

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

Nada Vasić

**PRIMENA JEDNODIMENZIONALNOG I VOLUMETRIJSKOG MERENJA U
EVALUACIJI TERAPIJSKOG ODGOVORA KARCINOMA PLUĆA
VIŠESLOJNOM KOMPJUTERIZOVANOM TOMOGRAFIJOM**

doktorska disertacija

Novi Sad, 2019.

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., master, dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Nada Vasić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr sci med Olivera Nikolić Prof. dr sci med Vesna Kuruc
Naslov rada: NR	Primena jednodimenzionalnog i volumetrijskog merjenja u evaluaciji terapijskog odgovora karcinoma pluća višeslojnom kompjuterizovanom tomografijom
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2019
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, 21 000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8/ stranica 213/ slika 17/ grafikona 28 /tabela 50/referenci 231/ priloga1)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Radiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	plućne neoplazme; karcinom; varijabilnost; multidetektorska kompjuterizovana tomografija; kriterijumi procene tumorskog odgovora kod solidnih tumora; trodimenzionalni imidžing; kompjuterski asistirana dijagnostika
UDK	616.24-006.6-073 616.24-006.6-08
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	

Izvod: IZ

Karcinom pluća predstavlja vodeći uzrok smrtnosti među svim malignim obolenjima, a uprkos dostignućima u dijagnostici i terapiji u poslednjih 30 godina nije došlo do bitnog poboljšanja izuzetno niske ukupne stope petogodišnjeg preživljavanja kod ovih pacijenata. U momentu otkrivanja bolesti preko trećine svih novootkrivenih slučajeva nalazi se u IV stadijumu bolesti. Precizno i adekvatno praćenje odgovora tumora na terapijski tretman kod obolelih od karcinoma pluća u IV stadijumu kao i što ranije utvrđivanje progresije bolesti, odnosno neefikasnosti terapijskog tretmana kod ove grupe bolesnika od velikog je značaja, jer za ove pacijente hemioterapija predstavlja jedinu terapijsku opciju. Postojeće konvencionalne metode jednodimenzionalnih merenja i procena tumorskog odgovora na terapijski tretman prema RECIST kriterijumima ne koriste sve prednosti CT dijagnostike i oslanjaju se na subjektivnost manualnih merenja. Primena naprednih radioloških tehnika, poput volumetrije, mogu doprineti razvoju imidžing praćenja terapijskog odgovora tumora kod pacijenata sa karcinomom pluća. Cilj istraživanja je evaluacija primene jednodimenzionalnog i volumetrijskog merenja u proceni terapijskog odgovora karcinoma pluća višeslojnom kompjuterizovanom tomografijom.

Metodologija: Istraživanjem po tipu prospektivne studije obuhvaćeno je 100 pacijenata obolelih od karcinoma pluća u IV stadijumu bolesti u vreme otkrivanja, koji su ispitivani u periodu od 2013. do 2016. godine u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici i koji su ispunili kriterijume za ulazak u studiju. Kod svih pacijenata obuhvaćenih istraživanjem, dva radiologa nezavisno su evaluirali sve CT preglede grudnog koša, izvršili jednodimenzionalna manualna i volumetrijska merenja odabranih target lezija što je omogućilo utvrđivanje unutarčitačke i međučitačke varijabilnosti i slaganja rezultata merenja target lezija primenom ispitivanih metoda. Na osnovu rezultata izvršenih merenja urađena je kategorizacija terapijskog odgovora tumora primenom konvencionalnih RECIST kriterijuma kao i primenom modifikovanog sistema kategorizacije za volumetrijsku evaluaciju terapijskog odgovora sa modifikovanim optimalnim graničnim vrednostima za klasifikovanje progresije bolesti i pozitivnog odgovora na terapiju, izračunatim na osnovu ispitivanog uzorka (model 3D-individual). Urađeno je poređenje manualne i volumetrijske procene terapijskog odgovora primenom različitih ispitivanih sistema klasifikacije uz utvrđivanje stepena različite klasifikacije i analizu preživljavanja pacijenata do pojave progresije bolesti. Uticaj morfoloških karakteristika "target" lezija na rezultate volumetrijskog merenja određen je analizom odstupanja izmerenog volumena tumora u odnosu na aritmetičku sredinu između grupa lezija ispitivanih morfoloških karakteristika.

Rezultati: Primena volumetrijskog merenja, na ispitivanom uzorku, dovodi do niže stope varijabilnosti rezultata merenja dimenzija target lezija u odnosu na konvencionalnu manualnu metodu merenja i u slučaju međučitačke varijabilnosti (0,9% vs 6,5%) i u pogledu unutarčitačke varijabilnosti (4,9% vs 0,9%). Volumetrijskom evaluacijom terapijskog odgovora tumora uz primenu modifikovanih graničnih vrednosti kategorizacije (model 3D-individual) postiže se značajno različita klasifikacija terapijskog odgovora u odnosu na primenu konvencionalnih RECIST kriterijuma. U slučaju volumetrijske evaluacije terapijskog odgovora, klasifikovanje pacijenata primenom novog sistema kategorizacije "3D-individual" dovodi do različite klasifikacije u 22,2 % slučajeva u poređenju sa RECIST ekvivalent kriterijumima za volumetriju, uz održavanje jednako dobre predikcije PFS ova dva sistema. Rezultati istraživanja pokazali su da izgled ivica lezija i odnos lezije prema okolnim anatomskim strukturama imaju srednji uticaj na varijabilnost rezultata volumetrijskih merenja.

Zaključak: Primena volumetrijskog merenja kao novog aspekta morfološke procene odgovora karcinoma pluća na primenjenu terapiju može unaprediti donošenje terapijskih odluka kako u lečenju individualnih bolesnika tako i u vođenju kliničkih istraživanja.

Datum prihvatanja teme od strane

NN veća:

DP

16.11.2017.

Datum odbrane:

DO

<p>Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: član: član:</p>
---	--

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
MEDICAL FACULTY**

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D.Thesis
Author: AU	Nada Vasić
Mentor: MN	Prof. dr sci med Olivera Nikolić Prof. dr sci med Vesna Kuruc
Title: TI	The unidimensional and volumetric measurement evaluation of therapy response in lung carcinoma by multislice computed tomography
Language of text: LT	Serbian (Roman)
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2019
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21 000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	number of chapters 8 / pages 213 / figures 17 /graphs 28 / tables 50/ references 231 / appendices 1
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Radiology
Subject, Key words SKW	Lung Neoplasms; Carcinoma; Observer Variation; Multidetector Computed Tomography; Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; Imaging, Three-Dimensional; Image Interpretation, Computer-Assisted
UC	616.24-006.6-073 616.24-006.6-08
Holding data: HD	Library of Medical Library Novi Sad, 21 000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	

Abstract: AB

Lung cancer is the leading cause of mortality among all malignancies, and despite advances in diagnostics and therapy over the past 30 years, there has been no significant improvement in the extremely low overall rate of a five-year survival with these patients. At the time of the diagnosis, more than a third of all newly discovered cases are at the IV stage of the disease. Precise and adequate monitoring of the response of the tumor to therapeutic treatment with lung cancer patients in IV stage, as well as the early detection of progression of the disease or inefficiency of therapy in this group of patients is of great importance as chemotherapy is the only therapeutic option for these patients. The existing conventional methods of one-dimensional measurement and assessment of tumor response to therapeutic treatment according to RECIST criteria do not use all the advantages of CT diagnostics and rely on the subjectivity of manual measurements. Advanced radiological techniques, such as volumetry, can contribute to the development of the image monitoring of the therapeutic response of tumors in patients with lung cancer. The aim of this study is to evaluate the application of one-dimensional and volumetric measurement in the assessment of the therapeutic response to lung cancer with multislice computerized tomography.

Methodology: A study per type of prospective study included 100 patients with lung cancer at the IV stage of the disease at the time of detection, which were tested in the period between 2013 and 2016 at the Institute of Pulmonary Diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica and met the criteria for entering the study. With all patients involved in the study, two radiologists independently assessed all CT chest exams, performed one-dimensional manual and volumetric measurements of selected target lesions, which enabled the determination of intraobserver and interobserver variability and the agreement of the target lesion measurement results using the test method. Based on the results of the performed measurements, the categorization of the therapeutic response of the tumor with conventional RECIST criteria, as well as the application of a modified categorization system for volumetric assessment of the therapeutic response with modified optimal limit values for classification (progression of the disease and positive response to the therapy) was performed, calculated on the basis of the tested sample. Comparison of manual and volumetric estimates of the therapeutic response was made using various classification systems with the determination of the degree of difference in classification and analysis of survival of patients until the progression of the disease. The influence of morphological characteristics of target lesions on the results of volumetric measurement was determined by the analysis of the deviation of the measured tumor volume relative to the arithmetic mean between the groups of lesions of the examined morphological characteristics.

Results: The application of volumetric measurements on the test sample leads to a lower rate of variability in the results of measuring the dimensions of the target lesions compared to the conventional manual measurement method, and in the case of interobserver variability (0.9% versus 6.5%) and in terms of intraobserver variability (4.9% to 0.9%). The volumetric assessment of the therapeutic response of the tumor using modified boundary categorization values (3D-individual model) results in a significantly different classification of the therapeutic response in relation to the use of conventional RECIST criteria. In the case of volumetric assessment of the therapeutic response, the classification of patients using the new "3D-individual" categorization system leads to a misclassification in 22.2% of cases compared to RECIST equivalent to volumetric criteria, reflecting the equally good predictability of PFS in these two systems. The results of the study showed that the appearance of the lesion margins and relation to the surrounding anatomical structures influenced the variability of the results of volumetric measurements.

Conclusion: The application of volumetric measurements as a new aspect of the morphological evaluation of lung cancer response to applied therapies can help in making therapeutic decisions both in the treatment of individual patients and in the conduct of clinical trials.

Accepted on Scientific Board on: AS	16.11.2017.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

Zahvaljujem se svojim mentorima, Prof. dr Oliveri Nikolić i Prof. dr Vesni Kuruc, koje se me strpljivo usmeravale i motivisale u radu i profesionalnom razvoju tokom izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem se svim članovima komisije, a posebno Prof. dr Viktoru Tilu i Prof. dr Sanji Stojanović za motivaciju i korisne sugestije.

Posebnu zahvalnost dugujem kolegici dr Tatjani Bošković, koja je prihvatila rad u ovoj oblasti sa velikim entuzijazmom, na strpljenju i na nesebičnoj podršci u svim fazama izrade ove teze.

Zahvalnost dugujem svim radiolozima i rentgen tehničarima Centra za radiologiju Instituta za plućne bolesti Vojvodine, koji su imali strpljenja u toku izrade doktorske disertacije.

Posebno se zahvaljujem svojoj porodici za podršku koju su mi pružili.

Svojoj deci, Ivani i Vladanu, koji su mi nepresušni izvor motivacije

SADRŽAJ:

1. Uvod.....	4
1.1 Karcinom pluća.....	4
1.1.1 Karcinom pluća-epidemiologija.....	4
1.1.2 Faktori rizika.....	5
1.1.3 Prevencija i prognostički faktori.....	6
1.1.4 Patohistološka klasifikacija.....	7
1.1.5 Anatomska klasifikacija raširenosti oboljenja – TNM klasifikacija.....	9
1.1.6 Stejdžing karcinoma pluća – stadijumi bolesti.....	11
1.1.7 Lečenje uznapredovalog karcinoma pluća.....	12
1.2. Radiološka evaluacija karcinoma pluća.....	16
1.2.1 Uloga kompjuterizovane tomografije u dijagnostici i evaluaciji karcinoma pluća.....	16
1.2.2 Rana detekcija - skrining karcinoma pluća.....	16
1.2.3 Rana detekcija - uloga CT-a u detekciji i karakterizaciji nodularnih promena u plućnom parenhimu.....	17
1.2.4 Dijagnostika karcinoma pluća – radiološki stejdžing.....	19
1.3 Radiološka evaluacija odgovora tumora na terapijski tretman.....	22
1.3.1 Kriterijumi za radiološku evaluaciju terapijskog odgovora tumora.....	22
1.3.2 Limitacije RECIST kriterijuma.....	29
1.3.3 Volumetrijsko merenje dimenzija tumora.....	35
1.4 CAD SISTEMI.....	38
1.4.1 Značaj i primena CAD sistema u torakalnoj radiologiji.....	38
1.4.2 CAD sistemi - Softverski paketi za volumetrijsko merenje.....	40

1.4.3 Upotreba CAD sistema	41
1.4.4 Značaj primene CAD sistema u evaluaciji terapijskog odgovora.....	62
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	64
3. MATERIJAL I METODE	65
3.1 Tip studije, karakteristike uzorka, selekcija ispitanika	65
3.2. Primenjeni radiološki dijagnostički modalitet i principi izvršenih merenja dimenzija target lezija.....	67
3.2.1 Kompjuterizovana tomografija	67
3.3. Analiza pregleda kompjuterizovanom tomografijom (analiza tomograma).....	67
3.4 Merenje dimenzija target lezija.....	69
3.4.1 Primenjene metode merenja dimenzija target lezija	69
3.4.2 Manuelna merenja.....	70
3.4.3. Automatska merenja-volumetrija.....	70
3.5 Procena tumorskog odgovora na terapijski tretman primenom kompjuterizovane tomografije.....	72
3.5.1. Jednodimenzionalna kvantifikacija terapijskog odgovora tumora - RECIST	73
3.5.2. Volumetrijska evaluacija odgovora tumora na primenjenu terapiju.....	74
3.6. Analiza morfoloških parametara.....	81
3.7. Statistička analiza podataka	83
4. REZULTATI.....	86
4.1 Karakteristike pacijenata.....	86
4.2 Karakteristike analiziranih „target” lezija u plućnom parenhimu.....	91
4.3 VARIJABILNOST U REZULTATIMA MERENJA DIJAMETRA TARGET LEZIJA	94
4.3.1 VARIJABILNOST U REZULTATIMA MERENJA - UTICAJ IZBORA METODE.....	94

4.3.2 UPOREĐIVANJE REZULTATA MERENJA DIMENZIJA „TARGET”LEZIJA IZMEĐU DVA RADIOLOGA–IZMEĐUČITAČKA VARIJABILNOST („ <i>INTERRATER</i> “)	98
4.4. Radiološka evaluacija terapijskog odgovora tumora	123
4.4.1 Osnovni statistički pokazatelji	123
4.4.2. Promena vrednosti dijametra i volumena “target” lezija u odnosu na prvi i kontrolni CT pregled - suma dijametara “target” lezija (SLD) i suma volumena (SV)	123
4.4.3. Poređenje različitih sistema kategorizacije terapijskog odgovora tumora....	125
4.5 Analiza preživljavanja bolesnika u četvrtom stadijumu karcinoma bronha u odnosu na vrstu klasifikacionog sistema za procenu odgovora tumora na terapiju	135
4.6 Karakteristike lezija i njihov uticaj na rezultate volumetrijskog merenja dimenzija tumora	153
4.6.1 Uticaj izgleda ivica tumora na razlike u rezultatima volumetrijskog merenja dimenzija lezije	153
4.6.2 Uticaj oblika tumora na razlike u rezultatima volumetrijskog merenja dimenzija lezije	156
4.6.3 Uticaj odnosa lezije prema okolini na razlike u rezultatima volumetrijskog merenja dimenzija lezije	158
5. DISKUSIJA	162
5.1 Varijabilnost rezultata merenja dimenzija “target” lezija.....	162
5.2 Radiološka evaluacija terapijskog odgovora tumora	174
5.3 Karakteristike lezija i njihov uticaj na rezultate volumetrijskog merenja dimenzija tumora	187
6. ZAKLJUČCI.....	194
7. LITERATURA	196
8. LISTA SKRAĆENICA.....	208

1. Uvod

1.1 Karcinom pluća

1.1.1 Karcinom pluća-epidemiologija

Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti među svim malignim oboljenjima u svetu, sa oko 1.4 miliona umrlih usled ove bolesti i oko 1.6 miliona novootkrivenih slučajeva godišnje (1).

Novootkriveni slučajevi karcinoma pluća čine preko 13% novoobolelih od svih maligniteta zajedno(2). Više od 50% pacijenata u momentu otkrivanja bolesti ima udaljene metastaze a samo 20 do 25% ima lokalizovane i potencijalno resektabilne lezije (3). Trenutno stopa smrtnosti od ovog oblika karcinoma veća je od stopa mortaliteta sledeća tri najčešća karcinoma zajedno (kolorektalni karcinom, dojka, prostata)(4-6).

Petogodišnja stopa preživljavanja iznosi 54%, ali samo za slučajeve gde je bolest u momentu otkrivanja, ograničena na pluća. Za tumore proširene u udaljene organe petogodišnja stopa preživljavanja iznosi samo 4% (7).

Kao i u drugim zemljama i u Srbiji rak pluća predstavlja ozbiljan zdravstveni problem uprkos uložnim naporima za njegovo rano otkrivanje. Srbija se nalazi u grupi zemalja Evrope sa visokim stopama obolevanja i smrtnosti od raka pluća, sa prosečnim brojem obolelih 5200 i 4600 umrlih godišnje (8-10). Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije kod muškaraca u našoj populaciji karcinom pluća predstavlja vodeći malignitet po broju novonastalih slučajeva a isto tako i po broju umrlih na teritoriji Srbije sa standardizovanim stopama incidencije od 65,0 i stopom mortaliteta od 51,6 na 100000 stanovnika (11). U Srbiji karcinom pluća predstavlja najsmrtonosniji malignitet, kod muškaraca stopa mortaliteta premašuje stope mortaliteta sledeća četiri najčešća karcinoma zajedno (kolon i rektum 20,1; prostata 11,4; želudac 9,2; pankreas 8,1). Kod žena, prema podacima za okrug Centralne Srbije za 2012 godinu, iako se karcinom pluća nalazi na četvrtom mestu po stepenu učestalosti (iza dojke, kolona i rektuma i grlića materice), ovaj malignitet sa standardizovanom stopom mortaliteta od 17,1 na 100000 stanovnika, drugi je po redu uzročnik smrti usled malignih oboljenja odmah iza karcinoma dojke (12).

U periodu od 1999. do 2008. godine u Srbiji je zabeležen porast u obolevanju od raka pluća za 27,4%, i sličan rast stope mortaliteta u navedenom periodu od 27,6 % (8). Mora se napomenuti da je u ovom periodu zabeležen skoro dvostruko veći porast u obolevanju od raka pluća kod žena što se može pripisati povećanom trendu pušenja kod žena koje je i dalje zabeležava porast (8).

U Sjedinjenim Američkim Državama mortalitet karcinoma pluća značajno je opao kod muškaraca a dostigao maksimalnu stopu mortaliteta u ženskoj populaciji (13).

Za razliku Sjedinjenih Američkih Država, u Srbiji je i dalje prisutan trend povećanja broja kako novoobolelih tako i broja umrlih od karcinoma pluća. Ovaj trend može se objasniti dugoročno nedovoljnim smanjenjem pušenja kod našeg stanovništva i čak zabeleženim relativnim porastom broja pušača naročito kod žena u poslednjih nekoliko godina (8).

1.1.2 Faktori rizika

Najznačajniji etiološki faktor nastanka karcinoma pluća svakako je pušenje obzirom na visoki procenat karcinogena koji ulaze u satav duvanskog dima i produkata duvanske industrije. Pušenje predstavlja najveći dobrovoljni (svojevoljni) izvor ekspozicije kancerogenim materijama kod ljudi. Pojava ove bolesti kod nepušača pripisuje se uticaju ostalih poznatih kancerogenih materija kao i uticaju određenih genetskih faktora (14). Uostale karcinogene za karcinom pluća spadaju azbest, radon, arsen, kadmijum i hromati (15).

Iako pušenje predstavlja najznačajniji uzročnik karcinoma pluća, identifikovani su i drugi faktori rizika, od kojih neki deluju tako što uvećavaju rizik za nastanak karcinoma pluća kod pušača. Među ove faktore ubrajaju se i određenja hronična oboljenja pluća poput hronične opstruktivne bolesti pluća, pneumokonioza (azbestoza, silikoza), idiopatska plućna fibroza, tuberkuloza koja se takođe povezuju sa povećanim rizikom za nastanak karcinoma (16).

Izloženost pasivnom pušenju ne bi se smela zanemariti obzirom na podatak da je više od polovine stanovništva u Srbiji starijeg od 15 godina bilo izloženo duvanskom dimu u zatvorenom prostoru (12). Nepušači čine oko 25% obolelih od karcinoma pluća i predloženo je da se izdvoje kao poseban entitet zbog različitih epidemioloških, kliničkih i molekularnih karakteristika (17).

1.1.3 Prevencija i prognostički faktori

Mora se uvek imati u vidu da je prestanak pušenja, kao vid primarne prevencije, od najvećeg značaja za uspešnu prevenciju nastanka karcinoma pluća.

Skining niskodoznom kompjuterizovanom tomografijom treba posmatrati kao dodatnu metodu, uz sve akcije u cilju smanjenja broja aktivnih i pasivnih pušača, unutar određene populacije kako bi se smanjio morbiditet i mortalitet usled karcinoma pluća.

U prognostičke faktore za karcinom pluća spadaju performans status, starost i pol pacijenta kao i same karakteristike tumora odnosno stadijum bolesti u vreme otkrivanja i patohistološki tip tumora, zatim uticaj na ishod bolesti ima i vrsta primenjenih terapijskih režima. Loš performans status svakako ima prognostičkog značaja u grupi pacijenata obolelih od nesitnoćelijskog karcinoma pluća (NSCLC-non small cell lung carcinoma) u podmakom stadijumu, performans status (PS) 2, 3 i 4 udružen je sa kraćim preživljavanjem (8,18,19).

Više istraživanja(20-24)bavilo se ispitivanjem prognostičkog značaja raznih kliničko-patoloških faktora kod obolelih od karcinoma pluća. Faktori koji se povezuju sa lošijom prognozom bolesti, između ostalih, su prisustvo respiratorne simptomatologije, veličina tumora preko 3 cm, neskamozni patohistološki tip, multiple metastaze u limfne čvorove(25,26),vaskularna invazija(22).Istraživanja su pokazala da starija dob pacijenata, kao izolovani faktor, nema uticaja na odgovor tumora na terapiju niti na preživljavanje pacijenata (27).

Karcinom pluća najčešće se javlja u starijoj životnoj dobi, sa najvišom incidencom kod osoba starosti izeđu 70-79 godina(28).

Karcinom pluća predstavlja jedno od najznačajnijih oboljenja na globalnom nivou upravo jer se mali broj pacijenata trenutno otkriva u izlečivom, početnom stadijumu. Razlog tome je nedostatak specifičnih simptoma kod obolelih u ranom stadijumu pogotovo što tumor često koegzistira sa određenim hroničnim plućnim oboljenjima gde se simptomi preklapaju. Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) i plućni emfizem česti su komorbiditeti pridruženi karcinomu pluća jer su, između ostalog, poput karcinoma pluća, usko povezani sa pušenjem. Brz rast tumorskih ćelija i rano metastaziranje glavni su razlozi za kasno otkrivanje (29).

U neizlečivom, uznapredovalom, stadijumu bolesti IIIb ili IV se otkriva 75 % pacijenata (30,31). Za IV stadijum jednogodišnja stopa preživljavanja iznosi samo 17% (30,31).

1.1.4 Patohistološka klasifikacija

Histološka struktura tumora u znatnoj meri određuje njegovu biološku aktivnost i anatomsku lokalizaciju, te pojava simptoma i znakova oboljenja često je povezana sa histološkim tipom tumora.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi karcinomi pluća svrstavaju se u dve velike histološke grupe:

- nemikrocelularni karcinomi pluća (non-small cell lung cancer - NSCLC)
- mikrocelularni karcinomi (small cell lung cancer - SCLC).

Ova podela široko je prihvaćena. Kliničarima je izuzetno značajno da pre početka primene terapije saznaju patohistološki tip konkretnog tumora jer postoji razlika u terapijskom pristupu kod različitih vrsta tumora. Takođe i prognoza ishoda oboljenja u velikoj meri zavisi od histološkog tipa tumora (32,33).

1.1.4.1 Nemikrocelularni karcinom pluća

Nemikrocelularni karcinom pluća je biološki heterogena grupa tumora.

Grupa NSCLC potiče od prekursora epitelijalnih ćelija koje mogu biti loše diferentovane ili diferentovane u neki od histoloških podtipova ove velike grupe karcinoma. Kod 85% pacijenata obolelih od karcinoma pluća dijagnostikuje se NSCLC(34,35).

Tri glavna histološka podtipa najbrojnije grupe karcinoma pluća (NSCLC) su:

skvamocelularni karcinom- Squamous cell carcinoma(SCC),

adenokarcinom (AC),

krupnoćelijski karcinom- Large cell carcinoma (LCC) (36).

Na osnovu međunarodne patohistološke klasifikacije karcinoma pluća Svetske zdravstvene organizacije (World Health Organization-WHO) iz 2004.godine

(35) skvamocelularni karcinom pluća se može dalje klasifikovati na: 1. Sitnoćelijski, 2. Svetloćelijski, 3. Papilarni, 4. Bazaloidni.

Adenokarcinom pluća može biti: 1. Mešoviti, 2. Acinarni, 3. Papilarni, 4. Bronhioloalveolarni (BAC) (a-nemucinozni, b-mucinozni), 5. Mešoviti, nemucinozni, mucinozni ili nedeterminisani, 6. Solidni.

Krupnoćelijski karcinom dalje je izdijeljen u podtipove: 1. Neuroendokrini tip, 2. Kombinovan i sa drugim krupnoćelijskim karcinomima, 3. Bazaloidni, 4. Limfoepiteliomu sličan, 5. Svetloćelijski tip, 6. Sa rabdoidnim fenotipom.

Ova patohistološka klasifikacija podrazumeva još neke ređe zastupljene podtipove karcinoma pluća kao što su adenoskvamozni karcinom, sarkomatoidni karcinom, karcinoid tumor, karcinomi pluća i žlezda.

Definisane su i premaligne lezije : 1. Displazija epitela i intraepitelijalni karcinom („in situ“), 2. Atipična adenomatozna hiperplazija, 3. Difuzna idiopatska plućna neuroendokrina hiperplazija.

Ranije nije bilo kliničkog interesa da se histološke grupe NSCLC dalje klasifikuju u histološke podtipove. U današnje vreme, implementacijom novih terapijskih pristupa gde efikasnost i neželjeni efekti ove terapije umnogome zavise od histološkog podtipa, ovaj stav je svakako promenjen (37,38). IASLC/ATS/ERS 2011. godine publikuju nove preporuke za klasifikaciju adenokarcinoma. Preporučeno je da se u slučajevima dijagnostikovanja invazivnih adenokarcinoma uradi preciznija klasifikacija podtipova kada god je to moguće. Klasifikacija treba da se označi prema predominantnom tipu karcinoma, teda se ograniči klasifikovanje karcinoma mešovitog tipa. Preporuke su da se više ne primenjuje termin BAC. Raniji mešoviti tip sa predominantnom komponentom nemucinozni BAC preimenovan je u adenokarcinom sa predominantno lepidičnim rastom, entitet mucinozni BAC preimenovan je u mucinozni adenokarcinom. Preporučuje se takođe kada god je moguće determinisati podtip NSCLC, odnosno izvršiti klasifikaciju na skvamocelularni ili adenokarcinom (37,38).

1.1.4.2 Mikrocelularni karcinom pluća

Druga značajna grupa karcinoma je - SCLC (sitnoćelijski sa neuroendokrinom diferencijacijom) koja čini 20% svih karcinoma pluća. Ovo je epitelijalni tumor koga čine sitne ćelije oskudne citoplazme, sa fino granulisanim nuklearnim hromatinom i odsutnim ili teško vidljivim jedrom(39).Spada u neuroendokrine tumore (NET). Nekroze i visoka mititska aktivnost su tipične odlike ovih karcinoma (36).

Nije poznato tačno poreklo ove grupe tumora. Pretpostavlja se da su to pluripotentne bronhijalne prekursor ćelije koje se mogu diferentovati u bilo koji od glavnih podtipova karcinoma pluća.Patohistološkavarijacije ovog tipa tumora može biti kombinovani tip sa krupnoćelijskim karcinomom (najčešće sa slabo diferentovanim skvamocelularnim karcinomom)(36).

SCLC predstavljaju veoma agresivne tumore sa izuzetno brzim rastom i predstavljaju histološki podtip sa najlošijom prognozom. U momentu postavljenja dijagnoze u najvećem broju slučajeva su u uznapredovalom stadijumu sa udaljenim metastazama. Najčešće potiču iz centralnih partija pluća, te se prezentuju kao hilarne ili perihilarne mase često sa udruženom medijastinalnom limfopatijom. Sindrom gornje šuplje vene viđa se u 10% pacijenata u vreme postavljanja dijagnoze(40).

SCLC izrazito je povezan sa pušenjem i javlja se samo u 1 % slučajeva kod nepušača (41).

1.1.5 Anatomska klasifikacija raširenosti oboljenja – TNM klasifikacija

Tumor, Nodus, Metastaza (TNM) sistem klasifikacije predstavlja najčešće primenjivani sistem kategorizacije malignih oboljenja širom sveta. Postoji veći broj različitih sistema klasifikacije od kojih se neki, poput TNM sistema klasifikacije, mogu primenjivati za mnoge tipove karcinoma. Drugi su specifično vezani za određene tipove malignih oboljenja. Neka maligna oboljenja, poput tumora mozga i kičmene moždine kao i maligniteta ćelija krvi koštane srži ne podležu TNM sistemu klasifikacije (35).

Bolesnici sa karcinomom pluća svrstavaju se u stadijume anatomske proširenosti bolesti na osnovu kategorizacije deskriptora TNM sistema klasifikacije prema preporuci Američkog komiteta za istraživanje carcinoma (American Joint Committee on Cancer) i Međunarodne asocijacije za istraživanje karcinoma pluća (IASLC-International Association for the Study of Lung Cancer). Pored dijagnostičkog imidžinga, prilikom utvrđivanja stadijuma bolesti, u obzir se uzimaju i klinički faktori, poput fizikalnog pregleda, rezultata laboratorijskih ispitivanja i patohistoloških nalaza. Kategorisanje bolesti neophodno je kako bi se omogućilo primenjivanje adekvatnog tretmana i precizno utvrdila prognoza bolesti za datog pacijenta(35,42).

U okviru prethodne 7. revizije TNM sistema klasifikacije, koja je objavljena januara 2010. godine, navedena je i preporuka da se TNM stejdžing sistem primenjuje kako za klasifikaciju nemikrocelularnih karcinoma tako i za sve slučajeve mikrocelularnih i za karcinoid tumora pluća u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ne odnosi se na sarkome i druge retke tumore (43).

TNM sistem klasifikacije zasnovan je na proceni raširenosti bolesti na osnovu:procene raširenosti samog tumora(T), utvrđivanja stepena zahvatanja regionalnih limfnih čvorova(N) i prisustva udaljenih metastaza(M)(42-45).

Stejdžing karcinoma pluća je od izuzetnog značaja jer omogućava najbolji pristup detekciji, proceni operabilnosti i samom lečenju i stalno je u procesu revizije obzirom na napretke na poljima skrininga, dijagnostike i tretmana samog oboljenja. Kao i za 7. Ediciju TNM klasifikacije(46) i novi kriterijumi za 8. ediciju proistekli su iz projekta „Lung Cancer Staging Project“ International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Osmo edicija TNM klasifikacije predstavljena je naučnoj javnosti 2016. godine a klinička implementacija započeta je januara 2018. godine(47).

U okviru 8. revizije TNM sistema klasifikacije raširenosti tumora predložene su sledeće izmene: definisane su nove grupe u okviru T deskriptora, u odnosu na veličinu tumora. Pridao se značaj kvantifikaciji N deskriptora. Definisanje novih kategorija u okviru M deskriptora, u smislu izdvajanja kategorije M1b za slučaj pojedinačne ekstratorakalne metastaze i M1c zamultiple ekstratorakalne metastaze. Takođe kreirane su nove grupe u okviru stejdžinga oboljenja (47,48).

Radiološki izveštaji u okviru stejdžinga karcinoma trebaju biti, koliko god je moguće, standardizovani, dobro strukturisani i moraju sadržati što je moguće više podataka. TNM klasifikacija ne zaniva se samo na radiološkom imidžingu nego na celokupnoj kliničkoj proceni, te radiološki izveštaji moraju sadržati sve opisne i kvantitativne detalje dobijene interpretacijom radioloških pregleda, kako bi pomogli što boljem kliničkom TNM stejdžingu. Posebno treba obratiti pažnju na ispravno opisivanje limfnih čvorova, obzirom da veliki broj radiologa ne koristi zvanične, internacionalno prihvaćene mape limfnih čvorova od značaja za kasniji klinički TNM stejdžing (49).

Standardizovani izveštaj za precizno TNM klasifikovanje treba da sadrži veličinu tumora, kontakt sa torakalnim zidom i medijastinumom. Multidisciplinarni timovi trebalo bi da formiraju ovakve standardizovane izveštaje za stejdžing i praćenje terapijskog učinka. Izveštaji poput ovih već su u upotrebi kod radiološke evaluacije karcinoma dojke i prostate.

1.1.6 Stejdžing karcinoma pluća – stadijumi bolesti

Na osnovu navedenih TNM deskriptora procenjena anatomska distribucija oboljenja svrstava se u određene stadijume bolesti odnosno prognostičke grupe, za koje se primenjuju slične terapijske opcije i koji predstavljaju prediktor stope ukupnog preživljavanja (46).

Karcinom pluća na osnovu anatomske proširenosti i primene TNM klasifikacionog sistema dalje se može svrstati u: stadijum 0; stadijum IA koji je na osnovu T deskriptora podeljen na stadijum IA1, IA2 i IA3, zatim stadijum II (IIA, IIB); stadijum III (IIIA, IIIB, IIIC) i stadijum IV koji je na osnovu M deskriptora podeljen na stadijum IVA (metastatska zahvaćenost procenjena na M1a i M1b) i stadijum IVB ukoliko M deskriptor odgovara M1c (47).

Stadijumi bolesti u velikoj meri određuju dalji tok lečenja i prognozu toka same bolesti a isto tako i ishoda pa se stope petogodišnjeg preživljavanja razlikuju za svaki stadijum. Očekivano najpovoljniju prognozu imaju oboleli u početnim stadijumima gde stope petogodišnjeg preživljavanja za IA1-3 iznose 92, 83 i 77%, navedeno redom. Za pacijente u stadijumu IB nešto je niža iznosi 53% za pacijente u III stadijumu kreće se od 36% za IIIA do 13% za IIIC, a za pacijente u poslednjem IV stadijumu iznose samo 10% (47).

Ranije se u svakodnevnoj kliničkoj praksi često se mikrocelularni karcinom pluća razgraničavao samo na dva stadijuma prema sistemu godinama korišćene VALCSG (The Veterans' Administration Lung Study Group) klasifikacije: ograničena bolest (limited disease - LD) i proširena bolest (extensive disease -ED), uglavnom na osnovu terapijskih opcija (50).

Svi pacijenti kojima je otkrivena bolest van definisanih granica za „ograničeni stadijum“, što bi bilo ekvivalentno IV stadijumu bolesti, svrstavaju se u „stadijum proširene bolesti“ (51). Očekivana dužina 2 godišnjeg preživljavanja za ovu grupu pacijenata iznosi 5 % (52).

Počevši od primene VII revizije TNM za karcinom pluća,IASLC radna grupa za stejdžing 2009. daje preporuke su da se stejdžing za sve SCLC određuje slično kao i za slučajeve NSCLC prema TNM sistemu klasifikacije (TNM deskriptorima)(53,54),što je nastavljeno i primenom VIII revizije TNM sistema klasifikacije(47).

1.1.7 Lečenje uznapredovalog karcinoma pluća

Utvrđivanje stadijuma oboljenja kod pacijenta u znatnoj meri determiniše predikciju kliničkog ishoda i u praksi se primenjuje radi određivanja terapijskog tretmana, jer pacijenti sa istim stadijumima bolesti imaju na raspolaganju donekle slične terapijske mogućnosti.

8. revizijom TNM stema klasifikovanja anatomske raširenosti tumora uvedena je značajna promena subklasifikovanja T1 stadijuma na osnovu dimenzija tumora koje će u kombinaciji sa novom histološkom klasifikacijom adenokarcinoma dovesti do preciznijeg određivanja hiruške terapije u tretmanu pacijenata u prvom stadijumu NSCLC u smislu primene sublobarne u odnosu na lobarnu resekciju. Ovo je od velikog značaja obzirom da su za kontrolu bolesti neophodni radikalni hirurški zahvati. Stadijumi bolesti koji se mogu tretirati hirurškom resekcijom su IA,IB,IIA,IIB (47).

IIIA je potencijalno resektabilan stadijum, obično nakon primene kombinovanih terapijskih modaliteta koji se sastoje iz primene hemioterapeutika na bazi platine i radioterapije. Stadijum IIB je praktično neresetabilan, iako u nekim zemljama postoje određene podgrupe pacijenata u T4 ili N3 stadijumu bolesti koji ipak budu hirurški tretirani (8).

Svi pacijenti sa udaljenim metastazama, odnosno u IV stadijumu bolesti su neresektibilni (8).

Pacijenti sa uznapredovalim NSCLC sa metastazama i dalje se smatraju neizlečivim bolesnicima kojima standardna primena hemoterapije obezbeđuje neznatno poboljšanje ukupnog preživljavanja. Manje od 30% bolesnika sa uznapredovalim NSCLC imaju pozitivan klinički odgovor na platinske hemoterapeutike koji se smatraju najefikasnijim lekovima u prvoj liniji lečenja za ovaj stadijum oboljenja (55).

Kvalitet života se povećava se primenom hemoterapije kod ove grupe bolesnika kroz poboljšanje simptoma specifičnih za ovaj stadijum oboljenja (56).

Radioterapija u ovim slučajevima korisna je za redukovanje simtomatologije u vidu hemoptizija, kašlja, dispneje i pojave bola (57). U terapiji uznapredovalog NSCLC radioterapija se takođe primenjuje za kontrolu simptoma od strane koštanih metastaza ili sekundarnih depozita u endokranijumu, zatim za kupiranja bola porekla zida grudnog koša, mekih tkiva ili neuralne invazije.

Palijativna hirurgija podrazumeva pleurodezu kod rekurentne pleuralne efuzije.

Terapijski tretman uznapredovalog nesitnoćelijskog karcinoma podrazumeva multidisciplinarni pristup. Individualizacija hemioterapije neophodna je i podrazumeva selekciju pacijenata na osnovu histološkog podtipa karcinoma, godišta pacijenta, PS (performans status), težčinu komorbiditeta a isto tako i želje samog pacijenta.

U IV stadijumu oboljenja svim pacijentima zadovoljavajućeg opšteg stanja (PS 0-2) treba indikovati primenu sistemske hemioterapije. Terapijski standard za lečenje odmaklih stadijuma NSCLC predstavlja platinski dublet (58). Bez primene hemioterapije kod ove grupe pacijenata može se očekivati izuzetno kratko preživljavanje, oko 4 meseca, a jednogodišnje preživljavanje je do 10% (58). Platinski dubleti se i dalje preporučuju jer imaju bolji terapijski odgovor i bolje ukupno preživljavanje. Neplatinski režimi mogu se primenjivati kao prva linija hemioterapije u slučaju postojanja kontraindikacija za primenu platinskih derivata (59).

Ciljevi primene ove terapije predstavlja palijaciju simptoma i produženje života. Savetuje se prekidanje terapije nakon IV ciklusa ukoliko se nije postigao terapijski odgovor, te da ne treba primenjivati više od 6 ciklusa hemioterapije u slučajevima primene dva citotoksična leka.

Terapija održavanja podrazumeva primenu dodatnog aktivnog agensa nakon završenog četvrtog ciklusa hemioterapije za pacijente kod kojih je postignuta kontrola bolesti.

Terapija druge linije predstavlja sekundarnu hemioterapiju u odmaklom NSCLC koja podrazumeva nastavak lečenja aktivnim agensima uprkos progresiji bolesti nakon početka prve linije terapije ili nakon terapijskog odgovora, stabilizacije bolesti. Uslov za nastavak terapije je svakako dobar PS pacijenta. PS ima najviše uticaja na dužinu preživljavanja ove grupe pacijenata dok je pokazano da primena druge linije hemioterapije ima manji uticaj na korigovanje prirodnog toka bolesti o ovoj fazi (60).

Dejstvo standardne nespecifične hemoterapije na bazi platine dejstvom na zdrave ćelije može dovesti do izraženih neželjenih efekata a često se dešava i da tumorsko tkivo postane rezistentno na primenjene lekove. Razvoj biološke terapije započet je sa idejom da se monoklonskim antitelima usmerenim protiv molekularnih markera ili primenom inhibitora za ćelijske faktore rasta unište maligne ćelije(61).Ovakvim dejstvom novi lekovi obezbeđuju manju sistemsku toksičnost.

U oblasti onkološkog lečenja značajni rezultati u terapiji podmaklog stadijuma NSCLC postignuti su i otkrivanjem novim molekularno ciljanih agenasa inhibitora tirozin-kinaze (TKI) receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) (62) kao i monoklonskih antitela protiv vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) i protiv epidermalnog faktora rasta (63).

Mutacija gena za EGFR povezana je sa proliferacijom kancerskih ćelija, njihovim rastom, invazijom i metastatskim širenjem, apoptozom i tumorskom angiogenezom(64). Mutirani gen za EGFR češće se nalazi u adenokarcinomu u odnosu na ostale podtipove nesitnoćelijskog karcinoma pluća (49% nasuprot 2%)(65).Prva generacija inhibitora tirozin kinaze (TKI) primenjuju se u III i IV stadijumu adenokarcinoma sa mutiranim EGFR, u terapiji održavanja nakon standardne terapije sa platinom (66).Postoji i II generacija TKI vezanih za EGFR čija je primena indikovana u III i IV stadijumu adenokarcinoma sa mutiranim EGFR kao terapija prve linije (67,68).

NSCLC pokazuje ekspresiju receptora epidermalnog faktora rasta u 40 -80% slučajeva, erlotinib i gefitinib inhibiraju aktivnost tirozin-kinaze EGFR. U istraživanjima na selektovanoj grupi pacijenata pokazana produženo preživljavanje bez progresije bolesti kod primene ovih preparata u prvoj liniji hemioterapije(69).

Monoklonska antitela u dosadašnjim istraživanjima kombinuju se sa primenom citotoksične hemioterapije i njihovom primenom postignut je određeni uspeh u vezi sa kliničkim ishodom NSCLC u podmaklom stadijumu kroz produženje vremena do progresije bolesti (8).

Prepoznavanje oligometastatske bolesti u okviru novog izdanja TNM klasifikacije značajnoje posebno za hirurge obzirom da ovi pacijenti imaju značajno bolju prognozu od ostalih pacijenata u IV stadijumu te se može primeniti kurativni terapijski pristup i solitarnih metastaza što se do sada radilo samo u selektivnim slučajevima.

Pacijenti u IV stadijumu sa dve ili tri metastaze mogu imati koristi od primene sistemske terapije i radikalne lokalne terapije(radioterapija ili hirurgija) u smislu produžavanja perioda bez relapsa (8).

Solitarne lezije u kontralateralnom plućnom krilu smatraju se sinhronim drugim primarnim tumorom i ukoliko je moguće radikalno se tretira(8).

U IV stadijumu oboljenja veoma retko se primenjuje operativno lečenje, u slučajevima resektabilnog carcinoma, uz dobar performans status pacijenta. Ovi pacijentinajčešće su tretirani radioterapijom ili hemoradioterapijskim režimom (8).

Solitarne metastaze u mozgu ili nadbubregu mogu biti indikacije za stereotaksičnu hirurgiju mozga ili adenalektomiju(8).

Terapija SCLC najčešće se satoji od hemioterapijskog protokola cisplatin i etopozid. Terapijski standard za pacijente sa ograničenom bolešću (LD) je kombinovano lečenje hemioterapijom i radioterapijom. Hirurško lečenje veoma se retko primenjuje u slučajevima SCLC eventualno kod pacijenata sa prisutnim perifernim plućnim nodulusom, te veoma ograničenom bolešću T1-2, N0 ili kod tumora mešovite histologije u slučajevima rezidualnog tumora nakon primene hemioterapije. Nakon hirurgije primenjuje se adjuvantna hemioterapija. Terapija druge linije indikovana je ukoliko je dobar PS (8).

Palijatno zbrinjavanje pacijenata sa karcinomom pluća podrazumeva palijativnu radioterapiju, palijativno lečenje sindroma gornje šuplje vene, palijativno lečenje metastaza u mozgu, kostima, terapija malignih pleuralnih izliva, palijacija bola.

1.2. Radiološka evaluacija karcinoma pluća

1.2.1 Uloga kompjuterizovane tomografije u dijagnostici i evaluaciji karcinoma pluća

CT (computed tomography) je zbog svoje relativno niske cene, široke dostupnosti i superiornijeg prikaza patoloških promena u plućnom parenhimu u odnosu na ostale savremene imidžing metode (MRI -magnetic resonance imaging i PET - pozitron emission tomography) najčešće korišćena imidžing procedura u dijagnostici oboljenja pluća. Dostignuća u oblasti CT dijagnostike u poslednjih 15 godina dovela su do bržeg skeniranja uz primenu manje doze zračenja, te trenutno savremeni CT sistemi omogućavaju niskodozno, visokorezoluciono snimanje celog grudnog koša za samo 5 do 10 sekundi uz debljinu sloja ispod 1,5 mm. Kompjuterskom obradom dobijenih podataka nastaju slike visoke prostorne rezolucije sa mogućnošću trodimenzionalne rekonstrukcije i multiplanarnog prikaza anatomskih struktura i patoloških promena. Zbog svega prethodno navedenog kompjuterizovana tomografija je preporučeni dijagnostički modalitet u imidžingu karcinoma pluća koji se koristi u obastima:

- rane detekcije (70-73),
- dijagnostike bolesti (74,75),
- radiološkog praćenja odgovora tumora na terapijski tretman (76).

1.2.2 Rana detekcija - skrining karcinoma pluća

U početku se klinička implementacija niskodoznog CT (LDCT) kao tehnike skrininga suočavala sa oprečnim mišljenjima od strane stručnjaka(77). Niskodozni CT pokazao se kao podesan dijagnostički modalitet za skrining obolelih od karcinoma pluća te je preporučen za primenu u svrhu ranog otkrivanja karcinoma pluća (78) i pored nemogućnosti detekcije preinvazivne odnosno premaligne endobronhijalne lezije, poput visokogradusne displazije ili Ca

in situ, odnosno otkrivanja karcinoma pluća lokalizovanog u centralnim vazdušnim putevima, u ranom stadijumu (79). Prednosti metode niskodozno kompjuterizovano tomografskog snimanja je izuzetno kratko vreme skeniranja, primena nižih doza zračenja (80), zatim povećana prostorna rezolucija kao i višestruke mogućnosti rekonstrukcije nakon akvizicije (81). Autori mnogih studija skrininga sugerišu da skrining putem CT-a može prikazati karcinome pluća manjeg promera (<2 cm) i u ranijem stadijumu nego što se može detektovati na radiografiji toraksa i u sadašnjoj kliničkoj praksi (3,82).

Zbog potrebe za standardizacijom i boljim strukturisanjem radioloških izveštaja u okviru programa LDCTskrininga karcinoma pluća osmišljen je sistem klasifikacije LDCT nalaza: Lung-RADS(lung imaging reporting and data system). Lung-RADS sistem 1.0 objavljen 2014 od strane ACR (American College of radiology) (83).

1.2.3 Rana detekcija - uloga CT-a u detekciji i karakterizaciji nodularnih promena u plućnom parenhimu

Za dijagnostiku i detekciju nodulusa u plućnom parenhimu od neinvazivne dijagnostike najčešće se primenjuju sledeći radiološki modaliteti kompjuterizovana tomografija (CT),niskodozni CT (LDCT), CE-CT (contrast-enhanced computed tomography)i PET (Positron emission tomography). CT i LDCT omogućavaju preciznu evaluaciju anatomskih promena u plućnom parenhimu, PET sken se koristi za diferencijaciju benignih od malignih lezija plućnog parenhima. CE-CT pored rekonstruisanja anatomije same regije od interesa omogućava i evaluaciju karakteristika detektovanih nodulusa(84).

CT je superiorni dijagnostički modalitet u oblasti detekcije nodularnih promena u plućnom parenhimu u sklopu ranog otkrivanja karcinoma pluća obzirom da omogućava prikaz strukturalnog sastava tkiva na osnovu različitog prikaza denziteta područja različitog tkivnog sastava, obezbeđuje informacije o veličini nodulusa, izgledu margina, strukturi ali i omogućava, u slučajevima periodičnih pregleda, i precizno izračunavanje stepena rasta lezije.

Sa aspekta detekcije, solitarni plućni nodulus definisan je kao polje opacifikacije plućnog parenhima na RTG snimku grudnog koša ili multidetektorskoj kompjuterizovanoj tomografiji – MDCT. Senke čiji je dijametar manji od 3 cm definišu se kao noduli, veće senke predstavljaju mase (85).

Jedan od najvećih izazova u dijagnostici karcinoma pluća je veoma učestala detekcija sitnih nodularnih promena. U studijama skrininga karcinoma pluća, kod 23 do 66% učesnika pronađena je bar jedna nodularna promena u plućnom parenhimu (86), u nekim istraživanjima i do 74% (78). Međutim, kako solitarni plućni nodulus može biti malignog ili benignog porekla, od svih otkrivenih sitnih nodularnih promena u plućima za samo 1,3% se utvrdi da su maligne prirode, kako primarnih tumora tako i plućnih metastaza karcinoma drugih regija. Naveden podatak ne umanjuje značaj njihove detekcije obzirom na benefit otkrivanja karcinoma u ranom stadijumu (71).

Mogućnost koju nudi periodična CT evaluacija nodularnih promena u smislu procene stepena rasta detektovane promene od velikog je značaja u ranom otkrivanju karcinoma pluća. Naime praćenje rasta detektovane lezije upravo omogućava razlikovanje nekancerskih od kancerskih lezija u plućnom parenhimu, što i predstavlja jedan je od najvećih izazova, jer je utvrđeno da preko 97% detektovanih lezija predstavlja lažno pozitivan nalaz (71). Iz navedenih razloga veliki napor ulažu se u otkrivanje što je moguće preciznijeg i efikasnijeg načina praćenja rasta plućnih nodulusa, te se u oblasti dijagnostičkog imidžinga puno pažnje posvećuje softverskim paketima za kompjutersku detekciju i dijagnozu patoloških promena u plućnom parenhimu (CAD sistemi).

U svrhu standardizacije praćenja rasta detektovanih nodularnih promena, 2005. godine razvijene su zvanične preporuke za periodično praćenje nodularnih promena u plućnom parenhimu od strane Fleischner-ovog udruženja. Preporuke sunačinjene u svrhu standardizovanja načina praćenja nodularnih promena otkrivenih prilikom CT pregleda grudnog koša u druge svrhe osim skrininga (87).

Vodeći se istim principima, Fleischner-ovo udruženje 2013. godine predstavlja preporuke za praćenje subsolidnih plućnih nodulusa (subsolid nodules -SSN)(88). Revizija navedenih preporuka publikovana je 2017. godine (89) sa ciljem da se smanji broj kontrolnih pregleda koji nisu neophodni i unapredi proces praćenja detektovanih pulmonalnih nodulusa.

Kompjuterski asistirane tehnike (CAD) pored doprinosa ranoj detekciji promena, razvojem softvera za volumetrijsko merenje omogućavaju i daleko preciznije praćenje rasta lezije kroz automatsku kalkulaciju vremena udvostručavanja volumena lezije (DT-doubling time)

automatsko određivanje stepena rasta promene u pućnom parenhimu što pronalazi veliku primenu u oblasti monitoring terapije kod već dijagnostikovanih karcinoma.

Pri radiološkoj klasifikaciji nodularnih promena pored detekcije značajno je i opisivanje atenuacija same lezije. Posmatrano sa tog aspekta nodulusi se definišu kao solid, non-solid (takođe se nazivaju “pure ground glass opacities” – GGO) ili parcijalno solidni (GGO sa centralnom solidnom komponentom). Od značaja je da se u pojedinim istraživanjima korelaciono povezuje CT prikaz pojedinih nodulusa sa patohistološkim podtipovima (90,91). U pregledu kompjuterizovanom tomografijom heterogenost plućnog nodulusa odnosi se na varijacije sive skale Hounsfieldovih jedinica(HU). Aktuelna su i istraživanja koja idu dalje od osnovne klasifikacije na solidnu i nesolidnu komponentu tumora, do ćelijskog nivoa tumorskog tkiva. Radiološki prikaz plućnog nodulusa može povezati sa određenim histološkim podtipovima tumora (92).

CT je i dalje ostao suveren modalitet za detekciju i karakterizaciju nodularnih lezija u plućnom parenhimu i pored ekspanzije funkcionalnog imidžinga. Zvanične preporuke Fleischner-ovog udruženja u vezi primene savremenih imidžing modaliteta za evaluaciju i praćenje plućnih nodulusa ne preporučuju FDG PET za evaluaciju i praćenje subsolidnih lezija.

PET/CT se može razmotriti u slučaju postojanja partsolidnih nodulusa većih dimenzija (>10 mm)(88).

Studije istraživanja PET modaliteta pokazale su senzitivnost od 96% i specifičnost od 79 %, tačnost od 91% u razlikovanju benignih od malignih nodula dijametra između 1 i 3 cm (93). Rezolucija PET skenera ipak ograničava broj nodula koji mogu na ovaj način biti pregledani. Limitacije PET sistema predstavlja slaba prostorna rezolucija, nedostatak detaljnog prikaza struktura, i još uvek nepoznanica da li pozitivan nalaz na PET skeneru odgovara inflamatornoj komponenti ili malignoj (93).

1.2.4 Dijagnostika karcinoma pluća– radiološki stejdžing

Cilj radiološke evaluacije karcinoma pluća je obezbediti adekvatnu vizuelizaciju tumora kako bi se utvrdila potencijalna resektabilnost tumora i neophodan obim planiranog operativnog zahvata.

U radiološke modalitete koji omogućavaju vizualizaciju i TNM klasifikaciju karcinoma pluća ubrajaju se: kompjuterizovana tomografija(CT), magnetna rezonanca(MRI), pozitron – emisiona tomografija sa²-[fluorin-18] fluoro-2-deoksi-D-glukozom (FDG-PET) i hibridni dijagnostički modalitet FDG-PET integrisan sa CT-om (FDG-PET/CT) (94).

Kompjuterizovana tomografija (CT) predstavlja glavno dijagnostičko sredstvo u proceni anatomske ekstenzije tumora, odnosno za utvrđivanje T deskriptora TNM stejdžinga. CT je najbolji modalitet za utvrđivanje lokalne proširenosti tumora i detekciju satelitskih nodusa u plućnom parenhimu. Postoje prednosti ukoliko se CT pregled načini pre bronhoskopije te kliničar koji radi bronhoskopiju ima uvid u CT nalaz, te bi to trebala biti praksa. Tanki preseci i mogućnost multiplanarne rekonstrukcije (engl. Multi planar reconstruction - MPR) obezbeđuju detaljan prikaz intratorakalnih struktura i samog tumorskog procesa, te relativno laku, preciznu i pouzdanu procenu ekstenzije tumora, te odnosa sa anatomskim strukturama od značaja za utvrđivanje resektabilnosti tumora i tipa eventualne resekcije (lobektomija ili pneumonektomija). Sa druge strane CT ima i značajna ograničenja u sveukupnom stejdžingu karcinoma pluća.

U nekim slučajevima ne može se pouzdano CT-om utvrditi zahvaćenost medijastinuma. Može se registrovati blizak odnos tumorske mase sa medijastinalnim strukturama bez evidentno očuvane granične linije masti kada se mora registrovati u izveštaju nedeterminisana medijastinalna invazija. Kako je za ove pacijente jedina šansa za izlečenje resekcija često se u ovim slučajevima pribegava operaciji kada se u mnogim slučajevima i može uspešno završiti procedura sa nesmetanim odvajanjem tumora od medijastinuma.

Što se tiče evaluacije satelitskih nodusa upotreba CT dijagnostikedovela je do otkrivanja mnogih nedefinisanih satelitskih nodularnih lezija kada je od velike važnosti precizno utvrditi njihovu prirodu odnosno diferencijalnu dijagnozu zbog utvrđivanja strategije lečenja(95).

U slučajevima ekstenzije tumora u medijastinum, kod “pancoast” tipova tumora, te zahvatanja pršljenskih struktura, MRI se pokazao superiornijim u odnosu na CT modalitet (94).

PET je zbog svoje niske rezolucije limitiran u preciznom određivanju T stadijuma bolesti, ali je svakako pouzdan i koristan modalitet u N i M klasifikaciji karcinoma pluća (94).

Stejdžing bolesti, na osnovu procene statusa N deskriptora, odnosno zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova, utvrđuje se na osnovu šematske ATS (American Thoracic Society) mape limfonodusa (97).

Vodeći se CT kriterijumima limfne žlezde veće od 1 cm u transverzalnom dijametru su patološki uvećane i nalaz je sugestivan na metastatsku bolest. Odsustvo uvećanih limfnih žlezda ne isključuje postojanje metastaza, a dodatni invazivni postupci utvrđuju ih u 20% slučajeva. U proceni maligno izmenjenih limfnih žlezda medijastinuma CT je od ograničene koristi, senzitivnost je 51–57%, specifičnost 82–85% (48, 97).

Obzirom da kompjuterizovanom tomografijom utvrđujemo jedino veličinu kao karakteristiku za predviđanje malignosti, ne može se koristiti kao poslednja instanca već se mora pribaviti potvrda maligniteta biopsijom ili resekcijom (96).

Sada je već pouzdano utvrđeno PET predstavlja superiorniji modalitet u odnosu na CT u utvrđivanju nodalnog statusa kod pacijenata obolelih od nemikrocelularnog karcinoma pluća. PET i PET/CT su zbog svoje visoke specifičnosti korisni u slučajevima ograničene bolesti (stadijum I) za pouzdano isključivanje zahvaćenosti medijastinuma čime se mogu izbeći invazivne procedure poput medijastinoskopije (94).

Obzirom da je broj lažno negativnih nalaza kod PET i dalje značajan (11,7%) medijastinoskopija i dalje predstavlja deo standardnog dijagnostičkog protokola prilikom stejdžinga za II i III stadijum bolesti sa samo 3% slučajeva lažno negativnih rezultata (94, 96).

Za utvrđivanje postojanja udaljenih metastaza, odnosno M stejdžing, koriste se konvencionalne imidžing metode CT grudnog koša i gornjeg abdomena, scintigrafija skeleta, CT ili MRI endokranijuma. PET/CT tehnologija izuzetno je korisna u ovim slučajevima klasifikacije oboljenja i pokazala se kao metoda sa većom specifičnošću i senzitivnošću za detekciju metastatskih lezija u plućim, jetri, nadbubrezima i kostima, jedino nije pouzdana u utvrđivanju metastaza u mozgu zbog visokog preuzimanje glukoze od strane normalnog moždanog tkiva (94, 96).

Zvanične preporuke su da se svakom potencijalno operabilnom pacijentu preoperativno načini PET sken, zbog visoke negativne prediktivne vrednosti, i u slučajevima nedetektovane metastatske bolesti na CT skenovima(94, 96).

1.3 Radiološka evaluacija odgovora tumora na terapijski tretman

Objektivna procena odgovora tumora na terapiju od presudnog je značaja za evaluaciju efekta onkološke terapije kako kod pacijenata uključenih u klinička istraživanja novih lekova tako i u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Radiologija ima značajnu ulogu u novom pristupu personalizovane terapije obolelih od karcinoma pluća. U savremenoj kliničkoj praksi praćenje promene dimenzija tumora raznim imidžing modalitetima predstavlja glavnu metodu procene odgovora tumora pluća na primenjenu terapiju.

Radiološki imidžing neophodan je za definisanje progresije bolesti u toku primene klasičnih citotoksičnih hemioterapeutika, molekularne target terapije citotoksičnim hemioterapijskim agensima kao i prilikom kombinovog terapijskog pristupa koji podrazumeva primenu obe kategorije hemioterapijskih lekova. Trenutno ova uloga imidžinga još je više naglašena u vremenu primene ciljane antikancerske terapije usmerene na specifične mehanizme nastanka samog tumora kod određene grupe pacijenata. Sistemi imidžing evaluacije odgovora tumora moraju se razvijati u korak sa napredima na polju lečenja ovog tipa carcinoma (98).

1.3.1 Kriterijumi za radiološku evaluaciju terapijskog odgovora tumora

Standardizacija prikaza rezultata lečenja karcinoma započeta je još krajem sedamdesetih i početkom osamdesetih godina prošlog veka. Miler i saradnici 1981.godine(99) opisuju generalne principe praćenja terapijskog odgovora tumora uključujući koncept merljivosti same tumorske lezije u metričkom sistemu lenjirom ili kaliperom u dve dimenzije, definisanje objektivnog kompletnog ili parcijalnog odgovora, kao i definisanje kriterijuma za progresiju bolesti.

Ovi osnovni principi poslužili su za dalje definisanje i razvoj standardnih kriterijuma za praćenje terapijskog odgovora tumora u kliničkim istraživanjima koji su osnova efikasnog poređenja rezultata različitih onkoloških terapijskih režima.

1.3.1.1 RECIST kriterijumi

U svakodnevnoj kliničkoj praksi trenutno se za radiološku evaluaciju odgovora tumora na terapiju najčešće primenjuju RECIST kriterijumi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) i preporuke Svetske zdravstvene organizacije (World Health Organization guidelines). Ovi kriterijumi, uprkos određenim ograničenjima posebno u vremenu ekspanzije genetski zasnovane terapije, i dalje predstavljaju glavne determinante praćenja terapijskog odgovora, kako u svakodnevnoj kliničkoj praksi tako i u kliničkim istraživanjima novih lekova.

Svetska zdravstvena organizacija (World Health Organization-WHO) 1979. godine predstavila je standardizovane kriterijume za procenu odgovora tumora na terapijski tretman (99,100). RECIST 1.0 kriterijumi definisani su 2000. godine (101), dopunom i modifikacijom do tada primenjivanih WHO kriterijuma (100). Internacionalna grupa eksperata EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), NCI (National Cancer Institute), National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, revidirala je predložene RECIST kriterijume, te je 2009. godine publikovana revidirana, unapređena verzija RECIST 1.1, od kada se i zvanično primenjuje u kliničkoj praksi (102,103). Izmene i dopune nove verzije RECIST kriterijuma (RECIST 1.1) fokusirane su, poput prve verzije RECIST-a, više na anatomske nego na funkcionalnu procenu tumorskog tkiva, te su nazvane RECIST 1.1 (104,105). Revizija navedenih kriterijuma omogućila je prevođenje većeg broja pacijenata klasifikovanih kao “progresori” primenom starih kriterijuma, u “responder” ili “stabilan” terapijski odgovor (106).

RECIST kriterijumi opšte su prihvaćeni u kliničkim istraživanjima i praksi prilikom procene ishoda bolesti, a zasnovani su na radiološkom imidžingu. Rast tumora je glavni kriterijum za evaluaciju terapijskog odgovora, a prati se kroz procenu promene dimenzija tumorskih lezija.

RECIST kriterijumi zasnovani su isključivo na morfološkom, jednodimenzionalnom praćenju promena dimenzija tumora u određenim vremenskim intervalima, te standardizovanoj proceni odgovora tumora na terapijski tretman, na osnovu izmerenih promena dimenzija tumora. Ovi kriterijumi direktno povezuju odgovor na terapiju sa promenom broja i veličine tumorskih lezija.

Evaluacija tumorskog odgovora na primenjenu terapiju prema RECIST kriterijumima podrazumeva određivanje „target” lezija. „Target” lezije predstavljaju precizno odabrane i definisane tumorske lezije koje će se pratiti na svakom narednom kontrolnom pregledu istim imidžingmodalitetom. Za odabir target lezija koriste se zvanične preporuke. Zatim se meri najduži dijametar svake target promene u aksijalnoj ravni pre i nakon terapijskog tretmana. Nakon manuelnog merenja najdužeg dijametara određuje se suma dijametara svih target lezija.

Efikasnost onkološke terapije se potom kategoriše u 4 grupe na osnovu promene sume dijametara target lezija na inicijalnim i kontrolnim pregledima (102):

kompletan odgovor (complete response - CR) - nestanak target lezija

delimičan odgovor (partial response - PR) suma dijametara smanjena za najmanje 30%, uzevši za osnovu sumu dijametara pri bazičnom merenju

progresija bolesti (progressive disease - PD) uvećanje sume dijametara za najmanje 20% , poredivši sa najmanjom vrednošću sume dijametara u toku praćenja

stabilna bolest (stable disease - SD) nedovoljno smanjenje rasta tumora da bi se ispunili kriterijumi za PR niti dovoljlan rast lezija za ispunjavanje kriterijuma za PD, referentna vrednost je najmanja vrednost sume dijametara target lezija u toku praćenja.

Svakom pacijentu kojem se na kontrolnom pregledu detektuju novonastale metastaze konstatuje se progresija bolesti. Pod kompletnim odgovorom podrazumevaju se slučajevi nestanka svih prethodno detektovanih tumorskih lezija. Za sve ostale slučajeve neophodno je izvršiti određena merenja.

Detaljno tumačenje i primena revidiranih RECIST 1.1 kriterijuma dostupna je u publikacijama Therasse i saradnika iz 2000. godine(101,102). Definisani Recist 1.1 kriterijumi, uz identične generalne principe kategorizacije, podrazumevaju i određne novine u odnosu na prethodnu 1.0 verziju RECIST kriterijuma koje se ogledaju u sledećem:

Minimalna veličina merljivih lezija od 10 mm kod primene kompjuterizovane tomografije uz rekonstrukciju debljine sloja 5 mm i manje, za deblje preseke date su posebne smernice.

Utvrđen je način merenja limfnih čvorova (isključivo kraći dijametar) kao i minimalna veličina merljivih lezija za limfne čvorove: target lezije ≥ 15 mm, non-target lezije ≥ 10 do < 15 mm, < 10 mm nisu patološki uvećani (107).

Precizno je definisana merljivost koštanih i cističnih lezija.

Korekcija broja target lezija: izmenjena je procena opsežnosti bolesti, odnosno ukupan broj target lezija koji bi reprezentovao celokupnu bolest. Maksimalni broj target lezija smanjen je na 5(2 po organu) (102).

Izmene u kategorisanju: ukoliko je target lezija limfni čvor CR se može proglasiti ukoliko je kraći dijametar < 10 mm.

Dodatni uslov za proglašavanje PD: pored povećanja sume dijametara target lezija od 20% neophodno je i registrovati povećanje u apsolutnom iznosu od 5 mm ili registrovanje nove lezije. Ovaj minimum postavljen je kako bi se izbegli slučajevi da 20% promene dimenzija nastane usled greške pri merenju kod jako malih lezija. Detaljnije je definisan pojam „nedvosmislene progresije“ uz detaljne preporuke za procenu progresije “non-target” lezija.

Detaljnije su definisane preporuke za detekciju i proglašavanje novih lezija.

Takođe novinu u revidiranom izdanju kriterijuma predstavlja i pomak ka uvođenju funkcionalnog imidžinga u radiološkom praćenju terapijskog učinka kroz inkluziju FDG PET modaliteta u detekciju novih lezija u okviru primene RECIST-a (102).

1.3.1.2 Dodatni kriterijumi za evaluaciju terapijskog odgovora tumora

Obzirom na jednostavnost i praktičnost jednodimenzionalnog merenja i manju varijabilnost u rezultatima merenja, za procenu odgovora tumora na terapijski tretman češće se primenjuju RECIST kriterijumi u odnosu na WHO kriterijume (108).

Konvencionalni kriterijumi osmišljeni su za procenu odgovora prvenstveno na primenu citotoksičnih hemioterapeutika, te ne mogu u potpunosti reprezenovati sve aspekte odgovora i

progresije tumora određenih histoloških podtipova tumora koji su tretirani molekulanim target terapeutima (98).

U cilju postizanja što preciznije procene odgovora tumora pluća na terapiju i eventualne predikcije kliničkog ishoda bolesti, konstantno se razvijaju i istražuju nove, napredne imidžing metode, i ulažu napor u formiranje novih ili revidiranje postojećih konvencionalnih kriterijuma za monitoring onkološke terapije.

Oblast detekcije metaboličkih promena tumora primenom savremenih molekularnih i funkcionalnih imidžing tehnologija je u stalnoj ekspanziji. Na Evropskom kongresu radiologa 2016. godine razmatrana je integracija funkcionalne i anatomske procene tumorskog odgovora primenom novih imidžing modaliteta (109).

Pored konvencionalnih principa radiološkog monitoring tumorskog odgovora na terapiju poslednjih godina istraživani su i drugi sistemi kategorizacije tumorskog odgovora:

Chio kriterijumi, predstavljeni 2007. godine od strane Choi i saradnika. Pored dimenzija tumora, na postkontrastnim tomogramima, procenjuje se i promena atenuacije tumora pod uticajem terapije primenom perfuzionog CT-a i dual energy CT modaliteta(110).

NRC (New response criteria) kriterijumi predstavljeni 2011. godine(111)takođe se oslanjaju na procenu promene dimenzija i istovremeno promenu atenuacije tumora.

Lee i saradnici, u istraživanjima iz 2011. godine (111), analizirali su uticaj hemoterapije na promenu dimenzija karcinoma pluća sa prisutnom GGO komponentom. Pokazali da promena veličine solidne komponente preciznije oslikava odgovor karcinoma na primenjenu terapiju. Oni su dali preporuke da se u svrhu klasifikovanja tumorskog odgovora na terapiju koriste kako kasična Recist merenja, tako i merenja samo solidne komponente (“Recist solid”).

MASS (“Morphology”, “Attenuation”, “Size”, “Structure”) kriterijumi, predstavljeni 2010. godine od strane Smith i saradnika, preporučeni su za praćenje tumorskog odgovora putem perfuzionog i dual energy CT-a kod metastatskog karcinoma bubrega (112).

U pokušaju da se prevaziđu nedostaci RECIST-a istraživana je i primena funkcionalnog imidžinga za praćenje tumorskog odgovora, tako su 2009. godine predloženi kriterijumi za

praćenje odgovora tumora na terapiju primenom FDG-PET modaliteta – PERCIST (PET response criteria in solid tumors), a podrazumevaju praćenje promene preuzimanja radiofarmaka (FDG-SUV max) (113).

Lencioni i Liovet, 2010. godine, predstavili su Lencioni kriterijume ili modifikovani RECIST (mRECIST) zasnovan na praćenju promene dimenzija i promene perfuzije tumora u arterijskoj fazi, primenom perfuzionog CT-a, perfuzionog MRI, DWI MRI ili kontrastnog ultrazvuka (114).

IrRC (immune-related response criteria) predstavljaju modifikovane kriterijume za evaluaciju tumorskog odgovora na primenjenu terapiju. Predloženi su 2009. godine kao dopuna konvencionalnom RECIST-u, u slučajvima praćenja efikasnosti target terapije. Osmišljeni su sa namerom prevazilaženja nedostataka isključivo morfološke procene tumorskog odgovora RECIST-om, kod pacijenata koji dobijaju imunološku terapiju (115).

Kod primene citotoksičnih lekova rani porast dimenzija tumora ili pojava novih lezija, smatra se progresijom bolesti, što podrazumeva da pacijent nije povoljno odreakovao na primenjivanu terapiju.

Reakcija tumora na primenjenu terapiju može biti odložena u slučaju primene imunološke terapije, u poređenju sa reakcijom na klasične citotoksične lekove. Uzimajući ovo u obzir, stvarni odgovor može se nekada očekivati i nakon proglašenja PD primenom RECIST-a, u tom slučaju ne preporučuje se ukidanje terapije, već se toleriše manji stepen progresije koja se smatra kinički nesignifikantnom. Pokazano je da se uvećanje tumora nekada nastavi kod pacijanata koji dobijaju imunoterapiju i može reprezentovati stvarni tumorski rast dok se ne razvije dovoljno jak imuni odgovor ili tranzitorni infiltrat imunoloških ćelija sa ili bez edema (115).

Kod ove dve grupe pacijenata gotovo uobičajna praksa je nastavak terapije nakon progresije bolesti klasifikovane primenom konvencionalnih RECIST kriterijuma za razliku od slučajeva pacijanata tretiranih isključivo citotoksičnim lekovima. Pokazano je da oboleli od NSCLC sa pozitivnim genetskim mutacijam (EGFR, ALK) imaju benefit od produžne primene target terapije i nakon ispunjavanja kriterijuma za PD prema konvencionalnim RECIST kriterijumima (115).

Neka istraživanja pokazala su da IrRC omogućavaju bolje praćenje terapije, u smislu tolerisanja inicijalnog efekta pseudoprogresije na mestu tumorske mase, pojavu novih lezija kao i bolje praćenje razlika dinamike odgovora između imunološke i citotoksične terapije(115).

IrRC se razlikuju od RECIST-a po tome što pojava novih lezija ne podrazumeva automatsku PD nego se samo uračunava u ukupnu masu tumora, te se poredi sa bazičnim merama. Za razliku od konvencionalnih kriterijuma, kod IrRC neophodna je i potvrda progresije koja podrazumeva povećanje tumorske mase za $\geq 25\%$ u poređenju sa bazičnim merama, uz potvrdu na dva kontrolna skena sa najmanje 4 nedelje razmaka između skenova (115).

1.3.1.3 Savremene imidžing metode u monitoringu efikasnosti terapije

Razvoj imidžing tehnologija omogućio je otkrivanje i uvođenje u praksu novih imidžing biomarkera u svrhu praćenja i procene odgovora tumora na primenjenu terapiju. Oblast primene kompjuterizovane tomografije, u smislu određivanja tumorskog volumena i perfuzije tumorskog tkiva (Dual energy ct, Perfuzioni CT), se posebno izdvaja (116).

Takođe je u ekspanziji oblast molekularnog i funkcionalnog imidžinga (pozitron emisione tomografije-PET), uz razvoj novih potencijalnih imidžing biomarkera, u vidu volumena tumora, odnosno određivanja metaboličkog volumena tumora (metabolic tumor volume-MTV) koji se razmatra kao novi prognostički faktor za procenu raširenosti kancerskog tkiva i reakcije na terapiju (116).

U svrhu praćenja efekta terapije u oblasti PET imidžinga, pored klasičnog radiofarmaka fluorin18 (F18) fluorodeoksigluoze (FDG) uvode se i novi PET radiofarmaci koji omogućavaju otkrivanje specifičnih mehanizama odgovora karcinoma na terapiju. Savremeni imidžing podrazumeva i primenu integrisanog modaliteta PET/CT koji, kroz integraciju funkcionalnog i anatomskog imidžinga, povećava preciznost detekcije volumena karcinoma. Integracija PET/CT modaliteta, u određenom stepenu prevazilazi nedostatak PET imidžinga, u smislu smanjene prostorne rezulucije (108).

Oblast magnetno rezonantnog imidžinga pronalazi svoju ulogu u dijagnostici i praćenju terapijskog učinka kod karcinoma pluća, primenom dinamičkog pregleda MRI uz upotrebu kontrastnog sredstva, kao i primenom DWI (Diffusion-weighted imaging)(108).

Uprkos značajnim dostignućima u oblasti imidžing tehnologija(CT, MRI, PET, integrisani PET/CT) metode za morfološku procenu odgovora tumora na primenjeni tretman ostaju nepromenjene dugi niz godina, te je RECIST i dalje zlatni standard terapijskog monitoringa.

1.3.2 Limitacije RECIST kriterijuma

Prednosti RECIST kriterijuma ogledaju se u jednostavnosti, širokoj dostupnosti i primeni bez neophodne posebne obuke za korišćenje.

Neka istraživanja (86,117-122) ukazuju na postojanje određenih nedostataka RECIST kriterijuma i ograničenja u pogledu preciznosti ovog konvencionalnog pristupa evaluaciji tumorskog odgovora (123). Neka istraživanja (124,125) sugerisala su da značaj RECIST-a može biti ograničen u evaluaciji novih lekova u oblasti onkološke terapije koji više doprinose stabilizaciji bolesti, uz minimalnu redukciju veličine lezije, što zahteva precizniju CT multiplanarnu evaluaciju promene dimenzija tumora(126). Poznato je nekoliko ograničenja jednodimenzionalne i dvodimenzionalne evaluacije terapijskog odgovora, poput ograničene evaluacije slivenih lezija i lezija nepravilnog oblika, grešaka nastalih usled analize različitih preseka ili usled različitog pozicioniranja pacijenta prilikom snimanja, kao i postojanje znatne unutarčitačke i međučitačke varijabilnosti(127-129).

Limitacije RECIST kriterijuma odnose se na:

- primenu jednodimenzionalnog linearnog merenja na jednom skenu zbog čega se ne koriste u potpunosti mogućnosti visokorezolucionog CT imidžinga
- zavisnost od subjektivne procene radiologa- primena manuelnih merenja
- oslanjanje na pretpostavku da tumor ima isključivo sferičan oblik i uniforman rast, što često nije slučaj u praksi i može dovesti do neprecizne evaluacije tumora nepravilnog izgleda i rasta.

1.3.2.1 Jednodimenzionalno merenje dimenzija tumora

RECIST kriterijumi zasnivaju se samo na jednodimenzionalnom merenju, uz pretpostavku da celokupni volumen tumora direktno korelira sa planarnim jednodimenzionalnim merenjem(76). Međutim, pokazano je da postoji značajna heterogenost načina tumorskog rasta unutar samog tumora. Ova heterogenost može se posmatrati kao heterogenost u okviru jedne lezije, kada dobijamo situaciju da samo jedan segment lezije raste disproporcionalno u odnosu na ostale delove istog tumora koji ostaju manje više nepromenjenih dimenzija. Heterogenost u rastu se takođe može posmatrati i u slučajevima multiplih lezija kada neke lezije rastu značajno tokom terapije dok druge ostaju nepromenjenih dimenzija ili se čak smanje (108).

1.3.2.2 Subjektivnost manuelnog merenja

Teorija o principima merenja podrazumeva da uvek dolazi do određenog stepena greške bez obzira na vrstu primenjenog merenja. Greška u merenjima definisana je kao uzrok nastanka varijacija izmerenih vrednosti, odnosno varijaciju stvarne vrednosti.

U faktore koji utiču na pojavu različitog stepena varijabilnosti rezultata merenja u radiološkom imidžingu spadaju vrste i principi primenjenih metoda merenja, radiolozi koji vrše sama merenja, priroda same tumorske lezije kao i tehnički aspekti pribavljanja mernih podataka (dijagnostički modalitet, parametri akvizicije, kvalitet pregleda, vrste softverskih paketa za automatska merenja).

Uprkos tome što su jednodimenzionalna merenja dijametra tumora standard za karakterizaciju odgovora tumora na primenjeni terapijski tretman, postoji nekoliko faktora koji mogu umanjiti preciznost u proceni terapijskog odgovora na osnovu jednodimenzionalnih merenja. Na pojavu varijabilnosti u rezultatima merenja utiču tehnički faktori poput debljine preseka i tehnike merenja, zatim faktori koji se odnose na pacijenta kao što je faza respiracije tokom skeniranja(128,130-133).

Takođe na varijabilnost u rezultatima merenja kako manuelnih tako i automatskih utiče i odabir samih target lezija koje će se meriti. U istraživanju Oubel E. i saradnika navedene su

preporuke da se konsenzusom odaberu lezije koje će se pratiti kako bi se umanjila varijabilnost u rezultatima merenja(134).

Ljudska procena u merenjima, prilikom interpretacije snimaka od strane istog i različitih radiologa, opšte je poznat uzrok varijabilnosti rezultata jednodimenzionalnih merenja prilikom morfološke procene odgovora tumora na terapijski tretman.

Subjektivnost manualnih merenja prisutna je u nekoliko faza samog procesa manualnog merenja dimenzija:

- subjektivna procena adekvatnog aksijalnog preseka za koji dati radiolog smatra da sadrži maksimalni aksijalni dijametar date lezije. Zavisnost o subjektivnoj proceni radiologa ovog koraka procesa manualnog merenja često, prilikom ponavljanja merenja, dovodi do merenja najdužeg aksijalnog dijametra na različitim presecima.

- subjektivna procena najdužeg aksijalnog dijametra iz odabranog prikazanog perimetra tumora

- limitiranost merenja u isključivo aksijalnoj ravni u kojoj se ne mora nužno prikazati i realni najduži dijametar lezije

- subjektivnost određivanja granica lezije i sama preciznost, odnosno manualna veština postavljanja mernog kalipera na željeno mesto, koja se u velikom broju slučajeva razlikuje pri ponovljenim merenjima i na kontrolnim pregledima nakon izvesnog vremena (84).

Subjektivnost svih koraka u procesu primene manualne metode merenja dodatno se još naglašava u slučaju merenja od strane različitih radiologa. U većem broju istraživanja (121,122,135,136) potvrđeno je da su razlike u rezultatima merenja od strane istog radiologa gotovo po pravilu manje od varijabilnosti u rezultatima merenja od strane različitih radiologa.

Kao posledica svega navedenog, primena manualnog metoda merenja prilikom evaluacije tumorskog odgovora RECIST kriterijumima, zbog subjektivne procene ostavlja mogućnost pojave veće stope varijabilnosti u rezultatima merenja (108).

Značajna varijabilnost između rezultata merenja od strane različitih radiologa (“interobserver”) ili ponovljenog merenja od strane istog radiologa (“intraobserver”) ima

određeni uticaj i na procenu terapijskog odgovora, a dokumentovana je kako primenom WHO tako i konvencionalnih RECIST kriterijuma.

Erasmus i saradnici (122), u svom istraživanju izučavali su doslednost rezultata merenja dimenzija na uzorku od 40 tumora pluća, marenjima na CT skenovima. Objavili su da je mogućnost misklasifikacije tumorske progresije iznosila 43% primenom WHO, a 30% upotrebom RECIST kriterijuma. U istraživanjima Zhao i saradnika (137) dobijena su odstupanja u rezultatima merenja veličine tumora u opsegu od (-18.3%, 15.5%) do (-22.8%, 23.0%) za jednodimenzionalna merenja, i od (-25.6%, 22.3%) do (-38.9%, 39.1%) za dvodimenzionalna merenja. Ovi istraživači takođe su pokazali da uprkos postojanju značajne varijabilnosti u rezultatima merenja, merenja su ipak bila reproducibilna unutar kategorije PR (partial response) (-30% za RECIST and -50% za WHO kriterijume). Ipak granične vrednosti za progresiju bolesti (+20% za RECIST i +25% za WHO kriterijume) našle su se unutar opsega varijabilnosti rezultata istraživanja, što ukazuje na činjenicu da su neki od pacijenata nepotrebno svrstani u kategoriju PD (progresija bolesti) (137).

Još jedna studija pokazala je slične rezultate odstupanja rezultata merenja, opseg od (-23.1%, 24.4%) za jednodimenzionalno merenje i (-34.0%, 48.6%) za dvodimenzionalno merenje (138).

Nichino i saradnici (139) u svojim istraživanjima upoređivali su revidiranu verziju RECIST 1.1 u odnosu na RECIST 1.0 i dobili da je revidirana verzija pokazala nešto bolje performanse u smislu varijabilnosti rezultata merenja. Pokazali su da primena RECIST 1.1 verzije dovodi do reproducibilnijih rezultata merenja, uz manji opseg međučitačke usagašenosti rezultata merenja (-18,6%, 25,4%) u poređenju sa RECIST 1.0 (-30,8%, 30,4%). Visoka usaglašenost u pogledu kategorisanja terapijskog odgovora ($k=0,905$) utvrđena je između RECIST 1.1 i RECIST 1.0. Manju varijabilnost rezultata merenja u slučaju primene RECIST 1.1 najviše pripisuju umanjenju broja „target“ lezija primenom revidirane verzije, i merenju kraćeg dijametra u slučaju evaluacije limfnih čvorova.

Visoke stope varijabilnosti manuelnih merenja mogu se u određenom stepenu umanjiti primenom automatskog merenja, te se u zvničnim RECIST preporukama i navodi da se mogu

primenjivati softverski paketi koji automatski izračunavaju maksimalni dijametar za perimetar tumora(102), ali se još uvek ne koristi puni potencijal multiplanarnog CT prikaza lezija.

1.3.2.3 Problem širokog opsega klasifikovanja terapijskog odgovora

Jedan od najznačajnijih problema konvencionalnih kriterijuma, pored limitacija merenja dimenzija tumora u samo jednoj ravni, predstavljaju veoma široke granice za diferencijaciju klasa terapijskog odgovora. Relativno širok opseg za klasifikovanje stabilne bolesti koji odgovara promeni sume dijametara od -30% do + 20%, što odgovara volumetrijskim promenama od- 65% do +73%, posledica je arbitrarno postavljenih graničnih vrednosti, između ostalog kao posledica velike varijabilnosti manualnih merenja. Razlog tome leži u činjenici da su, uprkos izuzetnom napretku na svim poljima onkologije, usled nemogućnosti validacije i implementacije u praksu nekih savremenijih metoda, zadržane inicijalno postavljene granične vrednosti pripadnosti određenoj kategoriji odgovora. Ove granice datiraju od 1976. godine(140), a postavljene su arbitrarno na osnovu studije grešaka u manualnom merenju, u vremenu kada se evaluacija zasnivala na veoma nepreciznim metodama poput kliničkog pregleda i analize radiografija. Autori navedene studije predložili su granicu od 50% smanjenja dimenzija tumora kod dvodimenzionalnih merenja za definisanje parcijalnog odgovora, što matematičkom konverzijom predstavlja smanjenje od 30% u slučajevima jednodimenzionalnih merenja a to je granica koja prihvaćena u RECIST kriterijumima i zadržala se sve do danas(140,141).

Revizija RECIST kriterijuma (verzija RECIST 1.1) donela je određene prednosti poput strategije neophodnog uslova postojanja minimalne promene sume dijametara od 5 mm koji se mora ispuniti pored kriterijuma porasta od 20% da bi se proglasila PD. Izmene su uvedene kako bi se izbegli slučajevi pogrešno klasifikovane PD, što može biti posledica visoke varijabilnosti manualnih merenja (102).

U eri savremene onkološke radiološke evaluacije i savremenih individualizovanih terapijskih pristupa takođe postoje i sledeći problem u vezi sa primenom konvencionalnog sistema radiološke evaluacije (RECIST). Pored relativno širokog opsega za klasifikovanje stabilne bolesti, konvencionalni kriterijumi definisani su u skladu sa ukupnim preživljavanjem pacijenata. Adekvatno reprezentovanje ukupnog preživljavanja pacijenata dovedeno je u pitanje

u specifičnim slučajevima kao što je primena target terapije, poput anti- VEGF (vascular endothelial growth factor) lekova, gde nije došlo do smanjenja dimenzija tumora ispod arbitrarne granice od 30%, ali zato je pokazan značajan uticaj na povećavanje stope preživljavanja pacijenata. Takođe pokazan je određeni stepen diskrepance između preživljavanja pacijenta i evaluacije terapijskog odgovora gde se ispostavilo je porastu dimenzija tumora doprineo opsežno prisustvo ožiljnog tkiva nakon određenih tipova intervencija poput imidžingom vođene terapije kao što je radiofrekventna ablacija ili hemoembolizacija(109,142).

Mnoga istraživanja (86,117-122) ukazuju na postojanje nedostataka konvencionalnih RECIST kriterijuma zbog čega se razmatra uvođenje novih ili revizija postojećih kriterijuma za merenje veličine tumorske promene.

Kao što su sugerisali Choi i saradnici, u eri savremenih dijagnostičkih modaliteta, čija primena omogućava merenje dimenzija tumora preciznošću od desetih delova milimetra, morala bi se preispitati preciznost i tačnost postojećih kriterijuma za evaluaciju terapijskog odovora (143).

Nove radiološke metode nude nam prikaz velikog broja informacija u vezi tumorskog tkiva (perfuzija, atenuacija, kavitiranje, pseuoprogresija, itd.), koje se u trenutnoj kliničkoj praksi ne primenju prilikom evaluacije odgovora tumorskog tkiva na terapiju. Radiološki protokoli procene moraju se revidirati paralelno na poljima razvoja raznih dijagostičkih modaliteta: perfuzioni CT, MRI, PET/CT, dual CT.

Jedna od ponuđenih opcija koja se istražuje poslednjih godina je primena softvera za automatsku segmentaciju lezija i volumetriju, koja među svim novijim imidžing tehnologijama predstavlja najdostupniju savremenu metodu evaluacije terapijskog učinka u kliničkoj praksi. Primena ovog softvera može unaprediti preciznost trodimenzionalne procene tumorskih lezija, te na taj način umanjiti visoku varijabilnost manuelnih merenja dijametra u procesu praćenja onkoloških pacijenata pod terapijom(86,144,145). Na ovaj način omogućila bi se adekvatnija klasifikacija i ranije prepoznavanje postojanja ili izostanka odgovora tumora na terapiju, te blagovremena izmena terapijskog režima (146).

Iz navedenih razloga ulažu se naponi u pokušaj implementacije ovakvog načina praćenja terapijskog odgovora u svakodnevnu praksu. Navedena metoda posebno može biti korisna za

male tumore. Za nepravilne tumore volumetrija bi omogućila preciznije, efikasnije merenje, te ranije verifikovanje uspešnosti terapije. Za indolentne tumore volumetrija može doprineti kvantifikaciji manjeg stepena rasta.

1.3.3 Volumetrijsko merenje dimenzija tumora

U oblasti onkološke dijagnostike i praćenja toka oboljenja merenje celokupnog volumena tumorske mase svakako realnije reprezentuje samo oboljenje i pruža egzaktniju i precizniju informaciju kako o inicijalnoj ekstenziji bolesti tako i o toku terapijskog tretmana.

Određivanje ukupnog volumena tumora putem CT dijagnostičkog modaliteta moguća je primenom nekoliko metoda. Manuelno određivanje volumena tumorske promene moguće je, ali se u praksi veoma retko koristi. Podrazumeva pojedinačno merenje površine obuhvaćenog tumora na svakom od aksijalnih CT preseka, te njihovo sumiranje i dobijanje konačnog ukupnog volumena. Ovaj princip merenja podrazumeva ogromno angažovanje radiologa, veoma je zavisno od radiologa i neminovna je znatna varijabilnost u merenjima, takođe ova merenja su veoma monotona i dugotrajna (84). Subjektivna priroda ovih merenja, koja podrazumeva manuelno označavanje granica lezije, kao i u slučaju jednodimenzionalnog (1D) merenja, dovodi do pojave visoke stope varijabilnosti (147).

Određivanje volumena tumora moguće je i na osnovu 1D dijametra tumora izmerenim samo na jednom aksijalnom CT preseku, ekstrapolacijom izmerenog dijametra u sferu. Ova metoda reprezentativna je samo za potpuno sferične tumore, što često u praksi nije slučaj (131,148).

U cilju smanjenja velike angažovanosti radiologa i smanjenja visokih stopa varijabilnosti, ulažu se veliki naponi u uvođenje automatskih metoda segmentacije lezija (149,150).

Da bi se postigla brza, precizna i reproducibilna merenja neophodna je primena automatskih metoda merenja. Automatsko merenje dimenzija tumora vrši se pomoću specijalizovanih softverskih paketa za volumetrijsko merenje.

Volumetrijsko merenje tumora predstavlja savremenu, preciznu, automatizovanu, kompjuterski potpomognutu tehniku određivanja veličine tumora.

Metoda spada u kompjuterski potpomognute, u potpunosti automatizovane metode obzirom da se merenja vrše upotrebom određenih specijalizovanih softverskih aplikacija čime se isključuju svi negativni efekti subjektivnosti radiologa u procenama i merenju dimenzija tumora.

1.3.3.1 Prednosti volumetrijske evaluacije terapijskog odgovora tumora

Mogućnost merenja celokupnog volumena tumora i volumetrijski pristup praćenja promena dimenzija lezije, interesantni su istraživačima obzirom na benefite koje može doneti njihova primena. Merenje volumena može adekvatnije detektovati suptilne, male promene dimenzija tumora, koje se mogu učiniti beznačajnim prilikom posmatranja i merenja samo jednog dijametra. Ove razlike mogu ponekad biti i tolikog obima da mogu imati uticaj na terapijske odluke za datog pacijenta kada je u pitanju evaluacija tumorskih lezija u plućnom parenhimu(151).

Prednosti volumetrijske evaluacije terapijskog odgovora tumora:

- kvantifikacija manjeg stepena rasta tumorskih lezija - zbog činjenice da volumetrijsko merenje omogućava merenje celokupnog volumena tumorske mase (3D), promene dimenzija tumora manjeg obima lakše će biti registrovane na kontrolnom pregledu zbog proste diskrepance u promenama dijametra i volumena. Određeni stepen promene dijametra u jednoj ravni odgovara većem stepenu promene celokupnog volumena, te se lakše registruje suptilnija promena, odnosno manji stepen promene dimenzija. Ova diskrepanca sve više dolazi do izražaja sa povećavanjem samih dimenzija posmatranog objekta. Još jedna prednost volumetrijskog posmatranja je prednost baratanja apsolutno većim brojevima u slučaju volumetrije, gde dolazimo do manje verovatnoće pogrešnog klasifikovanja odgovora na terapiju primenom ovog radioloških modaliteta. Možemo situaciju posmatrati i obrnuto, relativno veliki opseg greške prilikom manuelnog 1D merenja još više se uvećava prilikom 3D merenja, odnosno procene volumena. Da bi 1D merenja bila precizna kao 3D merenja, morale bi se detektovati varijanse u veličini od samo 0,1-0,3 mm za nodularne promene promera od 5-15 mm. Ovako male varijacije su daleko iznad preciznosti manuelne

- metode. Uočen nedostatak pouzdanosti 1D merenja favorizuje upotrebu volumetrijskog merenja sitnih promena direktnom kalkulacijom softverskog programa (86,152).
- registrovanje promene dimenzija u drugoj i trećoj ravni - registrovanje celokupnog volumena tumorske mase i promene dimenzija tumora u sve tri ravni omogućilo bi adekvatno registrovanje promene dimenzija svakog pojedinačnog tumora bez obzira na mogućnost nastanka nepravilnog, odnosno neravnomernog rasta u sve tri dimenzije. Navedenim procesom prevazilazi se limitacija RECIST-a koja se ogleda u primeni jednodimenzionalnog merenja (108).
 - automatizacija procesa merenja - poput softverskih paketa za kompjuterski potpomognutu detekciju plućnih nodulusa, automatska volumetrija koja se koristi za procenu veličine solidnih tumora je relativno nova tehnologija (145,153-155). Pored automatske volumetrije procena volumena tumorske lezije može se načiniti i poluautomatskim metodama (132) ili se volumen tumora može odrediti jednostavnim množenjem izmerenih 2D površina na svakom preseku koji obuhvata tumor sa intervalom rekonstrukcije (156). Poslednja dva navedena metoda daleko su sklonija nastanku greške prilikom merenja obzirom da se baziraju na manuelnoj delineaciji kontura tumora.

Mnoge dosadašnje studije bavile su se problematikom varijabilnosti volumetrijskog merenja i njene zavisnosti od različitih faktora poput karakteristika nodulusa kao što su veličina (144,157-161), oblik (158,161), uticaja respiratornih pokreta pri snimanju (158) i deformacija usled kardiovaskularnih pokreta (162), CT rekonstrukcijskih parametara poput debljine preseka (157,160,161,163-166). Rezultati navedenih istraživanja otkrili su postojanje značajne varijabilnosti volumetrijskih metoda merenja kada se gore pomenuti faktori izmene u toku procesa praćenja. Varijabilnost u rezultatima merenja kod volumetrijskih softvera postoji, ali je metoda dovoljno konzistentna, uz održanu reproducibilnost rezultata merenja, obzirom da se prilikom svakog narednog merenja primenju isti algoritmi segmentacije lezije i rada samog softvera, uz uslovno rečeno ponavljanje "greške". Nekoliko različitih istraživanja (145,167) pokazalo je da su CAD sistemi pouzdani uz malu stopu varijabilnosti (0,018%-0,9%) u merenjima između različitih radiologa i u merenjima od strane istog radiologa.

U nekim istraživanjima navodi se da izvođenjem standardnih jednodimenzionanih i dvodimenzionanih mera u okviru RECIST i WHO kriterijuma, iz rezultata volumetrijskih merenja, može povećati tačnost i reproducibilnost samih merenja(84).

1.4 CAD SISTEMI

1.4.1 Značaj i primena CAD sistema u torakalnoj radiologiji

CAD (computer aided detection/diagnosis) sistemi predstavljaju automatizovane softverske pakete koji unapređuju i olakšavaju rad korisnika prilikom interpretacije slika.

U oblasti radiologije CAD sistemi uvedeni su kao pomoćno sredstvo u procesu obrade dijagnostičkih slika. CAD sistemi omogućavaju precizniju i efikasniju analizu i interpretaciju slika od strane korisnika, odnosno radiologa.

Sistemi za kompjuterski asistiranu detekciju (CAD) uvedeni su u radiološku praksu pre više od jedne decenije prvenstveno u oblasti dijagnostike dojke. Pokazano je da primena CAD sistema u okviru mamografskog skrininga povećava senzitivnost detekcije karcinoma dojke u svakodnevnoj kliničkoj praksi(168). Povećani broj indikacija za dijagnostički imidžing kao i velika tehnološka ekspanzija u oblasti radiologije doveli su do potrebe za kreiranjem novih, unapređenjem postojećih softvera za kompjuterski asistiranu detekciju i dijagnostiku te njihovim uvođenjem u druge radiološke oblasti.

CAD tehnologija prenesena je i u druge radiološke oblasti te se primenjuje i u dijagnostičkim metodama CT kolonografije, MR dojke i prostate i u oblasti torakalne radiologije. CAD sistemi razvijaju se u okviru svih navedenih modaliteta.

CAD sistemi u oblasti RTG dijagnostike pluća doprinose većoj senzitivnosti ovog tipa dijagnostike za incidentalno otkrivanje karcinoma pluća. Preporuka za primenu ovih softvera je da se rutinski aplikuje na svaki dijagnostički snimak kako bi se ostvarila efikasnost ove dodatne aplikacije. Ovakve aplikacije unapređuju rad radiologa u smislu detekcije ranih karcinoma koji bi inače bili previđeni u svakodnevnom radu (169).

U oblasti torakalne radiologije razvoj MDCT modaliteta omogućio je rekonstrukciju CT slike tankim preseccima, koje unapređuju rad radiologa i poboljšavaju detekciju malih nodulusa(170). Uvođenje niskodoznog CT pregleda toraksa u okviru skrininga karcinoma pluća takođe je povećalo je detekciju sitnih nodulusa i potrebu za daljim razvijanjem CAD aplikacija. U skorije vreme CAD se, kada je u pitanju CT grudnog koša, primenjuje i za dijagnostiku akutne plućne tromboembolije i intersticijalnih oboljenja plućnog parenhima (171).

Pored potrebe za veoma preciznom detekcijom i analizom izuzetno sitnih lezija u oblasti torakalne radiologije i onkologije, razvojem savremenih terapijskih tretmana javila se i potreba za adekvatnom i preciznom kvantifikacijom minimalnih promena dimenzija karcinoma pluća. Ova činjenica dovela je do razvijanja programskih paketa za kompjuterski potpomognutu evaluaciju CT pregleda (CAD sistema) koji omogućuju ovakva precizna merenja i analiziranje slika.

Programski paketi za kompjuterski asistiranu detekciju (CAD) u multidetektorskoj kompjuterizovanoj tomografiji grudnog koša specijalizovani za detekciju i analizu nodularnih promena u plućnom parenhimu nastali su kao dodatna funkcija koja bi asistirala radiologu i unapredila njegove performanse te smanjila rizik izostanka detekcije i adekvatne procene malignosti i stepena rasta promene.

Značaj uvođenja ove savremene tehnologije ogleda se u detekciji sitnih nodularnih promena u plućnom parenhimu (computer aided detection) u sklopu CT skrining programa ili na CT pregledima toraksa urađenih iz drugih razloga.

Kvalitet određenog CAD sistema ogleda se u zadovoljavajućoj preciznosti u samoj dijagnostici promena, brzini rada softvera i stepenu automatizacije.

Kad sistemi, u zavisnosti od upotrebe sastoje se iz:

- CAD sistema za detekciju (CADE) – karakterizacija prethodno identifikovanih promena(potencijalnih nodulusa) kao pravi nodulusi ili promene koje nisu nodulusi (npr. normalne anatomske strukture)

- CAD sistemi za dijagnostiku (CADx) - klasifikuju detektovane noduluse kao benigne ili maligne. Ovaj process u zavisnosti od stepena autoamatizacije može vršiti kompjuter ili sam radiolog (84).

1.4.2 CAD sistemi - Softverski paketi za volumetrijsko merenje

CAD sistemi omogućavaju i volumetrijsko (3D) merenje tumorskih promena. Promena volumena tumora prepoznata je kao potencijalni biomarker za dijagnostiku, planiranje terapije i praćenje tretmana ovih pacijenata (124). CAD sistemi, kroz mogućnost volumetrijskog merenja tumora, asistiraju radiologu i u predikciji malignosti detekovane lezije. Ovaj proces postiže se poređenjem vizuelnih radioloških prikaza lezija prilikom kontrolnih i inicijalnih dijagnostičkih CT pregleda, automatskim izračunavanjem vremena udvostručavanja lezije (computer aided diagnosis- CADx). Sa druge strane CAD sistemi, automatskim izračunavanjem stepena promene volumena tumora, omogućavaju i preciznu promenu dimenzija tumora u sklopu monitoringa terapije.

Postoji nekoliko softverskih programa za kompjuterski asistiranu detekciju nodularnih promena u plućnom parenhimu (CAD sistemi) čija je upotreba odobrena od strane američke agencije FDA (Food and Drug Administration), a koji su komercijalno dostupni i omogućavaju automatsku ili poluautomatsku detekciju i segmentaciju plućnih nodulusa. Jedan od njih je Lung VCAR software (GE Healthcare Technologies). Ovim programima je moguće izvršiti volumetrijska merenja, zbog čega se oni mogu uvesti u svakodnevnu praksu kao dopuna postojećim protokolima evaluacije dimenzija tumora nakon primenjene terapije (RECIST).

CAD sistemi napravljeni su sa idejom da nadopunjuju rad radiologa, te ga nikako ne mogu zameniti. Stoga su najefikasniji kada se koriste za „konkurentno„ očitavanje kada radiolog prilikom svog očitavanja nema saznanja o rezultatima očitavanja istog snimka od strane CAD sistema, jer je pokazano da se vremenom oslanjaju na detekciju od strane CAD-a, što svakako nije cilj. Takođe CAD sistem nikada ne može funkcionisati samostalno zbog visoke stope lažno pozitivnih nalaza, kada je na radiologu da odbaci markirane regije koje nisu od kliničkog značaja. Optimalni rezultati postižu se kada se CAD primenjuje kao dodatna, pomoćna opcija dopunskog očitavanja.

Razvijanje efektivnog CAD sistema za karcinom pluća je od velikog kliničkog značaja jer može doprineti ranoj detekciji i ranoj diferencijaciji malignih procesa i preciznijem praćenju terapije kod ovih bolesnika (84).

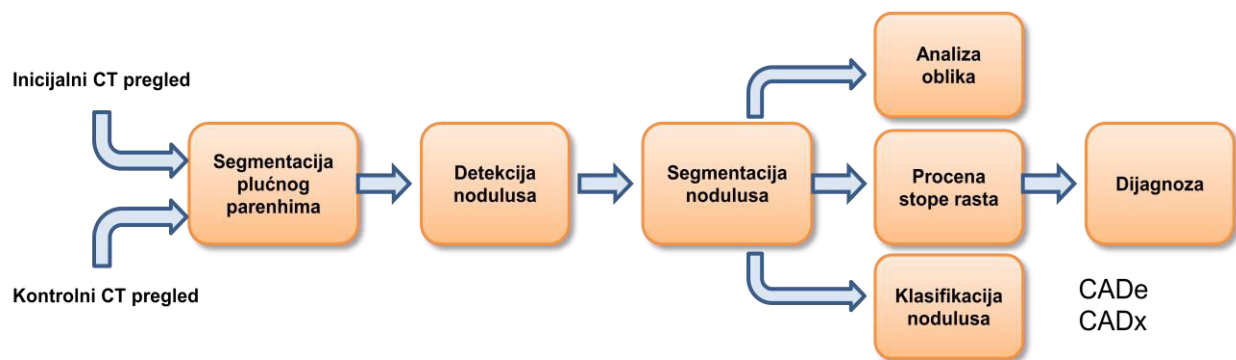
1.4.3 Upotreba CAD sistema

Prilikom inicijalnog i ponavljalog snimanja kompjuterizovanom tomografijom teži se primeni istih parametara snimanja u što je moguće većoj meri, kako bi poređenje podataka bilo validno.

CAD sistem sastoji se iz dve jedinice: CAD servera i CAD radne stanice. CT dijagnostičke informacije prebacuju se sa CT skenera do CT servera. CAD server prihvata akvizitovane podatke. Sledeći korak je obrada primljenih podataka.

CAD sistemi za detekciju i dijagnostiku plućnih nodulusa primenom kompjuterizovane tomografije sastoje se iz 4 glavna koraka obrade podataka (Slika 1.) (84):

- segmentacije plućnog parenhima
- detekcije nodularnih promena u okviru segmentovanog plućnog parenhima
- segmentacije detektovanih nodulusa
- dijagnostike nodulusa odnosno procena malignosti.



Slika 1. CAD sistem - proces obrade podataka. Izvor: El-Baz A, Beache GM, Gimel'farb G, et al. Computer-aided diagnosis systems for lung cancer: challenges and methodologies. *Int J Biomed Imaging*. 2013;2013:942353.

Analiziranje se započinje segmentacijom plućnog parenhima što je prvi korak predprocesinga i obuhvata segmentaciju oba plućna krila kako bi se ograničila regija za detekciju nodulusa.

Segmentacija plućnog parenhima zahtevan je proces obzirom na izgled same anatomske regije, veliku nehomogenost intratorakalnih struktura, bliske denzitete normalnih plućnih struktura poput arterija, vena, bronha i bronhiola. Proces segmentacije plućnog parenhima takođe je zahtevan zbog upotrebe različitih skenera i različitih protokola akvizicije koji takođe utiču na prikaz anatomske regije. U okviru ovog koraka analiziraju se CT tomogrami uz razdvajanje plućnog parenhima od krvnih sudova, medijastinuma i torakalnog zida. Tehnike segmentacije plućnog parenhima zasnovane su na nekoliko različitih procesa, a najčešće se primenjuje tehnika segmentacije pragom (threshold-based segmentation)(172,173). Ova vrsta segmentacije nije zadovoljavajuće preciznosti i zahteva dalje postprocesing korake. Koriste se i druge tehnike segmentacije poput metode deformabilnih modela (84).

Sledeći korak u analizi CAD sistema je detekcija nodulusa. Proces detekcije nodulusa sastoji se iz dve faze. Prvu fazu predstavlja selektovanje svih struktura koje bi bile potencijalne lezije plućnog parenhima. Drugu fazu predstavlja klasifikacija identifikovanih promena na prave noduluse i promene koje ne spadaju u noduluse (lažno pozitivni nodulusi). Druga faza predstavlja proces eliminacije označenih lažno pozitivnih nodulusa koji mogu predstavljati normalne anatomske strukture.

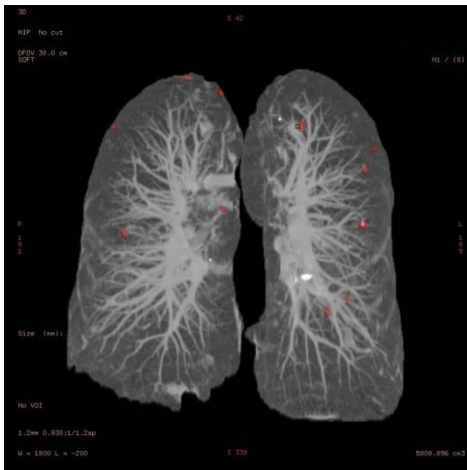
U prvoj fazi procesa detekcije nodulusa koriste se razne softverske tehnike obrade koje ističu nodularne strukture od okoline, na osnovu jednostavne tehnike izdvajanja pragom (eng. “thresholding”) ili komplikovanije tehnike izdvajanja pragom (eng. “multiple gray-level thresholding”) (174). Osim navedenih, u svrhu detekcije nodulusa primenjuju se takođe i mnoge druge tehnike prepoznavanja paterna lezija (84).

Druga faza detekcije nodulusa predstavlja klasifikaciju nodulusa, odnosno odbacivanje lažno pozitivnih nalaza (174). U ove svrhe najčešće se primenju klasifikatori koji vrše selekciju identifikovanih potencijalnih lezija na osnovu određenih osobina nodulusa. Ovi sistemi funkcionišu tako što se prvo uradi segmenatcija identifikovane potencijane nodularne lezije, a zatim ekstrakcija određenih osobina identifikovane promene. Karakteristike identifikovane promene koje se dalje analiziraju uključuju morfološke osobine (karakteristike oblika, cirkularnost, zakrivljenost površine itd.) (84).

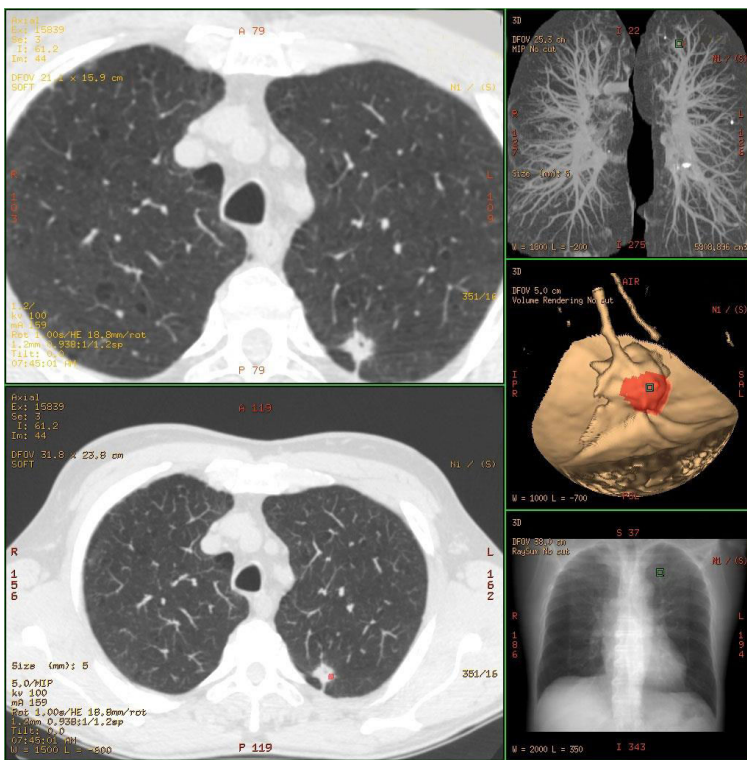
CAD radna stanica kontroliše se od strane korisnika.

Rezultati CAD-a prikazani su na tri prozora na monitoru: originalni 2D aksijalni preseci, mapa nodularne promene, (AP projekcija) i 3D prikaz promene.

Nakon prolaska početnih koraka segmentacije plućnog parenhima i adekvatne detekcije nodularnih promena u plućnom parenhimu, suspektne regije ograničene su određenom bojom na mapi nodularnih promena (Slika2). Kada se kursorom markira označena suspektna regija, pojavljuje se odgovarajući aksijalni presek sa suspektnom regijom oivičenom određenom bojom (Slika 3). Takođe pojavljuje se odgovarajuća regija u 3D prozoru sa suspektnom nodularnom promenom vidno obojenom u određenoj boji, najčešće crvenoj (Slika 3). 3D slika može se rotirati i na druge načine modifikovati od strane radiologa ne bi li se lakše odlučilo da li je to odgovarajuća lezija za analizu.



Slika 2. Prikaz rada volumetrijskog softvera - Mapa nodularnih promena



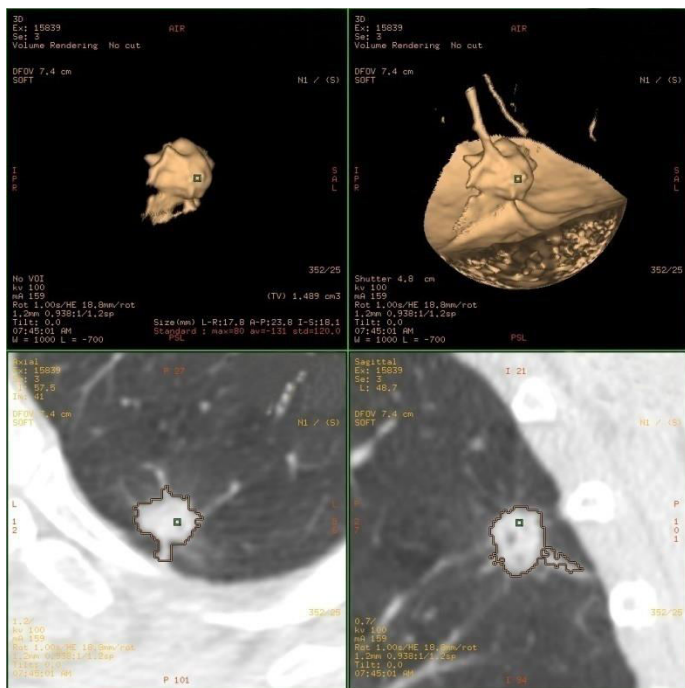
Slika 3. Prikaz radnog ekrana volumetrijskog softvera sa prikazom transverzalnog CT preseka grudnog koša, označenim poljem interesne regije i lezijom markiranom crvenom bojom, prikazom mape nodularnih promena (slika gore desno) kao i prikazom segmentacije markirane lezije.

Nodularnu promenu može obeležiti i radiolog, kada CAD sistem na isti način prikazuje markiranu leziju.

Sledeći korak predstavlja volumetrijska analiza koja započinje segmentacijom samog nodulusa, te automatskim određivanjem volumena detektovane lezije. Volumen nodularnih promena izračunava se na radnoj stanici pomoću određenih softvera koji su u komercijalnoj upotrebi npr. CT Lung Analysis software (GE Medical Systems Europe)(Slika 4).

Softver, za datu leziju, automatski generiše sledeće parametre koji se prikazuju na radnom ekranu:

- izračunati volumen lezije izražen u cm^3 (Tumor volume-TV),
- veličinu lezije izraženu u mm (size) koja predstavlja automatski izmerene dijemetre lezije u sve tri posmatrane ravni,
- atenuaciju - prosečnu, maksimalnu i standardizovanu vrednost atenuacije (Slika 4.)



Slika 4. Prikaz uspešne segmentacije lezije sa prezentovanjem izračunatih volumetrijskih parametara i prikazom tansverzalnog CT preseka interesne regije sa obeležavanjem granica segmentirane lezije.

Proces volumetrijske analize inicira sam korisnik. Nakon što radiolog markerom označi nodularnu promenu, započinje proces segmentacije nodulusa sa automatskim prikazom volumena interesne regije oko nodularne promene uključujući i okružujuće anatomske strukture, kao što su krvni sudovi, površina pleure i medijastinuma. Sledeći korak sastoji se iz utvrđivanja centra promene koristeći povratna izračunavanja, kako bi se maksimalno smanjio uticaj početne tačke markirane od strane korisnika.

Proces segmentacije nodulusa predstavlja treću fazu obrade podataka u procesu rada volumetrijskog softvera. Segmentacija je jedan od operativnih koraka u digitalnoj analizi slika, može se pojednostavljeno predstaviti kao postupak izdvajanja objekta od interesa na slici od ostalih delova slike (175).

Segmentacija nodulusa predstavlja jedan od najznačajnijih koraka u radu CAD sistema obzirom da predstavlja prvi korak odnosno neophodan preduslov za započinjanje rada ovih aplikacija te od preciznosti segmentacije zavise dalji rezultati detekcije, dijagnostike odnosno karakterizacija i rezultati volumetrijskih merenja i izračunavanja (84).

U oblasti torakalne CT dijagnostike segmentacija nodulusa predstavlja proces delineacije prostiranja nodularne promene u plućnom parenhimu prikazane na CT tomogramima (176). Procesom segmentacije nodulusa definiše se lokalna regija na slici koja se kasnije može koristiti u daljem postprocesingu.

U kliničkoj praksi segmentacija nodulusa, kroz direktan uticaj na rezultate detekcije i dijagnostike (CAD e i CADx), znatno utiče na mnoge dijagnostičke i terapijske procedure koje obezbeđuju CAD sistemi poput utvrđivanja stepena rasta tumora na kontrolnom CT pregledu(75,76,177,178, ranu detekciju karcinoma u okviru skrining programa (179,180) i CAD dijagnostiku maligniteta (181). Adekvatnost segmentacije lezija takođe ima uticaja na značajne kliničke faktore poput minimalne veličine lezija koje se mogu meriti i minimalne dužine intervala između CT pregleda.

U najčešće primenjivane 3D metode segmentacija spada “thresholding” ili segmentacija pragom(75,182). Segmentacija pragom predstavlja izdvajanje objekata od pozadine pomoću prethodno definisanog jednog ili više pragova. Segmentacija primenom jednog praga predstavlja

najjednostavniju metodu. Zasniva se na obeležavanju vokselu na osnovu poređenja denziteta svakog ispitivanog vokselu sa određenim pragom odnosno graničnom vrednošću te ocenjivanju da li vrednost denziteta vokselu prelazi ili ne prelazi određeni postavljeni prag (183). Ukoliko je vrednost intenziteta vokselu veća od praga svrstava se u pozadinu a ukoliko je manja od praga svrstava se u objekat, u našem slučaju nodulus.

Postoji i metoda adaptivnog tresholding-a gde se prag računa za manje delove slike, te postoji više različitih pragova segmentacije za različite regije slike(175).

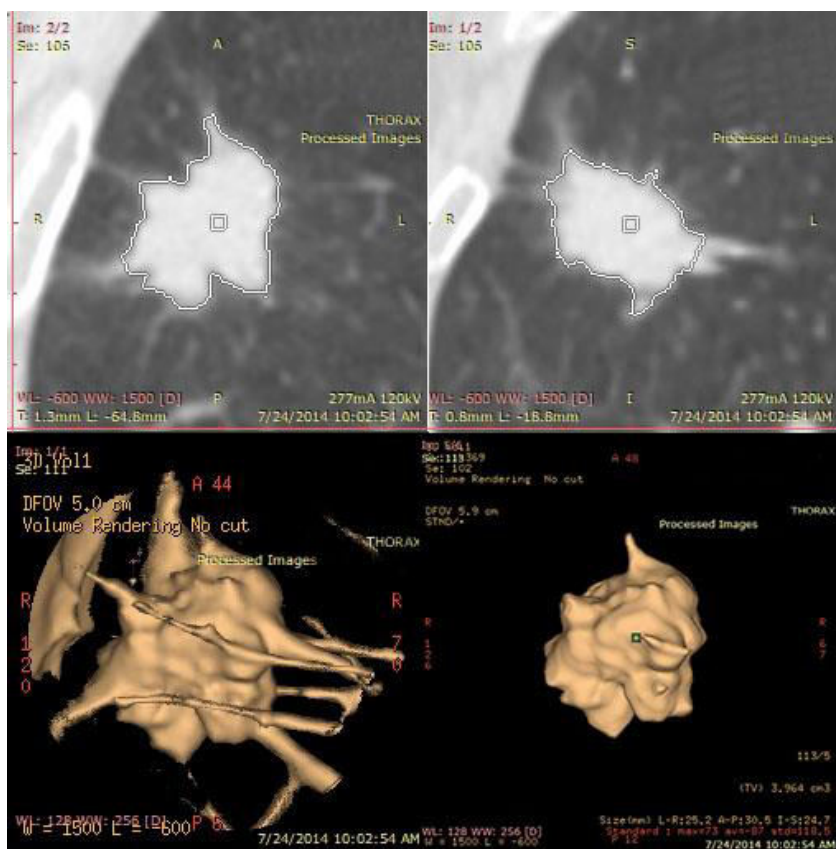
Segmentacija pomoću rasta regiona (“Region growing”) (184) predstavlja metodu segmentacije koja izdvaja područja slike koja su homogena u odnosu na određenu posmatranu karakteristiku. Postupak podrazumeva grupisanje vokselu sličnih karakteristika na osnovu čega se formira region.

Geometrijski deformabilni modeli spadaju u grupu složenih metoda segmentacije. Imaju za cilj da definišu željeni objekat na slici primenom matematičkih modela. Funkcionišu po principu određivanja inicijalnog oblika matematičkog modela koji se zatim deformiše promenom parametara modela dok se ne postigne oblik objekta od interesa (84,175).

Najčešće primenjivane metode segmentacije koje ujedno predstavljaju i standardne metode segmentacije nodulusu su metode “Graph-cuts” (185), i “watershed” (167). Ove dve tehnike inkorporirane su u mnoge komercijalne softverske pakete koji se primenjuju u kliničkoj praksi uključujući i Lung VCAR/ AdvantageALA.

Metod segmentacije uz pomoć algoritma sliva (eng.“Watershed”) spada u tehniku rasta regiona. Ovaj metod segmentacije u volumetriji uz pomoć morfološkog algoritma sliva predložili su Goodman i saranici (167).

Proces automatske segmentacije, u okviru procesa rada CAD aplikacije, započinje se nakon što radiolog markerom označi nodularnu promenu. Segmentacija nodularne promene u plućnom parenhimu odvija se kombinujući više metoda, najčešće Watershed metod segmentacije sa tehnikama analize oblika (“shape-analysis techniques”). Watershed segmentacija se zatim koristi da izoluje nodularnu promenu, pleuru i krvne sudove (imaju slične vrednosti atenuacije na Hounsfield-ovoj skali) od pozadine(Slika 5).



Slika 5. Prikaz uspješne segmentacije spikulirane lezije

Najveći problemi u procesu segmentacije nodulosa predstavlja odnos prema okolnim anatomskim strukturama, te je segmentacija jukstavaskularnih ili jukstapleuralnih nodulosa daleko zahtevnija u poređenju sa segmentacijom dobro ograničenih nodulosa. Od faktora koji utiču na preciznost segmentacije nodulosa najznačajniji je parcijalni volumni efekat koji dovodi do nejasnog prikaza granica sitnih lezija te otežane segmentacije.

Poslednji korak je analiza oblika koja vrši “rezove” u cilju “odvajanja” nodularne promene od okolnih krvnih sudova i/ili pleuralnog zida. (slika 2.a i b) Tehnikama analize oblika definišu se dalje anatomske karakteristike različitih tipova nodulosa.

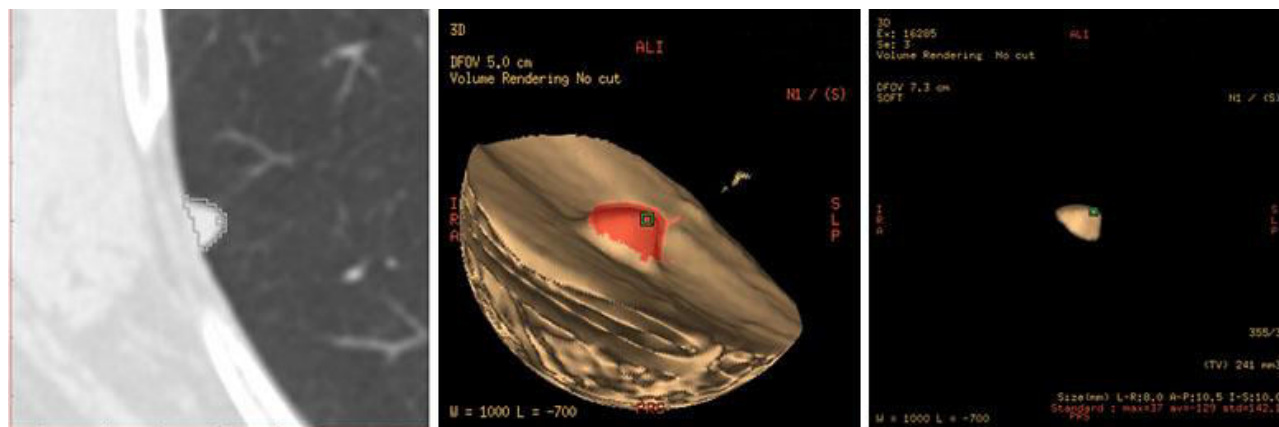
Razvijani su razni postsegmentacijski metodi korekcije od primene morfoloških filtera(186,187) do segmentacije vođene geometrijskim oblikom (149).Ove metode integrišu određene informacije o obliku target objekta u sam process segmentacije kako bi se rezultat segmentacije usmerio ka dobijanju sferičnog, odnosno nodularnog oblika, a suprimiraju se izdužene netarget strukture (84).

Različiti algoritmi analize i automatskog prepoznavanja oblika lezija koriste se u zavisnosti od tipa nodularne promene (juktavaskularna – ukoliko je dobrim delom povezana sa vaskularnim komponentama, jukstapleuralna – ukoliko je većim delom u dodiru sa površinom pleure i dobro ograničena - ukoliko je manjim delom povezana sa vaskularnim komponentama i ima malim delom kontakt sa pleuralnom površinom). (Slika6. i 7.)

Problem segmentacije nodulusa u kontaktu sa pleurom otklanja se najčešće primenom metode PSR (pleural surface removal) (186,184,188,150).



Slika 6. Segmentacija dobro ograničene lezije.



Slika 7. Slika dobijena upotrebom 3D volumetrijskog softvera LungVCAR (GE) - Segmentacija jukstapleuralne lezije.

Poslednji i najvažniji korak u obradi podataka CAD sistema za detekciju i dijagnostiku plućnih nodulusa predstavlja klasifikovanje detektovanih nodulusa odnosno utvrđivanje da li je segmentovani nodulus benigne ili maligne prirode.

Ova karakterizacija nodularnih promena postiže se primenom CADx softvera.

CADx softveri mogu selektovati odnosno vršiti karakterizaciju nodulusa na osnovu:

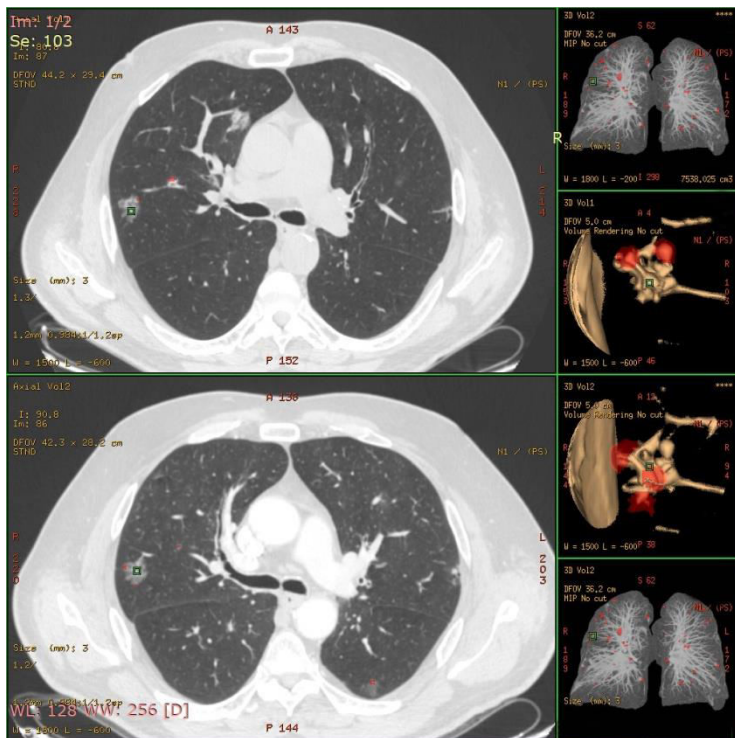
-morfoloških osobina- obzirom da je maligna priroda u uskoj vezi sa određenim osobinama nodulusa poput veličine, oblika i morfoloških karakteristika, mnogi istraživači razvili su CADx sisteme koji vrše selekciju nodulusa na osnovu ovih karakteristika (84). Između ostalih Furuya i saradnici(189) analizirajući karakteristike ivica plućnih nodulusa zaključili su da se visok stepen maligniteta može povezati sa lobuliranim, spikuliranim i nodulusima sa haloom, dok su nodulusi okarakterisani kao okrugli u većem broju slučajeva pokazali benignu prirodu.

-stepena rasta.

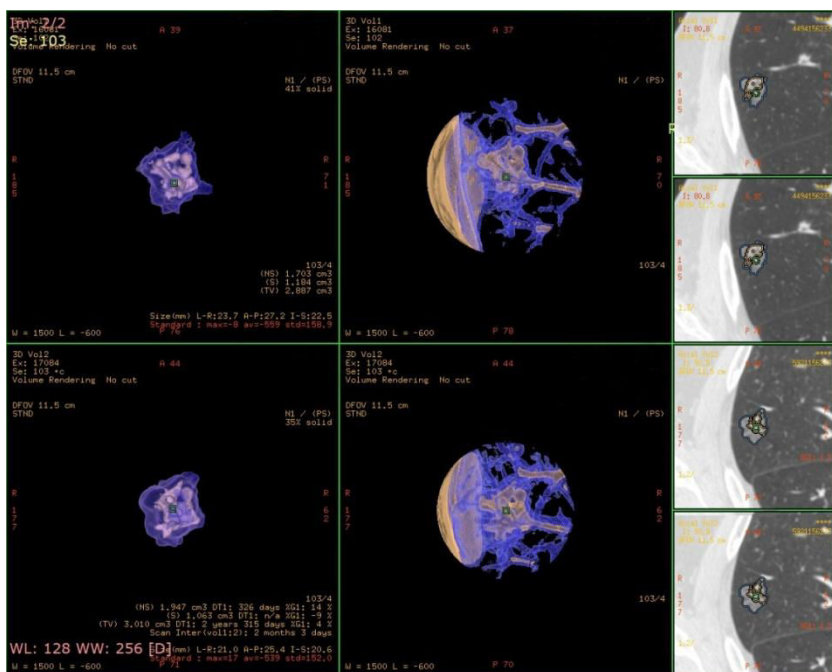
Karakterizacija lezija plućnog parenhima na osnovu stepena rasta

Aplikacija nudi i mogućnost praćenja promene dimenzija nodularnih pomena na kontrolnom pregledu. "Multimode" softver (MultiALA) poređenjem volumena nodularne promene na inicijalnom i kontrolnom CT-u ima mogućnost izračunavanja dva bitna parametra za praćenje lezija plućnog parenhima kroz vreme: izračunava stepen promene dimenzija lezije izražen procentualno i izračunava vreme udvostručavanja promene (doubling time- DT) (Slika 8 i 9).

Softverski program uporednom analizom tomograma automatski registruje leziju od interesa na kontrolnom CT pregledu. Nakon neophodne verifikacije od strane korisnika da se na kontrolnom pregledu evaluira identična lezija, započinje se proces poređenja.



Slika 8. CAD radna stanica-prikaz radnog ekrana volumetrijskog softvera- MultiALA mod.



Slika 9. CAD radna stanica-prikaz radnog ekrana volumetrijskog softvera- MultiALA mod. Određivanje stepena rasta i izračunavanje vremena udvostručenja lezije (doubling time).

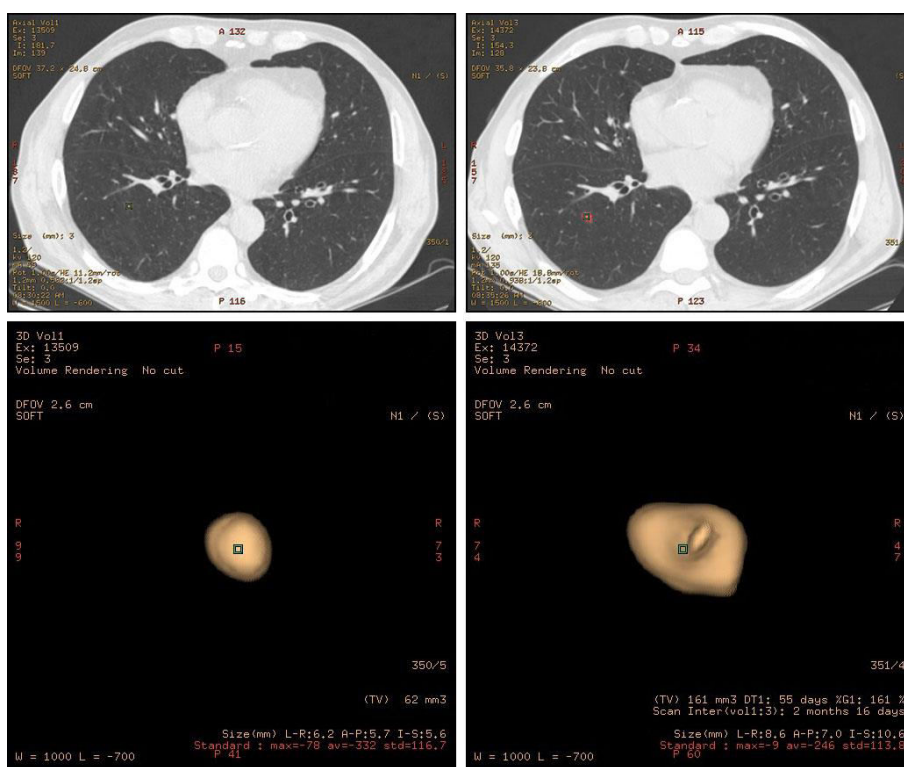
Softver automatski izbacuje podatke o izračunatoj razlici u volumenima nodularne promene koja se prati, između prvog i kontrolnog CT pregleda, a prikazuje izračunatu razliku volumena u procentima. Takođe, softver automatski izračunava vreme potrebno da analizirana promena udvostruči svoj volumen, takozvano vreme udvostručavanja lezije (doubling time- DT) a na osnovu pohranjenih podataka o vremenskom periodu između skenova i dobijenom stepenu rasta promene (Slika 9).

Vreme udvostručavanja volumena lezije (DT) koristi se dalje za karakterizaciju nodularnih promena u smislu klasifikacije lezija na lezije benigne ili maligne prirode (slika 10 i slika 11). Sama procena brzine rasta od značaja je za dalji dijagnostički i terapijski tok obzirom da je detekcija sitnih nodularnih lezija plućnog parenhima veoma česta. Prema nekim istraživanjima detektuju se u čak 74% slučajeva CT dijagnostike toraksa (71). Kako bi se smanjio broj kandidata za dijagnostičku biopsiju otkrivenih lezija neophodno je obaviti kontrolni pregled kod svakog pacijenta sa detektovanim nodularnim promenama radi utvrđivanja stepena rasta lezije. Karakterizacija lezija, odnosno procena malignosti, vrši se na osnovu izračunatog DT. Lezije koje pokazuju izrazito kratko vreme udvostručavanja kao i lezije sa ekstremno dugim DT odlikuje benigna priroda, porekla inflamatornog procesa ili druge benigne promene. Na osnovu karakterizacije nodulusa, promene koje se okarakterišu kao benigne eliminišu se iz daljeg dijagnostičkog postupka (biopsija) i kasnijeg operativnog tretmana. U istraživanju Revel i saradnika izračunato vreme udvostručavanja volumena, za maligne noduluse, bilo je između 37 i 216 dana (152).

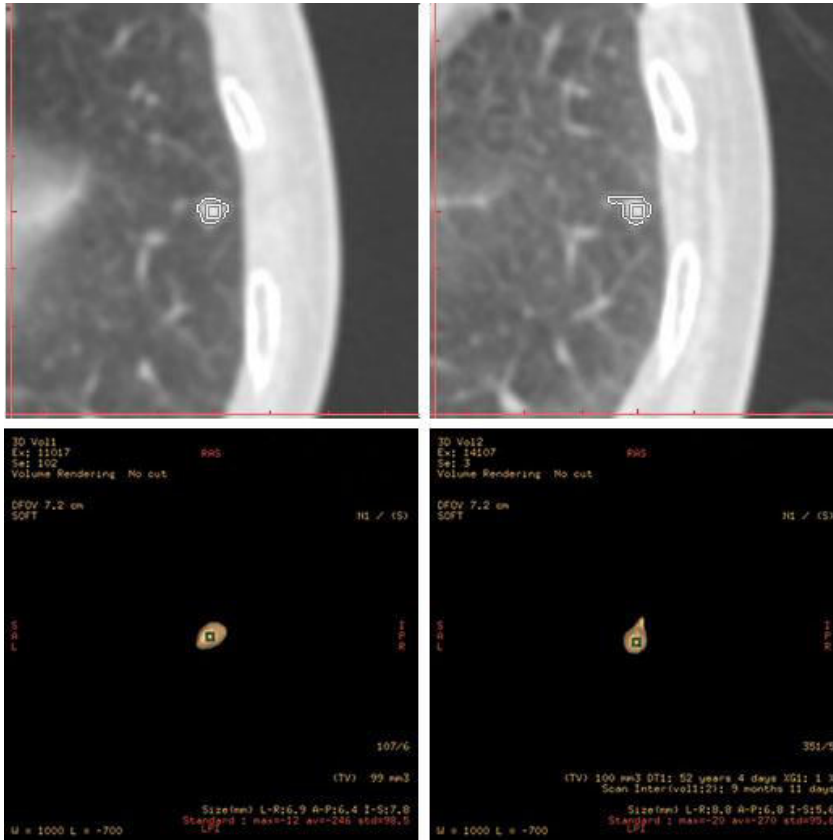
U procesu karakterizacije nodularnih promena neophodno je obezbediti visoku senzitivnost kako bi se otkrilo što više karcinoma pluća u ranom stadijumu. Takođe metoda utvrđivanje malignosti detektovane lezije mora biti visoko specifična, kako bi se izbegle nepotrebne biopsije i operativni tretmani a i smanjenje kvaliteta života usled psihološkog stresa. Stoga je precizno i adekvatno određivanje veličine lezija plućnog parenhima od velike važnosti (29).

U istraživanju Ravel i saradnika kada za gornju granicu vremena udvostručavanja volumena uzme 500 dana, senzitivnost i specifičnost volumetrijskog softvera za dijagnostiku maligniteta iznosi 91 i 90% (190).

Zvanične preporuke za otkrivanje i menadžment plućnih nodulusa objavilo je Britansko torakalno društvo („British Thoracic Society-BTS”) 2015. godine. Volumetrija se zvanično preporučuje kao metoda izbora za merenje dimenzija plućnih nodulusa. Između ostalog dat je algoritam procene maligne etiologije nodulusa, uz definisanje značajnog rasta lezije kao uvećanje volumena za više od 25% na kontrolnom pregledu. Date su i preporuke za izračunavanje VDT (volume doubling time) za noduluse volumena $\geq 80 \text{ mm}^3$ ili $\geq 6 \text{ mm}$ izmerenog maksimalnog dijametra na kontrolnom CT pregledima nakon 3 meseca i nakon 1 godine. Za pacijente sa dijagnostikovanim nodulusima koji, u toku preporučenog perioda praćenja, pokazuju jasan rast ili izračunat VDT kraći od 400 dana, indikovana je dalja dijagnostika u smislu biopsije, dalje imidžing dijagnostike ili resekcije (191).



Slika 10. Lezija malignih karakteristika - Transverzalni CT presek identične lezije inicijalno (gore levo) i kontrolni snimak nakon 2 meseca i 16 dana (gore desno). Slika iste promene dobijena 3d volumetrijskim softverom na inicijalno (dole levo) i kontrolnom pregledu gde je prikazan i softverski izračunat volumen promene uvećan je za 161% i odgovara izračunatom vremenu udvostručavanja veličine nodularne promene od 55 dana, što bi odgovaralo malignoj promeni (dole desno).

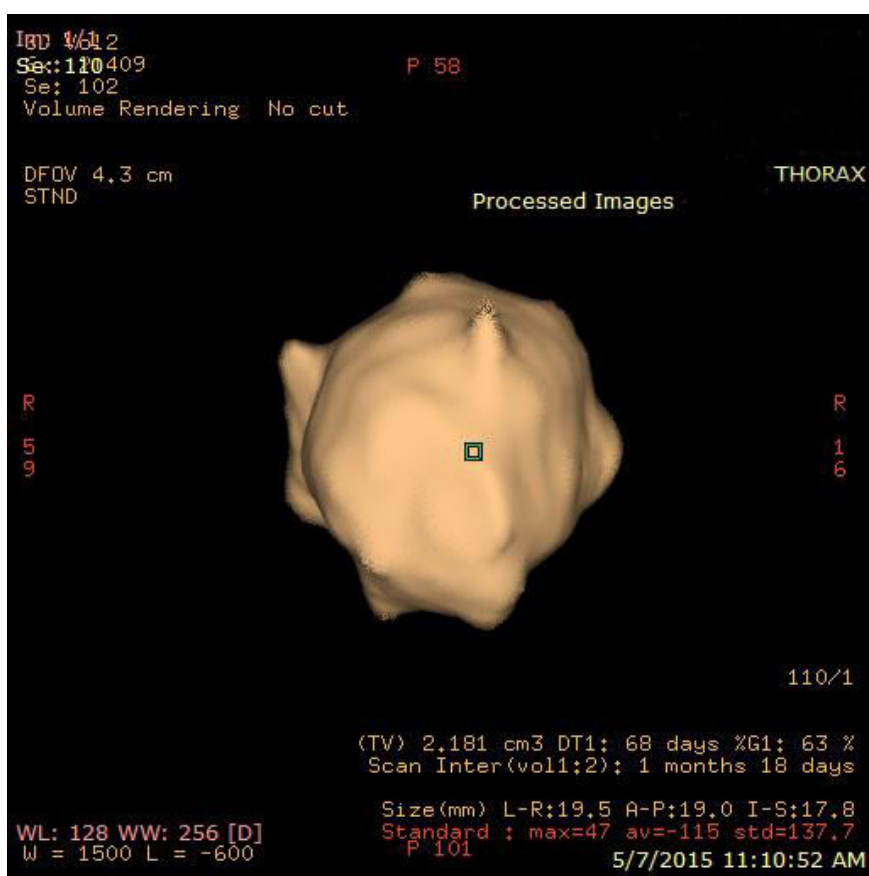


Slika 11. Benigna nodularna promena - Transverzalni CT presek identične lezije inicijalno (slika gore levo) i kontrolni snimak nakon 9 meseci i 11 dana (slika gore desno). Slika iste promene dobijena 3d volumetrijskim softverom na inicijalnom (dole levo) i na kontrolnom pregledu uz prikaz softverski izračunatog volumena (dole desno). Registrovano je uvećanje od samo 1 % za posmatrani period, što može odgovarati maloj razlici u segmentaciji prilikom kontrolnog snimanja. Izračunato vreme udvostručavanja veličine nodularne promene od 52 godine i 4 dana dana odgovara svakako promeni benignog karaktera.

Manje različitosti u merenjima primenom volumetrijskog softvera mogu odgovarati varijacijama u automatskom određivanju centra promene. Ovo je potkrepljeno činjenicom da je najveći broj promena čije su dimenzije volumena varirale jukstapleuralne prirode, kod kojih je automatsko određivanje centra promene i najteže (152).

Izračunata razlika u volumenima iste lezije između prvog i kontrolnog CT pregleda, odnosno procentualno izražen stepen rasta koji se softverski automatski određuje koristi se za praćenje odgovora već verifikovanih tumorskih promena na primenjenu terapiju.

Automatsko izračunavanje promene volumena lezije od strane CADx sistema pored opisane uloge u karakterizaciji promena (benigno/maligno) prilikom dijagnostičkog procesa, može biti od izuzetnog značaja na polju monitoringa terapijskog odgovora kod već dijagnostikovanih tumora. Ovo se postiže kroz izračunavanje procenta promene volumena date lezije na kontrolnom pregledu (Slika 12).



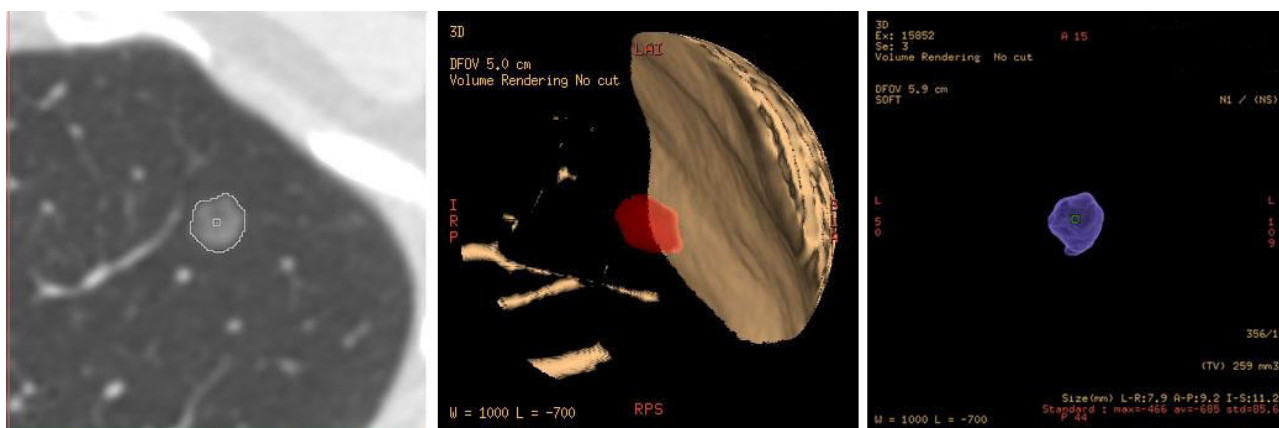
Slika 12. Prikaz izračunavanja stepena rasta lezije za potrebe monitoring terapijskog odgovora. Nakon samo 1 meseca i 18 dana registrovano je uvećanje od 63%.

Od ostalih mogućnosti CADx sistema može se izdvojiti ocena tipa lezije na osnovu procene strukture lezije kao solidne; parcijalno solidne i nesolidne lezije (solid/partsolid/nonsolid) (Slika 13, Slika 14, Slika 15).

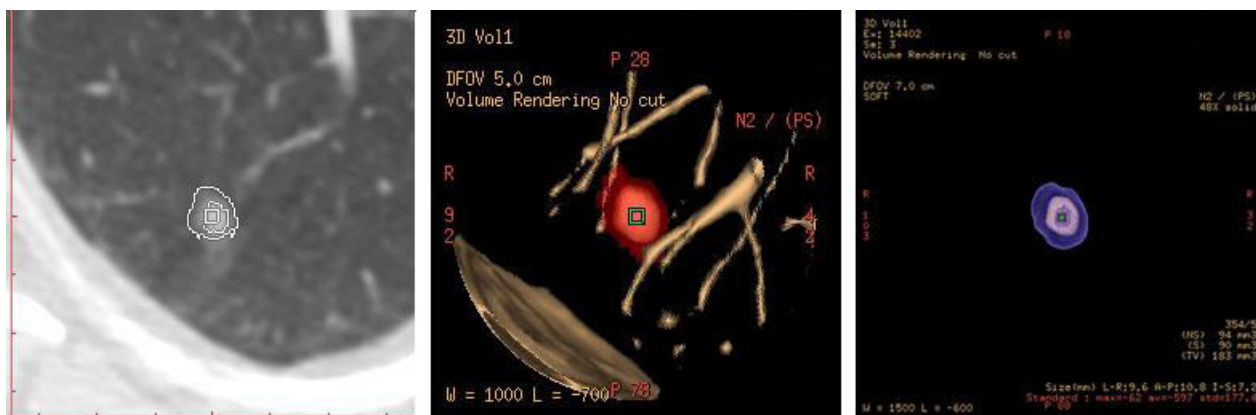
Softver takođe može kvantifikovati udeo nesolidne komponente u delimično solidnim lezijama (slika 15).



Slika 13. Segmentacija solidne lezije - solid (S)

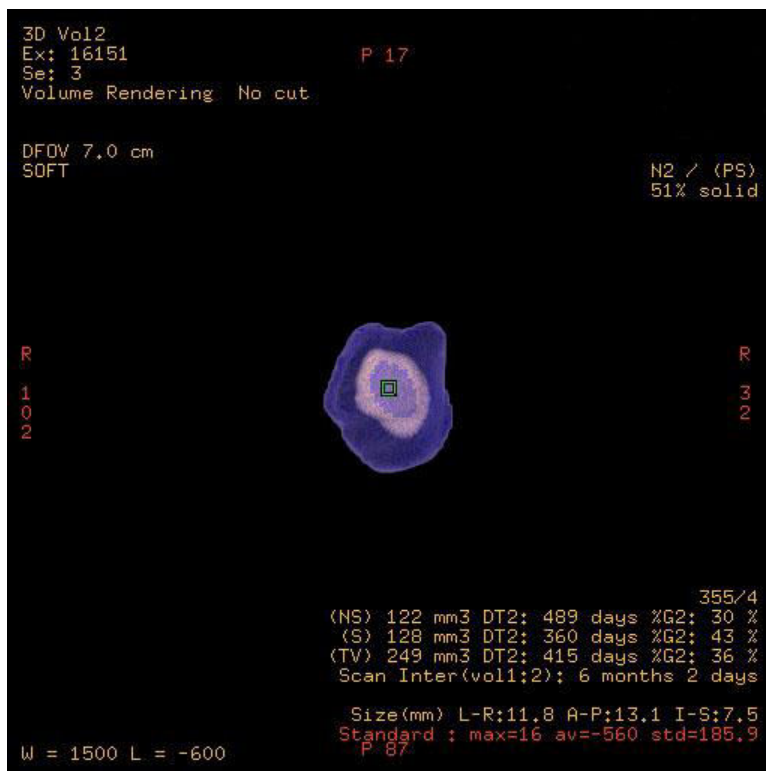


Slika 14. Segmentacija promene okarakterisane kao nonsolid (NS)



Slika 15. Segmentacija parcijalno solidne lezije-partsolid (PS) uz prikaz procentualnog udela nesolidne komponente (slika desno). Solidna komponenta označena je žutom a nesolidna komponenta ljubičastom bojom.

Prilikom poređenja parcijalno solidnih lezija na kontrolnom pregledu primenom MultiALA moda, softver omogućava izračunavanje stepena promene i DT ukupnog volumena a isto tako i stepen promene i DT pojedinačnih komponenti (solidnog i nesolidnog dela) lezije(Slika 16).



Slika 16. Softversko izračunavanje stepena rasta parcijalno solidne promene - MultiALA mod.

PREDNOSTI CAD SISTEMA

Većinu dizajniranih CAD sistema odlikuje:

- visoka stopa senzitivnosti
- visoka stopa uspešne segmentacije
- visoka stopa reproducibilnosti
- tačnost izračunatog vremena udvostručavanja promene
- poboljšanje performansi radiologa

Iako postoji velika razlika u senzitivnosti detekcije nodularnih promena od strane različitih CAD sistema, u nekim studijama zabeležena je senzitivnost i do 84%, međutim za neke softvere iznosila je samo 38% (4).

Senzitivnost detekcije od strane CAD sistema povećana je i brzom analizom tanjih preseka u okviru CT modaliteta. Pronađeno je da, u poređenju sa radiologom, koji analizira slike razumnog broja preseka srednje debljine (2,5 mm), dodatnom upotrebom CAD sistema može se povećati detekcija pulmonalnih nodula za 21,2% (4).

U istraživanjima Revel i saradnika rađena je evaluacija CT volumetrijskog softvera (Lung VCAR) dizajniranog da izračunava volumen nodularnih promena u tri dimenzije. Pokazano je da ovaj softver odlikuje visoka stopa uspešne segmentacije (96%). U slučajevima gde segmentacija nije uspela, promene su bile 3-6 mm i većim delom u kontaktu sa pleuralnom površinom. Visoka stopa reproducibilnosti potvrđena je podatkom da u 67% slučajeva nije bilo varijacija u svim izvođenim merenjima. U preostalim slučajevima koeficijent varijacije bio je u granicama dozvoljene greške. Razlog za ovako visoku reproducibilnost Lung VCAR sistema je što su, osim markiranja promena, svi koraci ekstrakcije volumena potpuno automatizovani, kao i što je softver osmišljen da svede na minimum uticaj izbora mesta markiranja tako što ponovo izračunava centar promene. Sva softverski izračunata vremena udvostručenja u skladu su sa benignom ili malignom prirodom lezija. Relevantnost softverski izračunatog vremena udvostručavanja je analizirana u ovoj studiji poređenjem sa finalnom dijagnozom (152). Nađena je dobra usaglašenost u merenjima nodularnih promena istog radiologa u više navrata i više različitih radiologa uz korišćenje CT volumetrijskog softvera. Navedeno ukazuje da je poređenje serijskih procena promene volumena od strane različitih radiologa pouzdano uz primenu 3D volumetrijskog softvera.

Stopa reproducibilnosti volumetrijske metode je takođe visoka, što dokazuju i mnoge studije na fantomima (144,145).

Upotreba CAD sistema unapredila je učinak kako specijalista radiologije tako i specijalizanata prilikom detektovanja nodularnih promena na CT u grudnog koša. Vrednosti za detektovanje promena od 1 cm i manje značajno su više kod radiologa prilikom upotrebe CAD sistema nego bez upotrebe (82).

NEDOSTACI CAD SISTEMA

- visoka stopa lažno pozitivne detekcije
- visoka stopa lažno negativne detekcije

- nedovoljna efikasnost kao samostalne dijagnostičke procedure
- strukturne karakteristike nodula (radiološka solidnost), veličina, oblik, ograničenost,
- parametri akvizicije, i parametri rekonstrukcije značajno utiču na performanse softvera.

Stopa lažno pozitivne detekcije nodularnih promena od strane CAD sistema varira i uglavnom je visoka. Uzroci lažno pozitivne detekcije su krvni sudovi (54%), pleura (24%) i ožiljno tkivo (12%). Ostalih 10% uključuje konsolidaciju plućnog parenhima, koštanu strukturu i meko tkivo zida grudnog koša (4).

U jednom istraživanju lažno negativni noduli otkriveni su u 122 od ukupno 150 pacijenata, što daje stopu lažno pozitivnih nalaza od 3,19(4).

U studijama Giger i saradnika, Armato i saradnika, i Lee i saradnika, istraživači su jasno naveli stope stvarno pozitivnih rezultata od 94% do 72% i lažno pozitivnih rezultata od 0,08 do 4,60 nodularnih promena po studiji, koristeći CAD sistem (180).

Visoka stopa lažno negativne detekcije lezija od strane CAD sistema limitira ovu aplikaciju kao samostalnu dijagnostičku tehniku. Dobijene visoke stope lažno negativne detekcije delimično odgovaraju i postavljenim limitacijama softvera prilikom istraživanja (limitirana veličina, atenuacija, način segmentacije) (4).

Prema studiji Yuan i saradnika (4) kompjuterski asistirana detekcija pulmonalnih nodula u CT skriningu, niti radiolog, niti softver pojedinačno nisu bili dovoljno efikasni u detektovanju svih nodularnih promena. Radiolog je sa lakoćom pronalazio periferne i subpleuralne nodule, iako su bili malih dimenzija, jer u navedenoj regiji ne postoje krvni sudovi slične veličine. CAD sistem je bio osetljiviji u prikazu centralnih, pogotovo hilarnih, promena između velikih krvnih sudova, koji su češće bili pogrešno interpretirani kao krvni sudovi i bivali prevideni od strane radiologa.

Visoka stopa lažno pozitivne detekcije nodularnih promena CAD sistema zahteva dodatnu analizu svake označene promene od strane radiologa da bi se potvrdila autentičnost i isključili lažno pozitivni rezultati (4).

Obzirom da se za veoma mali broj otkrivenih nodularnih plućnih promena (oko 1,3%) utvrdi da su bili karcinomi, realna stopa lažno pozitivnih nalaza u tom smislu penje se na 99% (3).

Nedostatak volumetrijskih softvera predstavlja i otežana segmentacija nesolidnih lezija, obzirom na malu razliku u denzitetu ovih lezija u odnosu na okolni plućni parenhim. Detekcija parcijalno solidnih i nesolidnih nodulosa od posebnog je kliničkog značaja obzirom da ove lezije, pogotovo parcijalno solidne, imaju znatno veći rizik za malignu prirodu u odnosu na solidne nodularne promene plućnog parenhima, te momentalna patološka procena čini se da je adekvatnija u ovim slučajevima (3). U istraživanju od strane Henschke i saradnika 63% parcijalno solidnih i 18 % nesolidnih nodulosa bilo je maligne etiologije, dok je samo 7% solidnih nodulosa bilo maligno (192).

Kako ističe Hahn najvažniji aspekti neke kvantitativne imidžing analize, neophodni za uspešnu kliničku implementaciju, predstavljaju: dostupnost, primenjivost i reproducibilnost metode (29).

Kada posmatramo CAD softvere vezane za CT dijagnostiku, iako je CT modalitet široko dostupan u svim zdravstvenim centrima, kako u našoj zemlji tako i u inostranstvu, još uvek postoji problem dostupnosti softverskih dodataka koji nisu implementirani u svakoj radiološkoj jedinici koja poseduje CT.

Softverski paketi moraju biti kompatibilni sa standardizovanim protokolima snimanja i sa standardnim kompjuterskim hardver sistemima. Takođe programi moraju biti primenjivi u kliničkim okvirima i adekvatno funkcionisati prilikom evaluacije patoloških nalaza koji uvek u većoj ili manjoj meri odstupaju od normalne anatomske slike. Softver mora omogućavati brzu obradu podataka, uz visoki stepen automatizacije, kako bi zadovoljio potrebe brze rutine u svakodnevnom kliničkom radu. Rezultati softverskih izračunavanja moraju biti visoko reproducibilni kako bi predstavljali pouzdanu alatku u službi radiologa.

Osim zadovoljavajuće reproducibilnosti, kao jedne od odlika automatskih softvera, metodu mora karakterisati i adekvatna tačnost, odnosno visoka preciznost. Tačnost metode podrazumeva da rezultati primene određene metode moraju korelirati sa stvarnim stanjem. U

slučaju volumetrijskih softvera za analizu nodularnih promena u plućnom parenhimu, tačnost metode predstavlja korelaciju sa konkretnom realnom veličinom date tumorske lezije.

Ispitivanje rada novih softverskih paketa, pored ispitivanja reproducibilnosti i preciznosti metode studijama na fantomima, omogućeno je i primenom specijalizovanih baza podataka koje su dostupne široj javnosti, a koje sadrže CT prikaz nodularnih promena. Navedene baze podataka formirane su 2003. godine, u okviru programa ELCAP (“the Early Lung Cancer Action Program”)(193,194).

Sve prethodno navodi vodeće istraživače u ovoj oblasti da prilikom kreiranja, ocene rada i praktične upotrebe novih volumetrijskih softvera za praćenje rasta analiziranih lezija, više insistiraju na preciznoj reproducibilnosti rezultata merenja nego na stvarnoj, realnoj preciznosti.

Ovo je takođe utemeljeno i u činjenici de se određene greške koje se javljaju prilikom procesa segmentacije u okviru rada CAD aplikacija, a koje su konstantne i koje se ponavljaju na isti način i u istom obimu pri svakom ponovljenom merenju, praktično potiru pri ponavljanim merenjima i ne utiču na varijabilnost. Praktično, tehnički gledano, stvarni volumen lezije ne mora biti toliko precizno izmeren dokle god volumetrijski softver daje reproducibilne rezultate. U ovom kontekstu primene CAD aplikacija prednost se može dati i manje preciznim ali ponovljivim sistemima koji daju konzistentnije rezultate, u odnosu na neke koji su možda u stanju da preciznije segmentuju određene lezije ali manje ponovljivo(178,195).

Uprkos uticaju mnogih faktora, uključujući veličinu i karakteristike nodulusa, parametre akvizicije i rekonstrukcije podataka CT pregleda kao i faktore vezane za datog pacijenta na nastanak varijabilnosti u rezultatima volumetrijskih merenja, u praksi, najvažnija odlika volumetrijskih softvera je da imaju konzistentne segmentacijske algoritme. U praktičnoj upotrebi CAD sistema čak i manje precizna segmentacija može biti zadovoljavajuća dokle god se postižu reproducibilni i konzistentni rezultati volumetrijskih merenja (196).

Značajan razvoj postignut je u oblasti 3D metoda merenja volumena tumora sa ciljem ostvarivanja preciznijih i reproducibilnijih merenja, te preciznijim registrovanjem promene dimenzija tumora, u kraćem vremenskom intervalu (197).

Obzirom na prethodnu činjenicu, prilikom revizije RECIST kriterijuma, razmatrana je mogućnost prelaska sa anatomske jednodimenzionalne procene na volumetrijsku ili funkcionalnu procenu terapijskog odgovora. Ipak, zaključeno je da je neophodno postizanje dovoljnog nivoa standardizacije i široke dostupnosti navedenih metoda, kako bi se volumetrija mogla implementirati u praksu kao alternativa konvencionalnom načinu merenja veličine tumora (197).

Primena različitih aparata, različiti protokoli akvizicije i rekonstrukcije, aplikacije kontrasta, različitih tipova softverskih aplikacija, izvor su pojave velike međučitačke varijabilnosti kod volumetrije. Navedeno predstavlja neke od najozbiljnijih prepreka implementacije ove metode u kliničku praksu do sada, obzirom na ograničenu dostupnost i kompleksnost postizanja zadovoljavajuće uniformnosti softverskih sistema između radioloških centara kako unutar iste zemlje tako i u odnosu na druge zemlje. U našoj zemlji postoji još uvek mali broj centara koji ima neophodan nivo tehničke opremljenosti za volumetrijsko merenje (CT aparat zadovoljavajućih performansi, posedovanje specijalizovanih softverskih paketa za volumetriju) i veoma mali broj specijalizovanog kadra za adekvatnu primenu ovih softvera u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Takođe još uvek u svim centrima ne postoji adekvatno arhiviranje podataka CT pregleda. Za svakodnevnu kliničku upotrebu volumetrijskih softvera neophodno arhiviranje tankih preseka, što povlači potrebu za kompleksnijom tehničkom podrškom (PACS-Picture Archiving and Communication System) kako bi se adekvatno arhivirali podaci daleko većih kapaciteta od postojećih.

1.4.4 Značaj primene CAD sistema u evaluaciji terapijskog odgovora

Primena volumetrijske procene terapijskog odgovora tumora omogućava raniju i adekvatniju detekciju objektivne promene dimenzija tumora. Ova činjenica od značaja je za farmakološka istraživanja gde se primenom volumetrije može ubrzati razvoj novih efikasnih onkoloških lekova(198). Kako Maitland ističe, kao što mala promena u radijusu dovodi do velike promene volumena, tako bi minimalna ulaganja u infrastrukturu, u pogledu implementacije volumetrije u istraživanja, dovela do primene punog potencijala CT modaliteta a samim tim i do višestruke koristi u oblasti razvoja savremenog personalizovanog onkološkog lečenja (198).

Takođe u svakodnevnoj kliničkoj praksi rano otkrivanje adekvatnog odgovora može imati i ekonomskog benefita obzirom na visoke troškove primene inovativnih onkoloških lekova (127).

Benefit primene CAD sistema u evaluaciji terapijskog odgovora imali bi i pojedinci. Ogleđao bi se u ranijem i pouzdanijem registrovanju izostanka odgovora tumora na primenjenu terapiju u odnosu na konvencionalna jednodimenzionalna ili dvodimenzionalna merenja, što bi sprečilo nepotrebni nastavak terapije, a samim tim i prekinulo dalje toksično dejstvo lekova koji bi se davali pacijentima (198,199).

Neki autori (200) smatraju da promena volumena samo parcijalno oslikava stvarnu promenu tumora pod uticajem terapije. Oni smatraju da određeni stepen promene volumena posmatranih lezija može biti posledica promene volumena necelularne komponente tumora, te da postoji samo delimična korelacija između volumena tumora i broja vijabilnih tumorskih ćelija. Uprkos ovoj činjenici, volumetrijske metode polako dostižu široku dostupnost (200,201), sve su jednostavnije za upotrebu i svakako imaju potencijal da upotpune, ili čak zamene, postojeće anatomske kriterijume(202).

Prethodno navedeno ukazuje na činjenicu da je upotreba volumetrijskih merenja u evaluaciji terapijskog odgovora i dalje podložna diskusiji, te preporuke za njihovo uvođenje u kliničku upotrebu tek treba da se formiraju (200,201,203).

Obzirom na višestruke benefite primene CAD sistema u evaluaciji terapijskog odgovora dalje se moraju ulagati naporu u uspešnu implementaciju navedene metode u svakodnevnu kliničku praksu.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1 RADNA HIPOTEZA

1. Manuelnim jednodimenzionalnim merenjem dimenzija tumorskih lezija odabranih prema RECIST kriterijumima kompjuterizovanom tomografijom grudnog koša obolelih od karcinoma pluća u IV stadijumu postoje značajno veće razlike u rezultatima meranja dimenzija tumora u odnosu na kompjuterski asistirano volumetrijsko merenje.

2. Postoji značajna razlika u proceni terapijskog odgovora tumora na osnovu razlike u rezultatima merenja promene dimenzija tumorskih lezija kompjuterizovanom tomografijom prema RECIST kriterijumima primenom manualnog jednodimenzionalnog merenja i kompjuterski asistirane volumetrije kod obolelih od karcinoma pluća u IV stadijumu.

3. Izgled ivica tumorske lezije, oblik i odnos prema okolnim anatomskim strukturama značajno utiču na razlike u rezultatima merenja dimenzija tumorskih lezija odabranih prema RECIST kriterijumima primenom kompjuterski asistirane volumetrije kod obolelih od karcinoma pluća u IV stadijumu.

2.2 CILJEVI RADA

1. Da se utvrdi da li postoji značajna razlika u rezultatima merenja dimenzija tumorskih lezija odabranih prema RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) kriterijumima primenom manualnog jednodimenzionalnog merenja i kompjuterski asistirane volumetrije na kompjuterizovanoj tomografiji grudnog koša obolelih od karcinoma pluća u IV stadijumu.

2. Da se utvrdi da li postoji značajna razlika u proceni odgovora odabranih tumorskih lezija na primenjenu terapiju kompjuterizovanom tomografijom primenom RECIST kriterijuma manualnim jednodimenzionalnim merenjem i kompjuterski asistiranim volumetrijskim merenjem kod obolelih od karcinoma pluća u IV stadijumu.

3. Da se utvrdi da li izgled ivica tumorske lezije, oblik i odnos prema okolnim anatomskim strukturama utiču značajno na razlike u rezultatima merenja dimenzija tumorskih lezija odabranih prema RECIST kriterijumima primenom kompjuterski asistirane volumetrije kod obolelih od karcinoma pluća u IV stadijumu.

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Tip studije, karakteristike uzorka, selekcija ispitanika

Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka

Istraživanjem po tipu prospektivne studije obuhvaćeno je 100 pacijenata obolelih od karcinoma pluća u IV stadijumu bolesti u vreme otkrivanja koji su ispitivani u periodu od 2013. do 2016. godine u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici i koji su ispunili kriterijume za ulazak u studiju.

Kriterijumi za uključivanje u studiju su:

-novootkriveni, patohistološki potvrđen karcinom pluća u IV stadijumu bolesti na osnovu kliničke i TNM klasifikacije oboljenja.

- postojanje najmanje jedne primarne ili druge lezije u plućnom parenhimu čiji najduži aksijalni dijametar iznosi ≥ 10 mm i ispunjava kriterijume merljivosti primenom RECIST kriterijuma

- starost pacijenata 18 i više godina

- primanje sistemske hemoterapije i /ili ciljane target terapije

-praćenje bolesti putem kontrolnog pregleda grudnog koša kompjuterizovanom tomografijom kako bi se omogućilo konsektivno merenje lezija plućnog parenhima.

Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su:

-radioterapija toraksa, operacija pluća, hemioterapija unutar 3 meseca pre uključivanja u istraživanje(radioterapija ili operativni zahvat za ekstratorakalne metastatske lezije unutar 3 meseca od početka istraživanja nije bio kriterijum za isključivanje iz studije)

-prethodni malignitet(drugi malignitet u istoriji oboljenja nije bio kriterijum za isključivanje iz studije ukoliko je period ozdravljenja duži od 3 godine)

- žene koje su trudne ili u periodu dojenja

- renalna insuficijencija

-alergija na jodno kontrastno sredstvo

-hipertireoidizam

-simptomatske metastaze u mozgu

- pacijent nije u stanju da podnese pregled kompjuterizovanom tomografijom koji je predviđen.

Pored osnovne CT dijagnostike, od dodatnih dijagnostičkih metoda svakom pacijentu urađena je ultrasonografija abdomena (US), kod 13% pacijenata načinjen je PET/CT, kod 8% MRI celog tela, kod 10% scintigrafija skeleta. Za patohistološku potvrdu dijagnoze, u najvećem broju slučajeva, patohistološki uzorak pribavljao se bronhobiopsijom (64%), zatim transtorakalnom punkcijom navođenom CT-om (8%) ili fluoroskopijom (7%). U 6% slučajeva do tačne patohistološke (ph) dijagnoze došlo se biopsijom/punkcijom perifernih limfnih žlezda, videoasistirana pleuroskopija je rađena u 8% slučajeva uz biopsiju plućne maramice kod 3% pacijenata neophodna je bila i videoasistirana torakotomija. Citologija pleuralnog punktata dovela je do dijagnoze kod 5% pacijenata.

3.2. Primenjeni radiološki dijagnostički modalitet i principi izvršenih merenja dimenzija target lezija

Za potrebe ovog istraživanja analizirani su podaci protokolarno načinjenih pregleda kompjuterizovanom tomografijom (CT) pre započete terapije (bazični pregledi) i CT pregleda nakon započete terapije (kontrolni pregledi).

3.2.1 Kompjuterizovana tomografija

Svi analizirani CT pregledi grudnog koša koji su upotrebljeni za analizu načinjeni su kao deo standardnog protokola za stejdžing karcinoma pluća kao i kasnije praćenje pacijenata Instituta za plućne bolesti Vojvodine.

Evaluirani su pregledi grudnog koša kompjuterizovanom tomografijom pacijenata sa karcinomom pluća u IV stadijumu (klasifikovanih na osnovu kliničke i TNM klasifikacije karcinoma pluća) lečenih u Institutu za plućne bolesti Vojvodine. U studiju su uključeni pacijenti koji imaju najmanje dva sukcesivna CT pregleda: inicijalni CT pregled pre započinjanja hemioterapije i kontrolni CT pregled nakon početka primene determinisanog terapijskog režima.

Radi optimizacije podataka svi CT pregledi grudnog koša obavljani su na 64 slajsnom skeneru *General Electric: GE LightSpeed VCT 64 Slice CT*. Primenjen je standardni protokol snimanja koji obuhvata aksijalne preseke toraksa od vrha pluća do nadbubrega uz sledeće parametre snimanja i rekonstrukcije: napon cevi – 120 kV; struja – mA Control; kolimacija sloja – 64 x 0.625 mm; debljina sloja – 5 mm; pitch factor – 1.375; SFOV: large body; Rec. Type – std, debljina sloja pri rekonstrukciji 1,25 mm. Kompjuterizovana tomografija kod svih ispitanika načinjena je u položaju supinacije na kraju inspirijuma.

3.3. Analiza pregleda kompjuterizovanom tomografijom (analiza tomograma)

Analiza svih CT skenova načinjena je pod istim uslovima:

Nakon adekvatne akvizicije podataka usledilo je prebacivanje podataka na radnu stanicu. Svi skenovi sa značajnim artefaktima usled disajnih pokreta isključeni su iz analize.

Svi načinjeni CT skenovi analizirani su nadigitalnoj radnoj stanici“GE AdvantageWorkstation 4.4“.

Dva radiologa su, vodeći se RECIST kriterijumima, evaluirali sve CT preglede grudnog koša pacijenata sa karcinomom pluća u IV stadijumu. Radiolozi koji su vršili analizu pregleda kompjuterizovanom tomografijom raspolagali su samo neophodnim informacijama vezanim za dati CT pregled, bez uvida u rezultate merenja prethodnih pregleda, kao i rezultate merenja drugog radiologa.

Pre započinjanja procesa merenja, konsenzusom oba radiologa, odabrane su kod svakog pacijenta zadovoljavajuće target lezije koje će se pratiti. Sledeći korak je bilo beleženje tačne lokalizacije lezija: plućno krilo, segment, specifičniji položaj (periferno/centralno). Takođe je označen i tomogram na kojem je registrovana lezija, kako bi se osiguralo ponovno merenje i naknadno praćenje identičnih target lezija tokom istraživanja.

3.4 Merenje dimenzija target lezija

Veličina svih označenih tumorskih lezija merena je na istoj digitalnoj radnoj stanici pod istim uslovima u prozoru za plućni parenhim.

Dva radiologa merila su dimenzije prethodno označenih lezija na CT skenovima grudnog koša pre i nakon započete hemioterapije.

Oba radiologa naknadno su jednom ponovili obe metode merenja za sve označene lezije kako bi se ispitala varijabilnost u rezultatima merenjima od strane istog radiologa.

Za potrebe određivanja varijabilnosti u rezultatima merenja radiolozi su na bazičnim i kontrolnim CT pregledima označavali i izvršili merenja dimenzija najmanje jedne, a maksimalno 5 tumorskih lezija u plućnom parenhimu. Jedna lezija merena je u 72% slučajeva, dok su dve, tri četiri i pet lezija merene u 11%, 6%, 7% i 4% slučajeva, redom.

3.4.1 Primenjene metode merenja dimenzija target lezija

Kod svih pacijenata uključenih u studiju, na osnovu navedenih kriterijuma, merenje dimenzija lezija od strane svakog radiologa izvršeno je putem dve različite metode merenja:

- manuelne metode merenja – koja predstavlja jednodimenzionalnu metodu merenja najdužih dijametara tumorskih target lezija u plućnom parenhimu prema RECIST 1.1 kriterijumima;

- volumetrije – predstavlja trodimenzionalnu metodu merenja ukupne zapremine istih tumorskih lezija uz pomoć softverskog paketa za kompjuterski asistiranu detekciju nodularnih lezija u plućnom parenhimu. Primenom iste softverske aplikacije preuzimana je i automatski određena vrednost najdužeg aksijalnog dijametra ispitivanih lezija. Navedena vrednost reprezentuje automatsku metodu merenja maksimalnog aksijalnog dijametra i predstavlja softverski generisanu vrednost dijametara dobijenih iz automatski pohranjenih podataka nakon segmentacije tumora od strane softverske aplikacije. Analizirali smo još dva automatska pristupa merenju dimenzija: automatski izračunata maksimalna vrednost dijametra tumora u aksijalnoj

ravni kao i najveći automatski izračunat dijametar u odnosu na sve tri ravni (automatski aksijalni i automatski ukupni dijametar).

Na osnovu rezultata volumetrijskog merenja izračunata je i vrednost efektivnog dijametra lezije. Efektivni dijametar definisan je kao matematički ekvivalent volumenu i predstavlja dijametar sfere ekvivalentne izmerenom volumenu. Izračunava se inverzijom formule za volumen sfere (lopte) $V = \frac{4}{3} r^3 \pi$ (V-volumen, r- poluprečnik) gde dobijamo poluprečnik željene sfere ekvivalentne izmerenom volumenu te množenjem sa 2 dobijamo vrednost efektivnog dijametra $d=2xr$.

3.4.2 Manuelna merenja

Za svaku odabranu „target“ leziju izvršeno je manuelno jednodimenzionalno merenje najdužeg dijametra u aksijalnoj ravni od strane svakog radiologa.

Sva jednodimenzionalna merenja vršena su na aksijalnim prekontrastnim tomogramima na dijagnostičkoj CT radnoj stanici, primenom elektronskog kalipera.

Isti metod procene i ista tehnika merenja primenjivana je pri karakterizaciji svake identifikovane i označene lezije na bazičnom i kontrolnom CT pregledu.

Evidentiran je rezultat merenja najdužeg aksijalnog dijametra tumorske lezije na odgovarajućem aksijalnom CT tomogramu i u odgovarajućem pravcu duž aksijalne ravni, na osnovu subjektivne procene radiologa, nezavisno za svaku pojedinačnu leziju.

3.4.3. Automatska merenja-volumetrija

Za svaku odabranu „target“ leziju izvršeno je kompjuterski asistirano merenje dimenzija označene lezije, što podrazumeva određivanje ukupnog volumena date tumorske lezije (volumetrija).

Volumetrijska merenja označenih lezija vršena su upotrebom komercijalnog segmentacijskog softvera za kompjuterski asistiranu detekciju (*Computer aided detection- CAD*) nodularnih promena u plućnom parenhimu - *Single ala GE Healthcare Technologies*.

Sam proces automatskog volumetrijskog merenja podrazumeva sledeće korake:

- pokretanje softverskog paketa i učitavanje CT podataka pregleda koji se trenutno evaluira
- radiolog pronalazi target leziju prethodno odabranu konsenzusom dva radiologa a koja će se meriti
- obeležavanje target lezije
- aktiviranje automatske segmentacije
- ukoliko je uspešna automatska segmentacija sledi validacija automatske segmentacije od strane radiologa
- ukoliko automatska segmentacija nije uspešna, pristupa se poluautomatskom modu rada softverskog paketa
- nakon završene poluautomatske segmentacije takođe sledi validacija segmentacije od strane radiologa
- pokretanje automatskog izračunavanje volumena tumorske lezije i ostalih željenih parametara od strane CAD sistema
- beleženje izračunatih parametara za svaku pojedinačnu leziju od strane radiologa koji je vršio merenje
- prilikom ponovnog merenja iste lezije ili naknadnog merenja iste lezije na kontrolnom pregledu, svaki put se ponovo aktivira softverski paket sa polazne tačke i svi segmenti automatskog procesa merenja se ponavljaju kao što je gore navedeno.

Automatska merenja dimenzija označenih tumorskih lezija podrazumeva izračunavanje i evidentiranje sledećih automatski kalkuliranih parametara od strane softvera:

1. automatski izračunatog najdužeg dijametra lezije u aksijalnoj ravni
2. automatski izračunatog najdužeg ukupnog dijametra lezije, koji podrazumeva najduži prečnik u sve tri ravni prostiranja lezije
3. automatski izračunat ukupni volumen date lezije

U slučajevima sa multiplim lezijama, lezije su navođene kраниокаудално i ukoliko je više lezija bilo prisutno u istoj aksijalnoj ravni, navođenje je vršeno medijalno put lateralno. Ovakav sistem obeležavanja sprovodio se na bazičnim i kontrolnim CT pregledima kako bi se obezbedilo praćenje istih lezija na kontrolnim skenovima.

Izračunati volumen i 3D volumetrijski prikaz lezije su zabeleženi i arhivirani.

3.5 Procena tumorskog odgovora na terapijski tretman primenom kompjuterizovane tomografije

Na osnovu dobijenih rezultata merenja dimenzija target lezija na bazičnim i kontrolnim CT skenovima, radiolozi su nezavisno utvrdili sumu dijametara target lezija i na osnovu toga izvršili kategorizaciju terapijskog odgovora prema RECIST 1.1 kriterijumima.

3.5.1. Jednodimenzionalna kvantifikacija terapijskog odgovora tumora - RECIST

Jednodimenzionalna (linearna) kvantifikacija urađena je prema RECIST 1.1 kriterijumima za evaluaciju odgovora solidnih tumora na terapijski tretman.

Za potrebe evaluacije tumorskog odgovora na primenjenu terapiju radiolozi su evaluirali bazične i kontrolne CT skenove vodeći se RECIST 1.1 kriterijumima. Konsenzusom dva radiologa označene su maksimalno 2 „target“ lezije za svakog pacijenta, merenog dijametara najmanje 10 mm. Izvršena su manuelna merenja najdužeg aksijalnog dijametara „target“ lezija nezavisno od strane oba radiologa. Utvrđena je suma dijametara target lezija i na osnovu toga izvršena kategorizacija terapijskog odgovora prema RECIST-u.

Za svakog pacijenta utvrđena je odgovarajuća kategorija objektivnog tumorskog odgovora na terapiju:

kompletan odgovor (*complete response - CR*) - nestanak target lezija

delimičan odgovor (*partial response - PR*) suma dijametara smanjena za najmanje 30%, uzevši za osnovu sumu dijametara pri bazičnom merenju

progresija bolesti (*progressive disease - PD*) uvećanje sume dijametara za najmanje 20% , poredivši sa najmanjom vrednošću sume dijametara u toku praćenja

stabilna bolest (*stable disease - SD*) nedovoljno smanjenje rasta tumora da bi se ispunili kriterijumi za PR niti dovoljan rast lezija za ispunjavanje kriterijuma za PD. Referentna vrednost je najmanja vrednost sume dijametara target lezija u toku praćenja.

Za sve metode evaluacije pacijenti koji su zadovoljili kriterijume delimičnog odgovora(PR)- označeni su kao partial responders, a pacijenti kod kojih je registrovana stabilna bolest(SD) ili progresija bolesti(PD) označeni su kao non-responders.

Postterapijski kontrolni skenovi analizirani su bez uvida u rezultate inicijalnih merenja za datog pacijenta.

Jednodimenzionalna kvantifikacija na osnovu RECIST 1.1 kriterijuma urađena je na dva seta podataka:

manuelno merenje najdužeg dijametra u aksijalnoj ravni (Tabela 3.)

automatsko merenje najdužeg dijametra u aksijalnoj ravni (Tabela 3.)

3.5.2. Volumetrijska evaluacija odgovora tumora na primenjenu terapiju

Za volumetrijsku evaluaciju tumorskog odgovora analizirane su identične lezije označene prilikom linearne kvantifikacije, a koje su zadovoljavale RECIST kriterijume i odabrane su konsenzusom od strane oba radiologa.

Volumetrijska evaluacija odgovora tumora na primenjenu terapiju, za svakog pacijenta urađena je na tri načina:

1. Volumetrijski model sa primenom graničnih vrednosti za kategorizaciju izvedenih iz RECIST-a (volumetrijski model „VOL-sfera“). Granične vrednosti dobijene su prostom ekstrapolacijom RECIST graničnih vrednosti u sferični volumen, predstavljajući granice za kategorizaciju tumorskog odgovora koje su ekvivalentne RECIST-u (PR je definisan kao smanjenje sume volumena lezija za najmanje 65 %, a PD je definisan kao porast sume volumena lezije za 73%). Ovi kriterijumi inicijalno su opisani od strane Therasse i saradnika (101)(Tabela 3.)

2. Volumetrijski model „VOL-ellipsoids“ – podrazumeva volumetrijski metod sa graničnim vrednostima za kategorizaciju terapijskog odgovora tumora predloženim od strane Schiavon i saradnika 2012. godine(127) koji opisuju da primena ovog tipa kriterijuma bolje korelira sa preživljavanjem pacijenata u odnosu na volumetrijske kriterijume izvedene iz RECIST-a. (PR je definisan kao smanjenje sume volumena lezija za najmanje 30%, a PD je definisan kao porast sume volumena lezije za najmanje 20%). (Tabela 3.)

3. Volumetrijski model sa modifikovanim graničnim vrednostima promene sume volumena target lezija za potrebe kategorizacije terapijskog odgovora (volumetrijski model „VOL-individual“). Modifikovane granične vrednosti određene su na ispitivanom uzorku za

potrebe ovog istraživanja, a sa ciljem unapređenja radiološkog pristupa kvantifikaciji morfološke procene odgovora tumora na terapijski tretman.

U svrhu analiziranja kategorizacije odgovora tumora i izračunavanja novih adekvatnih graničnih vrednosti za volumetrijska merenja (Tabela 1. i Tabela 2.) uvršteno je 90 pacijenata koji ispunjavaju uslove za RECIST samo na osnovu promene dimenzija lezija.

Identifikacija modifikovanih graničnih vrednosti za volumetrijsko merenje u svrhu kategorisanja terapijskog odgovora urađena je kroz definisanje usaglašenosti kategorizacije terapijskog odgovora primenom novih granica sa postojećim granicama za volumetrijsko merenje izvedenih iz konvencionalnih RECIST kriterijuma. Analiza je započeta od postojećih granica za volumetrijsko merenje izvedenih iz RECIST-a (-65%, +73%), uz dalje smanjenje praga („*threshold*“) za modifikovane granične vrednosti za 5% u svakom sledećem koraku. Promenom granica za manju procentualnu vrednost (<5%) dobijen je se skoro identičan rezultat kao i za redukciju od 5%, te ove vrednosti nisu uzete u obzir.

Za identifikaciju adekvatnih modifikovanih graničnih vrednosti posebno je pomeran prag („*threshold*“) u slučajevima smanjenja sume volumena target lezija za proglašenje PR kategorije, a posebno je pomeran prag („*threshold*“) za povećanje sume volumena target lezija, odnosno identifikaciju adekvatne granične vrednosti za PD.

Primenjena je Cohen's kappa metoda za ispitivanje usaglašenosti nove granice i zvanične RECIST granice u određivanju PD, SD i PR kategorije (-65,+73). Najveća vrednost Cohen's kappa koeficijenta zabeležena je kod graničnih vrednosti za volumetrijski metod ekstrapolacije u elipsoid (-30%,+20%). Posle toga Cohen's kappa koeficijent ponovo počinje da opada. Prve granice, gde je došlo do značajne razlike u kategorizaciji terapijskog odgovora, tj. pragovi („*threshold*“) na osnovu kojih je prvi put neka SD kategorija primenom konvencionalnih RECIST granica kategorisana kao PD, identifikovani su kao modifikovane granične vrednosti i iznose -35% za smanjenje sume volumena i +20% za povećanje sume volumena. Upravo zato su i testovi (Mann-Whittney U test za nezavisne uzorke) pokazali da se na tim granicama prvi put javljaju statistički značajne razlike između zvaničnih RECIST granica i svakog pojedinačnog smanjenja praga („*thresholda*“), odnosno prvi put se javljaju statistički značajne razlike u postavljenim kategorijama PD, SD i PR na osnovu ova dva načina kategorisanja terapijskog odgovora. Na

osnovu navedenog, a u svrhu ispitivanja radiološke evaluacije terapijskog odgovora tumora, u ovom istraživanju definisane su modifikovane granice na osnovu kojih će se vršiti kategorizacija odgovora na terapiju i komparacija sa prethodna dva principa volumetrijske evaluacije odgovora tumora na primenjenu terapiju (Tabela 1. i 2.).

Tabela 1. Računska modifikacija zvaničnih RECIST graničnih vrednosti za volumetrijska merenja (*smanjenja sume volumena*) prilikom kategorisanja PR na ispitivanom uzorku

RECIST klasifikacija -65% do +73% smanjivanje „treshold“-a za PR granicu						
Promena sume volumena	kategorije	SD	PD	PR	kappa	Statistička značajnost
-60%	SD	67	10	9	0,251	ns
	PD	/	4	/		
-55%	SD	67	10	9	0,251	ns
	PD	/	4	/		
-50%	SD	67	10	9	0,251	ns
	PD	/	4	/		
-45%	SD	67	10	9	0,251	ns
	PD	/	4	/		
-40%	SD	67	10	6	0,414	ns
	PD	/	4	/		
	PR	/	/	3		
-35%	SD	65	10	3	0,508	F=3674,00, p=0,029
	PD	/	4	/		
	PR	2	/	6		
-30%	SD	61	10	/	0,543	F=3345,00, p=0,001
	PD	/	4	/		
	PR	6	/	9		
-25%	SD	58	10	/	0,486	F=3204,00, p=0,000
	PD	/	4	/		
	PR	9	/	9		
-20%	SD	56	10	/	0,451	F=3110,00, p=0,000
	PD	/	4	/		
	PR	11	/	9		
-15%	SD	49	10	/	0,345	F=2781,00, p=0,000
	PD	/	4	/		
	PR	18	/	9		
-10%	SD	42	10	/	0,260	F=2452,00, p=0,000
	PD	/	4	/		
	PR	25	/	9		
-5%	SD	33	10	/	0,171	F=2029,00, p=0,000
	PD	/	4	/		
	PR	34	/	9		

Tabela 2. Računska modifikacija zvaničnih RECIST graničnih vrednosti za volumetrijska merenja (*povećanje sume volumena*) prilikom kategorisanja PD na ispitivanom uzorku

RECIST klasifikacija -65% do +73% smanjivanje „treshold“-a za PD granicu						
Promna sume volumena	kategorije	SD	PD	PR	kappa	Statistička značajnost
70%	SD	67	10	9	0,251	<i>ns</i>
	PD	/	4	/		
65%	SD	67	9	9	0,306	<i>ns</i>
	PD	/	5	/		
60%	SD	67	7	9	0,410	<i>ns</i>
	PD	/	7	/		
55%	SD	67	7	9	0,410	<i>ns</i>
	PD	/	7	/		
50%	SD	67	6	9	0,459	<i>ns</i>
	PD	/	8	/		
45%	SD	67	5	9	0,505	<i>ns</i>
	PD	/	9	/		
40%	SD	67	4	9	0,550	<i>ns</i>
	PD	/	10	/		
35%	SD	67	3	9	0,593	<i>ns</i>
	PD	/	11	/		
30%	SD	67	3	9	0,593	<i>ns</i>
	PD	/	11	/		
25%	SD	67	3	9	0,593	<i>ns</i>
	PD	/	11	/		
20%	SD	65	1	9	0,623	F=3555,00, p=0,008
	PD	2	13	/		
15%	SD	63	1	9	0,576	F=3465,00, p=0,003
	PD	4	13	/		
10%	SD	57	1	9	0,453	F=3195,00, p=0,000
	PD	10	13	/		
5%	SD	52	0	9	0,306	F=2925,00, p=0,000
	PD	15	14	/		

Za svakog pacijenta utvrđena je odgovarajuća kategorija objektivnog tumorskog odgovora na terapiju, na osnovu promene sume volumena, primenom utvrđenih modifikovanih graničnih vrednosti kategorizacije za volumetrijska merenja, na sledeći način:

kompletan odgovor (*complete response - CR*) - nestanak target lezija

delimičan odgovor (*partial response - PR*) suma volumena smanjena za najmanje 35%, uzevši za osnovu sumu volumena pri bazičnom merenju

progresija bolesti (*progressive disease - PD*) uvećanje sume volumena za najmanje 20%, poredivši sa najmanjom vrednošću sume volumena u toku praćenja

stabilna bolest (*stable disease - SD*) nedovoljno smanjenje rasta tumora da bi se ispunili kriterijumi za PR niti dovoljan rast lezija za ispunjavanje kriterijuma za PD. Referentna vrednost je najmanja vrednost sume volumena target lezija u toku praćenja.

Tabela 3. Uporedni prikaz graničnih vrednosti (kriterijuma) za kategorisanje terapijskog odgovora tumora

Metoda	PR	PD	SD
# Manuelna – RECIST (SND)	smanjenje 30%	povećanje 20%	Nisu ispunjeni kriterijumi za PR i PD
# Automatska– RECIST (SND)	smanjenje 30%	povećanje 20%	Nisu ispunjeni kriterijumi za PR i PD
## Volumetrija – sfera (SV)	smanjenje 65%	povećanje 73%	Nisu ispunjeni kriterijumi za PR i PD
## Volumetrija – elipsoid (SV)	smanjenje 30%	povećanje 20%	Nisu ispunjeni kriterijumi za PR i PD
## Volumetrija – modifikovane granice (SV)	smanjenje 35%	povećanje 20%	Nisu ispunjeni kriterijumi za PR i PD

Legenda:

SND - suma najdužih dijametara;

SV- suma volumena;

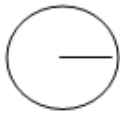



Jednodimenzionalne metode merenja;

Trodimenzionalne metode merenja;

Volumetrija – sfera: Volumetrijski metod ekstrapolacije u sferični volumen (volumetrijski metod sa primenom graničnih vrednosti za kategorizaciju izvedenih iz RECIST-a);

Volumetrija – elipsoid: Volumetrijski metod ekstrapolacije u elipsoid;

Volumetrija – modifikovane granice: Računska modifikacija zvaničnih RECIST graničnih vrednosti kategorizacije terapijskog odgovora tumora za volumetrijska merenja.

sistem	RECIST manelno			
klasifikacije	RECIST automatsko	VOL-SFERA	VOL-ELIPSOID	VOL-MOD
princip merenja	1D	3D	3D	3D
metoda	manuelno (1D) automatsko (1D)	volumetrija (3D)	volumetrija (3D)	volumetrija (3D)
merna jedinica	 dijametar (mm)	 zapremina (mm ³)	 zapremina (mm ³)	 zapremina (mm ³)
formula	$d=2r$	$V=4/3\pi r^3$	$V=4/3\pi r_1 r_2 r_3$	softversko izračunavanje

Slika 17. Uporedni prikaz analiziranih 1D i 3D sistema klasifikacije terapijskog odgovora

Komparacija različitih sistema kategorisanja terapijskog odgovora tumora, navedenih u Tabeli 3. načinjena je posredstvom evaluacije kliničkog ishoda, a na osnovu određivanja vremena preživljavanja bez progresije bolesti („progression free survival“ - PFS).

3.6. Analiza morfoloških parametara

Pored određivanja dimenzija tumora za svaku označenu leziju, svaki od radiologa analizirao je određene morfološke karakteristike same lezije i na osnovu subjektivne procene odlučivao se za jednu od ponuđenih opcija.

Na osnovu morfoloških karakteristika lezije su podeljene prema izgledu ivica, obliku lezije i na osnovu odnosa prema okolnim anatomskim strukturama.

Na osnovu izgleda ivica lezije su podeljene na: glatke ili spikulirane.

Na osnovu oblika, lezije su podeljene na: sferične ili izdužene.

Svaka od ispitivanih lezija je okarakterisana kao lezija sferičnog oblika ukoliko su sve tri dimenzije date lezije subjektivnom procenom radiologa bile podjednake ili je lezija okarakterisana kao izdužena ukoliko je jedna od dimenzija prema subjektivnoj proceni premašivala dimenzije u ostale dve posmatrane ravni.

U zavisnosti od odnosa prema okolnim strukturama, na osnovu prisustva/odsustva odgovarajuće anatomske strukture u bliskom kontaktu sa datom lezijom, sve lezije razvrstane su u dve grupe:

Prvu grupu čine lezije koje su potpuno ograničene- u ovu grupu ubrajaju se sve lezije koje ni u jednoj posmatranoj ravni nisu u bliskom kontaktu sa okolnim anatomskim i u potpunosti su okružene plućnim parenhimom.

Drugu grupu predstavljaju lezije koje su nepotpuno ograničene, a podrazumevaju sve ostale lezije koje se ne mogu svrstati u grupu 1, bez obzira ne ekstenziju kontakta ili tip anatomske strukture sa kojom je data lezija u kontaktu. Lezije ove grupe su dalje razvrstane na osnovu tipa anatomske strukture sa kojom je data lezija u kontaktu, ili na osnovu ekstenzije kontakta, na podgrupe :

a) perivaskularne- lezije uz krvni sud

b) peripleuralne- lezije uz pleuru, odnosno:

- lezije sa minimalnim kontaktom sa pleurom (dužina kontakta sa pleurom iznosi $\leq 25\%$

dijametra lezije) i

- lezije sa značajnim kontaktom sa pleurom (dužina kontakta sa pleurom iznosi $>25\%$

dijametra lezije).

3.7. Statistička analiza podataka

Za sve statističke analize primenjen je programski paket SPSS, verzija 19.0,. Svi rezultati prikazani su grafički i/ili tabelarno primenom programa SPSS 19.0 i Microsoft Office Excel 2007.

Od deskriptivnih statističkih metoda, korišćene su mere centralne tendencije i mere varijabiliteta. Standard za mere centralne tendencije je izračunavanje aritmetičke sredine, minimuma, maksimuma i raspona vrednosti. Od mera varijabiliteta je korišćeno izračunavanje standardnih devijacija i varijansi.

Od metoda za testiranje statističkih hipoteza primenjene su, u zavisnosti od prirode podataka, Mann-Whitney U test i Kolmogorov-Smirnov Z test za poređenja dve grupe podataka, a Kruskal-Wallis test za poređenje više od dve grupe podataka. Korišćeni su takođe i Friedmanov i Kendall's W testovi za poređenje uparenih uzoraka.

U ovom istraživanju kvantifikovali smo preciznost volumetrijske i manuelne metode merenja određivanjem varijabilnosti između očitavanja (204). Takođe ispitivali smo pouzdanost volumetrijske i manuelne metode merenja kroz anлізу korelacije i slaganja rezultata merenja. Varijabilnost u rezultatima merenja između očitavanja određivana je za svaku od ispitivanih metoda merenja dimenzija tumora (manuelna aksijalna, automatska aksijalna, volumetrijska-efektivni dijametar). Određivana je repitabilnost (varijabilnost u slučaju slučaju merenja od strane različitih radiologa – izmeđučitačka varijabilnost - „interrater“) i reproducibilnost (varijabilnost u slučaju ponavljanja merenja od strane istog radiologa- unutarčitačka varijabilnost - „intrarrater“).

Repitabilnost merenja predstavlja varijacije u ponovljenim merenjima istog radiologa („intrarater“) ili varijacije u svakom merenju između dva različita radiologa („interrater“). Greške pri merenjima određivane su izračunavanjem intra i interobserver varijabilnosti određivanjem srednje vredosti apsolutnih razlika između dva merenja). Merenje se smatralo za repitabilno, ukoliko je varijacija bila manja od zadatih kriterijuma, što je grafički predstavljeno Bland-Altman grafikonom (dijagramima raspršenosti). Primenom navednog, procenjena je srednja vrednost odstupanja merenja, odnosno posmatrane su razlike nastale između merenja istog ili različitih radiologa. U našem primeru korišćena je formula aritmetička sredina $\pm 5 * SD$

za određivanje LoA sa 95% intervalom poverenja (confidence interval-CI), iz razloga što podaci nemaju normalnu raspodelu, a to vodi ka korišćenju Čebiševljevog polinoma za određivanje granica umesto uobičajene formule aritmetička sredina $\pm 1,96 * SD$. „Limits of agreement” (LoA) nam daju podatke o opsegu u kome se dobijena varijabilnost pojavljuje sa verovatnoćom manjom od 0,1%. U slučaju primene Bland-Altman analize, obzirom da smo radili upoređivanje jednodimenzionalnih i trodimenzionalne metode morali smo trodimenzionalnu metodu (volumetriju) prevesti u jednodimenzionalni ekvivalent, što je u našem slučaju jednako efektivnom dijametru obzirom da se moraju porediti veličine istog ranga.

U svrhu analize korelacije (stepena slaganje) rezultata merenja između dva radiologa i između ponavljanih merenja istog radiologa primenjen je ICC– interclass correlation coefficient (Cronbach Alpha internal consistency), Pearson-ov koeficijent ili Spearman-ov korelacijski faktor slaganja, odnosno neparametrijski ekvivalent Pearson-ovom, u slučaju nedostatka ispunjenosti uslova za normalnu distribuciju podataka. Takođe, primenjen je i Cohen's kappa koeficijent slaganja. Cohen's kappa koeficijent slaganja se kreće u granicama od 0,00 do 1,00 i daje podatke o jačini slaganja između merenja:

- koeficijent 0-0,20 govori za zanemarljivo slaganje
- koeficijent 0,21-0,40 govori za umereno slaganje
- koeficijent 0,41-0,60 govori za srednje slaganje
- koeficijent 0,61- 0,80 govori za dobro slaganje
- koeficijent 0,81 -1,00 govori za skoro savršeno slaganje (koeficijent od 1,00 predstavlja savršeno slaganje).

Za analizu preživljavanja, a shodno neparametrijskim podacima, upotrebljene su Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja i rizika („hazard ratio“). Za analizu su se poredili po Log-rank testu i izračunavao se χ^2 koeficijent sa kojim se ispituje jednakost distribucije preživljavanja, pri čemu su sve vremenske jedinice jednako važne. U svrhu upoređivanja rizika za dve grupe pacijenata, a u odnosu na više različitih faktora, upotrebljena je Cox-ove regresija. Rizik u ovom slučaju označava verovatnoću da će pacijent umreti (u našem slučaju preći u kategoriju progresivne bolesti, PD kategorija) u datom trenutku, uzimajući u obzir specifičnost faktora rizika za svakog pojedinačnog pacijenta. „Hazard ratio“ predstavlja predviđenu promenu u riziku za jedinično povećanje faktora.

Statistička analiza veličine uticaja karakteristika lezija na rezultate volumetrijskog merenja dimenzija tumora određena je izračunavanjem statističkog pokazatelja veličine uticaja – $r = z / \sqrt{N}$ (N-ukupan broj slučajeva). Veličina uticaja, prema Koenovom kriterijumu, tumači se na sledeći način:

- koeficijent 0,1 govori za mali uticaj
- koeficijent 0,3 govori za srednji uticaj
- koeficijent 0,5 govori za veliki uticaj.

4. REZULTATI

4.1 Karakteristike pacijenata

U periodu istraživanja od januara 2013. godine do juna 2016. godine, obuhvaćeno je ukupno 100 ispitanika obolelih od karcinoma pluća u IV stadijumu bolesti i pri tome je prosečna dužina praćenja pacijenata (od datuma pribavljanja patohistološke dijagnoze) iznosila 14.56 meseci (2.96 - 41.81 meseci). U navedenom periodu praćenja zabeležena je prosečna dužina ukupnog preživljavanja bez progresije bolesti svih pacijenata 19.86 meseci (2.96-41.81 meseci). U navedenom vremenskom intervalu 28% pacijenata je umrlo, a 72% pacijenta je preživelo uz perzistiranje osnovne bolesti. Među obuhvaćenim pacijentima prosečne starosne dobi od 60,84 godine, bilo je 61% muškaraca i 39% žena (Tabela 4).

Bez tegoba (ECOG 0) je bilo 24%, dok je sa tegobama bilo 76% pacijenata. Faktori visokog rizika bili su prisutni kod 80% pacijenata (Tabela 4).

Pušača je bilo 77%, sa prosečnom dužinom pušačkog staža od 32,9 godina (Tabela 4).

Među obuhvaćenim pacijentima od svih patohistoloških tipova karcinoma pluća, najzastupljeniji je bio nesitnoćelijski karcinom pluća (96%), od čega je adenokarcinom bio zastupljen u 71,9% slučajeva (Tabela 4).

Tabela 4. Osnovne karakteristike ispitivanih pacijenata i primenjena terapija u periodu od januara 2013. do juna 2016. godine

Karakteristike ispitanika i tretman		prosek	raspon
Godine starosti		60.84	22-77
		n	%
Pol	Muškarci	61	61%
	Žene	39	39%
Performans status*ECOG	0	24	24
	1	76	76
Faktori rizik	Nizak rizik **	20	80
	Visoki rizik***	20	80
Istorija pušenja	Pušači	77	(77%)
	Godine pušenja prosek (raspon)	32.9	(5-60)
	Broj pakli na dan prosek (raspon)	1.3	(0.5-3)
Patohistološka dijagnoza	NSCLC	96	96
	Skvamocelularni karcinom	22	22.9
	Adenokarcinom		nsclc
	Krupnoćelijski karcinom	69	71.9
	Adenoskvamozni karcinom		nsclc
	Neklasifikovan nemikrocelularni karcinom	1	1 nsclc
	SCLC	4	4.2
			nsclc
		4	4

* ECOG 0-Potpuno aktivan, sposoban da obavlja sve aktivnosti kao i pre bolesti, bez ograničenja, 1-Ograničen u napornim fizičkim poslovima, ali pokretan i sposoban da obavlja lakše ili sedeće kućne ili kancelarijske poslove (prema skali ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group)

** faktori niskog rizika-minimalna ili bez istorije pušenja ili ostalih poznatih faktora rizika

*** faktori visokog rizika- istorija pušenja ili ostalih poznatih faktora rizika(istorija karcinoma pluća u prvom stepenu srodstva, izloženost azbestu, radonu ili uranijumu).

U momentu otkrivanja bolesti 15% pacijenata je bilo bez simptoma, dok je od preostalih pacijenata koji su imali pojedinačne i / ili udružene simptome 63% imalo kašalj, 35% gubitak telesne mase, 32% otežano disanje, 25% bol u grudima, 12% krvavi ispljuvak, 12% zamaranje, a preznojavanje je imalo 4% ispitanika (Tabela 5).

Tabela 5. Distribucija simptomatologije obuhvaćenih pacijenata

Simptomi	%
Bez simptoma	15
Sa simptomima*:	85
Kašalj	63
Gubitak telesne mase	35
Otežano disanje	32
Bol u grudima	25
Krvavi ispljuvak	12
Zamaranje	12
Preznojavanje	4

* pojedini pacijenti imaju udružene simptome (polisimptomatsku kliničku sliku)

Posmatrajući pridružene bolesti, 27% pacijenata nije imalo pridruženih bolesti u trenutku dijagnostikovanja karcinoma pluća (Tabela 6). Među pacijentima sa prisutnim komorbiditetom najveći broj (50.7%) imao je jedno pridruženo oboljenje, a 15% tri i više pridruženih bolesti (Tabela 6). U najvećem broju slučajeva pacijenti su bolovali od kardiovaskularnih oboljenja (86.3%), endokrinih oboljenja, najčešće dijabetesa (26%), hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) (23.3%), infekcija (10.9%), ranijih maligniteta (9.6%), tuberkuloze (4.1%), renalnih oboljenja (4.1%) i ostalih, manje frekventnih oboljenja (Tabela 6).

Tabela 6. Distribucija komorbiditeta ispitivanih pacijenata

Pridružene bolesti	%
Bez pridruženih bolesti	27
Sa komorbiditetom:	73
jedno pridruženo oboljenje	50,7
tri i više pridruženih oboljenja	15
Vrste pridruženih oboljenja:	
kardiovaskularnih oboljenja	86,3
endokrinih oboljenja (dijabetes)	26
hronične opstruktivne bolesti pluća HOBP	23,3
infekcija	10,9
ranijih maligniteta	9,6
tuberkuloza	4,1
renalna oboljenja	4,1

U pogledu dijagnostičke potvrde metastaziranja u regionalne limfne čvorove, u 63% slučajeva patohistološkom potvrdom utvrđene su metastaze u regionalnim limfnim čvorovima dok je putem dijagnostike kompjuterizovanom tomografijom, vodeći se RECIST1.1 kriterijumima (kraći dijametar duži od 15 mm), u 46% slučajeva registrovana zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova u momentu otkrivanja oboljenja (Tabela 7 i 8). Od svih obuhvaćenih pacijenata, u vreme postavljanja dijagnoze, 76% je imalo prisutne nodulose u plućnom parenhimu kontralateralnog plućnog krila, pleuralne nodulose ili maligni pleuralni i/ili perikardni izliv (M1a). Kod 24% pacijenata utvrđena je i diseminacija karcinoma u udaljene organe (M1b). Kod 45% ispitivanih pacijenata utvrđeno je istovremeno postojanje metastaza u više organa (Tabela 8).

Tabela 7. Distribucija dijagnostičke potvrde metastaziranja u regionalne limfne čvorove

Dijagnostička procedura	%*
Patohistološka potvrda	63
CT	46

* prikazani procenti ne podrazumevaju obuhvat istih pacijenata

Tabela 8. Distribucija TNM deskriptora kod ispitanika obuhvaćenih istraživanjem

Distribucija TNM deskriptora	
T - raširenost primarnog tumora	%
Tx	1
T1a	3
T1b	5
T2a	15
T2b	5
T3	17
T4	54
N – zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova	
N0	37
N1	7
N2	25
N3	31
M – postojanje udaljenih metastaza	
M1a	76
M1b	24

* prikazana klasifikacija je u skladu sa sedmom revizijom TNM klasifikacionog sistema

U posmatranom uzorku udaljene metastaze registrovane su najčešće u vidu nodusa u kontralateralnom plućnom krilu i pleuri (88%) (Tabela 9). Tabela 9 predstavlja prikaz učestalosti distribucije udaljenih metastaza po organima izražene u procentu broja pacijenata sa navedenom lokalizacijom metastaziranja.

Tabela 9. Distribucija udaljenih metastaza karcinoma pluća

Distribucija metastaza karcinoma pluća prema zahvaćenom organu	%
Nodusi u kontralateralnom plućnom krilu i pleuri	88
Maligna pleuralna ili perikardna efuzija	19
Endokranijum	7
Nadbubrezi	11
Kosti	7
Jetra	12
Ostalo	8

**kod pojedinih pacijenata registrovano je prisustvo udaljenih metastaza u dva i/ili više organa*

4.2 Karakteristike analiziranih „target” lezija u plućnom parenhimu

Od ukupno 151 lezije koje su evaluirane, 24 lezije su bile primarni tumori (16%), dok je 127 analiziranih lezija predstavljalo metastaze (84%) obzirom da nije bila moguća segmentacija primarnog tumora. (Tabela 10).

Tabela 10. Zastupljenost primarnih i sekundarnih tumorskih promena unutar analiziranih „target” lezija

„Target” lezije (n=151)	N	%
Metastaza	127	84
Primarni tumor	24	16

Kada se posmatra distribucija lokalizacije primarnog tumora u odnosu na plućne režnjeve, kod 44% ispitivanih pacijenata primarni tumor je lokalizovan u gornjem desnom režnju, dok je u ostalim režnjevima pluća niža zastupljenost (Tabela 11).

Tabela 11. Distribucija lokalizacije primarnog tumora u odnosu na plućne režnjeve

Lokalizacija primarnog tumora (n=100)	(%)
Gornji desni režanj	44
Srednji desni režanj	8
Donji desni režanj	9
Gornji levi režanj	22
Donji levi režanj	17

Primenjujući RECIST 1.1 kriterijume kod 82% pacijenata označene su „nontarget” lezije čija je distribucija prikazana u Tabeli 12.

Tabela 12. Distribucija „non target” lezija u plućnom parenhimu kod ispitivanih pacijenata

Distribucija „non target” lezija	(%)
Nisu prisutne „non target” lezije	18
Prisutne* „non target” lezije:	82
Lezije plućnog parenhima < 10 mm	37
Limfonodusi (10-15 mm)	15
Pleuralni izliv	34
Karcinomatozni limfangitis	4
Atelektaza	8

*kod nekih pacijenata prisutne su više od jedne vrste non-target lezija

Distribucija ispitivanih tumora unutar levog i desnog plućnog krila bila je podjednaka, 49.7% analiziranih lezija lokalizovano je u levom plućnom krilu, dok se 50.3% lezija nalazilo u desnom plućnom krilu. Distribucija lokalizacije analiziranih lezija u odnosu na plućne režnjeve prikazana je u tabeli 13.

Tabela 13. Distribucija „target” lezija u plućnom parenhimu kod ispitivanih pacijenata

Distribucija „target” lezija (n=151)	N	%
Desni režanj	76	50,3
Gornji desni režanj	38	25,2
Srednji desni režanj	8	5,3
Donji desni režanj	30	19,9
Levi režanj	75	49,7
Gornji levi režanj	34	22,5
Donji levi režanj	41	27,1

Pri prvom, ali i kontrolnom pregledu, 93,4% „target” lezija, analiziranih ispitivanim softverom, okarakterisane su kao solidni nodulusi, dok je oko 4,6 i 4% odnosno 2 i 2,6% „target” lezija bilo parcijalno solidno i nesolidno po svom sastavu, redom navedeno. (Tabela 14).

Tabela 14. Karakteristike lezija- tip lezije

Tip „target” lezija(n=151)	Prvi pregled		Kontrola	
	n	%	n	%
Solid	141	93.4	141	93.4
Partsolid	7	4.6	6	4
Nonsolid	3	2	4	2,6

4.3 VARIJABILNOST U REZULTATIMA MERENJA DIJAMETRA TARGET LEZIJA

4.3.1 VARIJABILNOST U REZULTATIMA MERENJA - UTICAJ IZBORA METODE

4.3.1.1 Rezultati merenja dimenzija target lezija u odnosu na primenjene metode

U tabeli 15. prikazani su rezultati svih merenja ($n=1208$) maksimalnog dijametra target lezija manuelnom metodom merenja u aksijalnoj ravni, automatskom metodom merenja aksijalnog i ukupnog dijametra, kao i vrednosti za efektivni dijametar izračunat ekstrapolacijom iz volumena dobijenog volumetrijskom metodom merenja, zatim izmereni volumen target lezija volumetrijskom metodom.

Srednja vrednost najdužeg dijametra svih target lezija primenom manuelne metode merenja iznosila je 19,22 mm. Što se tiče automatskih metoda merenja: primenom automatskog merenja najdužeg dijametra u aksijalnoj ravni, dobijena je srednja vrednost od 22,19 mm, dok je srednja vrednost automatski izmerenog najdužeg dijametra u sve tri ravni (ukupnog dijametra) iznosila je 22,82 mm. Izračunata srednja vrednost efektivnog dijametra dobijenog iz rezultata volumetrijskog merenja, ekstrapolacijom iz sfere, iznosila 15,78 mm (Tabela 15).

Najmanji raspon od 36mm izmerenih dijametara dobijen je prilikom upotrebe volumetrijskog ekvivalenta (efektivnog dijametra), dok je najveći raspon dobijen prilikom automatskog merenja aksijalnog dijametra i iznosio je 64,5 mm (Tabela 15).

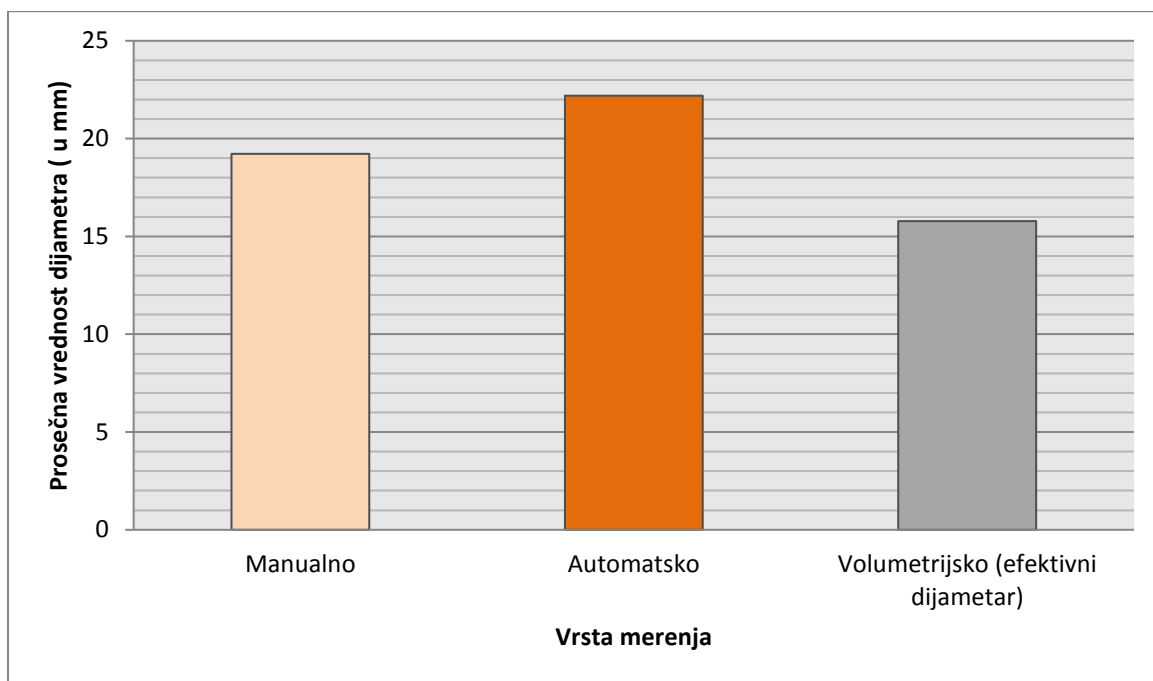
Kruskal-Wallis test za višestruke uzorke pokazuje postojanje statistički značajnih razlika u rezultatima merenja primenom analiziranih metoda merenja $F=3227.598$, $p=0.000$ (Tabela 15).

Tabela 15. Deskriptivni parametri izmerenih dijametara i izračunatih efektivnih dijametara svih „target” lezija po metodama uključujući sva izvršena merenja

Metoda (n=1208)	\bar{X} (mm)	Raspon (mm)	min (mm)	max (mm)	SD	95%CI	Kruskal-Wallis test
Manuelna- aksijalni	19,22	47,0	5,0	52,0	9,44	Od -27,98 do 66,42	F=3227.598 p=0.000
Automatska- aksijalni	22,19	64,5	3,9	68,4	10,77	Od -31,66 do 76,04	
Automatska- ukupni	22,82	63,1	5,3	68,4	10,98	Od -32,08 do 77,72	
Efektivni dijametar	15,78	36,0	3,4	39,4	7,66	Od -22,52 do 54,08	

Uporedni prikaz prosečnih vrednosti dijametara lezija primenom različitih metoda merenja (manuelno merenje najdužeg aksijalnog dijametara; automatsko merenje najdužeg aksijalnog dijametara; volumetrijsko merenje - izračunavanje efektivnog dijametara kao volumetrijskog ekvivalenta dobijenog ekstrapolacijom iz sfere) prikazan je na grafikonu 1.

Grafikon 1. Uporedni prikaz prosečnih vrednosti dijametara „target” lezija u odnosu na metodu merenja



Za međusobno poređenje rezultata merenja dobijenih primenom različitih metoda, za sva merenja (n=1208), za oba radiologa, sve lezije i oba merenja od strane istog radiologa primenjen je Mann-Whitney U test (Tabela16). Rezultati testa ukazuju da je jedino u slučaju poređenja aksijalne i ukupne metode dokazano da rezultati merenja nisu statistički značajno različiti ($F=697698.500$, $p=0.063$). Kada se uporede rezultati merenja svih ostalih metoda, dobijena je statistički značajna razlika između metoda: manuelna i automatska - aksijalna ($F=575128.500$, $p=0.000$), manuelna i volumetrijska ($F=1364.000$, $p=0.000$), automatska - aksijalna i volumetrijska ($F=1900.000$, $p=0.000$) (Tabela 16).

Tabela 16. Analiza razlika u rezultatima merenja primenom različitih metoda merenja, za sva merenja „target” lezija

Metoda	Mann-Whitney U test	Metoda	Mann-Whitney U test	Metoda	Mann-Whitney U test	Metoda	Mann-Whitney U test
M	F=575128.50	AA	F=697698,5	M	F=1364.00	AA	F=1900.00
AA	0 p=0.000	AU	0 p=0.063	V	0 p=0.000	V	0 p=0.000

M-manuelna metoda; AA-automatska aksijalna; AU-automatski-ukupna; V-volumetrijska (efektivni dijametara)

Obzirom da nije dokazano postojanje statistički značajne razlike između izmerenih vrednosti automatskog aksijalnog i automatskog ukupnog dijametara (Tabela 16) za potrebe daljeg poređenja rezultata kao reprezentativna metoda automatske metode 1D merenja „target” lezija odabrana je metoda automatskog merenja aksijalnog dijametara.

4.3.1.2 Ukupna varijabilnost u rezultatima merenja u zavisnosti od primenjene metode

Varijabilnost rezultata merenja između odabranih metoda prikazana je kroz realnu (nominalnu) razliku (mm) i relativnu (procentualnu) razliku vrednosti dijametara u Tabeli 17. Srednja vrednost realne i relativne razlike između manuelne i automatske metode iznosila je -2,97 mm i -16,8%, redom navedeno (Tabela 17). Razlika u dijametrima izmerenim manuelnom metodom i metodom efektivnog dijametara iznosila je 3,44mm odnosno 17,1 %, dok je razlika između vrednosti izmerenih dijametara automatskom metodom i metodom efektivnog dijametara iznosila je 6,42 mm, odnosno 28,3% (Tabela 17).

Tabela 17. Analiza razlika u izmerenim dijametrima između primenjenih metoda merenja „target” lezija

METODA	REALNA (nominalna) RAZLIKA \bar{X} (mm)	RELATIVNA RAZLIKA \bar{X} (%)	RASPON mm (%)	Min mm (%)	Max mm (%)	95% CI mm (%)
MANUELNA/ AUTOMATSKA	-2,97	-16,8	37,4 (161%)	-24,3 (-127%)	13,10 (34%)	-21,7-15,13
MANUELNA/ EFEKTIVNI DIJAMETAR	3,44	17,1	22,84 (74,1%)	-4,34 (26,38%)	18,5 (47,71%)	-12,6 -0,04
AUTOMATSKA/ EFEKTIVNI DIJAMETAR	6,42	28,3	33,07 (56,6%)	-1,14 (4,5%)	31,92 (52,92%)	-14,18-27,02

4.3.2 UPOREĐIVANJE REZULTATA MERENJA DIMENZIJA „TARGET”LEZIJA IZMEĐU DVA RADIOLOGA–IZMEĐUČITAČKA VARIJABILNOST („*INTERRATER*“)

4.3.2.1 Varijabilnost rezultata merenja dimenzija „target” lezija između dva radiologa –izmeđučitačka varijabilnost („*interrater*“)

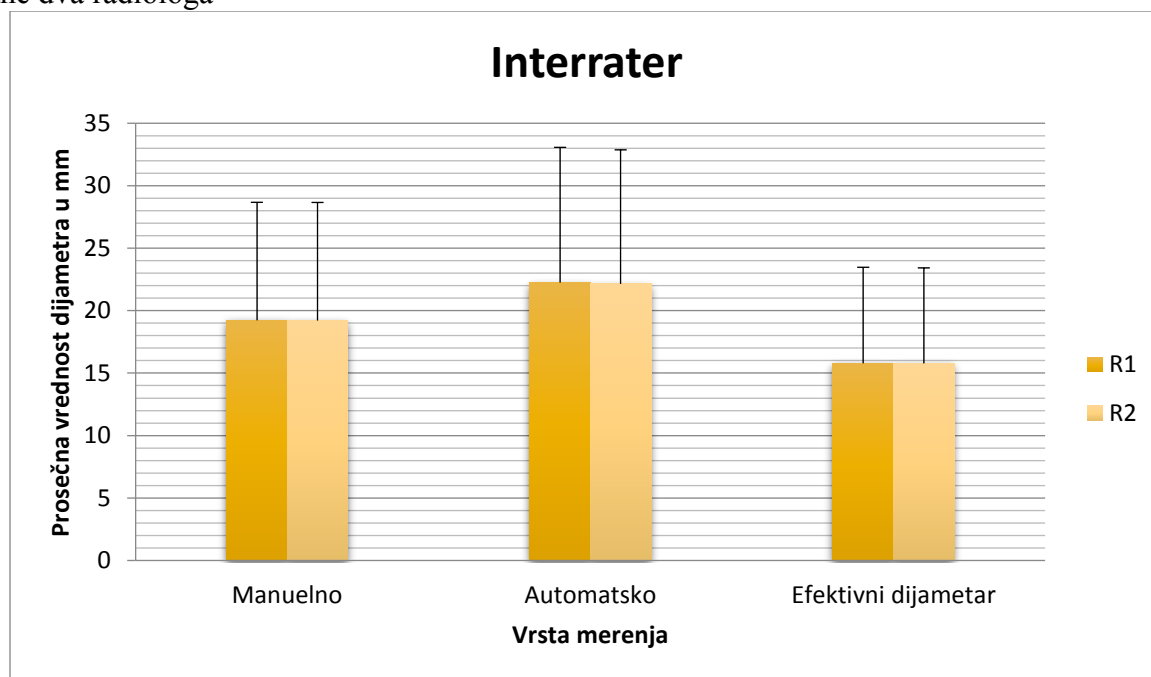
Varijabilnost izmerenih dijametara i volumena target lezija između prvog i drugog radiologa (R1 i R2) utvrđena je za oba čitanja, uz ukupan broj merenja $n=604$ za svaku od primenjenih metoda. Za manuelnu metodu merenja prosečna vrednost dijametara „target” lezija izmerenih od strane prvog radiologa iznosila je 19,23 mm, od strane drugog radiologa 19,21 mm. Kod automatske metode merenja vrednost najdužeg aksijalnog dijametara iznosila je 22,25mm za prvog, a 22,14 mm za drugogradiologa. Kod volumetrijske metode ekstrapolacijom dobijene su sledeće srednje vrednosti efektivnog dijametara: za prvog radiologa 15,79 mm, a za drugog 15,78 mm (Tabela 18).

Tabela 18. Varijabilnost rezultata merenja dimenzija „target” lezija između dva radiologa- izmeđučitačka varijabilnost („*interrater*“)

Metoda	Radiolog	Broj lezija (merenja)	\bar{X} (mm)	SD	Minimum (mm)	Maksimum (mm)	Raspon (mm)
MM	R1	151 (302)	19,23	9,44	5,0	51,6	46,6
	R2	151 (302)	19,21	9,45	5,0	52	47,0
AM	R1	151 (302)	22,25	10,82	3,9	68,4	64,5
	R2	151 (302)	22,14	10,73	3,9	64,2	60,3
VM-EF	R1	151 (302)	15,79	7,68	3,4	39,4	36,0
	R2	151 (302)	15,78	7,64	3,4	39,4	36,0

MM- manuelna metoda; AM-automatska metoda, VM-EF-volumetrijska metoda-efektivni dijametar; R1 - prvi radiolog; R2 – drugi radiolog

Grafikon 2. Varijabilnost prosečnih vrednosti dijametara „target” lezija merenih od strane dva radiologa



R1- prvi radiolog; R2- drugi radiolog

Prosečna vrednost apsolutne razlike između rezultata merenja od strane prvog i drugog radiologa kod primene manuelne metode iznosila je 1,25 mm (6,5%), kod primene automatske metode 0,92mm(4,1%). Kod izračunavanja efektivnog dijametara dobijene su razlike od 0,15 mm (0,9%) (Tabela 19).

Izračunate apsolutne razlike između rezultata merenja kretale su se od -10,8 do 13 mm za manuelnu metodu merenja, od -14,8 do 21,3 mm za automatsku, a od -8,5 do 3,6 mm za volumetrijski ekvivalent (efektivni dijametar) (Tabela 19).

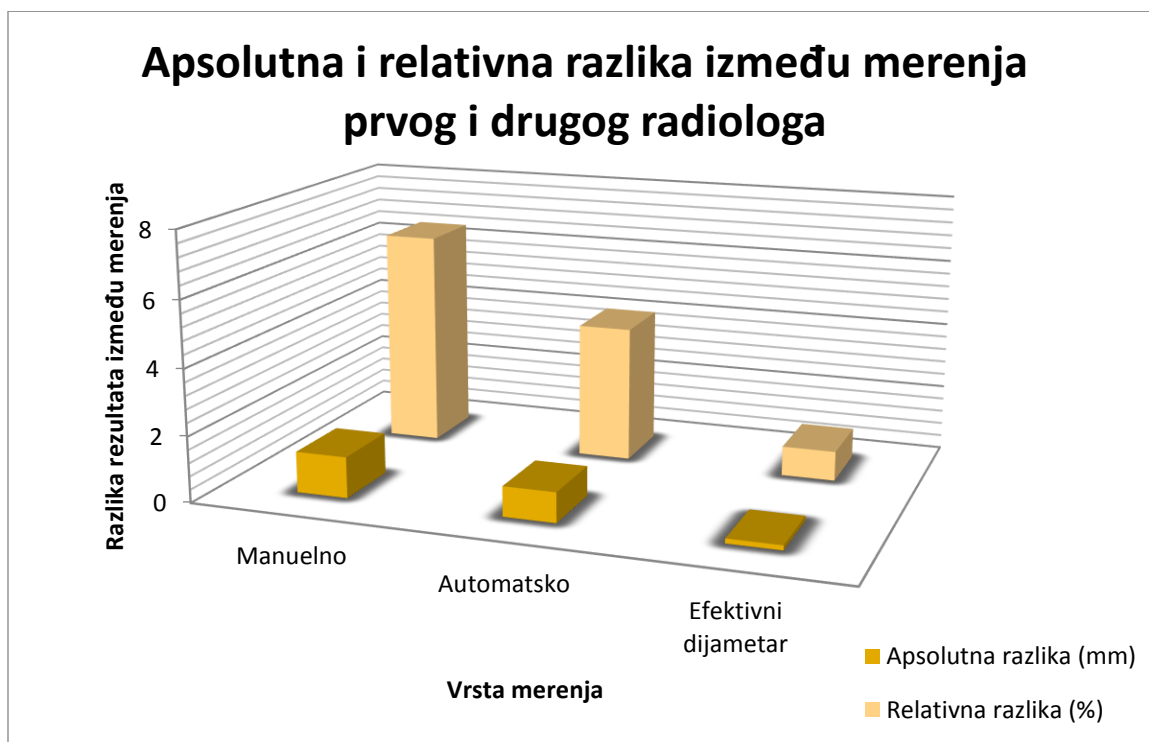
Razlike između rezultata merenja kretale su se za manuelnu metodu od -56,2 do 67,6 %, za automatsku od -66,7 do 96 %, a za efektivni dijametar od -53,8 do 22,8% (Tabela 19). Utvrđen broj merenja kod kojih se rezultati merenja dijametara „target” lezija međusobno razlikuju iznosi 566 primenom manuelne metode merenja, 204 primenom automatske i 240 primenom volumetrijske metode (efektivni dijametar) (Tabela 19).

Tabela 19. Apsolutna i relativna razlika između rezultata merenja prvog i drugog radiologa

METODA (n=604)	Apsolutna razlika \bar{X} (mm)	Relativna razlika \bar{X} (%)	Raspon (mm)	Raspon (%)	RME \bar{X} (%)	Broj merenja koji se razlikuju između R1 i R2 (od 604)
MM	1,25	6,5	-10,8 - 13	-56,2 - 67,6	6.5	566
AM	0,92	4,1	-14,8 - 21,3	66,7 - 96	3	204
VM-EF	0,15	0,9	-8,5 - 3,6	-53,8 - 22,8	0.8	240

MM- manuelna metoda; AM-automatska metoda, VM-EF-volumetrijska metoda-efektivni dijametar; R1 - prvi radiolog; R2 – drugi radiolog

Grafikon 3. Apsolutna i relativna razlika između rezultata merenja lezija od strane prvog i drugog radiologa



Posmatrajući apsolutne razlike rezultata merenja dijametara „target” lezija između dva radiologa, a u okviru svake od analiziranih metode, primenom Kolmogorov-Smirnov testa, utvrđena je statistički značajna razlika (Tabela 20). U okviru svake metode pojedinačno, utvrđeno je da se dobijene apsolutne razlike između izmerenih dijametara istih lezija od strane prvog i drugog radiologa statistički značajno razlikuju (manuelna $F=5.081$, $p=0.000$, aksijalna $F=8.314$, $p=0.000$, volumetrijska metoda $F=9.472$, $p=0.000$ i metoda izračunavanja efektivnog dijametara $F=9.158$, $p=0.000$.) (Tabela 20).

Tabela 20. Prikaz statističke značajnosti asolutne razlike dijametara „target” lezija između dva radiologa a u okviru svake analizirane metode

Radiolog	Manuelna metoda	Aksijalna metoda	Volumetrijska metoda	Efektivna metoda
R1	F=5,081	F=8,314	F=9,472	F=9,158
R2	p=0,000	p=0,000	p=0,000	p=0,000

R1 - prvi radiolog; R2 – drugi radiolog

Posmatrajući asolutne razlike rezultata merenja dijametara „target” lezija između dva radiologa, a između svake od analiziranih metoda, primenom Kruskal-Wallis neparametrijskog testa za višestruke nezavisne uzorke, između svih metoda postoje statistički značajne razlike $F=631.639$, $p=0.000$ (Tabela 21). Mann-Whitney U test pokazao je da je između svake metode nađena statistička značajnostuapsolutnim razlikama izmerenih dimenzija između dva radiologa (manuelna-aksijalna $F=93161.000$, $p=0.000$, maunelna-volumetrijska $F=155417.500$, $p=0.000$, aksijalna-volumetrijska $F=107039.000$, $p=0.000$). (Tabela 21).

Tabela 21. Prikaz statističke značajnosti asolutne razlike dijametara „target” lezija između dva radiologa a u okviru svake analizirane metode

Metoda / Radiolog	Manuelna vs Aksijalna	Manuelna vs Volumetrijska	Aksijalna vs Volumetrijska
R1	F=93161,0	F=155417.5	F=107039,0
R2	p=0.000	p=0.000	p=0.000

R1 - prvi radiolog; R2 – drugi radiolog

4.3.2.2 Korelacija rezultata merenja dimenzija „target”lezija dva radiologa

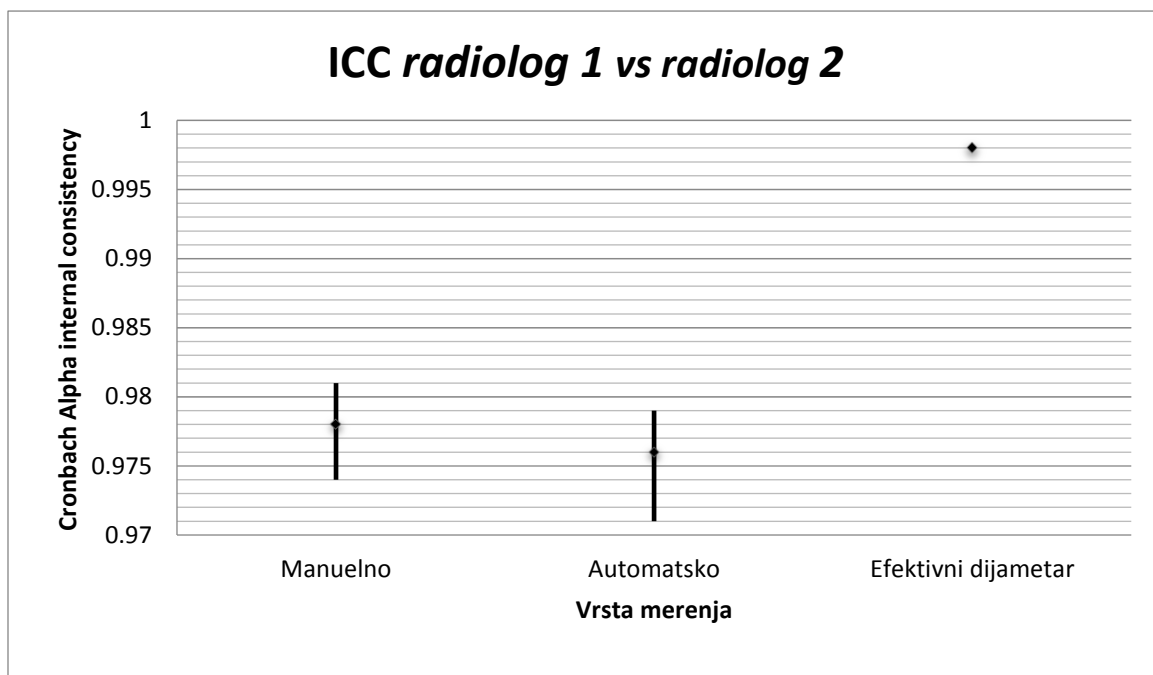
Za ispitivanje korelacije rezultata merenja dva radiologa odredivan je „*Interclass correlation coefficient*” (ICC) za svaku od ispitivanih metoda. ICC je rađen po „Cronbach Alpha internal consistency“ tabeli sa intervalom poverenja 95%. ICC za manuelnu metodu iznosio je 0,978, za automatsku 0,976, dok je za metodu merenja efektivnog dijametara iznosio 0,998 (Tabela 22).

Tabela 22. Korelacija rezultata merenja dimenzija „target” lezija izmerenih od strane dva radiologa

Metoda	Radiolog	Očitavanje	ICC	95%CI	p
Manuelna	R1 vs R2	1+2	0.978	0.974-0.981	0.000
Automatska	R1 vs R2	1+2	0.976	0.971-0.979	0.000
Efektivni dijametar	R1 vs R2	1+2	0.998	0.998-0.998	0.000

ICC- Interclass Correlation Coefficient

Grafikon 4. Korelacija rezultata merenja dimenzija „target” lezija izmerenih od strane dva radiologa (ICC sa intervalom poverenja 95%)



Obzirom da izmerene dimenzije „target” lezija ne pokazuju normalnu distribuciju, povezanost između merenja od strane različitih radiologa određivano je Spearman koeficijentom korelacije (Spearman correlation coefficient).

U tabeli 23. prikazane su vrednosti Spearman koeficijenta korelacije kojim su upoređivane metode merenja. Vrednosti Spearman koeficijenta korelacije iznose za manuelnu metodu 0,967, za automatsku 0,990, a za volumetrijsku 0,999.

Tabela 23. Analiza varijabilnosti dimenzija „target” lezija izmerene od strane dva radiologa- korelacija rezultata merenja- Spearman-ov koeficijent korelacije

Metoda	F	Pretpostavljena statistička greška	p
Manuelna	0,967	0,006	0,000
Automatska	0,990	0,002	0,000
Efektivnidijametar	0,999	0,000	0,000

4.3.2.3 Slaganje rezultata merenja dimenzija „target” lezija dva radiologa

U tabeli 24. prikazane su vrednosti Cohen’s kappa koeficijenta kojim su upoređivane metode merenja. Izračunate su sledeće vrednosti Cohen’s kappa koeficijenta: za manuelnu metodu 0,058, za automatsku metodu 0,660, a za metodu izračunavanja efektivnog dijametara (volumetrijsku metodu) 0,599.

Tabela 24. Analiza varijabilnosti dimenzija „target” lezija merenih od strane dva radiologa- slaganje rezultata merenja - Cohen's kappa koeficijent

Metoda	F	Pretpostavljena statistička greška	p
Manuelna	0,058 <i>zanemarljivo</i>	0,010	0,000
Automatska	0,660 <i>dobro</i>	0,019	0,000
Efektivni dijametar	0,599 <i>umereno</i>	0,020	0,000

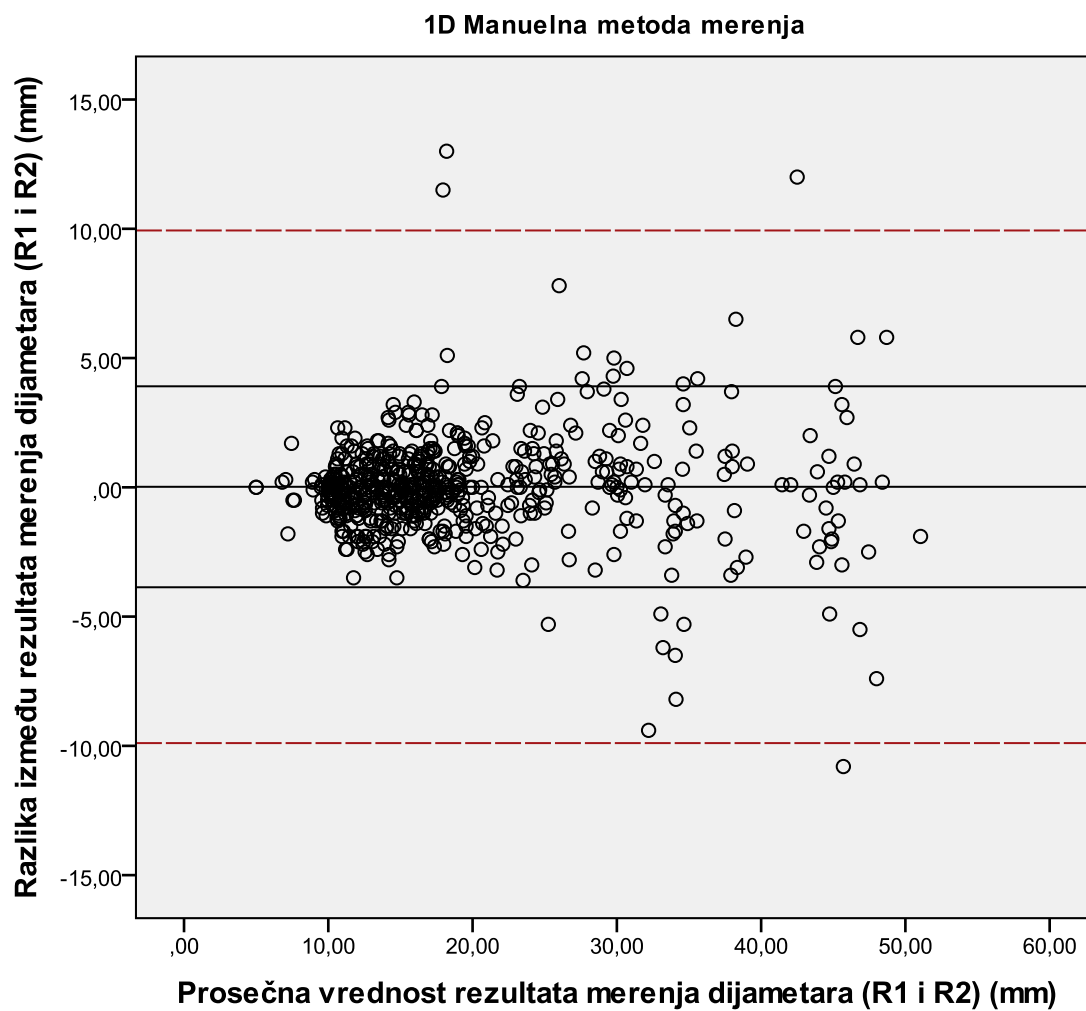
Bland-Altman analizom (Tabela 25) evaluirano je slaganje rezultata merenja dijametara dva radiologa. Izračunata je razlika između R1 i R2 za svaku leziju i srednje vrednosti (aritmetičke sredine) za R1 i R2 za svaku pojedinačnu leziju, te je razlika vizuelno grafički prikazana sa intervalom poverenja 95% (limits of agreement – LoA) za svaku od metoda merenja (+/-5 SD).

Tabela 25. Razlike između rezultata merenja od strane dva radiologa primenom Bland Altman testa

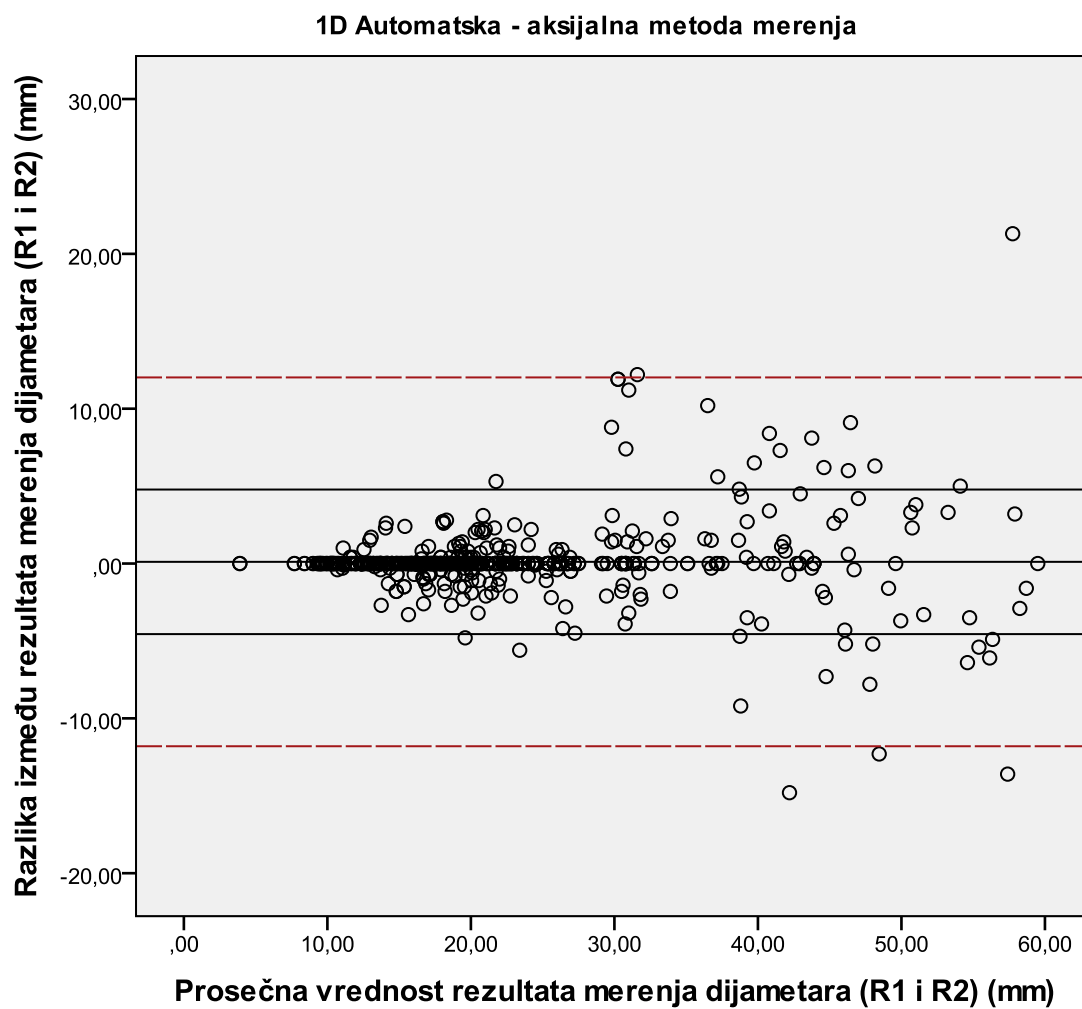
Metoda	Aritmetička sredina	SD	95% LoA
Manuelna	0,02	1,98	-9,89 - 9,93
Automatska	0,11	2,38	-11,80 - 12,02
Efektivni dijametar	0,003	0,48	-2,42 - 2,43

LoA - limits of agreement

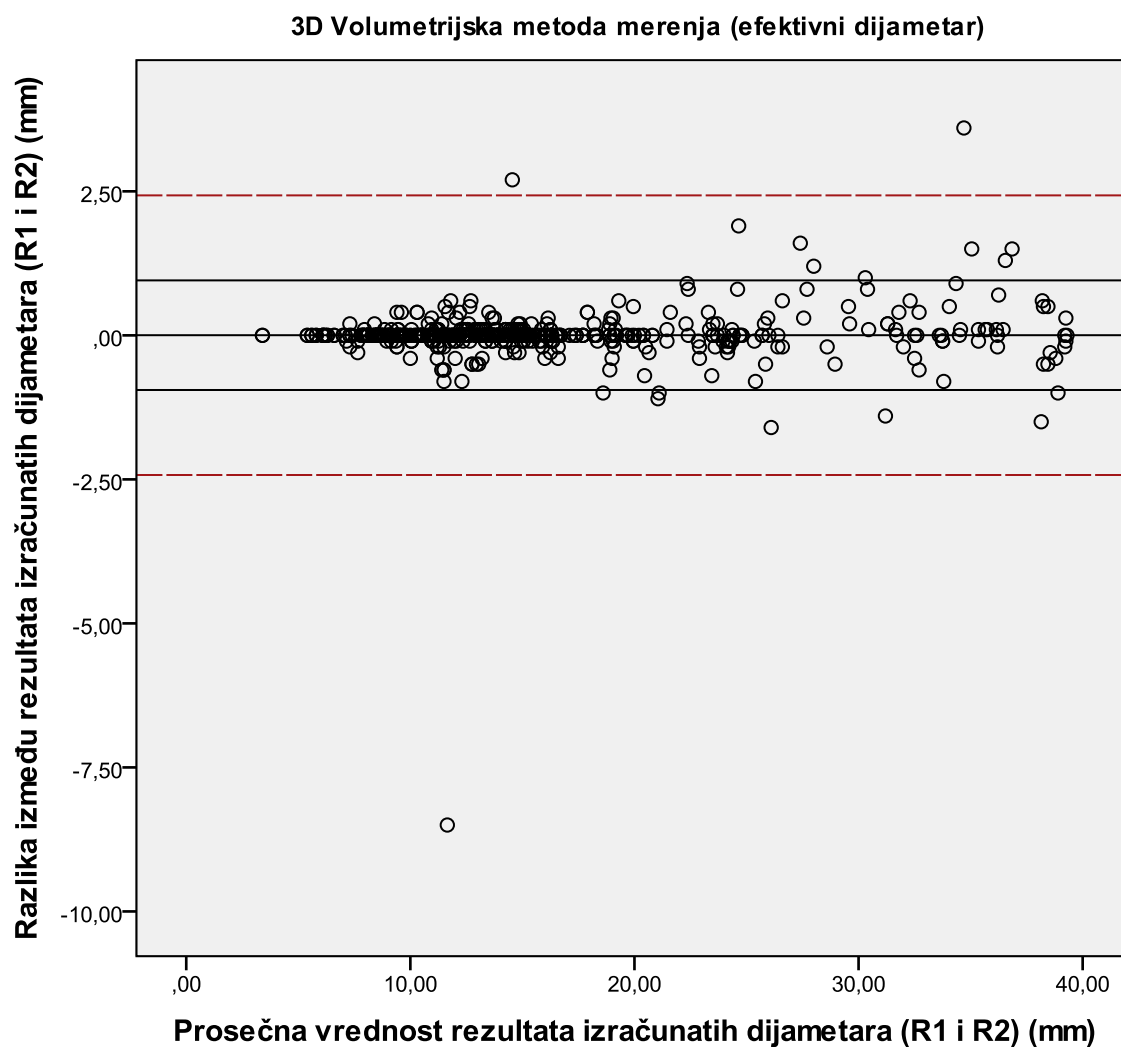
Grafikon 5. Razlike u rezultatima merenja dijametara „target” lezija između dva radiologa primenom manuelne metode



Grafikon 6. Razlike u rezultatima merenja dijametara „target” lezija između dva radiologa primenom automatske-aksijalne metode



Grafikon 7. Razlike u rezultatima merenja dijametara „target” lezija između dva radiologa primenom volumetrijske metode (efektivnog dijametra)



4.3.3 UPOREĐIVANJE REZULTATA MERENJA DIMENZIJA TARGET LEZIJA ISTOG RADIOLOGA – „INTRARATER“

4.3.3.1 Varijabilnost rezultata merenja dimenzija target lezija istog radiologa – „intrarater“

Varijabilnost u rezultatima merenja od strane istog radiologa analizirana je utvrđivanjem razlika između rezultata prvog i ponovljenog merenja jednog radiologa (R2) za svaku od ispitivanih metoda merenja (ukupan broj merenja $n=302$). U tabeli 26. prikazani su parametri rezultata merenja drugog radiologa (R2), odnosno prosečna vrednost izmerenog dijametra target lezija za prvo (R2a) i ponovljeno merenje (R2b) istog radiologa, njihove standardne devijacije i raspon za svaku pojedinačnu metodu merenja.

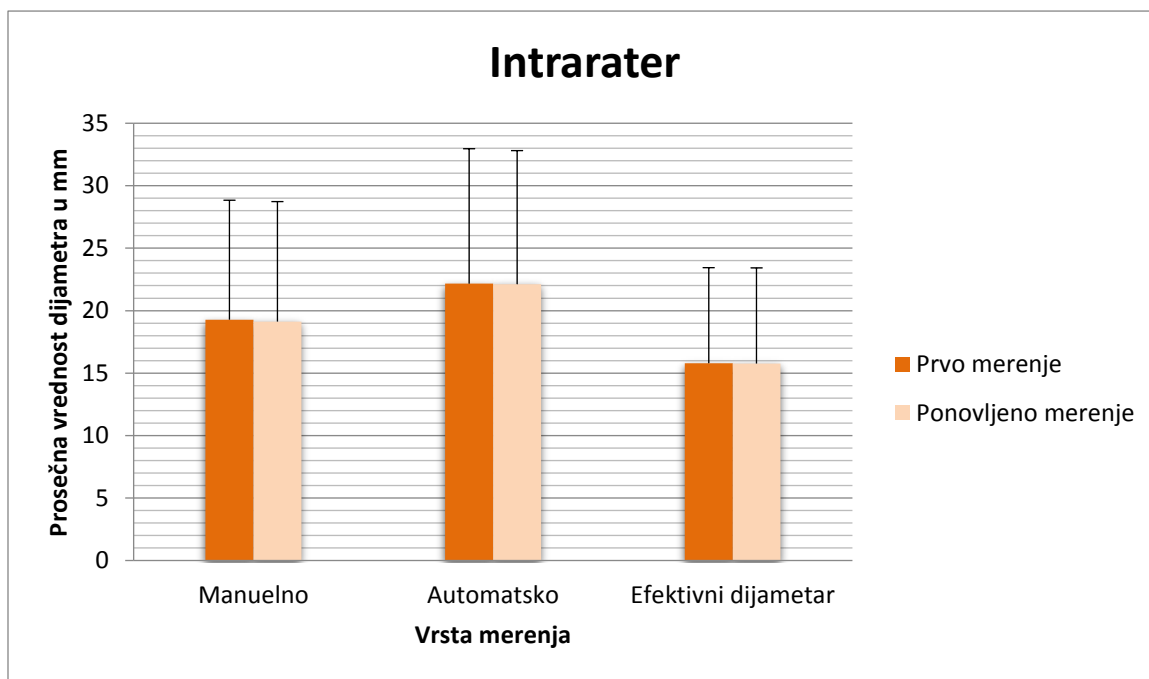
Prosečna vrednost izmerenog dijametra “target” lezija za prvo i ponovljeno merenje istog radiologa (R2a i R2b) iznosila je za manuelnu metodu merenja 19,28 mm za prvo merenje i 19,13 mm za ponovljeno merenje, kod automatske metode merenja za prvo merenje bila je 22,16 mm i 22,12 mm za ponovljeno merenje. Za volumetrijsku metodu za prvo merenje dobijena je prosečna vrednost volumena od $3824,98 \text{ mm}^3$, a za ponovljeno merenje $3821,54 \text{ mm}^3$. Kod metode izračunavanja efektivnog dijametra ekstrapolacijom iz rezultata volumetrijskih merenja dobijena je prosečna vrednost efektivnog dijametra od 15,80 mm, a za ponovljeno merenje 15,77 mm (Tabela 26).

Tabela 26. Varijabilnost dimenzija “target” lezija od strane istog radiologa (R2) za ispitivane metode

Metoda	Merenja	\bar{X} (mm)	SD	Minimum (mm)	Maksimum (mm)	Raspon (mm)
MM	R2a	19,28	9,56	5,0	52,0	47,0
	R2b	19,13	9,36	5,0	51,7	46,7
AM	R2a	22,16	10,80	3,9	64,2	60,3
	R2b	22,12	10,69	3,9	59,7	55,8
VM*	R2a	3824,98	6489,04	21,0	31948	31927
	R2b	3821,54	6481,76	21,0	31882	31861
ED	R2a	15,80	7,64	3,4	39,4	35,9
	R2b	15,77	7,65	3,4	39,3	35,9

R2a – prvo merenje, R2b-ponovljeno merenje. -vrednosti su izražene u mm³MM-manuelna metoda; A-automatska metoda; VM-volumetrijska metoda; ED-efektivni dijametar*

Grafikon 8. Varijabilnost prosečnih vrednosti dijametara “target” lezija merenih od strane istog radiologa



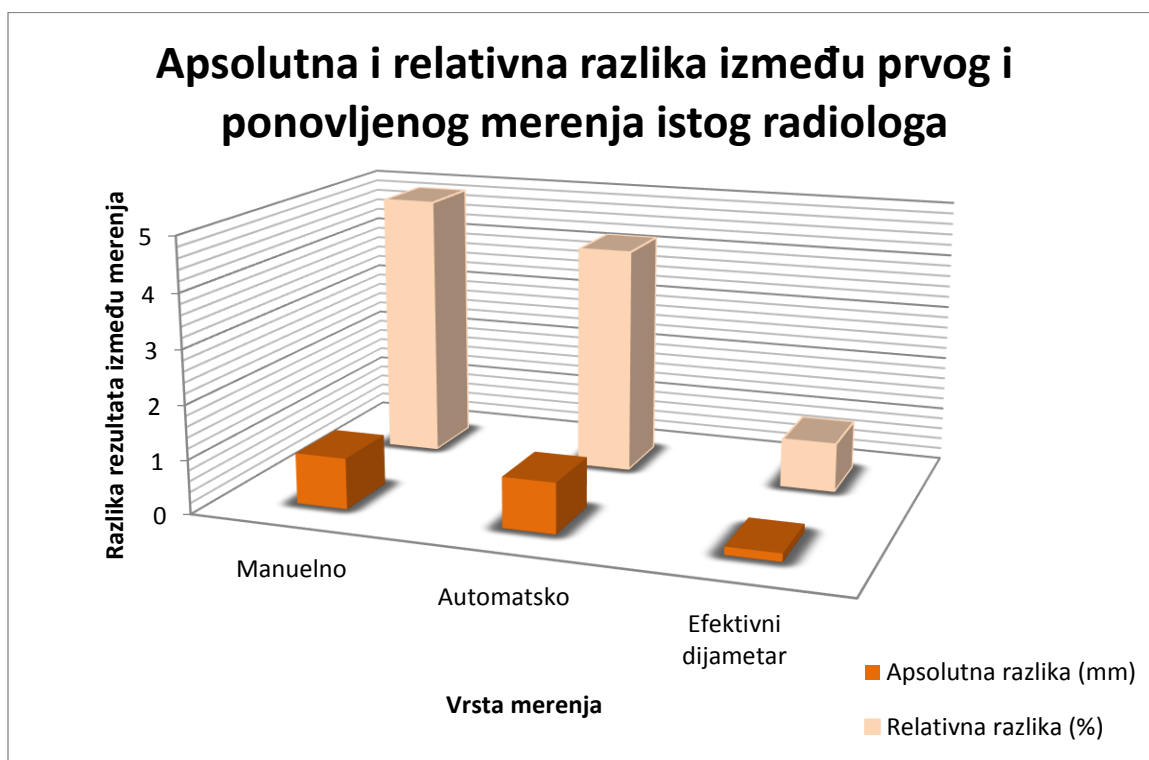
Razlike u dobijenim rezultatima merenja između prvog i ponovljenog merenja istog radiologa (Tabela 27) izračunate su za svaku pojedinačnu “target” leziju oduzimanjem izmerene vrednosti dijametara ponovljenog merenja od izmerene vrednosti prvog merenja od strane istog radiologa (R2b-R2a).

Dobijene su dosta niske vrednosti razlika između rezultata prvog i ponovljenog merenja: razlike su se kretale od -5,2 do 6,2 mm za manuelnu metodu, od -16,3 do 13,6 mm za automatsku, od -3109 do 3173 mm³ za volumetriju i -2,60 do 8,50 mm za efektivni dijametar. Procentualno, za drugog radiologa razlike su se kretale od -27,1 do 32,3 % za manuelnu metodu merenja, od -73,6 do 61,4 % za automatsku, od -81 do 83 % za volumetriju i od -16,5 do 53,9 % za efektivni dijametar. Prosečne vrednosti apsolutnih razlika između izmerenih vrednosti dijametara prilikom prvog i ponovljenog merenja iznosile su: 0,94mm(4,9%)za manuelnu metodu, 0,93 (4,2%) za automatsku metodu, dok je za metodu izračunavanja efektivnog dijametara iznosila 0,15 mm (0,9%) (Tabela27).

Tabela 27. Razlike između prvog i ponovljenog rezultata merenja “target” lezija od strane istog radiologa u odnosu na svaku od navedenih metoda

METODA (n=604)	APSOLUTNA RAZLIKA \bar{X} (mm)	RELATIVNA RAZLIKA \bar{X} (%)	Raspon (mm)	Raspon (%)	RME \bar{X} (%)	Broj merenja koji se razlikuju između R2a i R2b (od 302)
MANUELNA	0,94	4,9	6,2	32,3	5	289
AUTOMATSKA	0,93	4,2	16,3	73,6	3	100
EFEKTIVNI DIJAMETAR	0,15	0,9	8,5	53,9	0,9	123

Grafikon 9. Razlike između prvog i ponovljenog rezultata merenja “target” lezija od strane istog radiologa u odnosu na svaku od navedenih metoda



Statističkim testovima za ispitivanje značajnosti dobijenih razlika u rezultatima merenja između prvog i ponovljenog merenja istraživali smo uticaj ponavljanja merenja na razliku u izmerenim dimenzijama istih lezija. Testovi za apsolutne razlike između prvog i ponovljenog merenja rađeni su na ukupno 302 lezije.

Prema Kolmogorov-Smirnov neparametrijskom testu za nezavisni uzorak (Tabela 28), svaka od apsolutnih razlika između prvog i ponovljenog merenja pokazuje da postoje statistički značajne razlike u okviru svake metode pojedinačno, odnosno u okviru manuelne metode ($F = 2.466$, $p=0.000$), aksijalne ($F=5.982$, $p=0.000$), volumetrijske ($F=6.582$, $p=0.000$).

Tabela 28. Apsolutne razlike dijametara “target” lezija između prvog i ponovljenog merenja istog radiologa a unutar svake analizirane metode

Radiolog	Manuelna metoda	Aksijalna metoda	Volumetrijska metoda
R2a	$F=2,446$	$F=5,982$	$F=6,582$
R2b	$p=0.000$	$p=0.000$	$p=0.000$

R2a – prvo merenje; R2a – drugo (ponovljeno) merenje

Posmatrajući apsolutne razlike rezultata merenja dijametara “target” lezija između prvog i ponovljenog merenja istog radiologa, a između svake od analiziranih metoda primenom Kruskal-Wallis neparametrijskog testa za višestruke nezavisne uzorke, između svih metoda postoje statistički značajne razlike ($F=63272,827$; $p=0.000$) (Tabela 29). Mann-Whitney U test je pokazao da je između svih metoda nađena statistički značajna razlika između rezultata prvog i ponovljenog merenja (manuelna-aksijalna $F=23443.500$, $p=0.000$, manuelna-volumetrijska $F=39324.500$, $p=0.003$, aksijalna-volumetrijska $F=27261.000$, $p=0.000$) (Tabela 29).

Tabela 29. Apsolutne razlike dijametara “target” lezija između prvog i ponovljenog merenja istog radiologa, a između svake od analiziranih metoda

Merenje/ Metoda	Manuelna vs Aksijalna	Manuelna vs Volumetrijska	Aksijalna vs Volumetrijska
R2a	F=23443,5	F=39324,5	F=27261,0
R2b	p=0.000	p=0.000	p=0.000

R2a – prvo merenje; R2a – drugo (ponovljeno) merenje

4.3.3.2 Korelacija rezultata merenja dimenzija “target” lezija prvog i ponovljenog merenja istog radiologa

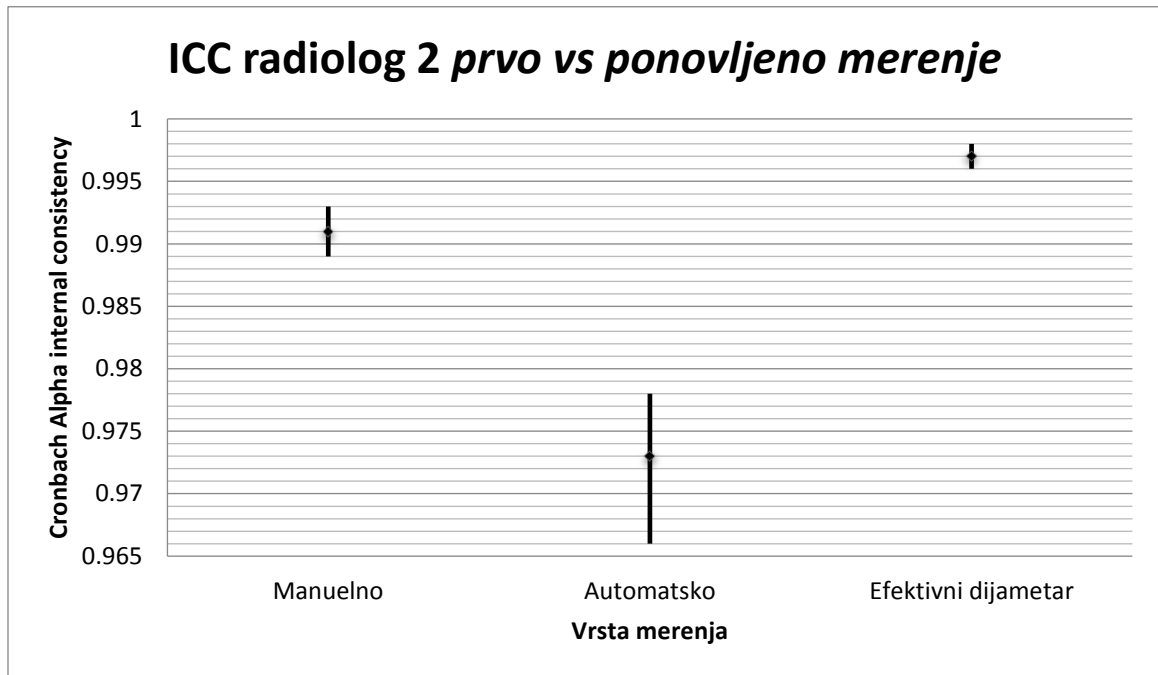
Za ispitivanje korelacije rezultata prvog i ponovljenog merenja istog radiologa određivan je *Interclass correlation coefficient* (ICC) za svaku od ispitivanih metoda. ICC je rađen po „Cronbach Alpha internal consistency“ tabeli sa intervalom poverenja od 95%.

U tabeli 30 prikazane su vrednosti ICC za svaku od ispitivanih metoda kod jednog radiologa (n=302). Izračunate vrednosti ICC iznosile su za manuelnu metodu 0,991, za automatsku 0,973, dok je za metodu izračunatog efektivnog dijametra dobijen ICC iznosio 0,997 (Tabela 30).

Tabela 30. Korelacija rezultata prvog i ponovljenog merenja istog radiologa

Metoda	Radiolog	Očitavanje	ICC	95%CI	p
<i>manuelna</i>	R2	1 vs 2	0,991	0,989-0,993	0,000
<i>automatska</i>	R2	1 vs 2	0,973	0,966-0,978	0,000
<i>efektivni dijametar</i>	R2	1 vs 2	0,997	0,996-0,998	0,000

Grafikon 10. Varijabilnosti dimenzija “target” lezija izmerene od strane istog radiologa (prvo vs ponovljeno merenje)



Obzirom da izmerene dimenzije “target” lezija ne pokazuju normalnu distribuciju, povezanost između prvog i ponovljenog merenja od strane istog radiologa određivana je Spearman-ovim koeficijentom korelacije (Spearman correlation coefficient) (Tabela 31). Spearmanov koeficijent korelacije za manuelnu metodu iznosio je 0,982, za automatsku 0,989, dok je za volumetrijsku metodu iznosio 0,998 (Tabela 31).

Tabela 31. Analiza varijabilnosti dimenzija “target” lezija izmerenih od strane istog radiologa - korelacija rezultata merenja- Spearman-ov koeficijent korelacije

Metoda	F	Pretpostavljena statistička greška	p
manuelna	0,982	0,003	0,000
automatska	0,989	0,002	0,000
volumetrija	0,998	0,001	0,000

4.3.3.3 Slaganje rezultata prvog i ponovljenog merenja dimenzija “target” lezija istog radiologa

Upoređivanjem metoda merenja između prvog i ponovljenog merenja istog radiologa primenom Kappa koeficijenta, utvrđene vrednosti Cohen's kappa koeficijenta kretale su od 0,038 za manuelnu metodu, 0,667 za automatsku metodu, do vrednosti 0,589 za metodu efektivnog dijametra (Tabela 32).

Tabela 32. Analiza varijabilnosti dimenzija “target” lezija izmerene od strane različitih radiologa- slaganje rezultata merenja - Cohen's kappa koeficijent

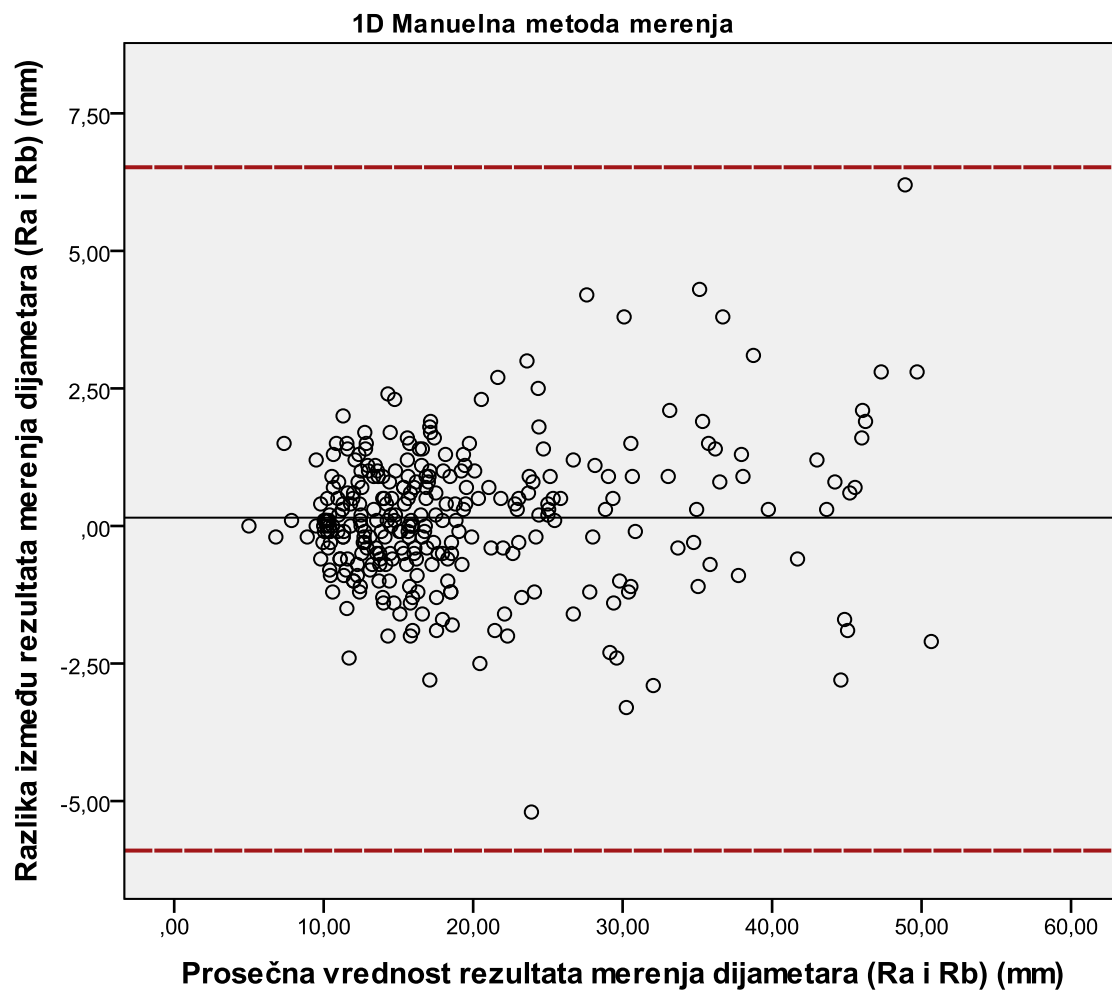
Metoda	F	Pretpostavljena stitistička greška	p
manuelna	0,038 <i>zanemarljivo</i>	0,012	0,000
automatska	0,667 <i>dobro</i>	0,027	0,000
efektivni dijametar	0,589 <i>umereno</i>	0,028	0,000

Bland-Altman analizom (Tabela 33) evaluirano je slaganje rezultata merenja istog radiologa. Izračunata je razlika između prvog i ponovljenog merenja za istog radiologa za svaku leziju i srednje vrednosti (aritmetičke sredine) za prvo i ponovljeno merenje za svaku pojedinačnu leziju. Rezultati su grafički prikazani sa intervalima poverenja od 95% (limits of agreement – LoA) za svaku od metoda merenja.

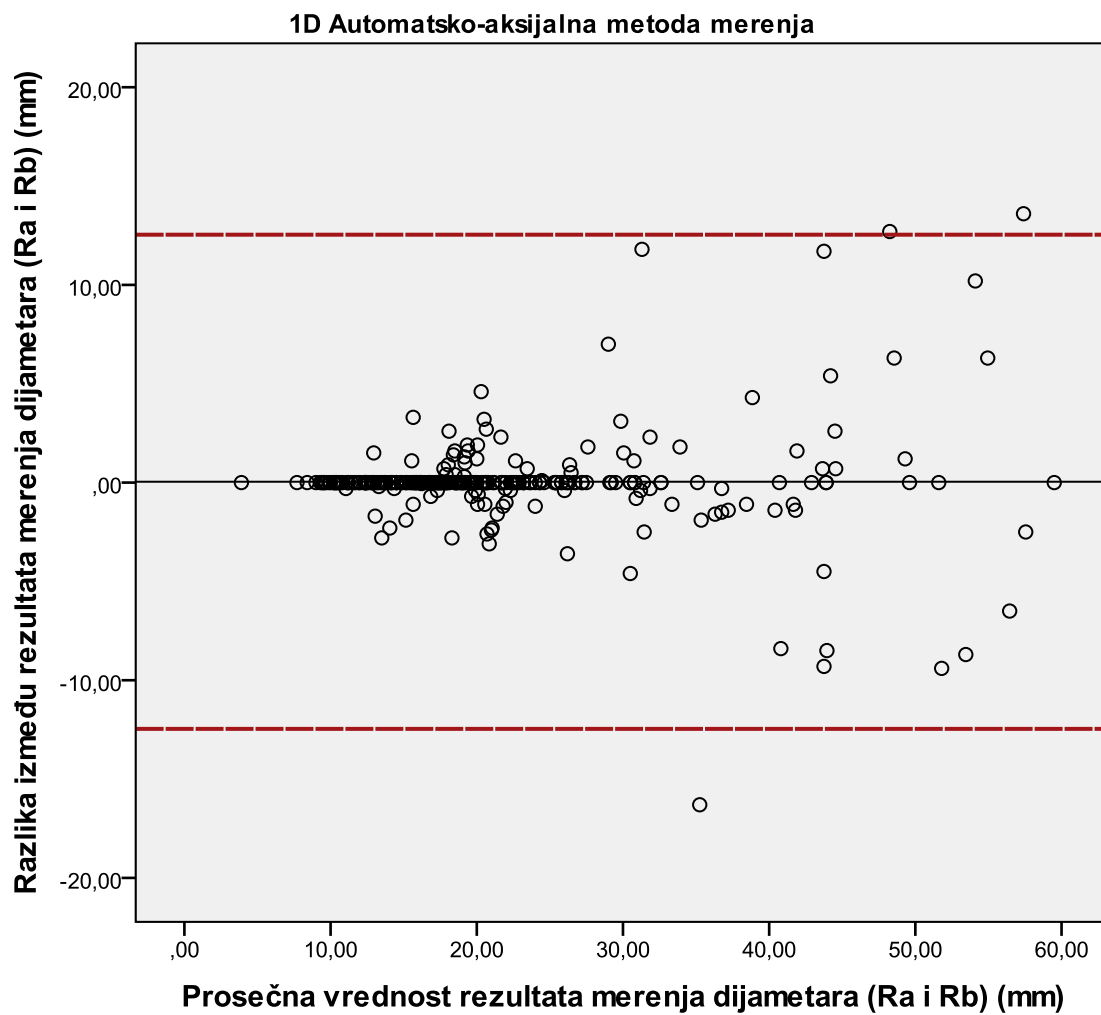
Tabela 33. Razlike između prvog i ponovljenog merenja od strane istog radiologa primenom Bland Altman testa

Metoda	Aritmetička sredina	SD	95% LoA
manuelna	0,151	1,27	-6,22 -6,52
automatska	0,0425	2,50	-12,46 - 12,54
efektivni dijametar	0,0308	0,58	-2,86 - 2,92

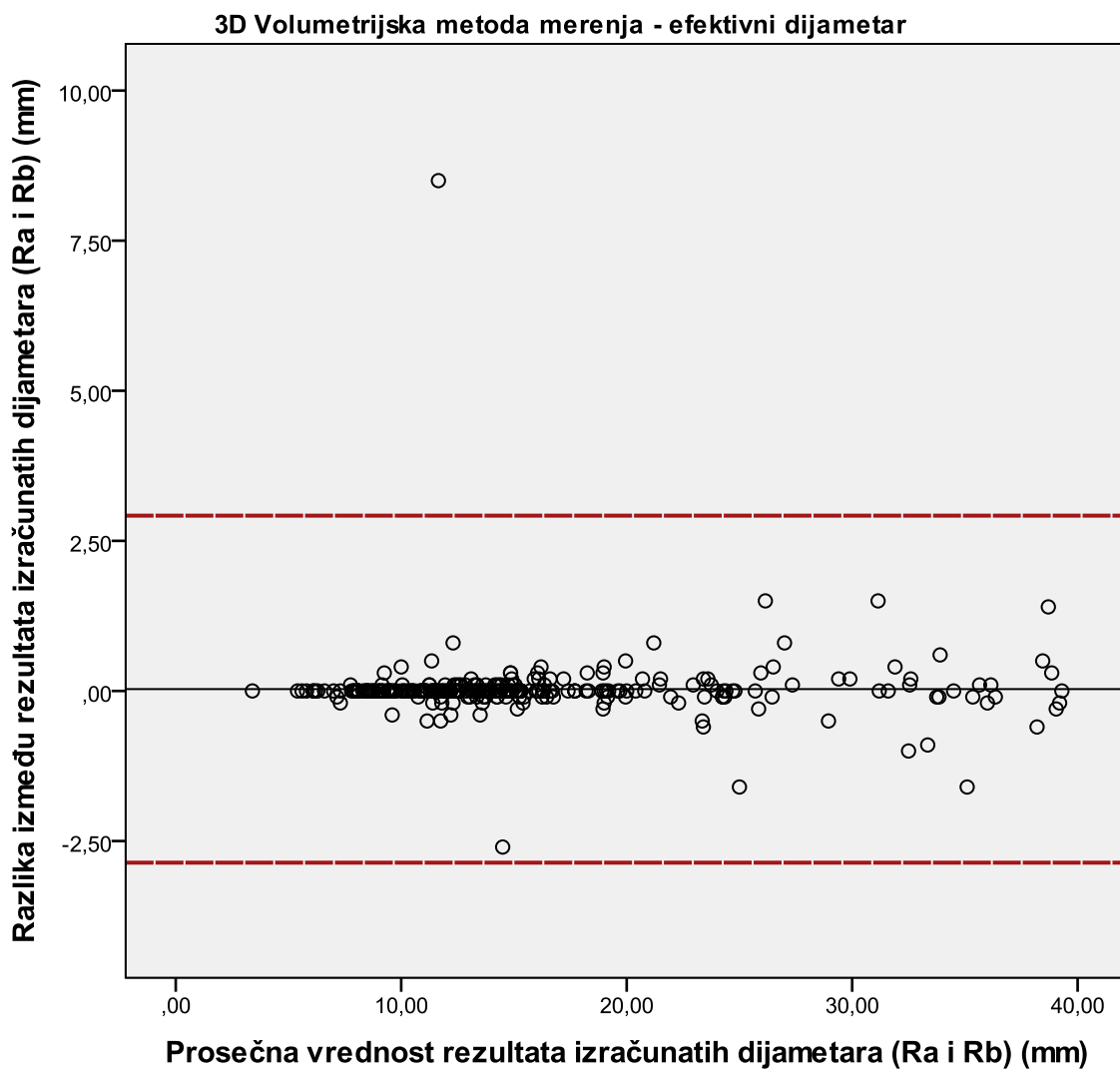
Grafikon 11. Razlike između rezultata prvog i ponovljenog merenja dijametara "target" lezija istog radiologa primenom manuelne metode



Grafikon 12. Razlike između rezultata prvog i ponovljenog merenja “target” lezija istog radiologa primenom automatske-aksijalne metode



Grafikon 13. Razlike između rezultata prvog i ponovljenog merenja “target” lezija istog radiologa primenom volumetrijske metode (efektivni dijametar)



4.4. Radiološka evaluacija terapijskog odgovora tumora

4.4.1 Osnovni statistički pokazatelji

Prilikom radiološke evaluacije odgovora tumora na terapiju od ukupno 100 ispitivanih pacijenata, 10 pacijenata, a 30 lezija nije ispunilo sve definisane kriterijume za RECIST (prvi CT pregled načinjen je u periodu dužem od 14 dana pre početka primene onkološke terapije). Kod preostalih 90 pacijenata za potrebe klasifikacije tumorskog odgovora mereno je 113 target lezija, dok je 38 lezija isključeno shodno primeni RECIST 1.1 kriterijuma.

Manuelnim merenjem kod 44,2 % target lezija (n=50) registrovan je porast izmerenih dijametara za prosečno 22 %, primenom iste metode kod 63 lezije (55,8%) registrovano je smanjenje dijametara u proseku za 16%. Primenom automatske metode merenja porast dijametara registrovan je kod 44 lezije (38,9%), uz prosečnu vrednost porasta dijametara od 31 %, dok je smanjenje registrovano kod 68 lezija(61,1%) u proseku za 18%. Primenom volumetrije dobijen je porast volumena kod 55 lezija(48,7%). U proseku je porast volumena iznosio 137%, a smanjenje volumena registrovano je kod 58 lezija (51,3%) u proseku za 41%.

4.4.2. Promena vrednosti dijametara i volumena “target” lezija u odnosu na prvi i kontrolni CT pregled - suma dijametara “target” lezija (SLD) i suma volumena (SV)

Na navedenom broju “target” lezija (113) kod 90 pacijenata određivana je suma dijametara “target” lezija vodeći se zvaničnim RECIST 1.1 kriterijumima. Kod 67 pacijenata evaluirana je samo jedna lezija, a kod 23 pacijenta dve “target” lezije. U proseku je evaluirano 1,25 “target” lezije po pacijentu (Tabela 34).

Pre započinjanja terapije prosečna vrednost izračunate sume dijametara “target” lezija prilikom manuelnog merenja iznosila je 25,97 mm, a prilikom kontrolnog merenja, izvršenog u toku terapije, iznosila je 24,92 mm (Tabela 34). Za automatsku metodu merenja dobijena je prosečna vrednost sume dijametara 30,43 mm, a u toku terapije 28,42 mm. Kod metode volumetrijskog merenja, promenu sume volumena radi mogućnosti poređenja, predstavili smo kroz izračunavanje sume efektivnog dijametara, kao jednodimenzionalnog ekvivalenta izmerenom volumenu (dobijen je ekstrapolacijom iz sfere u vrednosti izmerenog volumena). Izračunavanjem

efektivnog dijametara pre terapije dobijena je prosečna vrednost sume dijametara od 21,39 mm, a u toku terapije 20,49mm (Tabela 34).

Određujući razliku sume dijametara utvrđene na kontrolnom u odnosu na prvi CT pregled (pre započinjanja terapije) prosečna vrednost promene sume dijemetara “target” lezija za manuelnu metodu iznosila je -1,06 mm (0,8%), za automatsku metodu -2,01 mm (0,6%), a za volumetrijsku metodu, preko izračunavanja efektivnog dijametara, -0,90 mm (2%) (tabela 34.)

Tabela 34. Promena sume dijametara “target” lezija u zavisnosti od izbora metode.

Metoda (n=113)	Suma dijametara target lezija		Promena sume dijametara lezija		Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	SD (mm)
	\bar{X} (mm)		\bar{X}				
	(d1)	(d2)	(mm)	(%)	mm	%	
manuelno	25,97	24,92	-1,06	0,8	-18 - 18	-56 - 98	5,89
automatsko	30,43	28,42	-2,01	0,6	-30 - 21	-45 - 120	6,14
efektivni dijametar	21,39	20,49	-0,90	2	-14,8 - 18,0	-100 - 100	8,85

d1 –vrednost suma dijametara pre terapije; d2 – vrednost suma dijametara u toku terapije

4.4.3. Poređenje različitih sistema kategorizacije terapijskog odgovora tumora

4.4.3.1 Kategorizacija terapijskog odgovora tumora

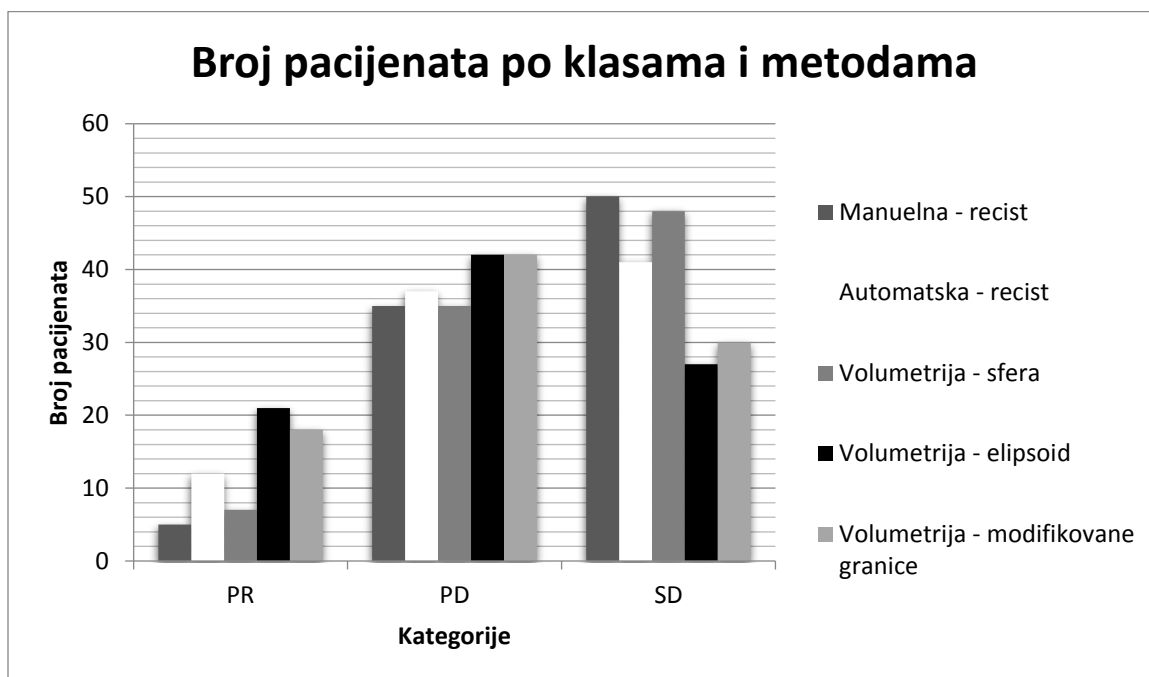
Na osnovu izračunatih promena suma dijametara i promena suma volumena evaluiranih “target” lezija utvrđene su razlike u kategorizaciji terapijskog odgovora istih primenom svake od ispitivanih metoda merenja u poređenju sa manuelnom metodom merenja – misklasifikacija(Tabela 35). Primenom konvencionalne RECIST klasifikacije na uzorku rezultata dobijenih manuelnom metodom merenja 5 pacijenata (5,6%) okarakterisano je kao responderi, dok 85 pacijenata (94,4%) predstavlja nerespondere, odnosno pacijente koji nisu adekvatno odreagovali na primenjenu terapiju(Tabela 35). Na uzorku rezultata dobijenih primenom automatskog merenja najdužeg aksijalnog dijametara 12 pacijenata (13,3 %) okarakterisano je kao responderi dok 78 pacijenata (86,7%) predstavlja nerespondere primenom RECIST kriterijuma (Tabela 35). Za volumetrijsko merenje, na uzorku rezultata dobijenih primenom volumetrijskog merenja, uz adaptiranje, odnosno konverziju, graničnih vrednosti za promenu sume volumena, 7 pacijenata (7,8%) okarakterisano je kao responderi, dok 83 pacijenata (92,2%) predstavlja nerespondere(Tabela 35). Primenom sistema klasifikovanja za volumetrijsko merenje po modelu “3D-eilipsoids” 21 pacijent (23,3%) klasifikovan je kao responder, a 69 pacijenata (76,7%) kao neresponderi(Tabela 35). Upotrebom sistema klasifikovanja za volumetrijsko merenje po modelu modifikovanih granica 18 pacijenta (20%) klasifikovano je kao responderi a 72 pacijenata (80%) kao neresponderi(Tabela 35).

Tabela 35. Distribucija broja pacijenata po kategorijama

Metoda	Broj pacijenata									
	PR		PD		SD		Responder		Nonresponder	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
manuelna-recist	5	5.6	35	38.9	50	55.6	5	5.6	85	94.4
automatska-recist	12	13.3	37	41.1	41	45.6	12	13.3	78	86.7
volumetrija –sfera	7	7.8	35	38.9	48	53.3	7	7.8	83	92.2
volumetrija – elipsoid	21	23.3	42	46.7	27	30	21	23.3	69	76.7
volumetrija – mod granice	18	20.0	42	46.7	30	33.3	18	20.0	72	80.0

PR- parcijalni odgovor „partial response“; PD – progresija bolesti „progression disease“; SD- stabilna bolest „stable disease“;

Grafikon 14. Distribucija broja pacijenata u odnosu na kategorije i metode



Nijedan pacijent nije ispunio kriterijume za kategorizaciju u CR bez obzira na primenjenu metodu (Grafikon 14).

4.4.3.2 Uticaj izbora metode na kategorizaciju terapijskog odgovora- misklasifikacija

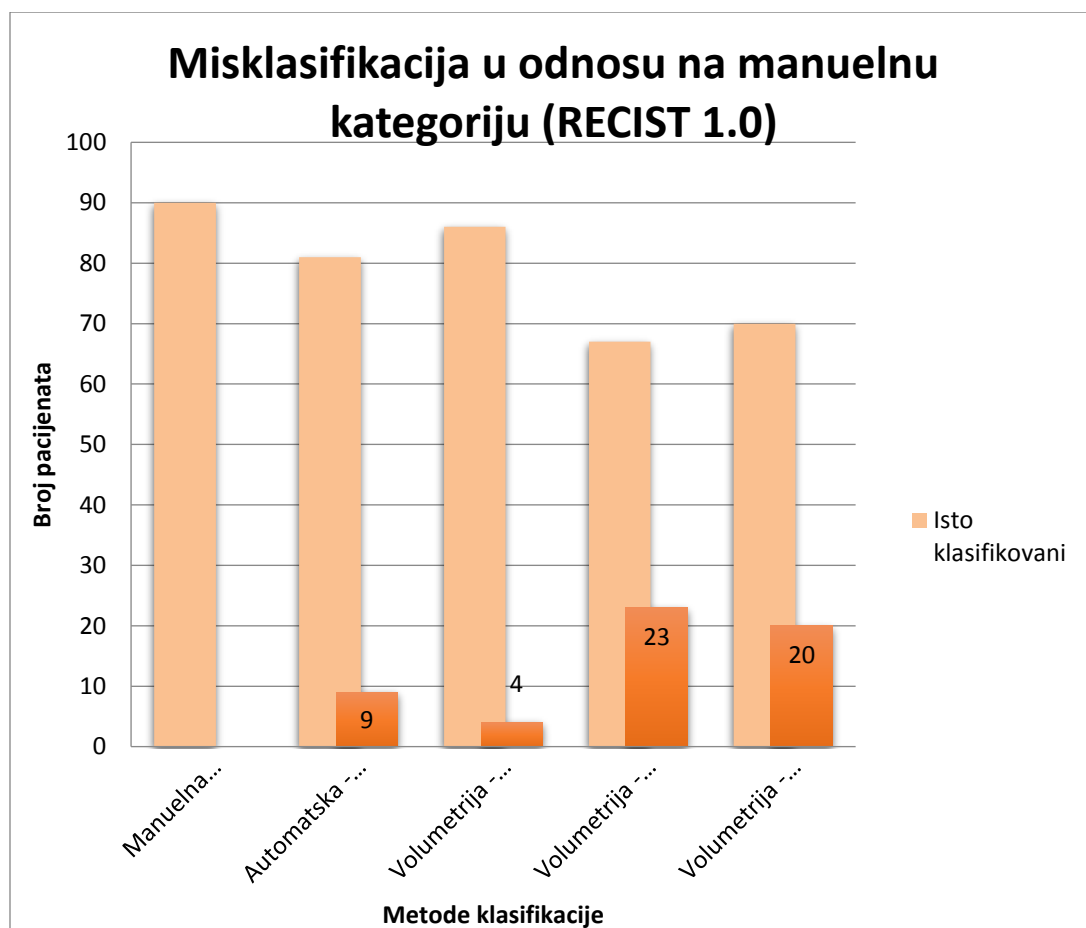
Misklasifikacija predstavlja neslaganje u kategorizaciji terapijskog odgovora tumora. Definisana je brojem pacijenata koji su primenom drugih ispitivanih metoda različito klasifikovani u odnosu na konvencionalnu klasifikaciju primenom RECIST 1.1 kriterijuma, u slučajevima manuelnog merenja najdužeg aksijalnog dijametra (Tabela 36.). Ukupan broj misklasifikovanih pacijenata, za svaki od ispitivanih sistema klafikovanja terapijskog odgovora, bio je 10% (za automatsku – aksijalnu metodu), 4,4% (za volumetrijsku metodu “3D-sfera”), 25,6%(za volumetrijsku metodu “3D-ellipsoid”) i 22,2 % (za volumetrijsku metodu “3D-individual”)(Tabela 36).

Tabela36.Prikaz broja misklasifikovanih pacijenata u zavisnosti od primenjenog sistema klasifikacije u odnosu na manuelno- RECIST

Metoda	Broj pacijenata					
	Isto klasifikovani		Misklasifikovani		Objective response rate	
	n	%	n	%	n	%
manuelna-recist	/	/	/	/	5	5,6
automatska-recist	81	90	9	10	12	33,3
volumetrija –sfera	86	95,6	4	4,4	7	7,8
volumetrija – ellipsoid	67	74,4	23	25,6	21	23,3
volumetrija – mod granice	70	77,8	20	22,2	18	20

Objective response rate (ORR) predstavlja procenat respondera u odnosu na ukupan broj klasifikovanih pacijenata ($ORR = CR + PR / \text{ukupan broj pacijenata}$). Na našem ispitivanom uzorku zabeležene su niže vrednosti ORR kod metoda klasifikovanja primenom manuelnog - recist sistema klasifikacije i volumetrijske metode- sfera sa primenom granica ekvivalentnih RECIST-u koje su iznosile (5,6% i 7,8%). U ostalim slučajevima primene automastkog merenja sa RECIST granicama i volumetrijskih merenja sa granicama za elipsoid i modifikovanim granicama iznosila je 33,3 %, 23,3 % i 20 % (Tabela 36).

Grafikon 15. Broj misklasifikovanih pacijenata primenom analiziranih metoda u odnosu na manuelnu kategoriju



U tabeli 37 prikazan je uticaj na terapijske odluke u smislu povoljnijeg ili nepovoljnijeg ishoda misklasifikacije pacijenata, u zavisnosti od primenjenog sistema klasifikacije, u poređenju sa konvencionalnim sistemom klasifikovanja RECIST 1.1 primenom manuelne metode merenja.

Tabela 37. Misklasifikacija terapijskog odgovora

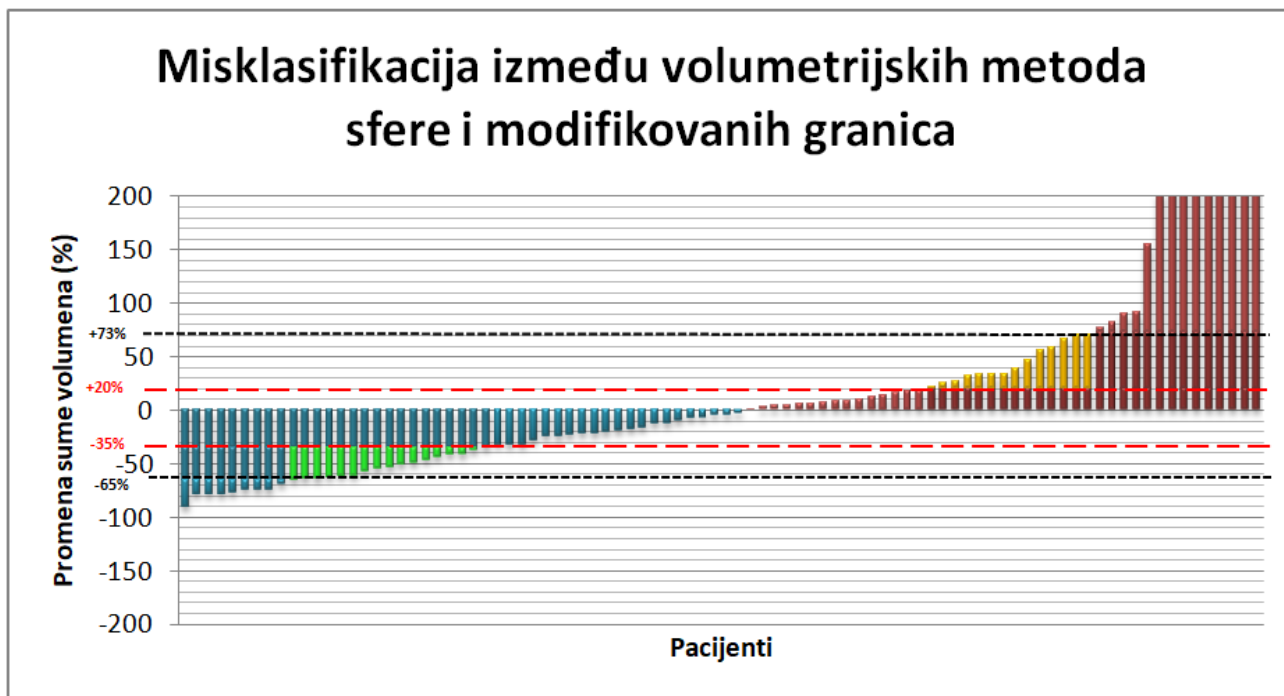
Metoda	Pogoršanje		Poboljšanje	
	PR =>SD	SD=>PD	SD=>PR	PD=>SD
Automatska-recist	nema	2 (2,2%)	7 pacijenata (7,8%)	nema
Volumetrija –sfera	1 pacijent (1,1%)	nema	3 pacijenta (3,3%)	nema
Volumetrija - elipsoid	nema	7 pacijenata (7,8%)	16 pacijenata (17,8%)	nema
Volumetrija – mod granice	nema	7 pacijenata (7,8%)	13 pacijenata (14,4%)	nema

U slučaju primene RECIST kriterijuma na rezultate automatske metode merenja najdužeg aksijalnog dijametra nepovoljniji ishod klasifikovanja zabeležen je kod 2,2% pacijenta, a povoljniji kod 7,8% pacijenata. Primenom granica ekvivalentnih RECIST-u na volumetrijske rezultate merenja nepovoljnije je klasifikovano 1,1 % pacijenata, a povoljnije 3,3% pacijenata (Tabela 37). Kod primene granica za elipsoid na rezultatima volumetrijskog merenja nepovoljnije je klasifikovano 7,8% pacijenata, a povoljnije 17,8%. Primenom modifikovanih granica na rezultate volumetrijskog merenja nepovoljnije je klasifikovano 7,8, % dok je povoljnije klasifikovano 14,4 % pacijenata (Tabela 37).

4.4.3.3 Misklasifikacija volumetrijske evaluacije terapijskog odgovora

U svrhu analiziranja valjanosti modifikovanih graničnih vrednosti za volumetrijsku evaluaciju terapijskog odgovora, poredili smo sistem klasifikovanja sa graničnim vrednostima ekvivalentnim RECIST-u za volumetrijska merenja (model “3D-sfera”) sa sistemom klasifikovanja primenom modifikovanih granica za volmetrijska merenja (model “3D-individual”) (Grafikon 16).

Grafikon 16. Prikaz misklasifikacije promene sume volumena različitih sistema klasifikovanja terapijskog odgovora (model “3D-sfera” i model “3D-individual”)



Prilikom poređenja sistema volumetrijske evaluacijeterapijskog odgovora sa graničnim vrednostima ekvivalentnim RECIST-u (model “3D-sfera”) i sistema klasifikovanja primenom modifikovanih granica za volmetrijska merenja (model “3D-individual”) kod 34 od ukupno 90 pacijenata, došlo je do razlike u klasifikovanju terapijskog odgovora. U slučaju porasta sume volumena misklasifikacija za ova dva sistema registruje se u opsegu granica od +20 do +73% gde se nalazilo 14 misklasifikovanih pacijenata, koji prema sistemu volumetrijske evaluacije, odnosno klasifikovanja, predstavljaju SD kategoriju, a izdvojeni su po novom klasifikacionom sistemu kao PD. U slučaju smanjenja sume volumena “target” lezija zabeležena je

misklasifikacija u opsegu od -35 do -65% promene sume volumena, kod 20 pacijenata, koji su prema novim granicama klasifikovani kao PR, dok su prema volumetriškoj evaluaciji, ekvivalentnoj RECIST-u, i dalje registrovani kao SD. To bi značilo da je u slučajevima posmatranja smanjenja sume volumena 20 pacijenata iz neresponder kategorije (prema sistemu volumetrija-sfera) prevedeno u responder kategoriju primenom novih modifikovanih graničnih vrednosti kategorizacije terapijskog odgovora (Grafikon 16).

Statističkom obradom dobijenih podataka primenom Kolmogorov-Smirnov Z testa za jednostruki uzorak, pokazano je da su prisutne statistički značajne razlike u klasifikaciji i unutar recist kategorija (Recist – $F=5,910$, $p=0,000$), a isto tako i između registrovanih respondera i nonrespondera, na osnovu ispitivanih načina kategorizacije (Responder – $F=11,146$, $p=0,000$).

Kruskal-Wallis test takođe pokazuje da postoje statistički značajne razlike u kategorizaciji između metoda (RECIST – $F=25,999$, $p=0,000$, RESPONDER – $F=17,422$, $p=0,002$).

Radi dobijanja preciznijeg odgovora na pitanje između kojih tačno metoda ima statistički značajnih razlika u klasifikaciji primenili smo Mann-Whitney test. Dobijeni rezultati prikazani su tabelarno (Tabela38).

Tabela 38. Mann –Whitney U test- ispitivanje statističke značajnosti razlika u klasifikovanju terapijskog odgovora

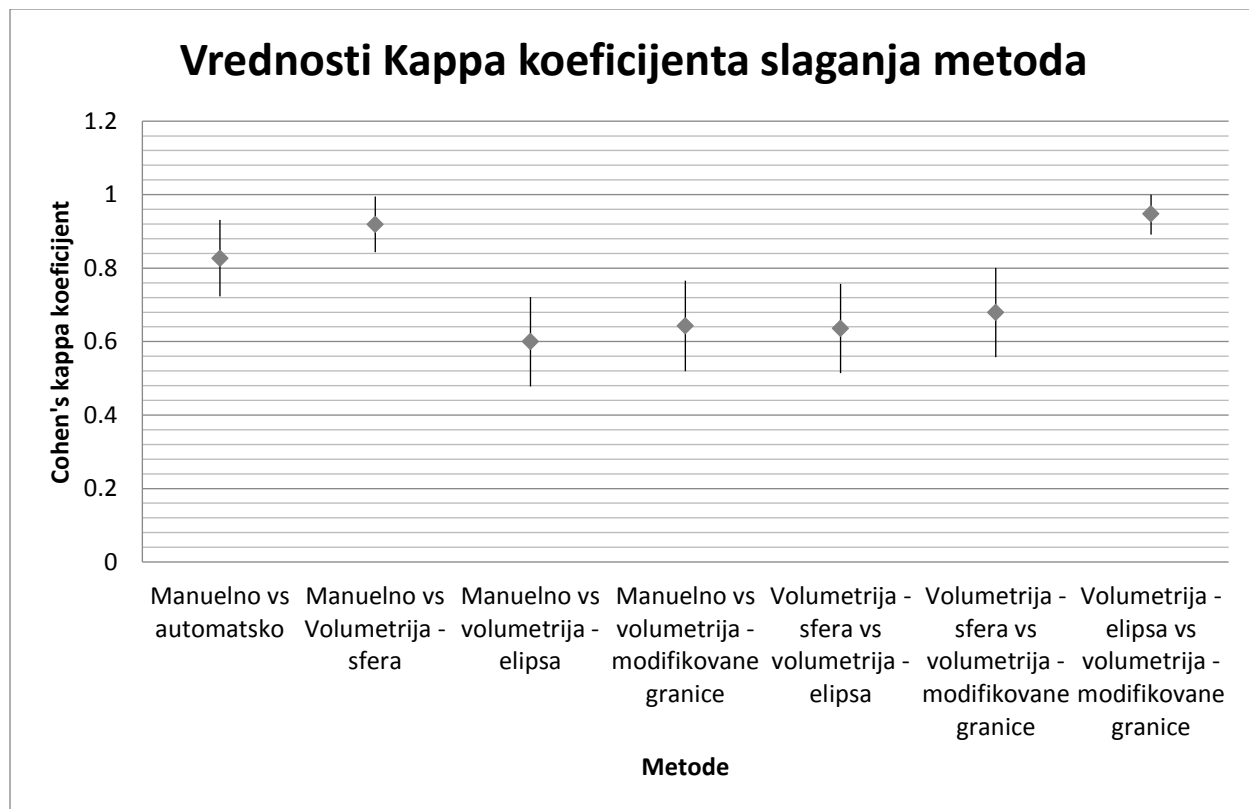
Metoda	RECIST		RESPONDER	
	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
Manuelno recist/ automatsko recist	3527,50	0,096	3735,00	0,075
Recist manuelno/ volumetrija sfera	3925,00	0,685	3960,00	0,551
Recist manuelno/ volumetrija elipsa	2752,50	0,000	3330,00	0,001
Vol sfera/vol elipsa	2884,50	0,000	3420,00	0,004
Recist manuelno/ vol modifikovane granice	2940,00	0,000	3465,00	0,004
<i>Vol modifikovane granice/ vol sfera</i>	<i>3072,00</i>	<i>0,002</i>	<i>3555,00</i>	<i>0,018</i>
Vol mod. granice/ vol elipsa	3852,00	0,540	3915,00	0,588

Razlike u klasifikaciji koje nastaju primenom različitih metoda koje smo poredili: manuelno merenje dijametra, automatsko merenje dijametra, volumetrijsko merenje – granice za sferu, volumetrijsko - granice za elipsu, volumetrijsko - modifikovane granice, kvantifikovali smo izračunavanjem Cohen's Kappa koeficijenta slaganja. Vrednosti koeficijenta *k* za svaku od primenjivanih metoda prikazane su tabelarno i grafički (Tabela 39, Grafikon 17).

Tabela 39. Kvantifikacija razlika u klasifikaciji terapijskog odgovora primenom različitih metoda

Cohen's kappa	RECIST KATEGORIJE			RESPONDER/NONRESPONDER		
	k	p		k	p	
Manuelno/automatsko	0,827	0,000	Izuzetno jako	0,553	0,000	srednje
Manuelno/Vol sfera	0,919	0,000	Izuzetno jako	0,553	0,000	srednje
Manuelno/vol elipsa	0,600	0,000	Dobro/jako	0,644	0,000	dobro/jako
Manuelno/vol modifikovane granice	0,643	0,000	Dobro/jako	0,381	0,000	umereno
Sfera/vol elipsa	0,636	0,000	Dobro/jako	0,434	0,000	srednje
Sfera/vol mod granice	0,680	0,000	Dobro/jako	0,505	0,000	srednje
Vol Elipsa/ vol mod granice	0,948	0,000	Izuzetno jako	0,902	0,000	izuzetno jako

Grafikon 17. Kvantifikacija razlika u klasifikaciji terapijskog odgovora primenom različitih metoda



4.5 Analiza preživljavanja bolesnika u četvrtom stadijumu karcinoma bronha u odnosu na vrstu klasifikacionog sistema za procenu odgovora tumora na terapiju

Analizom preživljavanja bolesnika u četvrtom stadijumu karcinoma bronha u odnosu na vrstu klasifikacionog sistema za procenu odgovora tumora na terapiju obuhvaćeno je 45 pacijenata (Tabela 40). Za ostale ispitivane pacijente do kraja vremena posmatranja nije se moglo utvrditi tačno vreme progresije ili progresija nije bila registrovana. Prosečno vreme preživljavanja bez progresije bolesti svih bolesnika u ispitivanoj grupi iznosilo je 319 dana \pm 216,8. Najkraće vreme preživljavanja iznosilo je 57, a najduže 1120 dana (Tabela 40).

Pacijenti u grupi PR imaju u proseku duže vreme preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) u odnosu na ukupno srednje vreme preživljavanja ($337 \pm 227,7$ dana) i u odnosu na grupu pacijenata klasifikovanih kao SD ($281 \pm 235,3$ dana) (Tabela 40). Najkraće srednje vreme preživljavanja zastupljeno je u grupi pacijenata kod kojih je na osnovu RECIST kriterijuma klasifikovana progresija bolesti (PD) čije je srednje vreme preživljavanja iznosilo $251 \pm 128,7$ dana (Tabela 40). U grupi pacijenata koji su klasifikovani kao responderi na osnovu konvencionalnih RECIST kriterijuma i rezultata manualnih merenja, zabeležena je srednja dužina preživljavanja od $337 \pm 227,7$ dana, dok je u grupi nerespondera zabeleženo kraće preživljavanje ($280 \pm 219,1$ dana) (Tabela 40).

Tabela 40. Prosečno vreme preživljavanje bez progresije bolesti u odnosu na metodu merenja dimenzija lezija, vrstu klasifikacije terapijskog odgovora tumora i ispitivanu grupu ispitanika

Manuelno jednodimenzionalano merenje- kalsifikacija prema recistu				
PFS (N=45)	N (%)	Medijana (dani)	SD	Min - Max
PR	2 (4,4)	337	227,7	176 - 498
SD	34 (75,6)	281	235,3	57 - 1120
PD	9 (20)	251	128,7	59 - 496
responder	2 (4,4)	337	227,7	176 - 498
neresponder	43 (95,6)	280	219,1	57 - 1120
Automatska jednodimenzionalano - kalsifikacija prema recistu				
PFS (N=45)	N (%)	Medijana (dani)	SD	Min - Max
PR	5 (11,1)	358	139,5	176 - 498
SD	28 (62,2)	258	226,9	57 - 1120
PD	12 (26,7)	278,5	231,8	59 - 921
responder	5 (11,1)	358	139,5	176 - 498
neresponder	40 (88,8)	258	225,4	57 - 1120
Volumetrijsko merenje - kalsifikacija prema recistu				
PFS (N=45)	N (%)	Medijana (dani)	SD	Min - Max
PR	2, (4,4)	389	154,1	280 - 498
SD	32 (71,1)	258	217	57 - 1120
PD	11 (24,4)	306	239	59 - 921
responder	2 (4,4)	389	154,1	280 - 498
neresponder	43 (95,6)	265	220,1	57 - 1120
Volumetrijsko merenje - kalsifikacija elipsa				
PFS (N=45)	N (%)	Medijana (dani)	SD	Min - Max
PR	9 (20%)	315	128,4	176 - 504
SD	16 (35,6)	176	151,2	120 - 660
PD	20 (44,4)	282	278,8	57 - 1120
responder	9 (20)	315	128,4	176 - 504
neresponder	36 (80)	251	234,7	57 - 1120
Volumetrijsko merenje - kalsifikacija prema modifikovanim granicama				
PFS (N=45)	N (%)	Medijana (dani)	SD	Min - Max
PR	7 (15,6)	305	131	176 - 498
SD	18 (4)	185	155,5	120 - 660
PD	20 (44,4)	282	278,8	57 - 1120
responder	7 (15,6)	305	131	176 - 498
neresponder	38 (84,4)	258	230,5	57 - 1120

PR – parcijalni odgovor tumora „partial response“; SD – stabilna bolest „stable disease“; PD – prisustvo progresije „progression disease“

Na osnovu vrednosti Spearman-ovog koeficijenta korelacije (r) između vrednosti PFS i promene tj. razlike u dimenzijama „target“ lezija utvrđena je negativna povezanost unutar svake od primenjenih metoda. Povećanjem dimenzija lezija smanjuje se broj dana preživljavanja do pojave progresije bolesti (PFS). Međutim navedena statistička povezanost nije statistički značajna ($p>0,05$) (Tabela 41).

Tabela 41. Spearmanov koeficijent korelacije PFS i razlike u dimenzijama „target“ lezija u odnosu na metodu merenja

Metoda	r	p
Manuelna	- 0,174	0,254
Aksijalna	- 0,030	0,843
Volumetrija	-0,022	0,887

Ispitivanjem korelacije između PFS i klasifikacije responder/neresponder, određivanjem Spearman-ovog koeficijenta korelacije, dobijena je pozitivna korelacija, odnosno direktna povezanost između grupe respondera i PFS (duže vreme preživljavanja za grupu respondera), ali nije statistički značajna ($p>0,05$) (Tabela 42). Navedna pozitivna korelacija utvrđena je za sve ispitivane metode merenja “target” lezija, ali bez statističke značajnosti. Ovim putem potvrđeno je duže vreme preživljavanja za grupu respondera pomoću korelacije.

Tabela 42. Spearmanov koeficijent korelacije PFS i razlike u dimenzijama „target“ lezija u odnosu na metodu merenja među bolesnicima klasifikovanih kao responder/neresponder

Metoda	r	p
Manuelna	0,050	0,45
Aksijalna	0,155	0,308
Volumetrija	0,129	0,399

U pogledu ispitivanja postojanja značajnih razlika u dužini vremena preživljavanja do momenta progresije bolesti (PFS) kod pacijenata obolelih od karcinoma pluća u četvrtom stadijumu bolesti, u zavisnosti od vrsta merenja (jednodimenzionalno (1D) vs volumetrijsko (3D) , odnosno vrste kriterijuma za procenu odgovora tumora na terapiju, primenjena je KAPLAN-MEIER-ova kriva (log rank test). Navedena analiza izvršena je i prema grupi ispitanika, odnosno kategorijama PR/SD/PD i prema metodama merenja, odnosno modelima klasifikovanja terapijskog odgovora tumora, pri tome su cenzurisani živi pacijenti sa SD ili PR, a necenzurisani umrli i PD pacijenti.

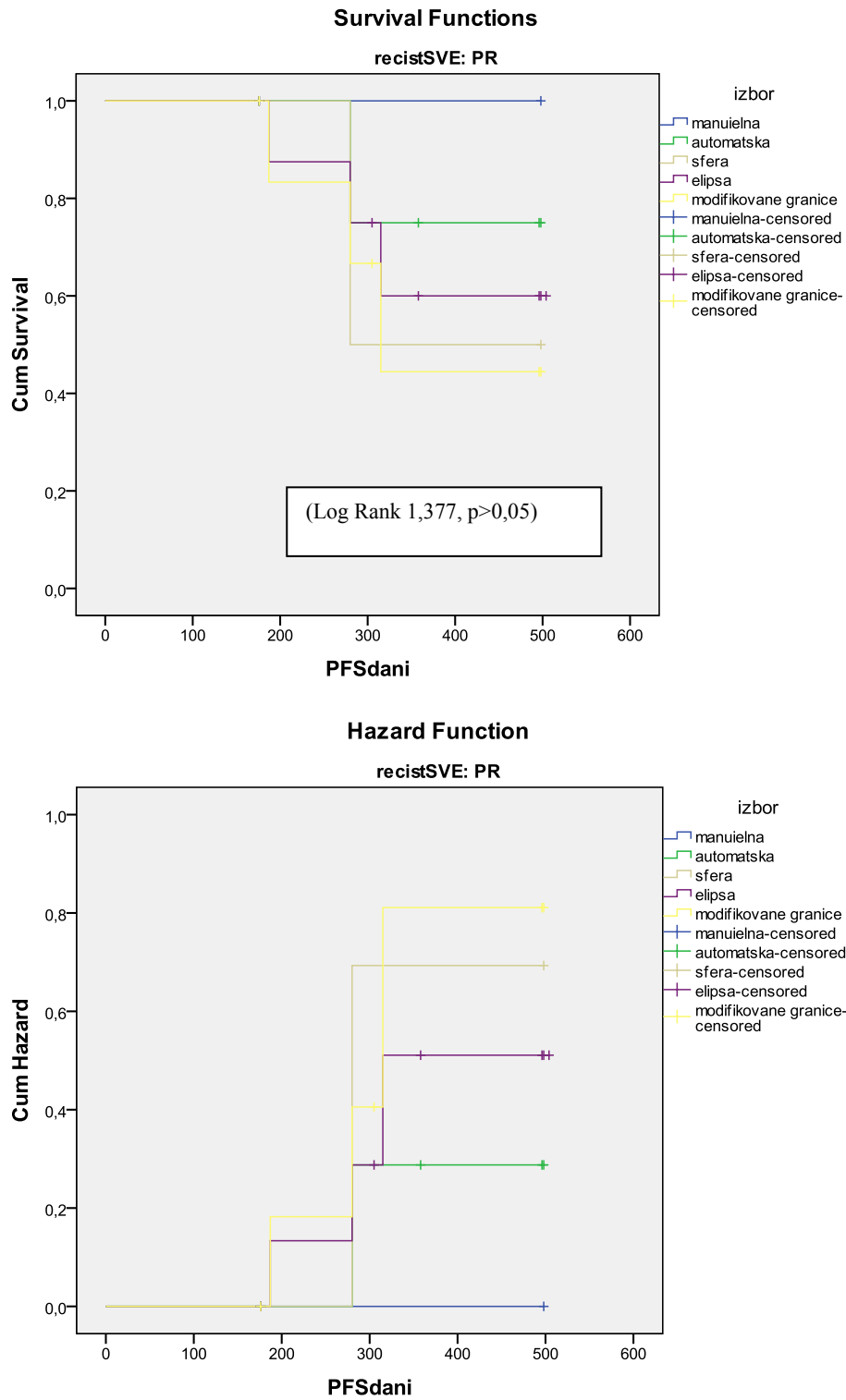
Na grafikonu 18, gde je prikazana Kaplan-Meier-ova analiza preživljavanja za PR pacijente, koji su klasifikovani na osnovu primene različitih analiziranih metoda, uočava se različitost kretanja kriva za svaku od metoda, posebno nakon 300 dana, navedena različitost nije statistički značajna, a sve prikazane krive su ekvivalentne (Log Rank 1,377, $p>0,05$)(Grafikon 18).

Analizom kriva preživljavanja (Kaplan-Meier), odnosno Log Rank testom, razmatranjem svih metoda prognoze, ne postoji statistički značajna razlika u broju dana preživljavanja bez progresije bolesti kod bolesnika kategorisanih kao SD. Na grafikonu 19, nakon 900 dana, KM krive međusobno odstupaju, međutim to odstupanje nije statistički značajano (Log Rank 0,540, $p>0,05$) (Grafikon 19).

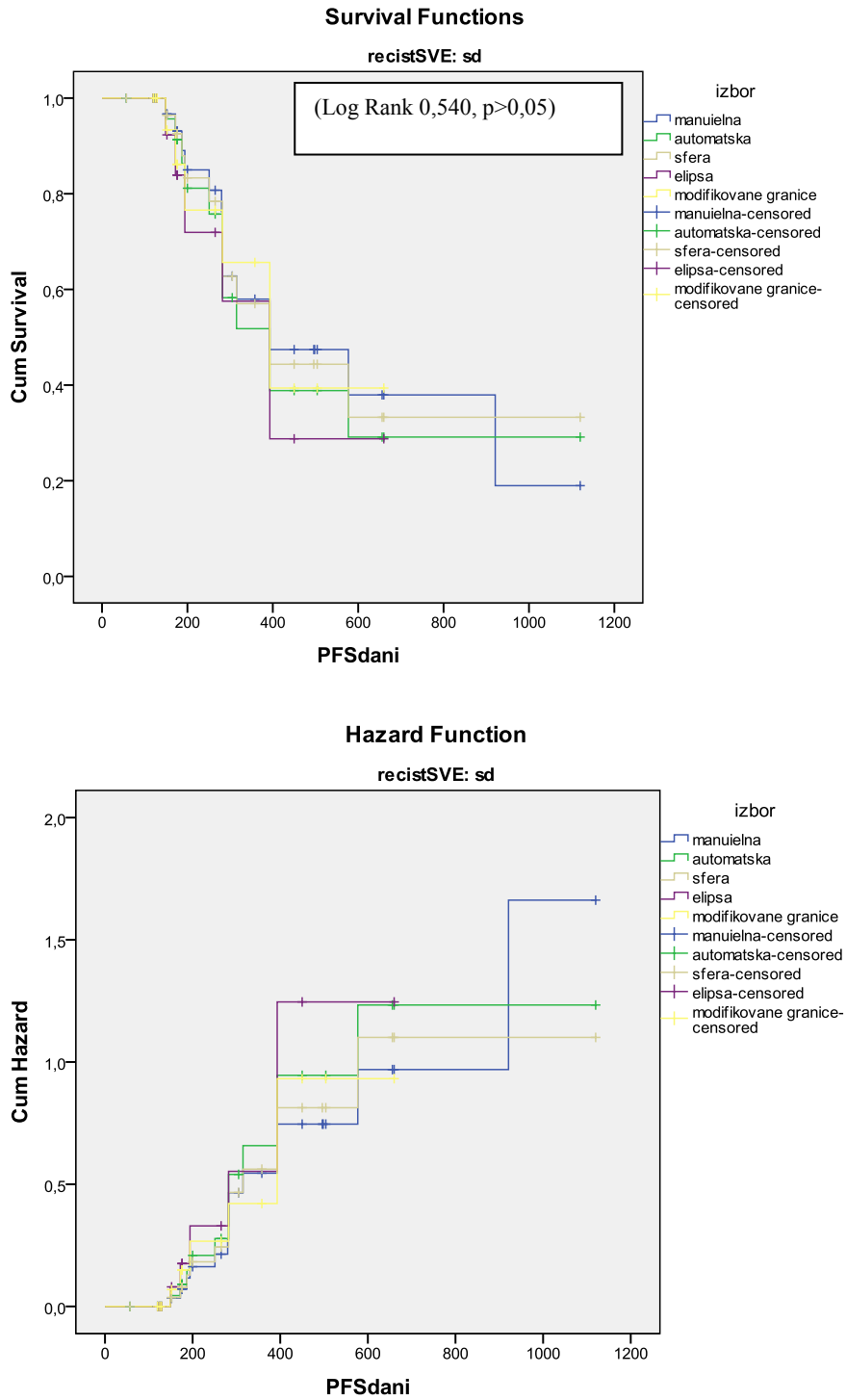
Slično, analizom kriva preživljavanja (Kaplan-Meier), odnosno Log Rank testom nije utvrđena statistički značajna razlika u broju dana preživljavanja bez progresije bolesti kod bolesnika kategorisanih kao PD, razmatranjem svih metoda prognoze. Na grafikonu 20. uočava

se različitost u pogledu pravca krive (prestanak ujednačenosti u pogledu opadanja vremena preživljavanja, a u odnosu na primenjenu metodu klasifikacije pacijenata) od 400 do 1000 dana, međutim ta različitost nije statistički značajna (Log Rank 1,706, $p>0,05$) (Grafikon 20).

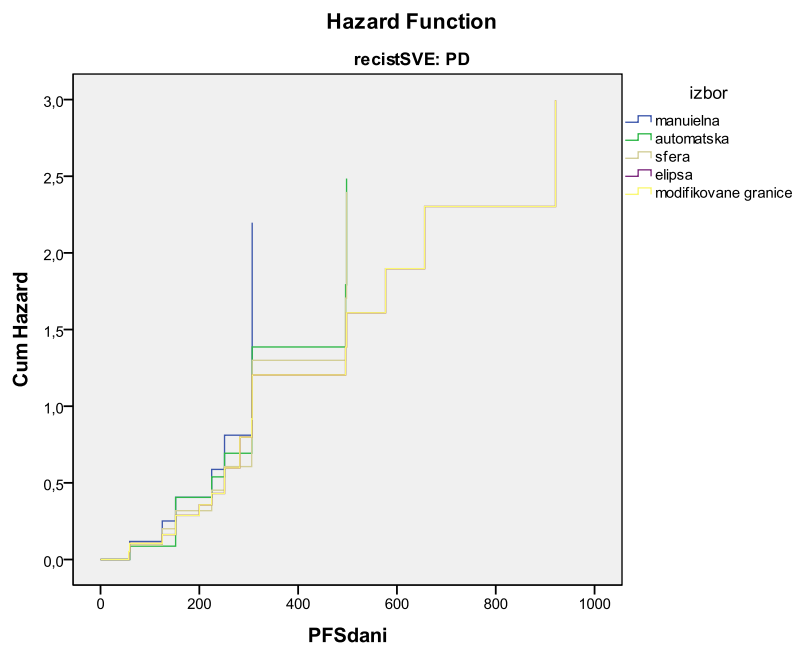
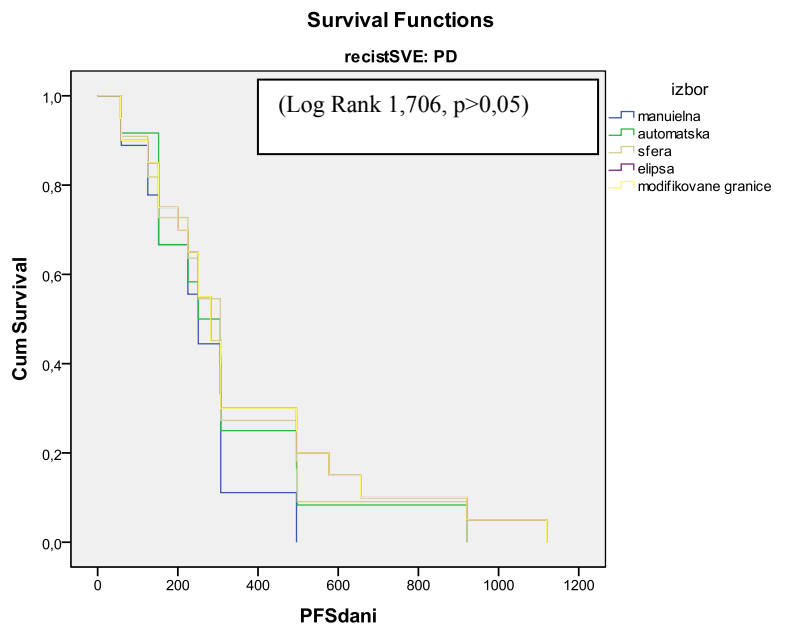
Grafikon 18. Vreme preživljavanja do progresije bolesti bolesnika po modelima klasifikovanja terapijskog odgovora u odnosu na kategoriju terapijskog odgovora (PR)



Grafikon 19. Vreme preživljavanja do progresije bolesti pacijanata po modelima klasifikovanja terapijskog odgovora u odnosu na kategoriju terapijskog odgovora (SD)

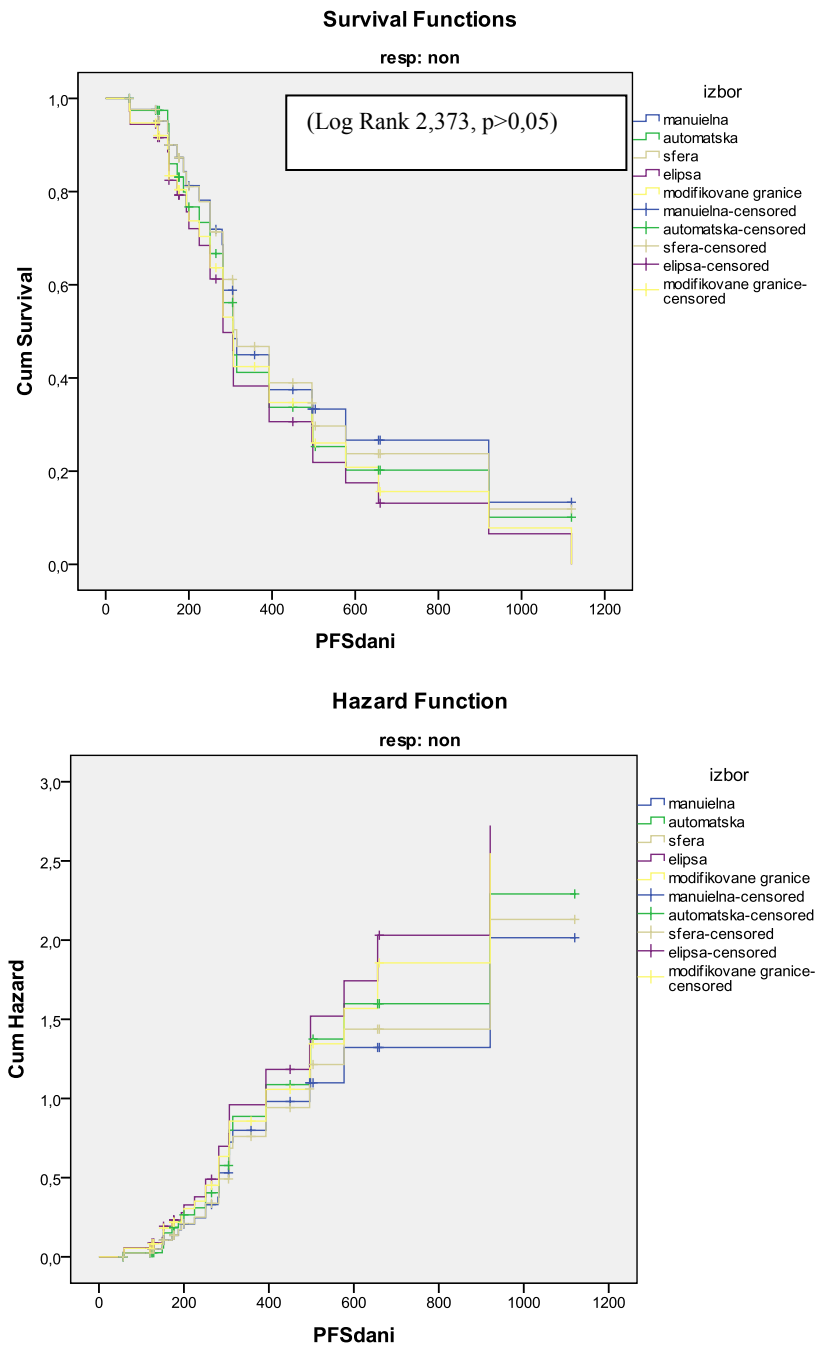


Grafikon 20. Vreme preživljavanja do progresije bolesti pacijanata po modelima klasifikovanja terapijskog odgovora u odnosu na kategoriju terapijskog odgovora (PD)

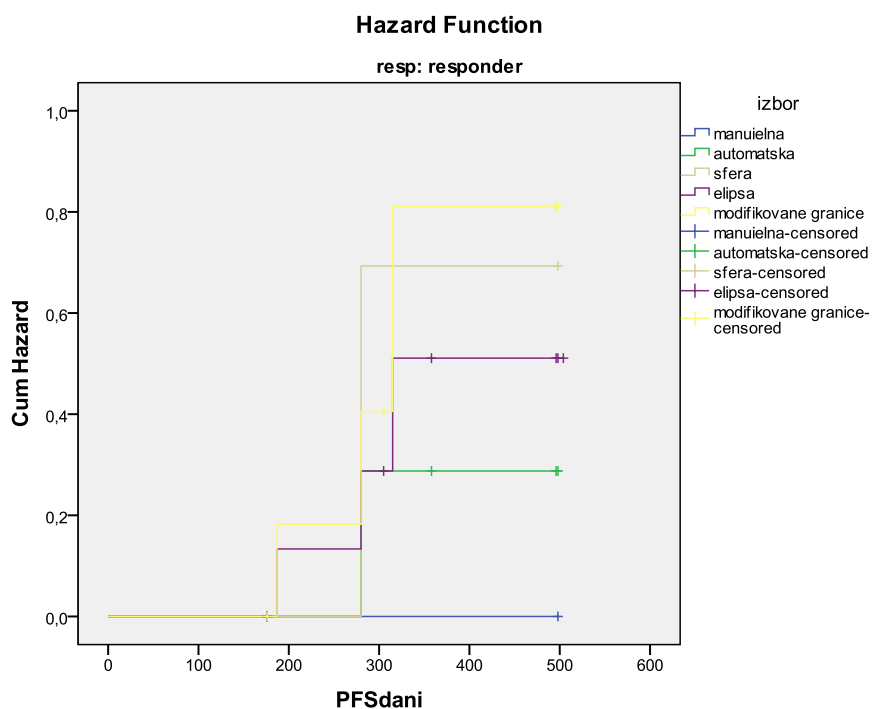
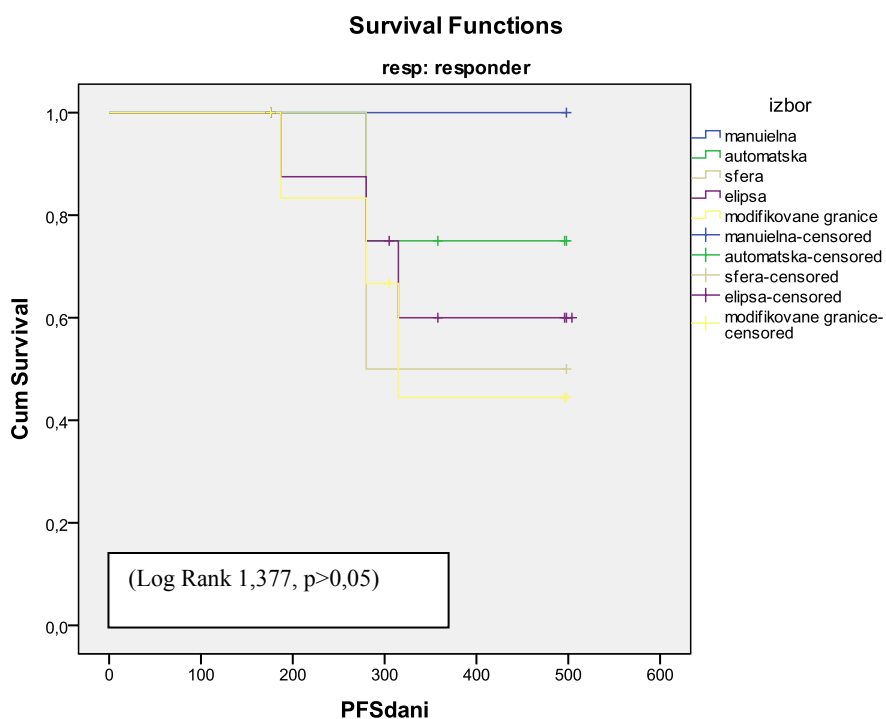


Kumulativno preživljavanje po klasama bolesnika (responder i nesresponder) ukazuje da takođe ne postoji statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja između navedenih grupa bolesnika u odnosu na primenjenu metodu klasifikacije. Primenom Log Rank testa, p-vrednost iznosi 0,667 za nerespondere, odnosno 0,848 za respondere. Rezultat ukazuje na to da ne postoje razlike između kriva preživljavanja za posmatrane dve grupe pacijenata, iako se na prikazanom grafiku Kaplan Mairove krive za respondere uočava razdvajanje kriva preživljavanja nakon 300 dana, ali navedena razlika nije statistički značajana (Grafikon 21 i 22).

Grafikon 21. Vreme preživljavanja do progresije bolesti po modelima klasifikovanja terapijskog odgovora u odnosu na kategoriju terapijskog odgovora (Neresponder)



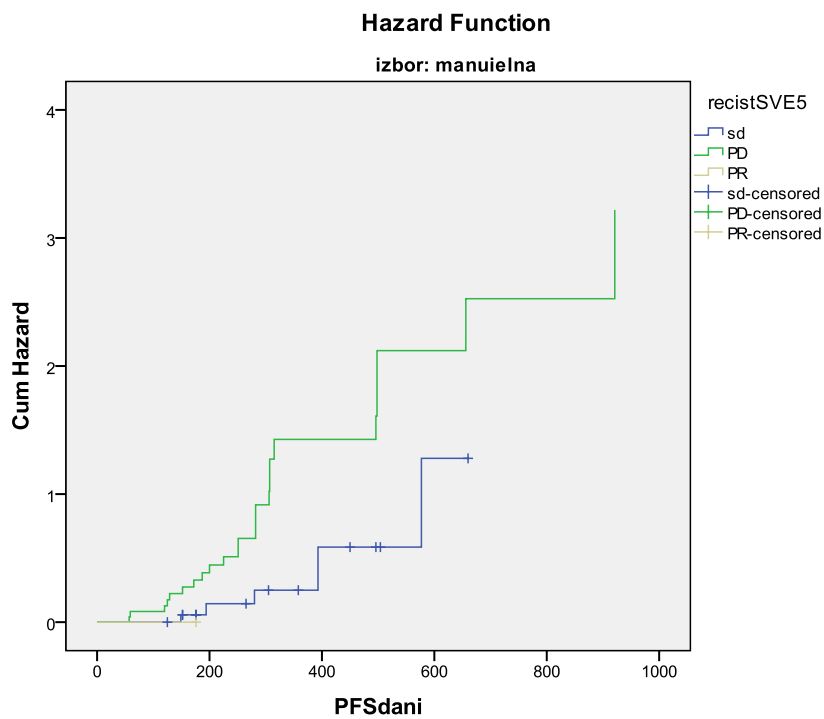
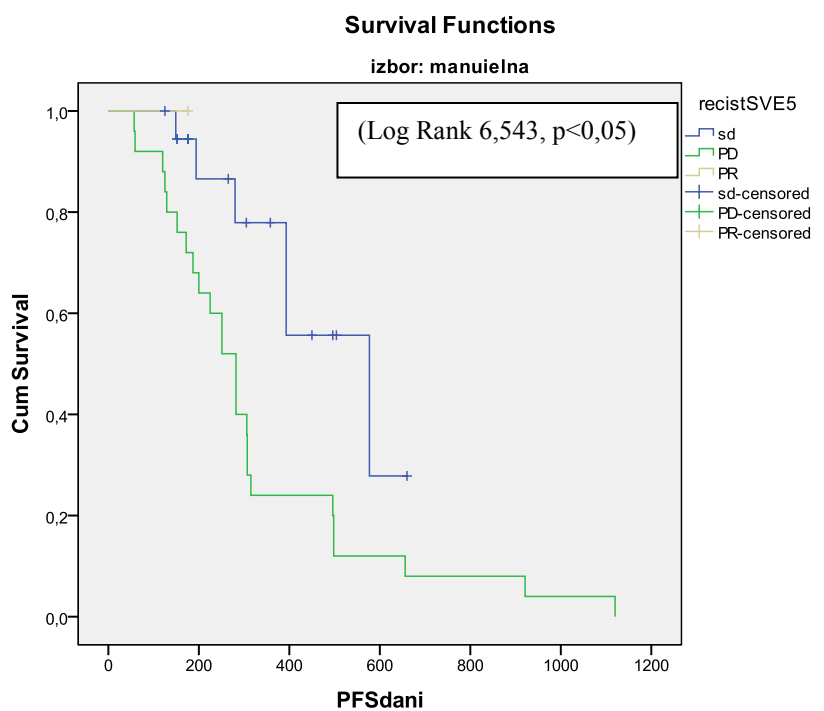
Grafikon 22. Vremepreživljanja do progresije bolezni pacijenatapo modelima klasifikovanja terapijskog odgovorau odnosu na kategoriju terapijskog odgovora (Responder)



Sve prethodno navedeno govori u prilog da zastupljenost različitih primenjenih metoda merenja dimenzija „target“ lezija i primenjenih različitih modela kategorisanja odgovora tumora na primenjenu terapiju (manuelno merenje –RECIST kategorizacija, automatsko merenje- RECIST kategorizacija, volumetrijsko merenje – RECIST kategorizacija(sfera), volumetrijsko merenje- kategorizacija po modelu elipsoida(“3D-ellipsoids”), volumetrijskog merenja – kategorizacija primenom modifikovanih granica (“3D-individual”)) nema statistički važnu ulogu u dužini vremena preživljavanja bolesnika obolelih od karcinoma pluća.

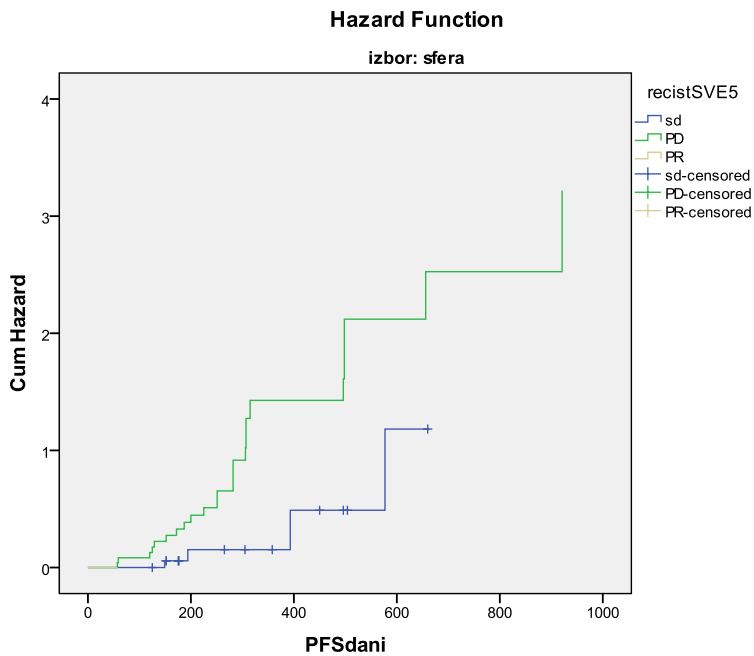
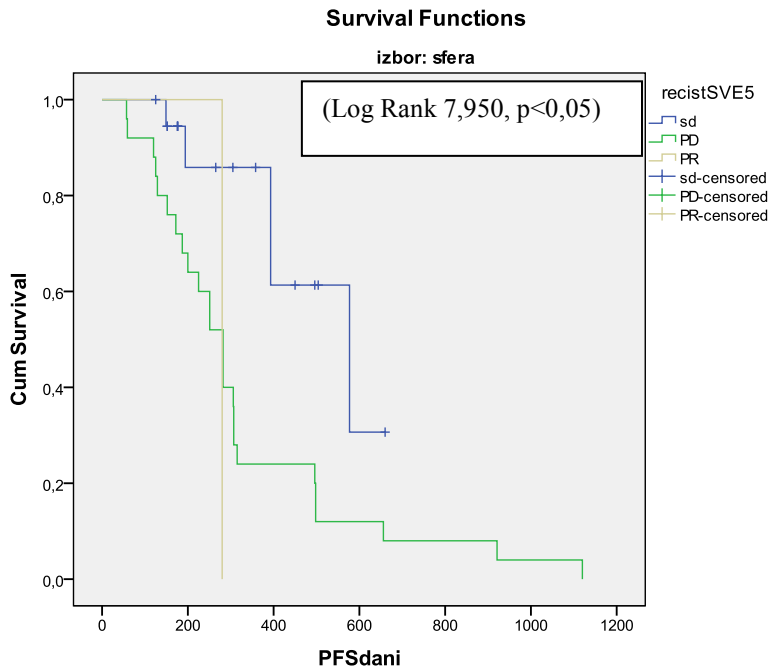
Na grafikonu 23. grafički je predstavljena Kaplan-Meier-ova analiza preživljavanja za manuelnu metodu merenja. Uočava se različitost kretanja kriva za svaku od klasa terapijskog odgovora (PR, SD, PD) koja je statistički značajna (Log Rank6,543, $p < 0,05$) (Grafikon 23).

Grafikon 23. Vreme preživljavanja bez progresije bolesti po kategorijama terapijskog odgovora u odnosu namodel klasifikovanja terapijskog odgovora (manuelna metoda- RECIST)



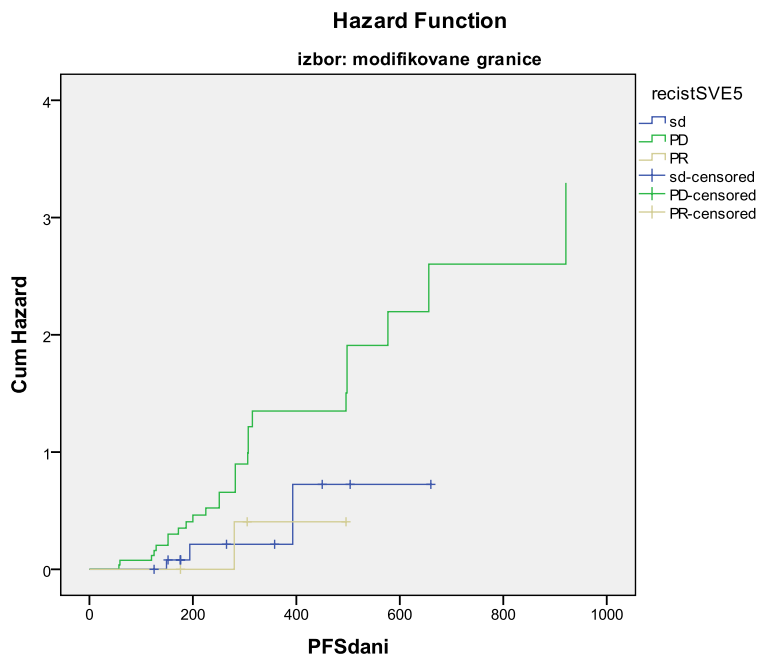
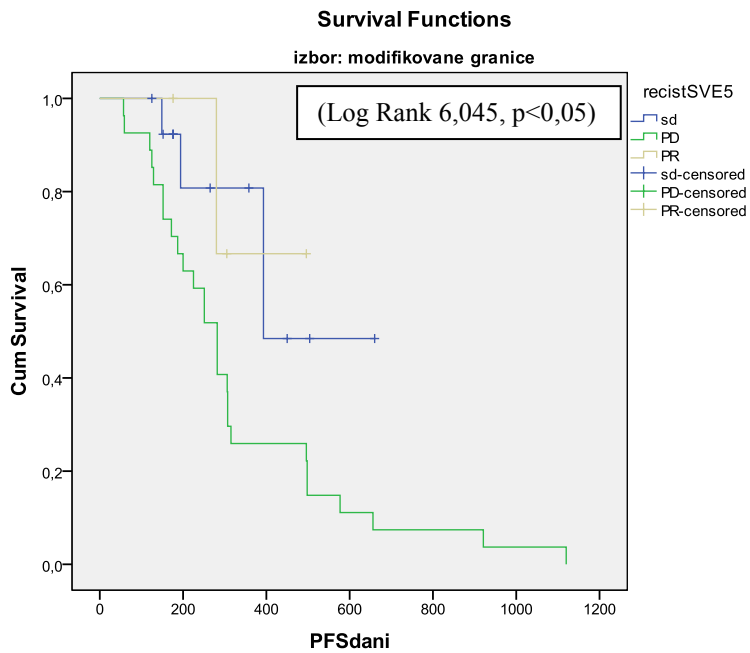
Analizom kriva preživljavanja (Kaplan-Meier), odnosno primenom Log Rank testa, dobijena je statistički značajna razlika u broju dana preživljavanja bez progresije bolesti u slučaju primene volumetrijskih metoda. Za sistem klasifikovanja "3D-sfera" odstupanje između ispitivanih kategorija terapijskog odgovora je statistički značajno (Log Rank 7,950, $p < 0,05$) (Grafikon 24).

Grafikon 24. Vreme preživljavanja bez progresije bolesti pacijenata po kategorijama terapijskog odgovora u odnosu namodel klasifikovanja terapijskog odgovora (volumetrijska metoda -3D sfera)



Analizom kriva preživljavanja (Kaplan-Meier), odnosno primenom Log Rank testa utvrđena je statistički značajna razlika u broju dana preživljavanja do progresije bolesti između ispitivanih kategorija terapijskog odgovora i u slučaju primene modifikovanog sistema klasifikovanja terapijskog odgovora “3D-individual” (Log Rank 6,045, $p < 0,05$) (Grafikon 25).

Grafikon 25. Vreme preživljavanja bez progresije bolesti po kategorijama terapijskog odgovora u odnosu namodel klasifikovanja terapijskog odgovora (volumetrijska metoda -3D individual)



Kada posmatramo grupu respondera (PR), ovi pacijenti pokazuju duže vreme preživljavanja do progresije bolesti primenom modifikovanih kriterijuma, koje u proseku iznosi 292,5 dana, u odnosu na nerespondere (PD+SD), kod kojih je zabeležena prosečna dužina PFS od 265 dana.

4.6 Karakteristike lezija i njihov uticaj na rezultate volumetrijskog merenja dimenzija tumora

Od analizirane 151 lezije, čije su morfološke karakteristike određivane konsenzusom dva radiologa, u pogledu uspešnosti segmentacije, u slučaju analize 78 (52%) lezija, segmentacija je bila automatska, dok je kod ostatka 73 (48%) bila poluautomatska.

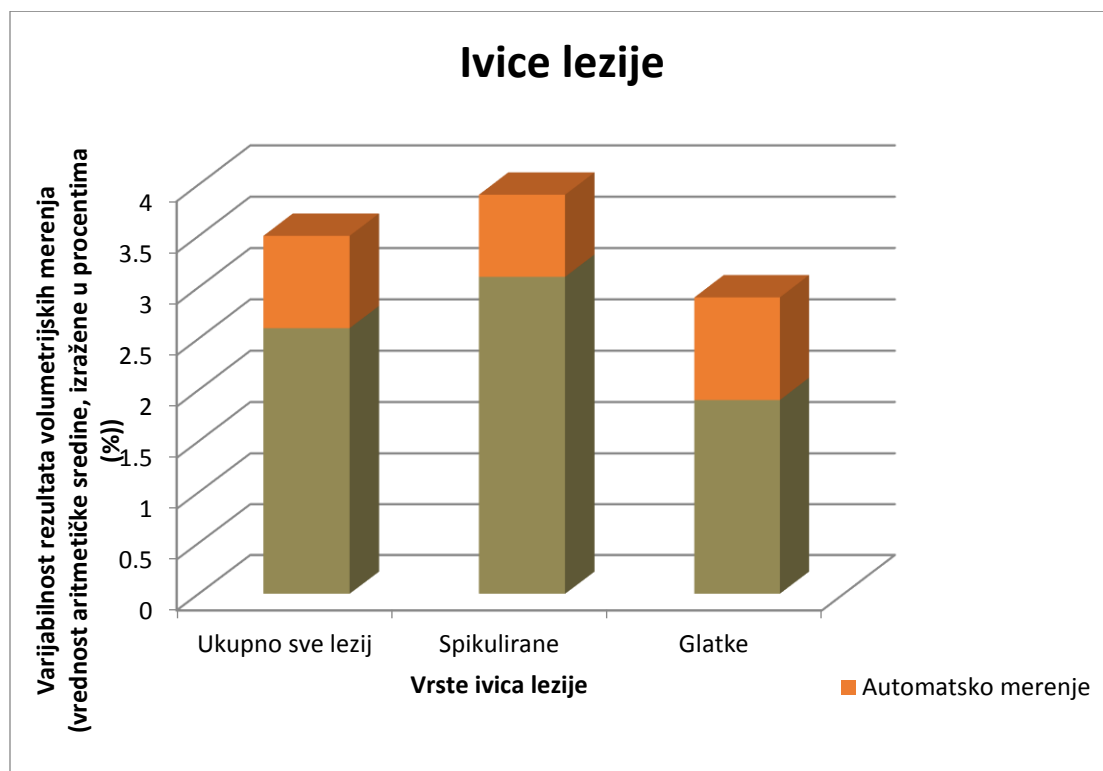
4.6.1 Uticaj izgleda ivica tumora na razlike u rezultatima volumetrijskog merenja dimenzija lezije

Od ispitivane 151 lezije, 82 lezije (54%) imale su spikulirane, 69(46%) glatke ivice (Tabela 43).

Tabela 43. Odstupanje izmerenog volumena u odnosu na aritmetičku sredinu vrednosti volumena ispitivanih lezija u pogledu izgleda ivica

KONTROLA	Volumetrijska analiza poluautomatski segmentovanih lezija (VAPS)		Volumetrijska analiza automatski segmentovanih lezija (VAAS)		Varijabilnost kod VAPS		Varijabilnost kod VAAS		Varijabilnost kod volumetrijske analize svih lezija		Broj lezija n
	n	%	n	%	\bar{x} (%)	Max (%)	\bar{x} (%)	Max (%)	\bar{x} (%)	Max (%)	
Ukupno sve lezije(n=151)	73	48	78	52	139,8 - 1189,0 (2,6% - 18%)		16,7 - 109,0 (0,9% - 8%)		76,2 - 1189,0 (1,7% - 18%)		151
Spikulirane	44	54	38	46	201,0 - 1189,0 (3,1% - 18%)		22,1 - 109,0 (0,8% - 5%)		118,1 - 1189,0 (2% - 18%)		82
Ivice											
Glatke	29	42	40	58	47,0 - 523,0 (1,9% - 9%)		11,6 - 67,0 (1% - 8%)		26,5 - 523,0 (1,4% - 9%)		69

Grafikon 26. Uporedni prikaz odstupanja izmerenih volumena u odnosu na aritmetičku sredinu primenom poluautomatske i automatske volumetrije u odnosu na izgled ivica lezija



Posmatrajući sve lezije, primenom MANN-WHITNEY TEST-a (Tabela 44) utvrđena je statistički značajna razlika u pogledu odstupanja rezultata volumetrijskih merenja od aritmetičke sredine volumena datih lezija različitog izgleda ivica (glatke vs spikulirane) ($F= 1770,00$; $p<0,01$). Kada se posmatra priroda segmentacije datih lezija u postupku volumetrijskog merenja, takođe primenom istog testa, utvrđena je statistički značajna razlika u pogledu odstupanja rezultata volumetrijskih merenja od aritmetičke sredine volumena datih lezija različitog izgleda ivica (glatke vs spikulirane), za poluautomatski segmentovane lezije ($F= 303,00$; $p<0,01$). Za automatski segmentovane lezije nije utvrđena statistički značajna razlika u pogledu odstupanja rezultata volumetrijskih merenja od aritmetičke sredine vrednosti volumena datih lezija različitog izgleda ivica ($F= 623,00$; $p>0,01$) (Tabela 44).

Tabela 44. Statistička analiza razlike u rezultatima merenja dimenzija tumorskih lezija u odnosu na izgled ivica (glatke vs spikulirane)

N=151 (kontrola)	F	p
Volumetrijska analiza svih lezija	1770,000	0,000*
Volumetrijska analiza automatski segmentovanih lezija	623,000	0,167
Volumetrijska analiza poluautomatski segmentovanih lezija	303,000	0,000*

Statističkom analizom veličine uticaja izgleda lezija na varijabilnost rezultata volumetrijskog merenja izračunat je $r=-0,323$, što predstavlja srednji uticaj po Koenovom kriterijumu.

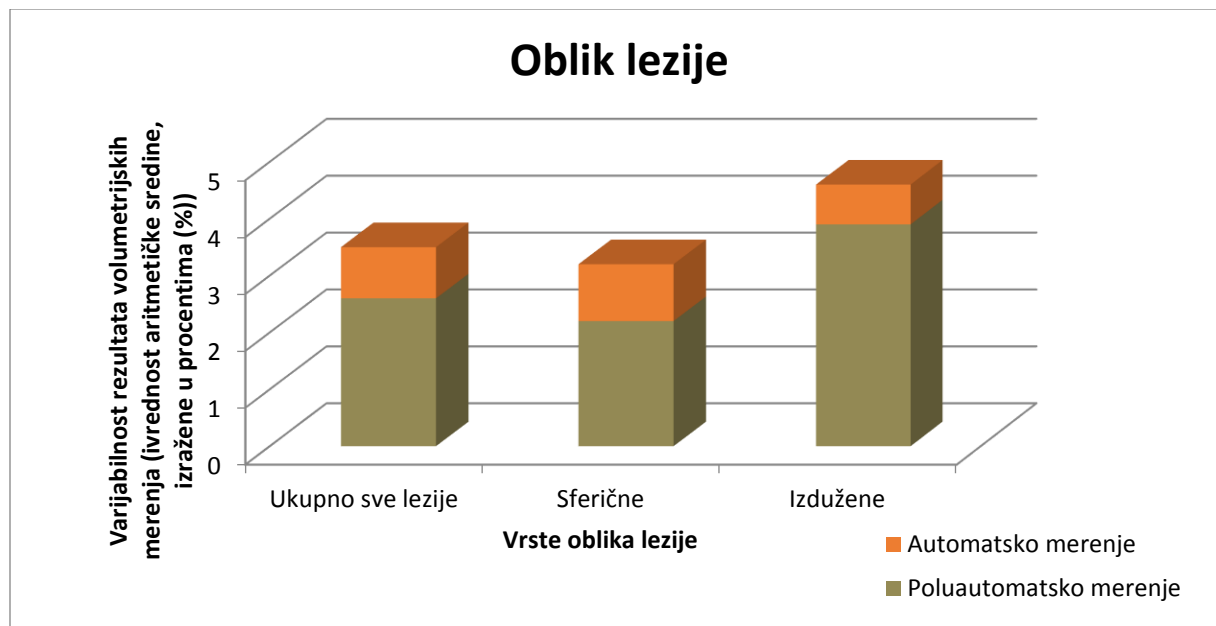
4.6.2 Uticaj oblika tumora na razlike u rezultatima volumetrijskog merenja dimenzija lezije

Od ukupnog broja lezija, 115 lezija (76%) imalo je sferičan, a 36 (24%) izdužen oblik (Tabela 45).

Tabela45. Odstupanje izmerenog volumena u odnosu na aritmetičku sredinu vrednosti volumena ispitivanih lezija u pogledu oblika

	Volumetrijska analiza poluautomatski segmentovanih lezija (VAPS)		Volumetrijska analiza automatski segmentovanih lezija (VAAS)		Varijabilnost kod VAPS		Varijabilnost kod VAAS		Varijabilnost kod volumetrijska analize svih lezija		Broj lezija n
	n	%	n	%	\bar{x} (%)	Max (%)	\bar{x} (%)	Max (%)	\bar{x} (%)	Max (%)	
KONTROLA											
Ukupno sve lezije(n=151)	73	48	78	52	139,8 do 1189,0 (2,6% do 18%)		16,7 do 109,0 (0,9% do 8%)		76,2 do 1189,0 (1,7% do 18%)		151
Oblik	Sferični	56	49	59	51	111,1 do 811,0 (2,2% do 9%)		17,8 do 109,0 (1% do 8%)		63,2 do 811,0 (1,6% do 9%)	115
	Izduženi	17	47	19	53	234,6 do 1189,0 (3,9% do 18%)		13,4 do 58,0 (0,7% do 5%)		117,9 do 1189,0 (2,3% do 18%)	36

Grafikon 27. Uporedni prikaz odstupanja izmerenih volumena u odnosu na aritmetičku sredinu primenom poluautomatske i automatske volumetrije u odnosu na oblik lezije



Primenom MANN-WHITNEY TEST-a nije utvrđena statistički značajna razlika u pogledu utvrđenih odstupanja rezultata volumetrijskih merenja od aritmetičke sredine vrednosti volumena datih lezija različitog oblika (sferičan vs izdužen) ($F= 1806,00$; $p=0,248$) (Tabela 46).

Tabela 46. Statistička analiza razlike u rezultatima merenja dimenzija tumorskih lezija u odnosu na oblik (sferičan vs izdužen)

N=151 (kontrola)	F	p
Volumetrijska analiza svih lezija	1806,000	0,248
Volumetrijska analiza automatski segmentovanih lezija	550,500	0,906
Volumetrijska analiza poluautomatski segmentovanih lezija	321,000	0,058

4.6.3 Uticaj odnosa lezije prema okolini na razlike u rezultatima volumetrijskog merenja dimenzija lezije

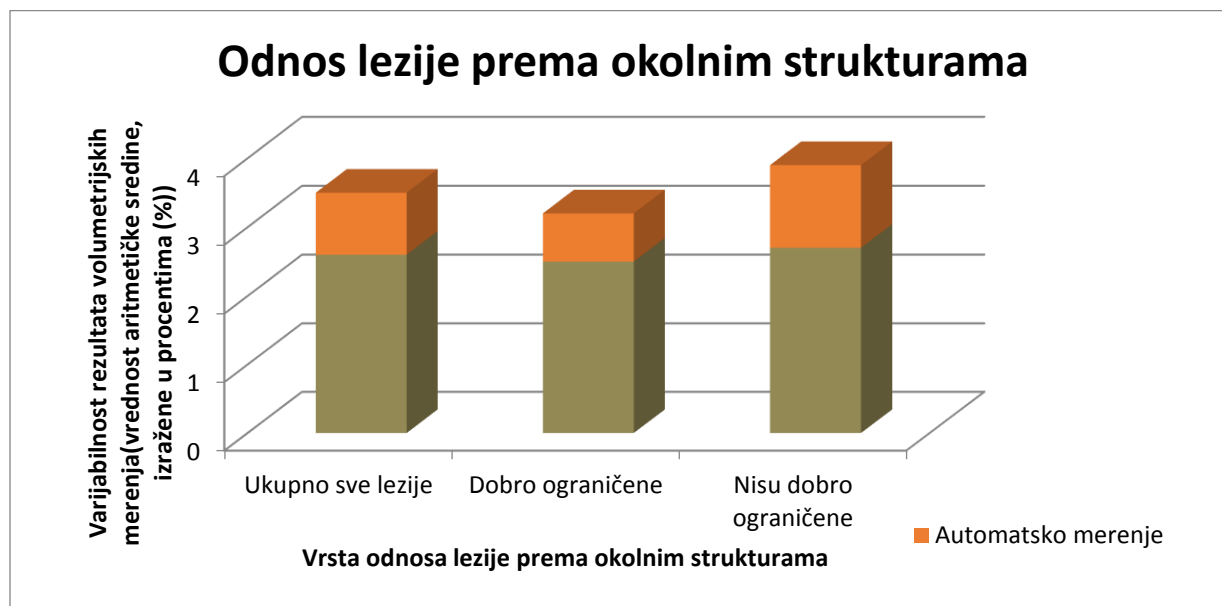
Od 151 ispitivane „target“ lezije, 58 lezija (38%) okarakterisane su kao potpuno ograničene, a 93 (62%) kao lezije koje su nepotpuno ograničene, odnosno kao lezije uz neku anatomsku strukturu: 30 (20%) uz krvni sud, 63 (42%) uz pleuru (Tabela 47).

Tabela 47. Odstupanje izmerenog volumena u odnosu na aritmetičku sredinu vrednosti volumena ispitivanih lezija u pogledu odnosa istih sa okolnim anatomskim strukturama

KONTROLA	Volumetrijska analiza poluautomatski segmentovanih lezija (VAPS)		Volumetrijska analiza automatski segmentovanih lezija (VAAS)		Varijabilnost kod VAPS		Varijabilnost kod VAAS		Varijabilnost kod volumetrijska analize svih lezija		Broj lezija
	n	%	n	%	\bar{x} (%)	Max (%)	\bar{x} (%)	Max (%)	\bar{x} (%)	Max (%)	
Ukupno sve lezije (n=151)	73	48	78	52	139,8 - 1189,0 (2,6% - 18%)		16,7 - 109,0 (0,9% - 8%)		76,2 - 1189,0 (1,7% - 18%)		151
Odnos prema okolnim strukturama	potpuno ograničene	11	19	47	81	127,6 - 732,0 (2,5% - 10%)		13,7 - 89,0 (0,7% - 5%)		35,3 - 732,0 (1% - 10%)	58
	nepotpuno ograničene	62	67	31	33	142,0 - 1189,0 (2,7% - 18%)		21,2 - 109,0 (1,2% - 8%)		101,8 - 1189,0 (2,2% - 18%)	93
Okolne strukture	lezije uz krvni sud	10	33	20	67	113,5 - 610,0 (2% - 6%)		21,7 - 109,0 (1,7% - 8)		52,3 - 610,0 (1,8% - 8%)	30
	lezije uz pleuru	52	83	11	17	147,5 - 1189,0 (2,8% - 18%)		20,2 - 87,0 (0,4% - 1%)		125,3 - 1189,0 (2,4% - 18%)	63

Vrsta kontakta sa pleurom: minimalni kontakt – dužina kontakta do 25 % dijametra lezije; značajni kontakt – dužina kontakta >25% dijametra lezije

Grafikon 28. Uporedni prikaz odstupanja izmerenih volumena u odnosu na aritmetičku sredinu primenom poluautomatske i automatske volumetrije posmatrajući odnos lezije prema okolnim strukturama.



Primenom MANN-WHITNEY TESTa (Tabela 48) utvrđena je statistički značajna razlika u pogledu utvrđenih odstupanja rezultata volumetrijskih merenja od aritmetičke sredine vrednosti volumena datih lezija različitog odnosa prema okolnim anatomskim strukturama (potpuno ograničene vs nepotpuno ograničene) ($F= 1770,00$; $p<0,01$). Kada se posmatraju samo automatski segmentovane lezije takođe je utvrđena statistički značajna razlika u pogledu odstupanja rezultata volumetrijskih merenja od aritmetičke sredine vrednosti volumena za lezije različitog odnosa prema okolnim anatomskim strukturama. Za poluautomatski segmentovane lezije, posmatrajući odnos prema okolnim strukturama, nije utvrđena statistički značajna razlika odstupanja rezultata volumetrijskih merenja od aritmetičke sredine vrednosti za posmatrane grupe lezija (Tabela 48).

Statističkom analizom veličine uticaja odnosa lezija prema okolnim strukturama na varijabilnost rezultata volumetrijskog merenja izračunat je $r=-0,289$, što predstavlja srednji uticaj po Koenovom kriterijumu.

Tabela 48. Statistička analiza razlike u rezultatima merenja dimenzija tumorskih lezija u pogledu odnosa lezije prema okolnim anatomskim strukturama (potpuno ograničen vs nepotpuno ograničen)

N=151 (kontrola)	F	p
Volumetrijska analiza svih lezija	1770,000	0,000*
Volumetrijska analiza automatski segmentovanih lezija	479,500	0,010*
Volumetrijska analiza poluautomatski segmentovanih lezija	307,500	0,605

Isti rezultat se dobija i primenom KRUSKAL-WALLIS testa, odnosno kad se nepotpuno ograničene lezije posmatraju kao one lezije koje su uz krvni sud ili lezije koje su uz pleuru u odnosu na potpuno ograničene (F=15.298; p=0.000) (Tabela 49).

Tabela 49. Statistička analiza razlike u rezultatima merenja dimenzija tumorskih lezija u pogledu odnosa lezije prema okolnim anatomskim strukturama (potpuno ograničen vs uz krvi sud vs uz pleuru)

N=151 (kontrola)	F	p
Volumetrijska analiza svih lezija	15,298	0,000*
Volumetrijska analiza automatski segmentovanih lezija	8,514	0,014*
Volumetrijska analiza poluautomatski segmentovanih lezija	1,533	0,465

Posmatrajući analizirane razlike u merenjima u odnosu na nepotpuno ograničene lezije, razmatrane kroz dužinu kontakta sa pleurom, MANN-WHITNEY testom (F=410,000; p=0,237) pokazano je da nema statistički značajne razlike između posmatranih grupa (minimalni vs značajni kontakt sa pleurom) (Tabela 50).

Tabela 50. Statistička analiza razlike u rezultatima merenja dimenzija tumorskih lezija u pogledu odnosa lezije prema okolnim anatomskim strukturama (dužina kontakta sa pleurom <25% vs dužina kontakta sa pleurom >25%)

N=151 (kontrola)	F	p
Volumetrijska analiza svih lezija	410,000	0,237
Volumetrijska analiza automatski segmentovanih lezija	1,000	0,365
Volumetrijska analiza poluautomatski segmentovanih lezija	322,500	0,955

5. DISKUSIJA

5.1 Varijabilnost rezultata merenja dimenzija “target” lezija

U ovom istraživanju primenom volumetrijske i manuelne metode merenja dimenzija tumora evaluirane su tumorske lezije u plućnom parenhimu kod pacijenata pretežno muškog pola, prosečne starosti 60 godina, u IV stadijumu karcinoma pluća, sa prosečno 33 godine pušačkog staža.

U cilju utvrđivanja postojanja razlika u rezultatima merenja dimenzija „target“ lezija primenom različitih metoda merenja (1D vs 3D) analizirana je varijabilnost rezultata merenja, utvrđivan je stepen korelacije i slaganja rezultata merenja primenom navedenih metoda.

Analizom rezultata merenja dijametara tumora, primenom različitih metoda, pokazano je da se prilikom merenja identičnih tumorskih lezija dobijeni rezultati merenja razlikuju u zavisnosti od primenjivane metode. Srednje vrednosti izmerenih dijametara tumorskih lezija kretale su se od 22,82 mm za ukupni automatski dijametar, do najniže vrednosti za efektivni dijametar koji predstavlja izračunatu srednju vrednost dijametara dobijenog iz rezultata volumetrijskog merenja, ekstrapolacijom iz sfere, koji je iznosio 15,78 mm. Najmanji raspon vrednosti dijametara dobijen je prilikom upotrebe volumetrijskog ekvivalenta (efektivnog dijametara), dok je najveći raspon dobijen prilikom automatskog merenja aksijalnog dijametara, takođe veći raspon u odnosu na rezultate volumetrijskih merenja dobijen je i primenom manuelne metode.

Dobijeni rezultati pokazali su da postoji statistički značajna razlika između rezultata merenja manuelnom metodom i automatskom aksijalnom metodom, sa prosečnom vrednosti relativne razlike u rezultatima merenja kada se uporede ove dve metode od čak 16,8%. Dobijeni rezultat može da govori u prilog uticaja subjektivnosti radiologa na varijabilnost rezultata merenja prilikom izvođenja manuelnog merenja i prilikom odabira aksijalnog preseka za koji je procenjeno da reprezentuje najduži aksijalni dijametar date promene. Takođe, navedena razlika može biti i posledica subjektivne procene adekvatnog mesta, odnosno spoljašnje ivice tumora kao i preciznosti samog plasiranja tačkica elektronskog kalipera na željeno mesto od strane radiologa u toku procesa izvođenja manuelnog merenja. U skladu sa dobijenim rezultatima su i

zvanične preporuke da se prilikom merenja dijametra tumora, kada je to moguće, koriste programi za automatsko izračunavanje maksimalnog dijametra tumora iz perimetra tumora ukoliko su ovakve aplikacije dostupne radiolozima (102).

Poređenjem manuelne i volumetrijske (efektivni dijametar) metode merenja utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike između rezultata merenja primenom navedenih metoda. Upoređivanjem ove dve metode dobijena je prosečna relativna razlika u rezultatima merenja od 17,1%, kada se uporedi manuelno mereni dijametar sa vrednostima efektivnog dijametra prilikom merenja istih „target“ lezija. Moguć izvor nastanka ove značajne razlike u rezultatima merenja primenom navedenih metoda, pored razlika proisteklih od tipa metode (manuelna vs automatizovana metoda), spadaju i razlike nastale usled različitih principa merenja primenom navedenih metoda (1D vs 3D), odnosno usled konvertovanja izmerenog celokupnog volumena tumorske mase u jednodimenzionalnu meru, radi mogućnosti poređenja.

Obzirom da se rezultati upoređivanja automatski izmerenih vrednosti aksijalnog i ukupnog automatskog najdužeg dijametra nisu statistički značajno razlikovali, u daljem toku istraživanja zanemaren je ukupni automatski dijametar, te se pod automatskom metodom podrazumevalo automatsko merenje najdužeg aksijalnog dijametra. Dobijeno govori u prilog da aksijalni automatski dijametar dovoljno dobro prezentuje dimenzije tumora u slučajevima jednodimenzionalnog merenja. Uvidom u dostupnu literaturu nije uočeno poređenje navedenih dijametara lezija. U većini slučajeva meri se samo najduži aksijalni dijametar (101).

Iz prethodnog se može pretpostaviti da su tumorske lezije evaluirane u ispitivanom uzorku bile pretežno okruglastog oblika, obzirom na statistički neznačajnu razliku u dužini aksijalnog i ukupnog dijametra. Ipak, dokazano postojanje statistički značajne razlike između rezultata merenja “efektivnog dijametra”, nastalog ekstrapolacijom iz sfere i automatski generisanog najdužeg aksijalnog dijametra, govore u prilog postojanja značajnog odstupanja u merenjima dimenzija tumora primenom 1D i 3D metoda merenja. Ovo ukazuje na činjenicu da nepravilnost oblika svakog pojedinačnog tumora može uticati na krajnji rezultat merenja, te se tumor ne može posmatrati kao sferično geometrijsko telo, što je u skladu sa drugim istraživanjima (131).

U pogledu ispitivanja stepena unutarčitačke i međučitačke varijabilnosti rezultata merenja, primenom ispitivanih metoda merenja, rezultati ove studije pokazuju da određeni stepen varijabilnosti u rezultatima merenja postoji kako kod manuelnog tako i kod automatskih metoda merenja, u slučajevima kada merenja vrše različiti radiolozi i u slučaju ponavljanja merenja od strane istog radiologa.

Najmanja apsolutna razlika u rezultatima merenja (varijabilnost između očitavanja) dobijena je kod volumetrijske metode merenja (efektivni dijametar) i iznosi 0,9 % prosečne vrednosti izmerenih dijametara u slučaju merenja od strane različitih radiologa kao i u slučaju ponavljanja merenja od strane istog radiologa.

Utvrđen je isti stepen varijabilnosti za volumetrijska merenja u slučaju merenja od strane dva radiologa i u slučaju ponavljanja merenja od strane istog radiologa. Ova činjenica može ukazivati na mali značaj uticaja merenja od strane različitih radiologa na nastanak varijabilnosti, odnosno na mali uticaj interakcije korisnika i softvera.

U ovom istraživanju postojanje određenog stepena neslaganja kod volumetrijske metode može se objasniti nastankom varijabilnosti usled interakcije softvera sa korisnikom. Varijabilnost usled interakcije softvera sa korisnikom nastaje prilikom označavanja „target“ lezije radi započinjanja procesa segmentacije, a zatim verifikovanja valjanosti automatski načinjene segmentacije. Izvor varijabilnosti u rezultatima volumetrijskih merenja postoji i kod upotrebe poluautomatskih procesa segmentacije. Naime različiti radiolozi ili isti radiolog u slučaju ponavljanog merenja mogu označiti različite tačke kao polaznu osnovu, što dovodi do započinjanja procesa segmentacije iz različitih jezgara. Ovo rezultuje pojavom unutar i međučitačke varijabilnosti sa različitim rezultatima segmentacije istih nodularnih promena (145,149,158).

Neka istraživanja pokazala su da se varijabilnost u rezultatima volumetrijskih merenja može uvećati ukoliko različiti korisnici koriste isti segmentacijski algoritam ili isti korisnik više puta inicira identičan algoritam segmentacije (145,149).

Pojava ove intra i interkorisničke, odnosno unutarčitačke i međučitačke varijabilnosti umnogome zavisi od karakteristika slike, odnosno objekta koji se meri. Lezije u potpunosti ograničene plućnim parenhimom mogu imati identične rezultate segmentacije, bez obzira na to

koja osoba koristi softver, dok se varijabilnost u rezultatima segmentacije u slučaju segmentovanja lezija koje su u kontaktu sa okolnom strukturom, koja ima sličnu atenuaciju kao tumor, ne može zanemariti (137). Takođe, na povećanu varijabilnost u ovim slučajevima dodatno utiču i manuelne korekcije od strane korisnika u procesu poluautomatske segmentacije, koje čine različiti radiolozi u različitom vremenu (137).

Smanjenje pojave ove vrste varijabilnosti igra najvažniju ulogu u procesu dobijanja ponovljivih i reproducibilnih volumetrijskih merenja (147). Ove varijacije u rezultatima volumetrijskih merenja između različitih radiologa mogu dostići nivo od čak 20% (76).

Navedeno ukazuje na prednost ocene valjanosti segmentacije tumora u procesu volumetrije konsenzusom radiologa.

Pored uticaja subjektivnosti radiologa, stepen njihovog iskustva i obučenosti takođe dovodi do varijabilnosti u rezultatima volumetrijskih merenja, čime se umanjuje reproducibilnost metode (166).

Mnoge dosadašnje studije bavile su se problematikom varijabilnosti volumetrijskog merenja i njene zavisnosti od različitih tehničkih aspekata procesa snimanja. Uticaj respiratornih pokreta pri snimanju (158), deformacija usled kardiovaskularnih pokreta (162), spadaju u faktore koji utiču na varijabilnost volumetrijskih merenja, a ne mogu se apsolutno kontrolisati. CT rekonstrukcijski parametri i parametri akvizicije podataka - debljina preseka (157,163,164) i ukupna dužina skenirane regije (157,164), kao i primenjeni algoritmi rekonstrukcije (163), takođe utiču na nastanak varijabilnosti u rezultatima volumetrijskih merenja, a spadaju u faktore koji se mogu kontrolisati.

U ovom istraživanju primenom identičnih parametara akvizicije i rekostrukcije na prvom i kontrolnom pregledu eliminisan je uticaj navedenih faktora koji se mogu kontrolisati.

Iako je u ovom istraživanju primenjivan identičan programski paket za volumetrijska merenja, prilikom merenja volumena tumora, na prvom i kontrolnom CT pregledu, dobijena varijabilnost u rezultatima volumetrijskih merenja delom potiče od same softverske aplikacije, odnosno vrste segmentacijskog algoritma, u okviru istog segmentacijskog softverskog paketa (205).

Morfološke karakteristike samog objekta snimanja, u ovom slučaju nodularnih promena plućnog parenhima takođe imaju uticaj na rezultate volumetrijskih merenja. Pokazano je da veličina (144,157,158,161), oblik (158,161) i struktura, odnosno udeo solidne komponente (206), mogu uticati na varijabilnost volumetrijskih merenja.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su CAD sistemi pouzdani uz dobijenu malu stopu varijabilnosti u merenjima (0,9%) između različitih radiologa i u merenjima od strane istog radiologa. U skladu su sa drugim istraživanjima (145,167), koja takođe prikazuju niske stope varijabilnosti volumetrijskih softvera (0,018%-0,9%). Visoku reproducibilnost volumetrijskog merenja prikazali su i istraživači Revel i saradnici (152). U navedenom istraživanju nađena je dobra usaglašenost u merenjima nodularnih promena od strane istog radiologa u više navrata i više različitih radiologa.

Veći stepen varijabilnosti (12,1%-23,8%) odnosi se na varijabilnost rezultata volumetrijskih merenja nodularna skeniranih uporedo više puta u veoma kratkim vremenskim intervalima u takozvanim “coffee break” studijama (130,160,161,197,207,208).

Većina istraživanja upozorava na značajnu varijabilnost u volumetrijskim merenjima tumora ali ukazuje i na rezultate da je volumetrija u praksi izvodljiva i potencijalno korisnija, senzitivnija u odnosu na jednodimenzionalna merenja (117,148,152,161,197,208).

Neka istraživanja predstavljaju volumetriju kao superiorniju metodu u odnosu na konvencionalna merenja u dosadašnjoj praksi obzirom da ovu metodu karakteriše veoma mala greška u merenjima, te visoka reproducibilnost merenja (75,144,145), dokazana kroz istraživanja na fantomima. Takođe neka istraživanja ukazuju na manju varijabilnost volumetrije u poređenju sa manuelnim merenjem (121,137).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju nižu stopu varijabilnosti kod automatskih metoda merenja koja se može objasniti visokim stepenom automatizacije sistema čime se isključuje subjektivni uticaj manualnog merenja. Određene faze manualnog merenja koje su izvor varijabilnosti, poput subjektivnog određivanja granica lezije preciznost, odnosno manualna veština postavljanja mernog kalipera na željeno mesto, eliminišu se u procesu kako jednodimenzionalnog tako i trodimenzionalnog automatskog merenja, što rezultuje smanjenjem stope unutar i međučitačke varijabilnosti.

Subjektivna procena adekvatnog aksijalnog preseka za koji dati radiolog smatra da sadrži maksimalni aksijalni dijametar date lezije, nije uvek ista prilikom ponavljanja merenja, te može dovesti do merenja najdužeg aksijalnog dijametra na različitim presecima. Ovaj korak može se prevazići primenom automatskih metoda merenja kako jednodimenzionalne gde softver sam, potpuno automatizovano, određuje aksijalni presek u kojem se meri najduži dijametar, tako i kod automatske trodimenzionalne metode merenja (volumetrija), gde se najduži dijametar dobija ekstrapolacijom iz ukupnog izmerenog volumena. Prevazilaženje navedenih subjektivnosti merenja dovodi do smanjenja varijabilnosti primenom automatskih metoda, što je potvrđeno ovim istraživanjem.

Automatizacijom sistema omogućena je automatska segmentacija lezija od strane istog softvera sa nepromenjenim parametrima segmentacije koji će svaki naredni put ponavljati identične korake segmentacije lezija. U praksi postoji određeni stepen varijabilnosti rezultata volumetrijskih merenja s obzirom na kompleksnost izgleda lezija, pogotovo lezija koje nisu u potpunosti okružene plućnim parenhimom, u bliskom kontaktu sa određenim anatomskim strukturama poput pleure ili krvnih sudova. Drugi razlog za postojanje niske, ali ipak prisutne, stope varijabilnosti u rezultatima volumetrijskih merenja, leži u činjenici da tačku inicijacije odnosno započinjanja segmentacije, označava radiolog. Valjanost segmentacije takođe verifikuje radiolog što može dovesti do određenog stepena neslaganja kao posledica različite segmentacije. U nekim slučajevima bila je neophodna interakcija automatizovanog sistema sa korisnikom (poluautomatska segmentacija), radi korekcije segmentisane regije, što je dodatno doprinisilo povećanju stepena varijabilnosti usled subjektivne interakcije.

Princip merenja (jednodimenzionalna ili trodimenzionalna metoda) takođe ima uticaj na nastanak razlika u rezultatima merenja dimenzija.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da jednodimenzionalno merenje, bez obzira da li je manuelno ili automatsko, predstavlja značajniji izvor neslaganja rezultata merenja u odnosu na trodimenzionalni princip merenja. Ovakvi rezultati mogu se objasniti principom neravnomernog rasta i širenja tumora u okolni plućni parenhim. Ovo je posebno uočljivo u slučaju merenja dimenzija tumorskih lezija u plućnom parenhimu koje su često spikulirane ili nepravilne forme, što doprinosi otežanoj manualnoj proceni najadekvatnijeg aksijalnog preseka, gde bi se izvršilo merenje. Merenje dijametra na različitim presecima, često prisutno kod manuelne metode,

delimično se umanjuje primenom automatskog jednodimenzionalnog merenja a još više primenom trodimenzionalnog (volumetrijskog) merenja. Takođe, jednodimenzionalno merenje predstavlja veći izvor neslaganja i zbog proste činjenice da se u slučajevima trodimenzionalnog volumetrijskog merenja služimo daleko većim apsolutnim vrednostima, čime se umanjuje mogućnost nastanka greške prilikom određivanja dimenzija tumora.

Kada posmatramo manuelnu metodu merenja dobijaju se značajno veća odstupanja u rezultatima merenja u odnosu na volumetriju. U slučaju merenja od strane dva radiologa (“interrater”) dobijena je viša vrednost (6,5%) u odnosu na slučaj ponovljenog merenja od strane istog radiologa („intrarrater“) (4,9%). Ovi rezultati u skladu su sa izračunatom RME, koja je značajno niža kod ispitivanja razlike u rezultatima merenja efektivnog dijametra u poređenju sa ostale dve metode. Rezultati su u skladu sa istraživanjima sprovedenim od strane drugih istraživača, koji su ispitivali varijabilnost manualnih merenja (209), te dobili prosečnu vrednost unutarčitačke varijabilnosti („intrarrater“) 5,9%, a međučitačke (“interrater”) varijabilnosti 7,1%. U navedenom istraživanju naglašavaju da su dobijeni rezultati posebno od značaja u slučajevima kada kontrolni pregled ne očitava isti radiolog, što je u praksi često slučaj, obzirom da u zvaničnim RECIST kriterijumima ne postoji preporuka u vezi odabira radiologa (102). U studijama, poput ove, gde su evaluirane prethodno definisane lezije, istraživači Erasmus i saradnici (122) dobili su srednju stopu varijabilnosti 5,5% za unutarčitačku i 12,3% za međučitačku za jednodimenzionalna merenja, uključujući tu i lezije nepravilnog oblika. U studiji Muenzel D. i saradnika (209), prilikom odabira „target“ lezija, lezije nepravilnog oblika izbegavane su, kao što je savetovano RECIST kriterijumima.

Rezultati ovog istraživanja u skladu su sa većim brojem drugih istraživanja (122,135,136), koja potvrđuju da su razlike u rezultatima merenja od strane istog radiologa gotovo po pravilu manje od varijabilnosti u rezultatima merenja od strane različitih radiologa.

Kod manualnog metoda ovi izvori neslaganja u rezultatima merenja očigledniji su obzirom da subjektivnost ljudskog faktora utiče na razne faze manualnog merenja. Subjektivnost u postupku manualnog merenja još više se naglašava kada merenja vrše različiti radiolozi, što dovodi do veće stope varijabilnosti između očitavanja. Navedeno potvrđuju rezultati ovog istraživanja.

Pojedine aspekte subjektivnosti kao izvora varijabilnosti manuelnih merenja u našoj studiji eliminisali smo, obzirom da su prethodno analizirane „target“ lezije odabrane konsenzusom dva radiologa istog nivoa obučenosti, te su u svim kasnijim fazama istraživanja merene identične lezije.

Gore navedeno ukazuje da primena volumetrijskog merenja do najmanjeg apsolutnog odstupanja u rezultatima merenja dimenzija tumora u poređenju sa manuelnom i automatskom jednodimenzionalnom metodom merenja, posmatrano za sva urađena merenja u ovom istraživanju, za svaku ispitivanu leziju, u slučaju merenja od strane različitih radiologa i ponovljenog merenja istog radiologa.

Primenom automatske metode merenja najdužeg aksijalnog dijametra dobijamo nešto niže vrednosti relativne razlike u rezultatima merenja u odnosu na manuelnu metodu (4,1% kod „interrater“ i 4,2% kod „intrarater“ slučaja merenja). Ove vrednosti relativne razlike, kao i za manuelna merenja, značajno su više u odnosu na volumetriju.

Primenom automatske metode, kao i kod manuelne metode, dobijena je veća varijabilnost u odnosu na volumetrijsku metodu, iako su obe metode automatizovane, što ukazuje na značaj i stepen uticaja nepravilnosti oblika tumorskih promena, te mogućnost veće varijacije prilikom jednodimenzionalnog merenja, bez obzira da li se primenjuje jednodimenzionalna manuelna ili jednodimenzionalna automatska metoda merenja. Volumetrijskim merenjem ova neravnomernost, odnosno nepravilnost oblika umanjuje se, obzirom da se rezultat merenja odnosi na celokupan volumen tumora, koji je pri ponavljanim merenjima i pregledima manje podložan varijacijama, čime se prevazilazi geometrijski izvor neslaganja.

Kada pogledamo broj merenja kod kojih su dobijeni različiti rezultati merenja, u odnosu na ukupan broj merenja (n=604), možemo videti da je najveća diskrepanca broju različitih rezultata merenja postojala kod manuelne metode, čak 566 u slučaju „inter“ i 289 u slučaju „intrarater“ merenja, od ukupno od 604 merenja. Znatno manji broj različitih rezultata merenja postojao je kod automatskih metoda, bilo jednodimenzionalnih, bilo trodimenzionalnih, 204 i 240 za „inter“ i 100 i 123 za „intrarater“ slučaj merenja. Navedeni rezultati ukazuju na visoku stopu reproducibilnosti volumetrijskog merenja, obzirom da u 60,3% slučajeva nije bilo

varijacija u merenjima od strane dva radiooga a čak u 79,6% nije bio odstupanja u rezultatima merenja kada je merenja izvršio isti radiolog. Dobijeni rezultati u skladu su sa rezultatima istraživanja Revel i saradnika (152), koji su visoku stopu reproducibilnosti volumetrijske metode potvrdili podatkom da u 67% slučajeva nije bilo varijacija u svim izvođenim merenjima. U preostalim slučajevima koeficijent varijacije bio je u granicama dozvoljene greške. Razlozi ovako visoke reproducibilnosti Lung VCAR sistema su, osim markiranja promena, svi koraci ekstrakcije volumena koji su potpuno automatizovani, kao i činjenica da je softver osmišljen da svede na minimum uticaj izbora mesta markiranja, tako što ponovo izračunava centar promene.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na pojavu češćih i većih odstupanja u rezultatima merenja u slučajevima primene manuelne metode u odnosu na automatske i u slučajevima merenja od strane različitih radiologa u poređenju sa istim radiologom, što ukazuje na superiornost automatizacije procesa merenja. Ova činjenica doprinosi uniformnosti pregleda koja u svakodnevnoj kliničkoj praksi ima velikih prednosti obzirom da je izuzetno teško obezbediti istog radiologa i na prvom i kontrolnom pregledu.

Navedeni rezultati za jednodimenzionalna automatska merenja, koji ukazuju da se primenom automatski izračunatog najdužeg aksijanog dijametra, umesto manuelno izmerenog, postiže manji broj slučajeva sa različitim rezultatima merenja, uslovno rečeno “greškama”, u skladu su sa zvaničnim preporukama RECIST.

Broj merenja kod kojih je uočeno odstupanje u rezultatima merenja prvog i drugog radiologa pomaže nam da uočimo slabost određene metode. U konkretnom slučaju ovog poređenja može se uočiti nedostatak manuelne u odnosu na automatske metode. Kod merenja efektivnog dijametra koji reprezentuje volumetrijsku metodu nije dobijen najmanji broj “grešaka” kao što bi se očekivalo, moguće usled procesa ekstrapolacije iz rezultata volumetrijskih merenja. Uprkos tome primena volumetrijske metode (efektivnog dijamera) u znatno manjem broju slučajeva dovodi do razlika u rezultatima merenja u poređenju sa manuelnom metodom. Ovi rezultati takođe su jedna od potvrda da se tumorska lezija ne može posmatrati kao sfera, te da dijametar tumora, odnosno jednodimenzionalno merenje, ne može uvek adekvatno prezentovati dimenzije tumora.

Posmatranjem apsolutnih razlika u rezultatima merenja, u slučaju merenja od strane različitih radiologa, dobijeni rezultati ukazuju na postojanje značajne razlike u okviru svake ispitivane metode i između primenjenih metoda.

Kada se posmatra uticaj ponavljanja merenja od strane istog radiologa na nastanak razlika u rezultatima merenja, dobijaju se isti rezultati.

U analizi test-retest pouzdanosti metoda, kroz analizu korelacije i slaganja rezultata merenja, u slučajevima merenja od strane različitih radiologa dobijene vrednosti ICC-a $\geq 0,90$ ukazuju na postojanje veoma jake, statistički značajne korelacije za svaku od ispitivanih metoda. U poređenju sa manuelnom metodom dobijena je bolja korelacija rezultata merenja kod volumetrijske metode merenja i kod izračunavanja efektivnog dijametra. Kod automatskih metoda pokazano je skoro potpuno slaganje rezultata merenja uprkos tome što su merenja izvršili različiti radiolozi, za razliku od manuelne metode koja je pokazala nešto slabije slaganje rezultata merenja različitih radiologa.

Koreliranjem rezultata prvog i ponovljenog merenja od strane istog radiologa, za svaku od metoda, dobijen je značajan ICC koeficijent, takođe visokih vrednosti blizu maksimalne. Utvrđeno je postojanje jake i statistički značajne korelacije između prvog i ponovljenog merenja od strane istog radiologa.

Kao i u slučaju ispitivanja korelacije rezultata merenja dva različita radiologa i u slučaju kad merenja vrši isti radiolog najveći koeficijent korelacije (ICC) ima metoda merenja izračunavanjem efektivnog dijametra, sledi manuelna, pa automatska metoda merenja aksijalnog dijametra.

U skladu sa vrednostima ICC koeficijenata, kod ispitivanja reproducibilnosti (interrater) veličina greške primenom manuelne metode, najveća je i iznosi 2,2%. Primenom automatske jednodimenzionalne metode iznosi 2,4% ukupne varijanse, dok primenom volumetrijske metode iznosi samo 0,2%. Kod analize repitabilnosti (intrarater) na osnovu vrednosti ICC koeficijenata, veličina greške kretala se od 0,9% za manuelnu metodu, 2,7% za automatsku, dok je za volumetriju ponovo utvrđena najmanja greška u vrednosti od 0,3% ukupne varijanse.

Ispitivanjem slaganja rezultata merenja potvrđeno je da je slaganje rezultata merenja zanemarljivo za manuelnu metodu u slučaju merenja od strane različitih radiologa i u slučaju ponavljanja merenja od strane istog radiologa. Daleko bolje slaganje, koje možemo oceniti kao dobro i umereno, pokazale su druge dve automatske metode, što takođe govori u prilog činjenici da automatizacija procesa merenja dovodi do boljeg slaganja u rezultatima čak i u slučaju ponavljanja merenja od strane istog radiologa.

Kada analiziramo vrednosti pretpostavljene statističke greške za slučaj merenja od strane različitih radiologa, iako je najmanja vrednost greške dobijena kod manuelne metode, ona se mora tumačiti u odnosu na dobijenu vrednost Cohen's kappa koeficijenta za datu metodu, te je za manuelnu metodu dobijena pretpostavljena statistička greška izuzetno velika. Za automatske metode dobijene vrednosti pretpostavljene statističke greške su manje, posmatrajući odnos između grešaka i samih vrednosti koeficijenata. Za slučaj ponavljanja merenja od strane istog radiologa analizom vrednosti pretpostavljene statističke greške takođe dobija sličan rezultat.

Iako su dobijene visoke vrednosti ICC koeficijenata sa uskim intervalima poverenja za sve metode merenja, ICC je maskirala neke osobitosti svake od metoda koje su se prikazale Bland-Altman grafikonima.

Dobijeni rezultati primenom Bland-Altman analize govore u prilog veće preciznosti volumetrijske metode merenja i izdvajaju volumetriju u odnosu na ostale dve metode kao potencijalno precizniju metodu sa boljim test-retest rezultatima.

Analiziranjem kako repitabilnosti, tako i reproducibilnosti rezultata merenja, uočljivo je da primena različitih metoda dovodi do značajnih razlika u varijabilnosti rezultata merenja, što potencira značaj odabira metode u odnosu na ljudski faktor (radiologa).

Rezultati ispitivanja korelacije i slaganja dobijenih rezultata merenja ukazuju da su primenjene metode merenja dovoljno pouzdane sa prikazom značajnog stepena razlike u korelaciji i slaganju dobijenih rezultata merenja od strane istog radiologa, a i kada merenja vrše različiti radiolozi. To ukazuje da automatske metode, uključujući volumetriju, omogućavaju postizanje znatno većeg stepena slaganja i korelacije rezultata merenja. U praksi ovo može značiti veću pouzdanost i preciznost primene navedene metode merenja.

Dobijena niža stopa varijabilnosti, kao i bolje slaganje i korelacija rezultata merenja volumetrijske metode u odnosu na manelnu u slučaju ocene repitabilnosti i reproducibilnosti metoda, multifaktorijalna je i može se objasniti automatizacijom procesa merenja (manuelno vs automatsko) i primenom različitih principa merenja (jednodimenzionalna/trodimenzionalna), bez obzira na stepen automatizacije procesa merenja.

5.2 Radiološka evaluacija terapijskog odgovora tumora

U ovom istraživanju načinjeno je poređenje volumetrijske (3D) sa manuelnom (1D) metodom merenja kroz utvrđivanje postojanja razlike u klasifikovanju objektivnog tumorskog odgovora na terapiju usled primene različitih metoda merenja. Takođe urađena je evaluacija volumetrijske metode kao potencijalno nove metode praćenja terapijskog odgovora tumora pluća kroz koreliranje klasifikacionih sistema zasnovanih na različitim principa merenja i klasifikovanja sa kliničkim ishodom.

Neka istraživanja navode da novi uvedeni trodimenzionalni pristup merenju rasta nodularnih promena u plućnom parenhimu polako pokazuje prednosti u odnosu na klasično jednodimenzionalno merenje u proceni odgovora karcinoma pluća na terapijski tretman, te prevazilazi dosadašnja ograničenja jednodimenzionalnih merenja (144,158). Pokazano je da ljudska procena u slučajevima manuelnog merenja može imati uticaj na klasifikovanje odgovora tumora na terapiju i da se klasifikacija manuelnom metodom može razlikovati u odnosu na klasifikaciju kompjuterski asistiranim volumetrijskim merenjima (122,129,132,137,156,210,122). Nekoliko istraživanja ukazalo je na činjenicu da se granična vrednost za rast tumora (promenu dimenzija) i neusaglašenost u oceni tarapijskog odgovora može značajno redukovati primenom automatske volumetrije (121,127,148,211,212).

Neki istraživači pokazali su da se trodimenzionalno merenje može smatrati kao potencijalno bolje sredstvo efikasnijeg praćenja terapijskog odgovora solidnih tumora u odnosu na RECIST kriterijume (127).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju postojanje statistički značajne razlike u klasifikaciji (misklasifikacija) terapijskog odgovora, posmatrano unutar pojedinačnih kategorija terapijskog odgovora, a isto tako i između registrovanih respondera i nonrespondera primenom ispitivanih načina kategorizacije u poređenju sa konvencionalnim RECIST 1.1 kriterijuma.

Kada uporedimo klasifikaciju terapijskog odgovora primenom različitih ispitivanih metoda, odnosno različitih tipova klasifikacionih sistema, dokazano je postojanje značajne razlike između pojedinih sistema klasifikovanja.

Poređenjem manuelne i automatske metode merenja najdužeg aksijalnog dijametara, uprkos činjenici da ove metode pokazuju značajne razlike u vrednostima izmerenih dijametara, pokazano je da ove razlike nisu dovoljno velike da dovedu do misklasifikovanja terapijskog odgovora, odnosno, nije pronađena značajna razlika u klasifikovanju terapijskog odgovora.

Ovi rezultati su očekivani i proističu iz činjenice da je i u slučajevima klasifikovanja odgovora primenom automatski izračunatog najdužeg aksijalnog dijametara u pitanju takođe jednodimanzionalna tehnika, uz automatsko određivanje dijametara u istoj ravni, kao i u slučajevima manuelnog merenja (metode su srodne na osnovu principa merenja), a za klasifikaciju su primenjivane su identične granične vrednosti preuzete iz RECIST-a, za svrstavanje u odgovarajuće klase odgovora na terapiju.

Rezultati ove studije ukazuju na postojanje izuzetno jakog slaganja između konvencionalnog sistema klasifikovanja terapijskog odgovora primenom manuelnog merenja i primenom automatskog merenja, uz granične vrednosti RECIST klasifikacije.

Komparacija evaluacije terapijskog odgovora primenom 1 D i 3 D metoda merenja podrazumeva konverziju rezultata jednodimenzionalnog merenja u volumenski ekvivalent, kako bi poređenje bilo adekvatno. Primena korigovanog metoda konverzije pre samog poređenja rezultata merenja manuelne i volumetrijske metode podrazumeva pretvaranje jednodimenzionalnog merenja u ekvivalentan volumen, primenom standardnog metoda koji su opisali James i saradnici prilikom opisivanja RECIST kriterijuma (103), te nakon toga poređenje rezultata 1 D i 3 D merenja.

Merenje tumora u samo jednoj dimenziji može biti neprecizno, ne samo za tumore sa dominantno perifernim širenjem (123), već i u svim ostalim slučajevima obzirom na poznatu činjenicu neravnomernog rasta tumora u sve tri dimenzije. Upotrebom prilagođene skale anuliraju se diskrepance u rezultatima nastale usled prirode različitih geometrijskih principa dobijanja podataka, pa se tako dobijene razlike u rezultatima odnose na varijabilnost merenja uzrokovanu različitim pristupima merenja (1 D vs 3 D), što govori u prilog činjenici o postojanju neravnomernog rasta tumora u sve tri dimenzije u kliničkoj praksi, te da se oni ne mogu posmatrati kao prosto sferična geometrijska tela. Takozvani „korigovani“ metod uzima u obzir

geometrijski odnos između različitih oblika (površina kruga i zapremina sfere), te je adekvatniji od nekorigovanog modela, a primenjen je i u ovom istraživanju.

Direktno upoređivanje procenta promene dobijene svakim od metoda merenja predstavlja “nekorigovani” metod analiziranja (148). Razlike prilikom poređenja primenom nekorigovane skale predstavljaju apsolutne razlike u merenjima koje ne reprezentuju realne situacije prilikom primene različitih metoda merenja. U suštini ovaj metod nije adekvatan jer ne uzima u obzir geometrijski uticaj na rezultate samog merenja primenom različitih metoda merenja, te u ovom istraživanju nije bio primenjen. Razlike u merenjima posmatrane primenom nekorigovanog modela oslikavaju očigledne, značajne različitosti između metoda, dok razlike u merenjima nakon izvršene konverzije u ekvivalentni volumen primenom korigovanog metoda oslikavaju promene matematičke (geometrijske prirode) koje proističu iz činjenice da tumori nisu čisto sferičnog oblika i ne rastu ravnomerno u sve tri ravni (148).

U slučaju analize volumetrijske evaluacije terapijskog odgovora tumora, primena graničnih vrednosti ekvivalentnih RECIST-u (3D-sfera) nije dovela do značajne misklasifikacije terapijskog odgovora u poređenju sa konvencionalnom ketagorizacijom na osnovu manuelnih merenja (RECIST).

Razultati govore da, primenom ekvivalentnih graničnih vrednosti, same registrovane razlike između rezultata manuelnog i volumetrijskog merenja nisu dovoljno velike da dovedu do značajnih razlika u klasifikaciji terapijskog odgovora.

Iako su u ovom slučaju u pitanju raznorodne metode (jednodimanzionalna i trodimenzionalna), nepostojanje signifikantne razlike u klasifikovanju može se objasniti principom uzimanja graničnih vrednosti klasifikovanja u modelu 3D-sfera. Naime, u ovom slučaju granične vrednosti takođe su direktno preuzete iz linearnih granica RECIST-a, te prevedene u odgovarajući volumenski ekvivalent (20% porasta dijametra ekvivalentno je 73% porasta volumena i takođe 30% smanjenja dijametra ekvivalentno je smanjenju volumena od 65%). Granice dobijene na ovaj način još uvek su suviše bliske da bi te razlike pokazale statističku značajnost, te se ne može tada ni očekivati značajnija razlika u klasifikaciji između ovih metoda. Ukratko, iako se primenjuje drugačiji način merenja, granične vrednosti su iste za oba klasifikaciona sistema, uz primenu 3D ekvivalenta granica za volumetrijska merenja.

Takođe, kao u slučaju poređenja manuelnog i automatskog 1 D merenja i u ovom slučaju pokazano je postojanje izuzetno jakog slaganja u klasifikaciji terapijskog odgovora između manuelnog RECIST sistema klasifikacije i volumetrijskog modela "3D- sfera", koji je RECIST ekvivalent za volumetriju.

Rezultati nekih studija nisu u saglasnosti sa ovim rezultatima te ukazuju na značajne diskrepance između 1 D i 3 D merenja i primenom korigovane skale (148).

Nedavno rađena studija pokazala da se procena terapijskog učinka zasnovana na volumenu tumora, izračunatom iz jednodimenzionalnih merenja primenom ekstrapolacije iz sfere, umereno poklapa sa volumenom lezija dobijenim poluautomatskom metodom kod pacijenata sa uznapredovalim NSCLC (213,214).

Wulff A.M. i saradnici 2013. godine objavili su istraživanje u kojem su evaluirali primenu volumetrijskog merenja u proceni objektivnog odgovora za tri najčešća tipa metastatskih tumora (plućne metastaze, metastaze u jetri i u limfnim čvorovima). Njihova studija na 56 pacijenata pokazala je da u slučaju primene standardnih RECIST graničnih vrednosti nije dokazana prednost volumetrijske u odnosu na manuelnu procenu odgovora tumora na terapiju. Ipak, dobili su da je primena volumetrijskog merenja pokazala znatno manju međučitačku varijabilnost, te zaključili da bi to moglo doprineti smanjenju graničnih vrednosti odnosno sužavanju opsega za klasifikovanje terapijskog odgovora u budućnosti (215).

Marten K. i saradnici u svom istraživanju, prilikom upoređivanja različitih metoda (manuelne i automatske volumetrije) identifikovali su diskrepancu u klasifikovanju u čak 28% pacijenata (121).

Istraživači Greenberg i saradnici takođe su prikazali određeni stepen neslaganja u klasifikovanju terapijskog odgovora poredivši kalkuisani volumen, iz sume najdužih dijametara, i izmereni volumen primenom volumetrije, uz diskrepancu u kasifikaciji od 9,5% (216).

Činjenica da je u ovom istraživanju primena ove dve metode ipak rezultirala pojavom neke razlike u klasifikovanju terapijskog odgovora (kod 4,4% pacijenata), uprkos primeni praktično ekvivalentnih granica za klasifikaciju, govori u prilog činjenici da se tumori i rast tumora ne mogu u praksi posmatrati isključivo kao sferična tela koja kroz vreme mogu menjati

dimenzije u sve tri ravni ravnomerno. Ovde se svakako mora napomenuti i mogućnost da poređenje konvencionalnog sistema kategorizacije primenom manuelnog merenja i volumetrijskog klasifikovanja po modelu "3D-sfera" nije prikazalo značajnu razliku u klasifikaciji na uzorku u ovom istraživanju i iz razloga što je u ovom istraživanju u najvećem broju slučajeva evaluirana jedna lezija po pacijentu. Evaluacija terapijskog odgovora merenjem većeg broja lezija možda bi dovela do naglašenije razlike. Ipak, nekoliko autora pokazalo je da smanjenje broja lezija nije uticalo na evaluaciju terapijskog odgovora kod obolelih od NSCLC i drugih maligniteta. U jednom istraživanju nije nađena razlika u proceni terapijskog odgovora u slučaju merenja jedne i u slučajevima merenja većeg broja (do 5) target lezija (217).

Rezultati ove studije pokazuju postojanje značajne misklasifikacije terapijskog odgovora, na osnovu rezultata volumetrijskih merenja, u slučaju primene graničnih vrednosti na osnovu modela "3D-ellipsoids" predloženim od strane Schiavon i saradnika 2012. godine (127) u odnosu na manuelnu i volumetrijsku metodu merenja primenom RECIST i RECIST ekvivalent graničnih vrednosti. Značajna diskrepanca u klasifikovanju terapijskog odgovora u odnosu na manuelno merenje i primenu RECIST kriterijuma iznosi 25,6%.

Postojanje značajne misklasifikacije može se objasniti korelacijom najdužeg radijusa elipsoida sa RECIST dijametrom te da se na taj način mogu registrovati najznačajnije promene volumena prema teoriji iznetoj u istraživanju od strane Schiavon i saradnika (127).

Umesto pretpostavke da je tumor čisto sferičnog oblika navedeni istraživači uzeli su geometrijsku figuru elipsoid, jer su smatrali da bi ovo geometrijsko telo verodostojnije reprezentovalo ponašanje samog tumora kroz vreme, obzirom da elipsoid dozvoljava istovremenu promenu dimenzija različitog stepena, odnosno dužine dijametra u sve tri ravni, za razliku od sfere, gde promena dijametra u jednoj ravni uslovljava identičnu promenu dijametara u svim ostalim ravnima. Granične vrednosti za klasifikovanje primenom ovog modela, istraživači su utvrdili polazeći od pretpostavke da su u jednom trenutku RECIST radijus i najduži radijus elipsoida poklapaju i da se nalaze u istoj ravni. Na taj način pretpostavili su, da ukoliko se sukcesivne promene dimenzija tumora dešavaju samo duž aksijalne ravni, promena volumena od 30% može odgovarati promeni dijametra od 30%, te su odabrali granice za kategorisanje identične RECIST-u. Ovo je i najviše doprinelo pojavi značajne misklasifikacije u

poređenju sa RECIST-om i volumetrijskim modelom 3D-sfera, obzirom da su granice modela “3D-ellipsoids” za volumetriju znatno uže od granica za volumetriju izvedenih iz RECIST-a.

Kvantifikacijom razlika u klasifikaciji terapijskog odgovora uočeno je dobro/jako slaganje u klasifikovanju terapijskog odgovora između modela klasifikacije “3D-sfera” i “3D-ellipsoids”. Međutim razlika u klasifikaciji koja se javlja primenom navedena dva sistema manja je u odnosu na razliku između ekvivalentnih sistema klasifikovanje (konvencionalnog RECIST-a primenom manuelnog merenja i volumetrijske klasifikacije “3D-sfera”).

Predložene alterativne kriterijume dobijanjem ekstrapolacijom recista u elipsoid istraživali su i S.A. Hayes i saradnici. U njihovom istraživanju iz 2015. godine poredili su CT volumetrijsko merenje sa recistom kod pacijenata obolelih od karcinoma pluća (218), primenom predloženih kriterijuma od strane Schiavon i saradnika (127).

Pokazali su postojanje većih razlika u ukupnom preživljavanju između parcijalnih respondera i nerespondera ukoliko se klasifikuju primenom volumetrijskog modela “3D-ellipsoids”, nego primenom RECIST kriterijuma ili volumetrijskog modela sa ekstrapolacijom u sferični volumen. Ukazali su na to da je rana radiološka evaluacija primenom ovih kriterijuma, posebno prilikom evaluacije na prvoj kontroli, značajno povezana sa ukupnim preživljavanjem, za razliku od rane procene odgovora primenom RECIST kriterijuma gde nisu našli povezanost sa OS. Zaključili su da se procenom odgovora na osnovu volumetrijskih merenja može bolje predvideti OS nego primenom RECIST kriterijuma (218). Takođe kao i Schiavon i saradnici i u drugom istraživanju pokazano je da primena kriterijuma na osnovu ekstrapolacije RECIST-a u elipsoid predstavlja bolji prognostički indikator ukupnog preživljavanja nego kriterijumi zasnovani na sferičnom volumenu (127,218).

U slučaju volumetrijskog merenja dimenzija tumora granične vrednosti za procenu terapijskog odgovora još uvek nisu zvanično utvrđene, obzirom na nedostatak konsenzusa u objavljenoj literaturi u vezi primene volumetrijskih kriterijuma (219), te mnogi istraživači ulažu napore u definisanje novih adekvatnih graničnih vrednosti.

U ovom istraživanju, kada je u pitanju radiološka evaluacija terapijskog odgovora tumora, otišli smo korak dalje, te pokušali da implementiramo savremenu imidžing tehnologiju i time iskoristimo prednosti preciznog merenja, praktično submilimetarske preciznosti, koje nam

današnja radiološka dijagnostika nudi (110) i svakako napretke na polju kompjuterskih tehnologija, koje se razvojem medicinskih aplikacija usavršilo, i omogućava nam merenje celokupnog volumena tumorskog tkiva.

Najbolji pristup formiranju graničnih vrednosti za kategorisanje terapijskog odgovora morao bi uzeti u obzir individualne razlike u trodimenzionalnom prostiranju svake merene lezije koja ulazi u ukupnu sumu tumorske mase i koja se prati, a to podrazumeva praćenje promena dimenzija u svakoj od tri prostorne ravni zasebno. Upravo zbog toga pribegli smo određivanju novih, modifikovanih graničnih vrednosti za promenu sume volumena, umesto upoređivanja tumorske mase sa telom nekog unapred definisanog geometrijskog oblika. Princip određivanja modifikovanih graničnih vrednosti uzima u obzir individualne razlike za svaku merenu leziju, predstavlja model evaluacije tumorskog odgovora koji “dozvoljava” različita temporalna odstupanja, odnosno promene dimenzija tumora u svakoj od tri dimenzije zasebno registrovane na kontrolnom pregledu. Ovaj princip zasniva se na izračunavanju promene volumena, konkretno, za datu leziju, koja može biti bilo kojeg oblika, jer je prethodno urađena precizna automatska delineacija tumora. Ovo je posebno pogodno u slučajevima evaluacije tumora pluća obzirom na visoku kontrastnost denziteta plućnog parenhima i tumorskog tkiva.

Polazeći od pretpostavke, poput prethodno navedenih istraživanja, da se postojeće granične vrednosti u slučaju volumetrijske evaluacije mogu iskorigovati, te da se može donekle suziti dosada primenjivani široki opseg kategorija prilikom konvencionalnog sistema klasifikacije, a na osnovu potvrđenih rezultata ovog istraživanja, koji ukazuju da volumetrija pokazuje nižu varijabilnost rezultata merenja u odnosu na manualno merenje, određene su optimalne granične vrednosti za kategorisanje terapijskog odgovora u slučaju evaluacije tumorskog odgovora volumetrijskim merenjem.

Rezultati ove studije dopuštaju smanjenje zvanično preporučenih graničnih vrednostiza volumetriju prema RECIST-u (-65%;+73%) na -35% za smanjenje sume volumena, kao dovoljnu promenu za kategorisanje u PR i granicu od +20% porasta sume volumena za proglašavanje radiološke PD, uz održavanje dobre repitabilnosti ova dva klasifikaciona sistema($k=0,508$, $k=0,623$), te smo ove granice i odabrali za granične vrednosti kategorizacije terapijskog odgovora (3D- individual).

Granične vrednosti za kategorizaciju terapijskog odgovora, proistekle iz rezultata ovog istraživanja, slične su, odnosno relativno bliske, optimalnim graničnim vrednostima za kategorizaciju terapijskog odgovora primenom volumetrijskih merenja, koje su dobili i drugi istraživači poput Vogel i saradnika (220)(+/-38%), Marten i saradnika (211)(+/- 35%), primenom različitih statističkih tehnika i evaluacijom različitih uzoraka.

Modifikovane granične vrednosti “3D- individual”, takođe su bliske izračunatim vrednostima od strane Rampinelli i saradnika (221), koji su dali preporuku da je neophodno potvrditi postojanje promene volumena od minimum 30% za noduluse između 5 i 10 mm, kako bi se u kliničkoj praksi moglo smatrati da oni zapravo rastu.

U istraživanju iz 2015. godine Beaumont H. i saradnici predložili su model za izračunavanje graničnih vrednosti za detekciju minimalne promene dimenzija tumora, kada se kao imidžing biomarker uzima volumen plućnih lezija na CT-u. Prema njihovom preporučenom modelu za određivanje adekvatnih graničnih vrednosti za volumetriju- takozvanom “Geary Hinkley” modelu, 35% redukcije volumena odgovara parcijalnom odgovoru (PR), a 55% povećanja volumena odgovara progresiji (PD). Navedeni autori, na osnovu svog istraživanja, zaključili su da je “Geary Hinkley” model adekvatan za izračunavanje graničnih vrednosti za procenu terapijskog odgovora za volumen plućnih lezija na CT-u (219).

U različitim istraživanjima dobijene eksperimentalne granice izrazito variraju. Colombi D. i saradnici u istraživanju iz 2015. godine ukazuju da je prag za smanjenje volumena tumora od čak > 70% povezan sa dužim preživljavanjem pacijenata sa uznapredovalim NSCLC. Ograničenje ove studije je manji uzorak, obzirom da je istraživanje rađeno na 47 pacijenata (213).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju postojanje značajne misklasifikacije terapijskog odgovora, na osnovu rezultata volumetrijskih merenja, u slučaju primene graničnih vrednosti, na osnovu modela “3D-individual” u odnosu na manuelnu i volumetrijsku metodu merenja, primenom RECIST i RECIST ekvivalent graničnih vrednosti. Diskrepanca u klasifikaciji terapijskog odgovora u poređenju sa manuelnom RECIST kategorizacijom registrovana je u čak 22,2 % slučajeva.

Postojanje značajne misklasifikacije može se objasniti modifikovanjem graničnih vrednosti za kategorizaciju terapijskog odgovora, odnosno sužavanjem opsega klasifikovanja SD u odnosu na konvencionalne RECIST i RECIST ekvivalent kriterijume za volumetriju. Ova modifikacija, na ispitivanom uzorku, dovela je do razlika u kategorizaciji u dovoljnom broju slučajeva da se misklasifikacija između ova dva modela pokaže kao značajna.

Takođe, razlike u kategorizaciji između modela “3D- individual” i “3D- sfera”, odnosno RECIST-a, nastale su i usled činjenice da model sa modifikovanim graničnim vrednostima (“3D-individual”) uzima u obzir svaki mm³ evaluirane tumorske lezije, za razliku od prethodno navedenih principa kategorizacije odgovora tumora na terapiju kod datog pacijenta.

Kvantifikacijom razlika u klasifikaciji terapijskog odgovora uočeno je dobro/jako slaganje slaganje u klasifikovanju terapijskog odgovora između modela klasifikacije “3D-sfera” i “3D-individual”, ali koje je slabije u odnosu na razliku u klasifikovanju između ekvivalentnih sistema klasifikovanje (RECIST-a primenom manuelnog merenja i volumetrijske klasifikacije “3D-sfera”).

Iako su navedeni autori primenom modela kategorizacije “3D-ellipsoids” došli do nižih granica klasa tumorskog odgovora, nedostatak ovog modela može biti slabija kontrola realnog ponašanja svakog individualnog slučaja. Iako se uzima u obzir svaki mm³ volumena date tumorske mase, kontrola ovih mm³ „gubi“ se ekstrapoliranjem u određeni dijametar prema nekom unapred određenom modelu geometrijskog tela, praktično ograničena je simulacija tumorskog rasta ili regresije na ponašanje elipsoida.

Primenom graničnih vrednosti “3D-individual”, ovaj problem prevaziđen je individualnim pristupom određivanja graničnih vrednosti, te primenom konkretnih rezultata volumetrije za datu tumorsku leziju. Konkretno volumetrijske mere koriste se i za model “3D ellipsoids” ali se u tom slučaju kontrola promene volumena gubi „ukalupljivanjem“ u geometrijski oblik elipsoida.

Rezultati ove studije pokazuju da ne postoji značajna razlika u klasifikovanju terapijskog odgovora u slučaju volumetrijske evaluacije između modela “3D-ellipsoids” i „3D- individual“.

Najjače slaganje u klasifikaciji terapijskog odgovora uočava se kod volumetrijskih merenja primenom modela "3D- ellipsoids" i "3D-individual", dakle najmanje razlika u kategorizaciji postoji između ova dva modela.

Ovi rezultati ukazuju da su ova dva sistema klasifikacije srodna, te da relativno slično klasifikuju pacijente u različite kategorije odgovora, što se može objasniti relativno bliskim graničnim vrednostima za klasifikaciju, i činjenicom da obe metode koriste rezultate volumetrijskih merenja za klasifikaciju.

U dostupnoj literaturi više istraživanja na različitim uzorcima, pokazalo je postojanje razlika u klasifikaciji terapijskog odgovora primenom manuelnog i volumetrijskog metoda merenja (122,128,211,216).

Primenom volumetrijskog merenja sa graničnim vrednostima izvedenim iz RECIST-a (model 3D- sfera) u odnosu na konvencionalnu RECIST klasifikaciju rezultata manuelnih merenja, razlika u klasifikaciji (misklasifikacija) registrovana je u 3,3% slučajeva u smislu reklasifikacije u relativno poboljšanje bolesti, odnosno relativno povoljniju procenu terapijskog odgovora, što znači da je kod ovog broja pacijenata primenom manuelnih merenja klasifikovana SD, dok su primenom volumetrijskih merenja, uz RECIST ekvivalentne granice, klasifikovani kao PR, dok je kod 1,1 % registrovano relativno pogoršanje, odnosno reklasifikacija iz SD u PD primenom volumetrijskih merenja. Niska stopa reklasifikacije, iako se ovde takođe primenjivala volumetrija, može se objasniti primenom graničnih vrednosti za sferu, u ovom slučaju, koje su direktno izvedene iz RECIST manuelnih granica, te su im ekvivalent.

Sužavanje granica inače širokog opsega SD kategorije, na osnovu RECIST kategorizacije, primenom kreiranog modela klasifikovanja "3D-individual", dovodi do reklasifikovanja određenog broja pacijenata iz klase SD, prema RECIST-u, i prevođenja u klasu PD (relativno pogoršanje) ili u klasu PR (relativno poboljšanje). Rezultati ukazuju na reklasifikovanje u smislu relativnog poboljšanja (povećanja broja povoljnije klasifikovanih odgovora) kod 14,4 % pacijenata u odnosu na konvencionalnu RECIST klasifikaciju. U poređenju sa manuelnom RECIST kategorizacijom, kod 7,8 % pacijenata primena modela klasifikovanja "3D - individual" dovodi do relativnog pogoršanja procene terapijskog odgovora,

što bi imalo uticaja na terapijske odluke, obzirom da je reklasifikacijom došlo do prevođenja iz SD kategoriju u PD, primenom različitih modela klasifikovanja.

Rezultati ovog istraživanja u skladu su sa drugim istraživanjima u navedenoj oblasti. Pauls S. i saradnici došli su do zaključka da se na osnovu izračunavanja dijametra manuelno i automatsko merenje razlikovalo u 32 % donošenja terapijskih odluka. Volumetrijsko merenje dovelo je do još većih promena u terapijskim odlukama u poređenju sa izračunavanjem najdužeg dijametra. Terapijske odluke bile bi izmenjene u 25,7 % nodula prilikom automatskog izračunavanja površine lezije. A dobili su da bi automatsko izračunavanje površine preseka lezije i primena volumetrije uticalo na terapijske odluke u čak 51,4% svih evaluiranih nodulusa, te su zaključili da bi ove diskrepance između manuelnog i automatskog merenja plućnih metastaza mogle biti signifikantne (222).

Radi detaljnije analize volumetrijske procene odgovora tumora na terapiju, utvrdili smo stepen misklasifikacije, koji nastaje primenom modela kategorizacije “3D- individual“ u odnosu na volumetrijskim ekvivalent RECIST-u (model 3D- sfera). Ukupno je misklasifikovano 23,3% pacijenata.

Kada pomatramo porast sume volumena, misklasifikacija između navedenih modela javila se u opsegu od +20% do +73% promene sume volumena, i to kod 15,6% pacijenata, a u smislu smanjena sume volumena misklasifikovano je 7,8% pacijenata u opsegu od -35% do -65% smanjenja sume volumena.

Dobijena misklasifikacija pokazala se kao statistički značajna, kao što je prethodno navedeno u pogledu pojedinačnih RECIST kategorija i u pogledu kategorija responder/neresponder.

Pojava značajne misklasifikacije primenom volumetrijskih modela za evaluaciju terapijskog odgovora “3D-sfera” i “3D-individual”, može se objasniti pomeranjem graničnih vrednosti primenom modela “3D-individual” u odnosu na RECIST ekvivalent granice, odnosno sužavanjem granica, inače širokog opsega SD kategorije, na osnovu RECIST kategorizacije. Iz opsega RECIST SD bilo bi izdvojeno 7,8% pacijenata kao PR ili 15,6% kao PD, uz zadovoljavajuću kliničku pouzdanost navedenih kriterijuma, gde na ovom uzorku,

reklasifikacijom nije došlo do značajnog odstupanja od korelacije sa PFS, u okviru svake kategorije procene terapijskog odgovora (PR, SD, PD) primenom ova dva sistema klasifikacije.

U ovom istraživanju dokazana ekvivalentnost krivi preživljavanja, odnosno vremena do progresije bolesti (PFS), između konvencionalnog RECIST-a i modela “3D- individual” za sve kategorije terapijskog odgovora, ukazuje da ove grupe pacijenata predstavljaju koherentnu populaciju sa sličnim kliničkim ishodom bolesti.

Rezultati ove studije pokazuju da primena volumetrijske evaluacije sa modifikovanim graničnim vrednostima (model kategorizacije “3D-individual”), poput konvencionanog RECIST-a, dovodi do statistički značajnog razdvajanja dužine preživljavanja do progresije bolesti (PFS) po kategorijama terapijskog odgovora (PR, SD, PD), odnosno dovodi do statistički značajnih razlika u dužini PFS između kategorija PR, SD i PD, kako primenom jednodimenzionalne evaluacije (RECIST) tako i primenom volumetrijske evaluacije (3D-individual).

Gore navedeno govori za postojanje jednako dobre predikcije PFS-a primenom modifikovanih kriterijuma za volumetrijsku evaluaciju terapijskog odgovora (3D-individual) i konvencionanih RECIST 1.1 kriterijuma, te da se u kliničkoj praksi, model “3D – individual “ može posmatrati kao dovoljno pouzdan model volumetrijske klasifikacije terapijskog odgovora tumora (223). Iz navedenih razloga prikazani slučajevi misklasifikacije pacijenata, primenom modela “3D-individual” u odnosu na RECIST, mogli bi predstavljati slučajeve “lažno” klasifikovanih SD pacijenata primenom konvencionalnog RECIST-a, odnosno primena širokog opsega za SD konvencionanih kriterijuma maskirala bi pacijente koji su, primenom novog modela, klasifikovani kao responderi (PR) ili PD.

Prema rezultatima ovog istraživanja, kod 7,8% pacijenata došlo bi do uticaja na terapijske odluke, odnosno registrovanja PD u ranijim fazama terapijskog procesa, čime bi se omogućila ranija izmena terapijskog režima i sprečio dalji štetni uticaj primenjivane terapije, na koju pacijent nije odreoovao. U kliničkoj praksi terapijske odluke, pored morfološke procene, zasnovane su na mnogim faktorima, kao što su tumor markeri, evaluacija primarnog tumora i metastaza, a zavise i od toga kako pacijent podnosi primenjivanu hemoterapiju i pojave neželjenih dejstava primenjivanih lekova (220).

Rezultati ovog istraživanja u skladu su sa istraživanjima od strane Hayes i saradnika (218), Force i saradnika (224) koji su pokazali da volumetrijska analiza može detektovati promenu dimenzija ranije nego RECIST. Takođe su objavili da je progresija bolesti (PD) detektovana ranije i češće primenom volumetrijske analize u odnosu na RECIST. Rezultati istraživanja Hayes i saradnika (218) pokazuju da primena volumetrijskih merenja i “3D – ellipsoids” kriterijuma mogu u ranijoj fazi lečenja detektovati PR i nerespondere na primenjivani tretman u odnosu na RECIST.

Navedeno ukazuje na potrebu za daljim istraživanjima u cilju utvrđivanja benefita primene “3D individual” sistema kategorizacije, u pogledu adekvatnosti volumetrijske procene objektivnog odgovora tumora na terapiju, te procene kliničkog ishoda/toka bolesti primenom ovog drugačijeg sistema klasifikacije u odnosu na konvencionalni RECIST.

Uvođenje trodimenzionalnog pristupa, odnosno volumetrije, kao jedne od dostupnijih naprednih radioloških metoda u svrhu praćenja odgovora tumora i uvođenje optimalnih graničnih vrednosti za kategorisanje terapijskog odgovora čini se kao razuman i logičan korak iz nekoliko već prethodno navedenih razloga. Pored prednosti koje donosi sama metoda, od značaja je razmatranje odnosno pokušaj uvođenja novih, modifikovanih, graničnih vrednosti u smislu sužavanja postojećeg širokog opsega za kategorisanje SD.

Pokazivanjem, na ispitivanom uzorku, da ne postoji razlika u preživljavanju između ispitivanih klasa pacijenata između konvencionalne RECIST evaluacije i volumetrijske evaluacije primenom modifikovanih granica, proističe da se u kliničkoj praksi mogu primeniti ovako sužene granice klasifikovanja PD i SD. Na ispitivanom uzorku dokazano je postojanje statistički značajne razlike u klasifikaciji terapijskog odgovora primenom ova dva različita sistema klasifikacije, uz dobijene iste krive preživljavanja, što se može objasniti izostankom izmene terapijskog režima u toku istraživanja. U narednim istraživanjima neophodno je da se utvrdi benefit koji bi nastao usled primene volumetrije evaluacije terapijskog odgovora sa modifikovanim graničnim vrednostima, u smislu ranijeg detektovanja PD ili PR, kao i adekvatnijeg izdvajanja respondera od nerespondera, kroz analizu preživljavanja, uz uvođenje promena terapijskog režima, a na osnovu predloženih novih granica.

5.3 Karakteristike lezija i njihov uticaj na rezultate volumetrijskog merenja dimenzija tumora

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da određene morfološke karakteristike tumora utiču na varijabilnost rezultata volumetrijskih merenja dimenzija.

Rezultati pokazuju da izged ivica tumorskih lezija ima uticaja na varijabilnost rezultata volumetrijskih merenja. Pokazano je da se varijabilnost rezultata volumetrijskih merenja značajno razlikuje kod merenja lezija spikuliranih i glatkih ivica. Za sva posmatrana merenja i sve lezije dobijena je prosečna vrednost varijabilnosti od 1,7 %. Za grupu lezija spikuliranog izgleda ivica varijabilnost je bila iznad proseka i iznosila je 2 %, dok je za glatke lezija pokazana niža varijabilnost od 1,4%.

Od ukupno 151 analizirane lezije, radiolozi su kod 52 % lezija ocenili automatsku segmentaciju kao adekvatnu, dok je ostatak od 48 % zahtevao manuelnu korekciju kroz proces poluautomatske segmentacije.

Ovako visoki procenat poluautomatske segmentacije može se objasniti postojanjem i nešto većih tumorskih promena među analiziranim lezijama. U ispitivanom uzorku, iako je prosečna veličina analiziranih lezija relativno mala (prosečan dijametar 19,22 mm), veličina lezija kretala se i do maksimalno 52 mm. Kod većih tumora veća je verovatnoća da su u kontaktu sa nekom okolnom strukturom što dalje znatno otežava automatsku segmentaciju. Na ispitivanom uzorku 58 lezija je bilo dobro ograničeno, dok je čak 93 lezije bilo u kontaktu sa nekom okolnom anatomskom strukturom, uključujući pleuru i okolne krvne sudove, što govori u prilog visokom procentu poluautomatske segmentacije.

Kada pogledamo varijabilnost rezultata volumetrijskih merenja, u slučaju lezija koje su automatski segmentovane, nije utvrđena značajna razlika u odnosu na različit izgled ivica lezije, uz prosečnu varijabilnost od samo 0,9%. Za grupu lezija gde je bila neophodna poluautomatska segmentacija, pokazano je statistički značajno odstupanje u varijabilnosti rezultata volumetrijskih merenja, za lezije spikuliranih i glatkih ivica, koje iznosi čak 3,1 % za spikulirane i 1,9% za glatke. Ovakav rezultat može se objasniti prirodom poluautomatske segmentacije koja zahteva korekciju i verifikaciju od strane korisnika, te u određenoj meri dopušta subjektivna odstupanja u proceni adekvatnih granica lezije. Upadljivo viša stopa varijabilnosti prikazana je

kod poluautomatski segmentovanih spikuliranih lezija, što govori u prilog činjenici da nepravilan izgled ivica znatno otežava postizanje visoko reproducibilnih i repitabilnih rezultata.

Analiziranjem broja uspešnih automatskih segmentacija uočljiv je veći broj poluautomatskih segmentacija za grupu spikuliranih lezija, dok je za preko polovinu glatkih lezija bila uspešna automatska segmentacija.

Daljom statističkom analizom veličine uticaja dokazan je srednji uticaj izgleda ivice lezija na varijabilnost rezultata volumetrijskog merenja.

Rezultati ove studije pokazali su da oblik tumorskih lezija nema uticaja na varijabilnost rezultata volumetrijskih merenja. Za grupe lezija različitog oblika (izdužene vs sferične) nije utvrđena značajna razlika u pogledu odstupanja rezultata volumetrijskih merenja od aritmetčke sredine vrednosti volumena.

Ovakvi rezultati mogu se objasniti zastupljenošću različitih tipova lezija u ispitivanom uzorku u pogledu oblika lezija, obzirom da je relativno mali broj lezija bio većih dimenzija i izrazito nepravilnog oblika.

Na rad samog softvera, u prvom redu na mogućnost adekvatne segmentacije, u velikoj meri utiče sama pozicija ispitivane lezije unutar plućnog parenhima, odnosno bliskost sa određenim anatomskim strukturama.

Rezultati ove studije pokazuju da je kod većine lezija koje su dobro ograničene automatska segmentacija bila uspešna, dok je kod 2/3 lezija koje su u kontaktu sa nekom okolnom strukturom automatska segmentacija nije bila uspešna i morala se obaviti poluautomatskim procesom segmentacije, uz interakciju korisnika.

Navedeni rezultat u skladu je sa istraživanjem od strane Revel i saradnika (152), gde je rađena evaluacija CT volumetrijskog softvera (Lung VCAR), dizajniranog da izračunava volumen nodularnih promena u tri dimenzije. Pokazano je da ovaj softver odlikuje visoka stopa uspešne segmentacije (96%). U slučajevima gde segmentacija nije uspela, promene su bile 3-6 mm i većim delom u kontaktu sa pleuralnom površinom.

U slučaju analize uticaja odnosa lezije prema okolini na razlike u rezultatima volumetrijskog merenja dimenzija tumora, na ispitivanom uzorku, dokazano je da odnos prema okolnim strukturama ima srednji uticaj na varijabilnost rezultata volumetrijskih merenja.

Za potpuno ograničene lezije utvrđena je prosečna devijacija, odnosno odstupanje od srednje vrednosti od 1%, dok dvostruko veće prosečno odstupanje od srednje vrednosti (2,2%) utvrđeno za nepotpuno ograničene lezije odnosno za lezije, odnosno za lezije u bliskom kontaktu sa nekom okolnom strukturom. Najveće prosečno odstupanje zabeleženo je kod lezija u kontaktu sa pleurom (2,4%), pogotovo kod lezija sa značajnim kontaktom sa pleurom (2,7%), dok je kod minimalnog kontakta dobijeno prosečno odstupanje (1,5%), što ne odstupaju puno (znatno) od celokupnog uzorka.

Utvrđena je statistički značajna razlika u pogledu odstupanja rezultata volumetrijskih merenja od aritmetičke sredine vrednosti volumena datih lezija različitog odnosa prema okolnim anatomskim strukturama (potpuno ograničene vs nepotpuno ograničene lezije).

Kada se posmatraju samo automatski segmentovane lezije takođe je utvrđena značajna razlika u pogledu varijabilnosti volumetrijskih merenja. Kod poluautomatski segmentovanih lezija u zavisnosti od odnosa prema okolnim strukturama nije utvrđena statistički značajna razlika u pogledu utvrđenih odstupanja rezultata volumetrijskih merenja od aritmetičke sredine vrednosti volumena datih lezija. Rezultati su pokazali da postoji značajna razlika u varijabilnosti kod automatski segmentovanih lezija, a nije utvrđena značajna razlika u varijabilnosti rezultata volumetrijskih merenja kod poluautomatski segmentovanih lezija. Navedeni rezultati, na prvi pogled, nisu očekivani obzirom na subjektivni segment procesa segmentacije. Obzirom da se ovde radi o lezijama koje su u kontaktu sa nekom okolnom anatomskom strukturom nameće se zaključak da je ovde upravo interakcija radiologa, te korekcija softverskom segmentacijom, dovela do boljih performansi, odnosno do manje razlike u varijabilnosti rezultata volumetrijskih merenja.

Isti rezultat dobija se kad se nepotpuno ograničene lezije posmatraju kao one lezije koje su uz krvni sud ili lezije koje su uz pleuru u odnosu na potpuno ograničene.

Kada se posmatra dužina kontakta sa pleurom, u grupi nepotpuno ograničenih lezija u kontaktu sa pleurom, nije utvrđena statistički značajna razlika u merenjima u odnosu na dužinu

kontakta (minimalni vs značajni kontakt sa pleurom). Možemo zaključiti da dužina samog kontakta sa pleurom nema značaja i ne doprinosi uticaju na varijabilnost rezultata volumetrijskih merenja.

Daljom statističkom analizom veličine uticaja dokazan je srednji uticaj odnosa lezija prema okolini na varijabilnost rezultata volumetrijskog merenja.

Rezultati ove studije u skladu su sa činjenicom da su najveći problemi u procesu segmentacije nodulusa vezani upravo za vrstu samih nodularnih promena koje definiše odnos prema okolnim anatomskim strukturama, te je segmentacija jukstavaskularnih ili jukstapleuralnih nodulusa daleko zahtevnija u odnosu na segmentaciju lezija u potpunosti okruženih plućnim parenhimom. Upravo iz navedenog razoga, tokom kontinuiranog procesa razvoja softverskih aplikacija za volumetriju mnoga istraživanja bavila su se rešavanjem problema segmentacije jukstavaskularnih nodulusa(149,150,184,187).

Veća varijabilnost u rezultatima merenja za lezije spikuliranih ivica u odnosu na glatke i lezije u kontaktu sa okolinom u odnosu na dobro ograničene može se objasniti otežanom delineacijom, odnosno otežanim procesom segmentacije spikuliranih lezija, obzirom na kompleksnost izgleda ivica. Isto tako prethodno se može objasniti i većim brojem poluautomatskih segmentacija u grupi spikuliranih lezija, gde uticaj subjektivne asistencije korisnika, odnosno interakcije sa softverom, može doprineti većoj varijabilnosti rezultata merenja. Takođe, na varijabilnost rezultata utiče i tip, odnosno karakteristike samog volumetrijskog softvera. U ovoj studiji sva merenja vršena su primenom jednog tipa softverskog paketa. Primena nekog drugog tipa softvera mogla bi rezultirati razičitim odstupanjima u rezultatima merenja kao što je i pokazano u nekim ranijim studijama(225), što bi moglo uticati na ishod ispitivanja značaja morfoloških karakteristika na pojavu stope varijabilnosti.

Rezultati ovog istraživanja u skladu su sa zvaničnim RECIST preporukama (102) za odabir target lezija gde se pored minimalnog broja target lezija, lokalizacije, neophodne minimalne veličine lezija, navode i preporuke o odabiru lezija adekvatne merljivosti. Seekcija lezija adekvatne merljivosti podrazumeva odabir lezija dobro definisanih margina, te izbegavanje odabira lezija iregularnog oblika, nepovoljne konfiguracije, kako bi merenja bila lako ponovljiva, pogodna za reproducibilna ponovna merenja na narednim pregledima. Preporučuje se

izbegavanje lezija smeštenih u regijama sa anatomskim strukturama sličnog denziteta, bez dovoljne kontrastnosti, kako bi se izbegla otežano razdvajanje granica same target lezije.

Pregledom dostupne literature evidentno je da se u oblasti istraživanja performansi volumetrijskih softvera, odnosno uticaja karakteristika objekta snimanja (nodularne lezije plućnog parenhima) na varijabilnost u rezultatima volumetrijskih merenja najveći broj istraživanja bavi problematikom uticaja veličine nodulusa na rezultate, dok je oblast uticaja određenih morfoloških karakteristika nodulusa manje zastupljena. Postoje oprečni rezultati o uticaju morfoloških karakteristika nodularne promene na tačnost volumetrijskog merenja, ovo polje još uvek nije dovoljno istraženo.

Rezultati ovog istraživanja nisu u skladu sa nekim od istraživanja uticaja morfoloških karakteristika nodulusa na rezultate volumetrijskih merenja. Za razliku od rezultata ovog istraživanja na ispitivanom uzorku, gde je pokazano da izgled ivica tumorskih lezija ima uticaja na varijabilnost rezultata volumetrijskih merenja, u istraživanjima Han D. i saradnika (226), iako rezultati ukazuju na nešto veći stepen izeđučitačke varijabilnosti u slučajevima volumetrijskog merenja lezija spikuiranih i iregularnih margina u odnosu na lezije glatkih i lobuliranih ivica, prikazana razlika je minimalna. Navedeni autori zaključuju da tip margina merenih lezija ima zanemarljiv uticaj na volumetrijska merenja. Takođe do sličnih rezultata došli su i autori Iwano S. i saradnici (227).

U pogledu uticaja oblika lezija rezultati ove studije u skladu su sa drugim istraživanjima od strane autora Petrick i saradnika (228) dok su rezultati u pogledu uticaja izgleda ivica takođe oprečni. Navedeni autori utvrdili su postojanje male stope varijabilnosti rezultata volumetrijskih merenja, uz dobijene bliske vrednosti relativnih SD za pouautomatska volumetrijska merenja za spikulirane i eliptične noduluse (8.3 i 3.6%) kao i za sferične i lobuirane noduluse (7.5 i 9.7%)(228).

Rezultati ove studije u skladu su sa rezultatima istraživanja od strane Wang i saradnika (229), a pokazuju da morfologija nodulusa i lokalizacija imaju uticaja na varijabilnost rezultata volumetrijskih merenja, naročito za jukstavaskularne i iregularne noduluse.

Autori McErlean A. i saradnici (230) u rezultatima svog istraživanja prikazuju podjednake stope unutarčitačke i međučitačke varijabilnosti posmatrano po grupama različitog

izgleda ivica lezija, uz dobijenu nešto nižu stopu slaganja rezultata merenja, kako unutarčitačke tako i međučitačke varijabilnosti, za lezije sa spikuiranim marginama u odnosu na lezije sa glatkim marginama.

Hopper i saradnici (231) prikazali su nižu stopu međučitačke usaglašenosti rezultata merenja u slučajevima merenja loše definisanih ili iregularnih lezija u poređenju sa okruglim, jasno ograničenim lezijama.

Utvrđene značajne razlike u varijabilnosti kao i dokazani uticaj morfoloških karakteristika tumora na razlike u rezultatima volumetrijskih merenja od velikog su značaja za svakodnevnu kliničku praksu, prilikom odabira adekvatnih target lezija koje će biti pogodne za volumetrijsku evaluaciju terapijskog odgovora. Odabir lezija koje dovode do pojave većeg stepena varijabilnosti rezultata merenja može rezultovati većim stepenom nepreciznosti u merenjima, te dalje uticati i na procenu odgovora tumora na terapiju, pogotovo u slučaju merenja spikuliranih lezija i/ ili lezija u kontaktu sa nekom okolnom anatomskom strukturom.

Pored značajnih rezultata, ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja:

- nehomogenost grupe bolesnika koje su uključivale različite patohistološke tipove karcinoma pluća kao i primenu različitih terapijskih režima. Takođe neki od intervala između pregleda bili su relativno kratki. Ipak, malo je varovatno da je ovo imalo uticaja na evaluaciju reproducibilnosti i repitabilnosti rezultata merenja kao i na evaluaciju terapijskog odgovora tumora primenom različitih metoda merenja.

- procena terapijskog odgovora tumora rađena je isključivo na osnovu radiološke evaluacije, te nisu uzeti u obzir ostali klinički faktori za procenu odgovora tumora na primenjivanu terapiju. Takođe, radiološka evaluacija urađena je na osnovu promena dimenzija lezija u jednom organu, u slučaju ove studije samo na osnovu promena dimenzija lezija u plućnom parenhimu. U evauaciju nijeuvrštena nijedna ekstratorakalna metastaza, obzirom da je primenjivan volumetrijski softver specijalizovan za merenje lezija u plućnom parenhimu.

- za određeni broj tumorskih lezija primenjen je metod poluautomatske segmentacije prilikom volumetrijskih merenja veličine tumora, što je moglo imati uticaj na stepen ukupne varijabilosti volumetrijskih merenja na ispitivanom uzorku.

- iako je za potrebe ocene čitačke varijabilnosti primenom različitih metoda merenja u studiju uvršteno 100 pacijenata kod kojih je mereno do 5 lezija u plućnom parenhimu, za potrebe analize terapijskog odgovora, formirana je podgrupa od 45 pacijenata, koja je relativno mala za adekvatnu procenu terapijskog odgovora tumora, te pre razmatranja primene volumetrije i modifikovanih graničnih vrednosti prilikom kategorizacije terapijskog odgovora tumora, ovi rezultati morali bi biti potvrđeni na većem broju bolesnika.

- jedna od limitacija je i što su rezultati različitih radioloških kriterijuma za procenu terapijskog odgovora, evaluirani samo kroz predikciju vremena do progresije bolesti-PFS, dodatni prognostički parametri ishoda bolesti, poput ukupnog preživljavanja-OS(overall survival), trebali bi se uvrstiti u naredne studije.

- mali broj radiologa koji su vršili merenja takođe može biti jedno od ograničenja.

Ipak rezultati ovog istraživanja prikazuju varijabilnost rezultata jednodimenzionalnih i trodimenzionalnih merenja dimenzija tumora na CT tomogramima i mogu biti od značaja za detektovanje klinički značajnih promena dimenzija tumora u procesu evaluacije terapijskog odgovora karcinoma pluća.

6. ZAKLJUČCI

U pogledu varijabilnosti rezultata merenja dimenzija tumora primenom različitih metoda utvrđeno je da:

- Primena manuelne i volumetrijske metode merenja dovodi do značajno različitih rezultata merenja dimenzija „target“ lezija (tabela 15 i 16).
- Manuelno merenje najdužeg aksijalnog dijametra i automatsko merenje najdužeg aksijalnog dijametra dovodi do značajno različitih rezultata merenja dimenzija tumora (tabela 15 i 16).
- Primena automatskog jednodimenzionalnog merenja (automatsko merenje najdužeg aksijalnog dijametra) i volumetrijskog merenja dovodi do značajno različitih rezultata merenja dimenzija „target“ lezija (tabela 15 i 16).
- Utvrđena je značajna međučitačka i unutarčitačka varijabilnost u okviru manuelne jednodimenzionalne, automatske jednodimenzionalne i volumetrijske metode merenja (tabela 20 i 21).
- Međučitačka i unutarčitačka varijabilnost značajno se razlikuje između primenjenih metoda (manuelne vs volumetrijska; manuelna jednodimenzionalna vs automatska jednodimenzionalna; automatska jednodimenzionalna vs volumetrijska).
- U poređenju sa manuelnom metodom merenja dimenzija „target“ lezija volumetrijska metoda ima manji stepen varijabilnosti, a veći stepen slaganja i povezanosti međučitačkih i unutarčitačkih rezultata merenja.

U pogledu uticaja izbora metode na kategorizaciju terapijskog odgovora utvrđeno je da:

- Primena konvencionalnih RECIST granica kategorizacije i RECIST ekvivalentnih granica za volumetriju, na rezultate manuelnog jednodimenzionalnog i volumetrijskog merenja, ne dovodi do značajnih razlika u klasifikovanju terapijskog odgovora.
- Primena konvencionalnih RECIST granica kategorizacije i modifikovanih vrednosti granica “3D-individual” za volumetriju, na rezultate manuelnog jednodimenzionalnog i volumetrijskog merenja, dovodi do značajnih razlika u klasifikovanju terapijskog odgovora tumora.

- Primena modela volumetrijske evaluacije terapijskog odgovora tumora sa modifikovanim graničnim vrednostima “3D-individual”, omogućava registrovanje PD pri nižem stepenu porasta sume volumena u poređenju sa primenom konvencionalnih kriterijuma za volumetriju.
- Primena modifikovanih graničnih vrednosti prilikom volumetrijske evaluacije terapijskog odgovora tumora “3D-individual”, kod većeg broja pacijenata registrovan je povoljan odgovor na terapiju u odnosu na primenu konvencionalnih kriterijuma za volumetriju.
- Primena modifikovanih kriterijuma za kategorizaciju terapijskog odgovora jednako je dobar prediktor preživljavanja pacijenata do progresije bolesti kao i RECIST 1.1 kriterijumi.

U pogledu uticaja morfoloških karakteristika tumora na rezultate volumetrijskih merenja utvrđeno je da:

- Oblik tumora ne dovodi do značajnih odstupanja rezultata merenja dimenzija tumora primenom volumetrijskog softvera.
- Različit izgled ivica tumora dovodi do značajnih odstupanja rezultata merenja dimenzija tumora primenom volumetrijskog softvera. Izgled ivica tumora ima srednji uticaj na razlike u rezultatima volumetrijskog merenja dimenzija tumora.
- Različit odnos tumora prema okolnim strukturama dovodi do značajnih odstupanja rezultata merenja dimenzija tumora primenom volumetrijskog softvera. Odnos tumora prema okolnim strukturama ima srednji uticaj na razlike u rezultatima volumetrijskog merenja dimenzija tumora.

7. LITERATURA

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*. 2010;127(12):2893–2917.
2. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2221-9.
3. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology*. 2003; 226:756-761.
4. Yuan R, Vos PM, Cooperberg PL. Computer-Aided Detection in Screening CT for Pulmonary Nodules. *American Journal of Roentgenology* 2006; 186:1280-1287.
5. Wang Y, van Klaveren RJ, de Bock GH, Zhao Y, Vernhout R, Leusveld A et al. No benefit for consensus double reading at baseline screening for lung cancer with the use of semiautomated volumetry software. *Radiology*. 2012;262(1):320-6.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:225-49.
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011*. US National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2013.
8. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma pluća. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2012.
9. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2001;357:1478–1484.
10. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the Elderly: Results of an International Expert Panel. *J Clin Oncol* 2005;23:3125–3137.
11. Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović- Batut”, Department for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Cancer incidence and mortality in Central Serbia 2010. Miljus D, Živković S, Božić Z, editors. Beograd: Institute of Public Health of Serbia “ Dr Milan Jovanović- Batut”; 2012. 21 p.
12. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. *Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2014*. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije; 2015.
13. Sigve A. Hypoxic markers and prognosis in nonsmall cell lung cancer (NSCLC) A translational research study utilizing immunohistochemistry on tissue microarrays for evaluation of endogenous markers associated with hypoxia and angiogenesis (Ph. D. dissertation). Institute of Clinical Medicine Department of Oncology. University of Tromsø, Tromsø:2011.
14. Hecht SS. Progress and challenges in selected areas of tobacco carcinogenesis. *Chem.Res.Toxicol*. 2008;21:160-71.
15. Bruske-Hohlfeld I. Environmental and occupational risk factors for lung cancer. *Methods Mol.Biol*. 2009;472:3-23.
16. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011 Dec;32(4):605-44.
17. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat.Rev.Cancer* 2007;7:778-90.
18. Billingham LJ, Cullen MH. The benefit of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1671–1675.
19. Soria JC, Brisgand D, Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small cell lung cancer benefit from cisplatin-based combination therapy? *Ann Oncol*. 2001;12:1667–1670.
20. Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109 (1):120-9.
21. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1991;9 (9): 1618-26.

22. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, et al. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106 (1): 80-9.
23. Ichinose Y, Yano T, Asoh H, et al.: Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small-cell lung cancer. An analysis in each pathologic stage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110 (3): 601-5.
24. Fontanini G, Bigini D, Vignati S, et al. Microvessel count predicts metastatic disease and survival in non-small cell lung cancer. *J Pathol*. 1995;177 (1): 57-63.
25. Tanaka F, Yanagihara K, Otake Y, et al. Prognostic factors in patients with resected pathologic (p-) T1-2N1M0 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19 (5): 555-61.
26. Asamura H, Suzuki K, Kondo H, et al. Where is the boundary between N1 and N2 stations in lung cancer? *Ann Thorac Surg*. 2000; 70 (6): 1839-45; discussion 1845-6.
27. Earle CC, Tsai JS, Gelber RD, et al.: Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: instrumental variable and propensity analysis. *J Clin Oncol*. 2001;19 (4): 1064-70.
28. Underwood JM, Townsend JS, Tai E, Davis SP, Stewart SL, White A, et al. Racial and regional disparities in lung cancer incidence. *Cancer*. 2012;118(7):1910-8.
29. KUHNIGK JM. Quantitative Analysis of Lung Morphology and Function in Computed Tomographic Images (Ph. D. dissertation). Center for Medical Image Computing. Universita et Bremen, Bremen: 2008.
30. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2003;41:245-58.
31. Serke M, Schonfeld N. Diagnosis and staging of lung cancer. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132:1165-9.
32. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S, Wood MD, Simms L, Papotti M. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol*. 2008;3:1468-81.
33. Selvaggi G, Scagliotti GV. Histologic subtype in NSCLC: does it matter? *Oncology (Williston Park)*. 2009;23:1133-40.
34. Govindan R, Page N, Morgensztern D et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24:4539-4544.
35. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. WHO;International Agency for Research on Cancer (IARC); Lyon, France; 2004.
36. W.D Travis EB, H.K. Muller-Hermelink, C.C Harris. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart; 2004: 9-124.
37. Rossi A, Maione P, Bareschino MA et al. The emerging role of histology in the choice of first line treatment of advanced non-small cell lung cancer: implication in the clinical decision making. *Curr.Med.Chem*. 2010;17:1030-8.
38. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J.Thorac.Oncol*. 2011;6:244-85.
39. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18:1059-68.
40. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2002;14:338-51.
41. Walser T, Cui X, Yanagawa J, Lee JM, Heinrich E, Lee G et al. Smoking and lung cancer: the role of inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(8):811-5.
42. Tanoue LT. Staging of non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 29(3):248-60.
43. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: What Now? *J Thorac Oncol* 2009;4(6):671-3.

44. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(11): 1618-1624.
45. Deterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017; 151: 193-203.
46. Goldstraw P, Crowley J, IASLC International Staging Project. The International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2006;1(4): 281–286.
47. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V, International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11: 39-51.
48. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, *et al*. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thoracic Oncol* 2011;6:244–285.
49. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P; Members of IASLC Staging Committee. The IASLC lung cancer staging project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568–577.
50. Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):253-8.
51. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111:1710-7.
52. Dollinger M, Rosenbaum E, Tempro M, Mulvihill S. *Everyone's Guide to Cancer Therapy*, 4th ed: Andrews McMeel, 2002.
53. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, *et al*. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:1067-77.
54. Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, *et al*. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:1049-59.
55. Schiller JH *et al*. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2): 92-98.
56. Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol*. 2010;5:260-74.
57. Reinfuss M, Mucha-Malecka A, Walasek T *et al*. Palliative thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of 1250 patients. Palliation of symptoms, tolerance and toxicity. *Lung Cancer*. 2011;71(3):344-9.
58. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group: Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced NSCLC: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26:4617–4625.
59. American Society for Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. Azzoli CG, Baker S JR, Temin C, *et al*. *J Clin Oncol*. 2009;36:6251–6266.
60. Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, *et al*. Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:430–440.
61. Kostić I *et al*. Nove farmakooške strategije u lečenju nesitnoćejiskog karcinoma pluća. *Med J (Krag)* 2014; 48(1): 28-35.
62. Shepard FA, Pereira JR, Ciuleanu T, *et al*. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123–132.

63. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542–2550.
64. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995; 19: 183–232.
65. Bell DW, Brannigan BW, Matsuo K, et al. Increased prevalence of EGFR-mutant lung cancer in women and in East Asian populations: analysis of estrogen-related polymorphisms. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 4079–84.
66. Reungwetwattana T, Weroha SJ, Molina JR. Oncogenic pathways, molecularly targeted therapies, and highlighted clinical trials in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Clin Lung Cancer*. 2012; 13: 252–66.
67. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in nonsmall-cell lung cancer. *Nature*. 2007; 448: 561–6.
68. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 5216–223.
69. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947–957.
70. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, Libby D, Pasmantier M, Vazquez M, Koizumi J, et al. Early Lung Cancer Action Project: Initial findings on repeat screening. *Cancer*. 2001;92:153–159.
71. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, Aughenbaugh GL, and Clemens MA. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology*. 2003;226: 756–761.
72. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, Hasegawa M, Kawakami S, Kubo K, Haniuda M, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer*. 2001;84:25–32.
73. Hillman BJ. Economic, legal, and ethical rationales for the ACRIN national lung screening trial of CT screening for lung cancer. *Acad Radiol*. 2003;10:349–350.
74. Kostis WJ, Reeves AP, Yankelevitz DF, and Henschke CI Three-dimensional segmentation and growth-rate estimation of small pulmonary nodules in helical CT images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2003;22(10):1259–1274.
75. Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, and Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology*. 2000;217(1):251–256.
76. Gavrielides MA, Kinnard LM, Myers KJ, and Petrick N. Noncalcified lung nodules: volumetric assessment with thoracic CT. *Radiology*. 2009; 251(1):26–37.
77. Heuvers, M.E., Stricker, B.H. & Aerts, J.G. Generalizing lung-cancer screening results. *N Engl J Med*. 2012;366, 192-193.
78. Swensen, S. J., J. R. Jett, et al. "CT screening for lung cancer: five-year prospective experience." *Radiology*. 2005;235(1): 259-65.
79. Kennedy TC, McWilliams A et al. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3): 221S-233S.
80. Jain P, Arroliga AC. Spiral CT for lung cancer screening: is it ready for prime time? *Cleve Clin J Med*. 2001;68(1): 74-81.
81. Manser RL et al. Overview of observational studies of low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *Respirology*. 2005;10:97-104.
82. Awai K, Murao K, Ozawa A, et al. Pulmonary nodules at chest CT: effect of computer-aided diagnosis on radiologists' detection performance. *Radiology*. 2004;230:347–352.
83. Kaminetzky M, Milch HS, Shmukler A, Kessler A, Peng R, Mardakhaev E, Bellin EY, Levsky JM, Haramati LB. Effectiveness of Lung-RADS in Reducing False-Positive Results in a Diverse, Underserved, Urban Lung Cancer Screening Cohort. *J Am Coll Radiol*. 2018; S1546-1440(18)30858-5.
84. El-Baz A, Beache GM, Gimel'farb G, et al. Computer-aided diagnosis systems for lung cancer: challenges and methodologies. *Int J Biomed Imaging*. 2013;2013:942353.

- 85 J. H. Austin, N. L. Muller, P. J. Friedman, D. M. Hansell, D. P. Naidich, M. Remy-Jardin, W. R. Webb, and E. A. Zerhouni. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology*.1996;200:327-31.
86. Revel MP, Bissery A, Bienvenu M, et al. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? *Radiology*.2004;231:453-458.
87. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2005; 237: 395-400.
88. Naidich DP. et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2013; 266(1):304-17.
89. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284:228–243.
90. Tsuchiya R.Implication of the CT characteristics of subcentimeter pulmonary nodules. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;17:107-9.
91. Ohtsuka T, Nomori H, Horio H, Naruke T, Suemasu K. Radiological examination for peripheral lung cancers and benign nodules less than 10 mm. *Lung Cancer*. 2003;42:291-6.
92. Asamura H.Minimally invasive approach to early, peripheral adenocarcinoma with ground-glass opacity appearance. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:S701-4.
93. Gould M, Maclean C, Kuschner W, Rydzak C, Owens D. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions: A Meta-Analysis. *JAMA*. 2001;285:936-7.
94. Ohno Y, Koyama H, Lee HY, Yoshikawa T, Sugimura K. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Positron Emission Tomography (PET)/MRI for Lung Cancer Staging.*J Thorac Imaging*. 2016;31(4):215-27.
95. Herder et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 2005;128:2490-6.
96. Liam C, Andarini S , Lee P, Ho JC, Chau NQ, Tscheikuna J. Lung cancer staging in the Asia Pacific. *Respirology*. 2015;20: 526-534.
97. El-Sherief et al. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lymph Node Map: Radiologic Review with CT Illustration. *RadioGraphics*. 2014; 34:1680-1691.
98. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(4): 737–745.
99. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):207–214.
100. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland). World Health Organization Offset Publication No. 48; 1979.
101. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92(3):205–16.
102. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009;45(2):228–47.
103. James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, Vena D, Muldal A, and Therasse P. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:523–528.
104. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer* 2006;42:1031-9.
105. van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol* 2010;20(6):1456-67.

106. Trillet-Lenoir V, Freyer G, Kaemmerlen P, Fond A, Pellet O, Lombard-Bohas C et al. Assessment of tumour response to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: accuracy of the RECIST Criteria. *Br J Radiol.* 2002;75 (899): 903–8.
107. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer.* 2009;45:261–7.
108. Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McCloud TC. State of the art: Response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology.* 2014;271(1):6-27.
109. Hwang KE, Kim HR. Response Evaluation of Chemotherapy for Lung Cancer. *Tuberc Respir Dis.* 2017;80(2):136-142.
110. Choi H, Benjamin RS, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007;25:1760-4.
111. Lee HY, Lee KS, Ahn MJ, Hwang HS, Lee JW, Park K, et al. New CT response criteria in non-small cell lung cancer: proposal and application in EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *Lung Cancer* 2011;73:63-9.
112. Smith AD, Shah SN, Rini BI, Lieber ML, Remer EM. Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) criteria: assessing response and predicting clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma on antiangiogenic targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1470-8.
113. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl 1:122S-50S.
114. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30:52-60.
115. Wolchok JD, Hoos A, O’Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-20.
116. Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW, et al. Metabolic tumor burden predicts for disease progression and death in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):328–333.
117. Schwartz L, Curran S, Trocola R, Randazzo J, Ilson D, Kelsen D et al. Volumetric 3D CT analysis—an early predictor of response to therapy. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2007;25 (18): 4576.
118. Suzuki C, Jacobsson H, and Hatschek T. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *Radiographics.* 2008; 28:329–344.
119. Bogot NR, Kazerooni EA, Kelly AM, Quint LE, Desjardins B, Nan B. Interobserver and intraobserver variability in the assessment of pulmonary nodule size on CT using film and computer display methods. *Acad. Radiol.* 2005;12(8):948–956.
120. Mozley PD, Schwartz LH, Bendtsen C, Zhao B, Petrick N, Buckler AJ. Change in lung tumor volume as a biomarker of treatment response: A critical review of the evidence. *Ann. Oncol.* 2010;21(9):1751-5.
121. Marten K, Auer F, Schmidt S, Kohl G, Rummeny EJ, Engelke C. Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria. *Eur. Radiol.* 2006;16(4):781–790.
122. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, et al. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol.* 2003;21:2574-2582.
123. Yang D, Woodard G, Zhou C, Wang X, Liu Z, Ye Z, Li K. Significance of different response evaluation criteria in predicting progression-free survival of lung cancer with certain imaging characteristics. *Thorac Cancer.* 2016;7(5):535-542.
124. Zhao B, Oxnard GR, Moskowitz CS, et al. A pilot study of volume measurement as a method of tumor response evaluation to aid biomarker development. *Clinical Cancer Research.* 2010;16(18):4647–53.

125. Altorki N, Lane ME, Bauer T, et al. Phase II proof-of-concept study of pazopanib monotherapy in treatment-naïve patients with stage I/II resectable non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(19):3131-7.
126. Ratain M. Phase II studies of modern drugs directed against new targets: if you are fazed, too, then resist RECIST. *J Clin Oncol.* 2004;22:4442–4444.
127. Schiavon G, Ruggiero A, Schoffski P, van der Holt B, Bekers DJ, et al. (2012) Tumor Volume as an Alternative Response Measurement for Imatinib Treated GIST Patients. *PLoS ONE.* 7(11): e48372.
128. Tran LN, Brown MS, Goldin JG, Yan X, Pais RC, et al. (2004) Comparison of treatment response classifications between unidimensional, bidimensional, and volumetric measurements of metastatic lung lesions on chest computed tomography. *Acad Radiol* 11(12): 1355–1360.
129. Oxnard GR, Zhao B, Sima CS, et al. Variability of lung tumor measurements on repeat computed tomography (CT) scans taken within 15 minutes: implications for care and clinical research. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(23):3114–9.
130. Husband JE, Schwartz LH, Spencer J, et al. Evaluation of the response to treatment of solid tumours - a consensus statement of the International Cancer Imaging Society. *Br J Cancer.* 2004;90:2256-2260.
131. Schwartz LH, Colville JA, Ginsberg MS, et al. Measuring tumor response and shape change on CT: esophageal cancer as a paradigm. *Ann Oncol* 2006;17:1018-1023.
132. Sohaib SA, Turner B, Hanson JA, Farquharson M, Oliver RT, Reznick RH. CT assessment of tumour response to treatment: comparison of linear, cross-sectional and volumetric measures of tumour size. *Br J Radiol.* 2000;73:1178-1184.
133. Zhao B, Schwartz LH, Moskowitz CS, et al. Pulmonary metastases: effect of CT section thickness on measurement-initial experience. *Radiology.* 2005;234:934-939.
134. Oubel E, Bonnard E, Sueoka-Aragane N, Kobayashi N, Charbonnier C, Yamamichi J, Mizobe H, Kimura S. Volume-based response evaluation with consensus lesion selection: a pilot study by using cloud solutions and comparison to RECIST 1.1. *Acad Radiol.* 2015;22(2):217-25.
135. LH, Mazumdar M, Brown W, Smith A, Panicek DM. Variability in response assessment in solid tumors: effect of number of lesions chosen for measurement. *Clin Cancer Res.* 2003;9:4318-4323.
136. Zhao B, Tana Y, Bell DJ, Marley SE, Guo P, Mann H, et al. Exploring intra- and inter-reader variability in uni-dimensional, bi-dimensional, and volumetric measurements of solid tumors on CT scans reconstructed at different slice intervals. *Eur J Radiol.* 2013;82(6):959-68.
137. Zhao B, James LP, Moskowitz CS, et al. Evaluating variability in tumor measurements from same-day repeat CT scans of patients with non-small cell lung cancer. *Radiology* 2009;252(1):263–272.
138. Nishino M, Guo M, Jackman DM, et al. CT tumor volume measurement in advanced non-small-cell lung cancer: Performance characteristics of an emerging clinical tool. *Acad Radiol.* 2011;18(1):54–62.
139. Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) guidelines for advanced non-small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195(3):W221–W228.
140. Moertel CG, Hanley JA. The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer. *Cancer.* 1976;38(1):388–94.
141. Lavin PT, Flowerdew G. Studies in variation associated with the measurement of solid tumors. *Cancer.* 1980;46(5):1286–90.
142. Rasmussen F, Madsen HH. Imaging follow-up of RF ablation of lung tumours. *Cancer Imaging.* 2011;11 Spec No A:S123-8.
143. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, et al. 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): 1753–1759.

144. Kostis WJ, Yankelevitz DF, Reeves AP, Fluture SC, Henschke CI. Small pulmonary nodules: reproducibility of three-dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow up CT. *Radiology*.2004;231:446–452.
145. Wormanns D, Kohl G, Klotz E et al.Volumetric measurement of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility. *Eur Radiol*.2004;14:86–92.
146. Mozley PD, Bendtsen C, Zhao B, Schwartz LH, Thorn M, Rong Y et al. Measurement of Tumor Volumes Improves RECIST-Based Response Assessments in Advanced Lung Cancer. *Transl Onc*. 2012;5(1):19-25.
147. A.P.Reeves,A.M.Biancardi,T.V.Apanasovichetal.,“The lung image data base consortium (LIDC).A comparison of different size metrics for pulmonary nodule measurements,” *Academic Radiology*,vol.14,no.12,pp.1475–1485,2007.
148. Zhao B, Schwartz LH, Moskowicz C, Ginsberg MS,RizviNA,KrisMG. Lung cancer: computerized quantification of tumor response–initial results. *Radiology* 2006; 241(3):892-8.
149. Goodman LR,Gulsun M, Washington L, Nagy PG, Piacsek KL.Inherent variability of CT lung nodule measurements in vivo using semiautomated volumetric measurements.*American Journal of Roentgenology*. 2006;186(4):989–994.
150. Reeves AP, Chan AB, Yankelevitz DF, Henschke CI, Kressler B, Kostis W J.On measuring the change in size of pulmonary nodules.*IEEE Transactions on Medical Imaging*.2006;25(4):435–450.
151. Pauls S, Kürschner C, Dharaiya E, Mucbe R, Schmidt SA, Krüger S, Brambs HJ, Aschoff AJ. Comparison of manual and automated size measurements of lung metastases on MDCT images: potential influence on therapeutic decisions.*Eur J Radiol*. 2008;66(1):19-26.
152. Revel, MP, Lefort, C, Bissery, A, et al Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology* 2004;231,459-466.
153. Fan L, Qian J, Odry BL et al. Automatic segmentation of pulmonary nodules by using dynamic cross-correlation for interactive CAD systems. In: Sonka M, Fitzpatrick JM (eds) *Medical imaging: image processing*. Proc SPIE. 2002;4684:1362–1396.
154. Marten K, Grillhösl A, Seyfarth T, Obenauer S, Rummeny EJ, Engelke C.Computer-assisted detection of pulmonary nodules: evaluation of diagnostic performance using an expert knowledge-based detection system with variable reconstruction slice thickness settings. *Eur Radiol*.2005; 15:203–212.
155. Marten K, Seyfarth T, Auer F, Wiener E, Grillhösl A, Obenauer S, Rummeny EJ, Engelke C Computer-assisted detection of pulmonary nodules: performance evaluation of an expert knowledge-based detection system in consensus reading with experienced and inexperienced chest radiologists. *Eur Radiol*.2004; 14:1930–1938.
156. Prasad SR, Jhaveri KS, Saini S, Hahn PF, Halpern EF, Sumner JE. CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional, and volumetric techniques initial observations. *Radiology*. 2002;225:416-419.
157. Goo JM, Tongdee T, Tongdee R, Yeo K, Hildebolt CF, Bae KT. Volumetric measurement of synthetic lung nodules withmulti-detector row CT: effect of various image reconstruction parameters and segmentation thresholds on measurement accuracy. *Radiology*.2005;235:850–856.
158. Gietema HA, Schaefer-Prokop CM, Mali WPTM, Groenewegen G, Prokop M. Pulmonary nodules: interscan variability of semiautomated volume measurements with multisection CT - Influence of inspiration level, nodule size, and segmentation performance. *Radiology*.2007;245:889–894.
159. Das M, Ley-Zaporozhan J, Gietema HA et al. Accuracy of automated volumetry of pulmonary nodules across different multislice CT scanners. *European Radiology*. 2007;17:1979–1984.
160. Tao P, Griess F, Lvov Y et al. Characterization of small nodules by automatic segmentation of X-ray computed tomography images. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2004;3:372–377.
161. Petrou M, Quint LE, Nan B, Baker LH. Pulmonary nodule volumetric measurement variability as a function of CT slice thickness and nodule morphology. *American Journal ofRoentgenology*.2007;188:306–312.
162. Boll DT, Gilkeson RC, Fleiter TR, Blackham KA, Duerk JL, Lewin JS. Volumetric assessment of pulmonary nodules with ECG-gated MDCT. *American Journal of Roentgenology*. 2004;183:1217–1223.

163. Way TW, Chan HP, Goodsitt MM et al. Effect of CT scanning parameters on volumetric measurements of pulmonary nodules by 3D active contour segmentation: a phantom study. *Physics in Medicine and Biology*. 2008;53:1295–1312.
164. Ravenel JG, Leue WM, Nietert PJ, Miller JV, Taylor KK, Silvestri GA. Pulmonary nodule volume: effects of reconstruction parameters on automated measurements—a phantom study,” *Radiology*. 2008;247(2):400–408.
165. Honda O, Sumikawa H, Johkoh T et al. Computer-assisted lung nodule volumetry from multi-detector row CT: influence of image reconstruction parameters. *European Journal of Radiology*. 2007;62:106–113.
166. Bolte H, Jahnke T, Schäfer FKW et al. Interobserver-variability of lung nodule volumetry considering different segmentation algorithms and observer training levels. *European Journal of Radiology*. 2007;64:285–295.
167. Goodman LR, Gulsun M, Washington L, Nagy PG, Piacsek KL. Inherent variability of CT lung nodule measurements in vivo using semiautomated volumetric measurements. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:989-994.
168. Freer TW, Ulissey MJ. Screening mammography with computer-aided detection: Prospective study of 12,860 patients in a community breast center. *Radiology*. 2001; 220:781-786.
169. Li F, Engelmann R, Metz CE, Doi K, MacMahon H. Lung cancers missed on chest radiographs: results obtained with a commercial computer-aided detection program. *Radiology*. 2008;246:273-280.
170. Jankowski A, Martinelli T, Timsit JF, Brambilla C, Thony F, Coulomb M, Ferretti G. Pulmonary nodule detection on MDCT images: evaluation of diagnostic performance using thin axial images, maximum intensity projections, and computer-assisted detection. *Eur Radiol*. 2007;17(12):3148-56.
171. Chan HP, Hadjiiski L, Zhou C, Sahiner B. Computer-Aided Diagnosis of Lung Cancer and Pulmonary Embolism in Computed Tomography — A Review. *Acad Radiol*. 2008; 15(5): 535–555.
172. Armato III SG, Sensakovic W F. Automated lung segmentation for thoracic CT: impact on computer-aided diagnosis. *Academic Radiology*. 2004;11(9):1011–1021.
173. Wei Y, Shen G, Li JJ. A fully automatic method for lung parenchyma segmentation and repairing. *J Digit Imaging*. 2013;26(3):483-95.
174. Matsumoto T, Yoshimura H, Doi K. et al. Image feature analysis of false-positive diagnoses produced by automated detection of lung nodules. *Investigative Radiology*. 1992;27(8):587–597.
175. Subašić M. Geometrijski deformabilni model za analizu medicinskih slika (Master rad). Zagreb: Fakultet elektrotehnike i računarstva; Sveučilište u Zagrebu. 2003.
176. Goldin JG, Brown MS, Petkovska I. Computer aided diagnosis in lung nodule assessment. *Journal of Thoracic Imaging*. 2008;23(2):97–104.
177. Ko JP, Rusinek H, Jacobs EL et al. Small pulmonary nodules: volume measurement at chest CT—phantom study. *Radiology*. 2003;228(3):864–870.
178. Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24(20): 3245–3251.
179. Lee Y, Hara T, Fujita H, Itoh S, Ishigaki T. Automated detection of pulmonary nodules in helical CT images based on an improved template-matching technique. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2001;20(7):595–604.
180. Armato SG 3rd, Li F, Giger ML, MacMahon H, Sone S, Doi K. Lung cancer: performance of automated lung nodule detection applied to cancers missed in a CT screening program. *Radiology*. 2002;225(3):685-92.
181. Suzuki K, Shiraishi J, Abe H, MacMahon H, Doi K. *Acad Radiol*. False-positive reduction in computer-aided diagnostic scheme for detecting nodules in chest radiographs by means of massive training artificial neural network. 2005;12(2):191-201.
182. Zhao B, Yankelevitz D, Reeves A, Henschke C. Twodimensional multi-criterion segmentation of pulmonary nodules on helical CT images. *Medical Physics*. 1999;26(6):889–895.

183. Gonzalez RC, Woods R.E. Digital Image Processing. Prentice Hall, 3rd edition, 2007.
184. Kuhnigk JM, Dicken V, Bornemann L. Morphological segmentation and partial volume analysis for volumetry of solid pulmonary lesions in thoracic CT scans. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2006;25(4):417–434.
185. Ye X, Beddoe G, Slabaugh G. Automatic GraphCut Segmentation of Lesions in CT Using Mean Shift Superpixels. *Int J Biomed Imaging*. 2010;2010:983963.
186. Kostis WJ, Reeves AP, Yankelevitz DF, Henschke CI. Three-dimensional segmentation and growth-rate estimation of small pulmonary nodules in helical CT images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2003;22(10):1259–1274.
187. Ye X, Lin X, Dehmeshki J, Slabaugh G, Beddoe G. Shape based computer-aided detection of lung nodules in thoracic CT images. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2009;56(7), 1810–1820.
188. Okada K, Ramesh V, Krishnan A, Singh M, Akdemir U. Robust pulmonary nodule segmentation in CT: improving performance for juxtapleural cases. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2005;8(2):781–9.
189. Furuya K, Murayama S, Soeda H. New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on high resolution CT. *Acta Radiologica*. 1999;40(5):496–504.
190. Revel MP, Merlin A, Peyrard S, Triki R, Couchon S, Chatellier G, et al. Software volumetric evaluation of doubling times for differentiating benign versus malignant pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:135–142.
191. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram A. On behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules: accredited by NICE. *Thorax*. 2015;70:ii1–ii54.
192. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:1053–1057.
193. Farag AA, El Munim HE, Graham JH, Farag AA. A novel approach for lung nodule segmentation in chest CT using level sets. *IEEE Trans Image Process*. 2013;22(12):5202–13.
194. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *The Lancet*. 1999;354(9173):99–105.
195. Okada K, Comaniciu D, Krishnan A. Robust anisotropic Gaussian fitting for volumetric characterization of pulmonary nodules in multislice CT. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2005;24(2):409–423.
196. Mullally W, Betke M, Wang J, Ko JP. Segmentation of nodules on chest computed tomography for growth assessment. *Medical Physics*. 2004;31(4):839–848.
197. Zhao B, Schwartz LH, Larson SM. Imaging surrogates of tumor response to therapy: anatomic and functional biomarkers. *J Nucl Med* 2009; 50:239–249.
198. Maitland ML. Volumes to Learn: Advancing Therapeutics with Innovative Computed Tomography Image Data Analysis. *Clin Cancer Res*. 2010;16 (18) :4493–4495.
199. Sekine I, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, et al. Relationship between objective responses in phase I trials and potential efficacy of nonspecific cytotoxic investigational new drugs. *Ann Oncol*. 2002; 13: 1300–1306.
200. Cademartini F, Luccichenti G, Maffei E, et al. Imaging for oncologic staging and follow-up: review of current methods and novel approaches. *Acta Biomed* 2008; 79:85–9.
201. Marcus CD, Ladam-Marcus V, Cucu C, Bouche O, Lucas L, Hoeffel C. Imaging techniques to evaluate the response to treatment in oncology: current standards and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 72:217–238.
202. Bornemann L, Kuhnigk JM, Dicken V, et al. Informatics in radiology (infoRAD): new tools for computer assistance in thoracic CT, part 2—therapy monitoring of pulmonary metastases. *RadioGraphics* 2005; 25:841–848.

203. Pedram Rezai¹ Mark J. Pisaneschi¹ Chun Feng¹ Vahid Yaghmai². A Radiologist's Guide to Treatment Response Criteria in Oncologic Imaging: Anatomic Imaging Biomarkers. *AJR* 2013; 201:237–245.
204. Zoran B. Popović, James D. Thomas. Assessing observer variability: a user's guide. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7(3):317-324.
205. Ashraf H, deHoop B, Shakeretal SB. Lung nodule volumetry: segmentation algorithms within the same software package cannot be used interchangeably. *European Radiology*. 2010;20(8):1878–1885.
206. Park CM, Goo JM, Lee HJ, Kim KG, Kang MJ, Shin YH. Persistent pure ground-glass nodules in the lung: inter scan variability of semiautomated volume and attenuation measurements. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(6):W408–W414.
207. Gavrielides MA, Kinnard LM, Myers KJ, Peregoy J, Pritchard WF, Zeng R et al. A resource for the assessment of lung nodule size estimation methods: database of thoracic CT scans of an anthropomorphic phantom. *Opt Express*. 2010;18(14):15244-55.
208. Altorki N, Heymach J, Guarino M et al. Phase II study of pazopanib (GW786034) given preoperatively in stage I-II non-small cell lung cancer (NSCLC): a proof-of-concept study. *Ann Oncol* 2008; 19 (8): 124.
209. Muenzel D, Engels HP, Bruegel M, Kehl V, Rummeny EJ, Metz S. Intra- and inter-observer variability in measurement of target lesions: implication on response evaluation according to RECIST 1.1. *Radiol Oncol*. 2012; 46(1): 8–18.
210. Jennings SG, Winer-Muram HT, Tarver RD, Farber MO. Lung tumor growth: assessment with CT--comparison of diameter and cross-sectional area with volume measurements. *Radiology*. 2004;231:866-871.
211. Marten K, Auer F, Schmidt S, Rummeny E, Engelke C. Automated CT volumetry of pulmonary metastases: the effect of a reduced growth threshold and target lesion number on the reliability of therapy response assessment using RECIST criteria. *Eur Radiol* 2007;17:2561–71.
212. Honda O, Kawai M, Gyobu T, Kawata Y, Johkoh T, Sekiguchi J, et al. Reproducibility of temporal volume change in CT of lung cancer: comparison of computer software and manual assessment. *Br J Radiol* 2009;82:742–7.
213. Colombi D, Manna C, Montermini I, Seletti w V, Diciotti S, Tiseo z M et al. Semiautomatic Analysis on Computed Tomography in Locally Advanced or Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer Reproducibility and Prognostic Significance of Unidimensional and 3-dimensional Measurements. *J Thorac Imaging* 2015;30:290–299.
214. Nishino M, Jackman DM, DiPiro PJ, et al. Revisiting the relationship between tumour volume and diameter in advanced NSCLC patients: an exercise to maximize the utility of each measure to assess response to therapy. *Clin Radiol*. 2014;69: 841–848.
215. Wulff AM, Fabel M, Freitag-Wolf S, Tepper M, Knabe HM, Schäfer JP, Jansen O, Bolte H. Volumetric response classification in metastatic solid tumors on MSCT: initial results in a whole-body setting. *Eur J Radiol*. 2013;82(10):e567-73.
216. Greenberg V, Lazarev I, Frank Y, Dudnik J, Ariad S, Shelef I. Semi-automatic volumetric measurement of response to chemotherapy in lung cancer patients: How wrong are we using RECIST? *Lung Cancer*. 2017;108:90-95.
217. Zacharia TT, Saini S, Halpern EF, et al. CT of colon cancer metastases to the liver using modified RECIST criteria: determining the ideal number of target lesions to measure. *Am J Roentgenol*. 2006;186:1067–1070.
218. Hayes SA, Pietanza MC, O'Driscoll D, Zheng J, Moskowitz CS, Kris MG, Ginsberg MS. Comparison of CT volumetric measurement with RECIST response in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*. 2016;85(3):524-33.
219. Beaumont H, Souchet S, Labatte JM, Iannessi A, Tolcher AW. Changes of lung tumour volume on CT - prediction of the reliability of assessments. *Cancer Imaging*. 2015; 31:15-17.

220. Vogel MN, Schmücker S, Maksimovic O, Hartmann J, Claussen CD, Horger M. Reduction in growth threshold for pulmonary metastases: an opportunity for volumetry and its impact on treatment decisions. *Br J Radiol.* 2012;85(1015):959-64.
221. Rampinelli C, De Fiori E, Raimondi S, Veronesi G, Bellomi M. In vivo repeatability of automated volume calculations of small pulmonary nodules with CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1657–61.
222. Pauls S, Kürschner C, Dharaiya E, Mucbe R, Schmidt SA, Krüger S, Brambs HJ, Aschoff AJ. Comparison of manual and automated size measurements of lung metastases on MDCT images: potential influence on therapeutic decisions. *Eur J Radiol.* 2008;66(1):19-26.
223. Oudard S, Thiam R, Fournier LS, Medioni J, Lamuraglia M, Scotte F, Fabre E, Kim D, Kpamegan E, Panneerselvam A, Cuenod CA. Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1512-8.
224. J. Force, A. Rajan, E. Dombi, S.M. Steinberg, G. Giaccone, Assessment of objective responses using volumetric evaluation in advanced thymic malignancies and metastatic non-small cell lung cancer, *J. Thorac. Oncol.* 2011;6:1267–1273.
225. Nemeč SF, Molinari F, Dufresne V, Gosset N, Silva M, Bankier AA. Comparison of four software packages for CT lung volumetry in healthy individuals. *Eur Radiol.* 2015;25(6):1588-97.
226. Han D, Heuvelmans MA, Vliegthart R, Rook M, Dorrius MD, de Jonge GJ et al. Influence of lung nodule margin on volume- and diameter-based reader variability in CT lung cancer screening. *Br J Radiol.* 2018;91(1090):20170405.
227. Iwano S, Okada T, Koike W, Matsuo K, Toya R, Yamazaki M, Ito S, Ito J, Naganwa S. Semi-automatic volumetric measurement of lung cancer using multi-detector CT effects of nodule characteristics. *Acad Radiol.* 2009;16(10):1179-86.
228. Petrick N, Kim HJ, Clunie D, Borradaile K, Ford R, Zeng R, et al. Comparison of 1D, 2D, and 3D nodule sizing methods by radiologists for spherical and complex nodules on thoracic CT phantom images. *Acad Radiol* 2014; 21: 30–40.
229. Wang Y, van Klaveren RJ, van der Zaag-Loonen HJ, de Bock GH, Gietema HA, Xu DM, Leusveld AL, de Koning HJ, Scholten ET, Verschakelen J, Prokop M, Oudkerk M. Effect of nodule characteristics on variability of semiautomated volume measurements in pulmonary nodules detected in a lung cancer screening program. *Radiology.* 2008;248(2):625-31.
230. McErlean A, Panicek DM, Zabor EC, Moskowitz CS, Bitar R, Motzer RJ, Hricak H, Ginsberg MS. Intra- and interobserver variability in CT measurements in oncology. *Radiology.* 2013;269(2):451-9.
231. Hopper KD, Kasales CJ, Van Slyke MA, Schwartz TA, TenHave TR, Jozefiak JA. Analysis of interobserver and intraobserver variability in CT tumor measurements. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167(4):851–854.

8. LISTA SKRAĆENICA

1D-jednodimenzionalno

3D-trodimenzionalno

AA-automatska aksijalna

AC -adenokarcinom

ACR -American College of radiology

AM-automatska metoda

AP-anteroposteriorno

ATS -American Thoracic Society

AU-automatski-ukupna

BTS- British Thoracic Society

Ca-carcinoma

CAD computer aided detection/diagnosis

CE-CT- contrast-enhanced computed tomography

CR -complete response

CT -computed tomography

DT -doubling time

DT-doubling time

DWI -Diffusion-weighted imaging

ECOG- Eastern Cooperative Oncology Group

ED -extensive disease

EGFR - Epidermal growth factor receptor

ELCAP- “the Early Lung Cancer Action Program”

EORTC -European Organization for Research and Treatment of Cancer

ERS-European Respiratory Society

FDG-SUV max

GE-general electrics

GGO -ground glass opacities

HOBP-hronična opstruktivna boleest pluća

HU -Hounsfield unit

IASLC-International Association for the Study of Lung Cancer

ICC– interclass correlation coefficient

IrRC -immune-related response criteria

LCC -Large cell carcinoma

LD- limited disease

LDCT-low dose computed tomography

Lung-RADS -lung imaging reporting and data system

MASS -“Morphology”, “Attenuation”, “Size”, “Structure”

MDCT -multidetektorska kompjuterizovana tomografija

MPR- Multi planar reconstruction

mRECIST-modified RECIST

MRI -magnetic resonance imaging

MTV -metabolic tumor volume

NCI -National Cancer Institute

NET-neuroendocrine tumour

NRC -New response criteria

NS- nonsolid

NSCLC- non -small cell lung cancer

ORR -Objective response rate

PACS-Picture Archiving and Communication System

PD -progressive disease

PERCIST -PET response criteria in solid tumors

PET - positron emission tomography

PET/CT- positron emission tomography/ computed tomography

ph -patohistološki

PR -partial response

PS- partsolid

PS -performans status

RECIST -Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

S -solid

SCC -Squamous cell carcinoma

SCLC -small cell lung cancer

SD -stable disease

SD-standardna devijacija

SND - suma najdužih dijametara

SV- suma volumena

TKI inhibitor tirozin-kinaze

TNM- Tumor, Nodus, Metastasis

TV -Tumor volume

US -ultrasonografija

VAAS -Volumetrijska analiza automatski segmentovanih lezija

VALCSG -The Veterans' Administration Lung Study Group

VAPS -Volumetrijska analiza poluautomatski segmentovanih lezija

VDT -volume doubling time

VEGF- vaskularnog endotelijalnog faktora rasta

VM-EF-volumetrijska metoda-efekticni dijametar

V-volumetrijska

WHO -World Health Organization