

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Nikola Ž. Čolić

**PATOLOŠKO RADIOLOŠKA KORELACIJA
ADENOKARCINOMA PLUĆA PO
NAJNOVIJIM KRITERIJUMIMA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2024. godina

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Nikola Ž. Čolić

**PATHOLOGICAL RADIOLOGICAL
CORRELATION OF LUNG
ADENOCARCINOMA ACCORDING TO
THE LATEST CRITERIA**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2024

Mentor: Prof. dr Ruža Stević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komentor: Prof. Dr Maja Ercegovic, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komisija za odbranu doktorske disertacije:

Prof. dr Dragan Mašulović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, predsednik Komisije

Prof. Dr Ružica Maksimović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,

Prof. dr Viktor Till, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, član komisije

Datum odbrane:

Velika čast i dužnost mi nalažu da izrazim zahvalnost svima koji su me podržali i dali doprinos na ovom radu:

Profesorki Ruži Stević, mentoru, na saradnji, pomoći i podsticaju tokom spremanja ove disertacije ali i od početka mog rada na radiologiji i stručnom usavršavanju.

Profesorki Maji Ercegovac i profesoru Draganu Mašuloviću, na podršci i sugestijama tokom izrade ovog rada.

Prof. Ružici Maksimović i Prof. Viktoru Tillu zahvaljujem na učestvovanju u stvaranju ove disertacije.

Zahvalnost svojim roditeljima na pravom usmerenju kroz život.

Mojoj Ani na svom strpeljnu i podsticaju tokom izrade ove doktorske teze.

Takođe sam zahvalan koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. Kreiranju koncepta prof. dr Ruži Stević i prof. dr Maji Ercegovac

2. Prikupljanju podataka: kl. asist Jelena Petrović, kl. asist. Mihailo Stjepanović, prof. dr Milan Savić, kl. asist. Jelena Janković, kl. asist. Slobodan Belić, kl. asist. Željko Garabinović, kl. asist. Marko Kostić, kl. asist. Nikola Bogosavljević, kl. asist. Dušan Šaponjski, dr Dejan Aleksandrić, dr Jelena Vasić Madžarević, dr Stefan Stojković, dr Katarina Lukić

3. Formalnoj analizi: prof. dr Ruža Stević

4. Istraživanju: kl. asist Jelena Petrović

5. Metodologiji: prof. dr Ruža Stević

6. Superviziji: prof. dr Ruža Stević, kl. asist Željko Garabinović

7. Pisanju - originalni nacrt: prof. dr Ruža Stević, kl. asist Željko Garabinović

.

PATOLOŠKO RADIOLOŠKA KORELACIJA ADENOKARCINOMA PLUĆA PO NAJNOVIJIM SVETSKIM KRITERIJUMIMA

Rezime:

Uvod: Karcinom pluća je drugi najčešći oblik raka u svetu i kod muškaraca i kod žena, kao i najčešći uzrok smrti od raka širom sveta. Cilj ove studije je da se sumiraju radiološke karakteristike između podtipova primarnog adenokarcinoma pluća i prikažu dominantne radiološke karakteristike istih.

Metodologija: Ovom retrospektivnom studijom obuhvaćena su 102 pacijenta sa patohistološki potvrđenim adenokarcinomom pluća. U radu su prikazane su radiološke karakteristike karcinoma i dominantne radiološke karakteristike kod određenih podtipova. Kod određenog broja pacijenata je urađen PET-CT pregled, a vrednosti SUVmax su takođe bile u korelaciji sa histološkim i morfološkim karakteristikama plućnih masa.

Rezultati: Rezultati ove analize su pokazali da je srednja veličina AIS-MIA (adenokarcinoma in situ i minimalno invazivnog adenokarcinoma) karcinoma značajno manja nego kod svih ostalih tipova karcinoma, dok je srednja veličina acinarnog karcinoma manja nego kod solidnog tipa karcinoma. Metastaze su bile značajno češće kod solidnog adenokarcinoma nego kod acinarnog, lepidičnog i AIS-MIA podtipova karcinoma. Maksimalni standardizovani unos FDG bio je značajno niži kod AIS-MIA nego kod svih drugih tipova karcinoma. Papilarni adenokarcinom je imao veće šanse za zahvatatanje kontralateralnih limfnih čvorova u poređenju sa drugim tipovima. Solidni tip adenokarcinoma je bio povezan sa većim izgledima za metastaze. AIS-MIA je bio povezan sa nižim izgledima za zahvaćenost ipsilateralnih limfnih čvorova, a njegove radiološke karakteristike su najpre ukazivale sa semisolidne i "ground glass" noduse.

Zaključak: Korelacija između histopatološkog i radiološkog nalaza je ključna za tačnu dijagnozu i stadijum. Integracijom oba skupa podataka, kliničari mogu poboljšati dijagnostičku tačnost i odrediti optimalni plan lečenja.

Ključne reči: Adenokarcinom pluća, kompjuterizovana tomografija, metastaze

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Radiologija i Nuklearna Medicina

UDK broj:

PATHOLOGICAL RADIOLOGICAL CORRELATION OF ADENOCARCINOMA OF THE LUNG ACCORDING TO THE LATEST WORLD CRITERIA

Abstract:

Introduction: Lung cancer is the second most common form of cancer in the world in both men and women, and the most common cause of cancer death worldwide. The aim of this study is to summarize the radiological characteristics between the subtypes of primary lung adenocarcinoma and to show the dominant radiological characteristics of them.

Methodology: This retrospective study included 102 patients with pathohistologically confirmed lung adenocarcinoma. The paper presents the radiological characteristics of cancer and the dominant radiological characteristics of certain subtypes. A PET-CT examination was performed in a certain number of patients, and the SUVmax values were also correlated with the histological and morphological characteristics of the lung masses.

Results: The results of this analysis showed that the mean size of AIS-MIA (adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma) cancers was significantly smaller than that of all other cancer types, while the mean size of acinar carcinomas was smaller than that of solid type cancers. Metastases were significantly more common in solid adenocarcinoma than in acinar, lepidic, and AIS-MIA subtypes of carcinoma. Peak standardized FDG uptake was significantly lower in AIS-MIA than in all other cancer types. Papillary adenocarcinoma was more likely to involve the contralateral lymph nodes compared to other types. The solid type of adenocarcinoma was associated with a higher likelihood of metastases. AIS-MIA was associated with a lower likelihood of ipsilateral lymph node involvement, and its radiological characteristics first indicated a semisolid and ground glass nodule.

Conclusion: Correlation between histopathological and radiological findings is crucial for accurate diagnosis and staging. By integrating both sets of data, clinicians can improve diagnostic accuracy and determine the optimal treatment plan.

Key words: Lung adenocarcinoma, computed tomography, metastases

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Radiology and Nuclear Medicine

UDK Number:

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1 Anatomija pluća.....	1
1.2 Histologija pluća.....	2
1.3 Fiziologija pluća.....	2
1.4 Epidemiologija i faktori rizika za adeokarcinom pluća.....	3
1.4.1 Incidencija i prevalencija.....	3
1.4.2 Izloženost faktorima rizika.....	5
1.5 Dijagnostika karcinoma pluća.....	6
1.5.1 Imidžing metode.....	6
1.5.2 TNM klasifikacija.....	13
1.6 Metode uzorkovanja tkiva.....	18
1.7 Molekularno i genetsko ispitivanje.....	19
1.8 Tečna biopsija.....	20
1.9 Lečenje adenokarcinoma pluća.....	20
1.9.1 Hirurgija.....	20
1.9.2 Hemioterapija.....	20
1.9.3 Ciljana i imunoterapija.....	21
1.9.4 Nove metode lečenja adenokarcinoma.....	22
1.10 Najnovija klasifikacija adenokarcinoma pluća.....	22
1.11 2011 IASLC/ATS/ERS klasifikacija.....	23
1.12. Preciznija klasifikacija SZO	32
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	34
3. MATERIJALI I METODE	35
4.1 CT akvizicija i analiza slike.....	35
4.2 Akvizicija i interpretacija 18F-FDG PET/CT nalaza.....	35
4.3. Statističke metode obrade podataka.....	36

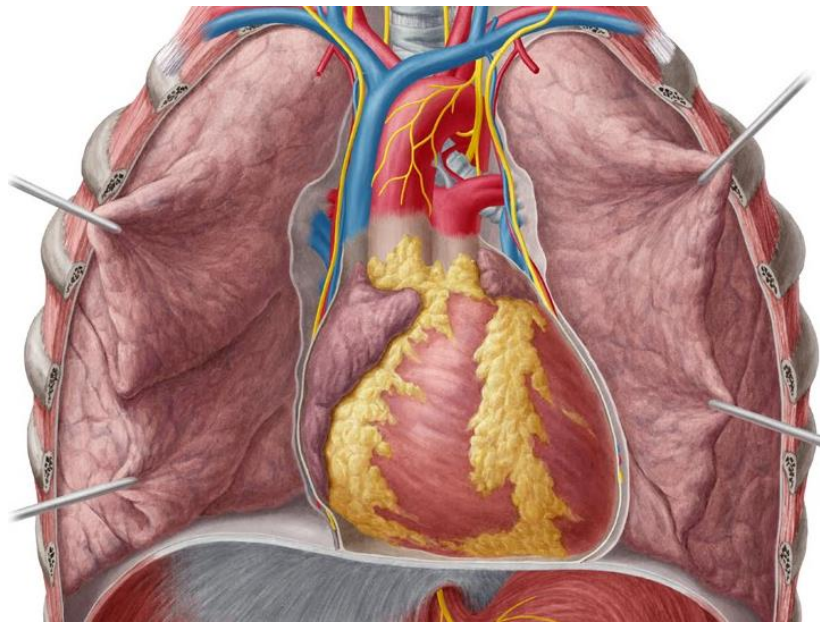
4. REZULTATI.....	37
5. DISKUSIJA.....	46
6. ZAKLJUČCI.....	57
7. LITERATURA.....	58

Uvod

1.1 Anatomija pluća

Pluća su vitalni organi respiratornog sistema odgovorni za razmenu kiseonika i ugljen-dioksida između vazduha koji udišemo i našeg krvotoka. Strukturno, pluća su parni organi koji se nalaze u torakalnoj šupljini sa obe strane srca. Svako pluće je podeljeno na režnjeve; desno plućno krilo ima tri režnja (gornji, srednji i donji), dok levo plućno krilo ima dva (gornji i donji režanj). Asimetrija je zbog prisustva srca, koje zauzima više prostora na levoj strani (1).

Pluća su obložena dvoslojnom membranom koja se zove pleura. Spoljni sloj, nazvan parietalna pleura, oblaže unutrašnju površinu torakalne šupljine, dok unutrašnji sloj, visceralna pleura, pokriva površinu pluća. Između ova dva sloja je tanak prostor poznat kao pleuralna šupljina,* koja sadrži malu količinu tečnosti za podmazivanje čime se omogućava nesmetano kretanje pluća tokom disanja (1,2).



Slika 1. Pluća i srce – preuzeto i modifikovano sa https://www.physio-pedia.com/Lung_Anatomy

1.2 Histologija pluća

Pluća se sastoje od specijalizovanog tkiva dizajniranog za efikasnu razmenu gasova. Histološki, pluća su organizovana u sve manje i manje strukture, počevši od bronhijalnog stabla, koje se grana na bronhije, bronhiole i na kraju alveole.

Bronhi i bronhiole: bronhi su veliki disajni putevi koji se granaju od traheje i ulaze u pluća, gde se dalje dele na segmentne, subsegmentne brohe pa na bronhiole. Ovi disajni putevi su obloženi pseudostratifikovanim trepljastim stubastim epitelom, koji pomaže da se zarobe i uklone čestice i ostaci iz vazduha pre nego što stignu do alveola (2,3).

Alveole: Alveole su funkcionalne jedinice pluća u kojima dolazi do razmene gasova. Ove male vazdušne kese okružene su širokom mrežom kapilara i obložene su jednim slojem pločastih epitelnih ćelija koje se nazivaju pneumociti tipa I. Pneumociti tipa II, ili septalne ćelije, raspoređeni su među ćelijama tipa I i luče surfaktant, supstancu koja smanjuje površinsku napetost unutar alveola, sprečavajući njihov kolaps tokom izdisaja (4,5).

1.3 Fiziologija pluća

Primarna funkcija pluća je da olakša razmenu kiseonika i ugljen-dioksida između vazduha i krvotoka kroz proces disanja. Ovaj proces uključuje nekoliko koraka:

Ventilacija: ventilacija se odnosi na kretanje vazduha u i iz pluća. Tokom udisanja, dijafragma i interkostalni mišići se kontrahuju, povećavajući zapreminu grudnog koša i smanjujući vazdušni pritisak u plućima. Ovo smanjenje pritiska uzrokuje da vazduh juri u pluća, ispunjavajući alveole vazduhom bogatim kiseonikom. Izdisanje se dešava kada se dijafragma i međurebarni mišići opuste, smanjujući zapreminu torakalne šupljine i povećavajući vazdušni pritisak u plućima, što dovodi do izbacivanja vazduha(6).

Razmena gasa se dešava u alveolama, gde kiseonik iz vazduha difunduje preko tanke alveolarne membrane u krvotok, dok ugljen-dioksid difunduje iz krvotoka u alveole da bi se izdahnuo. Ovaj proces je olakšan razlikama u gradijentima parcijalnog pritiska između vazduha i krvi(2,7).

Transport gasova: jednom kada se kiseonik apsorbuje u krvotok, vezuje se za molekule hemoglobina unutar crvenih krvnih zrnaca i transportuje se do tkiva u celom telu, gde se koristi za ćelijsko disanje. Ugljen-dioksid, proizveden kao nusprodukt ćelijskog metabolizma, transportuje se u krv prvenstveno u obliku bikarbonatnih jona, sa manjom frakcijom vezanom za hemoglobin i rastvorenom u plazmi.

Regulacija disanja. Respiracija je strogo regulisana respiratornim kontrolnim centrima koji se nalaze u moždanom stablu, posebno produženom moždinom i mostom. Ovi centri prate nivoe ugljen-dioksida, kiseonika i pH u krvi i prilagođavaju brzinu i dubinu disanja u skladu sa tim kako bi održali homeostazu (3,8).

Ukratko, pluća su složeni organi sastavljeni od specijalizovanih tkiva dizajniranih za efikasnu razmenu gasova. Razumevanje anatomije, histologije i fiziologije pluća je od suštinskog značaja za razumevanje načina na koji ona funkcionišu da bi olakšali disanje i održavali opšte zdravlje i homeostazu tela.

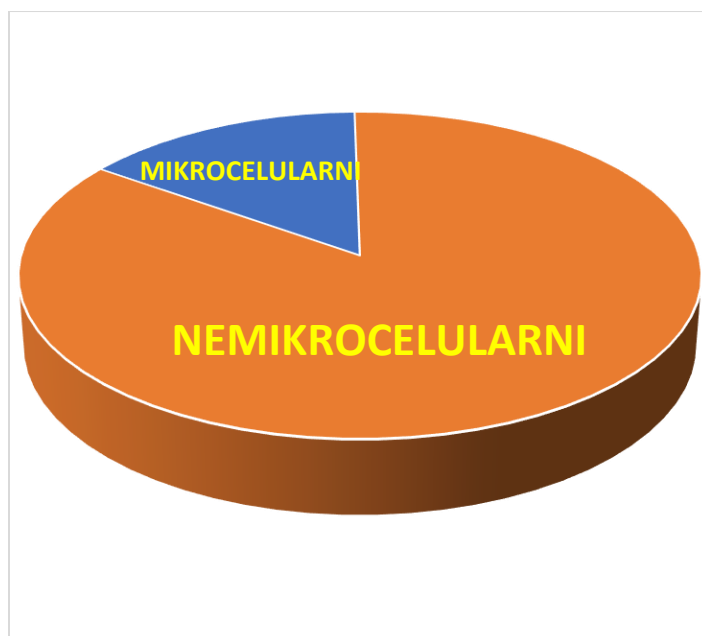
1.4 Epidemiologija i faktori rizika za adenokarcinom pluća

Rak pluća je značajno globalno zdravstveno opterećenje i vodeći uzrok smrtnosti od raka širom sveta. Među različitim histološkim podtipovima raka pluća, adenokarcinom se pojavio kao najčešći oblik, posebno poslednjih decenija. Razumevanje epidemiologije adenokarcinoma pluća uključuje ispitivanje njegove incidencije, prevalencije, trendova tokom vremena i faktora koji utiču na njegovu pojavu (9).

1.4.1 Incidencija i prevalencija

Incidencija adenokarcinoma pluća varira geografski, pri čemu su veće stope primećene u razvijenim zemljama i regionima sa istorijom visoke potrošnje duvana. Međutim, došlo je do značajnog pomaka u epidemiologiji raka pluća, pri čemu je adenokarcinom nadmašio karcinom skvamoznih ćelija kao najrasprostranjeniji podtip, posebno među nepušačima i mlađim osobama (9,10).

Grafikon 1. Zastupljenost tipova karcinoma pluća u populaciji



Grafikon 2. Zastupljenost tipova nesitnoćelijskog karcinoma pluća u populaciji



Poslednjih godina, incidencija adenokarcinoma pluća u globalnom je porastu, dok incidencija drugih histoloških podtipova, kao što je karcinom skvamoznih ćelija, opada. Ova promena se može pripisati promenama u obrascima pušenja, izloženosti životnoj sredini i napretku dijagnostičkih tehnika koje dovode do otkrivanja manjih, perifernih tumora karakterističnih za adenokarcinom (9,10).

Epidemiologija adenokarcinoma pluća značajno je evoluirala u poslednjih nekoliko decenija. Istorijski gledano, rak pluća je bio snažno povezan sa pušenjem duvana, a skvamocelularni je bio preovlađujući podtip. Međutim, sa promenom pušačkog ponašanja i povećanom svešću o zdravstvenim rizicima povezanim sa upotrebom duvana, došlo je do opadanja prevalencije karcinoma pluća povezanih sa pušenjem, praćen porastom incidence adenokarcinoma, posebno među nepušačima i ženama (11).

Napredak u tehnologiji, kao što su skeniranje kompjuterizovanom tomografijom (CT) i skeniranje pozitronske emisije tomografije (PET), i skrining pregledi su takođe doprineli ranom otkrivanju adenokarcinoma pluća, što je dovelo do poboljšane stope preživljavanja i promena u prezentaciji i upravljanju bolesti(9,12).

Dok pušenje ostaje primarni faktor rizika za rak pluća u celini, uključujući i adenokarcinom, nekoliko drugih faktora doprinosi razvoju ovog specifičnog podtipa. Razumevanje ovih faktora rizika je ključno za preventivne mere, rano otkrivanje i ciljane intervencije.

Pušenje cigareta je vodeći uzrok raka pluća, što čini većinu slučajeva širom sveta. Karcinogeni prisutni u duvanskom dimu mogu izazvati genetske mutacije i oštećenja ćelija u plućima, što dovodi do razvoja adenokarcinoma i drugih histoloških podtipova. Pored aktivnog pušenja i izloženost pasivnom pušenju povećavaju rizik od adenokarcinoma pluća (13).

1.4.2 Izloženost kancerogenima iz životne sredine

Profesionalna izloženost kancerogenima kao što su azbest, radon, arsen i određene hemikalije koje se koriste u rudarstvu, građevinarstvu i proizvodnoj industriji može povećati rizik od razvoja adenokarcinoma pluća. Pored toga, zagađenje vazduha u zatvorenom i na otvorenom, uključujući fine čestice i emisije izduvnih gasova dizel motora, povezano je sa povećanim rizikom od raka pluća, posebno adenokarcinoma.

Izloženost radonu: Radon je radioaktivni gas koji se može akumulirati u stambenim i drugim zgradama, posebno u područjima sa visokim nivoom uranijuma u zemljištu. Produžena izloženost gasu radona je značajan faktor rizika za rak pluća, uključujući i adenokarcinom. Značajan deo slučajeva raka pluća kod nepušača je posledica izloženosti radonu.

Genetski faktori: Iako je većina slučajeva adenokarcinoma pluća povezana sa izloženošću štetnim agensima iz okoline, genetski faktori takođe igraju ulogu u podložnosti bolesti. Porodična

istorija raka pluća i nasledne genetske mutacije, kao što su mutacije u genu EGFR (receptor epidermalnog faktora rasta), povezane su sa povećanim rizikom od razvoja adenokarcinoma, posebno kod nepušača i osoba sa porodičnom predispozicijom za rak (10,14).

Pol i hormonski faktori: Adenokarcinom pluća ima različitu rodnu distribuciju, sa diskretno višom incidencom primećenom među ženama u poređenju sa muškarcima, posebno kod nepušača. Hormonski faktori, uključujući izloženost estrogenu su umešani u razvoj adenokarcinoma pluća kod žena, iako tačni mehanizmi koji leže u osnovi ove povezanosti nisu u potpunosti shvaćeni (15).

Adenokarcinom pluća predstavlja značajan izazov za javno zdravlje, sa rastućom stopom incidence na globalnom nivou i promenljivim epidemiološkim pejzažom pod uticajem promena u obrascima pušenja, izloženosti životnoj sredini i napretkom dijagnostičkih tehnologija. Dok pušenje duvana ostaje primarni faktor rizika za karcinom pluća u celini, uključujući i adenokarcinom, drugi faktori kao što su kancerogene materije iz okoline, genetska predispozicija, izloženost radonu i hormonski faktori doprinose razvoju ovog specifičnog podtipa. Naponi za ublažavanje ovih faktora rizika kroz programe odvikavanja od pušenja, ekološke propise, strategije za smanjivanje korišćenja radona i inicijative ciljanog skrininga i ranog otkrivanja su od suštinskog značaja za smanjenje adenokarcinoma pluća i poboljšanje ishoda pacijenata (9,10,14).

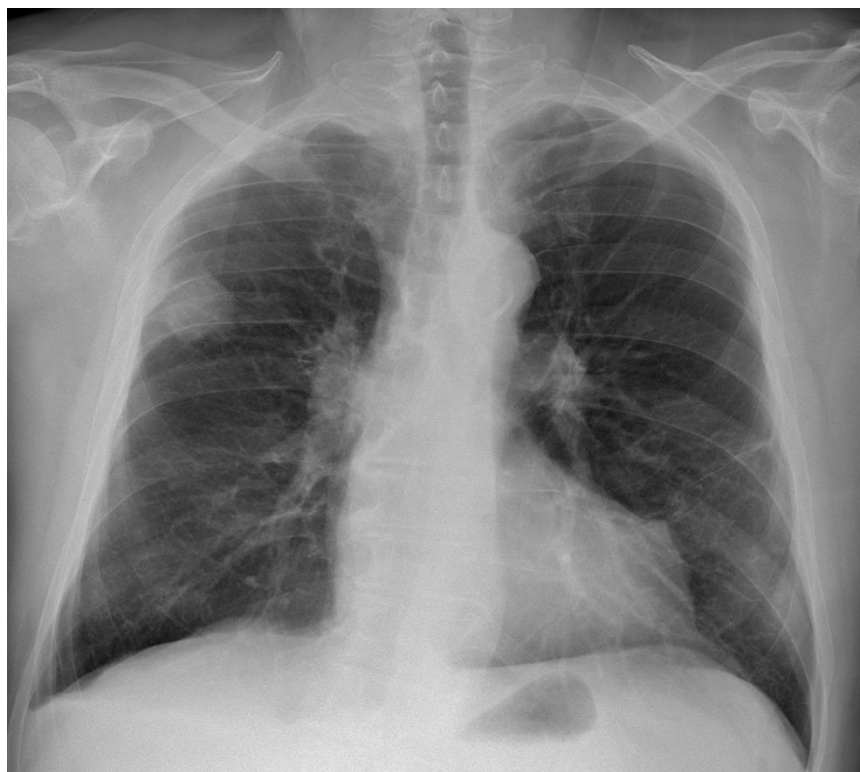
1.5 Dijagnostikovanje karcinoma pluća

Dijagnoza karcinoma pluća uključuje multidisciplinarni pristup koji podrazumeva različite modalitete snimanja, tehnike uzorkovanja tkiva, molekularno testiranje i tečnu biopsiju kako bi se precizno karakterisali tumori, stadijum bolesti i usmeravale odluke o lečenju. Napredak u dijagnostičkoj tehnologiji i personalizovanoj medicini načinio je značajan napredak u dijagnostici i lečenju karcinomom pluća, omogućavajući rano otkrivanje mutacija koje se mogu preduzeti, odabir ciljane terapije i poboljšane ishode pacijenata. Kontinuirano istraživanje i inovacije u dijagnostici raka pluća su od suštinskog značaja za povećanje stope ranog otkrivanja, optimizaciju strategija lečenja i na kraju smanjenje tereta ove razorne bolesti (16).

1.5.1 Imidžing metode

Radiografija grudnog koša (RTG)

Radiografija grudnog koša je često početni modalitet snimanja koji se koristi za otkrivanje abnormalnosti pluća. Dok RTG može da identifikuje velike mase, može propustiti manje lezije ili tumore u ranoj fazi. Uprkos svojim ograničenjima, rendgen ostaje isplativ i široko dostupan alat za skrining i početnu procenu raka pluća (17).



Slika 2. Radiografija pluća PA položaj – periferni tumor (izvor slike: UKCS)



Slika 3. Radiografija pluća PA položaj - Periferni tumor, centralne prezentacije (izvor slike: UKCS)



Slika 4. Radiografija pluća Pa položaj - Centralni tumor sa multiplim satelitskim lezijama (izvor slike: UKCS)

Kompjuterizovana tomografija (CT)

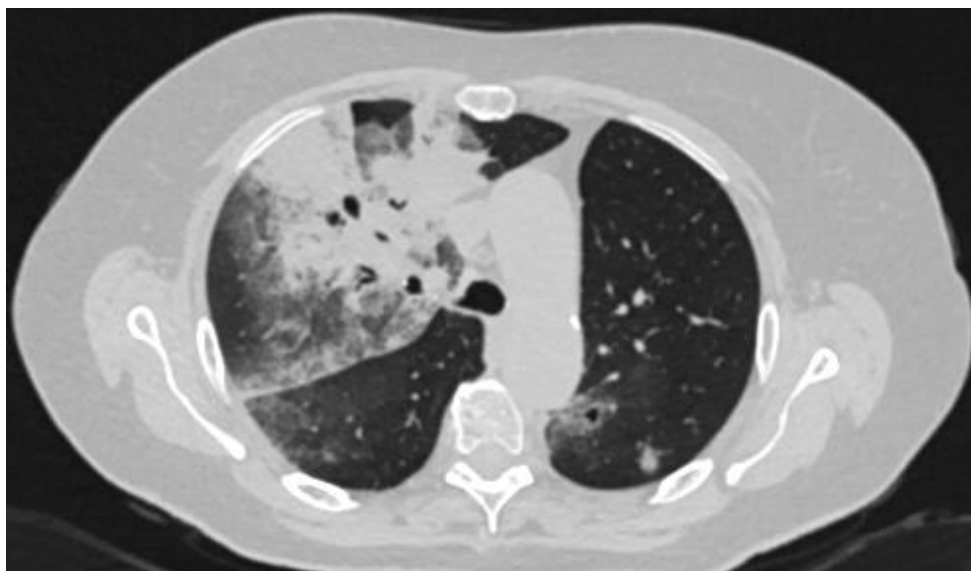
Kompjuterizovana tomografija igra centralnu ulogu u postavljanju dijagnoze i određivanju stadijuma raka pluća. CT pruža detaljne anatomske informacije, omogućavajući vizualizaciju manjih nodula i njihovu karakterizaciju na osnovu gustine, oblika i lokacije. CT se takođe koristi za procenu zahvaćenosti limfnih čvorova, udaljenih metastaza i odgovora na lečenje (18).



Slika 5. Kompjuterizovana tomografija - Nekrotična tumorska promena sa konglomeratom nekrotičnih limfnodusa u 2R grupi mediastinuma (izvor slike: UKCS)



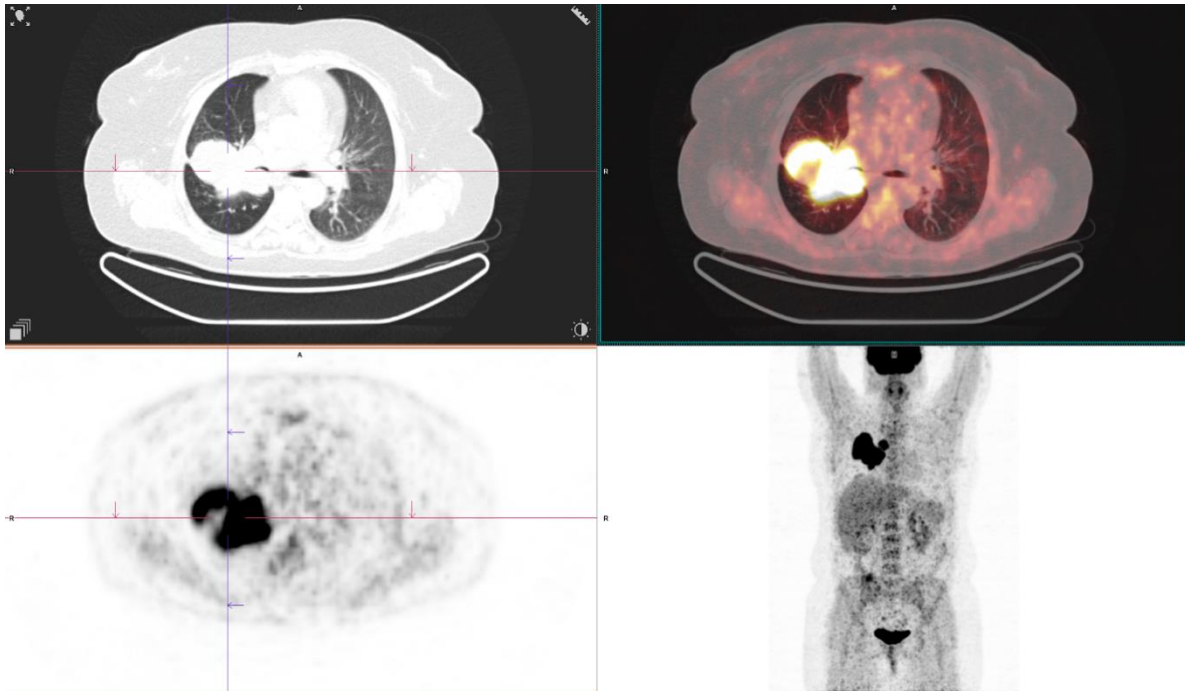
Slika 6. Kompjuterizovana tomografija - Spikulirana tumorska promena koja svojom spikulacijom angažuje okolnu pleuru (izvor slike: UKCS)



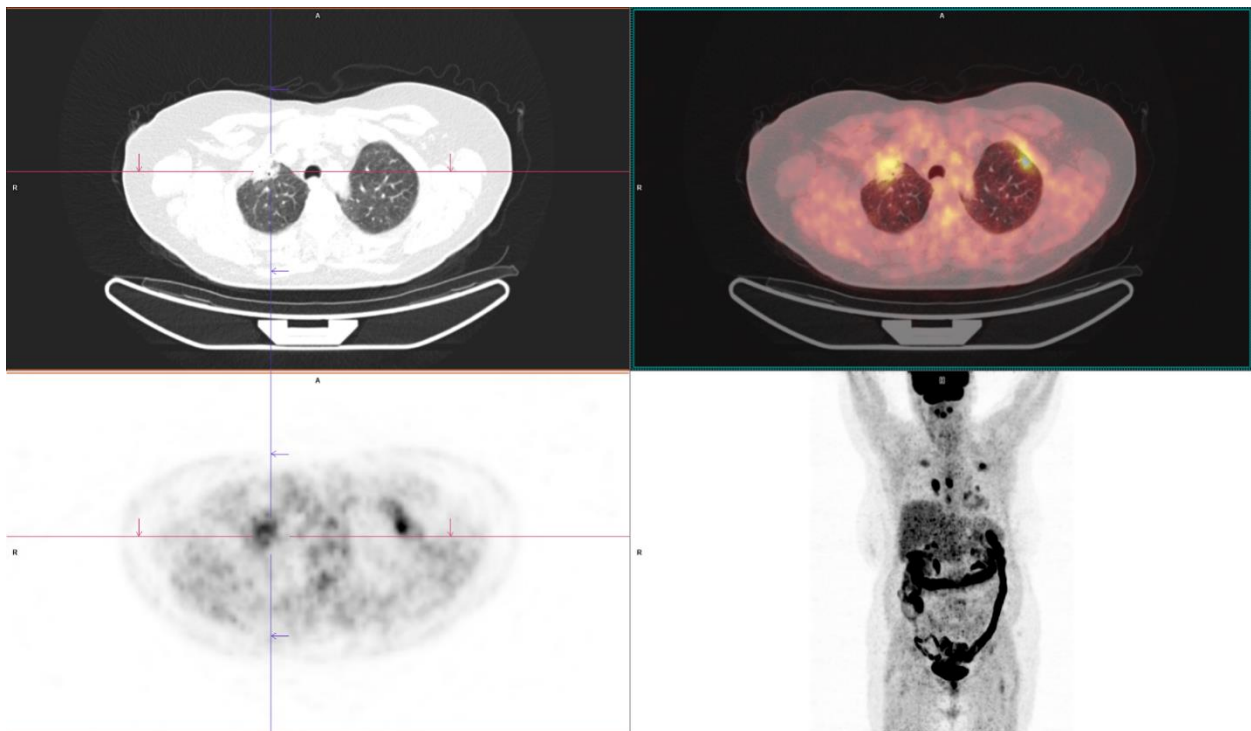
Slika 7. Kompjuterizovana tomografija - Adenokarcinom pluća koji sa na CT pregledu manifestuje kao konsolidacija parenhima sa satelitskom lezijom u kontralateralnom plućnom krilu (izvor slike: UKCS)

Pozitronska emisiona tomografija (PET)

Pozitronska emisiona tomografija sa fluorodeoksiglukozom (FDG-PET) je dragoceno za otkrivanje metastatske bolesti i procenu metabolizma tumora. Kombinovani PET/CT imidžing povećava osetljivost i specifičnost otkrivanja raka tako što povezuje metaboličku aktivnost sa anatomskim abnormalnostima koje se vide na CT skeniranju. PET/CT je posebno koristan za stadijum raka pluća i za donošenje odluka o lečenju (19).



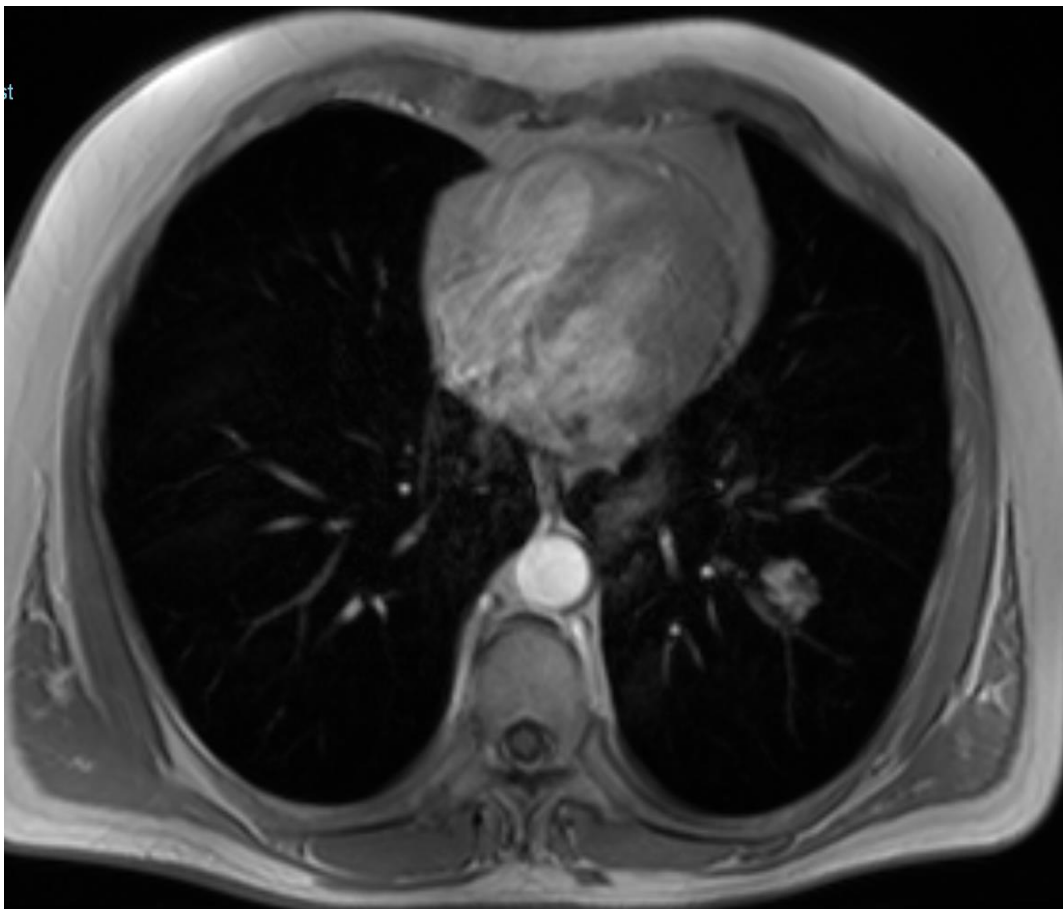
Slika 8. PET-CT prikaz invazivnog adenokarcinoma pluća (izvor slike: UKCS)



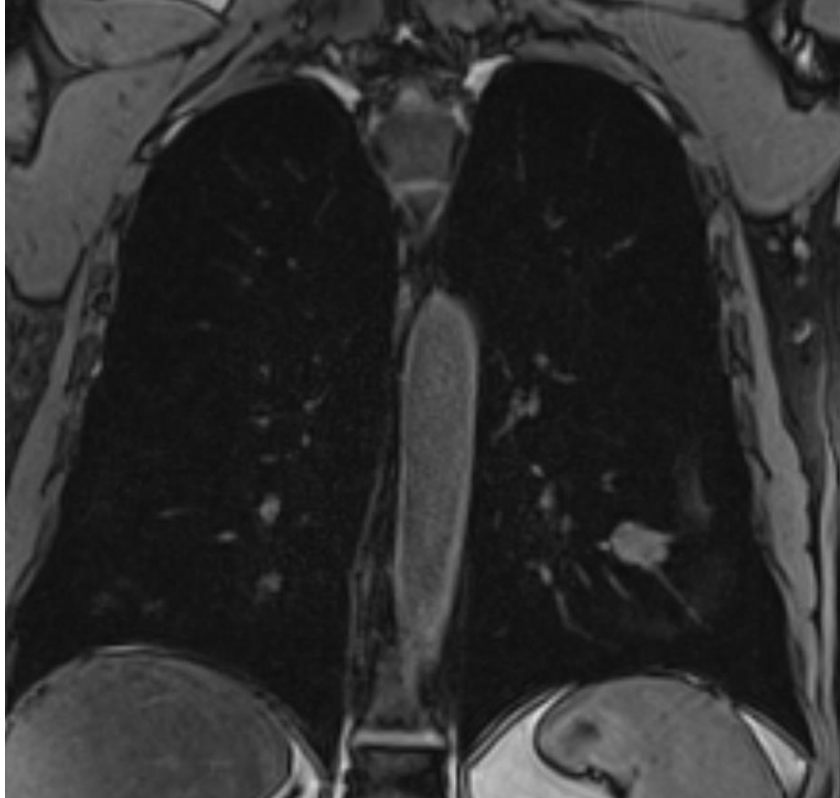
Slika 9. Adenokarcinom pluća sa kontralateralnom metastazom i medijastinalom limfadenopatijom (izvor slike: UKCS)

Magnetna rezonanca (MRI):

Iako se ne koristi rutinski za dijagnozu raka pluća, MRI se može koristiti u specifičnim situacijama, kao što je procena invazije medijastinuma, procena tumora centralnih disajnih puteva ili karakterizacija neodređenih plućnih čvorova otkrivenih na drugim modalitetima snimanja. MRI nudi vrhunski kontrast mekektivnih struktura, ali se ređe koristi zbog dužeg vremena skeniranja i ograničene dostupnosti (18).



Slika 10. MR toraksa T2W fs sekvenca aksijalni presek (izvor slike: UKCS)



Slika 11. MR toraksa T1 vibe fs sekvenca (izvor slike: UKCS)

1.5.2 TNM klasifikacija

TNM klasifikacijski sistem pruža standardizovani okvir za stadijume tumora pluća na osnovu veličine tumora (T), zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova (N) i udaljenih metastaza (M). Razvijen je od strane Američkog zajedničkog komiteta za karcinome (AJCC) i Unije za međunarodnu kontrolu raka (UICC). Ovaj sistem olakšava tačnu prognozu, planiranje lečenja i donošenje kliničkih odluka kod pacijenata sa karcinomom pluća. Kako naše razumevanje biologije raka pluća i opcija lečenja nastavlja da se razvija, kontinuirano usavršavanje sistema klasifikacije TNM i uključivanje novih prognostičkih i prediktivnih faktora dodatno će poboljšati njegovu korisnost u kliničkoj praksi. TNM sistem klasifikacije posebno se primenjuje na tumore pluća, uključujući adenokarcinom, karcinom skvamoznih ćelija, sitnoćelijski karcinom i druge histološke podtipove(20,21,22,23,24).

T kategorija odražava veličinu i obim primarnog tumora unutar pluća i odnos prema susednim strukturama. T kategorije su definisane na sledeći način:

Tx: Primarni tumor se ne može proceniti.

T0: Nema dokaza o primarnom tumoru.

T1: Veličina tumora ≤ 3 cm u najvećoj dimenziji, bez invazije glavnog bronha ili visceralne pleure pored glavnog bronha.

T1a: Veličina tumora ≤ 1 cm.

T1b: Veličina tumora >1 cm ≤ 2 cm.

T1c: Veličina tumora >2 cm ≤ 3 cm.

T2: Veličina tumora >3 cm, ali ≤ 5 cm, ili uključuje glavni bronh (≥ 2 cm distalno od karine), visceralnu pleuru ili pridruženu atelektazu ili opstruktivni pneumonitis.

T3: Veličina tumora >5 cm ali ≤ 7 cm, invazija na zid grudnog koša (uključujući parijetalnu pleuru, rebra ili interkostalni mišić), dijafragmu, medijastinalnu pleuru ili perikard, ili sa odvojenim tumorskim nodusima u istom režnju.

T4: Veličina tumora >7 cm ili tumor bilo koje veličine koji infiltriše susedne strukture, kao što su medijastinum, srce, velike krvne sudove, traheja, jednjak, telo pršljena ili karina, ili sa odvojenim tumorskim nodusima u drugom ipsilateralnom režnju.

N kategorija (zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova) opisuje stepen zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova. N kategorije su definisane na sledeći način:

Nx: Regionalni limfni čvorovi se ne mogu proceniti.

N0: Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima.

N1: Metastaze u ipsilateralne peribronhijalne i/ili ipsilateralne hilarne limfne čvorove, uključujući intrapulmonalne čvorove.

N2: Metastaze u ipsilateralne medijastinalne i/ili subkarinalne limfne čvorove.

N3: Metastaze u kontralateralne medijastinalne, kontralateralne hilarne, ipsilateralne ili kontralateralne skalenske ili supraklavikularne limfne čvorove.

M kategorija tumora pluća ukazuje na prisustvo ili odsustvo udaljenih metastaza. M kategorije su definisane na sledeći način:

Mx: Daleke metastaze se ne mogu proceniti.

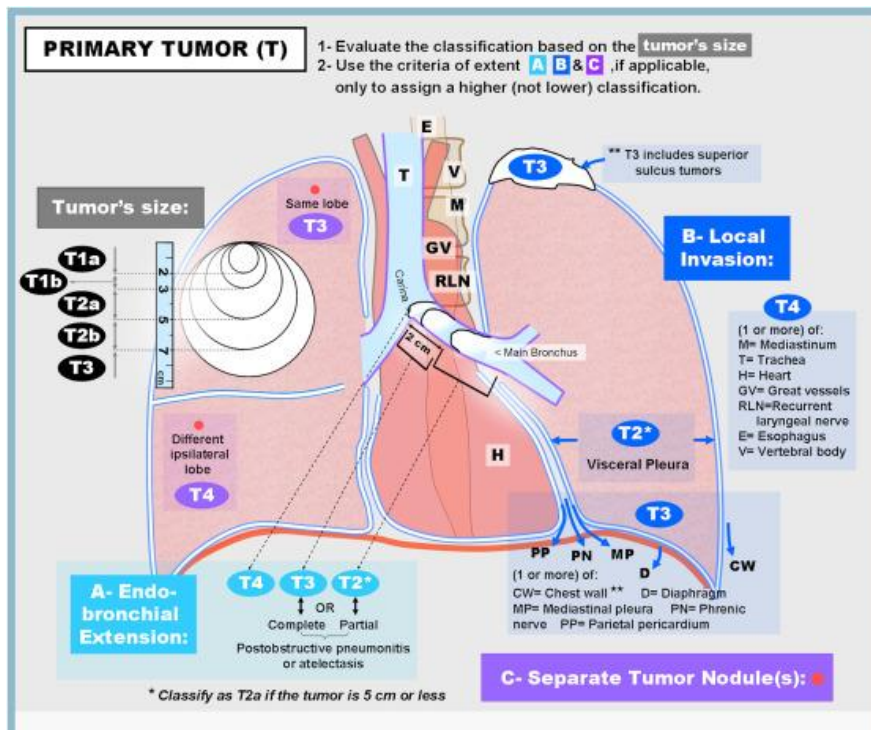
M0: Nema udaljenih metastaza.

M1: Prisutne udaljene metastaze, uključujući zahvaćenost udaljenih organa kao što su mozak, jetra, nadbubrežne žlezde, kosti ili drugi udaljeni limfni čvorovi.

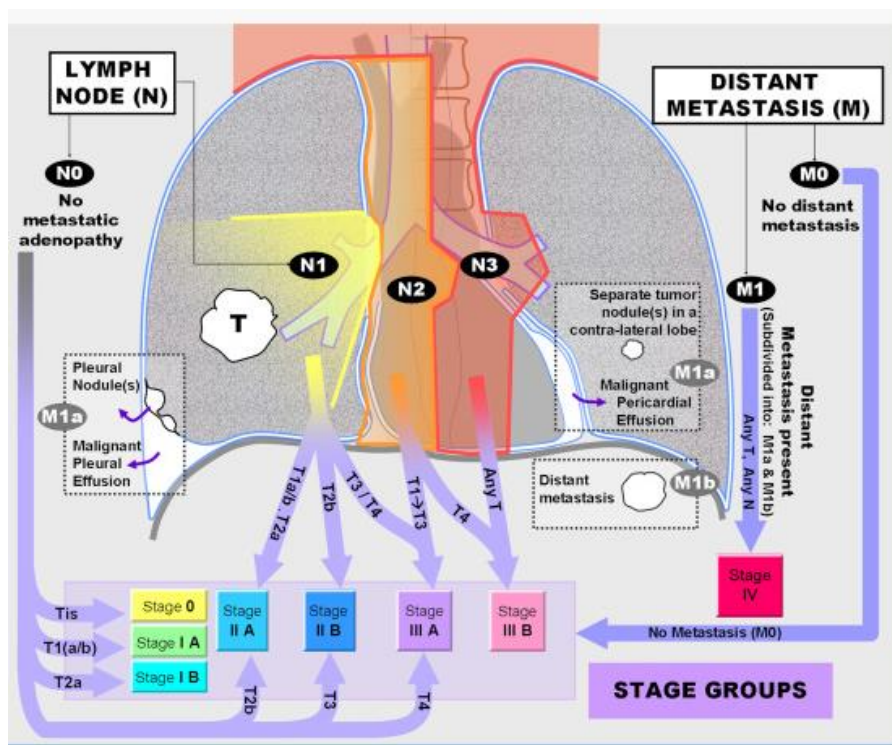
M1a Tumor u kontralateralnom plućnom krilu/ perikardni nodus/ maligni pleuralni izliv

M1b Jedna ekstratorakalna metastaza, uključujući distalnu limfadenopatiju

M1c Više ekstratorakalnih metastaza u jednom ili više organa



Slika 12. T kategorija tumora preuzeto sa <https://deanguy1205.pixnet.net/blog/post/284075401-lung-cancer-staging->



Slika 13. N i M kategorija tumora preuzeto sa <https://deanguy1205.pixnet.net/blog/post/284075401-lung-cancer-staging->

Stejdžing bolesti:

TNM kategorije se koriste za dodeljivanje opšteg grupisanja stadijuma raka pluća na osnovu stepena širenja tumora.

Stadijum 0 (Tis, N0, M0): Karcinom in situ, takođe poznat kao preinvazivne lezije ili displazija visokog stepena, bez dokaza o invaziji izvan bazalne membrane.

I stadijum (T1-2a, N0, M0): Rani stadijum raka pluća ograničen na pluća bez zahvatanja limfnih čvorova ili udaljenih metastaza.

II stadijum (T2b-3, N0, M0 ili T1-2, N1, M0): Lokalno uznapredovali karcinom pluća sa zahvatanjem obližnjih struktura ili limfnih čvorova u plućima ili na istoj strani grudnog koša.

III stadijum (T3-4, N1-3, M0 ili T1-3, N2, M0): Lokalno uznapredovali rak pluća sa ekstenzivnim zahvatanjem limfnih čvorova u grudnom košu ili zahvatanjem obližnjih struktura.

IV stadijum bolesti (bilo koji T, bilo koji N, M1): Rak pluća u naprednom stadijumu sa udaljenim metastazama u druge organe ili udaljene limfne čvorove.



Slika 14. Metastaza u levom nadbubregu (izvor slike: UKCS)



Slika 15. Metastaza u mozgu (izvor slike: UKCS)



Slika 16. Sklerotična metastaza na pršljenu (izvor slike: UKCS)

1.6. Metode uzorakovanja tkiva

Citologija

Citologija sputuma uključuje ispitivanje uzorka iskašljane sluzi pod mikroskopom da bi se otkrile kancerogene ćelije koje izbacuju tumori pluća. Iako je neinvazivna i relativno jeftina, citologija sputuma ima nisku osjetljivost i specifičnost, posebno za rani stadijum raka pluća, i često je dopunjena drugim dijagnostičkim modalitetima (25).

Bronhoskopija

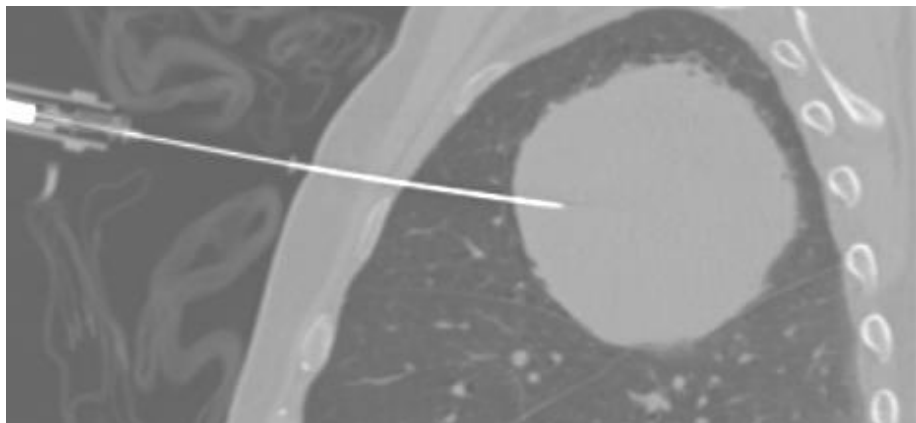
Bronhoskopija je minimalno invazivna procedura koja se koristi za vizualizaciju disajnih puteva i dobijanje uzoraka tkiva iz sumnjivih lezija u plućima. Tehnike kao što su uzimanje bronhoaspirata i transbronhijalna biopsija omogućavaju prikupljanje citoloških i histoloških uzoraka za patološku analizu. Napredni bronhoskopski modaliteti, uključujući endobronhijalni ultrazvuk (EBUS) i navigacionu bronhoskopiju, poboljšavaju tačnost uzorkovanja tkiva, posebno za periferne lezije (25).

Perkutana biopsija

Perkutana biopsija iglom, uključujući aspiraciju tankom iglom (FNA) i biopsiju kor iglom (CNB), izvodi se pod radiološkim navođenjem (CT ili ultrazvuk) da bi se dobili uzorci tkiva iz plućnih masa i regionalnih limfnodusa. Tehnike biopsije iglom nude visok dijagnostički doprinos i pogodne su za lezije koje nisu dostupne bronhoskopiji. Pored toga, CNB obezbeđuje veće uzorke tkiva za sveobuhvatnu histološku procenu i molekularno testiranje (26).

Torakoskopija ili torakoskopska hirurgija uz pomoć video snimka (VATS)

VATS podrazumeva umetanje tankog, fleksibilnog aparata u pleuralnu šupljinu da bi se videla pluća i uzeli uzorci tkiva pod direktnom vizualizacijom. VATS omogućava precizno uzimanje uzoraka pleuralnih lezija, mediastinalnih limfnih čvorova i malih perifernih čvorova dok se minimizira hirurška trauma i vreme oporavka (27).



Slika 17. Biopsija pod kontrolom CT-a, sagitalni presek (izvor slike: UKCS)

1.7. Molekularno i genetsko testiranje

Analiza mutacije receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR)

EGFR mutacije su česte kod adenokarcinoma pluća i povezane su sa osetljivošću na inhibitore EGFR tirozin kinaze (TKI) kao što su erlotinib, gefitinib i osimertinib. Molekularno testiranje na EGFR mutacije se preporučuje svim pacijentima sa uznapredovalim nesitnoćelijskim karcinomom pluća (NSCLC) kako bi se usmeravale odluke o ciljanoj terapiji i poboljšali ishodi lečenja (28).

Testiranje ekspresije gena anaplastične limfom kinaze (ALK)

Mutacija ALK gena je prisutna u podskupu pacijenata sa NSCLC, posebno onima sa histologijom adenokarcinoma. Detekcija ALK rearanžmana fluorescentnom in situ hibridizacijom (FISH) ili imunohistohemijom (IHC) je ključna za identifikaciju kandidata za terapiju ALK inhibitorom, kao što su krizotinib, ceritinib i alektinib (28).

Testiranje ekspresije programiranog liganda smrti 1 (PD-L1)

Ekspresija PD-L1 je prediktivni biomarker za terapiju inhibitora imunološke kontrolne tačke kod NSCLC. Imunohistohemijsko bojenje za PD-L1 protein na tumorskim ćelijama ili imunim ćelijama pomaže u stratifikaciji pacijenata na osnovu njihove verovatnoće odgovora na blokadu kontrolne tačke anti-PD-1/PD-L1 imunog sistema, kao što su pembrolizumab, nivolumab i atezolizumab (28).

Sekvenciranje nove generacije (NGS) omogućavaju sveobuhvatno genomsko profilisanje tumora pluća, omogućavajući otkrivanje višestrukih mutacija koje se mogu primeniti, uključujući EGFR, ALK, ROS1, BRAF i druge. Testiranje zasnovano na NGS-u pruža vredan uvid u biologiju tumora, mehanizme rezistencije na lekove i potencijalne terapijske ciljeve, usmeravajući personalizovane strategije lečenja i upis u klinička ispitivanja (28).

1.8. Tečna biopsija

Tečna biopsija uključuje analizu cirkulišuće tumorske DNK (ctDNK), RNK dobijene iz tumora i drugih biomarkera prisutnih u krvi ili drugim telesnim tečnostima. Tečna biopsija nudi neinvazivnu metodu za praćenje progresije bolesti, procenu odgovora na lečenje i otkrivanje molekularnih promena, kao što su EGFR mutacije i ALK rearanžmana, bez potrebe za biopsijom tkiva. Dok se još uvek razvija, tečna biopsija obećava kao komplementarno sredstvo tradicionalnoj dijagnostici zasnovanoj na tkivu, posebno u slučajevima kada je uzimanje uzoraka tkiva izazovno ili nedovoljno (29).

1.9. Lečenje adenokarcinoma pluća

Adenokarcinom pluća, najčešći podtip nesitnoćelijskog karcinoma pluća (NSCLC), predstavlja značajan terapijski izazov zbog svoje heterogenosti, agresivnosti i sklonosti metastazama. Strategije lečenja adenokarcinoma pluća su prilagođene na osnovu stadijuma bolesti, molekularnih karakteristika, preferencija i ukupnog zdravstvenog stanja pacijenata.

1.9.1 Hirurgija

Hirurška resekcija, tipično lobektomija ili pneumonektomija, je preferirani tretman za ranu fazu (stadijum I-IIIa) adenokarcinoma pluća sa lokalizovanom bolešću. Kompletna resekcija ima za cilj posti

zanje negativnih hirurških margina i adekvatno uzimanje uzoraka ili disekciju limfnih čvorova kako bi se uklonili svi potencijalno zahvaćeni limfni čvorovi. Video-potpomognuta torakoskopska hirurgija i tehnike uz pomoć robota nude minimalno invazivne alternative tradicionalnoj otvorenoj torakotomiji, sa smanjenim postoperativnim bolom i bržim oporavkom (27, 30).

1.9.2 Hemioterapija

Dvostruka hemioterapija zasnovana na platini: Sistemski režimi hemioterapije koji sadrže agense na bazi platine (cisplatin ili karboplatin) u kombinaciji sa citotoksičnim lekovima treće generacije, kao što su pemetreksed, gemcitabin, paklitaksel ili docetaksel, su standardne opcije lečenja prve linije za napredne bolesti (stadijum IV) adenokarcinom pluća. Dvostruka

hemioterapija zasnovana na platini je pokazala skromna poboljšanja u ukupnom preživljavanju i kontroli bolesti, ali je povezana sa značajnom toksičnošću (31).

Hemioterapija koja se sastoji od kontinuirane primene citotoksičnog leka sa jednim agansom ili ciljane terapije nakon završetka prve linije hemioterapije, može se razmotriti za odabrane pacijente sa stabilnom bolešću ili kontrolom bolesti nakon početnog lečenja. Terapija održavanja ima za cilj da produži preživljavanje bez progresije bolesti i odloži progresiju bolesti uz minimiziranje toksičnosti povezanih sa lečenjem (32).

Adjuvantna hemioterapija ili adjuvantna hemioradioterapija se mogu preporučiti nakon hirurške resekcije za pacijente sa stadijumom II-IIIa adenokarcinoma pluća kako bi se smanjio rizik od recidiva bolesti i poboljšalo dugoročno preživljavanje. Adjuvantna terapija se obično primenjuje kod pacijenata sa visokorizičnim karakteristikama, kao što su zahvaćenost limfnih čvorova, velika veličina tumora ili nepotpune margine resekcije (31, 32).

1.9.3 Ciljana i imunoterapija

Inhibitori receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR): inhibitori EGFR tirozin kinaze (TKI), uključujući erlotinib, gefitinib, afatinib i osimertinib, su opcije prve linije za lečenje adenokarcinoma pluća u naprednoj fazi koji sadrži EGFR mutacije. EGFR TKI selektivno inhibiraju aktivnost tirozin kinaze mutiranog EGFR, što rezultira regresijom tumora i poboljšanim preživljavanjem bez progresije u poređenju sa hemoterapijom kod pacijenata sa EGFR mutantnim NSCLC (32).

Inhibitori anaplastične limfom kinaze (ALK): ALK inhibitori, kao što su krizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib i lorlatinib, su visoko efikasne ciljane terapije za adenokarcinom pluća koji sadrži preuređenje ALK gena. ALK inhibitori blokiraju aberantni signalni put koji aktiviraju ALK fuzioni proteini, što dovodi do smanjenja tumora i produženog preživljavanja kod ALK pozitivnih pacijenata sa NSCLC, posebno onih sa uznapredovalim stadijumom bolesti (32,33).

Inhibitori ROS1: Krizotinib i entrectinib su ciljane terapije za adenokarcinom pluća koje je odobrila FDA sa reorganizacijom gena ROS1. ROS1 inhibitori efikasno inhibiraju aktivnost ROS1 fuzionih proteina, što rezultira regresijom tumora i poboljšanim ishodima kod ROS1-pozitivnih pacijenata sa NSCLC, slično inhibitorima ALK kod ALK-pozitivne bolesti (32,33).

Inhibitori programirane smrti-1 (PD-1) i programirane smrti-liganda 1 (PD-L1): Inhibitori imunoloških kontrolnih tačaka, kao što su pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab i cemiplimab, značajno su promenili način lečenja uznapredovalog stadijuma plućnog adenokarcinoma. PD-1/PD-L1 inhibitori blokiraju interakciju između PD-1 receptora na T ćelijama i PD-L1 liganda na tumorskim ćelijama, oslobađajući sposobnost imunog sistema da prepozna i napadne ćelije raka. Imunoterapija sa PD-1/PD-L1 inhibitorima je pokazala trajne odgovore, poboljšano ukupno preživljavanje i povoljan bezbednosni profil kod pacijenata sa NSCLC, posebno onih sa visokom ekspresijom PD-L1 ili kao terapija druge linije ili naknadna terapija nakon progresije hemioterapije (32,33).

1.9.4 Nove metode lečenja adenokarcinoma

Kombinovana terapija u smislu kombinovanja hemoterapije sa ciljanom ili imunoterapijom se pojavila kao obećavajući pristup lečenju adenokarcinoma pluća, posebno u uznapredovalom stadijumu bolesti. Kombinacija hemoterapije i imunoterapije (npr. pembrolizumab plus hemoterapija zasnovana na platini) pokazala je sinergističko antitumorsko delovanje i poboljšane ishode preživljavanja u poređenju sa samo hemoterapijom kod pacijenata sa NSCLC bez mutacija (34).

Novi terapijski agensi: Istražuje se nekoliko novih terapijskih agenasa i strategija lečenja za adenokarcinom pluća, uključujući inhibitore imunih kontrolnih tačaka koji ciljaju alternativne imunološke kontrolne tačke (npr. CTLA-4, LAG-3), konjugate antitelo-lek (npr. trastuzumab za HER2- pozitivni tumori), radioterapiju ciljanu na tumor (npr. stereotaktičnu terapiju zračenjem tela) i terapiju usvojivim ćelijama (npr. terapija T-ćelija sa himernim receptorom antigena) (34,35).

Opseg lečenja adenokarcinoma pluća nastavlja da se brzo razvija, vođen napretkom u ciljanoj terapiji, imunoterapiji i personalizovanoj medicini. Multimodalni pristupi lečenju koji uključuju operaciju, hemoterapiju, ciljanu terapiju i imunoterapiju su prilagođeni na osnovu stadijuma bolesti, molekularnih karakteristika i preferencija pacijenata kako bi se optimizovali ishodi i poboljšalo preživljavanje kod pacijenata sa adenokarcinomom pluća. Kontinuirano istraživanje i klinička ispitivanja su od suštinskog značaja za identifikaciju novih terapijskih ciljeva, usavršavanje strategija lečenja i na kraju poboljšanje prognoze za ovu izazovnu bolest (35).

1.10. Najnovija klasifikacija adenokarcinoma pluća

Klasifikacija adenokarcinoma pluća je evoluirala tokom vremena, odražavajući napredak u našem razumevanju biologije tumora, molekularne patologije i kliničkih ishoda. Zajednički naponi multidisciplinarnih timova koji se sastoje od pulmologa, onkologa, torakalnih hirurga, patologa, molekularnih biologa i radiologa doveli su do razvoja sveobuhvatnih sistema klasifikacije čiji je cilj poboljšanje dijagnostičke tačnosti, prognoze i donošenja terapijskih odluka.

Ovaj revolucionarni sistem klasifikacije 2011. godine imao je za cilj da odgovori na nedostatke prethodnih pristupa pružanjem standardizovanog okvira za histološku podtipizaciju adenokarcinoma pluća. Klasifikacioni sistem je naglasio značaj građe i citoloških karakteristika u definisanju različitih histoloških podtipova, omogućavajući precizniju dijagnozu i prognozu.

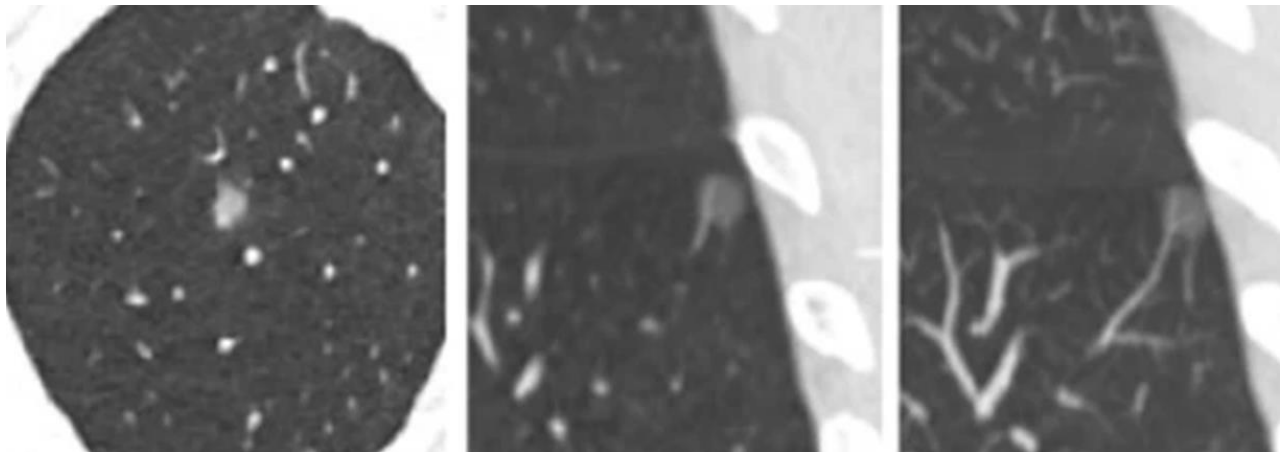
Klasifikacija adenokarcinoma pluća je pretrpela značajne revizije tokom godina, što odražava napredak u histopatološkoj analizi, molekularnom profilisanju i kliničkom upravljanju. Tradicionalna klasifikacija raka pluća zasnovana je na morfološkim karakteristikama posmatranim

pod mikroskopom, kao što su diferencijacija žlezda, proizvodnja mucina i obrasci rasta. Međutim, ovom pristupu je nedostajala doslednost i reproduktivnost, što je dovelo do varijabilnosti među posmatračima i ograničene kliničke korisnosti.

1.11. 2011 IASLC/ATS/ERS klasifikacija

U 2011. godini, IASLC, ATS i ERS su sarađivali na uspostavljanju multidisciplinarnе klasifikacije adenokarcinoma plućа, što predstavlja značajno dostignuće u oblasti torakalne onkologije. Ovaj sistem klasifikacije je imao za cilj da standardizuje histološku podtipizaciju ADC na osnovu specifičnih arhitektonskih i citoloških karakteristika, olakšavajući tačnu dijagnozu i prognozu. Ključni histološki podtipovi definisani u klasifikaciji iz 2011. uključuju:

1. Adenokarcinom in situ (AIS): AIS predstavlja najraniji stadijum adenokarcinoma plućа, koji karakteriše lokalizovani rast duž alveolarnih zidova bez invazije u susedne strukture. AIS se obično manifestuje kao mali čvorići ili opaciteti od brušenog stakla (GGO) na CT pregledima i povezan je sa odličnom prognozom nakon hirurške resekcije (36,37).

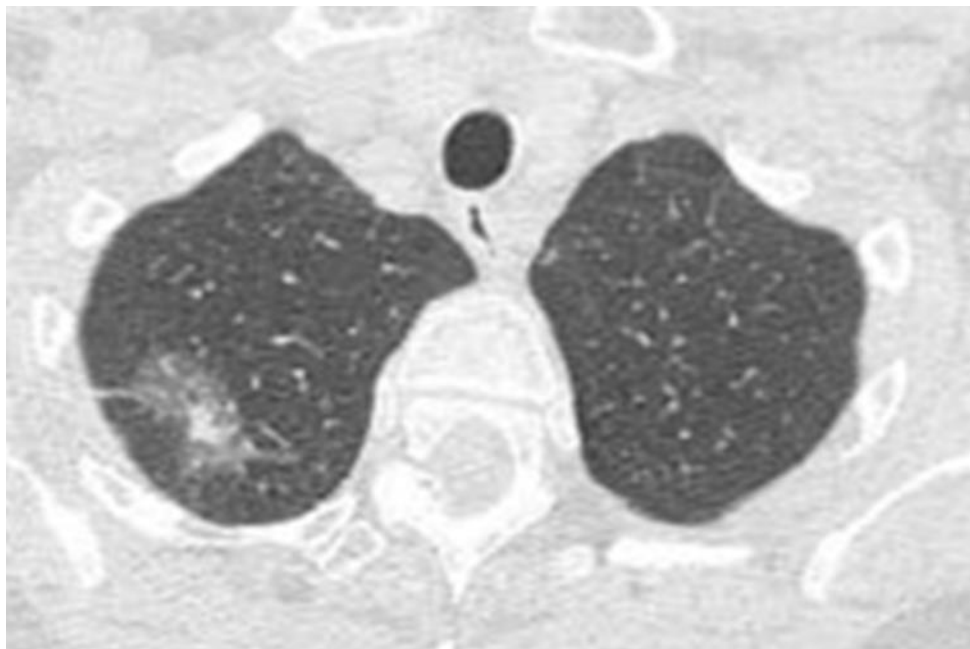


Slika 18. CT nalaz pacijenta sa adenokarcinomom in situ (AIS) (izvor slike: UKCS)

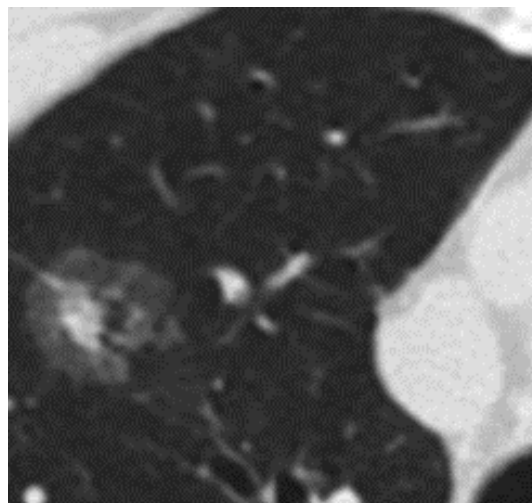


Slika 19. Adenokarcinom in situ, CT prikaz (izvor slike: UKCS)

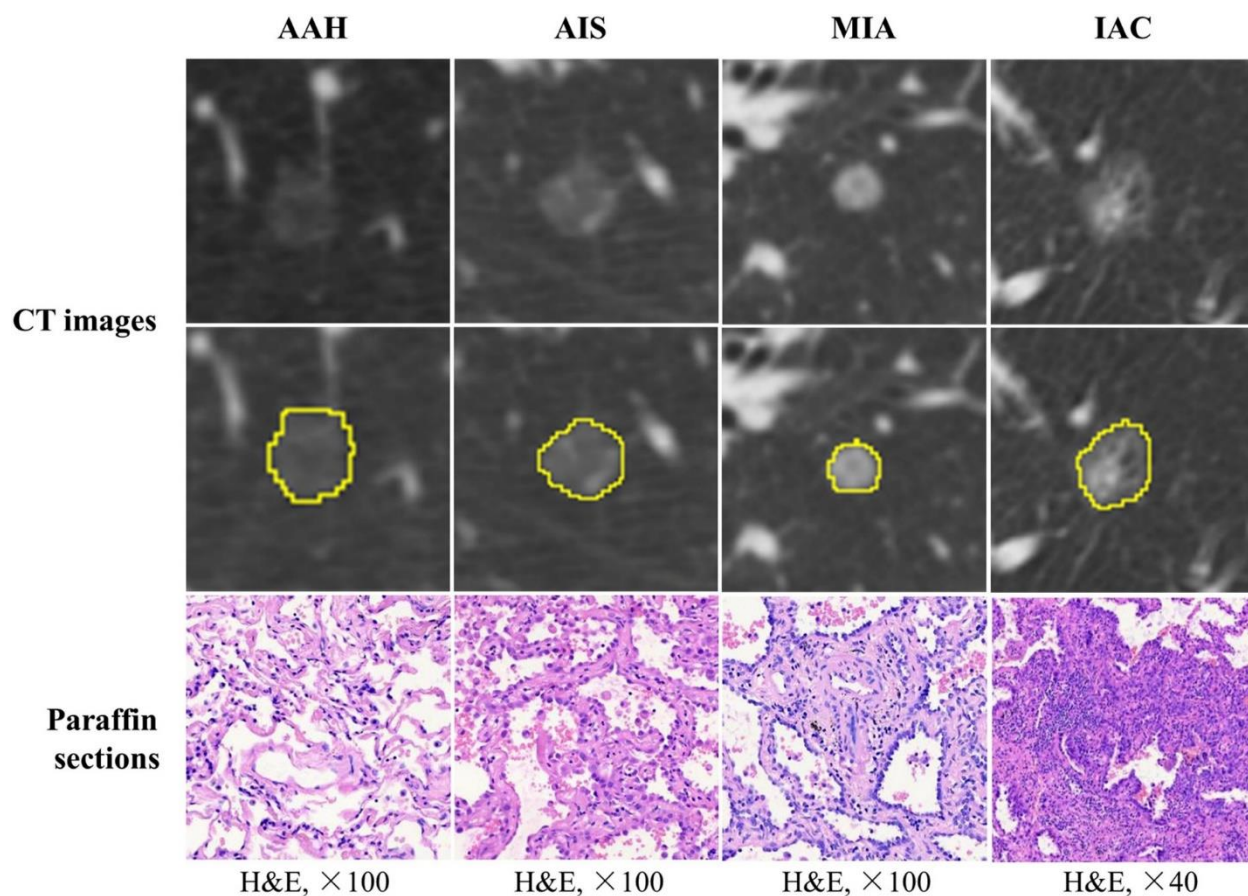
2. Minimalno invazivni adenokarcinom (MIA): MIA je poseban podtip ADC koji karakteriše pretežno lepidični obrazac rasta sa $30 \leq$ mm invazijom u plućni parenhim. MIA pokazuje ograničenu invaziju strome i povezana je sa povoljnijim ishodišima u poređenju sa invazivnim ADC (36).



Slika 20. CT prikaz minimalno invazivnog adenokarcinoma pluća (MIA) subsolidnog tipa (izvor slike: UKCS)



Slika 21. Semisolidni izgled minimalno invazivnog adenokarcinoma pluća (izvor slike: UKCS)

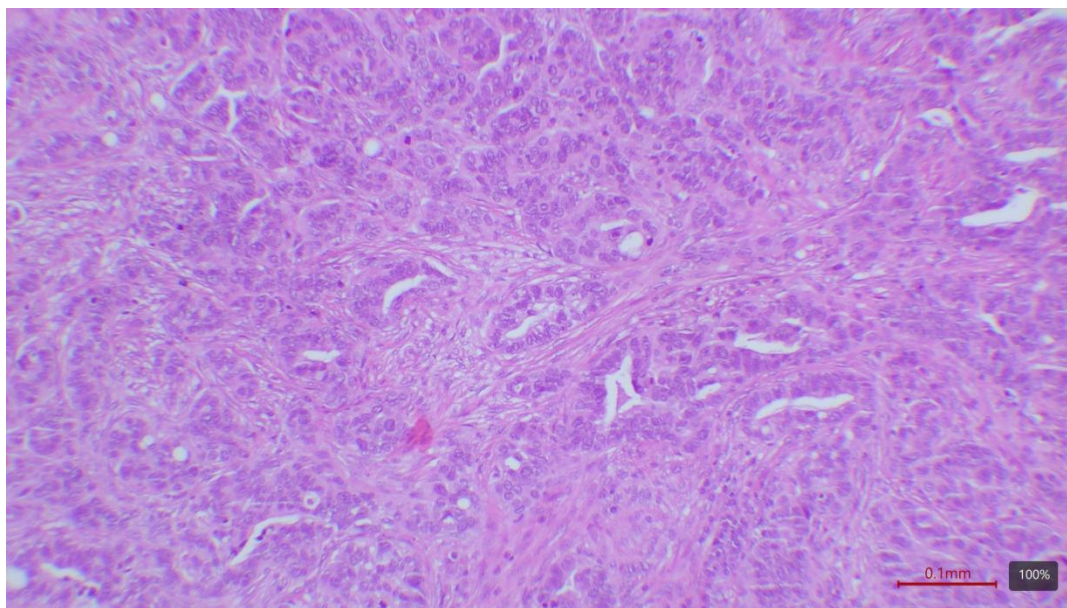


Slika 23. Preuzeto sa Bin Wang et al. Joint use of the radiomics method and frozen sections should be considered in the prediction of the final classification of peripheral lung adenocarcinoma manifesting as ground-glass nodules Lung Cancer Published: November 14, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.10.031>

3. Invazivni adenokarcinom (IA): IA obuhvata spektar invazivnih ADC koje karakteriše prisustvo invazije strome izvan granica alveolarnih struktura. Podtipovi IA uključuju lepidično dominantne, acinarne, papilarne, mikropapilarne i solidno dominantne obrasce, svaki sa različitim histološkim karakteristikama i prognostičkim implikacijama (36,37).

Acinarni adenokarcinom.

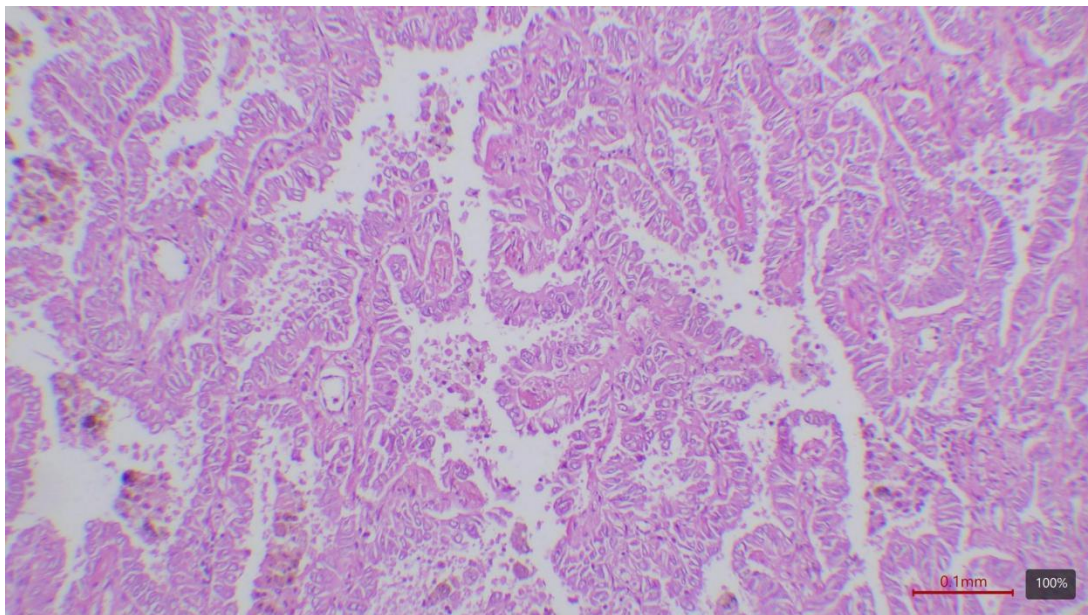
Karakterišu ga žlezdane strukture koje liče na acinuse. Acinarni adenokarcinom je jedan od najčešćih podtipova adenokarcinoma pluća. Obično se predstavlja kao dobro diferentovani nodusi na kompjuterizovanoj tomografiji (37,38).



Slika 24. Mikroskopski izgled acinarnog podtipa adenokarcinoma pluća (izvor slike: UKCS)

Papilarni adenokarcinom

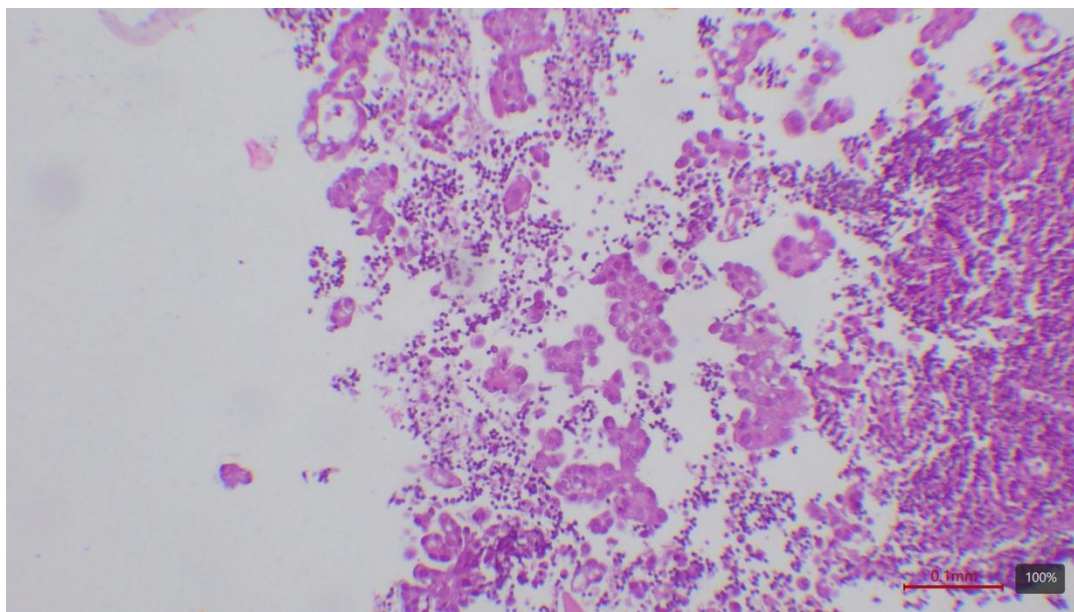
Papilarni adenokarcinom karakterišu papilarne projekcije tumorskih ćelija. Često se manifestuje kao periferni čvorovi i povezan je sa povoljnom prognozom u poređenju sa drugim podtipovima (38).



Slika 25. Mikroskopski izgled papilarnog podtipa adenokarcinoma pluća (izvor slike: UKCS)

Mikropapilarni adenokarcinom

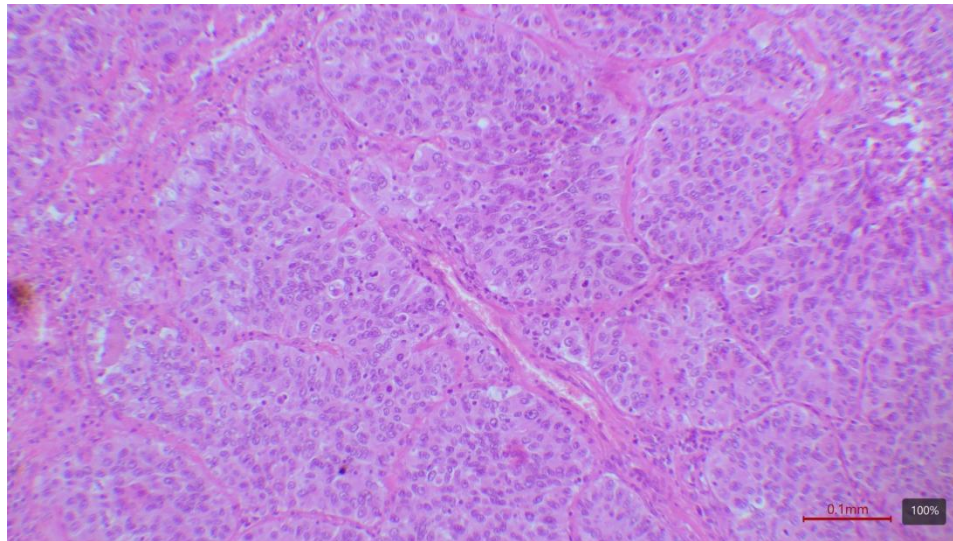
Mikropapilarni adenokarcinom se karakteriše malim klasterima tumorskih ćelija sa papilarnom morfologijom bez fibrovaskularnih jezgara. Povezan je sa većim rizikom od metastaza u limfnim čvorovima i lošijom prognozom (38).



Slika 26. Mikroskopski izgled mikropapilarnog podtipa adenokarcinoma pluća (izvor slike: UKCS)

Solidni adenokarcinom sa proizvodnjom mucina

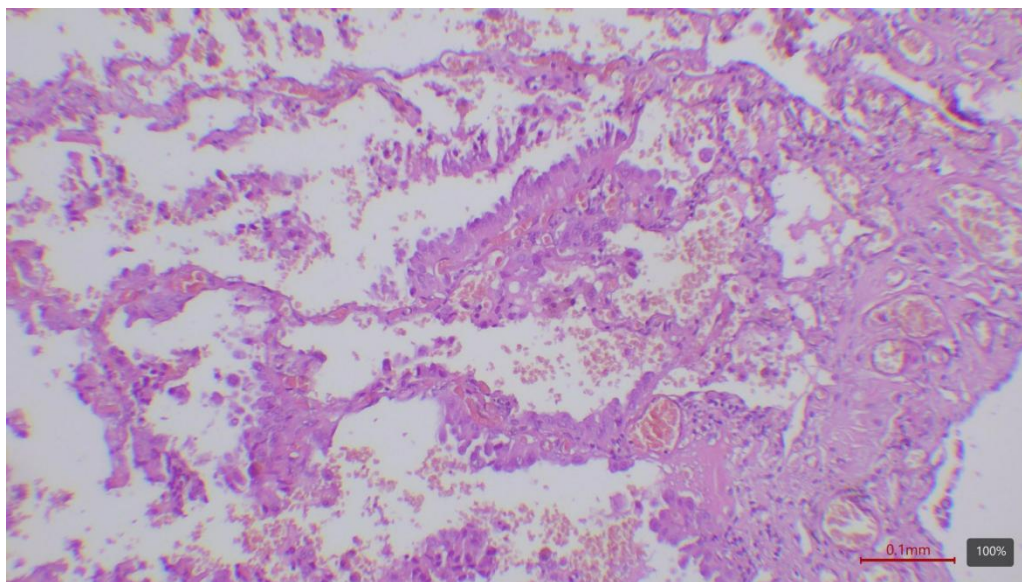
Ovaj podtip karakterišu solidni tip rasta sa intracelularnom i ekstracelularnom proizvodnjom mucina. Ima tendenciju da se manifestuje kao periferni nodusi i povezan je sa umerenom prognozom (38).



Slika 27. Mikroskopski izgled solidnog tipa adenokarcinoma pluća (izvor slike: UKCS)

Lepidično-predominantni adenokarcinom

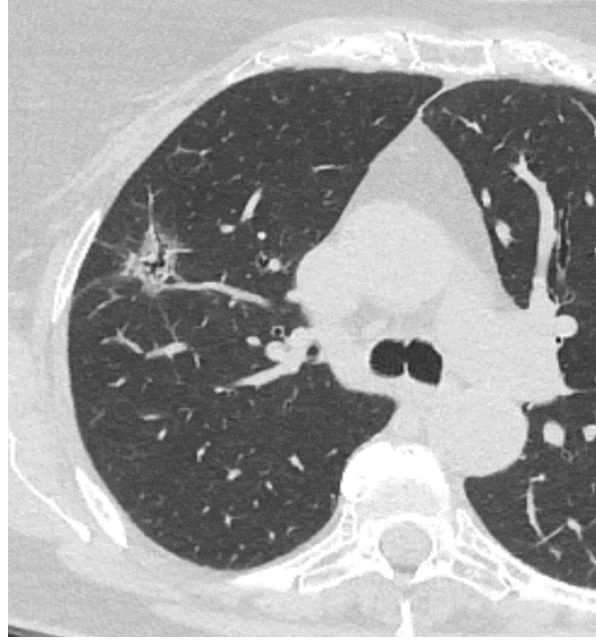
Lepidično-predominantni adenokarcinom karakteriše rast duž alveolarnih zidova bez invazije. Često se manifestuje opacifikacija po tipu mlečnog stakla na snimcima i povezan je sa povoljnom prognozom (38).



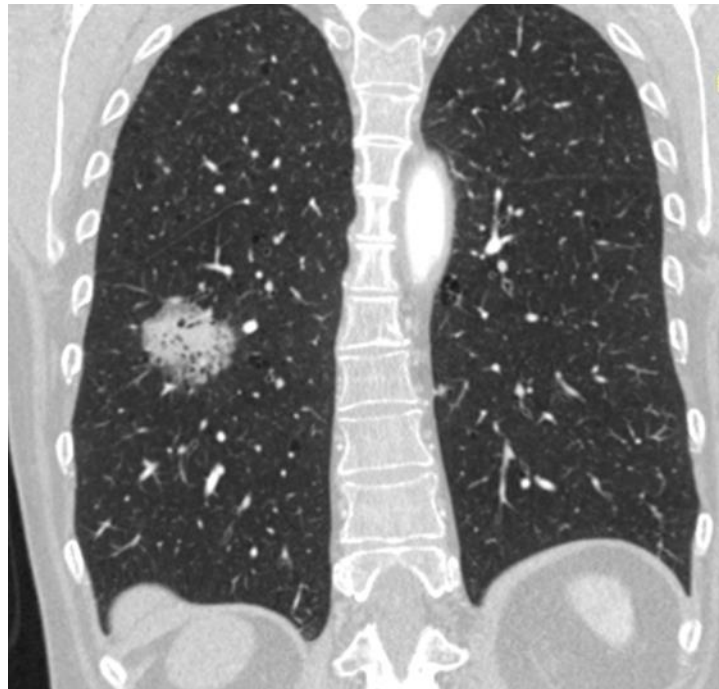
Slika 28. Mikroskopski tip lepidičnog tipa adenokarcinoma pluća (izvor slike: UKCS)

Invazivni mucinozni adenokarcinom

Ranije poznat kao mucinozni bronhioloalveolarni karcinom (BAC), invazivni mucinozni adenokarcinom se karakteriše ćelijama koje proizvode mucin i invazivnim rastom. Obično se manifestuje kao konsolidacije sa prostorima ispunjenim mucinom i povezan je sa lošijom prognozom u poređenju sa drugim podtipovima (38).



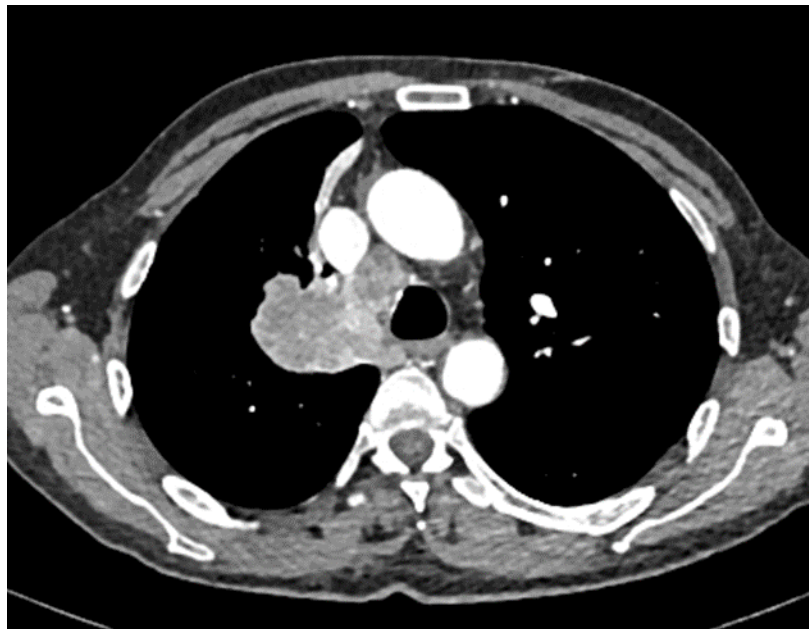
Slika 29. Lepidični tip invazivnog adenokarcinoma (izvor slike: UKCS)



Slika 30. Lepidični tip adenokarcinoma pluća (izvor slike: UKCS)



Slika 31. Solidni tumor sa spikulacijama (ph verifikovan acinarni podtip) (izvor slike: UKCS)



Slika 32. Bronhoskopski dokazan delom nekrotičan papilarni adenokarcinom pluća sa patološki izmenjenim limfnodusom u 2R grupi medijastinuma (izvor slike: UKCS)



Slika 33. Solidni tip adenokarcinoma pluća sa invazijom vaskularnih struktura (izvor slike: UKCS)

4. Varijantni histološki podtipovi

Pored preovlađujućih histoloških obrazaca, klasifikacija iz 2011. prepoznaje varijante podtipova ADC-a, uključujući invazivni mucinozni adenokarcinom (ranije mucinozni bronhioloalveolarni karcinom, BAC), koloidni adenokarcinom, fetalni adenokarcinom, enterokarcinom i drugi. Ovi varijantni podtipovi pokazuju jedinstvene morfološke i molekularne karakteristike, što zahteva individualizovane dijagnostičke i terapijske pristupe (38).

1.12. Preciznija klasifikacija SZO

Naknadna poboljšanja u klasifikaciji tumora pluća SZO 2015. i 2021. uključila su genetske i molekularne podatke da bi dalje stratifikovali adenokarcinom u različite podgrupe sa prognostičkim i terapijskim implikacijama. Ažurirani sistem klasifikacije proširio je molekularno profilisanje adenokarcinoma izvan histoloških karakteristika kako bi uključio genetske promene koje se mogu primeniti, kao što su mutacije receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR),

anaplastična limfomska kinaza (ALK), ROS1, BRAF, MET, RET i drugi. Ove molekularne promene služe kao prediktivni biomarkeri za ciljanu terapiju i preokrenule su paradigmu lečenja za ADC, posebno kod pacijenata sa uznapređovalom stadijumom bolesti ili rekurentnim/metastatskim tumorima (39).

Integracija molekularnog profilisanja u klasifikaciju i lečenje adenokarcinoma pluća predstavlja promenu koncepcije u torakalnoj onkologiji, omogućavajući personalizovane strategije lečenja prilagođene biologiji tumora pojedinačnog pacijenta. Algoritmi molekularnog testiranja zasnovani na imunohistohemiji (IHC), fluorescentnoj in situ hibridizaciji (FISH), lančanoj reakciji polimeraze (PCR), sekvenciranju sledeće generacije (NGS) i tehnikama tečne biopsije postali su standardna praksa u dijagnostičkoj obradi ADC, vodeći tretman odluke i upis u kliničko ispitivanje (39).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je da se proceni korelacija između morfoloških karakteristika primarnog adenokarcinoma pluća i histopatoloških podtipova adenokarcinoma pluća.

- Utvrditi spektar radioloških manifestacija adenokarcinoma pluća na multidetektorskoj kompjuterizovanoj tomografiji (MDCT) prema novoj klasifikaciji adenokarcinoma pluća preporučenoj od strane Međunarodne asocijacije za istraživanje kancera pluća, Američkog torakalnog društva i Evropskog respiratornog društva(IASLC/ATS/ERS) kod operisanih pacijenata

- Uporediti, korelirati veličinu, denzitet i ivice promena sa histopatološkim tipom i gradusom, stepenom vaskularne i pleuralne invazije i stadijumom tumora.

- Utvrditi razliku u radiološkim manifestacijama između invazivnih mucinoznih i nemucinoznih podtipova tumora.

- Nadalje, cilj nam je bio da analiziramo i korelaciju između vrednosti maksimalne absorpcije FDG-a na urađenom PET-CT sa određenim radiološkim karakteristikama i histološkim podtipovima tumora kod pacijanata kod kojih su urađena oba pregleda.

3. MATERIJAL I METODE

Ovom retrospektivnom studijom obuhvaćena su 102 pacijenta sa adenokarcinomom pluća potvrđenim patohistološkim pregledom, počev od 1. januara do 31. decembra 2017. godine u okviru Klinike za torakalnu hirurgiju i Klinike za pulmologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Uzorak tumorskog tkiva je uzet za patohistološku procenu.

Tri pacijenta sa preovlađujućim mikropapilarnim podtipovima adenokarcinoma koje su prijavili patolozi u ovoj grupi isključena su iz studije zbog činjenice da mali broj ne bi imao statistički značaj niti bi pokazao prave radiološke karakteristike tog podtipa tumora; takođe, nijedan od tih pacijenata nije pregledan na PET-CT skeniranju.

Studiju je odobrio Institucionalni odbor za reviziju i sledila je principe dobre kliničke prakse odlukom Etičke komisije broj 61206-2353/2-18 u Beogradu 5. juna 2018. godine.

4.1 CT akvizicija i analiza slike:

Pregledi CT-om vršeni su na 64-detektorskom kompjuterizovanom tomografu (64-MDCT) (LightSpeed VCT, GE Health-care Technologies ili Aquilion, Toshiba).

Pregledi toraksa urađeni su prema standardu, i to posle iv. davanja 80-100 ml jednog kontrasta, u bolusu, u kasnoj arterijskoj fazi sa rekonstrukcijama ne većim od 2mm, rotaciono vreme 0,7 s, brzina pomeranja stola 38 mm/s, FOV 50 cm, 120 kV, 120–750 mAs).

Radiolozi su pregledali tumorske karakteristike na CT-u grudnog koša koji uključuju konzistenciju tumora, veličinu tumora (najveći prečnik u aksijalnoj ravni u prozoru pluća), oblik i ivice, kao i odnos sa okolnim strukturama (pleura, vaskularne komponente i bronhije). Praćeno je uvećanje limfnih čvorova (više od 15 mm u kraćoj osi) i njihova lokalizacija – paratrahealno (N2), hilarno na istoj strani sa tumorom (N1), kontralateralno i u supraklavikularnim jamama (N3).

4.2 Akvizicija i interpretacija 18F-FDG PET/CT nalaza

Fluor-18-FDG PET/CT pregled je obavljen kod svih pacijenata na hibridnom PET/CT skeneru sa 64 kriška (Biograph, TruePoint64, Siemens Medical Solutions, Inc., Malvern Pennsylvania, USA) u Nacionalnom PET centru, Univerzitetski klinički centar Srbije. Ukupno 5,5 MBk/kg 18F-FDG je primenjeno intravenozno nakon čega je usledio sat odmora. Zatim su urađeni CT sa malom dozom bez poboljšanja (120 kV, debljina preseka 5 mm, korak 1,5 i vreme rotacije 0,5 s) i PET skeniranje (3 min po polju, 6 vidnih polja). Korigovano i nekorigovano slabljenje niske doze CT, PET i fuzionisanog PET/CT skeniranja su predstavljani na Singo Multimodaliti

radnoj stanici radi interpretacije. Nakon isključivanja benignih tumora i regiona fiziološkog preuzimanja, 18F-FDG PET/CT nalazi su uzeti u obzir u slučajevima veće akumulacije radiofarmaka unutar posmatrane lezije nego akumulacije u velikim medijastinalnim krvnim sudovima, okolnom tkivu i jetri, koji su bili dalje vizuelno i polukvantitativno analizirani. Nivo metabolizma glukoze unutar lezije je procenjen na rekonstruisanim slikama korišćenjem maksimalne standardizovane vrednosti preuzimanja (SUVmaks), koja je izračunata unosom radiofarmaka u oblasti od interesa podeljenom administriranim radioaktivnošću i težinom pacijenta.

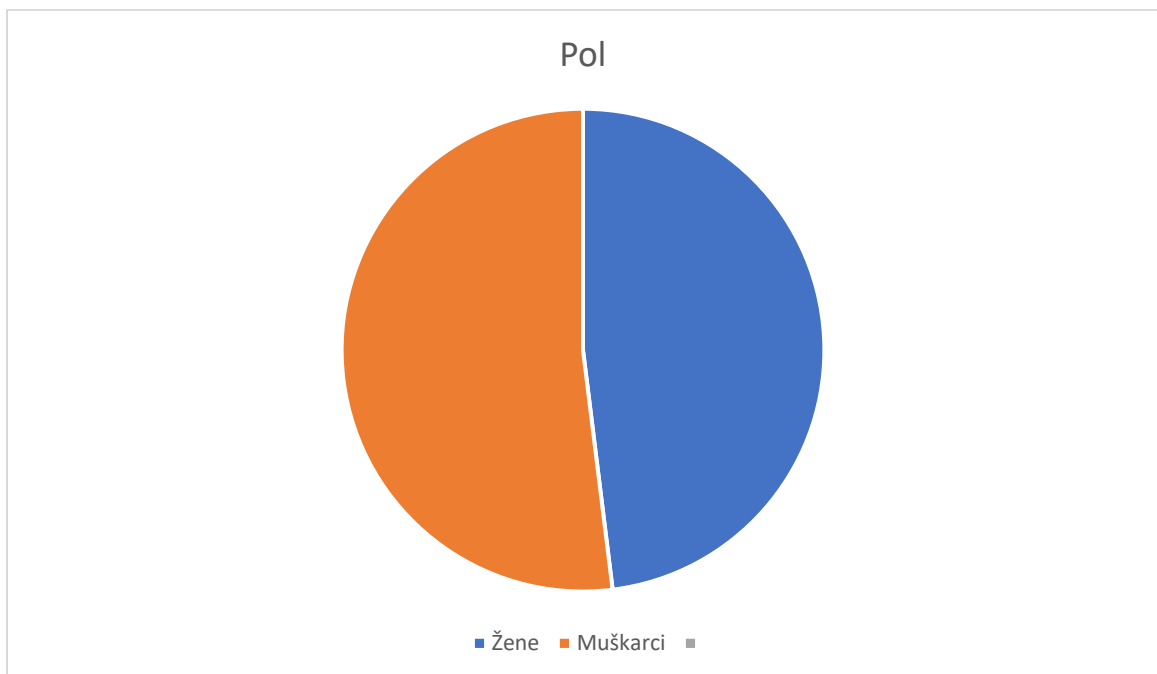
4.3. Statističke metode obrade podataka

Normalnost distribucije kontinualnih varijabli je procenjena korišćenjem vizuelne inspekcije histograma i dijagrama verovatnoće. Podaci su predstavljeni kao srednja vrednost \pm SD ili medijana (interkvartilni opseg [IKR]) za kontinuirane varijable, u zavisnosti od normalnosti distribucije podataka, i broj (procenat) za kategoričke varijable. Razlike u karakteristikama pacijenata i karcinoma između pet grupa tipova raka procenjene su korišćenjem ANOVA ili Kruskal-Wallisovog testa za kontinuirane podatke i Hi-kvadrat testa za kategoričke podatke. Da bi se prilagodila višestruka poređenja, Bonferonijeva korekcija je primenjena za sva post hoc poređenja. Izvršene su zasebne logističke regresione analize da bi se procenio odnos između karakteristika pacijenta i karcinoma i pojave različitih tipova raka prilagođenih uzrastu, polu i pušačkom statusu. Metoda „Jedan protiv svih“ je korišćena za procenu povezanosti između karakteristika pacijenta i karcinoma i određenih tipova raka u odnosu na druge tipove raka. Odnosi šanse (OR) sa 95% CI su izračunati i Hosmer-Lemeshov test dobrog uklapanja je urađen da bi se procenilo celokupno uklapanje modela [8]. Svi statistički testovi su bili dvostrani i obavljeni su na nivou značajnosti od 5% ili korišćenjem intervala pouzdanosti od 95% generisanog metodom pokretanja koja je postavljena na 1.000 ponavljanja. Statistička analiza je izvršena korišćenjem softvera SPSS verzija 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Statistička značajnost je postavljena na $p < 0,05$.

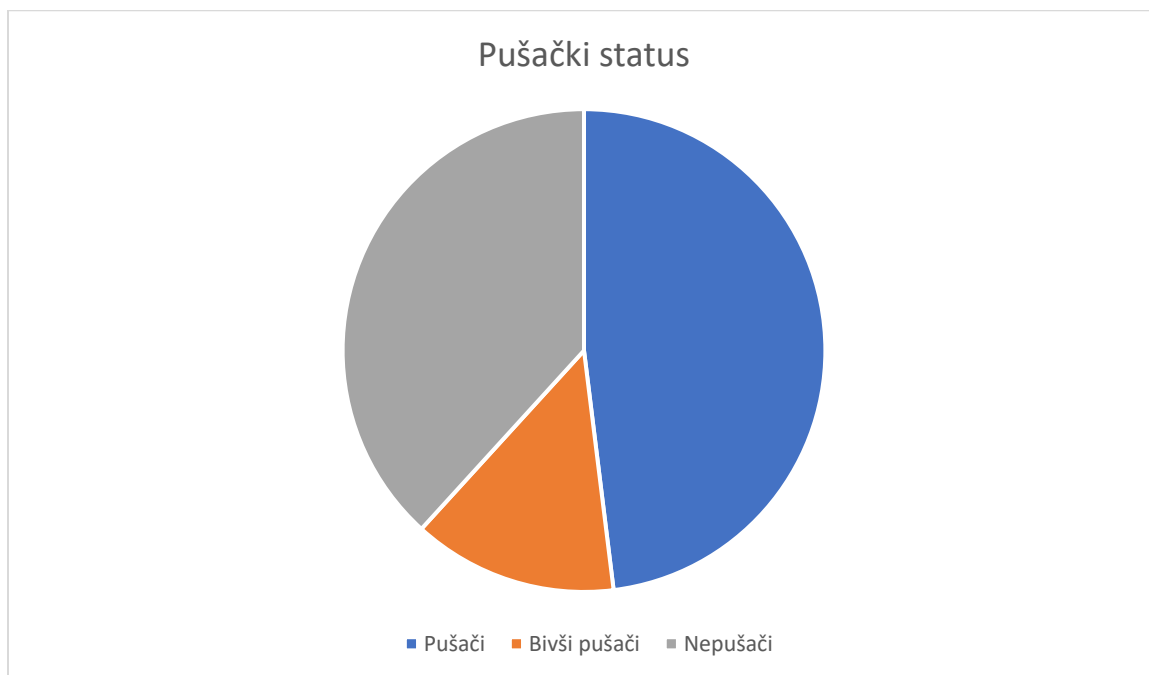
4. REZULTATI

U našoj studiju uključeno je 102 pacijenta od toga 53 muškarca i 49 žena. Prosečna starost pacijenata je iznosila $62,4 \pm 6,8$ godina. Četrdeset devet pacijenata su bili aktivni pušači, dok je bivših pušača bilo 19 – oni koji nisu koristili nikotinske proizvode tri godine pre dijagnostikovanja karcinoma kao i 39 nepušača. Prilikom dobijanja patohistološkog materijala, 24 pacijenta (23,6%) su bila u stadijumu IA i IB, 34 pacijenta (33,4%) su bila u stadijumu II (IIA i IIB), a 26 pacijenata (25,4%) je bilo u stadijumu III bolesti (III A,B i faza); 18 pacijenata (17,6%) je bilo u IV stadijumu (IVA i IVB) bolesti. Histopatološkom obradom materijala utvrđeno je da je kod 32 pacijenta bio dominantna acinarni podtip, kod 28 papilarni, lepidični kod 19 pacijenata, zatim 13 pacijenata je imalo dominantno solidni tip adenokarcinoma dok je kod 10 pacijenata histopatološki verifikovan adenokarcinom in situ ili minimalno invazivni adenokarcinom.

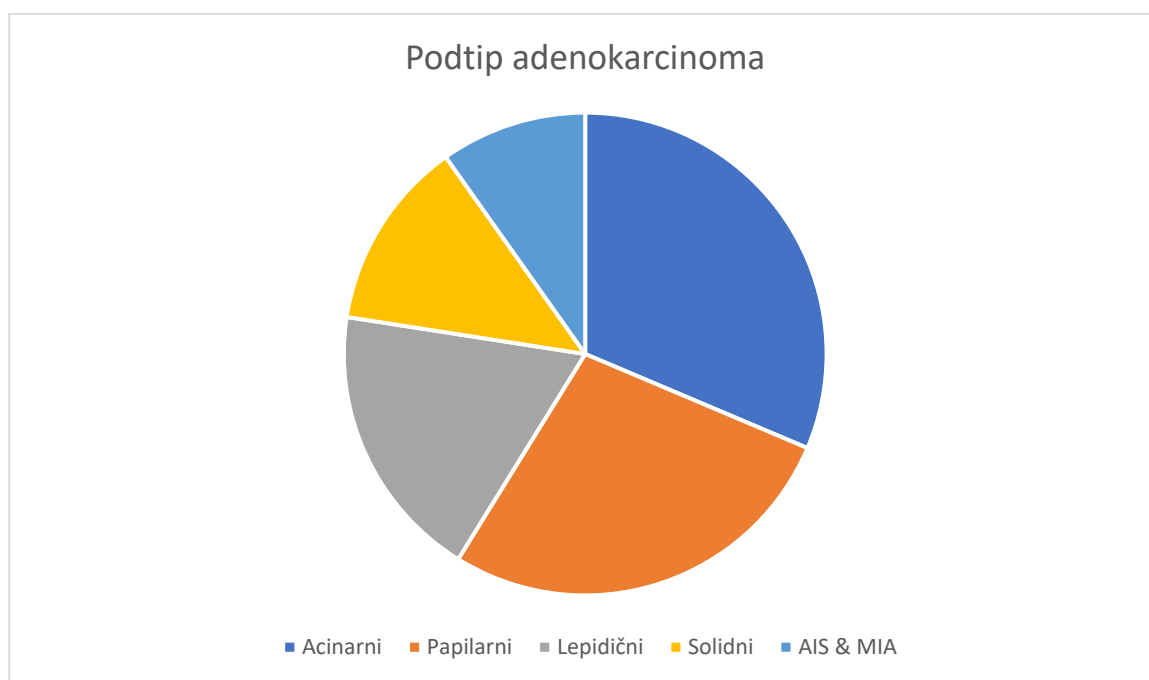
Grafikon 3. Odnos polova u našem istraživanju od 102 pacijenta 53 su činili muškarci i 49 žene.



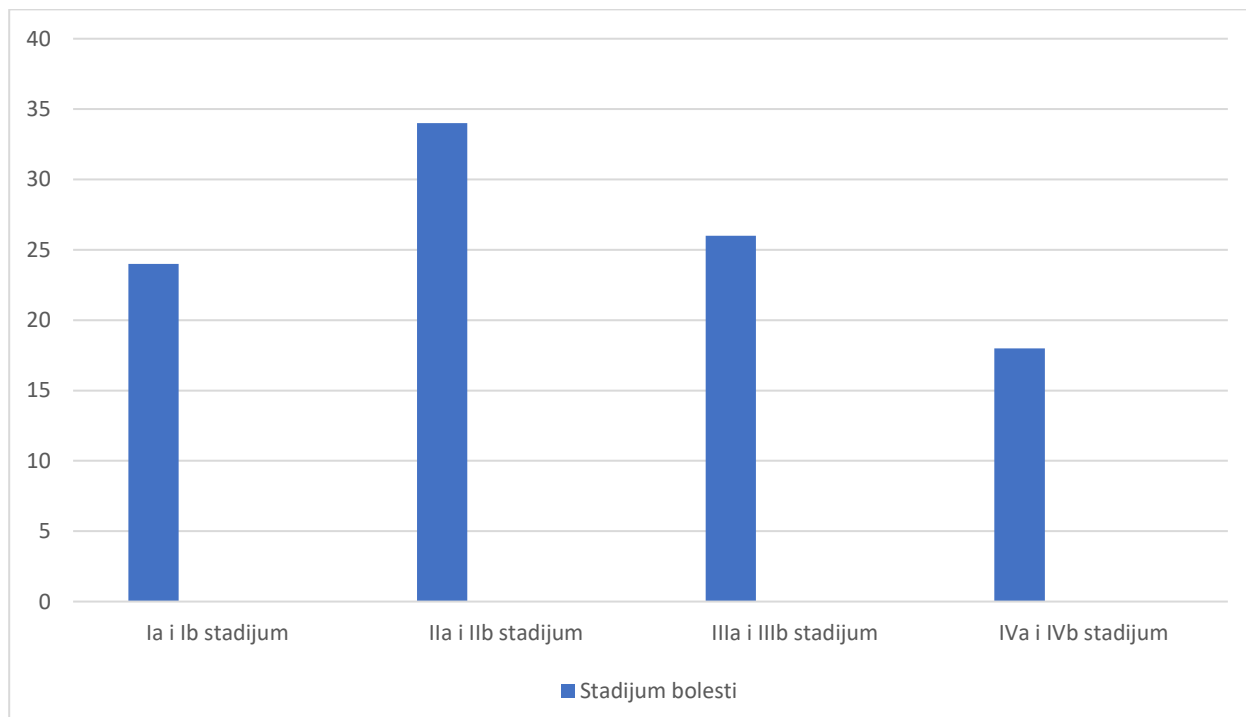
Grafikon 4. Pušački status pacijenata u istraživanju



Grafikon 5. Zastupljenost podtipova adenokarcinoma u našoj studiji



Grafikon 6. Stadijum bolesti kod pacijenata u studiji



Osnovne karakteristike pacijenata i karakteristike karcinoma sumirane su i u tabelama 1–5 i upoređene između pet kategorija adenokarcinoma pluća.

Tabela 1. Osnovne karakteristike pacijenata uključenih u istraživanje

	Acinarni <i>n</i> = 32 (31.4%)	Papillarni <i>n</i> = 28 (27.5%)	Lepidični <i>n</i> = 19 (18.6%)	Solidni <i>n</i> = 13 (12.7%)	AIS-MIA <i>n</i> = 10 (9.8%)	<i>p</i> vrednost	Komparacijske grupe *	Post Hoc <i>p</i> vredno st †
Godine ± SD	62.8 ± 7.0	62.7 ± 7.0	61.8 ± 7.4	63.7 ± 7.2	61.0 ± 5.6	0.893		
Pol, <i>n</i> (%)								
Muškarci	21 (65.6)	14 (50.0)	4 (21.1)	9 (69.2)	5 (50.0)	0.024	Acinar vs. Lepidic	0.003
Žene	11 (34.4)	14 (50.0)	15 (78.9)	4 (30.8)	5 (50.0)			
<i>p</i> vrednost	<i>p</i> > 0.005	<i>p</i> > 0.005	<i>p</i> > 0.005	<i>p</i> > 0.005	<i>p</i> > 0.005			
Pušački status, <i>n</i> (%)								
Nepušači	10 (31.3)	16 (57.1)	5 (26.3)	7 (53.8)	1 (10.0)	0.052		
Raniji pušači	8 (25.0)	2 (7.1)	2 (10.5)	1 (7.7)	1 (10.0)			
Pušači	14 (43.8)	10 (35.7)	12 (63.2)	5 (38.5)	8 (80.0)			
<i>p</i> vrednost	<i>p</i> > 0.005	<i>p</i> > 0.005	<i>p</i> > 0.005	<i>p</i> > 0.005	<i>p</i> > 0.005			

Prva tabela prikazuje poređenje između podtipova adenokarcinoma pluća i pola, starosti i pušačkog statusa. Rezultati pokazuju da su pacijenti pretežno muškarci. Utvrđeno je da je lepidični tip karcinoma značajno češći kod žena nego kod muškaraca (78,9% naspram 21,1%, *p*=0,003), dok je acinarni tip značajno češći kod muškaraca nego kod žena (65,6% vs. 34,4%, *p* = 0,003). Nije bilo značajne korelacije između pušačkog statusa ili starosne grupe i bilo koje vrste raka.

Tabela 2. Korelacija podtipova adenokarcinoma sa CT karakteristikama tumora

	Acinarni	Papillarni	Lepidični	Solidni	AIS-MIA	Ukupna p Vrednost	Uporedne grupe	Srednja razlika
	$n = 32$	$n = 28$	$n = 19$	$n = 13$	$n = 10$			
Veličina tumora, srednja vrednost \pm SD	37.2 ± 7.6	41.8 ± 8.6	38.2 ± 6.0	47.7 ± 12.6	24.9 ± 3.7	<0.001	Acinar vs. Solid	10.44
							Acinari vs. AIS- MIA	12.35
							Papillarni vs. AIS-MIA	16.89
							Lepidični vs. AIS-MIA	13.26
							Solidni vs. AIS- MIA	22.79
Komponente n (%)								
Solidna	32 (100)	28 (100)	19 (100)	13 (100)	7 (70.0)	0.054		
Nekrotična	3 (9.4)	9 (32.1)	2 (10.6)	4 (30.8)	0 (0.0)	0.074		
Mlečno staklo GGO	3 (9.4)	0 (0.0)	9 (47.4)	1 (7.7)	4 (40.0)	0.051		
p vrednost	$p > 0.005$	$p > 0.005$	$p > 0.005$	$p > 0.005$	$p > 0.005$	$p > 0.005$		
Ivice n (%)								
Okrugle	19 (59.4)	14 (50.0)	14 (73.7)	7 (53.8)	5 (50.0)	0.244		
Lobulirane	4 (12.5)	4 (14.3)	2 (10.5)	5 (38.5)	3 (30.0)			
Spikulirane	9 (28.1)	10 (35.7)	3 (15.8)	1 (7.7)	2 (20.0)			
p vrednost	$p > 0.005$	$p > 0.005$	$p > 0.005$	$p > 0.005$	$p > 0.005$	$p > 0.005$		

Tabela 2. prikazuje poređenje između podtipova adenokarcinoma i veličine tumora, komponenti i CT karakteristika ivica tumora. Rezultati pokazuju da je srednja veličina kancera AIS-MIA bila značajno manja nego za sve druge tipove karcinoma, dok je srednja veličina acinarnog podtipa bila manja nego kod solidnog tipa raka ($37,2 \pm 7,6$ naspram $47,7 \pm 12,6$, $p = 0,002$). Iako nije postojala značajna statistička korelacija, primećeno je da je u podtipu AIS-MIA najdominantnija komponenta mlečnog stakla (GGO).

Kod acinarnog tipa karcinoma 29 pacijenata je imalo isključivo solidnu tumorsku komponentu na CT-u, dok je kod tri pacijenta viđena i „ground glass“ komponenta, kod tri pacijenta je viđena i centralna nekroza tumora. Papilarni tip karcinoma kod naših pacijenata je imao solidnu tumorsku komponentu dok je malo više od trećine u momentu pregleda imalo znake nekroze tumora. Lepidični tip tumora je pokazao da gotovo kod polovine (47.3%) pacijenata tumori su imali i solidnu i GGO komponentu te su bili semisolidnog izgleda. Kod manjeg broja viđeni su znaci nekroze u samom tumoru. Kod solidnog tipa tumora samo jedan pacijent je imao semisolidan izgled. Kod minimalno invazivnog adenokarcinoma (MIA) i adenokarcinoma in situ (AIS) tri pacijenta su imala čiste GGO noduse dok su ostali bili semisolidni, nekrotična komponenta nije uočena.

Tabela 3. Karakteristike primarnog adenokarcinoma pluća prema podtipovima u odnosu na zahvaćenost okolnih struktura i zahvaćenost limfnih čvorova.

	Acinarni <i>n</i> = 32	Papillarni <i>n</i> = 28	Lepidični <i>n</i> = 19	Solidni <i>n</i> = 13	AIS-MIA <i>n</i> = 10	Sveukupna <i>p</i> vrednost
Anganžman pleure, <i>n</i> (%)	11 (34.4)	15 (53.6)	5 (26.3)	8 (61.5)	2 (20.0)	0.084
Infiltracija bronha, <i>n</i> (%)	12 (37.5)	13 (46.4)	10 (52.6)	9 (69.2)	5 (50.0)	0.41
Vaskularna invazija, <i>n</i> (%)	11 (34.4)	16 (57.1)	9 (47.4)	6 (46.2)	3 (30.0)	0.397
Bez limfadenopatije	9 (28.1)	4 (14.3)	9 (47.7)	2 (15.4)	7 (70.0)	0.049
Ipsilateralna limfadenopatija	18 (56.3)	18 (64.3)	8 (42.1)	9 (69.2)	3 (30.0)	
Kontralateralna limfadenopatija	5 (15.6)	6 (21.4)	2 (10.5)	2 (15.4)	0 (0.0)	
<i>p</i> values	<i>p</i> > 0.005	<i>p</i> > 0.005	<i>p</i> > 0.005	<i>p</i> > 0.005	<i>p</i> > 0.005	

Upoređujući zahvaćenost okolnih struktura i metastaze u limfnim čvorovima u tabeli 3, rezultati pokazuju da samo kod podtipa AIS-MIA skoro da nije bilo infiltracije okolnih struktura ili zahvata limfnih čvorova. Svi ostali podtipovi imaju sličnu infiltraciju pleure i velikih krvnih sudova.

Tabela 4. Uporedna korelacija određenih karakteristika među podtpovima adenokarcinoma

	Acinarni <i>n</i> = 32	Papillarni <i>n</i> = 28	Lepidični <i>n</i> = 19	Solidni <i>n</i> = 13	AIS-MIA <i>n</i> = 10	Sveukup na <i>p</i> Vrednos t	Uporedne grupe	Srednja razlika	95%CI **	Post Hoc <i>p</i> vredn ost †
Prisustvo metastaza, <i>n</i> (%)	3 (9.4%)	7 (25.0%)	0 (0.0%)	8 (61.5%)	0 (0.0%)	<0.001	Acinarni vs. solidni	na	na	0.001
							Lepidični vs. solidni	nina	na	<0.001
							Solidni vs. AIS- MIA	na	na	0.003
SUVmax, srednja vrednost ± SD	4.9 ± 1.1	5.3 ± 1.3	5.1 ± 0.7	6.3 ± 0.8	3.3 ± 0.8	<0.001	Acinarni vs. solidni	-1.35	-1.89 to -0.76	0.001
							Acinarni vs. AIS- MIA	1.65	1.00 to 2.28	<0.001
							Papillarni vs. AIS- MIA	2.01	1.35 to 2.72	<0.001
							Lepidični vs. AIS- MIA	1.83	1.23 to 2.38	<0.001
							Solidni vs. AIS- MIA	-3	2.32 vs. 3.59	<0.001

Tabela 5. Korelacija učestalosti određenih karakteristika tumora u podtipovima

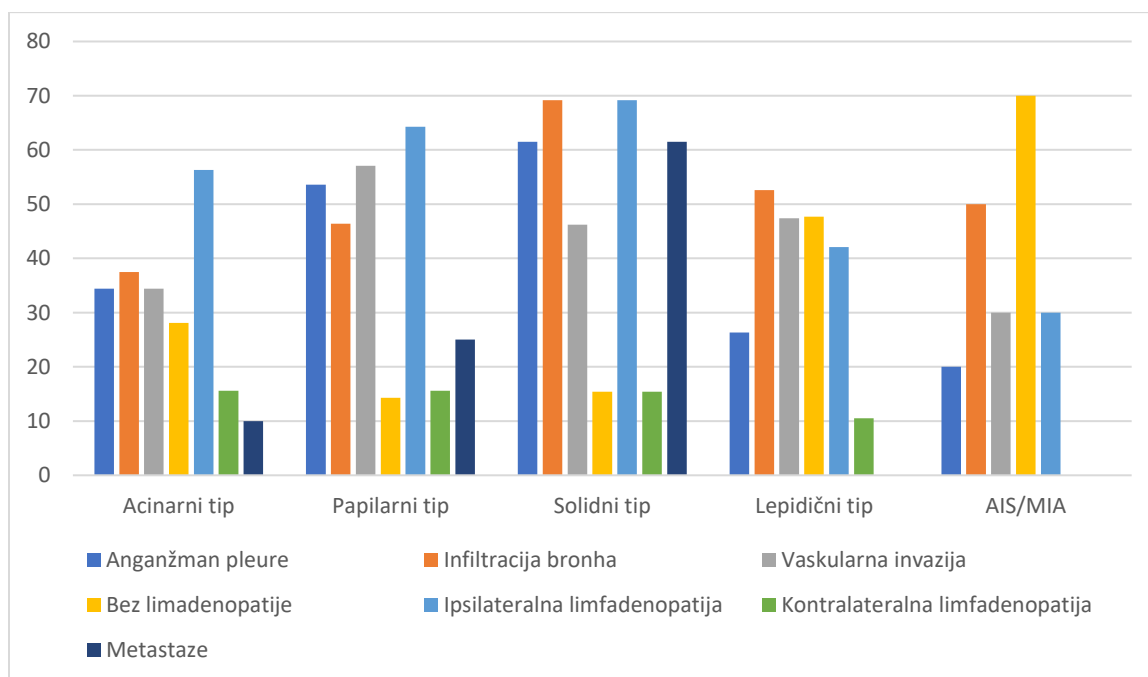
	Acinarni	Papilarni	Lepidični	Solidni	AIS-MIA
	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 28	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 13	<i>n</i> = 10
Karakteristike	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
Veličina tumora	0.97 (0.92–1.02)	1.04 (1.00–1.09)	1.00 (0.95–1.05)	1.11 (1.04–1.18)	0.65 (0.51–0.83)
Nekroza	0.27 (0.07–1.03)	2.57 (0.90–7.37)	1.69 (0.46–6.17)	1.80 (0.47–6.96)	0
Mlečno staklo GGO	1.25 (0.27–5.89)	0	0.69 (0.07–6.59)	1.00 (0.11–9.38)	7.19 (1.35–38.34)
Okrugle ivice	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Lobulirane ivice	0.62 (0.18–2.22)	9.91 (0.25–3.22)	0.32 (0.06–1.67)	3.17 (0.83–12.19)	2.28 (0.48–10.81)
Spikulirane ivice	1.16 (0.42–3.16)	2.16 (0.79–5.89)	0.43 (0.11–1.74)	0.28 (0.03–2.42)	1.00 (0.18–5.62)
Anganžman pleure	0.62 (0.25–1.53)	2.18 (0.89–5.34)	0.52 (1.16–1.66)	2.48 (0.73–8.43)	0.35 (0.70–1.77)
Infiltracija bronha	0.60 (0.25–1.48)	0.87 (0.35–2.16)	0.90 (0.31–2.62)	3.53 (0.93–13.36)	1.17 (0.30–4.56)
Vaskularna invazija	0.55 (2.23–1.33)	2.06 (0.85–4.99)	1.17 (0.41–3.34)	1.11 (0.34–3.60)	0.52 (0.13–2.17)
Bez limfadenopatije	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Ipsilateralna limfaednopatija	1.08 (0.40–2.90)	3.26 (0.98–10.80)	0.43 (1.14–1.34)	2.54 (0.50–12.98)	0.20 (0.05–0.85)
Kontralateralna limfadenopatija	1.32 (0.34–5.16)	4.49 (1.02–19.73)	0.30 (0.05–1.74)	2.34 (0.29–19.04)	0
Prisustvo metastaza	0.34 (0.09–1.33)	1.93 (0.65–5.72)	0	14.09 (3.51–56.41)	0
SUVmax	0.86 (0.59–1.23)	1.21 (0.86–1.73)	1.04 (0.69–1.57)	2.64 (1.48–4.69)	0.07 (0.02–0.29)

Tumačenje tabele 5: Ako je OR manji od 1, to znači da je testirana karakteristika manje prisutna u tom karcinomu nego kod drugih, ako je OR veći od 1, to znači da je ova karakteristika prisutnija u tom tumoru nego kod ostalih. Ako 95% CI ne sadrži 1, to znači da je razlika statistički značajna (podebljano u svakom slučaju).

Karakteristike primarnog adenokarcinoma pluća prema podtipovima u odnosu na prisustvo metastaza i PET-CT nalaza, kao i druge karakteristike tumora prikazane su u tabelama 4 i 5. Metastaze su bile značajno češće kod solidnog adenokarcinoma (61%) nego kod acinarnog (9,4). %, $p = 0,001$), lepidičnog (0%, $p < 0,001$) i AIS-MIA (0%, $p = 0,003$) podtipova karcinoma. Maksimalni standardizovani unos (SUVmax) bio je značajno niži kod AIS-MIA nego kod svih drugih tipova karcinoma, i kod acinarnog u poređenju sa solidnim karcinomom ($4,9 \pm 1,1$ naspram $6,3 \pm 0,8$, $p = 0,001$).

Papilarni adenokarcinom je imao veće šanse za razvoj zahvatanja kontralateralnih limfnih nodusa u poređenju sa drugim tipovima karcinoma (OR 4,49, 95% CI 1,02–19,73). Solidni adenokarcinom je bio povezan sa većim izgledima za metastaze (OR 14,09, 95% CI 3,51–56,41) i sa višim SUVmax (OR za jednu jedinicu povećanje 2,64, 95% CI 1,48–4,69). AIS-MIA je bio povezan sa manjim izgledima za povećanje veličine tumora za jednu jedinicu (OR 0,65 95% CI 0,51–0,83), zahvaćenošću ipsilateralnih limfnih čvorova (0,20 95% CI 0,05–0,85) i povećanjem SUVmax za jednu jedinicu (OR 0,07 95% CI 0,02–0,29) sa većim šansama za prezentaciju u vidu mlečnog stakla (GGO) (OR 7,19, 95% CI 1,35–38,34). Nije bilo značajnih veza između odabranih karakteristika i acinarnog i solidnog karcinoma u poređenju sa drugim tipovima karcinoma.

Grafikon 7. Prikaz CT karakteristika podtipova adenokarcinoma kod pacijenata u našoj studiji.



5. DISKUSIJA

Imajući u vidu činjenicu da je karcinom pluća trenutno jedan od najčešćih oblika karcinoma u svetu, a adenokarcinom pluća najčešći histološki tip karcinoma pluća, pravovremena dijagnoza značajno poboljšava ishod toka bolesti. (20,22,24,40)

Naši rezultati pokazuju da je prosečna starost pacijenata sa dijagnozom adenokarcinoma između 60. i 65, godine što je u korelaciji sa većinom drugih većih studija kao i podacima SZO (22,37,39,40).

Rezultati ovog istraživanja kao i drugih manjih studija su pokazali da ne postoji sklonost da bilo koji pol razvije bilo koji podtip adenokarcinoma što i u ovom radu može biti posledica relativno malog uzorka.

U literaturi se mogu naći slične studije koje takođe koreliraju radiološke karakteristike sa plućnim adenokarcinomom. Došli smo do zaključaka sličnih onima kao Huanga i saradnika u vezi sa predviđanjem histoloških podtipova tumora pluća na osnovu korišćenjem radioloških karakteristika. Zaključci obe studije su takođe i da je potrebno napraviti veće studije kako bi se ovi rezultati optimizovali i potvrdili (20,24,40,41).

Nalazi iz nekoliko studija sugerišu da iako specifične CT morfološke karakteristike kao što su veličina, oblik, ograničenost (ili ivice) , pleuralna trakcija, lobulacija i spikulacija mogu pomoći u razlikovanju benignih i malignih lezija nijedna od ovih karakteristika sama po sebi nije specifična dovoljno za tačno razlikovanje (20,22,24,42,43).

Uprkos značajnim razlikama uočenim u ovim morfološkim karakteristikama između benignih i malignih nodusa, oni sami po sebi možda ne pružaju dovoljnu diskriminatornu moć. Stoga, postoji potreba da se istraže dodatni tragovi za poboljšanje dijagnoze i diferencijacije nodularnih promena (20,24,44).

Identifikovanje novih biomarkera ili kombinovanje postojećih morfoloških karakteristika sa drugim karakteristikama može potencijalno poboljšati dijagnostičku tačnost. Na primer, procena tipa unutrašnje vaskulature unutar GGO nodusa, moglo bi ponuditi vredan uvid u njihovu prirodu. Pored toga, uključivanje tehnika kvantitativne analize slike, kao što su analiza teksture ili radiomiksa, može pružiti sveobuhvatnije informacije osim vizuelne procene. Analiza teksture, na primer, kvantifikuje prostorne obrasce unutar slika, koji mogu odražavati osnovne karakteristike tkiva povezane sa benignim ili malignim procesima. Radiomiks uključuje ekstrakciju visokog protoka karakteristika slike praćene algoritmima mašinskog učenja za razvoj modela predviđanja za klasifikaciju nodusa. Štaviše, integrisanje kliničkih podataka, kao što su demografija pacijenata, istorija pušenja i laboratorijski nalazi, u dijagnostički proces takođe može pomoći u preciziranju karakterizacije lezije (20,22,28, 45,46,47,48).

Korišćenjem multidisciplinarnog pristupa koji kombinuje radiološku ekspertizu sa kliničkim i patološkim uvidima, kliničari mogu poboljšati svoju sposobnost da precizno dijagnostikuju i razlikuju promene benigne i maligne etiologije. Ovaj holistički pristup može na kraju da poboljša lečenje pacijenata i ishode preduzimanjem pravovremene intervencije i odgovarajućih strategija lečenja (24,38,49).

U našoj studiji objedinili smo pacijente sa adenokarcinomom in situ i minimalno invazivnim adenokarcinom radi bolje statističke analize obzirom da su radiološke karakteristike ova dva entiteta jako slične. Međutim neophodno ih je razdvojiti prilikom radiološke diferencijalne dijagnostike i načina izveštavanja. Pored njih neophodno je pomenuti još jedan entitet, atipičnu adenomatoznu hiperplaziju (AAH) koja se na CT-u toraksa manifestuje kao GGO nodus veličine do 5mm.

Da bi uklopili entitete AIS, MIA i AAH u kategorije T komponente klasifikacije za adenokarcinom pluća, Trawis i saradnici predlažu uvođenje entiteta - Tis (AIS), koji će se razlikovati od Tis (Skvamocelularni karcinom IS) obzirom da AIS može da prati karcinom skvamoznih ćelija, a SCIS može da prati adenokarcinom, savetuje se navođenje histološkog tipa in situ karcinoma (AIS naspram SCIS). Dalje predlažu da se MIA pluća klasifikuje kao T1mi odnosno, da se za nemucinozne adenokarcinome pluća sa lepidičnom komponentom, koristi samo veličina solidne (invazivne) komponente za veličinu T deskriptora, kao što preporučuje Unija za međunarodnu kontrolu raka (UICC) TNM dodataka od 2003. godine (36,38,49)

Kod adenokarcinoma pluća, nalaz na kompjuterizovanoj tomografiji (CT) opacifikacije po tipu mlečnog stakla naspram solidnih opacifikacija govore u prilog lepidičnog manje invazivnog obrasca. Međutim, ova korelacija nije apsolutna, pa kada CT karakteristike sugerišu entitete AIS, MIA, i AAH dijagnozu i kliničke stadijume treba posmatrati kao preliminarnu procenu koja podleže reviziji nakon patološke procene reseciranih uzoraka. Solidni deo tumora ima veću predispoziciju za postojanje invazivne komponente na patohistološkom pregledu, ta komponenta može predstavljati ožiljno tkivo koje sadrži stromalnu invazivnu komponentu. (20,22,24,36)

Takođe, fokus na CT pregledu kod GGO nodusa treba biti i na okolnim strukturama. Neophodno je pratiti distorziju okolnih krvnih sudova koja govori u prilog invazivne komponente tumora. U našoj studiji, ali i kod većih studija dokazano je da je distorzija okolnih krvnih sudova znak invazivnosti (41,49,50).

Kvalitativna dijagnoza plućnih nodusa, posebno nodusa denziteta mlečnog stakla (GGO), u velikoj meri se oslanja na detaljne radiološke manifestacije. CT sa tankim preseccima je ključan u ovom procesu jer smanjuje efekat delimičnog volumena, pružajući jasniju vizualizaciju anatomije tkiva i patoloških promena. Prikazujući složene odnose između nodusa i okolnih krvnih sudova i bronhija poboljšava dijagnostičku tačnost, posebno u razlikovanju benignih i malignih GGO nodusa (20,22,24,36,41).

Druge studije koje su se bavile diferencijalnom dijagnozom benignih i malignih GGO nodularnih promena u plućima nije pokazala jasnu distinkciju morfoloških karakteristika između ova dva entiteta. Iako benigne lezije često sadrže partikule masti, kalcifikate i jasno su ograničenih lobuliranih kontura, često se vide i neke karakteristike koje bi sugerisale na maligni potencijal (51,52).

Brojne studije su se bavile dijagnozom i diferencijalnom dijagnozom GGO nodusa, sa fokusom na njihove morfološke karakteristike koje se primećuju putem CT snimanja. Neka istraživanja su istakla važnost ispitivanja odnosa između plućnih nodula i okolnih sudova, sugerišući da ovo može pomoći u određivanju prirode lezija. Na primer, prisustvo intaktnih sudova koji prolaze kroz lezije može ukazivati na nezavisno snabdevanje krvlju unutar lezija, dok abnormalne vaskularne promene unutar čvorova mogu signalizirati veću verovatnoću maligniteta (20,22,24,36,53).

Međutim, uprkos prepoznavanju značaja krvnih sudova u dijagnozi i diferencijaciji promena ostaje jaz u razumevanju zbog različite prirode nodusa i postojanja krvnih sudova „hranilica“ - npr vaskulitisi, granulomatoze. Shodno tome, naše a i druge studije su ograničene u istraživanju o značaju postojanja krvnih sudova u ovom kontekstu.

Dalja istraga je opravdana kako bi se istražili različiti aspekti koji se tiču odnosa između promena i plućnih krvnih sudova. Ovo uključuje:

- Ispitivanje razlika u prisustvu unutrašnjih krvnih sudova i vaskularnih promena između benignih i malignih nodusa.
- Istraživanje razlika u vaskularnim promenama među GGO nodusa sa različitim patološkim podtipovima.
- Identifikovanje faktora koji utiču na prisustvo sudova u nodularnim promenama.

Peribronhijalna invazija takođe je znak invazivnosti i treba se pratiti eventualno zadebljanje bronha ispred tumorskih lezija. Ovaj nalaz je neophodan da bi radiolog sugerisao hirurgu procenu resektabilnosti i plan operativnog zahvata (atipična resekcija/segmentektomija/lobektomija). Sama peribronhijalna invazija je i prediktor preživljavanja, kao i recidiviranja bolesti. Studije pokazuju nepovoljan ishod kod verifikovane peribronhijalne invazije (20,22,24,36,54).

Razumevanje prognoze ishoda karcinoma pluća, posebno u slučajevima koji uključuju bronhijalnu invaziju, pleuralnu invaziju i medijastinalnu limfadenopatiju, ključno je za kliničare u formulisanju planova lečenja i vođenju brige o pacijentima. Ovi faktori igraju značajnu ulogu u progresiji bolesti, odgovoru na lečenje i ukupnim ishodima preživljavanja. U korelaciji sa drugim radovima koji su se bavili ispitivanjem ovih karakteristika možemo reći da su prognostičke implikacije bronhijalne invazije, pleuralne invazije i medijastinalne limfadenopatije kriucijalne kod karcinoma pluća (20,22,24,36,54).

Bronhijalna invazija se odnosi na infiltraciju bronhijalnih zidova, što dovodi do opstrukcije ili kompromitovanja disajnih puteva. Ovaj fenomen se obično primećuje kod centralno lociranih tumora, posebno skvamoznog karcinoma ali neretko i kod adenokarcinoma, koji imaju sklonost ka velikim bronhima. Bronhijalna invazija može dovesti do simptoma kao što su kašalj, hemoptizije i ponavljajuće infekcije. Sa prognostičkog stanovišta, bronhijalna invazija je povezana sa uznapredovalim stadijumom bolesti, i većim rizikom od lokalnog recidiva i udaljenih metastaza što su pokazali i rezultati našeg ispitivanja. Od oko 50% pacijenata sa infiltracijom bronha, njih ..% je imalo uznapredovali stadijum bolesti. Bronhijalna invazija često označava lokalno uznapredovalu bolest sa višim T stadijumom prema TNM klasifikaciji. Tumori koji prodiru u bronhijalni zid imaju veću verovatnoću da se protežu izvan primarnog mesta i zahvate susedne strukture, što dovodi do lošije prognoze. Bronhijalna invazija je povezana sa većom verovatnoćom lokalnog recidiva nakon hirurške resekcije. Neadekvatno uklanjanje tumorskih ćelija sa ivica bronhija tokom operacije može dovesti do rezidualne bolesti i kasnijeg recidiva. Prisustvo bronhijalne invazije može ukazivati na agresivniji tumorski fenotip sa povećanom sklonošću udaljenim metastazama. Ćelije raka mogu da se šire preko bronhijalne limfne i vaskularne mreže, zasejavajući udaljene organe kao što su mozak, jetra, kosti i nadbubrežne žlezde. Naša studija kao i studije koje su ispitivale prognozu toka bolesti kod bronhijalne invazije pokazuju slične rezultate koji govore u prilog češćih udaljenih metastaza i manje povoljnog ishoda lečenja.(54,55)

Pacijentima sa rakom pluća koji uključuje bronhijalnu invaziju može biti potreban multimodalni pristup lečenju, uključujući operaciju, terapiju zračenjem i sistemsku terapiju. Neoadjuvantna hemoterapija ili hemoradioterapija se mogu primeniti da bi se smanjio tumor i olakšala hirurška resekcija. U slučajevima značajne opstrukcije disajnih puteva usled invazije bronha, može se razmotriti stentiranje bronha za ublažavanje simptoma i poboljšanje kvaliteta života. Ova palijativna intervencija može pomoći u održavanju prohodnosti disajnih puteva i ublažavanju simptoma kao što su dispneja i kašalj.(20,22,24,36,54,56)

U našoj studiji pleuralna invazija češće se javljala kod pacijenata sa papilarnim i solidnim tipom adenokarcinoma, koji su poznati kao agresivniji histološki tipovi pa samim tim i povezani sa lošijom prognozom ishoda bolesti.

Pleuralna invazija se javlja kada karcinom infiltrira visceralnu ili parijetalnu pleuru, što dovodi do proširenja tumora u pleuralni prostor. Ovaj proces može dovesti do pleuralnog izliva, zadebljanja pleure i nodulacija na zidu grudnog koša ili dijafragmi. Pleuralna invazija se obično vidi kod karcinoma pluća u uznapredovalom stadijumu i povezana je sa lošijom prognozom zbog povećanog rizika od lokalnog recidiva, udaljenih metastaza i poremećene funkcije pluća. Takođe jako bitno je tokom interpretacije CT-a grudnog koša, kod tumora sa spikuliranim ivicama navesti da li one angažuju okolnu pleuru te sugerisati operatoru o stepenu resekcije. (50)

Pleuralna invazija često ukazuje na lokalno uznapredovalu bolest sa višim T stadijumom. Tumori koji probijaju pleuralnu barijeru imaju veću verovatnoću da se šire izvan plućnog parenhima i zahvataju susedne strukture, što dovodi do lošije prognoze. Pleuralna invazija je značajan faktor rizika za lokalni recidiv nakon hirurške resekcije. Nepotpuna resekcija tumorskih ćelija na ivici pleure može dovesti do rezidualne bolesti i naknadnog recidiva unutar pleuralnog prostora. Ćelije raka mogu da se šire preko pleuralnih limfnih i vaskularnih kanala, zasejavajući udaljena mesta i doprinoseći progresiji bolesti. (20,22,24,36,52,58)

Pacijenti sa karcinomom pluća i pleuralnom invazijom retko se mogu se podvrgnuti hirurškoj resekciji sa ciljem da se postigne potpuno uklanjanje tumora. CT pregled je u ovim situacijama ključan za procenu invazije pleure i toraksnog zida. Kontrastni CT pregled ili eventualno pregled magnetnom rezonancom su neophodni za određivanje stadijuma bolesti i procene eventualnog hirurškog tretmana. Nažalost oba modaliteta imaju svoje nedostatke te mali tumorski plakovi na samoj pleuri se ne moraju manifestovati na pregledu. Ukoliko dođe do operativnog zahvata od suštinskog značaja procena obima pleuralne invazije i određivanje eventualne izvodljivosti kurativne resekcije i obezbeđivanje adekvatnog prostora za slobodnu resekcionu marginu. Adjuvantna hemioterapija ili hemioradioterapija se mogu preporučiti nakon hirurške resekcije da bi se smanjio rizik od lokalnog recidiva i udaljenih metastaza. Ovi sistemski tretmani ciljaju rezidualne tumorske ćelije i mikrometastatsku bolest, poboljšavajući dugoročne ishode preživljavanja. U slučajevima neresektabilne bolesti ili simptomatskog pleuralnog izliva, palijativne intervencije kao što su pleurodeza ili torakocenteza se mogu izvesti da bi se ublažili simptomi i poboljšao kvalitet života. Ove procedure imaju za cilj kontrolu akumulacije pleuralne tečnosti i ublažavanje povezanih simptoma kao što su dispneja i bol u grudima.(20,22,24,36,52,57)

Uvećan i limfni čvorovi su bili prisutni u oko 2/3 ispitivanih pacijenata od kojih je većina imala treći stadijum bolesti. Mediastinalna limfadenopatija se odnosi na uvećanje ili zahvatanje limfnih čvorova unutar mediastinuma, što je uobičajeno mesto limfne drenaže za tumore pluća. Limfadenopatija

može nastati kao rezultat tumorskih metastaza, reaktivne hiperplazije ili inflamatornih procesa. Prisustvo medijastinalne limfadenopatije je kritična determinanta stadijuma karcinoma pluća i ima značajne prognostičke implikacije, utičući na odluke o lečenju i ishode pacijenata. Medijastinalna limfadenopatija je ključni faktor u stejdžingu karcinoma pluća, pomaže u određivanju obima regionalnog zahvatanja čvorova i ukupne proširenosti bolesti. Status limfnih čvorova je inkorporiran u TNM sistem stadijuma i ima prognostički značaj, pri čemu je viši N stadijum u korelaciji sa lošijim ishodima preživljavanja. Prisustvo medijastinalne limfadenopatije utiče na odluke i strategije lečenja. Medijastinalna limfadenopatija je povezana sa povećanim rizikom od lokoregionalnog recidiva i udaljenih metastaza. Tumorske ćelije se mogu širiti preko limfnog sistema do regionalnih limfnih čvorova i udaljenih organa, doprinoseći progresiji bolesti i neuspehu lečenja. Tačna procena medijastinalne limfadenopatije je od suštinskog značaja za stadijum raka pluća i planiranje lečenja. Modaliteti kao što su kompjuterska tomografija (CT), pozitronska emisiona tomografija (PET) i endobronhijalna ultrazvučno vođena biopsija (EBUS-TBNA) se obično koriste za procenu i uzorkovanje medijastinalnih limfnih čvorova. Pacijenti sa medijastinalnom limfadenopatijom mogu se podvrgnuti multimodalnom pristupu lečenja, uključujući operaciju, radioterapiju i sistemsku terapiju. Izbor modaliteta lečenja zavisi od stadijuma bolesti, karakteristika tumora i preferencija pacijenata. Pacijenti sa medijastinalnom limfadenopatijom i ciljanim mutacijama, kao što su EGFR mutacije ili ALK rearanžmani, mogu imati koristi od ciljane terapije inhibitorima tirozin kinaze (TKI). Imunoterapija inhibitorima imunološke kontrolne tačke (ICI) je takođe pokazala efikasnost kod uznapredovalog raka pluća, uključujući slučajeve sa zahvaćenošću medijastinalnih limfnih čvorova. (20,22,24,28,36,52, 55)

Bronhijalna invazija, pleuralna invazija i medijastinalna limfadenopatija su važni prognostički faktori kod karcinoma pluća, utičući na progresiju bolesti, odgovor na lečenje i ukupne ishode preživljavanja. Ovi faktori pružaju vredan uvid u agresivnost bolesti i usmeravaju kliničare u razvoju personalizovanih planova lečenja prilagođenih specifičnim okolnostima svakog pacijenta. Dok prisustvo bronhijalne invazije, pleuralne invazije i medijastinalne limfadenopatije često označava uznapredovalu fazu bolesti i lošiju prognozu, napredak u dijagnostičkom imidžingu, modalitetima stadijuma i modalitetima lečenja poboljšao je lečenje karcinoma pluća i ishod za pacijente. Nadalje, potrebni su kontinuirani istraživački naponi kako bi se dalje razjasnili osnovni mehanizmi koji pokreću invaziju tumora i širenje limfe kod raka pluća. Pored toga, razvoj novih ciljanih terapija, imunoterapije i pristupa precizne medicine obećava poboljšanje stope preživljavanja i kvaliteta života pacijenata sa uznapredovalom stadijumom bolesti. Multidisciplinarna saradnja između onkologa, radiologa, pulmologa i hirurga je od suštinskog značaja za optimizaciju nege pacijenata i maksimiziranje efikasnosti lečenja. Ukratko, korelacijom naše studije i drugih radova vidimo da bronhijalna invazija, pleuralna invazija i medijastinalna limfadenopatija su značajni prognostički faktori kod karcinoma pluća, koji utiču na progresiju bolesti i ishode lečenja. Razumevanjem implikacija ovih faktora i njihovim integrisanjem u kliničko donošenje odluka, zdravstveni radnici mogu poboljšati prognoze pacijenata i poboljšati ukupne stope preživljavanja u borbi protiv raka pluća. (20,36,55)

Invazivni adenokarcinom se najčešće vidi kao solidna promena, ali može biti i semisolidna, a povremeno i nodus od mlečnog stakla. Lobulirani tumori u Ia stadijumu adenokarcinoma pluća koreliraju sa dobro diferenciranim tumorima koji polako rastu. Debela (≥ 2 mm) spikulacija je povezana sa vaskularnom invazijom, medijastinalnom limfadenopatijom i smanjenom stopom preživljavanja. Ako se u Ia stadijumu adenokarcinom pluća vidi kao delimično solidan nodus, onda ekstenzivna komponenta mlečnog stakla ukazuje na povoljan ishod. Histološki, solidna komponenta tipično odgovara invazivnim

obrascima, dok se lepidični deo obično posmatra kao komponenta mlečnog stakla. Odsustvo pleuralne retrakcije kod adenokarcinoma pluća takođe je znak povoljne prognoze. Kod solidnih adenokarcinoma, prisustvo nodulacija ili lobuliranih ivica na CT-u obično je povezano sa lošom diferencijacijom na patohistološkom pregledu i ovi slučajevi imaju mnogo veći rizik od neželjenog ishoda. Veliki broj studija sprovedenih do danas bavi se značajem određivanja vrste adenokarcinoma pluća, kao i njegovom daljom prognozom na osnovu stadija i određenih genskih mutacija. Dokazano je da je lepidični tip povezan sa boljim ishodom kod pacijenata sa adenokarcinomom pluća. Prediktor preživljavanja su morfološke karakteristike koje su korelirane u ovom istraživanju a i u brojnim studijama, Takođe, korelacija morfoloških karakteristika tumora sa rezultatima PET-CT daje jasnu sliku o prognozi ishoda. Iako je slabost ove studije u tome što nisu obuhvaćeni drugi histološki tipovi nesitnoćelijskog karcinoma pluća, koji imaju slične CT karakteristike, ipak je značajna, posebno kod određenog dela pacijenata kod kojih nije moguće hirurško lečenje te se bronhoskopijom, ili iglenom biopsijom dobija histopatološki tip tumora. Takav uzorak je značajno manji po zapremini i korelacija sa morfološkim karakteristikama na CT-u je od velikog značaja za postavljanje konačne dijagnoze i prognoze ishoda, naročito kod pacijenata kod kojih je narušeno opšte stanje a materijal za imunohistohemijsko ispitivanje je nedovoljan. Cutani i saradnici. su objavili da kandidate za adjuvantnu hemoterapiju u stadijumu I plućnog adenokarcinoma treba izabrati na osnovu veličine patološke invazivne komponente. Adjuvantna hemoterapija ne bi bila korisna za pacijente sa AIS ili MIA i one sa veličinom invazivne komponente tumora od 5 do 20 mm (20,22,24,36,49, 50).

Devetnaest studija objavljenih od 2011. do 2015. o diferencijaciji AIS i MIA podtipova adenokarcinoma pluća pokazuje srednju dob pacijenata je bila 65,5 godina, 63% su bile žene, a 40% su bili pušači. Petogodišnja stopa preživljavanja bez bolesti za celu populaciju bila je 97,9%. Petogodišnja stopa preživljavanja bez bolesti bila je 100% za AIS i MIA prikupljena iz studija koje su zasebno izveštavale kao 2 entiteta. 5-godišnja ukupna stopa preživljavanja za celu grupu bila je 97,5%, a 5-godišnja ukupna stopa preživljavanja bila je 100% za AIS i 98,5% za MIA iz čega zaključuju da nisu nađene značajne razlike u stopama preživljavanja između pacijenata sa adenokarcinomom pluća kategorisanih kao MIA ili AIS. Ovakvi rezultati postavljaju pitanje u vezi sa TNM klasifikacijom za stadijume AIS-a i MIA-a prema preporukama IASLC/ATS/ERS iz 2011. godine i Svetske zdravstvene organizacije iz 2015. godine i trebalo bi da bude ponovo procenjene daljim studijama. Međutim treba razmotriti da nova patološka klasifikacija iz 2011. je predložila da se adenokarcinom pluća podeli na grupe preinvazivnog i invazivnog plućnog adenokarcinoma (IPA). Preinvazivne lezije su stratifikovane na atipičnu adenomatoznu hiperplaziju, adenokarcinom in situ i minimalno invazivni adenokarcinom. Hirurški način lečenja ove dve lezije se razlikuje: jer preinvazivne grupe imaju gotovo 100% petogodišnju stopu preživljavanja nakon potpune resekcije, atipična resekcija može biti dovoljna sa entitete kao što su AAH, AIS i MIA dok kod IPA hirurški tretman zahteva lobektomiju i resekciju lokoregionalnih limfnodusa. U tom smislu razlikovanje između preinvazivnih i invazivnih lezija bez potpunog histološkog uzorkovanja, što je pokušano u ovoj kao i drugim studijama je teško i ograničava optimalno planiranje lečenja ali zahteva dalji rad na proceni invazivnosti tumora. (20,22,24,36,50,52,58)

Nekoliko studija se bavilo faktorima koji doprinose razlikama u stopama preživljavanja među podtipovima adenokarcinoma pluća kao što su histološke karakteristike, odnosno varijacije u histološkim karakteristikama, kao što su arhitektura tumora, morfologija ćelija i proizvodnja mucina, koje utiču na biološko ponašanje i agresivnost podtipova adenokarcinoma pluća, zatim o podtipovima adenokarcinoma pluća koji pokazuju različite molekularne profile, uključujući mutacije u genima kao

što su EGFR, ALK, KRAS i ROS1. Ove molekularne promene utiču na odgovor na ciljane terapije i prognozu (22,50).

Faza u kojoj se dijagnostikuje adenokarcinom pluća takođe značajno utiče na ishod preživljavanja. Tumori u ranoj fazi imaju bolju prognozu u poređenju sa uznapredovalim stadijumom bolesti (22,42,49).

Odgovor na različite modalitete lečenja, uključujući operaciju, hemoterapiju, ciljanu terapiju i imunoterapiju, varira među podtipovima adenokarcinoma pluća. Određeni podtipovi mogu bolje reagovati na specifične terapije, što dovodi do razlika u ishodima preživljavanja.

Pozitronska emisiona tomografija-kompjuterska tomografija (PET-CT) se pojavila kao vredan dijagnostički modalitet u proceni karcinoma pluća, pružajući funkcionalne i anatomske informacije koje pomažu u dijagnozi, stadijumu i planiranju lečenja. Adenokarcinom pluća, najčešći histološki podtip nesitnoćelijskog karcinoma, obuhvata heterogenu grupu tumora sa različitim molekularnim profilima i kliničkim ponašanjem. Razumevanje korelacije između PET-CT nalaza i podtipova adenokarcinoma pluća je od suštinskog značaja za optimizaciju lečenja pacijenata i poboljšanje ishoda (59).

PET-CT kombinuje funkcionalno snimanje sa anatomskom lokalizacijom, nudeći sveobuhvatnu procenu metabolizma i distribucije tumora. Tehnika koristi radioaktivni marker, kao što je fluorodeoksiglukoz (FDG), koji preuzimaju metabolički aktivne ćelije. Maligni tumori, uključujući adenokarcinom pluća, obično pokazuju povećan metabolizam glukoze i unos FDG, što dovodi do većeg intenziteta PET-CT signala. Adenokarcinom pluća obuhvata nekoliko histoloških podtipova, od kojih svaki ima različite molekularne karakteristike i kliničke implikacije. Ovi podtipovi uključuju acinarni adenokarcinom, papilarni adenokarcinom, mikropapilarni adenokarcinom, solidni adenokarcinom sa proizvodnjom mucina, lepidno dominantni adenokarcinom i invazivni mucinozni adenokarcinom. Svaki podtip pokazuje jedinstvene obrasce rasta, ćelijsku morfologiju i genetske promene, koje mogu uticati na unos FDG i nalaze PET-CT-a. Većina nalaza u većim studijama, kao i u našoj grupi pacijenata, odnose se na CT i PET-CT karakteristike histoloških podtipova (60,61) .

Lepidični tip je često prisutan kao opacifikacije po tipu mlečnog stakla (GGO) na CT snimku. GGO obično pokazuju maglovit ili mutan izgled i povezani su sa povoljnom prognozom. Ovaj tip često pokazuje nisku metaboličku aktivnost na PET CT-u. Ovaj tip se obično manifestuje kao nejasno ograničen fokus povećanog unosa radiotrejsera na PET - CT, što odražava osnovnu opacifikaciju ili konsolidaciju parenhima. Takođe kod lepidičnog tipa na unos FDG može uticati prisustvo osnovne upale ili infekcije (44,62)

Acinarni tip je povezan sa većom verovatnoćom zahvatanja limfnih čvorova i lošijom prognozom. Acinarni podtip, sastavljen od žlezdanih struktura, generalno pokazuje umerenu do visoku metaboličku aktivnost na PET-CT snimku. PET skeniranje otkriva žarišne oblasti povećanog unosa radiofarmaka koje odgovaraju čvrstim komponentama unutar tumora (63).

Papilarni tip adenokarcinoma se može manifestovati kao solidni nodusi sa lobuliranim ivicama na CT snimku. Papilarni podtip, koji karakterišu papilarne projekcije, tipično pokazuje povećanu absorpciju radiofarmaka na PET CT-u. Prisustvo aktivnog unosa radiofarmaka odgovara solidnim komponentama ili invazivnim delovima tumora, naglašavajući veći rizik od metastaza u limfnim čvorovima i potencijalnu agresivnost. (44, 64)

Solidni tip tumora se obično pojavljuje kao homogena solidna promena na CT snimku. Povezan je sa većim rizikom od metastaza u limfnim čvorovima, udaljenim širenjem i nepovoljnom prognozom. Solidni podtip, koji je sastavljen od listova tumorskih ćelija bez karakterističnih žlezdanih ili papilarnih struktura, generalno pokazuje visoku metaboličku aktivnost na PET snimanju (44, 65)

Povišene standardne vrednosti apsorpcije (SUV) na pozitronskoj emisionoj tomografiji fluorodeoksiglukoze (PET) koreliraju sa ćelijskom proliferacijom i agresivnošću primarnog raka. Osetljivost PET-a na AIS je obično veoma niska. PET se obično koristi za stejdžing i praćenje invazivnog adenokarcinoma, a za lezije od 7 mm ili veće, SUV za adenokarcinom pluća ima tendenciju da bude niži nego za druge histološke tipove karcinoma pluća i obrnuto korelira sa preživljavanjem. Veće studije pokazuju slične rezultate za manje plućne nodule na PET-CT-u bez veće koristi osim za stadijum bolesti. Važnost radioloških karakteristika u otkrivanju invazivnih lezija je ključna u ovakvim slučajevima. Nove studije se takođe fokusiraju na korelaciju između mutacije epidermalnog faktora rasta (EGFR) i standardnih vrednosti. (66,67)

Generalno, veći tumori imaju tendenciju da imaju veće SUVmax vrednosti jer mogu da ispolje povećanu metaboličku aktivnost u poređenju sa manjim lezijama. Visoke SUVmax vrednosti mogu ukazivati i na agresivniji tumor sa većom metaboličkom potražnjom. Izrazitije heterodenzni tumori u kojima se uočavaju različiti unosi FDG-a unutar lezije, mogu imati promenljive SUVmax vrednosti. Regioni visoke metaboličke aktivnosti unutar tumora mogu doprineti ukupnom većem SUVmaxu ali i pomoći dijagnostičarima prilikom biopsije da uzmu uzorak iz polja veće vijabilnosti tumora. Histološki podtipovi tumora mogu pokazati različite nivoe preuzimanja FDG-a. Dobro diferentovani tumori mogu pokazati niže SUVmax vrednosti u poređenju sa slabo diferentovanim tumorima. Slabo diferentovani tumori često imaju veću metaboličku aktivnost i, prema tome, povišen SUVmax. (68,69)

Razlike u stopama preživljavanja među podtipovima adenokarcinoma pluća odražavaju varijacije u histološkim karakteristikama, molekularnim profilima, odgovorima na lečenje i stadijumu dijagnoze. Dok su papilarni adenokarcinom i adenokarcinom sa predominantnim lepidom povezani sa povoljnijom prognozom, mikropapilarni adenokarcinom i invazivni mucinozni adenokarcinom obično imaju lošije ishode preživljavanja. Potrebna su dalja istraživanja kako bi se razjasnili osnovni mehanizmi koji pokreću ove razlike i identifikovale ciljne terapijske strategije za poboljšanje stope preživljavanja u svim podtipovima adenokarcinoma pluća. (70)

Obzirom na povećanje broja obolelih iz godine u godinu, kao i početak skrininga na ovu bolest u pojedinim zemljama za rizične grupe, potrebno je što više raditi u ovoj oblasti kako bi se bolje prikazale radiološke manifestacije adenokarcinoma i doprinelo korelaciji različitih morfoloških obeležja na CT-u sa patološkim, imunološkim i genetskim karakteristikama, kao i karakteristikama koje tumor pokazuje na drugim metodama snimanja, a sve u cilju boljeg razumevanja ove bolesti. Primer može biti dokaz da je u prvom stadijumu bolesti, kao i kod pacijenata sa AIS i MIA, petogodišnje preživljavanje skoro 100% (13,15)

Razvoj imidžing metoda i razvoja tehnologije te i brze razmene podataka, sistema učenja mašina i razvoj veštačke inteligencije je svoju primenu pronašla i u dijagnostici kod pacijenata sa karcinomom pluća. Iako konvencionalna tumačenja pružaju informacije o samom karcinomu pluća, istraživači su sugerisali da veliki deo bioloških ili prognostičkih informacija ostaje ugrađen u slike. „Radiomiks“ je oblast proučavanja u kojoj se analiziraju podaci CT-om načinjenoj slici i izvlači velika količina naprednih

kvantitativnih karakteristika. Koristeći radiomiks, možemo da dobijenom brojne informacije o tumoru koje su možda zanemarene ili se ne mogu identifikovati golim okom. (69,70,71)

U eri precizne medicine, potražnja za radio-fenotipizacijom za tačnu stratifikaciju pacijenata veća je nego ikad. U idealnom slučaju, radiomiks karakteristike i potpisi mogu se koristiti kao biomarkeri. Tako u poslednjih nekoliko godina imamo veliki broj novih studija u ovoj oblasti. Ipak to predstavlja i izazov diverzifikovanja kvaliteta od same statistike. Brojne karakteristike se mogu izdvojiti iz jednog tumora, a te iste ipak treba svesti na praktičan broj kroz funkcionalnu selekciju. Za razvoj istraživanja modela može se koristiti nekoliko klasifikatora u zavisnosti od broja slučajeva i karakteristika. Na kraju ipak postavlja se pitanje same analize podataka i nedostatak generalizacije, pa je odgovarajuća validacija neophodna. (70,71)

Više studija su pokazale da pristupi radiomikom mogu pomoći u karakterizaciji plućnih nodula kada se pravi razlika između benignih i malignih plućnih čvorova. Na primer, radiomički potpis koji su razvili He sa saradnicima olakšava diferencijalnu dijagnozu pojedinačnih plućnih čvorova. Zanimljivo je da je radiomički rezultat zasnovani na pregledima kompjuterizovane tomografije (CT) bez kontrasta pokazao bolje performanse u poređenju sa informacijama koje je dobio iz CT pregleda sa kontrastom. On i dr. sugeriše da biološka heterogenost unutar tumora, prikazana radiomičnim karakteristikama, može biti poremećena intravenskim kontrastnim agensima, što dovodi do inferiorne diskriminacije između benignih i malignih tumora (72, 73, 74).

Slično tome, nekoliko studija je koristilo radiomiks karakteristike u nastojanjima da se razlikuju adenokarcinomi od granuloma. Ranije studije koje su koristile karakteristike Haralickove teksture pokazale su osetljivost od 88% za razlikovanje adenokarcinoma od granuloma, ali nisu imale eksternu validaciju. U drugoj studiji, trodimenzionalne karakteristike zasnovane na obliku korišćene su za razlikovanje adenokarcinoma od granuloma sa površinom ispod krive (AUC) od 0,72 u nezavisnoj validacionoj kohorti. U nedavnom članku, karakteristike intranodularnih i perinodularnih regiona korišćene su da bi se razlikovali adenokarcinomi od benignih lezija na CT-u bez aplikacije kontrasta (75).

Aerts i saradnici su u svojoj studiji koristili veliki broj karakteristika da pokažu prognostičku moć u nezavisnim skupovima podataka pacijenata sa karcinomom pluća i glave i vrata i sugerisali su da postoje prognostičke i biološke informacije u rutinski dobijenim CT skeniranjima. Rezultati pokazuju da radiomiks karakteristike i podaci o okolini tumora mogu biti prognostički biomarker progresije bolesti kao i za procenu odgovora na lečenje. Ganeshan i saradnici su otkrili da se heterogenost tumora može proceniti analizom teksture nekontrastnih CT skenera i da ima potencijal da obezbedi nezavisan prediktor preživljavanja za pacijente sa nesitnoćelijskim karcinomom pluća. (76, 79)

Vin i saradnici u svojoj studiji su procenjivali heterogenost i permeabilnost tumora na CT-u i korelirali sa nalazima na pozitron-emisionoj tomografiji PET-CT i otkrio da je u grupi za hiruško lečenje, teksturalna heterogenost dobijena CT-om jedini faktor povezan sa preživljavanjem, a u grupi za palijativno lečenje, CT izvedena teksturalna heterogenost zajedno sa stadijumom tumora i permeabilnosti bila je povezana sa preživljavanjem. U istom kontekstu, Fried i saradnici izdvojili su karakteristike teksture iz CT pregleda pre radio i hemioterapije i otkrili da karakteristike dobijene radiomiksom mogu pružiti prognostičke informacije izvan onih koje se dobijaju od konvencionalnih prognostičkih faktora kod pacijenata sa NSCLC. Konačno, Cherezov sa saradnicima koristeći karakteristike teksture na osnovu

dobro poznatog koncepta da su tumori heterogeni, a nivo heterogenosti može pomoći u identifikaciji maligniteta i agresivnosti tumora. Ovi rezultati su pokazali tačnost od 85% u razlikovanju dugoročne i kratkoročne stope preživljavanja među pacijentima sa karcinomom pluća (77).

Pored toga, brojne studije su predstavile dokaze da su karakteristike ekstrahovane iz PET skeniranja fluorodeoksiglukozom (18F-FDG) pre tretmana povezane sa prognozom i odgovorom na lečenje. U studiji Cook-a i saradnika karakteristike teksture PET skeniranja bile su povezane sa odgovorom na hemio i radioterapiju prema kriterijumima za procenu odgovora kod solidnih tumora i sa lošijom prognozom. U drugoj studiji istih autori su izvestili da je smanjena heterogenost na PET-u povezana sa odgovorom na erlotinib i da su promene u entropiji prvog reda nezavisno povezane sa ukupnim preživljavanjem i odgovorom na lečenje kod pacijenata sa NSCLC. Razumevanje korelacije između SUVmaxa i radioloških karakteristika/histoloških podtipova može pomoći kliničarima u određivanju stadija tumora, planiranju lečenja i predviđanju ishoda kod pacijenata. Važno je tumačiti SUVmaxa vrednosti u kombinaciji sa drugim kliničkim i radiološkim nalazima za sveobuhvatnu procenu bolesti (78,79).

Radiologija ima značajnu ulogu u dijagnostici i praćenju toka bolesti kod pacijenata sa adenokarcinomom, kao i u određivanju njene prognoze, a samim tim i najveći uticaj na kliničku odluku o načinu lečenja. Dobar primer za to mogu biti manje lezije tipa mlečnog stakla za koje se pokazalo da su minimalno invazivne, gde je savetovano kraće praćenje da bi se isključila druga etiologija, a ne primarna resekcija. Morfološke karakteristike tumora mogu donekle ukazivati na histološke tipove adenokarcinoma pluća, ali u korelaciji sa PET-CT značajno pomažu da se razlikuju kada je sam uzorak tumorskog tkiva mali. CT je takođe primarna metoda za praćenje odgovora na hemoterapiju i radioterapiju, kao i za dijagnostikovanje metastaza bolesti. Korelacija između PET-CT nalaza i podtipova adenokarcinoma pluća ima važne kliničke implikacije za dijagnozu, stadijume i planiranje lečenja. PET-CT snimanje pruža vredne informacije o metabolizmu tumora, stepenu bolesti i prisustvu metastatskog širenja, usmeravajući odluke o lečenju kao što su hirurška resekcija, hemoterapija, terapija zračenjem i ciljana terapija. Pored toga, CT i PET-CT može pomoći u proceni odgovora na lečenje i detekciju progresije bolesti tokom praćenja (78, 80, 81,82,83, 84, 85).

Rezultati našeg istraživanja iako na ograničenom broju pacijenata pokazuju da imidžing ima ključnu ulogu u "peronalizovanoj medicini" gde se tretman prilagođava specifičnim karakteristikama pacijenta i osobinama tumora od koga se leči.

Korelacija između histopatološkog i radiološkog nalaza je ključna za tačnu dijagnozu i stadijum. Integracijom oba skupa podataka, kliničari mogu poboljšati dijagnostičku tačnost i odrediti optimalni plan lečenja. Pored toga, prisustvo specifičnih histopatoloških karakteristika, kao što su mikropapilarni ili solidni podtipovi, može ukazivati na veći rizik od zahvatanja limfnih čvorova, što može da vodi odluku o hirurškoj resekciji ili uzorkovanju limfnih čvorova. Štaviše, histopatološka i radiološka korelacija je ključna za procenu odgovora na lečenje i progresije bolesti. Promene u veličini tumora, gustini i metaboličkoj aktivnosti primećene tokom naknadnih pregleda mogu pomoći u proceni efikasnosti modaliteta lečenja, kao što su hemoterapija ili ciljana terapija. Ako postoji neusaglašenost između radioloških i histopatoloških nalaza, mogu biti neophodna dodatna ispitivanja, kao što su ponovljene biopsije ili molekularna testiranja, da bi se prilagodio način lečenja (22,34,36).

Histopatološka i radiološka korelacija igraju fundamentalnu ulogu u lečenju adenokarcinoma pluća. Integracija histopatoloških nalaza sa radiološkim imidžingom omogućava tačnu dijagnozu, stadijum, planiranje lečenja i procenu odgovora na lečenje. Multidisciplinarni pristup koji uključuje patologe, radiologe i kliničare je od suštinskog značaja za optimizaciju nege pacijenata i poboljšanje ishoda kod osoba sa adenokarcinomom pluća.

6. ZAKLJUČCI

Korelacijom morfoloških karakteristika tumora i drugih karakteristika kao što su limfadenopatija i metastatske promene sa određenim podtipovima tumora došli smo do zaključka:

- većina pacijenata su imali acinarni i papilarni podtip adenokarcinoma pluća
 - minimalno invazivni adenokarcinom kao i adenokarcinom in situ su bili manje veličine i nisu se širili van primarne lezije.
 - moguće je razlikovanje mucinoznog i ne-mucinoznog adenokarcinoma pluća na osnovu radioloških karakteristika
- mucinozni adenokarcinomi na CT pregledima se često pojavljuju kao solidne lezije lobuliranih konutra, a ponekad i kao GGO lezije, pretežno u perifernimd elovima pluća
 - nemucinozni adenokarcinomi su češće spikuliranih ili nejasno ograničenih ivica, heterodenznije strukturei centralbo lokalizovani
 - da iako ove karakteristike ponekad mogu pomoći u razlikovanju mucinoznih i ne-mucinoznih adenokarcinoma na radiološkim pregledima, konačna dijagnoza često zahteva histopatološki pregled uzoraka tkiva dobijenih biopsijom ili hirurškom resekcijom.
 - određeni podtipovi kao što je solidni imaju predispoziciju ranijoj diseminaciji bolesti i infiltraciji kolnih struktura
 - da određene karakteristike kao vaskularna invazija, peribronhijalno širenje utiču negativno kako na ishod bolesti tako i na opsežnost hirurške intervencije kod operabilnih pacijenata
 - maksimalni standardizovani unos (SUVmax) bio je značajno niži kod AIS-MIA nego kod svih drugih tipova karcinoma, i kod acinarnog u poređenju sa solidnim karcinomom

7. LITERATURA

1. Weibel ER. Lung morphometry: the link between structure and function. *Cell Tissue Res.* 2017 367(3):413-426.
2. Melén E, Koppelman GH, Guerra S. On Genetics, Lung Developmental Biology, and Adult Lung Function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 202(6):791-793.
3. Murray JF. The structure and function of the lung. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 14(4):391-396.
4. VANDAM LD. The functional anatomy of the lung. *Anesthesiology.* 1952 13(2):130-41.
5. Vatter AE. Lung morphology. *Aspen Emphysema Conf.* 1968;11:199-212.
6. Neder JA, Berton DC, O'Donnell DE. Lung function: what constitutes (ab)normality? *J Bras Pneumol.* 2022 30;48(2):e20220096.
7. Kilburn KH. Functional morphology of the distal lung. *Int Rev Cytol.* 1974; 37(0):153-270
8. Mead J. Respiration: pulmonary mechanics. *Annu Rev Physiol.* 1973;35:169-92.
9. Oliver AL. Lung Cancer: Epidemiology and Screening. *Surg Clin North Am.* 2022 102(3):335-344.
10. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016 25(3):439-45.
11. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019; 28(10):1563-1579.
12. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):463-473.
13. Jones GS, Baldwin DR. Recent advances in the management of lung cancer. *Clin Med (Lond).* 2018 1;18(Suppl 2):s41-s46
14. Mederos N, Friedlaender A, Peters S, Addeo A. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. *ESMO Open.* 2020;5(Suppl 4):e000796.

-
15. Lee E, Kazerooni EA. Lung Cancer Screening. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43(6):839-850.
 16. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2021 12;22(16):8661.
 17. Panunzio A, Sartori P. Lung Cancer and Radiological Imaging. *Curr Radiopharm.* 2020;13(3):238-242.
 18. Thakur SK, Singh DP, Choudhary J. Lung cancer identification: a review on detection and classification. *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(3):989-998.
 19. Farsad M. FDG PET/CT in the Staging of Lung Cancer. *Curr Radiopharm.* 2020;13(3):195-203.
 20. Cohen, J.G.; Reymond, E.; Jankowski, A.; Brambilla, E.; Arbib, F.; Lantuejoul, S.; Ferretti, G.R. Adénocarcinomes pulmonaires: Corrélations entre TDM et histopathologie. *J. Radiol. Diagn. Interv.* **2016**, *97*, 375–384.
 21. Lantuejoul, S.; Rouquette, I.; Brambilla, E.; Travis, W.D. Nouvelle classification OMS 2015 des adénocarcinomes pulmonaires et préneoplasies. *Ann. Pathol.* **2016**, *36*, 5–14.
 22. Travis, W.D.; Brambilla, E.; Noguchi, M.; Nicholson, A.G.; Geisinger, K.R.; Yatabe, Y.; Powell, C.A.; Beer, D.G.; Riely, G.J.; Garg, K.; et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma: Executive Summary. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2011**, *5*, 381–385.
 23. Yanagawa, M.; Johkoh, T.; Noguchi, M.; Morii, E.; Shintani, Y.; Okumura, M.; Hata, A.; Fujiwara, M.; Honda, O.; Tomiyama, N. Radiological prediction of tumor invasiveness of lung adenocarcinoma on thin-section CT. *Medicine* **2017**, *96*, e6331.
 24. Cohen, J.G.; Reymond, E.; Jankowski, A.; Brambilla, E.; Arbib, F.; Lantuejoul, S.; Ferretti, G.R. Lung adenocarcinomas: Correlation of computed tomography and pathology findings. *Diagn. Interv. Imaging* **2016**, *97*, 955–963.
 25. Harðardóttir H, Jonsson S, Gunnarsson O, Hilmarsdóttir B, Asmundsson J, Gudmundsdóttir I, Saevarsdóttir VY, Hansdóttir S, Hannesson P, Gudbjartsson T. [Advances in lung cancer diagnosis and treatment - a review]. *Laeknabladid.* 2022 Jan;108(1):17-29. Icelandic.
 26. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2021 12;22(16):8661.

-
27. Loscertales J, Jimenez-Merchan R, Congregado M, Ayarra FJ, Gallardo G, Triviño A. Video-assisted surgery for lung cancer. State of the art and personal experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2009;17(3):313-26.

 28. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S, Beasley MB, Thunnissen E, Pelosi G, Rekhtman N, Bubendorf L, Mino-Kenudson M, Yoshida A, Geisinger KR, Noguchi M, Chirieac LR, Bolting J, Chung JH, Chou TY, Chen G, Poleri C, Lopez-Rios F, Papotti M, Sholl LM, Roden AC, Travis WD, Hirsch FR, Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, Wistuba I, Moreira AL. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(3):377-407.

 29. Li W, Liu JB, Hou LK, Yu F, Zhang J, Wu W, Tang XM, Sun F, Lu HM, Deng J, Bai J, Li J, Wu CY, Lin QL, Lv ZW, Wang GR, Jiang GX, Ma YS, Fu D. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer.* 2022 20;21(1):25.

 30. Hoy H, Lynch T, Beck M. Surgical Treatment of Lung Cancer. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2019;31(3):303-313

 31. Rossi A, Di Maio M. Platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: optimal number of treatment cycles. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016 16(6):653-60.

 32. Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-Line Immunotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 20;40(6):586-597.

 33. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, Mukherjee A, Paul MK. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer.* 2023 21;22(1):40.

 34. Succony L, Rassi DM, Barker AP, McCaughan FM, Rintoul RC. Adenocarcinoma spectrum lesions of the lung: Detection, pathology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2021;99:102237

 35. Yang S, Zhang Z, Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2019 2;12(1):47.

 36. Eguchi T, Kadota K, Park BJ, Travis WD, Jones DR, Adusumilli PS. The new IASLC-ATS-ERS lung adenocarcinoma classification: what the surgeon should know. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;26(3):210-22.

 37. Zugazagoitia J, Enguita AB, Nuñez JA, Iglesias L, Ponce S. The new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification from a clinical perspective: current concepts and future prospects. *J Thorac Dis.* 2014;6(Suppl 5):S526-36.

-
38. Solis LM, Behrens C, Raso MG, Lin HY, Kadara H, Yuan P, Galindo H, Tang X, Lee JJ, Kalhor N, Wistuba II, Moran CA. Histologic patterns and molecular characteristics of lung adenocarcinoma associated with clinical outcome. *Cancer*. 2012 1;118(11):2889-99.
39. Andrew G. Nicholson, Ming S. Tsao, Mary Beth Beasley, Alain C. Borczuk, Elisabeth Brambilla, Wendy A. Cooper, Sanja Dacic, Deepali Jain, Keith M. Kerr, Sylvie Lantuejoul, Masayuki Noguchi, Mauro Papotti, Natasha Rekhtman, Giorgio Scagliotti, Paul van Schil, Lynette Sholl, Yasushi Yatabe, Akihiko Yoshida, William D. Travis, The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015, *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 17, Issue 3, 2022, Pages 362-387
40. Underwood, C.; Musick, A.; Glass, C. Adenocarcinoma Overview. Available online: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungtumoradenocarcinoma.html>.
41. Kao, T.N.; Hsieh, M.S.; Chen, L.W.; Yang, C.F.J.; Chuang, C.C.; Chiang, X.H.; Chen, Y.C.; Lee, Y.H.; Hsu, H.H.; Chen, C.M.; et al. CT-Based Radiomic Analysis for Preoperative Prediction of Tumor Invasiveness in Lung Adenocarcinoma Presenting as Pure Ground-Glass Nodule. *Cancers* **2022**, *14*, 5888.
42. Castro, C.Y.; Coffey, D.M.; Medeiros, L.J.; Cagle, P.T. Prognostic significance of percentage of bronchioloalveolar pattern in adenocarcinomas of the lung. *Ann. Diagn. Pathol.* **2001**, *5*, 274–284.
43. Wang, X.W.; Chen, W.F.; He, W.J.; Yang, Z.M.; Li, M.; Xiao, L.; Hua, Y.Q. CT features differentiating pre- and minimally invasive from invasive adenocarcinoma appearing as mixed ground-glass nodules: Mass is a potential imaging biomarker. *Clin. Radiol.* **2018**, *73*, 549–554.
44. Nakazono, T.; Sakao, Y.; Yamaguchi, K.; Imai, S.; Kumazoe, H.; Kudo, S. Subtypes of peripheral adenocarcinoma of the lung: Differentiation by thin-section CT. *Eur. Radiol.* **2005**, *15*, 1563–1568.
45. Kuhn, E.; Morbini, P.; Cancellieri, A.; Damiani, S.; Cavazza, A.; Comin, C.E. Adenocarcinoma classification: Patterns and prognosis. *Pathologica* **2018**, *110*, 5–11.
46. McGranahan N, Swanton C. Biological and therapeutic impact of intratumor heterogeneity in cancer evolution. *Cancer Cell*. 2015;27:15–26.
47. Ganeshan B, Panayiotou E, Burnand K, Dizdarevic S, Miles K. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival. *Eur Radiol*. 2012;22:796–802.
48. Ganeshan B, Goh V, Mandeville HC, Ng QS, Hoskin PJ, Miles KA. Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT. *Radiology*. 2013;266:326–336.

-
49. Tsutani, Y.; Miyata, Y.; Mima, T.; Kushitani, K.; Takeshima, Y.; Yoshimura, M.; Okada, M. The prognostic role of pathologic invasive component size, excluding lepidic growth, in stage I lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2013**, *146*, 580–585.
 50. Wu, G.; Woodruff, H.C.; Shen, J.; Refaee, T.; Sanduleanu, S.; Ibrahim, A.; Leijenaar, R.T.H.; Wang, R.; Xiong, J.; Bian, J.; et al. Diagnosis of Invasive Lung Adenocarcinoma Based on Chest CT Radiomic Features of Part-Solid Pulmonary Nodules: A Multicenter Study. *Radiology* **2020**, *297*, 451–458.
 51. Pascoe, H.M.; Knipe, H.C.; Pascoe, D.; Heinze, S.B. The many faces of lung adenocarcinoma: A pictorial essay. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* **2018**, *62*, 654–661.
 52. Wang, T.; Yang, Y.; Liu, X.; Deng, J.; Wu, J.; Hou, L.; Wu, C.; She, Y.; Sun, X.; Xie, D.; et al. Primary Invasive Mucinous Adenocarcinoma of the Lung: Prognostic Value of CT Imaging Features Combined with Clinical Factors. *Korean J. Radiol.* **2021**, *22*, 652–662.
 53. Kuriyama, K.; Yanagawa, M. CT Diagnosis of Lung Adenocarcinoma: Radiologic-Pathologic Correlation and Growth Rate. *Radiology* **2020**, *297*, 199–200.
 54. Lam S, Müller NL, Miller RR, Kostashuk EC, Szasz IJ, LeRiche JC, Lee-Chuy E. Predicting the response of obstructive endobronchial tumors to photodynamic therapy. *Cancer*. 1986 Nov 15;58(10):2298-306. PMID: 3756775.
 55. Carter, B.W.; Halpenny, D.F.; Ginsberg, M.S.; Papadimitrakopoulou, V.A.; de Groot, P.M. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Treatment: Current Status and the Role of Imaging. *J. Thorac. Imaging.* **2017**, *32*, 300–312
 56. Cha, H.K.; Lim, J.H.; Ryu, W.K.; Kim, L.; Ryu, J.-S. Solitary Uncommon Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Reports* 2023, *6*, 8.
 57. Sucony, L.; Rassl, D.M.; Barker, A.P.; McCaughan, F.M.; Rintoul, R.C.; Adenocarcinoma spectrum lesions of the lung: Detection, pathology and treatment strategies. *Cancer Treat. Rev.* 2021, *99*, 102237.
 58. Chiu, T.H.; Lin, C.Y.; Hsieh, M.H.; Lin, S.M.; Fang, Y.F. Prognostic Factors in Lung Adenocarcinoma with Bone Metastasis Treated with EGFR-TKIs. *Medicina* 2021, *57*, 967.
 59. Shao, X.; Niu, R.; Jiang, Z.; Shao, X.; Wang, Y. Role of PET/CT in Management of Early Lung Adenocarcinoma. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2020**, *214*, 437–445.
 60. Sun, X.Y.; Chen, T.X.; Chang, C.; Teng, H.H.; Xie, C.; Ruan, M.M.; Lei, B.; Liu, L.; Wang, L.H.; Yang, Y.H.; et al. SUVmax of 18FDG PET/CT Predicts Histological Grade of Lung Adenocarcinoma. *Acad. Radiol.* **2021**, *28*, 49–57.

-
61. Mogavero, A.; Bironzo, P.; Righi, L.; Merlini, A.; Benso, F.; Novello, S.; Passiglia, F. Deciphering Lung Adenocarcinoma Heterogeneity: An Overview of Pathological and Clinical Features of Rare Subtypes. *Life* **2023**, *13*, 1291.
 62. Damirov, F.; Stoleriu, M.G.; Manapov, F.; Büsing, K.; Michels, J.D.; Preissler, G.; Hatz, R.A.; Hohenberger, P.; Roessner, E.D. Histology of the Primary Tumor Correlates with False Positivity of Integrated 18F-FDG-PET/CT Lymph Node Staging in Resectable Lung Cancer Patients. *Diagnostics* **2023**, *13*, 1893.
 63. Lee, W.Y.; Chen, P.H.; Chen, K.C.; Hsu, H.H.; Chen, J.S. Computed Tomography-Guided Localization and Extended Segmentectomy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Diagnostics* **2022**, *12*, 2043.
 64. Divisi, D.; Rinaldi, M.; Necozone, S.; Curcio, C.; Rea, F.; Zaraca, F.; De Vico, A.; Zaccagna, G.; Di Leonardo, G.; Crisci, R.; et al. Is It Possible to Establish a Reliable Correlation between Maximum Standardized Uptake Value of 18-Fluorine Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Histological Types of Non-Small Cell Lung Cancer? Analysis of the Italian VATS Group Database. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1901.
 65. Nakada, T.; Takahashi, Y.; Sakakura, N.; Iwata, H.; Ohtsuka, T.; Kuroda, H. Prognostic Radiological Tools for Clinical Stage IA Pure Solid Lung Cancer. *Curr. Oncol.* **2021**, *28*, 3846–3856.
 66. Kudura, K.; Ritz, N.; Kutzker, T.; Hoffmann, M.H.K.; Templeton, A.J.; Foerster, R.; Kreissl, M.C.; Antwi, K. Predictive Value of Baseline FDG-PET/CT for the Durable Response to Immune Checkpoint Inhibition in NSCLC Patients Using the Morphological and Metabolic Features of Primary Tumors. *Cancers* **2022**, *14*, 6095.
 67. Gao, J.; Shi, Y.; Niu, R.; Shao, X.; Shao, X. Association Analysis of Maximum Standardized Uptake Values Based on ¹⁸F-FDG PET/CT and EGFR Mutation Status in Lung Adenocarcinoma. *J. Pers. Med.* **2023**, *13*, 396.
 68. Dunn, B.; Pierobon, M.; Wei, Q. Automated Classification of Lung Cancer Subtypes Using Deep Learning and CT-Scan Based Radiomic Analysis. *Bioengineering* **2023**, *10*, 690.
 69. Monaco, L.; De Bernardi, E.; Bono, F.; Cortinovis, D.; Crivellaro, C.; Elisei, F.; L’Imperio, V.; Landoni, C.; Mathoux, G.; Musarra, M.; et al. The “digital biopsy” in non-small cell lung cancer (NSCLC): A pilot study to predict the PD-L1 status from radiomics features of [18F]FDG PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2022**, *49*, 3401–3411.
 70. Marghescu, A.-Ş.; Leonte, D.G.; Radu, A.D.; Măgheran, E.D.; Tudor, A.V.; Teleagă, C.; Țigău, M.; Georgescu, L.; Costache, M. Atypical Histopathological Aspects of Common Types of Lung Cancer—Our Experience and Literature Review. *Medicina* **2024**, *60*, 112.

-
71. Lai, W.A.; Huang, Y.S.; Chang, K.C.; Yang, S.F.; Yang, C.J.; Liu, Y.W.; Chen, H.D. Next-Generation Sequencing in Lung Cancers—A Single-Center Experience in Taiwan. *Medicina* **2024**, *60*, 236.
 72. He L, Huang Y, Ma Z, Liang C, Liang C, Liu Z. Effects of contrast-enhancement, reconstruction slice thickness and convolution kernel on the diagnostic performance of radiomics signature in solitary pulmonary nodule. *Sci Rep*. 2016;6:34921.
 73. Dennie C, Thornhill R, Sethi-Virman V, Souza CA, Bayanati H, Gupta A, et al. Role of quantitative computed tomography texture analysis in the differentiation of primary lung cancer and granulomatous nodules. *Quant Imaging Med Surg*. 2016;6:6–15
 74. Alilou M, Beig N, Orooji M, Rajiah P, Velcheti V, Rakshit S, et al. An integrated segmentation and shape-based classification scheme for distinguishing adenocarcinomas from granulomas on lung CT. *Med Phys*. 2017;44:3556–3569.
 75. Beig N, Khorrami M, Alilou M, Prasanna P, Braman N, Orooji M, et al. Perinodular and intranodular radiomic features on lung CT images distinguish adenocarcinomas from granulomas. *Radiology*. 2019;290:783–792.
 76. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014;5:4006.
 77. Win T, Miles KA, Janes SM, Ganeshan B, Shastry M, Endozo R, et al. Tumor heterogeneity and permeability as measured on the CT component of PET/CT predict survival in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:3591–3599.
 78. Fried DV, Tucker SL, Zhou S, Liao Z, Mawlawi O, Ibbott G, et al. Prognostic value and reproducibility of pretreatment CT texture features in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90:834–842.
 79. Cherezov D, Goldgof D, Hall L, Gillies R, Schabath M, Müller H, et al. Revealing tumor habitats from texture heterogeneity analysis for classification of lung cancer malignancy and aggressiveness. *Sci Rep*. 2019;9:4500.
 80. Cook GJ, Yip C, Siddique M, Goh V, Chicklore S, Roy A, et al. Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med*. 2013;54:19–26.
 81. Cook GJ, O'Brien ME, Siddique M, Chicklore S, Loi HY, Sharma B, et al. Non-small cell lung cancer treated with erlotinib: heterogeneity of 18F-FDG uptake at PET—Association with treatment response and prognosis. *Radiology*. 2015;276:883–893.

-
82. Yang X, Pan X, Liu H, Gao D, He J, Liang W, et al. A new approach to predict lymph node metastasis in solid lung adenocarcinoma: a radiomics nomogram. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 7):S807–S819.
 83. Zhong Y, Yuan M, Zhang T, Zhang YD, Li H, Yu TF. Radiomics approach to prediction of occult mediastinal lymph node metastasis of lung adenocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211:109–113.
 84. Bayanati H, Thornhill RE, Souza CA, Sethi-Virmani V, Gupta A, Maziak D, et al. Quantitative CT texture and shape analysis: can it differentiate benign and malignant mediastinal lymph nodes in patients with primary lung cancer? *Eur Radiol.* 2015;25:480–487.
 85. Andersen MB, Harders SW, Ganeshan B, Thygesen J, Torp Madsen HH, Rasmussen F. CT texture analysis can help differentiate between malignant and benign lymph nodes in the mediastinum in patients suspected for lung cancer. *Acta Radiol.* 2016;57:669–676.

SPISAK SKRAĆENICA:

RTG – radiografija grudnog koša

CT - kompjuterizovana tomografija

PET - pozitronska emisiona tomografija

SUVmax - maksimalni prijem radiofarmaka

FDG - fludeoksiglukozna F-18

MRI - magnetna rezonanca

TNM – tumor, limfni čvor, metastaza

AJCC – Američki zajednički komitet za karcinome

UICC – Unija za međunarodnu kontrolu raka

EBUS - endobronhijalni ultrazvuk

FNA – biopsija tankom iglom

CNB – biopsija kor iglom

VATS – videoasistirana torakoskopska hirurgija

NSCLC – nesitnoćelijski karcinom pluća

EGFR - epidermalni factor rasta

TKI - tirozin kinaza

ALK – anaplastična limfnom kinaza

PD-L1 – programirani ligand smrti 1

NGS - sekvenciranje nove generacije

BRAF – B – raf gen

ROS – ros gen

DNK – dezoksiribonukleinska kiselina

RNK – ribonukleinska kiselina

IALSC – interacionalna asocijacija za proučavanje karcinoma pluća

ATS – Američko torakalno društvo

ERS - Evropsko respiratorno društvo

HRCT - kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije

AIS - adenokarcinom in situ

MIA - minimalno invazivni adenokarcinom

ADC - adenokarcinom

IA - invazivni adenokarcinom

AAH - atipična adenomatozna hiperplazija

GGO - opacifikacija tipa mlečnog stakla

BAC - Bronhoalveolarni karcinom

SZO - WHO – Svetska zdravstvena organizacija

IHC – imunohistohemija

FISH – fluorescentna in situ hibridizacija

PCR – lančana reakcija polimeraze

MDCT - multidetektorska kompjuterizovana tomografija

Objavljeni radovi:

1. Colic N, Stevic R, Stjepanovic M, Savić M, Jankovic J, Belic S, Petrovic J, Bogosavljevic N, Aleksandric D, Lukic K, Kostić M, Saponjski D, Vasic Madzarevic J, Stojkovic S, Ercegovac M, Garabinovic Z. Correlation between Radiological Characteristics, PET-CT and Histological Subtypes of Primary Lung Adenocarcinoma-A 102 Case Series Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Apr 10;60(4):617. doi: 10.3390/medicina60040617. PMID: 38674262; PMCID: PMC11051865.
2. Čolić N, Stević R., Transthoracic CT-guided biopsies of lung changes and procedural complications. *MedPodml*, Vol 77, br 3, DOI 10.5937/mp77-46825

BIOGRAFIJA

Klinički asistent dr Nikola Čolić, rođen je 19.6.1987. godine u Smederevskoj palanci gde je završio osnovnu školu kao i gimnaziju sa odličnim uspehom i nagradom Vuk Karadžić.

Medicinski fakultet u Beogradu završio je 2013. godine sa prosekom 8,15, Nakon toga specijalističke akademske studije 2015. godine sa prosekom 9,40, dok je na doktorskim studijama imao prosek 9,45.

Zaposlen je u Univerzitetском Kliničkom centru Srbije od 2017. godine, specijalista radiologije je od 2019. godine. Za kliničkog asistenta na katedri radiologije izabran je 2024. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Autor i koautor je brojnih radova u nacionalnim i inostranim časopisima, koautor je dva poglavlja u udžbeniku sa postdiplomskom nastavu iz interne medicine, učestvovao je kao predavač na brojnim nacionalnim (URS, MRS, SeEcho) i stranim (ECR) kongresima. Stipendista je Evropskog udruženja radiologa za 2016, 2017 i 2018. godinu na programu – Invest in youth.

Jedan je od osnivača udruženja Mladi radiolozi Srbije.

Organizator je više nacionalnih kongresa.

Član je upravnog odbora Lekarske Komore Srbije i odbora za međunarodnu saradnju.

Od 2023. godine obavlja funkciju zvaničnog savetnika Svetske zdravstvene asocijacije sa socio-medicinska pitanja.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Никола Чолић

Број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Патолошко радиолошка корелација аденокарцинома плућа по најновијим критеријумима

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 12.07. 2024.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Никола Чолић

Број индекса

Студијски програм: Докторске студије из Радиологије и нуклеарне медицине

Наслов рада: Патолошко радиолошка корелација аденокарцинома плућа по најновијим критеријумима

Ментор: проф.др Ружа Стевић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 12.07. 2024.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Патолошко радиолошка корелација аденокарцинома плућа по најновијим критеријумима

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

Потпис аутора

У Београду, 12.07. 2024.
