

## ADENOSKUAMOSA PARU DENGAN METASTASIS MILIER

Scientia Seniorita<sup>1\*</sup>, Sabrina Ermayanti<sup>2</sup>, Afriani Afriani<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Universitas Andalas,  
RSUP Dr M Djamil Padang

\*Email Korespondensi: [icinkurnia@gmail.com](mailto:icinkurnia@gmail.com)<sup>1\*</sup>

**Submitted: 16-12-2021, Reviewer: 21-12-2021, Accepted: 05-01-2022**

### ABSTRACT

*Adenosquamous lung cancer with miliary metastases is a subtype of lung cancer Non-small cell carcinoma which consists of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma components with miliary nodule metastases scattered throughout the lung fields. A man, a smoker, aged 44 years was hospitalized due to complaints of shortness of breath, cough, weight loss and a lump above the right collarbone since 5 months ago before being admitted to the hospital. X-ray examination showed miliary nodules in both lung fields. The results of histopathological and cytologic examinations from the above diagnostic procedures were adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. The patient was diagnosed with left lung adenosquamous T3N3M1c (hepatic metastases and bilateral nodules) stage IVB PS ECOG 1. The patient was planned for EGFR mutation examination. This research is a case report that was conducted in RSUP. Dr. M Djamil, Padang in 2020. Adenosquamous cases with miliary metastases are very rare. Not much data has been reported about this type of lung cancer. Data on effective treatment for this diagnosis are still very limited.*

**Keywords:** *adenosquamous, miliary lung metastases*

### ABSTRAK

*Kanker paru jenis adenoskuamosa dengan metastasis milier merupakan subtipe kanker paru Karsinoma bukan sel kecil yang terdiri atas komponen adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa dengan metastasis berupa nodul milier yang tersebar di seluruh lapangan paru. Seorang laki-laki, perokok, usia 44 tahun dirawat inap karena keluhan sesak napas, batuk, penurunan berat badan dan benjolan di atas tulang selangka kanan sejak 5 bulan yang lalu sebelum masuk rumah sakit. Pemeriksaan foto torak menunjukkan gambaran nodul milier di kedua lapangan paru. Hasil pemeriksaan histopatologi dan sitologi dari Tindakan diagnosis diatas adalah adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa. Pasien didiagnosis dengan adenoskuamosa paru kiri T3N3M1c (metastasis hepar dan nodul bilateral) stage IVB PS ECOG 1. Pasien direncanakan untuk pemeriksaan mutasi EGFR. Penelitian ini merupakan suatu laporan kasus yang dilakukan di RSUP. Dr. M Djamil, Padang tahun 2020. Kasus adenoskuamosa dengan metastasis milier sangat jarang ditemukan. Belum banyak data yang dilaporkan tentang kanker paru jenis ini. Data tentang tatalaksana yang efektif untuk diagnosis ini masih sangat terbatas.*

**Kata kunci :** *adenoskuamosa, metastasis milier*

### PENDAHULUAN

Kanker paru atau karsinoma bronkogenik merupakan suatu keganasan paru yang berasal dari epitel saluran napas bronkus atau bronkiolus. Kanker paru ini

menyebabkan 90 % kematian dari seluruh kanker (Islami et al., 2015). Kanker paru secara umum diklasifikasikan ke dalam Kanker Paru Jenis Karsinoma Sel Kecil (KPKSK) dan Kanker Paru Jenis Karsinoma

Bukan Sel Kecil (KPKBSK). Saat ini KPKBSK telah dikelompokkan ke dalam subklasifikasi adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, karsinoma sel besar, dan tumor karsinoid bronkial (de Groot et al., 2018). Prevalensi terbesar adalah adenokarsinoma yaitu 50% dari seluruh kanker paru. Karsinoma adenoskuamosa merupakan sub tipe campuran yang jarang ditemukan. Tipe ini pertama kali dipublikasikan pada tahun 1978 oleh *Japan Lung Cancer Society* dengan angka kejadian sebesar 0,4- 4% dari seluruh kanker paru. Hingga tahun 1999, istilah adenoskuamosa ini masih diperdebatkan. Pada tahun 2015, definisi adenoskuamosa ini dipublikasikan secara resmi dalam *World Health Organization (WHO) Classification of Lung Cancer* edisi 5 (Li & Lu, 2018).

Lesi milier merupakan gambaran opak dalam jumlah besar dengan ukuran 1-2 mm yang tersebar di seluruh lapangan paru yang tampak pada pemeriksaan rontgen torak. Lesi ini biasanya ditemukan pada penyakit Tuberkulosis (TB) paru, jamur paru, penyakit paru intersisial, dan metastasis suatu keganasan. Gambaran milier paling banyak ditemukan pada TB paru (Kimmig & Bueno, 2017). Metastasis keganasan yang sering menyebabkan lesi milier di paru cukup beragam, diantaranya kanker tiroid, kanker ginjal, melanoma, osteosarcoma, kanker kolorektal, tumor testicular, namun sangat jarang sekali akibat kanker paru. (Subhaschandra, 2013) Umeki melaporkan prevalensi metastasis kanker paru berupa nodul milier sebesar 1 % pada tahun 1993 (Umeki, 2013).

Kanker paru jenis adenoskuamosa dengan metastasis paru tipe milier masih sangat jarang dilaporkan. Lesi milier sering ditemukan pada pasien tuberkulosis paru sehingga sering mengakibatkan keterlambatan diagnosis dan tatalaksana. Kanker paru dengan kondisi di atas memiliki prognosis yang buruk karena tidak responsif

terhadap pengobatan kemoterapi platinum, pemetreksat dan lain -lain yang membuat kanker ini mudah untuk menjadi progresif (Pei et al., 2016). Atas dasar inilah maka penulis tertarik untuk membuat laporan kasus tentang adenoskuamosa paru dengan metastasis paru tipe milier.

## METODE DAN PRESENTASI KASUS

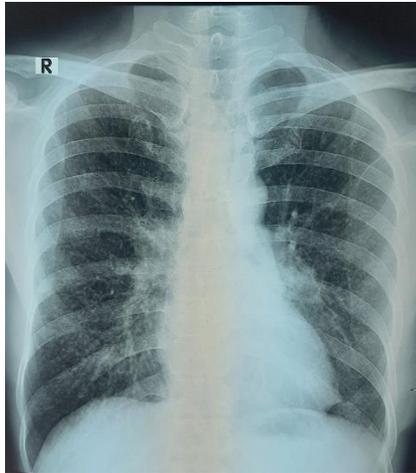
Penelitian ini merupakan suatu laporan kasus yang dilakukan di RSUP. Dr. M Djamil, Padang tahun 2020. Presentasi kasus diulas dengan menampilkan tinjauan kepustakaan terkini.

Seorang laki-laki, 44 tahun, perokok dengan indeks Brinkmann sedang, datang ke poliklinik RSUP Dr M Djamil Padang berdasarkan rujukan dari poliklinik Bedah dengan keluhan benjolan di atas tulang selangka kanan yang makin membesar sejak 5 bulan sebelum masuk rumah sakit, dilakukan biopsi pada massa tersebut dengan kesan patologi anatomi metastasis suatu adenokarsinoma. Sesak napas tidak menciut dan meningkat dengan aktifitas sejak 5 bulan yang lalu. Batuk kering, nyeri dada kiri,, mual dan nyeri kepala juga dirasakan sejak 1 bulan yang lalu. Nafsu makan menurun dan terjadi penurunan berat badan sebesar 10 kg dalam 4 bulan terakhir.

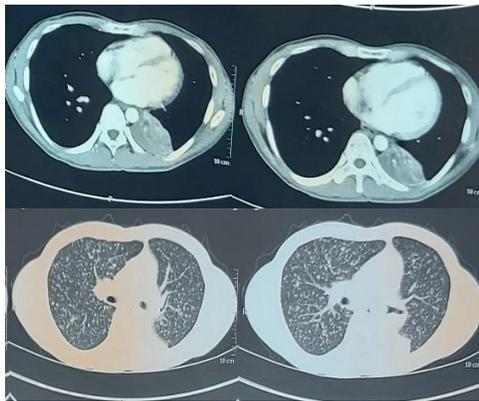
Pemeriksaan tanda vital didapatkan keadaan umum sakit sedang. Dengan peningkatan frekuensi napas 22 x/menit. Teraba pembesaran kelenjar getah bening (KGB) di atas clavícula kanan ukuran 15 x 8 cm dengan konsistensi kenyal padat, terfiksir dan warna kulit sama dengan sekitar. Pemeriksaan fisis paru suara napas bronkovesikuler, tidak ada ronki dan wheezing.

Pemeriksaan foto torak tampak gambaran nodul milier di kedua lapangan paru seperti ditunjukkan pada gambar 1. Pemeriksaan CT scan toraks dengan kontras tampak massa paru kiri, metastasis tipe milier dan metastasis intrahepatal ( Gambar 2 dan gambar 3 ). Telah dilakukan *Transthoracal*

*Needle Aspiration* (TTNA) dan biopsi transtorakal dengan kesan sitologi dan histopatologi suatu adenokarsinoma.



**Gambar 1. Nodul milier**



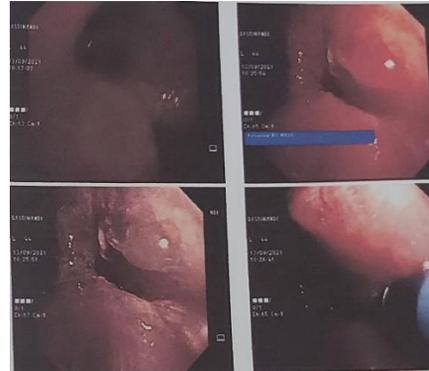
**Gambar 2. massa paru lobus inferior kiri dengan metastasis tipe milier**



**Gambar 3. Nodul soliter hepar**

Bronkoskopi dalam anestesi umum tampak mukosa hiperemis dan edema di bronkus utama kiri (BUKi), tampak massa

berbenjol- benjol, hiperemis dan mudah berdarah pada Lobus Atas Kiri (LAKI). Hasil bronkoskopi tampak pada gambar 4.



**Gambar 4. Massa paru kiri di LAKI**

Hasil pemeriksaan sitologi bilasan bronkus dan histopatologi dari cryobiopsi adalah suatu squamous cel carcinoma. Dilakukan review hasil histopatologi biopsy KGB supraclavícula dengan cryobiopsi, kesan suatu squamous cel carcinoma. Hasil pemeriksaan sitologi dari TTNA dan biopsi transtorakal dikirim untuk pemeriksaan mutasi Ephetelial Growth Factor Receptor (EGFR).

Keluhan nyeri kepala dikonfirmasi dengan pemeriksaan *brain CT Scan* untuk penelusuran metastasis ke otak. Maka pasien didiagnosis dengan adenoskuamosa paru kiri T3N3M1c (metastasis hepar + milier) stage IVB PS ECOG 1. Pasien direncanakan untuk diberi terapi *Thyroid Kinase Inhibition* (TKI) jika ditemukan mutasi exon 19 atau 21 pada pemeriksaan EGFR. Sebaliknya jika tidak terdapat mutasi exon di atas maka pasien direncanakan untuk diberi kemoterapi dengan rejimen platinum *doublet*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Tujuh puluh lima persen pasien kanker paru datang dengan keluhan non respirasi. Pada pasien ini keluhan utama berupa benjolan di atas tulang selangka kanan yang makin membesar sejak 5 bulan sebelum masuk rumah sakit. Keluhan ini

terkonfirmasi dengan pemeriksaan fisis inspeksi dan palpasi pada KGB supraklavikula. Metastasis KGB supraklavikula pada KPKBSK merupakan kondisi kritis karena hal ini didefinisikan sebagai N3 pada status N yang artinya telah menjadi staging IIIB yang tidak respon dengan tatalaksana operatif lagi (Van Overhagen et al., 2012). Penelusuran jenis histopatologi pada KGB supraklavikula pada pasien ini dilakukan melalui tindakan biopsi oleh bagian bedah dengan kesan suatu metastasis adenocarcinoma.

Pasien juga mengeluhkan batuk kering, sesak napas dan penurunan berat badan. Ketiga keluhan ini merupakan keluhan tersering yang ditemukan pada kanker paru. Keluhan batuk terjadi pada 8-75 % pasien kanker paru. Batuk dapat disebabkan oleh kanker itu sendiri maupun komplikasinya yang merupakan reflek terhadap rangsangan mekanis, kimiawi atau iritan.

Sesak napas merupakan keluhan subjektif yang dirasakan pasien yang diakibatkan karena beberapa mekanisme seperti adanya tumor di saluran napas dan parenkim paru, interaksi dengan organ sekitar seperti yang terdapat pada pasien ini. Penurunan berat badan pada pasien ini sangat umum terjadi pada pasien kanker paru. Empat puluh hingga 60 % pasien kanker paru mengalami keluhan ini. Penurunan berat badan sebesar 5 % mengakibatkan hasil luaran yang tidak baik.

Nyeri dada pada pasien ini sering terjadi pada 20 % pasien kanker paru. Kondisi yang dapat menyebabkan keluhan ini diantaranya jika tumor melibatkan permukaan pleura yang kaya akan persarafan sehingga menyebabkan nyeri dada pleuritic (de Groot et al., 2018). Nyeri kepala pada pasien ditelusuri sebagai kecurigaan kearah metastasis otak sehingga pada pasien ini dilakukan pemeriksaan *Brain CT*. Keterlibatan organ jauh pada kanker paru

akan menaikkan status M pada penstagingan menurut Perhimpunan Dokter Paru Indonesia tahun 2019.

Identifikasi faktor risiko pada pasien ini adalah laki-laki, umur > 40 tahun dengan status merokok adalah perokok dengan indeks brinkmann sedang. Telah diketahui bahwa kejadian kanker paru lebih pada laki-laki menempati urutan kedua setelah kanker prostat yaitu sebesar 67,9% berdasarkan *Cancer Registration Statistics* pada tahun 2014. Insiden kanker paru berdasarkan usia mengalami peningkatan tajam pada usia 45-49 tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian di bagian pulmonologi dan kedokteran respirasi Universitas Indonesia oleh nuraini dkk yaitu 97% kanker paru terjadi pada usia 40 tahun ke atas pada tahun 2009-2010. Rokok menjadi factor risiko kanker paru melalui 2 jalur yaitu: asap rokok mengandung zat karsinogen dan aliran asap rokok yang terus menerus dapat merusak mukosa dan epitel saluran napas. Asap rokok berperan pada fase inisiasi dan promosi karsinogenesis kanker paru menurut Kementrian Kesehatan RI tahun 2018.

Pemeriksaan fisis pada pasien kanker paru bervariasi cukup luas. Keadaan umum pasien ini baik dengan performance status skala satu WHO artinya pasien masih aktif dan dapat mengurus diri sendiri. Status N pada pasien ini adalah N3 berdasarkan ditemukannya pembesaran KGB supraclavikula seperti yang telah dijelaskan diatas.

Foto toraks pasien menunjukkan gambaran nodul miliar di kedua lapangan paru. Tidak tampak adanya massa pada rontgen toraks sehingga pada awalnya gambaran seperti ini lebih mendukung kecurigaan kearah infeksi TB paru. Dilakukan pemeriksaan tes cepat molekuler sputum pada pasien ini dengan kesan *MTB Not detected*. TB paru dapat disingkirkan pada pasien ini karena tidak terdapat temuan klinis yang mendukung kuat kearah TB.

Nodul milier terbanyak ditemukan pada TB paru di negara berkembang (Sharma, 2015). Selain itu gambaran milier pada paru juga dapat ditemukan pada penyakit interstitial paru, infeksi jamur paru. Nodul milier ini sangat jarang ditemukan sebagai metastasis kanker paru. Jamil dkk dalam studinya melaporkan bahwa angka kejadian metastasis paru berupa nodul milier ini sebesar 28,5 % (Jamil & Kasi, 2021). Pada kanker paru, gambaran metastasis milier sering ditemukan pada jenis adenokarsinoma. Gambaran milier ini biasanya memiliki prognosis yang buruk dan tidak respon terhadap pengobatan kemoterapi. Metastasis milier ini sering dihubungkan dengan metastasis tulang dan hepar yang menyebar melalui sirkulasi darah. Proses metastasis oleh sel tumor terdiri dari 4 tahap yaitu melepaskan diri dari mikrolingkungan primernya, bersirkulasi di dalam darah, mencapai suatu organ dan berkembang menjadi suatu metastasis. Untuk dapat melewati keempat tahap diatas, sel tumor ini membutuhkan kemampuan untuk melewati proses anoikis, pertahanan imunologi dari pasien itu sendiri dan terapi sistemik (Joosse et al., 2015). Pada metastasis milier suatu adenokarsinoma, sebuah sel tumor membutuhkan kapasitas yang besar untuk dapat melepaskan diri dan berkembang sendiri. Mereka harus berkembang secara insitu dan menyebar melalui sirkulasi darah secara bersamaan (Pei et al., 2016).

Tumor primer pada pasien ini terlihat pada pemeriksaan CT scan toraks dengan kesan massa berbatas tegas dengan tepi ireguler ukuran 2,95 x 4,67 x 5,54 cm di lobus inferior paru kiri. Berdasarkan ukuran tumor, staging kanker paru pada pasien ini dikalsifikasikan pada T3 yaitu jika ukuran tumor > 5 cm hingga 7 cm. Gambaran milier juga tampak pada pemeriksaan CT scan toraks seperti halnya pada rontgen toraks. Selain itu adanya nodul pada hepar mengindikasikan staging M1b pada pasien

ini. Dengan adanya metastasis berupa nodul milier pada kedua paru, ditambah dengan ditemukannya metastasis hepar, maka staging pada pasien ini menjadi M1c.

Pada pemeriksaan bronkoskopi pada pasien ini ditemukan massa paru di LAKI. Berdasarkan pemeriksaan ini maka untuk staging kanker paru dapat ditentukan status T yaitu T3 karena tampaknya lesi infiltratif / nodul pada lebih dari 1 segmen di lobus yang sama. Hasil pemeriksaan histopatologi dan sitologi dari sampel yang didapat dari pemeriksaan bronkoskopi ini adalah suatu *squamous sel carcinoma*. Hasil ini berbeda dengan yang ditemukan pada hasil histopatologi jaringan KGB supraclavicular yang menyatakan suatu metastasis adenokarsinoma. Kemudian dilakukan *review* ke bagian patologi anatomi dan didapatkan kesimpulan bahwa jenis sel kanker pada pasien ini adalah *squamosa sel carcinoma*.

Pada pasien ini juga dilakukan Tindakan TTNA dan biopsy transtorakal dengan kesan hasil sitologi dan histopatologi adalah suatu adenokarsinoma. sehingga disimpulkan jenis histologi pada pasien ini adalah suatu *adenosquamous*. Adenosquamous (ASC) ini adalah subtype dari KPKBSK yang terdiri atas komponen adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa. Kriteria diagnosis ASC ini pertama kali dipublikasikan pada tahun 1978 oleh Japan Cancer Lung Society dimana sekurang-kurangnya ditemukan 20 % komponen adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa pada jaringan tumor yang dilihat dari pewarnaan H & E di bawah mikroskop. Pada tahun 1999, definisi ini diseragamkan oleh WHO bahwa suatu tumor paru dinyatakan sebagai ASC secara histologi jika terdapat komponen adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa sekurang-kurangnya 10 % pada jaringan tumor yang terlihat pada mikroskop. Definisi ini dipublikasikan dalam *WHO Classification*

of Lung Cancer pada tahun 2015. ASC ini merupakan suatu keganasan dengan insiden yang rendah, agresifitas yang tinggi dan memiliki prognosis yang buruk. Metastasis ke KGB lebih sering ditemukan pada kanker paru jenis ASC ini yaitu sebesar (40,5%) dibandingkan dengan pada adenokarsinoma saja (18,7 %) dan karsinoma sel skuamosa saja (21,6%). Maeda dkk dalam studinya melaporkan bahwa angka survival 5 tahun pada pasien ASC lebih rendah (23,3 % dibandingkan dengan adenokarsinoma (58%) dan karsinoma sel skuamosa (40,8%)(Maeda et al., 2012).

Penegakan diagnosis dan staging pada kanker paru bersumber dari berbagai proses. Staging dibuat berdasarkan pemeriksaan fisis, foto toraks, bronkoskopi dan CT scan toraks hingga abdomen atas dengan kontras. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, staging pasien adalah T0N3M0. Berdasarkan pemeriksaan foto toraks dan kesesuaian data klinis serta pemeriksaan fisis, staging pasien ini adalah T0N3M1a (kanker paru bilateral). Berdasarkan hasil bronkoskopi dan data yang sudah ada sebelumnya, staging pasien adalah T3N3M1a. Berdasarkan CT scan toraks dengan kontras dan data yang sudah ada sebelumnya, staging pasien menjadi T3N3M1c karena ditemukannya metastasis pada hepar. Oleh karena itu disimpulkan diagnosis pasien berdasarkan staging awal secara keseluruhan adalah Adenoskuamosa paru kiri T3N3M1c ( metastasis hepar dan nodul bilateral) Stage IVB PS ECOG 1.

Hingga saat ini tidak ada standar kemoterapi dan pengobatan masih berdasarkan panduan pengobatan KPKBSK. Pada beberapa studi, mutasi EGFR ditemukan pada 31,6 % ASC, angka ini lebih rendah dibandingkan dengan pada adenokarsinoma namun lebih tinggi daripada karsinoma sel skuamosa(Jia & Chen, 2011). Dari data diatas dapat disimpulkan bahwa pemberian TKI pada pasien ASC dengan

mutasi EGFR juga efektif. Pada pasien ini, TKI merupakan pilihan terapi utama dibandingkan dengan kemoterapi menggunakan obat platinum dan kombinasinya baik paklitaksel, pemetrekset dan lain-lain. Eckart dkk melaporkan dalam studinya pada tahun 2011 bahwa dari 5 pasien kanker paru metastasis milier dengan mutasi EGFR memiliki respon yang baik secara signifikan terhadap TKI(Laack et al., 2011).

## SIMPULAN

Kasus adenoskuamosa dengan metastasis milier sangat jarang ditemukan. Belum banyak data yang dilaporkan tentang kanker paru jenis ini. Data tentang tatalaksana yang efektif untuk diagnosis ini masih sangat terbatas. Prognosis pada kanker paru jenis adenoskuamosa dengan metastasis milier buruk sehingga diperlukan inform konsen yang jelas sebelum melakukan tatalaksana lanjut pada pasien ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- De Groot, P. M., Wu, C. C., Carter, B. W., & Munden, R. F. (2018). The epidemiology of lung cancer. In *Translational Lung Cancer Research* (Vol. 7, Issue 3, pp. 220–233). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.06>
- Islami, F., Torre, L. A., & Jemal, A. (2015). Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. *Translational Lung Cancer Research*, 4(4), 327–338. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.08.04>
- Jamil, A., & Kasi, A. (2021). *Lung Metastasis* (1st ed., Vol. 1). Stat Pearls.
- Jia, X. L., & Chen, G. (2011). EGFR and KRAS mutations in Chinese patients with adenosquamous carcinoma of the lung. *Lung Cancer*, 74(3), 396–400. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.04.005>
- Joose, S. A., Gorges, T. M., & Pantel, K. (2015). Biology, detection, and clinical

- implications of circulating tumor cells. *EMBO Molecular Medicine*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.15252/emmm.201303698>
- Kimmig, L., & Bueno, J. (2017). Miliary nodules: Not always tuberculosis. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(12), 1858–1860. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-436CC>
- Laack, E., Simon, R., Regier, M., Andritzky, B., Tennstedt, P., Habermann, C., Verth, C. zur, Thöm, I., Grob, T., Sauter, G., & Bokemeyer, C. (2011). Miliary never-smoking adenocarcinoma of the lung: Strong association with epidermal growth factor receptor exon 19 deletion. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(1), 199–202. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181fb7cf1>
- Li, C., & Lu, H. (2018). Adenosquamous carcinoma of the lung. In *OncoTargets and Therapy* (Vol. 11, pp. 4829–4835). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/OTT.S164574>
- Maeda, H., Matsumura, A., Kawabata, T., Suito, T., Kawashima, O., Watanabe, T., Okabayashi, K., & Kubota, I. (2012). Adenosquamous carcinoma of the lung: Surgical results as compared with squamous cell and adenocarcinoma cases. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(2), 357–361. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.05.050>
- Pei, G., Yin, W., Liu, G., Wang, X., Li, L., & Mao, Y. (2016). Case Report Miliary lung adenocarcinoma: a case report. In *Int J Clin Exp Pathol* (Vol. 9, Issue 2). [www.ijcep.com/](http://www.ijcep.com/)
- Sharma, B. B. (2015). Miliary nodules on chest radiographs: A diagnostic dilemma. *Lung India*, 32(5), 518–520.
- Umeki, S. (2013). Association of miliary lung metastases and bone metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest*, 104(3), 948–950. <https://doi.org/10.1378/chest.104.3.948>
- van Overhagen, H., Brakel, K., Heijenbrok, M. W., van Kasteren, J. H. L. M., van de Moosdijk, C. N. F., Roldaan, A. C., van Gils, A. P., & Hansen, B. E. (2012). Metastases in supraclavicular lymph nodes in lung cancer: Assessment with palpation, US, and CT. *Radiology*, 232(1), 75–80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2321030663>