

肺癌关于气道播散的研究进展

沈 泉¹, 喻光懋^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴市人民医院胸外科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2024年6月25日; 录用日期: 2024年7月19日; 发布日期: 2024年7月25日

摘 要

2015年, 世界卫生组织(WHO)结合临床研究将“气道播散(spread through air spaces, STAS)”作为肺腺癌的第四种侵袭模式, 其概念是指在主肿瘤体边界外的气腔内出现微乳头状细胞簇、实性细胞团或单个肿瘤细胞。目前关于STAS的研究非常热门, STAS已经被认为是肺癌预后不良的危险因素之一。本文将结合相关文献, 对STAS的机制、影像学表现、组织病理学、定量以及预后治疗等最新研究进展作一综述。

关键词

肺癌, 气道播散, 影像学表现, 组织病理, 预后

Research Progress of Spread through Air Spaces in Lung Cancer

Xiao Shen¹, Guangmao Yu^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Thoracic Surgery, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang

Received: Jun. 25th, 2024; accepted: Jul. 19th, 2024; published: Jul. 25th, 2024

Abstract

In 2015, the World Health Organization (WHO), based on clinical research, classified “spread through air spaces (STAS)” as the fourth invasion pattern of lung adenocarcinoma. This concept refers to the presence of micropapillary cell clusters, solid cell nests, or single tumor cells within air spaces beyond the main tumor boundary. Currently, research on STAS is highly popular, and it

*通讯作者。

文章引用: 沈泉, 喻光懋. 肺癌关于气道播散的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 1312-1318.

DOI: 10.12677/acm.2024.1472149

has been recognized as one of the risk factors for poor prognosis in lung cancer. This article will review the latest research progress on the mechanisms, imaging features, histopathology, quantification, and prognostic treatment of STAS, based on relevant literature.

Keywords

Lung Cancer, Spread through Air Spaces, Imaging Features, Histopathology, Prognosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是作为世界上最常见的恶性肿瘤之一,近年来全世界肺癌的发病率逐年提高,对人类的健康与生命有着极大的危害。研究结果显示,2022年中国新发肺癌病例在所有恶性肿瘤中位居首位,占比18.06%,肺癌死亡人数同样在所有恶性肿瘤中居第一,占比23.9% [1] [2]。早期的肺癌大多可以通过手术根治性切除,从而获得较好的预后[3]。但是仍然有不少的患者就诊时肿瘤已经发生转移,此类患者预后较差。以往肺癌转移的模式分为贴壁样生长、肌纤维母细胞间质浸润和胸膜及血管侵犯这三类,2015年世界卫生组织正式将气道播散(STAS)概念纳入肺癌的侵袭模式,这表明肺癌的复发和转移风险更高[4]。气道播散是指在主瘤体边界外的气腔内出现微乳头状细胞簇、实性细胞巢或单个肿瘤细胞。目前已有众多关于STAS与肺癌的组织病理特征、影像学表现与预后相关的研究,结果显示STAS是肺癌预后不良的危险因素之一。本文将结合相关研究,对STAS的机制、影像学表现、组织病理学、定量以及预后治疗等最新研究进展作一综述。

2. 肺癌气道播散相关机制

气道播散作为肺癌第四种侵袭模式,早有许多研究人员对其转移机制进行了大量的研究。Tian等[5]通过分析878例STAS阳性肺癌患者的组织病理特征和基因表达,其中肺腺癌(ADC)占92.6%,研究结果显示,最常见的基因突变有EGFR、TP53、KRAS、ALK和ROS1,表明这些基因突变可能在STAS的发生和进展中起重要作用。此外,该研究还发现,HER2突变多见于女性,而KRAS和TP53突变则更多见于男性,且TP53突变在吸烟患者中更为普遍。Ye等[6]分析了442例术后病理分期为I-III期的肺腺癌患者,其中STAS阳性占221例。总突变谱阳性440例,突变频率较高的基因依次为EGFR、TP53、KRAS、ALK、Smad4和ERBB2。与STAS阴性人群相比,STAS阳性人群的EGFR突变频率显著降低,而TP53基因突变频率显著升高,而ALK基因融合重排的检出率则显著高于STAS阴性人群。同样,Jia等[7]研究也同时证明了STAS阳性与EGFR的低突变率相关。Zeng等[8]对STAS的微阵列数据集进行了全面的分析,结果显示在STAS阳性组和STAS阴性组之间有841个差异表达基因(DEG),其中包含了CPB2和CXCL8这两个关键基因,通过TCGA分析,CXCL8高表达和CPB2低表达认为是预后不良的危险因素,并且可能与肿瘤细胞的迁移和侵袭能力有关。Lin等[9]早已发现CXCL8也在其他实体肿瘤中高表达,包括食管癌、乳腺癌以及结直肠癌等,具体机制为CXCL8结合肿瘤微环境中的CXCR1/2,通过自分泌和旁分泌机制促进肿瘤细胞的增殖和生长。此外Zeng等[8]还发现在STAS阳性组中,主要组织相容性复合体(MHC)-I类分子的表达增加以及多个细胞信号通路(如PI3K/AKT通路)的异常激活,表明免疫系统和信

号通路均在 STAS 中引起细胞增殖、存活和迁移中起重要作用。同时在肿瘤细胞的传播中, 肿瘤细胞脱离瘤体是一个重要的步骤, Arai 等[10]对一例 63 岁男性浸润性粘液腺癌(IMAC)的手术标本进行免疫组化分析后, 发现 ANX A2 在细胞的基底侧和脱落间隙中发生了阳性表达, 以及 IV 型胶原的表达减少, 并且由此推断出 ANX A2 可能是通过降解基底膜诱导肿瘤细胞脱离进入肺泡腔内, 最终导致 STAS 的发生。

总之, STAS 的发生是一个多因素、多步骤的过程, 涉及肿瘤细胞特定的基因突变、分子信号通路的调控、肿瘤微环境等, 目前对 STAS 阳性在肺癌中的标志物及其分子发病机制的认识还很有限, 深入理解这些机制有助于开发针对 STAS 阳性的治疗策略和预防措施。

3. 肺癌气道播散相关影像及病理诊断

STAS 作为组织病理学中的一个概念, 胸部 CT 无法直接进行诊断的, 但是目前仍有不少研究者根据术后 STAS 研究术前胸部 CT 的影像学特征。Kim 等[11]通过研究比较 276 例患者的术前 CT 影像, 其中 92 例 STAS 阳性, 发现了 STAS 阳性人群在实性瘤中比在部分实性瘤或磨玻璃样病变中更常见。同时, STAS 阳性还与中央低密度、边缘模糊、支气管充气征等影像学特征相关, 这进一步提示实性成分占比(PSC)是 STAS 的独立预测因子。实性成分越多的肺腺癌更容易表现为 STAS 阳性, 具体来说, 当 PSC 每增加 20%, STAS 的发生概率增加 3.2 倍。Qin 等[12]研究也提示 STAS 阳性的腺癌实性成分和实变/肿瘤比(CTR)明显大于表现为 STAS 阴性的腺癌。Toyokawa 等[13]分析了 327 例手术切除的肺腺癌患者术前 CT 影像, 发现 STAS 阳性人群(191 例)的影像学表现与较大的肿瘤直径、血管束束征、切迹征、胸膜凹陷、毛刺征和缺少磨玻璃成分显著相关。在多变量分析中, 切迹征和缺少磨玻璃成分与 STAS 阳性显著相关。此外许多研究[12][14]也都表明了 STAS 阳性与胸膜牵拉、血管束束征、毛刺征、分叶征、空泡征、支气管充气征等 CT 征象相关。

Kim 等[11]还根据术后组织病理发现 STAS 阳性的肿瘤以乳头状型、微乳头型、实性和筛状型为主(70.6%), 而在 STAS 阴性的肿瘤中以腺泡或纹状亚型为主。Zhang 等[15]在一项包含 762 例 I 期肺腺癌患者的研究中发现, 以腺泡型和微乳头型为主的腺癌与 STAS 密切相关。这与 Kim 等之前的结果似乎有些不同。而 Ding 等[16]的研究又指出, 内部含有筛状成分的腺泡型腺癌更易发生 STAS, 有 71.6% 的含筛状成分的腺癌表现为 STAS 阳性。Qin 等[12]在研究了 503 例浸润性腺癌患者术后病理后, 发现 STAS 阳性与晚期 pT、pN 和 pTNM 分期、更多的淋巴结转移、胸膜浸润和神经血管浸润均有相关性。Pyo 等[17]的一项 Meta 分析也证明了 STAS 阳性多见于淋巴结转移、肺膜侵犯、脉管神经侵犯、T 分期高的肺腺癌中, 并且和生存时间密切相关。Cao 等[18]通过分析 111 例肺腺癌患者的穿刺标本及后续切除标本, 发现坏死/肿瘤碎片、瘤内出芽(ITB)、结缔组织增生和 3 级细胞核这些现象在 STAS 阳性肿瘤中更常见。

以上研究提示了 STAS 阳性的组织病理相较于 STAS 阴性, 具有更多的高危因素, 而通过利用影像学来预测 STAS 具有一定的可行性。

4. 肺癌气道播散定量分析

STAS 这一概念最早是在 2015 年世界卫生组织提出的, 而在 2021 年世卫组织将 STAS 定义为: “主肿瘤体边界外的肺气腔内的肿瘤细胞” [19], 但是对 STAS 阳性的定量方面的研究仍然较少, 直到国际肺癌研究学会(IASLC)、美国胸科学会(ATS)和欧洲呼吸学会(ERS)在新发布的肺腺癌分类标准中引入了“5% 递增”的半定量概念, 自此关于 STAS 定量的研究越来越多, 并且提高了肺腺癌综合治疗的精确度。其中 Uruga 等[20]据高倍镜视野下局灶性病灶或肿瘤细胞的数量, 对 STAS 进行了半定量评估, 他们团队将 STAS 分为无 STAS、低 STAS (1~4 个单肿瘤细胞或 STAS 簇)和高 STAS (≥ 5 个单肿瘤细胞或 STAS 簇)三类。研究结果显示, STAS 的肿瘤细胞数量和瘤体大小、病理胸膜侵犯及周围组织侵犯等因素相关。

具体来说, 高 STAS 的肿瘤预后相对于低 STAS 而言较差, 显示出更高的侵袭性和更大的复发风险。还有 Toyokawa 等[21]一篇关于I期的肺腺癌的研究表示, 高 STAS 组与胸膜浸润、淋巴血管浸润等因素有关, 并且在预后方面, 高 STAS 与 RFS 及 OS 缩短显著相关。Zombori 等[22]研究同样证实了高 STAS 是 RFS 的不良因素。

除了上述的定量方法外, 另一种定量方法是基于肿瘤表面与最远的 STAS 之间的距离进行评估。Kadota 等[23]研究显示, 在 97% 的 STAS 阳性病例中, STAS 位于肿瘤边缘外的第一肺泡层之外。因此他将肿瘤细胞在离肿瘤边缘 < 3 个肺泡处分为有限 STAS, >3 个肺泡处的则分为广泛 STAS。根据这种分类, Warth 等[24]研究发现广泛 STAS 发生率高于有限 STAS, 奇怪的是不管是有限 STAS 还是广泛 STAS 的患者, 两组人群的 DFS 和 OS 几乎相似, 没有显著性差异, 因此, 该定量方法没有被广泛的使用。

综上所述, STAS 的扩散距离或肿瘤细胞的数量对肿瘤的发展和患者的预后具有显著影响, 通过标准化的量化评估, 能够更精确地评估肿瘤的侵袭性, 从而为患者提供个性化的治疗策略。进一步的研究将有助于完善这些标准, 使其在肺癌管理中发挥更大作用。

5. 肺癌气道播散对预后的影响

2015 年, Ikeda 等[25]首次报道, 在有限切除组中, 表现为 STAS 的肿瘤患者其累积复发率(CIR)显著高于 STAS 阴性肿瘤患者。在这之后, 全球开展了许多对不同分期、不同组织类型的肺癌组织中 STAS 阳性与总生存期(OS)和远期生存率之间的关系的研究。大量研究结果显示, 相较于 STAS 阴性, STAS 阳性患者的 RFS 和 OS 显著降低, 比如 Chen 等[26]通过随访 130 例接受手术治疗的 IB 期 NSCLC 患者, 结果显示 STAS 阳性患者的总体生存率(OS)和无复发生存率(RFS)显著低于 STAS 阴性患者(5 年 OS, 66.5% 比 90.4%; 5 年 RFS, 59.5% 比 89.7%), 同时在生存分析中随着 STAS 的增加, RFS 和 OS 均表现为缩短。Travis 等[27]在对 4061 例病理为 I 期非小细胞肺癌患者(其中 930 例 STAS 阳性)随访后中, 结果显示无 STAS 的患者 3 年 RFS 为 91%, 而有 STAS 的患者为 80%; 无 STAS 的患者 3 年 OS 为 95%, 而有 STAS 的患者的 3 年 OS 为 88%。Wang、Liu 以及 Chen 等人[28]-[30]通过 Meta 分析都提示了在非小细胞肺癌(NSCLC)中, STAS 是 OS 和 RFS 的独立负面预后因素。

6. 肺癌气道播散的手术方式及手术切缘的选择

目前, 肺癌的常规手术方式主要包括肺叶切除和肺段切除或楔形肺切除(局部切除)两种方法。Chen 等[31]对 212 例接受不同术式的 IA 期肺腺癌患者展开研究, 比较患者的 OS, 结果显示接受肺叶切除术的 STAS 阳性患者比接受亚肺叶切除术的患者预后更好。然而, 在 STAS 阴性组中, 两种术式的 OS 之间没有显著差异。此外, 该文献还发现[31]接受系统淋巴结清扫术(SLND)的 STAS 阳性患者比接受局限性淋巴结清扫术(LLND)的患者预后更好, 这表明了 STAS 是否发生对手术的选择具有指导作用, 在患者预后中起重要作用, 是 IA 期肺腺癌患者 OS 的独立危险因素。并且当 STAS 阳性时, 选择肺叶切除术联合 SLND 可能会为患者带来更好的长期预后。同时其他研究[27]表示伴有 STAS 阳性的 I 期肺腺癌, 亚肺叶/局限切除的复发风险明显高于肺叶切除, 同时其累计死亡率也观察到了类似的结果。然而, 在没有 STAS 的患者中, 肺叶切除术和亚肺叶/局限切除切除术的复发率没有显著差异。这种情况不仅仅出现在肺腺癌中, 肺鳞癌也是如此, 一项关于 I 期鳞癌的研究[32]发现, STAS 阳性的患者进行亚肺叶/局限切除术的 RFS、OS 与肺叶切除相比是具有显著差异的, 这证明 STAS 阳性是肺鳞癌预后差的危险因素之一, 但目前对于鳞癌的研究相比腺癌来看仍然较少, 还需要更多的数据来分析 STAS 阳性肺鳞癌不同术式与预后之间的关系。此外手术中需要解决的不仅仅只有术式的选择, 还有手术切缘距离的选择。有研究[33]表明在 I 期非小细胞肺癌中, 无论 STAS 是否存在, 当手术切缘距离大于 2.0 cm 时, 均未发生局部复发。同时还有

研究[34]表明那些 STAS 阴性的人群, 其手术切缘与肿瘤直径比小于等于 1 的复发风险明显高于那些手术切缘与肿瘤直径比大于 1 的人群, 但是在 STAS 阳性的人群中, 不管手术切缘与肿瘤直径比为多少, 两者的复发风险之间缺乏统计学差异, 结果都较高。这说明在 STAS 不同情况下, 手术切缘距离或切缘肿瘤比对患者预后的影响可能不同, 当 STAS 阳性时, 手术中不能因肿瘤直径不大而为了保护肺功能而缩小手术切缘, 而是在确保手术切缘 STAS 阴性的情况下尽量缩小切缘。同时在术后, 也要加强对患者的随访和康复指导, 确保其肺功能的恢复和生活质量的提升。

7. 总结及展望

STAS 作为一种新型的肺癌转移模式, 经过大量的临床研究已经被认为是肺癌的独立预后不良因素, 对于肺癌的预后评估中具有重要意义。STAS 的影像学特征以及组织病理等已经得到了大量有意义的研究结果, 对于临床诊疗决策的指导具有积极的影响。但在其发生机制、统一定量以及手术方式的选择这些方面, 仍然有许多问题需要解决, 定量的标准需要制定, 关于鳞癌发生 STAS 术式选择的临床研究仍旧较少。总之, STAS 距离评估肺癌的预后以及指导临床决策这些方面, 还有很多的工作需要完成。

参考文献

- [1] 秦娜, 马红霞, 靳光付, 等. 肺癌流行病学研究年度进展 2022[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(14): 1068-1073.
- [2] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [3] Shen, J., Zhuang, W., Xu, C., Jin, K., Chen, B., Tian, D., *et al.* (2021) Surgery or Non-Surgical Treatment of ≤ 8 mm Non-Small Cell Lung Cancer: A Population-Based Study. *Frontiers in Surgery*, **8**, Article ID: 632561. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.632561>
- [4] Travis, W.D., Brambilla, E., Nicholson, A.G., *et al.* (2015) The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, **10**, 1243-1260.
- [5] Tian, Y., Feng, J., Jiang, L., Ning, J., Gu, Z., Huang, J., *et al.* (2021) Integration of Clinicopathological and Mutational Data Offers Insight into Lung Cancer with Tumor Spread through Air Spaces. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 985-985. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2256>
- [6] Ye, R., Yu, Y., Zhao, R., Han, Y. and Lu, S. (2023) Comprehensive Molecular Characterizations of Stage I-III Lung Adenocarcinoma with Tumor Spread through Air Spaces. *Frontiers in Genetics*, **14**, Article ID: 1101443. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1101443>
- [7] Jia, M., Yu, S., Yu, J., Li, Y., Gao, H. and Sun, P. (2020) Comprehensive Analysis of Spread through Air Spaces in Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma Using the 8th Edition AJCC/UICC Staging System. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 705. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07200-w>
- [8] Zeng, Y., Zhou, L., Jia, D., Pan, B., Li, X. and Yu, Y. (2022) Comprehensive Analysis for Clarifying Transcriptomics Landscapes of Spread through Air Spaces in Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 900864. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.900864>
- [9] Lin, Y., Huang, R., Chen, L., Li, S., Shi, Q., Jordan, C., *et al.* (2004) Identification of Interleukin-8 as Estrogen Receptor-Regulated Factor Involved in Breast Cancer Invasion and Angiogenesis by Protein Arrays. *International Journal of Cancer*, **109**, 507-515. <https://doi.org/10.1002/ijc.11724>
- [10] Arai, K., Iwasaki, T., Tsuchiya, C. and Sonoda, A. (2020) Annexin A2 Expression in the Aerogenous Spread of Pulmonary Invasive Mucinous Adenocarcinoma with Gastric Lineage. *Case Reports in Oncological Medicine*, **2020**, Article ID: 2492636. <https://doi.org/10.1155/2020/2492636>
- [11] Kim, S.K., Kim, T.J., Chung, M.J., Kim, T.S., Lee, K.S., Zo, J.I., *et al.* (2018) Lung Adenocarcinoma: CT Features Associated with Spread through Air Spaces. *Radiology*, **289**, 831-840. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180431>
- [12] Qin, L., Sun, Y., Zhu, R., Hu, B. and Wu, J. (2022) Clinicopathological and CT Features of Tumor Spread through Air Space in Invasive Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 959113. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.959113>
- [13] Toyokawa, G., Yamada, Y., Tagawa, T., Kamitani, T., Yamasaki, Y., Shimokawa, M., *et al.* (2018) Computed Tomo-

- graphy Features of Resected Lung Adenocarcinomas with Spread through Air Spaces. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **156**, 1670-1676.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.04.126>
- [14] Zhuo, Y., Feng, M., Yang, S., Zhou, L., Ge, D., Lu, S., *et al.* (2020) Radiomics Nomograms of Tumors and Peritumoral Regions for the Preoperative Prediction of Spread through Air Spaces in Lung Adenocarcinoma. *Translational Oncology*, **13**, Article ID: 100820. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100820>
 - [15] Zhang, Z., Liu, Z., Feng, H., Xiao, F., Shao, W., Liang, C., *et al.* (2020) Predictive Value of Radiological Features on Spread through Air Space in Stage CIA Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, 6494-6504. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1820>
 - [16] Ding, Q., Chen, D., Wang, X., Wen, J., Chen, C., Zhang, Y., *et al.* (2019) Characterization of Lung Adenocarcinoma with a Cribriform Component Reveals Its Association with Spread through Air Spaces and Poor Outcomes. *Lung Cancer*, **134**, 238-244. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.027>
 - [17] Pyo, J. and Kim, N.Y. (2022) Clinicopathological Impact of the Spread through Air Space in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Diagnostics*, **12**, Article No. 1112. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051112>
 - [18] Cao, L., Jia, M., Sun, P. and Gao, H. (2021) Histopathologic Features from Preoperative Biopsies to Predict Spread through Air Spaces in Early-Stage Lung Adenocarcinoma: A Retrospective Study. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 913. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08648-0>
 - [19] Minami, Y. (2022) The Notable Topics of the 5th Edition of WHO Classification for the Thoracic Tumours (2021). *Gan to Kagaku Ryoho*, **49**, 847-852. (In Japanese)
 - [20] Uruga, H., Fujii, T., Fujimori, S., Kohno, T. and Kishi, K. (2017) Semiquantitative Assessment of Tumor Spread through Air Spaces (STAS) in Early-Stage Lung Adenocarcinomas. *Journal of Thoracic Oncology*, **12**, 1046-1051. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.03.019>
 - [21] Toyokawa, G., Yamada, Y., Tagawa, T., Kozuma, Y., Matsubara, T., Haratake, N., *et al.* (2018) Significance of Spread through Air Spaces in Resected Pathological Stage I Lung Adenocarcinoma. *The Annals of Thoracic Surgery*, **105**, 1655-1663. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.01.037>
 - [22] Zombori-Tóth, N., Paróczai, D., Lantos, J., Almási, S., Sejben, A., Tiszlavicz, L., *et al.* (2022) The More Extensive the Spread through Air Spaces, the Worse the Prognosis Is: Semi-Quantitative Evaluation of Spread through Air Spaces in Pulmonary Adenocarcinomas. *Pathobiology*, **90**, 104-113. <https://doi.org/10.1159/000525456>
 - [23] Kadota, K., Nitadori, J., Sima, C.S., Ujiie, H., Rizk, N.P., Jones, D.R., *et al.* (2015) 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. *Journal of Thoracic Oncology*, **10**, 806-814. <https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000486>
 - [24] Warth, A., Muley, T., Kossakowski, C.A., Goepfert, B., Schirmacher, P., Dienemann, H., *et al.* (2015) Prognostic Impact of Intra-Alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, **39**, 793-801. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000409>
 - [25] Ikeda, T., Kadota, K., Go, T., Haba, R. and Yokomise, H. (2021) Current Status and Perspectives of Spread through Air Spaces in Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **12**, 1639-1646. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13918>
 - [26] Chen, Z., Wu, X., Fang, T., Ge, Z., Liu, J., Wu, Q., *et al.* (2023) Prognostic Impact of Tumor Spread through Air Spaces for T2aN0 Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Medicine*, **12**, 15246-15255. <https://doi.org/10.1002/cam4.6211>
 - [27] Travis, W.D., Eisele, M., Nishimura, K.K., *et al.* (2024) The International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Project for Lung Cancer: Recommendation to Introduce Spread through Air Spaces as a Histologic Descriptor in the Ninth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. Analysis of 4061 Pathologic Stage I NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*.
 - [28] Wang, S., Hao, J., Qian, C. and Wang, H. (2019) Tumor Spread through Air Spaces Is a Survival Predictor in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, **20**, e584-e591. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2019.05.012>
 - [29] Liu, H., Yin, Q., Yang, G. and Qie, P. (2019) Prognostic Impact of Tumor Spread through Air Spaces in Non-Small Cell Lung Cancers: A Meta-Analysis Including 3564 Patients. *Pathology & Oncology Research*, **25**, 1303-1310. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00616-1>
 - [30] Chen, D., Mao, Y., Wen, J., She, Y., Zhu, E., Zhu, F., *et al.* (2019) Tumor Spread through Air Spaces in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*, **108**, 945-954. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.02.045>
 - [31] Chen, X., Zhou, H., Wu, M., Xu, M., Li, T., Wang, J., *et al.* (2024) Prognostic Impact of Spread through Air Spaces in Patients with ≤ 2 cm Stage IA Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Disease*, **16**, 2432-2442. <https://doi.org/10.21037/jtd-24-444>
 - [32] Yanagawa, N., Shiono, S., Endo, M. and Ogata, S. (2018) 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*, **120**, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.03.018>
- [33] Kadota, K., Kushida, Y., Kagawa, S., Ishikawa, R., Ibuki, E., Inoue, K., *et al.* (2019) Limited Resection Is Associated with a Higher Risk of Locoregional Recurrence than Lobectomy in Stage I Lung Adenocarcinoma with Tumor Spread through Air Spaces. *American Journal of Surgical Pathology*, **43**, 1033-1041. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001285>
- [34] Eguchi, T., Kameda, K., Lu, S., Bott, M.J., Tan, K.S., Montecalvo, J., *et al.* (2019) Lobectomy Is Associated with Better Outcomes than Sublobar Resection in Spread through Air Spaces (STAS)-Positive T1 Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, 87-98. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.09.005>