

**Universitatea de Medicina si Farmacie
Carol Davila – Bucuresti**

Rezumatul Lucrarii de Doctorat:
Stadializarea si Prognosticul
Cancerului Bronhopulmonar
- Analiza Volumetrica a Nodulilor Pulmonari

Autor:
Octavian Cosmin Ioachimescu

Asistent Universitar
Departamentul de Pneumologie, Terapie Intensiva
si Medicina Somnului
Universitatea Emory, Atlanta, Georgia, SUA

Coordonator stiintific:
Prof. Dr. Emil Corlan
Catedra De Pneumologie
Univ. Carol Davila, Institutul Marius Nasta, Bucuresti

Bucuresti, 2008

Rezumatul Lucrării de Doctorat

Scop / Ipoteza de lucru:

- Scopul acestei lucrări este să demonstreze că metodele radiologice de reconstrucție tridimensională, utilizând măsurători 3D precum timpii de dublare, indicii de creștere volumetrică lunară, creșterea volumetrică procentuală, etc identifică în mod precoce modele de creștere malignă ale nodulilor pulmonari. Aceasta poate duce la evitarea unor intervenții chirurgicale inutile în cazul nodulilor benigni și/sau la creșterea numărului de intervenții curative într-un stadiu precoce al bolii neoplazice bronhopulmonare.
- Premiza a doua a acestui studiu a fost că o analiză de impact clinic a metodelor validate de predicție de malignitate precum și a măsurătorilor tomografice specifice de tip bi-dimensional și tri-dimensional va duce la decizii clinice diferențiate.

Fundamentarea teoretică a proiectului

Cancerul bronhopulmonar reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, atât în România cât și la nivel mondial¹⁻³. Această condiție este însă curabilă numai în stadiile incipiente, prin excizie chirurgicală precoce. În ultimele două decade, nodulii pulmonari au devenit o arie de interes major, în paralel cu noile dezvoltări tehnologice, utilizarea pe scară largă a tomografiei computerizate toracice precum și a unui interes crescut pentru screening-ul pentru neoplasmul bronhopulmonar. Marea majoritate a nodulilor pulmonari identificați sunt asimptomatici și benigni din punct de vedere histopatologic⁴, ne-necesitând nici o intervenție, dar sunt dificil de diferențiat prin mijloace neinvazive de cei maligni, pentru care o intervenție precoce ar putea salva un număr semnificativ de vieți omenești. Astfel, diferențierea acestor două categorii morbide este de importanță crucială, având în vedere că mortalitatea prin cancerul bronhopulmonar este de peste 90%.

Adenocarcinomul și carcinomul bronhioloalveolar

Motivele pentru care aceste subtipuri de neoplasm bronhopulmonar necesită o atenție sporită într-o lucrare de acest tip sunt multiple:

1. Adenocarcinomul (AC) este în prezent cel mai frecvent subtip patologic de neoplasm bronhopulmonar, atât la bărbați cât și la femei, reprezentând între 30 și 40% din toate neoplaziile primitive pulmonare⁵.

2. O clasificare recenta a neoplaziilor pulmonare, facuta de Organizatia Mondiala a Sanatatii aduce cateva modificari importante in clasificarea adenocarcinoamelor pulmonare ⁶⁻⁹.
3. Majoritatea nodulilor pulmonari periferici premaligni sunt hiperplazii adenomatoase atipice (AAH), carcinoame bronhiolo-alveolare (BAC) sau adenocarcinoame (AC) invazive ^{10,11}
4. Hiperplazia adenomatoasa atipica (AAH) este recunoscuta din ce in ce mai mult si acceptata ca fiind o leziune pre-maligna pulmonara ¹⁰
5. Chiar inaintea erei utilizarii pe scara larga a tomografiei computerizate toracice, incidenta BAC pare sa fi crescut de aproximativ 4 ori ¹².

Investigatia tomografica computerizata

Determinantii cheie ai unor imagini tomografice de inalta rezolutie sunt: colimarea (grosimea sectiunilor tomografice) si algoritmul de reconstructie spatiala. Adancimea, sau grosimea sectiunilor este determinata de dimensiunea aperturilor prin care trec fasciculele de radiatie X (colimarea fasciculului). Utilizarea pe scara larga a tomografelor cu detectori multipli (MDCT, *multidetector computed tomography*), care permit o rezolutie crescuta, cu imagini de sub 1 mm in grosime, duce la detectarea si caracterizarea cu acuratete sporita a unui numar mare de noduli in toate cele 3 axe. Imbunatatirea rezolutiei in axa Z (craniocaudala) este de importanta majora in caracterizarea cu precizie crescuta a periferiei nodulilor pulmonari. Marimea voxelilor este importanta atat pentru delimitarea macroscopica a nodulilor, cat si pentru evaluari cantitative, volumetrice. Tehnologia spirala sau helicala este esentiala pentru a evita artefacte de inregistrare defectoasa datorate miscarii respiratorii sau cardiace. Timpul achizitie si de apnee respiratorie (necesara pentru inregistrarea imaginilor tomografice) sa scurtat semnificativ, la aproximativ 6 secunde pentru un camp radiografic de lungime (apex-baza) de aproximativ 30 cm cu un tomograf inzestrat cu 16 randuri de detectori. In cazul tomografelor cu peste 8 randuri de detectori, sectiunile de rezolutie inalta se pot reconstrui retroactiv din imaginile de grosime obisnuita; astfel, imaginile cu rezolutie sporita se pot aplica campului de interes si nodulul respectiv se poate caracteriza cu acuratete mare. Pentru a reduce si mai mult numarul de imagini de evaluat de catre radiolog, se recurge la formarea de „felii tertiare” de re-formare multiplanara (MPR, *multiplanar reconstruction*) sau de proiectie a intensitatii maxime (MIP, *maximum intensity projection*) de grosimi variabile, mult mai potrivite pentru inspectia vizuala. Astfel de post-procesari sunt extrem de utile in special pentru detectia asistata de calculator (CAD, *computer-aided diagnosis*) si pentru programele de analiza secundara a imaginilor.

Nodulii pulmonari

În practica clinică curentă, nodulii pulmonari sunt detectați relativ frecvent, în special datorită creșterii utilizării tomografiei computerizate (CT) pentru screening în populații cu risc crescut. În cadrul programelor de screening bazate pe CT toracic, 2.3% până la 66% din tomografiile demonstrează prezența a cel puțin un nodul pulmonar^{13;14}. În studiile de screening cu doza de iradiere redusă, utilizate pentru detectarea neoplasmului bronhopulmonar în populații cu risc crescut, prevalența nodulilor pare să fie de fapt mult mai mare. În studiile care au utilizat imagini tomografice cu secțiuni între 5 și 10 mm grosime, cel puțin 47% din indivizii supuși screeningului au fost găsiți cu peste un nodul. Când tomografiile s-au efectuat cu secțiuni sub 5 mm grosime, utilizând MDCT (*multidetector CT*) scan, 66% dintre indivizi aveau cel puțin un nodul pulmonar. În general, între 87% și 97% dintre nodulii sub 10 mm în diametru s-au dovedit a fi benigni, pe când majoritatea celor peste 10 mm s-au dovedit a fi maligni¹³⁻¹⁷. Astfel, în lumina acestor date, pentru a distinge nodulii maligni de cei benigni, ar fi necesară o evaluare diferențiată. În plus, dogma conform căreia orice leziune sub 2 cm în diametru trebuie considerată malignă până la proba contrară pare a fi foarte imprecisă.

Figura. Nodul in lobul superior stang cu diametrul maxim de 4 mm, descoperit incidental in timpul unei investigatii tomografice cu contrast efectuata pentru evaluarea de embolie pulmonara.



Evaluarea statica a nodulilor pulmonari

Dimensiune

Dimensiunea nodulului este, de departe, cea mai importanta caracteristica cantitativa a unei leziuni pulmonare, potential maligne. Inca din anii '50, clinicienii au recunoscut ca leziunile benigne sunt in general mai mici decat cele maligne, dar aceasta observatie nu exclude ca o leziune de mica dimensiuni sa fie maligna^{18;19}. De fapt, pana la 36% din nodulii pulmonari sub 1 cm pot fi de etiologie maligna. Cum majoritatea (93-97%) nodulilor de peste 3 cm in diametru sunt maligni, aceste leziuni nu mai sunt incluse in definitia standard a nodulilor pulmonari, fiind denumite mase pulmonare. Probabilitatea de malignitate (*likelihood ratio*, LR) este de aproximativ 0.5 pentru leziuni sub 1 cm si de aproximativ 5.2 pentru mase pulmonare (cu diametre de peste 3 cm)²⁰. Cel putin 7 studii au explorat relatia dintre dimensiunea nodulilor si potentialul de malignitate^{13;17;21-25}. Concluzia cvasiunanima este: valoarea predictiva pozitiva de malignitate creste proportional cu diametrul maxim al nodulilor. Cu exceptia studiului de mica dimensiune a

lui Suzuki si colaboratorii ²³ (in care 2 noduli de sub 5 mm au fost maligni), in general, prevalenta neoplasmului primar pulmonar la nodulii < 5 mm in diametru a fost foarte joasa (<1%). Aceasta prevalenta a fost mai mare la nodulii intre 5 si 10 mm (intre 6 si 28%) si a fost mult mai mare la cei de peste 2 cm in diametru (intre 64 si 82%, dar e neclar cate tumori erau de fapt mase pulmonare, adica cu diametru maxim de peste 3 cm) ²⁶.

Margini

Inca de acum jumatate de secol, s-a observat faptul ca leziunile benigne tind sa aiba marginile mai bine delimitate si rotunjite, pe cand cele maligne par a fi mai frecvent elongate si neregulate pe radiografiile pulmonare ^{19;27}. Studiile tomografice computerizate precoce au aratat ca leziunile maligne tind sa aiba margini neregulate, spiculate, lobulate sau cu cresteri excentrice, desi aceste caracteristici nu sunt foarte specifice. 20-38% din leziunile cu margini rotunjite si bine delimitate, 42-58% din leziunile lobulate si 88-89% din leziunile neregulate, spiculate s-au dovedit a fi maligne ^{24;25}.

Odata cu imbunatatirea rezolutiei spatiale, obtinute cu tomografia computerizata cu detectori multipli, caracteristicile marginale ale nodulilor precum spiculatia si lobulatia devin aspecte esentiale in imagistica descriptiva a acestor leziuni. Desi aceste doua caracteristici au fost observate si la leziunile benigne, acest fenomen este mult mai prevalent in cazul leziunilor maligne. Zwirer si colaboratorii ²⁸ au aratat ca leziunile cu spiculi sunt in 90% din cazuri tumori primitive bronho-pulmonare sau focare metastatice, dar pot fi intalnite si la leziunile tuberculoase (4 din 5 noduli tuberculosi). Lobulatia se descrie drept o zona de extensie marginala a nodulului de-a lungul structurilor parenchimotoase pulmonare, cu caracteristici specifice de sfericitate, de unghi de emergenta, etc; si aceste caracteristici (lobulii) nu sunt strict patognomonice, ci se pot intalni si la leziunile hamartomatoase ²⁸. Alti autori ²⁹ au aratat ca forma, marginile si densitatea tomografica a nodulilor din studiul recent european denumit NELSON nu au prezis caracterul de malignitate. Sase studii de screening publicate in literatura de limba engleza ^{15;21;24;25;30;31} au aratat ca probabilitatea de malignitate este intre 20 si 30% pentru nodulii cu margini bine delimitate, pe cand la cei cu lobulari si spiculatii marginale, aceasta este intre 33% si 100%. Nodulii cu aspect „de sticla mata” au avut o sansa mai mare de a fi maligni decat cei solizi (59-73%, fata de 7-9%). Furuya si colaboratorii au propus un nou sistem de clasificare a nodulilor pulmonari bazat pe observatiile ca 100% din leziunile cu halou, 97% din leziunile spiculate, 95% din nodulii neregulati si 82% din structurile lobulate sunt maligne, pe cand doar 34% din nodulii perfect rotunjiti si 20% din cei cu margini poligonale sunt maligni ³².

Densitate si caracteristici interne

Densitatea radiografica (dependenta de gradul de absorbtie al undelor Roentgen) sa dovedit a fi o caracteristica morfologica utila in diferentierea nodulilor benigni.

Calcificarile omogene, laminare, centrale sau cu aspect de „popcorn” sugereaza in general caracter de benignitate (boli granulomatoase sau hamartom ³³), pe cand calcificarile dispuse excentric sau difuze se intalnesc mai frecvent in structurile maligne (primitive bronhopulmonare, metastaze de carcinom tiroidian sau osteosarcom). Continutul lipidic se poate observa in pneumoniile de aspiratie lipidica (ca in cazul celor care ingera in mod regulat uleiuri minerale ca tratament al constipatiei) sau in metastaze de liposarcoame, iar aceste leziuni pot arata radiografic ca niste noduli „moi”. Nodulii cu accentuare a densitatii medii dupa injectarea de contrast pot sugera structuri vasculare precum malformatiile arterio-venoase, pseudoanevrisme sau metastaze hypervascularizate.

Densitatea nodulilor poate fi omogen solida; heterogena, cu zone de aspect „in sticla mata”, adica cu zone de intensitate mai scazuta decat a zonelor asa-zis „solide”; sau omogen nesolida (aspect pur „de sticla mata”). Intr-un studiu de screening pentru cancerul bronhopulmonar, nodulii cu aspect mixt au fost in proportie mai mare de natura maligna decat cei cu aspect omogen solid, fiind in principal carcinoame bronhioloalveolare si mai ales adenocarcinoame cu elemente bronhioloalveolare. Structurile semisolide pot avea etiologie benigna, inflamatorie sau maligna (adenocarcinoame sau carcinoame bronhioloalveolare).

Structuri adiacente

Structurile de vecinatate (normale sau anormale) pot fi de importanta diagnostica cruciala in evaluarea unui nodul pulmonar. Astfel, cand un vas major aferent sau eferent este identificat la periferia unui nodul pumonar, acesta poate reprezinta o artera sau o vena din structura unei malformatii arterio-venoase pulmonare („semnul cometei”, *comet sign*).

Cand o bronhie periferica duce direct catre un nodul sau masa pulmonara („semnul bronhiei”, *bronchus sign* ³⁴), aceasta are o valoare predictiva pozitiva de malignitate de 89%, 100% sau 93%, respectiv in functie de aspectul tomografic: daca se ingusteaza progresiv pana la disparitie in interiorul nodulului, se oblitereaza brusc la periferia sa sau parcurge periferia acestuia, fiind deformata sau deviata de formatiunea suspecta ^{35;36}.

Alte caracteristici

Grosimea peretilor unor leziuni cavitare poate diferentia intre leziunile maligne si cele benigne. Cand grosimea maxima a peretelui unei leziuni cavitare este de sub 4 mm, probabilitatea de a fi

benigna este de 92-95%, conducand la o LR de 0.07 pentru caracterul de malignitate. Daca aceasta grosime murala este de peste 16 mm, probabilitatea de malignitate este de circa 84-95%, conducand la o LR de 37.97 pentru cancer. Aproximativ jumatate din leziunile nodulare cavitare au grosimi intre 4 si 16 mm, cu probabilitati intermediare de neoplazie (LR de aproximativ 0.72)

20;37;38

Evaluarea dinamica a nodulilor pulmonari

S-a aratat anterior ca pragul de detectie radiografica (pe radiografia toraco-pulmonara) a unei cresteri in timp pentru o leziune nodulara pulmonara este de 3-5 mm in diametru, ceea ce ar putea reprezenta, in special pentru nodulii foarte mici pana la 3 timpi de dublare ³⁹. Tomografia computeriza este, in esenta, mult mai precisa si sensibila in a detecta modificari mult mai mici decat cele descrise anterior.

Cresterea in timp a oricarei structuri pulmonare se poate evalua prin compararea imaginilor tomografice curente cu cele anterioare, un principiu de baza in pneumologie si radiologie. Acest aspect se aplica si in cazul urmaririi prospective a nodulilor pulmonari, cand stabilitatea in timp si schimbarea caracteristicilor morfologice din punct de vedere calitativ poate orienta inspre o etiologie benigna sau maligna. Schimbarile calitative sunt cele care implica aparitia de lobulari, spiculatii, schimbari de forma prin crestere asimetrica sau efecte de masa pe structurile adiacente. Un nodul semi-solid careia ii creste in dimensiune componenta ne-solidă (aspectul „de sticla mata”), aspect vizibil macroscopic, prezinta un potential de a fi un adenocarcinom cu probabilitate mai mare decat daca ar fi stabil in timp ⁴⁰⁻⁴². Mai mult, unii autori ⁴² au aratat ca, utilizand imagini tomografice cu „felii” subtiri, adenocarcinoamele pot avea o componenta solida care sa creasca in timp, pe cand dimensiunea globala regreseaza sau ramane stabila.

Masuratorile cantitative sunt dificil de efectuat cu ochiul liber, de aceea utilizarea riglei sau compasului radiologic devine obligatorie cand sunt evaluati noduli de dimensiune mica. Desi in general aceste instrumente ajuta la o caracterizare mai precisa, evaluarea nodulilor mici este laborioasa, nu lipsita de erori si cu variabilitate semnificativa intra- si inter-observatori. In consecinta, variatiile in dimensiune raportate de radiolog au implicatii terapeutice semnificative, ca de exemplu: decizia de rezectie sau de augmentare a chimioterapiei in cazul metastazelor care aparent cresc in dimensiuni, in ciuda curelor administrate de citostatice ⁴³.

Rata de crestere foarte rapida sau foarte lenta a unor leziuni nodulare intrapulmonare sugereaza benignitatea. Studiile initiale de caracterizare a comportamentului biologic al nodulilor pulmonari a aratat ca absenta cresterii radiografice timp de cativa ani este echivalenta cu benignitatea ^{19;27}, desi doctrina unei limite de 2 ani nu a fost demonstrata sau unanim acceptata niciodata ⁴⁴.

Analiza volumetrica a nodulilor pulmonari

Din cauza variabilitatii descrise mai sus, detectia si masuratoarea asistata de calculator (CAD) s-au dezvoltat vertiginos in ultima vreme, cu rezultate aparent favorabile, cel putin din punctul de vedere al imbunatatirii preciziei de masurare ⁴⁵. Aceste programe de calculator pot furniza masuratori relativ precise, care pot fi utile in descrierea cantitativa a nodulilor, ca de exemplu: diametrul maxim, diametrul maxim perpendicular pe cel maxim axial (masuratori bidimensionale) sau trei diametre si volumul tumoral (evaluari tridimensionale). Presupunand ca un nodul are forma perfect sferica cu un diametru D, volumul acestuia s-ar putea exprima drept $\frac{4}{3}\pi(D/2)^3$, ceea ce conduce la intelegerea unui fapt matematic simplu: modificari minime in diametru pot conduce la modificari majore in volum, avand in vedere relatia de ordinul 3 a volumului in functie de diametru. Astfel, o crestere de 1 mm a unui nodul care masoara 10 mm in diametru reprezinta o crestere de 10% in diametru si de 38% in volum; astfel de modificari pot fi omise foarte usor cand se utilizeaza practica clinica curenta, si anume analiza macroscopica, fie chiar si asistata de calculator, cu masuratori 2D ⁴⁶. O metoda matematica care considera forma nesferica a majoritatii nodulilor, se bazeaza pe ecuatia: $V = \pi/6 \times D_1 \times D_2^2$, unde D1 este diametrul maxim axial, iar D2 este diametrul axial perpendicular pe acesta; aceasta se mai numeste ecuatia modificata a lui Schwartz ⁴⁷.

In plus, analiza bidimensionala poate fi afectata de o eroare sistematica de evaluare care provine din faptul ca aceste programe de calculator estimeaza diametrul maxim axial si cel maxim perpendicular pe el in acelasi plan, astfel incat cresteri oblice sau pur si simplu in axa Z pot fi omise complet in timpul analizei comparative la 2 momente de timp diferite ^{48;49}. Astfel, diverse programe de calculator au fost construite si testate in ultima decada, cu rezultate variabile ^{46;49-55}. O parte dintre aceste programe de calculator depind de operatorul uman sa identifice o zona reprezentativa, din centrul nodulului, altele sunt complet independente de radiolog in detectarea si delimitarea acestor noduli.

Aceste programe au fost testate în laborator folosind preparate numite „fantome” (*phantom preparation*), în care diversi noduli artificiali au fost introdusi în secțiuni reprezentative pentru preparate de plamani și tomografiate. Studiile pe „fantome” au aratat o variabilitate de măsurare volumetrică de aproximativ 2-3% pentru nodulii tomografiati în aer (sau de aproximativ 2-3 mm³)⁴⁹, sau de 20-40% pentru nodulii tomografiati în medii artificiale care simulează parenchimul pulmonar (un tip de rumegus cu porozitate mare)⁵³. În cazul preparatului de plaman artificial, aceiași autori au demonstrat că tehnica de tomografiere cu doză scăzută de radiație introduce o sursă adițională de eroare de măsurătoare volumetrică⁵³.

Având în vedere că nu există un standard „de aur” sau de referință pentru experimentele de reproductibilitate *in vitro*, cercetările ulterioare s-au concentrat pe studii de reproductibilitate *in vivo*, cu scopul specific de a identifica creșteri *reale* ale nodulilor supuși examenilor tomografice seriate. Revel și colaboratorii au aratat că analiza volumetrică a nodulilor solizi cu diametre între 5 și 18 mm pe secțiuni tomografice de 1.25-2.5 mm a dus la o variabilitate mică intra și inter-observator: 0% pentru 35 dintre noduli și 2.26% pentru ceilalți 17 noduli examinați⁴⁶. Într-un studiu publicat în 2004 de Wormanns și colaboratorii⁵⁴, studiind evoluția radiografică a metastazelor pulmonare (între 2 și 20.5 mm în diametrul maxim axial), s-a aratat că o creștere volumetrică de peste 25% reprezintă o creștere *reală* în dimensiuni (cu o acuratețe de 95%). Excluzând nodulii care nu sunt în contact cu pleura și cei semi-solizi, și eliminând tomografiile cu diverse artefacte (în special de mișcare), din cei 105 noduli cercetați de Kostis⁵⁶, nodulii între 2 și 5 mm diametru au avut o deviație standard (SD) a creșterii procentuale volumetrice de 18.5%, cei între 5 și 8 mm de 10.6%, iar cei între 8 și 10 mm diametru, o creștere de 7.5%. Această deviație standard a creșterii procentuale (adică diferența între volumul final și cel inițial raportată la volumul inițial X 100) a crescut în acest studiu în relație directă cu intervalul de timp dintre cele 2 examinări tomografice. Cum artefactele de mișcare sunt o sursă importantă de eroare de estimare a creșterii volumetrice, autorii acestui studiu sau uitat și la contribuția acestora în analiza volumetrică; când s-au inclus și pacienții cu tomografii cu artefacte de mișcare, SD a creșterii procentuale volumetrice a nodulilor între 2 și 5 mm a devenit de 27.4%. Acest lucru ar însemna că pe o populație mai mare, distribuită gaussian, această eroare ar fi între -55% și +55%, ceea ce poate fi considerat ca inacceptabil din punct de vedere clinic (informație cantitativă foarte imprecisă). Dincolo de artefactele de mișcare, Boll și colaboratorii⁵⁵ au aratat că nodulii pulmonari se modifică și cu faza cardiacă, datorită compresiei și deformării rezultate în diverse faze ale ciclului mecanic cardiac, dar probabil și datorită volumului de sânge existent în

acea zona pulmonara. Aceasta variatie, care ar putea fi corectata prin achizitionarea de imagini tomografice cu inregistrare concomitenta de electrocardografie (*ECG gating*), corectand pentru faza ciclului cardiac, este ne-uniforma, afectand preponderent structurile adiacente inimii si marilor vase, dar intr-un mod neuniform si diverse segmente pulmonare ⁵⁵.

Desi cu multi ani in urma a fost emisa o dogma radiografica care spunea ca orice structura care nu pare sa creasca pe imagini seriate timp de 2 ani este benigna, cateva studii mai recente, folosind tehnici tomografice avansate, arata ca noduli stabili timp de peste 2 ani pot fi carcinoame bronhioloalveolare, sau adenocarcinoame cu elemente bronhioloalveolare ^{40;44}. Intr-un articol publicat de Ioachimescu si colaboratorii, s-a aratat ca diverse tumori precum carcinoamele bronhiolo-alveolare, pot creste si dincolo de 14 ani de stabilitate *tomografica* ¹¹.

Cresterea in timp a nodulilor pulmonari se poate evalua cantitativ utilizand DT (timp de dublare, *doubling time*), adica timpul calculat pentru leziunea respectiva sa-si dubleze dimensiunea. Aceasta din urma se poate deduce din estimarea volumului rezultat dintr-o sfera cu diametrul maxim masurat pe CT scan la momentul 2 si, presupunand o crestere uniforma in timp, estimarea timpului necesar pentru aceeasi tumora sa isi dubleze volumul de la momentul 1. Aceasta variabila este independenta de volumul initial la tumorii. Bazandu-se pe aceasta estimare, DT pentru tumorile maligne a fost estimat intre 30 si 490 de zile (mediana: 100 zile) in cateva studii tomografice pe diverse leziuni cu morfopatologie cunoscuta (noduli rezecati). Folosind o evaluare mai precisa si anume estimarea volumului tumorii la cele 2 momente fara prezumtia de sfericitate si utilizand tehnici de reconstructie tridimensionala (Figura 4), cateva studii preliminare au aratat ca 22% dintre tumorile maligne pulmonare pot avea DT de peste 465 zile, iar in majoritatea cazurilor DT calculat a fost intre 100 si 160 zile ^{49;52;57-59}. Per ansamblu, in special pentru nodulii solizi si inconjurati de parenchim pulmonar aerat, analiza tridimensionala arata ca aceste masuratori volumetrice sunt credibile si reproductibile pentru aproximativ 96% din nodulii examinati ^{46;49}.

O alta masuratoare cantitativa care se poate utiliza in evaluarea nodulilor pulmonari este indexul de crestere volumetrica lunara (MVGI, *monthly volumetric growth index*), care cuantifica cresterea volumetrica in timp, ajustata la intervalul de timp intre cele doua examinari tomografice. Kostis si colaboratorii ⁵⁶ au aratat cu metoda lor ca MVGI este invers proportional cu diametrul initial al nodulului, iar acuratetea sa se imbunatateste cu cresterea intervalului intre examinari.

Stabilirea suspiciunii de malignitate

Odata ce un nodul pulmonar este identificat, deciziile clinice ulterioare sunt ghidate de estimarea probabilitatii de malignitate a acestuia. Daca probabilitatea este mica, atunci se aplica "expectativa armata", cu repetarea studiilor imagistice necesare la intervale regulate de timp. Daca probabilitatea este mare, se recurge la rezectie sau biopsiere imediata. Cum marea majoritate a acestor leziuni se gasesc undeva in mijlocul acestui spectru situational (noduli "nedeterminati"), de cele mai multe ori se recurge la diverse explorari aditionale.

Criterii clinice

Cateva criterii clinice majore au fost confirmate si validate in diverse studii clinice drept predictori de malignitate:

- Varsta pacientului. Astfel, probabilitatea de malignitate este direct proportionala cu varsta individului. In studii care au efectuat analiza multivariata, varsta a fost un factor predictiv independent ¹⁵. In 2 studii mai vechi ^{19;60}, s-a aratat ca pacientii sub 30 au o probabilitate de sub 8% de a avea leziuni maligne, pe cand la cei peste 70 ani, aceasta probabilitate a fost intre 73 si 88%. Alte studii au aratat leziunile maligne cu o probabilitate de 33-36% la cei sub 50 ani, fata de 56-64% la cei peste 50 ani ^{61;62}. Aceste studii au avut populatii de studiu foarte diferite, ceea ce face extrapolarile foarte dificile, dar ideea este clara: varsta la prezentare este un factor major. Pentru a ilustra acest punct de vedere intr-un mod cantitativ, alti autori au calculat factorul de risc de malignitate ca fractii de probabilitate sau de risc (*likelihood ratios*, LR), care sunt de fapt raportul intre sensibilitatea metodei (rata de rezultate cu adevarat pozitive) si [1- specificitatea] (rata de rezultate fals pozitive). Cu aceasta metoda, o LR=1 este neutra, o LR mare aduce informatii utile pentru confirmarea bolii, iar o LR mica este utila pentru infirmarea bolii neoplazice. Astfel, pentru cei sub 30 ani LR a fost de 0.05, pentru cei de peste 70 ani LR a fost de 4.16 – 5.70 ^{20;63}.
- Fumatul. Fumatul de tigari este cunoscut ca factor de risc de cancer pulmonar de foarte mult timp. Asa cum era de asteptat, el reprezinta un factor de risc malign si pentru nodulii pulmonari ¹⁵. La nefumatori (definiti ca si cei care nu au fumat niciodata), LR pentru malignitate a nodulilor pulmonari este intre 0.15 si 0.19 ^{63;64}. LR creste proportional cu numarul de tigari fumate pe zi: LR=1.0 (10-20 tigari pe zi); LR=3.9 (>40 tigari pe zi) si scade pe masura ce creste perioada de abstinenta (LR=1.4 pentru <3 ani; LR=0.1 pentru cei > 13 ani). Fumatul de trabuce a fost confirmat ca un factor independent de risc pentru cancer bronho-pulmonar ¹⁵. La fumatorii de trabuce, LR pentru malignitate al nodulilor pulmonari este

de 0.3-1.0, ceea ce se traduce astfel: un fumator de trabuce cu un nodul pulmonar are un risc de 2-5 ori mai mare de a dezvolta cancer decat un nefumator ^{20;63}.

- Antecedente de boala neoplazica. Swensen a gasit ca antecedentele neoplazice in istoricul de peste 5 ani durata reprezinta un factor de risc malign independent ¹⁵. Intr-o serie de pacienti care s-au prezentat cu noduli pulmonari metastatici, 88% dintre ei au avut un istoric malign de alta origine. Dintre cei gasiti cu noduli carcinomatosi primitiv i bronhopulmonari, doar 8% au avut istoric de boli neoplazice ¹⁹. Alte studii, care au cercetat pacienti cu istoric oncologic si prezentandu-se cu noduli pulmonari solitari *de novo*, au aratat ca 31-41% dintre ei sunt metastatici, 32-50% reprezinta neoplasm bronhopulmonar primitiv si 19-27% sunt benigni ⁶⁵⁻⁶⁷. LR de malignitate a nodulilor pulmonari la pacientii cu istoric oncologic pozitiv a fost intre 3.82 si 4.95 ^{15;20}. In functie de tumora anterioara, LR variaza semnificativ. Astfel, la cei cu istoric de neoplasm al capului sau gatului, 76% dintre nodulii pulmonari *de novo* sunt carcinoame bronsice primitive, si doar 9% sunt leziuni metastatice. La cei cu leucemii si limfoame ("neoplazii lichide"), 57% dintre leziunile noi pulmonare sunt cancere primitive bronsice si 43% sunt benigne; spre deosebire de acestea, in cazul sarcoamelor, melanoamelor si cancerului testicular, 60% din nodulii pulmonari sunt de obicei metastatici si doar 24% sunt leziuni primitive respiratorii ⁶⁵. Mery si colaboratorii ⁶⁷ au derivat un scor clinic bazat pe aceste 3 caracteristici (varsta, fumat si istoric oncologic); punctele obtinute pe baza unei varste peste 55 ani, status de fost fumator sau fumator activ si un istoric de neoplasm care in general nu metastazeaza in plamani (ca de exemplu: neoplasm de san, de prostata, de cap sau gat, carcinom biliar sau limfom) se aduna in acest model, constituind un scor de risc pentru neoplasmul primitiv pulmonar ⁶⁷.
- Alti factori de risc. Bronhopneumopatia obstructiva cronica (BPOC) si poluantii particulati continand oxizi de sulf reprezinta factori aditionali de risc malign pentru nodulii pulmonari ^{68;69}, dar nu au fost studii foarte mult in acest context. Un studiu recent ⁷⁰ a investigat relatia dintre cancerul bronhopulmonar si o serie mai larga de variabile (fumat ca 3 stari distincte: nefumator, fumator curent sau ex-fumator; expunere la praf si alti poluanti particulati, istoric familial de cancer si antecedente patologice de boli respiratorii); se pare ca performanta acestui model este inca suboptimala (AUROC intre 0.57 si 0.63).

- Decizii analitice

Deciziile analitice sunt reprezentate de eforturi sistematice, bazate pe o metodologie standard de a face procesul de decizie mai riguros. Majoritatea acestor aborduri folosesc analiza bayesiana pentru a determina probabilitatea de malignitate a nodulilor pulmonari. Astfel, plecand de la o baza de cunoastere care poate fi reprezentata de experienta clinica personala sau experienta castigata din alte studii clinice, caracteristicile clinice si radiografice se constituie in factori de importanta variabila in respectiva decizie. Conform teoremei lui Bayes, probabilitatea de malignitate a unui nodul pulmonar este produsul tuturor fractiilor de probabilitate (*likelihood ratios*, LR) clinice si radiologice inmultit cu probabilitatea pre-test de malignitate ²⁰. Cu alte cuvinte, analiza bayesiana permite diverse predictii de probabilitate a malignitatii, extrapoland de la manifestarile clinice si radiografice ale nodulilor maligni diagnosticati anterior.

Primul model de acest gen a fost publicat in 1986 de catre Cummings si colaboratorii ⁶³, incorporand diametrul nodulului, varsta, fumatul si prevalenta conditiilor neoplazice in diverse conditii. Plecand de la acest model, autorii au calculat durata medie prezisa de supravietuire cand se aplica diverse strategii terapeutice. Deloc surprinzator, supravietuirea a fost mai buna in cazul celor cu noduli excizati in decurs de 1 luna, intermediara la cei care au fost biosiati si cea mai scurta cand pacientii au fost doar urmariti clinic (expectativa terapeutica) ³⁹.

Un al doilea model, ceva mai complex, a fost dezvoltat de catre Edwards si publicat in 1987 ⁷¹. Acesta a fost aplicat unui grup de pacienti care urmau sa fie operati pentru noduli pulmonari solitari (unii dintre ei cu diagnostic patologic preexistent, prin biopsie); sensibilitatea acestui model a fost de 98%, iar specificitatea de 87%. Ulterior, acest model a fost aplicat unor leziuni pulmonare nebiopsiate anterior, nu doar noduli solitari pulmonari, iar sensibilitatea a ramas inalta, de 96%, iar specificitatea a devenit de 89% ⁷².

Un al treilea model, publicat in 1993 ²⁰, a folosit un numar intermediar de variabile clinice si radiologice (incluzand CT); atunci cand acest model a fost implementat in practica clinica, un numar mai mic de noduli maligni au fost clasificati drept benigni, cu sau fara date anamnestice ⁶⁴.

Modelul Mayo Clinic (Swensen)

Swensen si colaboratorii de la Mayo Clinic ¹⁵ au investigat retrospectiv foile de observatie a 629 pacienti (52% barbati) cu noduli pulmonari intre 4 mm si 30 mm in diametru, descoperiti intre 1984 si 1986. 65% dintre noduli au fost benigni, 23% maligni si 12% cu diagnostic incert. Autorii au partitionat aceasta populatie in 2 grupuri: un lot de derivare (n=419) si un lot de validare (n=210). Folosind analiza de regresie logistica, au derivat urmatoarea ecuatie:

Probabilitatea de malignitate a nodulilor = $1/(1+1/e^x)$,

unde $x = -6.8272 + 0.0391*varsta + 0.7917*fumat + 1.3388*cancer + 0.1274*diametru + 1.0407*spiculatie + 0.7838*lob\ superior$,

astfel incat varsta = varsta in ani la momentul respectiv; fumat=0 pentru nefumatori, 1 pentru fumatori curenti sau antecedenti; cancer= antecedente patologice maligne cu peste 5 ani anterior (1=pozitiv sau 0=negativ); diametru= diametrul maxim, in mm; spiculatie=prezenta de spiculi in raportul radiografic; lob superior=localizare in lobul superior stang sau drept (0=negativ, 1=pozitiv).

AUROC a acestui model a fost de 0.83 in lotul de derivare si de 0.80 in cel de validare, cu o echilibrare adecvata a modelului in ambele loturi.

Modelul Veterans Affairs (VA, Gould)

Michael Gould si colaboratorii ⁷³ de la Universitatea Stanford au dezvoltat un model similar, pe 375 veterani (98% barbati), cu noduli pulmonari intre 7 si 30 mm in diametru, care fusesera incorporati initial intr-un studiu cooperativ de investigare a utilitatii PET scan-ului pentru diagnosticul de malignitate al nodulilor pulmonari. Prevalenta bolii neoplazice a fost de 54%. Ecuatia lor a fost urmatoarea:

Probabilitatea de malignitate a nodulilor = $1/(1+1/e^x)$,

unde $x = -8.404 + 0.0779*varsta + 2.061*fumat + 0.112*diametru - 0.0567*ani\ de\ abstinenta\ fumat$,

astfel incat varsta = varsta in ani la momentul respectiv; fumat=0 pentru nefumatori, 1 pentru fumatori curenti sau antecedenti; diametru= diametrul maxim, in mm; ani abstinenta fumat = numarul de ani de la ultimul pachet de tigari (in ani)

Pentru acest model, AUROC a fost de 0.79 in lotul de derivare si 0.78 in lotul de validare.

Intr-o publicatie ulterioara ⁷⁴, un grup de autori din diverse centre academice au comparat performanta acestor doua modele predictive si au constatat ca AUROC a fost superioara pentru modelul Mayo (0.80) fata de modelul VA (0.73), diferenta care nu a fost semnificativ statistica. Analiza de calibrare a celor doua modele a aratat ca probabilitatea de malignitate tinde sa fie subestimata in modelul Mayo Clinic si supraestimata de modelul VA.

Modelul Chiba (Japonia, Yonemori)

Un grup japonez a publicat recent un studiu de derivare si validare a unei ecuatii similare, considerand cateva caracteristici radiologice, combinate cu analize de laborator (CEA, *carcino-embryonic antigen* si CRP, *C reactive protein*) ⁷⁵.

Astfel, conform acestui model:

Probabilitatea de malignitate a nodulilor = $1/(1+e^x)$,

unde $x = 3.7009 + 3.0705 \cdot \text{calcificare} - 1.3243 \cdot \text{semnul bronhie} - 5.3399 \cdot \text{spiculation} - 1.16 \cdot \text{vCEA} - 1.4987 \cdot \text{vCRP}$,

sau un model alternativ, bazat numai pe semne radiografice:

Probabilitatea de malignitate a nodulilor = $1/(1+e^x)$,

unde $x = 1.084 + 2.7851 \cdot \text{calcificare} - 1.1795 \cdot \text{semnul bronhie} - 5.4481 \cdot \text{spiculation}$,

cu calcificare =1 cand e prezenta si 0 cand e absenta; semnul bronhie=1 cand e prezent si 0 cand e absent; spiculation =1 cand e prezenta si 0 cand e absenta; CEA=nivelul seric (ng/mL) si CRP= nivelul seric (mg/L).

Cand s-a analizat performanta acestui model, AUROC a fost de 0.84-0.96⁷⁵, cu numerele mai favorabile in cazul unor radiologi experimentati. Aceiasi autori au raportat pentru modelul alternativ (pur radiologic) o AUROC de aproximativ 0.94 in lotul de derivare⁷⁵.

Mai recent, diversi autori au incercat sa dezvolte diverse modele care sa prezica malignitatea, unele mai sofisticate, bazate pe analize de tip retele neuronale^{76,77}, altele bazate pe analize de tip arbori decizionali si analiza factoriala separate pentru categorii separate de fumatori: nefumatori, fosti fumatori si fumatori curenti⁷⁰.

Metodologie

Acest studiu face parte dintr-o colaborare interdisciplinara mai larga, care implica participarea specialistilor din departamentele de pneumologie, radiologie si chirurgie toracica din 2 institutii academice americane: Cleveland Clinic, in Cleveland, Ohio (cu care autorul OI a avut afiliere academica timp de 4 ani) si Emory University, in Atlanta, Georgia (cu care autorul OI are afiliere academica curenta).

Etapele urmate in scopul dovedirii obiectivelor sus-mentionate au fost:

1. **Analiza 2D a unei serii consecutive de 288 noduli si mase pulmonare rezecate** la Cleveland Clinic, de tip adenocarcinom sau carcinom bronhioloalveolar. Aceasta analiza a fost conceputa drept etapa preliminara, de demonstrare a conceptului ca analiza macroscopica, bidimensionala a unor noduli dovediti drept maligni prin excizie chirurgicala este imprecisa si ca masuratorile cantitative patologice (dimensiunile nodulilor rezecati) sunt in general diferite

de cele radiologice (dimensiunea maxima tomografica sau radiografica, masurata de specialistul respectiv, in practica clinica curenta).

2. **Analiza 3D – studiu de reproductibilitate si validitate a metodei de analiza tridimensionala.** Pentru aceasta etapa am utilizat si comparat 2 programe de calculator de segmentare si analiza volumetrica a unor noduli pulmonari: *ImageChecker* (Terabicon) si *LungCare* (Siemens). Cum rezultatele acestei analize cu 2 programe distincte a dus la rezultate aproape identice, ne vom referi la rezultatele acestei etape ca valori medii rezultate din aplicarea celor 2 programe. Aceasta analiza de reproductibilitate a fost efectuata in 2 etape diferite:

- Analiza pe **noduli artificiali** (in vitro, pe 10 preparate "fantoma" intre 3 si 10 mm diametru) – algoritmul de segmentare a fost aplicat successiv de 5 ori (analiza de reproductibilitate) si rezultatele volumetrice comparate cu volumul cunoscut al nodulilor folositi (analiza de validitate).
- Analiza pe **noduli naturali** (*in vivo*), cu aplicarea repetata a aceluiasi program si compararea rezultatelor. Marja de eroare intrinseca a fost exprimata ca si coeficient de variatie (CV) a deviatiei standard (analiza de reproductibilitate in vivo).

3. **Analiza modelelor de predictie, 2D si 3D – studiu de impact clinic.** Cunoscand datele demografice, anamnestice si caracteristicile tomografice ale nodulilor observati la zece pacienti consecutivi care au fost rezecati in decurs de 6 luni la spitalul VA Medical Center, Emory University (11 noduli), am construit un chestionar electronic administrat unor specialisti si rezidenti de pneumologie (n=81) din cele 2 centre academice. Rezultatele au fost analizate si cele 2 modele de predictie (Mayo si VA) pentru cei 11 noduli au fost comparate.

Aceasta faza a inclus urmatoarele etape:

i. administrarea „Formei Clinice” (vezi mai jos), in care caracteristicile clinice si tomografice calitative erau descrise, impreuna cu 2 imagini tomografice reprezentative ale leziunii (in „fereastră mediastinala” si „fereastră pulmonara”). Aceasta etapa a fost conceputa in 4 subetape: date clinice si CT/chestionar; date clinice si CT + probabilitatile calculate conform modelelor Mayo si VA/chestionar; date clinice si CT + PET/chestionar; date clinice si CT + probabilitatile calculate conform modelelor Mayo si VA + PET/chestionar. Analiza specifica a fost de evolutie a suspiciunii de malignitate si a procesului diagnostic/terapeutic in functie de datele specifice ale acestei anchete. Chestionarul administrat a fost acelasi dupa fiecare subetapa, „Chestionarul de decizie terapeutica” de mai jos.

ii. calcularea indicatorilor 2D pe tomografii seriate, cu administrarea unui formular de decizie clinica (acelasi chestionar), urmat de

iii. calcularea indicatorilor 3D, cu administrarea unui formular de decizie clinica bazat pe analiza tridimensionala (acelasi chestionar). Aceste intrebari au fost administrate prin intermediul unui chestionar electronic administrat pe site-ul *Surveymonkey.com* si trimis la 81 specialisti si rezidenti in pneumologie din cele 2 centre academice participante. Cei 10 pacienti au fost separati in 2 grupuri separate de cate 5 , cu 5 noduli in partea I a chestionarului (trimisa la 38 participanti) si 6 noduli in partea a II a a sa (trimisa la 43 participanti diferiti). Aceasta separare a fost facuta pentru a evita un timp de chestionar mai lung de 30 minute.

Forma clinica:

Clinical Characteristic	Response
Age	
Comorbidities	
Smoking (Never=0; Current or Former = 1, years quit)	
History of other malignancy (type, years since diagnosis)	
Benign pattern of calcification (central, laminated, diffuse, popcorn)	
Edge characteristics (smooth, lobulated, spiculated)	
Mediastinal lymphadenopathy (present, absent)	
Location (upper lobe, middle lobe, lower lobe)	
Satellite lesions (nodules, ground glass attenuation)	
PET scan (positive or negative, SUVmax)	
Mayo model – derived probability of malignancy (0-100 %)	
VA model – derived probability of malignancy (0-100 %)	
Your clinical suspicion [probability of malignancy (0-100 %)]	

Chestionarul de decizie terapeutica:

1. Immediate surgical resection if operable
 2. Follow-up CT scan:
 - in 1 month
 - in 3 months
 - in 6 months
 - in 9 months
 - in 12 months
 - other interval (please specify)
 - 3A. MRI scan
 - 3B. PET scan
 - 4A. Bronchoscopy with biopsies
 - 4B. Mediastinoscopy
 - 4C. Surgical lung biopsy
 - 4D. Percutaneous CT-guided biopsy
 5. Nothing
- Observations:

Forma 2D:

Measurement:		Results:
T2-T1 (days)		
2D	D1 (mm)	
	D2 (mm)	
	Percent Diameter Change	%
	Approximated Doubling Time	days

Forma 3D:

Measurement:		Results:
T2-T1 (days)		
3D	V1 (mm3)	
	V2 (mm3)	
	Percent Volumetric Change	%
	Monthly Volumetric Growth Rate	%
	Doubling Time	days

4. Analiza 3D - studiu pilot de derivare a indicilor de crestere volumetrica

Aceasta etapa a inclus o analiza de derivare a unor parametri de crestere a nodulilor si stabilirea limitelor de diferentiere intre nodulii benigni si cei maligni (rata de crestere volumetrica lunara, MVGR; timp de dublare, DT si rata de crestere globala volumetrica, PVC, etc). Acest lucru a fost efectuat pe 6 noduli consecutivi rezecati (*ground truth* cunoscut), pentru care au existat date de urmarire tomografica secventiala. In aceeaasi faza, am evaluat si performanta modelelor de predictie Mayo, VA si Chiba la acesti noduli cu patologie cunoscuta.

Analiza statistica a acestei lucrari a fost efectuata cu ajutorul programului JMP 6.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Pragul de delimitare statistica a fost stabilit de la inceput ca fiind $p=0.05$, iar analiza a fost efectuata "cu 2 cozi".

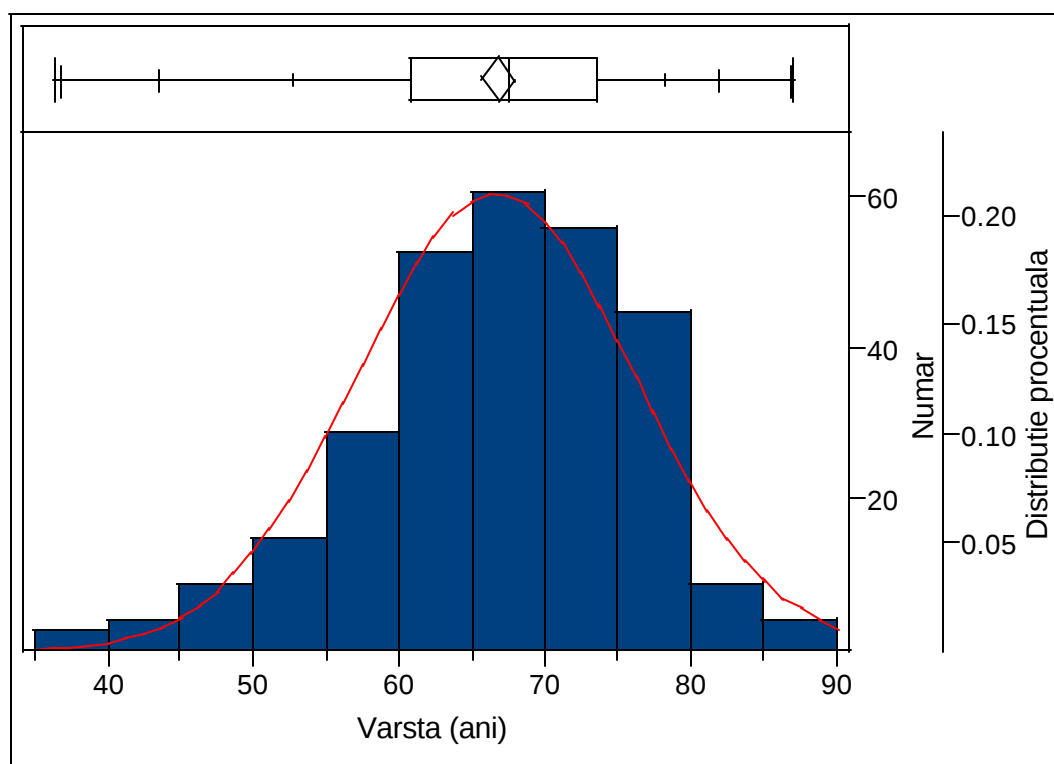
Rezultate

Analiza 2D a AC si BAC rezece si comparatia cu dimensiunile patologice

N=288

Categorie	Numar	Densitate
AC	250	0.87
BAC	36	0.12
Total	286	1.00

Histograma ilustrand distributia variabilei "Varsta" (ani)

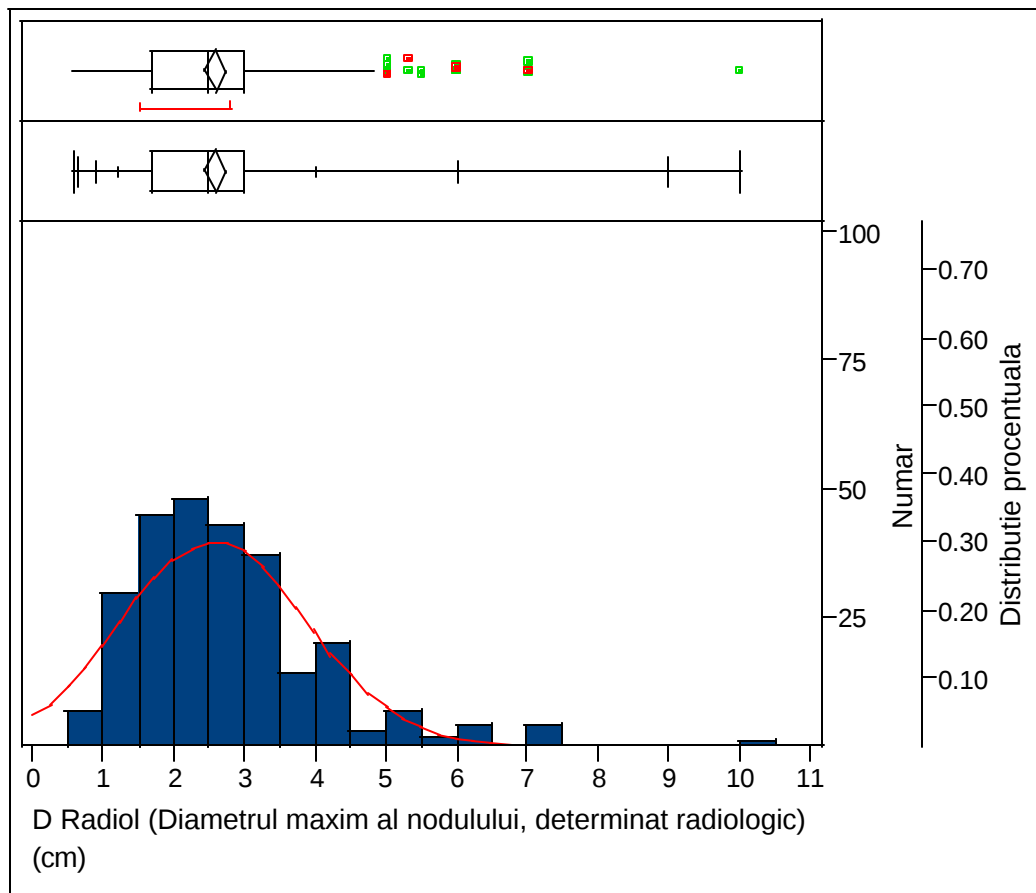


— Functia de repartitie normala standard (66.7, 9.4)

Parametri estimati pe baza distributiei normale

Tip	Parametri	Estimat	Cuantila Inf 95 %	Cuantila Inf 95 %
			Medie	Medie
Tendinta centrala	μ	66.71	65.61	67.82
Dispersie	s	9.48	8.77	10.33

Histograma ilustrand distributia parametrului "D Radiol" (Diametrul maxim al nodulului, determinat radiologic, cm). Pentru valori extreme ('outliers') - in rosu: sex feminin (F), in verde: sex masculin (M)

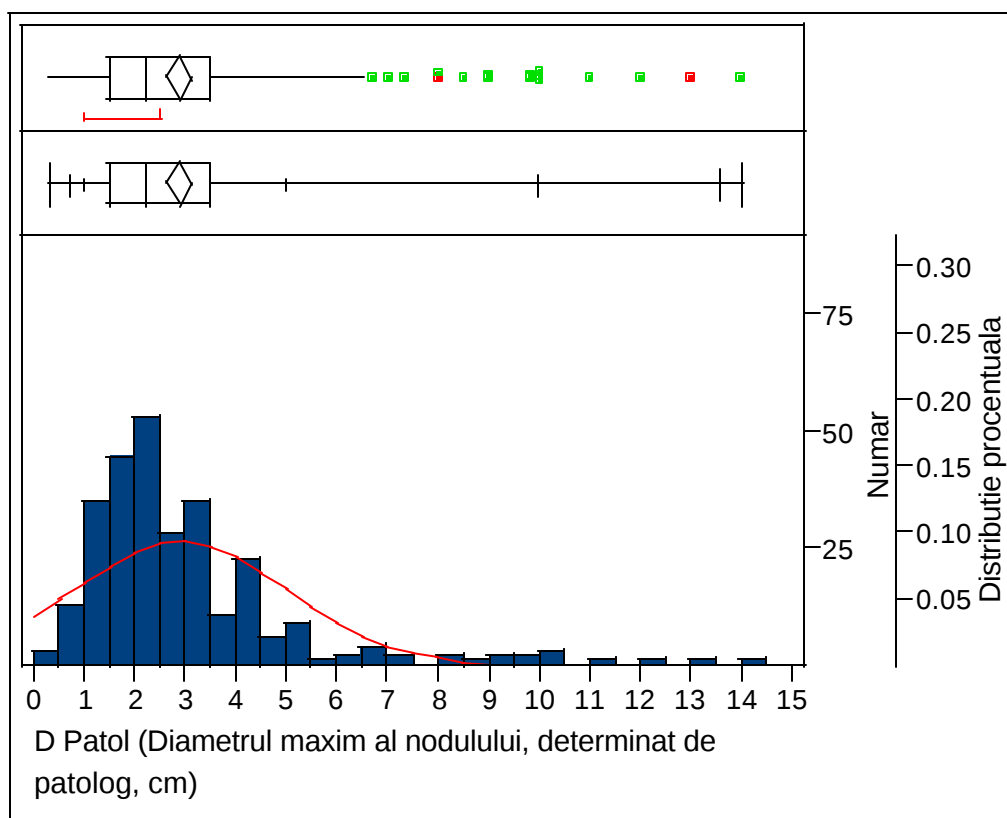


— Functia de repartitie normala standard (2.5, 1.3)

Parametri estimati pe baza distributiei normale

Tip	Parametri	Estimat	Cuantila Inf 95 % a mediei	Cuantila Inf 95 % a mediei
Tendinta centrala	μ	2.58	2.42	2.75
Dispersie	s	1.32	1.22	1.45

Histograma ilustrand distributia parametrului "D Patol" (Diametrul maxim al nodulului, determinat de patolog, cm). Pentru valori extreme ('outliers') - in rosu: sex feminin (F), in verde: sex masculin (M)

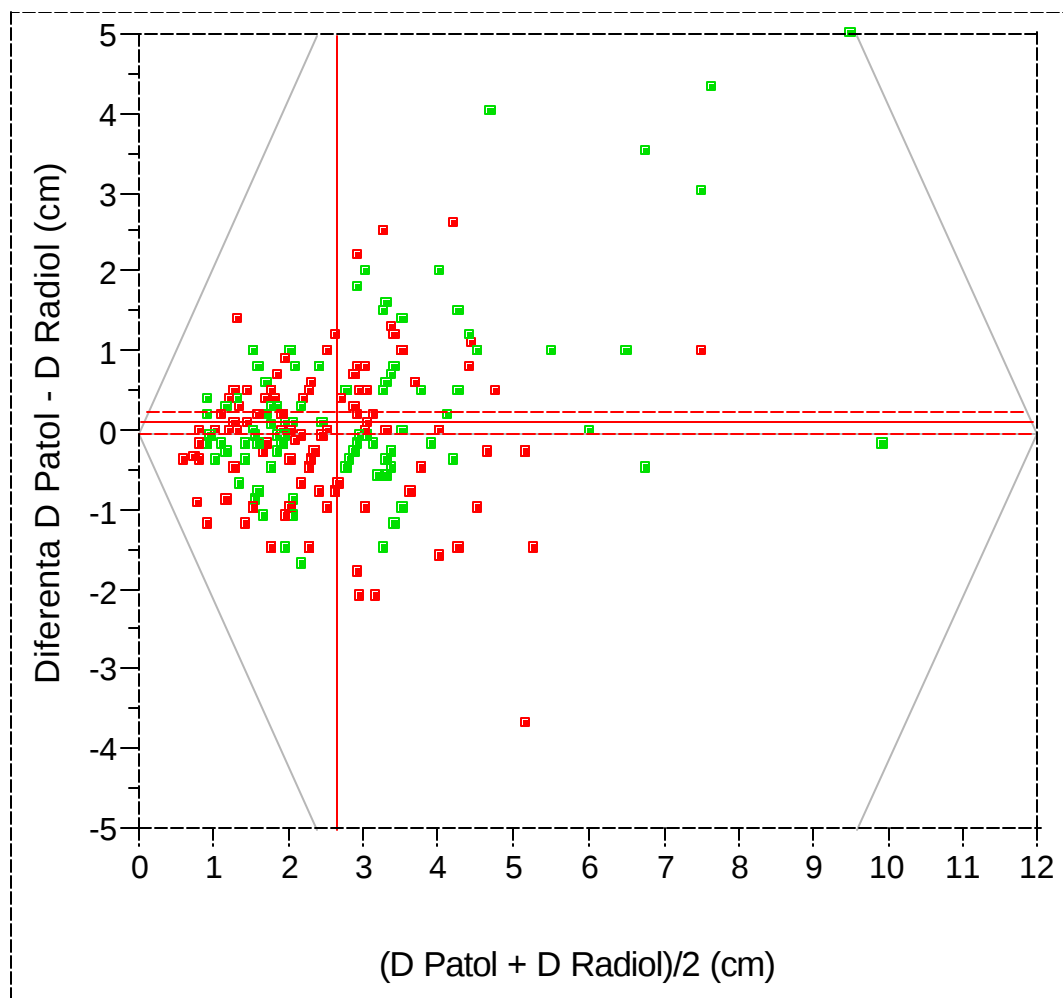


— Functia de repartitie normala standard (2.8, 2.1)

Parametri estimati pe baza distributiei normale

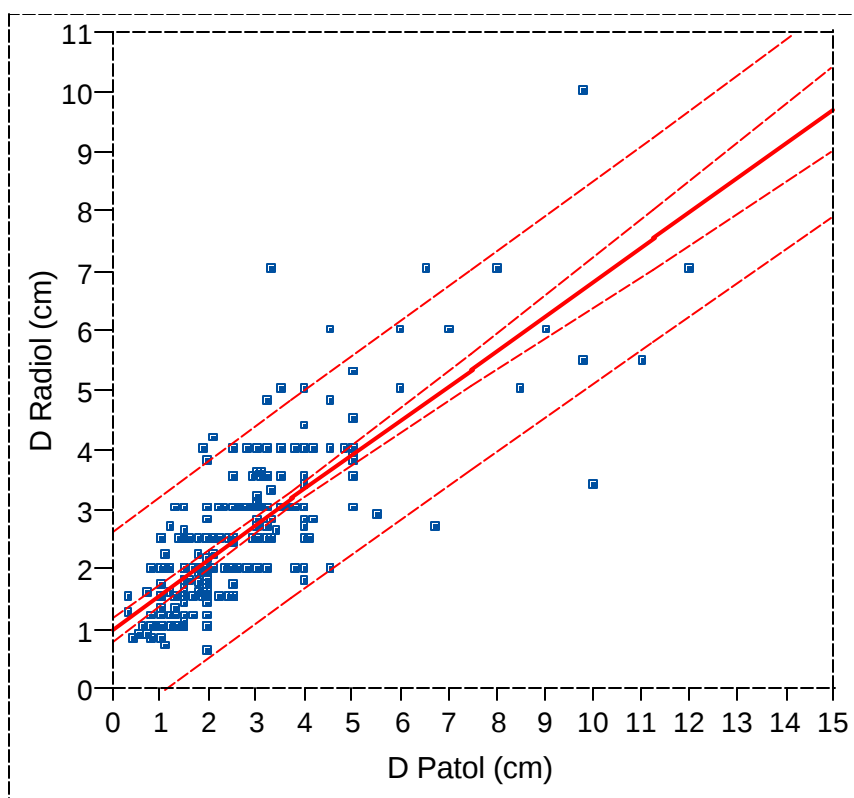
Tip	Parametri	Estimat	Cuantila Inf 95 % a mediei	Cuantila Inf 95 % a mediei
Tendinta centrala	μ	2.88	2.63	3.13
Dispersie	s	2.13	1.97	2.32

Analiza de tip Bland-Altman ilustrand diferenta intre D Patol si D Radiol (Y) versus media lor aritmetica (X). In rosu: sex feminin (F), in verde: sex masculin (M)

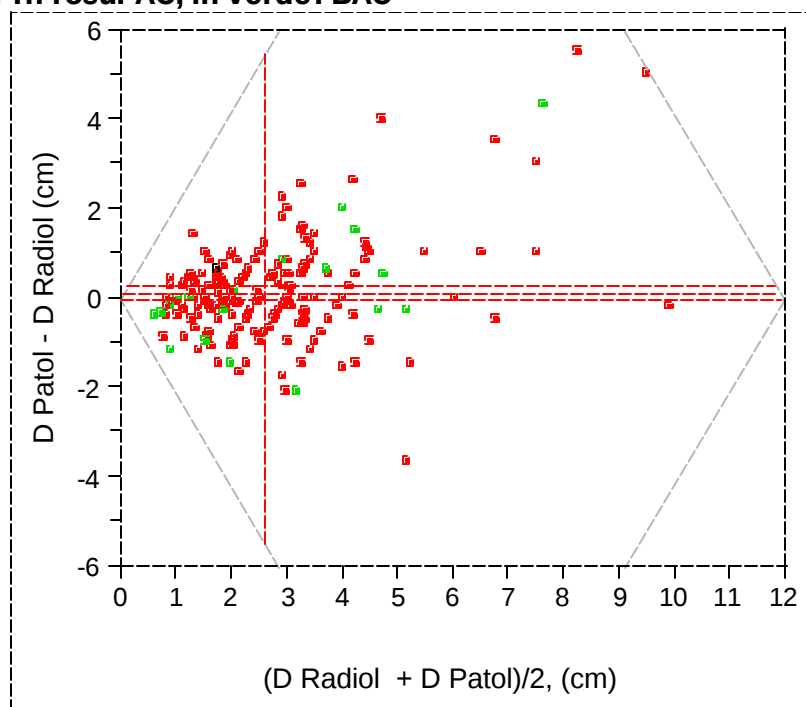


D Patol (cm)	2.88	t	1.875
D Radiol (cm)	2.58	Grade de libertate	261
Diferenta medie (cm)	0.30	Prob > t	p=0.0619
Coeficient de variatie (CV)	0.06		
Percentila sup 95% a CV	0.26		
Percentila inf 95% a CV	-0.01		
N	262		
Indicele de corelatie (R)	0.77		

Grafic ilustrand relatia intre D Radiol versus D Patol (cm)



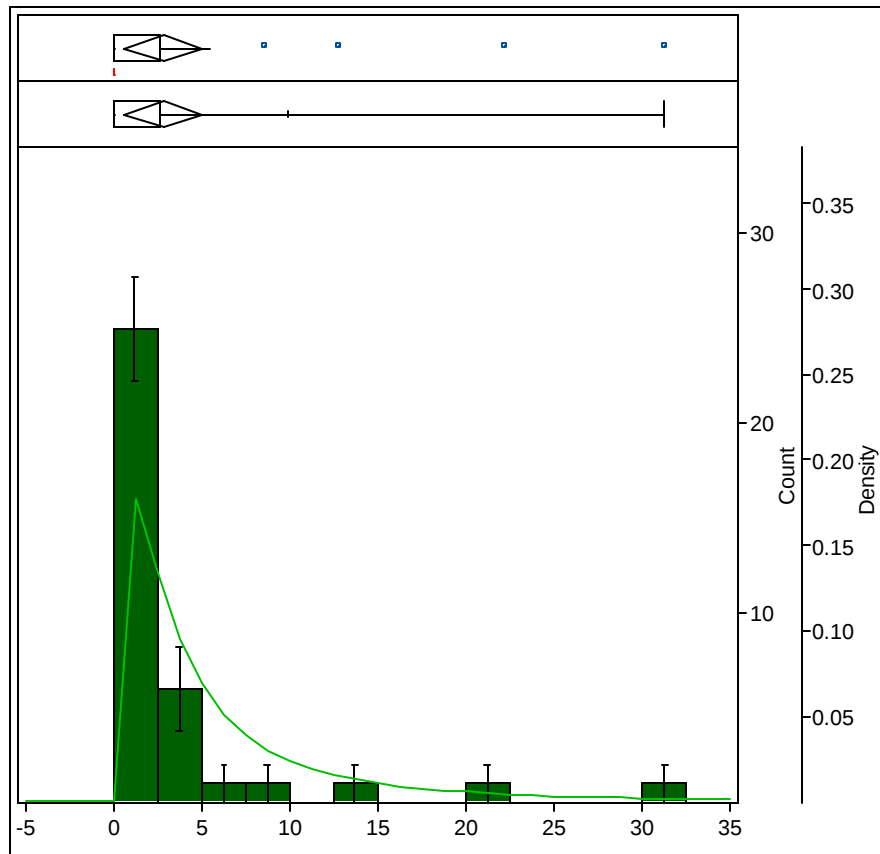
Distributia valorilor reziduale (diferentele D Radiol – D Patol, in cm) in functie de tipul histopatologic. In rosu: AC, in verde: BAC



Analiza 3D – reproductibilitatea si validitatea metodei

A. Reproductibilitatea metodei

Histograma coeficientilor de variatie a nodurilor utlizati in lotul de reproductibilitate. Coeficientul de variatie dupa 5 aplicari successive ale aceluiasi program de calculator de reconstructie tri-dimensională (Terabicon).



— Functia de repartitie logaritmica (1.31, 1.1)

Cuantile

100.0%	maxima	31.25
99.5%		31.25
97.5%		31.25
90.0%		9.88
75.0%	cuantila	2.66
50.0%	mediana	0.00

25.0%	cuantila	0.00
10.0%		0.00
2.5%		0.00
0.5%		0.00
0.0%	minima	0.00

Media	2.86
Deviatia Standard	6.55
Coeficientul de Variatie	1.09
Cuantila Sup 95% Medie	5.07
Cuantila inf 95% Medie	0.64
N	36

Parametri estimati pe baza distributiei normale

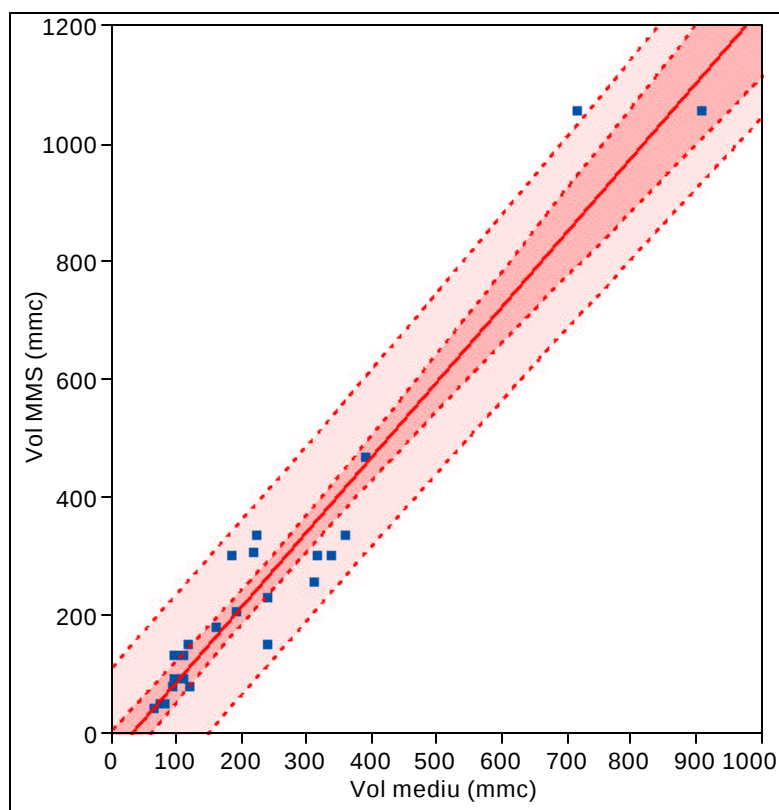
Tip	Parametri	Estimat
Tendinta	μ	1.31
centrala		
Dispersie	s	1.11

Testul de aproximare normala (dupa logaritmare):

(Testul Kolmogorov's D)

D	Prob>D
0.583333	0.0100

Analiza bivariata a volumului estimat prin metoda modificata a lui Schwartz (MMS, mmc) raportat la volumul mediu estimat de Terabicon (T, mmc)



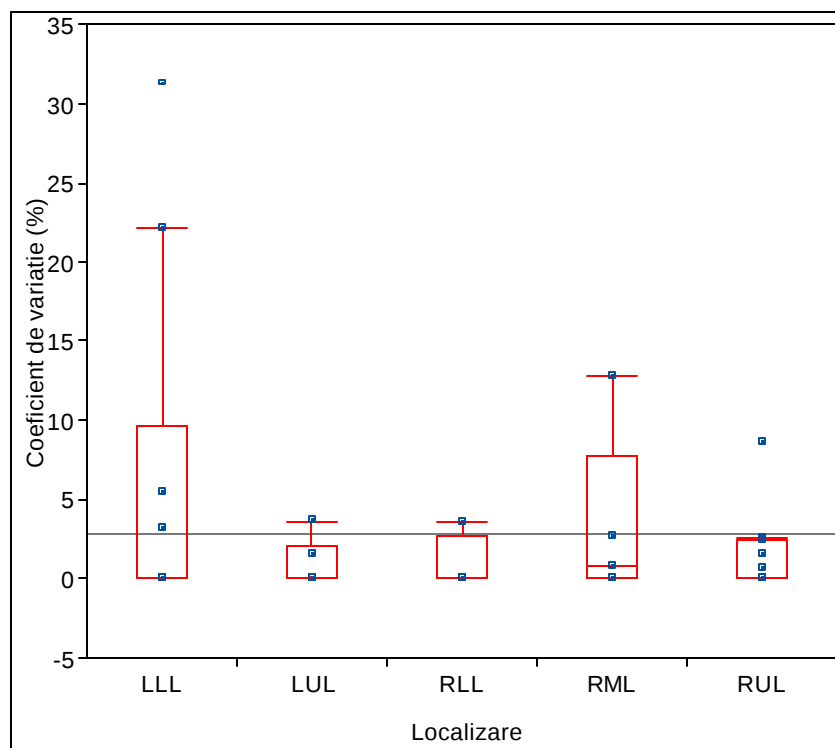
Model liniar (linia rosie continua, perechile de linii intrerupte reprezinta 1DS, respectiv 2 DS))

Ecuatia de regresie liniara

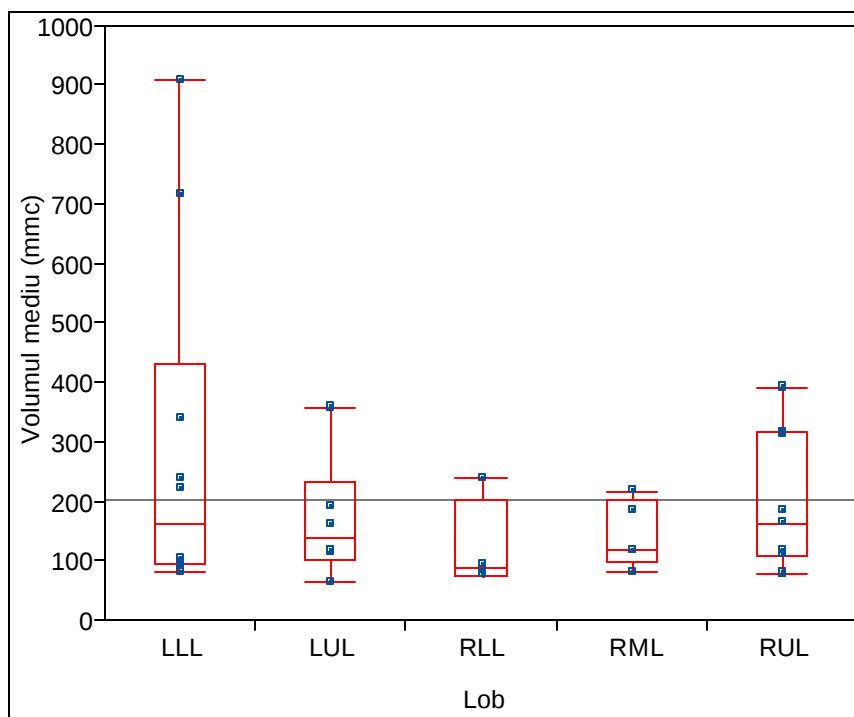
Vol MMS = -36.65 + 1.26 Vol mediu (mm³)

R^2	0.93
R^2 Ajustat	0.92
Radacina patrata a CV (deviatia standard a diferentelor)	69.97
Numar	25

Analiza coeficientului de variatie in functie de localizarea nodulilor pulmonari



Volumul mediu al nodulilor in functie de localizare (mmc)

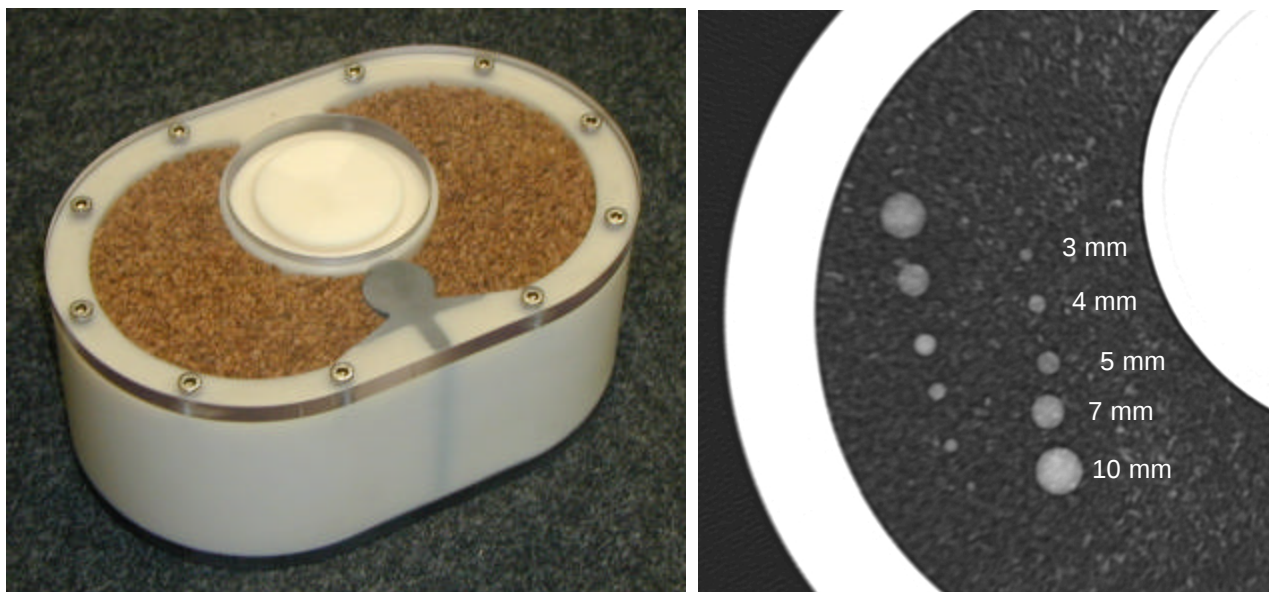


B. Validitatea metodei

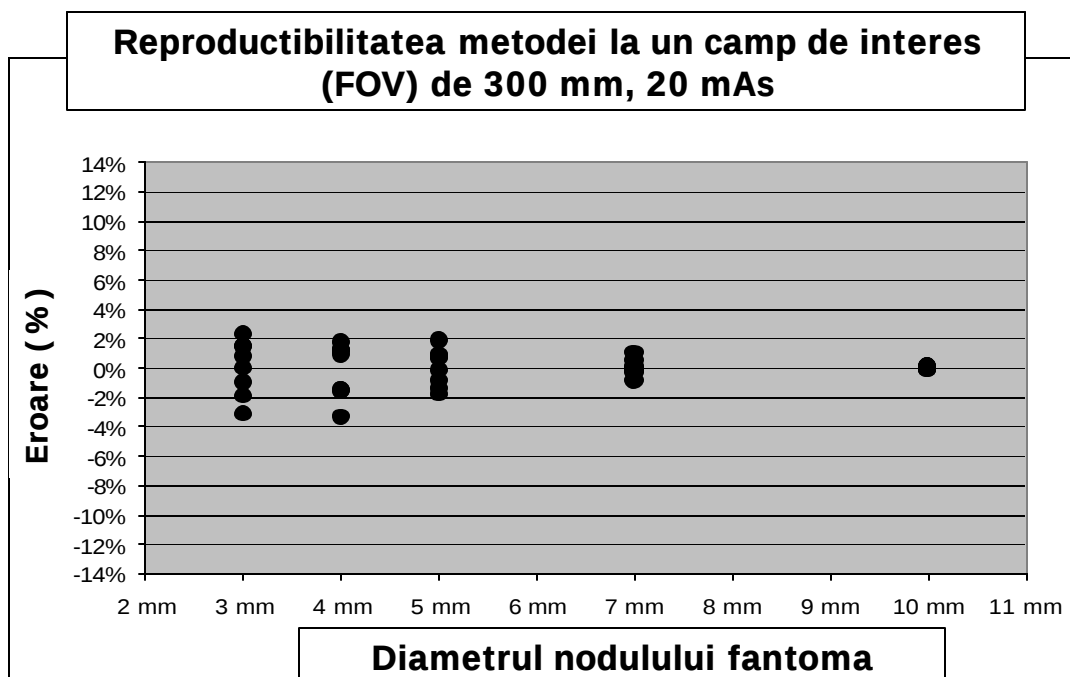
B1 In vitro

Studiile cu ‚fantome‘ nodulare au inceput sa fie folosite de prin anii 2000 si reprezinta studii *in vitro* de analiza a unor formatiuni patologice in preparate artificiale pulmonare (vezi Figura). Aceste obiecte pot fi preparate din materiale cu porozitate mare (un tip de rumegus omogen sintetic), care simuleaza structurile aerate pulmonare, precum cele observate in caseta din Figura. Aceste casete se introduc in CT scanner si se efectueaza studiul de referinta. Pe acest studiu de referinta se pot efectua calibrari cantitative, de importanta pentru etapele ulterioare, in care formatiuni acrilice de tip noduli ‚fantoma‘ de dimensiuni diferite sunt introdusi in preparat si se scaneaza in mod repetat. In acest caz, adevarul in termeni logici (*ground truth*) este cunoscut, si anume dimensiunile acestor bile metalice sau de plastic (acrilice). Astfel, se poate calcula reproductibilitatea metodei de calcul a diametrelor si volumelor diversilor noduli ‚fantoma‘, comparand masuratorile repetate ale acestor noduli si calculand marja de eroare drept diferenta maxima intre nodulii scanati de 5 ori (in acest experiment) raportata la volumul real (*ground truth*) si inmultit cu 100. Variabilitatea aceasta este intrinseca metodei si tine de raportul intre artefacte si semnalul util, soliditatea algoritmului de segmentare (de delimitare a unei structuri cu absorbtie a razebr Roentgen diferita de a structurilor invecinate) si de dimensiunea bilelor de referinta. Astfel, dupa cum se observa in Figura, eroarea a fost foarte neglijabila (3%), dar este cu atat mai mare cu cat nodulii fantoma sunt mai mici. Ramane de demonstrat daca aceasta eroare intrinseca este semnificativa in contextul unor noduli mici, pentru care o rata de dublare accelerata, precum in bolile neoplazice, poate genera cresteri volumetrice care sunt la limita erorii intrinseci a metodei.

Figura. Preparat de tip 'fantoma', cu preparat artificial pulmonar si 10 bile acrilice (3-10 mm).



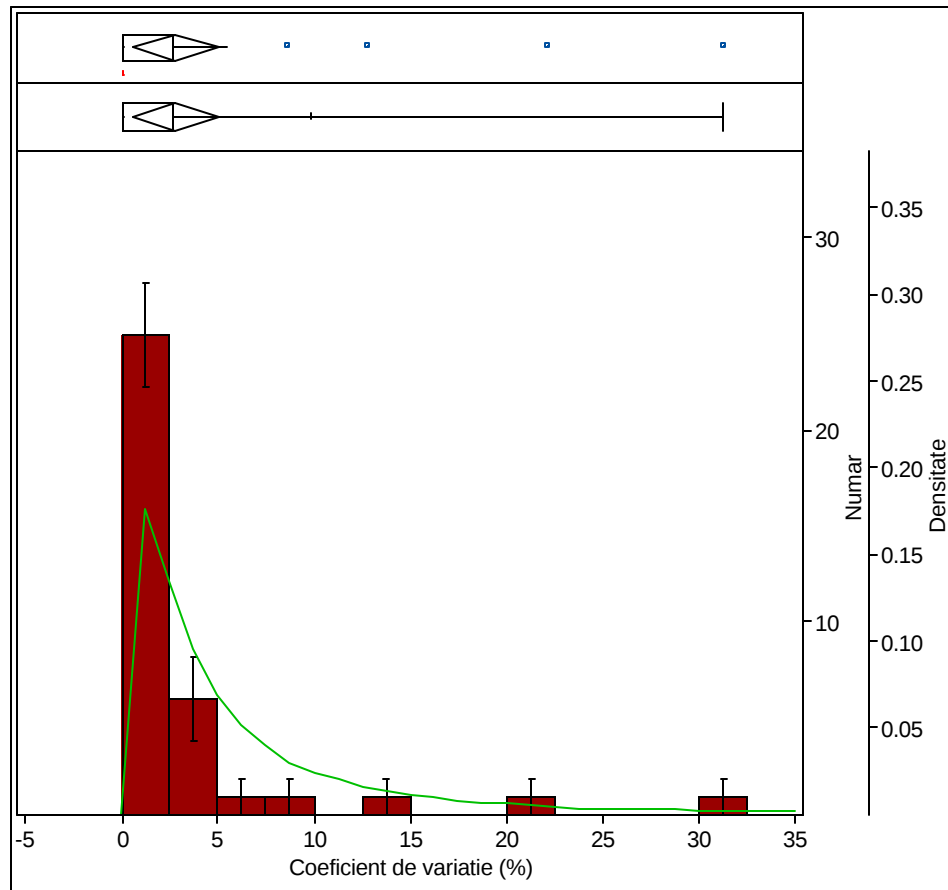
Rezultatele studiului de validitate a metodei arata o marja de eroare intrinseca de aproximativ $\pm 3\%$ pentru nodulii foarte mici (3 mm in diametru) si de sub $\pm 2\%$ pentru nodulii de 7 mm (care reprezinta limita de demarcare pentru noduli din prisma examenului tomografic cu emisie de pozitroni, PET scan).



In concluzie, aceasta etapa de validare a metodologiei de reconstructie tridimensionala si de estimare a volumului real al nodurilor s-a dovedit a fi reproductibila si exacta, cel putin *in vitro*.

B1 In vivo

Histograma coeficientilor de variatie a nodurilor utilizati in lotul de reproductibilitate



— Functia de repartitie logaritmica (1.31, 1.1)

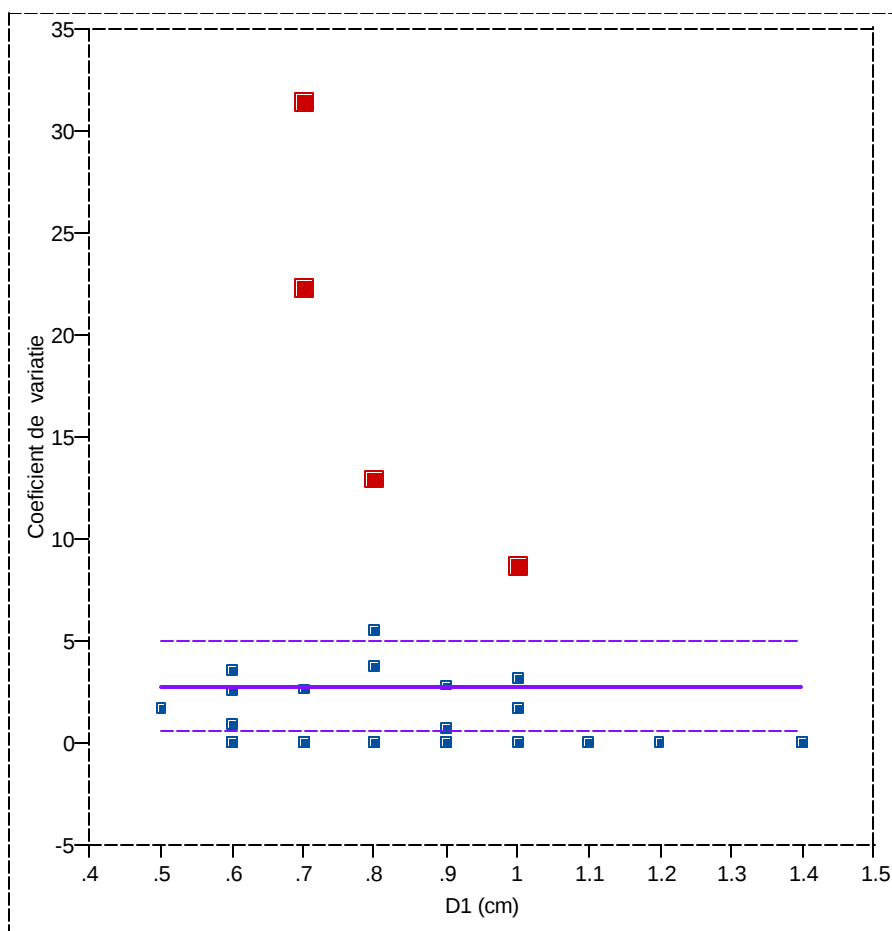
Media	2.86
Deviatia Standard	6.55
Coeficientul de Variatie	1.09
Cuantila Sup 95% Medie	5.07
Cuantila inf 95% Medie	0.64
N	36

Parametri estimati pe baza distributiei normale:

Tip	Parametri	Estimat
Tendinta centrala	μ	1.31

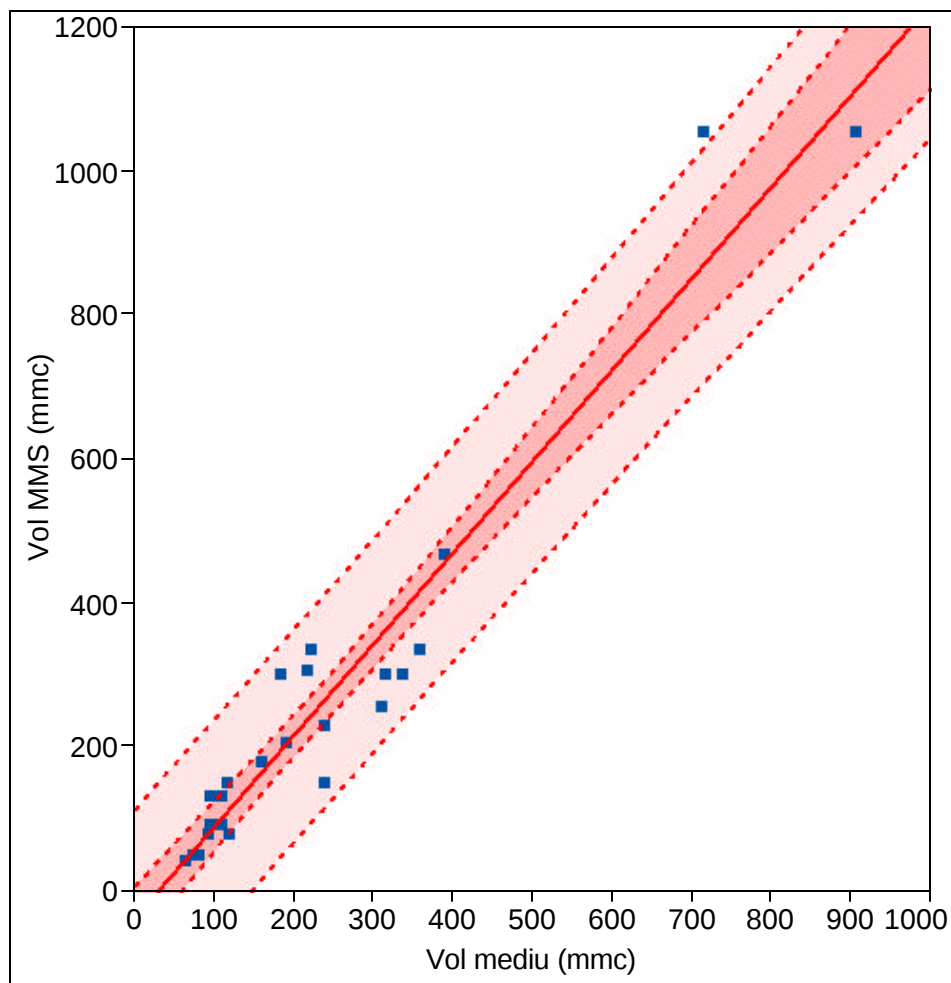
Tip	Parametri	Estimat
Dispersie	s	1.11

Diagrama reprezentand relatia intre coeficientul de variatie (%) si diametrul maxim axial D1 (cm). In rosu sunt reprezentate cele 4 cazuri care au atenuare HU de tip “in sticla mata”, in albastru: celelealte cazuri.



Parametri	Valori	Valori dupa excluderea celor 4 cazuri (in rosu)
Media CV	2.86	0.87
Coeficientul de variatie al CV	1.09	0.26
Deviatia standard	6.55	1.46

**Analiza bivariata a volumului estimat prin metoda modificata
a lui Schwartz (MMS, mmc) raportat la volumul mediu estimat de programul
Terabicon (T, mmc=mm³)**



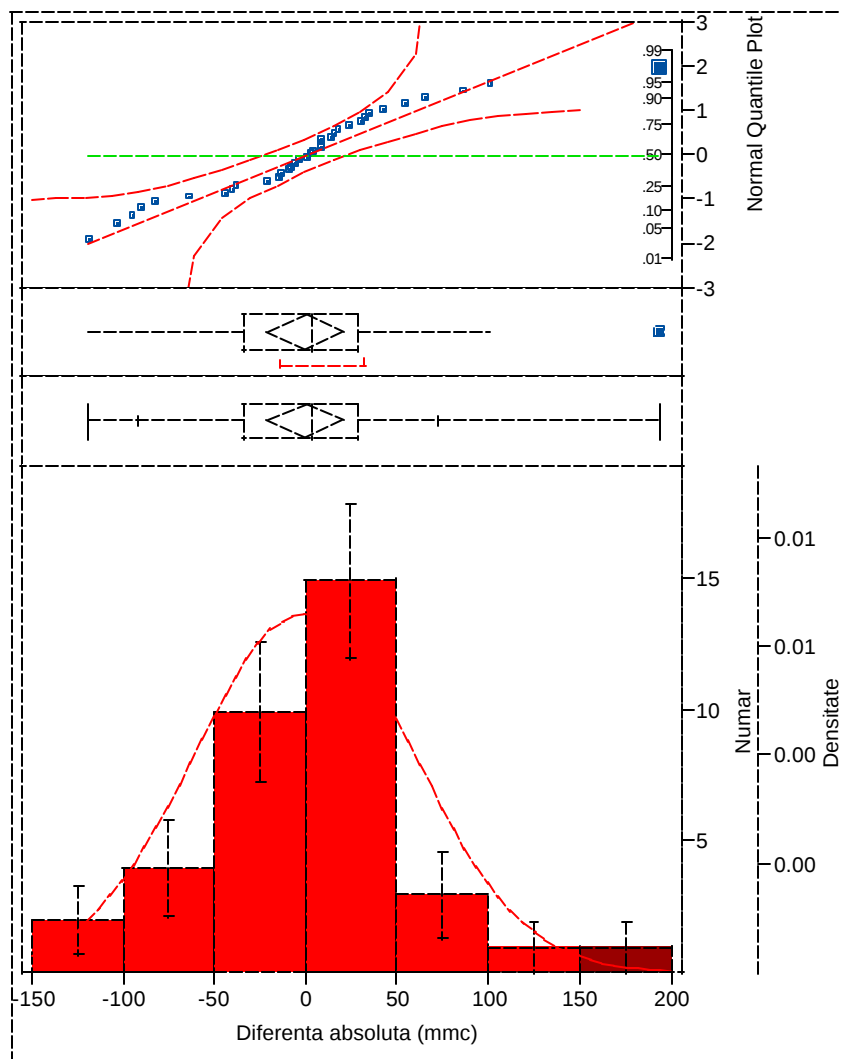
Model liniar (linia rosie continua, perechile de linii intrerupte reprezinta 1DS, respectiv 2 DS))

Ecuatia de regresie liniara

Vol MMS = -36.65 + 1.26 Vol mediu (mm³)

R ²	0.93
R ² Ajustat	0.92
Radacina patrata a CV (deviatia standard a diferentelor)	69.97
Numar	25

Diagrama reprezentand diferentele [Vol estimat MSE - Vol mediu] (mm³)



----- Functia de repartitie normala standard ($2.6 \cdot 10^{-14}$, 60.2)

Parametri estimati pe baza distributiei normale

Tip	Paramet	Estima	Cuantila Inf 95 %	Cuantila Inf 95 %
	ri	t	Medie	Medie
Tendinta centrala	μ	0.00001	-20.38	20.38
Dispersie	s	60.25	48.87	78.60

Testul W Shapiro-Wilk

W	Prob<W
0.945452	0.099

Parametri	Vol estimat MMS (mm ³)	Vol mediu (mm ³)
Numar	36	36
Medie	223.30	202.48
Deviatie standard	229.12	177.21
Minimum	42.00	64.40
Maximum	1056.00	906.00

Analiza modelelor de predictie, 2D si 3D – studiu de impact clinic

Diagrama reprezentand relatia intre probabilitatea de malignitate conform celor 3 modele (Mayo, VA si Chiba) si timpul de dublare al leziunilor identificate tomografic si urmarite cu examene seriate

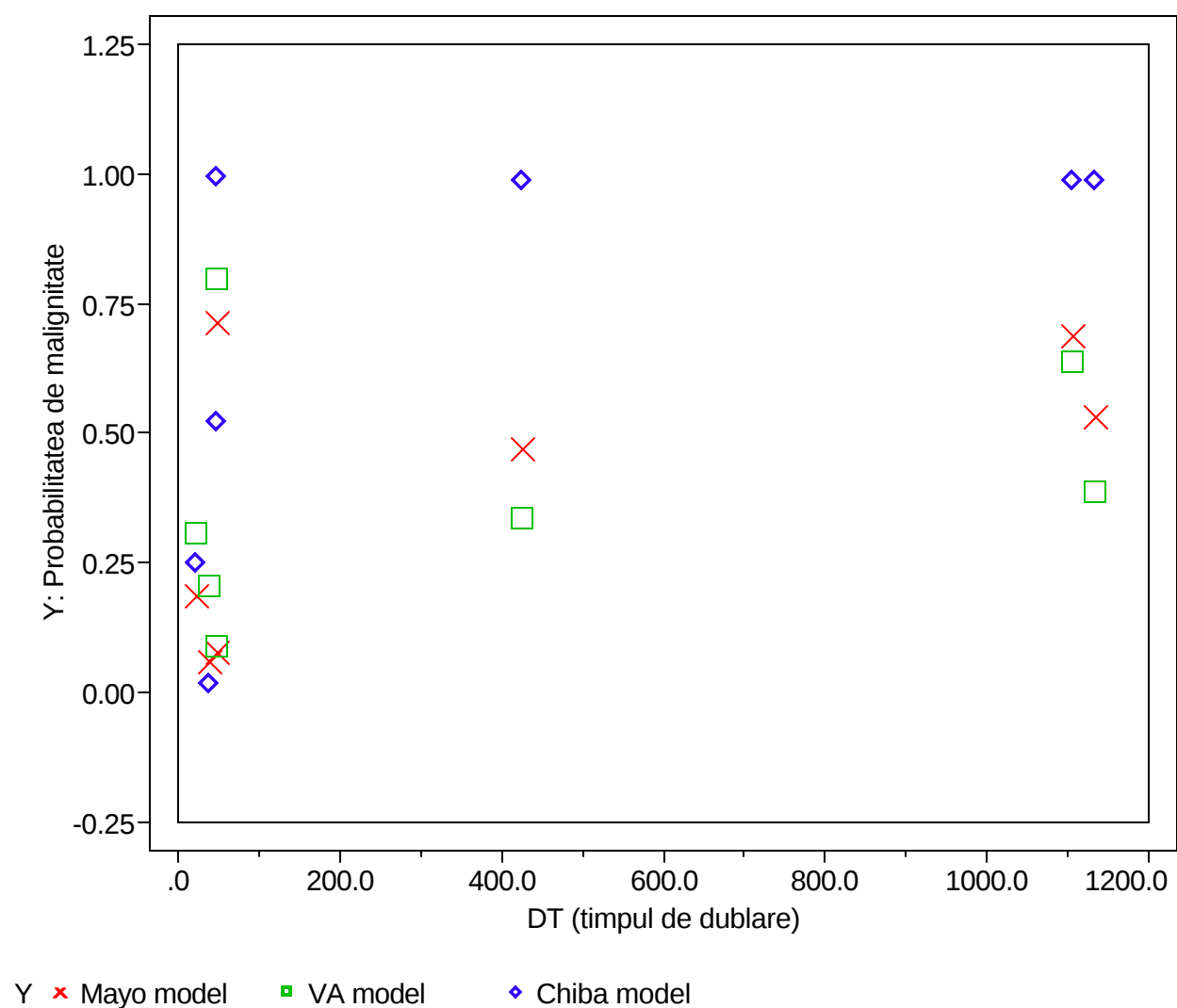
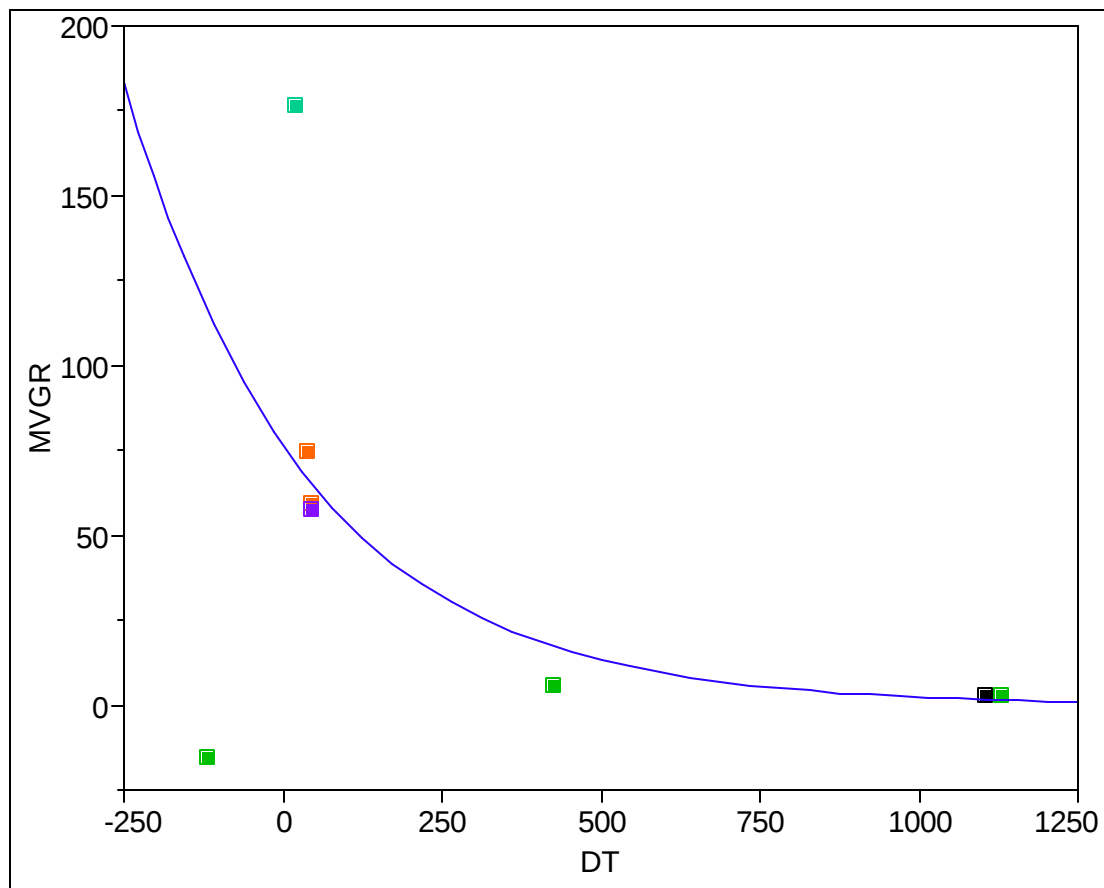


Diagrama ilustrand relatia intre MVGR (ratele de crestere volumetrica lunara) si DT (timpii de dublare)



Ecuatia de regresie transformata logaritmic (linia albastra)

LogMVGR = 4.33 - 0.003 DT

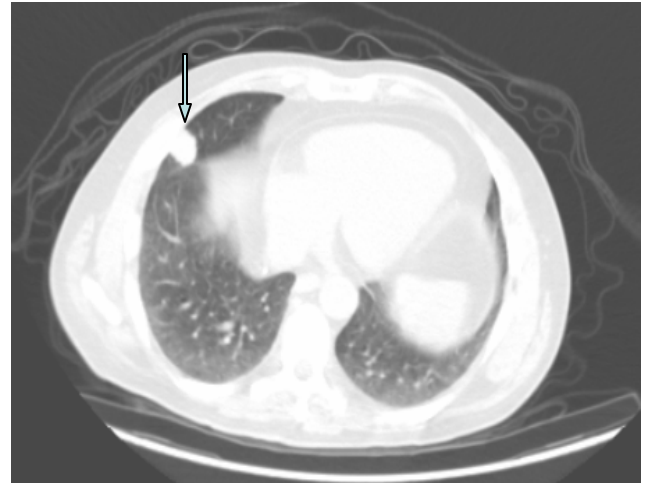
R^2	0.88
R^2 Ajustat	0.86
Radacina patrata a CV (deviatia standard a diferentelor)	0.70
Numar	7

Studiul de impact clinic:

Cum au fost studiatii 11 noduli la 10 pacienti diferiti, este dificil de ilustrat fiecare caz in parte. In consecinta, vom arata cateva cazuri reprezentative:

Nodulul 1:

Datele clinice si tomografice (in limba engleza, asa cum au fost reprezentate pe site-ul [surveymonkey.com](https://www.surveymonkey.com)):



Clinical Characteristic	Response
Age (years)	53
Comorbidities	Hypertension, Dyslipidemia, Depression, GERD
Smoking (Never=0; Current or Former = 1; years quit)	1; 2.5 years
History of other malignancy (type, years since diagnosis)	Rectal adenocarcinoma, 4 years
Benign pattern of calcification (central, laminated, diffuse, popcorn)	Absent
Edge characteristics (smooth, lobulated, spiculated)	Lobulated, spiculated
Mediastinal lymphadenopathy (present, absent)	Absent
Location (upper lobe, middle lobe, lower lobe)	RML
Satellite lesions (nodules, ground glass attenuation)	Absent
PET scan (positive or negative, SUVmax)	Positive, SUV 4
Mayo model – derived probability of malignancy (0-100 %)	11%
VA model – derived probability of malignancy (0-100 %)	34 %

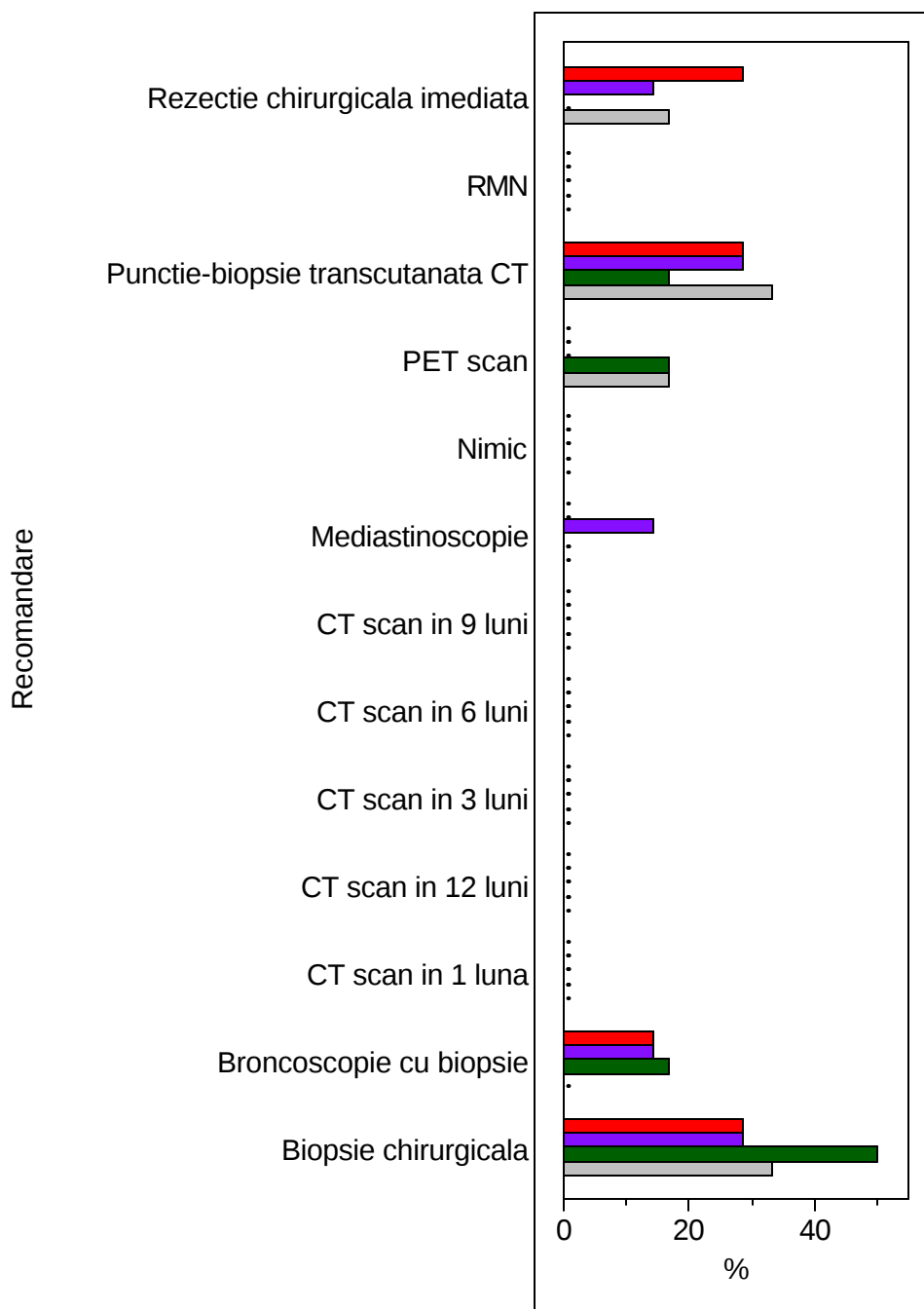
What is your estimated likelihood of malignancy?

Which of the following do you recommend:

Immediate surgical resection, if operable
Follow-up CT scan in 1 month
Follow-up CT scan in 3 months
Follow-up CT scan in 6 months
Follow-up CT scan in 9 months
Follow-up CT scan in 12 months
MRI scan
PET scan
Bronchoscopy with biopsies
Mediastinoscopy
Surgical lung biopsy
Percutaneous CT-guided biopsy
Nothing

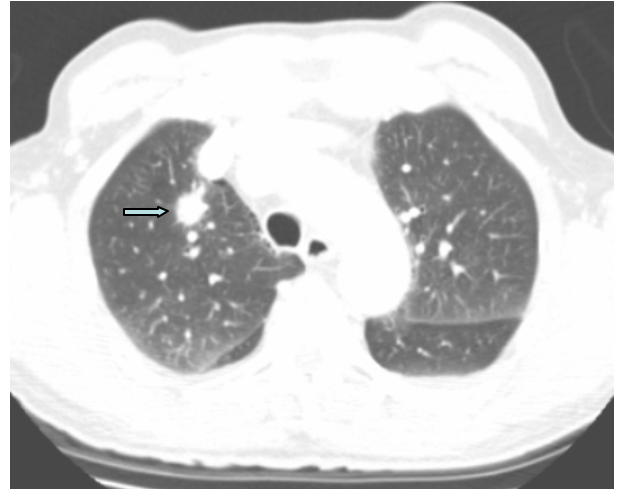
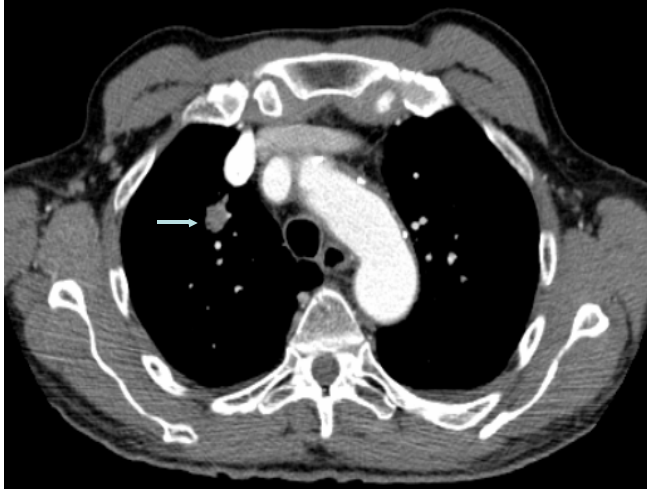
Recomandari in functie de etapa de administrare (gri: dupa datele clinice si tomografice; verde: dupa adaugarea datelor de predictie conform modelelor Mayo si VA; albastru: dupa adaugarea datelor de PET scan; rosu: avand toate datele de mai sus.

Nodulul 1, metastaza de cancer de rect.



Dupa cum se observa, examenul PET scan a fost solicitat de aproximativ 17 % in ambele situatii (date clinice, date clinice+ modele), iar biopsia chirurgicala a fost preponderant recomandata dupa datele de predictie, pe cand avand toate datele laolalta, procentul de recomandari pentru rezectie imediata a crescut semnificativ (in rosu).

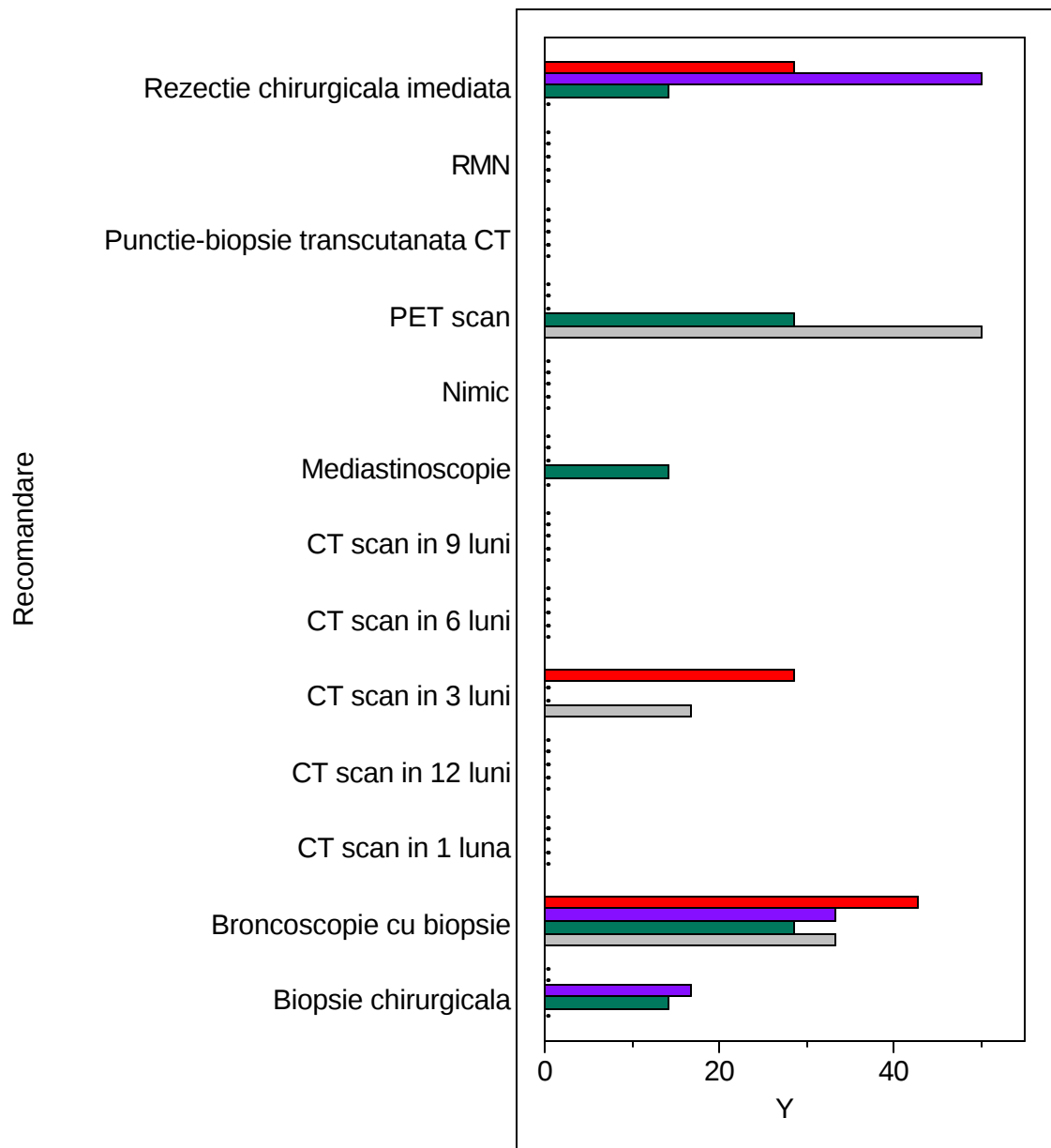
Nodulul 2:



Clinical Characteristic	Response
Age (years)	81
Comorbidities	None
Smoking (Never=0; Current or Former = 1; years quit)	1; 0 years
History of other malignancy (type, years since diagnosis)	None
Benign pattern of calcification (central, laminated, diffuse, popcorn)	Absent
Edge characteristics (smooth, lobulated, spiculated)	Spiculated
Mediastinal lymphadenopathy (present, absent)	9 mm calcified paratracheal node
Location (upper lobe, middle lobe, lower lobe)	RUL
Satellite lesions (nodules, ground glass attenuation)	Absent
PET scan (positive or negative, SUVmax)	Positive, SUV 16.7
Mayo model – derived probability of malignancy (0-100 %)	73%
VA model – derived probability of malignancy (0-100 %)	85%
Your clinical suspicion [probability of malignancy (0-100 %)]	

Recomandari in functie de etapa de administrare (gri: dupa datele clinice si tomografice; verde: dupa adaugarea datelor de predictie conform modelelor Mayo si VA; albastru: dupa adaugarea datelor de PET scan; rosu: avand toate datele de mai sus

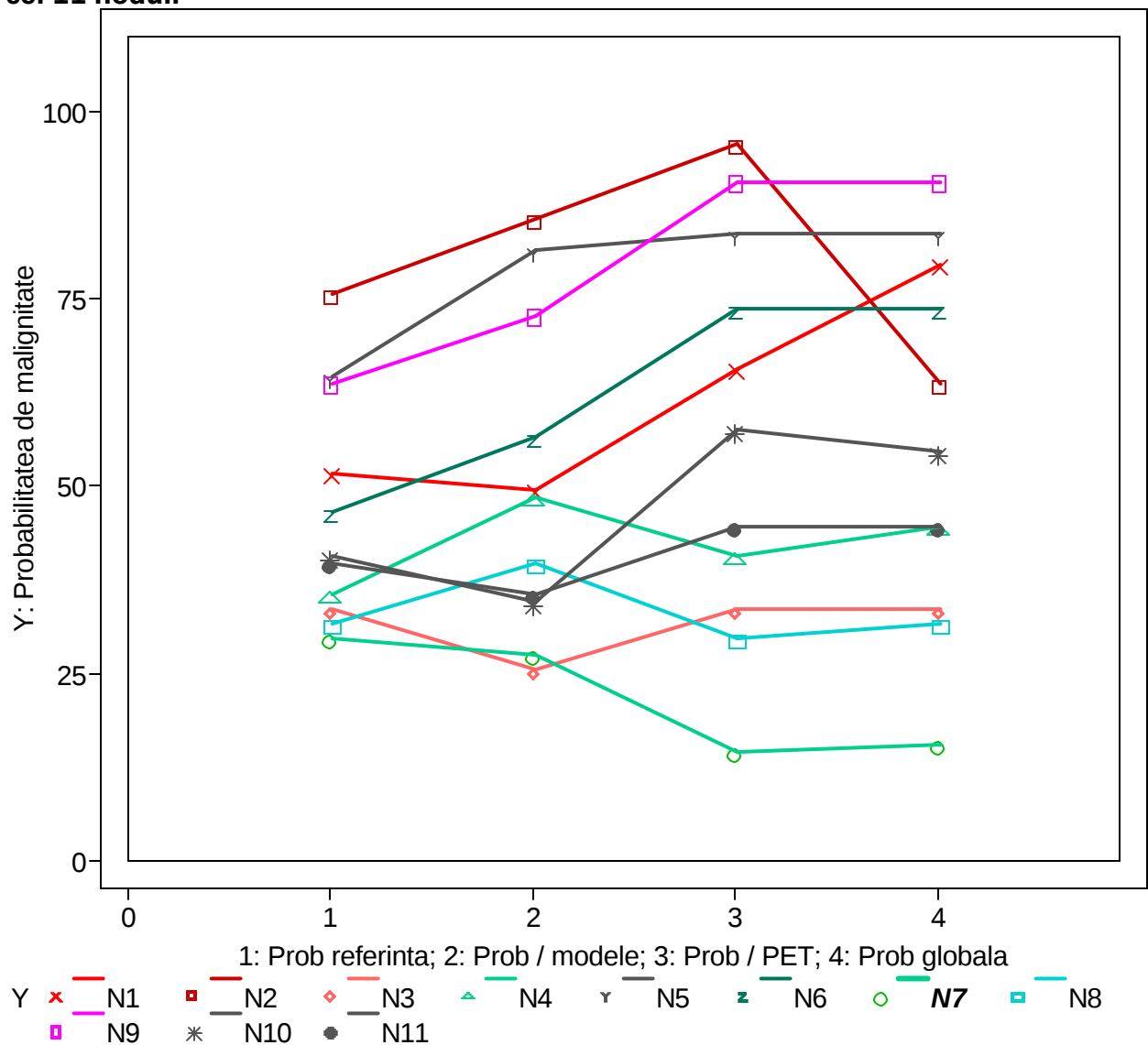
Nodulul 2, carcinom cu celule scuamoase (epidermoid)



Dupa cum se observa, examenul PET scan a fost solicitat de aproximativ 45% initial si aproape 17% dupa modelele de predictie, iar rezectia imediata a fost preponderant recomandata dupa datele de predictie, pe cand avand toate datele laolalta, procentul de recomandari pentru bronhoscopie cu biopsie a crescut semnificativ (in rosu).

Pentru a ilustra aici situatia globala a celor 11 noduli examinati, si cum a variat probabilitatea de malignitate de la o etapa la urmatoarea la toti respondentii (media), am realizat urmatoarea diagrama:

Grafic reprezentand probabilitatea de malignitate estimata (medie) pentru fiecare din cei 11 noduli



Acesti noduli au fost dupa cum urmeaza: N1: metastaza de carcinom rectal; N2: carcinom cu celule scuamoase (epidermoid); N3: metastaza de carcinom rectal; N4: adenocarcinom; N5: pseudotumora; N6: adenocarcinom cu elemente bronhioloalveolare; N7: adenocarcinom cu elemente bronhioloalveolare si focar adiacent de hiperplazie atipica adenoidiana; N8: adenocarcinom cu elemente bronhioloalveolare; N9: carcinom cu celule scuamoase (epidermoid); N10: granulom ne-cazeificat; N11: nodul benign (stabil X 5 ani).
In gri sunt reprezentati nodulii benigni; in diverse nuante de rosu: neoplazii agresive; in albastru/verde/turcoaz: AC/BAC, i.e. neoplasme cu crestere lenta.

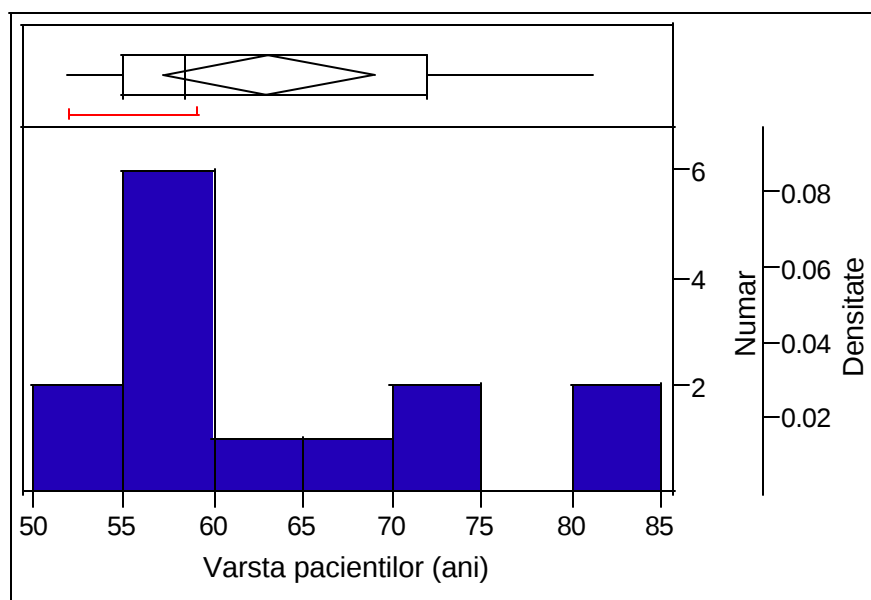
Analiza 3D - studiu pilot de derivare a timpilor de dublare (DT) si alti parametri de crestere

Acest studiu pilot de derivare a timpilor de dublare (DT) si alti parametri de crestere a fost efectuat ca o faza incipienta pentru etapa prospectiva a studiului VANS.

Au fost studiatii 10 pacienti consecutive care au avut in total 14 noduli, 13 dintre ei excizati de catre Sunil Singhal, chirurg toracic la Atlanta VAMC. Acesti noduli au fost studiatii cu tomografii seriate inainte de a fi excizati iar decizia de abord chirurgical a fost facuta pe baza analizei bidimensionale, conform practicii clinice curente. Figurile 23 si 24 ilustreaza 2 cazuri de noduli analizati pe baza tomografiilor secventiale (Figura 23) si la un moment dat, cu reconstructia 3D in cele 3 axe, (Figura 24).

Distributia pe sexe a pacientilor reflecta distributia generala a spitalului din cazuistica caruia s-au extras pacientii cu noduli rezecati (spitalul veteranilor, preponderent barbati).

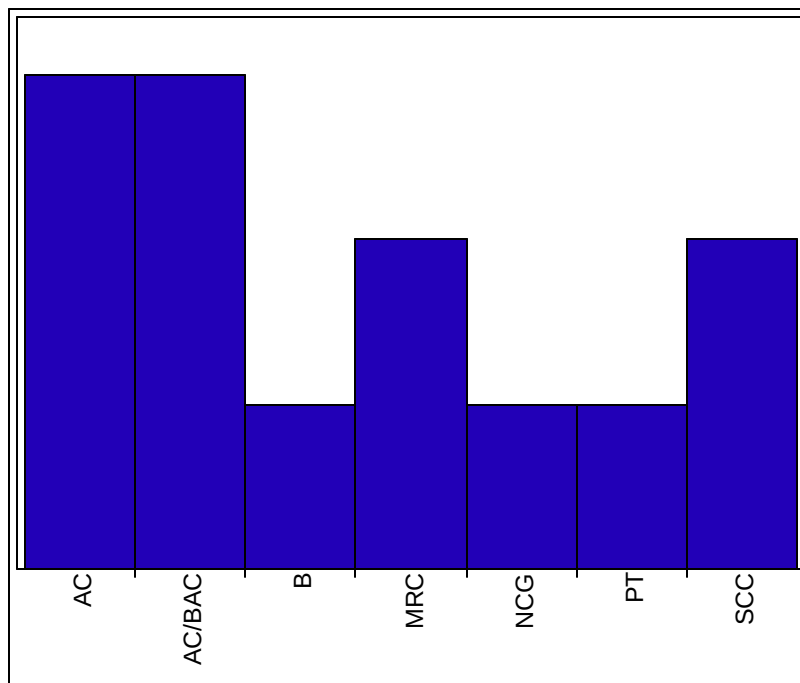
Distributia varstelor la cei 10 pacienti studiatii in faza pilot



Indicatori statistici de tendinta centrala:

Media	63.0
Deviatia Standard	10.0
Coeficientul de Variatie	2.6
Cuantila Sup 95% Medie	68.8
Cuantila inf 95% Medie	57.2
N	14

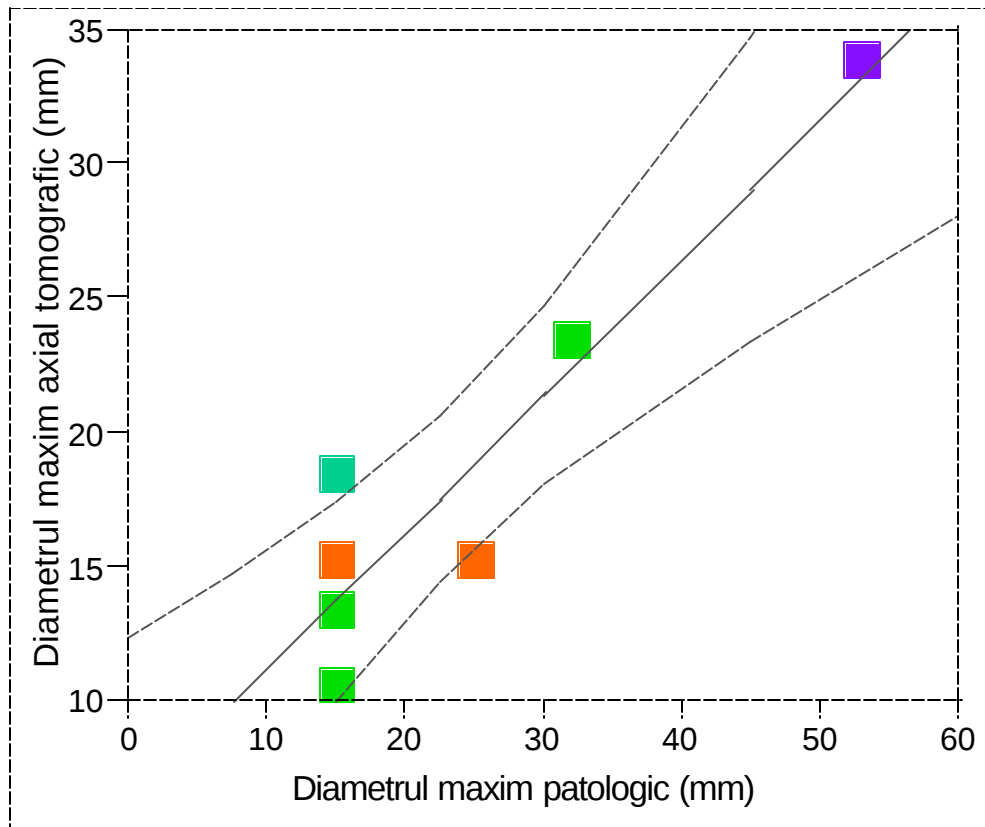
Tipul histopatologic



Legenda: AC: adenocarcinom, AC/BAC: adenocarcinom cu elemente bronhioloalveolare; B: benign; MRC: metastaze de carcinom rectal; NCG: granulom necazeificat; PT: pseudotumora; SCC: carcinoma cu cellule scuamoase (epidermoid)

Nivel	Numar	Prob
AC	3	0.23
AC/BAC	3	0.23
B	2	0.15
MRC	2	0.15
NCG	1	0.15
PT	1	0.07
SCC	2	0.15
Total	14	1.00

Diagrama ilustrand relatia dintre diametrul maxim axial tomografic preoperator si diametrul maxim patologic (preparat ex vivo) (mm)

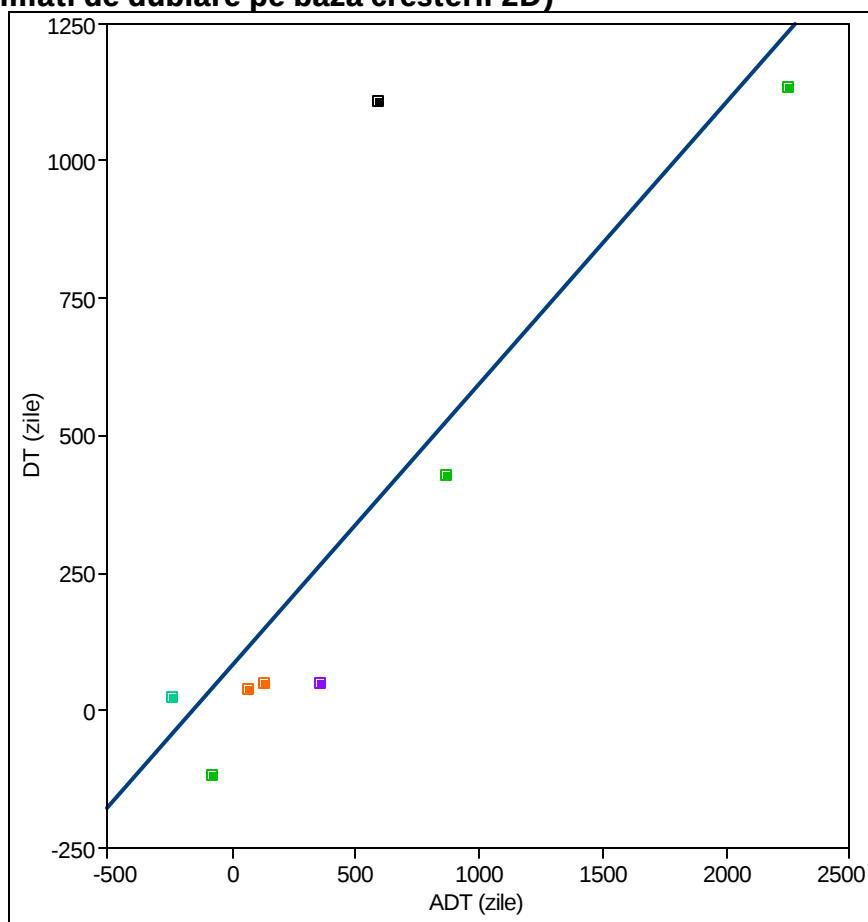


Ecuatia de regresie liniara (linia gri continua; liniile intrerupte reprezinta cate 1 SD)

Diam tomografic = = 5.977 + 0.513 Diam patologic (mm)

R^2	0.86
R^2 Ajustat	0.84
Radacina patrata a CV (deviatia standard a diferentelor)	3.14
Numar	7

Diagrama reprezentand relatia intre DT (timpii de dublare pe baza cresterii 3D) si ADT (timpii aproximati de dublare pe baza cresterii 2D)



Ecuatia de regresie liniara (linia albastra)

DT = 80.91 + 0.512 ADT (zile)

R^2	0.646
R^2 Ajustat	0.58
Radacina patrata a CV (deviatia standard a diferentelor)	325.38
Numar	8

Relatia intre caracteristicile nodurilor studiate in faza pilot si caracteristicile lor:

Nr	Tip Patol	?T (zile)	2D					
			D01 (mm)	D02 (mm)	D11 (mm)	D12 (mm)	PDC (%)	ADT (zile)
1	MRC	55	8.8	13.1	15.1	18.7	71	70
2	MRC	159	6.6	8.6	15.1	18.4	125	135
3	PT	92	28.4	41.2	33.8	61.6	19	366
4	AC/BAC	1106	5.5	7.2	13.2	15.9	140	875
5	AC/BAC	1106	7.4	381	10.4	18.3	40	2252
6	NCG	25	19.7	23.5	18.3	23.6	-7.1	-235

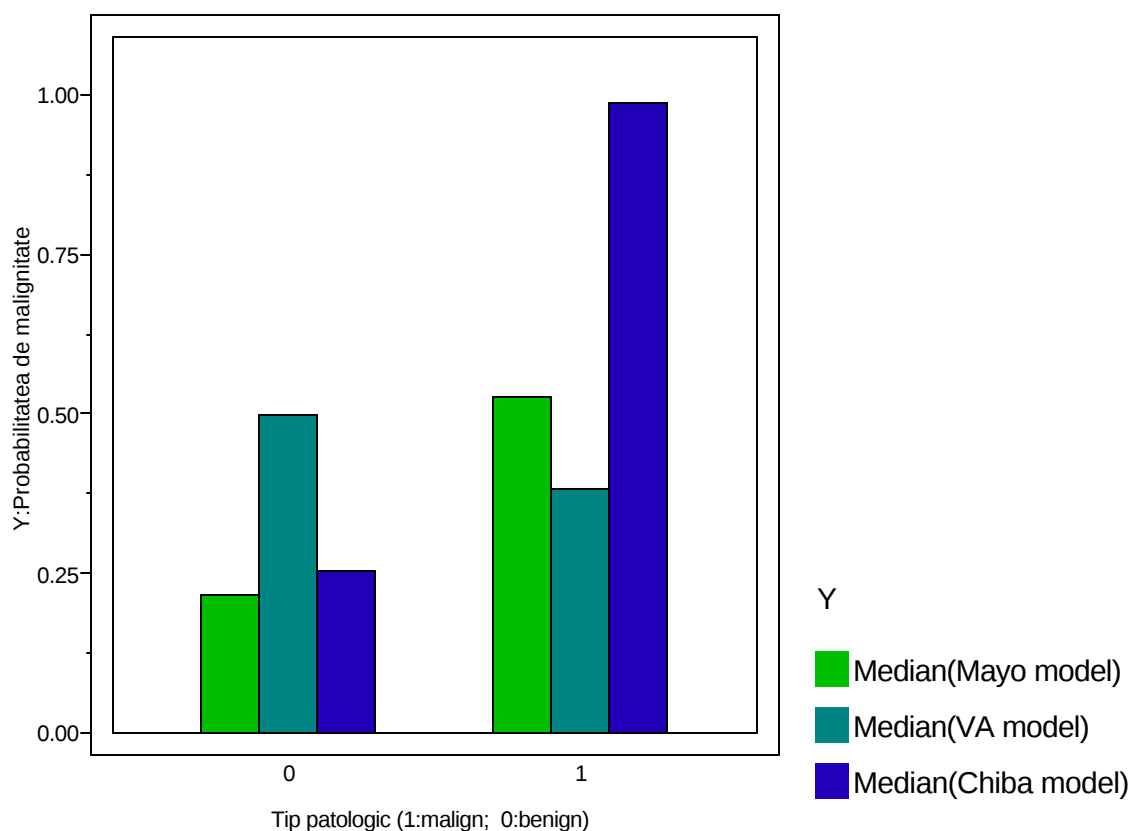
Nr.	Tip Patol	?T (zile)	3D				
			V0 (mm ³)	V1 (mm ³)	PVC (%)	MVGR (%)	DT (zile)
1	MRC	55	658	1788	171	74	38
2	MRC	159	207	2301	1011	58	45
3	PT	92	15030	58384	288	56	47
4	AC BAC	1106	135	821	508	5	424
5	AC BAC	1106	381	750	97	2	1131

6	NCG	25	1341	3087	130	176	21
---	-----	----	------	------	-----	-----	----

Legenda:

Nr: numarul de ordine al nodulului; ?T: T1-T0 (zile); D01, D02: diametrele maxime axiale la T0; D11, D12: diametrele maxime axiale la T1; PDC: schimbarea procentuala in diametru; ADT: timpul de dublare aproximativ (presupunand o forma elipsoidala); V0: volumul tumoral la momentul T0; V1: volumul tumoral la momentul T1; PVC: schimbarea procentuala in volum; MVGR: rata de crestere medie lunara; DT: timpul de dublare volumetric; MRC: metastaza de carcinom rectal; PT: pseudotumora; AC/BAC: adenocarcinom cu elemente bronhioloalveolare; NCG: granulom necazeificat.

Analiza globala de impact a modelelor de predictie Mayo si VA Relatia dintre probabilitatea de malignitate conform celor 3 modele (Mayo, VA si Chiba) la leziunile maligne (1) si la cele benigne (0).



Discutii

Nodulii pulmonari identificati si rezecati au caracteristici morfologice semnificativ diferite de cele descrise radiografic sau tomografic, in special pentru tomografele cu 1 pana la 4 detectori. Pentru a dovedi acest concept, am selectat un numar de 288 cazuri consecutive de tumori pulmonare cu tip patologic adenocarcinomatous sau carcinoame bronhioloalveolare, examinate intre anii 2000-2002 cu tomografe computerizate standard, efectuate anterior operatiei chirurgicale de excizie. In primul rand, decizia de rezectie chirurgicala s-a bazat pe o crestere calitativa sau cantitativa bidimensionala, conform standardului clinic al zilei. Nu ne-am propus sa analizam retrospectiv aceste modele de crestere, pentru ca tehnologia cu numar limitat de detectori, achizitionarea unor date anizotrope (voxeli cu rezolutie joasa in axa Z), precum si postprocesarea, arhivarea si stocarea duc toate la scaderea semnificativa a calitatii semnalului de analizat. In mod evident, analiza corelatiilor dimensionale *in vivo* versus *ex vivo* releva discrepante semnificative, dar nu de ordinul de marime de genul celor observate in studiul nostru. In analiza noastra comparativa, desi diametrele medii ale nodulilor descrisi radiografic sau tomografic versus cele patologice au fost destul de apropiate, a existat o dispersie majora, asa cum s-a aratat prin analiza Bland-Altman. Diferente de ordinul centrimetrilor sunt cu mult mai mari decat diferentele datorate microrarii prin desicare, absenta debitului cardiac si revolutiile respiratorii.

Analiza de reproductibilitate a metodei de pre-, post-procesare si de segmentare tridimensionala a nodulilor pulmonari utilizand 2 programe de software distincte, s-a aratat foarte exacta atat *in vivo*, cat si pe preparate de noduli artificiali (acrilici) de diverse dimensiuni (studiile pe 10 'fantome' pulmonare). Astfel, *in vivo*, s-a folosit si metoda modificata a lui Schwartz de estimare a volumului nodular ⁴⁷. Aceasta metoda a estimat relativ bine volumul real al nodulului, desi exista inca diferente semnificative. Eroarea de segmentare-resegmentare a nodulilor fantoma s-a dovedit a fi $< \pm 3\%$, si cu atat mai mica cu cat diametrul acestor preparate a fost mai mare. Astfel, pe preparate de 1 cm diametru, eroarea a fost $< \pm 1\%$.

Alte surse de eroare sunt reprezentate de: miscarea respiratorie, ciclul cardiac, artefacte de miscare in timpul achizitiei imaginilor tomografice precum si relatia de vecinatate cu structuri vasculare sau pleurale. Toate aceste erori de estimare duc, in marea majoritate a studiilor recente, incluzandu-l pe cel de fata, la erori de sub 20% pentru nodulii de peste 1 cm si de sub 50% pentru nodulii subcentrimetrici. Problema deosebita este pusa de acestia din urma, care ar reprezenta un rezervor clinic imens de patologie si care ar putea depasi limite de crestere de

peste 50% din volumul lor initial inainte de ar fi detectati cu certitudine ca fiind intr-adevar in crestere. Programele de procesare si de segmentare sunt inca departe de a fi perfecte, astfel incat aceste marje de eroare sa fie in mod cert sub limita de crestere semnificativa pentru nodulii mici si foarte mici pulmonari.

Presupunand ca avem la dispozitie deja o unealta sensibila si precisa care sa detecteze caracteristicile statice si dinamice sugestive de malignitate, am dorit sa aratam ca aceste masuratori tridimensionale sunt de fapt utile clinicianului si ca modifica practica clinica curenta intr-un mod semnificativ. Astfel, am conceput o analiza de tip chestionar de administrat unui grup mare de specialisti si rezidenti (fellows) in pneumologie, care a inclus o evaluare de referinta, prin care s-a stabilit care este suspiciunea de malignitate a nodulului pe baza datelor clinice, anamnestice si de caracterizare calitativa tomografica statica, urmata de o faza de aditie a informatiilor rezultate din modelarea prin ecuatii de regresie a acestor probabilitati, apoi de PET scan si in final de toate aceste date coroborate impreuna. Modificarile de estimare grosiera a probabilitatii de malignitate au fost inregistrate si comprate la participantii respondenti. Sau constatat schimbari majore, atat in sensul cresterii suspiciunii de malignitate la tumori benigne, cat si de scadere a probabilitatii de neoplazie la leziuni clar maligne. In mod asteptat, 'salturile' cele mai importante au fost generate de rezultatele investigatiei cu emisie de pozitroni (PET scan), desi cazurile selectate arata ca leziuni de genul pseudotumorilor pot fi fals-pozitive, iar cel al adenocarcinoamelor fals-negative. Aceasta analiza s-a facut pe 10 noduli cu etiologie cunoscuta (*ground truth* stabilit) si la un nodul presupus benign, datorita unei urmariri de peste 5 ani, care nu a avut nici o schimbare dimensionala. Concluzia acestei anchete de diagnostic si decizie terapeutica a aratat ca exista diferente majore de abord intre specialisti, chiar si din aceleasi centre, si ca se impune o clarificare si standardizare a atitudinii in fata acestor leziuni pulmonare.

De fapt, autorul acestei lucrari (OI) face parte dintr-un grup multidisciplinar regional de lucru, care isi propune determinarea si implementarea unor protocoale explicite la pacientii veterani din sud-estul Statelor Unite ale Americii (o zona care include 5 state) care sunt detectati cu leziuni nodulare intratoracice.

Analiza de impact clinic a stabilit in faza sa preliminara ca aceste metode cantitative au un rol major de influentare a abordului diagnostic si terapeutic pentru nodulii si masele pulmonare. Metodele de predictie alese (metoda publicata de Swensen et al, numita modelul Mayo; metoda publicata de M. Gould et al, numita modelul VA si metoda simplificata a lui Yonemori, din Chiba,

Japonia, denumita modelul Chiba) au aratat ca ele sunt in sine niste instrumente imperfecte. De fapt, AUROC pentru aceste modele a fost 0.52, 0.53 si 0.58, ceea ce subliniaza ca procesul diagnostic este un conglomerat de decizii mult mai complex decat ar putea prezice aceste modele de regresie neliniara. Chiar daca obiectivul specific al acestei investigatii nu a fost sa dovedeasca ca aceste modele de predictie pot inlocui procesul individualizat de decizie, este clar ca ele sunt inca departe de a fi foarte utile in a prezice cu acuratete acceptabila suspiciunea de malignitate.

Ultima faza a cercetarii prezente s-a constituit in studiul pilot, pe 11 noduli, de derivare a indicatorilor de crestere bi- si tri-dimensionala. Interesant, desi suspiciunea de malignitate nu a fost prezisa in mod foarte precis de modelele sus-mentionate, s-a observat, de asemenea si o necorelatie cu timpii de dublare sau alti indicatori de crestere volumetrica. Astfel, nu intamplator, leziuni benigne de tipul granuloamelor necazeificate (in speta, nodul sarcoidotic) au avut un timp de dublare foarte scurt (25 zile), iar leziuni canceroase precum adenocarcinoamele si carcinoamele bronhioloalveolare au avut timp de dublare foarte lungi (875, 2252 zile, etc). Timp de dublare relativ scurti au fost observati si in cazul unor leziuni metastatice cu punct de origine de la adenocarcinoame rectale primitive rezecate (38 si 45 zile). Acest lucru, daca va fi confirmat in studii ulterioare, poate fi util in stabilirea etiologiei lezionale (nodul benign versus metastatic?).

Concluzii

Lucrarea de fata investigheaza relatia dintre o tehnologie tomografica relativ noua si detectarea nodulilor cu crestere sugestiva de malignitate, cu consecinte implicite asupra stadializarii si prognosticului neoplasmului primitiv bronhopulmonar.

Una din aceste tehnologii in plina dezvoltare este reprezentata de programele computerizate de inregistrare, postprocesare si reconstructie tridimensionala a acestor leziuni nodulare intratoracice.

Abordul diagnostic si terapeutic in cazul nodulilor pulmonari asimptomatici este inca incomplet standardizat si majoritatea specialistilor recunosc ca in practica curenta exista o variabilitate majora, in ciuda unor recomandari oficiale de practica clinica.

In lucrarea de fata am aratat cateva discrepante majore:

- a.** Intre masuratorile cantitative bidimensionale pe tomografia computerizata axiala si determinarile efectuate de catre patolog, dupa excizie; desi o parte din aceste discrepante sunt explicabile (legate de desicare, de paucitatea continutului sangvin, fenomenelor de

autoliza, etc.), in analiza noastra ele au fost mult mai accentuate, una din cauze fiind imperfectiunile inerente ale detectarii, procesarii si analizarii bidimensionale ale nodulilor pulmonari;

- b.** Intre masuratorile bidimensionale standard si cele tridimensionale generate cu noile tipuri de tomografe, cu detectori multipli (MDCT), astfel incat acestea din urma sunt mult mai precise si mai sensibile in a detecta modele de crestere potential maligne
- c.** Intre masuratorile repetate ale nodulilor pulmonari care sunt juxtapleurali sau juxtavasculari, in principal datorita imperfectiunilor intrinseci ale algoritmilor de delimitare (segmentare) a nodulilor detectati si caracterizati; spre deosebire de acestia, nodulii inconjurati de parenchim pulmonar normal, aerat, pot fi caracterizati cu mare precizie si acuratete, dupa cum au aratat studiile de repetabilitate si validitate, atat *in vivo*, cat si *in vitro*
- d.** Intre deciziile unor specialisti in domeniu bazate pe datele clinice si tomografice ale unor pacienti cu noduli pulmonari, atat tridimensionale cat si bidimensionale
- e.** Intre indicii de crestere volumetrica si cei bazati pe date bidimensionale; daca timpii de dublare foarte scurti pot reprezenta formatiuni benigne, pe de alta parte, timpii de dublare de peste 365 zile nu reprezinta deloc intotdeauna leziuni benigne, ci pot fi tumori maligne cu crestere lenta, precum adenocarcinoamele si carcinoamele bronhiolo-alveolare.

In concluzie, tehnologiile noi tomografice si utilizarea masuratorilor de crestere volumetrica pot reprezenta ustensile de importanta cruciala in stadializare, prognostic si terapia nodulilor pulmonari, parte din care sunt neoplazii pulmonare in faze incipiente. Studiile viitoare vor confirma si/sau rafina si mai mult aceste concepte, precum si vor clarifica utilitatea acestor tehnologii in practica clinica de zi cu zi. Semnificatia de stadializare si de prognostic a acestor caracteristici statice si dinamice ramane inca un domeniu de explorat.

Bibliografie generala

1. Anastasatu, C., D. Ploeanu, and D. Burnea. 1984. [The problem of bronchopulmonary cancer throughout the world and in our country]. *Rev.Ig Bacteriol.Virusol.Parazitol.Epidemiol.Pneumoftiziol.Pneumoftiziol.* 33:1-13.
2. Voicu-Maceseanu, A., M. Nitu, M. Olteanu, and D. Bica. 2007. [Epidemiology of lung cancer]. *Pneumologia* 56:78-84.
3. Ioachimescu, O. and E. Corlan. 2007. [New developments in staging and prognosis of bronchopulmonary carcinoma. Part I: Epidemiology and diagnostic investigations]. *Pneumologia*. 56:129-136.

4. Gherasim, L. 2003. Tumoriile bronhopulmonare. In Editura Medicala, editor Medicina Interna, 2 ed. Bucuresti. 78-96.
5. Ginsberg, R. J. 2002. Atlas of Clinical Oncology: Lung Cancer, 1 ed. BC Decker Inc, Hamilton, Canada.
6. Travis, W. D., K. Garg, W. A. Franklin, I. I. Wistuba, B. Sabloff, M. Noguchi, R. Kakinuma, M. Zakowski, M. Ginsberg, R. Padera, F. Jacobson, B. E. Johnson, F. Hirsch, E. Brambilla, D. B. Flieder, K. R. Geisinger, F. Thunnissen, K. Kerr, D. Yankelevitz, T. J. Franks, J. R. Galvin, D. W. Henderson, A. G. Nicholson, P. S. Hasleton, V. Roggli, M. S. Tsao, F. Cappuzzo, and M. Vazquez. 2006. Bronchioloalveolar carcinoma and lung adenocarcinoma: the clinical importance and research relevance of the 2004 World Health Organization pathologic criteria. *J.Thorac.Oncol.* 1:S13-S19.
7. Christiani, D. C., W. Pao, J. C. DeMartini, R. I. Linnoila, A. M. Malkinson, A. Onn, K. A. Politi, M. Sharp, and K. K. Wong. 2006. BAC consensus conference, November 4-6, 2004: epidemiology, pathogenesis, and preclinical models. *J.Thorac.Oncol.* 1:S2-S7.
8. Beasley, M. B., E. Brambilla, and W. D. Travis. 2005. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin.Roentgenol.* 40:90-97.
9. Travis, W. D., T. V. Colby, and B. Corrin 1999. Histologic typing of lung and pleural tumors. In WHO World Health Organization Pathology Panel, editor WHO International Histological Classification of Tumors Springer Verlag, New York. 46-55.
10. Ioachimescu, O. C. and A. C. Mehta. 2005. Bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma of the lung: a morphogenetic journey. *Journal of Bronchology* 12:174-180.
11. Ioachimescu, O. C. and A. C. Mehta. 2005. From cystic pulmonary airway malformation, to bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Eur.Respir.J.* 26:1181-1187.
12. Barsky, S. H., R. Cameron, K. E. Osann, D. Tomita, and E. C. Holmes. 1994. Rising incidence of bronchioloalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathologic features. *Cancer* 73:1163-1170.
13. Henschke, C. I., D. I. McCauley, D. F. Yankelevitz, D. P. Naidich, G. McGuinness, O. S. Miettinen, D. M. Libby, M. W. Pasmantier, J. Koizumi, N. K. Altorki, and J. P. Smith. 1999. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354:99-105.
14. Swensen, S. J., J. R. Jett, J. A. Sloan, D. E. Midthun, T. E. Hartman, A. M. Sykes, G. L. Aughenbaugh, F. E. Zink, S. L. Hillman, G. R. Noetzel, R. S. Marks, A. C. Clayton, and P. C. Pairolero. 2002. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 165:508-513.
15. Swensen, S. J., M. D. Silverstein, D. M. Ilstrup, C. D. Schleck, and E. S. Edell. 1997. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch.Intern.Med* 157:849-855.
16. Swensen, S. J., J. R. Jett, T. E. Hartman, D. E. Midthun, J. A. Sloan, A. M. Sykes, G. L. Aughenbaugh, and M. A. Clemens. 2003. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 226:756-761.
17. Henschke, C. I., D. F. Yankelevitz, D. P. Naidich, D. I. McCauley, G. McGuinness, D. M. Libby, J. P. Smith, M. W. Pasmantier, and O. S. Miettinen. 2004. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 231:164-168.
18. DAVIS, E. W., S. Katz, and J. W. PEABODY, Jr. 1956. Calcification within the solitary pulmonary nodule; a fallible sign of benignity. *Am.Rev.Tuberc.* 74:106-111.
19. Steele, J. D. 1963. The solitary pulmonary nodule. report of a cooperative study of resected asymptomatic solitary pulmonary nodules in males. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 46:21-39.

20. Gurney, J. W. 1993. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology* 186:405-413.
21. Takashima, S., S. Sone, F. Li, Y. Maruyama, M. Hasegawa, T. Matsushita, F. Takayama, and M. Kadoya. 2003. Small solitary pulmonary nodules (< or =1 cm) detected at population-based CT screening for lung cancer: Reliable high-resolution CT features of benign lesions. *AJR Am J.Roentgenol.* 180:955-964.
22. Henschke, C. I., D. F. Yankelevitz, R. Mirtcheva, G. McGuinness, D. McCauley, and O. S. Miettinen. 2002. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am.J.Roentgenol.* 178:1053-1057.
23. Suzuki, K., K. Nagai, J. Yoshida, H. Ohmatsu, K. Takahashi, M. Nishimura, and Y. Nishiwaki. 1999. Video-assisted thoracoscopic surgery for small indeterminate pulmonary nodules: indications for preoperative marking. *Chest* 115:563-568.
24. Zerhouni, E. A., F. P. Stitik, S. S. Siegelman, D. P. Naidich, S. S. Sagel, A. V. Proto, J. R. Muhm, J. W. Walsh, C. R. Martinez, R. T. Heelan, and . 1986. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology* 160:319-327.
25. Siegelman, S. S., N. F. Khouri, F. P. Leo, E. K. Fishman, R. M. Braverman, and E. A. Zerhouni. 1986. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology* 160:307-312.
26. Wahidi, M. M., J. A. Govert, R. K. Goudar, M. K. Gould, and D. C. McCrory. 2007. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132:94S-107S.
27. DAVIS, E. W., S. Katz, and J. W. PEABODY, Jr. 1956. The solitary pulmonary nodule; a ten year study based on 215 cases. *J.Thorac.Surg.* 32:728-770.
28. Zwirerwich, C. V., S. Vedal, R. R. Miller, and N. L. Muller. 1991. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 179:469-476.
29. Xu, D. M., R. J. van Klaveren, G. H. de Bock, A. Leusveld, Y. Zhao, Y. Wang, R. Vliegenthart, H. J. de Koning, E. T. Scholten, J. Verschakelen, M. Prokop, and M. Oudkerk. 2007. Limited value of shape, margin and CT density in the discrimination between benign and malignant screen detected solid pulmonary nodules of the NELSON trial. *Eur.J.Radiol.*
30. Tozaki, M., N. Ichiba, and K. Fukuda. 2005. Dynamic magnetic resonance imaging of solitary pulmonary nodules: utility of kinetic patterns in differential diagnosis. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 29:13-19.
31. Swensen, S. J., L. R. Brown, T. V. Colby, and A. L. Weaver. 1995. Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. *Radiology* 194:393-398.
32. Furuya, K., S. Murayama, H. Soeda, J. Murakami, Y. Ichinose, H. Yabuuchi, Y. Katsuda, M. Koga, and K. Masuda. 1999. New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on high-resolution CT. *Acta Radiol.* 40:496-504.
33. Siegelman, S. S., N. F. Khouri, W. W. Scott, Jr., F. P. Leo, U. M. Hamper, E. K. Fishman, and E. A. Zerhouni. 1986. Pulmonary hamartoma: CT findings. *Radiology* 160:313-317.
34. Naidich, D. P., R. Sussman, W. L. Kutcher, C. P. Aranda, S. M. Garay, and N. A. Ettenger. 1988. Solitary pulmonary nodules. CT-bronchoscopic correlation. *Chest* 93:595-598.
35. Qiang, J. W., K. R. Zhou, G. Lu, Q. Wang, X. G. Ye, S. T. Xu, and L. J. Tan. 2004. The relationship between solitary pulmonary nodules and bronchi: multi-slice CT-pathological correlation. *Clin Radiol.* 59:1121-1127.

36. Choi, J. A., J. H. Kim, K. T. Hong, H. S. Kim, Y. W. Oh, and E. Y. Kang. 2000. CT bronchus sign in malignant solitary pulmonary lesions: value in the prediction of cell type. *Eur.Radiol.* 10:1304-1309.
37. Woodring, J. H. and A. M. Fried. 1983. Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung: a follow-up study. *AJR Am.J.Roentgenol.* 140:473-474.
38. Woodring, J. H., A. M. Fried, and V. P. Chuang. 1980. Solitary cavities of the lung: diagnostic implications of cavity wall thickness. *AJR Am.J.Roentgenol.* 135:1269-1271.
39. Cummings, S. R., G. A. Lillington, and R. J. Richard. 1986. Managing solitary pulmonary nodules. The choice of strategy is a "close call". *Am.Rev.Respir.Dis.* 134:453-460.
40. Aoki, T., H. Nakata, H. Watanabe, K. Nakamura, T. Kasai, H. Hashimoto, K. Yasumoto, and M. Kido. 2000. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J.Roentgenol.* 174:763-768.
41. Takashima, S., Y. Maruyama, M. Hasegawa, T. Yamanda, T. Honda, M. Kadoya, and S. Sone. 2003. CT findings and progression of small peripheral lung neoplasms having a replacement growth pattern. *AJR Am J.Roentgenol.* 180:817-826.
42. Kakinuma, R., H. Ohmatsu, M. Kaneko, M. Kusumoto, J. Yoshida, K. Nagai, Y. Nishiwaki, T. Kobayashi, R. Tsuchiya, H. Nishiyama, E. Matsui, K. Eguchi, and N. Moriyama. 2004. Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 28:17-23.
43. Erasmus, J. J., G. W. Gladish, L. Broemeling, B. S. Sabloff, M. T. Truong, R. S. Herbst, and R. F. Munden. 2003. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J.Clin Oncol.* 21:2574-2582.
44. Yankelevitz, D. F. and C. I. Henschke. 1997. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR Am.J.Roentgenol.* 168:325-328.
45. Schwartz, L. H., M. S. Ginsberg, D. DeCorato, L. N. Rothenberg, S. Einstein, P. Kijewski, and D. M. Panicek. 2000. Evaluation of tumor measurements in oncology: use of film-based and electronic techniques. *J.Clin Oncol.* 18:2179-2184.
46. Revel, M. P., C. Lefort, A. Bissery, M. Bienvenu, L. Aycard, G. Chatellier, and G. Frija. 2004. Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology* 231:459-466.
47. Schwartz, M. 1961. A biometrical approach to clinical tumor growth. *Cancer* 14:1272-1294.
48. Revel, M. P., A. Bissery, M. Bienvenu, L. Aycard, C. Lefort, and G. Frija. 2004. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? *Radiology* 231:453-458.
49. Yankelevitz, D. F., A. P. Reeves, W. J. Kostis, B. Zhao, and C. I. Henschke. 2000. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology* 217:251-256.
50. Yankelevitz, D. F., R. Gupta, B. Zhao, and C. I. Henschke. 1999. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT--preliminary experience. *Radiology* 212:561-566.
51. Ko, J. P. and M. Betke. 2001. Chest CT: automated nodule detection and assessment of change over time--preliminary experience. *Radiology* 218:267-273.
52. Kostis, W. J., A. P. Reeves, D. F. Yankelevitz, and C. I. Henschke. 2003. Three-dimensional segmentation and growth-rate estimation of small pulmonary nodules in helical CT images. *IEEE Trans.Med.Imaging* 22:1259-1274.

53. Ko, J. P., H. Rusinek, E. L. Jacobs, J. S. Babb, M. Betke, G. McGuinness, and D. P. Naidich. 2003. Small pulmonary nodules: volume measurement at chest CT --phantom study. *Radiology* 228:864-870.
54. Wormann, D., G. Kohl, E. Klotz, A. Marheine, F. Beyer, W. Heindel, and S. Diederich. 2004. Volumetric measurements of pulmonary nodules at multi-row detector CT: in vivo reproducibility. *Eur.Radiol.* 14:86-92.
55. Boll, D. T., R. C. Gilkeson, T. R. Fleiter, K. A. Blackham, J. L. Duerk, and J. S. Lewin. 2004. Volumetric assessment of pulmonary nodules with ECG-gated MDCT. *AJR Am J.Roentgenol.* 183:1217-1223.
56. Kostis, W. J., D. F. Yankelevitz, A. P. Reeves, S. C. Fluture, and C. I. Henschke. 2004. Small pulmonary nodules: reproducibility of three-dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow-up CT. *Radiology* 231:446-452.
57. Steele, J. D. and P. Buell. 1973. Asymptomatic solitary pulmonary nodules. Host survival, tumor size, and growth rate. *J Thorac.Cardiovasc.Surg.* 65:140-151.
58. Geddes, D. M. 1979. The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumour growth. *Br.J Dis.Chest* 73:1-17.
59. Winer-Muram, H. T., S. G. Jennings, R. D. Tarver, A. M. Aisen, M. Tann, D. J. Conces, and C. A. Meyer. 2002. Volumetric growth rate of stage I lung cancer prior to treatment: serial CT scanning. *Radiology* 223:798-805.
60. DAVIS, E. W., S. Katz, and J. W. PEABODY, Jr. 1956. The solitary pulmonary nodule; a ten year study based on 215 cases. *J.Thorac.Surg.* 32:728-770.
61. Toomes, H., A. Delphendahl, H. G. Manke, and I. Vogt -Moykopf. 1983. The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions. *Cancer* 51:534-537.
62. Higgins, G. A., T. W. Shields, and R. J. Keehn. 1975. The solitary pulmonary nodule. Ten-year follow-up of veterans administration-armed forces cooperative study. *Arch.Surg.* 110:570-575.
63. Cummings, S. R., G. A. Lillington, and R. J. Richard. 1986. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. A Bayesian approach. *Am.Rev.Respir.Dis.* 134:449-452.
64. Gurney, J. W., D. M. Lyddon, and J. A. McKay. 1993. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. *Radiology* 186:415-422.
65. Quint, L. E., C. H. Park, and M. D. Iannettoni. 2000. Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms. *Radiology* 217:257-261.
66. Andrea, S., C. Paolo, S. Ascanelli, S. Davide, and P. Enzo. 2001. Significance of a single pulmonary nodule in patients with previous history of malignancy. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 20:1101-1105.
67. Mery, C. M., A. N. Pappas, R. Bueno, S. J. Mentzer, J. M. Lukanich, D. J. Sugarbaker, and M. T. Jaklitsch. 2004. Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest* 125:2175-2181.
68. Pope, C. A., III, R. T. Burnett, M. J. Thun, E. E. Calle, D. Krewski, K. Ito, and G. D. Thurston. 2002. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287:1132-1141.
69. Mannino, D. M., S. M. Aguayo, T. L. Petty, and S. C. Redd. 2003. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch.Intern.Med.* 163:1475-1480.
70. Spitz, M. R., W. K. Hong, C. I. Amos, X. Wu, M. B. Schabath, Q. Dong, S. Shete, and C. J. Etzel. 2007. A risk model for prediction of lung cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 99:715-726.

71. Edwards, F. H., P. S. Schaefer, S. Callahan, G. M. Graeber, and R. A. Albus. 1987. Bayesian statistical theory in the preoperative diagnosis of pulmonary lesions. *Chest* 92:888-891.
72. Edwards, F. H., P. S. Schaefer, A. J. Cohen, R. F. Bellamy, L. Thompson, G. M. Graeber, and M. J. Barry. 1989. Use of artificial intelligence for the preoperative diagnosis of pulmonary lesions. *Ann. Thorac. Surg.* 48:556-559.
73. Gould, M. K., L. Ananth, and P. G. Barnett. 2007. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest* 131:383-388.
74. Schultz, E. M., G. D. Sanders, P. R. Trotter, E. F. Patz, Jr., G. A. Silvestri, D. K. Owens, and M. K. Gould. 2007. Validation of Two Models to Estimate the Probability of Malignancy in Patients with Solitary Pulmonary Nodules. *Thorax*.
75. Yonemori, K., U. Tateishi, H. Uno, Y. Yonemori, K. Tsuta, M. Takeuchi, Y. Matsuno, Y. Fujiwara, H. Asamura, and M. Kusumoto. 2007. Development and validation of diagnostic prediction model for solitary pulmonary nodules. *Respirology*. 12:856-862.
76. Shiraishi, J., Q. Li, K. Suzuki, R. Engelmann, and K. Doi. 2006. Computer-aided diagnostic scheme for the detection of lung nodules on chest radiographs: localized search method based on anatomical classification. *Med. Phys.* 33:2642-2653.
77. Nakamura, K., H. Yoshida, R. Engelmann, H. MacMahon, S. Katsuragawa, T. Ishida, K. Ashizawa, and K. Doi. 2000. Computerized analysis of the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with use of artificial neural networks. *Radiology* 214:823-830.

Note