

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.20.043

肺癌气道播散的研究概况*

吴越 武韞 牛玉旭 范力文 高文[△]

(复旦大学附属华东医院胸外科 上海 200040)

摘要:2015年,世界卫生组织对肺癌的分类提出了气道播散(spread through air spaces, STAS)的概念,作为肺腺癌侵袭的新模式。STAS指的是肺癌细胞在肺实质内经气道播散到肿瘤主灶边缘以外。近年来,随着对STAS研究的深入,研究结果表明STAS作为一种侵袭方式与其他侵袭行为和转移有关。STAS与肺癌的预后存在密切联系,并且与复发的风险独立相关。而选择的手术方式不同,STAS阳性患者的预后大不相同。在影像学方面,STAS有着其特殊的影像学特征,这些影像学特征可以作为STAS可能性估计的工具。因此能否通过影像学等方法判断出是否有STAS存在对选择手术方式和改善患者预后具有重要指导意义。这篇综述将重点阐述近年来STAS在与不同类型肺癌的联系、影像学、基因突变等方面的研究概况。

关键词:肺癌气道播散;肺癌;影像学特征;基因突变;研究概况

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)20-3993-04

Research Overview on Spreading Through Air Spaces of Lung Cancer*

WU Yue, WU Yun, NIU Yu-xu, FAN Li-gao, GAO Wen[△]

(Department of Thoracic Surgery, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040, China)

ABSTRACT: In 2015, the World Health Organization's classification of lung cancer proposed the concept of spread through air spaces (STAS) as a new model for lung adenocarcinoma invasion. STAS refers to the spread of lung cancer cells through the airways in the lung parenchyma beyond the edge of the main tumor. In recent years, with the deepening of STAS research, the results show that STAS as an invasive method is related to other invasive behaviors and metastasis. STAS is closely related to the prognosis of lung cancer and is also independently associated with the risk of recurrence. Notably, the prognosis of STAS-positive patients varies greatly with the choice of surgical methods. In imaging, STAS has its own special imaging features that can be used as a tool for estimating STAS likelihood. Therefore, whether it is possible to determine the presence or absence of STAS by imaging and other methods could become a significant guidance for selecting surgical methods and improving patients' prognosis. This review will focus on the recent research on the association of STAS with imaging, gene mutations, and different types of lung cancer.

Key words: STAS, Lung cancer; Imaging features; Gene mutation; Research Overview

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)20-3993-04

前言

肺癌是全世界发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,全球每年因肺癌死亡的人数超过156万人^[1]。中国肿瘤登记年报数据表明,国内肿瘤登记地区肺癌发病和死亡居恶性肿瘤首位^[2],肺癌仍是最普遍和最致命的癌症。在我国肺癌发病率正在以每年26.9%的速度增长^[3]。2015年,世界卫生组织提出了气道播散(spread through air spaces, STAS)的概念作为肺腺癌侵袭的新模式,它包括一个或多个病理性微乳头状簇、实性癌巢或肿瘤边缘外的单个细胞进入周围肺实质的肺泡,并与肿瘤岛以外的主要肿瘤分离^[4]。近年来STAS成为研究的热点。STAS与肺癌预后不良及复发密切相关^[10,23,26],与肺癌的侵袭转移,病理分型,基因突变,影像学特征等也有关联,但其中具体联系仍不十分明确,并且这些研究主要集中于肺腺癌,对其他肺癌类型的

研究较少。下文将概述STAS的相关研究概况。

1 STAS 的分类

虽然世卫组织提出了STAS的精确定义,但进一步根据病理特征对STAS进行分类是近年来研究的热点。STAS中最常见的亚型分类方法也是基于形态学特征,包括单细胞、小簇和肿瘤细胞巢,与世界卫生组织的定义类似。在Warth等人的研究中,根据STAS与原发病变的距离,将STAS分为两组。他们把离主要肿瘤块不超过三个肺泡距离的实性癌细胞巢定义为限制性STAS,把离原发肿瘤超过三个肺泡的肿瘤细胞巢定义为广泛性STAS^[6]。在研究中,Toyokawa等人提出了STAS的另一种分类方法,即将STAS根据扩散细胞或簇的数量进行分类,包括无STAS、低STAS(1-4个细胞或簇)和高STAS(>4个细胞或簇)^[7]。另一个半定量研究中给出了类似的STAS分类方

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会青年项目(20164Y0160)

作者简介:吴越(1996-),男,硕士,主要研究方向:肺癌,E-mail: 18211280029@fudan.edu.cn

△ 通讯作者:高文,男,党委书记/院长,主要研究方向:肺癌,E-mail: gaowen5921@163.com

(收稿日期:2019-04-01 接受日期:2019-04-23)

法^[9]。这三个研究表明,STAS对肺腺癌临床特征及预后影响与STAS的分级有关。这可能表明STAS的特征如数量、形态学及距离随肿瘤进展而变化;肿瘤的侵袭性可能与这些特征的程度相关,类似于肿瘤分化程度的影响。这些研究提供了关于STAS分级的证据。然而,对于STAS的精确分类还需要更多的研究。

2 不同类型肺癌与 STAS 的关系

2.1 肺腺癌

近年来,STAS的研究主要关注肺腺癌和一些肿瘤相关因素受STAS的影响。肺腺癌中STAS发生率为14.8%~56.4%;并且STAS被证明与肺腺癌组织学分型有关^[7]。在一项I期肺腺癌的研究中,STAS多见于侵袭性组织学类型(非典型腺瘤样增生以外的肺腺癌亚型,原位腺癌与微浸润腺癌)^[8]。此外,另一项I期肺腺癌的研究显示,STAS与实性优势肺腺癌显著相关^[7]。在Warth等人的研究中,发现微乳头型占优势的肺腺癌STAS的发生比率最高(91.3%),以广泛型STAS为主^[6]。另一项韩国的研究也观察到了类似的结果,表明微乳头型肺腺癌患者的STAS发生率显著高于正常人^[9]。另一方面,研究认为STAS与肿瘤分期有关。在没有具体分型的两个大样本分析中获得了类似的结果,其中STAS在高分期肺腺癌中更为普遍^[6,9]。此外,男性和吸烟史也被认为是与STAS有关联^[10]。STAS作为一种侵袭方式,与肺腺癌的其他侵袭行为或转移有关^[24,28],并且STAS与预后也存在密切联系。Uruga和Hironori在对STAS的半定量评估研究中,将I期肺腺癌通过使用20×物镜和10×目镜半定量评估为无STAS,低STAS,高STAS。发现较高STAS和实性优势侵袭性腺癌($P < 0.001$),胸膜浸润($P < 0.001$),淋巴侵袭($P < 0.001$),血管侵犯($P < 0.001$)和肿瘤大小(肿瘤直径 > 10 mm, $P = 0.037$)之间存在统计学相关性。单变量STAS增加和无复发生存率(relapse-free survival, RFS)之间存在显著相关性,STAS ($P = 0.015$)是RFS的重要预测指标,较高的STAS可预测较差的RFS^[8]。Shiono等人通过对318例I期肺腺癌病例的分析,提示STAS与淋巴管侵袭和胸膜浸润密切相关,有STAS和无STAS的病例5年生存率分别为62.7%和91.1%($P < 0.01$),无复发的5年生存率分别为54.4%和87.8%($P < 0.01$)。STAS与预后不良及复发密切相关^[10,29]。在最近一项包括383例IA期和161例IB期肺腺癌的研究中,STAS阳性的患者病情明显恶化,RFS和总生存率(overall survival, OS)比STAS阴性者更差^[11]。此外,作者发现IA期肺腺癌患者和STAS阳性患者的预后与IB期肺腺癌患者相似。然而,在肿瘤大小不超过2 cm^[11]的患者中,他们未能确定这种显著相关性。Kadota K等结合手术方式验证早期肺腺癌预后与STAS状态的关系。在这项涉及411例I期肺腺癌的大型队列研究中,研究人员发现接受有限切除的阳性STAS患者远处复发率和局部复发率高于STAS阴性者;然而,在肺叶切除组中STAS的存在与远处复发和局部复发无关。在多变量分析中,STAS的存在与复发的风险独立相关^[12]。因此,他们建议如果从有限切除治疗的患者冰冻切片中识别出STAS,则应考虑肺叶切除或术后化疗。另一项研究分析了生长模式的所有亚型,并发现STAS对存活率的影响在乳头型和微乳头型占优势的肺腺癌中尤其明显,而对鳞状、腺泡型、实体型占优势的腺癌或筛状肺腺癌不

明显^[9]。其他研究也表明STAS阳性患者的OS或RFS降低,多变量分析显示STAS阳性是OS或复发的显著预测因子^[7-10]。然而,Warth等人的大型队列研究发现当分期和STAS情况被纳入多元分析时STAS阳性并不是OS或者无疾病生存率的风险因素^[6,13]。这些结果可能表明STAS对肺腺癌的预后有影响,但需要进一步研究以确定STAS状态与肿瘤分期之间的准确关系。

2.2 肺鳞状细胞癌

虽然STAS的概念首先在肺腺癌的研究中得到验证,但目前为止研究还证明STAS在肺鳞癌的侵袭中起着重要作用。在包括216例不同分期肺鳞癌的研究中,40%的患者出现STAS^[14]。手术标本评价显示STAS与淋巴侵犯和淋巴结转移有显著相关性。Kadota发现有STAS的患者,淋巴结转移发生率增加,病理分期更高,淋巴管侵犯增多^[14]。肿瘤出芽,也在研究中被证明与肺鳞癌的不良预后有关,并且与STAS相关^[15]。在Lu等人的研究中,30%的病例出现STAS阳性。进一步分析表明,在肿瘤或核直径较大、淋巴管侵犯、T或N分期较高、存在坏死、Ki-67标记指数高的病例中,STAS发生率显著增高^[16]。这两个研究提示STAS阳性率随病理分期而增高。另一方面,STAS对肺鳞癌的预后也有负面的影响。在Kadota的研究中,STAS与局部或远处复发的风险显著相关,并且STAS阳性的患者RFS显著低于无STAS的患者。然而,这种统计学上的差异仅见于肺叶切除术的患者,而非有限切除的患者^[14]。复发的累积发生率(cumulative incidence ratio, CIR)和因肺癌死亡率(cumulative incidence difference, CID)也被用于评估肺鳞癌的预后,与没有STAS的患者相比,STAS患者的远处和局部复发以及因肺癌死亡的累积发生率显著增高,而总体存活率没有统计学差异。在任何复发和肺癌特异性死亡的多变量模型中,STAS是两种结果的独立预测因子(分别为 $P = 0.034$ 和 0.016),并且在II期或III期STAS患者中检测到显著更高的CIR和CID值^[16]。然而,Yanagawa的研究得出相反的结论。他们研究发现,STAS只在I期肺鳞癌患者组中与明显更差的RFS和5年OS相关,而在II期或III期肺鳞癌患者组中不存在此关联^[7]。在另一项涉及44例肺鳞癌的研究中,STAS阳性病例与STAS阴性病例相比没有显示出明显更差的RFS或OS,可能是由于病例数量少^[13]。在两项针对大量人群的研究中,通过多变量分析,STAS阳性被确定为RFS或肺癌特异性死亡的独立危险因素^[14,16]。

2.3 小细胞肺癌

Toyokawa等人进行的研究包括了30例切除的小细胞肺癌小细胞肺癌^[18]。在83%的病例中检测到STAS,超过80%的阳性STAS患者被确认为具有如前定义的高STAS。然而,STAS阳性组与阴性组在RFS或OS方面无统计学差异^[18]。根据此研究,小细胞肺癌中STAS的阳性率高于肺腺癌或小细胞肺癌的任何研究,表明STAS在小细胞肺癌发展中可能比非小细胞肺癌发挥更重要的作用。而在此项研究中男性占83%,T1期占40%。现有病例的不足和病理因素分布的局限性可能导致无法探讨出STAS的临床意义。因此,有必要在更大人群的基础上进一步研究STAS在小细胞肺癌中的临床意义。

2.4 多形性肺癌

Yokoyama 等人发现,35 例经手术切除的肺多形性癌患者中 14 例(40%,14/35)发生 STAS。统计分析显示,STAS 阳性肿瘤中的肿瘤坏死倾向比 STAS 阴性肿瘤更普遍。与没有 STAS 的患者相比,STAS 患者的 FPS 和 OS 明显更差。此外,多变量分析显示肿瘤 STAS 是复发和较差 OS 的独立危险因素。研究指出,在这种罕见的肺癌中,STAS 阳性病例的术后存活率较低,预后很差^[18]。肺多形性癌由于其罕见性,未能充分描述出其特性。这份报告提供了关于这种罕见类型肿瘤患者的分层和处理的有价值的信息。这个新的发现使 STAS 成为肺癌中可靠的一项重要指标,也是一项有意义的肺癌预后指标。

3 STAS 的影像学特征

尽管到目前为止 STAS 只在术后标本中检测到,但是有两个回顾性研究研究了 STAS 与术前成像之间的关系。Shiono 等人证明胸部 CT 扫描显示实性结节组 STAS 阳性率明显高于非实性结节组^[19]。Toyokawa 在术前 PET-CT 中评估原发性肿瘤并得出结论,STAS 阳性与较大的放射学肿瘤直径、较高的实变肿瘤比率和更高的最大标准化摄取值显著相关^[7]。Toyokawa 研究了 327 例手术肺腺癌患者获得 STAS 和术前 CT 信息。分析了 STAS 与 CT 特征的关系,如血管束束征,磨玻璃阴影(GGO),空气支气管征,切迹,胸膜凹陷征,毛刺和空洞。研究结果显示,STAS 阳性腺癌与较大的放射肿瘤直径、血管束束征、切迹、胸膜凹陷征显著相关。在多变量分析中,缺口的存在和 GGO 的缺失显示与 STAS 现象显著相关。这些结果将有助于在手术切除前通过 CT 鉴别 STAS 阳性腺癌。de Margerie-Mellon, C 从切除的肺腺癌的放射病理学库的 203 个亚实性结节中随机选择 40 个 STAS 阳性结节,并与 40 个 STAS 阴性结节相匹配。发现 STAS 阳性结节的总平均直径、结节实性成分的平均和长轴直径、固体成分占总平均直径的比例明显大于 STAS 阴性结节。这些发现可以作为 STAS 可能性估计的工具^[20]。

4 STAS 与基因突变

STAS 被认为与肺癌的基因突变有关。在研究表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)突变状态的两项研究中,STAS 与较低的 EGFR 发生率($P=0.009$)相关,但 BRAF 发生率较高($P=0.016$)。证实 STAS 与 EGFR 突变显著负相关^[6,9,27]。Warth 等人结合肺腺癌患者 STAS 状态评估鼠肉瘤病毒致癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogene,KRAS)和 BRAF 基因突变状态,STAS 与较低的 EGFR 发生率($P=0.009$)相关,但 BRAF 发生率较高($P=0.016$)^[9]。Ke Ma 等发现 KRAS 突变患者 STAS 频率较高^[4]。Liu, YY 研究发现 STAS 或 MTA1 高表达患者的 OS 明显更差、RFS 明显更低。MTA1 的高表达与 STAS 存在的频率增加呈正相关。其亚组分析显示,MTA1 和 STAS 阳性高表达的患者与其他患者相比具有显著较差的 OS 和 RFS。此外,STAS 阳性患者的高 MTA1 水平与术后转移和复发的风险相关。并且具有高 MTA1 表达水平的腺癌中更常见到 STAS。因而,MTA1 与 STAS 患者总体生存率的风险相关,并且可为 STAS 阳性的 I-III 期肺腺癌患者提供有效的预后信息^[21]。

5 小结与展望

STAS 在肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌和多形性肺癌中有着不同的发生率。STAS 与肺腺癌、肺鳞癌及多形性肺癌重要的临床病理特征有关,是肺腺癌、肺鳞癌及多形性肺癌复发和生存的不良预后因素。STAS 可被认为是肺癌的一种新的侵袭模式。STAS 阳性的患者,选择的术式不同,其预后大相径庭^[25,30]。但目前,STAS 只在术后标本中检测到,如果在冷冻切片中可以可靠地检测到 STAS,这将可以直接影响手术方式的选择,并对患者的预后产生积极影响。有报道表明,STAS 可在冷冻切片中鉴定,其敏感性,特异性和准确性分别为 71%,92.4%和 80%。当然,这些结果必须在随后的研究中得到验证^[22]。对于 STAS 阳性的患者,需要更多的证据来验证和分类 STAS 并且优化治疗决策。STAS 阳性肺癌有着其独特的影像学表现,其影像学表现可以作为帮助术前判断肿瘤是否为 STAS 阳性的工具,帮助制定相应的手术方案和术后治疗方案,以改善患者预后。STAS 与 MTA1 关系密切,MTA1 与 STAS 患者的总体生存率的风险相关,并且可为 STAS 阳性的 I-III 期肺腺癌患者提供有意义的预后信息。STAS 与 EGFR 突变显著负相关,BRAF 发生率较高($P=0.016$),KRAS 突变患者 STAS 频率较高。其基因突变的靶向药物的研究,可作为攻克 STAS 阳性肺癌的一个研究方向。虽然目前针对 STAS 的研究有了不小的突破与进展,STAS 的研究仍任重道远。

参考文献(References)

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2015, 65(2): 87-108
- [2] National Cancer Research and Research Office, National Cancer Registry, and the Bureau of Disease Prevention and Control of the Ministry of Health of the People's Republic of China. 2012 China Cancer Registration Annual Report [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012: 28-30
- [3] Cicens S, Geater SL, Petrov P, et al. Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study)[J]. Lung Cancer, 2016, 12(102): 30-37
- [4] Ke Ma, Cheng Zhan, Shuai Wang, et al. Spread through air spaces (STAS): A new pathological morphology in lung cancer[J].Clinical Lung Cancer, 2018, 20(2): 158-162
- [5] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification[J]. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 2015, 10(9): 1243-1260
- [6] Warth A, Muley T, Kossakowski CA, et al. Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma [J]. The American journal of surgical pathology, 2015, 39(6): 793-801
- [7] Toyokawa G, Yamada Y, Tagawa T, et al. Significance of Spread Through Air Spaces in Resected Pathological Stage I Lung Adenocarcinoma [J]. The Annals of thoracic surgery, 2018, 105(6): 1655-1563

- [8] Uruga H, Fujii T, Fujimori S, et al. Semiquantitative Assessment of Tumor Spread through Air Spaces (STAS) in Early-Stage Lung Adenocarcinomas [J]. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2017, 12(7): 1046-1051
- [9] Lee JS, Kim EK, Kim M, et al. Genetic and clinicopathologic characteristics of lung adenocarcinoma with tumor spread through air spaces [J]. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2018, 9(123): 121-126
- [10] Shiono S, Yanagawa N. Spread through air spaces is a predictive factor of recurrence and a prognostic factor in stage I lung adenocarcinoma [J]. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2016, 3(4): 567-572
- [11] Dai C, Xie H, Su H, et al. Tumor Spread through Air Spaces Affects the Recurrence and Overall Survival in Patients with Lung Adenocarcinoma >2 to 3 cm[J]. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2017, 12(7): 1052-1060
- [12] Kadota K, Nitadori J, Sima CS, et al. Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas [J]. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2015, 10(5): 806-814
- [13] Masai K, Sakurai H, Sukeda A, et al. Prognostic Impact of Margin Distance and Tumor Spread Through Air Spaces in Limited Resection for Primary Lung Cancer [J]. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2017, 2(12): 1788-1797
- [14] Kadota K, Kushida Y, Katsuki N, et al. Tumor Spread Through Air Spaces Is an Independent Predictor of Recurrence-free Survival in Patients With Resected Lung Squamous Cell Carcinoma [J]. *The American journal of surgical pathology*, 2017, 1(8): 1077-1086
- [15] Kadota K, Nitadori J, Woo KM, et al. Comprehensive pathological analyses in lung squamous cell carcinoma: single cell invasion, nuclear diameter, and tumor budding are independent prognostic factors for worse outcomes [J]. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2014, 9(8): 1126-1139
- [16] Lu S, Tan KS, Kadota K, Eguchi T, et al. Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma [J]. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2017, 12(2): 223-234
- [17] Yanagawa N, Shiono S, Endo M, et al. Tumor spread through air spaces is a useful predictor of recurrence and prognosis in stage I lung squamous cell carcinoma, but not in stage II and III [J]. *Lung Cancer*, 2018, 6(120): 14-21
- [18] Toyokawa G, Yamada Y, Tagawa T, et al. High Frequency of Spread Through Air Spaces in Resected Small Cell Lung Cancer [J]. *Anticancer research*, 2018, 38(3): 1821-1825
- [19] Yokoyama S, Murakami T, Tao H, et al. Tumor Spread Through Air Spaces Identifies a Distinct Subgroup With Poor Prognosis in Surgically Resected Lung Pleomorphic Carcinoma [J]. *Chest*, 2018, 154(4): 838-847
- [20] de Margerie-Mellon C, Onken A, Heidinger BH, et al. CT Manifestations of Tumor Spread Through Airspaces in Pulmonary Adenocarcinomas Presenting as Subsolid Nodules [J]. *Journal of Thoracic Imaging*, 2018, 33(6): 402-408
- [21] Liu Y, Chen D, Qiu X, et al. Relationship between MTA1 and spread through air space and their joint influence on prognosis of patients with stage I-III lung adenocarcinoma [J]. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 2018, 10(124): 211-218
- [22] Arne Warth. Spread through air spaces (STAS): a comprehensive update[J]. *Translational lung cancer research*, 2017, 6(5): 501-507
- [23] Huining Liu, Qifan Yin, Guang Yang, et al. Prognostic Impact of Tumor Spread Through Air Spaces in Non-small Cell Lung Cancers: a Meta-Analysis Including 3564 Patients [J]. *Pathology & Oncology Research*, 2019, POR
- [24] Hans Blaauwgeersa, Prudence A. Russellb, et al. Pulmonary loose tumor tissue fragments and spread through air spaces (STAS): Invasive pattern or artifact? A critical review[J]. *Lung Cancer*, 2018, 9(123): 107-111
- [25] Eguchi Takashi, Kameda K, Lu SH, et al. Lobectomy Is Associated with Better Outcomes than Sublobar Resection in Spread through Air Spaces (STAS)-Positive T1 Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis [J]. *Journal of thoracic oncology*, 2018, 14(1): 87-98
- [26] Dai CY, Xie HK, Su H, et al. Tumor spread through air spaces (STAS): a call for more evidence [J]. *Journal of thoracic disease*, 2017, 9(10): 951-953
- [27] Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M. Taking the measure of lung adenocarcinoma: towards a quantitative approach to tumor spread through air spaces (STAS)[J]. *Journal of thoracic disease*, 2017, 9(9): 2756-2761
- [28] Chen HZ, Bertino EM, He K. Tumor spread through air space (STAS) is an important predictor of clinical outcome in stage IA lung adenocarcinoma[J]. *Journal of thoracic disease*, 2017, 9(8): 2283-2285
- [29] Warth A, Beasley MB, Mino-Kenudson M. Breaking New Ground: The Evolving Concept of Spread through Air Spaces (STAS) [J]. *Journal of thoracic oncology*, 2016, 12(2): 176-178
- [30] David EA, Atay SM, McFadden PM, et al. Sublobar or Suboptimal: Does Tumor Spread through Air Spaces Signify the End of Sublobar Resections for T1N0 Adenocarcinomas? [J]. *Journal of thoracic oncology*, 2019, 14(1): 11-12