

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Milica D. Mitrović-Jovanović

**Dijagnostički značaj naprednih tehnika  
kompjuterizovane tomografije u  
preoperativnoj predikciji metastatskog rizika  
gastrointestinalnih stromalnih tumora**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2023.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL SCHOOL

Milica D. Mitrovic-Jovanovic

**Diagnostic significance of advanced CT  
techniques in preoperative prediction of  
metastatic risk of gastrointestinal stromal  
tumors**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2023.

**Mentor: Prof. dr Aleksandra Djurić-Stefanović** , vanredni profesor radiologije

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Komentor: Doc. Dr Keramatollah Ebrahimi**, docent hirurgije

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Ruža Stević, redovni profesor radiologije  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Akademik Prof. dr Predrag Peško, redovni profesor hirurgije u penziji  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. Dr Radiša Vojinović, vanredni profesor radiologije  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

Profesorki Aleksandri Djurić-Stefanović, mentoru ovog rada dugujem veliku zahvalnost za svu pomoć, savete I sugestije koje mi je dala, za vreme I strpljenje koje mi je nesebično pružila. Zadovoljstvo I privilegija je biti deo njenog tima.

Docentu Keramatollah Ebrahimiju, komentoru ovog rada od srca hvala za veliku pomoć I bezrezervnu podršku. Bilo je zadovoljstvo nadovezati se na njegovo istraživanje I usko saradivati sve ove godine.

Akademiku profesoru Predragu Pešku I celom timu hirurga Centra za hirurgiju jednjaka, Prve hirurške klinike na čelu sa profesorom Predragom Sabljakom svesrdno hvala za veliku podršku I pomoć tokom celog rada na ovom doktoratu.

Profesorki Ruži Stević zahvalnost dugujem za veliku pomoć I razumevanje koje mi je pružila od samog početka doktorskih studija.

Profesoru Marjanu Micevu I kolegama sa Odeljenja za digestivnu patologiju Prve hirurške klinike posebno hvala na dragocenim savetima i pomoći kojima su u velikoj meri doprineli ovom radu.

Od srca hvala kolegama radiolozima, tehničarima i medicinskim sestrama na Odeljenju digestivne radiologije za ogromnu predanost i kolegijalnost tokom ovog rada, na volji i trudu koji su uložili u ovo istraživanje.

Profesoru Draganu Mašuloviću, Katedri za Radiologiju, a naročito profesoru Đorđiju Šaranoviću zahvalnost dugujem za veliku podršku sve ove godine.

Podrška moje porodice tokom ovog rada za mene je bila neprocenjiva. Mom suprugu i ćerkama hvala na ljubavi, istinskoj brizi i osloncu koji mi pružaju.

**Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:**

1. Kreiranju koncepta teze: Prof. dr Aleksandra Djurić-Stefanović, Doc. dr Keramatollah Ebrahimi;
2. Prikupljanju podataka: kl. Ass Aleksandra Janković, kl. Ass Dušan Šaponjski
3. Formalnoj analizi: Prof.dr Marko Daković; dr Dimitrije Šarac; dr Marjan Micev
4. Istraživanju: Doc.dr Jelena Kovač; Doc.dr Ognjan Skrobić;
5. Metodologiji: Doc. dr Keramatollah Ebrahimi;
6. Superviziji: Prof.dr Predrag Sabljak;
7. Pisanju – originalni nacrt: Prof. dr Aleksandra Djurić-Stefanović
8. Pisanju- recenzija i uređivanje: Prof. dr Aleksandra Djurić-Stefanović

*Ovaj rad posvećujem mojoj majci Nadi, sestri Ivani i ocu Draganu sa dubokom zahvalnošću i neizrecivom ljubavlju.*

## SAŽETAK

### DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ NAPREDNIH TEHNIKA KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U PREOPERATIVNOJ PREDIKCIJI METASTATSKOG RIZIKA GASTROINTESTINALNIH STROMALNIH TUMORA

Milica Mitrović-Jovanović

**Cilj:** Cilj studije je bio utvrditi morfološke i funkcionalne parametrenaprednih tehnika kompjuterizovane tomografije (CT perfuzioni parametri i parametri teksturne analize), koji su od značaja za preoperativnu predikciju visokog rizika metastatskog potencijala gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST) želuca. Zatim uporediti dijagnostičku vrednost morfoloških parametara konvencionalne MDCT dijagnostike i funkcionalnih parametara procenjenih pomenutim naprednim CT tehnikama u neinvazivnoj, preoperativnoj proceni stratifikacije rizika GIST-a, u korelaciji sa makropatološkim i patohistološkim nalazom, kao zlatnim standardom.

**Metod:** Istraživanje je po tipu prospektivne kohortne studije koja je izvedena u Odeljenju digestivneradiologije, Centra za radiologiju, Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije u saradnji sa Centrom zahirurgiju jednjaka, Klinike za digestivnu hirurgiju (Prva hirurška klinika) i Odeljenjem za digestivnu patologiju, Službe za patohistologiju Kliničkog Centra Srbije, u periodu od 2019-2022. godine. U studiju su uključeni pacijenti sa tumorskom promenom želuca koja je bila suspekt na GIST. Ovi pacijenti su najpre pregledani CT-om, sa konvencionalnim dvofaznim postkontrastnim protokolom i CT perfuzionom serijom uz naknadnu teksturnu analizu, a potom operisani. Histopatološkom analizom resekovanog GIST-a utvrđen je mitotski indeks, na osnovu klasifikacionog sistema tumorje svrstan u grupu niskog ili visokog rizika.

**Rezultati:** Od klasičnih CT morfoloških karakteristika tumora statističku značajnost u predikciji metastatskog rizika GIST-a pokazali su dijametar tumora, lokalizacija, margine, način rasta, oblik, kontinuitet mukoze i uvećane vaskularne strukture koje dreniraju/ishranjuju tumor (EFDV). Multivarijantnom regresionom analizom izdvojili su se oblik tumora i EFD kao dva nezavisna prediktivna faktora za visokorizični GIST (HR GIST) sa AUC od 0.869 (CI: 0.770-0.967), senzitivnošću od 80%, specifičnošću od 93.8% i pouzdanošću od 87.1% u predikciji HR GIST. Od CT perfuzionih funkcionalnih parametara TTP („time to peak“) i PS („permeability surface“) pokazali su značajnu razliku između HR i LR GIST-a.

Univarijantna analiza je pokazala da su veći dijametar, cistična struktura tumora, kraće TTP, nejasne margine, egzofitičan rast, iregularan oblik, diskontinuitet mukoze i prisutni uvećani krvni sudovi koji ishranjuju/dreniraju tumor značajni prediktori HR GIST sa AUC od 0.904 (CI: 0.819-0.989), senzitivnošću od 90.6%, specifičnošću od 93,3% i pouzdanošću od 91,1%.

Teksturna analiza je izdvojila Min Norm ( $p=0.032$ ) kao histogramski parametar prvog reda statistički značajno različit u HR i LR GIST, dok su Min Norm ( $p=0.007$ ), Skewness ( $p=0.035$ ) i Kurtosis ( $p=0.003$ ) pokazali značajnu razliku u odnosu na gradus tumora, koji je definisan mitotskim indeksom. Univarijantna regresiona analiza je potvrdila dijametar tumora, izgled margina, način rasta, oblik lezije, strukturu, kontinuitet mukoze, prisutnost EFDV i teksturni parametar Max Norm kao značajne prediktivne faktore za HR GIST. Multivarijantna regresiona analiza je izdvojila prekinutu mukozu ( $p<0.001$ ) i prisutne EFDV ( $p<0.001$ ) kao nezavisne prediktivne CT karakteristike za HR GIST sa AUC od 0.878 (CI: 0.797- 0.959), senzitivnošću od 94%, specifičnošću od 77% i pouzdanošću od 88% u predikciji HR GIST.

**Zaključak:** Naše istraživanje je rezultiralo regresionim modelima gde su nepravilan oblik tumora, diskontinuitet mukoze i prisustvo EFDV bili najznačajniji i nezavisni prediktori za visok metastatski potencijal želudačnog GIST-a. Ovaj rezultat pokazuje da morfološke karakteristike tumora otkrivene konvencionalnim CT pregledom i dalje imaju najveću vrednost u preoperativnoj stratifikaciji metastatskog rizika GIST-a želuca. Pokazana je značajna statistička razlika između visokorizičnog i

niskorizičnog GIST-a želuca u pogledu funkcionalnih parametara CT perfuzije: TTP i PS, kao i parametra Min Norm unutar teksturne analize ovih tumora, te je zaključak da inkorporacija naprednih CT tehnika u osnovni protokol snimanja zajedno sa dobrim poznavanjem i pažljivom analizom spektra klasičnih morfoloških CT karakteristika može dodatno unaprediti preoperativnu procenu stratifikacije rizika kod GIST-a. Time se poboljšava planiranje terapijskog protokola, naročito u smislu primene neoadjuvantne terapije radi boljeg kliničkog ishoda i same prognoze bolesti.

**Ključne reči:** Gastrointestinalni stromalni tumor (GIST); Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT); CT perfuzija; analiza teksture; metastatski rizik

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Radiologija i nuklearna medicina

**UDK broj:**



## ABSTRACT

### DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ADVANCED COMPUTED TOMOGRAPHY TECHNIQUES IN PREOPERATIVE PREDICTION OF METASTATIC RISK LEVEL OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

Milica Mitrović-Jovanović

**Objective:** The objective of the study is to determine the morphological and functional parameters of multidetector computed tomography (CT) (CT perfusion parameters and texture analysis), which are important for preoperative prediction of high risk of malignant potential of gastrointestinal stromal tumors (GISTs). To compare the diagnostic value of the morphological parameters of conventional CT diagnostics and the functional parameters assessed by the above mentioned advanced CT techniques in the non-invasive, preoperative evaluation of the malignant potential of GIST, in correlation with the macropathological and pathohistological findings, as the gold standard.

**Methods:** The research is a type of prospective cohort study that was carried out at the Department of Digestive Radiology of the Center for Radiology in cooperation with the Center for Esophageal Surgery of the Clinic for Digestive Surgery (First Surgical Clinic) and the Department of Digestive Pathology, Pathohistology Service of the Clinical Center of Serbia, in the period from 2019 - 2022. The study included patients with a tumor lesion of the stomach that was suspicious for GIST, that was preoperatively examined with CT, which included a conventional two-phase postcontrast protocol and a CT perfusion series. After surgery histopathological analysis was performed and according to diameter and mitotic index, the tumor was classified as low or high risk. In patients with postoperatively proven GIST, CT texture analysis of the tumor, was performed.

**Results:** Classical CT morphological characteristics of the tumor such as, tumor diameter, localization, margins, growth pattern, continuity of the mucosa, shape and enlarged feeding/draining vessels (EFDV) showed statistical significance in predicting the metastatic risk of GIST. Multivariate regression analysis identified tumor shape and EFD as two independent predictive factors for high- risk GIST (HR GIST). AUC of 0.869 (CI: 0.770-0.967) with sensitivity of 80%, specificity of 93.8% and accuracy of 87.1% in the prediction of HR GIST.

Of the CT perfusion functional parameters, TTP ("time to peak") and PS ("permeability surface") proved to be significant in the prediction of high risk. Univariate analysis showed that larger diameter, cystic tumor structure, shorter TTP, undefined margins, exophytic growth, irregular shape, mucosal discontinuity and presence of enlarged feeding/draining vascular vessels of the tumor were significant predictors of HR GIST with AUC of 0.904 (CI: 0.819-0.989) and sensitivity of 90.6%, specificity of 93.3% and accuracy of 91.9%. Textural analysis pointed out Min Norm ( $p=0.032$ ) as a histogram parameter of the first order statistically significantly different in HR and LR GIST, while Min Norm ( $p=0.007$ ), Skewness ( $p=0.035$ ) and Kurtosis ( $p=0.003$ ) showed a significant difference in relation to tumor grade, which is defined by the mitotic index. Univariate regression analysis confirmed tumor diameter, margin appearance, growth pattern, lesion shape, structure, mucosal continuity, presence of EFDV and textural parameter Max Norm as significant predictive factors for HR GIST with AUC of 0.878 (CI: 0.797-0.959) with a sensitivity of 94%, specificity of 77% and accuracy of 88% in predicting HR GIST.

**Conclusion:** Our research resulted in a regression model where the irregular shape of the tumor, discontinuity of the mucosa and the presence of EFDV were the most significant and independent predictors for high metastatic potential of gastric GIST. This result shows that the morphological characteristics of the tumor detected by conventional CT examination still have the greatest value in the preoperative stratification of the metastatic risk of gastric GIST. A significant statistical difference between HR and LR GIST was shown regarding the functional parameters of CT perfusion: TTP and PS, as well as the Min Norm parameter within the textural analysis of these tumors, and the conclusion is that the incorporation of advanced CT techniques into the basic imaging protocol together with good knowledge and careful analysis of the spectrum of classic morphological CT feature may further improve the preoperative assessment of risk stratification in GIST. This improves the planning of the therapeutic protocol, especially in terms of the application of neoadjuvant therapy for a better clinical outcome and prognosis of the disease itself.

**Keywords:** Gastrointestinal stromal tumor (GIST); Multidetector computed tomography (MDCT); CT perfusion; texture analysis; metastatic risk

**Scientific field:** Medicine

**Scientific subfield:** Radiology and nuclear medicine

**UDK number:**

## Sadržaj:

1.	UVOD .....	1
1.1.	OPŠTE KARAKTERISTIKE GASTROINTESTINALNIH STROMALNIH TUMORA (GIST) .....	1
1.2.	EPIDEMIOLOGIJA .....	5
1.3.	KLINIČKA SLIKA .....	7
1.4.	DIJAGNOSTIKA .....	8
1.4.1.	ENDOSKOPIJA .....	8
1.4.2.	ENDOSKOPSKA ULTRASONOGRAFIJA .....	9
1.4.3.	RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA .....	10
1.4.3.1.	EHOSONOGRFSKI PREGLED ABDOMENA .....	11
1.4.3.2.	KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA .....	13
1.4.3.3.	NAPREDNE TEHNIKE KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE .....	19
1.4.3.3.1.	CT PERFUZIJA .....	19
1.4.3.3.2.	ANALIZA TEKSTURE TUMORA .....	21
1.4.3.4.	MAGNETNA REZONANCA .....	24
1.4.3.5.	PET (POZITRONSKA EMISIONA TOMOGRAFIJA) .....	26
1.4.4.	PATOLOŠKA DIJAGNOZA .....	27
1.4.4.1.	IMUNIHISTOHEMIJSKA ANALIZA .....	29
1.4.4.2.	MUTACIONA ANALIZA .....	31
1.4.5.	PROGNOSTIČKI FAKTORI, PROCENA RIZIKA I STEJDŽING .....	32
1.5.	LEČENJE GIST ŽELUCA .....	35
1.5.1.	HIRURŠKA RESEKCIJA .....	35
1.5.2.	TERAPIJA INHIBITORIMA TIROZIN KINAZE .....	38
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	40
3.	MATERIJAL I METODOLOGIJA .....	41
3.1.	DIZAJN STUDIJE .....	41
3.2.	PACIJENTI .....	42
3.3.	METODOLOGIJA .....	43
3.3.1.	PROTOKOLI CT PREGLEDA I CT PERFUZIONE STUDIJE .....	43
3.3.2.	ANALIZA PERFUZIONE STUDIJE .....	44
3.3.3.	ANALIZA CT PREGLEDA .....	45
3.3.4.	CT TEKSTURNA ANALIZA .....	45
3.3.5.	PATOLOŠKA ANALIZA I STRATIFIKACIJA RIZIKA GASTRIČNOG GIST-a .....	46
3.3.6.	STATISTIČKA ANALIZA .....	47
4.	REZULTATI .....	48
4.1.	PACIJENTI .....	48
4.2.	ANALIZA MORFOLOŠKIH CT KARAKTERISTIKA TUMORA .....	50
4.3.	PARAMETRI CT PERFUZIJE .....	60
4.3.1.	RAZLIKE PERFUZIONIH PSRAMETARA IZMEDJU GIST-a I SKELETNOG MIŠIĆA .....	60
4.3.2.	ANALIZA PERFUZIONIH PARAMETARA ZA VISOKORIZIČNI I NISKORIZIČNI GIST .....	65
4.3.3.	REGRESIONI MODELI .....	69
4.3.3.1.	UNIVARIJANTNA REGRESIONI MODEL SA KLASIČNIM I PERFUZIONIM PARAMETRIMA U PREDIKCIJI HR GIST .....	69
4.3.3.2.	MULTIVARIJANTNA REGRESIONA ANALIZA .....	71
4.4.	REZULTATI TEKSTURNE ANALIZE .....	73
4.4.1.	KORELACIJE TEKSTURNIH PARAMETARA GIST-a I ZIDA ŽELUCA .....	73
4.4.2.	RAZLIKE TEKSTURNIH PARAMETARA GIST-A I ZIDA ŽELUCA .....	74
4.4.3.	RAZLIKE TEKSTURNIH PARAMETARA IZMEDJU NISKORIZIČNOG I VISOKORIZIČNOG GIST-a .....	76
4.4.4.	RAZLIKE TEKSTURNIH PARAMETARA IZMEDJU NISKOGRADUSNOG I VISOKOGRADUSNOG GIST-A .....	77
4.4.5.	REGRESIONA ANALIZA .....	78

4.4.5.1.	UNIVARIJANTNI REGRESIONI MODEL SA KLASIČNIM I TEKSTURNIM PARAMETRIMA U PREDIKCIJI HR GIST .....	78
4.4.5.2.	MULTIVARIJANTNA REGRESIONA ANALIZA .....	80
5.	DISKUSIJA .....	82
6.	ZAKLJUČCI.....	92
7.	REFERENCE .....	93

# 1. UVOD

## 1.1. *Opšte karakteristike gastrointestinalnih stromalnih tumora*

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) su relativno retki, ali tumori potencijalno agresivnog karaktera koji se javljaju u gastrointestinalnom traktu. Ovi tumori mogu pokazati sposobnost da se šire i metastaziraju, a kako se često otkrivaju u odmaklom stadijumu, mogu predstavljati ozbiljan izazov u lečenju. Zbog toga je važno razumeti karakteristike GIST-a kako bi se omogućila rana dijagnostika i efikasno lečenje. GIST-i su mezenhimalni tumori koji potiču iz intersticijskih ćelija Cajal ili njihovih prekursora. Mogu se javiti bilo gde u gastrointestinalnom traktu, najčešće u želucu (oko 60-70% slučajeva) i tankom crevu (oko 20-30% slučajeva) (1). Iako su GIST-i retki tumori, oni čine većinu mezenhimalnih tumora gastrointestinalnog trakta (2). Gastrointestinalni stromalni tumori su do pre oko 40 godina na osnovu mikroskopskih karakteristika bili pogrešno klasifikovani kao tumori glatkih mišićnih ćelija odnosno kao leiomiomi, leiomiosarkomi, leiomioblastomi ili su bili svrstani u grupu neurogenih tumora odnosno švanoma. 1983.godine Mazur i Clark su imunohistochemijski analizirali 28 tumora želuca koji su na osnovu mikroskopskog pregleda bili klasifikovani kao leiomiomi ili leiomiosarkomi. Oni su imunohistochemijski ispitivali ove tumore na protein S100 koji je marker za neurogene tumore. Daljom analizom elektronskom mikroskopijom utvrdili su da jedna grupa od analiziranih tumora nemaju karakteristike za neurogene tumore niti tumore glatkih mišićnih ćelija. Za ovu grupu tumora uveli su termin gastrični stromalni tumori. Ovakav jedinstven imunohistochemijski profil ovih lezija otvorio je put za dalja ispitivanja u cilju utvrđivanja porekla ovih tumora (3,4). Prekretnica u dijagnostici GIST je 1998 godina, kada su Hirota i saradnici otkrili da su gastrointestinalni stromalni tumori pozitivni na imunohistochemijski marker CD117 (KIT) i CD34 za razliku od tumora glatkih mišićnih ćelija i švanoma. Pokazano je da ista ekspresija CD117 i CD34 postoji i u intersticijskim Cajalovim ćelijama u zidu digestivnog trakta što ukazuje da GIST-i nastaju od ovih ćelija ili njihovih prekursora (4,5).

Dalja genetska ispitivanja su utvrdili da većina GIST-a sadrži mutacije u dva gena, KIT i PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha), koji kodiraju proteine koji su važni za normalan razvoj i funkciju intersticijalnih ćelija Cajal (6). Aktivacija KIT proteina nakon vezivanja sa SCF (Stem Cell Factor) ligandom dovodi do rasta i razvoja tumora. Važan momenat u vezi GIST-a je uvođenje inhibitora tirozin kinaze (Imatinib-Gleevec) u protokol lečenja. Nakon otkrića Filadelfija hromozoma (BCR-ABL+) u hroničnoj mijeloidnoj leukemiji i potom uvođenje inhibitora tirozin kinaze u lečenje ove vrste leukemije, potvrđen je da KIT i BCR-ABL gen imaju slične strukturalne karakteristike te je samo dve godine nakon identifikacije KIT mutacije u GIST uveden je Imatinib u lečenju ovih tumora u uznapredovaloj metastatskoj fazi. Dakle može se zaključiti da se u periodu od samo 20 godina od potpuno nepoznatog patološkog entiteta došlo ne samo do potpune defenicije ovih tumora, već su utvrdjene i genetske mutacije ovih lezija i uvedena target terapija (5,6).

Danas u ovu grupu tumora spadaju lezije mezenhimalnog tipa koje eksprimiraju KIT protein (4). Učestalost GIST-a varira u različitim regionima sveta, a procenjuje se da se godišnje dijagnostikuje oko 15-20 slučajeva na milion stanovnika (5). Ovi tumori se obično dijagnostikuju u petoj i šestoj deceniji života, mada se mogu javiti u bilo kom životnom dobu (2). Uzrok razvoja GIST-a nije u potpunosti poznat. Međutim, većina GIST-a sadrži mutacije u dva gena, KIT i PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha), koji kodiraju proteine koji su važni za normalan razvoj i funkciju intersticijalnih ćelija Cajal (6). Aktivacija KIT proteina nakon vezivanja sa SCF ligandom dovodi do rasta i razvoja tumora. Mutacije u drugim genima, poput SDHX, BRAF i NF1, takođe se mogu javiti u nekim tumorima ovog tipa (7). Dijagnoza GIST-a se obično postavlja histološkom analizom uzorka tumora nakon biopsije ili operativne resekcije.

Imunohistohemijski markeri kao što su KIT (CD117) i CD34 često se koriste za potvrdu dijagnoze GIST-a (8). Mutaciona analiza KIT i PDGFRA gena je takođe važna u terapijskom pristupu, jer pomaže u određivanju mogućnosti primene ciljane terapije inhibitorima tih proteina (9). Radiološke metode za detekciju GIST-a obično uključuju kombinaciju ultrazvučnog pregleda abdomena, kompjuterizovane tomografije (CT), magnetne rezonance (MRI) i pozitronske emisijske tomografije PET/CT.

Ultrazvuk se obično koristi kao početna metoda za procenu prisutnosti abdominalne mase ili za proveru dinamike rasta tumora. CT i MRI omogućuju detaljniju vizuelizaciju promene u pogledu veličine, oblika, lokalizacije i ekstenzije. Pozitronska emisijska tomografija (PET) može uspešno prikazati aktivnost tumora uz precizniju vizuelizaciju sekundarne diseminacije (10). Važno je napomenuti da nijedna dijagnostička metoda ne može potpuno potvrditi dijagnozu GIST-a. Konačna dijagnoza se postavlja biopsijom ili histopatološkom i imunohistochemijskom analizom tkiva (1). U cilju utvrđivanja malignog i metastatskog potencijala tumora u kliničkoj praksi se uglavnom koriste dva sistema na osnovu kojih se GIST mogu stratifikovati kao GIST veoma niskog, niskog, intermedijarnog ili visokog malignog potencijala (11,12). Jedan od klasifikacionih sistema koji se koristi za određivanje rizika od metastaziranja kod gastrointestinalnih stromalnih tumora je klasifikacija Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) (13). Ovaj sistem se zasniva na analizi histopatoloških karakteristika tumora, odnosno mitotskog indeksa, lokalizacije tumora i veličine. Mitotski indeks predstavlja kvantitativni parametar koji se koristi za procenu proliferativne aktivnosti tumorskih ćelija i predstavlja broj mitoza koji se pojavljuju na mikroskopskom polju velikog uveličanja HPF-High Power Field (obično broj mitoza na 50 HPF. U skladu sa klasifikacionim sistemima koji se koriste za određivanje metastaznog rizika GIST tumora, tumori sa nižim mitoskim indeksom (manje od 5 mitoza na 50 HPF) imaju manji metastazni rizik, dok oni sa višim mitoskim indeksom (više od 10 mitoza na 50 HPF) imaju veći metastazni potencijal (8). AFIP klasifikacija se sastoji od pet kategorija, koje su određene na osnovu veličine tumora, broja mitoza i lokalizacije. Kategorije se kreću od kategorije 1, koja označava najniži rizik od metastaza, do kategorije 5, koja ukazuje na najviši rizik od metastaza. AFIP klasifikacija se pokazala korisnom u predviđanju metastaznog rizika kod GIST-a.

Međutim, kao i kod drugih klasifikacionih sistema, važno je uzeti u obzir sve faktore koji doprinose kako bi se donela najbolja odluka o daljem terapijskom tretmanu (13,14). Pored prethodno pomenutog klasifikacionog sistema, "National institute of health" (NIH) razvili su modifikovan sistem za procenu metastaznog potencijala gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST) koji se sastoji od tri kategorije – niskog („low risk“- LR), umerenog („intermediate risk“- IR) i visokog („high risk“- HR) metastaznog rizika.

Ovaj sistem se zasniva na analizi histopatoloških karakteristika tumora, mitotskog indeksa, veličine, lokacije tumora i prisustvu ruptur tumora što dalje određuje stratifikaciju metastaznog rizika GIST. Rupturirani tumori bilo kog promera i broja mitozu smatraju se visoko rizičnim (14,15). Preoperativno neinvazivno određivanje metastaznog potencijala GIST može imati brojne benefite u smislu planiranja lečenja, praćenja bolesti i predviđanja prognoze. Najveća prednost je mogućnost identifikacije visokorizičnih pacijenata koji bi mogli imati koristi od intenzivnijeg lečenja i praćenja. Prema kriterijima Svetske zdravstvene organizacije (WHO), visokorizični GIST su lezije dijametra preko 5 cm, s visokom mitotskom stopom ( $> 5/50$  HPF) i/ili iregularnom konturom (1). Određivanje metastaznog potencijala takođe može pomoći u proceni potrebe za adjuvantnom terapijom nakon hirurške resekcije. Pacijenti s visokorizičnim GIST-om imaju veću verovatnost za ponovno pojavljivanje bolesti nakon operacije, stoga im se može preporučiti adjuvantna terapija kao što je imatinib (10). Isto tako preoperativno određivanje metastaznog potencijala je značajno u daljem praćenju pacijenata. Redovno praćenje omogućuje rano otkrivanje ponovne pojave tumora i mogućnost pravovremenog lečenja. Preoperativno određivanje metastaznog potencijala GIST-a može pomoći i u predviđanju prognoze pacijenta. Visokorizični GIST obično ima lošiju prognozu u odnosu na niskorizične GIST-e, a rana identifikacija visokorizičnih pacijenata može omogućiti pravovremeno lečenje i poboljšati njihovu prognozu (16). Primena naprednih tehnika perfuzije i analize teksture, pored konvencionalnog CT pregleda može doprineti preoperativnoj neinvazivnoj stratifikaciji rizika ovih tumora. Morfološke karakteristike tumora kao što su veličina, iregularan oblik, egzofitični način rasta, nekrotična i cistična struktura, diskontinuirana mukoza i prisustvo uvećanih drenažnih vaskularnih struktura pokazuju korelaciju sa visokim rizikom ovih tumora (17).

Totalna hirurška resekcija sa negativnim marginama (R0) je metod izbora u lečenju resektabilnog GIST- a, kao i u lečenju lokalnog recidiva ili metastaza (12). U zavisnosti od veličine i lokalizacije tumora, kao i opšteg stanja bolesnika, u obzir dolaze različiti tipovi hirurških resekcija, koje imaju za cilj da obezbede R0 resekciju. Detekcija gain-of-function mutacije KIT gena, kao i ekspresije KIT tirozin kinaznih receptora na ćelijama GIST, doveli su do nove terapije ovih tumora počev od 2000. godine u vidu inhibitora tirozin kinaze, kao što je imatinib mesilat (18).



Kako su GIST uglavnom rezistentni na primenu radioterapije i hemioterapije, pojava inhibitora tirozin kinaze predstavljalo je uvođenje prve efektivne sistemske terapije za pacijente sa diseminovanim ili lokalno neresektabilnim GIST.

Aktuelno se inhibitori tirozin kinaze, pored primene kod odmakle faze bolesti ili recidivantnih tumora, koriste i kao adjuvantna ili neoadjuvantna terapija. Studije su pokazale da tipovi mutacije KIT i PDGFRA gena imaju veliki značaj u predikciji odgovora na primenu inhibitora tirozin kinaze, odnosno, da je efekat primene ove terapije u direktnoj vezi sa tipom genetske mutacije (19). Dosadašnja istraživanja, ove kliničko-patološki specifične grupe tumora, dovela su do jasnijeg razumevanja njihove biologije i kliničkog ponašanja.

Unapredjena su dijagnostička i terapijska saznanja te je današnji pristup tretmanu GIST-a postao prototip savremenog kombinovanog multidisciplinarnog pristupa u njihovom daljem tretmanu (20).

## ***1.2. Epidemiologija***

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, incidenca GIST-a je oko 1,5 slučajeva na 100.000 ljudi godišnje. Međutim, ova brojka može varirati zavisno od geografske lokacije, životne dobi, pola i drugih faktora rizika (21). Iako su GIST retki tumori, u poslednjih nekoliko decenija značajno se poboljšala njihova dijagnostika i lečenje. Prema nekim izvještajima, petogodišnje preživljavanje bolesnika s GIST-om iznosi oko 70% (7). Distribucija po polovima pokazuje skoro podjednaku zastupljenost muškaraca i žena. Osim pojedinih razlika u incidenci, većina epidemioloških karakteristika kao što su raspodela po polu, prosečna starost, klinička prezentacija i lokalizacija tumora, ne pokazuju značajnije varijacije u pogledu geografske distribucije (22). GIST se mogu naći duž celog digestivnog trakta, a najčešće se javljaju u želucu (60%) i tankom crevu (20-30%), nešto ređe u kolonu i rektumu (5%), kao i u jednjaku (5%). Izuzetno retko mogu se javiti van gastrointestinalnog trakta i to unutar ginekološke regije, rektovaginalnom septumu, vagini ili mezenterijumu (22,23). U proseku je kod 18% pacijenata GIST dijagnostikovao kao incidentalni nalaz (24).

Prema nekim studijama, incidenca GIST-a je veća u određenim regijama, poput Azije i Južne Amerike, nego u drugim delovima sveta. Većina st udija je prijavila incidencu od 10-15 na milion stanovnika godišnje. Značajno je da je najmanja incidenca takođe u Kini (provincija Shanxi) sa 4,3 na milion godišnje. Najveće stope incidence takođe su zabeležene u Kini (područja Hong Konga i Šangaja), kao i u Tajvanu i Norveškoj (severni deo), sa do 19–22 na milion stanovnika godišnje (24). Ova razlika u distribuciji može biti posledica različitih faktora, uključujući razlike u načinu ishrane, života, genetskim faktorima i različitim pristupima dijagnostici i lečenju. Međutim, važno je napomenuti da se GIST mogu pojaviti u bilo kojoj geografskoj regiji, iako sa različitom učestalošću (24). Ova grupa tumora su relativno retki kod dece i adolescenata, iako se mogu pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. Prema istraživanjima, GIST kod dece i adolescenata čini manje od 5% svih GIST-a (25). Kod dece, GIST je obično lokalizovan u želucu. Pedijatrijski GIST karakteriše se odsustvom mutacija KIT i PDGFRA gena u čak 85% slučajeva, češćom multicentričnom pojavom tumora, kao i većom rezistencijom na imatinib (26). GIST mogu biti povezani sa naslednim ili familijarnim sindromima koji utiču na genetsku predispoziciju za razvoj ovog tumora. Najčešći takav sindrom je neurofibromatoza tip 1 (NF1), koja uzrokuje povećanu sklonost ka razvoju GIST-a (27). Osim NF1, postoje i drugi nasledni sindromi koji mogu biti povezani s GIST-om, uključujući Carney trijadu što je redak sindrom koji uključuje GIST, plućni hondrom i paragangliom. Carney-Stratakis sindrom je sindrom koji uključuje GIST i paragangliome. Familijarni gastrointestinalni stromalni tumor (FGIST) predstavlja nasledni sindrom koji uzrokuje razvoj GIST-a u porodicama bez povezanosti s drugim naslednim sindromima (27). Mutacije u genima KIT i PDGFRA, koji su ključni za razvoj GIST-a, mogu biti prisutne u ovim familijarnim sindromima. Osobe sa ovim poremećajima imaju povećan rizik za razvoj GIST-a, pa se preporučuje redovnodijagnostičko praćenje (28).

### **1.3. Klinička slika**

Klinička slika kod GIST-a može varirati i uglavnom zavisi od veličine tumora, lokacije i prisutnosti metastaza. Dijametar GIST-a varira od nekoliko milimetara do preko 30 cm što zapravo najviše utiče na simptome. Tumori malih dimenzija su uglavnom asimptomatski i najčešće se otkrivaju tokom dijagnostičkih ili hirurških procedura, zbog drugih bolesti. Tumori veličine oko 2-3cm se otkrivaju uglavnom incidentalno dok oni preko 5cm sa egzofitičnim ili mešovitim rastom su uglavnom simptomatski. Simptomi GIST-a mogu uključivati bol ili napetost u stomaku, disfagiju, osećaj sitosti nakon malog obroka, ali mučninu i povraćanje, gubitak težine, krvarenje u gastrointestinalnom traktu i palpiranje mase u trbuhu (1). Ovi simptomi nisu specifični za GIST i mogu se pojaviti i kod drugih bolesti digestivnog trakta, poput peptičkog ulkusa, karcinoma želuca, pankreatitisa i drugih. Zbog toga je važno napraviti temeljnu dijagnostiku kako bi se utvrdilo tačno o kojoj se bolesti radi. Dijagnoza GIST-a obično se postavlja pomoću CT ili MRI pregleda, a potvrđuje se endoskopijom sa biopsijom i imunohistohemijskim nalazom. U oko 50% slučajeva najčešći simptom je pojava krvarenja iz gastrointestinalnog, koje može biti akutno i zahteva urgentnu intervenciju (40%), i hronično, koje se obično manifestuje hroničnom anemijom. Krvarenja su najčešće uzrokovana lezijom mukoze koja je egzulcerisana i tumorom infiltrisana. Retko, može doći do hemoragične tumorske transformacije i hemoragije u trbušnu duplju, što uzrokuje bol ili nastanak anemije. GIST koji je porekla tankog creva može se manifestovati kliničkom slikom opstruktivnog ileusa. Ruptura tumora, kao i crevna perforacija koja može nastati kao posledica rasta tumora, predstavljaju urgentna stanja praćena pneumoperitoneumom i krvarenjem. Metastatska bolest uglavnom u oko 10% slučajeva može biti prvi simptom bolesti, dok su limfonodalne i ekstraabdominalne metastaze izuzetno retke (1,2,5).

#### ***1.4. Dijagnostika gastrointestinalnih stromalnih tumora***

Dijagnostički modaliteti koji su upotrebi kod sumnje na poremećaj digestivnog trakta su endoskopske metode koje prati radiološka dijagnostika. Od endoskopskih procedura najčešće se koriste endoskopska ezofagogastroduodenoskopija i endoskopski ultrazvučni pregled (2). Radiološka dijagnostika podrazumeva abdominalni ultrazvučni pregled, kompjuterizovanu tomografiju, magnetno rezonantni imidžing i pozitronsku emisijsku tomografiju. Pomenute metode mogu postaviti sumnju na GIST, dok je patološko ispitivanje uz imunohistohemiju reseciranog tumora zlatni standard u postavljanju dijagnoze. U retkim slučajevima kada ni imunohistohemija nije u mogućnosti da preciziradijagnozu može se načiniti mutaciona analiza. Biopsiji tumora se retko pribegava usled mogućnosti ruptur lezije i krvarenja.

##### ***1.4.1. Endoskopija***

Endoskopija može pomoći u otkrivanju tumora u ranim fazama i omogućiti uzimanje uzoraka tkiva (biopsija) za daljnju analizu. Imajući u vidu da su GIST uglavnom submukozne lezije često su nalazi biopsije dobijeni endoskopijom nekonkluzivni. Procedura uzimanja uzorka „Jumbo“ forcepsom omogućava veću količinu uzorka ali je uspešnost dobijanja validne dijagnoze i dalje oko 42%. Biopsija ovih tumora pored toga što često ne obezbeđuje adekvatan uzorak nosi veliki rizik od krvarenja koje zahteva hemostazu. Obzirom na navedeno, rutinsko uzimanje biopsije tumora u cilju postavljanja dijagnoze GIST-a se ne preporučuje. Biopsija je opravdana samo u slučajevima kada endoskopski izgled tumora ne sugerise GIST, već više ukazuje na to da je u pitanju drugi tip lezije. Još jedan razlog za uzimanje endoskopske biopsije su stanja kada na osnovu dijagnostičkih procedura, operativno lečenje nije moguće te postoji opravdani razlog za preoperativnu odnosno neoadjuvantnu terapiju inhibitorima tirozin kinaze.

Ovi tumori se endoskopski prezentuju kao loptasta, submukozna izbočenja zidakoji prominiraju i potiskuju lumen. Mukoza može biti glatka, neizmenjena ali i sa umbilikacijama i ulkusima iz kojih se ponekad vidi krvarenje (29). Endoskopskim pregledom može se posumnjati na submukoznu tumorsku leziju mezenhimalnog porekla.

U diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti ostale submukozne i intramuralne gastrične promene pre svega tumore porekla glatkih mišićnih ćelija leiomiome i leiomiosarkome, ali i neurogene tumore švanome, ređe lipome, aberantni pankreas, karcinoid tumore, varikozitete, ciste, pseudociste, polipe, hemangiome i aneurizme. Česta je i ekstramuralna kompresija od strane drugih patoloških promena koje pripadaju okolnim organima (30). Endoskopski izgled promene, veličina, lokalizacija i izgled mukoze mogu da pomognu u diferencijalnoj dijagnozi GIST. Endoskopske karakteristike koje ukazuju na GIST su submukozne ovalne lezije koje mogu biti pokrivenne intaktnom ili diskontinuiranom mukozom usled umbilikacija i ulkusa. Endoskopska verifikacija promene suspektne na GIST je često incidentalni nalaz usled evaluacije gornjeg digestivnog trakta zbog sumnje na druga patološka stanja. Endoskopija u slučaju manjih tumorskih submukoznih promena pored dijagnoze može da bude i terapijska metoda kada se vrši endoskopska submukozna enuklacija tumora (30).

#### ***1.4.2. Endoskopska ultrasonografija***

Bolju vizuelizaciju i dodatne informacije o submukoznoj leziji može da pruži endoskopska ultrasonografija (EUS). Ova procedura omogućava jasniju vizuelizaciju svih slojeva zida, veličinu i strukturu tumora, granice ali i eventualnu infiltraciju dubljih slojeva zida ili okolnih organa. Pokazan je značaj ove metode u razlikovanju visokorizičnih GIST-a od onih sa nižim metastaznim rizikom. Uspešno se mogu uočiti karakteristike tumora koje koreliraju sa višim rizikom kao što su heterogenost strukture, invazivnost, diskontinuirana ulcerisana mukoza, infiltracija okolnih struktura i retko uvećani perifokalni limfni nodusi. EUS omogućava diferencijaciju intramuralnih tumora od drugih promena na primer vaskularnog porekla ili spoljne kompresije lezijama u okolini (31). Pacijenti kojima nije indikovana hirurška resekcija se uspešno kontrolišu i prate pomoću EUS.

---

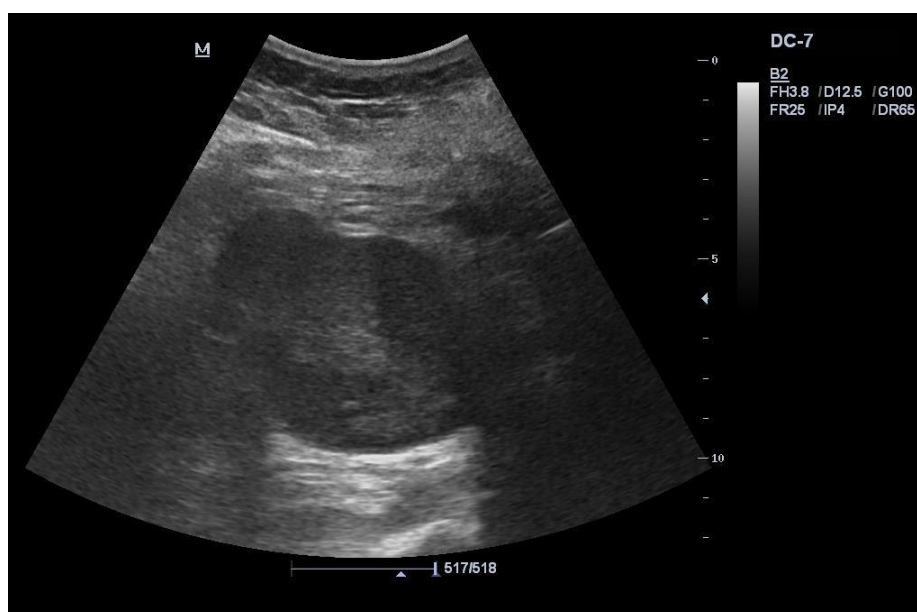
U endoskopskoj ultrasonografskoj dijagnostici pojavljuju se nove tehnike kao što su kontrastni EUS, *real-time* elastografija i digitalna analiza snimaka koji doprinose boljoj i preciznijoj dijagnostici kao i diferencijalnoj dijagnozi u odnosu na druge submukozne lezije (32). Za dobijanje biopsije tumora u upotrebi su brojne procedure kao što su endoskopska klasična biopsija, "Bite-on-bite" i "Jumbo forceps" biopsija, ali i ovim pregledom vodjena iglena aspiracija i biopsija, dok se resekcije mogu obaviti endoskopskim, laparoskopskim i hirurskim pristupom (33). Sve navedene procedure mogu se komplikovati krvarenjem ili rupturom tumora uz veliku verovatnoću rasejanja malignih partikula unutar peritonealne duplje. Adekvatan uzorak je uglavnom teško dobiti imajući u vidu transmuralnu i submukoznu prezentaciju ovih lezija. Ukoliko je reč o resektabilnoj promeni nije preporučljivo uzimanje biopsije preoperativno. Neophodno je obezbediti histopatološki nalaz kod neresektabilnih tumora i u slučajevima kada je indicovana neoadjuvantna terapija (33).

#### ***1.4.3. Radiološka dijagnostika***

Od radioloških modaliteta najširu primenu imaju ehosonografski pregled abdomena, multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) i magnetna rezonanca (MR), a po potrebi i pozitronska emisiona tomografija (PET). Na osnovu svih ovih navedenih procedura može se postaviti sumnja na postojanje GIST-a. Zlatni standard za postavljanje definitivne dijagnoze je i dalje patohistološki i imunohistohemijski pregled reseciranog tumora (1)

### 1.4.3.1. Ehosonografski pregled abdomena

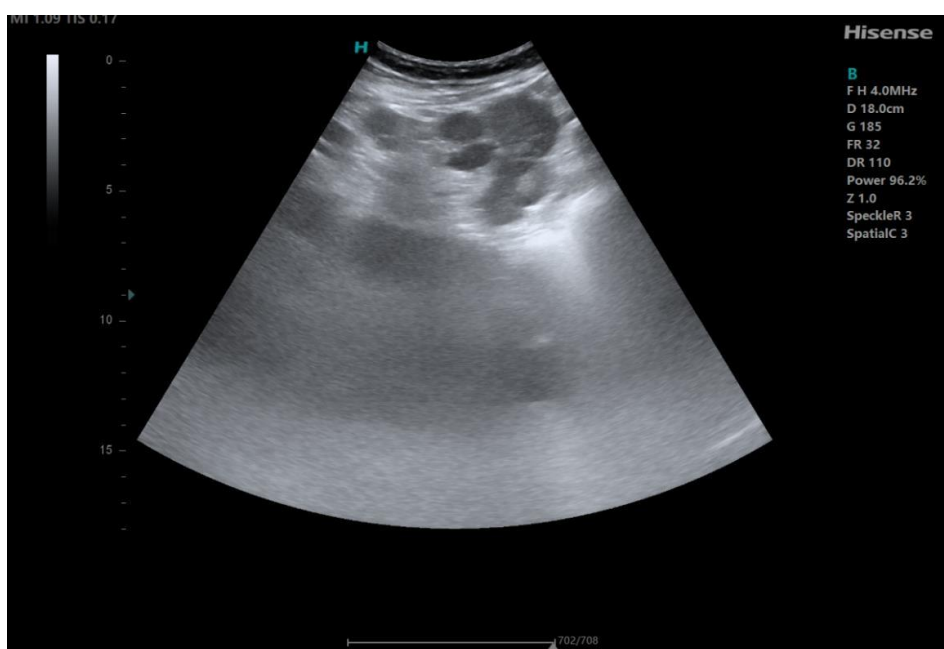
Abdominalni ultrazvučni pregled, usled svoje široke primene često incidentalno otkriva lezije ovog tipa. GIST su uglavnom jasno ograničene, loptaste promene koje se uočavaju univou epigastrijuma, homogene strukture, ujednačene ehogenosti (*Slika 1*), ali mogu imati cistično odnosno nekrotično izmenjenu strukturu, što se jasno može ovim pregledom vizuelizovati (*Slika 2*). Centralne zone niže ehogenosti sugerišu nekrotičnu ili hemoragičnu transformaciju tumora, dok kružne anehogene intralezionne promene najpre odgovaraju cističnim lokulama (34).



*Slika 1.* Abdominalni ultrazvučni pregled pokazuje solidnu, hipoehogenu jasno ogranicenu tumorsku leziju čiji je histopatološki nalaz pokazao mitotski indeks 7 sa dijametrom oko 115mm i kojoj je odredjen visoki rizik od metastaziranja -HR GIST.



*Slika 2. Ultrazvučni pregled abdomena pokazuje lobuliranu pretežno solidnu leziju sa zonama niže ehogenosti i manjom anehogenom zonom koja odgovara cisticnoj degeneraciji tumora kod 36 godina starog muškog pacijenta. Histopatološki nalaz je odgovarao HR GIST.*



*Slika 3. Uz prednji trbušni zid se uočava više solidnih kružnih implant lezija kod pacijenta sa progresijom bolesti i peritonealnom diseminacijom.*



Ultrazvučni pregled je prva linija u pogledu skrininga i često inicijalni dijagnostički modalitet u evaluaciji ovih pacijenata. Kod diseminovane bolesti jasno se mogu detektovati solidne implant promene uz prednji trbušni zid (*Slika 3*) ili mezenterijalno, kao i depozit lezije u parenhimu jetre (24, 34).

### 1.4.3.2. Kompjuterizovana tomografija

Kompjuterizovana tomografija (CT) je sledeći po algoritmu pregleda i podrazumeva kros - sekcijski imidžing koji sa većom preciznošću prikazuje tumor, odnose sa okolnim strukturama i sve morfološke karakteristike lezije koje mogu stratifikovati rizik od metastaziranja. Treba napomenuti da CT ima posebnu ulogu u proceni efekta adjuvantne terapije. Za GIST su u upotrebi standardni RECIST kriterijumi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - Kriterijumi za procenu odgovora u solidnim tumorima) gde se imajući u vidu izmenu dijametra tumora, upotrebom CT procenjuje efekat sprovedene terapije (*Tabela 1*), kao i modifikovani Choi kriterijumi koji kombinuju promenu veličine i denziteta GIST-a posle primenjene terapije u proceni odgovora (Choi kriterijumi) (35, 36). Prema Choi kriterijumima, delimični odgovor na terapiju imatinibom se pokazuje smanjenjem veličine tumora za 10% i smanjenjem atenuacije tumora za 15% na kontrolnoj CT (36).

**Tabela 1:** RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - Kriterijumi za procenu odgovora u solidnim tumorima).

Kriterijumi	Odgovor	Objašnjenje
<b>RECIST</b>	CR	Bez vizuelizacije lezije koje su bile pre terapije. Svi suspekti limfni nodusi su smanjenog promera na < 10 mm
	PR	Tumor je manjeg maksimalnog dijametra za $\geq 30\%$ u odnosu na inicijalni dijametar
	SD	Nema parcijalnog odgovora niti progresije bolesti
	PD	Dimenzionalna progresija od $\geq 20\%$ maksimalnog dijametra lezije, sa apsolutnim povećanjem od >5mm u korelaciji sa preterapijskim merama Pojava novih lezija

**RECIST** : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - Kriterijumi za procenu odgovora u solidnim tumorima

**CR**: Complete Response - kompletan odgovor

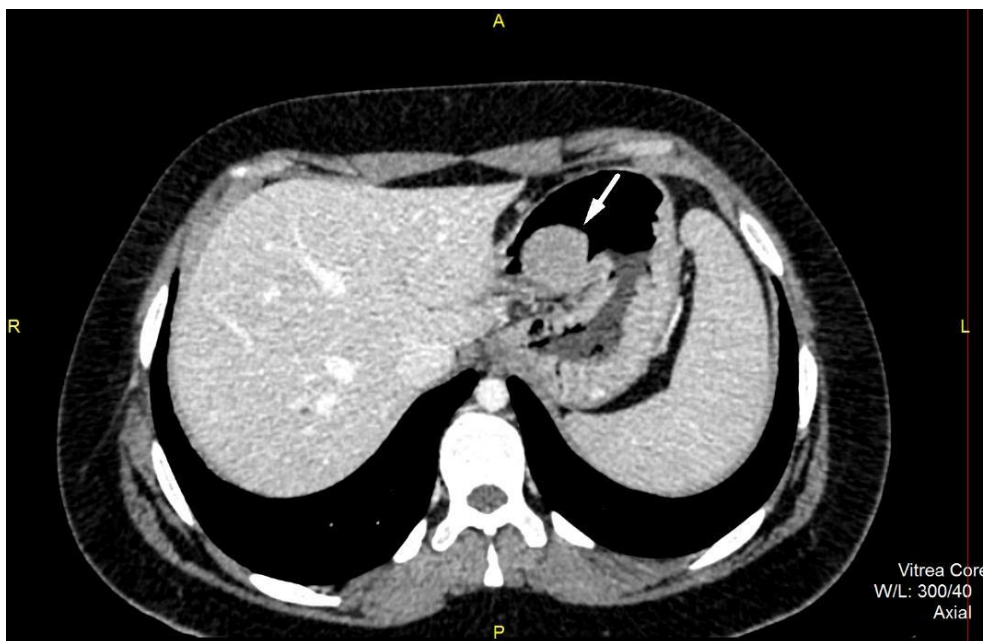
**PR**: Partial Response - parcijalni odgovor

**SD** : Stable Disease - stabilna bolest

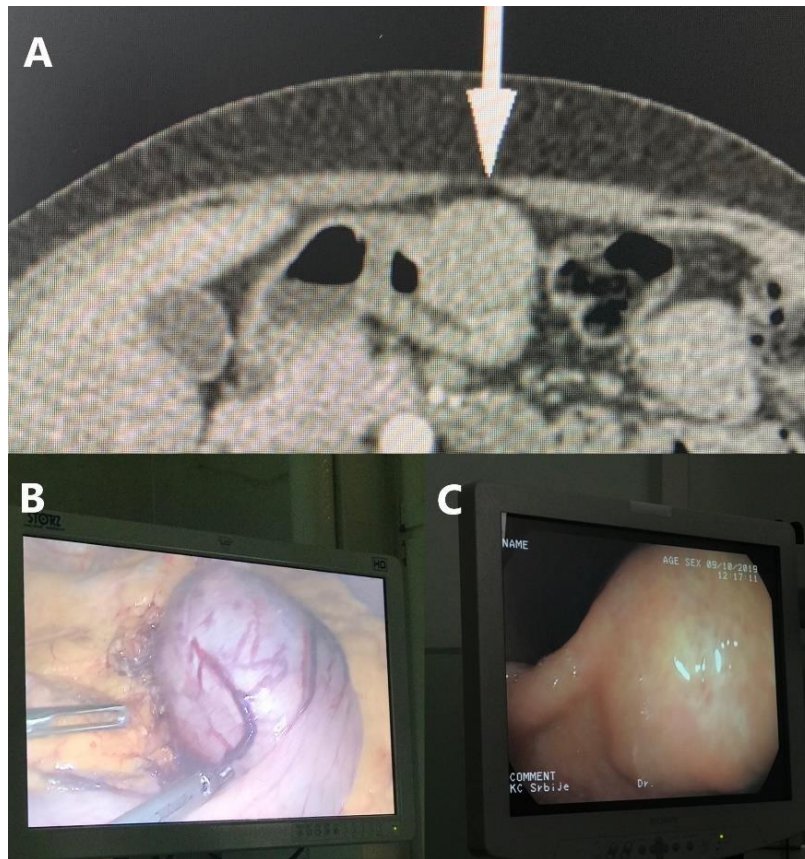
**PD**: Progressive disease - progresije bolesti

Kod pacijenata koji su operisani i dokazan je HR GIST savetuje se dijagnostičko praćenje CT pregledom abdomena na godišnjem nivou tri do četiri puta, zatim naredne dve godine na 6 meseci, a potom jednom godišnje. Praćenje kod LR GIST, se savetuje u prvih pet godina nakon hirurgije jednom ili dva puta godišnje.

Mnoge studije su pokazale korelaciju morfoloških karakteristika tumora dobijenih konvencionalnim CT pregledom sa visokorizičnim GIST-om ( HR GIST) (35). U prvom redu dijametar lezije gde je granica od 5 cm postavljena unutar klasifikacionih sistema (13-15). Pokazano je da tumori manji od 5 cm imaju bolju prognozu (8). Ostale osobine tumora kao što su oblik, margine, način rasta, struktura, postkontrastna opacifikacija, izgled mukoze, prisustvo vaskularnih strukutra koje dreniraju ili ishranjuju tumor su dostupne analizom CT pregleda, i pokazano je da mogu determinisati rizik tumora (37-40). Manje tumorske lezije su obično solidne, jasno demarkirane i homogeno postkontrastno opacifikovane, prekrivene glatkom mukozom i kao takve sugerisu niskogradusni GIST (LR GIST) (*Slika 4,5*).

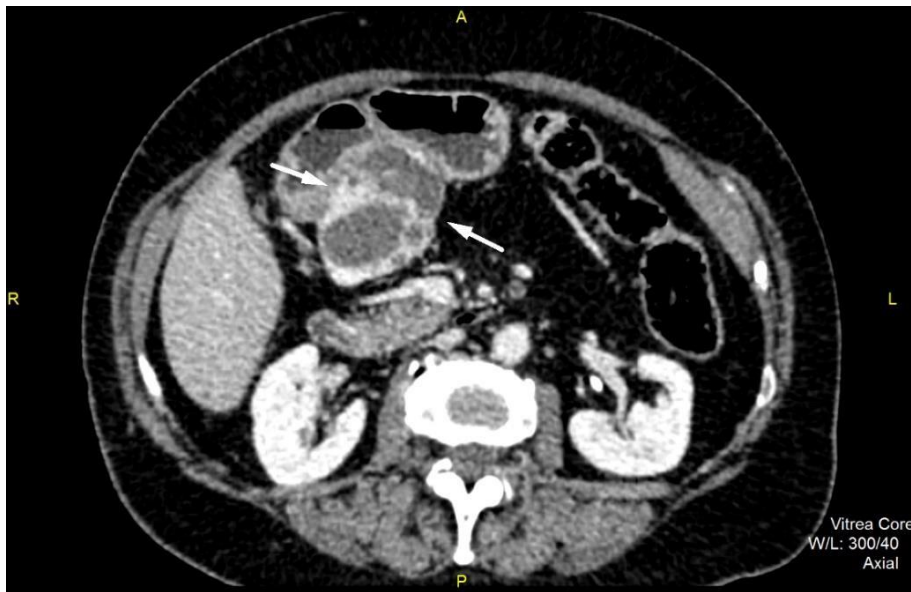


*Slika 4.* CT pregled abdomena, aksijalni presek pokazuje na maloj krivini želuca kružnu jasno ograničenu promenu, promera oko 2,5cm, homogene postkontrastne opacifikacije, solidne strukture, bez lezije mukoze i bez prisustva uvecanih vaskularnih struktura koje dreniraju ili ishranjuju leziju. Nalaz odgovara LR GIST.



*Slika 5. (A) Solidna kružna promena submukozne prezentacije antruma želuca visoko suspektna na GIST. (B) Laparoskopska procedura. (C) Intaktna mukoza i impresija loptaste promene put lumena na endoskopskom pregledu.*

Veći GIST-i pokazuju degradaciju strukture u smislu nekrotične ili cistične intralezione komponente koje su hipodenzne okružene postkontrastno opacifikovanim solidnim tumorskim tkivom. Mukoza je često ulcerisana, oblik je iregularan a vaskularne strukture naglašene. Pomenute CT karakteristike koreliraju sa lošom prognozom i većim rizikom odmetastaziranja (*Slika 6-9*).

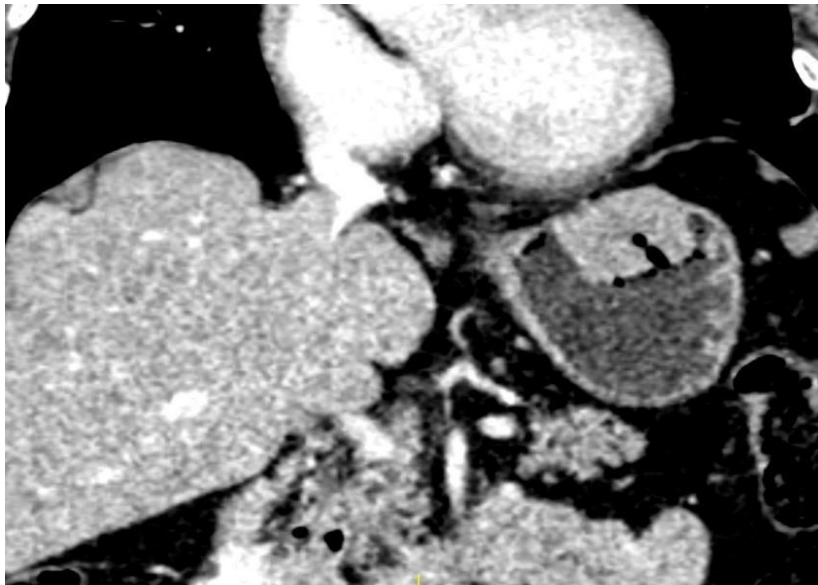


*Slika 6. CT pregled abdomena ukazuje na lobuliranu, cistično izmenjenu tumorsku promenu koja je širom osnovom na posteriornom zidu antropilorične regije želuca. Jasno je ograničena, egzofitičnog rasta sa akcentovanom postkontrastnom opacifikacijom solidne komponente tumora. HR GIST.*

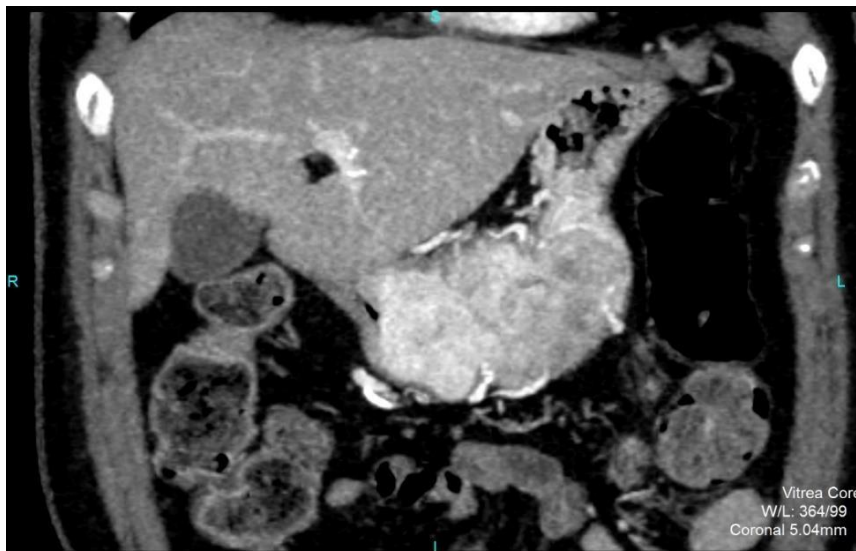


*Slika 7. CT pregled abdomena, aksijalni plan u venskoj fazi pregleda jasno pokazuje parcijalno nekrotičnu, tumorsku promenu koja komprimuje lumen antropiloričnog segmenta želuca i put posteriorno se utiskuje u anteriorni aspekt tela pankreasa bez CT znakova infiltracije parenhima. Nalaz je upućivao najpre na tumor mezenhimalnog porekla u prvom redu GIST, što je histopatološki potvrđeno.*

Sekundarni depoziti se CT pregledom jasno mogu detektovati, a najčešći su unutar jetre ili difuzno po peritoneumu (*Slika 10, 11*) (41,42).



*Slika 8. Koronalni presek CT pregleda abdomena sa tumorskom lezijom fundusa želuca koja po svojim CT karakteristikama sugeriše GIST. Mukoza je ledirana sa ulceracijom, dok je struktura promene pretežno solidna.*



*Slika 9. Koronalni presek CT pregleda abdomena ukazuje na iregularnu heterodenznu promenu koja pokazuje infiltraciju zida pretežno duž velike krivine korpoantralne regije želuca sa naglašenim peritumorskim vaskularnim strukturama koje je ishranjuju/ dreniraju. HR GIST.*



*Slika 10. CT pregled abdomena, aksijalni presek. Difuzna peritonealna diseminacija i lokalni recidiv histopatološki dokazanog HR GIST.*



*Slika 11. Intraoperativni nalaz diseminovanog GIST-a u vidu multiplih peritonealnih implant lezija.*

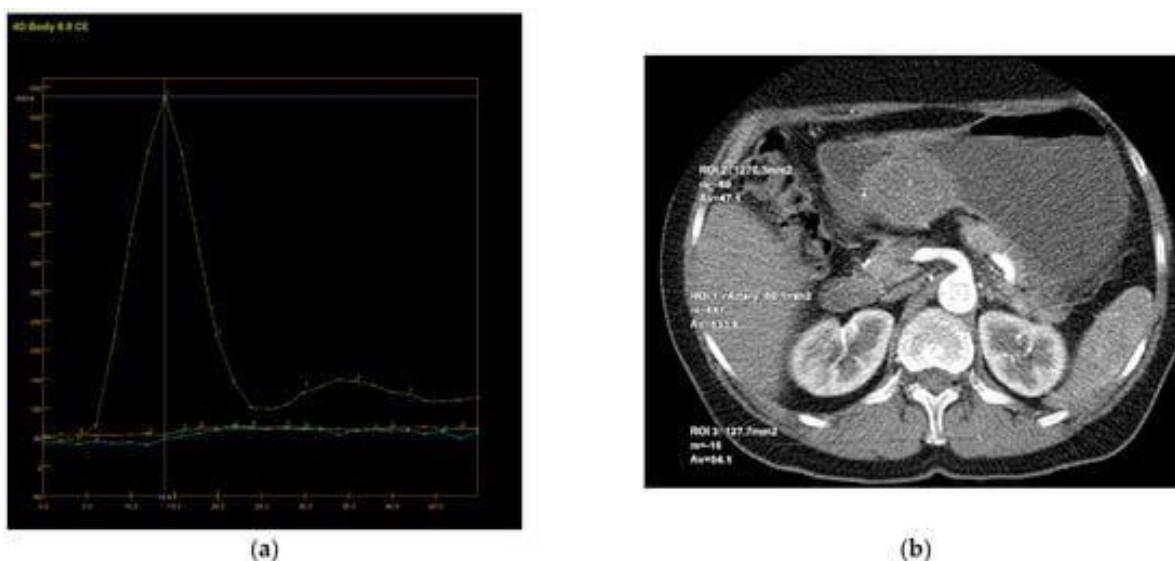
### **1.4.3.3. Napredne CT tehnike**

#### **1.4.3.3.1. CT perfuzija**

Napredne CT tehnike kao što su CT perfuzija (CTP), analiza teksture i radiomiks su novije metode koje su već prilično ispitane na ostalim tumorima gastrointestinalnog trakta, dok još uvek malo istraživanja ima na mezenhimalnim tumorima (43,44). CT perfuzija predstavlja modalitet CT pregleda koji pruža kvalitativnu i kvantitativnu procenu tkivne perfuzije. Nakon intravenske aplikacije kontrastnog sredstva ponavljanim skenovima prati se dinamika postkontrastne opacifikacije krvnih sudova i tkiva regije od interesa (ROI). Regija od interesa se odredi unutar solidnog dela tumora, lumena aorte i paravertebralne muskulature (*Slika 12*). Upotrebom komercijalnih CT perfuzijskih softvera na arterijskoj vreme-atenuacija krivi i obojenim parametrijskim mapama (*Slika 13*) automatski se dobijaju vrednosti perfuzionih parametara. Osnovni parametri su BF („blood flow“)- krvni protok, BV („blood volume“)- volumen cirkulišuće krvi, PS („permeability surface“)- permeabilna površina, odnosno totalni fluks iz plazme u intesticijalni prostor, MTT („mean transit time“)- srednje tranzitno vreme, što predstavlja presečno vreme protoka krvi između arterijskog i venskog kompartmenta i TTP („time to peak“)- vremenski interval između početka administracije kontrastnog sredstva i dostizanja maksimalne kontrastne opacifikacije (45).

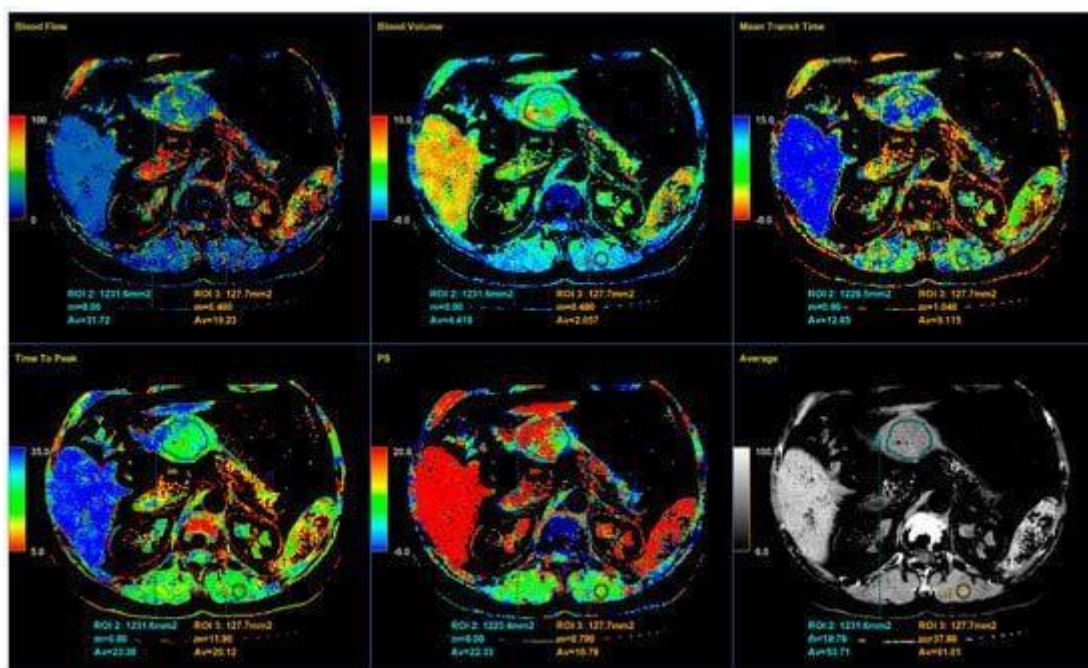
Komercijalno dostupni softveri za CT perfuziju obično koriste različite kinetičke modele. Tri najčešća kinetička modela su: model jednog kompartmenta (maximum slope), i modeli dva kompartmenta (Patlakov i deconvolution). „Maximum slope“ procenjuje BF, BV i MTT, jer se temelji na merenju naglog porasta koncentracije kontrastnog sredstva u tkivu nakon „prvog prolaza“ posle intravenske aplikacije. Model dva kompartmenta (Patlakov model) je naprednija verzija modela jednog kompartmenta i uključuje dodatni kompartment koji predstavlja kontrastno sredstvo koje se vraća u krvotok. Patlak metoda pruža detaljniju analizu kinetike kontrastnog sredstva i procenjuje i PS. Drugi dostupan model dva kompartmenta je Deconvolution model koji takođe omogućava proračun sledećih perfuzionih parametara: BF, BV, MTT i PS (45). U literaturi je pokazano da, iako kvantitativne vrednosti perfuzionih parametara dobijene različitim matematičkim algoritmima na istom tumoru međusobno koreliraju, njihove apsolutne vrednosti se značajno razlikuju, tako da direktno poređenje perfuzionih parametara dobijenih različitim CT perfuzionim softverima nije validno (44,45,46).

CT perfuzija ima široku primenu u onkologiji, uključujući diferencijalnu dijagnozu različitih tipova tumora, agresivnosti tumora, predikciju i procenu terapijskog odgovora i praćenje nakon sprovedene terapije. CT perfuzija se može koristiti za procenu neovaskularizacije, koja je važna za predviđanje rizika od metastaziranja i za odabir terapije. Takođe CTP se može koristiti za praćenje efekta terapije, jer promene u perfuziji tkiva mogu ukazivati na reakciju tumora na hemoterapiju (45,46). Poznato je da parametri CT perfuzije mogu korelirati sa histološkim gradusom tumora. Pokazalo se da slabo diferencirani tumori imaju veće vrednosti BF, BV i PS te kraći MTT od manje agresivnih tumora istog tipa (44,46). Malo je ovakvih istraživanja sprovedeno na GIST-u. Podaci studije gde je CTP ispitivana u smislu efekta inhibitora tirozin kinaze na metastazne lezije GIST-a u jetri, pokazuju da postoje karakteristični perfuzijski obrasci metastaznih GIST sa dobrim ili lošim odgovorom na specifičnu molekularnu terapiju. Perfuzija može poslužiti kao mogući biomarker za odgovor na lečenje u ciljanim terapijama GIST-a, ali su neophodne dalje studije u tom pravcu (47). Uloga ove napredne CT tehnike u predikciji stratifikacije rizika GIST-a je veoma malo ispitana.



**Slika 12.** Dobijena kriva (a) koja prikazuje arterijusku (žuta), tumorsku (plava) i krivu koja pokazuje vreme /denzitet odnos za mišić (narandzasta) za odgovarajući presek CT perfuzije. Aksijalni presek jedne od 4 učinjene perfuzijske serije gde je označen ROI 1- region od interesa ulumenu aorte, ROI 2 -solidni deo tumora i ROI 3- pozicioniran unutar paravertebralne muskulature.



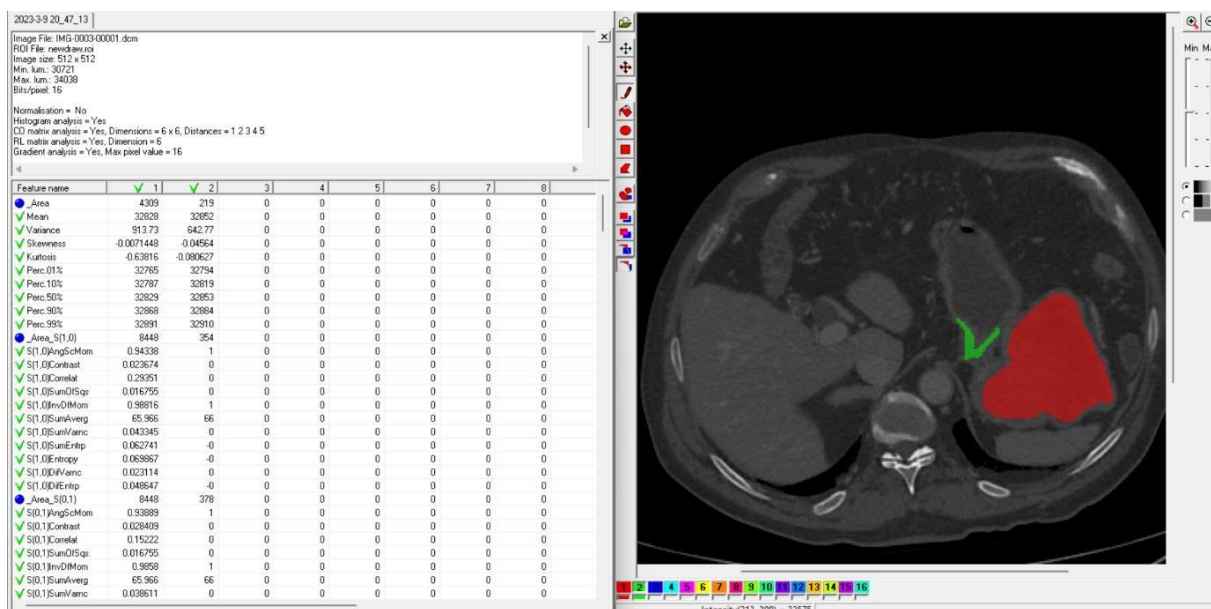


*Slika 13. Obojene parametrijske mape koje se dobijaju upotrebom komercijalnog „deconvolution“ perfuzijskog softvera sa automatski izračunatim parametrima perfuzije.*

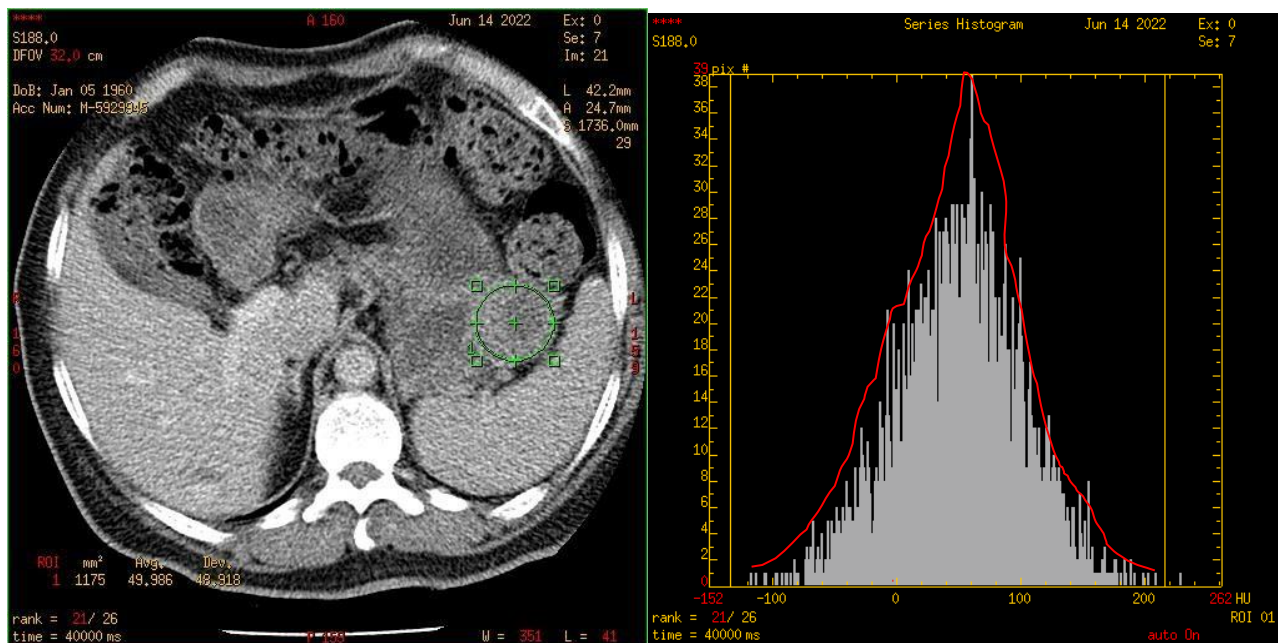
#### 1.4.3.3.2. CT analiza teksture

CT analiza teksture (CTTA- „CT texture analysis“) omogućava objektivnu, kvantitativnu procenu heterogenosti tumora analizom distribucije i međusobnog odnosa piksela različitog intenziteta signalana sivoj skali, tj. vokselu na slici. Na statistički zasnovanom modelu, statistika parametara prvog reda procenjuje iz intenziteta piksela histograma u zadatoj regiji od interesa distribuciju frekvence na nivousive skale (*Slika 14*). To uključuje „mean intensity“ ili srednji intenzitet, „threshold“ procenat piksela unutar određenog opsega, entropiju ili nepravilnost, standardnu devijaciju ili „variance“, „skewness“ asimetrija i „kurtosis“ odnosno pik/zaravnjenost histograma piksela (48-51). „MaZda“ je slobodno dostupan kompjuterski program za izračunavanje teksturnih parametara digitalizovanih slika. Ovaj program je razvijan za potrebe evropskog projekta za kvantitativnu analizu teksture tkiva na dobijenim radiološkim slikama i dostupan je za nekomercijalnu upotrebu od 1998. godine. Veoma jernih i sposoban za 2D i 3D analizu slika. Može da se koristi za kvantitativnu analizu tekstureslika, odabir osobina i ekstrakciju. Program sadrži i algoritme za klasifikaciju i vizuelizaciju podataka i segmentaciju slika. Godinama je razvijan, usavršavan i danas se uspešno koristi za kvantitativnu procenu heterogenosti tumora analizom distribucije i odnosa nivoa sive boje piksela ili vokselu na

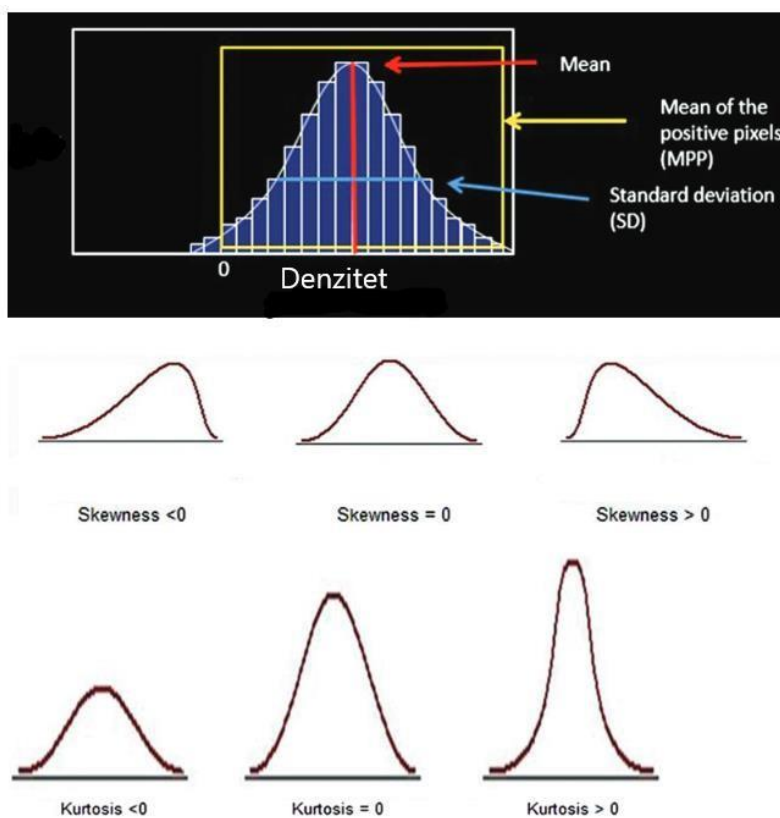
slici. Deo je radiomičke oblasti, koja predstavlja novi aspekt medicinskog imidžinga koji je u povojui nalazi svrhu u segmentaciji specifičnih anatomskih struktura i detekciji promena. Suština ove napredne CT tehnike je povećanje preciznosti karakterizacije lezija iznad onoga što radiolog može dadetektuje samo vizuelnom inspekcijom. Da bi radiolog ovo učinio mora da uspešno integriše dva odvojena procesa, prvenstveno prepoznavanje jedinstvenih obrazaca na slici i proces rasuđivanja da se prepozna odnos između obrazaca i moguće dijagnoze. Svi ovi procesi zavise od empirijskog znanja, memorije i intuicije radiologa, što ovaj proces čini podložnim greškama i subjektivizmu. Statistička analiza teksturnih parametara prvog reda podrazumeva histogramsku analizu koja podrazumeva verovatnoću pojavljivanja piksela određenog intenziteta u zadatoj ROI. Verovatnoća da se pojavi piksel određenog nivoa sive skale (intenziteta) se zove histogram. On ne podrazumeva prostorne odnose i korelacije između piksela. Glavna prednost histograma je njena jednostavnost korišćenjem standardnih deskriptora poput srednje vrednosti i varijanse za karakterizaciju teksturnih podataka. Teksturni parametri drugog i više reda podrazumevaju komplikovaniju statističku analizu ne samo učestalosti nego i zadatih prostornih odnosa dva, odnosno više piksela određenog intenzitetu u zadatoj ROI (*Slika 15 i 16*).



*Slika 14. CTTA gastrointestinalnog stromalnog tumora.*



Slika 15. Segmentiran tumor na axijalnom CT skenu i automatski generisan histogram.



Slika 16. Shematski prikaz histograma i parametara prvog reda (48).

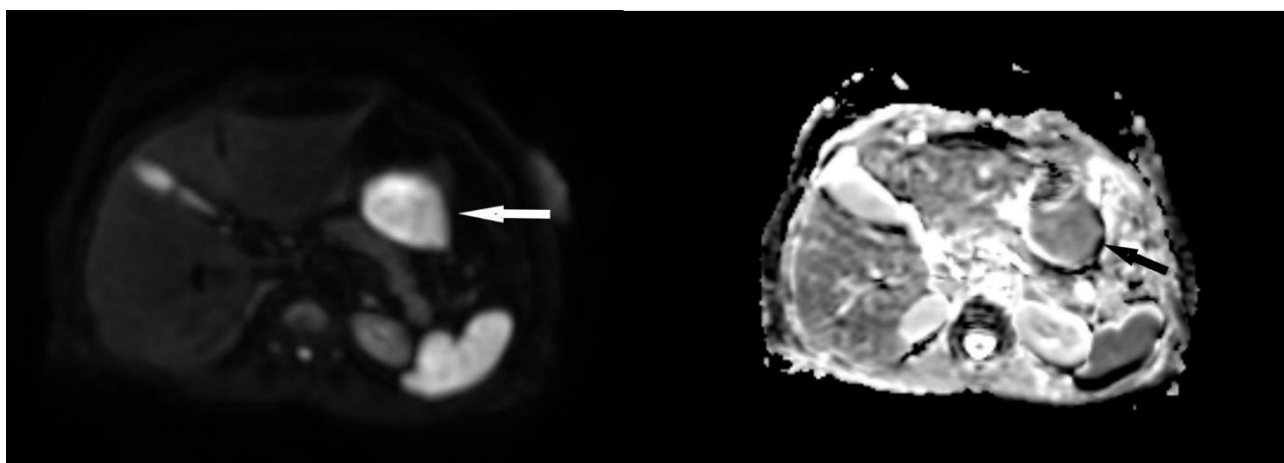
Za različite tumore postoji kvantificirana tekstura razlike između benignih i malignih lezija sa primetno većom heterogenošću kod malignih lezija. CTTA karakteristike su u korelaciji sa histopatološkim osobinama u različitim primarnim i metastaznim tumorima. Promena heterogenosti tumora (povećana ili smanjena) može biti povezana sa odgovorom na sprovedenu terapiju što može determinisati prognozu i ishod lečenja. Ova heterogenost tumora može uticati na prognozu bolesti, jer se smatra da heterogenija struktura tumora korelira sa biološki agresivnijim tipom lezija i većom terapijskom rezistentnošću. Uloga ove tehnike u onkologiji je u fazi aktivnog istraživanja, ali doprinosomogu imati u procesu karakterizacije lezija, preterapijskoj evaluaciji primarnog tumora i metastaza, kao i inicijalnoj postterapijskoj proceni heterogenosti tumora čime se može predvideti efekat sprovedene terapije (48,49). CTTA je samo jedan deo brze ekspanzije polja radiomiksa koje obuhvata ekstrakciju, analizu i interpretaciju kvantitativnih obeležja iz medicinskih slika dobijenih kros-sekcijskim imidzingom (50). Parametri prvog reda koji se dobijaju automatski, analizom segmentiranog dela tumora, dostupnim komercijalnim softverima mogu ukazati na mikroskopske histološke karakteristike lezije kao što su nekroza, ishemija, fibroza, vaskularnost i histološka homogenost regije od interesa. Nove studije pokazuju da CTTA može pomoći u određivanju tipova i histološkog gradusa tumora različitih organa (51). U studiji Choi i saradnika je pokazano da parametri MPP i kurtosis mogu biti od koristi u predviđanju stepena rizika i vrednosti mitotskog indeksa kod GIST-a te se mogu koristiti kao biomarkeri u preoperativnoj predikciji stratifikacije rizika (51).

#### **1.4.3.4. Magnetna rezonanca**

Dijagnostički modaliteti koji po algoritmu pregleda slede CT su MRI i PET CT. Magnetna rezonanca analizom difuzije (DWI- diffusion weighted imaging) obezbeđuje kvalitativne i kvantitativne informacije o celularnosti tkiva zasnovane na nasumičnoj difuziji molekula vode. MR je pokazala jednaku senzitivnost u detekciji GIST u poredjenju sa kontrastnim CT pregledom. U odnosu na CT pregled MR ne izlaže pacijente zračenju i ne zahteva nužnu aplikaciju kontrasta, što je olakšavajuća okolnost kod pacijenata sa alergijama na jodni kontrast dok kod onih sa bubrežnom bolešću nativni MR pregled može biti metoda izbora. MRI pokazuje jasnu strukturu lezije i vrlo je senzitivan za detekciju depozit promena u jetri. Kvantitativni rezultati parametara volumetrijskog ADC (apparent diffusion coefficient) histograma pokazali su umerenu osetljivost i specifičnost za selekciju pacijenata sa umerenim do visokim rizikom (52). ADC je pokazao značajan potencijal u razlikovanju HR od LRGIST-a u više studija sa značajno nižim vrednostima ADC kod HR GIST (*Slika 17,18*) (53).



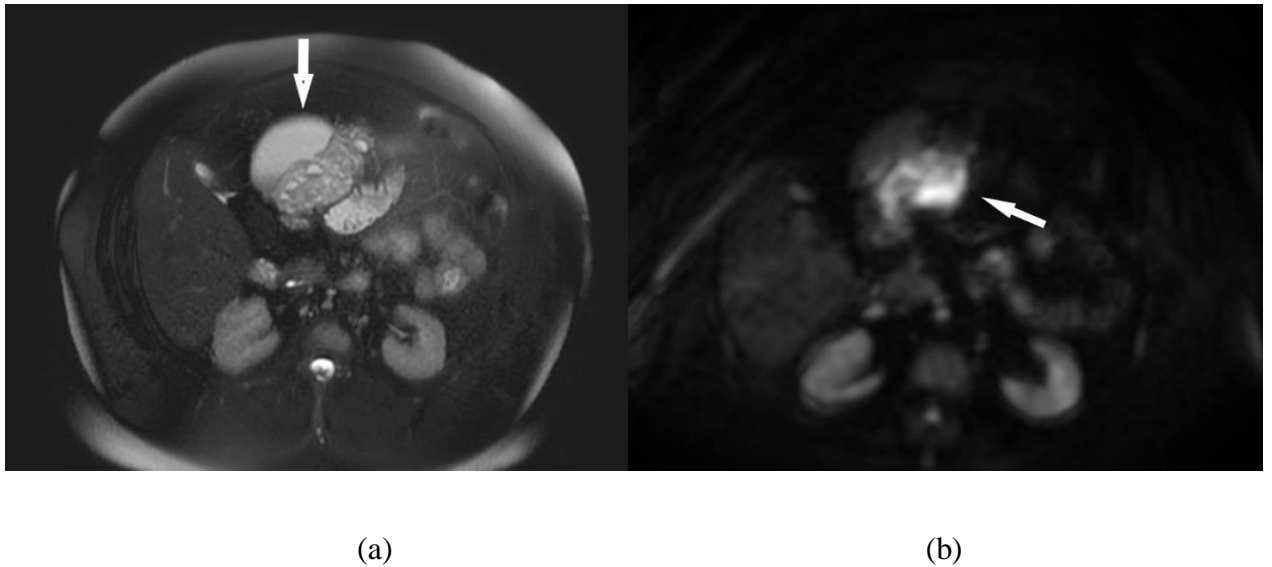
(a)



(b)

(c)

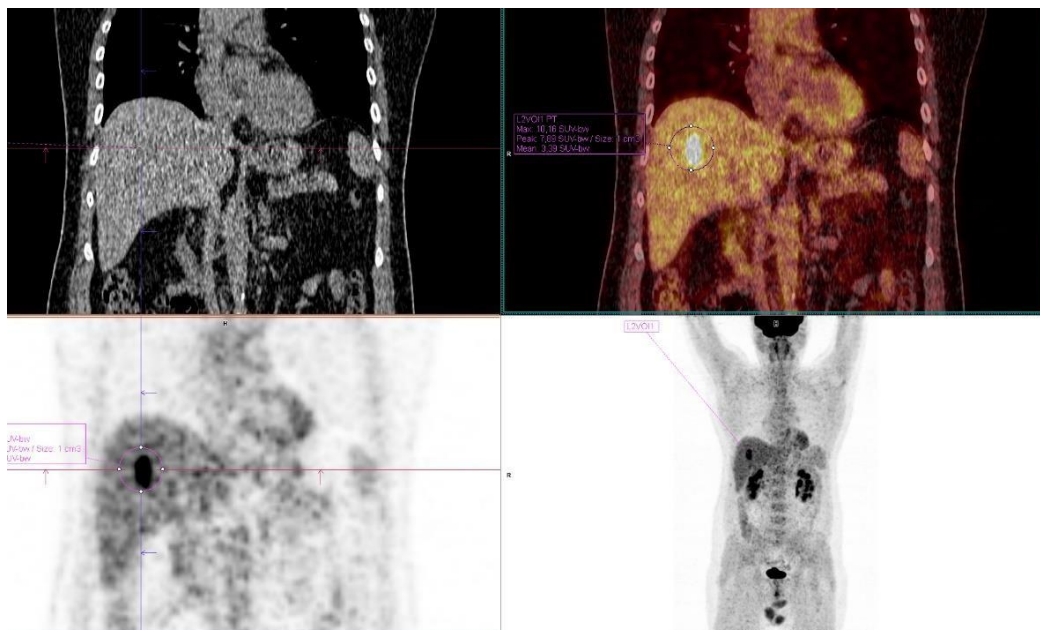
**Slika 17.** MR pregled , T2 FS jasno se izdvaja solidna, kružna lezija, na posteriornom zidu antralne regije želuca, pretežno intermedijernog IS (a) upadljive restrikcije IS u DWI (b) , hipointenzna na ADC mapi (c). Histopatološki potvrđen LR GIST , mitotski indeks 3.



**Slika 18.** MR pregled abdomena, T2W FS pokazuje pretežno hiperintenznu leziju antropiloričnog dela želuca, koja je upadljivo cistično izmenjene strukture (a) sa solidnom komponentom u posteriornom apsektu koja pokazuje restrikciju difuzije (b).

#### 1.4.3.5. Pozitronska emisijska tomografija

Uloga i potencijalna vrednost emisije pozitronske tomografije (PET) u dijagnostici malignih tumoraja veoma istraživana poslednjih godina. Upotreba PET-CT-a se bazira na dijagnostici neo procesa koja se temelji na izmeni metabolizma tkiva u smislu povećane sinteze DNA, korišćenje aminokiselina i glikoliza. Na osnovu ovih biohemijskih procesa se zasniva upotreba PET-CT u onkologiji. Poznato je da se glukoza intenzivnije metaboliše u malignom tkivu. Isto tako tumori višeg malignog potencijala će značajnije nakupljati i metabolisati radioaktivno obeleženu glukozu (18 FDG) (54). Ova dijagnostička metoda je veoma korisna u detekciji ranog odgovora GIST naimatinib mesilat kao i za predikciju dugoročnog odgovora na sprovedenu terapiju. Ovim pregledom se mogu uočiti sekundarni depoziti u jetri, ali i pratiti efekat terapije ( *Slika19*). PET-CT se može koristiti u predikciji metastaznog potencijala ovih tumora, publikovane su studije sa SUV max većimod 5 u grupi visokorizičnih tumora dok su pacijenti sa niskim/srednjim rizikom imali vrednosti SUVmax manje od 4,3 (54). Preoperativni metabolički volumen tumora (MTV) i ukupna glikoliza lezije( TLG) imaju visoku prediktivnu prognostičku vrednost za preživljavanje bez pojave recidiva kod pacijenata sa lokalizovanim primarnim GIST-om. Pacijenti sa visokim MTV-om ili TLG-om na 18F-FDG PET/CT-u pokazuju kraće preživljavanje bez pojave recidiva tumora i treba ih uvrstiti u redovno dijagnostičko praćenje (55).



**Slika 19.** PET-18FDG pokazuje povećanu metaboličku aktivnost lezije parenhima jetre što odgovara promeni metastaznog karaktera nakon resekcije GIST želuca.

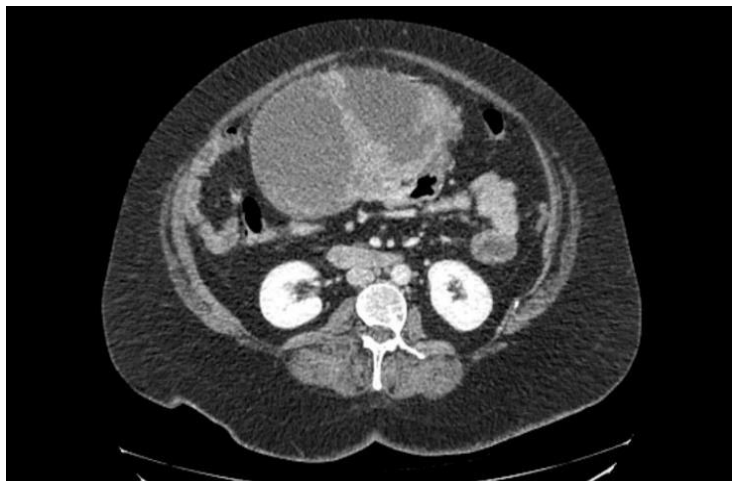
#### **1.4.4. Patološka dijagnoza**

Patološka dijagnoza GIST se zasniva na morfologiji i imunohistohemiji. Makroskopske karakteristike lezije su solidni, loptast oblik, jasna demarkacija kapsulom i submukozna prezentacija. Mogu imati centralne ulceracije (umbilikacije) na mukozi (**Slika 20**).

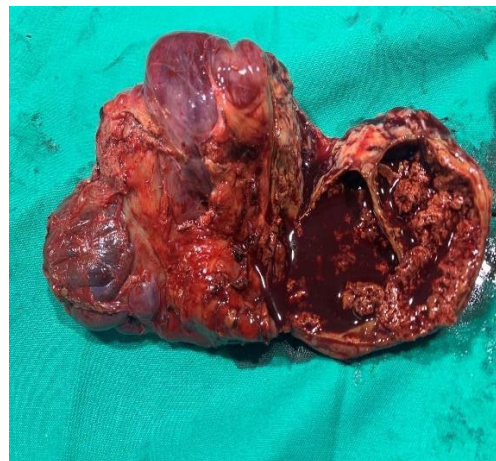


**Slika 20.** Makroskopski primer hirurški reseciranog GIST-a, jasno ograničena promena, kružnog oblika sa umbilikacijom na mukozi.

Tumori većeg promera uglavnom pokazuju degradaciju strukture na račun nekrotičnih, cističnih i hemoragičnih zona (*Slika 21*).



(a)



(b)

*Slika 21. Aksijalni presek CT pregleda abdomena izdvaja solidno-cističnu promenu pilorusnog kanala-HR GIST (a). Poprečni presek hirurški odstranjene promene koji pokazuje cistične intralezione lokule ispunjene gustim hemoragičnim sadržajem sa solidnom komponentom periferno.*

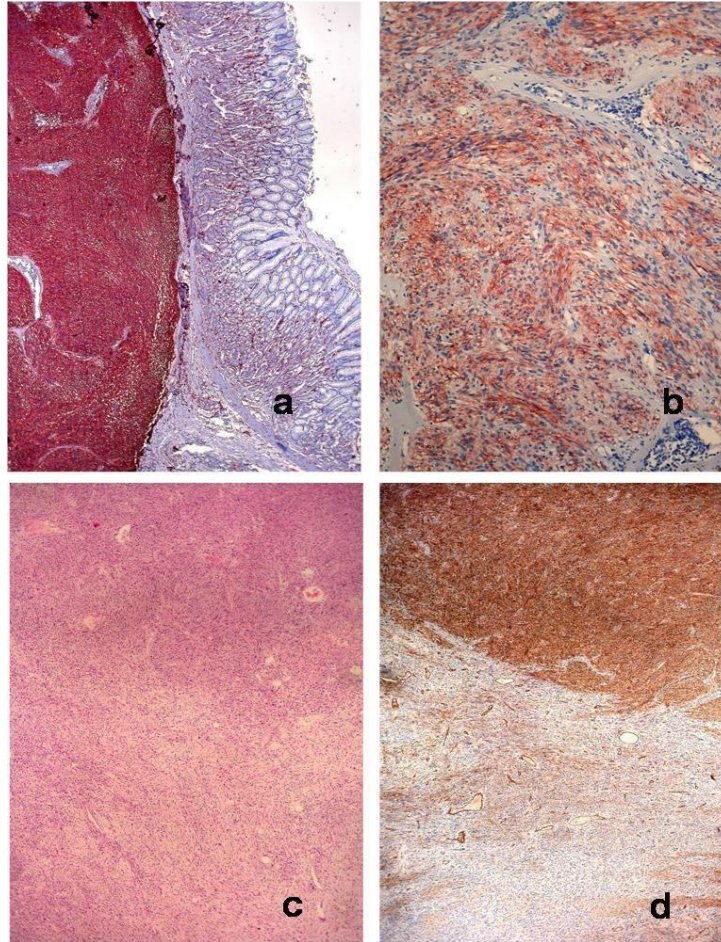
GIST su lezije pretežno intramuralne lokalizacije sa zahvatanjem submukoze i mišićnog sloja. Lezije većeg promera mogu pokazati rast i izvan seroze sa „urastanjem“ u okolne organe. Morfološki, GIST su tumori različite celularnosti. U zavisnosti koji tip ćelija preovladava u sastavu ovih tumora razlikujemo tri histološka tipa: vretenasto-ćelijski, epiteloidni i mešoviti tip GIST. Teško se GIST-i mogu diferencirati od ostalih mezenhimalnih neoplazmi na osnovu morfologije. Vretenasti tip ćelija se sreće u 70% slučajeva. Ove ćelije su ispunjene bledom, eozinofilnom citoplazmom u kojoj se uočavaju vretenasta jadra. GIST imaju manje vretenaste ćelije unutar kojih su mala, kružna jadra i bleđu citoplazmu, dok leiomiogeni tumori imaju duže vretenaste ćelije i fibrilarnu citoplazmu. Kod 20% GIST prisutan je epiteloidni tip ćelija koje su okrugle sa eozinofilnom citoplazmom, rasporedjene u formi grozdova. U 10% slučajeva prisutna je kombinacija ova dva tipa ćelija (56). Morfološki diferencijalna dijagnoza GIST-a vretenastih ćelija uključuje i benigne i maligne tumore, kao što su tumori glatkih mišića (leiomiom ili



leiomyosarkom), švanom, hemangiom, pleksiformni fibromiksom, intraabdominalna fibromatoza desmoidnog tipa, upalni miofibroblastični tumor, solitarni fibrozni tumor i sarkomatoidni karcinom. Diferencijalna dijagnoza epitelioidnog GIST -a uključuje metastatski melanom, sarkomatozne lezije kao i epitelioidne varijante leiomyosarkoma i epitelioidni hemangioendoteliom (57). Mitotski indeks predstavlja kvantitativni parametar koji se koristi za procenu proliferativne aktivnosti tumorskih ćelija i predstavlja broj mitozna koji se pojavljuju na jedinici površine tkiva (obično 10 visokopovećanih polja, HPF). U skladu sa klasifikacionim sistemima koji se koriste za određivanje metastaznog rizika GIST tumora, tumori sa nižim mitoskim indeksom (do 5 mitozna na 50 HPF) imaju manji metastazni rizik, dok oni sa višim mitoskim indeksom (više od 5 mitozna na 50 HPF) imaju veći metastazni potencijal (8). Gradus tumora zavisi od mitoskog indeksa, sa granicom od 5 ili manje mitozna ( $MI \leq 5$ ) vizuelizovanih na  $5\text{mm}^2$  ili na 50 HPF, koja ukazuje na nizak gradus („low grade“- LG), tj  $MI > 5$  koji ukazuje na visok gradus („high grade“- HG) GIST-a (8).

#### ***1.4.4.1. Imunohistohemijska analiza***

Za potvrdu dijagnoze GIST neophodno je imunohistohemijsko ispitivanje. Najvažniji imunohistohemijski marker je KIT (CD 117) koji je izražen u 95% GIST (*Slika 22*). Međutim pozitivno bojenje na KIT nije dovoljno da bi se postavila dijagnoza GIST, jer i drugi tumori imunohistohemijski mogu biti pozitivni na KIT kao što su melanom, angiosarkom, Juingov sarkom, neuroblastom, seminom i drugi. Drugi markeri čiju ekspresiju pokazuje GIST su CD34 u čak 70%, zatim aktin glatkih mišića SMA u 25% i desmin u manje od 5% GIST. Kod 5% GIST nema ekspresije pomenutih imunohistohemijskih markera i tada je postavljanje tačne dijagnoze problematično. Kod ovih tumora DOG1 je korisni marker. Možemo postaviti dijagnozu GIST-a ukoliko su prisutne morfološke karakteristike tumora uz pozitivnu imunohistohemijsku reakciju na c-KIT ili DOG1. Ukoliko je tumor imunohistohemijski negativan na c-KIT i DOG1 uputno je da se sprovede genetsko ispitivanje na KIT ili PDGFRA mutacije koje bi potvrdile dijagnozu GIST-a. Postoje drugi imunohistohemijski markeri koji takodje mogu pomoći u postavljanju dijagnoze ovih tumora, kao što su CD34, SMA i PKC- $\theta$ . S100 i desmin bojenje se može izvršiti da bi se isključili neurogeni i tumori glatkih mišićnih ćelija, respektivno (58). Da bi se tačno klasifikovali ovi tumori koji su KIT negativni savetuje se genotipska analiza (56,57).



*Slika 22. Imunohistohemijaska ekspresija CD117 i CD34 kod GIST želuca a) jaka, difuzna imunohistohemijaska (IHH) reakcija na CD117; b), umerena difuzna IHH reakcija na CD117;c) HE bojenje; d) jaka difuzna IHH reakcija na CD34 kod istog tumora (kao na slici c).*

#### ***1.4.4.2. Mutaciona analiza***

Mutacija KIT gena je prisutna u oko 80% primarnih GIST-a, dok 10-15% ovih tumora pokazuju mutaciju gena PDGFRA, dok oko 15% GIST-a nema mutacije u naznačenim genima već na primer u genima iz porodice SDH, RAS, BRAF, NF1 ili fuzije gena koje uključuju NTRKT3 ili PDGFR1. Ove mutacije ili spajanja gena se smatraju međusobno isključivim kod primarnog GIST. I KIT i PDGFRA kodiraju receptore tirozin kinaze tip III, dok je sam PDGFRA homolog KIT sa sličnom strukturom. KIT i PDGFRA mutacije su prisutne u manjim GIST-ima, kao i kod familijarnog tipa GIST-a koji je posledica germinativne mutacije u ovim genima. Specifične molekularne promene raznih onkogeno uključene u neoplastičnu transformaciju imaju razliciti uticaj na efekat terapije naročito imatiniba (55). Kod GIST tumora sa mutacijom KIT gena, najčešće je prisutna mutacija na egzonu 11 i to u 65% slučajeva, zatim na egzonu 9, dok su znatno ređe mutacije na egzonima 13 i 17 KIT gena. Gastrični GIST uglavnom pokazuju mutaciju na PDGFRA genu. To su tumori epiteloidnog tipa čija je prognoza dobra. Nasuprot tome tumori koji su rezistentni na terapiju inhibitorima tirozin kinaze što dalje uslovljava lošiju prognozu bolesti pokazuju PDGFRA mutaciju na egzonu 18 (59). Lečenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog GIST-a, kao i odluka o neoadjuvantnom i adjuvantnom lečenju lokalizovanog GIST-a s visokim rizikom od recidiva, temelji se na primeni inhibitora tirozinkinaze (TKI). Budući da se mutirani i aktivirani proteini kinaze detektuju u različitim podtipovima GIST-a koji pokazuju različitu osetljivost na specifične TKI, molekularna karakterizacija je jako važna. Profilisanje mutacije kod metastatskog GIST se pokazalo korisnim i isplativim u daljem terapijskom toku. Uopšteno govoreći, molekularne promene treba dokumentovati kada je indikovano sistemsko lečenje bilo da je reč o lokalizovanom ili uznapredovalom GIST (56). Iako molekularna karakterizacija nije dostupna svim pacijentima niti u svim regionima, ona je krucijalna u donošenju odluka o najoptimalnijem tretmanu. Međutim, lečenje imatinibom treba pažljivo nadzirati u smislu efekta terapije najčešće dijagnostičkim modalitetima u prvom redu PET/CT koji već u ranom postterapijskom toku detektuje smanjeno preuzimanje radiofarmaka (FDG).

#### 1.4.5. Prognostički faktori, stejdžing i procena rizika

Usavršavanje znanja u oblasti GIST zahteva potrebu za sve preciznijom definicijom stepena agresivnosti ovih tumora kao i predikciju daljeg toka lečenja. Procena rizika kod lokalizovanog GISTima za cilj da identifikuje tumore za koje postoji veća verovatnoća ponovnog pojavljivanja nakon kurativne hirugije. Postoji nekoliko klasifikacija koje se koriste u kliničkim ispitivanjima i registrima, a koje uzimaju u obzir veličinu i lokalizaciju tumora, mitotski indeks i pojavu rupture tumora pre ilitokom operacije. Ove klasifikacije daju osnovu za optimalnu adjuvantnu terapija u kliničkim ispitivanjima (56). Prva dva patološka obeležja koja se koriste za stratifikaciju rizika bila su veličinatumora i MI, koji su objavljeni 2002. u kriterijumima konsenzusa NIH-a (1) (**Tabela 2**). Njima je dodata i lokalizacija tumora unutar AFIP kriterijuma (8) (**Tabela 3**). Nomogram na bazi ova tri kriterijuma za predviđanje rizika od ponovne pojave bolesti nakon operacije, a u odsutnosti adjuvantne terapije je razvijen kako bi pomogao pri selekciji pacijenata za adjuvantnu terapiju imatinibom. Modifikovana NIH klasifikacija objavljena 2008. (**Tabela 4**) uključila je rupturu tumorakao prognostički faktor zajedno sa veličinom tumora, MI i lokalizacijom (11). Generisane suprognostičke mape, koristeći podatke iz združenih serija pacijenata s GIST-om koji nisu primili adjuvantnu terapiju, uključujući MI, veličinu i rupturu tumora, kao i primarno mesto. Zajedno sa AFIP klasifikacijom i nomogramima ove mape su u širokoj upotrebi u smislu terapijskih vodiča i postavljanju odluka o daljem adjuvantnom lečenju. Miettinen i saradnici su pokazali da je rizik od progresije bolesti tumora većih od 10 cm i broja mitozu više od 5 na 50 HPF čak 86% (**Tabela 5**) (11,22).

**Tabela 2.** Klasifikacija GIST po NIH konsenzus sistemu iz 2002.godine (klasifikacija poFletcher-u), bazirana na veličini tumora i mitotskog indeksa na 50 HPF\*.

Stepen rizika	Veličina tumora	Mitotski indeks
Veoma nizak rizik	< 2 cm	< 5 / 50 HPF
Nizak rizik	2-5 cm	< 5 / 50 HPF
Intermedijarni rizik	< 5 cm	6-10 / 50 HPF
	5-10 cm	< 5 / 50 HPF
Visoki rizik	≥ 5 cm	≥ 5 / 50 HPF
	≥ 10 cm	bilo koji mitotski indeks
	bilo koji dijametar	≥ 10 / 50 HPF

\* HPF (engl. High Power Field– mikroskopsko polje velikog uveličanja)

**Tabela 3.** Procena malignog potencijala GIST-a na osnovu lokalizacije, veličine i mitotskog indeksa. Armed Forces Institute od Pathology (AFIP)

	Grupa	Veličina tumora	Mitotski indeks	Lokalizacija			
				G*	D	J+I	R
veoma niski, uslovno benigni (B), bez mortaliteta	1	≤ 2 cm	≤ 5 / 50 HPF	B	B	B	B
nejasni maligni potencijal (NP), nejasni/nepoznati ishodi	2	2-5 cm		NP	N	N	N
niski maligni potencijal (N), <3% progresije tumora	3a	5-10 cm		N	M	U	M
	3b	> 10 cm		U	M	M	M
Umereni maligni potencijal (U), 12-15% mortaliteta	4	≤ 2 cm	> 5 / 50 HPF	NP	NP	M	M
	5	2-5 cm		U	M	M	M
maligni (M), 50-86% mortaliteta	6a	5-10 cm		M	M	M	M
	6b	> 10 cm		M	M	M	M

\*G= gastrična, D= duodenalna, J+I= jejunno-ilealna, R= rektalna lokalizacija

**Tabela 4.** Modifikovana NIH klasifikacija za procenu rizika po Joensuu-u.

Kategorija rizika	Veličina tumora (cm)	Mitotski indeks (/50HPF)	Lokalizacija	
Veoma nizak rizik	≤2.0	≤5	Bilo koja	
Nizak rizik	2.1-5.0	≤5	Bilo koja	
Umeren rizik	≤5.0	6-10	Zeludac	
	5.1-10.0	≤5	Zeludac	
Visok rizik	Bilo koja	Bilo koji	Ruptura tumora	
		Bilo koji	Bilo koja	
	Bilo koja	>10	Bilo koja	
		>5.0	>5	Bilo koja
		≤5.0	>5	Ne-gastrična
		5.1-10.0	≤5	Ne-gastrična

**Tabela 5.** Prognostički stepen pojave metastaze zavisno od lokalizacije, veličine i mitoze. Miettineni saradnici.

Lokalizacija	Broj bolesnika	Stepen progresije bolesti				
		Veličina	< 5 cm.	< 5 cm.	> 10 cm.	>10.cm.
		Mitoza	<5/50 HPF	> 5/50 HPF	<5/50 HPF	> 5/50.HPF
<b>Želudac</b>	1765		2-3%	15%	11%	86%
<b>Duodenum</b>	156		8%	50%	34%	100%
<b>Tanko crevo</b>	1091		2-3%	24%	50%	86%
<b>Rektum i anus</b>	133		<1%	66%	71%	70%

TNM klasifikacija tumora iz 2010.godine je sedmo izdanje ustanovljeno od strane UICC (*Union for International Cancer Control*), sa preciziranom klasifikacijom i stadijumom GIST-a (**Tabela 6**). Unutar ove podele gastrični GIST je posebno izdvojen. T stadijum je odredjen na osnovu maksimalnog dijametra tumora, dok je gradus uslovljen T stadijumom i mitotskim indeksom (21,22).

**Tabela 6.** TNM klasifikacija za GIST\* (UICC sistem 2010)

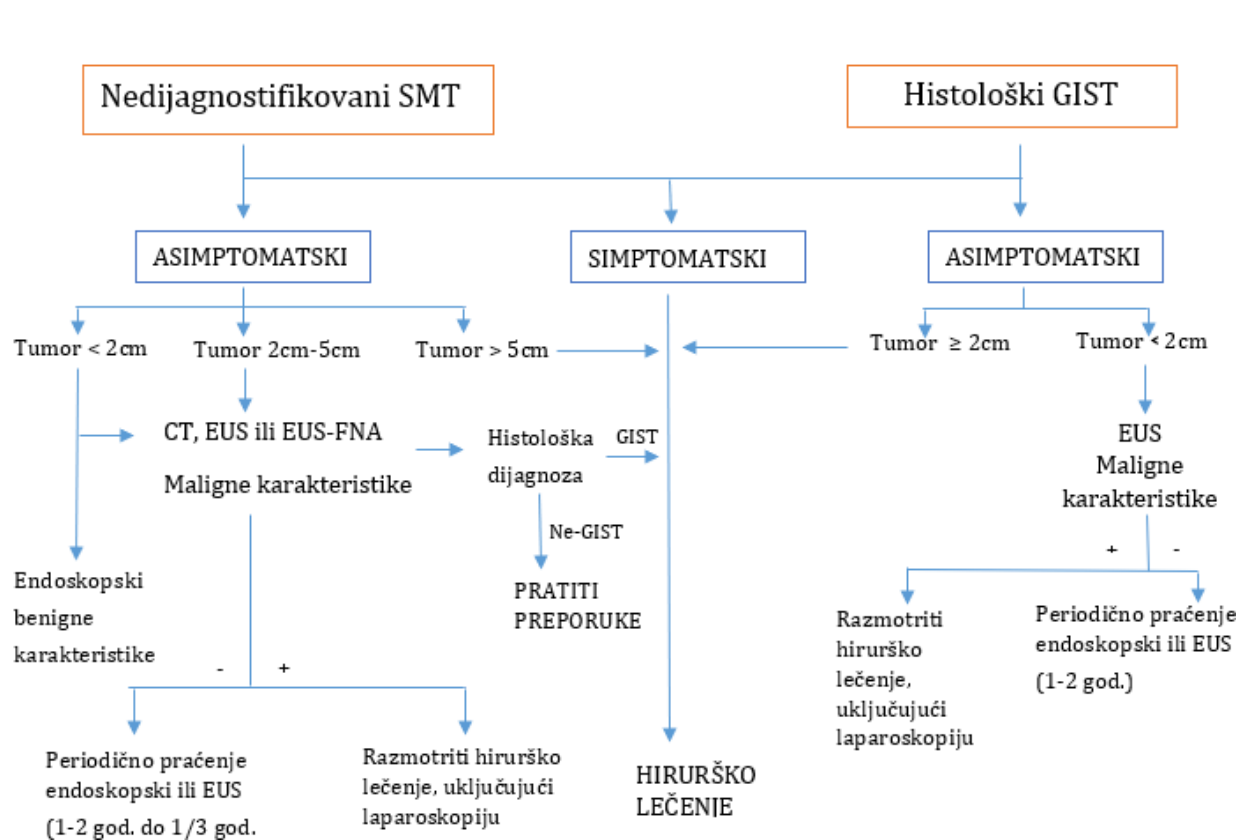
Veličina cm.	Mitoza /50HPF	T stadijum (želudac)	T-stadijum (ne želudac)	UICC* (želudac)	UICC* (ne želudac)
≤2 cm	≤ 5	T1	T1	IA	I
>2-≤5 cm	≤ 5	T2	T2	IA	I
>5-≤10 cm	≤ 5	T3	T3	IB	II
>10 cm	≤ 5	T4	T4	II	IIIA
≤2 cm	> 5	T1	T1	II	IIIA
>2-≤5 cm	> 5	T2	T2	II	IIIB
>5-≤0 cm	> 5	T3	T3	IIIA	IIIB
>10 cm	> 5	T4	T4	IIIB	IIIB

Postoji više markera koji pored mitotskog indeksa mogu ukazati na agresivniji karakter tumora. To su pre svega jedarni antigen proliferativnih ćelija (*proliferating cell nuclear antigen PCNA*), Ki-67 ili njegovi analozi (MIB-1, Ki-S5). Isto tako, veći maligni potencijal pokazuju tumori koji ne eksprimiraju CD117 i/ili CD34 (1,22).

## ***1.5. Lečenje GIST-a želuca***

### ***1.5.1 Hirurška resekcija***

Terapijsko lečenje GIST-a uključuje hirurško i sistemsko lečenje i zahteva multidisciplinarni pristupsa timom koga čine sarkom onkolozi, hirurzi, radioterapeut, radiolog/interventni radiolog i molekularni patolog. Hirurška resekcija je primarni metod lečenja za lokalizovani GIST najpre usled malignog potencijala koji ovi tumori poseduju. Kod metastatskog GIST-a savetuje se preoperativni tretman TKI. Ukoliko je primarni tumor velik i ekstenzivan, može se tim pacijentima uvesti neoadjuvantna terapija TKI ukoliko se ispitivanjem na postojeće mutacije dokaže senzitivnost tumorana ove medikamente. U referentnim centrima pokazao se sličan ishod bolesti kod pacijenata sa dobijenom hirurškom R1 i R0 resekcijom (60). Rutinska limfadenektomija nije indikovana jer je veoma retka zahvaćenost limfnih nodusa kod ovog tumora, ali se kod GIST želuca praktikuje disekcija makroskopski detektabilnih patoloških nodusa. Wedge resekcija je najčešća operativna tehnika u tretmanu lokalizovanog GIST. Namenjena je uglavnom manjim do srednje velikim TU promenama gde se može obezbediti R0 resekcija. U upotrebi je pretežno laparoskopski pristup kao i mnoge endoskopske i hibridne endoskopsko-laparoskopske procedure (16). Tokom operacije jako je važno ne ledirati kapsulu tumora i ukoliko je moguće postići negativne resekcione margine. Kod infiltracije susednih organa metoda izbora je „en block“ resekcija. Kod velikih tumorskih lezija totalna ili subtotalna gastrektomija su adekvatne hirurške opcije. U slučaju R2 resekcije reintervencija je moguća, dok se kod R1 odnosno mikroskopski pozitivne resekcione margine može primeniti adjuvantna terapija TKI. Pokazano je da pozitivna margina u eri upotrebe imatiniba ne povećava rizik za lokalni recidiv tumora (61). Tokom endoskopskih pretraga mogu se uočiti manje subepitelijalne lezije promera do 2cm kao incidentalni nalaz. Endoskopskom iglenom biopsijom se može potvrditi sumnja na GIST. Ukoliko odgovaraju HR savetuje se njihovo odstranjivanje, ali se većinom ove manje lezije inicijalno prate. Planiranje lečenja u zavisnosti od dijametra lezije, mitotskog indeksa, stepena malignosti prikazanesu na ***Slici 23. i Tabeli 7.***



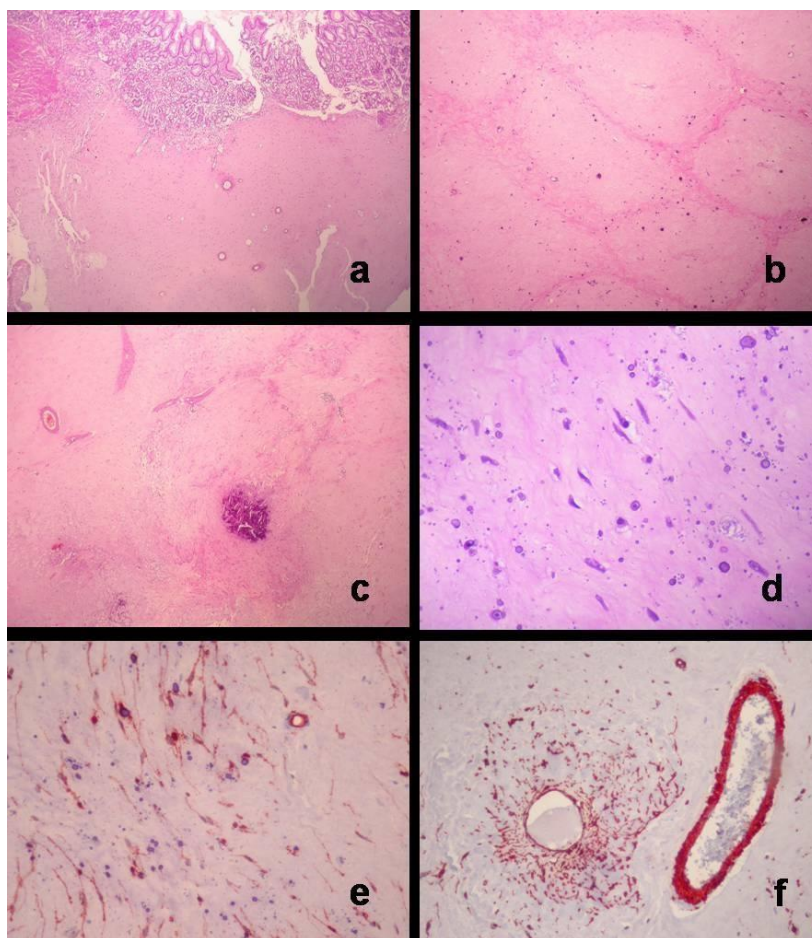
**Slika 23.** Protokol za postavljanje dijagnoze i tretman gastričnog GIST-a, ali i histološki neidentifikovanih submukoznih tumora želuca.

**Tabela 7.** Terapijski protokol u odnosu na maligni potencijal, dijametar i MI:

Tip tumora	Veličina Tumora	Mitotski indeks	Strategija lečenja
Niska malignost	Bilo koja Veličina	<5 mitozu po 50 visokih snimaka (HPF)	Hirurgija
Visoka malignost	<2cm	>5 mitozu po 50 HPF	Hirurgija + ciljana terapija
Visoka malignost	2-5cm	>5 mitozu po 50 HPF	Hirurgija + ciljana terapija
Visoka malignost	>5cm	>5 mitozu po 50 HPF	Neoadjuvantna ciljana terapija, hirurgija i adjuvantna ciljana terapija
Metastatski GIST	Bilo koja Veličina	Bilo koji mitotski indeks	Ciljana terapija



Što se endoskopskih procedura kojima se može odstraniti lezija ovog tipa tiče, u najčešćoj upotrebi su endoskopska mukozna resekcija, endoskopska „band“ ligatura, submukozna disekcija i enukleacija, endoskopska resekcija cele debljine zida kao i submukozna tunelska resekcija (62). Retko ali je u upotrebi i hibridna laparoskopsko - endoskopska procedura koja kombinuje prednosti endoskopije i laparoskopije sa endoskopskom incizijom mukoze i submukoze. Laparoskopski se izvodi seromuskularna incizija, kao i zatvaranje incizionog otvora (63). Makroskopski zaostali deo tumora (R2 resekcija) je uglavnom indikacija za reoperaciju u cilju sprečavanja dalje progresije ili adjuvantnu terapiju (*Slika 24*).



**Slika 24.** Primer regresije GIST želuca nakon hemoterapije imatinibom (Glivec®).

Operacija rezidualnog tumora je pokazala odsustvo tumorskih ćelija: histološki aspekt sklerotičnog acelularnog regrediranog recidiva GIST želuca (a), s retkim fibroznim septama i kalcifikatima (b); na srednjem mikroskopskom uveličanju vide se samo krvni sudovi i veći mikrokalcifikati (c), dok se navelikom mikroskopskom uveličanju vide i retki stromalni elementi, koji čine „stromu stromalnog tumora“ (d), i u kojima postoji IE SMA (e) i CD34 u krvnim sudovima i perivaskularnim fibroblastima (f).

### **1.5.2. Terapija inhibitorima tirozin kinaze**

Kod stabilne bolesti ili parcijalnog terapijskog odgovora može se sprovesti kombinacija hirurškog lečenja i terapije inhibitorima tirozin kinaze, što je pokazano u više publikovanih istraživanja (64). Hirurgija nakon primene TKI se savetuje onda kada je na sprovedenu terapiju prisutan parcijalan odgovor ili stabilna bolest ( u periodu od od 4-12 meseci) ili ukoliko su postijeće tumorske mase okarakterisane kao resektabilne (65). Do uvođenja inhibitora tirozin kinaze imatiniba početkom milenijuma nije bilo dostupnog efikasnog sistemskog lečenja na uznapredovale GIST-e sa srednjim vremenom preživljavanja od samo 10-20 meseci. Imatinib je prvi put razvijen za lečenje hronične mijeloidne leukemije, ali takođe je pokazanoda inhibira aberantne gene KIT i PDGFRA koji se smatraju glavnim pokretačima u nastajanju GIST-a. Dve multicentrične studije su dokazale efikasnost u lečenju od oko 85% sa uznapredovalim GIST-om. Imatinib je postao prvi korisni TKI za solidni karcinom i pokretač nove ere u ciljanom terapijskom pristupu (10, 66). Mnogi GIST-i recidviraju uprkos makroskopski kompletnoj hirurškojresekciji, često sa pojavom metastaza u peritoneumu i/ili jetri. Uz zapanjujuće dobar efekat imatiniba kod uznapredovalih GIST-a, bilo je logično pokrenuti randomizovana ispitivanja u ovoj sferi. Studijesu pokazale da adjuvantna primena imatiniba poboljšava RFS (vreme preživljavanja bez pojave recidiva), ali ne i ukupno preživljavanje. Verovatno jer je uočen dobar odgovor na primenu ciljane terapije nakon pojave recidiva tumora (67). Rezultati iz sprovedenih randomizovanih studija govore da je od krucijalne važnosti precizni odabir pacijenata za adjuvantnu terapiju imatinibom i da je potrebna primena ove terapije tokom dužeg vremenskog perioda. Trenutno 3 godine pod terapijom je period koji se savetuje pacijentima koji su u visokom riziku od recidiva i metstaziranja i pored R0 resekcije sa tumorom mutacijskog statusa osetljivog na ciljanu terapiju TKI. U toku su studije koje ispituju efekat terapije u periodu dužem od 3 godine, tačnije poredeći efekat terapije od 3 godine spram 5 godina i 3 godine upotrebe imatiniba sparm 6 godina (67). Kod velikih i granično operabilnih tumora preoperativna primena ove terapije se može dovesti u obzir naročito ako se može postići bezbednija resekcija. Neoadjuvantna primena imatiniba je bezbedan tretman koji ne utiče na povećan rizik od operativnih komplikacija, ali je nužan strogi nadzor, jer ukoliko pod terapijom dodje do progresije bolesti momentalni prekid je indikovao (68). Ukoliko bi na neinvazivan način upotrebom CT pregleda ili naprednih tehnika kompjuterizovane tomografije mogli stratifikovati rizik od metstaziranja kod ovih pacijenata u mnogome bi se doprinelo daljem terapijskom tretmanu ovih pacijenata posebno onih sa visokorizičnim tumorima, u smislu primene preoperativne ciljane terapije.

Ukoliko dodje do pogoršanja toka bolesti pod terapijom imatinibom, tj kod rezistencije na ovaj lek ili se jave neželjena dejstva, sunitinib malat je terapija izbora druge linije ali treba napomenuti da postoje i druge terapijske opcije kao što su hirurška resekcija, radiofrekventna ablacija ili transkateterska arterijska embolizacija. Ukoliko postoji rezistencija I na Sunitinib treća opcija je Regorafenib koji je *multitarget*-ni inhibitor KIT, PDGF i VEGF 1-3 receptora, kao i receptora za faktor rasta fibroblasta (*fibroblast growth factor receptor, FGF receptor*), RET i BRAF receptora (69). Nakon hirurške resekcije jako je važan određeni period dijagnostičkog praćenja koji može trajati i preko 10 godina. Recidiv tumora može da se javi lokalno na mestu resekcije ili da sekundarno diseminuje u jetru i peritoneum.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

### **Ciljevi istraživanja:**

1. Utvrditi morfološke CT parametre koji su od značaja za preoperativnu predikciju visokorizičnog GIST-a želuca.
2. Utvrditi funkcionalne CT parametre (CT perfuzioni parametri, analiza teksture), koji su od značaja za preoperativnu predikciju visokorizičnog GIST-a želuca.
3. Uporediti dijagnostičku vrednost morfoloških parametara konvencionalne CT dijagnostike i funkcionalnih parametara procenjenih naprednim CT tehnikama (CT perfuzija i analiza teksture) u neinvazivnoj, preoperativnoj proceni metastatskog rizika GIST-a želuca, u korelaciji sa postoperativnim patološkim nalazom, kao zlatnim standardom.

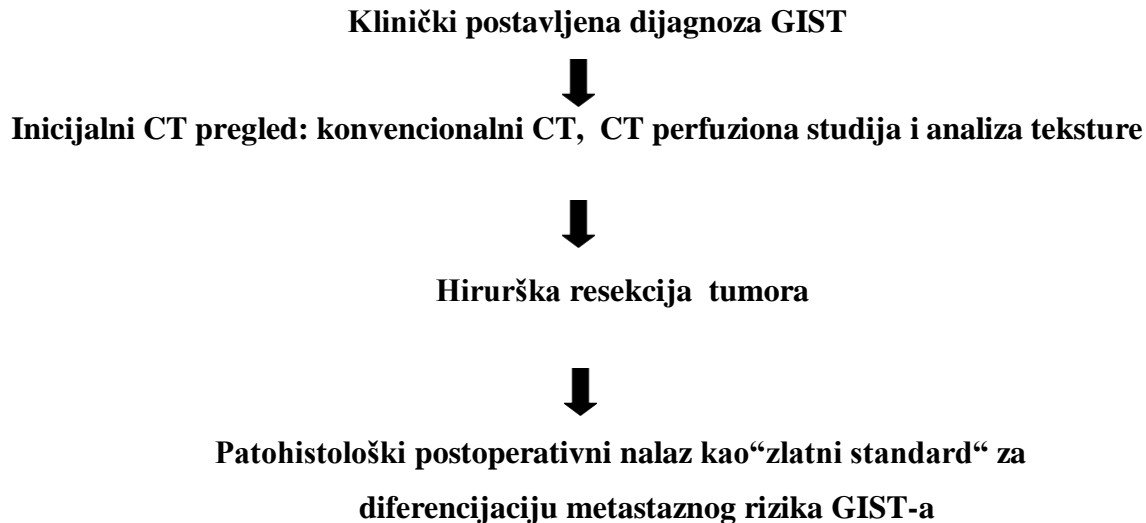
### 3. MATERIJAL I METODOLOGIJA

#### 3.1. Dizajn studije

Ovom prospektivnom kliničkom kohortnom studijom uključeno je 62 pacijenata sa histopatološki potvrđenim GIST-om želuca. Istraživanje je sprovedeno u Centru za radiologiju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije u Odeljenju digestivne radiologije i Centru za hirurgiju jednjaka Prve hirurške klinike Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije. Patološka analiza je rađena u Službi za patohistologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u Odeljenju digestivne patologije. Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičkog Komiteta Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu (šifra 1322/II-6).

Od 2019-2022. godine pacijenti su bili uključeni u ovu unicentričnu prospektivnu studiju.

#### *Planirani dizajn studije:*



***Kriterijumi za ulazak u studiju su bili:***

- 1) klinička sumnja na novootkriveni GIST na osnovu nalaza prethodnih pretraga
- 2) CT pregled abdomena sa CTP
- 3) hirurški reseciran i histopatološki potvrđen GIST
- 4) vreme proteklo od sprovedene dijagnostike do hirurške intervencije ne duže od 20 dana.

***Kriterijumi za isključenje iz studije su bili:***

- 1) lokalizacija GISTa van želuca
- 2) histopatološki dokazani drugi tipovi mezenhimalnih tumora
- 3) CT pregled koji su tehnički degradiranog kvaliteta bez mogućnosti adekvatnog postprocesinga
- 4) vreme preko 20 dana od momenta dijagnostike do hirurške procedure.

### ***3.2. Pacijenti***

Kod ukupno 62 pacijenta sproveden je kompletan planirani dijagnostički postupak: urađen je i analiziran konvencionalni CT pregled sa CT perfuzijom i analiza teksture. Svi pacijenti su podvrgnuti hirurškom zahvatu uz pisani pristanak i dalje histopatološko i imunohistochemijsko ispitivanje reseciranog tumora kojim je postavljen stadijuma tumora u korelaciji sa TNM klasifikacijom. Patolozi su klasifikovali ove tumore u tri grupe, nizak, umeren i visok rizik od metastaziranja na osnovu TNM klasifikacije u kombinaciji sa AFIP klasifikacijom. Ova studija je koncipirana u smeru predikcije stratifikacije metastatskog rizika GIST -a upotrebom dijagnostičkih modaliteta kao što su konvencionalni CT pregled abdomena, CT perfuzija i analiza teksture tumora komercijalnim softverima koji su deo nove radiomičke analize strukture tkiva.

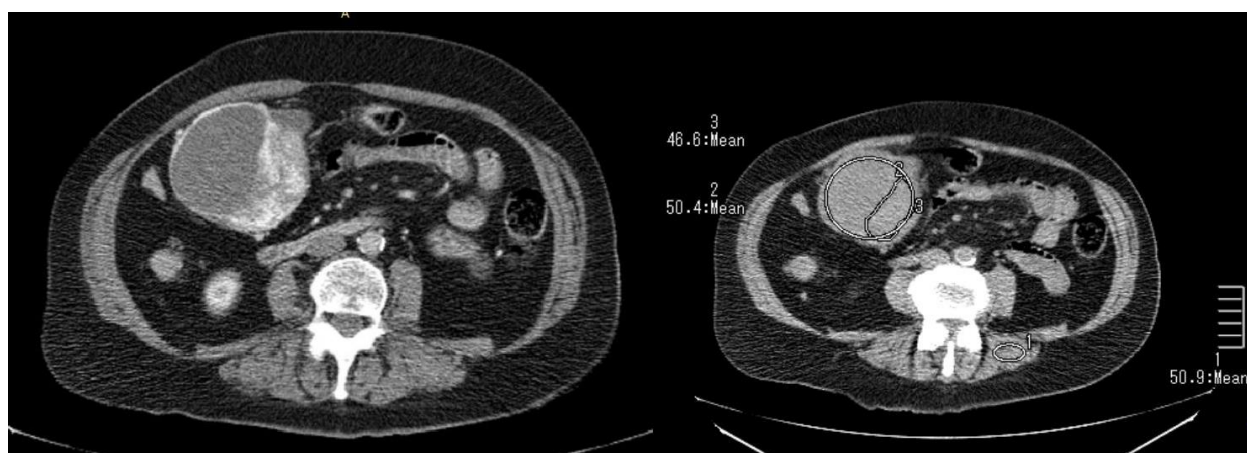
### 3.3 Metodologija

#### 3.3.1. CT pregled i CT perfuzija

CT dijagnostika je sprovedena na multidetektorskom CT (MDCT) aparatu sa 64-reda detektora (Aquilion One, Toshiba Medical Systems, Ottawara, Japan). Neposredno pre pregleda pacijentima je dato per os 250-500ml vode (kao negativan kontrast), u ciju adekvatne distenzije želuca. Najpre je urađen niskodozni nativni abdominalni sken u cilju determinacije lokalizacije tumora i planiranja perfuzione studije (aksijalni mod, rekonstruisani preseki debljine 8mm, originalna debljinapreseka 0.5mm, vreme rotacije =1s, pokrivanje detektorima duž Z -ose 32mm, rekonstruisani preseki po jednoj rotaciji 4x8mm, 120 kV, 50 mAs, širina vidnog polja 25cm, Matrix 512x512 i trajanje ukupnog skeniranja 2-3s). Sledeća faza pregleda je bila niskodozna CT perfuzionna serija tokom koje je 50 ml jodnog kontrastnog sredstva aplikovano (350 ili 370 mg joda/ml ) intravenski kroz 16 G kanilu u antekubitalnoj veni sa brzinom protoka 5 ml/s, praćeno bolusom od 50ml fizioloskog rastvora. Perfuzionna sekvenca je aktivirana nakon 5 sec od početka administracije kontrastnog sredstva. Četiri uzastopne sekvence u ukupnoj dužini od 32 mm, koje su odabrane na nativnom CT pregledu, skenirane su svake 2 sec sa ukupnim trajanjem akvizicije od 50 sec (ukupno 104 preseka po CT perfuzionnoj seriji). Dodatni parametri snimanja su: voltaža cevi 100 kV, 50 mAs, širine vidnog polja 25 cm, matrix 512x512. Pacijenti su zamoljeni da dišu mirno tokom skeniranja. Nakon pauze od 15 min. učinjen je CT pregled abdomena, standardno rađen nakon iv. davanja 60-100 ml jodnog kontrasta (1-1,5ml/kg t.t.), u portnovenskoj fazi (sd 55 s), (spiralni mod, 0,5mm ili 0,625mm originalna debljina preseka, 5mm-rekonstruisana debljina preseka, rotaciono vreme 0,7 s, brzina pomeranja stola 39,5 mm/s, FOV 50 cm, 120 kV, 120-750 mAs). Efektivna doza radijacije za CT perfuzionu seriju je bila 3,78 mSv (DLP 252 mGy cm), doza za individualni CT protokol (nativni pregled uz postkontrastnu vensku fazu) iznosila je 6.32-7.11 mSv (DLP 421.3-474 mGy cm). Ukupna doza radijacije bila je 10.10-10.89 mSv. Doza zračenja za svaku CT seriju izračunata je iz proizvoda dužine doze (DLP) navedenog u izveštaju o dozi pacijenta, pomnoženog faktorom abdominalnog CT koeficijenta od 0,015 (mSv mGi<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>).

### 3.3.2. Analiza perfuzione studije

Učinjeni pregledi i perfuzione serije koji su bili tehnički prihvatljivog kvaliteta i zadovoljavajuće obuhvaćenog tumora su evaluirani od strane jednog radiologa. Podaci perfuzione studije su analizirani upotrebom komercijalnog softvera za CT perfuziju zasnovanom na „deconvolution“ metodi (Body Perfusion 4.0, GE Health-Care Technologies, USA). Cirkularni region od interesa oko 4-6mm<sup>2</sup> je pozicioniran unutar lumena abdominalne aorte. Automatski je generisana kriva vreme-atenuacija kao i obojene parametrijske mape za svaku od četiri uzastopne perfuzione serije. Radiolog je postavio drugi region od interesa (ROI) u najveći, obuhvaćen, solidni deo tumora kao i unutar paravertebralne muskulature (*Slika 25*). Obojene parametrijske mape sa vrednostima perfuzionih parametara unutar pomenutih regija od interesa su dobijene za sledeće parametre perfuzije: *blood flow* (BF)-brzina protoka krvi po jedinici mase tkiva [ml/min/100 g], *blood volume* (BV): zapremina cirkulišuće krvi po jedinici mase tkiva [ml/100 g], *mean transit time* (MTT): prosečno vreme prolaska kontrasta kroz vaskularnu mrežu tkiva [s], *permeability surface area product* (PS) (Deconvolution kinetički model): odnos brzine difuzije kontrasta kroz kapilarni endotel i ukupne površine kapilarnog endotela [ml/min/100 g] i *time to peak* (TTP)- vreme od početka davanja kontrasta do postizanja maksimalnog denziteta postkontrastne atenuacije [s]. Vrednosti perfuzionih parametara su zabeleženi za svaki od preseka kroz tumor i mišić, te su izračunate srednje vrednosti za sva četiri preseka, koje su korišćene za dalju statističku obradu.



*Slika 25. Postavljen ROI unutar celog tumora, solidne komponente i skeletnog mišića.*



### 3.3.3. Analiza CT pregleda abdomena

Analizirane su sledeće morfološke karakteristike tumora:

**Maksimalni dijametar**-najveći prečnik tumora u mm.

**Struktura tumora**: solidno-nekrotična i cistično izmenjena.

**Oblik** tumora: regularan ili iregularan,

**Lokalizacija** tumora u odnosu na regiju zeluca: korpus, antrum i pilorus.

**Izgled mukoze**: intaktna/neprekinuta i diskontinuirana.

**Način rasta**: egzofitičan/mešoviti i endofitičan.

**Nivo opacifikacije solidnog dela tumora**: slab, srednji i intenzivan.

Prisustvo vidljivih uvećanih vaskularnih struktura koje dreniraju/ishranjuju tumor

(**EFDV**, „enlarged feeding or draining vessel“)

### 3.3.4. CT teksturna analiza

Analiza teksture je rađena kompjuterskim programom „MaZda“. Tumor je segmentiran na tri uzastopna preseka, vodeći računa da se obuhvati samo solidni deo lezije. Takođe je obeležavana zdrava struktura, u našem slučaju je to zid želuca koji je neizmenjen tumorom. Automatski se dobijaju vrednosti parametara prvog reda: učestalost piksela najnižeg intenziteta („*Min Norm*“) i najvišeg intenziteta („*Max Norm*“), srednjeg intenziteta („*Mean intensity*“), sa standardnom devijacijom („*Variance*“), kao i „*Skewness*“ tj. asimetrija i „*Kurtosis*“ odnosno pik/zaravnjenost histograma. Pomenute vrednosti su dobijane za svaki od tri preseka, dok su njihove srednje vrednosti za GIST i zid želuca korišćene za dalju statističku obradu podataka.

### 3.3.5. *Patološka analiza i stratifikacija rizika gastričnog GIST-a*

Standardni tretman za lokalizovani primarni GIST bez diseminacije je hirurška resekcija. Hirurške procedure uključuju “wedge“ resekciju, gastričnu resekciju i totalnu gastrektomiju. Nakon hirurgije uzorak reseciranog tumora se fiksira u 10% formaldehidu, ugradjuje u parafin i boji hematoksilinomi eozinom za patološku procenu. GIST-i su definisani ako sadrže vretenaste, epiteloidne ćelije ili i jedne i druge sa pozitivnim imunohistohemijskim bojenjem na C-KIT ili DOG-1. Dobijeni su i podaci poput lokalizacije, veličine, mitotskog indeksa i tumorskog gradusa zasnovani na TNM klasifikaciji. Američki zajednički komitet za klasifikaciju tumora/limfnih nodusa/metastaza karcinoma (TNM) za GIST, je standardno korišćen za stratifikaciju stepena metastatskog rizika GIST-a. Klasifikacioni sistem Miettinen-a i saradnika, AFIP klasifikacija gde tumorski dijametar, mitotski indeks i lokalizacija predstavljaju tri najvažnija prognostička faktora je u upotrebi. Gradus tumora zavisi od mitotskog indeksa, sa granicom od 5 ili manje mitoza vizuelizovanih na 5mm<sup>2</sup> ili na 50 HPF. Nadalje GIST može biti kategorizovan u četiri različita stadijuma na osnovu mitotskog indeksa, veličine i prisustva metastaza u limfnim nodusima, jetri i peritoneumu. Stadijum I su tumori sa niskim MI. Stadijum IA su lezije između 2-5 cm, a IB između 5-10cm. Stadijum II su tumori sa visokim MI ali manjim dijametrom (ispod 5cm). Stadijum III podrazumeva visok MI, dijametar veći od 5cm, ali bez metastatskih promena. Stadijum IIIA su tumori između 5-10cm, IIIB preko 10cm. U četvrtom stadijumu su oni GIST-i bilo kog dijametra i MI sa prisutnim metastazama. Rizik od progresije bolesti je determinisan stadijumom, veličinom tumora i vrednostima MI na osnovu TNM klasifikacije u kombinaciji sa AFIP klasifikacijom. Na osnovu toga stadijumi IA i IB spadaju u LR GIST, dok je stadijum II umereni ili srednji rizik a IIIA i IIIB podrazumevaju HR GIST. U našoj studiji smo subklasifikovali pacijente sa GIST-om u dve grupe: visokorizične (HR GIST) (visokorizični i intermedijerni rizik) i LR GIST (niskorizični).

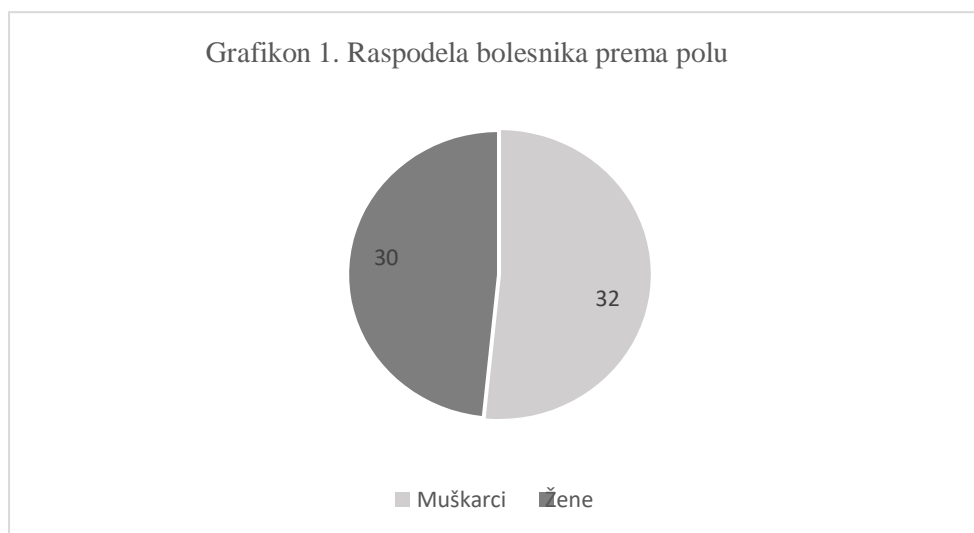
### 3.3.6. *Statistička analiza*

Za analizu podataka koristile su se deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza i metode za ispitivanje zavisnosti. Za procenu normalnosti raspodele numeričkih podataka je korišćen Šapiro-Vilkov test. Od deskriptivnih statističkih metoda primenjivane su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), u zavisnosti od raspodele, mere varijabiliteta (standardnedevijacija, min i max) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Razlike između morfoloških karakteristika tumora dobijenih konvencionalnim CT pregledom kod HR GIST u poredjenju sa LR GIST dobijene su korišćenjem hi-kvadrat testa i Fišerovog testa tačne verovatnoće. Razlika između kvantitativnih parametara u HR grupi poredjenih sa LR grupom su dobijene upotrebom t-testa nezavisnih uzoraka ili Mann-Whitnijevog s testa, zavisno od normalnosti distribucije. Razlike između kvantitativnih parametara GIST-a i referentnih zdravih tkiva su analizirane t-testom za vezane uzorke ili Wilkoksonovim testom ekvivalentnih parova. Univarijantna i multivarjantna binarna logistička regresiona analiza je korišćena za analizu atributivnih karakteristika i kvantitativnih parametara koji su izdvojeni kao signifikantni prediktori za HR GIST, kao i za izgradnju preoperativnog prognostičkog modela koji sugeriše HR GIST, koji je potom testiran ROC analizom. Statistički značajan nivo je postavljen na 0.05 dok je celokupna statistička analiza dobijena upotrebom SPSS softvera ( verzija 17.0 za Windows; SPSS, Čikago.IL. USA).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Pacijenti

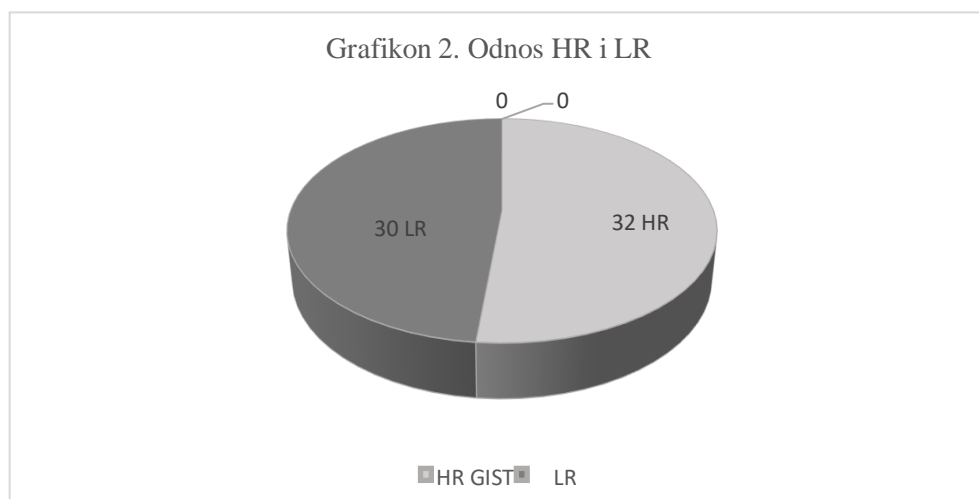
U grupi pacijenata gde su analizirane morfološke karakteristike tumora i CT perfuzija bilo je 62 bolesnika od kojih 32 muškarca i 30 žena (**Grafikon 1**).



**Grafikon 1.** Raspodela pacijenata prema polu u celoj ispitivanoj grupi.

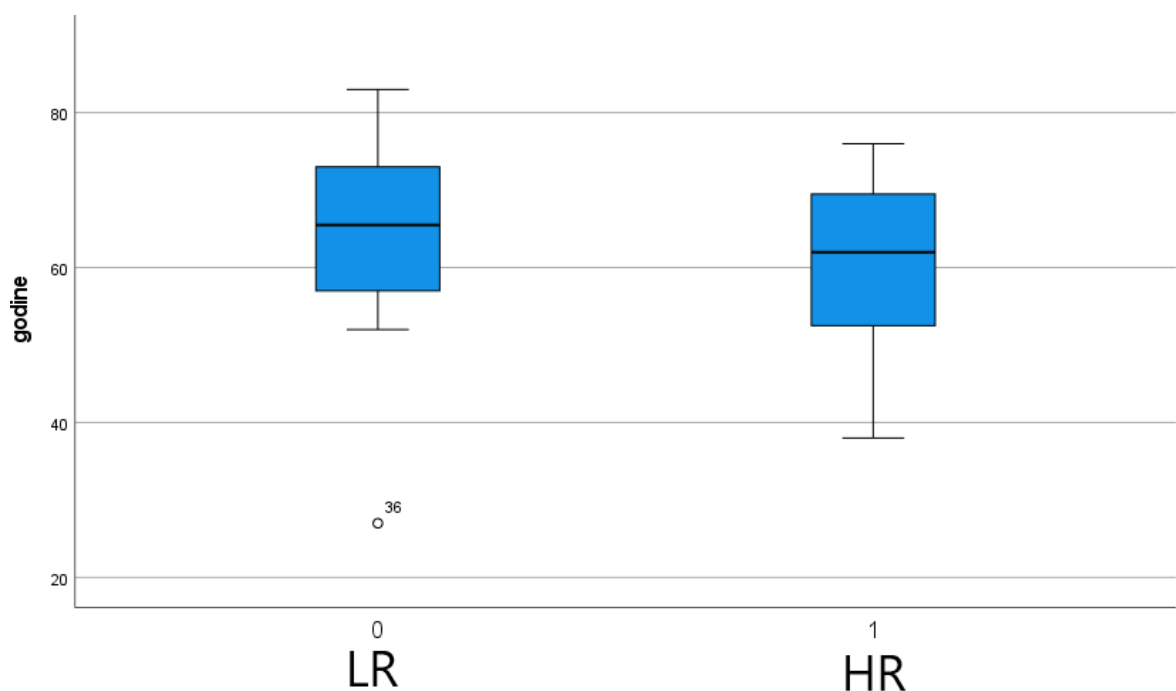
Raspon godina je u ispitivanoj grupi bio 27-83, srednje starosne dobi od  $63 \pm 11$ .

Visokorizični GIST je potvrđen kod 32 pacijenta dok je niskorizični GIST imalo 30 pacijenata (**Grafikon 2**).

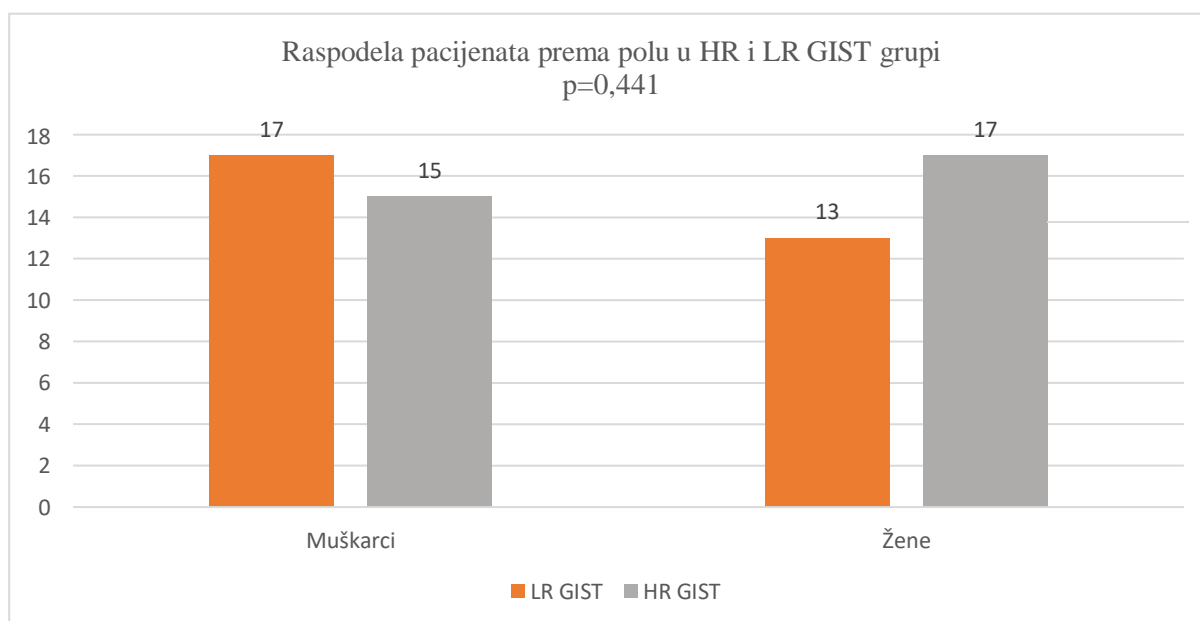


**Grafikon 2.** Kod 32 pacijenta histopatološkim i imunohistochemijskim ispitivanjem dokazan je HR GIST a kod 30 LR GIST

U pogledu godina nije zabeležena značajnija razlika medju grupama sa HR u odnosu na LR ( $61 \pm 11$ , od 38 do 76 godina, spram  $65 \pm 11$ , od 27 do 83 godina;  $p = 0.163$ ) (*Grafikon 3*) kao ni prema polu (15 spram 17 muškaraca i 17 spram 13 žena;  $p = 0.441$ ) (*Grafikon 4*).



**Grafikon 3.** Starost bolesnika u ispitivanoj grupi (HR GIST  $61 \pm 11$ , od 38 do 76 godina spram LR GIST  $65 \pm 11$ , od 27 do 83 godina,  $p = 0.163$ )



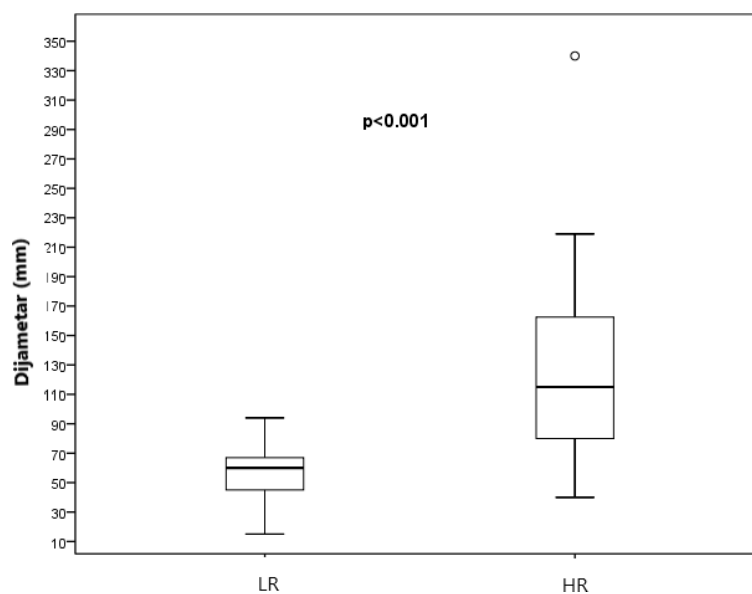
**Grafikon 4.** Distribucija pacijenata po polu unutar LR i HR grupe.

#### 4.2. Analiza morfoloških CT karakteristika tumora

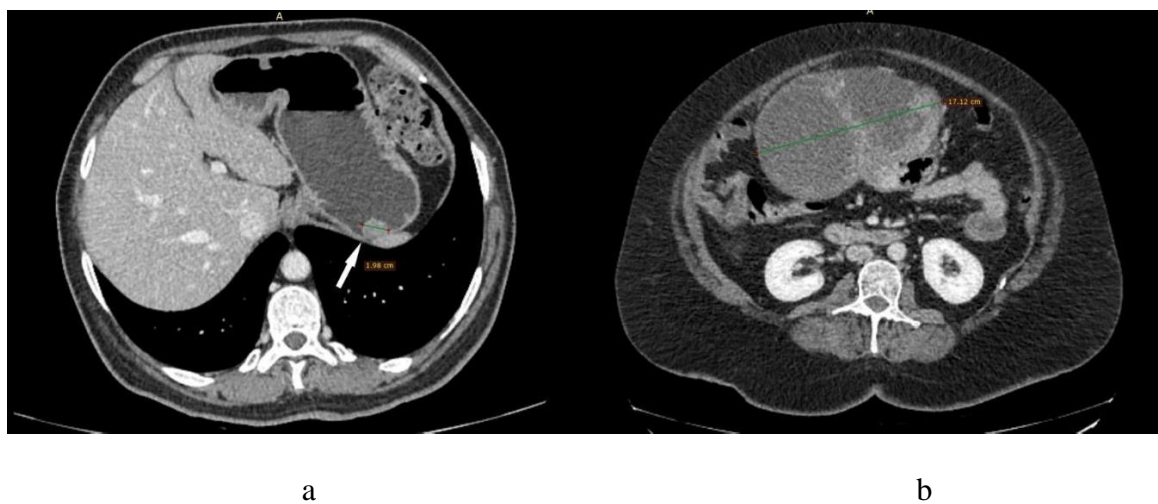
**Tabela 8.** Raspodela klasičnih CT tumorskih karakteristika u HR i LR grupi je predstavljen zbirnom tabelom

CT karakteristike gastričnog GIST		LR grupa (n=30)	HR grupa (n=32)	P vrednosti
Dijametar (mm)		60(15-94)	115(40-340)	<0.001
Lokalizacija	Korpus	12	16	0.034
	Antrum	16	8	
	Pilorus	2	8	
Margine	1-jasno definisane	29	24	0.016
	2-nejasno definisane	1	8	
Način rasta	1-egzofitični/mešovi	19	29	0.015
	2-endofitični	11	3	
Tumorska opacifikacija	niska	5	9	0.477
	srednja	19	19	
	visoka	6	4	
Oblik	1-regularan (okrugao)	28	10	<0.001
	2- iregularan	2	22	
Struktura	1-solidno/nekrotična	23	8	<0.001
	2-cistična	7	24	
Mukoza	1-kontinuirana	25	12	<0.001
	2-diskontinuirana (rupturirana)	5	20	
Uvećani krvni Sudovi koji dreniraju/ ishranjuju tumor (EFDV)	0-odsutni	26	6	<0.001
	1-prisutni	4	26	

**Dijametar** lezije je pokazao visoku statistički značajnu razliku, sa većim vrednostima (aproksimativno većim od 7 cm) u HR grupi (*Grafikon 5*).

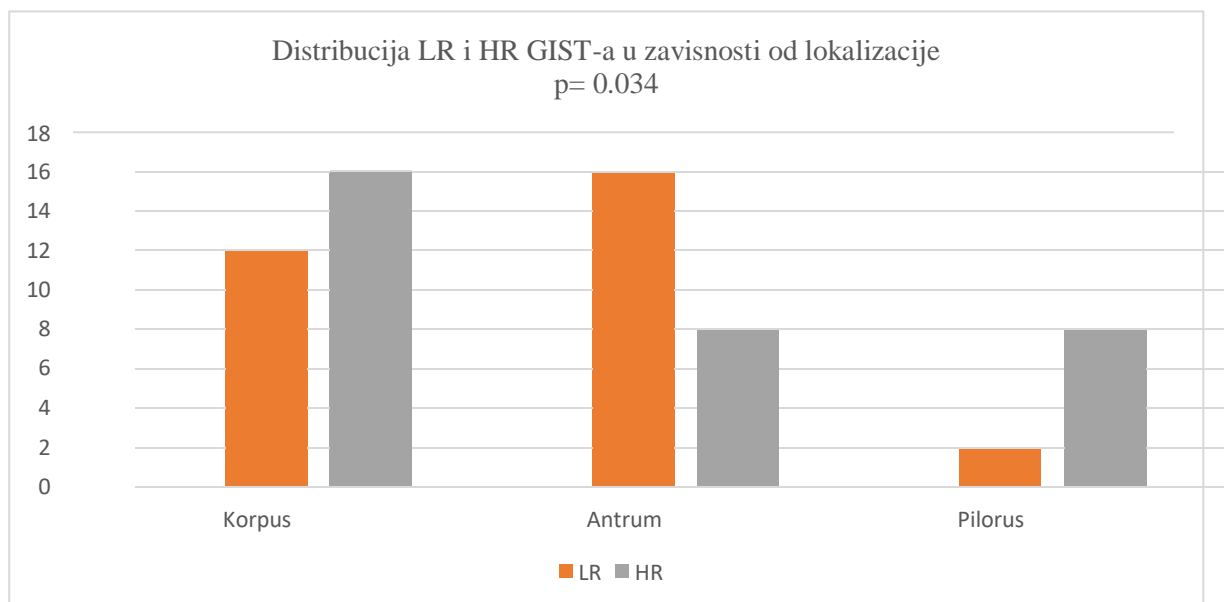


*Grafikon 5. Prikaz vrednosti maksimalnog dijametara tumora u LR i HR grupi ( $p < 0.001$ ).*

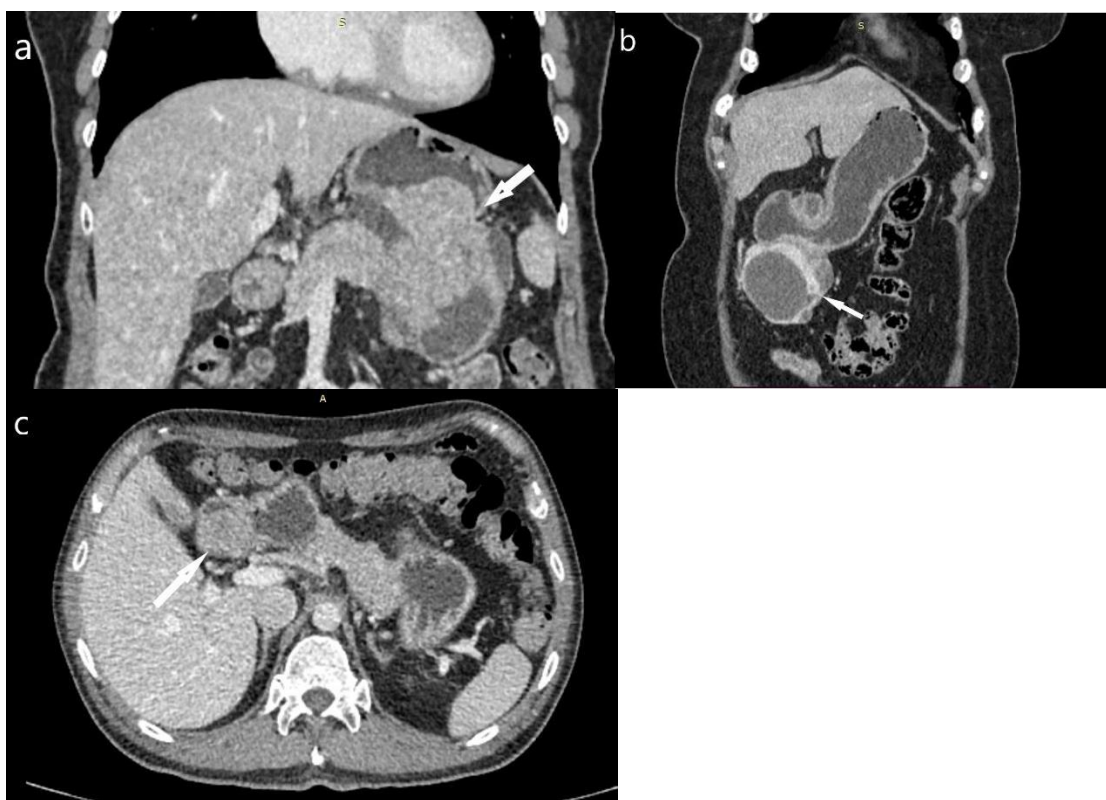


*Slika 26. Aksijalni CT sken u portnovenskoj fazi pregleda pokazuje solidnu, jasno ograničenu lezijukorpusa želuca promera 19 mm koja je odgovarala LR GIST (a). Aksijalni sken CT pregleda abdomena u portnovenskoj fazi prikazuje cistično degradiran tumor antropilorične regije želuca, maksimalnog promera 17 cm, koji je odgovarao HR GIST (b).*

**Lokalizacija** tumora je posmatrana u zavisnosti od regije želuca sa češćom lokalizacijom visokorizičnog tumora u predelu korpusa (**Grafikon 6**).



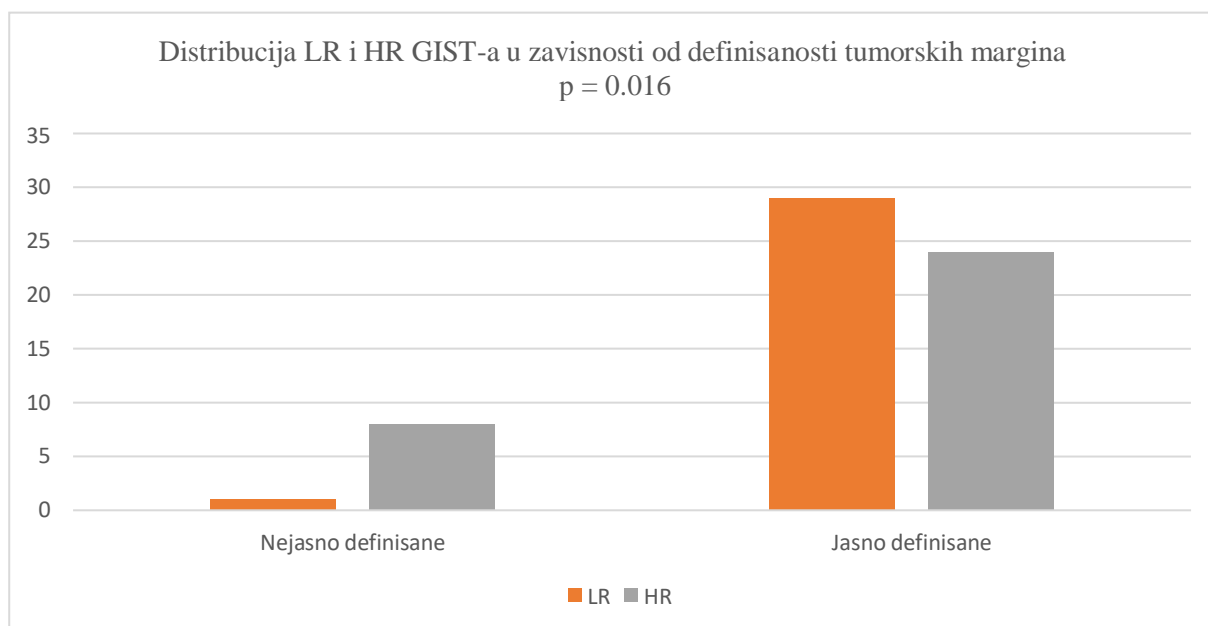
**Grafikon 6.** Raspodela HR i LR GIST-a u zavisnosti od regije želuca gde su lokalizovani.



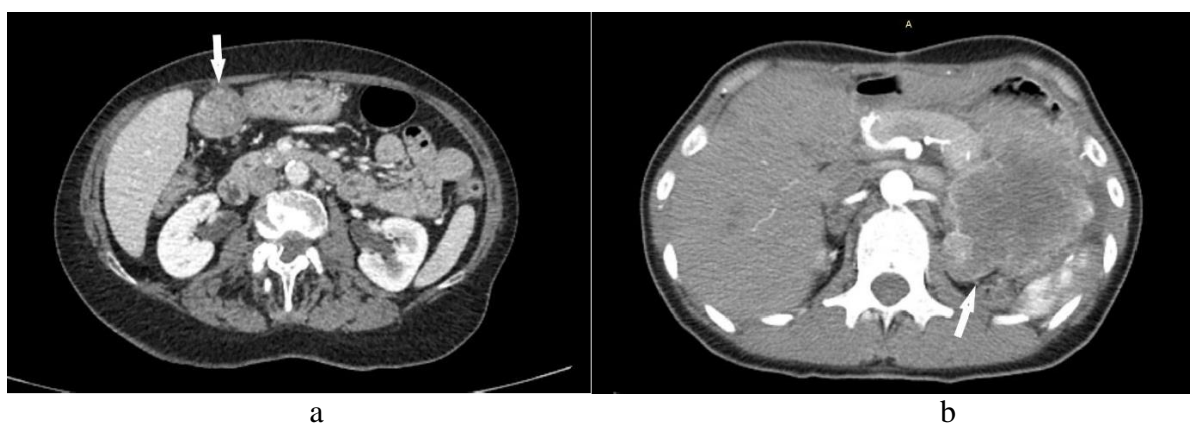
**Slika 27.** CT abdomena u portnovenskoj fazi pregleda pokazuje GIST porekla korpusa (a) želuca koji odgovara HR tumoru, zatim antruma (b) takodje HR GIST i (c) pilorusa za koji je histopatološkim nalazom potvrđen LR GIST.



Jasne **margin**e tumora ili spoljna kontura je pokazala visoku statističku značajnost u LR grupi

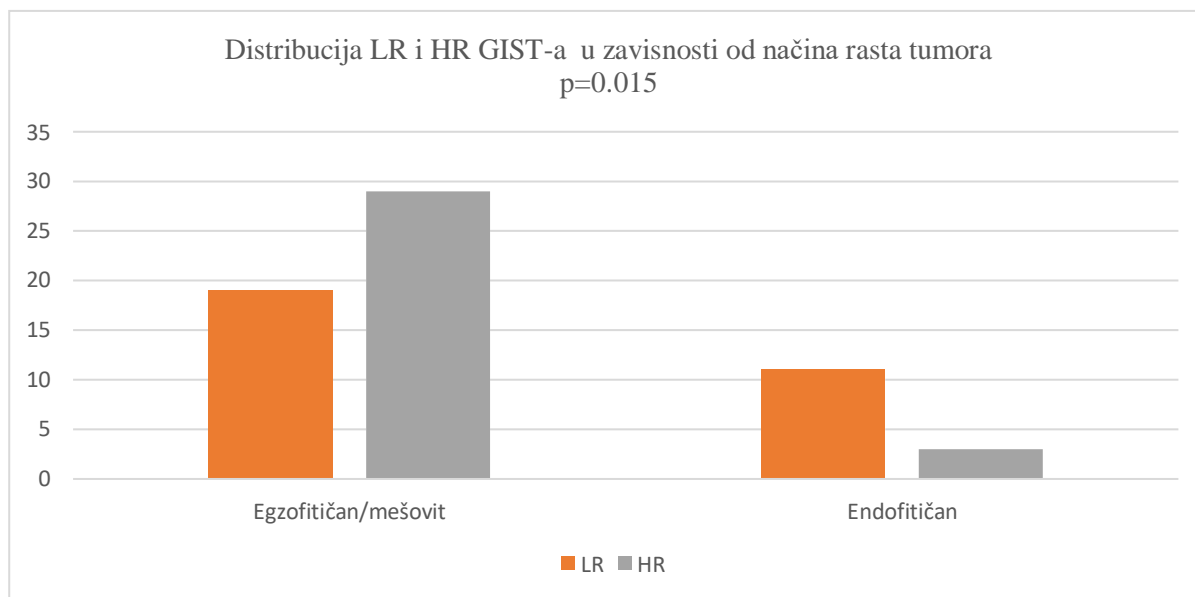


*Grafikon 7. Distribucija LR I HR GIST-a u zavisnosti od izgleda spoljnih margina tumora.*



*Slika 28. Aksijalni presek CT pregleda abdomena izdvaja jasno ograničenu tumorsku promenu (a) pilorične regije želuca (LR GIST) ; (b) nejasno ograničena solidno- nekrotična tumorska promena korpusa želuca (HR GIST).*

**Rast** tumora je posmatran kao egzofitični/mešoviti i endofitični i pokazao je statističku značajnost sadominacijom egzofitične prezentacije u HR grupi.

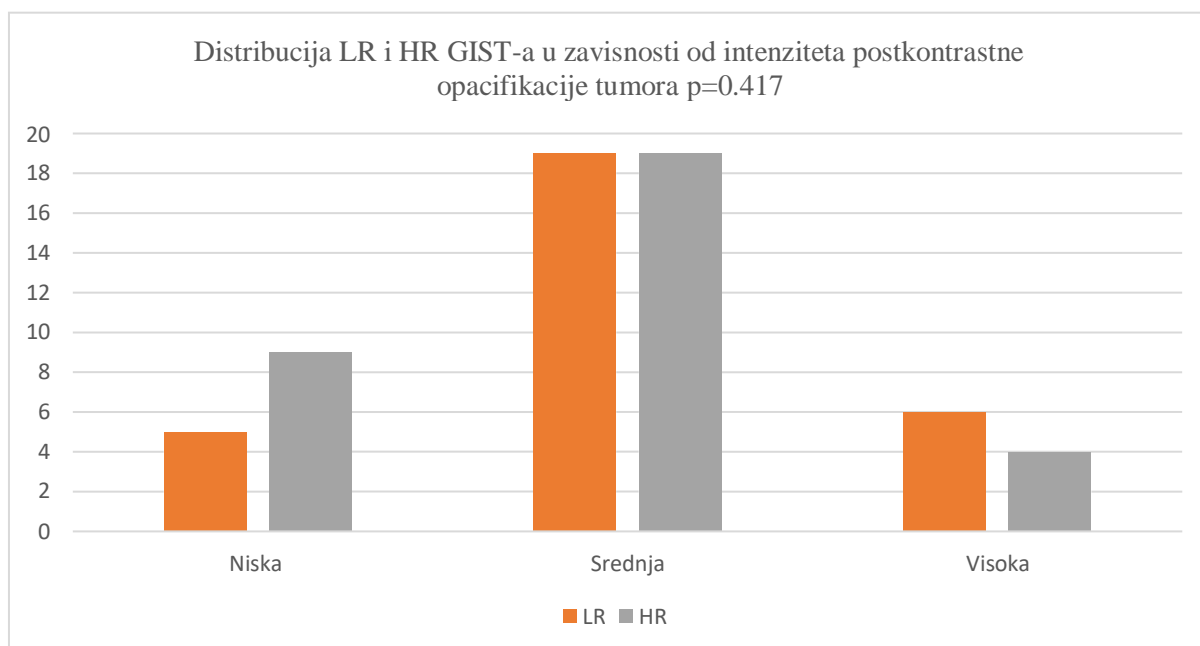


**Grafikon 8.** Distribucija HR i LR GIST-a u odnosu na način rasta.

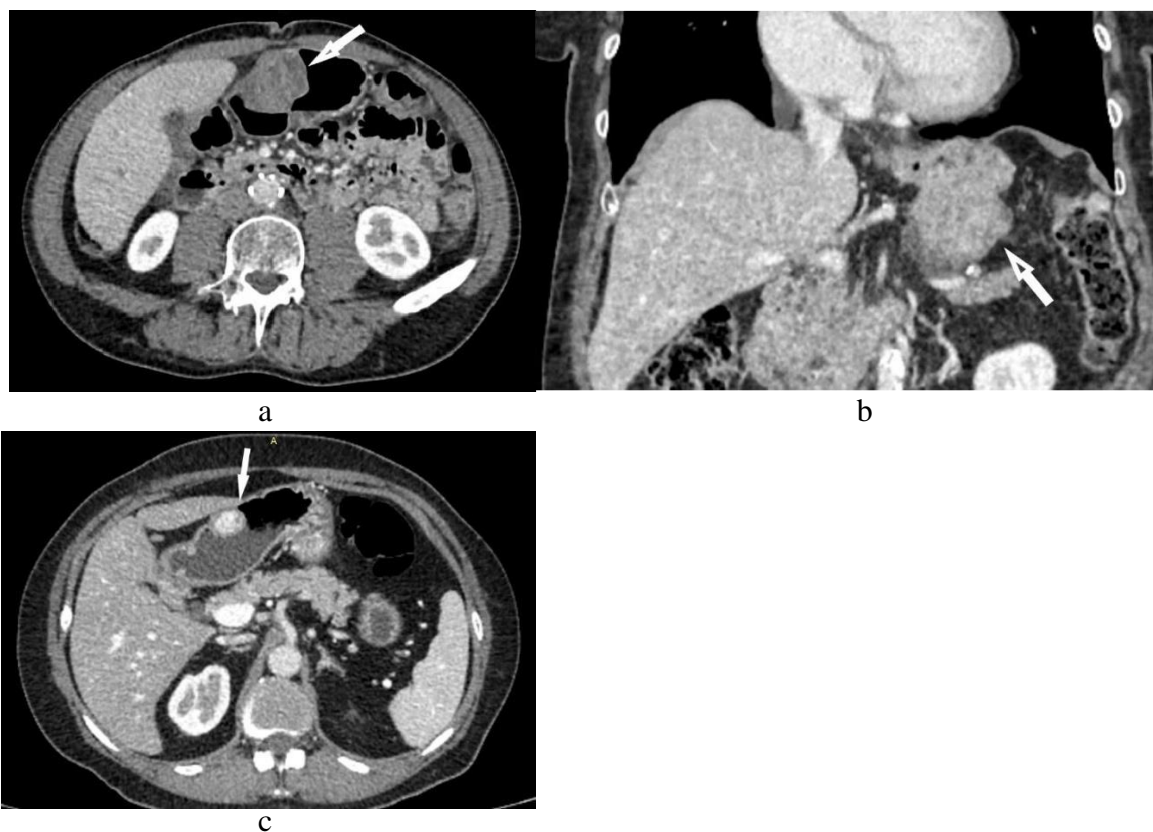


**Slika 29.** Endofitični način rasta LR GIST-a (a) i egzofitični rast takodje kod LR GIST-a (b).

Na osnovu **intenziteta postkontrastne opacifikacije** tumora u portnovenskoj fazi pregleda razmatrana je niska, srednja i upadljiva /visoka opacifikacija solidnog dela lezije. Srednji intenzitetopacifikacije preovladavao je i u LR i HR grupi.

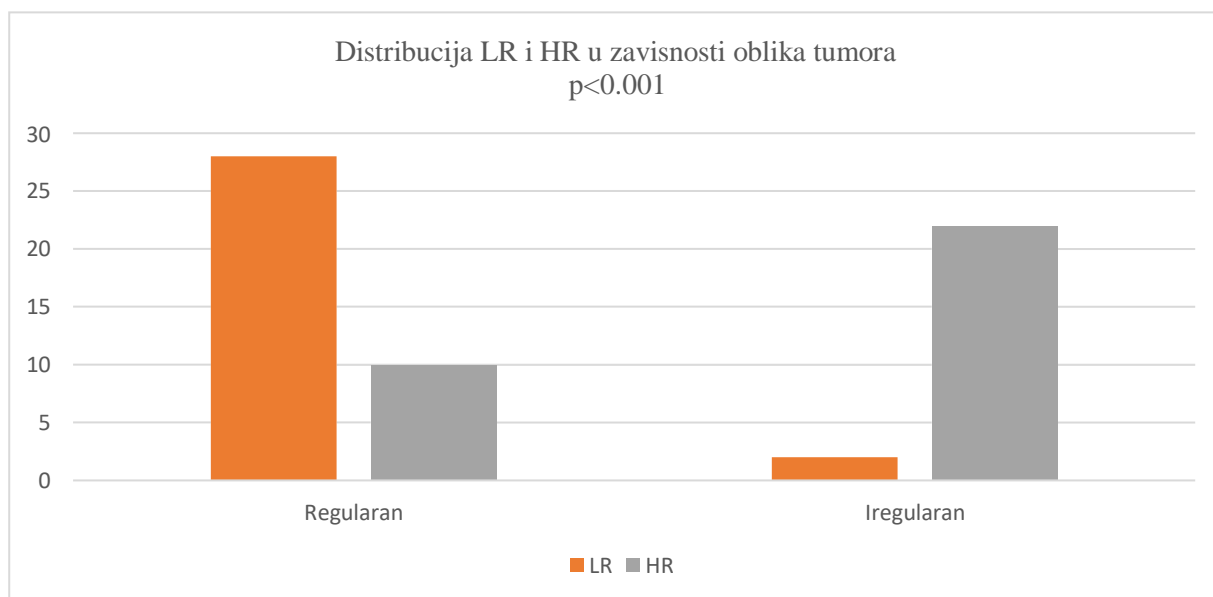


**Grafikon 9.** Raspodela HR i LR GIST-a na osnovu intenziteta postkontrastne opacifikacije.

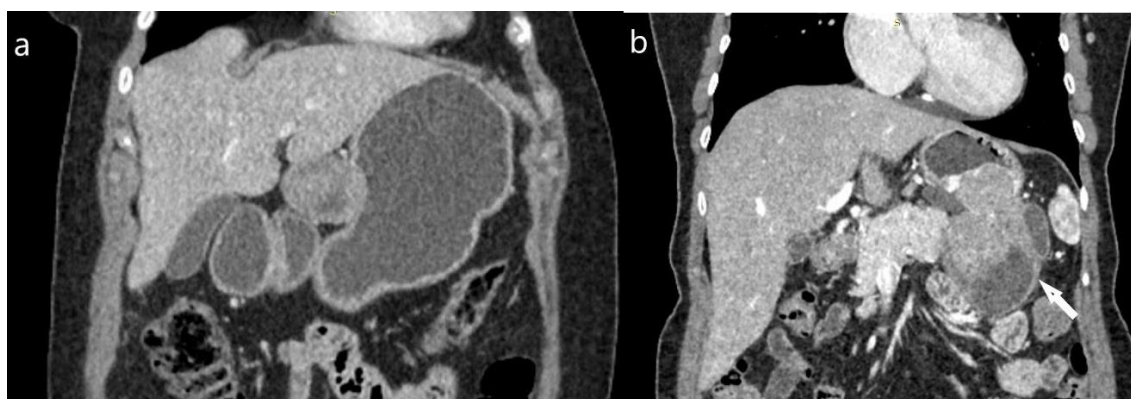


**Slika 30.** Tri aksijalna preseka CT pregleda abdomena pokazuju slabu postkontrastnu opacifikaciju LR GIST-a (a); srednji intenzitet opacifikacije HR GIST-a (b) i upadljiva postkontrastna opacifikacija (c) LR GIST-a.

**Oblik** tumora je posmatran kao regularan, loptast i iregularan pokazavši se kao važan prediktivni faktor HR GIST-a.

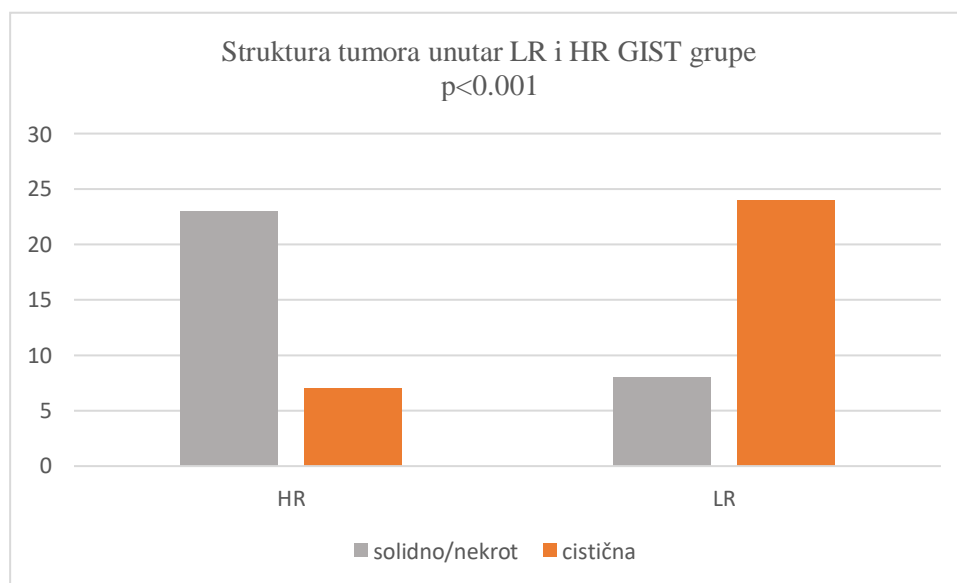


**Grafikon 10.** Prikaz distribucije HR i LR GIST-a zavisno od regularnosti oblika lezije.

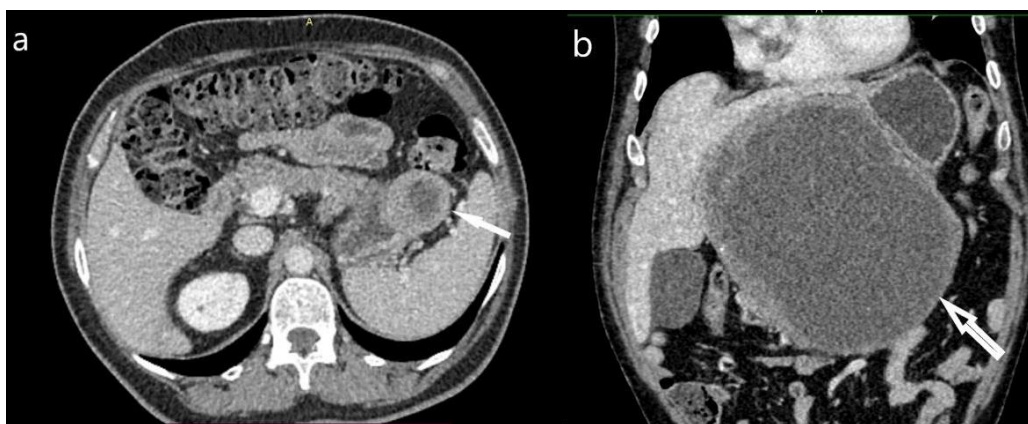


**Slika 31.** CT pregled abdomena koronalni preseki pokazuju dve promene od kojih je pod (a) LR GIST pravilnog oblika dok pod (b) strelica pokazuje HR GIST iregularnog, lobuliranog oblika.

**Struktura** tumora može biti solidna, nekrotična i cistično degenerisana. Ovaj parametar je posmatran kao solidno / nekrotična lezija i cistično izmenjena, a razlike unutar LR i HR grupe suprikazane *grafikonom 11*.

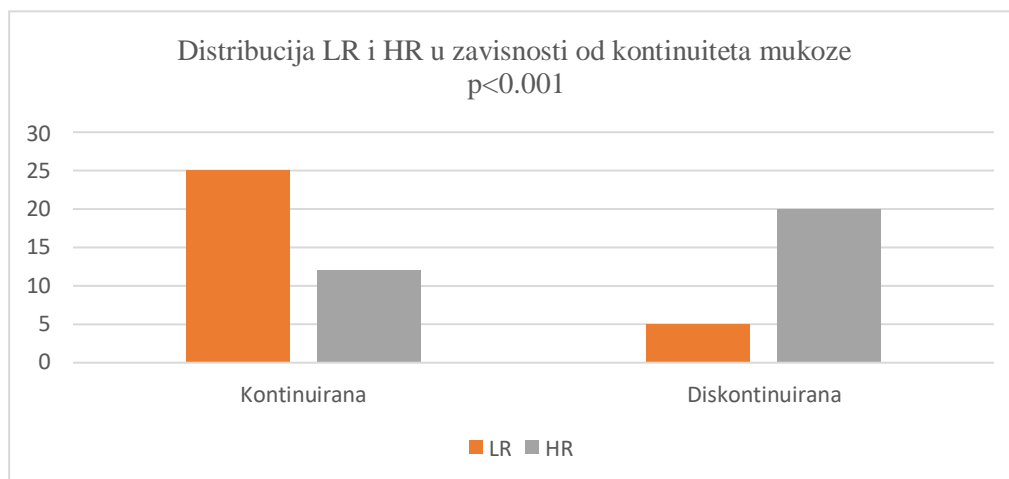


*Grafikon 11. Prikaz strukture tumora unutar LR i HR grupe.*

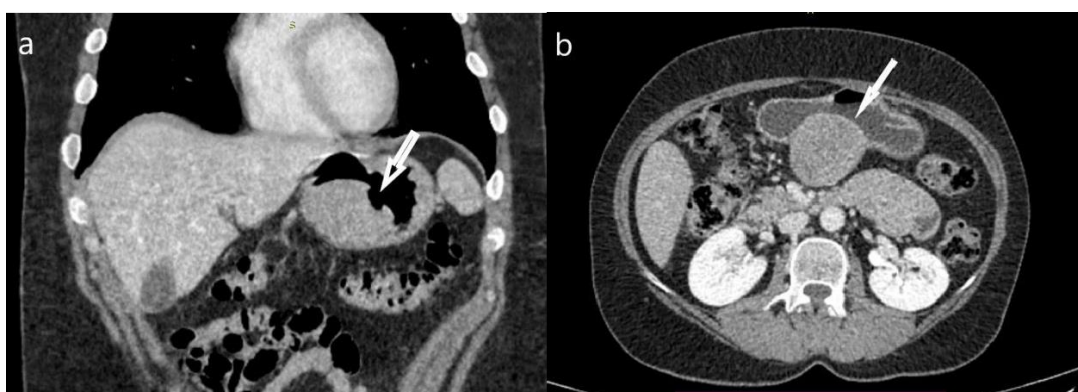


*Slika 32. CT pregled aksijalni presek (a) HR GIST parcijalno nekrotične strukture; (b) veliki cistično degenerisan HR GIST.*

GIST-i kao pretežno submukozne lezije ipak mogu ledirati gastričnu mukožu, na kojoj se tada vide umbilikacije, egzulceracije kao najčešća mesta krvarenja. **Diskontinuirana mukoža** je pokazala statistički značajnu razliku za HR GIST dok je očuvan prikaz zida sa očuvanim kontinuitetom mukože tipičan za LR GIST.

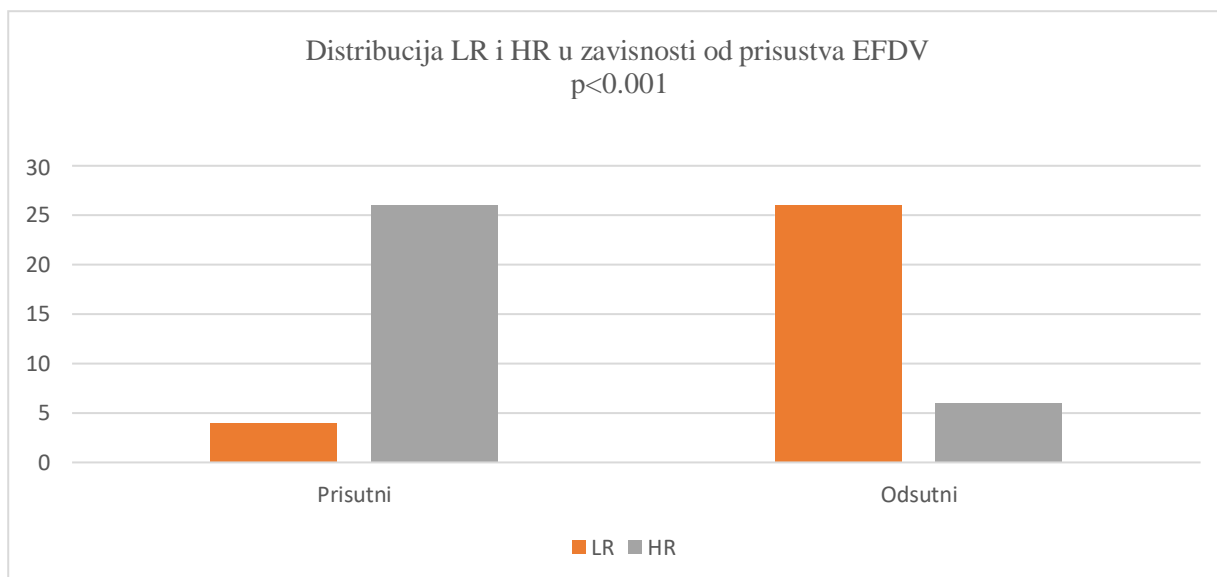


**Grafikon 12.** Distribucija HR i LR GIST-a prema kontinuitetu / diskontinuitetu mukože želuca.



**Slika 33.** Slika (a) pokazuje diskontinuiranu mukožu sa ulceracijom ( strelica), dok se na slici (b) CT pregleda jasno vidi očuvana, glatka kontinuirana mukoža koja prekriva GIST.

## EFDV



**Grafikon 13.** Visoka statistička značajnost je dobijena za prisutne uvećane vaskularne strukture koje ishranjuju/dreniraju tumor u HR grupi.



**Slika 34.** Koronarni presek CT pregleda abdomena koji pokazuje HR GIST kao iregularnu tumorsku masu sa uvećanim peri- i intra- tumorskim vaskularnim strukturama.

### 4.3. Parametri CT perfuzije

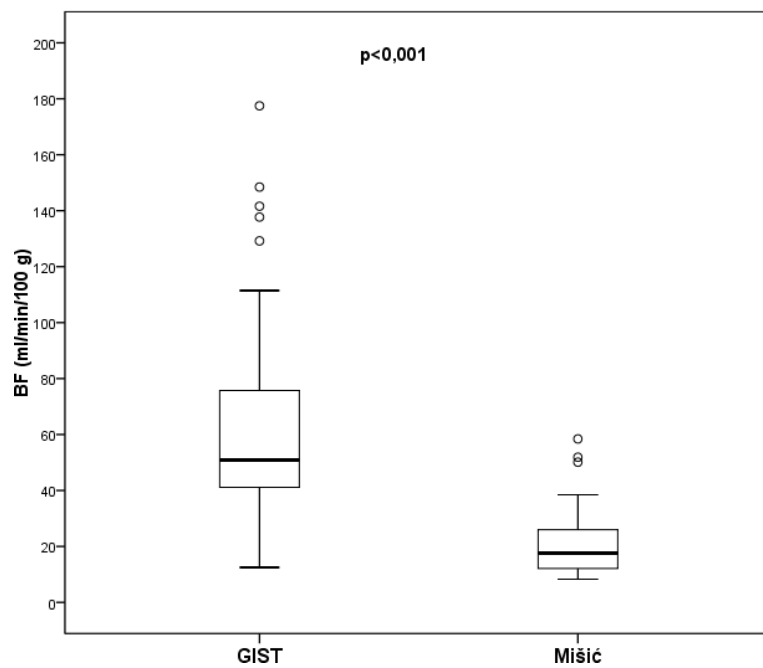
#### 4.3.1. Razlike perfuzionih parametara između GIST-a i skeletnog mišića

Poredjenjem perfuzionih parametara gastričnog GIST-a i skeletnog mišića kao repera za zdravo tkivo, dobijena je statistički značajna razlika za sve perfuzione parametre (*Tabela 9*).

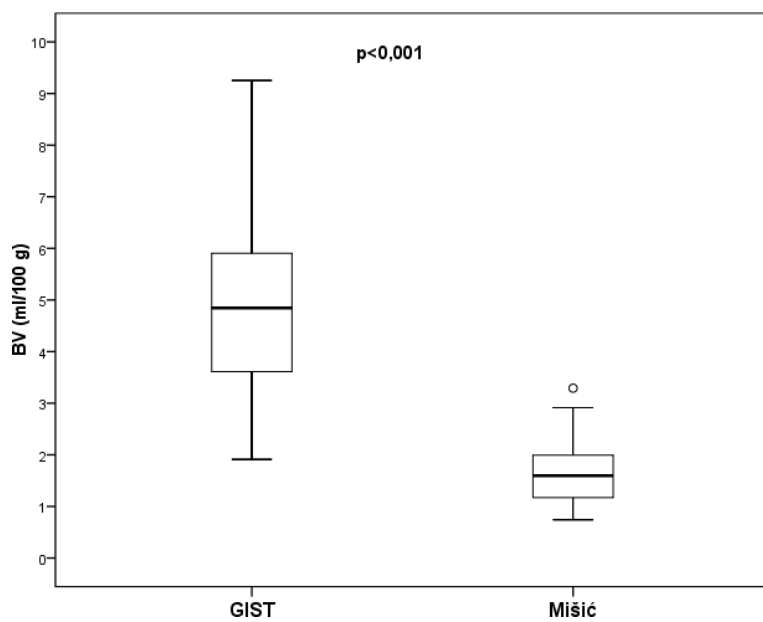
**Tabela 9.** Poredjenje vrednosti CT perfuzionih parametara između gastričnog GIST-a i skeletnog mišića sa dobijenom visokom statističkom značajnošću za sve parametre (\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ ).

Perfuzioni parametri	GASTRIČNI GIST	SKELETNI MIŠIĆ	p
BF (mL/min/100 g)	50.9(12.5-177.5)	17.6 (8.3–58.4)	<b>000**</b>
BV (mL/100 g)	4.79 ± 1.66 (1.91-9.25)	1.65 ± 0.613 (0.74–3.3)	<b>000**</b>
MTT (s)	8.42 (3.2-16.6)	9.56 (4.72–24.8)	<b>0.028*</b>
PS (mL/min/100 g)	31.2( 10.7-91.5)	16.6 (2.6—98.7)	<b>000**</b>
TTP (s)	28.7 ± 5.2 (19.0–39.0)	24.4 ±4.9 (9.8-35.5)	<b>0.002*</b>

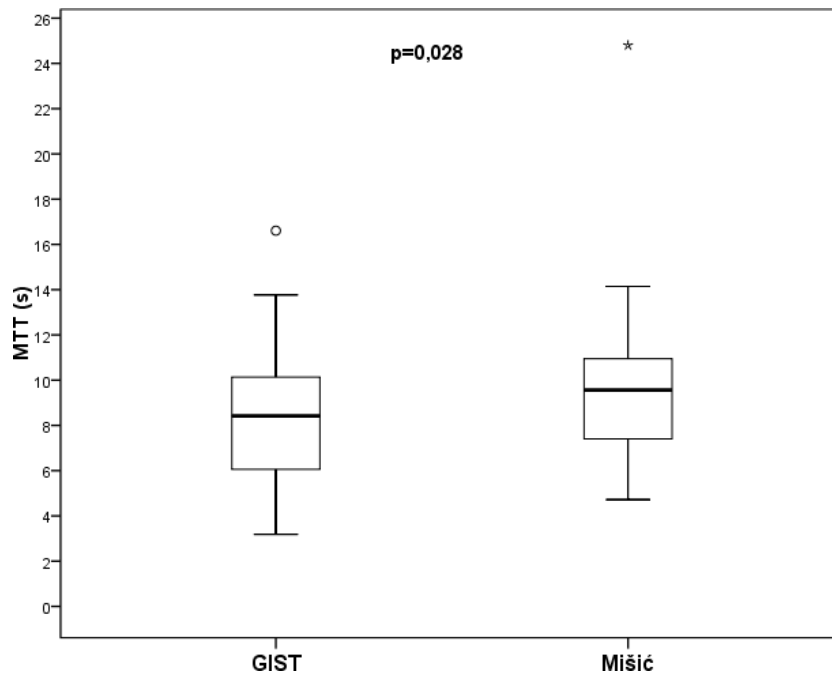




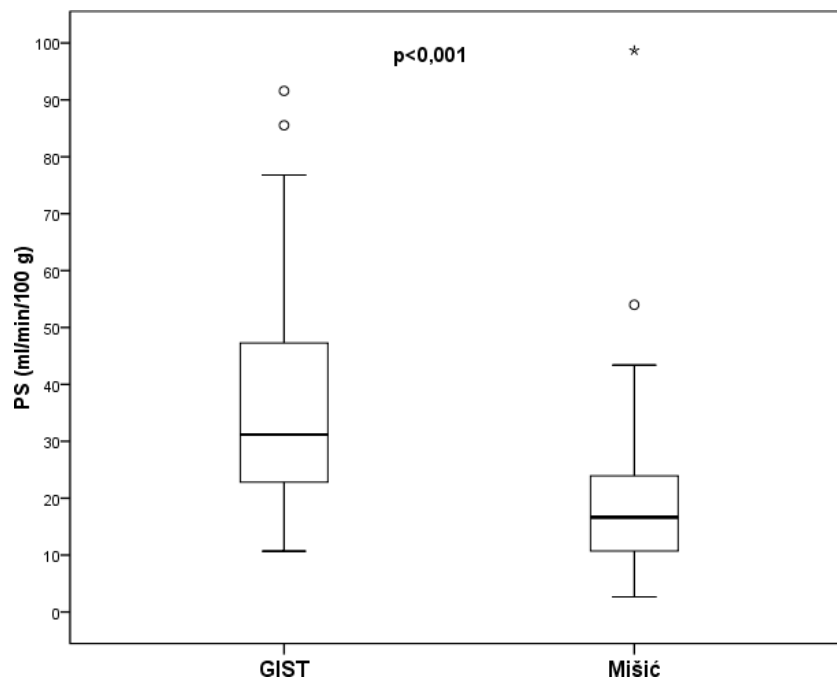
**Grafikon 14.** BF (ml/min/100g) za GIST i skeletni mišić.



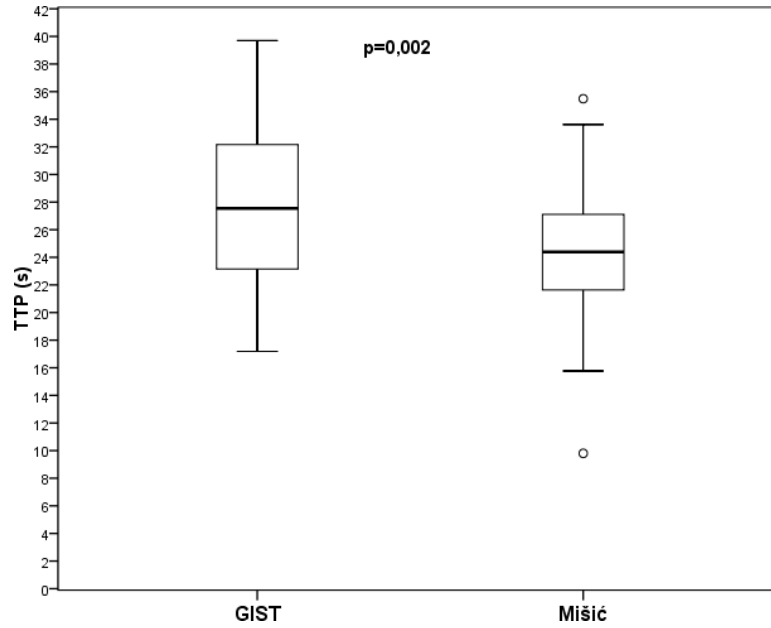
**Grafikon 15.** Perfuzioni parametar BV (ml/100g) za gastrični GIST i skeletni mišić.



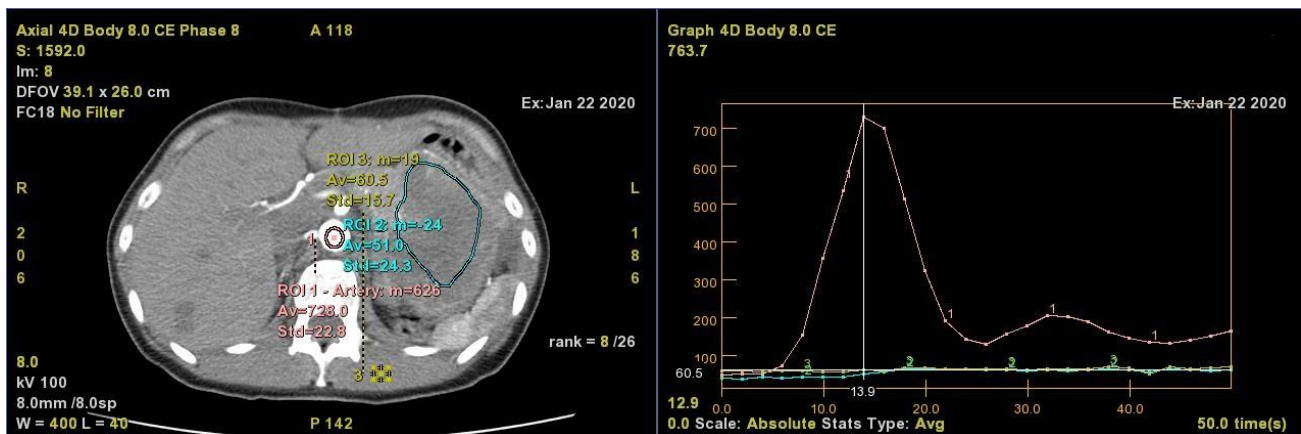
**Grafikon 16.** MTT (s) kod GIST-a i mišića.



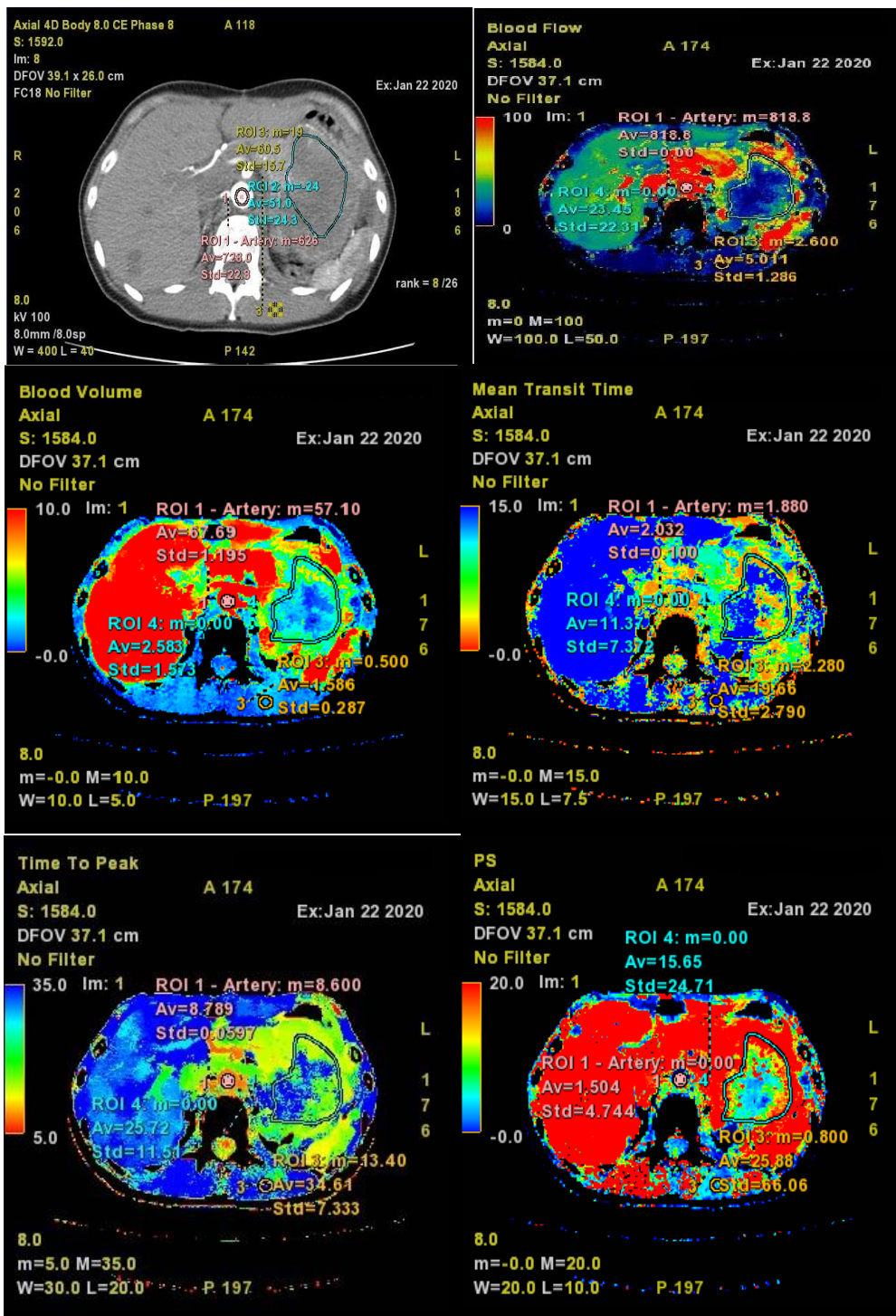
**Grafikon 17.** Perfuzioni parametar PS (ml/min/100g) za GIST i mišić.



*Grafikon 18. Perfuzioni parametar TTP(s) za GIST i mišić.*



*Slika 35. CT perfuziona studija: postavljanje ROI unutar tumora, lumena aorte i skeletnog mišića sa generisanom krivom postkontrastne atenuacije.*



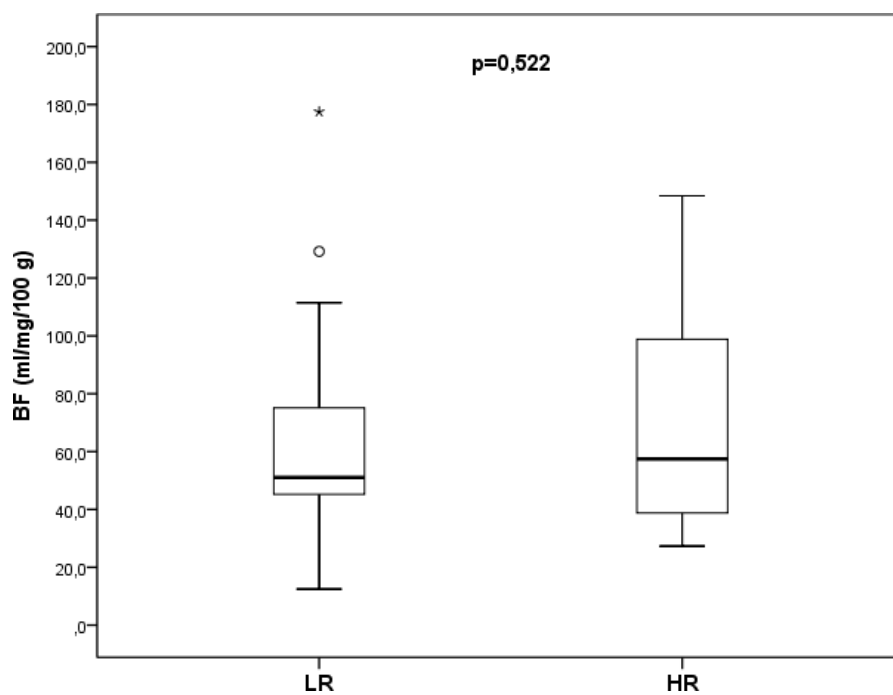
Slika 36. Obojene parametrijske mape sa vrednostima perfuzionih parametara za tumor i skeletni mišić.

#### 4.3.2. Analiza perfuzionih parametara za HR i LR GIST

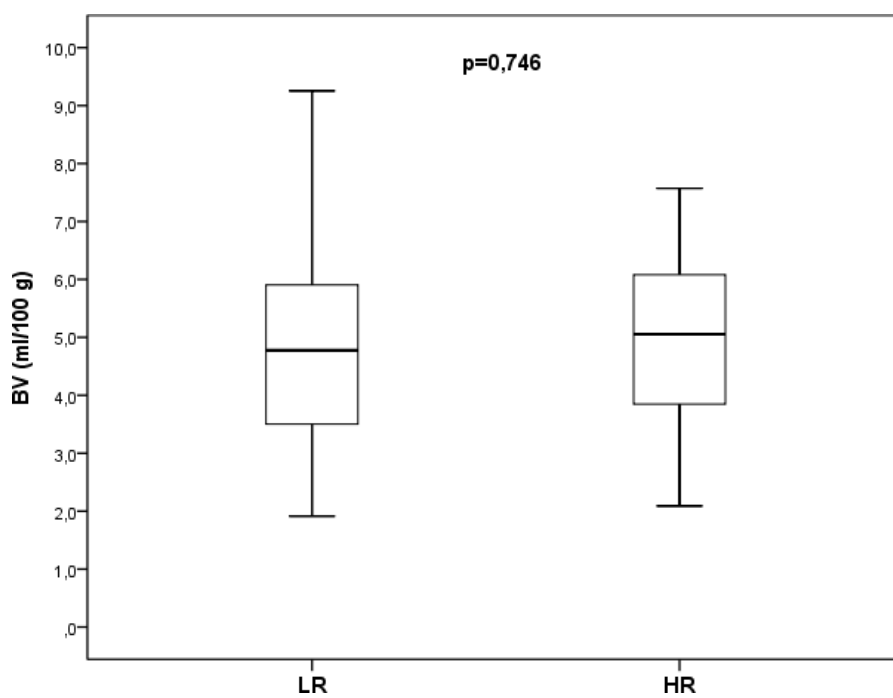
Kod 62 pacijenta kojima je učinjena perfuziona serija, analizirane su vrednosti perfuzionih parametara u korelaciji sa metastatskim rizikom i rezultati su prikazani u **Tabeli 10**. Statistički značajna razlika je dobijena za PS ( $p=0.045$ ) i za TTP ( $p=0.047$ ) (**Grafikoni 22 I 23**).

**Tabela 10.** CT perfuzioni parametri gastričnog GIST-a u HR i LR groupi

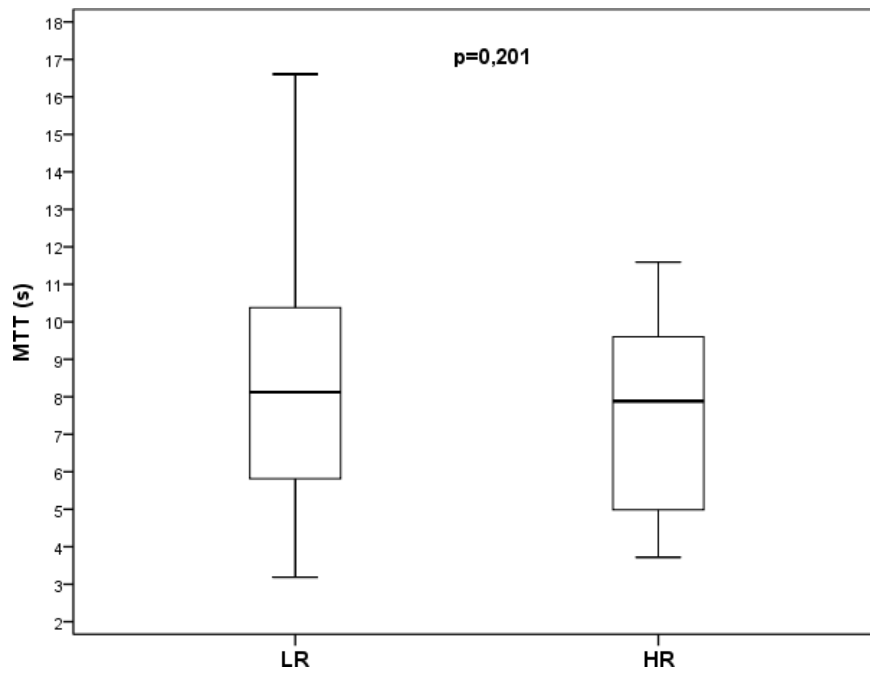
Perfuzioni parametri	LR GIST (n = 30)	HR GIST (n = 32)	p
BF (mL/min/100 g)	51.1 (12.5–177.5)	57.5 (27.3–148.5)	0.522
BV (mL/100 g)	4.8 ± 1.7 (1.9–9.2)	4.9±1.5	0.746
MTT (s)	8.4 ± 3.2 (3.7–11.6)	7.5 ± 2.5 (3.2–16.6)	0.201
PS (mL/min/100 g)	24.9 (10.7–85.5)	34.2 (15.1–91.6)	<b>0.045*</b>
TTP (s)	28.7 ± 5.2 (19.0–39.0)	25.8 ± 6.0 (17.0–40.0)	<b>0.047*</b>



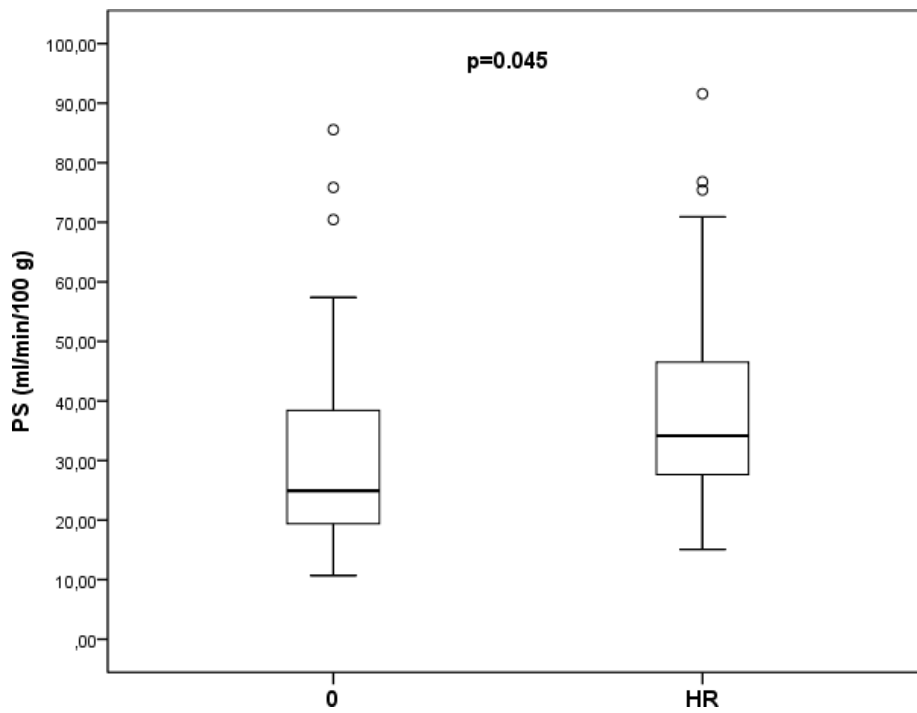
**Grafikon 19.** BF (ml/mg/100g) unutar LR i HR grupe.



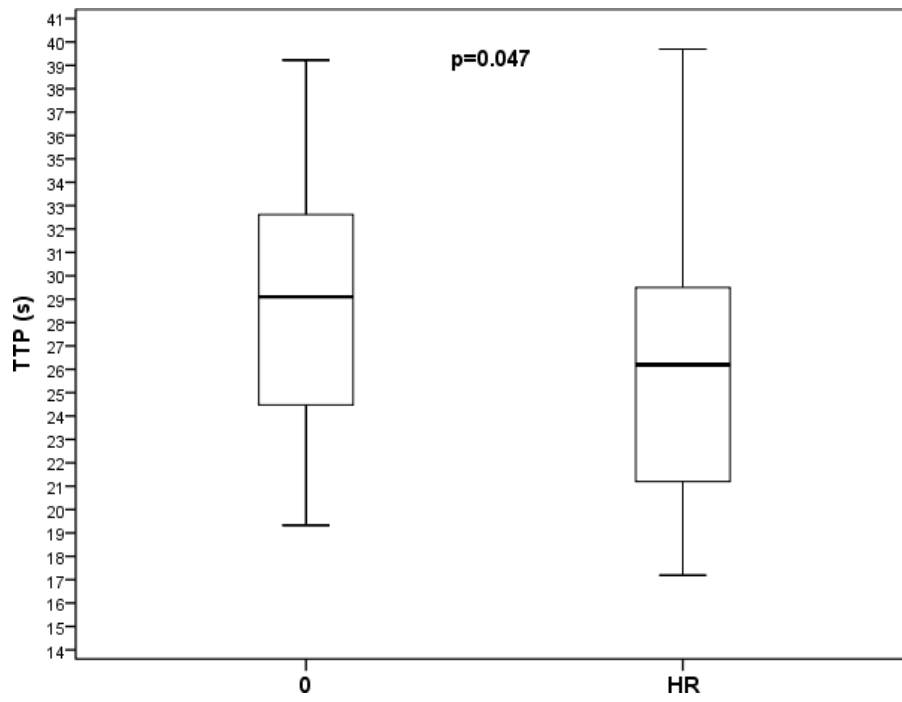
**Grafikon 20.** Grafički prikaz BV ( ml/100g) kod LR i HR GIST-a.



**Grafikon 21.** Perfuzioni parametar MTT (s) u LR i HR grupi.



**Grafikon 22.** PS (ml/min/100g) unutar HR I LR grupe.



*Grafikon 23. TTP (s) unutar HR i LR GIST grupe.*



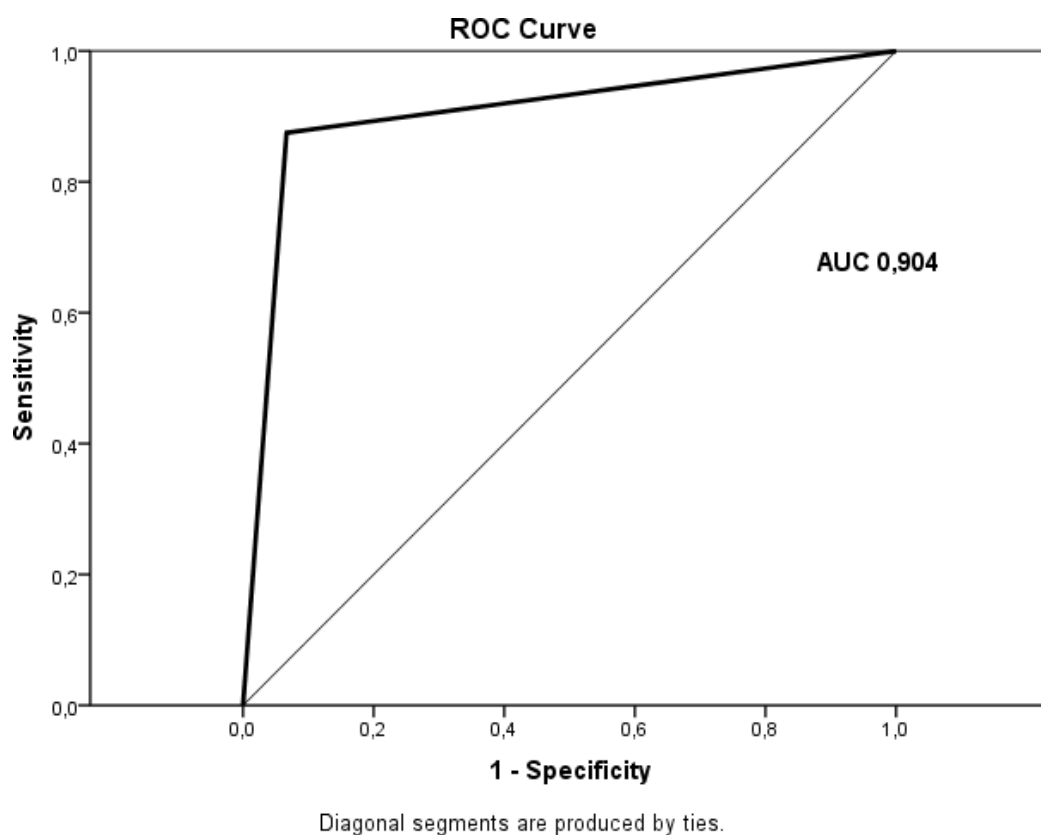
### 4.3.3. Regresioni modeli

#### 4.3.3.1. Univarijantni regresioni model sa klasičnim CT i perfuzionim parametrima u predikciji HR GIST

Univarijantna analiza je pokazala da su veći dijametar, cistična struktura tumora, TTP, nejasne margine, egzofitičan rast, iregularan oblik, diskontinuitet mukoze i prisutni uvećani krvni sudovikoji ishranjuju/dreniraju tumor značajni prediktori HR GIST (*Tabela 11*)

**Tabela 11.** Univarijantna regresiona analiza sa klasičnim CT morfološkim i CT perfuzionim parametrima u predikciji HR GIST.

Variables in the Equation						
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 <sup>a</sup> Dijametar (mm)	,038	,027	2,052	1	,152	1,039
Struktura	-,229	1,244	,034	1	,854	,796
1-solidno/nekrot.						
2- cistična						
TTP	-,069	,105	,442	1	,506	,933
Margine 1-jasne	-2,085	2,061	1,023	1	,312	,124
2- nejasne						
Rast 1-egzofit/mešovit	-1,364	1,638	,693	1	,405	,256
2-endofitičan						
Oblik 1-regularan	3,581	1,614	4,922	1	,027	35,921
2-iregularan						
Mukoza 1- kontin.	1,014	1,280	,627	1	,428	2,756
2-prekinuta						
EFD 1- odsutni	2,693	1,258	4,584	1	,032	14,781
2- prisutni						
Constant	-4,347	3,859	1,269	1	,260	,013



**Grafikon 24.** ROC kriva univarijantnog regresionog modela u predikciji HR GIST

ROC analiza je pokazala da sledeći univarijantni linearni regresioni model koji je uključio: dijametar, cistična struktura tumora, TTP, nejasne margine, egzofitičan rast, iregularan oblik, diskontinuitet mukoze i prisutne uvecane krvne sudove je postigao AUC od 0.904 (CI: 0.819-0.989), sa senzitivnošću od 90.6%, specifičnošću od 93.3% i pouzdanošću od 91.9% (**Grafikon 24**).

**Regresioni model:**

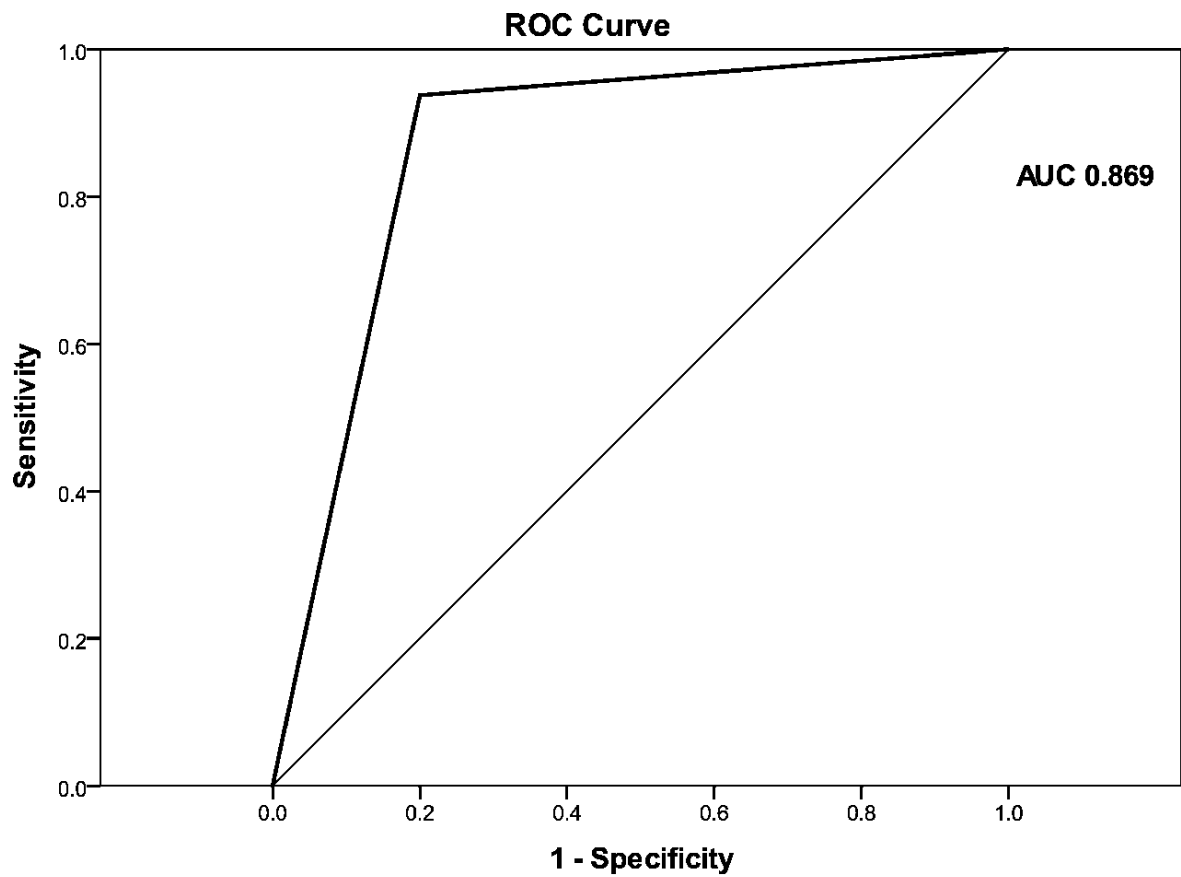
$P(0-1) = 0,038 \times d(\text{mm}) - 0,229 \times \text{struktura} (1\text{-solidna-nekrotična}/2\text{-cistična}) - 0,069 \times \text{TTP}(\text{s}) - 2,085 \times \text{margine} (2\text{-nejasne}/1\text{-jasne}) - 1,364 \times \text{rast} (1\text{-egzofitičan}/2\text{-ostali}) + 3,581 \times \text{oblik} (2\text{-nepravilan}/1\text{-pravilan}) + 1,014 \times \text{mukoza} (2\text{-prekid}/1\text{-kontinuirana}) + 2,693 \times \text{EFD} (1\text{-vidljiv}/0\text{-ne}) - 4,347.$

#### 4.3.3.2. Multivarijantna regresiona analiza

Multivarijantna regresiona analiza je izdvojila iregularan oblik ( $p=0.006$ ) i prisutne EFDV ( $p=0.017$ ) kao nezavisne prediktivne CT karakteristike za HR GIST (*Tabela 12*). ROC analiza je pokazala da multivarijantni linearni regresioni model koji je uključio oblik tumora i EFDV ima AUC od 0.869 (CI: 0.770-0.967), sa senzitivnošću od 80%, specifičnošću od 93.8% i pouzdanošću od 87.1% u predikciji HR GIST (*Grafikon 25*).

**Tabela 12.** Značajni prediktivni parametri HR GIST-a po multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Model	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	-0.331	0.123		-2.692	0.009
Oblik					
1- regularan/ovalan	0.437	0.092	0.426	4.746	0.000
2- iregularan					
EFDV					
0-odsutni	0.499	0.090	0.499	5.561	0.000
1- prisutni					



Diagonal segments are produced by ties.

**Grafikon 25.** ROC kriva multivarijantnog regresionog modela sa dva nezavisna prediktora za HR GIST ( $P(0-1) = 0.437 \times \text{oblik} (2\text{-iregularan}/1\text{-regularan}) + 0.499 \times \text{EFDV} (1\text{-prisutni}/0\text{-odsutni}) - 0.331$ )

#### 4.4. Teksturna analiza tumora

##### 4.4.1. Korelacije teksturnih parametara GIST-a

**Tabela 13.** Prikazane su međusobne korelacije između različitih teksturnih parametara GIST-a.

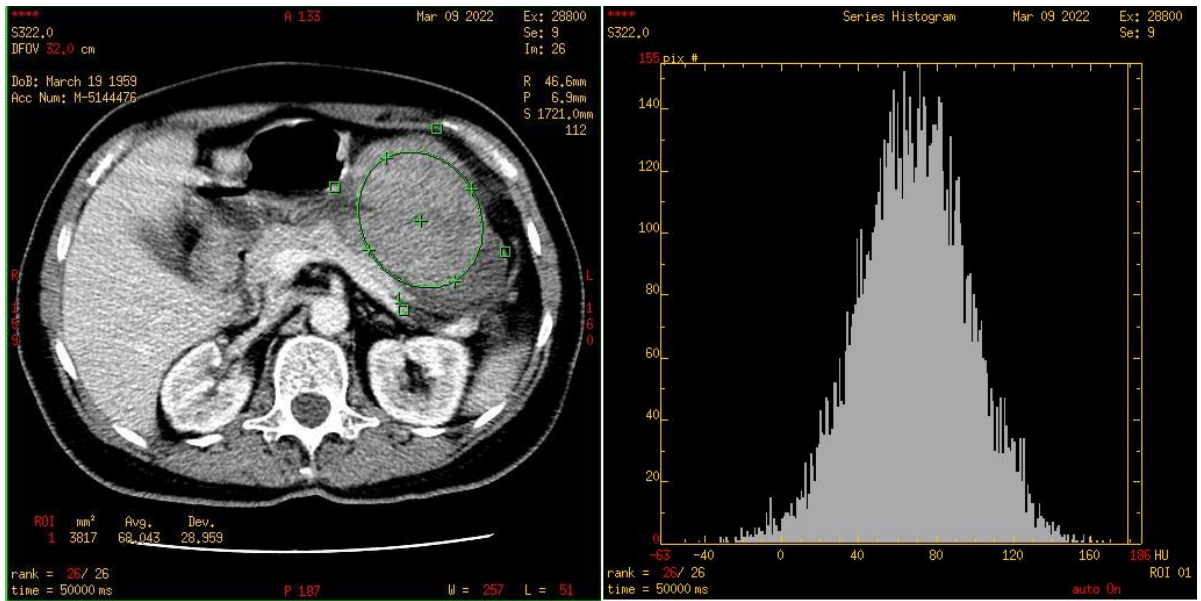
Correlations		MinNorm	MaxNorm	Mean	Variance	Skewness	Kurtosis
MinNorm	Pearson Correlation	1	,000	-,023	-,018	,997**	1,000**
	Sig. (2-tailed)		,998	,843	,877	,000	,000
MaxNorm	Pearson Correlation			-,480**	,379**	-,069	-,024
	Sig. (2-tailed)			,000	,001	,546	,833
Mean	Pearson Correlation				-,565**	,037	-,019
	Sig. (2-tailed)				,000	,745	,871
Variance	Pearson Correlation					-,054	-,022
	Sig. (2-tailed)					,634	,849
Skewness	Pearson Correlation						,998**
	Sig. (2-tailed)						,000

#### 4.4.2. Razlike teksturnih parametara GIST-a i zida želuca

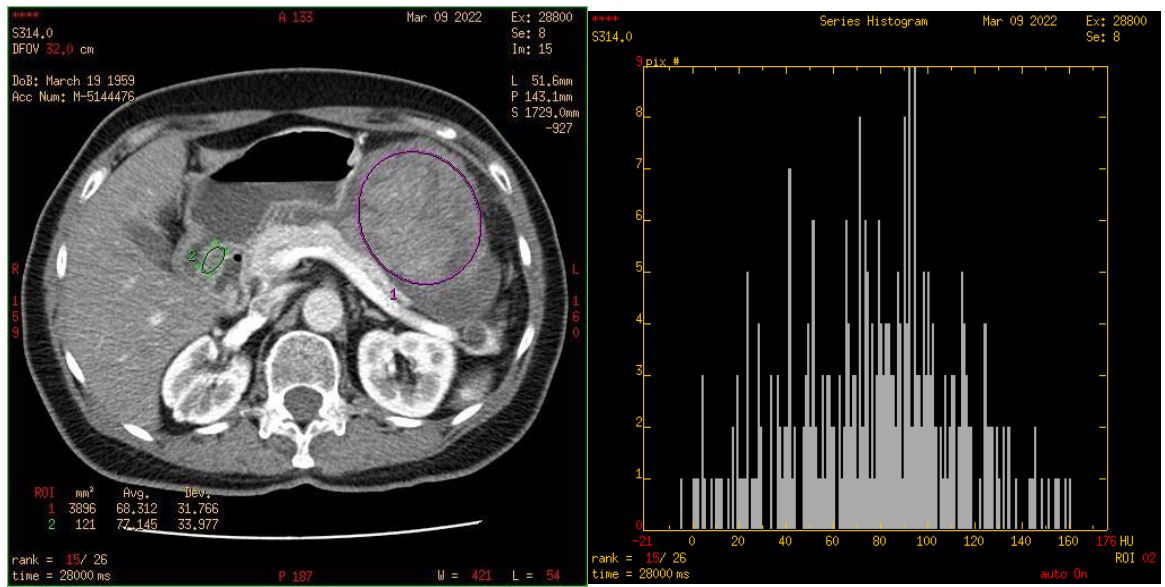
Komparacijom teksturnih parametara GIST-a i neizmenjenog zida želuca kao repera za zdravo tkivo, statistički značajna razlika je dobijena za Mean, Variance, Skewness i Kurtosis što je predstavljeno u *tabeli 14*.

**Tabela 14.** Poređenje vrednosti teksturnih parametara izmedju gastričnog GIST-a i neizmenjenog zida želuca.

<b>Parametri teksture prvogreda</b>	<b>GASTRIČNI GIST</b>	<b>ZID ŽELUCA</b>	<b>P</b>
<b>MinNorm</b>	32914.83 (32815.06-33875.82)	32911.68 (32803.60-33869.93)	0,106
<b>MaxNorm</b>	600.43 (177.284-1572.068)	668.98 (133.56-1817.42)	0,199
<b>Mean</b>	-0.007 (-3.570-0.304)	-0.195 (-1.075-0.532)	<b>0,000**</b>
<b>Variance</b>	0.092 (-0.560-8.145)	-0.111 (-0.973-2.000)	<b>0,006**</b>
<b>Skewness</b>	32858.20 (32709.33-33815.67)	32853.32 (32714.00-33838.67)	<b>0,042*</b>
<b>Kurtosis</b>	32884.061 (32785.67-33841.33)	32878.75 (32751-33855)	<b>0,027*</b>



*Slika 37. Segmentiran tumor sa histogramom.*



*Slika 38. Segmentiran neizmenjen zid želuca (zelena boja) sa histogramom.*

#### 4.4.3. Razlike teksturnih parametara u odnosu na LR i HR GIST

**Tabela 15.** Teksturni parametri prvog reda unutar LR i HR grupe

<b>Parametri teksture prvog reda</b>	<b>LR GIST</b>	<b>HR GIST</b>	<b>p</b>
<b>MinNorm</b>	32866.776 (32816.739-33866.283)	32851.065 (32815.016-33875.819)	<b>0.032*</b>
<b>MaxNorm</b>	612.419 (230.676-1572.068)	524.927 (177.284-835.740)	0.052
<b>Mean</b>	-0.0580 (-3.570-0.213)	0.00100 (-0.428-0.304)	0.093
<b>Variance</b>	-0.113 (-0.560-8.145)	-0.960 (-0.557-2.248)	0.806
<b>Skewness</b>	32812.667 (32709.333-33815.667)	32800.166 (32764.000-33813.667)	0.182
<b>Kurtosis</b>	32837.000 (32788.000-33841.333)	32822.166 (32785.667-33838.667)	0.058



#### 4.4.4. Razlike teksturnih parametara u odnosu na niskogradusni GIST i visokogradusni GIST

U odnosu na vrednost MI (veći ili manji od 5) gradus tumora je podeljen na nizak- LG i visok- HGGIST. U **Tabeli 16** prikazane su razlike histogramskih parametara prema gradusu tumora.

**Tabela 16.** Razlike teksturnih parametara prvog reda u odnosu na gradus tumora odnosno vrednost mitotskog indeksa.

Parametri teksture prvog reda	NISKOGRADUSNI GIST MI<5	VISOKOGRADUSNI GIST MI>5	p
<b>MinNorm</b>	32867.36 (32816.74-33875.82)	32845.77 (32815.06-33844.49)	<b>0.007**</b>
<b>MaxNorm</b>	610.35 (230.7-1572.1)	516.245 (177.28-835.73)	0.051
<b>Mean</b>	-0.051 (-3.570-0.304)	0.007 (-428-0.290)	0.089
<b>Variance</b>	-0.106 (-0.560-8.145)	-0.113 (-0.557-2.248)	0.836
<b>Skewness</b>	32815.16 (32709.30-33815.60)	32797.00 (32764.00-33813.00)	<b>0.035*</b>
<b>Kurtosis</b>	32838.00 (32788.00-33841.00)	32818.67 (32785.66-33827.33)	<b>0.009**</b>

#### 4.4.5. Regresiona analiza

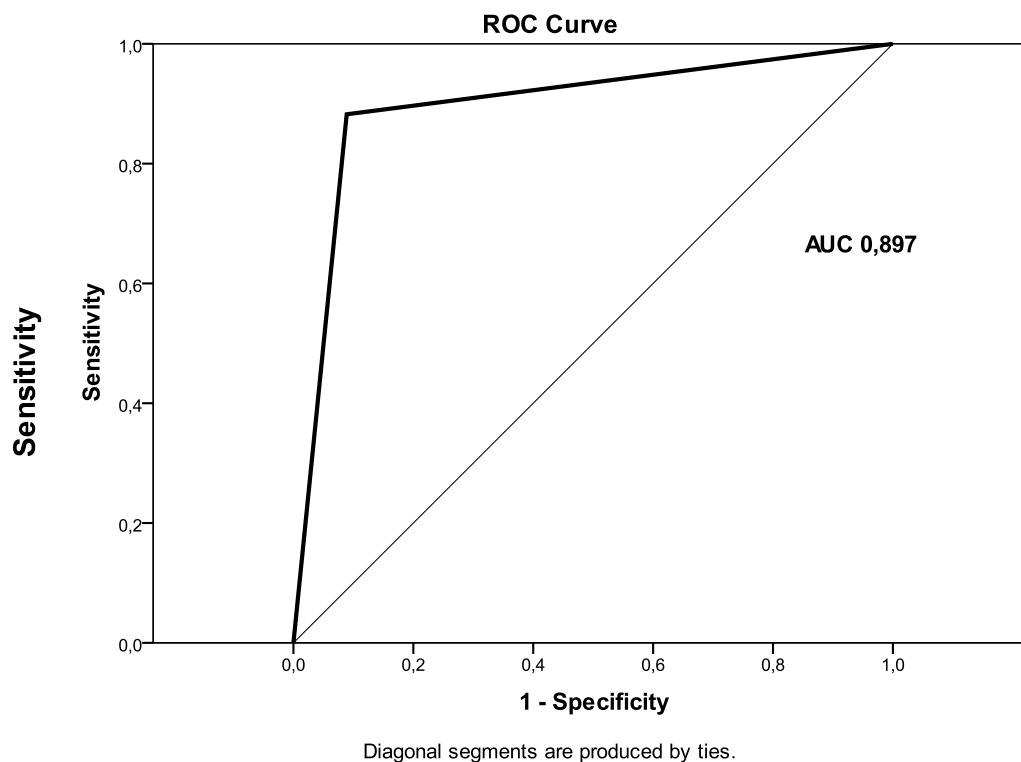
##### 4.4.5.1. Univarijantni regresioni model sa klasičnim CT i teksturnim parametrima u predikciji HR GIST

U **tabeli 17.** univarijantna regresiona analiza je potvrdila dijametar tumora, izgled margina, način rasta, oblik lezije, strukturu, kontinuitet mukoze, prisutnost EFDV i teksturni parametar Max Norm kao značajne prediktivne faktore za HR GIST.

**Tabela 17.** Tabelarno su pokazani univarijantnom regresionom analizom dobijeni klasični CT morfološki i teksturni prediktivni faktori za HR GIST.

		Variables in the Equation					
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 <sup>a</sup>	Dijametar (mm)	,013	,013	,936	1	,333	1,013
	Margine jasne/nejasne	-,120	1,502	,006	1	,936	,887
	Rast egzofit/endofit	-2,425	1,570	2,386	1	,122	,088
	Oblik regularan/iregularan	1,566	,961	2,653	1	,103	4,786
	Struktura solidna/cistična	,554	,987	,315	1	,575	1,740
	Mukoza kontinuirana/diskont.	2,219	,942	5,551	1	,018	9,199
	EFDV prisutni/odsutni	2,067	,961	4,628	1	,031	7,903
	MaxNorm	-,001	,002	,398	1	,528	,999
	Constant	-4,751	2,994	2,518	1	,113	,009

a. Variable(s) entered on step 1: Dijametar, Margine, Rast, Oblik, Struktura, Mukoza, EFD,MaxNorm.



**Grafikon 26.** ROC kriva pokazuje sledeći linearni regresioni model koji uključuje dijametar, margine, rast, oblik, strukturu, mukoza i EFDV sa AUC od 0.897 (CI: 0,817-0,976) sa senzitivnošću od 83.3%, specifičnošću 90.7% i pouzdanošću od 87.3%.

**Regresioni model:**

$P(0-1) = 0,013 \times d \text{ (mm)} - 0,120 \times \text{margine (1-jasne/2-nejasne)} - 2,425 \times \text{rast (1-egzofitičan/2-ostali)} + 1,566 \times \text{oblik (1-pravilan/2-nepravilan)} + 0,554 \times \text{struktura (1-solidna-nekrotična/2-cistična)} + 2,219 \times \text{mukoza (1-kontinuirana/2-prekid)} + 2,067 \times \text{EFD (1-vidljiv/0-ne)} - 0,001 \times \text{Max Normal} - 4,751.$

#### 4.4.5.2. Multivarijantna regresiona analiza

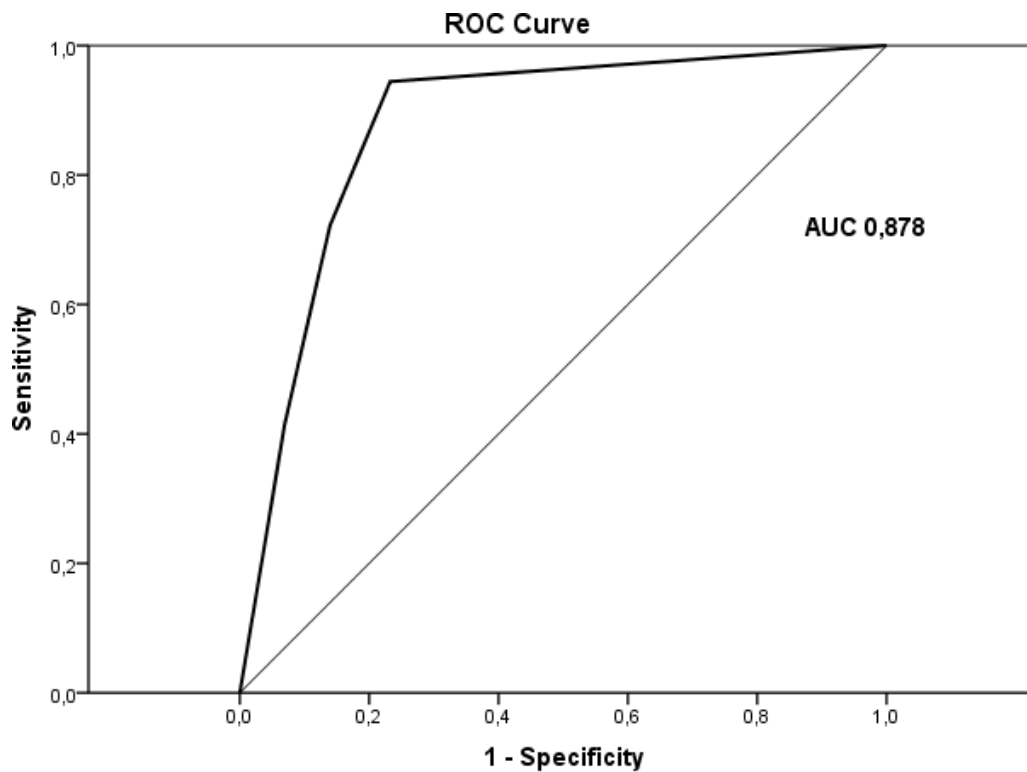
Multivarijantna regresiona analiza je izdvojila prekinutu mukožu ( $p < 0.001$ ) i prisutne EFDV ( $p < 0.001$ ) kao nezavisne prediktivne CT karakteristike za HR GIST (**Tabela 18**).

ROC analiza je pokazala da multivarijantni linearni regresioni model koji je uključio mukožu i EFDV ima AUC od 0.878 (CI: 0.770-0.967) sa senzitivnošću od 80%, specifičnošću od 93.8% i pouzdanošću od 87.1% u predikciji HR GIST (**Grafikon 27**).

**Tabela 18.** Značajni prediktivni parametri HR GIST-a po multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 (Constant)	-,222	,127		-1,742	,086
<b>Mukoža</b> 1kontinuirana 2prekinuta	,346	,092	,337	3,779	,000
<b>EFD</b> 0 odsutni 1 prisutni	,493	,091	,486	5,445	,000



Diagonal segments are produced by ties.

**Grafikon 27.** ROC kriva multivarijantnog regresionog modela sa dva nezavisna prediktora za HRGIST ( $P(0-1) = 0.346 \times \text{mukoza (1 kontinuirana/2 prekinuta)} + 0.493 \times \text{EFDV (1-prisutni/0- odsutni)} - 0,222$ ).  $AUC = 0.878$  (CI: 0.797–0.959), Senzitivnost 94%, specifičnost 77% i pouzdanost 88%.

## 5. DISKUSIJA

U našoj seriji učestalost žena i muškaraca je bila približno ista, sa blagom dominacijom muškaraca.

Ovi rezultati se slažu sa rezultatima studije na 1057 bolesnika od strane Kim-a i saradnika (70). Najviše pacijenata je bilo u rasponu godina od 60-70 što se poklapa sa svetskim statističkim podacima da je najčešće ovaj tumor dijagnostikovao između 50 i 70. godine života (2, 69). Najmlađi pacijent je imao samo 27 godina dok je najstarija pacijentkinja imala čak 83 godinu. To potvrđuje navode literature da oboleli mogu biti vrlo mladi, ali i stariji od gornje granice prosečne starosti (2). Epidemiološke karakteristike GIST-a ukazuju na to da je to retka vrsta tumora, sa incidencijom od oko 10-20 slučajeva na milion stanovnika godišnje. Incidencija može varirati u zavisnosti od geografske lokacije, rasne ili etničke pripadnosti (1, 2). Najveće stope incidence su zabeležene u Kini (područja Hong Konga i Šangaja), kao i u Tajvanu i Norveškoj (severni deo), sa do 19–22 na milion stanovnika godišnje (24). Naše istraživanje je obuhvatilo period od februara 2019. – decembra 2022. godine sa ukupno 62 pacijenata. Imajući u vidu da je u Centru za hirurgiju jednjaka, Prve hirurške klinike Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije, u periodu od 2005-2016. broj operisanih bolesnika sa GIST-om bio je 100, te je jasno da se broj bolesnika sa ovim tumorom na godišnjem nivou u ovoj hirurškoj ustanovi ne smanjuje.

Naša studija je potvrdila veliki značaj morfoloških CT karakteristika GIST-a, koji su se pokazali kao signifikantni prediktivni faktori kada je reč o stratifikaciji rizika ovih tumora. Parametri kao što su dijametar, lokalizacija, margine, način rasta, struktura i intenzitet opacifikacije tumora, oblik, kontinuitet mukoze i prisutnost EFDV su pokazali statističku značajnost u predikciji HR GIST-a (**Tabela 8**). Naša studija je dovela do multivarijantnog regresionog modela sa dva nezavisna prediktora za HR GIST, iregularan oblik lezije i prisutnost EFDV sa AUC = 0.869 (0.770–0.967).

Mnoge studije su analizirale slične CT karakteristike tumora sa značajnim rezultatima koji doprinose preoperativnoj predikciji rizika (37-41). U našem istraživanju procena rizika je zasnovana na TNM klasifikaciji i AFIP kalsifikacionom sistemu gde je važan faktor dijametar lezije u predikciji metastaznog rizika ovih tumora. Granična vrednost od 5cm je ustanovljena unutar mnogih klasifikacija gde se lezije ispod 5cm smatraju benignim varijantama ovog tumora (1, 27, 71-74).

Dijametar se već pokazao kao nezavisan prediktivni faktor rizika unutar multinominalne logističke regresione analize kod Zhou i saradnika. Zaključak njihove studije je da tumori preko 5cm koreliraju sa visokim metastaznim rizikom, dok jedijametar preko 10cm visoko statistički značajan u predikciji HR GIST i upućuje na lošiju prognozu, što se poklapa sa našim rezultatima (37). Takođe su ustanovili da veći dijametar lezije korelira sa iregularnim oblikom tumora, nehomogenom strukturom i mešovitim načinom rasta. Kim i saradnici su univarijantnom regresionom analizom dobili veličinu tumora kao jedini signifikantni prediktivni faktor HR GIST-a. Dalje je pokazano da je u grupi tumora sa dijametrom ispod 5cm, 28% GIST-a bilo maligno i da, u tom slučaju, ne postoje pouzdani CT kriterijumi za diskriminaciju malignih oblika od benignih (39). Maksimalni dijametar promene je dakle važan prognostički faktor kod ovih pacijenata u smislu visokog metastaznog rizika, malignog potencijala i agresivnog tumorskog ponašanja što implicira lošiju prognozu bolesti. Suprotno tome u studiji na 395 pacijenata sa subepitelijalnim gastričnim tumorima, Lin sa saradnicima su pokazali da kod lejomiona i švanoma ovo nije slučaj (75). U studiji gde je analizirano 147 pacijenata veličina tumora preko 10cm pokazala se kao prediktivni parametar HR GIST sa maksimalnom veličinom lezije od 105mm u toj grupi. U našoj studiji najveći zabeležen dijametar je 340mm, dok je najmanji LR GIST bio 15mm najdužeg promera. Ovi rezultati potvrđuju da je maksimalni dijametar GIST-a važan prognostički faktor u stratifikaciji rizika i predviđanju prognoze bolesti (76).

Tumor je najčešće bio lokalizovan u regiji korpusa i to kod 28 bolesnika, dok je kod 24 pacijenta zahvatao antralni deo želuca, a u pilorusnom kanalu je bio lokalizovan kod 10 pacijenata. Ovi rezultati ukazuju da je najčešća lokalizacija GIST-a bila korpo-antralno što se poklapa sa dominacijom Cajalovih ćelija u zidu želuca što su takođe rezultati i drugih istraživanja (76, 77). Cajalove ćelije su više prisutne upravo u nivou korpusa i antruma, nego u proksimalnom delu želuca, tako da je očekivano da gastrični GIST bude češće lokalizovan upravo u toj želudačnoj regiji što su i potvrdili naši rezultati.

Nejasno definisana margina tumora je u mnogim studijama pokazala visoku statističku značajnost upredikciji HR GIST-a (37, 40, 73). U našoj studiji univarijantna regresiona analiza je uvrstila ovaj parametar kao značajan prediktivni faktor u stratifikaciji metastaznog rizika. Slično našim rezultatima, Li i saradnici su pokazali značajnu korelaciju tumorskih margina, načina rasta, strukture

lezije kao i izgleda gastrične mukoze koja prekriva tumor sa metastaznim rizikom, ali u odnosu na NIH klasifikaciju (78).

Način rasta je u našoj studiji posmatran kao egzofitičan i endofitičan, ali i kao kombinacija obe varijante. 29 bolesnika sa dokazanim HR GIST-om pokazalo je egzofitičan i mešoviti način rasta, visoko statistički značajan parametar kada je u pitanju HR GIST što je pokazano i u drugim serijama (39, 76, 79). Peng i saradnici su multivarijantnom regresionom analizom izdvojili egzofitični način rasta, iregularan oblik i diskontinuiranu mukozu želuca koja pokriva tumor kao značajne i nezavisne faktore predikcije HR GIST-a (76). Zhou i saradnici su u seriji od 129 pacijenata analizom morfoloških karakteristika tumora pokazali regresioni model koji je izdvojio dijametar, mešoviti rast tumora i prisutnost EFDV kao nezavisne prediktivne faktore visokog rizika (AUC 0.806). Egzofitičan i mešoviti način rasta lezije bio je prisutan kod čak 91 pacijenta (37). 48 naših pacijenata je pokazalo ovaj rast tumora, od kojih su 29 bili visokorizični GIST-i.

Intenzitet postkontrastne opacifikacije u portnovenskoj fazi pregleda nije pokazao statističku značajnost u predikciji rizika. Umerenu postkontrastnu opacifikaciju imalo je najveći broj pacijenata 38, podjednako raspoređenih LR i HR (po 19). Druga istraživanja su pokazala slične rezultate odnosno da je srednji intenzitet najčešći kod ovih tumora (37).

Iregularan oblik tumora je svakako jako važan i statistički značajan parametar u predikciji HR GISTi u našoj studiji je ušao u regresioni model koji je postigao AUC od 0.869 (0.770-0.967), sa senzitivnošću od 80%, specifičnošću od 93.8% i pouzdanošću od 87,1%. Regularan oblik je ovalan i kružan i sreće se uglavnom kod LR GIST što su pokazali i rezultati naše studije, dok iregularna, lobulirana CT prezentacija tumora korelira sa visokim metastaznim rizikom. U ranijim istraživanjima iregularan oblik tumora je bio isključivo karakterističan za HR GIST (37, 76).

Struktura tumora može varirati od homogene i pretežno solidne, do intralezione nekroze i cistične degeneracije. Solidne i parcijalno nekrotične lezije su pokazale dominaciju unutar LR grupe dok su cistično degradirani tumori u znatnoj većini bili visokog rizika. To se ne poklapa u celini sa rezultatima ranije studije gde su nekrotično izmenjeni tumori pokazali korelaciju sa višim mitotskim indeksom i metastaznim rizikom (80, 81). Ako je MI visok, dolazi do intenzivnije proliferacije tkiva, što rezultira degradacijom strukture i pojavom intratumorske hemoragije, nekroze i cistične degeneracije. Stoga je verovatno da bi nekroza i heterogenost strukture uočene vizualnim pregledom mogle biti povezane sa povećanim brojem mitoza. Lezije većih dijametara takodje teže heterogenoj strukturi i sugerišu visok rizik (80).



Grazzini i saradnici su svojim rezultatima prezentovali nekrozu GIST-a kao nezavistan prediktivni faktor za HR (40).

GIST su lezije koje su pretežno submukozne promene, prekrivene gastričnom mukozom. Kod manjih lezija i kod niskorizičnih GIST-a mukoza je najčešće glatka, kontinuirana i neledirana. Prekid kontinuiteta mukoze sa formiranjem ulceracija, umbilikacija koje su često izvor krvarenja. U našoj studiji diskontinuirana mukoza je visoko statistički značajna u predikciji HR GIST-a što se poklapa sa ranijim istraživanjima (80, 37). Peng i saradnici su uočili pojačanu postkontrastnu opacifikaciju mukoze u arterijskoj fazi koja može imati kontinuiran prikaz i diskontinuiran. Znak diskontinuirane hiperdenzne mukoze koja pokriva GIST u arterijskoj fazi CT pregleda je pokazao najveću AUC 0.835 sa najvećom dijagnostičkom tačnošću 82,3%, senzitivnošću 90% i specifičnošću 77%. Tako je zaključeno da je u ovoj studiji diskontinuirana hiperdenzna mukoza najjači prediktivni faktor za HR GIST-a i da je ova diskontinuiranost ili prekid mukoze posledica tumorske invazije, disrupcije i ulceracije. U istoj studiji je pokazana udruženost prekinute mukoze sa lezijama većeg dijametra, iregularnog oblika i egzofitičnog rasta (76).

Uvećane vaskularne strukture koje dreniraju ili ishranjuju tumor su CT morfološki parametar tumora koji je visoko statistički značajan u predikciji HR tumora, i u našoj seriji je izdvojen, pored iregularnog oblika kao drugi nezavisni prediktivni faktor za HR GIST. Ovaj rezultat se poklapa i sa brojnim ranijim studijama gde je univarijantna regresiona analiza uvrstila ovaj parametar kao važan prediktor visokorizičnih tumora (32,76, 79). U ranije spominjanoj studiji na 129 pacijenata EFDV je multinominalnom regresionom analizom dobijen kao nezavistan prediktivni faktor visokog rizika (37). U radu Xu i saradnika uspostavljen je preoperativni stratifikacioni scoring sistem za pacijente sa gastričnim GIST-om. Ovaj klasifikacioni sistem ima za cilj da obezbedi bazu za optimalne metode lečenja, adekvatnu hiruršku proceduru i adjuvantnu terapiju. EFDV je ušao u multiplu regresionu analizu i pokazao se kao nezavistan prediktor stratifikacije rizika pored dijametra, egzofitičnog/mešovitog rasta i homogene/heterogene postkontrastne opacifikacije lezije (73). Ovaj parametar je pouzdan index za evaluaciju malignosti ovih tumora što se može objasniti time da je akcentovana neovaskularizacija je ključna u tumorskoj proliferaciji i pojavi udaljenih hematogenih metastaza (73).

Ukratko, naše istraživanje je rezultiralo regresionim modelom gde su nepravilan oblik tumora i prisutnost EFDV-a bili najznačajniji i nezavisni prediktori za visok metastazni potencijal GIST-a želuca. Ovaj rezultat pokazuje da morfološke karakteristike tumora dobijene konvencionalnim CT pregledom još uvek imaju najveću vrednost u preoperativnoj stratifikaciji rizika gastričnog GISTa.

Angiogeneza tumora je prilično ispitivana unutar onkologije i pokazano je da je od velike važnosti kada je u pitanju proliferacija i agresivnost malignih tumora. Istraživanja su pokazala da je upravo neovaskularizacija važan činilac u odgovoru agresivnih tumora na hemoterapiju. Histopatološka analiza tumora se prvenstveno odnosi na histološku strukturu lezije, a ne na samu neovaskulaturu. CT perfuzija je napredna tehnika CT pregleda namenjena analizi tkivne perfuzije in vivo (82). Ovu kvantitativnu procenu krvnog protoka u moždanom tkivu koju dobijamo kontinuiranom analizom dinamike promene postkontrastne opacifikacije tumorskog tkiva, prvi je predložio Axel 1980. godine (83, 84). Multidetektorski CT aparati unapredili su tehniku snimanja i procesuiranja, danas je CT perfuzija koristan metod za dijagnozu malignih tumora i metastaza. Vrednosti CT perfuzionih parametara mogu ukazati na maligni potencijal tumora, a veoma značajnu ulogu ova metoda ima u predikciji i proceni odgovora na hemo-radio terapiju (85,86). Poznato je da parametri CT perfuzije mogu korelirati sa agresivnošću tumora. Pokazalo se da slabo diferentovani tumori imaju više vrednosti BF, BV i PS kao i kraće MTT od manje agresivnih tumora istog tipa. Nema puno dostupnih studija koje su istraživale značaj CT perfuzije u proceni rizika GIST-a. Naši rezultati takođe pokazuju tendenciju viših vrednosti perfuzionih parametara kod visokoagresivnih GIST želuca, kao i kraće MTT. Međutim, nije bilo statistički značajne razlike osim za PS i TTP (**Tabela 10**). Takođe je dobijena statistički značajna razlika između vrednosti perfuzionih parametara kod tumora u odnosu na skeletni mišić kao reperu zdravom tkivu što je pokazano u mnogim drugim studijama (**Tabela 9**) (86 – 90). Ovaj rezultat odražava suštinske morfološke i funkcionalne razlike neovaskularizacije tumorskog i neizmenjenog zdravog tkiva. Vaskularne strukture unutar malignog tumora su tortuozne, fragilne i hiperpermeabilne, isprekidane bazalne membrane i narušene strukture zida (85, 91-94).

U neoplastičnom tkivu dominantan je iregularan raspored vaskularnih struktura neujednačene gustine (91-94). Zbog narušene arhitektonike neovaskulature, krvni protok je poremećene brzine sa detekcijom ubrzanog protoka u nivou AV šantova, vrlo usporenog duž tortuoznih krvnih sudova, a na pojedinim mestima potpuno odsutnog zbog slepo zatvorenih ili kolabiranih krvnih sudova. Kolaps vaskularnih struktura u pojedinim delovima tumorske lezije dovodi do regionalne hipoksije unutar tumora (94).

Blood flow (BF) - protok krvi kroz tkivo (ml/min/100g tkiva), predstavlja glavni pokazatelj oksigenacije tkiva (82, 95-98). Blood volume (BV) - celokupan volumen cirkulišuće krvi u vaskularnim strukturama (ml/100g tkiva), zavisi od gustine vaskularnih struktura u samom tumoru, ali i pritiskom u intersticijumu (82,95,96). Permeability surface area product (PS) - proizvod permeabilnosti i ukupne površine vaskularnog zida (ml/min/100g tkiva) (82,92-98). Mean transit time (MTT) - prosečno vreme prolaska krvi kroz krvne sudove (s) (92-98).

U studiji gde je uključeno 56 pacijenata sa pankreatičnim duktalnim adenokarcinomom parametri perfuzije BF i BV kao nezavisni prediktivni faktori su ukazali na verovatnoću karcinoma od 97,7% (99,100). Uspešno su praćeni efekti terapije kod pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom jetre nakon transarterijske hemoembolizacije (TACE), radiofrekventne ablacije, nakon terapije sorafenibom i argon-helijum nožem. Singh i saradnici su dokazali da CTP može pomoći u diferencijaciji malignih od benignih lezija jetre (101). Yao i saradnici su bili usmereni na procenu prognoze kod pacijenata sa adenokarcinomom želuca, sa naglaskom na moguću povezanost između CTP i tumorske angiogeneze. Otkrili su da BV može da izrazi angiogenezu zbog svoje značajne korelacije sa kapilarnom gustinom (102). Kada je reč o proceni odgovora na terapijski tretman i prognozu kod pacijenata sa karcinomom želuca BF, BV i PF (portalni protok) su dobijeni kao prediktivni faktori postterapijskog odgovora i preživljavanja (103). Zadovoljavajući rezultati su dobijeni i u istraživanjima na kolorektalnom karcinomu gde su perfuzioni parametri BF i MTT mogli da predvide stepen diferencijacije tumora kao i da su veoma korisni u proceni odgovora na hemoradioterapiju kod lokalno uznapredovalog kolorektalnog karcinoma (104, 105). U našoj studiji brzina priliva u mikrovaskulaturu tumora TTP i kapilarna permeabilnost PS, pokazali su se kao najpouzdaniji perfuzioni parametri za predviđanje HR tumora sa statistički značajno višim vrednostima u grupi HR GIST, što je potvrđeno i drugim perfuzionim studijama na različitim tipovima malignih tumora (44). TTP, koji ukazuje na vremenski interval od početka primene kontrasta do vrhunca atenuacije tumorskog tkiva, iako je polukvantitativni perfuzioni parametar pokazao je statističku značajnost u razlikovanju HR od LR GIST-a, što je dokazano univarijantnom regresionom analizom.

Ovaj rezultat se čini značajnim jer nema potrebe za analizu komercijalnim softverom za CT perfuziju radi procene TTP. Vrednosti ovog parametra perfuzije su dostupne jednostavnim očitavanjem sa dobijene krive, na osnovu ROI u seriji CT perfuzije, bez složenih proračuna koji su neophodni za dobijanje ostalih vrednosti CT perfuzionih parametara.

CT analiza teksture heterogenosti tumora pokazala je značajan doprinos u karakterizaciji lezija, inicijalnoj proceni tumora pre tretmana, ali i terapijskog odgovora za neke tipove tumora. Ova dijagnostička metoda svoju primenu ima i van onkologije uključujući procenu hepatične i plućne fibroze. CTTA omogućava objektivnu procenu heterogenosti lezije i organa izvan onoga što je moguće subjektivnom vizuelnom interpretacijom i može odražavati informacije o mikrokruženju tkiva. CTTA je pokazala napredak u karakterizaciji lezija, kao što je razlikovanje benignih od malignih ili biološki agresivnijih tumora. CTTA pre tretmana su povezane sa histopatološkim korelacijama kao što su stepen tumora, intratumorskim ćelijskim procesima kao što su hipoksija ili angiogeneza, i genetskim karakteristikama kao što su KRAS ili mutacioni status receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR). Ova analiza pomaže u proceni prognoze i kliničkom ishodu kod pojedinih tipova malignih tumora. CTTA je takođe korisna u predikciji odgovora na sprovedenu terapiju, sa smanjenjem heterogenosti tumora kod povoljnog ishoda terapije. Iako se čini da je CTTA obećavajući imidzing biomarker, postoji značajna varijabilnost u metodama, prijavljenim parametrima i jačini povezanosti sa biološkim korelatima. Pre nego što se CTTA može uzeti u obzir za široku kliničku primenu, potrebna je standardizacija tehnika segmentacije i merenja tumora, tehnika filtracije slike i postprocesuiranja, kao i metode za matematičko rukovanje multiplim tumorima i vremenskih tačaka, da bi se identifikovali ključni teksturni parametri, nastavak istraživanja i eksterna verifikacija histopatoloških korelata kao i strukturirano, uniformno pisanje izveštaja. Analiza teksture pruža objektivnu, kvantitativnu procenu heterogenosti tumora analizom distribucije i odnosa nivoa sive skale piksela ili voksela na slici (48).

Statistički model prvog reda procenjuje distribuciju frekvencije na nivou sivog iz intenziteta piksela histograma u datoj oblasti od interesa (ROI), uključujući srednji intenzitet, prag (procenat piksela unutar određenog opsega), entropija (nepravilnost), standardna devijacija, nakrivljenost (asimetrija) i kurtosis (vrh/zaravnjenost histograma piksela). Za različite tumore, postoje kvantifikovane teksturne razlike između benignih i malignih lezija (uglavnom sa većom heterogenošću u malignim lezijama) (48).

Parametri CTTA su povezani sa histopatološkim karakteristikama i kliničkim ishodima u različitim primarnim i metastatskim tumorima. Mogu korelirati sa histološkim mikroskopskim karakteristikama lezije kao što su nekroza, fibroza, vaskularizacija kao i histološka homogenost u okviru ROI. Generalno, promena heterogenosti tumora (bilo povećana ili smanjena) može biti povezana sa terapijskim odgovorom što može poboljšati prognozu ili ishod bolesti (48).

Tumori su generalno heterogene mase ne samo na ćelijskom nivou, već i genetski kao i fenotipski, sa prostornom heterogenošću ćelijske gustine, angiogeneze i nekroze. Ova heterogenost može uticati na prognozu i tretman, jer heterogeniji tumori mogu biti povezani sa biološki agresivnijim ponašanjem i povećanom otpornošću na lečenje (49). CTTA je samo jedan deo rastućeg polja radiomiksa, koje obuhvata ekstrakciju, analiza i interpretaciju kvantitativnih parametara iz dijagnostičkih slika (50). CTTA je pokazala obećavajuće rezultate kod različitih tipova tumora, uključujući kolorektalni karcinom, malignitete glave i vrata, karcinom jednjaka, pluća, karcinom bubrežnih ćelija (RCC), upredviđanju patoloških karakteristika, odgovora na terapiju i samu prognozu bolesti (106–110). Osim toga, prisutni su ohrabrujući rezultati primene teksturne analize van onkologije kao na primeru proceni i kvantifikaciji hepatične i plućne fibroze, intersticijalne pneumonije i plućnog emfizema (111-115).

Histogramska analiza prvog reda ne uzima u obzir lokaciju piksela i ne odnosi se na prostorni međusobni odnos između sivih vrednosti kao što to čine statistički modeli višeg reda. Da bi se sprovela analiza teksture neophodan je softver za postprocesuiranje. Može se retrospektivno sprovesti, nije obavezna prospektivna akvizicija. Preporuka je da se analizira presek sa najvećim aksijalnim dijametrom tumora (48).

Glavni dijagnostički izazov je precizno diferencirati benigne od malignih lezija koristeći neinvazivne metode. Za različite tumore, postoje kvantitativne razlike u teksturi između benignih i malignih lezija (uglavnom sa većom heterogenošću u malignim lezijama). CTTA ima potencijal da funkcioniše kao „virtuelna biopsija“ kod promena koje su neodređenog tipa (48). Skorije studije supokazale da CTTA vrlo korisna u diferencijaciji različitih tipova tumora, pa čak i histopatološkog gradusa tumora unutar različitih organa (116,117).

U našoj studiji korišćen je komercijalni softver „MaZda“ kompjuterski program za izračunavanje teksturnih parametara digitalizovanih slika. Deo je radiomičke oblasti, koja predstavlja novi aspekt medicinskog imidžinga koji je u povoju i nalazi svrhu u segmentaciji specifičnih anatomskih struktura i detekciji promena.

Kod nas su analizirani teksturni parametri prvog reda kod 62 pacijenta. U odnosu na neizmenjen zid želuca Mean, Variance, Skewness i Kurtosis su pokazali značajnu statističku razliku (*Tabela 14*). Pokazana je statistička značajnost samo za Min Norm u pogledu diferencijacije HR GIST (*Tabela 15*). To se ne slaže sa rezultatima studije Choi i saradnikana 145 pacijenata sa GIST-om gde je glavni prediktivni faktor za HR GIST bio Kurtosis i MPP (srednja vrednost pozitivnih piksela). U grupi HR GIST-a primećene su niže vrednosti Mean, SD i MPP, dok je parametar Kurtosis bio signifikantno viši. Više vrednosti Skewness i Kurtosis su bile karakteristične za lezije visokog MI. Na bazi subjektivne procene karakteristike lezije kao što su niži denzitet, nekroza i ulceracije na mukozni, su izdvojene kao prediktivni faktori za HR GIST (80). Treba imati na umu da teksturni parametri mogu imati različitu značajnost zavisno od tipa tumora, vrste sprovedenog imidžinga kao i od analitičkog metoda. Visok MI kod GIST-a odražava rapidnu proliferaciju tkiva koja uslovljava heterogenu strukturu, nekrotičnu i cističnu degradaciju lezije tako da se može zaključiti da vizuelna potvrda izmenjenog tumorskog tkiva može sugerisati viši MI. Prethodnim studijama je pokazana korelacija većeg dijametra (>11cm), heterogenosti tumora i prisustva nekroze sa višim MI i metastaznim rizikom (38,81,118). Naši rezultati potvrđuju ove navode. U korelaciji sa MI odnosno gradusom tumora, statistički značajna razlika je dobijena za Min Norm, Skewness i Kurtosis (*Tabela 16*). Nekrotično izmenjene lezije pokazuju nizak Mean, MPP i više vrednosti za Kurtosis sto se negde i poklapa sa rezultatima našeg istraživanja (119). To se može objasniti niskom atenuacijom koja je uslovljena zonama nekroze tkiva i povećanom heterogenošću strukture. U studiji Liu i saradnika u smislu predikcije metastaznog rizika GIST-a pokazano je da pik vrednosti na histogramu (maximum frequency) ima najveću superiornost u poredjenju sa ostalim parametrima analize teksture (120). CTTA obezbedjuje objektivne i kvantitativne informacije, pokazuje prednost spram vizuelne procene heterogenosti tkiva koja često podleže subjektivizmu. Sheida i saradnici su potvrdili ovo pri identifikaciji heterogenosti sarkomatoidnog karcinoma bubrežnih ćelija (RCC) u komparaciji sa čistim RCC (121). Mnoge studije koje su ispitivale radiomički pristup uglavnom baziran na analizi teksture kod karcinoma jednjaka, želuca i ezofago-gastričnog prelaza pokazale su veliki potencijal ove tehnike upoboljšanju stratifikacije pacijenata u pogledu terapije i fenotipizacije tumora (122). Ispitivanja u smislu diferencijacije malignih od benignih lezija bubrega su pokazala da Mean, SD i entropija obezbeduju kategorizaciju cisti u 100% sućajeva, onkocitoma 89% i papilarnog tipa RCCu 100% (123).

U istraživanju na 158 pacijenata sa malim fokalnim promenama bubrega (<4cm) koji su histopatološki spadali u profil čistog i papilarnog RCC i angiomiolipoma niskog sadržaja masti. Na osnovu visoke statističke značajnosti kod SD i entropije zaključeno je da su čisti RCC lezije veće heterogenosti (124). Rezultati primene analize teksture u diferencijaciji hipervaskularnih lezija jetre kao što su fokalna nodularna hiperplazija (FNH), hepatični adenom i hepatocelularni karcinom(HCC) su pokazali prediktivni model sa tačnošću od 91,2% za adenom, 94,4% za FNH i 98,6% za HCC (125). Ispitivanja ovog tipa su veoma izazovna kada je reč o pankreasnoj patologiji. U retrospektivnoj studiji CTTA je korišćena u diferencijaciji patološki dokazane intraduktalne papilarne mucinozne neoplazije (IPMN) sa visokogradusnom displazijom od one sa niskogradusnom. Rezultati su pokazali veću preciznost u determinaciji IPMN-a sa visoko gradusnom displazijom kao premalignim stanjem nego CT karakteristikama preciziranim Fukuokaklasifikacijom (126). U studiji na 384 polipoidnih lezija debelog creva ovom tehnikom uspešno su diferenciraneoplastični polipi u odnosu na neneoplastične (AUC 0,8) (127). CTTA u poslednje vreme pokazuje veliku primenu u primarnoj proceni maligniteta digestivnog trakta pre terapijskog tretmana. Parametri CTTA koreliraju sa histopatološkim karakteristikama tumora kao i sa kliničkim ishodom kod različitih primarnih i metastatskih tumora što sugeriše da analiza teksture može pomoći u planiranju terapijskog protokola i u prognozi bolesti (128-138).

Naše istraživanje je rezultiralo regresionim modelima gde su nepravilan oblik tumora, diskontinuitet mukoze i prisustvo EFDV bili najznačajniji i nezavisni prediktori za visok metastatski potencijal želudačnog GIST-a. Ovaj rezultat pokazuje da morfološke karakteristike tumora otkrivene konvencionalnim CT pregledom i dalje imaju najveću vrednost u preoperativnoj stratifikaciji metastatskog rizika GIST-a želuca (139). Pokazana je značajna statistička razlika u pogledu funkcionalnih parametara CT perfuzije: TTP i PS, kao i parametra Min Norm unutar teksturne analize ovih tumora, te je zaključak da inkorporacija naprednih CT tehnika u osnovni protokol snimanja zajedno sa dobrim poznavanjem i pažljivom analizom spektra klasičnih morfoloških CT karakteristika može dodatno unaprediti preoperativnu procenu stratifikacije rizika kod GIST-a. Time se poboljšava planiranje terapijskog protokola, naročito u smislu primene neoadjuvantne terapije radi boljeg kliničkog ishoda i same prognoze bolesti.

## 6. ZAKLJUČCI

Zaključci našeg istraživanja o dijagnostičkoj vrednosti naprednih CT tehnika u proceni metastaznog rizika gastrointestinalnih stromalnih tumora želuca sprovedenog u Centru za radiologiju, Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije i Centru za hirurgiju jednjaka Prve hirurške klinike, Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije na grupi bolesnika sa histopatološki i imunohistohemijski potvrđenim GIST-om želuca su sledeći:

1. Morfološki CT parametri koji su pokazali statističku značajnost u predikciji HR GIST su: dijametar tumora, lokalizacija, margine, način rasta, oblik, struktura, diskontinuitet mukoze i uvećane vaskularne strukture koje dreniraju/ishranjuju tumor (EFDV). Multivarijantom regresionom analizom izdvojeni su oblik tumora, prekid mukoze i EFDV kao nezavisni prediktivni faktori za HR GIST
2. Od funkcionalnih parametara CT perfuzije TTP i PS, a od teksturnih parametara, Min Norm su pokazali statistički značajnu razliku između HR i LR GIST-a, dok su se TTP i MaxNorm izdvojili kao statistički značajni, u kombinaciji sa navedenim morfološkim karakteristikama, u predikciji visokog metastatskog rizika ovih tumora.
3. Određene morfološke karakteristike tumora otkrivene konvencionalnim CT pregledom i dalje imaju najveću dijagnostičku vrednost u preoperativnoj stratifikaciji metastatskog rizika GIST-a želuca.

Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja možemo da zaključimo da je konvencionalnim CT pregledom, dopunjenim naprednim CT tehnikama: CT perfuzijom i analizom teksture, moguća pouzdana neinvazivna preoperativna procena metastatskog potencijala GIST-a želuca.



## 7. REFERENCE:

1. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-65.
2. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol.* 2006;17 Suppl 10:x280-6.
3. Mazur M, Clark H. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(6):507-19.
4. Corless CL, Heinrich MC. Molecular Pathobiology of Gastrointestinal Stromal Sarcomas. *Annu Rev Pathol Dis.* 2008;3:557-86.
5. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004; 22(18):3813-25.
6. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279(5350):577-80.
7. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8 Suppl 2:S1-41; quiz S42-4.
8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
9. Ebrahimi, Keramatollah. Significance of KIT and PDGFRA gene mutation in evaluation of surgically treated gastrointestinal stromal tumor patients, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, 2018.
10. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347:472-80.
11. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008;39(10):1411-9.
12. Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero JA, Cubedo R, Martínez V, Romero I, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev.* 2017;55:107-19.
13. Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology.* 2014 Feb;46(2):95-104.
14. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(1):52-68.
15. Nishida T, Cho H, Hirota S, Masuzawa T, Chiguchi G, Tsujinaka T; Kinki GIST Study Group. Clinicopathological Features and Prognosis of Primary GISTs with Tumor Rupture in the Real World. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jul;25(7):1961-69.
16. Joensuu H, DeMatteo RP. The management of gastrointestinal stromal tumors: a model for targeted and multidisciplinary therapy of malignancy. *Annu Rev Med.* 2012;63:247-58.
17. Li C, Fu W, Huang L, Chen Y, Xiang P, Guan J, et al. A CT-based nomogram for predicting the malignant potential of primary gastric gastrointestinal stromal tumors preoperatively. *Abdom Radiol.* 2021;46(7):3075-85.
18. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman S, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B DG. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *English J.* 2001;344(14):1052-6.
19. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CDM, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American intergroup phase III trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB150105 study by cancer and leukemia group B and southwest oncology group. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5360-7.

20. Ye Y jiang, Gao Z dong, Poston GJ, Wang S. Diagnosis and multi-disciplinary management of hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(8):787–92.
21. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2013; 382(9896):973-83.
22. Miettinen M, Majidi M, Lasota J, Miettinen M, Lasota J, Nishida T, et al. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer.* 2002;38:S39–51.
23. Hirota S, Nishida T, Isozaki K, Taniguchi M, Nishikawa K, Ohashi A, et al. Familial gastrointestinal stromal tumors associated with dysphagia and novel type germline mutation of KIT gene. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1493–9.
24. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016; 40:39-46.
25. Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B, Guo T, Wong GC, Socci ND, Maki RG, DeMatteo RP, Besmer P, Antonescu CR. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2008;15;14(10):3204-15.
26. Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(1):15-34.
27. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
28. Pantaleo MA, Urbini M, Indio V, Ravegnini G, Nannini M, De Luca M, Tarantino G, Angelini S, Gronchi A, Vincenzi B, Grignani G, Colombo C, Fumagalli E, Gatto L, Saponara M, Ianni M, Paterini P, Santini D, Pirini MG, Ceccarelli C, Altimari A, Gruppioni E, Renne SL, Collini P, Stacchiotti S, Brandi G, Casali PG, Pinna AD, Astolfi A, Biasco G. Genome-Wide Analysis Identifies MEN1 and MAX Mutations and a Neuroendocrine-Like Molecular Heterogeneity in Quadruple WT GIST. *Mol Cancer Res.* 2017;15(5):553-62.
29. Menon L, Buscaglia JM. Endoscopic approach to subepithelial lesions. *Therap Adv Gastroenterol.* 2014;7(3):123–30.
30. Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(6):363-71.
31. Pallio S, Crinò SF, Maida M, Sinagra E, Tripodi VF, Facciorusso A, Ofosu A, Conti Bellocchi MC, Shahini E, Melita G. Endoscopic Ultrasound Advanced Techniques for Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumours. *Cancers (Basel).* 2023;15(4):1285.
32. Kim GH, Park DY, Kim S, Kim DH, Kim DH, Choi CW, et al. Is it possible to differentiate gastric GISTs from gastric leiomyomas by EUS? *World J Gastroenterol.* 2009;15(27):3376–81
33. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 2018;14;24(26):2806-17.
34. Chan KP. What's the Mass? The Gist of Point-of-care Ultrasound in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2018;24;2(1):82-85.
35. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.
36. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, Macapinlac HA, Podoloff DA. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(6):1619-28.
37. Zhou C, Duan X, Zhang X, Hu H, Wang D, Shen J. Predictive features of CT for risk stratifications in patients with primary gastrointestinal stromal tumour. *Eur Radiol.* 2016;26(9):3086-93.

38. Tateishi U, Hasegawa T, Satake M, Moriyama N. Gastrointestinal stromal tumor. Correlation of computed tomography findings with tumor grade and mortality. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(5):792-8.
39. Kim HC, Lee JM, Kim KW, Park SH, Kim SH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: CT findings and prediction of malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(4):893-8.
40. Grazzini G, Guerri S, Cozzi D, Danti G, Gasperoni S, Pradella S, Miele V. Gastrointestinal stromal tumors: relationship between preoperative CT features and pathologic risk stratification. *Tumori.* 2021;107(6):556-63.
41. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1753-9.
42. Hong X, Choi H, Loyer EM, Benjamin RS, Trent JC, Charnsangavej C. Gastrointestinal stromal tumor: role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with imatinib. *Radiographics.* 2006;26(2):481-95.
43. Đurić Stefanović, Aleksandra. Value of the multidetector computed tomography in evaluation and prediction of response of esophageal cancer to the neoadjuvant chemo radio therapy. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, 2014.
44. Djuric-Stefanovic A, Saranovic D, Sobic-Saranovic D, Masulovic D, Artiko V. Standardized perfusion value of the esophageal carcinoma and its correlation with quantitative CT perfusion parameter values. *Eur J Radiol.* 2015;84(3):350-59.
45. Garbino N, Brancato V, Salvatore M, Cavaliere C. A Systematic Review on the Role of the Perfusion Computed Tomography in Abdominal Cancer. Dose Response. 2021;24;19(4):15593258211056199.
46. Kovač JD, Đurić-Stefanović A, Dugalić V, Lazić L, Stanisavljević D, Galun D, Mašulović D. CT perfusion and diffusion-weighted MR imaging of pancreatic adenocarcinoma: can we predict tumor grade using functional parameters? *Acta Radiol.* 2019;60(9):1065-73.
47. Schlemmer M, Sourbron SP, Schinwald N, et al. Perfusion patterns of metastatic gastrointestinal stromal tumor lesions under specific molecular therapy. *Eur J Radiol.* 2011;77:312-18.
48. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *Radiographics.* 2017;37(5):1483-1503.
49. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, Ganeshan B, Miles KA, Cook GJ, Goh V. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging.* 2012 Dec;3(6):573-89.
50. Bashir U, Siddique MM, Mclean E, Goh V, Cook GJ. Imaging Heterogeneity in Lung Cancer: Techniques, Applications, and Challenges. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Sep;207(3):534-43.
51. Choi IY, Yeom SK, Cha J, Cha SH, Lee SH, Chung HH, Lee CM, Choi J. Feasibility of using computed tomography texture analysis parameters as imaging biomarkers for predicting risk grade of gastrointestinal stromal tumors: comparison with visual inspection. *Abdom Radiol (NY).* 2019 Jul;44(7):2346-56.
52. Zhou Z, Lu J, Morelli JN, Hu D, Li Z, Xiao P, Hu X, Shen Y. Utility of noncontrast MRI in the detection and risk grading of gastrointestinal stromal tumor: a comparison with contrast-enhanced CT. *Quant Imaging Med Surg.* 2021 Jun;11(6):2453-64.
53. Yoo J, Kim SH, Han JK. Multiparametric MRI and <sup>18</sup>F-FDG PET features for differentiating gastrointestinal stromal tumors from benign gastric subepithelial lesions. *Eur Radiol.* 2020 Mar;30(3):1634-43.

54. Yoshikawa K, Shimada M, Kurita N, Sato H, Iwata T, Morimoto S, Miyatani T, Kashihara H, Takasu C, Matsumoto N. Efficacy of PET-CT for predicting the malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Today*. 2013 Oct;43(10):1162-7.
55. Hwang SH, Jung M, Jeong YH, Jo K, Kim S, Wang J, Cho A. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on preoperative <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in patients with localized primary gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Metab*. 2021 Jan 28;9(1):8.
56. Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Mar 18;7(1):22.
57. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2005 Sep;13(3):205-20.
58. Koo DH, Ryu MH, Kim KM, Yang HK, Sawaki A, Hirota S, Zheng J, Zhang B, Tzen CY, Yeh CN, Nishida T, Shen L, Chen LT, Kang YK. Asian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cancer Res Treat*. 2016 Oct;48(4):1155-66.
59. Heinrich MC, Patterson J, Beadling C, Wang Y, Debiec-Rychter M, Dewaele B, Corless CL, Duensing A, Raut CP, Rubin B, Ordog T, van de Rijn M, Call J, Mühlenberg T, Fletcher JA, Bauer S. Genomic aberrations in cell cycle genes predict progression of *KIT*-mutant gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Clin Sarcoma Res*. 2019 Mar 5;9:3.
60. Gronchi A, Bonvalot S, Poveda Velasco A, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberger P, Fumagalli E, Judson IR, Italiano A, Gelderblom HJ, van Coevorden F, Penel N, Kopp HG, Duffaud F, Goldstein D, Broto JM, Wardelmann E, Marréaud S, Smithers M, Le Cesne A, Zaffaroni F, Litière S, Blay JY, Casali PG. Quality of Surgery and Outcome in Localized Gastrointestinal Stromal Tumors Treated Within an International Intergroup Randomized Clinical Trial of Adjuvant Imatinib. *JAMA Surg*. 2020 Jun 1;155(6):e200397.
61. McCarter MD, Antonescu CR, Ballman KV, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, McCall L, Ota DM, DeMatteo RP; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant Gist Study Team. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence. *J Am Coll Surg*. 2012 Jul;215(1):53-9.
62. Zhang Q, Wang F, Wei G, Cai J-Q, Zhi F-C, Bai Y. Endoscopic resection of gastric submucosal tumors: A comparison of endoscopic nontunneling with tunneling resection and a systematic review. *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(1):52-9.
63. Karakousis GC, Singer S, Zheng J, Gonen M, Coit D, DeMatteo RP, et al. Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1599-605.
64. Sym SJ, Ryu M-H, Lee J-L, Chang HM, Kim T-W, Kim HC, et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Surg Oncol*. 2008;98(1):27-33.
65. Bjelovic M, Sabljak P, Spica B, Keramatollah E, Gunjić D, Sljukić V, Djurasić L, Vujacić M, Predrag P. Minimally invasive surgery in the treatment of gastric cancer. *Acta Chir Iugosl*. 2011;58(4):37-40.
66. Casali PG, Zalcborg J, Le Cesne A, et al. Ten-year progression-free and overall survival in patients with unresectable or metastatic GI stromal tumors: long-term analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian gastrointestinal trials group intergroup phase III randomized trial on imatinib at two dose levels. *J Clin Oncol*. 2017;35:1713-20.
67. Eriksson M, Joensuu H. Adjuvant imatinib for GIST: duration likely matters. *Ann Oncol*. 2021 Apr;32(4):434-36.

68. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of radiation therapy oncology group 0132. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(4):1074–80.
69. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y, Blay J, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, prospective, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):1–17.
70. Kim I-H, Kim I-H, Kwak S-G, Kim SW, Chae H-D. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the stomach: a multicenter, retrospective study of curatively resected gastric GISTs. *Ann Surg Treat Res.* 2014 Dec;87(6):298–303.
71. Judson I, Demetri G. Advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Ann Oncol.* 2007 Sep;18 Suppl 10:x20-4.
72. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, Bordoni A, Magnusson MK, Linke Z, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Dei Tos AP, Rutkowski P. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):265-74.
73. Xu J, Zhou J, Wang X, Fan S, Huang X, Xie X, Yu R. A multi-class scoring system based on CT features for preoperative prediction in gastric gastrointestinal stromal tumors. *Am J Cancer Res.* 2020 Nov 1;10(11):3867-81.
74. Rutkowski P, Wozniak A, Dębiec-Rychter M, Kąkol M, Dziewirski W, Zdzienicki M, Ptaszynski K, Jurkowska M, Limon J, Siedlecki JA. Clinical utility of the new American Joint Committee on Cancer staging system for gastrointestinal stromal tumors: current overall survival after primary tumor resection. *Cancer.* 2011 Nov 1;117(21):4916-24.
75. Lin YN, Chen MY, Tsai CY, Chou WC, Hsu JT, Yeh CN, Yeh TS, Liu KH. Prediction of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors before Operation: A Retrospective Analysis of Gastric Subepithelial Tumors. *J Pers Med.* 2022 Feb 17;12(2):297.
76. Peng G, Huang B, Yang X, Pang M, Li N. Preoperative CT feature of incomplete overlying enhancing mucosa as a high-risk predictor in gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Eur Radiol.* 2021 May;31(5):3276-85.
77. Radenkovic G, Savic V, Mitic D, Grahovac S, Bjelakovic M, Krstic M. Development of c-kit immunopositive interstitial cells of Cajal in the human stomach. *J Cell Mol Med.* 2010 May;14(5):1125–34.
78. Li H, Ren G, Cai R, Chen J, Wu X, Zhao J. A correlation research of Ki67 index, CT features, and risk stratification in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Med.* 2018 Sep;7(9):4467-74.
79. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, Meirion Thomas J, Judson IR, Fisher C, Moskovic EC. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology.* 2003 Feb;226(2):527-32.
80. Choi IY, Yeom SK, Cha J, Cha SH, Lee SH, Chung HH, Lee CM, Choi J. Feasibility of using computed tomography texture analysis parameters as imaging biomarkers for predicting risk grade of gastrointestinal stromal tumors: comparison with visual inspection. *Abdom Radiol (NY).* 2019 Jul;44(7):2346-56.
81. Pinaikul S, Woodtichartpreecha P, Kanngurn S, Leelakiatpaiboon S. 1189 Gastrointestinal stromal tumor (GIST): computed tomographic features and correlation of CT findings with histologic grade. *J Med Assoc Thai.* 2014 Nov;97(11):1189-98.
82. Cuenod CA, Fournier L, Balvay D, Guinebretiere J-M. Tumor angiogenesis: pathophysiology and implications for contrast-enhanced MRI and CT assessment. *Abdom Imaging* 2006; 31:188-93.
83. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology* 1980; 137:679-86.

84. Axel L. Tissue mean transit time from dynamic computed tomography by a simple deconvolution technique. *Invest Radiol* 1983; 18:94-99.
85. Bossi P, Viale G, Lee A, et al. Angiogenesis in colorectal tumors: microvessel quantitation in adenomas and carcinomas with clinicopathological correlations. *Cancer Res* 1995; 55,:5049-53.
86. Djuric-Stefanovic A, Saranovic D, Micev M, Stankovic V, Plesinac-Karapandzic V, Pesko P, Stojakov D, Sabljak P, Bjelovic M. Does the computed tomography perfusion imaging improve the diagnostic accuracy in the response evaluation of esophageal carcinoma to the neoadjuvant chemoradiotherapy? Preliminary study. *J BUON*. 2014 Jan-Mar;19(1):237-44.
87. Djuric-Stefanovic A, Micev M, Stojanovic-Rundic S, Pesko P, Saranovic Dj. Absolute CT perfusion parameter values after the neoadjuvant chemoradiotherapy of the squamous cell esophageal carcinoma correlate with the histopathologic tumor regression grade. *Eur J Radiol*. 2015 Dec;84(12):2477-84.
88. Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A et al. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology*. 2007;244:486-93.
89. Song T, Shen YG, Jiao NN, et al. Esophageal squamous cell carcinoma: assessing tumor angiogenesis using multi-slice CT perfusion imaging. *Dig Dis Sci* 2012; 57:2195-2202.
90. Yao J, Yang ZG, Chen TW, Li Y, Yang L. Perfusion changes in gastric adenocarcinoma: evaluation with 64-section MDCT. *Abdom Imaging*. 2010 Apr;35(2):195-202.
91. Park CM, Goo JM, Lee HJ, et al. FN13762 murine breast cancer: region-by-region correlation of first-pass perfusion CT indexes with histologic vascular parameters. *Radiology* 2009; 251:721-30.
92. Baneth V, Raica M, Cîmpean AM. Assessment of angiogenesis in soft-tissue tumors. *Rom J Morphol Embryol*. 2005;46(4):323-7.
93. Djuric-Stefanovic A, Saranovic Dj, Masulovic D, Ivanovic A, Pesko P. Comparison between the deconvolution and maximum slope 64-MDCT perfusion analysis of the esophageal cancer: is conversion possible? *Eur J Radiol*. 2013 Oct;82(10):1716-23.
94. Goh V, Padhani AR, Rasheed S. Functional imaging of colorectal cancer angiogenesis. *Lancet Oncol* 2007; 8:245-55.
95. Miles KA, Lee TY, Goh V, et al. Current status and for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol* 2012;22(7):1430-41.
96. Bellomi M, Viotti S, Preda L, et al. Perfusion CT perfusion in solid-body tumours part II. Clinical applications and future development. *Radiol med* 2010;115:858-74.
97. Petralia G, Bonello L, Viotti S, et al. CT perfusion in oncology: how to do it. *Cancer Imaging* 2010; 10:8-19.
98. Petralia G, Preda L, D'Andrea G, et al. CT perfusion in solid-body tumors. Part I: technical issues. *Radiol med* 2010; 115:843-57.
99. Zaborienė I, Barauskas G, Gulbinas A, Ignatavičius P, Lukoševičius S, Žvinienė K. Dynamic perfusion CT - A promising tool to diagnose pancreatic ductal adenocarcinoma. *Open Med (Wars)*. 2021 Feb 5;16(1):284-92.
100. García-Figueiras R, Goh VJ, Padhani AR, Baleato-González S, Garrido M, León L, Gómez- Caamaño A. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Jan;200(1):8-19.
101. Singh J, Sharma S, Aggarwal N, Sood RG, Sood S, Sidhu R. Role of Perfusion CT Differentiating Hemangiomas from Malignant Hepatic Lesions. *J Clin Imaging Sci*. 2014 Feb 27;4:10.

102. Yao J, Yang ZG, Chen HJ, Chen TW, Huang J. Gastric adenocarcinoma: can perfusion CT help to noninvasively evaluate tumor angiogenesis? *Abdom Imaging*. 2011 Feb;36(1):15-21.
103. Liang JX, Bi XJ, Li XM, Gao ZL, Suo F, Cui EG, Li HF, Lv HL. Evaluation of Multislice Spiral Computed Tomography Perfusion Imaging for the Efficacy of Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy in Middle-aged and Elderly Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. *Med Sci Monit*. 2018 Jan 12;24:235-45.
104. Xu Y, Sun H, Song A, Yang Q, Lu X, Wang W. Predictive Significance of Tumor Grade Using 256-Slice CT Whole-Tumor Perfusion Imaging in Colorectal Adenocarcinoma. *Acad Radiol*. 2015 Dec;22(12):1529-35.
105. Curvo-Semedo L, Portilha MA, Ruivo C, Borrego M, Leite JS, Caseiro-Alves F. Usefulness of perfusion CT to assess response to neoadjuvant combined chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Acad Radiol*. 2012 Feb;19(2):203-13.
106. 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 Apr;22(4):796-802.
107. Miles KA, Ganeshan B, Rodriguez-Justo M, Goh VJ, Ziauddin Z, Engledow A, Meagher M, Endozo R, Taylor SA, Halligan S, Ell PJ, Groves AM. Multifunctional imaging signature for V-KI-RAS2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) mutations in colorectal cancer. *J Nucl Med*. 2014 Mar;55(3):386-91.
108. Ng F, Ganeshan B, Kozarski R, Miles KA, Goh V. Assessment of primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5-year survival. *Radiology*. 2013 Jan;266(1):177-84.
109. Yip C, Landau D, Kozarski R, Ganeshan B, Thomas R, Michaelidou A, Goh V. Primary esophageal cancer: heterogeneity as potential prognostic biomarker in patients treated with definitive chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. 2014 Jan;270(1):141-8.
110. Zhang H, Graham CM, Elci O, Griswold ME, Zhang X, Khan MA, Pitman K, Caudell JJ, Hamilton RD, Ganeshan B, Smith AD. Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: CT texture and histogram analysis allow independent prediction of overall survival in patients treated with induction chemotherapy. *Radiology*. 2013 Dec;269(3):801-9.
111. Simpson AL, Adams LB, Allen PJ, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Fong Y, Kingham TP, Leung U, Miga MI, Parada EP, Jarnagin WR, Do RK. Texture analysis of preoperative CT images for prediction of postoperative hepatic insufficiency: a preliminary study. *J Am Coll Surg*. 2015 Mar;220(3):339-46.
112. Park SO, Seo JB, Kim N, Lee YK, Lee J, Kim DS. Comparison of usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia: quantification of disease severity and discrimination between two diseases on HRCT using a texture-based automated system. *Korean J Radiol*. 2011 May-Jun;12(3):297-307.
113. Park HJ, Lee SM, Song JW, Lee SM, Oh SY, Kim N, Seo JB. Texture-Based Automated Quantitative Assessment of Regional Patterns on Initial CT in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Relationship to Decline in Forced Vital Capacity. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Nov;207(5):976-83.
114. Park YS, Seo JB, Kim N, Chae EJ, Oh YM, Lee SD, Lee Y, Kang SH. Texture-based quantification of pulmonary emphysema on high-resolution computed tomography: comparison with density-based quantification and correlation with pulmonary function test. *Invest Radiol*. 2008 Jun;43(6):395-402.
115. Dagainawala N, Li B, Buch K, Yu H, Tischler B, Qureshi MM, Soto JA, Anderson S. Using texture analyses of contrast enhanced CT to assess hepatic fibrosis. *Eur J Radiol*. 2016 Mar;85(3):511-7.
116. Lubner MG, Stabo N, Abel EJ, Del Rio AM, Pickhardt PJ. CT Textural Analysis of Large Primary Renal Cell Carcinomas: Pretreatment Tumor Heterogeneity Correlates With Histologic Findings and Clinical Outcomes. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Jul;207(1):96-105.

117. Zhang GM, Sun H, Shi B, Jin ZY, Xue HD. Quantitative CT texture analysis for evaluating histologic grade of urothelial carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Feb;42(2):561-68.
118. Maldonado FJ, Sheedy SP, Iyer VR, Hansel SL, Bruining DH, McCollough CH, Harmsen WS, Barlow JM, Fletcher JG. Reproducible imaging features of biologically aggressive gastrointestinal stromal tumors of the small bowel. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Jul;43(7):1567-74.
119. Iannarelli A, Sacconi B, Tomei F, Anile M, Longo F, Bezzi M, Napoli A, Saba L, Anzidei M, D'Ovidio G, Scipione R, Catalano C. Analysis of CT features and quantitative texture analysis in patients with thymic tumors: correlation with grading and staging. *Radiol Med*. 2018 May;123(5):345-50.
120. Liu S, Pan X, Liu R, Zheng H, Chen L, Guan W, Wang H, Sun Y, Tang L, Guan Y, Ge Y, He J, Zhou Z. Texture analysis of CT images in predicting malignancy risk of gastrointestinal stromal tumours. *Clin Radiol*. 2018 Mar;73(3):266-74.
121. Schieda N, Thornhill RE, Al-Subhi M, McInnes MD, Shabana WM, van der Pol CB, Flood TA. Diagnosis of Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma With CT: Evaluation by Qualitative Imaging Features and Texture Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 May;204(5):1013-23.
122. Sah BR, Owczarczyk K, Siddique M, Cook GJR, Goh V. Radiomics in esophageal and gastric cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2019 Jun;44(6):2048-58.
123. Raman SP, Chen Y, Schroeder JL, Huang P, Fishman EK. CT texture analysis of renal masses: pilot study using random forest classification for prediction of pathology. *Acad Radiol*. 2014 Dec;21(12):1587-96.
124. Leng S, Takahashi N, Gomez Cardona D, Kitajima K, McCollough B, Li Z, Kawashima A, Leibovich BC, McCollough CH. Subjective and objective heterogeneity scores for differentiating small renal masses using contrast-enhanced CT. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 May;42(5):1485-92.
125. Raman SP, Schroeder JL, Huang P, Chen Y, Coquia SF, Kawamoto S, Fishman EK. Preliminary data using computed tomography texture analysis for the classification of hypervascular liver lesions: generation of a predictive model on the basis of quantitative spatial frequency measurements--a work in progress. *J Comput Assist Tomogr*. 2015 May-Jun;39(3):383-95.
126. Hanania AN, Bantis LE, Feng Z, Wang H, Tamm EP, Katz MH, Maitra A, Koay EJ. Quantitative imaging to evaluate malignant potential of IPMNs. *Oncotarget*. 2016 Dec 27;7(52):85776-84.
127. Hu Y, Liang Z, Song B, Han H, Pickhardt PJ, Zhu W, Duan C, Zhang H, Barish MA, Lascarides CE. Texture Feature Extraction and Analysis for Polyp Differentiation via Computed Tomography Colonography. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016 Jun;35(6):1522-31.
128. Sandrasegaran K, Lin Y, Asare-Sawiri M, Taiyini T, Tann M. CT texture analysis of pancreatic cancer. *Eur Radiol*. 2019 Mar;29(3):1067-73.
129. Canellas R, Burk KS, Parakh A, Sahani DV. Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Feb;210(2):341-46.
130. Li M, Fu S, Zhu Y, Liu Z, Chen S, Lu L, Liang C. Computed tomography texture analysis to facilitate therapeutic decision making in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Mar 15;7(11):13248-59.
131. Fu S, Chen S, Liang C, Liu Z, Zhu Y, Li Y, Lu L. Texture analysis of intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: prognosis and patients' selection of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib. *Oncotarget*. 2017 Jun 6;8(23):37855-65.
132. Ganeshan B, Skogen K, Pressney I, Coutroubis D, Miles K. Tumour heterogeneity in oesophageal cancer assessed by CT texture analysis: preliminary evidence of an association with tumour metabolism, stage, and survival. *Clin Radiol*. 2012 Feb;67(2):157-64.



133. Yoon SH, Kim YH, Lee YJ, Park J, Kim JW, Lee HS, Kim B. Tumor Heterogeneity in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Advanced Gastric Cancer Assessed by CT Texture Analysis: Association with Survival after Trastuzumab Treatment. *PLoS One*. 2016 Aug 12;11(8):e0161278.
134. Lubner MG, Stabo N, Lubner SJ, del Rio AM, Song C, Halberg RB, Pickhardt PJ. CT textural analysis of hepatic metastatic colorectal cancer: pre-treatment tumor heterogeneity correlates with pathology and clinical outcomes. *Abdom Imaging*. 2015 Oct;40(7):2331-7.
135. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3109-16.
136. Ganeshan B, Miles KA, Young RC, Chatwin CR. Hepatic enhancement in colorectal cancer: texture analysis correlates with hepatic hemodynamics and patient survival. *Acad Radiol*. 2007 Dec;14(12):1520-30.
137. Miles KA, Ganeshan B, Griffiths MR, Young RC, Chatwin CR. Colorectal cancer: texture analysis of portal phase hepatic CT images as a potential marker of survival. *Radiology*. 2009 Feb;250(2):444-52.
138. Rao SX, Lambregts DM, Schnerr RS, van Ommen W, van Nijnatten TJ, Martens MH, Heijnen LA, Backes WH, Verhoef C, Zeng MS, Beets GL, Beets-Tan RG. Whole-liver CT texture analysis in colorectal cancer: Does the presence of liver metastases affect the texture of the remaining liver? *United European Gastroenterol J*. 2014 Dec;2(6):530-8.
139. Mitrovic-Jovanovic M, Djuric-Stefanovic A, Ebrahimi K, Dakovic M, Kovac J, Šarac D, Saponjski D, Jankovic A, Skrobic O, Sabljak P, et al. The Utility of Conventional CT, CT Perfusion and Quantitative Diffusion-Weighted Imaging in Predicting the Risk Level of Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach: A Prospective Comparison of Classical CT Features, CT Perfusion Values, Apparent Diffusion Coefficient and Intravoxel Incoherent Motion-Derived Parameters. *Diagnostics*. 2022; 12(11):2841.

## BIOGRAFIJA



<b>Ime i prezime:</b>	Milica (Dragan) Mitrović-Jovanović
<b>Datum i mesto rođenja:</b>	04.04.1983. godine, Beograd, Republika Srbija
<b>Ustanova gde je zaposlen:</b>	Univerzitetski Klinički Centar Srbije, Centar za Radiologiju Odeljenje digestivne radiologije, Prva Hirurška Klinika
<b>Zvanje/radno mesto:</b>	Klinički asistent, specijalista radiologije
<b>Naučna oblast:</b>	Radiologija

Dr Milica Mitrović je zaposlena u Kliničkom centru Srbije od 2011.god, najpre u Urgentnom Centru, a zatim od 2015. na odeljenju digestivne radiologije Prve hirurške klinike .

Specijalista radiologije je od 2016. Godine. Iste godine odbranila je Specijalističke akademske studije iz Radiologije. Klinički asistent u nastavi na Medicinskom fakultetu je od decembra 2022.godine. Radom na klinici je stekla veliko iskustvo u dijagnostici I onkološkom praćenju malignih bolesti digestivnog trakta. Posebnu zainteresovanost, uz visok nivo kooperabilnosti, pokazala je u oblasti inflamatorne bolesti pankreasa I u patološkim stanjima gornjeg digestivnog trakta.

Doktorica Milica Mitrović učestvuje u naučno-istraživačkom radu u ustanovi u kojoj je zaposlena, što je rezultovalo značajnim publikacijama u domaćim i stranim časopisima. U saradnji sa Centrom za hirurgiju jednjaka i Odeljenjem patologije, Prve Hirurške klinike saraduje na proceni značaja naprednih CT tehnika u preoperativnoj predikciji metastatskog potencijala gastrointestinalnih stromalnih tumora što je i tema doktorske disertacije. Autor je u publikacijama koje se odnose na radiološko-hirurško-patološku korelaciju malignih bolesti digestivnog sistema.

Doktorica godišnje izvrši veliki broj pregleda na dijagnostičkim modalitetima poput klasične rendgen dijagnostike, ultrazvuka, multidetektorske tomografije i magnetne rezonance. Redovno obavlja dužnosti člana dežurnih ekipa u Urgentnom Centru, sa velikim iskustvom u detekciji urgentnih stanja. Kontinuirano pohađa edukativne seminare i kongrese u zemlji i inostranstvu. Predavač je na Evropskim kongresima radiologije (ECR) kao, gastrointestinalne radiologije (ESGAR) I na nacionalnim radiološkim kongresima sa internacionalnim učešćem. Bila je sekretar Nacionalnog kongresa radiologa Srbije 2015.godine. Član je Društva digestivnih radiologa Srbije kao usko stručne oblasti radiologije kojom se svakodnevno bavi.

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора:  
Милица Митровић Јовановић

Број индекса : RN-09/12

Изјављујем

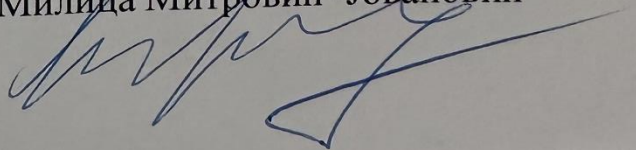
да је докторска дисертација под насловом:

„Дијагностички значај напредних техника компјутеризоване томографије у преоперативној предикцији метастатског ризикагастроинтестиналних стромалних тумора“

- 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 својинудругих лица.

У Београду, 6.4.2023.

Потпис аутора  
Милица Митровић -Јовановић



## Изјава о истоветности штампане и електронске верзиједокторског рада

Име и презиме аутора :

Милица Митровић-Јовановић

Број индекса : RN- 09/12

Студијски програм : Докторске студије из Радиологије

Наслов рада : „Дијагностички значај напредних техника  
компјутеризованетомографије у преоперативној предикцији  
метастатског ризика гастроинтестиналних стромалних тумора“

Ментор : Проф.др Александра Ђурић-Стефановић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада  
истоветна електронској верзији коју сам предала 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 Универзитетау Београду.

У Београду,  
6.4.2023.

Потпис аутора

Милица Митровић- Јовановић



## Изјава о коришћењу

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

„Дијагностички значај напредних техника компјутеризоване томографије упреоперативној предикцији метастатског ризика гастроинтестиналних стромалних тумора“ која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предала 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 одлучила.

1. Ауторство (CC BY)

**2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)**

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

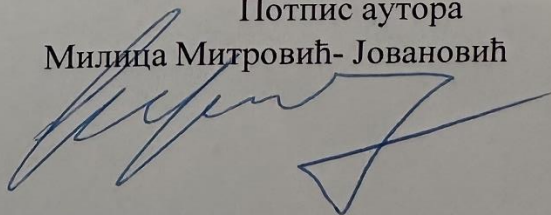
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Београду, 6.4.2023.

Потпис аутора  
Милица Митровић-Јовановић



## **Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. Mitrovic-Jovanovic, M.; Djuric-Stefanovic, A.; Ebrahimi, K.; Dakovic, M.; Kovac, J.; Šarac, D.; Saponjski, D.; Jankovic, A.; Skrobic, O.; Sabljak, P.; et al. The Utility of Conventional CT, CT Perfusion and Quantitative Diffusion-Weighted Imaging in Predicting the Risk Level of Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach: A Prospective Comparison of Classical CT Features, CT Perfusion Values, Apparent Diffusion Coefficient and Intravoxel Incoherent Motion-Derived Parameters. *Diagnostics* **2022**, *12*, 2841.

M22 IF 3.992

2. Mitrovic-Jovanovic, M.; Djurić-Stefanovic, A.; Ebrahimi K. Uloga konvencionalnog CT pregleda, CT perfuzije I analize teksture tumorskog tkiva u predikciji rizika gastrointestinalnih tumora želuca. *MedPodml* 2023, 74(1):45-50.