

Особенности распространения опухоли по воздушным пространствам у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

*М.В. Завьялова^{1,2}, Д.М. Лоос², Д.С. Письменный^{1,2}, А.А. Дурова², Е.С. Андрюхова²,
Е.О. Родионов¹, С.В. Миллер¹, С.А. Тузиков^{1,2}, Л.А. Таширева¹, О.В. Панкова¹, В.М. Перельмутер¹*

¹ ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт онкологии, Томск, Россия

² ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

Резюме. Введение. В настоящее время молекулярные механизмы, лежащие в основе развития STAS – маркера неблагоприятного исхода рака легких, остаются до конца не изученными. Не исключено, что развитие STAS может быть ассоциировано с маркерами высокого риска гематогенного метастазирования и рецидивирования – изменениями бронхиального эпителия. Цель исследования – изучить особенности STAS у пациентов с разными морфологическими изменениями бронхиального эпителия бронхов. **Материалы и методы.** Исследовали операционный материал от 90 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), проходивших лечение в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2009 по 2017 год. Все пациенты получали комбинированное лечение. Анализировали истории болезни и амбулаторные карты пациентов. Распространенность заболевания определялась согласно Международной классификации по системе TNM 2017 года. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Гистологический тип рака определялся согласно классификации ВОЗ 2015 года. В исследование были включены только случаи с НМРЛ, а именно с плоскоклеточным раком (n=50) или аденокарциномой (n=40). В лимфатических узлах оценивали наличие метастатического поражения, подсчитывали число лимфоузлов с метастазами. В слизистой оболочке бронхов, располагающихся на 3–4 см от границы опухоли, оценивали наличие изменений бронхиального эпителия. Учитывали информацию о наличии, сроках и локализации гематогенных метастазов и рецидивов. Применялись методы описательной статистики. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты. Проведенное исследование позволило выявить ряд закономерностей, которые могут дополнить представления о патогенезе такой формы прогрессии новообразования, актуальной для рака легкого, как распространение опухоли по воздушным пространствам.

Заключение. Исходя из полученных данных, обнаружение STAS предлагается рассматривать как неблагоприятный прогностический признак, связанный с риском локорегионарного метастазирования.

Ключевые слова: STAS, немелкоклеточный рак легкого, регенераторная гиперплазия бронхиального эпителия, метаплазия бронхиального эпителия, метастазирование

Для корреспонденции: Марина Викторовна Завьялова. E-mail: zavyalovamv@mail.ru

Для цитирования: Завьялова М.В., Лоос Д.М., Письменный Д.С., Дурова А.А., Андрюхова Е.С., Родионов Е.О., Миллер С.В., Тузиков С.А., Таширева Л.А., Панкова О.В., Перельмутер В.М. Особенности распространения опухоли по воздушным пространствам у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Клини. эксп. морфология. 2023;12(2):25–35. DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.25-35.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 17.05.2022. Получена после рецензирования 16.09.2022. Принята в печать 12.12.2022.

Features of tumor spread through the air spaces in patients with non-small cell lung carcinoma

*M.V. Zavyalova^{1,2}, D.M. Loos², D.S. Pismenny^{1,2}, A.A. Durova², E.S. Andryukhova²,
E.O. Rodionov¹, S.V. Miller¹, S.A. Tuzikov^{1,2}, L.A. Tashireva¹, O.V. Pankova¹, V.M. Perelmuter¹*

¹ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Abstract. Introduction. To date, the molecular mechanisms underlying the development of STAS remain poorly understood. The development of STAS – a marker of an unfavorable outcome of lung cancer – is likely to be associated with markers of a high risk of hematogenous metastasis and recurrence, i.e., changes in the bronchial epithelium. The paper aimed to study the features of STAS in patients with different morphological changes in the bronchial epithelium.

Materials and methods. We studied surgical material from 90 patients with non-small cell lung cancer who received combined treatment in the thoracoabdominal department of the Research Institute of Oncology of the Tomsk National Research Medical Center between 2009 and 2017. Case histories and outpatient cards of patients were analyzed. We determined the prevalence of the disease according to the international classification using the TNM staging system (2017). We used the standard method to post the material and manufacture histological preparations. The 2015 WHO classification was used to determine the histological type of cancer. The study included only cases with non-small cell lung carcinoma, namely squamous cell carcinoma (n=50) or adenocarcinoma (n=40). In the lymph nodes, we assessed the presence of metastatic lesions and counted the number of lymph nodes with metastases. In the bronchial mucosa located 3–4 cm from the border of the tumor, we assessed the presence of changes in the bronchial epithelium. The information about the presence, timing, and location of hematogenous metastases and relapses was taken into account. We used descriptive statistics; the results were discussed with the statistically significant difference at $p < 0.05$.

Results. We identified a number of patterns that could complement the understanding of SPAS pathogenesis, a form of tumor progression relevant for lung cancer.

Conclusion. We propose to consider the detection of STAS as an unfavorable prognostic sign associated with the risk of locoregional metastasis.

Keywords: STAS, non-small cell lung cancer, regenerative hyperplasia of the bronchial epithelium, metaplasia of the bronchial epithelium, metastasis

Corresponding author: Marina V. Zavyalova. E-mail: zavyalovamv@mail.ru

For citation: Zavyalova M.V., Loos D.M., Pismenny D.S., Durova A.A., Andryukhova E.S., Rodionov E.O., Miller S.V., Tuzikov S.A., Tashireva L.A., Pankova O.V., Perelmuter V.M. Features of tumor spread through the air spaces in patients with non-small cell lung carcinoma. *Clin. exp. morphology.* 2023;12(2):25–35 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.25-35.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 17.05.2022. **Received in revised form** 16.09.2022. **Accepted** 12.12.2022.

Введение

Распространение опухоли по воздушным пространствам – STAS (Spread Through Air Spaces) – является одной из форм прогрессии рака легкого. Термин STAS был сформулирован К. Kadota et al. в 2015 году [1]. В том же году Всемирная организация здравоохранения рекомендовала STAS в качестве гистологического критерия инвазии аденокарциномы легкого. Распространение опухоли по воздушным пространствам может наблюдаться и при плоскоклеточной карциноме легкого [2–4].

В настоящее время под термином STAS подразумевают наличие в просветах альвеол вблизи опухолевого узла солидных, микропапиллярных структур и единичных опухолевых клеток [5]. А. Warth et al. предложили выделять два варианта STAS: ограниченный и обширный. За ограниченный STAS принимали случаи, при которых в результате гистологического исследования было обнаружено не менее пяти опухолевых клеток, свободно лежащих в просветах альвеол, отстоящих от границ основного опухолевого узла на расстояние менее трех альвеол. Обширным STAS считали случаи, при которых гнезда опухолевых клеток свободно лежали в просвете альвеол на расстоянии более трех альвеол от границ основного опухолевого узла [6].

Имеются данные о том, что при обнаружении STAS у пациентов с аденокарциномой легкого после выполнения резекции чаще развиваются локорегиональные и отдаленные метастазы. При этом описываемый феномен не связан с рецидивированием и гематогенным

метастазированием, когда объем операции соответствует лобэктомии [7].

При плоскоклеточном раке легких обнаружение STAS ассоциировано с большей частотой локорегионального и отдаленного метастазирования. Однако данный феномен помогал предсказывать риск локорегионального и отдаленного метастазирования лишь у пациентов с I стадией рака легких и не имел значения при II и III стадиях процесса [3].

По мнению Т. Song et al., недостатком феномена STAS является невозможность оценки данного параметра при выполнении предоперационной биопсии ткани опухоли, тем не менее обнаружение STAS в операционном материале аденокарциномы легкого I стадии указывает на высокий риск локорегиональных рецидивов и отдаленного метастазирования и диктует необходимость выполнения адъювантной химиотерапии [8].

Пока молекулярные механизмы, лежащие в основе развития STAS, остаются до конца неизученными [9]. Обнаружено, что STAS связан с более низким уровнем экспрессии Е-кадгерина в клетках структур, распространяющихся по воздушным пространствам, и с более высоким уровнем экспрессии этого показателя в первичном опухолевом узле при плоскоклеточной карциноме легкого, что указывает на возможное наличие признаков эпителиально-мезенхиального перехода (ЭМП) [10]. Однако вопрос о вовлечении опухолевых клеток самих структур STAS в ЭМП остается спорным, поскольку они, по данным ряда исследований, экспрессируют Е-кадгерин [11]. Авторы делают вывод,

что ЭМП может быть фактором риска, но не механизмом STAS [10].

В смежной с первичной опухолью легочной ткани наблюдаются выраженные в разной степени проявления воспаления. В мелких бронхах воспаление сопровождается изменениями эпителия. К ним относят регенераторную гиперплазию и плоскоклеточную метаплазию слизистой оболочки бронхов, при этом самым ранним изменением эпителия является базальноклеточная гиперплазия, за ней следует развитие плоскоклеточной метаплазии [12–14].

Ранее было показано, что у пациентов с изолированной базальноклеточной гиперплазией в мелких бронхах, смежных с опухолью, чаще возникают гематогенные метастазы [15], а у пациентов с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии рецидивы опухолевого процесса [16]. Не исключено, что развитие STAS – маркера неблагоприятного исхода рака легких – может быть ассоциировано с маркерами высокого риска гематогенного метастазирования и рецидивирования – изменениями бронхиального эпителия. В связи с этим представляет интерес изучение особенностей STAS у пациентов с разными морфологическими изменениями бронхиального эпителия бронхов.

Материалы и методы

Изучен операционный материал от 90 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) T1-3N0-2M0, проходивших лечение в торакоабдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2009 по 2017 год. Распространенность заболевания определялась согласно Международной классификации по системе TNM 8-го издания [17]. Объем операции соответствовал лобэктомии с ипсилатеральной медиастенальной лимфодиссекцией. Неоадьювантной химиотерапии и интраоперационной лучевой терапии не было. По показаниям пациентам выполнялась адьювантная терапия по следующим схемам: винорелбин, цисплатин (25–30 мг/м²

в 1-й и 8-й дни цикла, 75–80 мг/м² внутривенно в 1-й день цикла; цикл – 21 день) или паклитаксел, карбоплатин (200 мг/м² внутривенно в 1-й день цикла, внутривенно в 1-й день цикла; цикл – 21 день).

Материал фиксировали в 10–12% растворе нейтрального формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическая оценка выполнялась с использованием светового микроскопа Axio Lab.A1 (Zeiss, Германия) и сканирующего микроскопа Mirax Midi (Zeiss, Германия).

Гистотип опухоли устанавливался согласно классификации WHO (2015) [18]. В исследование включались только случаи с плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой. Для верификации диагнозов «плоскоклеточная карцинома» и «аденокарцинома» выполнялось иммуногистохимическое исследование с использованием антител к Cytokeratine 7 (клон OV-TL 12/30, Novocastra, Leica Byosystems, Германия), TTF (клон SPT24, Novocastra, Leica Byosystems, Германия), Napsin A (клон NCL-L, Novocastra, Leica Byosystems, Германия), p63 (клон 7JUL, Novocastra, Leica Byosystems, Германия), Cytokeratine 5/6 (клон D5/16, Dako, Дания). Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. В случаях с аденокарциномой определялась позитивная экспрессия Cytokeratine 7, TTF, Napsin A и негативная экспрессия p63, Cytokeratine 5/6. В случаях с плоскоклеточной карциномой определялась позитивная экспрессия p63, Cytokeratine 5/6 и негативная экспрессия Cytokeratine 7, TTF, Napsin A. За феномен STAS принимали наличие в просветах альвеол вблизи опухолевого узла солидных, микропапиллярных структур и единичных опухолевых клеток. Определяли ограниченный STAS – на расстоянии менее трех альвеол от основного опухолевого узла (рис. 1 А) и обширный STAS – на расстоянии более трех альвеол (рис. 1 В) [19].

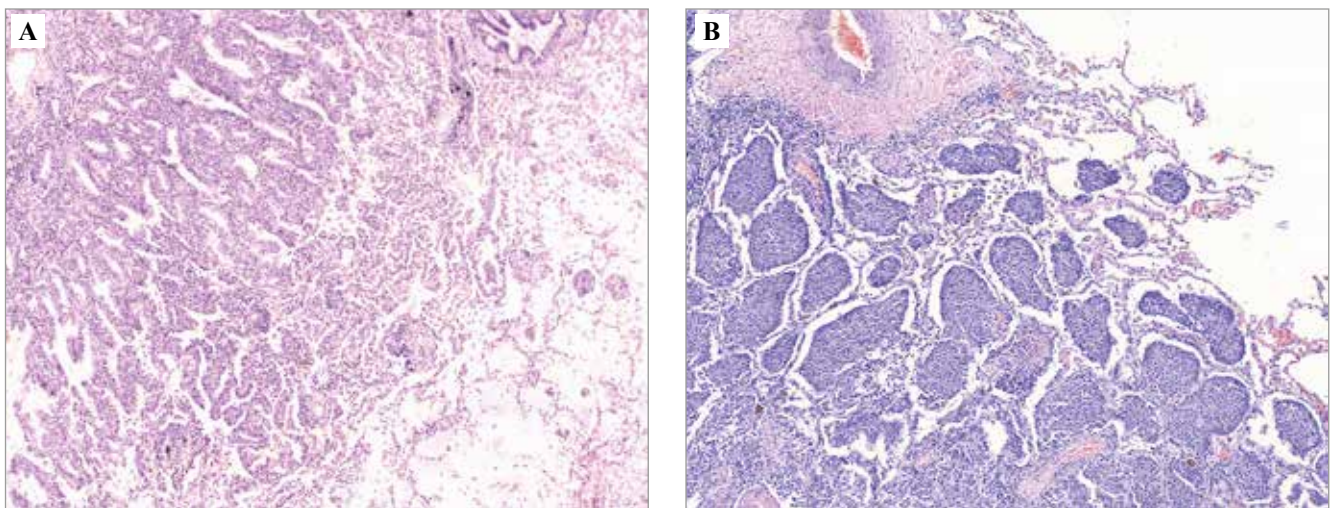


Рис. 1. Феномен STAS при аденокарциноме (А) и при плоскоклеточной карциноме (В). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
Fig. 1. The STAS phenomenon in adenocarcinoma (A) and squamous cell carcinoma (B). H&E stain, $\times 100$

В лимфатических узлах оценивали наличие метастатического поражения, подсчитывали число лимфоузлов с метастазами.

В слизистой оболочке бронхов, располагающихся на 3–4 см от границы опухоли, оценивали наличие базальноклеточной гиперплазии (БКГ) и плоскоклеточной метаплазии (ПМ) и их сочетания (рис. 2).

С учетом изменений, обнаруженных в бронхиальном эпителии, были сформированы три группы пациентов: 1-я – 17 пациентов без базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии (БКГ–ПМ–); 2-я – 45 пациентов с базальноклеточной гипер-

плазией, без плоскоклеточной метаплазии (БКГ+ПМ–); 3-я – 28 пациентов с базальноклеточной гиперплазией и плоскоклеточной метаплазией (БКГ+ПМ+).

Исследуемые группы не различались по возрасту, полу, локализации и размеру опухоли. В 44% случаев диагностирована аденокарцинома и в 56% плоскоклеточная карцинома. Срок наблюдения за пациентами составил 5 лет. Анализировали истории болезни и амбулаторные карты пациентов, учитывалась информация о наличии, сроках и локализации гематогенных метастазов и рецидивов. Характеристика исследуемых групп пациентов приведена в таблице.

Таблица | Table

Характеристика исследуемых групп пациентов | Characteristics of the patient groups

Параметр Parameter	Исследуемые группы Studied groups		
	1-я группа, БКГ–ПМ– Group 1, BСH–SM– (n=17)	2-я группа, БКГ+ Group 2, BСH+ (n=45)	3-я группа, БКГ+ПМ+ Group 3, BСH+SM+ (n=28)
Возраст, лет Age, years (Mean ± SD)	59,7±5,3	58,4±8,3	60,5±6,1
Пол Sex			
• мужчины male, n (%)	14 (82%)	36 (80%)	25 (89%)
• женщины female, n (%)	3 (18%)	9 (20%)	3 (11%)
Локализация Location			
• центральный central	14 (82%)	30 (67%)	23 (82%)
• периферический peripheral	3 (18%)	15 (33%)	5 (18%)
Стадия опухоли Tumor stage			
• T1	7 (42%)	14 (31%)	8 (29%)
• T2	5 (29%)	16 (36%)	14 (50%)
• T3	5 (29%)	15 (33%)	6 (21%)
Гистологический тип Histological type			
• аденокарцинома adenocarcinoma	11 (65%)	19 (42%)	10 (36%)
• плоскоклеточная карцинома squamous cell carcinoma	6 (35%)	26 (58%)	18 (64%)
Лимфогенные метастазы Lymphogenic metastases			
• нет no	9 (53%)	28 (62%)	12 (43%)
• есть yes	8 (47%)	17 (38%)	16 (57%)
Гематогенные метастазы Hematogenous metastases			
• нет no	17 (100%)	35 (78%)	28 (100%)
• есть yes	0 (0%)	10 (22%) p ₁ =0,01 p ₃ =0,003	0(0%)
Рецидивы Relapses			
• нет no	17 (100%)	44 (98%)	24 (86%)
• есть yes	0 (0%)	1 (2%)	4 (14%)

БКГ – базальноклеточная гиперплазия, ПМ – плоскоклеточная метаплазия, p₁ – в сравнении с 1-й группой,

p₃ – в сравнении с 3-й группой

BСH – basal cell hyperplasia, SM – squamous metaplasia, p₁ – compared to group 1, p₃ – compared to group 3

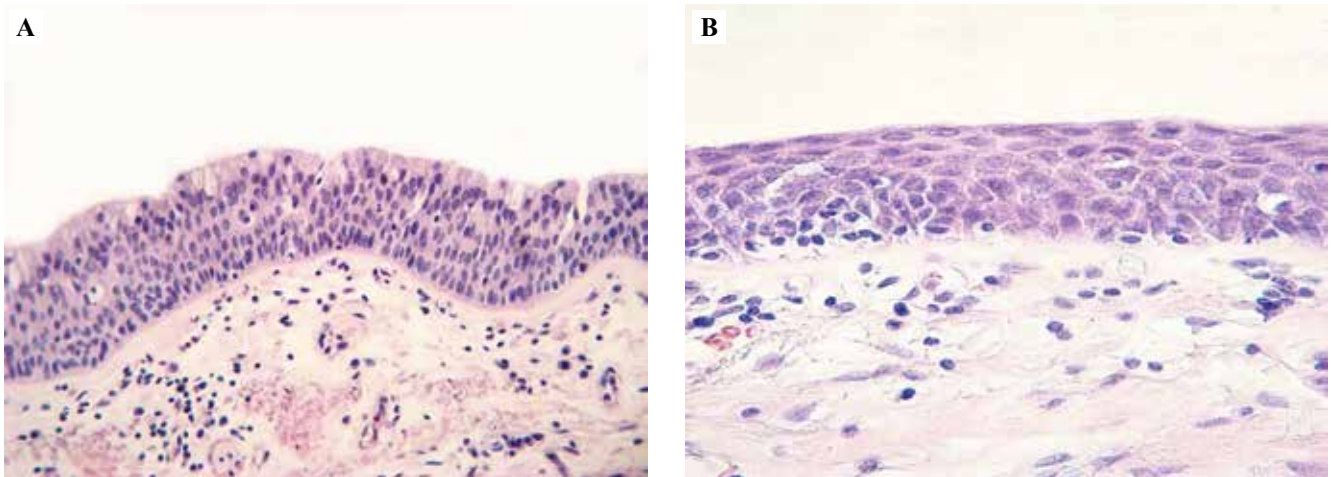


Рис. 2. Морфологические изменения бронхиального эпителия вне опухоли.

А – базальноклеточная гиперплазия, В – плоскоклеточная метаплазия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 2. Morphological changes in the bronchial epithelium outside the tumor.

A – basal cell hyperplasia, B – squamous metaplasia. H&E stain, $\times 200$

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 10.0 for Windows. Применяли методы описательной статистики, непараметрические критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, корреляционный анализ по Спирмену, критерий χ^2 . Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов с аденокарциномой легкого частота обнаружения STAS не различалась в исследуемых группах и составляла 27% в случаях без базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии, 42% в случаях с изолированной плоскоклеточной метаплазией и 30% в случаях с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии.

При наличии плоскоклеточной карциномы достоверные различия в частоте распространения опухоли по воздушным пространствам также не обнаружены: в группе без базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии STAS диагностирован в 50% случаев, в группе с изолированной базальноклеточной гиперплазией в 31% и в группе с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии в 39%.

Изучение вариантов STAS показало, что в аденокарциномах легкого с изолированной базальноклеточной гиперплазией в бронхиальном эпителии чаще (100%) наблюдался массивный STAS в сравнении со новообразованиями с изолированным STAS (0%; $p = 0,0007$). В группе пациентов без базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии массивный STAS диагностирован в 33% наблюдений, в группе с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии не было обнаружено

ни одного случая с массивным распространением опухоли по воздушным пространствам.

У пациентов с плоскоклеточной карциномой в случаях без базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии массивный STAS отсутствовал, в группе с изолированной базальноклеточной гиперплазией обнаруживался в 50% случаев, в группе с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии – в 29% наблюдений (рис. 3).

В группе пациентов с аденокарциномой при наличии в бронхиальном эпителии базальноклеточной гиперплазии без плоскоклеточной метаплазии в случаях с лимфогенными метастазами чаще обнаруживался феномен STAS (71%) в сравнении с группой без лимфогенных метастазов (25%; $p = 0,03$).

У пациентов с плоскоклеточной карциномой при наличии в бронхиальном эпителии базальноклеточной гиперплазии без плоскоклеточной метаплазии в случаях с наличием лимфогенных метастазов также чаще обнаруживался STAS (50%) в сравнении с пациентами без лимфогенной диссеминации опухоли (19%; $p = 0,05$). Тенденция к подобного рода различиям обнаруживалась в группе с сочетанием базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии, в которой при наличии лимфогенных метастазов STAS выявлялся в 50% наблюдений, а при их отсутствии в 19% ($p = 0,07$) (рис. 4 А, С).

Достоверные различия в частоте лимфогенного метастазирования в зависимости от варианта STAS не обнаружены ни в одной из исследуемых групп ни при аденокарциноме, ни при плоскоклеточной карциноме (рис. 4 В, D).

У пациентов с аденокарциномой легких связи наличия и варианта STAS с гематогенным метастазированием не было ни в одной из исследуемых групп. У пациентов с плоскоклеточной карциномой легких

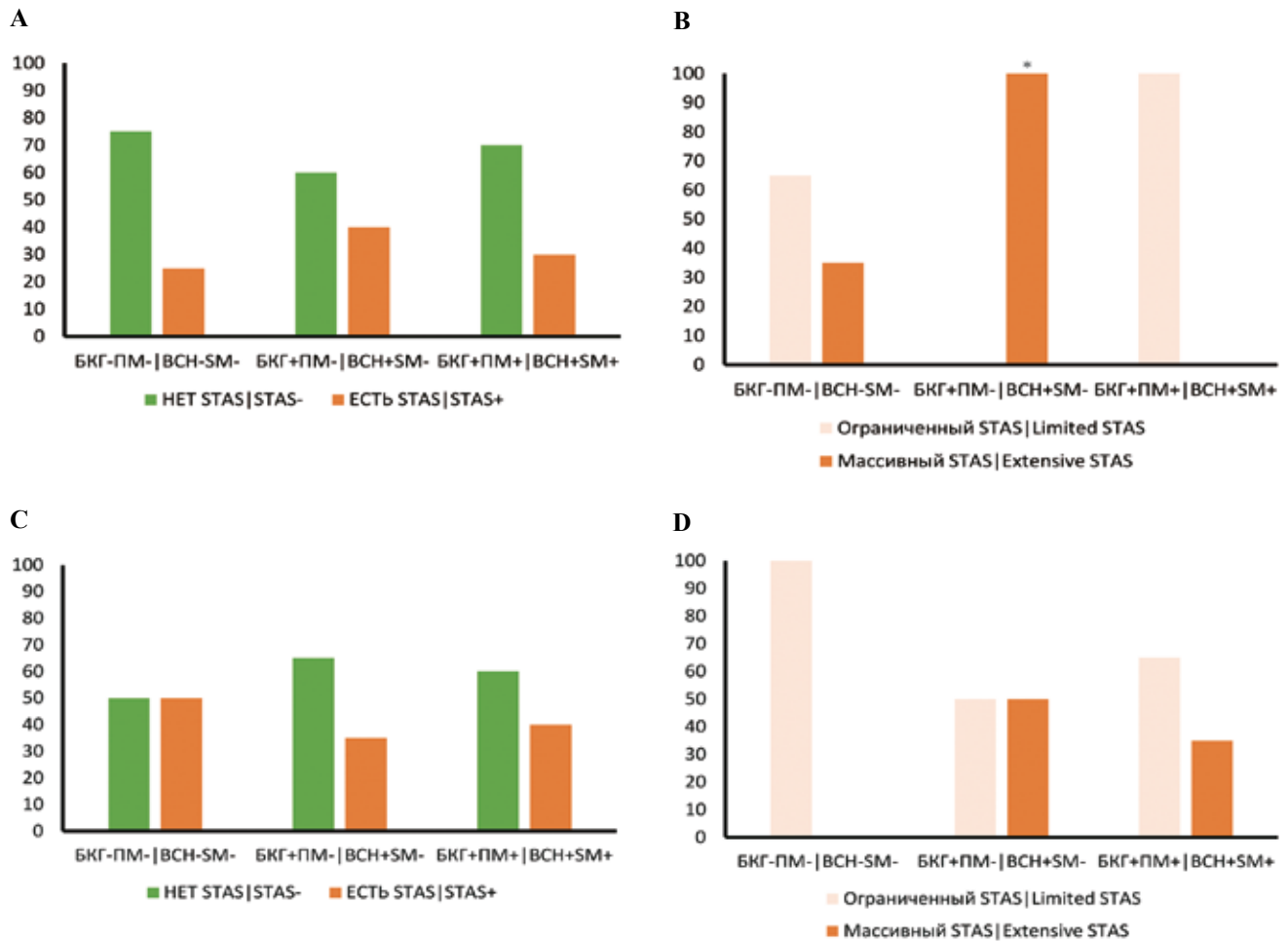


Рис. 3. Частота встречаемости наличия и вариантов STAS в группах пациентов с разными морфологическими изменениями бронхиального эпителия, %.

А – частота STAS при аденокарциноме, В – частота вариантов STAS при аденокарциноме, С – частота STAS при плоскоклеточной карциноме, D – частота вариантов STAS при плоскоклеточной карциноме

БКГ – базальноклеточная метаплазия, ПМ – плоскоклеточная метаплазия

* – в группе пациентов с аденокарциномой легкого в подгруппе БКГ+ПМ+ массивный STAS наблюдался чаще (100%), чем изолированный STAS (0%; $p=0,0007$)

Fig. 3. The frequency and types of STAS in patient groups with different morphological changes in the bronchial epithelium, %.

A – STAS frequency in adenocarcinoma, B – the frequency of STAS types in adenocarcinoma, C – STAS frequency in squamous cell carcinoma, D – the frequency of STAS types in squamous cell carcinoma

ВСН – basal cell hyperplasia; SM – squamous metaplasia

* – in the group of patients with lung adenocarcinoma in the ВСН+СМ+ subgroup, extensive STAS was observed more often (100%) than limited STAS (0%; $p=0.0007$)

обнаруживалась тенденция к большей частоте встречаемости случаев с наличием STAS в группе с изолированной БКГ с гематогенными метастазами (50%) в сравнении со случаями, когда отдаленной диссеминации не было (22%; $p=0,08$). Различий в частоте встречаемости вариантов STAS в зависимости от наличия гематогенного метастазирования не было (рис. 5).

Обсуждение

Проведенное исследование позволило выявить ряд закономерностей, которые могут дополнить представ-

ления о патогенезе такой формы опухолевой прогрессии, актуальной для рака легкого, как распространение опухоли по воздушным пространствам.

В отличие от убеждения, которого придерживаются некоторые авторы, о том, что связь регионарного метастазирования с наличием распространения опухоли по воздушным пространствам обнаруживается только в случаях с секторальной резекцией и отсутствует при лобэктомии [7], в нашем исследовании обнаружена связь данного феномена с локорегионарными метастазами в случаях с лобэктомией и не только с I стадией опухолевого процесса.

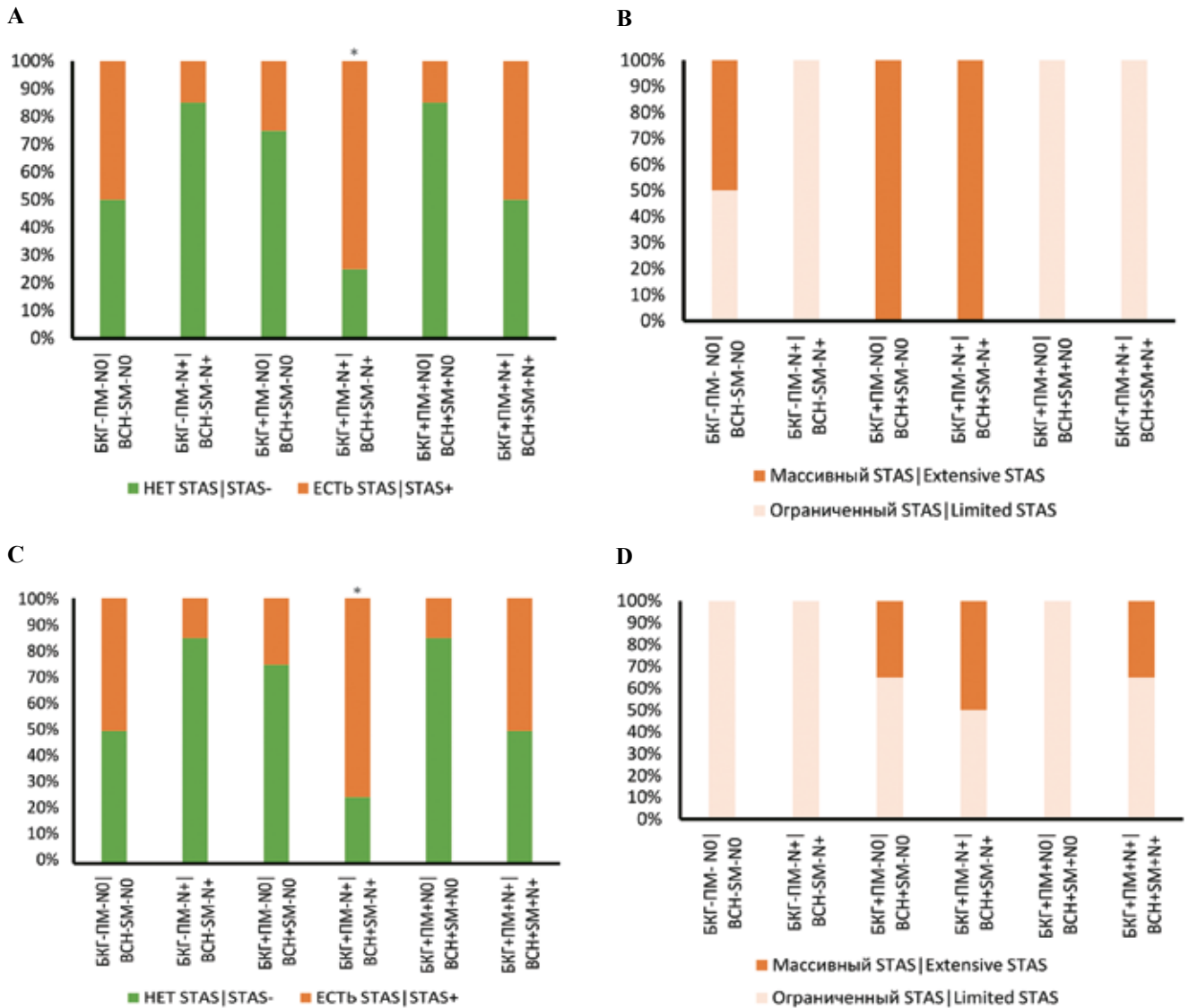


Рис. 4. Частота выявления наличия и вариантов STAS в группах пациентов с разными морфологическими изменениями бронхиального эпителия с отсутствием или наличием лимфогенных метастазов, %.

А – частота STAS с отсутствием или наличием лимфогенных метастазов при аденокарциноме, В – варианты STAS с отсутствием или наличием лимфогенных метастазов при аденокарциноме, С – частота STAS с отсутствием или наличием лимфогенных метастазов при плоскоклеточной карциноме, D – варианты STAS с отсутствием или наличием лимфогенных метастазов при плоскоклеточной карциноме

БКГ – базальноклеточная метаплазия; ПМ – плоскоклеточная метаплазия; N – метастазы в лимфатических узлах

* (А) – феномен STAS определялся чаще у пациентов с аденокарциномой легкого в группе БКГ+ПМ-Н+ (71%)

по отношению к группе БКГ+ПМ-Н0 (25%; $p=0,03$)

* (С) – феномен STAS определялся чаще у пациентов с плоскоклеточной карциномой легкого в группе БКГ+ПМ-Н+ (50%) по отношению к группе БКГ+ПМ-Н0 (19%; $p=0,05$)

Fig. 4. The frequency and types of STAS in patient groups with different morphological changes in the bronchial epithelium with or without lymphogenic metastases, %.

A – STAS frequency with or without lymphogenic metastases in adenocarcinoma, B – STAS types with or without lymphogenic metastases in adenocarcinoma, C – STAS frequency with or without lymphogenic metastases in squamous cell carcinoma, D – STAS types with or without lymphogenic metastases in squamous cell carcinoma

BCH – basal cell hyperplasia, SM – squamous metaplasia; N – nodular (lymphogenic) metastases

* (A) – STAS phenomenon was determined more often in patients with lung adenocarcinoma in the BCH+SM-N+ group (71%) compared to that in the BCH+SM-N0 group (25%; $p=0.03$)

* (C) – STAS phenomenon was determined more often in patients with squamous cell lung carcinoma in the BCH+SM-N+ group (50%) compared to that in the BCH+SM-N0 group (19%; $p=0.05$)

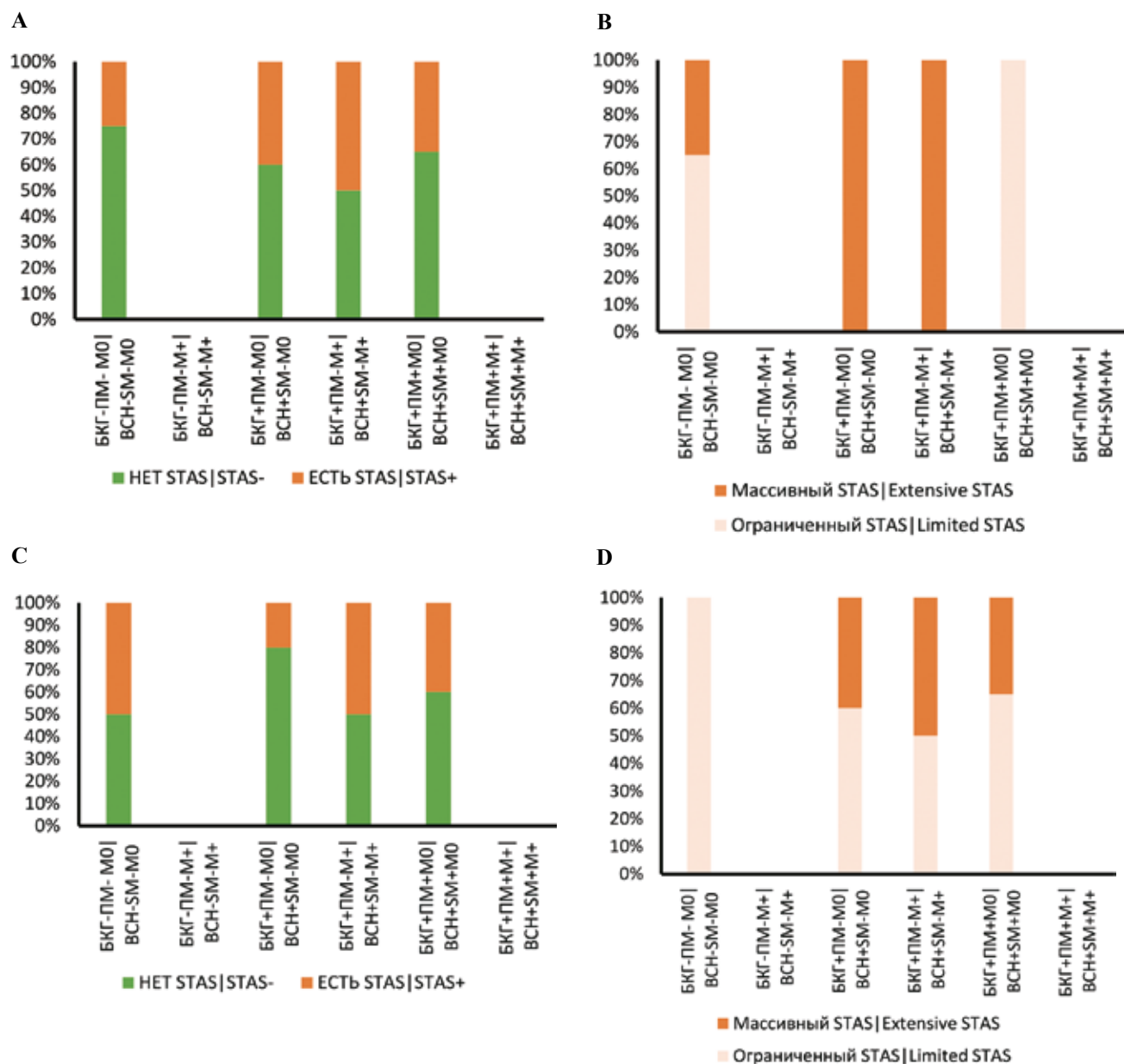


Рис. 5. Частота выявления наличия и вариантов STAS в группах пациентов с разными морфологическими изменениями бронхиального эпителия с отсутствием или наличием гематогенных метастазов, %.

А – частота STAS с отсутствием или наличием гематогенных метастазов при аденокарциноме, В – частота вариантов STAS с отсутствием или наличием гематогенных метастазов при аденокарциноме, С – частота STAS с отсутствием или наличием гематогенных метастазов при плоскоклеточной карциноме, D – частота вариантов STAS с отсутствием или наличием гематогенных метастазов при плоскоклеточной карциноме
БКГ – базальноклеточная метаплазия; ПМ – плоскоклеточная метаплазия; М – гематогенные метастазы

Fig. 5. The frequency and types of STAS in patient groups with different morphological changes in the bronchial epithelium with or without hematogenous metastases, %.

А – STAS frequency with or without hematogenous metastases in adenocarcinoma, В – STAS types with or without hematogenous metastases in adenocarcinoma, С – STAS frequency with or without hematogenous metastases in squamous cell carcinoma, D – STAS types with or without hematogenous metastases in squamous cell carcinoma
BCH – basal cell hyperplasia; SM – squamous metaplasia; M – hematogenous metastases

Оказалось, что сама по себе частота обнаружения STAS не зависит от гистологического типа опухоли и встречается с приблизительно одинаковой частотой у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточной

карциномой в группах с разным состоянием бронхиального эпителия. Вместе с тем результаты работы свидетельствуют о сопряженности STAS с массивной выраженностью с принадлежностью пациентов с НМРЛ

к группам высокого риска прогрессии. Во-первых, массивный STAS наблюдался в группе с изолированной БКГ, для которой характерен высокий риск гематогенного метастазирования. Во-вторых, массивный STAS достоверно чаще регистрировался при наличии лимфогенных метастазов в группах с изолированной БКГ и на уровне выраженной тенденции в группах с сочетанием БКГ с ПМ, для которой ранее был показан высокий риск рецидивирования [16]. Эти закономерности в разной степени наблюдаются как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточной карциноме. Наконец, при плоскоклеточной карциноме STAS на уровне выраженной тенденции наблюдается чаще в группе с наличием гематогенных метастазов.

Природу этой сопряженности двух категорий риска неблагоприятного течения и исхода НМРЛ, STAS и определенных изменений эпителия в смежных с опухолью бронхах можно объяснить следующей гипотезой. Первое, развитие STAS является проявлением высокой степени инвазивности опухолевых элементов НМРЛ. Второе, по-видимому, это мезенхимный механизм инвазии, поскольку, по данным литературы, STAS сопряжен с ЭМП [10], который лежит в основе данного вида инвазии. Третье, индукторами ЭМП являются цитокины клеток воспалительного инфильтрата, например TGF β . Четвертое, как было предположено авторами, изучавшими прогностическое значение разных типов морфологических изменений бронхиального эпителия, в основе феномена лежат различия типа иммуновоспалительных реакций. Можно ожидать, что тип иммуновоспалительной реакции при изолированной БКГ близок к иммуновоспалительным реакциям в микроокружении первичных опухолей при НМРЛ, которые сопровождаются развитием ЭМП и STAS.

Заключение

Таким образом, обнаружение STAS предлагается рассматривать как неблагоприятный прогностический признак, связанный с риском локорегионарного метастазирования у пациентов, перенесших лобэктомию, при наличии изолированной базальноклеточной гиперплазии в слизистой оболочке бронхов, располагающихся на 3–4 см от границы основного опухолевого узла. Не исключено, что молекулярные события, происходящие в слизистой оболочке бронхов, являющиеся триггером эпителиально-мезенхимального перехода, играют ключевую роль и в развитии STAS.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – М.В. Завьялова, В.М. Перельмутер.
Сбор и обработка материала – Д.М. Лоос, Д.С. Письменный, А.А. Дурова, Е.С. Андрухова, Е.О. Родионов, С.В. Миллер, Л.А. Таширева, О.В. Панкова.
Написание текста – Д.М. Лоос.
Редактирование – М.В. Завьялова, В.М. Перельмутер, С.А. Тузиков.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – M.V. Zavyalova, V.M. Perelmuter.
Collected the data and performed the analysis – D.M. Loos, D.S. Pismenny, A.A. Durova, E.S. Andryukhova, E.O. Rodionov, S.V. Miller, L.A. Tashireva, O.V. Pankova.
Wrote the paper – D.M. Loos.
Edited the manuscript – M.V. Zavyalova, V.M. Perelmuter, S.A. Tuzikov.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Kadota K, Nitadori JI, Sima CS, Ujiie H, Rizk NP, Jones DR 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 Thorac Oncol.* 2015;10(5):806–14. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000486.
2. Kadota K, Kushida Y, Katsuki N, Ishikawa R, Ibuki E, Motoyama M et al. Tumor spread through air spaces is an independent predictor of recurrence-free survival in patients with resected lung squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(8):1077–86. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000872.
3. Lu S, Tan KS, Kadota K, Eguchi T, Bains S, Rekhtman N et al. Spread through Air Spaces (STAS) is an independent predictor of recurrence and lung cancer-specific death in squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):223–34. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.09.129.
4. Yanagawa N, Shiono S, Endo M, Ogata SY. 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. *Lung Cancer.* 2018;120:14–21. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.03.018.
5. Han YB, Kim H, Mino-Kenudson M, Cho S, Kwon HJ, Lee KR et al. Tumor spread through air spaces (STAS): Prognostic significance of grading in non-small cell lung cancer. *Mod Pathol.* 2021;34(3):549–61. DOI: 10.1038/s41379-020-00709-2.
6. Warth A. Spread through air spaces (STAS): A comprehensive update. *Transl Lung Cancer Res.* 2017;6(5):501–7. DOI: 10.21037/tlcr.2017.06.08.
7. Mino-Kenudson M. Significance of tumor spread through air spaces (STAS) in lung cancer from the pathologist perspective. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(3):847–59. DOI: 10.21037/tlcr.2020.01.06.
8. Song T, Jiang L, Zhuo Z, Luo J, Alai G, Shen X et al. Impacts of thoracoscopic surgery and high grade histologic subtypes on spread through air spaces in small stage I lung adenocarcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019; 145(9):2375–82. DOI: 10.1007/s00432-019-02972-6.
9. Jia M, Yu S, Yu J, Li Y, Gao H, Sun PL. Comprehensive analysis of spread through air spaces in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma using the 8th edition AJCC/UICC staging system. *BMC Cancer.* 2020;20(1):705. DOI: 10.1186/s12885-020-07200-w.

10. Tsoukalas N, Aravantinou-Fatorou E, Tolia M, Giaginis C, Galanopoulos M, Kiakou M et al. Epithelial-mesenchymal transition in non small-cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2017;37(4):1773–8. DOI: 10.21873/anticancer.11510.
11. Yagi Y, Aly RG, Tabata K, Barlas A, Rekhtman N, Eguchi T et al. Three-Dimensional histologic, immunohistochemical, and multiplex immunofluorescence analyses of dynamic vessel co-option of spread through air spaces in lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):589–600. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.112.
12. Kerr KM, Popper HH. The differential diagnosis of pulmonary pre-invasive lesions. In: W Timens, HH Popper (eds.). *Pathology of the Lung.* European Respiratory Society Monograph. 2007. V. 39. P. 37–62. DOI: 10.1183/1025448x.ERM3907.
13. Dacic S. Pulmonary preneoplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(7):1073–8. DOI: 10.5858/2008-132-1073-PP.
14. Lantuéjoul S, Salameire D, Salon C, Brambilla E. Pulmonary preneoplasia-sequential molecular carcinogenetic events. *Histopathology.* 2009;54(1):43–54. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03182x.
15. Pankova OV, Tashireva LA, Rodionov EO, Miller SV, Tuzikov SA, Pismenny DS et al. Premalignant changes in the bronchial epithelium are prognostic factors of distant metastasis in non-small cell lung cancer patients. *Front Oncol.* 2021;11:771802. DOI: 10.3389/fonc.2021.771802.
16. Pankova OV, Denisov EV, Ponomaryova AA, Gerashchenko TS, Tuzikov SA, Perelmuter VM. Recurrence of squamous cell lung carcinoma is associated with the co-presence of reactive lesions in tumor-adjacent bronchial epithelium. *Tumour Biol.* 2016;37(3):3599–607. DOI: 10.1007/s13277-015-4196-2.
17. MB Amin, SB Edge, FL Greene, DR Byrd, RK Brookland, MK Washington et al (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Springer International Publishing, Cham: American College of Surgeons, 2017. 1049 p.
18. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243–60. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630.
19. Warth A, Muley T, Kossakowski CA, Goepfert B, Schirmacher P, Dienemann H et al. Prognostic impact of intra-alveolar tumor spread in pulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(6):793–801. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000409.

Информация об авторах

Марина Викторовна Завьялова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета, ведущий научный сотрудник НИИ онкологии ТНИМЦ РАН.

Дмитрий Максимович Лоос – ординатор кафедры патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета.

Дмитрий Сергеевич Письменный – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета, врач клинической лабораторной диагностики отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии ТНИМЦ РАН.

Анастасия Алексеевна Дурова – ассистент кафедры патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета.

Елена Сергеевна Андрухова – ординатор кафедры патологической анатомии Сибирского государственного медицинского университета.

Евгений Олегович Родионов – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торакального отделения НИИ онкологии ТНИМЦ РАН.

Сергей Викторович Миллер – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торакального отделения НИИ онкологии ТНИМЦ РАН.

Сергей Александрович Тузиков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий торакальным отделением НИИ онкологии ТНИМЦ РАН, профессор кафедры онкологии Сибирского государственного медицинского университета.

Любовь Александровна Таширева – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной терапии рака НИИ онкологии ТНИМЦ РАН.

Ольга Владимировна Панкова – доктор биологических наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии ТНИМЦ РАН.

Владимир Михайлович Перельмутер – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии ТНИМЦ РАН.

Author information

Marina V. Zavyalova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University; Leading Researcher, Tomsk National Research Medical Center, Cancer Research Institute.
<https://orcid.org/0000-0001-9429-9813>

Dmitry M. Loos – Resident of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-4098-6076>

Dmitry S. Pismenny – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University; Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of General and Molecular Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Cancer Research Institute.
<https://orcid.org/0000-0001-8973-8439>

Anastasia A. Durova – Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-3225-2440>

Elena S. Andryukhova – Resident of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0909-9206>

Evgeniy O. Rodionov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Thoracic Department, Tomsk National Research Medical Center, Cancer Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>

Sergey V. Miller – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Thoracic Department, Tomsk National Research Medical Center, Cancer Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-5365-9840>

Sergei A. Tuzikov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Thoracic Department, Tomsk National Research Medical Center, Cancer Research Institute; Professor of the Department of Oncology, Siberian State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0884-1838>

Lyubov A. Tashireva – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center.

<https://orcid.org/0000-0003-2061-8417>

Olga V. Pankova – Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Cancer Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-5510-1808>

Vladimir M. Perelmuter – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Cancer Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-7633-9620>