



**ŠIRENJE KARCINOMA PLUĆA DISAJNIM PUTEVIMA STAS) KAO
PROGNOSTIČKI FAKTOR I UTICAJ NA IZBOR NIVO A HIRURŠKE
RESEKCIJE RANOG KARCINOMA PLUĆA UZ ANALIZU
DVOGODIŠNJIH REZULTATA KLINIKE ZA TORAKALNU
HIRURGIJU UKC REPUBLIKE SRPSKE**

*TUMOR SPREAD THROUGH AIR SPACES (STAS) AS A PROGNOSTIC
FACTOR AND ITS IMPACT ON THE CHOICE OF SURGICAL RESECTION
EXTENT IN EARLY-STAGE LUNG CANCER: A TWO-YEAR OUTCOME
ANALYSIS FROM THE CLINIC FOR THORACIC SURGERY, UNIVERSITY
CLINICAL CENTER OF REPUBLIKA SRPSKA*

**Velibor Simetić^{*†}, Mirko Stanetić^{†‡}, Marko Kantar^{*†}, Radovan Jurić^{*}, Branko Štrbac^{*},
Miroslav Stranatić^{*}**

Sažetak :

Uvod: Rak pluća predstavlja vodeći uzrok smrtnosti među malignim bolestima, pri čemu nemikrocelularni karcinom pluća (NSCLC), naročito adenokarcinom, dominira u ranom stadijumu bolesti. Hirurška resekcija, prvenstveno lobektomija, ostaje zlatni standard u liječenju. Međutim, sve više pažnje privlači širenje tumora kroz vazdušne prostore (STAS), koje se od 2015. godine prepoznaje kao nezavisni prognostički faktor. **Cilj:** Analizirati prisustvo STAS-a kod pacijenata sa reseciranim NSCLC-om i njegovu povezanost sa kliničko-patološkim karakteristikama i ishodima liječenja, te procijeniti uticaj na izbor obima hirurške resekcije. **Materijal i metode:** Retrospektivna studija obuhvatila je 173 pacijenta operisana u Klinici za torakalnu hirurgiju UKC Republike Srpske u periodu 2023–2024. godine. Analizirani su demografski podaci, histopatološke osobine tumora, TNM stadijum, prisustvo STAS-a, te podaci o recidivu i preživljavanju. **Rezultati:** STAS je identifikovan kod 45,1% pacijenata, najčešće u T2 i T3 stadijumu. Prisustvo STAS-a bilo je značajno povezano sa većom učestalošću recidiva i lošijom prognozom. Histološki je najzastupljeniji bio adenokarcinom (46,2%). Segmentektomija kod STAS-pozitivnih pacijenata pokazala je lošije ishode u odnosu na lobektomiju. **Zaključak:** STAS predstavlja važan prognostički faktor koji utiče na terapijsku odluku, naročito u kontekstu obima resekcije kod ranog NSCLC-a. Njegova prisutnost treba da bude rutinski procjenjivana i uključena u patološke izvještaje radi optimizacije hirurške strategije i dugoročnih ishoda liječenja.

UVOD

Rak pluća je vodeći uzrok smrti uzrokovanih karcinomom širom svijeta, a incidencija se povećala u posljednje dvije decenije. Hirurška resekcija je zlatni standard liječenja ranog stadijuma raka pluća, pri čemu je lobektomija

standardni način operacije još od 1960. godine. (1)

Do danas, samo jedno randomizirano kontrolirano ispitivanje upoređivalo je ukupnu preživljavanje lobarne resekcije sa sublobarnim u kontekstu IA stadijuma (1995). S obzirom na



povezanu veću stopu smrtnosti i trostruki rizik od lokalnog recidiva, sublobarna resekcija za rak pluća u ranom stadijumu indikovana je samo za odabrane pacijente sa slabom plućnom rezervom ili drugim velikim komorbiditetima koji kontraindikuju lobektomiju. Sa povećanom učestalošću CT skrininga i napretkom u dijagnostičkim modalitetima, uključujući CT, povećala se stopa ranog otkrivanja malih tumora pluća ili GGO lezija. Shodno tome, praktične indikacije sublobarnih resekcija proširene su na rani stadijum karcinoma pluća. Sublobarne resekcije su odobrene za pacijente koji ispunjavaju uslove za lobektomiju ako se otkrije periferni tumor male veličine i nema zahvaćenosti limfnih čvorova. Međutim prednosti sublobarne resekcije u poređenju sa lobektomijom nisu dokazane u tri studije. (3)

Histološki se razlikuju mikrocelularni karcinom (Small cell carcinoma – SCC) i nemikrocelularni karcinom (Non-small-cell lung carcinoma – NSCLC). NSCLC čini 85% svih karcinoma pluća od kojih je adenokarcinom (Lung adenocarcinoma – LUAD), zbog izmjene u pušačkim navikama i primjene imunohistohemijskih analiza, najčešći histološki tip poslednjih decenija.

Anatomska proširenost karcinoma pluća je određena na osnovu: statusa primarnog tumora

(T), statusa limfnih čvorova (N) i prisustva ili odsustva metastaza (M). Sumiranjem datih vrijednosti nakon hirurške resekcije dodjeljuje se patološki stadijum bolesti (I ili II ili III ili IV). Rani stadijum karcinoma pluća se odnosi na pacijente kod kojih je nakon hirurške resekcije dodijeljen prvi ili drugi stadijum bolesti. U ranom LUAD lobektomija može da se primjenjuje samostalno ili udruženo sa drugim terapijskim modalitetima (adjuvantna hemioterapija i/ili radioterapija i/ili imunoterapija i/ili personalizovana terapija). Kombinovana terapija doprinosi boljem peživljavanju ovih pacijenata (5). Dobar performans status i resektabilnost tumora su preduslovi za uspješno izvođenje bilo kog vida hirurškog liječenja. Kod pacijenata u prvom kliničkom stadijumu LUAD lobektomija je standardna hirurška procedura, ali ukoliko ovi pacijenti imaju brojne komorbiditete dozvoljen je i niži nivo resekcije (sublobarna resekcija: wedge resekcija i segmentektomija) (6,7). Napredak skrining programa i primjena niskodoznog CT skrininga doprinose povećanju broja pacijenata kod kojih je bolest otkrivena u ranom stadijumu, a samim tim obezbjeđen i bolji terapijski ishod (8,9,10,11,12).

Trenutno važeća je 9-ta edicija TNM klasifikacije karcinoma pluća.

8 th Ed Categories						Proposed 9 th Ed TNM Categories						
8 th Ed TNM Categories						Proposed 9 th Ed TNM Categories						
T/M	Label	N0	N1	N2	N3	T/M	Label	N0	N1	N2a	N2b	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	T1	T1a ≤1 cm	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB		T1b >1 to ≤2 cm	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB			IA3	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a >3-4	IB	IIB	IIIA	IIIB		T2a >3 to ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b >4-5	IIA	IIB	IIIA	IIIB		T2b >4 to ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3 >5-7	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	T3	T3 >5-7 cm	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Inv	IIB	IIIA	IIIB	IIIC		T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Sat	IIB	IIIA	IIIB	IIIC		T3 Satellite nodules	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4 > 7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	T4	T4 > 7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Inv	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC		T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Ipsi Nod	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC		T4 Ipsilateral nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a Contr Nod	IVA	IVA	IVA	IVA	M1	M1a Contralateral nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleur	IVA	IVA	IVA	IVA		M1a Pleural, pericardial effusion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b Single Lesion	IVA	IVA	IVA	IVA		M1b Single Extrathoracic Lesion	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c Multiple Lesions	IVB	IVB	IVB	IVB		M1c1 Mult. Lesions, Single Organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
						M1c2 Mult. Lesions, Mult. Organ systems	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB	

Slika 1: www. IASLC .com

Invazija adenokarcinoma pluća se tradicionalno definiše kao: 1) prisustvo nelepoidnih uzoraka kao što su acinarni, papilarni, čvrsti ili mikropapilarni; 2) infiltracija strome; i 3) infiltracija krvnih sudova ili struktura kao što je visceralna pleura. Tokom proučavanja „od strane Kadote“, patoloških karakteristika adenokarcinoma pluća, uočili smo da se tumorske ćelije šire u vazдушnim prostorima u plućni parenhim uz rub tumora. Ovu pojavu su nazvali „širenje kroz vazdušne prostore“ (STAS) i definisali je kao širenje tumorskih ćelija raka pluća u vazdušne prostore u parenhima pluća pored glavnog tumora. Pregled literature je otkrio više studija različitih karcinoma u plućima koje su predstavile ovu karakteristiku prijavljene koristeći različite termine, od kojih su neki pokazali povezanost sa lošom prognozom.

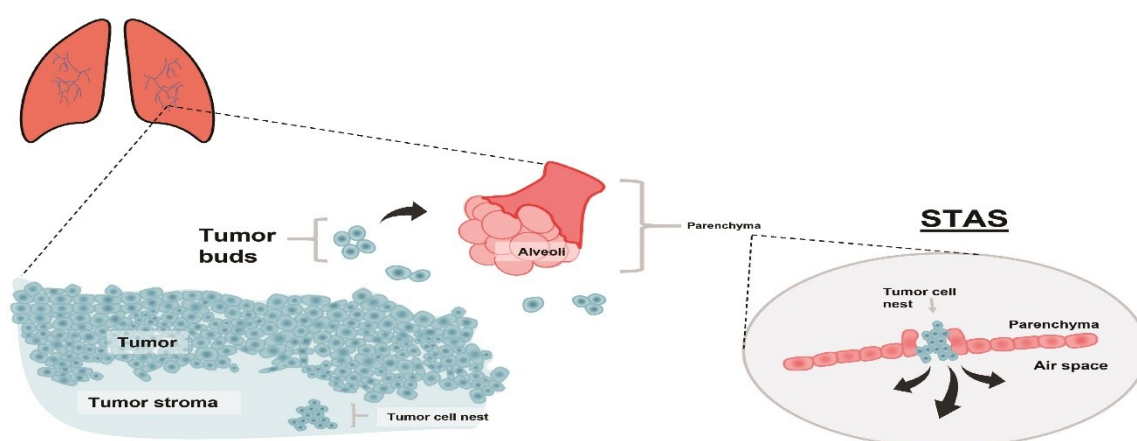
STAS se definiše kao ekstenzija mikropapilarnih klastera, solidnih gnijezda i/ili pojedinačnih ćelija tumora u vazдушnim prostorima plućnog parenhima izvan granica glavnog tumora.

Od 2015. godine uvedeno je širenje tumora kroz vazdušne prostore (STAS) kao nova invazivna

patološka karakteristika adenokarcinoma pluća i prognostički faktor (11). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je ustanovila STAS kao invazivni obrazac u karcinomu pluća, koji karakteriše širenje mikropapilarnih klastera, čvrstih gnijezda ili pojedinačnih ćelija unutar vazдушnih prostora u parenhima pluća, koji se protežu izvan ruba primarnog tumora (12). Nakon toga, STAS je identifikovan kao nezavisni faktor koji utječe i na preživljavanje i na stopu recidiva kod različitih tipova karcinoma pluća (13-18).

Procjenjuje se da je 15-60% pacijenata sa STAS karcinomom pluća pozitivno (19). Iz kliničke i patološke perspektive, prisustvo STAS-a češće se viđa kod osoba koje imaju limfnu i pleuralnu invaziju, slabo diferencirane tumore veće od 1 cm, istoriju pušenja i uznapredovali stadijum bolesti (20).

Osim toga, stope recidiva su veće kod STAS pozitivnih pacijenata, i to je negativan nezavisni prognostički faktor u smislu OS i DFS (21). Međutim, studije pokazuju da ne predviđa recidiv i da nema prognostičku vrijednost na OS i DFS (23, 24).



Slika 2: www.xiahepublishing.com



Slika 3: www.consultqd.clevelandclinic.org

Prisustvo STASA značajno utiče na odluku u hirurškom terapijskom modaliteu. Do danas nedostaje definitivan konsenzus ili utvrđene smjernice za određivanje optimalnog hirurškog obima resekcije u ranom stadijumu NSCLC sa STAS. Postojeća istraživanja na ovu temu prvenstveno se fokusiraju na patološki stadijum I adenokarcinoma, često grupišući klinaste resekcije i segmentektomiju zajedno kao podlobarne resekcije i upoređujući ih sa lobarnim resekcijama [24].

Nedavno su rezultati ispitivanja JCOG 0802 [25] i CALGB 140503 [26] skrenuli pažnju na primjenu segmentektomije u liječenju ranog stadijuma krupnoćelijskog karcinoma (NSCLC). Štaviše, identifikovano je da segmentektomija ima uporedive prognostičke ishode sa lobektomijom za ranu fazu NSCLC sa patološkim invazivnim karakteristikama kao što su limfna invazija (LI), vaskularna invazija (VI), pleuralna invazija (PI) ili metastaze u limfnim čvorovima [3].

Kod pacijenata s perifernim NSCLC-om s veličinom tumora od 2 cm ili manje i patološki potvrđenom nodus-negativnom bolešću u hilarnim i medijastinalnim limfnim čvorovima, sublobarna resekcija nije bila inferiorna u odnosu na lobektomiju u pogledu preživljavanja bez bolesti. Sveukupno preživljenje bilo je slično kod ove dvije procedure. (Finansira Nacionalni institut za rak i drugi; CALGB

140503 ClinicalTrials.gov broj, NCT00499330.)(26)

Zaključci studije Tumour spread through air spaces is a determiner for treatment of clinical stage I non-small cell lung Cancer: Thoracoscopic segmentectomy vs lobectomy Lin Huang ,René Horsleben Petersen iz marta 2025.g u kojoj je učestvovalo 785.pacijenata su :

- Segmentektomija za NSCLC sa STAS imala je inferiorno ukupno preživljavanje od lobektomije.
- Segmentektomija za NSCLC sa STAS imala je inferiorno preživljavanje bez recidiva od lobektomije.
- Segmentektomija je bila faktor rizika za smanjeno preživljavanje NSCLC sa STAS.
- Povećani SUVmax u PET-u bio je faktor rizika za smanjeno preživljavanje NSCLC-a sa STAS-om.

U SAD , Kini i nekim Evropskim zemljama uz standardi izveštaj ex tempore (frozen section) se dobija i podatak o prisutvu ili odsustvu STAS-a.

MATERIJAL I METODE

Ovo istraživanje je obuhvatilo pacijente operisane u Klinici za torakalnu hirurgiju u vremenskom periodu od dvije godine.



Starost, pol, pušački status, histološke karakteristike tumora, te status recidiva i preživljavanja pacijenata prikupljeni su retrospektivnim pregledom njihove medicinske dokumentacije

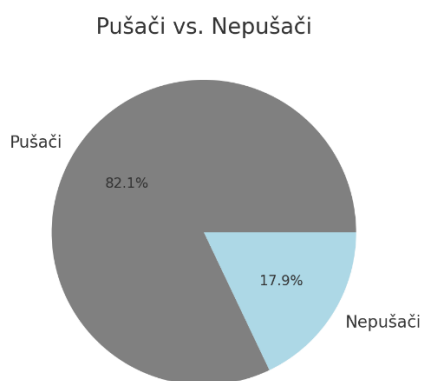
Pacijente koji su imali nemetastatsku resektabilnu bolest stadija I–III i podvrgnuti operaciji, sa ili bez neoadjuvantnog liječenja.

REZULTATI

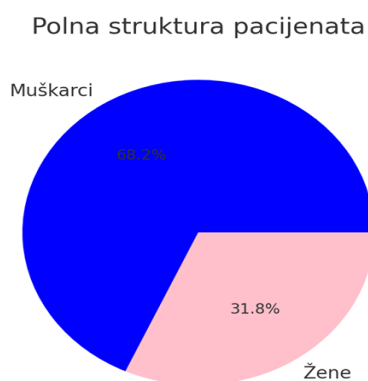
U vremenskom periodu od 01.01.2023.g.- 31.12.2024.g. u Klinici za torakalnu hirurgiju je urađeno 173. anatomske resekcije zbog karcinoma pluća.

Od navedene populacije 68.2% su osobe muškog pola a 31.8% osoba ženskog pola .

Srednja životna dob je 64 godine . 82.1% pacijenata su pušači , 17.9% nepušača.



Grafikon 1.



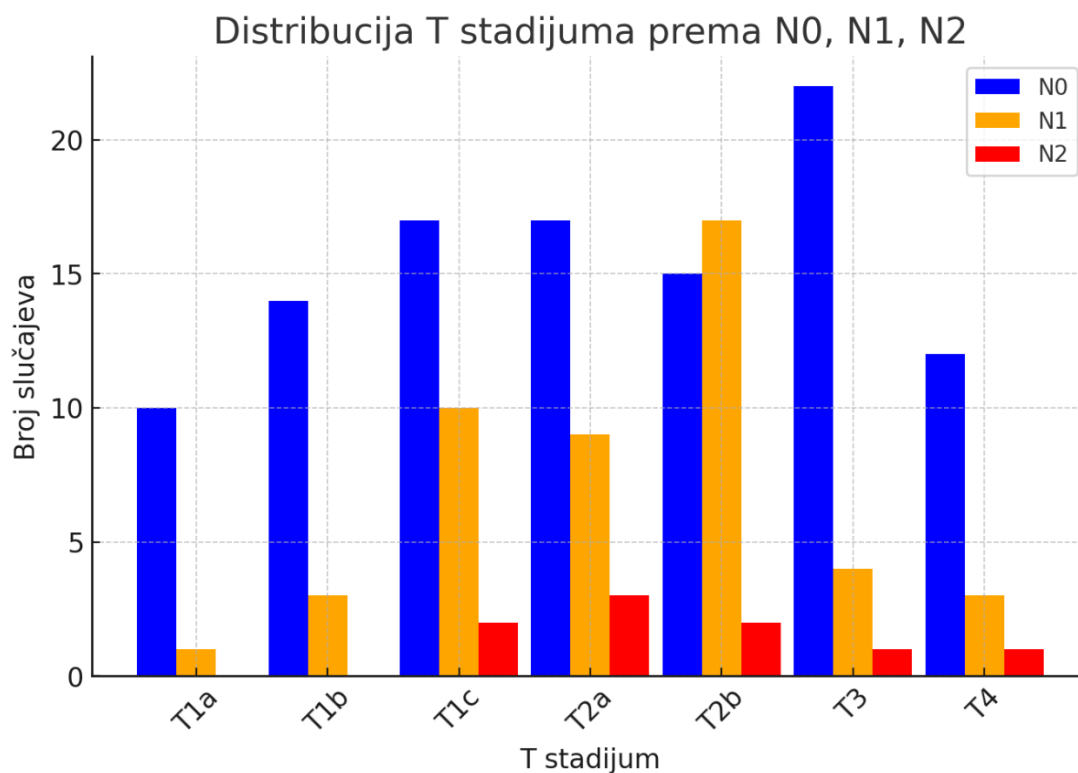
Grafikon 2.

Stadiranje tumora je vršeno na osnovu patohistoloških nalaza nakon završenog operativnog liječenja.

Na grafikonu je prikazana učestalost karcinoma po T i N stadijumu.

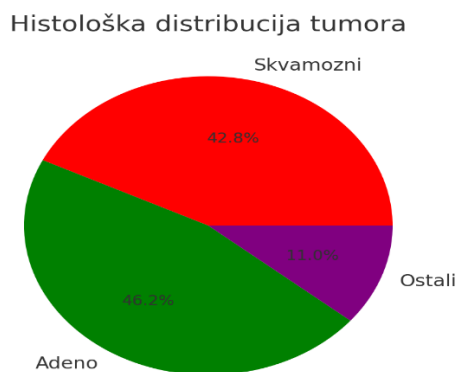
Ukupno u T1 – 57.pacijenata , T2- 63. pacijenta , T3- 27. pacijenata , T4 – 26. pacijenata.

Najveći broj pacijenata je operisan u T2 stadijumu – veličina tumora 3-5 cm .



Grafikon 3.

Histološka distribucija operativno tretiranih pacijenata je sledeća : adenokarcinoma 80. slučajeva (46.2%) , skvamozni 74. (42.8%) i ostali 19. (11%)

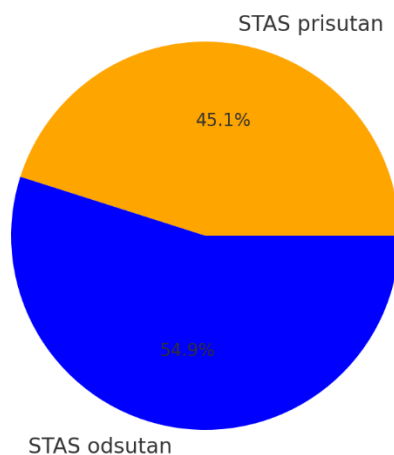


Grafikon 4.

Prisustvo STAS-a u navedenoj grupi je identifikovano kod 78. pacijenata , a 95. je sa negativnim STAS nalazom .

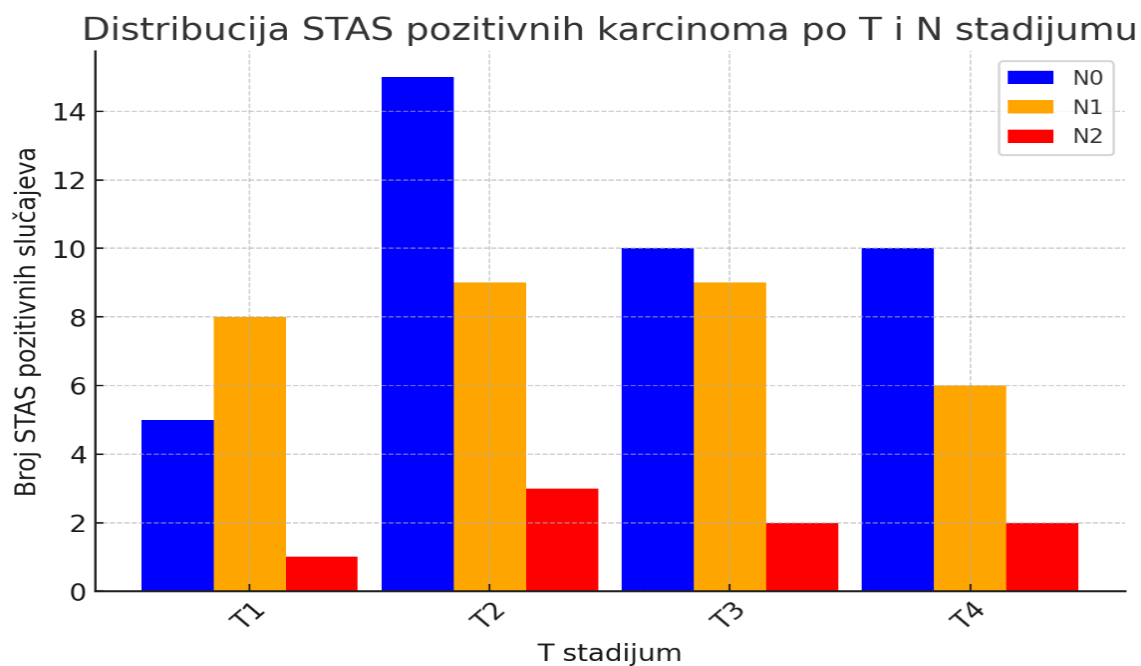


Prisustvo STAS-a kod tumora



Grafikon 5.

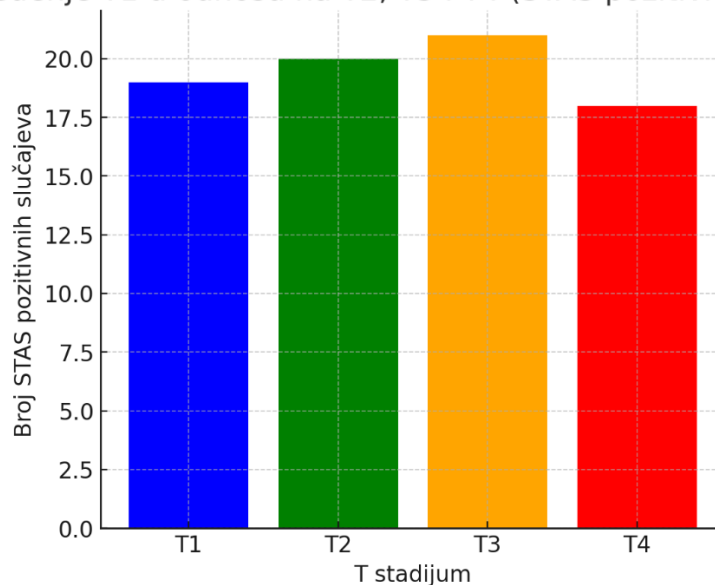
Na grafikonu je prikazana distribucija STAS-a u odnosu na TNM klasifikaciju. Iz rezultata se može zaključiti da je najveći broj STAS pozitivnih pacijenata identifikovan u T2 i T3 stadijumu.



Grafikon 6.



Poređenje T1 u odnosu na T2, T3 i T4 (STAS pozitivni slučajevi)



Grafikon 7.

DISKUSIJA

U hirurškoj kliničkoj praksi, hirurška resekcija i odgovarajuća neoadjuvantna ili adjuvantna terapija ostaju standard za ranu fazu raka pluća (27). Značajan broj pacijenata doživljava recidiv, što može dovesti do značajnog smanjenja ukupnog preživljavanja i kvalitete života. Mnoge kliničko-patološke karakteristike i prediktivni faktori mogu predvidjeti recidiv. Sve je više dokaza koji ukazuju na važnost STAS-a u predviđanju prognoze raka pluća i ishoda liječenja (28).

Nakon što su Kadota i sar. opisali STAS 2015. godine, sprovedene su brojne studije o njegovim kliničko-patološkim i molekularnim karakteristikama i prognostičkom značaju (28 , 29 , 30). Raspravljalo se da STAS pozitivnost može uticati na obim hirurške resekcije za rani karcinom . Studije su pokazale da pacijenti sa STAS pozitivnim stanjem koji su podvrgnuti ograničenoj resekciji imaju lošiju prognozu od onih koji su podvrgnuti lobektomiji (31). Međutim, STAS nije dovoljno zastupljen u svakodnevnoj praksi i smjernicama za liječenje (32).

Kliničke studije su pokazale da STAS-pozitivni pacijenti pokazuju određene kliničko-patološke karakteristike koje se razlikuju od STAS-negativnih pacijenata (28 , 29 , 30 , 31 , 32 , 32) . U studiji Chen i saradnici , histološki gradus, histološki tip i vaskularna invazija bili su značajno povezani sa STAS (28). Druga studija je otkrila da je prisustvo STAS povezano sa uznapredovalim N stadijumom, slabo diferenciranim histološkim gradom, pleuralnom invazijom i limfovaskularnom invazijom (30). Nadalje, studije su pokazale značajnu povezanost između STAS prisutnosti i morfoloških obrazaca, maksimalnog prečnika tumora, vaskularne invazije, neuralne invazije, metastaza u limfnim čvorovima i kliničkog stadija (32 , 33).

Dok neke jake studije sugeriraju da STAS dovodi do nepovoljnih kliničkih ishoda u ukupnom preživljavanju i periodu bez recidiva , druge pokazuju suprotno (34 , 35) . U studiji Wanga i saradnika, prisustvo STAS-a je uključeno među patološke karakteristike koje negativno utiču na ukupno preživljavanje i preživljavanje bez progresije (PFS) kod pacijenata u stadijumu 1 (36). Druga slično dizajnirana studija otkrila je STAS pozitivnost



kao nezavisni prognostički faktor za nepovoljan (28). U studiji na pacijentima u stadijumu 1, objavljeno je da STAS pozitivnost ima negativan uticaj na ukupno preživljavanje i da pacijenti sa stadijumom 1B i STAS pozitivnošću imaju koristi od adjuvantne hemoterapije u smislu produženog perioda bez recidiva bolesti (37).

Meta-analiza koja je uključila 47 studija je zaključila da prisustvo STAS pokazuje značajnu korelaciju sa agresivnim ponašanjem tumora i lošom prognozom (32). Druga meta-analiza na približno 3750 pacijenata pokazala je značajnu vezu između prisustva STAS-a i nepovoljnog DFS-a i OS-a. Analiza podgrupa prema histološkom tipu otkrila je prisustvo STAS-a značajno povezano sa nižim DFS kod resektiranog adenokarcinoma pluća i karcinoma skvamoznih ćelija pluća (38).

Kako važnost STAS-a postaje jasnija, navodi se da će on biti shvaćen kao važan prognostički faktor kao što su visceralna pleuralna invazija (VPI) i LVI u studiji stadija raka pluća koju je sprovedla Međunarodna asocijacija za proučavanje karcinoma pluća (IASLC) sa daljim sazrevanjem informacija u narednim godinama.

Istraživanje takođe ukazuje da bi STAS mogao biti uključen u 10. TNM klasifikaciju karcinoma pluća (40). Sprovedene su studije kako bi se razvio model predviđanja prisustva STAS-a u ranom stadijumu NSCLC-a koristeći slike i genetske karakteristike STAS-a, prepoznajući njegov značaj (17 , 41). Provedene su studije kako bi se razvio model predviđanja za preciznu intraoperativnu dijagnozu STAS-a u ranom stadijumu NSCLC. Ovaj model se zasniva na analizi slikovnih i genetskih karakteristika STAS-a, prepoznajući značaj STAS-a (24).

ZAKLJUČCI

STAS je agresivna patološka karakteristika otkrivena u značajnom broju pacijenata sa karcinomom pluća.

Postoji značajna povezanost između prisustva STAS-a i stope recidiva i ukupnog preživljavanja ; služi kao negativan nezavisni prognostički faktor.

STAS, koji je često prisutan zajedno sa negativnim patološkim karakteristikama kao što su visok stepen i vaskularna invazija, loš je prognostički faktor za resektirani stadijum raka pluća 1, 2 i 3.

Uključivanje STAS statusa u patološke izvještaje je od suštinskog značaja za usmjeravanje kliničara u određivanju odgovarajućih pristupa liječenju za potencijalno poboljšane prognostičke ishode.

LITERATURA

1. WG Cahan ,Radical lobectomy, J Thorac Cardiovasc Surg (1960)
2. K Suzuki et al. "Early" peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan Ann Thorac Surg (2002)
3. H Asamura et al. Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201 J Thorac Cardiovasc Surg (2013)
4. (2013)
5. M Okada et al. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller?Ann Thorac Surg (2001)
6. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2004; 350(4):351-60
7. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al.



- Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2692-9.
8. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, Schell MJ, Lin Y, Russo S, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer*. 2001;92(5):1213-23.
 9. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, et al. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy. *Chest*. 2014;145(1):66-71.
 10. Eguchi T, Kameda K, Lu S, 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 Thorac Oncol* 2019;14(1):87-98.
 11. 16. Uruga H, Fujii T, Miyamoto A, et al. What did the first meta-analysis of tumor spread through air spaces (STAS) bring to light? *J Thorac Dis* 2019;11(S15):1979-81.
 12. Blaauwgeers H, Flieder D, Warth A, et al. A Prospective Study of Loose Tissue Fragments in Non-Small Cell Lung Cancer Resection Specimens: An Alternative View to "Spread Through Air Spaces". *Am J Surg Pathol* 2017;41(9):1226-30.
 13. Thunnissen E, Blaauwgeers HJ, de Cuba EM, et al. Ex Vivo Artifacts and Histopathologic Pitfalls in the Lung. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(3):212-20.
 14. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-285. doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 15. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for
 16. the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-285.
 17. Kadota K, Suzuki K, Kachala SS, et al. A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2012;25:1117-1127.
 18. Kadota K, Villena-Vargas J, Yoshizawa A, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma of the lung in patients with stage I disease. *Am J Surg Pathol* 2014;38:448-460.
 19. Kadota K, Yeh YC, Sima CS, et al. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: A conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Mod Pathol* 2014;27:690-700.
 20. Kadota K, Yeh YC, D'Angelo SP, et al. Associations between mutations and histologic patterns of mucin in lung adenocarcinoma: Invasive mucinous pattern and extracellular mucin are associated with KRAS mutation. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1118-1127.
 21. Kadota K, Nitadori J, Sarkaria IS, et al. Thyroid transcription factor-1
 22. expression is an independent predictor of recurrence and correlates with
 23. the IASLC/ATS/ERS histologic classification in patients with stage I lung
 24. adenocarcinoma. *Cancer* 2013;119:931-938.
 25. Nitadori J, Bograd AJ, Kadota K, et al. Impact of micropapillary histologic subtype in selecting limited resection vs lobectomy for lung adenocarcinoma of 2cm or smaller. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1212-1220.
 26. Suzuki K, Kadota K, Sima CS, et al. Clinical impact of immune microenvironment in stage I lung adenocarcinoma: Tumor interleukin-12 receptor $\beta 2$ (IL-12R $\beta 2$), IL-7R, and stromal FoxP3/CD3 ratio are independent



- predictors of recurrence. *J Clin Oncol* 2013;31:490–498.
27. Sardari Nia P, Colpaert C, Vermeulen P, et al. Different growth patterns of non-small cell lung cancer represent distinct biologic subtypes. *Ann Thorac Surg* 2008;85:395–405. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Krebs B, Stamatis G. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84:203–210.
 28. Kadota K, Suzuki K, Kachala SS, et al. A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2012;25(8):1117–1127. doi: 10.1038/modpathol.2012.58. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 29. Kadota K, Villena-Vargas J, Yoshizawa A, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma of the lung in patients with stage I disease. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(4):448–460. doi: 10.1097/PAS.000000000000134. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 30. "A Phase III Randomized Trial of Lobectomy Versus Limited Resection for Small-Sized Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer". Glavni istraživač ove studije je Dr. Satoshi Fukuyama, zajedno sa članovima Japan Clinical Oncology Group (JCOG).
 31. "Phase III Randomized Trial of Lobectomy Versus Sublobar Resection for Small (≤ 2 cm) Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer". Glavni istraživač ove studije je Dr. Nasser Altorki, sprovedena u okviru Cancer and Leukemia Group B (CALGB), sada poznate kao Alliance for Clinical Trials in Oncology.
 32. Lu, T.; Yang, X.; Huang, Y.; Zhao, M.; Li, M.; Ma, K.; Yin, J.; Zhan, C.; Wang, Q. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag. Res.* 2019, 11, 943–953. [Google Scholar] [CrossRef]
 33. Chen, Z.; Wu, X.; Fang, T.; Ge, Z.; Liu, J.; Wu, Q.; Zhou, L.; Shen, J.; Zhou, C. Prognostic impact of tumor spread through air spaces for T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. *Cancer Med.* 2023, 12, 15246–15255. [Google Scholar] [CrossRef]
 34. Ye, R.; Yu, Y.; Zhao, R.; Han, Y.; Lu, S. Comprehensive molecular characterizations of stage I-III lung adenocarcinoma with tumor spread through air spaces. *Front. Genet.* 2023, 14, 1101443. [Google Scholar] [CrossRef]
 35. Choi, S.; Kim, H.S.; Min, K.W.; Noh, Y.K.; Lee, J.Y.; Moon, J.Y.; Jung, U.S.; Kwon, M.J.; Kim, D.H.; Son, B.K.; et al. JAK2 Loss Arising From Tumor-Spread-Through-Air-Spaces (STAS) Promotes Tumor Progression by Suppressing CD8⁺ T Cells in Lung Adenocarcinoma: A Machine Learning Approach. *J. Korean Med. Sci.* 2024, 39, e16. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 36. Jia, C.; Jiang, H.C.; Liu, C.; Wang, Y.F.; Zhao, H.Y.; Wang, Q.; Xue, X.Q.; Li, X.F. The correlation between tumor radiological features and spread through air spaces in peripheral stage IA lung adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2024, 19, 19. [Google Scholar] [CrossRef]
 37. Pyo, J.S.; Kim, N.Y. Clinicopathological Impact of the Spread through Air Space in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Diagnostics* 2022, 12, 1112. [Google Scholar] [CrossRef]
 38. Ye, R.; Yu, Y.; Zhao, R.; Han, Y.; Lu, S. Comprehensive molecular characterizations of stage I-III lung adenocarcinoma with tumor spread through air spaces. *Front. Genet.* 2023, 14, 1101443. [Google Scholar] [CrossRef]
 39. Choi, S.; Kim, H.S.; Min, K.W.; Noh, Y.K.; Lee, J.Y.; Moon, J.Y.; Jung, U.S.; Kwon, M.J.; Kim, D.H.; Son, B.K.; et al. JAK2 Loss Arising From Tumor-Spread-Through-Air-Spaces (STAS) Promotes Tumor Progression by Suppressing CD8⁺ T Cells in Lung Adenocarcinoma: A Machine Learning Approach. *J. Korean Med. Sci.* 2024, 39, e16. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]



40. Jia, C.; Jiang, H.C.; Liu, C.; Wang, Y.F.; Zhao, H.Y.; Wang, Q.; Xue, X.Q.; Li, X.F. The correlation between tumor radiological features and spread through air spaces in peripheral stage IA lung adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2024, 19, 19. [Google Scholar] [CrossRef]
41. Pyo, J.S.; Kim, N.Y. Clinicopathological Impact of the Spread through Air Space in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Diagnostics* 2022, 12, 1112. [Google Scholar] [CrossRef]
42. Kadota K, Yeh YC, Sima CS, et al. The cribriform pattern identifies a subset of acinar predominant tumors with poor prognosis in patients with stage I lung adenocarcinoma: a conceptual proposal to classify cribriform predominant tumors as a distinct histologic subtype. *Mod Pathol.* 2014;27(5):690–700. doi: 10.1038/modpathol.2013.188. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
43. 5.Kadota K, Yeh Y-C, D'Angelo SP, et al. Associations between mutations and histologic patterns of mucin in lung adenocarcinoma: Invasive mucinous pattern and extracellular mucin are associated with KRAS mutation. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(8):1118–1127. doi: 10.1097/PAS.0000000000000246. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
44. 6.Kadota K, Nitadori J, Sarkaria IS, et al. Thyroid transcription factor-1 expression is an independent predictor of recurrence and correlates with the IASLC/ATS/ERS histologic classification in patients with stage I lung adenocarcinoma. *Cancer.* 2013;119(5):931–938. doi: 10.1002/cncr.27863. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
45. [4] K. Kadota, J.I. Nitadori, C.S. Sima, et al., Tumor Spread through Air Spaces is an
46. Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of
47. Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas,
48. *J Thorac Oncol* 10 (5) (2015) 806–814.
49. W.D. Travis, E. Brambilla, A.G. Nicholson, et al., The 2015 World Health
50. Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and
51. Radiologic Advances Since the 2004 Classification, *J Thorac Oncol* 10 (9) (2015)
52. 1243–1260.

Abstract

Introduction: Lung cancer remains the leading cause of cancer-related mortality worldwide, with non-small cell lung cancer (NSCLC), particularly adenocarcinoma, being the most common histological type in early-stage disease. Surgical resection, especially lobectomy, remains the gold standard. Since 2015, tumor spread through air spaces (STAS) has been recognized as an independent prognostic factor, gaining increasing clinical relevance. **Objective:** To analyze the presence of STAS in resected NSCLC patients, its association with clinicopathological features and treatment outcomes, and its impact on the choice of surgical resection extent. **Materials and Methods:** This retrospective study included 173 patients who underwent surgical resection for lung cancer at the Clinic for Thoracic Surgery, University Clinical Center of Republika Srpska, during the period 2023–2024. Demographic data, histopathological features, TNM staging, STAS status, recurrence, and survival outcomes were analyzed. **Results:** STAS was identified in 45.1% of patients, most commonly in T2 and T3 stages. Its presence was significantly associated with a higher recurrence rate and poorer prognosis. Adenocarcinoma was the predominant histological type (46.2%). Segmentectomy in STAS-positive patients was associated with inferior outcomes compared to lobectomy. **Conclusion:** STAS is an important prognostic factor that influences therapeutic decision-making, particularly regarding the extent of resection in early-stage NSCLC. Routine assessment and reporting of STAS status is essential to guide clinicians in choosing appropriate surgical strategies and improving long-term treatment outcomes.

Kontakt:

Velibor Simetić

Dvanaest beba, 78000 Banja Luka

065/873-420

*Klinika za torakalnu hirurgiju,
Univerzitetski klinički centar Republike
Srpske, Banja Luka

†Klinika za plućne bolesti, Univerzitetski klinički centar
Republike Srpske, Banja Luka

‡Medicinski fakultet, Univerzitet Banja
Luka, Republika Srpska