中国药房,2020(03): 193-195
- [7]刘丰惠.医院中药房质量管理存在的问题及对策[J].中外医疗,2020,32(23): 138
- [8]李霞.孙立强县级中医医院的专科建设思考[J].现代医院,2018,13(1): 89-91.