

Для цитирования: Завьялова М.В., Дурова А.А., Завьялов А.В., Миллер С.В., Перельмутер В.М. Возможность прогнозирования гематогенного метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого с учетом распространения опухоли по воздушным пространствам. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 27–37. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-27-37

For citation: Zavyalova M.V., Durova A.A., Zavyalov A.V., Miller S.V., Perelmuter V.M. Feasibility of predicting hematogenous metastasis in patients with non-small cell lung cancer, taking into account the spread through air spaces. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 27–37. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-27-37

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕМАТОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С УЧЕТОМ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОПУХОЛИ ПО ВОЗДУШНЫМ ПРОСТРАНСТВАМ

М.В. Завьялова^{1,2}, А.А. Дурова², А.В. Завьялов²,
С.В. Миллер¹, В.М. Перельмутер¹

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

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Введение. Распространение опухоли по воздушным пространствам (STAS) длительное время рассматривали как признак, связанный с высоким риском местного рецидива после сегментарной резекции легкого у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В настоящее время актуальным является исследование биологического значения STAS, в том числе его роли в гематогенном метастазировании НМРЛ. **Цель исследования** – изучение возможности прогнозирования гематогенного метастазирования у больных НМРЛ с учетом STAS. **Материал и методы.** Оценивался операционный материал от 88 больных НМРЛ T1–3N0–1M0, стадии IA–IIIA, проходивших лечение в отделении торакальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2014 по 2019 г. Больные были прооперированы в объеме лобэктомии или пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. Из них 69 пациентам проводилась адъювантная химиотерапия по схеме карбоплатин + паклитаксел. Исследовались ткань первичного опухолевого узла, прилежащая ткань легкого и все удаленные лимфоузлы. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике. В исследование включались только случаи с аденокарциномой и с плоскоклеточным раком. Срок наблюдения за больными с момента постановки диагноза составил 5 лет. Для построения математических моделей использовался метод логистической регрессии. **Результаты.** На основании оценки клинко-морфологических параметров разработана математическая модель для прогнозирования вероятности гематогенного метастазирования только у больных аденокарциномой легкого, включающая такие параметры, как критерии T, N, степень дифференцировки опухоли, стелющийся тип структур, пролиферативная активность опухоли, STAS. Степень достоверности модели составила $\chi^2=664,730$; $p<0,001$; чувствительность – 99 %, специфичность – 88 %. Без учета STAS специфичность модели составляла всего 60 %. Для плоскоклеточного рака эффективную прогностическую модель построить не удалось. Проведенная адъювантная химиотерапия не влияла на полученные результаты. **Заключение.** Выполненное исследование продемонстрировало значительную роль учета STAS в прогнозировании риска гематогенного метастазирования у больных аденокарциномой легкого. Исследование роли STAS в гематогенном метастазировании перспективно для понимания механизмов данной формы опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, распространение опухоли по воздушным пространствам, гематогенные метастазы.

FEASIBILITY OF PREDICTING HEMATOGENOUS METASTASIS IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER, TAKING INTO ACCOUNT THE SPREAD THROUGH AIR SPACES

M.V. Zavyalova^{1,2}, A.A. Durova², A.V. Zavyalov², S.V. Miller¹, V.M. Perelmuter¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Background. Spread through air spaces (STAS) has long been considered a significant risk factor for local recurrence after segmental lung resection in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Currently, the study of the biological significance of STAS, including its role in hematogenous metastasis of NSCLC, is relevant. **The aim of the study** was to investigate the feasibility of predicting hematogenous metastasis in patients with NSCLC taking into account STAS. Surgical specimens from 88 patients with stage IA–IIIA NSCLC (T1–3N0–1M0), who were treated at the department of thoracic oncology of the Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center from 2014 to 2019, were evaluated. The patients underwent lobectomy or pneumonectomy with ipsilateral mediastinal lymph node dissection. Of these, 69 patients received adjuvant chemotherapy with carboplatin + paclitaxel. The tissue samples from the primary tumor, surrounding lung tissue, and all removed lymph nodes were examined. Histological and immunohistochemical studies were performed using standard methods. Only cases with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma were included in the study. The follow-up period from the time of diagnosis was 5 years. The logistic regression method was used to construct mathematical models. **Results.** Based on the assessment of clinical and morphological parameters, a mathematical model was developed to predict the feasibility of hematogenous metastasis only in patients with lung adenocarcinoma. Basic tumor parameters, such as TNM stage, differentiation grade, creeping type of structures, proliferative activity, and STAS were assessed. The reliability of the model was $\chi^2=664.730$; $p<0.001$; sensitivity and specificity were 99 % and 88 %, respectively. Without taking STAS into account, the model had a low level of specificity, not exceeding 60 %. It was not possible to construct an effective prognostic model for squamous cell carcinoma. Adjuvant chemotherapy did not affect the results obtained. **Conclusion.** The study demonstrated a significant role of STAS in predicting the incidence of hematogenous metastasis in patients with lung adenocarcinoma. The study of the role of STAS in hematogenous metastasis is promising for understanding the mechanisms of this form of tumor progression.

Key words: non-small cell lung cancer, spread through air spaces, hematogenous metastases.

Введение

Распространение опухоли по воздушным пространствам (spread through air spaces, STAS) за пределами края основного опухолевого узла впервые описано в 2015 г. K. Kadota et al. [1]. Позже было показано, что STAS является независимым прогностическим признаком снижения безрецидивной выживаемости при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого [2]. Причем STAS чаще обнаруживали у пациентов пожилого возраста, мужского пола, с анамнезом курения, в случаях с преобладанием микропапиллярных и солидных структур в паренхиматозном компоненте аденокарциномы, с умеренной или низкой степенью дифференцировки новообразования, с лимфоваскулярной инвазией и инвазией в плевру, а также с более продвинутыми значениями T, N и стадии заболевания [3–7].

Последующие исследования подтвердили связь распространения опухоли по воздушным пространствам с клинико-патологическими параметрами при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ).

Продemonстрирована связь распространения опухоли по воздушным пространствам с локализацией новообразования в правой нижней доле, преимущественно микропапиллярным паттерном аденокарциномы, наличием лимфогенного метастазирования, соответствующего pN2. Феномен STAS предложили рассматривать в качестве неблагоприятного прогностического критерия НМРЛ и рекомендовали указывать его в гистологическом заключении при исследовании операционного материала [3, 6].

Т.И. Аксам et al. показано, что увеличение частоты локорегионарных рецидивов и снижение уровня безрецидивной выживаемости связаны с наличием STAS, в то время как отдаленные метастазы чаще выявляются при наличии сосудистой и лимфоваскулярной инвазии. Следует отметить, что подобные результаты получены как при аденокарциноме, так и при плоскоклеточном раке легкого [8]. А. Hashinokuchi et al. продемонстри-

ровали связь распространения опухоли по воздушным пространствам с более коротким сроком общей и безрецидивной выживаемости [9]. Таким образом, на данный момент до конца не изучен вопрос о роли STAS в возникновении гематогенного метастазирования рака легкого. Настоящее исследование направлено на изучение этого вопроса и на выяснение возможности использования информации о наличии STAS в прогнозировании гематогенного метастазирования при НМРЛ.

Цель исследования – изучение возможности прогнозирования гематогенного метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого с учетом распространения опухоли по воздушным пространствам.

Материал и методы

Исследовался операционный материал от 88 больных немелкоклеточным раком легкого стадии IA–IIIA (T1–3N0–1M0), проходивших лечение в отделении торакальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2014 по 2019 г. В исследование включали только случаи с центральным раком легкого, представленным инвазивной немутационной аденокарциномой или плоскоклеточным раком. Операция выполнялась в объеме пульмонэктомии или лобэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. После операции 69 больным НМРЛ IB–IIIA стадии проводилась адъювантная химиотерапия по схеме карбоплатин + паклитаксел.

Оценивались операционный материал с изучением первичного опухолевого узла с прилежащей тканью легкого и все удаленные в соответствии с выполненным объемом операции лимфатические узлы. Материал фиксировался в 10–12 % растворе нейтрального формалина. Проводка материала осуществлялась с помощью автомата для гистологической проводки (Leica, Германия). Методом полного сканирования стекол (WSI) оцифровывали гистологические препараты. Использовалась автоматизированная система для сканирования микропрепаратов Aperio AT2 (Leica Biosystems, Германия). Для изучения оцифрованных срезов применялось программное обеспечение Aperio ImageScope 12.4.6.

Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике с использованием иммуногистостейнера Bond-maX (Leica, Германия), с использованием антител к TTF (клон SPT24, Leica) и к p40 (клон ZR8, Cell Marque) для уточнения гистотипа, к Ki67 (клон SP6, Cell Marque) – для оценки пролиферативной активности опухоли, к CD3 (Polyclonal, Dako), CD4 (клон 4B12, Dako), CD8 (клон C8/144B, Dako), CD20 (клон L26, Dako), CD68 (клон 514H12, Leica) – для изучения воспалительной инфильтрации опухоли, к PD-L1 (клон 22C3, DAKO) – для оценки PD-L1 статуса опухоли. Оценка экспрессии осуществлялась в

оцифрованных методом WSI срезах с применением автоматизированной системы Panoramic MIDI с программным обеспечением Slide Viver V2.8. и использованием многомодульной платформы Quant Center (3D HISTECH, Венгрия).

В паренхиматозном компоненте аденокарциномы выделяли шесть типов структур паренхиматозного компонента: стелющийся; ацинарный; папиллярный; микропапиллярный; солидный; одиночные опухолевые клетки. В паренхиматозном компоненте плоскоклеточной карциномы выделяли пять типов структур: ороговевающий; шиповатый; базалоидный; полиморфный; одиночные опухолевые клетки. Определялись наличие и процент разных типов структур в паренхиматозном компоненте новообразования как в случаях с аденокарциномой, так и в случаях с плоскоклеточной карциномой.

Оценивали степень дифференцировки опухоли: Grade 1 – высокая; Grade 2 – умеренная; Grade 3 – низкая. В случаях с аденокарциномой к Grade 1 относили опухоли со стелющимся паттерном, к Grade 2 – с ацинарным и папиллярным паттерном, к Grade 3 – с микропапиллярным и солидным паттерном. В случаях с плоскоклеточной карциномой к Grade 1 относили опухоли с орогошением, к Grade 2 – опухоли, состоящие из полей, тяжелей и ячеек, построенных атипичными клетками шиповатого типа без орогошения, к Grade 3 – опухоли, состоящие из полей, тяжелей и ячеек, построенных атипичными клетками базалоидного или полиморфного типа без орогошения.

Выраженность стромы опухоли определялась по трехбалльной системе: 1 балл – слабо выражена, менее 30 % от ткани опухоли; 2 балла – умеренно выражена, составляет 30–70 % от ткани опухоли; 3 балла – выражена, составляет более 70 % ткани опухоли.

В ткани легкого, прилежащей к основному опухолевому узлу, определяли наличие фрагментов опухоли и отдельных опухолевых клеток. В случаях с их обнаружением констатировали наличие распространения опухоли по воздушным пространствам (рис. 1, 2).

Подсчитывалась доля опухолевых клеток с позитивной ядерной экспрессией Ki67 в опухолевой ткани. В строме первичного опухолевого узла определяли количество клеток воспалительного инфильтрата с позитивной экспрессией CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 при $\times 400$ в 10 полях зрения. Подсчитывали количество клеток воспалительного инфильтрата с позитивной экспрессией CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, располагающихся между клетками паренхиматозных структур на 1000 опухолевых клеток.

Оценка экспрессии выполнялась при наличии в исследуемом срезе 100 и более опухолевых клеток путем выявления полного или частичного окрашивания PD-L1 на мембране опухолевых клеток.

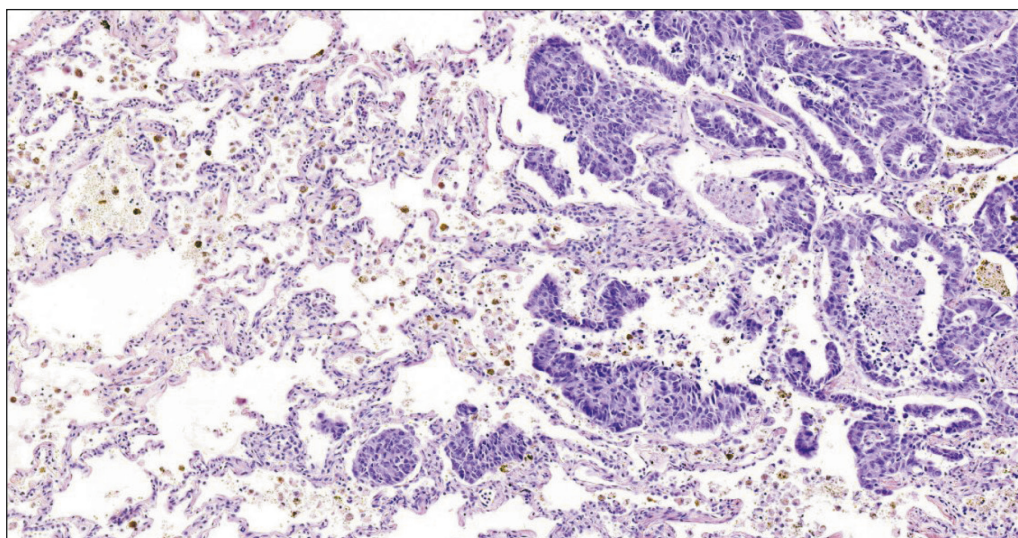


Рис. 1. Микрофото. Распространение опухоли по воздушным пространствам при аденокарциноме легкого. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 1. Microphoto. Tumor spread through air spaces in lung adenocarcinoma. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$.
 Note: created by the authors

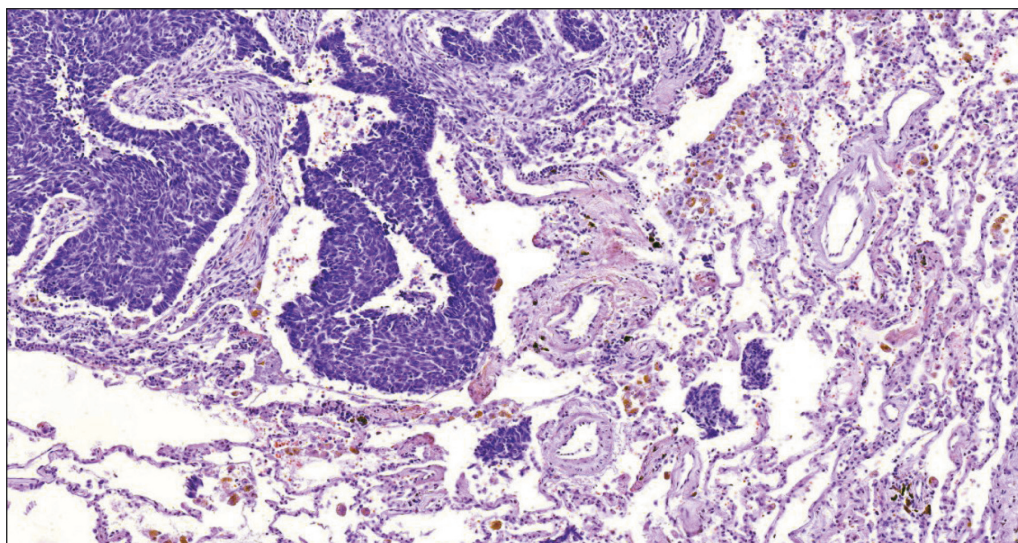


Рис. 2. Микрофото. Распространение опухоли по воздушным пространствам при плоскоклеточной карциноме легкого. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 2. Microphoto. Tumor spread to air spaces in squamous cell carcinoma of the lung. Hematoxylin and eosin stain, $\times 100$.
 Note: created by the authors

Расчет выполнялся по формуле: Tumour Proportion Score (TPS) = % живых PD-L1(+) опухолевых клеток с полным или частичным окрашиванием мембраны любой интенсивности. При $TPS < 1$ % экспрессию считали негативной; при $TPS 1-49$ % – слабопозитивной; при $TPS \geq 50$ % – высокой экспрессией PD-L1. В качестве контроля использовалась ткань миндалин. Позитивным контролем считали выявление сильно позитивной реакции в эпителии крипт, слабой или умеренно позитивной реакции в макрофагах герминативных центров и негативной реакции в эндотелии, фибробластах и поверхностном эпителии.

Срок наблюдения за больными с момента постановки диагноза составил 5 лет. Анализировались истории болезни и амбулаторные карты больных.

Наличие на момент обращения или возникновения в процессе динамического наблюдения отдаленных метастазов оценивалось УЗИ, СКТ, МРТ, ПЭТ.

В зависимости от гистотипа было сформировано 2 группы больных: с аденокарциномой ($n=39$) и с плоскоклеточным раком ($n=49$). Частота встречаемости распространения опухоли по воздушным пространствам у больных с аденокарциномой и с плоскоклеточным раком не различалась (33 и 37 %; $p=0,740$) (табл. 1).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ STATISTICA 10.0. Критерий χ^2 использовался для сравнения частоты выявления признаков. Критерий Шапиро–Вилка применялся для проверки нормальности распределения. При ненормальном распреде-

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологическая характеристика больных НМРЛ
Clinical and morphological characteristics of patients with NSCLC

Параметры/Parameters	Аденокарцинома/Adenocarcinoma (n=39)	Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma (n=49)	P
Возраст/Age	60,0 [56,0; 64,0]	60,0 [53,0; 65,0]	0,821
Пол/Gender			
Мужчины/Men	28 (72 %)	46 (94 %)	0,005
Женщины/Women	11 (28 %)	3 (6 %)	
Критерий T/T criterion			
T1	20 (51 %)	8 (16 %)	0,002
T2	10 (26 %)	24 (49 %)	
T3	9 (23 %)	17 (35 %)	
Критерий N/N criterion			
N0	22 (56 %)	27 (55 %)	0,902
N1	17 (44 %)	22 (45 %)	
Стадия/Stage			
IA (T1cN0M0)	13 (33 %)	6 (13 %)	0,093
IB (T2aN0M0)	5 (13 %)	9 (18 %)	
IIb (T1cN1M0, T2aN1M0, 3N0M0)	16 (41 %)	29 (59 %)	
IIIA (T3N1M0)	5 (13 %)	5/49 (%)	
Операция/Surgery			
Лобэктомия/Lobectomy	38 (97 %)	47 (96 %)	0,697
Пулмонэктомия/Pulmonectomy	1 (3 %)	2 (4 %)	
Grade			
Grade 1	11 (28 %)	2 (4 %)	0,005
Grade 2	17 (44 %)	33 (67 %)	
Grade 3	11(28 %)	14 (29 %)	
STAS			
Нет/No	26 (67 %)	31 (63 %)	0,740
Есть/Yes	13 (33 %)	18 (37 %)	
PD-L1			
TPS<1 %	27 (69 %)	30 (61 %)	0,622
TPS 1–49 %	5 (13 %)	10 (21 %)	
TPS≥50 %	7 (18 %)	9 (18 %)	
Адьювантная химиотерапия/Adjuvant chemotherapy			
Нет/No	13 (33 %)	6 (12 %)	0,017
Есть/Yes	26 (67 %)	43 (88 %)	
Рецидивы/Recurrence			
Нет/No	36 (92 %)	47 (96 %)	0,467
Есть/Yes	3 (8 %)	2 (4 %)	
Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases			
Нет/No	34 (87 %)	41 (84 %)	0,645
Есть/Yes	5 (13 %)	8 (16 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

лении оценка достоверности различий медиан количественных признаков для сравнения двух независимых групп осуществлялась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, сравнение нескольких независимых групп выполнялось с помощью теста Краскела–Уоллиса. Для построения математических моделей использовался метод логистической регрессии. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Изучение гематогенного метастазирования в зависимости от клинико-морфологических параметров в группе больных с аденокарциномой легкого показало, что при наличии гематогенных метастазов реже обнаруживается стелющийся тип структур в паренхиматозном компоненте первичного опухолевого узла. Другие параметры значимо не различались (табл. 2).

Таблица 2/Table 2

Клинико-морфологические параметры в случаях с отсутствием или наличием гематогенных метастазов у больных аденокарциномой легкого
Clinical and morphological parameters in lung adenocarcinoma patients with or without hematogenous metastases

Параметры/Parameters	Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases		p
	Нет/No (n=34)	Есть/Yes (n=5)	
Возраст/Age	59,0 [55,0; 64,0]	63,0 [61,0; 63,0]	0,166
Пол/Gender			
Мужчины/Men	24 (71 %)	4 (80 %)	0,662
Женщины/Women	10 (29 %)	1 (20 %)	
Критерий T/T criterion			
T1	18 (54 %)	2 (40 %)	0,731
T2	8 (23 %)	2 (40 %)	
T3	8 (23 %)	1 (20 %)	
Критерий N/N criterion			
N0	20/34 (59 %)	2/5 (40 %)	0,428
N1	14/34 (41 %)	3/5 (60 %)	
Стадия/Stage			
IA (T1cN0M0)	11 (32 %)	2 (40 %)	0,791
IB (T2aN0M0)	5 (15 %)	0 (0 %)	
IIA (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	14 (41 %)	2 (40 %)	
IIIA (T3N1M0)	4 (12 %)	1 (20 %)	
Операция/Surgery			
Лобэктомия/Lobectomy	34 (100 %)	4 (80 %)	0,008
Пулumonэктомия/Pulmonectomy	0 (0 %)	1 (20 %)	
Стелющийся тип структур в опухоли/Lepidic type of structures in the tumor			
Нет/No	10 (29 %)	4 (80 %)	0,028
Есть/Yes	24 (71 %)	1 (20 %)	
Ацинарный тип структур в опухоли/Acinar type of structures in the tumor			
Нет/No	2/34 (6 %)	0/5 (0 %)	0,693
Есть/Yes	32/34 (94 %)	5/5 (100 %)	
Папиллярный тип структур в опухоли/Papillary type of structures in the tumor			
Нет/No	25 (74 %)	4 (80 %)	0,731
Есть/Yes	9 (26 %)	1 (20 %)	
Микропапиллярный тип структур в опухоли/Micropapillary type of structures in the tumor			
Нет/No	25 (74 %)	5 (100 %)	0,181
Есть/Yes	9 (26 %)	0 (0 %)	
Солидный тип структур в опухоли/Solid type of structures in the tumor			
Нет/No	15 (44 %)	2 (40 %)	0,862
Есть/Yes	9 (26 %)	3 (60 %)	
Отдельные опухолевые клетки/Discrete tumor cells			
Нет/No	20 (59 %)	3 (60 %)	0,960
Есть/Yes	14 (41 %)	2 (40 %)	
Процент типа структур в опухоли/Percentage of structure type in tumor, Me [Q1; Q3]			
Стелющийся/Lepidic	30,0 [20,0; 40,0]	10,0 [10,0; 20,0]	0,179
Ацинарный/Acinar	50,0 [10,0; 87,5]	80,0 [30,0; 88,0]	0,641
Папиллярный/Papillary	20,0 [10,0; 40,0]	40,0 [40,0; 40,0]	1,000
Микропапиллярный/Micropapillary	10,0 [5,0; 20,0]	-	-
Солидный/Solid	70,0 [20,0; 98,0]	30,0 [1,0; 68,0]	0,251
Отдельные опухолевые клетки/ Discrete tumor cells	2,5 [2,0; 10,0]	1,5 [1,0; 2,0]	0,266
Grade			
Grade 1	10 (29 %)	1 (20 %)	0,730
Grade 2	14 (42 %)	3 (60 %)	
Grade 3	10 (29 %)	1 (20 %)	

Окончание таблицы 2/End of Table 2

Выраженность стромы опухоли/Tumor stroma			
<30 %	17 (50 %)	4 (80 %)	0,440
30–70 %	15 (44 %)	1 (20 %)	
>70 %	2 (6 %)	0 (0 %)	
STAS			
Нет/No	22 (65 %)	4 (80 %)	0,498
Есть/Yes	12 (35 %)	1 (20 %)	
PD-L1			
TPS<1 %	23 (68 %)	4 (80 %)	0,655
TPS 1-49 %	5 (15 %)	0 (0 %)	
TPS≥50 %	6 (17 %)	1 (20 %)	
%Ki67, Me [Q1; Q3]	28,3 [12,4; 54,5]	26,7 [10,8; 74,8]	0,721
Количество клеток воспалительного инфильтрата в строме опухоли/ Number of inflammatory infiltrate cells in the tumor stroma, Me [Q1; Q3]			
CD3+	181,5 [103,0; 321,0]	321,0 [187,0; 457,0]	0,266
CD4+	29,0 [12,0; 105,0]	15,0 [0,0; 29,0]	0,449
CD8+	106,5 [67,0; 147,0]	147,0 [116,0; 201,0]	0,345
CD20+	54,0 [22,0; 171,0]	77,0 [28,0; 209,0]	0,721
CD68+	88,0 [11,0; 193,0]	3,3 [3,3; 110,0]	0,366
Количество клеток воспалительного инфильтрата в паренхиме опухоли/ Number of inflammatory infiltrate cells in the tumor parenchyma, Me [Q1; Q3]			
CD3+	12,0 [9,0; 51,0]	12,0 [6,0; 17,0]	0,785
CD4+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,689
CD8+	0,0 [0,0; 9,0]	4,0 [2,0; 9,0]	0,449
CD20+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,614
CD68+	0,0 [0,0; 6,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,629
Адьювантная химиотерапия/Adjuvant chemotherapy			
Нет/No	11 (32 %)	2 (40 %)	0,735
Есть/Yes	23 (68 %)	3 (60 %)	
Рецидивы/Recurrence			
Нет/No	32 (94 %)	4 (80 %)	0,269
Есть/Yes	2 (6 %)	1 (20 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

У больных с плоскоклеточным раком легкого с гематогенными метастазами определялось большее количество CD3+ лимфоцитов в воспалительном инфильтрате как стромы, так и паренхимы первичного опухолевого узла. Другие параметры значимо не различались (табл. 3).

По результатам исследования выполнялось построение математических моделей для прогнозирования гематогенного метастазирования с использованием таких клинико-морфологических параметров, как возраст, пол пациентов, значение критерия Т, значение критерия N, стадия заболевания, степень дифференцировки первичной опухоли, наличие и процент в случаях с аденокарциномой в паренхиматозном компоненте первичного опухолевого узла стелющегося, ацинарного, папиллярного, микропапиллярного, солидного типа структур, одиночных опухолевых клеток, наличие и процент в случаях с плоскоклеточным раком в паренхиматозном компоненте первичного опухолевого узла ороговевающего, шиповатого, базалоидного, полиморфного типа структур, оди-

ночных опухолевых клеток, наличие и вид распространения опухоли по воздушным пространствам, количество CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ лимфоцитов, CD68+ макрофагов воспалительного инфильтрата стромы и паренхимы первичного опухолевого узла, коэффициент CD4+/CD8+ лимфоцитов воспалительного инфильтрата стромы и паренхимы первичного опухолевого узла, процент экспрессии Ki67 в ткани первичной опухоли, экспрессия PD-L1 в паренхиме первичной опухоли, наличие адьювантной химиотерапии.

В результате пошагового анализа лишь для группы больных с аденокарциномой удалось разработать математическую модель для прогнозирования вероятности гематогенного метастазирования. В математическую модель вошли такие показатели, как наличие распространения опухоли по воздушным пространствам, критерий Т, критерий N, наличие стелющегося типа структур в паренхиматозном компоненте опухоли, степень дифференцировки первичного опухолевого узла. При расчете модели использовался количественный признак – процент

Таблица 3/Table 3

Клинико-морфологические параметры в случаях с отсутствием или наличием гематогенных метастазов у больных плоскоклеточным раком легкого
Clinical and morphological parameters in squamous cell lung cancer patients with or without hematogenous metastases

Параметры/Parameters	Гематогенные метастазы/Hematogenous metastases		P
	Нет/No (n=41)	Есть/Yes (n=8)	
Возраст/Age	59,0 [53,0; 65,0]	61,0 [55,5; 63,5]	0,903
Пол/Gender			
Мужчины/Men	38 (93 %)	8 (100 %)	0,429
Женщины/Women	3 (7 %)	0 (0 %)	
Критерий T/T criterion			
T1	5 (12 %)	3 (38 %)	0,152
T2	22 (54 %)	2 (24 %)	
T3	14 (34 %)	3 (38 %)	
Критерий N/N criterion			
N0	21 (51 %)	6 (75 %)	0,216
N1	20 (49 %)	2 (25 %)	
Стадия/Stage			
IA (T1cN0M0)	4 (10 %)	2 (25 %)	0,486
IB (T2aN0M0)	8 (20 %)	1 (13 %)	
IIБ (T1cN1M0, T2aN1M0, T3N0M0)	24 (58 %)	5 (62 %)	
IIIA (T3N1M0)	5 (12 %)	0 (0 %)	
Операция/Surgery			
Лобэктомия/Lobectomy	39 (95 %)	8 (100 %)	0,524
Пулмонэктомия/Pulmonectomy	2 (5 %)	0 (0 %)	
Ороговевающий тип структур в опухоли/Keratinizing type of structures in the tumor			
Нет/No	35 (85 %)	5 (62 %)	0,360
Есть/Yes	6 (15 %)	2 (38 %)	
Шиповатый тип структур в опухоли/Spinous type of structures in the tumor			
Нет/No	10 (24 %)	1 (12 %)	0,461
Есть/Yes	31 (76 %)	7 (78 %)	
Базалоидный тип структур в опухоли/Basaloid type of structures in the tumor			
Нет/No	24 (58 %)	4 (50 %)	0,545
Есть/Yes	15 (42 %)	4 (50 %)	
Полиморфный тип структур в опухоли/Polymorphic type of structures in the tumor			
Нет/No	16 (39 %)	5 (62 %)	0,266
Есть/Yes	23 (61 %)	3 (38 %)	
Отдельные опухолевые клетки/Discrete tumor cells			
Нет/No	16 (39 %)	4 (50 %)	0,563
Есть/Yes	25 (61 %)	4 (50 %)	
Процент разного типа структур в опухоли, количество больных, Ме [Q1; Q3]			
Ороговевающий/Keratinizing	7,5 [2,0; 30,0]	20,5 [1,0; 40,0]	1,000
Шиповатый/Spinous	80,0 [30,0; 99,0]	90,0 [50,0; 98,0]	0,910
Базалоидный/Basaloid	80,0 [30,0; 99,0]	55,5 [11,5; 99,0]	0,764
Полиморфный/Polymorphic	20,0 [5,0; 85,0]	2,0 [1,0; 25,0]	0,108
Отдельные опухолевые клетки/ Discrete tumor cells	5,0 [1,0; 10,0]	1,5 [1,0; 5,5]	0,343
Grade			
Grade 1	1 (2 %)	1 (12,5 %)	0,272
Grade 2	27 (66 %)	6 (75 %)	
Grade 3	13 (32 %)	1 (12,5 %)	
Выраженность стромы опухоли/Tumor stroma			
<30 %	17/41 (41 %)	6 (75 %)	0,199
30–70 %	20/41 (49 %)	2 (25 %)	
>70 %	4/41 (10 %)	0 (0 %)	

Окончание таблицы 3/End of Table 3

STAS			
Нет/No	25/41 (61 %)	6/8 (75 %)	0,452
Есть/Yes	16/41 (39 %)	2/8 (25 %)	
PD-L1			
TPS<1 %	25 (62 %)	5 (62 %)	0,869
TPS 1–49 %	8 (19 %)	2 (25 %)	
TPS≥50 %	8 (19 %)	1 (13 %)	
%Ki67, Me [Q1; Q3]	54,8 [26,0; 69,7]	44,7 [33,7; 67,9]	0,989
Количество клеток воспалительного инфильтрата в строме опухоли/ The number of inflammatory infiltrate cells in the tumor stroma, Me [Q1; Q3]			
CD3+	345,0 [234,0; 678,0]	874,5 [497,0; 1020,0]	0,013
CD4+	395,0 [97,0; 488,0]	296,5 [39,0; 496,5]	0,626
CD8+	300,0 [202,0; 408,0]	354,0 [112,5; 522,0]	0,829
CD20+	159,0 [86,0; 298,0]	117,5 [89,0; 175,0]	0,636
CD68+	205,0 [82,0; 306,0]	304,0 [194,0; 405,5]	0,076
Количество клеток воспалительного инфильтрата в паренхиме опухоли/ The number of inflammatory infiltrate cells in the tumor parenchyma, Me [Q1; Q3]			
CD3+	87,0 [33,0; 190,0]	203,0 [123,5; 282,0]	0,015
CD4+	0,0 [0,0; 18,0]	9,0 [0,0; 21,0]	0,946
CD8+	85,0 [30,0; 202,0]	36,5 [7,0; 82,0]	0,256
CD20+	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,685
CD68+	6,0 [0,0; 33,0]	14,5 [7,5; 25,5]	0,379
Адьювантная химиотерапия/Adjuvant chemotherapy			
Нет/No	4 (9 %)	2 (25 %)	0,229
Есть/Yes	37 (91 %)	6 (75 %)	
Рецидивы/Recurrence			
Нет/No	40 (98 %)	7 (87 %)	0,188
Есть/Yes	1 (2 %)	1 (13 %)	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

экспрессии Ki67 в ткани первичной опухоли. Вероятность развития гематогенного метастазирования определяется по формуле

$$P = eY / (1 + eY),$$

где P – вероятность развития гематогенного метастазирования;

e – основание натурального логарифма.

Уравнение регрессии в показателе экспоненты имеет вид

$$Y = (2,462 + 3,958 \times X1 - 2,943 \times X2 - 5,531 \times X3 - 10,909 \times X4 - 0,003 \times X5),$$

где X1 – наличие распространения опухоли по воздушным пространствам (1 – нет, 2 – есть);

X2 – критерий T (1 – T1, 2 – T2, 3 – T3);

X3 – критерий N (0 – N0, 1–2 – N+);

X4 – степень дифференцировки первичного опухолевого узла (1 – Grade 1; 2 – Grade 2; 3 – Grade 3);

X5 – наличие стелющегося типа структур в паренхиматозном компоненте опухоли (1 – нет, 2 – есть).

При вероятности $p \geq 50\%$ определяется высокая вероятность гематогенного метастазирования, при $p < 50\%$ – низкая вероятность гематогенного метастазирования. Степень достоверности модели – $\chi^2 = 664,730$; $p < 0,001$. Чувствительность составила 99 %, специфичность – 88 %. Следует отметить, что высокий уровень чувствительности

и специфичности прогностической модели определял именно такой признак, как распространение опухоли по воздушным пространствам. Без учета STAS чувствительность модели составляла 97 %, а специфичность – 60 %. Это указывает на прогностическую ценность STAS.

Для группы больных с плоскоклеточным раком эффективную математическую модель построить не удалось. Выявленные закономерности не различались в группах больных с наличием и отсутствием адьювантной химиотерапии.

Заключение

Результаты настоящего исследования показали, что вариант инвазивного роста аденокарциномы легкого, обозначаемый термином STAS, имеет значение для риска гематогенного метастазирования. Если вошедшие в модель факторы, такие как стелющийся тип структур, степень дифференцировки первичной опухоли, критерии T и N, пролиферативная активность опухоли, являются классическими предикторами гематогенного метастазирования, то настоящее исследование подчеркивает, что их прогностическая эффективность существенным образом зависит от STAS. Следует отметить, что выполненное исследование продемонстрировало

значительную роль учета STAS в прогнозировании риска гематогенного метастазирования у больных аденокарциномой легкого без метастатического поражения лимфоузлов средостения (N2). Изучение

роли феномена STAS в гематогенном метастазировании перспективно для понимания механизмов данной формы опухолевой прогрессии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kadota K., Nitadori J.I., Sima C.S., Ujiie H., Rizk N.P., Jones D.R., Adusumilli P.S., Travis W.D. 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. Jia M., Yu S., Gao H., Sun P.L. Spread Through Air Spaces (STAS) in Lung Cancer: A Multiple-Perspective and Update Review. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 2743–52. doi: 10.2147/CMAR.S249790.
3. Alvarez Moreno J.C., Aljamal A.A., Bahmad H.F., Febres-Aldana C.A., Rassaei N., Recine M., Poppiti R. Correlation between spread through air spaces (STAS) and other clinicopathological parameters in lung cancer. *Pathol Res Pract.* 2021; 220: 153376. doi: 10.1016/j.prp.2021.153376.
4. Rami-Porta R., Nishimura K.K., Giroux D.J., Detterbeck F., Cardillo G., Edwards J.G., Fong K.M., Giuliani M., Huang J., Kernstine K.H. Sr, Marom E.M., Nicholson A.G., van Schil P.E., Travis W.D., Tsao M.S., Watanabe S.I., Rusch V.W., Asamura H.; Members of the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee and of the Advisory Boards, and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groups in the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2024; 19(7): 1007–27. doi: 10.1016/j.jtho.2024.02.011.

5. Li J., Wang Y., Li J., Cao S., Che G. Meta-analysis of Lobectomy and Sublobar Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer With Spread Through Air Spaces. *Clin Lung Cancer.* 2022; 23(3): 208–13. doi: 10.1016/j.clcc.2021.10.004.
6. Li Y., Byun A.J., Choe J.K., Lu S., Restle D., Eguchi T., Tan K.S., Saini J., Huang J., Rocco G., Jones D.R., Travis W.D., Adusumilli P.S. Micropapillary and Solid Histologic Patterns in N1 and N2 Lymph Node Metastases Are Independent Factors of Poor Prognosis in Patients With Stages II to III Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2023; 18(5): 608–19. doi: 10.1016/j.jtho.2023.01.002.
7. He H., Li L., Wen Y.Y., Qian L.Y., Yang Z.Q. Micropapillary Pattern in Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung: Comparison With Invasive Non-Mucinous Adenocarcinoma. *Int J Surg Pathol.* 2024; 32(5): 926–34. doi: 10.1177/10668969231209784.
8. Akcam T.I., Tekneci A.K., Ergin T.M., Memmedov R., Ergonul A.G., Ozdil A., Turhan K., Cakan A., Cagirci U. Factors influencing postoperative recurrence of early-stage non-small cell lung cancer. *Acta Chir Belg.* 2024; 124(2): 121–30. doi: 10.1080/00015458.2023.2231210.
9. Hashinokuchi A., Akamine T., Toyokawa G., Matsudo K., Nagano T., Kinoshita F., Kohno M., Tomonaga T., Kohashi K., Shimokawa M., Oda Y., Takenaka T., Yoshizumi T. Impact of the distance of spread through air spaces in non-small cell lung cancer. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg.* 2024; 40(1). doi: 10.1093/icvts/ivae181.

Поступила/Received 29.05.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 23.06.2025

Принята к публикации/Accepted 27.06.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1229-0323. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Дурова Анастасия Алексеевна, аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3406-8875.

Завьялов Александр Васильевич, студент 4-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8509-5156. Researcher ID (WOS): NED-1104-2025. Author ID (Scopus): 58355968900. ORCID: 0009-0009-0266-6707.

Миллер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, заведующий отделением торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6510-9849. Researcher ID (WOS): C-8970-2012. Author-ID (Scopus): 56525429400. ORCID: 0000-0002-5365-9840.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

ВКЛАД АВТОРОВ

Завьялова Марина Викторовна: планирование концепции статьи, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.

Дурова Анастасия Алексеевна: подбор и анализ литературы, редактирование и оформление текста статьи.

Завьялов Александр Васильевич: подбор и анализ литературы.

Миллер Сергей Викторович: планирование концепции статьи, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.

Перельмутер Владимир Михайлович: планирование концепции статьи, окончательное редактирование и утверждение текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы Миллер С.В. (доктор медицинских наук) и Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор) являются членами редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 8455/1 от 09.11.20.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных и фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Zavyalova, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Anastasia A. Durova, MD, Postgraduate, Pathology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Aleksandr V. Zavyalov, 4th year student, Medical Faculty, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): NED-1104-2025. Author ID (Scopus): 58355968900. ORCID: 0009-0009-0266-6707.

Sergey V. Miller, MD, DSc, Head of Thoracic Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8970-2012. Author-ID (Scopus): 56525429400. ORCID: 0000-0002-5365-9840.

Vladimir M. Perelmuter, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marina V. Zavyalova: study conception, final editing and approval of the manuscript.

Anastasia A. Durova: data collection and analysis, editing and design of the manuscript.

Aleksandr V. Zavyalov: data collection and analysis.

Sergey V. Miller: analysis of the study results, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Vladimir M. Perelmuter: study conception, final editing and approval of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Dr. Miller S.V. and Prof. Perelmuter V.M. are the members of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 8455/1 dated November 9, 2020.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data and photographs in medical journal.