



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
*«Προηγμένα Συστήματα και Μέθοδοι στη Βιοϊατρική Τεχνολογία»*

# Πρώιμη Διάγνωση του Καρκίνου του Πνεύμονα και ο Ρόλος της Τεχνητής Νοημοσύνης

Μπρέσκα Ανεζούλα  
Αριθμός Μητρώου: 2009

Επιβλέπων Καθηγητής  
Φούντος Γεώργιος, Καθηγητής

Αθήνα 15/05/2022

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ο Επιβλέπων Καθηγητής

Φούντος Γεώργιος

Καθηγητής

Βαλαής Ιωάννης

Καθηγητής

Μιχαήλ Χρήστος

Επίκουρος Καθηγητής

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η υπογράφουσα Μπρέσκα Ανεζούλα του Αναργύρου, με αριθμό μητρώου 2009, φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών ‘‘Προηγμένα Συστήματα και Μέθοδοι στη Βιοιατρική Τεχνολογία’’, του Τμήματος Μηχανικών Βιοιατρικής, της Σχολής Μηχανικών, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του διπλώματός μου».

Ημερομηνία  
15/5/2022

Η Δηλούσα  
Μπρέσκα Ανεζούλα

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί σήμερα την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες αποτελώντας 25% των περιπτώσεων. Ένας βασικός λόγος για το υψηλό αυτό ποσοστό είναι η αδυναμία πρώιμης διάγνωσης του καθώς τα περιστατικά διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο όπου η θεραπεία δεν έχει ουσιαστικά κάποιο αποτέλεσμα. Η έγκαιρη επομένως διάγνωση αποτελεί το κυριότερο όπλο εναντίον του καθώς και μία από τις βασικότερες επιδιώξεις της επιστημονικής κοινότητας για το θέμα αυτό. Τα τελευταία χρόνια, με την πρόοδο της τεχνολογίας καθώς και της Σύγχρονης Φυσικής, κατέστη δυνατή η χρήση διαφόρων απεικονιστικών μεθόδων και προτύπων-εργαλείων από το ιατρικό προσωπικό. Η Τεχνητή Νοημοσύνη (TN) αποτελεί ίσως το πιο πρόσφατο επίτευγμα των ανωτέρω επιστημών. Η ζεύξη του θαυμαστού κόσμου της με την Ιατρική Επιστήμη αναμένεται να οδηγήσει σε εκπληκτικά αποτελέσματα. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η καταγραφή του ρόλου της TN και των συναφών τεχνολογιών, στη πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα καθώς και η αποτύπωση των προκλήσεων που καλείται η επιστημονική κοινότητα να αντιμετωπίσει στο θέμα αυτό. Προκειμένου η εργασία αυτή να είναι το δυνατόν επικαιροποιημένη, η αναζήτηση των στοιχείων έγινε κατά κύριο λόγο μέσω διαδικτύου και δε έγκυρων ιατρικών και επιστημονικών δημοσιεύσεων. Στην προσπάθεια επικέντρωσης στο ερώτημα του θέματος και λαμβάνοντας υπ' όψιν το γνωστικό επίπεδο των αναγνωστών της, περιγράφει με σχετική συντομία ιατρικά θέματα φυσιολογίας και τεχνολογίας, αναλύοντας μόνο αυτά τα οποία είναι χρήσιμα για την κατανόηση των θεμάτων που αναπτύσσονται. Η εργασία καταλήγει τονίζοντας τη θετική συμβολή της TN που αναμένεται να έχει στον στόχο του θέματός της. Παράλληλα σημειώνει πως ακόμη υπολείπονται αρκετά βήματα όπως κλινικές εφαρμογές και πρωτόκολλα πιστοποίησης προκειμένου να εφαρμοσθεί σε ένα σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.

*Λέξεις Κλειδιά: καρκίνος του πνεύμονα, προσυμπτωματικός έλεγχος , αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης, αλγόριθμοι, τεχνητή νοησύνη, μηχανική μάθηση, βαθιά μάθηση.*

## ABSTRACT

Lung cancer is currently the leading cause of cancer death in both men and women, accounting for 25% of cases. A key reason for this high rate is the inability to diagnose it early as cases are diagnosed at an advanced stage where treatment has virtually no effect. Early diagnosis is therefore the main weapon against it as well as one of the main aspirations of the scientific community on this issue. In recent years, with the advancement of technology as well as Modern Physics, it has become possible to use various imaging methods and models-tools by medical staff. Artificial Intelligence (AI) is perhaps the most recent achievement of the above sciences. The connection of its wonderful world with Medical Science is expected to lead to amazing results. The purpose of this work is to document the role of TN and related technologies in the early diagnosis of lung cancer as well as to document the challenges that the scientific community is called upon to address in this regard. In order for this work to be as up-to-date as possible, the search for the data was carried out mainly through the internet and particularly in valid medical and scientific publications. In an attempt to focus on the question of the subject and taking into account the cognitive level of its readers, it briefly describes medical issues of physiopathology and technology, analyzing only those that are useful for understanding the issues that are developing. The work concludes by emphasizing the positive contribution of TN that is expected to have in the goal of its subject. At the same time, the study notes that several steps are still missing, such as clinical applications and certification protocols in order to be implemented in a healthcare system.

*Keywords: lung cancer, screening, low dose computed tomography, LDCT, algorithms, artificial intelligence, AI, machine learning, deep learning.*

## **Ευχαριστίες:**

Ευχαριστώ την οικογένειά μου για την κατανόηση, την συμπαράστασή της και την δύναμη που μου έδωσε καθόλη αυτή την απαιτητική περίοδο, καθώς και τον επιβλέποντα καθηγητή μου για την πολύτιμη καθοδήγηση και εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	1
<b>Σκοπός</b> .....	1
<b>Μέθοδος</b> .....	1
<b>Δομή της εργασίας</b> .....	2
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ</b> .....	3
<b>1.1 . ΤΥΠΟΙ</b> .....	5
1.1.1. Οζίδια πνευμόνων .....	5
1.1.2. SCLC .....	5
1.1.3. NSCLC .....	6
1.1.4. Μεσοθηλίωμα .....	7
1.1.5. Άλλοι τύποι καρκίνων .....	7
<b>1.2. ΑΙΤΙΑ</b> .....	8
1.2.1. Το κάπνισμα .....	8
1.2.2. Παθητικό κάπνισμα .....	8
1.2.3. Ραδόνιο.....	9
1.2.4. Επαγγελματική έκθεση και ρύπανση .....	9
<b>1.3. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ</b> .....	10
<b>1.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ</b> .....	11
<b>1.5. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ</b> .....	13
1.5.1. Σταδιοποίηση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα .....	13
1.5.2. Σταδιοποίηση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα .....	16
<b>1.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ</b> .....	17
1.6.1. Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα.....	17
1.6.2. Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα .....	18
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ</b> .....	19
<b>2.1. ΓΕΝΙΚΑ</b> .....	19
<b>2.2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ</b> .....	19
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΩΙΜΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ- LUNG CANCER SCREENING</b> .....	27
<b>3.1. ΓΕΝΙΚΑ</b> .....	27

<b>3.2. ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ .....</b>	<b>30</b>
<b>3.3. ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΤΥΕΛΩΝ .....</b>	<b>31</b>
<b>3.4. ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>33</b>
<b>3.5. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....</b>	<b>36</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ ΧΑΜΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ (LOW DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY-LDCT) ΣΤΟΝ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΈΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....</b>	<b>41</b>
<b>4.1. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΧΑΜΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ.....</b>	<b>42</b>
<b>4.2. ΟΦΕΛΗ .....</b>	<b>44</b>
4.2.1. Μειωμένη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα.....	44
4.2.2. Ποιότητα Ζωής.....	45
<b>4.3. ΚΙΝΔΥΝΟΙ.....</b>	<b>45</b>
4.3.1. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα.....	46
4.3.2. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.....	47
4.3.3. Μάταιη ανίχνευση μικρών επιθετικών όγκων .....	47
4.3.4. Μάταιη ανίχνευση πολύ αργά εξελισσόμενης νόσου .....	48
4.3.5. Ποιότητα Ζωής.....	49
4.3.6. Περίττοι έλεγχοι.....	49
4.3.7. Έκθεση σε ακτινοβολία με LDCT .....	50
4.3.8. Αυξημένο κόστος.....	50
<b>4.4. ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΟΣΤΟΥΣ - ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....</b>	<b>52</b>
<b>4.5. ΚΟΙΝΗ ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ/ΙΑΤΡΟΥ .....</b>	<b>53</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - ΤΕΧΝΗΤΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....</b>	<b>54</b>
<b>5.1. ΛΟΓΟΙ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ.....</b>	<b>54</b>
<b>5.2. ΤΕΧΝΗΤΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ .....</b>	<b>55</b>
<b>5.3. ΔΙΑΓΝΩΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΟΖΙΔΙΩΝ .....</b>	<b>58</b>
<b>5.4. ΔΙΑΓΝΩΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΟΖΙΔΙΩΝ.....</b>	<b>59</b>
<b>5.5. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΤΜΗΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΟΖΙΔΙΩΝ ....</b>	<b>62</b>
<b>5.6. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΥΤΟΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΟΖΙΔΙΩΝ</b>	<b>67</b>
<b>5.7. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΑΡΩΣΗΣ .....</b>	<b>70</b>



<b>5.8. ΤΑ RADIOMICS ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ</b>	<b>70</b>
<b>5.9. ΤΑ RADIOMICS ΣΤΟ LUNG CANCER SCREENING</b>	<b>74</b>
<b>5.10. ΠΩΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΙ Η ΤΕΧΝΗΤΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ</b>	<b>75</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ</b>	<b>78</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	<b>85</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>88</b>

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η Τεχνητή Νοημοσύνη (ΤΝ) αποτελεί μια από τις τελευταίες και πιο εντυπωσιακές κατακτήσεις της ανθρωπότητας δίνοντας προοπτικές εξέλιξης για το σύνολο των θετικών επιστημών και της τεχνολογίας. Το θεωρητικό-μαθηματικό υπόβαθρο και η μοντελοποίηση της δομής της ξεκίνησε να μελετάται ήδη από τη δεκαετία του '50 και είχε σχεδόν ολοκληρωθεί στα τέλη του 1960, εντούτοις δεν ήταν εφικτή η υλοποίησή της λόγω έλλειψης της αντίστοιχης τεχνολογίας. Σήμερα, η διαρκώς αυξανόμενη υπολογιστική ισχύς καθώς και οι μηχανολογικές δυνατότητες υλοποίησης κατασκευών σε νανοκλίμακα, δημιουργούν ένα εκρηκτικό περιβάλλον ραγδαίων εξελίξεων και εφαρμογών στον τομέα αυτό.

Η Ιατρική Επιστήμη και η Ιατρική Τεχνολογία, δεν θα μπορούσαν παρά να είναι από τους πρωτοπόρους της ενσωμάτωσης της ΤΝ σχεδόν σε όλο και περισσότερες εφαρμογές. Μία από αυτές αποτελεί και η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα, οι δυνατότητες της οποίας διερευνώνται στην παρούσα εργασία.

### **Σκοπός**

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η καταγραφή του ρόλου της ΤΝ και των συναφών τεχνολογιών, στη πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα καθώς και η αποτύπωση των προκλήσεων που καλείται η επιστημονική κοινότητα να αντιμετωπίσει στο θέμα αυτό.

### **Μέθοδος**

Για την εκπόνηση της παρούσας, αντλήθηκαν δεδομένα κυρίως από μελέτες, επιστημονικές εργασίες και αρθρογραφία σε έγκυρα επιστημονικά περιοδικά και ιστοσελίδες τα οποία αλιεύθηκαν στο διαδίκτυο. Επίσης, κατά την πορεία της βιβλιογραφικής έρευνας, διαπιστώθηκε η ύπαρξη πληθώρας δημοσιεύσεων συναφών με το αντικείμενο της εργασίας καθώς και το μεγάλο εύρος επιστημονικών αντικειμένων που αφορά αυτή.

Προκειμένου η παρούσα να μην πλατειάσει και καθώς δεν είναι δυνατόν να περιλάβει το σύνολο των κλάδων των επιστημών που εμπλέκονται, κατά τη διάρκεια της συγγραφής έγινε συνεχής προσπάθεια σταχυολόγησης και επιλογής των θεμάτων καθώς και της έκτασης στην οποία παρουσιάζονται. Διαπιστώθηκε πως η ΤΝ στη πρώιμη

διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα βρίσκει εφαρμογή την παρούσα στιγμή μέσω της Αξονικής Τομογραφίας Χαμηλής Δόσης (Low Dose Computed Tomography - LDCT) και συνεπώς η εργασία αναπτύσσεται προς αυτή την κατεύθυνση. Δεν απαιτήθηκε πρωτόλεια εργασία στην εξαγωγή συμπερασμάτων αλλά εκτενή έρευνα σε αρκετές μελέτες, προκειμένου να επιλεγθούν προς παρουσίαση τα πλέον εύστοχα και επικαιροποιημένα ευρήματα. Δεσμευόμενη από το σκοπό της, στην εργασία παρατίθενται αυστηρά και μόνο αντικείμενα που άπτονται της σχέσης της TN με την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα, με όσο το δυνατόν πιο απλή αναφορά σε άλλες τεχνολογίες που εμπλέκονται και μόνο για λόγους πληρότητας της συλλογιστικής και της επιχειρηματολογίας της εργασίας αυτής.

## **Δομή της εργασίας**

Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζονται βασικά στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας των πνευμόνων καθώς επίσης και στοιχεία που αφορούν στον καρκίνο του πνεύμονα. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται και αναλύονται στατιστικά και επιδημιολογικά στοιχεία για τον καρκίνο του πνεύμονα παγκοσμίως, αλλά και για την Ελλάδα. Στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στις μεθόδους πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου του πνεύμονα και στα συνήθη συστηματικά σφάλματα που υπεισέρχονται στις έρευνες. Το τέταρτο κεφάλαιο επικεντρώνεται στην Αξονική Τομογραφία Θώρακος Χαμηλής Δόσης ως μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του πνεύμονα και αναλύονται τα οφέλη και οι κίνδυνοι της μεθόδου. Στο πέμπτο κεφάλαιο, το οποίο αποτελεί και τον πυρήνα της εργασίας, αναλύεται η εφαρμογή της TN στην αξονική τομογραφία θώρακος. Γίνεται ανασκόπηση των αλγορίθμων της TN για την ανίχνευση και ταξινόμηση των πνευμονικών οζιδίων και τα ποσοστά ακρίβειάς τους. Επίσης αναφέρεται ο ρόλος της ραδιομικής και των δικτύων Βαθιάς Μάθησης ( Deep Learning – DL) στην αυτοματοποιημένη ανίχνευση και ταξινόμηση των πνευμονικών οζιδίων. Στο έκτο κεφάλαιο παρουσιάζονται συγκεντρωτικά παρατηρήσεις και μελλοντικές κατευθύνσεις που εκτιμάται ότι θα προκύψουν στο εγγύς μέλλον και ένα παράδειγμα εγκεκριμένου λογισμικού που χρησιμοποιεί την TN για την πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα.

Στο τελευταίο κεφάλαιο παρατίθενται συμπεράσματα που προκύπτουν από τη διεθνή βιβλιογραφία και την παρούσα εργασία κατά την κρίση του συγγραφέα.

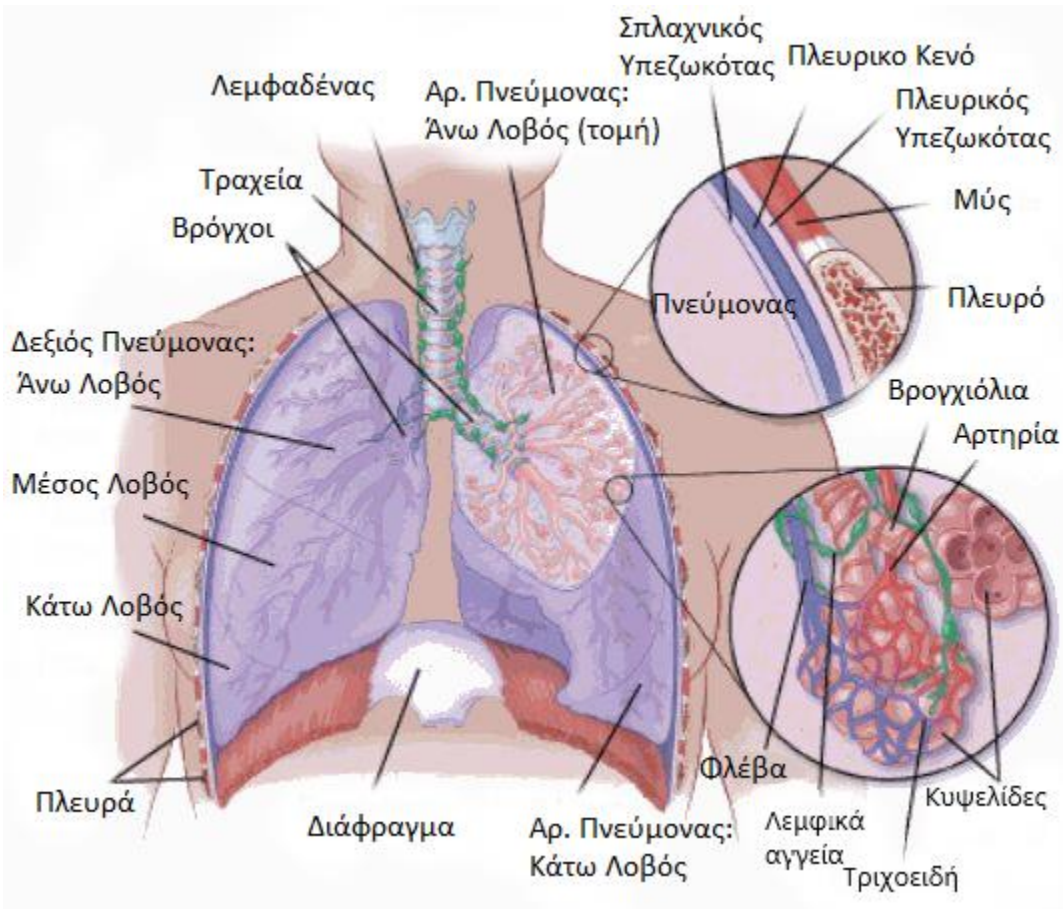
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Οι πνεύμονες είναι δύο μεγάλα σπογγώδη, ελαστικά όργανα του αναπνευστικού συστήματος που βρίσκονται αμφότερα της καρδιάς προφυλασσόμενα μέσα στο σκελετό του θώρακα. Ο δεξιός πνεύμονας έχει τρία τμήματα που ονομάζονται λοβοί. Ο αριστερός πνεύμονας έχει δύο λοβούς. Ο αριστερός πνεύμονας είναι μικρότερος επειδή η καρδιά καταλαμβάνει περισσότερο χώρο σε αυτή την πλευρά του σώματος. Κατά την εισπνοή, ο αέρας εισέρχεται από το στόμα ή την μύτη και πηγαίνει στους πνεύμονες μέσω της τραχείας (αεραγωγός). Η τραχεία χωρίζεται σε σωλήνες που ονομάζονται βρόγχοι οι οποίοι εισέρχονται στους πνεύμονες και χωρίζονται σε μικρότερους βρόγχους. Αυτοί χωρίζονται για να σχηματίσουν μικρότερα κλαδιά που ονομάζονται βρογχιόλια. Στο τέλος των βρογχιολίων υπάρχουν μικροσκοπικοί αερόσακοι γνωστοί ως κυψελίδες. [1]

Κάθε πνεύμονας παρουσιάζει την έξω επιφάνεια η οποία βρίσκεται σε επαφή με το πλευρικό τοίχωμα και την έσω που έρχεται σε επαφή με την καρδιά. Στην έσω επιφάνεια βρίσκονται οι πύλες του πνεύμονα από τις οποίες περνάνε ο αντίστοιχος βρόγχος, ο κλάδος της πνευμονικής αρτηρίας, οι πνευμονικές φλέβες, οι βρογχικές αρτηρίες και φλέβες, λεμφαγγεία και νεύρα. Οι πνεύμονες περιβάλλονται από ένα λεπτό υμένα που ονομάζεται υπεζωκότας. Αυτός βρίσκεται μεταξύ πνεύμονα και θώρακα και σχηματίζει την υπεζωκοτική κοιλότητα, όπου υπάρχει μικρή ποσότητα ορρώδες υγρού που ονομάζεται πλευριτικό υγρό. Κάτω από τους πνεύμονες ένας λεπτός μυς σε σχήμα θόλου ονομάζεται διάφραγμα και διαχωρίζει αεροστεγώς την θωρακική κοιλότητα από την κοιλιακή κοιλότητα. [2]

Κατά την εισπνοή, ο αέρας που περιέχει οξυγόνο εισέρχεται στην τραχεία, περνά μέσα από τους βρόγχους και τελικά φτάνει στις κυψελίδες, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την ανταλλαγή αερίων. Οι κυψελίδες αποτελούνται από ένα λεπτό τοίχωμα, που σχηματίζει την αναπνευστική μεμβράνη. Γύρω από αυτές υπάρχει ένα δίκτυο μικρών αγγείων, των πνευμονικών τριχοειδών, στα οποία κυκλοφορεί αίμα που επιστρέφει από τους ιστούς, μεταφερόμενο με την κυκλοφορία. Έτσι, ανάμεσα στον αέρα και το αίμα μεσολαβούν δύο πολύ λεπτές μεμβράνες, το τοίχωμα της κυψελίδας και το τοίχωμα του πνευμονικού τριχοειδούς, οι οποίες μαζί αποτελούν την προαναφερθείσα αναπνευστική μεμβράνη. Το οξυγόνο μεταφέρεται στη συνέχεια σε όλο το σώμα μέσω της κυκλοφορίας

του αίματος, φτάνοντας σε κάθε κύτταρο. Το αίμα που επιστρέφει από τους ιστούς, έχει δώσει το οξυγόνο στα κύτταρα και έχει πάρει από αυτά το διοξείδιο του άνθρακα. Το διοξείδιο του άνθρακα (CO<sub>2</sub>) είναι ένα απόβλητο προϊόν του κυτταρικού μεταβολισμού. Αυτό το αέριο μεταφέρεται προς την αντίθετη κατεύθυνση από το οξυγόνο, περνάει δηλαδή από την κυκλοφορία του αίματος στους πνεύμονες και στη συνέχεια αποβάλλεται.[1]



Εικόνα 1.1 Ανατομία του Πνεύμονα [1]

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η ασθένεια που σχηματίζεται στους ιστούς του πνεύμονα και χαρακτηρίζεται από την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των κυττάρων που καλύπτουν τις διόδους του αέρα, δηλαδή, την τραχεία (αναπνευστικός σωλήνας), τους βρόγχους (αεραγωγοί) ή τους αερόσακους που βρίσκονται στους πνεύμονες (πνευμονικές κυψελίδες). Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους γιατρούς στα μέσα του 19ου αιώνα. Στις αρχές του 20ου αιώνα θεωρήθηκε σχετικά σπάνιος αλλά μέχρι το τέλος

του ήταν η κύρια αιτία θανάτου στους άντρες σε περισσότερες από 25 ανεπτυγμένες χώρες. Τον 21ο αιώνα ο καρκίνος του πνεύμονα εμφανίστηκε ως η κύρια αιτία θανάτων από καρκίνο παγκοσμίως. [4]

## 1.1. ΤΥΠΟΙ

Οι πιο συνηθισμένοι τύποι καρκίνου του πνεύμονα περιλαμβάνουν τα οζίδια του πνεύμονα, το μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (non small cell lung cancer - NSCLC), το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (small cell lung cancer-SCLC) και το μεσοθηλίωμα.

Οι σπάνιοι καρκίνοι του πνεύμονα συνήθως δεν προέρχονται από τον ίδιο τον πνεύμονα. Οι σπάνιοι καρκίνοι του πνεύμονα ποικίλλουν ανάλογα με το μέγεθος, τις συνιστώμενες θεραπευτικές επιλογές και το ποσοστό μετάστασης.

Περίπου το 70% των καρκινωμάτων των πνευμόνων αναπτύσσονται στους κυρίους και τμηματικούς βρόγχους.

Άλλοι σπανιότεροι τύποι καρκίνου μπορεί επίσης να εμφανιστούν στους πνεύμονες και το θωρακικό τοίχωμα. [5]

### 1.1.1. Οζίδια πνευμόνων

Τα οζίδια των πνευμόνων σύμφωνα με τον ορισμό της Fleischner society είναι στρογγυλεμένες ή ακανόνιστες ακτινοσκοπικές μάζες ιστού, καλώς ή κακώς καθορισμένες με διάμετρο μέχρι 3 εκ.. Τα πνευμονικά οζίδια μπορούν να διακριθούν σε συμπαγή (solid) και μη συμπαγή (subsolid). Τα μη συμπαγή διακρίνονται στα δίκην θαμβής υάλου (pure ground glass) και στα μερικώς συμπαγή (part-solid). [6], [7]

Μπορεί να είναι καλοήθεις, προκαρκινικοί ή μεταστατικοί όγκοι που έχουν εξαπλωθεί από άλλα μέρη του σώματος. Γενικά, ένα μεγαλύτερο οζίδιο είναι πιο πιθανό να είναι καρκινικό από ένα μικρότερο. [5]

Τα οζίδια των πνευμόνων ανιχνεύονται συχνά όταν ένας ασθενής εξετάζεται για άσχετα συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος ή τραυματισμό. [5]

### 1.1.2. SCLC

Το SCLC περιλαμβάνει περίπου το 10%-15% των καρκίνων του πνεύμονα. Αυτός ο τύπος καρκίνου του πνεύμονα είναι ο πιο επιθετικός και ταχέως αναπτυσσόμενος όλων

των τύπων και Σχετίζεται έντονα με το κάπνισμα. [8] Ιστολογικά, χαρακτηρίζεται από μικρά κύτταρα με ελάχιστο κυτταρόπλασμα και χωρίς διακριτούς πυρήνες. Ο ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας) ταξινομεί το SCLC σε τρεις υποτύπους κυττάρων: κύτταρο βρώμης (oat-cell), ενδιάμεσο κύτταρο και συνδυασμένο κύτταρο - λεμφοειδές (SCLC με συστατικό NSCLC, πλακώδες ή αδενοκαρκίνωμα).[9]

Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα έχοντας ως αφετηρία τους βρόγχους (τους αεραγωγούς του πνεύμονα), προς το κέντρο της θωρακικής κοιλότητας, εξαπλώνεται γρήγορα στους λεμφαδένες και σε άλλες περιοχές του σώματος (όπως ήπαρ, οστά και κεντρικό νευρικό σύστημα) και συνήθως ανακαλύπτεται αφού έχει εξαπλωθεί εκτενώς. [10]

### 1.1.3. NSCLC

Το NSCLC είναι ο πιο κοινός καρκίνος του πνεύμονα, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 85% όλων των περιπτώσεων. Το NSCLC έχει τρεις κύριους τύπους που ορίζονται από τον τύπο των κυττάρων που βρίσκονται στον όγκο. Είναι:

1. **Τα αδενοκαρκινώματα** είναι ο πιο κοινός τύπος NSCLC στις ΗΠΑ και αποτελούν έως και το 40% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα. Ενώ τα αδενοκαρκινώματα σχετίζονται με το κάπνισμα (όπως και άλλοι καρκίνοι του πνεύμονα), αυτός ο τύπος παρατηρείται επίσης και σε μη καπνιστές - ειδικά στις γυναίκες - που αναπτύσσουν καρκίνο του πνεύμονα. Τα περισσότερα αδενοκαρκινώματα εμφανίζονται στις εξωτερικές ή περιφερικές περιοχές των πνευμόνων. Έχουν επίσης την τάση να εξαπλώνονται στους λεμφαδένες και πέρα από αυτούς. Το αδενοκαρκίνωμα in situ (παλαιότερα ονομαζόταν βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα) είναι ένας υποτύπος αδενοκαρκινώματος που αναπτύσσεται συχνά σε πολλαπλά σημεία των πνευμόνων και εξαπλώνεται κατά μήκος των προϋπαρκικών κυψελών. Μπορεί επίσης να μοιάζει με πνευμονία σε ακτινογραφία θώρακος. Είναι πιο συχνός στις γυναίκες. Τα άτομα με αυτό το είδος καρκίνου του πνεύμονα τείνουν να έχουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους με άλλους τύπους καρκίνου του πνεύμονα.

2. **Το πλακώδες καρκίνωμα** ήταν παλαιότερα πιο συνηθισμένα από τα αδενοκαρκινώματα. Σήμερα, αντιπροσωπεύουν περίπου το 25% έως 30% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα. Οι καρκίνοι των πλακών κυττάρων εμφανίζονται συχνότερα στην κεντρική περιοχή του θώρακα στους βρόγχους. Αυτός ο τύπος καρκίνου

του πνεύμονα μένει συχνότερα μέσα στον πνεύμονα, εξαπλώνεται σε λεμφαδένες και αναπτύσσεται αρκετά μεγάλος, σχηματίζοντας μια κοιλότητα.

3. **Το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα**, που μερικές φορές αναφέρονται ως αδιαφοροποίητα καρκινώματα, είναι ο λιγότερο κοινός τύπος NSCLC, που αντιπροσωπεύει το 10%-15% όλων των καρκίνων του πνεύμονα. Αυτός ο τύπος καρκίνου έχει υψηλή τάση να εξαπλώνεται στους λεμφαδένες και τις μακρινές περιοχές. [8]

#### 1.1.4. Μεσοθηλίωμα

Τα μεσοθηλίωμα είναι από τα κυριότερα πρωτοπαθή κακοήγη νεοπλασμάτα του υπεζωκότα και σχετίζεται με την έκθεση στον αμίαντο. Αντιπροσωπεύει περίπου το 5% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα. Το μεσοθηλίωμα αναπτύσσεται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μπορεί να εκδηλωθεί μετά από 30 έως 50 χρόνια από την έκθεση στον αμίαντο. Οι περισσότεροι άνθρωποι που αναπτύσσουν μεσοθηλίωμα εργάστηκαν σε μέρη όπου εισέπνευσαν σωματίδια αμιάντου. Μόλις διαγνωστεί το μεσοθηλίωμα, είναι ήδη εγκατεστημένο και δείχνει στον ασθενή και τους γιατρούς πόσο μεγάλος είναι ο όγκος και πού έχει προχωρήσει πέρα από την αρχική θέση.[5]

Τα μεσοθηλίωμα μπορεί να είναι μονήρη οζώδη ή διάχυτα και διηθητικά. Τα τελευταία έχουν χειρότερη πρόγνωση. Ιστολογικά χαρακτηρίζονται από διφασική εικόνα ή σαρκωματομορφα και μεσοθηλιακά στοιχεία.[11]

#### 1.1.5. Άλλοι τύποι καρκίνων

Άλλοι τύποι καρκίνων μπορεί να εμφανιστούν στον πνεύμονα. Αυτοί οι τύποι είναι πολύ λιγότερο συνηθισμένοι από το NSCLC και το SCLC και μαζί αποτελούν μόνο το 5%-10% των καρκίνων του πνεύμονα:

- **Πνευμονικός καρκινοειδής όγκος** αντιπροσωπεύουν έως και το 5% των καρκίνων του πνεύμονα. Αυτοί οι όγκοι είναι γενικά μικροί (3-4 cm ή λιγότερο) όταν διαγιγνώσκονται και εμφανίζονται συχνότερα σε άτομα κάτω των 40 ετών. Δεν σχετίζονται με το κάπνισμα, μπορούν να κάνουν μεταστάσεις και ένα μικρό ποσοστό αυτών των όγκων εκκρίνουν ουσίες που μοιάζουν με ορμόνες. Αποτελούνται από ειδικά είδη κυττάρων, που ονομάζονται νευροενδοκρινικά κύτταρα, που βοηθούν στη ρύθμιση της αναπνευστικής λειτουργίας. Οι περισσότεροι είναι αργά αναπτυσσόμενοι όγκοι και



συνήθως μπορούν να θεραπευτούν με χειρουργική επέμβαση. Όταν ανιχνεύονται αρκετά νωρίς μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά.

- Οι καρκίνοι του **υποστηρικτικού πνευμονικού ιστού** όπως οι ομαλοί μύες, τα αιμοφόρα αγγεία ή τα κύτταρα που εμπλέκονται στην ανοσολογική απόκριση είναι σπάνιοι στον πνεύμονα.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι **μεταστατικοί καρκίνοι** από άλλους πρωτογενείς όγκους στο σώμα βρίσκονται συχνά στον πνεύμονα. Όγκοι από οπουδήποτε στο σώμα μπορούν να εξαπλωθούν στους πνεύμονες είτε μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, μέσω του λεμφικού συστήματος, είτε απευθείας από κοντινά όργανα. Οι μεταστατικοί όγκοι είναι τις περισσότερες φορές πολλαπλοί, διασκορπισμένοι σε όλο τον πνεύμονα και συγκεντρωμένοι στις εξωτερικές περιοχές και όχι στις κεντρικές περιοχές του οργάνου.[8]

Οι καρκίνοι που έχουν ως αφετηρία άλλα όργανα (όπως το παχύ έντερο ή οι νεφροί) μπορεί μερικές φορές να εμφανίσουν μεταστατικές εστίες στους πνεύμονες. Σε αυτή την περίπτωση δεν πρόκειται για καρκίνο πνεύμονα. Για παράδειγμα, ο καρκίνος που ξεκινά από το παχύ έντερο και εξαπλώνεται στους πνεύμονες εξακολουθεί να είναι καρκίνος του παχέος εντέρου. [10]

## 1.2. ΑΙΤΙΑ

### 1.2.1. Το κάπνισμα

Συνδέεται με πάνω από το 80% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα. Ο καπνός του τσιγάρου **περιέχει** πάνω από 60 διαφορετικές τοξικές ουσίες, οι οποίες είναι γνωστό ότι είναι καρκινογόνες (προκαλούν καρκίνο). Εάν κάποιος καπνίζει περισσότερα από 25 τσιγάρα την ημέρα, έχει 25 φορές περισσότερες πιθανότητες να πάθει καρκίνο του πνεύμονα από έναν μη καπνιστή.

### 1.2.2. Παθητικό κάπνισμα

Εάν κάποιος δεν καπνίζει, αλλά εκτίθεται στον καπνό άλλων ανθρώπων (παθητικό κάπνισμα) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.

### 1.2.3. Ραδόνιο

Το ραδόνιο είναι ένα φυσικό ραδιενεργό αέριο που προέρχεται από μικρές ποσότητες ουρανίου που υπάρχουν σε όλους τους βράχους και τα εδάφη. Μερικές φορές μπορεί να βρεθεί σε κτίρια. Η εισπνοή του ραδονίου μπορεί να βλάψει τους πνεύμονες, ειδικά των καπνιστών. Το αέριο ραδονίου προκαλεί μικρό αριθμό θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα στην Αγγλία.

### 1.2.4. Επαγγελματική έκθεση και ρύπανση

Η έκθεση σε ορισμένες χημικές ουσίες και ουσίες που χρησιμοποιούνται σε διάφορες βιομηχανίες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Αυτές οι χημικές ουσίες και ουσίες περιλαμβάνουν:

- αρσενικό
- αμίαντο
- βηρύλλιο
- κάδμιο
- αναθυμιάσεις άνθρακα και οπτάνθρακα
- Πυρίτιο
- νικέλιο

Έρευνα δείχνει επίσης ότι η έκθεση σε αναθυμιάσεις καυσίμων υδρογονανθράκων (ντίζελ) για πολλά χρόνια αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Μια μελέτη έχει δείξει ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα αυξάνεται κατά περίπου 33% εάν κάποιος ζει σε μια περιοχή με υψηλά επίπεδα αερίων οξειδίου του αζώτου (που παράγονται κυρίως από αυτοκίνητα και άλλα οχήματα)[12]

Μία από τις ακόλουθες καταστάσεις μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα:

- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)
- Πνευμονική ίνωση
- Καρκίνος κεφαλής, τραχήλου ή οισοφάγου
- Λέμφωμα ή καρκίνος του μαστού (αντιμετωπίζεται με ακτινοθεραπεία θώρακος)

Τα γονίδια μπορούν επίσης να παίξουν ρόλο σε ορισμένους καρκίνους του πνεύμονα. Εάν υπάρχει ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα στην οικογένεια, είναι πιο πιθανό να αναπτυχθεί η πάθηση, αλλά αυτό δεν ισχύει για όλους. [13]

### 1.3. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Συνήθως δεν υπάρχουν σημάδια ή συμπτώματα στα αρχικά στάδια. Τα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα αναπτύσσονται καθώς η νόσος εξελίσσεται.

Τα κύρια συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα περιλαμβάνουν:

- βήχα που επιμένει 2 ή 3 εβδομάδες
- μακροχρόνιο βήχα που χειροτερεύει
- επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του θώρακα
- αιμόπτυση
- πόνο κατά την αναπνοή ή τον βήχα
- επίμονη δύσπνοια
- επίμονη κόπωση ή έλλειψη ενέργειας
- απώλεια όρεξης ή ανεξήγητη απώλεια βάρους

Τα λιγότερο συνηθισμένα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα περιλαμβάνουν:

- αλλαγές στην εμφάνιση των δακτύλων , όπως να γίνονται πιο καμπυλωτά ή μεγαλύτερα στις άκρες (αυτό είναι γνωστό ως finger clubbing)
- δυσκολία στην κατάποση (δυσφαγία) ή πόνο κατά την κατάποση
- Συριγμό
- βραχνή φωνή
- πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού
- επίμονος πόνος στο στήθος ή στον ώμο [12]

Όταν παρουσιαστεί κλινική συμπτωματολογία, τότε πολλά από τα συμπτώματα σχετίζονται με την ανατομική εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου ή των μεταστάσεων του, ενώ άλλα συμπτώματα αποτελούν παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις και οφείλονται σε δραστικές ουσίες -πολυπεπτίδια- που παράγονται από τον όγκο. Τέτοιες εκδηλώσεις μπορεί να είναι μεταβολικές νευρομυϊκές, αγγειακές, αιματολογικές, οστικές, συνεκτικού τύπου, σύνδρομο Cushing. [11]

## 1.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Με την εμφάνιση των συμπτωμάτων εξετάζεται το ιατρικό ιστορικό και οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου του ατόμου. Εάν αυτά δείχνουν υποψία καρκίνου του πνεύμονα, μία σειρά απο εξετάσεις πρέπει να διενεργηθούν.

Η **ακτινογραφία θώρακος** είναι η πρώτη εξέταση που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα. Οι περισσότεροι όγκοι των πνευμόνων εμφανίζονται στις ακτινογραφίες ως λευκή-γκρίζα μάζα. Όμως, οι ακτινογραφίες θώρακος δεν μπορούν να δώσουν οριστική διάγνωση επειδή συχνά δεν μπορούν να κάνουν διάκριση μεταξύ του καρκίνου και άλλων παθήσεων, όπως ένα απόστημα πνεύμονα (μια συλλογή πύου που σχηματίζεται στους πνεύμονες).

Εάν μια ακτινογραφία θώρακος υποδηλώνει ότι μπορεί ένα άτομο να έχει καρκίνο του πνεύμονα, θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ειδικό για παθήσεις του θώρακα.

Ένας ειδικός μπορεί να οργανώσει περισσότερες εξετάσεις για την διερεύνηση ύπαρξης καρκίνου του πνεύμονα και εφόσον εντοπιστεί, να διερευνηθεί τι τύπος είναι και σε τι ποσοστό εξαπλώνεται.[12]

Η **αξονική τομογραφία** είναι συνήθως η επόμενη εξέταση.

Όταν μάλιστα γίνεται με ενδοφλέβια (IV) χορήγηση σκιαγραφικού είναι προτιμότερη, καθώς μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση της μεσοθωρακικής ύπαρξης του πρωτογενούς όγκου ή των μεταστατικών λεμφαδένων από τις αγγειακές δομές.

Το κύριο πλεονέκτημα της αξονικής τομογραφίας είναι ότι παρέχει έναν ακριβή ανατομικό ορισμό του όγκου μέσα στον θώρακα που βοηθά τους κλινικούς γιατρούς να αποφασίσουν τη βέλτιστη θέση βιοψίας.

Ο κύριος στόχος της αξονικής τομογραφίας λοιπόν είναι να προσδιοριστεί η έκταση του όγκου, η ανατομική του θέση και η εμπλοκή των λεμφαδένων, στην οποία βασίζεται η σταδιοποίηση TNM. Η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα της αξονικής τομογραφίας για τον εντοπισμό κακοήθειας είναι 55% και 81% αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η αξονική δεν είναι χρήσιμη για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα.[9]

Η **μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging – MRI)** συχνά χρησιμοποιείται για την ανίχνευση μεταστάσεων στον εγκέφαλο και στη σπονδυλική στήλη. [14]

Εάν υπάρχει υποψία μετάστασης, η **τομογραφική σάρωση με εκπομπή ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography-PET)** μπορεί να φανεί χρήσιμη.

Επιτρέπει τον προσδιορισμό in vivo των μεταβολικών και παθολογικών διεργασιών. Δεν παρέχει ακριβή ανατομικό ορισμό του όγκου, αλλά παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη μεταβολική δραστηριότητα του πρωτογενούς όγκου και τις πιθανές μεταστάσεις σε συκώτι, οστά, επινεφρίδια και άλλα όργανα. Τα νέα υβριδικά συστήματα PET/CT έχουν εξαλείψει το πρόβλημα της ασαφούς ανατομικής θέσης.

Το κύριο πλεονέκτημα της σάρωσης PET είναι ότι έχει μειώσει τον αριθμό των μάταιων θωρακοτομιών εντοπίζοντας με ακρίβεια τη μετάσταση και αποκλείοντας έτσι τη θεραπευτική χειρουργική ως μόνη επιλογή.

Η τομογραφία PET έχει ευαισθησία 80% και ειδικότητα 88%, οι οποίες είναι υψηλότερες από την αξονική τομογραφία, αλλά δεν επαρκεί για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα.[9]

Μετά από την αξονική τομογραφία και την τομογραφία με PET, το επόμενο βήμα είναι να γίνει ιστολογική ή κυτταρολογική εξέταση ώστε να επιβεβαιωθεί η κακοήθεια, η σταδιοποίηση και η ιστολογική διαφοροποίηση του καρκίνου. Μία από τις ακόλουθες διαδικασίες το επιτυγχάνει αυτό. [9]

- Ενδοβρογχικό υπερηχογράφημα με βρογχοσκόπηση-διαβρογχική αναρρόφηση με βελόνα (**Transbronchial Needle Aspiration - TBNA**) [9]
- **Ενδοσκοπικό-TBNA**[9]
- **Μεσοθωρακοσκόπηση** [9]
- **Θωρακοσκόπηση ή θωρακοσκόπηση με τη βοήθεια βίντεο (VATS)** [9]
- **Βιοψία δια λεπτής βελόνης υπό τον έλεγχο αξονικού τομογράφου** [11]
- **Βρογχικές εκπλύσεις (washing brushing)** μετά από βρογχοσκόπηση [11]
- **Πτύελα** -για πρώιμη διάγνωση- μετά από πρόκληση απόχρεμψης [11]

Τέλος, σε μερικές περιπτώσεις τα δείγματα που λαμβάνονται από τις βιοψίες μπορεί να εξεταστούν για γονιδιακές αλλαγές των καρκινικών κυττάρων ή για ύπαρξη ογκοπρωτεϊνών. Για παράδειγμα, στα γονίδια KRAS, EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF και MET έχουν παρατηρηθεί αλλαγές σε διαφορετικά ποσοστά στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. [14]

Όλα τα παραπάνω θα έχουν σαν αποτέλεσμα τη σωστή σταδιοποίηση της νόσου και βάση αυτής τον καθορισμό της πρόγνωσης και της θεραπευτικής προσέγγισης.

## 1.5. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η σταδιοποίηση του καρκίνου είναι ένα κρίσιμο βήμα στη διαδικασία διάγνωσης και οι στόχοι της είναι πολυποίκιλοι:

- Βοηθά τον κλινικό ιατρό να συστήσει ένα σχέδιο θεραπείας
- Δίνει κάποια ένδειξη πρόγνωσης
- Ενισχύει την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας
- Διευκολύνει την ανταλλαγή πληροφοριών μεταξύ των κέντρων θεραπείας
- Συμβάλλει στη συνεχή διερεύνηση του ανθρώπινου καρκίνου. [15]

### 1.5.1. Σταδιοποίηση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

Το σύστημα σταδιοποίησης TNM (T-primary tumor-πρωτοπαθής όγκος, N-regional lymph nodes-επιχώριοι λεμφαδένες, M-distant metastasis-απομακρυσμένες μεταστάσεις) εγκρίθηκε από τη Διεθνή Ένωση για τη Μελέτη του Καρκίνου του Πνεύμονα (IASLC- International Association for the Study of Lung Cancer) και την Αμερικανική Επιτροπή για τον Καρκίνο (AJCC- American Joint Committee on Cancer). Η τελευταία αναθεώρησή του είναι η 8η έκδοση που δημοσιεύθηκε τον Ιανουάριο του 2017.

Η αναθεώρηση αυτή προέκυψε από την πιο εμπειριστατωμένη βάση δεδομένων που αφορούσε 94708 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα από όλο τον κόσμο από το 1999 έως το 2010. Τα περιστατικά συλλέχθηκαν από 46 κέντρα σε περισσότερες από 19 χώρες, με την πλειονότητα των ασθενών από την Ευρώπη και την Ασία. Η ανάλυση αυτής της βάσης δεδομένων πραγματοποιήθηκε από τον μη κερδοσκοπικό οργανισμό Cancer Research and Biostatistics (CRAB) και είχε ως αποτέλεσμα λίγες σημαντικές αλλαγές από το προηγούμενο σύστημα σταδιοποίησης TNM (7η έκδοση). Λαμβάνοντας υπόψη τα αναθεωρημένα συστατικά, φαίνεται ότι η 8η έκδοση έλαβε υπόψη κλινικές απεικονιστικές μελέτες, ειδικά από την αξονική τομογραφία. [16].

Στους πίνακες 1.1., 1.2. και 1.3. παρουσιάζονται η σταδιοποίηση του πρωτοπαθή όγκου (T-TUMOR), η ταξινόμηση των επιχώριων λεμφαδένων και η ταξινόμηση της μεταστατικής νόσου, αντίστοιχα.

**Πίνακας 1.1.** Σταδιοποίηση του όγκου (T) του καρκίνου του πνεύμονα. [17]

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΟΓΚΟΣ (TUMOR-T)	
T0	Δεν υπάρχει πρωτοπαθής όγκος.
Tis	Καρκίνωμα in situ:Τα νεοπλασματικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται στη φυσική τους θέση, δηλαδή “In situ”, “in its place”
T1	Ο όγκος στη μεγαλύτερη διάμετρό του έχει μέγεθος $\leq$ από 3 cm.
T1a (mi)	Ελάχιστα διηθητικό αδενοκαρκίνωμα(minimal invasive adenocarcinoma)
T1a (ss)	Επιφανειακή ανάπτυξη όγκου οιουδήποτε μεγέθους που περιορίζεται στη τραχεία ή το τοίχωμα των βρόγχων (superficial spreading tumor in central airways)
T1a	Ορίζεται όγκος $\leq$ 1cm
T1b	Ορίζεται όγκος >1 cm αλλά $\leq$ 2cm
T1c	Ορίζεται όγκος >2 cm αλλά $\leq$ 3cm
T2	Ο όγκος που στη μεγαλύτερη διάμετρό του έχει μέγεθος > από 3 cm αλλά $\leq$ από 5 cm, ή με ένα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ διήθηση του σπλαχνικού υπεζωκότα</li> <li>✓ προσβολή του κύριου βρόγχου (όχι της τρόπιδας)</li> <li>✓ συνοδεύεται από ατελεκτασία που εκτείνεται έως τη πύλη του πνεύμονος.</li> </ul>
T2a T2b	Ορίζεται όγκος >3 αλλά $\leq$ 4 cm.  Ορίζεται όγκος >4 αλλά $\leq$ 5 cm.
T3	Ο όγκος που στη μεγαλύτερη διάμετρό του έχει μέγεθος > από 5 cm αλλά $\leq$ από 7 cm, ή ο όγκος με ένα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ διήθηση του θωρακικού τοιχώματος.</li> <li>✓ διήθηση του περικαρδίου.</li> <li>✓ διήθηση του φρενικού νεύρου ή με</li> <li>✓ δορυφορικά οζίδια στον ίδιο λοβό.</li> </ul>
T4	Ο όγκος που στη μεγαλύτερη διάμετρό του έχει μέγεθος > από 7 cm,ή ο όγκος με ένα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά: διήθηση του μεσοθωρακίου, του διαφράγματος, της καρδιάς, των μεγάλων αγγείων,του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου,της τρόπιδος, της τραχείας, του οισοφάγου, της σπονδυλικής στήλης ή με δορυφορικά οζίδια σε άλλο λοβό αλλά ομόπλευρα ως προς τη πρωτοπαθή βλάβη.

**Πίνακας 1.2.** Σταδιοποίηση των επιχώριων λεμφαδένων (N) του καρκίνου του πνεύμονα [17]

<b>ΕΠΙΧΩΡΙΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ( N-NODES)</b>	
<b>Nx</b>	Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν δύναται να εκτιμηθούν.
<b>N0</b>	Δεν υπάρχουν επιχώριοι λεμφαδένες.
<b>N1</b>	Μετάσταση σε περιβρογχικούς λεμφαδένες ομοπλεύρως ή πυλαίους λεμφαδένες ομοπλεύρως ή και ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες από άμεση επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου.
<b>N2</b>	Μετάσταση σε λεμφαδένες του μεσοθωρακίου ομοπλεύρως ή σε λεμφαδένες της τρίπτυξης.
<b>N3</b>	Μετάσταση σε ετερόπλευρους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, ετερόπλευρους πυλαίους, ομόπλευρους ή ετερόπλευρους σκαληνούς ή υπερκλειδίους λεμφαδένες.

**Πίνακας 1.3.** Ταξινόμηση της μεταστατικής νόσου

<b>ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ – M (METASTASIS)</b>	
<b>M0</b>	Δεν υπάρχουν μεταστάσεις.
<b>M1</b>	Υπάρχουν μεταστάσεις
<b>M1a</b>	Υπάρχουν οζίδια στον ετερόπλευρο πνεύμονα , στον υπεζωκότα ή το περικάρδιο ή θετική-κακοήθης- πλευριτική ή περικαρδιακή συλλογή.
<b>M1b</b>	Υπάρχει μονήρης εξωθωρακική μετάσταση.
<b>M1c</b>	Υπάρχουν πολλαπλές εξωθωρακικές μεταστάσεις σε ένα ή περισσότερα όργανα.



Τα στάδια του καρκίνου του πνεύμονα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 1.4.** Σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα σύμφωνα με την 8η έκδοση TNM. [16]

		<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>
M0	Tis	0			
	T1mi	IA1			
	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	Tx	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	Tx	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	Tx	IVB	IVB	IVB	IVB

### 1.5.2. Σταδιοποίηση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

Για τους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα αξιολογείται η πρόταση του Veteran's Assosiation Lung Study Group (VALG) που διακρίνει τη νόσο σε «περιορισμένη» και σε «εκτεταμένη». Σαν περιορισμένη καθορίζεται η νόσος που αφορά το ένα ημιθώρακιο και τους επιχώριους λεμφαδένες που περιλαμβάνουν τους πυλαίους λεμφαδένες άμφω, τους μεσοθωρακικούς και τους ομόπλευρους υπερκλειδίους. Εκτεταμένη χαρακτηρίζεται η νόσος που επεκτείνεται περαιτέρω και προσβάλλει απομακρυσμένους λεμφαδένες ή μεταστάσεις. Έτσι, η ομόπλευρη υπεζωκοτική διήθηση,

η διήθηση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου και η πίεση της άνω κοίλης φλέβας θεωρούνται σαν περιορισμένη νόσος, ενώ η περικαρδιακή διήθηση και η βλάβη του πνευμονικού παρεγχύματος άμφω, εκτιμούνται σαν εκτεταμένη νόσος. [11]

## 1.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία για τον καρκίνο του πνεύμονα γίνεται από την συνεργασία μιας ομάδας ειδικών από διαφορετικά τμήματα. Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει επαγγελματίες υγείας που θα κάνουν τη διάγνωση, θα σταδιοποιήσουν τον καρκίνο και θα σχεδιάσουν την καλύτερη θεραπεία. [12]

Πριν από την εφαρμογή οποιουδήποτε θεραπευτικού χειρισμού πρέπει να είναι εξασφαλισμένα τα παρακάτω:

- Ιστοπαθολογική εξέταση που πιστοποιεί τον τύπο του καρκίνου (μη μικροκυτταρικός ή μικροκυτταρικός) [11]
- Ακριβής καθορισμός του μεγέθους, της θέσης και της έκτασης της νόσου [11]
- Εκτίμηση του ασθενούς για ανοχή του στην προτεινόμενη θεραπεία. [11]

Οι πιο κοινές επιλογές θεραπείας περιλαμβάνουν χειρουργική επέμβαση ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία. Ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου και το στάδιο, μπορεί να χρειαστεί ένας συνδυασμός αυτών των θεραπειών. [12]

### 1.6.1. Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα ο καθορισμός της θεραπείας είναι άμεσα συνδεδεμένος με το στάδιο της νόσου. [11]

Όταν εντοπίζεται μόνο σε έναν από τους δύο πνεύμονες και εάν η κατάσταση της υγείας του ασθενή είναι γενικά καλή, πιθανότατα να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση των καρκινικών κυττάρων. Αυτό μπορεί να ακολουθηθεί από μια πορεία χημειοθεραπείας για να καταστρέψει τυχόν καρκινικά κύτταρα που μπορεί να έχουν παραμείνει στο σώμα.

Εάν ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί πολύ, αλλά η χειρουργική επέμβαση δεν είναι δυνατή (για παράδειγμα, επειδή η κατάσταση υγείας του ασθενή δείχνει αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών), μπορεί να προσφερθεί ακτινοθεραπεία για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτό μπορεί να συνδυαστεί με χημειοθεραπεία.

Εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί πάρα πολύ για να είναι αποτελεσματική η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοθεραπεία, συνιστάται συνήθως χημειοθεραπεία ή / και ανοσοθεραπεία. Εάν ο καρκίνος αρχίσει να αναπτύσσεται ξανά μετά από χημειοθεραπεία, μπορεί να συστηθεί μια άλλη πορεία θεραπείας.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, εάν ο καρκίνος έχει συγκεκριμένη μετάλλαξη, συνιστάται ανοσοθεραπεία ή στοχευμένη θεραπεία αντί της χημειοθεραπείας ή μετά τη χημειοθεραπεία. Οι ανοσοθεραπείες είναι φάρμακα που ελέγχουν ή σταματούν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. [12]

### **1.6.2. Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα**

Ο **μικροκυτταρικός καρκίνος** του πνεύμονα, από τη στιγμή της διάγνωσής του θεωρείται γενικευμένη νόσος και αντιμετωπίζεται σαν τέτοια, ακόμα και όταν περιορίζεται στο ένα ημιθωράκιο.

Κύρια θέση στο θεραπευτικό σχεδιασμό έχει η χημειοθεραπεία με τη συνδρομή της ακτινοθεραπείας, ενώ η χειρουργική χρησιμοποιείται σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Η χημειοθεραπεία είναι η κύρια θεραπευτική αντιμετώπιση, η επιτυχία ή η αποτυχία της καθορίζουν την περαιτέρω πορεία της νόσου καθώς και τους χειρισμούς των θεραπόντων. Η ακτινοθεραπεία έχει ρόλο τόσο στη «ριζική» αντιμετώπιση όσο και στην ανακούφιση των συμπτωμάτων που προκαλούνται από τη νόσο. [11]

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ

### 2.1. ΓΕΝΙΚΑ

Στο κεφάλαιο αυτό τα στοιχεία που παρουσιάζονται αντλήθηκαν από την Διεθνή Υπηρεσία Έρευνας για τον Καρκίνο ( International Agency for Research on Cancer ) που παρήχθησαν από εκτιμήσεις περιστατικών καρκίνου από την GLOBOCAN 2020. [17]

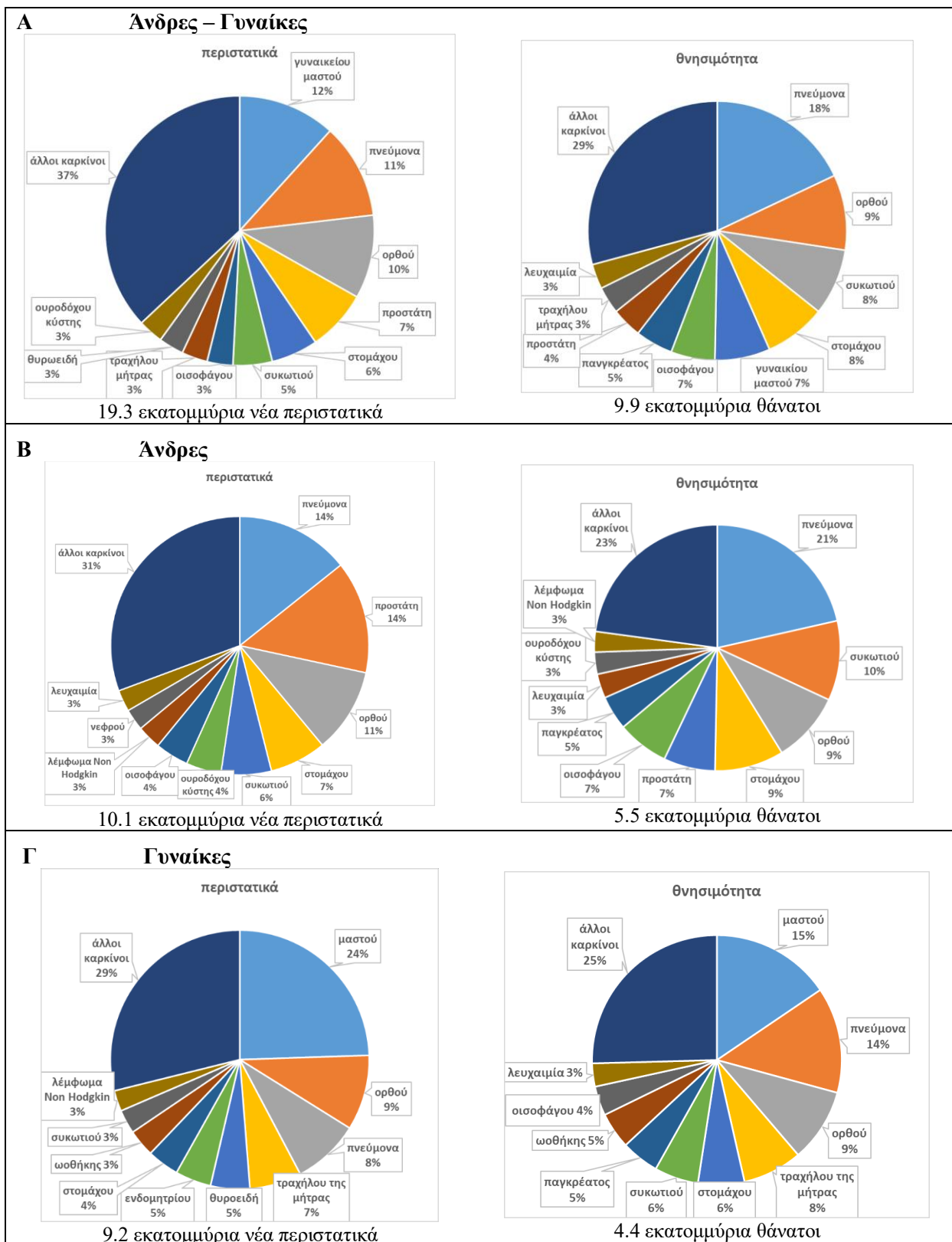
Σε παγκόσμιο επίπεδο, εκτιμάται ότι το 2020 σημειώθηκαν 19,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου (18,1 εκατομμύρια εξαιρουμένου του μελανώματος) και σχεδόν 10 εκατομμύρια θάνατοι από καρκίνο (9,9 εκατομμύρια εξαιρουμένου του μελανώματος). Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος, ξεπερνώντας τον καρκίνο του πνεύμονα, με 2,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις (11,7%), ακολουθούμενος από τον καρκίνο του πνεύμονα (11,4%), του παχέος εντέρου (10,0%), του προστάτη (7,3%), και του στομάχου (5,6%).

Ο καρκίνος του πνεύμονα παρέμεινε η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο, με περίπου 1,8 εκατομμύρια θανάτους (18%), ακολουθούμενος από καρκίνους του παχέος εντέρου (9,4%), του ήπατος (8,3%), του στομάχου (7,7%), και του μαστού (6,9%). Η παγκόσμια επιβάρυνση από τον καρκίνο αναμένεται να είναι 28,4 εκατομμύρια περιπτώσεις το 2040, μια αύξηση 47% σε σχέση με το 2020. Οι προσπάθειες για τη δημιουργία μιας βιώσιμης υποδομής για τη διάδοση των μέτρων πρόληψης του καρκίνου και την παροχή φροντίδας για τον καρκίνο στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι ζωτικής σημασίας για τον παγκόσμιο έλεγχο του καρκίνου. [18]

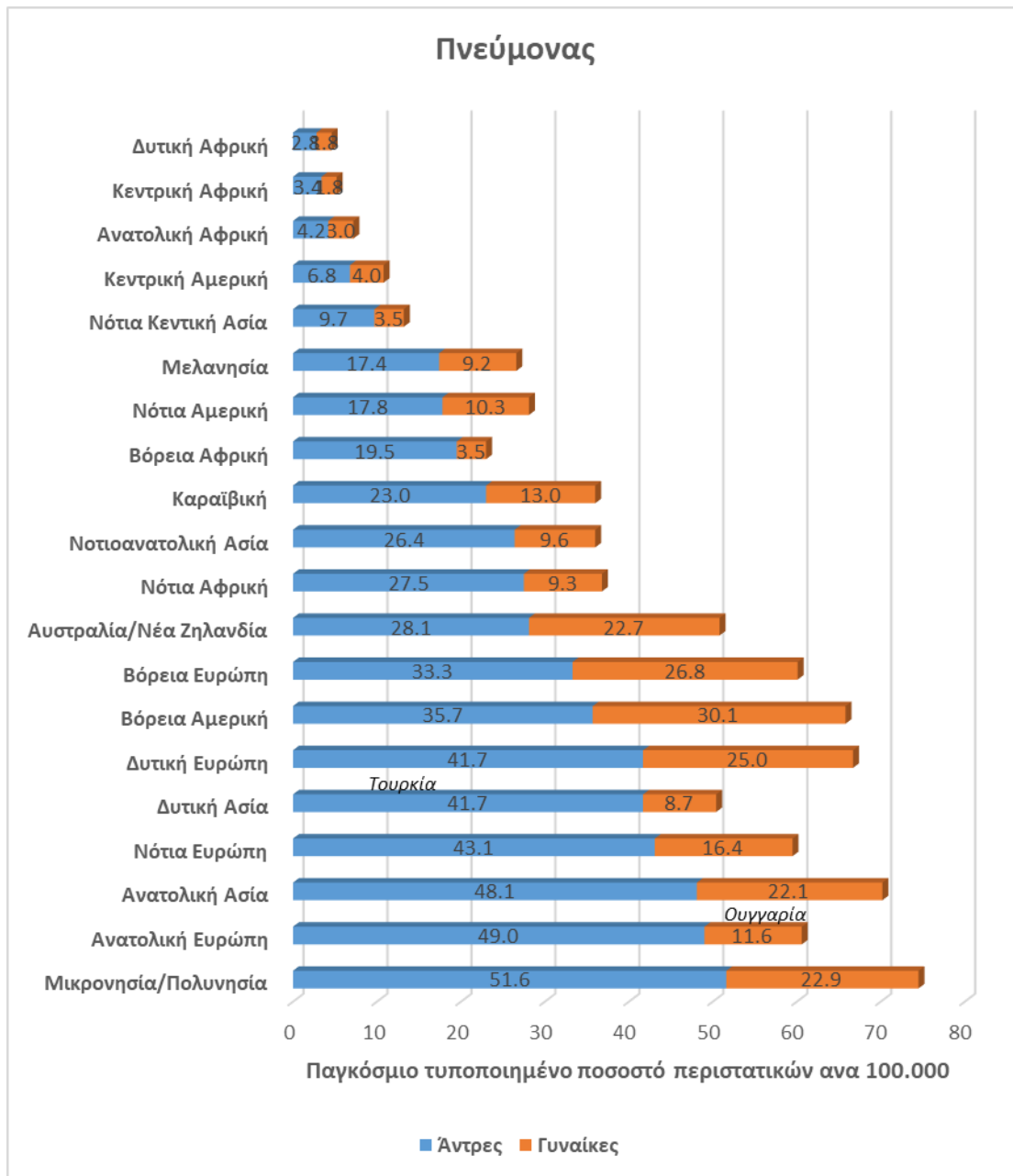
### 2.2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο δεύτερος πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος και η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο το 2020, με περίπου 2,2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου και 1,8 εκατομμύρια θανάτους, αντιπροσωπεύοντας περίπου έναν στους 10 (11,4%) διαγνωσμένους καρκίνους και ένα στους 5 θανάτους.(Εικ.2.1.). Είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας του καρκίνου στους άνδρες, ενώ, στις γυναίκες, κατατάσσεται τρίτος για τη συχνότητα εμφάνισης, μετά τον καρκίνο του μαστού

και του παχέος εντέρου, και δεύτερος για θνησιμότητα, μετά τον καρκίνο του μαστού. Τα ποσοστά νόσησης και θνησιμότητας είναι περίπου 2 φορές υψηλότερα στους άνδρες από ό, τι στις γυναίκες, αν και η αναλογία ανδρών-γυναικών ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των περιοχών, που κυμαίνονται από 1,2 στη Βόρεια Αμερική έως 5,6 στη Βόρεια Αφρική (Εικ. 2.2.). Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και τα ποσοστά θνησιμότητας είναι 3 έως 4 φορές υψηλότερα στις αναπτυγμένες χώρες από ότι στις αναπτυσσόμενες. Δεδομένου όμως ότι το 2016 η πλειοψηφία του συνόλου των καπνιστών (80%) ηλικίας  $\geq 15$  ετών κατοικούσαν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (Low and Middle-Income Countries-LMICs), η αναλογία αυτή μπορεί κάλλιστα να μεταβληθεί. [18]



**Εικόνα 2.1.:** Κατανομή των περιστατικών και των θανάτων για τους 10 πιο συχνούς καρκίνους του 2020. (A) Και για τα δύο φύλα, (B) για τους άνδρες και (Γ) για τις γυναίκες. Για κάθε φύλο, η περιοχή του πίνακα αντικατοπτρίζει το ποσοστό του συνολικού αριθμού των κρουσμάτων ή των θανάτων. Πηγή: GLOBOCAN 2020.



**Εικόνα 2.2.:** Συγκεκριμένα ποσοστά εμφάνισης ηλικίας ανά φύλο για καρκίνο του πνεύμονα μεταξύ ανδρών και γυναικών το 2020. Τα ποσοστά εμφανίζονται με φθίνουσα σειρά του παγκόσμιου τυποποιημένου ποσοστού (W) στους άνδρες και τα υψηλότερα εθνικά ποσοστά μεταξύ ανδρών και γυναικών υπερκαλύπτονται. Πηγή: GLOBOCAN 2020.

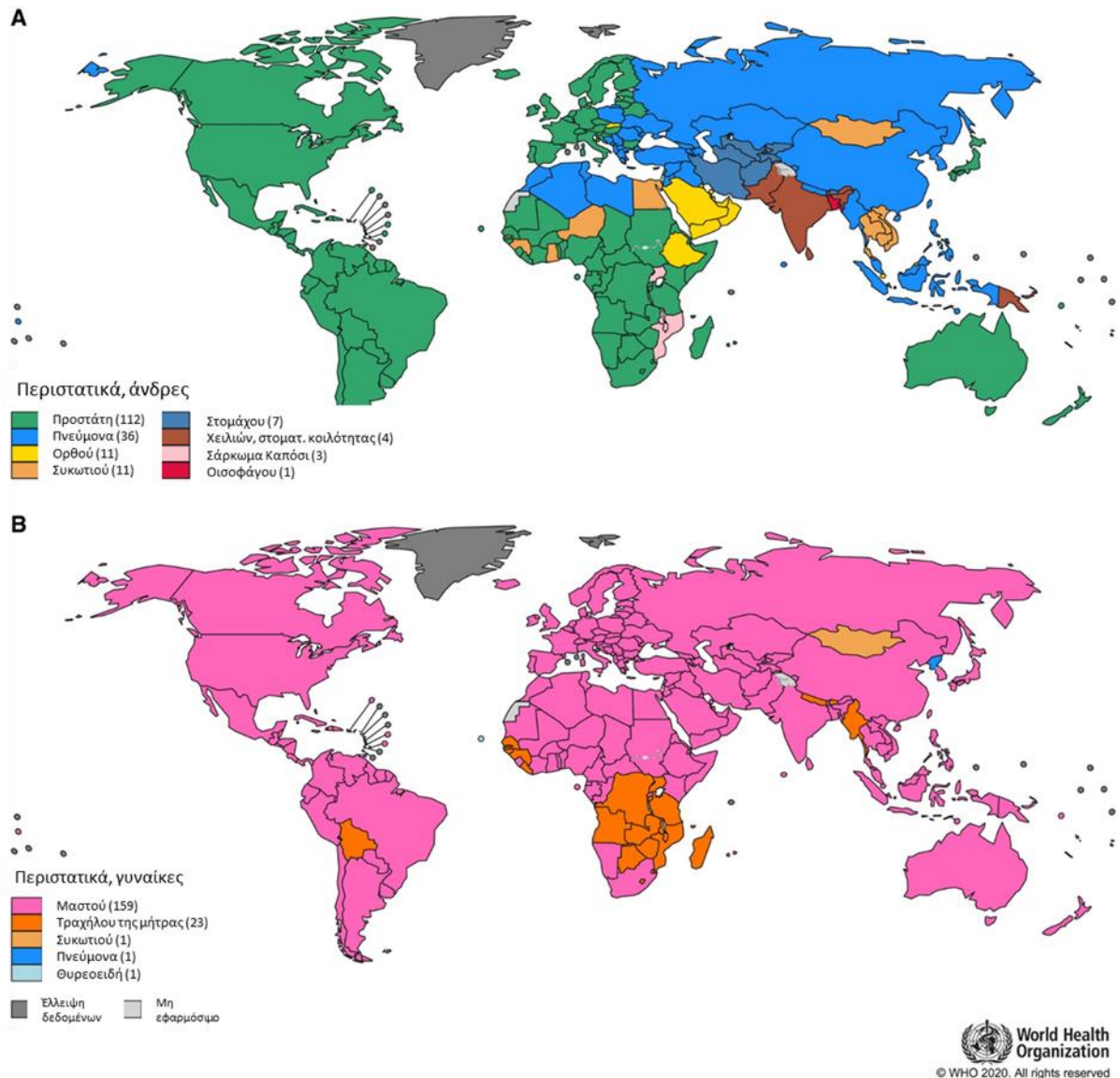
Για τους άντρες, ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος σε 36 χώρες (Εικ. 2.3.A), ενώ είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο σε 93 χώρες (Εικ. 2.4.A). Τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης παρατηρούνται στη Μικρονησία/Πολυνησία, την Ανατολική και Νότια Ευρώπη, την Ανατολική Ασία και τη Δυτική Ασία, όπου η Τουρκία έχει το υψηλότερο ποσοστό μεταξύ των ανδρών παγκοσμίως (Εικ. 2.2.). Τα ποσοστά εμφάνισης παραμένουν γενικά χαμηλά στην Αφρική, αν και κυμαίνονται από ενδιάμεσα έως υψηλά τόσο στις νότιες όσο και στις βόρειες περιοχές. [18]

Για τις γυναίκες, ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο σε 25 χώρες της Βόρειας Αμερικής, της Ωκεανίας και τμημάτων της Ευρώπης (Εικ. 2.4.B). Τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης είναι στη Βόρεια Αμερική, τη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη, τη Μικρονησία/Πολυνησία και την Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία, με την Ουγγαρία να έχει τα υψηλότερα ειδικά ποσοστά (Εικ. 2.4.A). Τα ποσοστά είναι επίσης υψηλά στην Ανατολική Ασία, αντανακλώντας σε μεγάλο βαθμό την μεγάλη επιβάρυνση μεταξύ των Κινέζων γυναικών, η οποία θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει την υψηλή ατμοσφαιρική ρύπανση εξωτερικού χώρου και την έκθεση σε άλλους εισπνεόμενους παράγοντες, όπως η καύση στερεών καυσίμων για θέρμανση και μαγείρεμα, δεδομένης της χαμηλής επικράτησης του καπνίσματος. Το παγκόσμιο ποσοστό θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα που αποδίδονται σε αιωρούμενα σωματίδια<sup>1</sup> με PM<sub>2,5</sub> (γνωστά ως μικροσωματίδια) ήταν 14% το 2017 και κυμαίνεται από 4,7% στις Ηνωμένες Πολιτείες έως 20,5% στην Κίνα. [18]

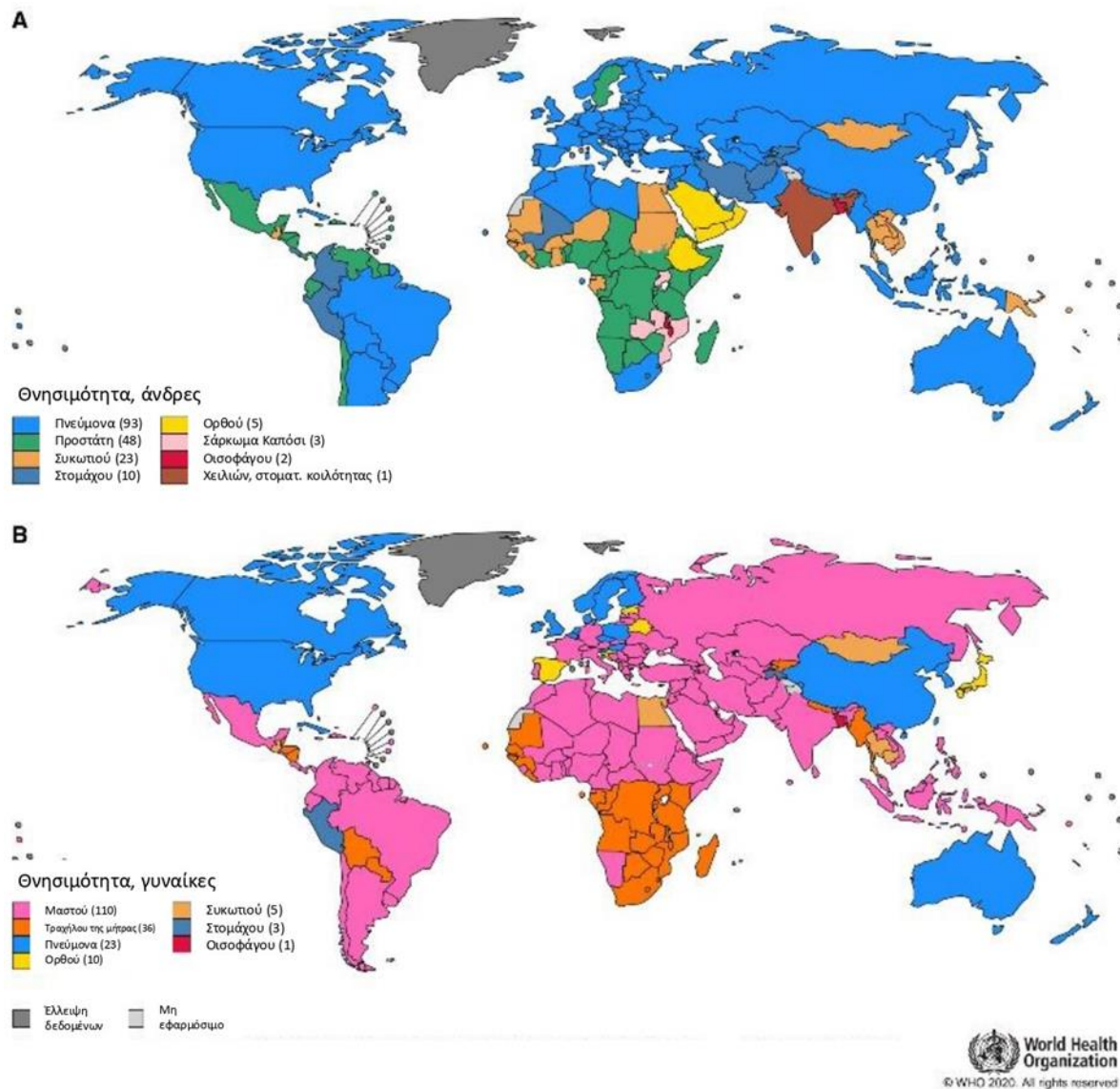
---

<sup>1</sup> Τα αιωρούμενα σωματίδια ταξινομούνται ανάλογα με την αεροδυναμική τους διάμετρο, σε PM<sub>10</sub> (αεροδυναμική διάμετρος μικρότερη των 10 μm) και PM<sub>2.5</sub> (αεροδυναμική διάμετρος μικρότερη των 2,5 μm)[19]





**Εικόνα 2.3.** Ο πιο συνηθισμένος τύπος εμφάνισης καρκίνου το 2020 σε κάθε χώρα μεταξύ (A) ανδρών και (B) γυναικών. Ο αριθμός των χωρών που εκπροσωπούνται σε κάθε ομάδα κατάταξης περιλαμβάνεται στο υπόμνημα. Ωστόσο, ο μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (εκτός από το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα), ο πιο κοινός τύπος καρκίνου στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία μεταξύ ανδρών και γυναικών και στις Ηνωμένες Πολιτείες μεταξύ των ανδρών, αποκλείστηκε κατά την κατασκευή των παγκόσμιων χαρτών. Πηγή: GLOBOCAN 2020.



**Εικόνα 2.4.** Ο πιο συνηθισμένος τύπος θνησιμότητας από καρκίνο ανά χώρα το 2020 μεταξύ (A) ανδρών και (B) γυναικών. Ο αριθμός των χωρών που εκπροσωπούνται σε κάθε ομάδα κατάταξης περιλαμβάνεται στο υπόμνημα. Πηγή: GLOBOCAN 2020.

Με περίπου τα δύο τρίτα των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα παγκοσμίως να οφείλονται στο κάπνισμα, η ασθένεια μπορεί να προληφθεί σε μεγάλο βαθμό μέσω αποτελεσματικών πολιτικών και κανονισμών για τον έλεγχο του καπνίσματος. Για να βοηθήσει την εφαρμογή αποτελεσματικών παρεμβάσεων σε επίπεδο χώρας για τη μείωση της ζήτησης καπνού, η σύμβαση-πλαίσιο του Π.Ο.Υ. για τον έλεγχο του

καπνίσματος εισήγαγε το πακέτο μέτρων MPOWER, που αποτελείται από 6 στρατηγικές πολιτικής: πολιτικές για τη χρήση και την πρόληψη του καπνίσματος (Monitor), πολιτικές για την προστασία από το κάπνισμα (Protect), προσφορά βοήθειας για τη διακοπή καπνίσματος (Offer), προειδοποίηση για τους κινδύνους (Warn), ενίσχυση πολιτικών απαγόρευσης της διαφήμισης, προώθησης και χορηγίας καπνίσματος (Enforce), καθώς και εφαρμογή φόρων σε προϊόντα καπνού (Raise).

Παρατηρήθηκε σημαντική πρόοδος από την στιγμή της εφαρμογής από τον Π.Ο.Υ.. Το 2018, το 65% του παγκόσμιου πληθυσμού σε 136 χώρες καλύφθηκε από τουλάχιστον ένα επιλεγμένο μέτρο σε συνολικό επίπεδο σε σύγκριση με το 15% του πληθυσμού σε 43 χώρες το 2007. Επιπλέον, ο επιπολασμός της χρήσης καπνού μειώθηκε σε 116 χώρες, ιδίως σε εκείνες με ισχυρότερα μέτρα εφαρμογής.

Το 2018, για πρώτη φορά, ο αριθμός των ανδρών που καπνίζουν παγκοσμίως άρχισε να μειώνεται παρά την αύξηση του πληθυσμού, με τη μείωση του αριθμού των γυναικών καπνιστριών να συνεχίζεται από το 2000. Ωστόσο, η πρόοδος είναι άνιση μιας και υπάρχουν 59 χώρες που δεν έχουν ακόμη υιοθετήσει ενιαίο μέτρο MPOWER, 49 από τις οποίες είναι χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος ( low and middle income countries - LMICs).

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί μια ανησυχητική απειλή και στην Ελλάδα, με 7662 θανάτους το 2020 που αποτελούν το 23,1% όλων των θανάτων από καρκίνο και αντιπροσωπεύουν την κύρια αιτία θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο. [20] Είναι σημαντικό ότι αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στην Ελλάδα μεταξύ των ασθενειών που μπορούν να αποτραπούν. [21]

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΩΙΜΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ- LUNG CANCER SCREENING**

### **3.1. ΓΕΝΙΚΑ**

Το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας του καρκίνου του πνεύμονα έχει άμεση σχέση με το γεγονός ότι οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να θεραπευτούν, σε αντίθεση με τους καρκίνους του μαστού και του παχέως εντέρου που έχουν αποτελεσματικές προσυμπτωματικές εξετάσεις. Το εβδομήντα τοις εκατό των καρκίνων του πνεύμονα που διαγιγνώσκονται είναι σε στάδιο III ή IV και η 5ετής θνησιμότητα έχει παραμείνει σχετικά αμετάβλητη τα τελευταία 40 χρόνια, ενώ τα ποσοστά επιβίωσης για τους περισσότερους άλλους καρκίνους έχουν μία σταθερή βελτίωση. [22]

Ο στόχος λοιπόν της πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου του πνεύμονα είναι η ανίχνευση της νόσου σε ένα στάδιο που δεν προκαλεί συμπτώματα και η θεραπεία θα είναι πιο επιτυχής. Τα τεράστια οφέλη της περιλαμβάνουν αύξηση του προσδόκιμου ζωής και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν ψευδώς αρνητικά και ψευδώς θετικά αποτελέσματα, έκθεση σε ακτινοβολία, υπερδιάγνωση συμπτωματικών ευρημάτων, άγχος, περιττές εξετάσεις, επιπλοκές από διαγνωστικές εξετάσεις και οικονομικό κόστος. [23]

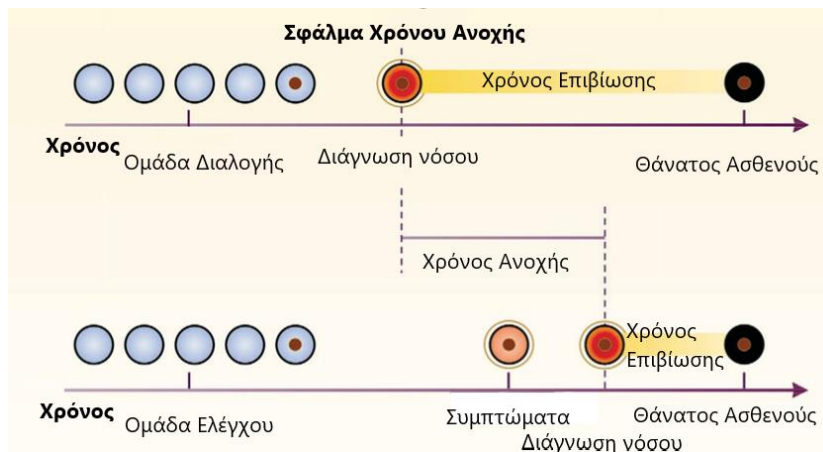
Το 1968, ο Wilson και ο Junger καθιέρωσαν τις βασικές αρχές του προσυμπτωματικού ελέγχου για τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ).

Οι ιδανικές εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου θα πρέπει να είναι χαμηλού κινδύνου για τον ασθενή, να έχουν ευαισθησία στην πρώιμη ανίχνευση της νόσου, να δίνουν λίγα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, να είναι αποδεκτές από τον ασθενή και να είναι σχετικά φθηνές για το σύστημα υγείας.

Η αναζήτηση μιας ιδανικής εξέτασης προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του πνεύμονα ξεκίνησε τη δεκαετία του 1960. Τα πρώτα αποτελέσματα ήταν ελπιδοφόρα, αλλά όλες οι δοκιμές που χρησιμοποιήθηκαν είχαν συστηματικά σφάλματα.

Τα σημαντικότερα από αυτά τα σφάλματα ήταν ο χρόνος ανοχής (lead time), η χρονική διάρκεια (length time) και το σφάλμα υπερδιάγνωσης (overdiagnosis bias).

Το συστηματικό σφάλμα του χρόνου ανοχής (Εικ.3.1.) υπεισέρχεται στην περίπτωση που ένας καρκίνος ανιχνεύεται νωρίτερα από ό,τι θα μπορούσε σε περίπτωση που δεν υπήρχε προσυμπτωματικός έλεγχος. Ωστόσο, ακόμη και με την κατάλληλη παρέμβαση, η φυσική εξέλιξη της νόσου δεν αλλάζει. Καθώς ο χρόνος μεταξύ ανίχνευσης και θανάτου επιμηκύνεται, η φαινομενική επιβίωση επιμηκύνεται, υποδηλώνοντας όφελος. Ωστόσο, η θνησιμότητα παραμένει αμετάβλητη. Ένας ασθενής με καρκίνο φαίνεται να ζει περισσότερο απλώς και μόνο επειδή η ασθένεια εντοπίστηκε νωρίτερα.

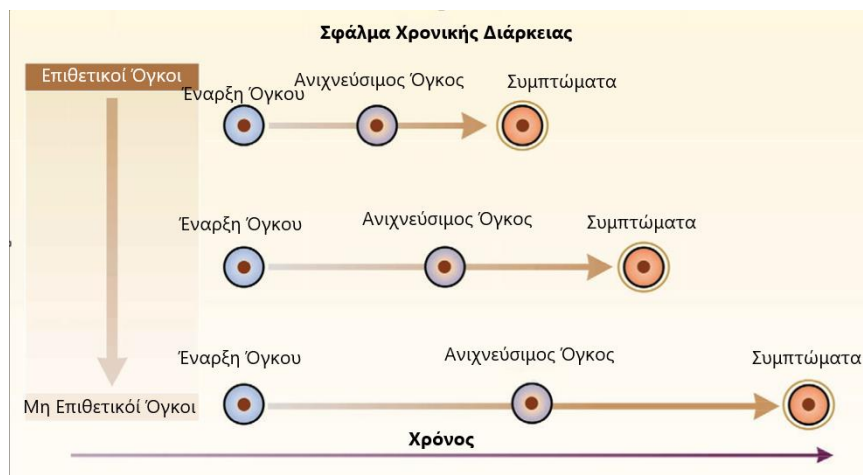


Εικ.3.1. Σφάλμα Χρόνου Ανοχής [24]

Το σφάλμα της χρονικής διάρκειας (Εικ. 3.2.) περιγράφει μια βελτίωση στην επιβίωση ενώ στην πραγματικότητα αυτή οφείλεται στην επιλεκτική ανίχνευση καρκίνων με λιγότερο ταχεία εξέλιξη, ενώ παράλληλα δεν ανιχνεύονται καρκίνοι με πιο γρήγορη πορεία. Η εφαρμογή ενός εργαλείου διαλογής σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα θα είχε μεγαλύτερη πιθανότητα ανίχνευσης καρκίνου πιο αργής εξέλιξης, από την πιθανότητα ανίχνευσης καρκίνου με ταχύτερη εξέλιξη και εμφάνιση συμπτωμάτων μεταξύ των ελέγχων. Το αποτέλεσμα είναι να εμφανίζει μία φαινομενική βελτίωση των δεικτών επιβίωσης.

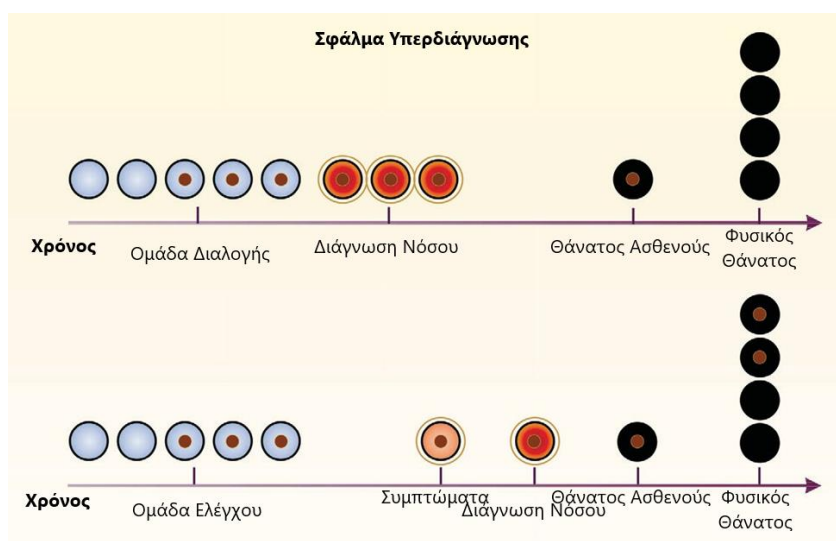
Ωστόσο, τα καλύτερα αυτά αποτελέσματα αντικατοπτρίζουν το γεγονός ότι εντοπίζονται περισσότεροι καρκίνοι «αργής εξέλιξης» με τον προσυμπτωματικό έλεγχο, αλλοιώνοντας έτσι το συνολικό αποτέλεσμα. Παραδείγματος χάριν, ο προσυμπτωματικός έλεγχος με χρήση υπολογιστικής τομογραφίας (CT) είναι πιο πιθανό να ανιχνεύσει περιφερικούς οζώδεις καρκίνους, οι οποίοι πιθανότατα να είναι αδenoκαρκίνωμα (μία μορφή καρκίνου με πιο αισιόδοξη πρόβλεψη εξέλιξης) παρά μικροκυτταρικούς καρκίνους

(που συνήθως είναι κεντρικοί και επιθετικοί και λιγότερο πιθανό να εντοπιστούν με περιοδικό αξονικό έλεγχο).



Εικ 3.2. Σφάλμα Χρονικής Διάρκειας [24]

Το σφάλμα της υπερδιάγνωσης (Εικ. 3.3.) είναι μια ακραία μορφή του σφάλματος της χρονικής διάρκειας, στην οποία εντοπίζονται αργοί καρκίνοι του πνεύμονα που δεν θα άλλαζαν την αναμενόμενη επιβίωση σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Αν δεν γινόταν προσυμπτωματικός έλεγχος, αυτοί οι καρκίνοι του πνεύμονα θα μπορούσαν να περάσουν απαρατήρητοι. Στις περιπτώσεις αυτές, ο ασθενής τελικά δεν πεθαίνει από καρκίνο, αλλά από κάποιο άλλο λόγο.



Εικ. 3.3. Σφάλμα υπερδιάγνωσης [24]

Εν ολίγοις, λόγω αυτών των συστηματικών σφαλμάτων, η επιβίωση αναμένεται να φαίνεται πιο ευνοϊκή ακόμη και αν η πρώιμη ανίχνευση και παρέμβαση δεν μεταβάλλει την πορεία της νόσου. Το σωστότερο μέτρο της αποτελεσματικότητας ενός εργαλείου διαλογής δεν είναι λοιπόν η βελτίωση των δεικτών επιβιωσιμότητας αλλά η μείωση της θνησιμότητας, η οποία θα πρέπει να αποδεικνύεται από την απόδοση τυχαιοποιημένων δοκιμών ελέγχου (Randomized Control Trials- RCTs). Η μέθοδος RCT είναι η καλύτερη απόδειξη για την αποτελεσματικότητα οποιασδήποτε παρέμβασης στην ιατρική επιστήμη. [25]

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος του καρκίνου του πνεύμονα είναι για άτομα με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Αυτή η ομάδα υψηλού κινδύνου περιλαμβάνει άτομα που πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια:

- Έχουν βαρύ ιστορικό καπνίσματος (τουλάχιστον ένα πακέτο την ημέρα για 30 χρόνια).
- Είναι νυν καπνιστές ή πρώην καπνιστές που σταμάτησαν το κάπνισμα τα τελευταία 15 χρόνια.
- Είναι μεταξύ 55 και 80 ετών. [26]

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα είναι άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών και με ιστορικό καπνίσματος ίσο ή μεγαλύτερο από 20 πακέτα-έτη<sup>2</sup> (θεωρείται ότι διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα). [27]

### **3.2. ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (SCREENING) ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ**

Η πρώτη μεγάλη δοκιμή που έκανε χρήση της ακτινογραφίας θώρακος ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του πνεύμονα, πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο και δημοσιεύθηκε το 1968. Σε αυτή τη μελέτη, 29723 άνδρες ηλικίας 40 ετών και άνω (screening group-ομάδα διαλογής) που εξετάστηκαν με εξαμηνιαία ακτινογραφία θώρακος επί τρία χρόνια, συγκρίθηκαν με μια ομάδα ελέγχου (control group) 25311 ανδρών που έλαβαν ακτινογραφία θώρακος στην αρχή και στο τέλος της μελέτης. Το ετήσιο ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του

---

<sup>2</sup> πακέτα-έτη = αριθμός πακέτων την ημέρα x έτη καπνίσματος



πνεύμονα δεν διέφερε στατιστικά στις δύο ομάδες, με 62 θανάτους στην ομάδα που εξετάστηκαν και 59 στην ομάδα ελέγχου. Η πενταετής όμως επιβίωση για αυτούς που διαγνώστηκαν με καρκίνο του πνεύμονα από την ομάδα διαλογής ήταν 23% έναντι 6% από την ομάδα ελέγχου. [28]

### **3.3. ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΤΥΕΛΩΝ**

Τη δεκαετία του 1970 ξεκίνησαν μελέτες-δοκιμές, που εξέταζαν την συμβολή των ακτινογραφιών θώρακος με ή χωρίς κυτταρολογική ανάλυση πτυέλων στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο και στην μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα. Αυτές χρηματοδοτήθηκαν από το εθνικό ινστιτούτο καρκίνου (National Cancer Institute – NCI ) των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής.

Η πρώτη τυχαίοποιημένη δοκιμή ήταν η δοκιμή Mayo Clinic που τυχαίοποίησε 9.211 άνδρες, ηλικίας 45 ετών και άνω, που είχαν καπνίσει τουλάχιστον 20 τσιγάρα την ημέρα τον περασμένο χρόνο. Οι 4618 ασθενείς (αποτελούσαν την ομάδα διαλογής-screened group) υποβλήθηκαν σε ακτινογραφία θώρακος και κυτταρολογική εξέταση πτυέλων κάθε 4 μήνες. Οι 4593 (αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου- control group) υποβλήθηκαν σε ετήσια ακτινογραφία θώρακος και ανάλυση πτυέλων. Η διάρκεια μελέτης ήταν 6 χρόνια. Ενώ η ομάδα διαλογής εμφάνισε περισσότερους καρκίνους του πνεύμονα, και συγκεκριμένα περισσότερους καρκίνους του πνεύμονα σταδίου I, δεν υπήρχε διαφορά στη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα μεταξύ των 2 ομάδων. [22]

Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε τρεις άλλες δοκιμές προσυμπτωματικού ελέγχου με ακτινογραφίες θώρακος. Οι δοκιμές MSKLP (the Memorial Sloan-Kettering Lung Project) και JHLP (the Johns Hopkins Lung Project) τυχαίοποίησαν άτομα ηλικίας 45 ετών και άνω σε ετήσια ακτινογραφία θώρακος με κυτταρολογική ανάλυση πτυέλων (ομάδα διαλογής) και ετήσια ακτινογραφία θώρακος χωρίς ανάλυση πτυέλων (ομάδα ελέγχου) κάθε 4 μήνες. Η μελέτη MSKLP εξέτασε συνολικά 10.040 άτομα και διέγνωσε 144 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα και στις δύο ομάδες, αλλά δεν υπήρχε διαφορά στην κατάσταση του σταδίου, στη συνολική επιβίωση ή στη θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων. Η μελέτη JHLP τυχαίοποίησε 10.386 συμμετέχοντες και σημείωσε 194 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα στην



ομάδα διαλογής σε σύγκριση με 202 περιπτώσεις στην ομάδα ελέγχου. Τα τελικά αποτελέσματα και των δύο μελετών δεν έδειξαν διαφορές στη συνολική επιβίωση ή τη θνησιμότητα.

Μια τσεχοσλοβακική δοκιμή τυχαιοποίησε 6364 συμμετέχοντες υψηλού κινδύνου ηλικίας 40 ετών και άνω. Η ομάδα διαλογής (screening group) υποβλήθηκε σε ακτινογραφία θώρακος και ανάλυση πτυέλων κάθε 6 μήνες για 3 χρόνια. Η ομάδα ελέγχου (control group) υποβλήθηκε σε ακτινογραφία θώρακος και ανάλυση πτυέλων στην αρχή και στο τέλος των 3 ετών. Διαγνώστηκαν 39 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα στην ομάδα διαλογής έναντι 27 στην ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, δεν υπήρξε διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων σε παρακολούθηση 20 ετών.

Αυτές οι αρχικές μελέτες- δοκιμές υπογραμμίζουν τη σημασία της έννοιας της θνησιμότητας στις μελέτες του προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου και το πρόβλημα της υπερδιάγνωσης. Η υπερδιάγνωση αναφέρεται στον εντοπισμό καρκίνων που δεν προχωρούν ή επηρεάζουν τη θνησιμότητα. Σε μια επαρκώς τροφοδοτημένη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου θα πρέπει να είναι ίση τόσο στην ομάδα διαλογής όσο και στην ομάδα ελέγχου. Εάν ο καρκίνος εμφανίζεται συχνότερα στην ομάδα διαλογής, υποδηλώνει ότι η διαφορά στις διαγνώσεις καρκίνου αντιπροσωπεύει καρκίνους που δεν θα προχωρούσαν σε σημείο να προκαλέσουν θάνατο. Η υπερδιάγνωση οδηγεί σε ανεπιθύμητες, συχνά επεμβατικές εξετάσεις και θεραπείες. Το Πρόγραμμα Πνευμόνων Mayo είναι ένα παράδειγμα υπερδιάγνωσης. Μετά από 8,5 χρόνια παρακολούθησης, 206 καρκίνοι διαγνώστηκαν στην ομάδα διαλογής σε σύγκριση με 160 στην ομάδα ελέγχου. Μετά από 12 χρόνια παρακολούθησης, αυτή η διαφορά είχε συρρικνωθεί, αλλά ήταν ακόμα εμφανής, με 585 καρκίνους να διαγιγνώσκονται στην ομάδα διαλογής και 500 στην ομάδα ελέγχου. Το γεγονός ότι δεν υπήρχε διαφορά στη θνησιμότητα από καρκίνο υποστηρίζει περισσότερο την πιθανότητα αυτός ο υπερβολικά μεγάλος αριθμός καρκίνων να ήταν προϊόν υπερδιάγνωσης.

Παρ όλα αυτά, το 1993 μια άλλη μεγάλη πολυκεντρική δοκιμή που χρηματοδοτήθηκε από την NCI, η μελέτη ελέγχου του καρκίνου του προστάτη, των πνευμόνων, του παχέος εντέρου και των ωοθηκών ( Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian - PLCO), τυχαιοποίησε 154.901 άτομα ηλικίας 55 έως 74 ετών για να λάβουν ετήσια ακτινογραφία θώρακος επί 3 χρόνια ή τυπική ιατρική θεραπεία ως ομάδα ελέγχου.

Ο έλεγχος ολοκληρώθηκε το 2006 και τα τελικά αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρχαν 1213 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα στην ομάδα διαλογής έναντι 1230 στον πληθυσμό ελέγχου. Δεν υπήρχε διαφορά όσον αφορά το στάδιο του καρκίνου και την ιστολογία. [28]

### **3.4. ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ**

Οι ακτινογραφίες θώρακος διέγνωσαν περισσότερους καρκίνους του πνεύμονα πρώιμου σταδίου. Ωστόσο, αυτός ο έλεγχος δεν μείωσε τον αριθμό των καρκίνων τελευταίου σταδίου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά έδωσε παρόμοια συνολικά ποσοστά θνησιμότητας. Ο ρόλος της αξονικής τομογραφίας ( computed tomography – CT ) στην ανίχνευση του καρκίνου του πνεύμονα περιγράφηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1990. Η εμφάνισή της δημιούργησε νέες ελπίδες για ένα αποτελεσματικό προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα, καθώς έχει αυξημένη ανάλυση σε σύγκριση με τις ακτινογραφίες, με αποτέλεσμα την αυξημένη ευαισθησία στη διάγνωση μικρών καρκίνων. Έτσι αυξήθηκε η πιθανότητα ανίχνευσης του καρκίνου του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο.

Οι αρχικές δοκιμές του προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο του πνεύμονα αποτελούνταν από μελέτες που διερεύνησαν τη χρησιμότητα των εξετάσεων αξονικής τομογραφίας χαμηλής δόσης (low dose computed tomography-LDCT) για τη διάγνωση καρκίνου πρώιμου σταδίου. Οι αξονικές αυτές εκθέτουν τους ασθενείς σε λιγότερο από το ένα τέταρτο της ακτινοβολίας από μια συμβατική αξονική τομογραφία του θώρακα, (1,5 έναντι 7 mSv ). Δύο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Ιαπωνία (το 1996 και το 1998) περιλαμβάναν έως και 6.000 άτομα με χαμηλό κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα (ελάχιστο ή καθόλου ιστορικό καπνίσματος). Ενώ ο επιπολασμός του καρκίνου του πνεύμονα σε αυτές τις μελέτες ήταν μικρότερος από 1%, επιβεβαίωσαν ότι οι σαρώσεις LDCT ανιχνεύουν περισσότερους καρκίνους και καλοήγη οζίδια από τις ακτινογραφίες θώρακος.

Σε μία έρευνα που έγινε στη Mayo Clinic (2005) συμμετείχαν 1.520 άτομα υψηλού κινδύνου. Δηλαδή άτομα με ιστορικό καπνίσματος 20 πακέτα – έτη και που δεν θα έπρεπε να έχουν κόψει το κάπνισμα για περισσότερο από 10 χρόνια πριν την εγγραφή τους στην έρευνα. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε 5 ετήσιες σαρώσεις LDCT (μία σάρωση

επιπολασμού ακολουθούμενη από 4 ετήσιες σαρώσεις). Μετά από αυτά τα 4 χρόνια, σε 1.118 συμμετέχοντες (74%) ανιχνεύθηκαν οζίδια τουλάχιστον 4mm. Εξήντα έξι συμμετέχοντες (4%) διαγνώστηκαν με καρκίνο του πνεύμονα. Από αυτούς, το 61% ήταν στο στάδιο I με ποσοστό θνησιμότητας στο 2,8%. Ενώ αυτοί οι αριθμοί φαίνονται ενθαρρυντικοί, οι συγγραφείς σημειώνουν ότι αυτό δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό από τα ποσοστά θνησιμότητας στο πρόγραμμα Mayo lung με ακτινογραφίες θώρακος. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι σαρώσεις LDCT μπορούσαν να ανιχνεύσουν καρκίνους του πνεύμονα πρώιμου σταδίου, αλλά δεν είχαν σημαντική επίδραση στη θνησιμότητα. Τα ευρήματα αυτά προκάλεσαν ανησυχία στο ότι, όπως οι ακτινογραφίες θώρακος, έτσι και οι LDCT θα μπορούσαν να διαγνώσουν πιο πρώιμο στάδιο καρκίνου του πνεύμονα χωρίς να μειώνουν τα ποσοστά καρκίνου τελευταίου σταδίου, με συνέπεια την υπερδιάγνωση χωρίς επίδραση στη θνησιμότητα. Είναι ενδιαφέρον ότι το 26% των ασθενών είχαν οζίδια που χάθηκαν στην αρχική σάρωση (ψευδώς αρνητικό ποσοστό). Επιπλέον, οι συγγραφείς σημείωσαν υψηλό ποσοστό καλοήθους νόσου (ψευδώς θετικό ποσοστό) και προειδοποίησαν για πιθανές επιπλοκές και δαπάνες που προκύπτουν κατά την εργασία αυτών των καλοήθων βλαβών.

Το 2006, το Πρόγραμμα Δράσης για τον Πρώιμο Καρκίνο του Πνεύμονα (ELCAP– Early Lung Cancer Action Program) εξέτασε ασθενείς ηλικίας 60 ετών και άνω με τουλάχιστον 10 πακέτα -έτη ιστορικό καπνίσματος με LDCT. Από τους 31567 συμμετέχοντες, ανιχνεύτηκε πνευμονικό οζίδιο στους 4186 (13%). Από τους 27456 ετήσιους επανελέγχους εντοπίστηκε καινούργιο οζίδιο στους 1460 συμμετέχοντες (5%). Σε αυτούς, τα οζίδια που βρέθηκαν στις αρχικές σαρώσεις επιβεβαιώθηκαν ως καρκίνος του πνεύμονα σε 405 ασθενείς ή 1,2% όλων των 31567 αρχικών σαρώσεων και 9,7% των 4186 θετικών προσυμπτωματικών ελέγχων (ΠΕ) αναφοράς (όπου δηλαδή εντοπίστηκε οζίδιο από τον πρώτο έλεγχο). Από τα περιστατικά που ανιχνεύθηκαν με τους ΠΕ, 74 αποδείχθηκαν καρκίνος (ποσοστό 0,2% των 31567 περιστατικών που συμμετείχαν στον ΠΕ) και 5,1% των 1460 ΠΕ με θετική ανίχνευση. Επιπλέον 13 περιπτώσεις λεμφώματος ή μετάστασης από μακρινή, μη πνευμονική θέση διαγνώστηκαν επίσης είτε κατά την αρχική είτε κατά την ετήσια LDCT θώρακος. Η συντριπτική πλειοψηφία των καρκίνων του πνεύμονα που διαγνώστηκαν (85%) ήταν σταδίου I από τους οποίους το 88% είχε εκτιμώμενο χρόνο επιβίωσης τα 10 έτη. Η βιοψία

που πραγματοποιήθηκε στους 535 ασθενείς, απέδειξε στο 92% ότι είναι καρκίνος, ενώ στο υπόλοιπο 8% ότι ήταν καλοήθης νόσος. Τα αποτελέσματα αυτά είναι εντυπωσιακά όσον αφορά το ποσοστό των καρκίνων σταδίου I που διαγνώσκονται, στην εκτιμώμενη χαμηλή θνησιμότητα που σχετίζεται με την έγκαιρη διάγνωση και στο αναμφισβήτητα χαμηλό ποσοστό βιοψίας σε καλοήθεις περιπτώσεις. Ωστόσο, η απουσία μιας ομάδας ελέγχου (control group) περιορίζει αξία αυτής της μελέτης.

Η δοκιμή DANTE (2009) ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του πνεύμονα συγκρίνοντας τα αποτελέσματα σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε 5 ετήσιες LDCT σε σχέση με αυτούς που δεν υποβλήθηκαν σε κάποιο έλεγχο. Η δοκιμή περιελάμβανε 2.811 άνδρες, ηλικίας 60 - 75 ετών με τουλάχιστον 20 πακέτα-έτη ιστορικό καπνίσματος και οι μισοί από τους συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα διαλογής και οι άλλοι μισοί στην ομάδα ελέγχου. Οι άνδρες παρακολούθηθηκαν για ένα διάμεσο διάστημα 33,7 μηνών. Όπως και σε προηγούμενες μελέτες διαλογής, υπήρξε σημαντική αύξηση των καρκίνων του πνεύμονα που διαγνώστηκαν με LDCTs (60 έναντι 34). Ωστόσο, και οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια ποσοστά προχωρημένου καρκίνου του πνεύμονα και ο προσυμπτωματικός έλεγχος δεν είχε καμία επίδραση στον καρκίνο του πνεύμονα ή τη θνησιμότητα. Ο ρυθμός επεμβατικών διαδικασιών (π.χ. θωρακοσκοπική χειρουργική με τη βοήθεια βίντεο) ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα διαλογής σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Όπως και προηγούμενες δοκιμές, η δοκιμή DANTE έδειξε ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος καρκίνου του πνεύμονα με LDCT μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιάγνωση, υψηλό ψευδώς θετικό ποσοστό και πιθανώς οδηγεί σε περιττές διαδικασίες που δεν επηρεάζουν τη θνησιμότητα. Αν και η δοκιμή DANTE ήταν μια πρόοδος σε σχέση με προηγούμενες μελέτες με LDCT στο ότι περιελάμβανε μια ομάδα ελέγχου, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της παρεμποδίζεται από το μικρό της μέγεθος.

Το 2011 η Εθνική Δοκιμή Προσυμπτωματικού Ελέγχου των Πνευμόνων ( The National Lung Screening Trial – NLST ) ήταν η πρώτη μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου πνεύμονα με χρήση LDCT σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Στη δοκιμή συμμετείχαν 53.454 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 55 με 74 ετών με τουλάχιστον 30 χρόνια ιστορικό καπνίσματος. Ακόμα και εάν είχαν κόψει το κάπνισμα αυτό θα έπρεπε να είχε συμβεί μέσα στα προηγούμενα 15

χρόνια. Οι συμμετοχές ξεκίνησαν τον Αύγουστο του 2002 μέχρι τον Απρίλιο του 2004. Η ομάδα διαλογής – screening group (26.723 άτομα) υποβλήθηκε σε μία αρχική σάρωση LDCT ακολουθούμενη από δύο ετήσιες σαρώσεις και η ομάδα ελέγχου – control group (26.733 άτομα) υποβλήθηκε σε ετήσια ακτινογραφία θώρακος. Η διάμεση παρακολούθηση των ασθενών ήταν 6,5 έτη και η μέγιστη παρακολούθηση ήταν 7,4 έτη. Πάνω από το 90% των συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα ακολούθησαν το δύο ετών πρωτόκολλο.

Σε διάστημα δύο ετών, το 24,2% των σαρώσεων στην ομάδα διαλογής και το 6,9% των ακτινογραφιών θώρακος στην ομάδα ελέγχου ταξινομήθηκαν ως μη φυσιολογικές (δηλ. θετικές). Από αυτά τα αποτελέσματα το 96,4% βρέθηκε τελικά να είναι ψευδώς θετικά στην ομάδα διαλογής σε σύγκριση με το 94,5% στην ομάδα ελέγχου. Κατά τη διάρκεια των δύο ετών του ελέγχου, 649 καρκίνοι του πνεύμονα διαγνώστηκαν στην ομάδα με LDCT σε σύγκριση με 279 καρκίνους του πνεύμονα που ανιχνεύθηκαν στην ομάδα με τις ακτινογραφίες θώρακα. Με την ολοκλήρωση της παρακολούθησης, 1.060 και 941 καρκίνοι του πνεύμονα διαγνώστηκαν στις ομάδες LDCT και ακτινογραφιών θώρακος αντίστοιχα. Οι συμμετέχοντες στο screening με LDCT ήταν πιο πιθανό να έχουν καρκίνο σταδίου I ή II από εκείνους που εξετάστηκαν με ακτινογραφίες θώρακος. Η θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα ήταν 247 ανά 100.000 άτομα στο screening με LDCT και 309 ανά 100.000 άτομα στο screening με ακτινογραφίες θώρακος. Ο σχετικός κίνδυνος θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα μειώθηκε κατά 20,3% με τον έλεγχο με LDCT, ενώ ο αριθμός περιπτώσεων που αναλογούσε για τον έλεγχο για την πρόληψη ενός θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα με LDCT ήταν 320. Αυτή η μελέτη ήταν η πρώτη δοκιμή που έδειξε ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος καρκίνου του πνεύμονα με αξονική τομογραφία μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα. [22]

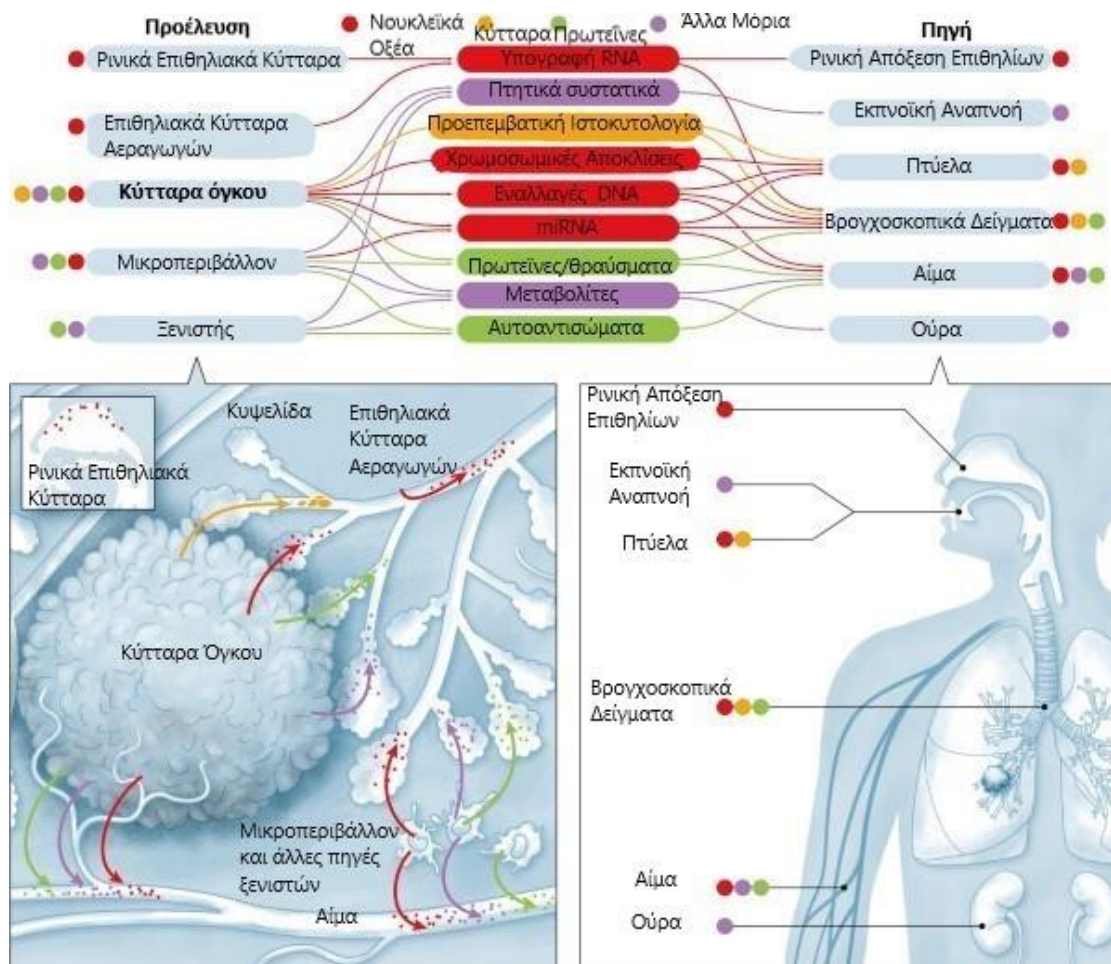
### **3.5. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Οι βιοδείκτες του καρκίνου του πνεύμονα είναι κομμάτια DNA, πρωτεϊνών ή ορμονών που απελευθερώνουν τα καρκινικά κύτταρα ή που απελευθερώνει το σώμα ως απάντηση στον καρκίνο. Αυτοί μπορούν να εντοπισθούν στο αίμα, στα ούρα, στα κόπρανα, τους ιστούς καθώς και σε άλλα σωματικά υγρά. [29]

Οι βιοδείκτες θα μπορούσαν να βελτιώσουν τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα με δύο τρόπους. Πρώτον, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως ένα επιπλέον φιλτράρισμα των πιθανών για ευρήματα περιπτώσεων, πέραν των καθιερωμένων κριτηρίων με τα οποία ελέγχονται αυτές όπως είναι η ηλικία και η έκθεση στο κάπνισμα, προκειμένου να μειωθεί το βιολογικό ή οικονομικό κόστος του screening. Δεύτερον, ένα έγκυρο σύνολο από βιοδείκτες θα μπορούσε να δώσει μια εκτίμηση ρίσκου μετά τη διάγνωση, ικανή να βοηθήσει στη κλινική απόφαση σε περιπτώσεις εντοπισμού ακαθόριστων πνευμονικών οζιδίων.

Επιπλέον, οι βιοδείκτες θα μπορούσαν να δώσουν πληροφορίες χρήσιμες προκειμένου να παρθούν αποφάσεις σχετικά με τις χρονικές περιόδους παρακολούθησης, τις εξατομικευμένες περαιτέρω εξετάσεις ασθενών όπου έγινε ανίχνευση καρκίνου του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο, τη πρόβλεψη του αποτελέσματος της θεραπείας καθώς και τη πρόβλεψη της απόκρισης στις πρόσθετες θεραπείες ασθενών υψηλού κινδύνου για υποτροπή.

Το αίμα είναι η πρώτη επιλογή ως πηγή υποψήφιων βιοδεικτών για τον έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα. Οι βιοδείκτες με βάση το αίμα παρέχουν μια γενική επισκόπηση ολόκληρου του σώματος του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένου του πρωτογενούς όγκου, της μεταστατικής νόσου, της ανοσολογικής απόκρισης και του στρώματος γύρω από τον όγκο. Ωστόσο, τα πτύελα, η βρογχική πλύση ή η αναρρόφηση δειγμάτων, η εκπνοή και η δειγματοληψία επιθηλίου από τους αεραγωγούς είναι πιθανές πηγές εναλλακτικών βιοδεικτών για τους καρκίνους των πνευμόνων και των άλλων αναπνευστικών οδών. Αυτές μπορεί να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με μοριακές αλλαγές που ενδέχεται να είναι ανατομικά πιο κοντά στα καρκινικά κύτταρα και το μικροπεριβάλλον τους και, ως εκ τούτου, δυνητικά πιο σχετικές με τη λήψη κλινικών αποφάσεων σε ασθενείς με νόσο πρώιμου σταδίου (Εικ. 3.4.).



**Εικ. 3.4.** Υποψήφιοι βιοδείκτες που έχουν ερευνηθεί έως σήμερα miRNA, microRNA. [29]

Τα ούρα και το σάλιο επίσης συλλέγονται ως πιθανές πηγές βιοδεικτών, ενώ ειδικά το πρώτο είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στη μεταβολομική<sup>3</sup> προσέγγιση.

Την τρέχουσα περίοδο για μερικούς (λίγους) βιοδείκτες, έχουν ήδη δημοσιευθεί τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης επικύρωσής τους, ενώ άλλοι παραμένουν σε διάφορα στάδια ανάπτυξης και μερικοί έχουν εισέλθει σε επίσημες κλινικές δοκιμές. Ομάδες αυτοαντισωμάτων (AutoAntibodies - AAb) αξιολογούνται επί του παρόντος ως μέρος μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης διαλογής που χρηματοδοτείται από την Εθνική Υπηρεσία Υγείας της Σκωτίας και στην οποία συμμετέχουν 12.000 άτομα (η μελέτη ECLS [NCT01925625]). Επιπλέον σε εξέλιξη βρίσκονται υψηλής ποιότητας προγράμματα ανακάλυψης και κλινικής επικύρωσης.

<sup>3</sup> Η μεταβολομική είναι η μελέτη των χημικών διεργασιών που περιλαμβάνουν μικρά μόρια, που αποτελούν ενδιάμεσα ή/και τελικά προϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού. [30]

Ειδικότερα, ορισμένες εταιρείες βρίσκονται στη διαδικασία σχεδιασμού πραγματικών κλινικών μελετών χρησιμότητας για τη διαχείριση οζιδίου των πνευμόνων. Η έλλειψη όμως μιας κοινής γραμμής σχετικά με την ισορροπία μεταξύ των πραγματικών και ψευδών αποτελεσμάτων των βιοδεικτών είναι ένα θέμα που αντιμετωπίζει κάθε προγραμματιστής βιοδεικτών. Στο σημείο αυτό, θα ήταν σκόπιμο η κλινική κοινότητα να παρέχει καθοδήγηση σχετικά με τους αποδεκτούς συμβιβασμούς τόσο στις ρυθμίσεις ελέγχου όσο και στις ρυθμίσεις διαχείρισης πνευμονικών οζιδίων.

Ορισμένοι βιοδείκτες έχουν γίνει αντικείμενο διεξοδικής έρευνας και ορισμένοι από αυτούς έχουν αξιολογηθεί είτε σε στρατηγικές εκτίμησης επικινδυνότητας (risk management) προκειμένου να προτείνουν ή όχι περαιτέρω screening είτε ως εργαλείο χαρακτηρισμού απροσδιόριστων πνευμονικών οζιδίων, ύποπτων για κακοήθεια.

Νέες τεχνολογίες οι οποίες θεωρούνται πολλά υποσχόμενες συμπεριλαμβάνουν ενσωματωμένες τεχνικές χρήσης βιοδεικτών στο screening του καρκίνου του πνεύμονα. Τέτοιες τεχνολογίες είναι οι EB (Exhaled Breath) Βιοδείκτες, η ανάλυση εικόνων από πτυελικά κύτταρα, η γενετική προδιάθεση για καρκίνο του πνεύμονα, η μεταβολομική καθώς και η ενσωμάτωση των μοριακών βιοδεικτών στη ραδιομική και στη τεχνητή νοημοσύνη (TN). Ειδικά για την ραδιομική και την TN, οι οποίες θα αναλυθούν σε επόμενα κεφάλαια, η ενσωμάτωση των βιοδεικτών μπορεί να παράγει ένα εξαιρετικά αξιόπιστο σύστημα για screening καρκίνου του πνεύμονα. Επιπλέον, αντίστροφα, η ραδιομική και η TN μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση νέων βιοδεικτών χρήσιμων για την εν λόγω διαδικασία.

Παρά την ευρεία δυναμική που παρουσιάζουν οι υπάρχοντες βιοδείκτες για χρήση τους στις διάφορες μεθοδολογίες ανίχνευσης, δεν υπάρχει επί του παρόντος κάποιος μοριακός βιοδείκτης που να χρησιμοποιείται σε κλινική πρακτική για την ανίχνευση του καρκίνου του πνεύμονα. Η κλινική πιστοποίηση και μεθοδολογία που θα πρέπει να ακολουθείται είναι δυο πολύ κρίσιμα βήματα αλλά ταυτόχρονα και πολύ πιο απαιτητικά από άποψη πόρων και χρόνου σε σχέση με την αρχική τους ανακάλυψη και την αναδρομική πιστοποίησή τους, ενώ ταυτόχρονα υπολείπονται στο να ικανοποιούν τις κλινικές ανάγκες.

Συμπερασματικά, εκτιμάται πως υπάρχουν μεγάλα περιθώρια βελτίωσης αυτής της τεχνολογίας και της διαδικασίας εφαρμογής της. Απαιτούνται όμως περαιτέρω



έρευνες που να στοχεύουν στην ενσωμάτωση των βιοδεικτών (μοριακών, καθώς και αυτών που βασίζονται στην οπτική απεικόνιση) στη χρήση της TN προκειμένου να επιλεγθούν οι πλέον κατάλληλες διαδικασίες για κλινική εφαρμογή. [29]

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ ΧΑΜΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ (LOW DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY-LDCT) ΣΤΟΝ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΈΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Η Εθνική Μελέτη των ΗΠΑ για τον Προσυμπτωματικό έλεγχο του πνεύμονα (NLST) απέδειξε ότι η υπολογιστική τομογραφία χαμηλής δόσης (LDCT) μειώνει τη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα κατά 20% σε άτομα υψηλού κινδύνου [27] σε σύγκριση με τις οπισθοπρόσθιες απλές ακτινογραφίες θώρακος. Βάσει αυτού συστήθηκε ο προσυμπτωματικός έλεγχος του καρκίνου του πνεύμονα με LDCT θώρακος των βαρέων καπνιστών, από τις μεγάλες αμερικανικές και ευρωπαϊκές επιστημονικές εταιρείες. [6]

Η LDCT συνίσταται για την ανίχνευση πολύ μικρών μη ασβεστοποιημένων οζιδίων που μπορεί να είναι ύποπτα για καρκίνο του πνεύμονα ανάλογα με τον τύπο και το μέγεθός τους (π.χ. συμπαγή(solid), μη συμπαγή οζίδια (subsolid) και ημισυμπαγή (part-solid)). Τα περισσότερα μη ασβεστοποιημένα οζίδια είναι συμπαγή. Τα μη συμπαγή οζίδια είναι κυρίως το αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS) ή το ελάχιστο διηθητικό αδενοκαρκίνωμα (Minimally Invasive Adenocarcinoma-MIA) γνωστό ως BAC (bronchioloalveolar carcinoma) . Οι ασθενείς έχουν 5ετές ποσοστό επιβίωσης εάν αυτά αποκατασταθούν πλήρως, αν και χρήζουν παρακολούθησης. Συμπαγή και ημισυμπαγή οζίδια είναι πιο πιθανό να είναι επιθετικοί και ταχέως αναπτυσσόμενοι καρκίνοι για αυτό και απαιτείται αυξημένη παρακολούθηση. Κατά την αξιολόγηση των αλληπάλληλων LDCT, ο σημαντικότερος παράγοντας είναι η αλλαγή ή η σταθερότητα των οζιδίων σε σύγκριση με κάθε προηγούμενη απεικονιστική μελέτη. [31]

Η LDCT μπορεί να φαίνεται απλή στην ερμηνεία της, αλλά το γεγονός ότι πραγματοποιείται χωρίς χορήγηση σκιαγραφικού μέσου και το ότι λόγω της χαμηλής έκθεσης σε ακτινοβολία έχει χαμηλή αναλογία σήματος προς θόρυβο (signal-to-noise-ratio), μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια σημαντικών ευρημάτων.

Επιπλέον, η διάκριση μεταξύ των διαφόρων τύπων πνευμονικών οζιδίων, η κατανόηση της συμπεριφοράς του καρκίνου του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο και η ερμηνεία των συνεχόμενων LDCT, είναι θεμελιώδεις για τη διαχείριση των ευρημάτων. [6]

#### 4.1. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΧΑΜΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ

Η LDCT στον προσυμπτωματικό έλεγχο είναι μια εξέταση που περιλαμβάνει τομές από τις κορυφές έως τις βάσεις των πνευμόνων χωρίς τη χρήση σκιαγραφικής ουσίας.

Τα πρωτόκολλα χαμηλής δόσης στο θώρακα επιτυγχάνονται λόγω της υψηλής σκιαγραφικής αντίθεσης μεταξύ του αέρα και των οζιδίων των πνευμόνων. [6]

Δεν υπάρχει κάποια κοινή γραμμή ως προς το ποιο επίπεδο δόσης θεωρείται «χαμηλό». Ωστόσο, στις μεγάλες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν τάσεις από 90 kVp έως 140 kVp και ρεύμα της τάξης των 30-80 mAs. Και οι δύο παράμετροι θα πρέπει να συνδυάζονται λαμβάνοντας υπόψη το σωματότυπο και την ηλικία του εξεταζόμενου. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ακτινολογίας (The American College of Radiology-ACR), προτείνει δόση  $\leq 3$  mGy για εξεταζόμενους με κανονικό σωματικό βάρος. Η μελέτη NLST κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο αποδεκτός προσυμπτωματικός έλεγχος με αξονική τομογραφία μπορεί να επιτευχθεί σε μια συνολική μέση αποτελεσματική δόση περίπου 2 mSv. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Ολοκληρωμένου Δικτύου Φροντίδας για τον Καρκίνο (The National Comprehensive Cancer Care Network) έχουν προτείνει μια αποτελεσματική δόση  $\leq 3$  mSv για εξεταζόμενους με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ)  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> και  $\leq 5$  mSv για αυτούς με ΔΜΣ  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>. [6]

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ακτινολογίας (ACR) συνιστά χρόνο περιστροφής του gantry  $< 0,5$  δευτερόλεπτα γιατί η ταχύτερη περιστροφή συνδέεται με λιγότερες ψευδενδείξεις (artifacts) και με μειωμένη δόση ακτινοβολίας στον εξεταζόμενο. [6]

Η επιλογή του κατευθυντήρα του αξονικού τομογράφου θα πρέπει έχει σκοπό την ανακατασκευή εικόνων λεπτών τομών, τουλάχιστον  $\leq 1,5$  mm. Οι εικόνες λεπτών τομών είναι απαραίτητες για την διάγνωση της αξονικής τομογραφίας χαμηλής δόσης. Ακόμα επιτρέπουν τη χρήση συστήματος CAD (Computer-aided detection), την ογκομετρική ανάλυση και την ακριβέστερη αξιολόγηση των οζιδίων.

Η χρήση συστημάτων CAD μπορεί να βελτιώσει το ποσοστό ανίχνευσης των μικρών πνευμονικών οζιδίων. Η ακρίβειά του αυξάνεται όταν εφαρμόζεται σε λεπτότερες εικόνες ανακατασκευής και με επικαλυπτόμενα ανακατασκευασμένα τμήματα, ακόμη και αν αυτό προκαλεί αυξανόμενο αριθμό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. [6]

Οι περισσότερες μελέτες διαλογής LDCT έχουν χρησιμοποιήσει την φιλτραρισμένη τεχνική οπισθοπροβολής (filtered back projection) για την ανακατασκευή εικόνας. Ωστόσο

και οι αλγόριθμοι επαναλαμβανόμενης ανακατασκευής (iterative reconstruction algorithms) βελτιώνουν την ποιότητα της εικόνας μειώνοντας παράλληλα τη δόση ακτινοβολίας. [6]

Υπάρχουν πολλές μέθοδοι και εργαλεία σχετικά με τη αξονική τομογραφία θώρακος χαμηλής δόσης. Εκτός από την αξιολόγηση των εικόνων λεπτής τομής, ο ρυθμός ανίχνευσης των πνευμονικών οζιδίων μπορεί να βελτιωθεί χρησιμοποιώντας τεχνικές rendering, όπως η προβολή μέγιστης έντασης (Maximum Intensity Projection-MIP). Η προβολή αυτή συνίσταται στην προβολή του voxel με την υψηλότερη τιμή εξασθένησης σε κάθε μια από τις εικόνες 2D. Έχει αποδειχθεί ότι οι μη επικαλυπτόμενες πάχους 10 mm αξονικές με ανακατασκευή MIP επιτρέπουν την ακριβέστερη ανίχνευση πνευμονικών οζιδίων σε σύγκριση με αυτές πάχους 1,25 mm. Επιπλέον, αξιολογήθηκαν τα διαγνωστικά οφέλη που έχει ένα σύστημα με MIP και CAD για την ανίχνευση πνευμονικών οζιδίων σε σύγκριση με εικόνες LDCT 1 mm και διαπιστώθηκε ότι η MIP και η CAD μείωσαν τον αριθμό των οζιδίων που δεν εντοπίζονται. Επίσης, αποδείχτηκε ότι οι πολυεπίπεδες εικόνες ανακατασκευής (Multi-Planar Reconstruction - MPR) είναι μια τεχνική αρκετά ευαίσθητη στην ανίχνευση πνευμονικών οζιδίων, η οποία μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αξιολόγηση των πυλών και των κορυφών των πνευμόνων.[6]

Το ACR ανέπτυξε ένα σύστημα αναφοράς και δεδομένων των εικόνων του πνεύμονα, το lung-RADS (lung imaging reporting and data system). Πρόκειται για μία ταξινόμηση των ευρημάτων στις εξετάσεις LDCT. Στόχος του συστήματος είναι η τυποποίηση της παρακολούθησης και η διαχείριση των αποφάσεων. Το Lung-RADS έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ανίχνευση του καρκίνου του πνεύμονα και μειώνει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα.[31]

Ωστόσο, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει ομόφωνη απάντηση στο ερώτημα ποια είναι η βέλτιστη τεχνική ανάγνωσης. Για το λόγο αυτό, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες προκειμένου να καθοριστεί ποια μέθοδος θα χρησιμοποιηθεί για τη βελτίωση του ποσοστού ανίχνευσης πνευμονικών οζιδίων στην αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης. [6]

Ο στόχος του προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) είναι ο εντοπισμός της νόσου σε πρώιμο στάδιο, ενώ αυτή εξακολουθεί να είναι θεραπεύσιμη και ιάσιμη. Τα πιθανά τεράστια οφέλη του LCS περιλαμβάνουν μείωση της θνησιμότητας και βελτίωση

της ποιότητας ζωής. Οι κίνδυνοι του LCS περιλαμβάνουν ψευδώς αρνητικά και ψευδώς θετικά αποτελέσματα, έκθεση σε ακτινοβολία, υπερδιάγνωση συμπτωματικών ευρημάτων, μάταιη ανίχνευση επιθετικής νόσου, άγχος, περιπτές εξετάσεις, επιπλοκές από τη διαγνωστική εξέταση και οικονομικό κόστος. Τα περισσότερα οζίδια των πνευμόνων που βρίσκονται στο LDCT είναι καλοήγη. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη του LCS θα πρέπει να συζητηθούν με το εξεταζόμενο πριν από την εκτέλεση LDCT. [31]

## 4.2. ΟΦΕΛΗ

Τα οφέλη από τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα με τη χρήση LDCT περιλαμβάνουν:

- τη μειωμένη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα.
- την καλύτερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με την τυπική κλινική ανίχνευση και
- την ανίχνευση άλλης ασθένειας που απαιτεί θεραπεία.

Ο αποτελεσματικός προσυμπτωματικός έλεγχος των πνευμόνων μπορεί να αποτρέψει πάνω από 12.000 πρόωρους θανάτους λόγω καρκίνου του πνεύμονα ετησίως.[31]

### 4.2.1. Μειωμένη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα

Τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης NLST, που αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, έδειξαν ότι ο ετήσιος έλεγχος με LDCT μείωσε τον βαθμό επικινδυνότητας (risk ratio-RR)<sup>4</sup> κατά 20%.

Για να αποφευχθεί 1 θάνατος από καρκίνο του πνεύμονα, θα πρέπει να ελέγχονται με LDCT 320 άτομα υψηλού κινδύνου. Το 2010, περίπου 8,6 εκατομμύρια άτομα πληρούσαν τις προϋποθέσεις υψηλού κινδύνου της NLST για lung screening. Εκτιμάται ότι 12.250 θάνατοι θα είχαν αποτραπεί εάν είχαν εξεταστεί με LDCT. Επιπρόσθετα, εάν είχαν χρησιμοποιηθεί και τα κριτήρια NCCN group 2 [27] για τον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου, τότε επιπλέον 2 εκατομμύρια άτομα θα υποβάλλονταν επίσης σε έλεγχο των πνευμόνων και θα μπορούσαν να είχαν αποτραπεί επιπλέον 3.000 θάνατοι. [31]

---

<sup>4</sup> Risk Ratio ονομάζεται ο λόγος της πιθανότητας μη ανίχνευσης ενός θετικού αποτελέσματος με LDCT προς την πιθανότητα μη ανίχνευσης θετικού αποτελέσματος χωρίς LDCT. [32]

#### 4.2.2. Ποιότητα Ζωής

Η NLST αξιολόγησε την ποιότητα ζωής μεταξύ των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια κάθε ετήσιας μελέτης. Τα πιθανά οφέλη από την πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα (σε αντίθεση με την ανίχνευση κατά τη στιγμή των κλινικών συμπτωμάτων) περιλαμβάνουν:

- μείωση της νοσηρότητας που σχετίζεται με τη νόσο
- μείωση της νοσηρότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία
- αλλαγές στον τρόπο ζωής που επηρεάζει την υγεία και
- μείωση του άγχους και της ψυχολογικής επιβάρυνσης.

Προφανώς, η ποιότητα ζωής βελτιώνεται όταν τα ευρήματα της LDCT είναι αρνητικά, παρόλο που η ανάγκη για συνεχή παρακολούθηση μπορεί να αυξήσει το άγχος. Το LCS μπορεί ακόμα να εντοπίσει άλλες κλινικές καταστάσεις που δεν σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα και απαιτούν παρακολούθηση (λοίμωξη, ασβεστοποίηση στεφανιαίας αρτηρίας, ΧΑΠ, καθώς και σε νεφρικές, επινεφριδιακές και ηπατικές βλάβες). Στη δοκιμή NLST, οι ασθενείς με ψευδώς θετικό αποτέλεσμα ή σημαντικό τυχαίο εύρημα δεν ανέφεραν αυξημένο άγχος ή διαφορές στην ποιότητα ζωής στον 1 ή στους 6 μήνες μετά τον έλεγχο.

Η μελέτη NLST διαπίστωσε ότι το 40% των καρκίνων που εντοπίστηκαν στην ομάδα διαλογής ήταν IA σταδίου, το 12% ήταν στάδιο IIIB και το 22% ήταν στάδιο IV. Αντίθετα, το 21% των καρκίνων που ανιχνεύθηκαν στην ομάδα ελέγχου ήταν IA σταδίου, το 13% ήταν σταδίου IIIB και το 36% ήταν σταδίου IV. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι ο έλεγχος με LDCT μειώνει τον αριθμό των περιπτώσεων προχωρημένου καρκίνου του πνεύμονα και, ως εκ τούτου, μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία. [31]

#### 4.3. ΚΙΝΔΥΝΟΙ

Το LCS με LDCT έχει εγγενείς κινδύνους και οφέλη. Οι κίνδυνοι πρέπει να γίνουν κατανοητοί προκειμένου να καθοριστεί εάν ο έλεγχος είναι επωφελής. Οι πιθανοί ή προβλεπόμενοι κίνδυνοι του screening με LDCT περιλαμβάνουν:

- ψευδώς θετικά αποτελέσματα, οδηγώντας σε περιττές εξετάσεις, περιττές επεμβατικές διαδικασίες (συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης), αυξημένο κόστος και μειωμένη ποιότητα ζωής λόγω ψυχικής οδύνης.
- ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, τα οποία μπορούν να καθυστερήσουν ή να αποτρέψουν τη διάγνωση και τη θεραπεία.
- μάταιη ανίχνευση μικρών επιθετικών όγκων (οι οποίοι έχουν ήδη κάνει μετάσταση, καθιστώντας ανούσια τα οφέλη του προσυμπτωματικού ελέγχου).
- μάταιη ανίχνευση καρκίνων με αργή εξέλιξη (δηλαδή υπερδιάγνωση), η οποία δεν θα έβλαπτε ποτέ τον ασθενή που υποβάλλεται σε περιττή θεραπεία.
- απροσδιόριστα αποτελέσματα, που οδηγούν σε πρόσθετες εξετάσεις
- έκθεση στην ακτινοβολία και
- φυσικές επιπλοκές από την εξέταση.

Οι ασθενείς με διάφορες συνυπάρχουσες παθήσεις μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από εκείνους με λιγότερες ή καθόλου. [31]

#### 4.3.1. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα

Οι μελέτες του LCS (οι οποίες περιλάμβαναν μόνο πληθυσμούς υψηλού κινδύνου) έχουν ανιχνεύσει υψηλό ποσοστό μη ασβεστοποιημένων οζιδίων πάνω από 4 mm στον έλεγχο με LDCT, με τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα να κυμαίνονται από 10% έως 43%. Στη NLST, το ψευδώς θετικό ποσοστό ήταν 96,4% για την ομάδα διαλογής. Ο κίνδυνος ψευδώς θετικού αποτελέσματος ήταν 33% για ένα άτομο που υποβλήθηκε σε LCS με 2 διαδοχικές ετήσιες εξετάσεις. Επομένως, η LDCT στη NLST είχε υψηλό ποσοστό ευαισθησίας, αλλά χαμηλό ποσοστό εξειδίκευσης. Αυτά τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα στο NLST οφείλονταν πιθανώς σε καλοήθεις ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες και μη ασβεστοποιημένα κοκκιώματα. Η χρήση του πρωτοκόλλου Lung-RADS έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα και αυξάνει την ανίχνευση του καρκίνου του πνεύμονα. Ψευδώς θετικά και απροσδιόριστα αποτελέσματα απαιτούν παρακολούθηση, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει παρακολούθηση με LDCT, διαδερμική βιοψία βελόνας ή ακόμη και χειρουργική βιοψία. Κάθε μία από αυτές τις διαδικασίες έχει τους δικούς της κινδύνους. Περίπου το 7% των ατόμων με ψευδώς θετικό αποτέλεσμα θα υποβληθούν σε επεμβατική διαδικασία (συνήθως βρογχοσκόπηση). Στη NLST, το ποσοστό των

σοβαρών επιπλοκών μετά από μια επεμβατική διαδικασία ήταν πολύ χαμηλό (μόνο 0,06%). [31]

#### **4.3.2. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα**

Ύστερα από μαζικούς προσυμπτωματικούς ελέγχους με LDCT αναφέρθηκαν καρκίνοι του πνεύμονα που χάθηκαν από σφάλματα ανίχνευσης και από σφάλματα ερμηνείας. Τα σφάλματα ανίχνευσης περιλάμβαναν λεπτές βλάβες (91%) και βλάβες που επικαλύπτονταν (83%), αποκρύπτονταν ή ήταν παρόμοιες σε εμφάνιση με φυσιολογικές δομές (όπως αιμοφόρα αγγεία). Ερμηνευτικά λάθη (87%) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που είχαν υποκείμενη πνευμονοπάθεια, όπως φυματίωση, εμφύσημα ή ίνωση. Μια άλλη αναφορά αποκάλυψε ότι το 84% των χαμένων καρκίνων εντοπίστηκαν στη συνέχεια χρησιμοποιώντας μια αυτοματοποιημένη μέθοδο ανίχνευσης οζιδίων των πνευμόνων. Η μέθοδος CAD περιλάμβανε τη χρήση τεχνικών κατωφλίου γκριζου επιπέδου (gray-level thresholding) για τον προσδιορισμό τρισδιάστατων συνεχόμενων δομών εντός των πνευμόνων, οι οποίες ήταν υποψήφιες για οζίδια. Μια βάση δεδομένων των οζιδίων των πνευμόνων στις αξονικές τομογραφίες παρέχει έναν απεικονιστικό μέσο για τους ακτινολόγους, που μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των ψευδώς αρνητικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. [31]

#### **4.3.3. Μάταιη ανίχνευση μικρών επιθετικών όγκων**

Η έγκαιρη ανίχνευση με LCS μπορεί να μην έχει κάποιο ουσιαστικό όφελος εάν ένας μικρός όγκος είναι πολύ επιθετικός και έχει κάνει ήδη μεταστάσεις, μην έχοντας πλέον την ευκαιρία για μια αποτελεσματική θεραπεία. Μελέτες δείχνουν ότι ένας καρκίνος του πνεύμονα 5 mm έχει υποστεί περίπου είκοσι φορές διπλασιασμό που ερμηνεύεται σε  $10^8$  κύτταρα, ενώ ο θάνατος του ασθενούς συμβαίνει συνήθως όταν ο όγκος είναι μεγέθους  $10^{12}$  κύτταρα. Ακόμη και μικροί όγκοι μπορεί να έχουν ήδη κάνει μετάσταση. Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι μεταστάσεις μπορεί να εμφανιστούν κατά τη στιγμή της αγγειογένεσης, όταν οι βλάβες είναι περίπου 1 έως 2 mm.

Τα αποτελέσματα της NLST δείχνουν ότι ο LCS είναι αποτελεσματικός στην επιλογή των ατόμων που ανήκουν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου. Τα μέχρι στιγμής δεδομένα, δείχνουν ότι η ανίχνευση και η θεραπεία πνευμονικών βλαβών οδηγεί σε μείωση της θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο του πνεύμονα. Συνεπώς, η



πιθανότητα μάταιης θεραπείας όγκων σε ασθενείς που ελέγχονται με screening είναι πολύ μικρότερη. Επειδή όμως η φυσική εξέλιξη του καρκίνου του πνεύμονα είναι ανομοιογενής, η πιθανότητα για μάταιη θεραπεία σε ασθενείς με επιθετικό όγκο που είναι ήδη ανίατος κατά τη στιγμή της διάγνωσης, παραμένει. [31]

#### **4.3.4. Μάταιη ανίχνευση πολύ αργά εξελισσόμενης νόσου**

Αν και οι ειδικοί γενικά θεωρούν πως ο θάνατος από καρκίνο του πνεύμονα που δεν έχει υποστεί κάποιου είδους θεραπεία είναι βέβαιος, μελέτες ορισμένων καρκίνου του πνεύμονα χαμηλού βαθμού (δηλαδή, AIS ή MIA, γνωστό παλαιότερα ως BAC) δείχνουν μια πιθανότητα παρατεταμένης επιβίωσης, ακόμα και σε ασθενείς με NSCLC που δεν έχουν ακολουθήσει κάποια θεραπεία. Τα AIS και MIA, που συνήθως παρουσιάζονται ως μη συμπαγή οζίδια, έχουν 100% ποσοστό πενταετούς επιβίωσης χωρίς ασθένειες, εάν έχουν αφαιρεθεί πλήρως χειρουργικά.

Επιπλέον, η εμπειρία στο LCS έχει θέσει το ζήτημα της αυξημένης ταυτοποίησης των βραδέως εξελισσόμενων όγκων στον παρακολουθούμενο πληθυσμό, η οποία ονομάζεται υπερδιάγνωση. Τέτοιου είδους όγκοι μπορεί να μην προκαλέσουν συμπτώματα ή θνησιμότητα από καρκίνο και επομένως οι ασθενείς δεν επωφελοούνται από την παρακολούθηση και την επακόλουθη αγωγή και θεραπεία. Ένα ποσοστό αυτών των ασθενών θα εκτεθεί στον κίνδυνο, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της χειρουργικής επέμβασης (εκτομής) που, τελικά δεν θα αύξανε το προσδόκιμο ζωής τους. Οι κατηγορίες AIS και MIA που παρουσιάζουν εξαιρετική επιβίωση, διαχωρίζονται πλέον από τα καθαρά επιθετικά αδενοκαρκινώματα, και υπάρχει η δυνατότητα ελαχιστοποίησης των χειρουργικών επεμβάσεων για τα καθαρά μη συμπαγή οζίδια μέσω ελέγχων με αξονική τομογραφία και μακροπρόθεσμης παρακολούθησης.

Η υπερδιάγνωση γενικά είναι δύσκολο να μετρηθεί. Μια ανάλυση των δεδομένων NLST ανέφερε ότι το 18% όλων των καρκίνων του πνεύμονα που ανιχνεύθηκαν από το LDCT φαίνονταν να είναι βραδέως εξελισσόμενοι. Οι Bach *et al* διαπίστωσαν αύξηση του αριθμού των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που ανιχνεύθηκαν μέσω του screening, αλλά δεν βρήκαν ενδείξεις μείωσης του αριθμού των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα. Αυτή η μη τυχαιοποιημένη μελέτη τους προκάλεσε προβληματισμούς για το εάν ο έλεγχος LDCT μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιάγνωση των βραδέως εξελισσόμενων περιπτώσεων και στη νοσηρότητα της θεραπείας που θα υποστούν οι ασθενείς, χωρίς όφελος

επιβίωσης. Σημειώνεται όμως εδώ ότι η τυχαίοποιημένη NLST διαπίστωσε ότι πράγματι το LDCT μειώνει τη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα. [31]

#### 4.3.5. Ποιότητα Ζωής

Η επίδραση του LCS στην ποιότητα ζωής δεν είναι πλήρως γνωστή. Οι Van den Bergh *et al* δεν βρήκαν μετρήσιμες ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και περίπου οι μισοί από τους συμμετέχοντες ανέφεραν δυσφορία ενώ περίμεναν τα αποτελέσματα. Αρκετές μελέτες (συμπεριλαμβανομένης της δοκιμής NLST και NELSON) έχουν μετρήσει θέματα σχετικά με την ποιότητας ζωής.

Δεδομένα από τις δοκιμές NLST και NELSON δείχνουν ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος δεν επηρέασε αρνητικά την ποιότητα ζωής. Ψευδώς θετικά και απροσδιόριστα αποτελέσματα μπορεί να μειώσουν την ποιότητα ζωής λόγω ψυχικής οδύνης και πρόσθετων εξετάσεων. Κατά τη διάρκεια της NLST, πραγματοποιήθηκαν 3 γύροι ελέγχου LDCT (δηλαδή, Γραμμή Βάσης, έτος 1, έτος 2) και στη συνέχεια ακολούθησαν άτομα για επιπλέον 3,5 χρόνια. Ο καρκίνος του πνεύμονα διαγνώστηκε μεταξύ των τριών ετήσιων ελέγχων σε ορισμένους ασθενείς καθώς και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 3,5 χρόνων. Έτσι, οι εξεταζόμενοι θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι το LDCT δεν μπορεί να αναγνωρίσει όλους τους καρκίνους του πνεύμονα ή να αποτρέψει το θάνατο από καρκίνο του πνεύμονα. Θα πρέπει να ενημερώνονται ότι ένα θετικό αποτέλεσμα δεν σημαίνει ότι έχουν απαραίτητα καρκίνο του πνεύμονα καθώς με LDCT πολλά ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορούν να εμφανιστούν. [31]

#### 4.3.6. Περιττοί έλεγχοι

Οποιοδήποτε πρόγραμμα LCS έχει ως επακόλουθο πρόσθετες εξετάσεις. Η NLST ήταν μια προσεκτικά εποπτευόμενη, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή. Σε ένα λιγότερο όμως ελεγχόμενο περιβάλλον, ο αριθμός των πρόσθετων εξετάσεων μπορεί να είναι υψηλότερος. Πράγματι, οι Siström *et al* εξετάζοντας τις συστάσεις για περαιτέρω έλεγχο σε περισσότερες από 5,9 εκατομμύρια ακτινολογικές εκθέσεις, ανέφεραν ένα επιπλέον 35,8% ποσοστό σε απεικονίσεις LDCT.

Επίσης έχει αυξηθεί η συχνότητα ανίχνευσης "τυχαίων ευρημάτων", δηλαδή ευρημάτων που δεν σχετίζονται με τις κλινικές ενδείξεις που οδήγησαν στην εξέταση που διενεργήθηκε. Αν και είναι γνωστό ότι τα περισσότερα από αυτά είναι πιθανώς καλοήθη

και συχνά έχουν μικρή ή καθόλου κλινική σημασία, πολλές φορές υποαξιολογούνται από τον γιατρό και τον ασθενή λόγω της απροθυμίας τους να αποδεχτούν έστω και την πολύ μικρή πιθανότητα μίας σημαντικής διάγνωσης. Επιπλέον, η αξιολόγηση και η παρακολούθηση των τυχαίων αυτών ευρημάτων έχει αναφερθεί ως μία από τις αιτίες για την αυξημένη χρήση απεικονιστικών εξετάσεων. Παρόλα αυτά, τα ευρήματα αυτά μπορεί να είναι σοβαρά και, ως εκ τούτου, δεν είναι ακόμη σαφές πότε και πώς θα πρέπει να αξιολογηθούν. [31]

#### **4.3.7. Έκθεση σε ακτινοβολία με LDCT**

Οι LDCT παρέχουν μια σημαντικά βελτιωμένη δυνατότητα στην ανίχνευση μικρών οζιδίων επιτρέποντας λεπτότερες τομές. Χρησιμοποιώντας τεχνικές χαμηλής δόσης, η μέση αποτελεσματική δόση ακτινοβολίας είναι 1,5 mSv (τυπική απόκλιση [SD], 0,5 mSv) σε σύγκριση με ένα μέσο όρο 7 mSv για τη συμβατική CT. Η δόση ακτινοβολίας του LDCT είναι 10πλάσια της ακτινογραφίας του θώρακα. Ο καθηγητής του πανεπιστημίου Columbia Brenner το 2004 υπολόγισε μια αύξηση 1.8% στις περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα εάν το 50% όλων των σημερινών και πρώην καπνιστών στις Ηνωμένες Πολιτείες μεταξύ 50 και 75 ετών επρόκειτο να υποβληθούν σε ετήσιο έλεγχο LDCT. Πλέον, όμως χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις ακτινοβολίας στις σαρώσεις LDCT, οι οποίες ενδεχομένως να είναι λιγότερο επικίνδυνες. Ο κίνδυνος έκθεσης στην ακτινοβολία για μεγάλα χρονικά διαστήματα θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη κατά την ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών για το screening, ειδικά κατά τη σύνταξη των συστάσεων ως προς το πόσο συχνά πρέπει να εκτελούνται οι σαρώσεις. Η έκθεση σε ακτινοβολία από το LCS που χρησιμοποιεί LDCT και PET/CT είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες. Για τους άνδρες, η διάμεση αθροιστική αποτελεσματική δόση ήταν 9,3 mSv μετά από 10 χρόνια ελέγχου, ενώ για τις γυναίκες ήταν 13,0 mSv. Παρόλα αυτά όμως, οι παραπάνω δόσεις ισοδυναμούν με μία τυπική αξονική τομογραφία του θώρακα (7-8 mSv). [31]

#### **4.3.8. Αυξημένο κόστος**

Πολλοί ειδικοί ανησυχούν για την επίδραση του προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του πνεύμονα στους πόρους της υγείας, συμπεριλαμβανομένου του κόστους παρακολούθησης με LDCT και των πρόσθετων εξετάσεων. Παραδείγματος χάριν, το

κόστος μιας αξονικής τομογραφίας LDCT υπολογίστηκε σε περίπου 527 δολάρια ΗΠΑ (σε δολάρια του 2011 των ΗΠΑ). Περίπου το 15% του ενήλικου πληθυσμού στις Ηνωμένες Πολιτείες (περίπου 36,5 εκατομμύρια άνθρωποι) είναι ενεργοί καπνιστές. Περίπου το 11% είναι καθημερινοί καπνιστές. Το 2015, ο αριθμός των ατόμων υψηλού κινδύνου που ήταν υποψήφιοι για LCS ήταν περίπου 6 εκατομμύρια (με τη χρήση κριτηρίων NLST). Ανάλογα με το ποσοστό screening (50% ή 75%), το ετήσιο κόστος στις Ηνωμένες Πολιτείες εκτιμάται σε 1,7 έως 3,4 δισεκατομμύρια δολάρια. Εάν το 75% του επιλέξιμου πληθυσμού υποβαλλόταν σε screening, η εκτίμηση ήταν ότι το κόστος για την πρόληψη ενός θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα θα ήταν 240.000 δολάρια.

Ο έλεγχος LDCT μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα, ανίχνευση απροσδιόριστων οζιδίων καθώς και στην ανίχνευση πιθανώς μιας νόσου εκτός του καρκίνου του πνεύμονα. Στο NLST, αν και το 24,2% των εξετάσεων LDCT ήταν θετικές, οι περισσότερες από αυτές ήταν ψευδώς θετικές (96,4%). Η παρακολούθηση για τα θετικά οζίδια συνήθως περιλαμβάνει περαιτέρω απεικονίσεις. Υποθέτοντας ένα ποσοστό screening 50%, μια συντηρητική εκτίμηση του ετήσιου κόστους της επεξεργασίας ψευδώς θετικών οζιδίων είναι περίπου 800 εκατομμύρια δολάρια ( $3,5 \text{ εκατομμύρια} \times 23\% \times 1.000 \text{ δολάρια}$ ). Η χρήση του Lung-RADS πιθανότατα να μειώσει αυτό το κόστος επειδή το ψευδώς θετικό ποσοστό θα μειωθεί. Η εκτίμηση αυτή δεν περιλαμβάνει το κόστος της εξέτασης για άλλες πιθανές ανωμαλίες που θα εντοπισθούν κατά τον έλεγχο. Από άτομα με ψευδώς θετικά αποτελέσματα, περίπου το 7% θα υποβληθεί σε επεμβατική διαδικασία (συνήθως βρογχοσκόπηση). Ο περιορισμός του ελέγχου μόνο σε άτομα με παράγοντες υψηλού κινδύνου όχι μόνο βοηθά στην αποφυγή περιττών κινδύνων σε άτομα με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου, αλλά είναι επίσης σημαντικός για τη μείωση του κόστους του προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου. Η προ-επιλογή με βάση την ηλικία, το ιστορικό καπνίσματος, το κατάλληλο ιατρικό ιστορικό, το οικογενειακό ιστορικό και το επαγγελματικό ιστορικό είναι σημαντικοί παράγοντες για να προσδιοριστούν ποιοι ασθενείς διατρέχουν υψηλό κίνδυνο.

Η έλλειψη σαφώς καθορισμένων κατευθυντήριων γραμμών μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική χρήση του screening. Υπερβολικό screening ή/και ερμηνείες μελετών από ανειδίκευτα άτομα μπορεί να συμβεί χωρίς αυστηρές κατευθυντήριες γραμμές. Άλλοι παράγοντες, όπως το διάστημα κατά το οποίο θα πρέπει να διενεργούνται οι έλεγχοι,

επηρεάζουν επίσης τους υπολογισμούς του κόστους. Σε μελέτες screening που χρησιμοποιούν LDCT, το 23% του ELCAP και το 69% της μελέτης του 1999 της Mayo Clinic είχαν τουλάχιστον 1 απροσδιόριστης φύσης οζίδιο. Ανάλογα με το μέγεθος και τα χαρακτηριστικά του, η περαιτέρω αξιολόγηση μπορεί να περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενη παρακολούθηση με LDCT, δυναμική πυκνομετρία οζιδίου με ενισχυμένη αντίθεση (dynamic contrast-enhanced nodule densitometry), PET ή βιοψία. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα οδηγούν και αυτά σε πρόσθετες περιττές δοκιμές και αυξημένο κόστος. [31]

#### **4.4. ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΟΣΤΟΥΣ - ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του LCS είναι επίσης σημαντικό να εξεταστεί. Η απεικόνιση με LDCT είναι πιο ακριβή από πολλά άλλα προγράμματα screening και, ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να επικυρωθεί η αποτελεσματικότητά του. Το πρόγραμμα Medicare για παράδειγμα επέστρεψε 285\$ για μια αξονική τομογραφία. Σημειώνεται ότι η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας παρέχει αξία σε δολάρια για τα αποτελέσματα, ενώ η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας παρέχει κόστος ανά αποτέλεσμα υγείας (π.χ. κόστος ανά έτος ζωής που αποκτήθηκε). Επτά αναλύσεις έχουν αναφέρει μια σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας 100.000 δολαρίων ΗΠΑ ή λιγότερο ανά κερδισμένου ποιοτικού έτους ζωής που κερδήθηκε με LDCT, γεγονός που δείχνει ότι το screening είναι οικονομικά αποδοτικό. Ορισμένοι ειδικοί θεωρούν ότι για τις ΗΠΑ, ένα κατώτατο επίπεδο 100.000 \$ ανά ποιοτικού έτους ζωής είναι ένα λογικό κόστος.

Ένα θεμελιώδες ελάττωμα με τις αναλύσεις κόστους- χρησιμότητας για το LCS είναι ότι το πραγματικό όφελος του screening απαιτεί περισσότερα χρόνια παρακολούθησης και περισσότερα χρόνια ελέγχου για να υπάρξει μια σαφής εικόνα. Αυτός ο κρίσιμος παράγοντας έχει ορισθεί αυθαίρετα ή έχει τεθεί σαν παραδοχή σε προηγούμενες αναλύσεις. Τα είδη των παραδοχών που διατυπώθηκαν μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τα συμπεράσματα της ανάλυσης. Πολλές αναλύσεις κόστους-χρησιμότητας δεν αντιπροσωπεύουν επαρκώς τις αρνητικές επιπτώσεις των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων στο screening. Για ένα άτομο που υποβάλλεται σε LCS με 2

διαδοχικές ετήσιες εξετάσεις, ο σωρευτικός κίνδυνος ψευδώς θετικού ήταν 33%. Το κόστος των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων εκτιμάται ότι είναι τουλάχιστον 1.000 δολάρια ανά περιστατικό. Οι ερευνητές της ELCAP κατέγραψαν ότι το κόστος της διαγνωστικής διαδικασίας καθώς και του νοσοκομειακού/ιατρικού κόστους κατά το πρώτο έτος μετά τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα αυξήθηκε αναλογικά με την αύξηση του σταδίου του καρκίνου. [31]

#### **4.5. ΚΟΙΝΗ ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ/ΙΑΤΡΟΥ**

Δεδομένου του υψηλού ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και της κατάντη διαχείρισης που προκύπτει για πολλούς ασθενείς, οι κίνδυνοι και τα οφέλη του LCS θα πρέπει να συζητούνται με τον εξεταζόμενο πριν από τη διενέργεια LDCT. Οι εξεταζόμενοι θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι το LDCT δεν μπορεί να αναγνωρίσει όλους τους καρκίνους του πνεύμονα ή να αποτρέψει το θάνατο από καρκίνο του πνεύμονα. Επιπλέον, θα πρέπει να ενημερώνονται ότι ένα θετικό αποτέλεσμα δοκιμής δεν σημαίνει ότι έχουν καρκίνο του πνεύμονα επειδή εμφανίζονται ψευδώς θετικά αποτελέσματα με LDCT. Η κοινή λήψη αποφάσεων εξεταζόμενου/ιατρού μπορεί να είναι η καλύτερη προσέγγιση πριν αποφασιστεί εάν θα εκτελεστεί ο έλεγχος των πνευμόνων με LDCT, ειδικά για ηλικιωμένους ασθενείς με υποκείμενες παθήσεις. Επιπλέον, συνιστάται να ακολουθείται και μία παράλληλη συμβουλευτική διακοπής καπνίσματος. [31]

Ο έλεγχος με screening των πνευμόνων δεν συνιστάται για ασθενείς που δεν είναι σε θέση ή δεν είναι πρόθυμοι να υποβληθούν σε θεραπευτική θεραπεία, λόγω προβλημάτων υγείας ή άλλων σημαντικών θεμάτων που θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψει. Η κοινή λήψη αποφάσεων θα μπορούσε να βοηθήσει στο εάν θα πρέπει να συστηθεί να γίνει screening. Οι υπολογισμοί κινδύνου μπορούν να βοηθήσουν στη λήψη αποφάσεων για το group 2 στις κατευθυντήριες γραμμές του NCCN (δηλαδή, άτομα  $\geq 50$  χρόνια με ιστορικό καπνίσματος πακέτων-τσιγάρων  $\geq 20$  ετών). [31]

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - ΤΕΧΝΗΤΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

### **5.1. ΛΟΓΟΙ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ**

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, ο προσυμπτωματικός έλεγχος με LDCT έχει δείξει σαφή μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα. Παρόλα αυτά, το υψηλό ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και το κόστος των περιττών διαγνωστικών εξετάσεων που απαιτείται για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό αυτών των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων αποτελούν σημαντικούς περιορισμούς αυτής της προσέγγισης. [33]

Επιπλέον, η ανίχνευση των πνευμονικών οζιδίων βελτιώνεται με λεπτότερες τομές και καλύτερες τεχνικές ανάλυσης εικόνας. Ανάλογα με το πάχος της τομής, μία αξονική τομογραφία μπορεί να αποτελείται έως και από 500 εικόνες. Ένας έμπειρος ακτινολόγος χρειάζεται περίπου 2-3,5 λεπτά για να παρατηρήσει μία μόνο εικόνα. Έτσι δημιουργείται το πρόβλημα του πώς οι ακτινολόγοι μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα θα αναλύσουν ένα μεγάλο αριθμό εικόνων για έναν μόνο ασθενή. [34]

Πώς δηλαδή θα αξιολογήσουν την ποιότητα μιας σάρωσης, θα αναζητήσουν, θα μετρήσουν, θα ταξινομήσουν, θα χαρακτηρίσουν τα πνευμονικά οζίδια, θα αναζητήσουν άλλα σημαντικά ευρήματα και τελικά θα καθορίσουν τον κίνδυνο κακοήθειας και θα αποφασίσουν για την επόμενη εξέταση. Κατά τη διάρκεια ενός προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο του πνεύμονα, θα μπορούσαν να υπάρχουν πολλαπλά οζίδια που ενδεχομένως να έχουν μέγεθος μόνο λίγων χιλιοστών. Η κατηγοριοποίηση αυτών των σαρώσεων είναι επίπονη, δύσκολη, χρονοβόρα έχει σημαντική μεταβλητότητα αναγνώστη -reader variability-και επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του ελέγχου του καρκίνου του πνεύμονα. Σε αυτή την περίπτωση, απαιτείται ένα εργαλείο για να βοηθήσει τους ακτινολόγους να μειώσουν το χρόνο ανάγνωσης και ανίχνευσης των χαμένων οζιδίων. [35]

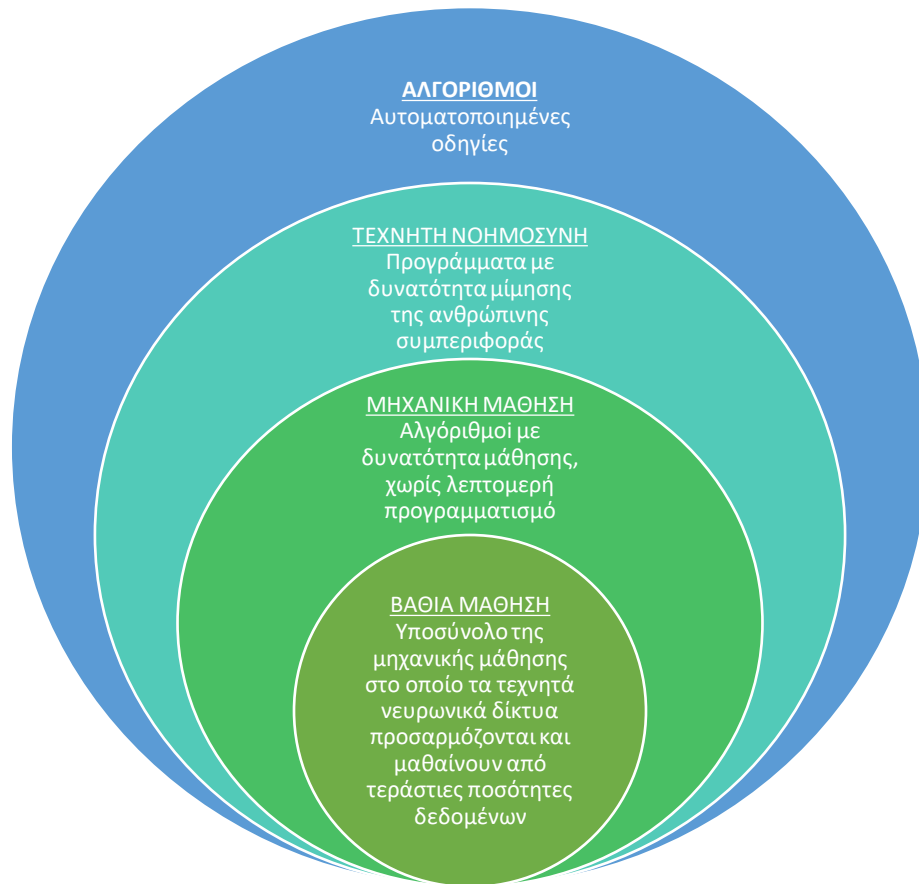
Η εμφάνιση της τεχνητής νοημοσύνης (TN) (artificial intelligence-AI) ως νέο εργαλείο για την αξιολόγηση των ιατρικών δεδομένων συνεπάγεται ευκαιρίες για τη βελτίωση της διάγνωσης και της θεραπείας διαφόρων ασθενειών. Στη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα, οι αλγόριθμοι TN σε συνδυασμό με τα διαθέσιμα κλινικά και βιοϊατρικά δεδομένα βελτιώνουν την ανάλυση και την ερμηνεία των εικόνων αξονικής τομογραφίας θώρακος. Εάν ο προσυμπτωματικός έλεγχος εφαρμοστεί σε μεγάλη κλίμακα, η τεχνητή νοημοσύνη μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη μείωση του κόστους και στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας του ελέγχου. Συγκεκριμένα, πρόσφατες μελέτες χρησιμοποίησαν διάφορους αλγόριθμους TN ικανούς να διαφοροποιήσουν καλοήγη και καρκινικά οζίδια του πνεύμονα μέσα από εικόνες αξονικής τομογραφίας θώρακος με χαμηλή δόση, LDCT.[33]

## **5.2. ΤΕΧΝΗΤΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ**

Η τεχνητή νοημοσύνη είναι ένας τομέας της επιστήμης των υπολογιστών που ασχολείται με τη σχεδίαση ευφυών υπολογιστικών συστημάτων, δηλαδή συστημάτων που μπορούν να μιμηθούν την ανθρώπινη νοημοσύνη. Είναι δηλαδή μια τεχνολογία που επιτρέπει σε μια μηχανή να προσομοιώνει τις ανθρώπινες συμπεριφορές. Αυτές οι συμπεριφορές περιλαμβάνουν την επίλυση προβλημάτων, τη μάθηση και το σχεδιασμό και επιτυγχάνονται μέσω της ανάλυσης δεδομένων και του προσδιορισμού μοτίβων.

Το σύστημα TN δεν απαιτεί να είναι εκ των προτέρων προγραμματισμένο, αλλά χρησιμοποιεί τέτοιους αλγόριθμους που μπορούν να λειτουργήσουν με τη δική τους νοημοσύνη. Περιλαμβάνει αλγόριθμους μηχανικής μάθησης (machine learning) και νευρωνικά δίκτυα βαθιάς μάθησης (deep learning). [36] (Εικ. 5.1.)





**Εικόνα 5.1.:** Σχέση μεταξύ αλγορίθμων, ΤΝ, Μηχανικής Μάθησης, και Βαθιάς Μάθησης. [37]

Η μηχανική μάθηση επιτρέπει σε μια μηχανή να μαθαίνει αυτόματα από δεδομένα του παρελθόντος χωρίς όμως αυτό να θεωρηθεί ως προγραμματισμός. Στην ουσία χρησιμοποιεί αλγόριθμους, ικανούς να αναγνωρίζουν μοτίβα στα δεδομένα προκειμένου να λάβουν αποφάσεις, βασιζόμενες στην στατιστική, τη θεωρία των πιθανοτήτων και την βελτιστοποίηση. [38]

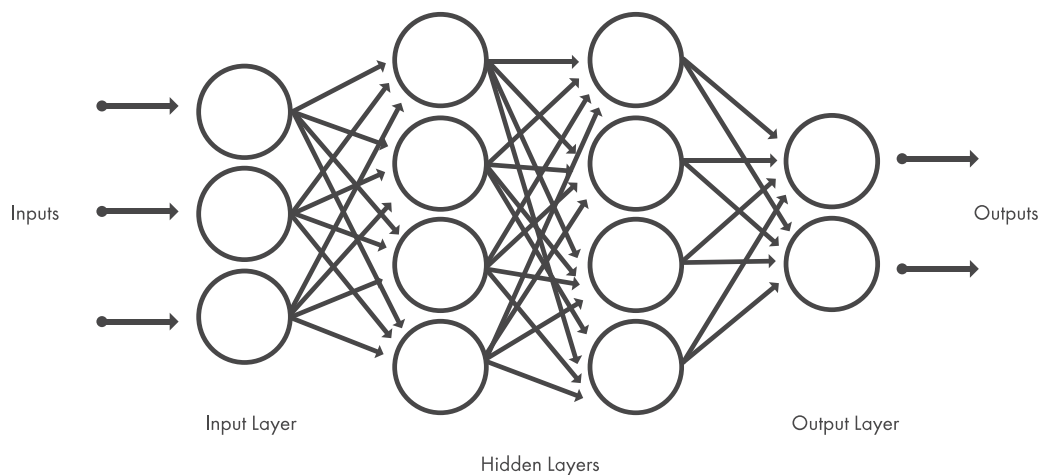
Η βαθιά μάθηση είναι ένα υποσύνολο της μηχανικής μάθησης που εκπαιδεύει έναν υπολογιστή για την εκτέλεση ανθρώπινων εργασιών, όπως η αναγνώριση ομιλίας, η αναγνώριση εικόνας και η πρόβλεψη. Βελτιώνει την ικανότητα ταξινόμησης, αναγνώρισης, ανίχνευσης και περιγραφής με τη χρήση δεδομένων. [39]

Η βαθιά μάθηση είναι μια εξειδικευμένη μορφή μηχανικής μάθησης. Μια ροή εργασίας μηχανικής μάθησης ξεκινά με τη μη αυτόματη εξαγωγή σχετικών χαρακτηριστικών από εικόνες. Στη συνέχεια, τα χαρακτηριστικά χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία ενός μοντέλου που κατηγοριοποιεί τα αντικείμενα στην εικόνα. Με μια ροή

εργασίας βαθιάς μάθησης, τα χαρακτηριστικά εξάγονται αυτόματα από εικόνες. Επιπλέον, η βαθιά μάθηση εκτελεί "μάθηση" - όπου ένα δίκτυο λαμβάνει ακατέργαστα δεδομένα καθώς και την εργασία που πρέπει να εκτελέσει όπως π.χ. η ταξινόμηση, και μαθαίνει πώς να κάνει την εργασία αυτή αυτόματα.

Οι περισσότερες μέθοδοι βαθιάς μάθησης χρησιμοποιούν αρχιτεκτονικές νευρωνικών δικτύων, γι 'αυτό τα μοντέλα βαθιάς μάθησης συχνά αναφέρονται ως βαθιά νευρωνικά δίκτυα.

Ο όρος "βαθιά" αναφέρεται συνήθως στον αριθμό των κρυμμένων επιπέδων (layers) στο νευρωνικό δίκτυο. Τα παραδοσιακά νευρωνικά δίκτυα περιέχουν μόνο 2-3 κρυμμένα επίπεδα, ενώ τα βαθιά δίκτυα μπορούν να έχουν έως και 150.



**Σχήμα 5.1:** Νευρωνικά δίκτυα, τα οποία είναι οργανωμένα σε στρώματα που αποτελούνται από ένα σύνολο διασυνδεδεμένων κόμβων. Τα δίκτυα μπορούν να έχουν δεκάδες ή εκατοντάδες κρυμμένα επίπεδα. [39]

Ένας από τους πιο δημοφιλείς τύπους βαθέων νευρωνικών δικτύων είναι τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (Convolutional Neural Networks - CNN). Ένα CNN πραγματοποιεί συνέλιξη των χαρακτηριστικών που έχει "μάθει" με τα δεδομένα εισόδου και χρησιμοποιεί 2D συνελκτικά επίπεδα, καθιστώντας αυτή την αρχιτεκτονική κατάλληλη για την επεξεργασία δεδομένων 2D, όπως είναι οι εικόνες.

Τα CNNs μαθαίνουν να εντοπίζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά μιας εικόνας χρησιμοποιώντας δεκάδες ή εκατοντάδες κρυμμένα επίπεδα. Κάθε κρυφό επίπεδο αυξάνει την πολυπλοκότητα των χαρακτηριστικών της εικόνας που μαθαίνουν. [39]

### 5.3. ΔΙΑΓΩΝΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΟΖΙΔΙΩΝ

Η τυπική οπτική απεικόνιση του καρκίνου του πνεύμονα στην αξονική τομογραφία έχει τη μορφή σκιάσεων στο παρέγχυμα του πνεύμονα οι οποίες δεν θεωρούνται μέρος της φυσιολογικής ανατομίας του. Αυτά είναι τα αναφερόμενα πνευμονικά οζίδια.

Το πρώτο βήμα για τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα είναι η ανίχνευση όλων των οζιδίων. Είναι κατανοητό ότι οι ακτινολόγοι δεν μπορούν ανιχνεύουν όλα τα οζίδια και υπάρχει σημαντική διαφωνία μεταξύ τους ως προς το τι συνιστά ένα πνευμονικό οζίδιο. Το να ξεχωρίσει ο ειδικός κάτι συγκεκριμένο μέσα σε μία εικόνα γεμάτη αγγεία και αεραγωγούς είναι μία πολύ δύσκολη εργασία, ειδικά υπό την πίεση του χρόνου και όταν ο συνολικός αριθμός των οζιδίων είναι άγνωστος.

Μεταξύ των πολλών άρθρων που έχουν δημοσιευθεί σχετικά με τη χρήση των αλγόριθμων TN για την ανίχνευση πνευμονικών οζιδίων, είναι δύσκολο να συγκριθεί η απόδοση των αλγορίθμων, καθώς κάθε μελέτη χρησιμοποιεί διαφορετικό σύνολο δεδομένων, διαφορετικό πρότυπο αναφοράς και διαφορετικό τρόπο αξιολόγησης.

Για το λόγο αυτό, διοργανώνονται διάφοροι διαγωνισμοί– προκλήσεις (challenges) οι οποίες είναι πολύ σημαντικές για την εξέλιξη του τομέα της TN. Οι προκλήσεις αυτές είναι ανοικτοί διαγωνισμοί στο κοινό και θέτουν ως στόχο την ανάπτυξη ενός αλγορίθμου για μια συγκεκριμένη εργασία. Με τους διαγωνισμούς αυτούς καθίσταται εφικτό στους ερευνητές να συγκρίνουν διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις για μια συγκεκριμένη εργασία στο ίδιο σύνολο δεδομένων χρησιμοποιώντας την ίδια μέθοδο αξιολόγησης.

Μία πρόσφατη τέτοια πρόκληση, η Lung Nodule Analysis 2016 (LUNA16) δημιουργήθηκε λαμβάνοντας υπ' όψη τους περιορισμούς ενός προηγούμενου διαγωνισμού, του ANODE09 οι οποίοι ήταν το μέγεθος και η ομοιομορφία των συνόλων δεδομένων. Η LUNA16 χρησιμοποίησε 888 σαρώσεις με 1.186 σχολιασμούς οζιδίων από την κοινοπραξία βάσης δεδομένων πνευμονικών εικόνων (Lung Image Database Initiative-LIDC) και τη βάση δεδομένων εικόνας (Image Database Resource Initiative-IDRI) που αποτελούν μια βάση δεδομένων για εκπαίδευση και δοκιμές. Για να διασφαλιστεί η ευρωστία του συστήματος, οι τιμές αναφοράς για κάθε σάρωση βασίστηκαν σε σχόλια από τέσσερις ακτινολόγους. Κατά τη στιγμή της δημοσίευσης της

πρόκλησης, ο καλύτερος αλγόριθμος έφθανε σε ευαισθησία το 97,2% με μέσο όρο 1 ψευδώς θετικό ανά σάρωση. Η πρόκληση LUNA16 έκλεισε επισήμως τον Ιανουάριο του 2018, αλλά οι διοργανωτές ξεκλείδωσαν για το ευρύ κοινό όλα τα σενάρια αξιολόγησης και όλα τα δεδομένα. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα ο διαγωνισμός να συνεχίζεται να χρησιμοποιείται σαν σημείο αναφοράς και για τους μεταγενέστερους αλγόριθμους AI.

Οι περισσότερες συγκριτικές μελέτες μεταξύ αλγορίθμων TN και ανθρώπων ως ανεξάρτητοι αναγνώστες είχαν γίνει ήδη πριν από μια δεκαετία. Οι αλγόριθμοι έδειξαν ελαφρώς κατώτερες ή ισοδύναμες ευαισθησίες σε σύγκριση με τους ακτινολόγους εις βάρος μιας αξιοσημείωτης αύξησης του ψευδώς θετικού ποσοστού. [40]

#### **5.4. ΔΙΑΓΩΝΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΟΖΙΔΙΩΝ**

Ο τελικός στόχος του screening με CT είναι να προβλεφθεί εάν ο εξεταζόμενος έχει καρκίνο του πνεύμονα. Κατά τη διαλογή, ο κίνδυνος κακοήθειας εκτιμάται μετά την ανίχνευση και τον χαρακτηρισμό των οζιδίων στην αξονική τομογραφία. Το πιο γνωστό στατιστικό μοντέλο για την εκτίμηση του κινδύνου κακοήθειας των οζιδίων είναι το μοντέλο Brock [41] (επίσης γνωστό ως μοντέλο PanCan), που σήμερα ενσωματώνεται στις κατευθυντήριες γραμμές της Βρετανικής Θωρακικής Εταιρείας (British Thoracic Society) [42] ως προς την διαχείριση οζιδίων και προτείνεται στην έκδοση Lung-RADS. Το μοντέλο αυτό αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη δοκιμή διαλογής PanCan και έχει δείξει καλή απόδοση και σε άλλα ανεξάρτητα προγράμματα screening και κλινικών δεδομένων. Αν και το μοντέλο Brock ενσωματώνει διάφορους προγνωστικούς παράγοντες με βάση τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, το μέγεθος του οζιδίου, τον τύπο και τη μορφολογία, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ακτινολόγοι μπορούν να αξιολογήσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τον κίνδυνο κακοήθειας ενός οζιδίου. Ωστόσο, όταν ζητήθηκε από τους ακτινολόγους να χαρακτηρίσουν τα σημάδια κακοήθειας, δεν υπήρξε συμφωνία ως προς την κατηγοριοποίησή τους.[40]

Όπως και στο πρόβλημα της ανίχνευσης, έτσι και στο πρόβλημα της ταξινόμησης έχουν διεξαχθεί διαγωνισμοί με σκοπό την πρόοδο της τεχνολογίας των αλγορίθμων στο τομέα αυτό.

Ένας από αυτούς είναι ο LUNGx Challenge (το 2016) [43] ο οποίος παρείχε σαρώσεις από το Πανεπιστήμιο του Σικάγο που περιείχαν 37 καλοήθη και 36 κακοήθη οζίδια όμοιων μεγεθών για τη δοκιμή αλγορίθμων. Χωρίς να απαιτείται η εύρεση των οζιδίων, ο στόχος ήταν να ταξινομηθεί κάθε οζίδιο ως καλοήθες ή κακοήθες. Από τους 11 συμμετέχοντες αλγορίθμους, μόνο τρεις πέτυχαν να έχουν μια περιοχή AUC στατιστικά ανώτερη από την τυχαία εικασία (εύρος, 0,50-0,68). Σημειώνεται πως έξι συμμετέχοντες ακτινολόγοι έλαβαν AUC μεταξύ 0,70 και 0,85, τρεις από τους οποίους ήταν στατιστικά καλύτεροι από τον αλγόριθμο με τις καλύτερες επιδόσεις.

Ένας άλλος διαγωνισμός ήταν το 2017 ο Kaggle Data Science Bowl, ο οποίος επικεντρώθηκε στην ανίχνευση του καρκίνου του πνεύμονα στην CT.[44] Στο διαγωνισμό αυτό ο πρωταρχικός στόχος ήταν, αντί να εκτιμηθεί ο κίνδυνος κακοήθειας κάθε οζιδίου, να αναπτυχθεί ένας αλγόριθμος TN που να μπορεί να προβλέψει εάν ένα άτομο θα λάβει διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα εντός 1 έτους με βάση μια CT. Συνολικά, πάνω από 2000 ομάδες συμμετείχαν στον διαγωνισμό. Η νικήτρια ομάδα δημοσίευσε μια εργασία σχετικά με τη λύση του αλγορίθμου της. Οι 10 κορυφαίοι νικητές του βραβείου κλήθηκαν να δημοσιοποιήσουν τον κώδικά τους στο διαδίκτυο, έτσι ώστε αυτοί οι αλγόριθμοι να μπορούν να χρησιμοποιηθούν από μελλοντικές προσπάθειες ενσωμάτωσής τους στην πρακτική του screening. [40]

Λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των συμμετεχόντων, μπορεί να θεωρηθεί ότι οι αλγόριθμοι που κέρδισαν ήταν μεταξύ των καλύτερων διαθέσιμων παγκοσμίως εκείνη τη περίοδο. Μια μελέτη παρατηρητών στην οποία συμμετείχαν 11 ακτινολόγοι (εκ των οποίων οι επτά ήταν ειδικευμένοι στο θώρακα) διαπίστωσε ότι, κατά μέσο όρο, οι κορυφαίοι ακτινοδιαγνώστες εξακολουθούσαν να αποδίδουν έστω και ελαφρώς καλύτερα από τους τρεις κορυφαίους αλγορίθμους [AUC =0,90 (95% διαστήματα εμπιστοσύνης από 1.000 επαναλήψεις bootstrap: 0,85–0,94) έναντι 0,86 (0,81–0,91),αντίστοιχα] [40].

Το 2019, οι Ardila *et al.* [12] ανέπτυξαν ένα τρισδιάστατο μοντέλο νευρωνικού δικτύου χρησιμοποιώντας τις τρέχουσες και προηγούμενες αξονικές τομογραφίες των ασθενών για να προβλέψουν τον κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα σε άτομα υψηλού κινδύνου. Όταν το μοντέλο δοκιμάστηκε σε 6716 περιπτώσεις της δοκιμής NLST, πέτυχε μια απόδοση 94,4% (AUC) και όταν δοκιμάστηκε σε ένα ανεξάρτητο σύνολο 1139 περιπτώσεων (validation set), πραγματοποίησε παρόμοια απόδοση. Συγκεκριμένα, όταν

υπήρχαν προηγούμενες εικόνες CT, το μοντέλο απέδωσε παρόμοια ακρίβεια με έξι ειδικούς ακτινολόγους, ωστόσο, όταν δεν υπήρχαν προηγούμενες εικόνες CT, το μοντέλο ξεπέρασε και τους έξι ακτινολόγους με 11% μείωση σε ψευδώς θετικά και 5% σε ψευδώς αρνητικά ποσοστά. Αυτό δημιουργεί την ευκαιρία βελτιστοποίησης της διαδικασίας ελέγχου μέσω αυτοματισμού. Ενώ η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών παραμένουν χωρίς προσυμπτωματικό έλεγχο, τα μοντέλα βαθιάς μάθησης μπορούν να αυξήσουν την ακρίβεια, τη συνέπεια και την υιοθέτηση του ελέγχου του καρκίνου του πνεύμονα παγκοσμίως. [33]

Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι οι συγκρίσεις ακτινολόγων που πραγματοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη περιορίστηκαν σε αναδρομικά δεδομένα από το σύνολο δεδομένων NLST και οι μετρήσεις κλινικής σύγκρισης περιορίστηκαν σε ένα μικρό αριθμό γενικών ακτινολόγων. Συνεπώς, ενώ το μοντέλο φαίνεται να είναι ελπιδοφόρο, πρέπει να επικυρωθεί περαιτέρω και σε άλλα σύνολα δεδομένων και πληθυσμούς. [40]

Η ανάπτυξη ενός οζιδίου στην αξονική είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας καρκίνου αλλά δεν μπορεί να αξιολογηθεί από μία και μόνο σάρωση. Η μελέτη των *Ardila et al.* είναι ένα καλό παράδειγμα όπου η ανάλυση πολλαπλών σαρώσεων οδήγησε σε απόδοση ίση ή καλύτερη από αυτή των ακτινολόγων. Μια άλλη πρόσφατη δημοσίευση (το 2019) αναφέρεται στη σχεδίαση ενός νευρωνικού δικτύου για την αξιολόγηση του κινδύνου καρκίνου του πνεύμονα μέσω της παρακολούθησης follow up με CT και επιδεικνύει καλή απόδοση σε ένα ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων [40].

Παράλληλα με τη πρόβλεψη της καλοήθειας ή κακοήθειας, είναι εξίσου σημαντικό να γίνεται διάκριση μεταξύ των διαφορετικών τύπων των όγκων. Τα μη συμπαγή οζίδια για παράδειγμα έχουν υψηλότερο κίνδυνο κακοήθειας από τα συμπαγή οζίδια. Οι προαναφερθέντες διαγνωσμοί ιατρικής απεικόνισης δεν διενήργησαν ανάλυση υποομάδων και επομένως δεν διερευνήθηκαν οι επιδόσεις της TN στην πρόβλεψη κινδύνου κακοήθειας για συμπαγή και μη συμπαγή οζίδια ξεχωριστά. [40]

## 5.5. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΤΜΗΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΟΖΙΔΙΩΝ

Οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία αναγνώρισης πνευμονικών οζιδίων αναφέρονται συνήθως ως συστήματα ανίχνευσης με τη βοήθεια υπολογιστή (computer-aided detection - CAD systems) και βασίζονται στα ακόλουθα κύρια βήματα: τμηματοποίηση, ανίχνευση και ταξινόμηση πνευμονικών οζιδίων. [35]

Το πρώτο βήμα, η τμηματοποίηση των πνευμόνων, πραγματοποιείται αφαιρώντας το φόντο και τις ανεπιθύμητες περιοχές από την εισαγόμενη εικόνα CT για να περιοριστεί η περιοχή που πρόκειται να εξετασθεί περαιτέρω. Με την πάροδο των ετών, έχουν αναπτυχθεί διάφοροι αλγόριθμοι για το σκοπό αυτό. Οι πρώτες προσεγγίσεις επικεντρώθηκαν σε δισδιάστατους (2D) και τρισδιάστατους (3D) αλγόριθμους. Άλλοι ευρέως χρησιμοποιούμενοι αλγόριθμοι βασίζονται στο ενεργό μοντέλο περιγράμματος των Lai *et al.* [46] ενώ πρόσφατα, οι αλγόριθμοι βαθιάς μάθησης (DL) ξεπέρασαν τις κλασικές προσεγγίσεις όντας λιγότερο ευαίσθητοι και πιο ακριβείς. Οι τρέχουσες μέθοδοι χρησιμοποιούν τη στατιστική ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων, ή την τρισδιάστατη τμηματοποίηση πνευμόνων, βελτιωμένη από την εκπαίδευση του νευρωνικού δικτύου η οποία εφαρμόστηκε με επιτυχία από τη Siemens Healthcare στο πλαίσιο AI-RAD Companion το 2020.[47] Στον πίνακα 1 παρέχεται περίληψη των πλέον σύγχρονων αλγορίθμων στη τμηματοποίηση των πνευμόνων.[35]

**Πίνακας 5.1.:** Ανασκόπηση των πλέον σύγχρονων αλγορίθμων τμηματοποίησης πνευμόνων [35]

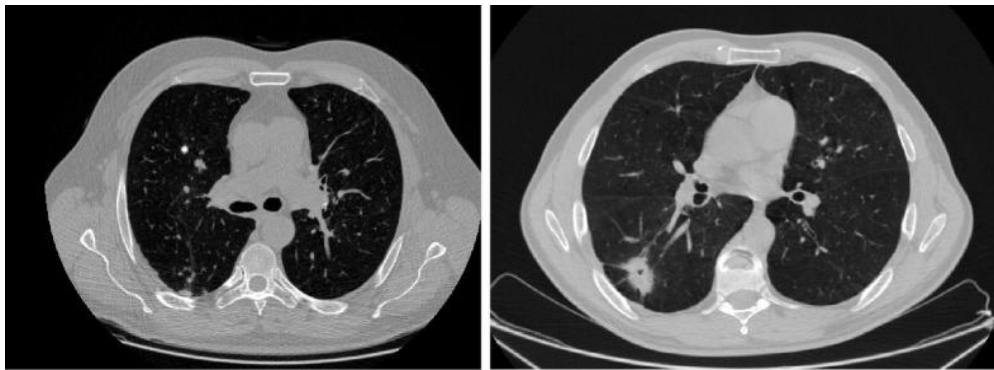
Έτος	Συγγραφείς	Μέθοδος	Αριθμός υποθέσεων	Δείκτης ποιότητας	Τιμή δείκτη ποιότητας
2006	Campadelli <i>et al.</i>	Spatial edge detection	487	Overlap measure	82.00%
2007	Gao <i>et al.</i>	Threshold based	8	Dice index <sup>5</sup>	99.00%
2015	Dai <i>et al.</i>	Shape-based	N/A	Dice index	98.00%
2017	Soliman <i>et al.</i>	Shape-based	105	Dice index	98.50%
2016	Shi <i>et al.</i>	Thresholding	23	Overlap measure	98.00%
2017	Rebouças Filho <i>et al.</i>	Deformable model	40	F-measure	99.14%
2019	Zhang <i>et al.</i>	Statistical finite element analysis	20	N/A	N/A
2020	Fischer <i>et al.</i> [47]	AI-RAD	137	N/A	N/A

Το δεύτερο βήμα, δηλαδή η ανίχνευση των υποψήφιων οζιδίων στην ανάλυση της CT, πραγματοποιείται για τον εντοπισμό περιοχών εντός του πνεύμονα όπου υπάρχουν υπόνοιες ότι τα οζίδια είναι κακοήγη. Αξονικές τομογραφίες με παραδείγματα καλοήθων και κακοήθων οζιδίων εμφανίζονται στην εικόνα 5.1. Έχουν δημοσιευθεί διάφοροι αλγόριθμοι για την ανίχνευση οζιδίων, εκ των οποίων, καλύτερο θεωρείται το πολλαπλάσιο όριο γκριζου επιπέδου (multiple grey-level thresholding). Ωστόσο, οι αλγόριθμοι που βασίζονται στο σχήμα και στην αντιστοίχιση προτύπων, σε μορφολογικές

<sup>5</sup> Ο Δείκτης «Dice» (Dice similarity coefficient ή Sørensen– Dice index), είναι ένα στατιστικό εργαλείο που μετρά την ομοιότητα μεταξύ δύο συνόλων δεδομένων. Αυτός ο δείκτης έχει γίνει αναμφισβήτητο το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο στην επικύρωση αλγορίθμων τμηματοποίησης εικόνων που δημιουργήθηκαν με τεχνητή νοημοσύνη, αλλά γενικότερα, μπορεί να εφαρμοστεί σε σύνολα δεδομένων για μια ποικιλία εφαρμογών, συμπεριλαμβανομένου του NLP. [48]



προσεγγίσεις με μοντέλα καμπυλότητας καθώς και σε μεθόδους που βασίζονται στο φιλτράρισμα, είναι επίσης σε θέση να ανιχνεύουν με επιτυχία υποψήφια οζίδια με υψηλή ακρίβεια. Το 2019 προτάθηκε ένας πολυγωνικός αλγόριθμος προσέγγισης (polygonal approximation algorithm), ακολουθούμενος το 2020 από ένα νευρο-εξελικτικό σχήμα.[49] Από το 2016, τα δίκτυα Βαθιάς Μάθησης (Deep Learning - DL) έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανίχνευση οζιδίων.[35]



**Εικόνα 5.1.** Αριστερά: Καλόηθες οζίδιο με ορατή ασβεστοποίηση στο δεξιό άνω λοβό (Right Upper Lobe-RUL). Δεξιά: Κακόηθες, ακτινωτό κυστικό οζίδιο στο δεξί κάτω λοβό (Right Lower Lobe-RLL).

Στον πίνακα 5.2. παρουσιάζεται μια ανασκόπηση των αλγορίθμων που ανιχνεύουν υποψήφια οζίδια.

**Πίνακας 5.2.:** Ανασκόπηση αλγορίθμων ανίχνευσης υποψήφιων πνευμονικών οζιδίων [35]

Έτος	Συγγραφείς	Μέθοδος	Ακρίβεια	Ψευδώς θετικό ποσοστό
2008	Ozekes <i>et al.</i>	3D template matching	90.00%	13.38
2009	Ye <i>et al.</i>	Filtering-based	90.20%	8.2
2011	Pu <i>et al.</i>	Shape-based	70.00%	N/A
2011	Kubota <i>et al.</i>	Convexity model and morphological approach	69.00%	N/A
2012	Cascio <i>et al.</i>	Stable 3-D mass spring models	97.00%	6.1
2012	Soltaninejad <i>et al.</i>	Active contour and k-nearest neighbors algorithm	90.00%	5.63
2013	Choi <i>et al.</i>	Entropy analysis	99.00%	2.27
2014	Jo <i>et al.</i>	Template matching	91.00%	N/A
2016	Akram <i>et al.</i>	Multiple grey-level thresholding	97.52%	N/A
2016	Gonçalves <i>et al.</i>	Hessian matrix-based method	N/A	N/A
2018	Naqi <i>et al.</i>	Polygonal approximation	97.70%	N/A
2019	Huidrom <i>et al.</i>	Neuro-evolutionary scheme	93.20%	N/A

Η εφαρμογή κάθε αλγορίθμου στον πίνακα 2 έχει ως αποτέλεσμα έναν αριθμό ψευδώς θετικών ποσοστών, το χαμηλότερο εκ των οποίων αναφέρθηκε από τον Choi *et al.* (2.27 FP/scan) ενώ ο Ozekes αναφέρει το υψηλότερο ποσοστό (13.38 FP/Can). Η μείωση των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων επιτεύχθηκε με την εφαρμογή μεθόδων εξαγωγής χαρακτηριστικών οζιδίων ή μεθόδων ταξινόμησης των οζιδίων. Πρόσφατα έχουν δημοσιευθεί πολλές νέες μέθοδοι για την εξαγωγή χαρακτηριστικών γνωρισμάτων και την ταξινόμηση υποψήφιων οζιδίων που θα μελετηθούν παρακάτω. Ο πίνακας 3 συνοψίζει τους εν λόγω αλγορίθμους μαζί με την αναφερόμενη ακρίβειά τους. [3]

**Πίνακας 5.3.:** Περίληψη των πρόσφατα δημοσιευμένων αλγορίθμων που μείωσαν τα ψευδώς θετικά ποσοστά μαζί με την αναφερόμενη ευαισθησία τους και τα ψευδώς θετικά ποσοστά τους [35]

Έτος	Συγγραφείς	Προσδιοριζόμενα χαρακτηριστικά	Πραγματικό θετικό ποσοστό	Ψευδώς θετικό ποσοστό
2009	Guo <i>et al.</i>	Shape features	94.77%	N/A
2009	Murphy <i>et al.</i>	Shape, curvedness	80.00%	4.20
2009	Retico <i>et al.</i>	Morphological features, texture features	72.00%	6.00
2010	Sousa <i>et al.</i>	Shape, texture, gradient, histogram, spatial features	84.84%	0.42
2010	Messay <i>et al.</i>	Shape, intensity, gradient	82.66%	3.00
2013	Orozco <i>et al.</i>	Texture features	84.00%	7.00
2013	Tartar <i>et al.</i>	Shape features	89.60%	7.90
2014	Teramoto <i>et al.</i>	Shape features, intensity	83.00%	5.00
2018	Gong <i>et al.</i>	Intensity, shape, texture features	79.30%	4.00
2020	Sun <i>et al.</i>	S-transform	97.87%	6.70

Παρατηρώντας τα ποσοστά καταλαβαίνει κανείς πως υπάρχει μεγάλη ανάγκη βελτίωσης των αλγορίθμων CAD για τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα.

## 5.6. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΥΤΟΜΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΟΖΙΔΙΩΝ

Τα ανιχνευμένα πνευμονικά οζίδια, θα πρέπει στη συνέχεια να κατηγοριοποιηθούν σε καλοήγη ή κακοήγη με βάση δύο βασικά κριτήρια: το μέγεθος και τον τύπο τους. Αυτή η διαδικασία, η οποία αρχικά εκτελείτο από συστήματα CAD, τώρα εκτελείται από βαθιά νευρωνικά δίκτυα. [35]

Σημειώνεται πως η αυτόματη μέτρηση ή ταξινόμηση των οζιδίων δεν συμπεριλήφθηκε ως εργασία στην πρόκληση ANODE09 ή LUNA16. [40]

Το 2017 οι Ciompi *et al.* [50] έχοντας στόχο την αυτόματη ταξινόμηση των τύπων των οζιδίων, ανέπτυξαν έναν αλγόριθμο TN για την κατηγοριοποίηση τους σε έξι διαφορετικούς τύπους: Τους συμπαγείς, ημισυμπαγείς, μη συμπαγείς, υπεζωκοτικούς, ασβεστοποιημένους και ακτινωτούς. (solid, part-solid, non-solid, perifissural, calcified, and spiculated) Ο αλγόριθμος αξιολογήθηκε σε ένα εξωτερικό σύνολο δεδομένων το οποίο επίσης αξιολογήθηκε από τέσσερις έμπειρους ακτινοδιαγνώστες. Οι ερευνητές αυτοί διαπίστωσαν ότι η απόδοση του αλγορίθμου TN ήταν εντός της μεταβλητότητας μεταξύ των τεσσάρων έμπειρων αναγνώστων, με αποτέλεσμα να θεωρηθεί ισοδύναμος με έναν ανεξάρτητο εμπειρογνώμονα. Συνήχθη συνεπώς το συμπέρασμα ότι ο αλγόριθμος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστα για την αυτόματη κατηγοριοποίηση των πνευμονικών οζιδίων κατά το screening του καρκίνου του πνεύμονα.

Το μέγεθος ενός οζιδίου καθώς και η ταχύτητα ανάπτυξής του είναι μακράν οι καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες κακοήθειας. Το μέγεθος καθορίζεται παραδοσιακά με χειροκίνητη μέτρηση της μακρύτερης και κάθετης διαμέτρου στο εγκάρσιο επίπεδο. Αυτή είναι επιρρεπής σε δια-μεταβλητότητα και ενδο-μεταβλητότητα, η οποία μπορεί να επηρεάσει τη σύσταση ή μη περεταίρω διαγνωστικών εξετάσεων. [40]

Επιπλέον, σε μελέτες περιπτώσεων όπου γίνονται δύο σαρώσεις του ίδιου ασθενούς εντός της ίδιας ημέρας, διαπιστώθηκε ότι οι ογκομετρικές διαφορές είναι της τάξης του  $\pm 25\%$ . Λαμβάνοντας το ανωτέρω υπ' όψη, και γνωρίζοντας ότι υπάρχει μεγάλη

διακύμανση στα αποτελέσματα μεταξύ διαφορετικών αλγορίθμων, συμπεραίνουμε ότι θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο ίδιος αλγόριθμος ογκομετρικής τμηματοποίησης και η ίδια έκδοσή του προκειμένου να έχουμε αξιόπιστη μέτρηση της ανάπτυξης των οζιδίων με την πάροδο του χρόνου. Η αναφερόμενη αυτή μεταβλητότητα θα μπορούσε πιθανότατα να μειωθεί εάν οι μελέτες αυτές επαναληφθούν χρησιμοποιώντας τους καινοτόμους αλγόριθμους ογκομετρικής τμηματοποίησης που βασίζονται στην TN καθώς και σε πιο σύγχρονα δεδομένα CT. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν τέτοιες έρευνες. Ωστόσο, ο βασικός της ρόλος σε αρκετές δοκιμές διαλογής έχει οδηγήσει στο να δοθούν κατευθυντήριες γραμμές στη διαχείριση των πνευμονικών οζιδίων συνιστώντας την χρήση της (ημι)αυτόματης ογκομετρικής τμηματοποίησης. Σημειώνεται ότι η διάμετρος μπορεί επίσης να μετρηθεί αυτόματα από την προκύπτουσα τρισδιάστατη τμηματοποίηση. [40] Ο πίνακας 5.4. παρουσιάζει την περίληψη των συστημάτων DL για την αυτοματοποιημένη διάγνωση των πνευμονικών οζιδίων. [35]

**Πίνακας 5.4.:** Περίληψη αλγορίθμων βαθιάς μάθησης που χρησιμοποιούνται για την αυτοματοποιημένη διάγνωση πνευμονικών οζιδίων. [35]

Έτος	Συγγραφείς	Δίκτυο	Ακρίβεια
2017	Kang <i>et al.</i>	3D MV-CNN <sup>6</sup>	95.25%
		Inception	95.41%
		Inception-ResNet <sup>7</sup>	95.11%
2017	Hussein <i>et al.</i>	Multi-task CNN <sup>8</sup>	91.26%
2017	Ciampi <i>et al.</i>	Multi-stream CNN <sup>9</sup>	72.90%
2018	Dey <i>et al.</i>	Βασικό CNN <sup>10</sup>	84.35%
		DenseNet <sup>11</sup>	88.42%
		Multi-Output CNN <sup>12</sup>	85.84%
		Multi-Output DenceNet	90.40%
2018	Tafti <i>et al.</i>	Multi-Scale CNN <sup>13</sup>	83.75%
2019	Shen <i>et al.</i>	HSCNN <sup>14</sup>	84.20%
2020	Ren <i>et al.</i>	MRC-DNN <sup>15</sup>	90.00%

6 Οι Kang *et al.*, χρησιμοποίησαν το 3D CNN multi view (MV-CNN) με βάση τις αρχιτεκτονικές 3D Inception και 3D Inception-ResNet.

7 Η αρχιτεκτονική ResNet αντιμετωπίζει το πρόβλημα σταδιακής εξαφάνισης δεδομένων που εμφανίζεται στα deep CNN.

8 Χρησιμοποίησαν μια τυπική αρχιτεκτονική 3D CNN, αλλά το μοντέλο ήταν προεκπαιδευμένο σε 1.000.000 βίντεο. Στο έργο τους, εισήγαγαν για πρώτη φορά τη χρήση της μεταφοράς μάθησης για την ταξινόμηση των πνευμονικών οζιδίων.

9 Ένα σύστημα βαθιάς μάθησης για την ταξινόμηση με βάση το CNN πολλαπλών ροών.

10 Το βασικό 3D CNN αντιπροσωπεύει μια αρχιτεκτονική vanilla CNN που επεκτείνεται σε μια εργασία 3D.

11 Είναι εξοπλισμένο με πρόσθετα πυκνά στρώματα πριν από κάθε στρώμα σύζευξής του.

12 Οι αρχιτεκτονικές πολλαπλών εξόδων επωφελούνται από τις πρώιμες εκροές μετά από κάθε επίπεδο ομαδοποίησης.

13 Οι Tafti *et al*/κατασκεύασαν ένα 3D CNN με τη δημιουργία τριών διαδρομών περιέλιξης για διαφορετικές αναλύσεις όγκου.

14 Μοντέλο βαθιάς μάθησης που παράγει πρόσθετες πληροφορίες για να σχηματίσει ένα ερμηνευτικό πλαίσιο για την αξιολόγηση της κακοήθειας των οζιδίου.

15 Ένα ρυθμιζόμενο βαθύ νευρωνικό δίκτυο ταξινόμησης (Manifold Regularized Classification Deep Neural Network) με δομή κωδικοποιητή-αποκωδικοποιητή που εξάγει μια ανακατασκευασμένη εικόνα της ογκομετρικής εικόνας ενός οζιδίου.

## 5.7. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΑΡΩΣΗΣ

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι προκειμένου μία αξονική τομογραφία να μπορεί να αξιολογηθεί διαγνωστικά είτε από άνθρωπο είτε από την τεχνητή νοημοσύνη θα πρέπει να έχει ένα ελάχιστο επίπεδο ποιότητας. Επιπλέον, είναι ιδιαίτερα σημαντικό κατά τον προσυμπωματικό έλεγχο να διατηρείται όσο το δυνατόν πιο χαμηλά η δόση ακτινοβολίας. Λόγω της υψηλής αντίθεσης μεταξύ του αέρα και του πνευμονικού παρεγχύματος, το 2009 ήταν ήδη εφικτές οι εικόνες υψηλής ποιότητας με μέση ενεργή δόση 1,5mSv. Αυτές οι αξονικές χαμηλής δόσης χρησιμοποιήθηκαν στις περισσότερες δοκιμές screening για καρκίνο του πνεύμονα συμπεριλαμβανομένου και της NLST (5). Από το 2009 και ύστερα οι τεχνολογικές εξελίξεις επέτρεψαν την εισαγωγή αλγορίθμων επαναληπτικής-επαναλαμβανόμενης ανακατασκευής (Iterative Reconstruction Algorithms-IRA) σε κλινική πρακτική σε αντίθεση με την φιλτραρισμένη οπισθοπροβολή (Filtered Back Projection-FBP). Αυτή η τεχνική αναθεωρεί κάθε ανακατασκευασμένη εικόνα με πολλαπλές επαναλήψεις προκειμένου να αφαιρεθούν τα artifacts και να βελτιωθεί η συνολική εικόνα. Αυτή η εξέλιξη οδήγησε στην εισαγωγή των ακόμα πιο χαμηλής δόσης αξονικών τομογράφων (Ultra-Low Dose Computed Tomography-ULDCT), με δόση ακτινοβολίας που πλησιάζει εκείνη των απλών ακτινογραφιών θώρακα (περίπου 0,5 mSv κατά μέσο όρο). [40]

Η βελτιστοποίηση τόσο της δόσης ακτινοβολίας όσο και του χρόνου ανακατασκευής έχει πραγματοποιηθεί με την ενσωμάτωση των τεχνικών βαθιάς μάθησης. Μια πιλοτική μελέτη διαπίστωσε ότι όλα τα οζίδια >2 mm που ήταν ορατά στις τυπικές αξονικές τομογραφίες χαμηλής δόσης βρέθηκαν επίσης στις εικόνες εξαιρετικά χαμηλής δόσης. Μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι δύο ανεξάρτητοι παρατηρητές είχαν υψηλότερη ευαισθησία στην αξονική τομογραφία εξαιρετικά χαμηλής δόσης με επαναληπτική ανακατασκευή από την αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης με φιλτραρισμένη οπισθοπροβολή. [40]

## 5.8. ΤΑ RADIOMICS ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Σε προηγούμενη παράγραφο, εξετάστηκαν οι υπάρχοντες αλγόριθμοι CAD και επισημάνθηκε το κύριο μειονέκτημα τους, το οποίο είναι η έλλειψη αυστηρού ορισμού του

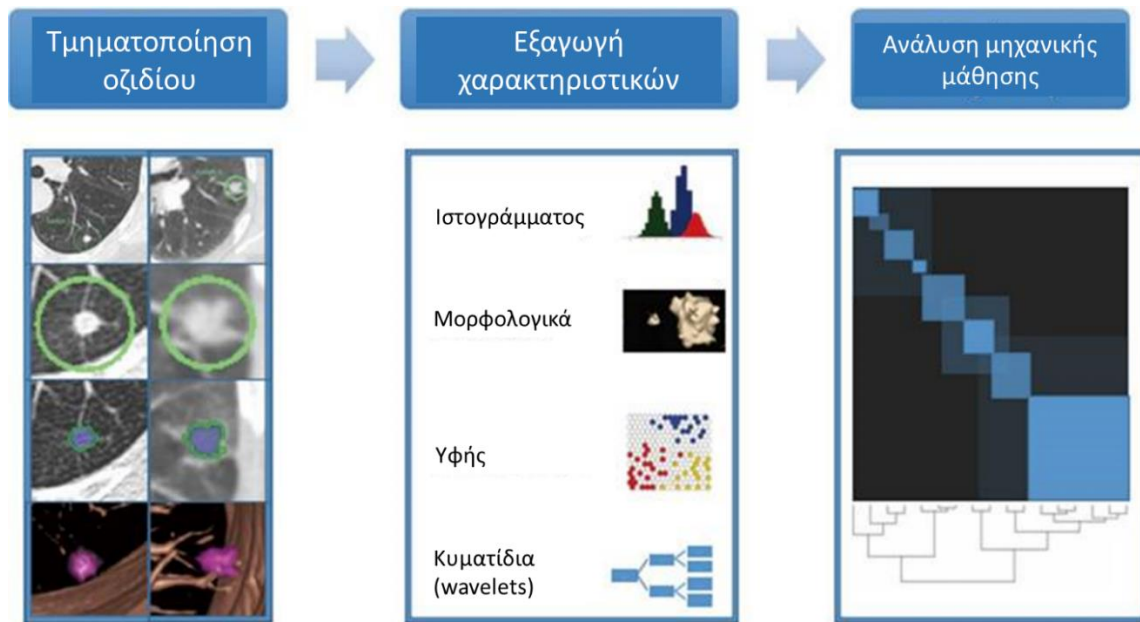
συνόλου των χαρακτηριστικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προσδιοριστεί εάν ένα υπό εξέταση οζίδιο είναι καρκινικό ή καλόηθες.

Παράλληλα με την ανάπτυξη συστημάτων CAD, οι Lambin *et al.* [51] το 2012 όρισαν μια νέα έννοια που ονομάζεται ραδιομική (Radiomics). Η ραδιομική βασίζεται στην εξαγωγή μεγάλου αριθμού χαρακτηριστικών από μία μόνο εικόνα χρησιμοποιώντας αλγορίθμους χαρακτηρισμού δεδομένων. Τέτοια χαρακτηριστικά βοηθούν στον εντοπισμό καρκινικών χαρακτηριστικών που δεν ανιχνεύονται από το γυμνό μάτι ενός εμπειρογνώμονα.

Ωστόσο, η διαδικασία επεξεργασίας εικόνας με ραδιομική αποτελείται από περισσότερα βήματα από την απλή εξαγωγή χαρακτηριστικών. Το βήμα πριν από τον υπολογισμό των χαρακτηριστικών με ραδιομική, είναι η τμηματοποίηση της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI), η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις εκτελείται χειροκίνητα λόγω της έλλειψης μιας ακριβούς τεχνικής "χρυσού προτύπου" (gold standard) για την τμηματοποίηση πνευμονικών οζιδίων. Το τρίτο μέρος κάθε ανάλυσης είναι η ταξινόμηση των πνευμονικών οζιδίων, όπου επιλέγεται ένα μοντέλο για την εκτέλεση ενός από τα ακόλουθα καθήκοντα: (α) η κατηγοριοποίηση του αναλυμένου οζιδίου σε κακόηθες ή καλόηθες, (β) η πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία (κυρίως ακτινοθεραπεία) και (γ) η πρόβλεψη της συνολικής επιβίωσης του ασθενούς.

Η τυπική ροή κάθε ραδιομικής ανάλυσης παρουσιάζεται στο σχήμα 5.2.





**Σχήμα 5.2.:** Μια τυπική ροή εργασίας ραδιομικής. [52] Μια περίληψη των βημάτων που εμπλέκονται στη διαδικασία της ραδιομικής. (I) Λήψη εικόνας και τμηματοποίηση πνευμονικών οζιδίων. (II) εξαγωγή χαρακτηριστικών που ποσοτικοποιούν την ένταση, το μέγεθος, την υφή και την υφή κυματιδίων (wavelets) των οζιδίων· (III) ανάλυση χαρακτηριστικών με χρήση τεχνικών μηχανικής μάθησης και ανάπτυξη κλινικά προγνωστικών ραδιομικών υπογραφών.

Γενικά, τα ραδιομικά χαρακτηριστικά ομαδοποιούνται (α) στα χαρακτηριστικά που βασίζονται στο μέγεθος και το σχήμα (β) σε αυτά που περιγράφουν την ένταση της εικόνας μέσω ιστογράμματος, (γ) σε αυτά που περιγράφουν τις σχέσεις μεταξύ των voxels (δ) σε συμπληρωματικές υφές, (ε) σε υφές που εξάγονται από φιλτραρισμένες εικόνες και (στ) σε κλασματικά (fractal) χαρακτηριστικά. [35]

Οι ορισμοί των προαναφερθέντων χαρακτηριστικών, καθώς και σύντομες οδηγίες σχετικά με τον τρόπο υπολογισμού των τιμών τους, έχουν περιγραφεί στα έργα του Galloway, του Pentland, του Amadsun και του Thibault. [35]

Με τα χρόνια, η ραδιομική έχει γίνει μια από τις πιο δημοφιλείς και σημαντικές τεχνικές στην ανίχνευση μιας μεγάλης ποικιλίας όγκων.

Όμως, το τελικό βήμα της ανάπτυξης ενός μοντέλου είναι η αξιολόγησή του, στην οποία το εκπαιδευμένο μοντέλο αξιολογείται με νέα, ανεξάρτητα δεδομένα προκειμένου να ελεγχθεί η απόδοσή του. Εάν το μοντέλο επιτύχει μια λογική απόδοση στα δεδομένα ελέγχου καθώς και στα δεδομένα εκπαίδευσης, επιβεβαιώνεται η ευρωστία και η γενίκευσή του. Υποθέτοντας την αντιπροσωπευτικότητα του συνόλου δεδομένων

εκπαίδευσης, οι χαμηλότερες επιδόσεις πρόβλεψης για τα δεδομένα ελέγχου θα έδειχναν υπερπροσαρμογή (δηλαδή, όταν ένα μοντέλο εξάγει ψευδή συμπεράσματα σχετικά με τα δεδομένα εκπαίδευσης που δεν ισχύουν για νέες παρατηρήσεις). Οι κακές επιδόσεις τόσο στα δεδομένα εκπαίδευσης όσο και στα δεδομένα ελέγχου υποδεικνύουν ανεπαρκή προσαρμογή (δηλαδή, όταν το μοντέλο ταξινομήσης δεν είναι σε θέση να εξάγει ουσιαστικά συμπεράσματα από τα δεδομένα).

Παρά τις δυνατότητες της ραδιομικής, εξακολουθεί να υπάρχει η πρόκληση της ανάπτυξης μιας γενικής, ισχυρής μεθοδολογίας που θα μπορεί να εφαρμοστεί αποτελεσματικά σε ένα κλινικό περιβάλλον. Επιπλέον, αρκετοί συγγραφείς έχουν χρησιμοποιήσει διαδικασίες δοκιμής-επαναδοκιμής. Ως αποτέλεσμα μιας τέτοιας προσέγγισης, οι Zhovanic *et al.* έχουν δείξει ότι περισσότερα από 60 ραδιομικά χαρακτηριστικά είναι ευαίσθητα στις διάφορες παραμέτρους αναπαραγωγής των εικόνων CT καθώς και στους εκάστοτε αξονικούς τομογράφους διαφορετικών εταιριών. Η έρευνα των Yip *et al.* απέδειξε τη σχέση μεταξύ της τμηματοποίησης και της σταθερότητας των ραδιομικών χαρακτηριστικών και στη συνέχεια συμπέρανε ότι τα ραδιομικά χαρακτηριστικά είναι ευαίσθητα στη διαφορετικότητα των παρατηρήσεων μεταξύ των ακτινολόγων. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, προτάθηκε ένα σύνολο κατευθυντήριων γραμμών που ονομάζονται "βαθμολογία ποιότητας ραδιομικής" (radiomics quality score), η οποία είναι μια λίστα ελέγχου 16 σημείων (που αποτελείται μεταξύ άλλων από ισχυρή τμηματοποίηση, σταθερότητα δοκιμής-επαναδοκιμής, περιγραφή του χρησιμοποιούμενου πρωτοκόλλου απεικόνισης και εσωτερική και εξωτερική αξιολόγηση) που θα πρέπει να υποβληθεί μαζί με μια μελέτη ραδιομικής. [35]

Επιπλέον, οι Parmar *et al.* [53] έδειξαν ότι η επιλογή του μοντέλου ταξινομήσης για την αξιολόγηση του καρκίνου του πνεύμονα είχε τη μέγιστη συμβολή στη διακύμανση των επιδόσεων. Στη μελέτη τους, 12 διαφορετικοί ταξινομητές μηχανικής μάθησης που προέρχονται από ισάριθμες κατηγορίες ταξινομητών (bagging, Bayesian, boosting, decision trees, discriminant analysis, generalized linear models, multiple adaptive regression splines, nearest neighbors, neural networks, partial least squares and principle component regression, random forests και support vector machines) δοκιμάστηκαν σε δεδομένα ραδιομικών χαρακτηριστικών. Οι ερευνητές προσδιόρισαν τη μέθοδο με το

όνομα «random forest method» ως την καλύτερη για το χειρισμό της αστάθειας των ραδιομικών χαρακτηριστικών, επιτυγχάνοντας την υψηλότερη προγνωστική απόδοση.

Σε μια άλλη μελέτη, οι Ferreira Junior *et al.* το 2018 χρησιμοποίησαν τρεις διαφορετικές μεθόδους ταξινόμησης για την πρόβλεψη της ιστοπαθολογίας και των μεταστάσεων του καρκίνου του πνεύμονα. Χρησιμοποίησαν έως και 100 ραδιομικά χαρακτηριστικά και αξιολόγησαν την απόδοση της μεθόδου naïve Bayes, του αλγόριθμου k-πλησιέστερων γειτόνων και ενός τεχνητού δικτύου που βασίζεται σε λειτουργία ακτινικής συνάρτησης. Αν και αυτές οι μέθοδοι δεν χρησιμοποιούνται ευρέως τώρα, όλες έδειξαν μεγάλες δυνατότητες για την αξιολόγηση του καρκίνου του πνεύμονα. [35]

Πιο πρόσφατα, όπως προαναφέρθηκε, η επιτυχία των τεχνητών νευρωνικών δικτύων επέτρεψε την εφαρμογή από την αρχή μέχρι το τέλος ενός αλγόριθμου μηχανικής μάθησης, ο οποίος εξάγει αυτόματα χαρακτηριστικά από τα δεδομένα εισόδου του. Η ανάπτυξη αυτών των συνελκτικών νευρωνικών δικτύων (Convolutional Neural Networks-CNN) - μαθηματικά μοντέλα για την ανάλυση απεικονιστικών δεδομένων – φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενη στην χρήση τους στην ιατρική απεικόνιση. [35]

## 5.9. TA RADIOMICS ΣΤΟ LUNG CANCER SCREENING

Τα ραδιομικά χαρακτηριστικά, που υπολογίζονται με βάση τις εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας χαμηλής δόσης (LDCT), χρησιμοποιούνται συχνά στον προσυμπτωματικό έλεγχο και τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτή η προσέγγιση βοηθάει στην ανίχνευση του καρκίνου του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο, σε αντίθεση με τις μοριακές ή αιματολογικές εξετάσεις. Στις ΗΠΑ, η εθνική δοκιμή ελέγχου πνευμόνων (National Lung Screening Trial) απέδειξε την αποτελεσματικότητα της ραδιομικής στην έγκαιρη ανίχνευση κακοήθων πνευμονικών οζιδίων, με τον αριθμό των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα στην ομάδα διαλογής να είναι 20% χαμηλότερος από αυτόν στην ομάδα ελέγχου. Οι Kumar *et al.* κατέδειξαν [35] ότι η ραδιομική είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο για τη διαφοροποίηση μεταξύ κακοήθων και καλοήθων όγκων, με ακρίβεια 79,06%, ευαισθησία 78,00%, και ειδικότητα 76,11% που λαμβάνεται από το Lung Image Database Consortium and Image Database Resource Initiative (LIDC-IRDI). Οι Liu *et al.* [54] δημοσίευσαν τα ευρήματά τους για τέσσερα είδη χαρακτηριστικών γνωρισμάτων (υπογραφές) που ήταν

σε θέση να διαφοροποιήσουν κακοήθη από καλοήθη οζίδια με ακρίβεια 81%, ευαισθησία 76,2% και ειδικότητα 91,7%. Σε μια άλλη μελέτη, που διεξήχθη από τους Wu *et al.* [55], δόθηκε μια ραδιομική υπογραφή 53 χαρακτηριστικών που επιτρέπει την ταξινόμηση κακοήθων και καλοήθων οζιδίων με περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve-AUC) ίση με 72%. [35]

Επειδή η ραδιομική εφαρμόζεται σε κλινικά διαθέσιμες εικόνες, μπορεί να ενσωματωθεί με τη γονιδιωματική, με τους βιοδείκτες πλάσματος, και με άλλα δεδομένα που προέρχονται από τον ασθενή. Η ραδιομική μπορεί να αναγνωρίσει μεταλλαγμένα γονίδια όπως τα EGFR και KRAS. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι μοντέλα πρόβλεψης που ενσωματώνουν βιοδείκτες ορού με κλινικά χαρακτηριστικά και ακτινογραφικά χαρακτηριστικά ύποπτων οζιδίων εντόπισαν σωστά τα κακοήθη οζίδια. Τα ενσωματωμένα μοντέλα υπερτερούν της χρήσης μεμονωμένων βιοδεικτών ορού και συνολικά αντιπροσωπεύουν μια πολύ ελπιδοφόρα προσέγγιση για το μέλλον της έγκαιρης ανίχνευσης του καρκίνου του πνεύμονα, ειδικά εάν ενσωματωθεί και η τεχνητή νοημοσύνη. [29]

## 5.10. ΠΩΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΙ Η ΤΕΧΝΗΤΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ

Οι παραπάνω μελέτες συνέκριναν μόνο τις επιδόσεις των προγραμμάτων TN σε σχέση με αυτές των ακτινολόγων, χωρίς να εξετάσουν το αποτέλεσμα που θα είχε η συνεργασία μεταξύ ανθρώπου και μηχανής. Ορισμένες όμως εργασίες που θεωρούνται πιο δύσκολες για τον ακτινολόγο μπορεί να είναι ευκολότερες για έναν αλγόριθμο TN και αντίστροφα. Για παράδειγμα, είναι γνωστό ότι τα μη συμπαγή οζίδια συχνά παραλείπονται και δεν ανιχνεύονται από τους ακτινολόγους, καθώς δεν παρουσιάζουν σημαντική αντίθεση με το παρέγχυμα των πνευμόνων, ενώ αντίθετα, τα πολύ ακανόνιστα οζίδια δεν μπορούν να αναγνωριστούν από την TN λόγω της σπανιότητάς τους στα δεδομένα εκπαίδευσης των μοντέλων τους. [40]

Για έναν ακτινοδιαγνώστη, η βοήθεια που λαμβάνει από ένα σύστημα TN μπορεί να γίνει με τρεις τρόπους: Να χρησιμοποιηθεί ως δεύτερος διαγνώστης, ως ταυτόχρονος διαγνώστης ή ως πρώτος διαγνώστης.

- Ως δεύτερος διαγνώστης, το σύστημα TN ενεργοποιείται μόνο αφού ο ακτινολόγος ολοκληρώσει την ανάγνωση της εξέτασης. Αυτό επιτρέπει στον ακτινολόγο να

εκτελέσει μια αρχική αμερόληπτη αξιολόγηση, στη συνέχεια να εξετάσει τα ευρήματα της TN για να ελέγξει αν υπάρχουν οζίδια που παραλείφθηκαν από τον ίδιο ή παρερμηνεύτηκαν από το σύστημα TN.

- Στο πρότυπο ταυτόχρονης διάγνωσης ο ακτινολόγος έχει άμεση πρόσβαση στα αποτελέσματα του συστήματος TN και το χρησιμοποιεί καθώς ερμηνεύει τις εικόνες.
- Τέλος, στην περίπτωση που το σύστημα TN αποτελεί τον πρώτο διαγνώστη, ο ακτινολόγος περιορίζεται στο να αξιολογήσει τα οζίδια που έχουν ήδη ανιχνευθεί από την TN. Αυτή η στρατηγική περιορίζει την ακτινολογική ερμηνεία σε τομείς ενδιαφέροντος και επιταχύνει τον χρόνο ανάγνωσης. Από την άλλη μεριά, οζίδια που παραβλέπονται από το σύστημα TN θα περάσουν απαρατήρητα. Στην περίπτωση του πρώτου αναγνώστη, είναι ζωτικής σημασίας ο αλγόριθμος της TN να έχει υψηλή ευαισθησία. Μέχρι σήμερα πάντως, τα εμπορικά συστήματα ανίχνευσης οζιδίων έχουν εγκριθεί μόνο για χρήση ως ταυτόχρονη ή δεύτερη συσκευή ανάγνωσης.[40]

Όταν ένα σύστημα TN χρησιμοποιείται ως δεύτερος αναγνώστης, στόχος είναι να αυξηθεί η ευαισθησία ανίχνευσης οζιδίων. Οι Wormanns *et al.* το 2004 ήταν οι πρώτοι που δημοσίευσαν τις επιδόσεις ανίχνευσης πνευμονικών οζιδίων στην αξονική τομογραφία ενός εμπορικού συστήματος TN (CAD) και την προστιθέμενη αξία του ως δεύτερου διαγνώστη. Μεμονωμένα, η TN είχε παρόμοια ευαισθησία με τρεις ακτινολόγους (0,55 έναντι 0,51 έως 0,55 αντίστοιχα). Κατά τη δεύτερη όμως διάγνωση από δύο ακτινολόγους, η ευαισθησία μεταξύ τους ήταν 0,67 και 0,68 ενώ εκείνη μεταξύ ακτινολόγου και τεχνητής ήταν μεταξύ 0,77 και 0,81. Αυτό έγινε εις βάρος ενός 7% μεγαλύτερου ψευδώς θετικού ποσοστού σε σύγκριση με τους δύο ακτινολόγους. [40]

Εκτός από το πρότυπο ανάγνωσης όπου ένας ή πολλοί ακτινολόγοι υπογράφουν όλες τις αξονικές τομογραφίες, έχουν κατά καιρούς ληφθεί υπόψη και άλλες στρατηγικές ροής για τη διαδικασία διαλογής. Οι Ritchie *et al.* [56] δοκίμασαν την απόδοση ανίχνευσης πνευμονικών οζιδίων από εκπαιδευμένο τεχνολόγο που υποστηρίζεται από αλγόριθμο TN. Για τον εντοπισμό "μη φυσιολογικών" αξονικών τομογραφιών με τουλάχιστον ένα οζίδιο ( $\geq 1$  mm), ο συνδυασμός τεχνολόγου με AI είχε ευαισθησία 0,98 και ειδικότητα 0,98. Από τα κακοήθη οζίδια, ο συνδυασμός αυτός βρήκε το 93% (104/112) σε σύγκριση με το 85% (95/112) που εντοπίστηκε από τους ακτινολόγους της PanCan χωρίς TN. Με μέσο χρόνο προεπισκόπησης 208 δευτερολέπτων ανά σάρωση, οι συγγραφείς κατέληξαν στο

συμπέρασμα ότι οι τεχνολόγοι που υποστηρίζονται από μια ΤΝ είναι μια βιώσιμη επιλογή για τους ακτινολόγους στη διαλογή των σαρώσεων.

Η αντικατάσταση των ακτινολόγων από τεχνολόγους μπορεί να καταστήσει τον έλεγχο πιο οικονομικό και εφικτό σε χώρες όπου υπάρχει έλλειψη ακτινολόγων. Αυτό είναι παρόμοιο με το πρωτόκολλο που ακολουθείται στον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας από το τεστ Παπανικολάου (Pap-test), όπου τα φυσιολογικά ευρήματα υπογράφονται από εκπαιδευμένους τεχνολόγους και μόνο οι μη φυσιολογικές εξετάσεις προωθούνται σε κυτταρο-παθολόγους. [40]

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μια ασθένεια που μπορεί σε μεγάλο βαθμό να προληφθεί καθώς τις περισσότερες φορές η εμφάνιση της νόσου συνδέεται με το κάπνισμα. Καθώς όμως οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο, οι περισσότεροι ασθενείς έχουν κακή πρόγνωση. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η έλλειψη ενός αποτελεσματικού προσυμπτωματικού ελέγχου είναι ένας από τους καθοριστικούς λόγους για το εμφανιζόμενο μικρό ποσοστό επιβίωσης. Αν και η εισαγωγή της ανοσοθεραπείας τα τελευταία χρόνια έχει βελτιώσει τα ποσοστά επιβίωσης σε ορισμένους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα σε σύγκριση με την τυπική χημειοθεραπεία ακόμη και σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, το υψηλό κόστος αυτών των θεραπειών τις καθιστά σχεδόν απαγορευτικές στις αναπτυσσόμενες χώρες. [33]

Μεγάλες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος του καρκίνου του πνεύμονα με LDCT έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη επιβίωση σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου σε σχέση με την ακτινογραφία θώρακος. Η μέθοδος όμως αυτή παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα, όπως το υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων που περιγράφηκε παραπάνω. Με την εισαγωγή όμως πιο εξελιγμένων προσεγγίσεων, όπως η μηχανική ή η βαθιά μάθηση στην απεικονιστική ανάλυση, έχει καταστεί προφανές ότι η τεχνητή νοημοσύνη θα μπορούσε να αναδειχθεί ως ένα απαραίτητο εργαλείο για τη βελτίωση της διάγνωσης του καρκίνου του πνεύμονα. [33]

Η τεχνητή νοημοσύνη έχει τη δυνατότητα να αυξήσει την αποδοτικότητα, την αναπαραγωγιμότητα και την ακρίβεια της αναγνώρισης του όγκου, όχι μόνο μέσω της αυτοματοποιημένης τμηματοποίησης αλλά και με την ταχεία διεύρυνση της υπολογιστικής ταχύτητας και την αυξημένη αποδοτικότητα των αλγορίθμων TN. Οι αλγόριθμοι TN θα μπορούσαν να καταστήσουν δυνατή την αξιολόγηση δεδομένων απεικόνισης ολόκληρου του σώματος, με αποτέλεσμα η οποιαδήποτε ξεχωριστή τμηματοποιημένη ανάλυση ύποπτων εικόνων να είναι περιττή. Από την άποψη αυτή, οι ολοσωματικές προσεγγίσεις θα επιτρέψουν μια ακριβέστερη ανάλυση των χαρακτηριστικών των οργάνων που έχουν προσβληθεί από παθολογίες και τις οποίες το ανθρώπινο μάτι δεν μπορεί να διακρίνει.

Αυτό σημαίνει ότι οι αλγόριθμοι TN θα μπορούσαν να εφαρμοστούν σε διάφορες πτυχές της έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου του πνεύμονα, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης εργαλείων για τον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου, της ακριβούς διάκρισης μεταξύ κακόηθων και καλόηθων οζιδίων και της ενσωμάτωσης δεδομένων από απεικονιστικές μελέτες με πληροφορίες που προέρχονται από μελέτες βιοδεικτών.[33]

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αρκετές κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στο παρελθόν έδειξαν την έλλειψη χρησιμότητας της ακτινογραφίας θώρακος ως εργαλείου για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα. Ωστόσο, δεδομένης της σχετικά ευρείας προσβασιμότητας και του χαμηλού κόστους αυτής της τεχνικής απεικόνισης, αρκετοί κλινικοί γιατροί εξακολουθούν να θεωρούν ότι η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να έχει κάποια χρησιμότητα στον έλεγχο αυτό. Πράγματι, τα τελευταία 10 χρόνια, έχουν αναφερθεί διάφοροι αλγόριθμοι TN για τη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας της ακτινογραφίας θώρακος σε διάφορες θωρακικές παθήσεις. [57]

Παραδείγματος χάριν, η χρήση συστημάτων ανίχνευσης με τη βοήθεια υπολογιστή (CAD) βελτίωσε την απόδοση των ακτινολόγων με σημαντική μείωση της ψευδώς θετικής ανίχνευσης των πνευμονικών οζιδίων με ακτινογραφία θώρακος. Επιπλέον, τα βαθιά συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα υπερτερούν των εξειδικευμένων ακτινολόγων για το θώρακα, στην ταξινόμηση και στην ανίχνευση κακοήθων πνευμονικών οζιδίων από ακτινογραφίες θώρακος. Επίσης ήταν ανώτερα από τον μέσο όρο των ανθρώπινων αναγνωστών όσον αφορά την ευαισθησία και την ψευδώς θετική ανίχνευση. [33] Όλα αυτά υποδηλώνουν ότι οι ακτινογραφίες θώρακος σε συνδυασμό με την τεχνητή νοημοσύνη μπορούν να συμβάλλουν στον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα.

Ένα άλλο εργαλείο για την αξιόπιστη αξιολόγηση κακοήθων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του πνεύμονα αποτελεί η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET-scan). Ειδικότερα, το PET με απεικόνιση F-18 deoxyglucose σε συνδυασμό με την αξονική τομογραφία (18F-FDG PET/CT) χρησιμοποιείται για τον ακριβή εντοπισμό των πνευμονικών οζιδίων με υψηλότερη ευαισθησία από τη συμβατική αξονική τομογραφία.[58] Αν και τα αποτελέσματα αυτής της μεθόδου είναι ελπιδοφόρα, απαιτούνται μελέτες επικύρωσης πριν εξεταστεί η ενσωμάτωση της απεικόνισης PET σε μεγάλης κλίμακας προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου. Ένας άλλος σημαντικός



περιορισμός της μεθόδου αυτής αποτελεί το υψηλό κόστος και η περιορισμένη διαθεσιμότητα σε FDG-PET. Επιπρόσθετα, η ακρίβεια του PET/CT 18F-FDG στη διάγνωση κακοήθειας μειώνεται σε πληθυσμούς με ενδημική μολυσματική πνευμονοπάθεια σε σύγκριση με τις υπόλοιπες περιοχές. Αξίζει να σημειωθεί ότι μια μελέτη που διεξήχθη στην Ελβετία ανέπτυξε ένα τεχνητό νευρωνικό δίκτυο που πέτυχε ευαισθησία 95,9% και 91,5% και ειδικότητα 98,1% και 94,2%, σε κανονική δόση PET και εξαιρετικά χαμηλή δόση 3,3%, αντίστοιχα. [59] Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης μπορούν να βοηθήσουν στην πλήρως αυτοματοποιημένη ανίχνευση του καρκίνου του πνεύμονα ακόμη και σε πολύ χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας 0,11 mSv. Εκτός αυτού, η περαιτέρω ανάπτυξη της χαμηλής δόσης FDG-PET θα μπορούσε να βελτιώσει τον προσυμπτωματικό έλεγχο καρκίνου του πνεύμονα και να ανοίξει το δρόμο και για άλλες εφαρμογές.[33]

Η μαγνητική τομογραφία από την άλλη, έχει υψηλότερη ευκρίνεια μαλακών ιστών σε σύγκριση με τις άλλες κλινικά διαθέσιμες απεικονιστικές μεθόδους. Η εισαγωγή ακολουθιών βελτιστοποίησης της απεικόνισης με τη χρήση συστημάτων διαβάθμισης υψηλής απόδοσης, συνέβαλε στη βελτίωση της ποιότητας της μαγνητικής τομογραφίας των πνευμόνων, επιτρέποντας την ανίχνευση οζιδίων (>4 mm) με ικανοποιητική διακριτική ικανότητα. [60] Πράγματι, αναμένεται ότι η μαγνητική τομογραφία θα επιτύχει παρόμοια ευαισθησία και πιθανώς καλύτερη εξειδίκευση από την LDCT στην έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου, γεγονός που δικαιολογεί τη δυναμική χρησιμότητά της στον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα. Σύμφωνα με τους Biederer *et al.* [60], τα παραπάνω αποτυπώνονται σε δύο πρόσφατες μελέτες όπου η μαγνητική τομογραφία λειτούργησε παρόμοια με την LDCT στον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα με συγκρίσιμο όφελος στο προσδόκιμο ζωής και βελτιωμένη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Αναμένεται ότι οι πρόσφατες εξελίξεις της μαγνητικής τομογραφίας, όπως οι σαρωτές μαγνητικής τομογραφίας ισχυρού πεδίου και οι ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας με μικρό χρόνο ηχούς (ultrashort echo time MR images), θα συμβάλουν στη βελτίωση της ποιότητας της εικόνας και της καταλληλότητας της μαγνητικής τομογραφίας σε προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του πνεύμονα. Μια πρόσφατη μελέτη ανέπτυξε επιτυχώς μεθόδους μηχανικής μάθησης, όπως οι μηχανισμοί αναδρομικής εξάλειψης χαρακτηριστικών και υποστήριξης τομέων

(recursive feature elimination and support vector machine), για να διακρίνει με ακρίβεια καλοήθεις και κακοήθεις πνευμονικές βλάβες με βάση ποσοτικά ραδιομικά χαρακτηριστικά της πολυπαραμετρικής μαγνητικής τομογραφίας (multiparametric MRI). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι μελλοντικά η ενσωμάτωση της τεχνητής νοημοσύνης στην μαγνητική τομογραφία θα δώσει τεράστιες δυνατότητες αναθεώρησης του ρόλου της στον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα.[33]

Η ιστοπαθολογική διάγνωση αποτελεί το βασικό στοιχείο της σύγχρονης ιατρικής και αντιπροσωπεύει την οριστική μέθοδο επιβεβαίωσης της παρουσίας ή της απουσίας ασθένειας. Είναι επίσης απαραίτητη για την αξιολόγηση της σταδιοποίησης και της εξέλιξης της νόσου. Η συνήθης αξιολόγηση των ιστοπαθολογικών δειγμάτων πραγματοποιείται με τη χρήση μικροσκοπίου, έχοντας όμως τους διάφορους, έμφυτους περιορισμούς της χειροκίνητης επεξεργασίας των εικόνων και της υποκειμενικής αξιολόγησης από τους κυτταρολόγους. [33]

Ωστόσο, η εισαγωγή της υπολογιστικής ανάλυσης της εικόνας, συμπεριλαμβανομένων των εργαλείων τεχνητής νοημοσύνης για την ανάλυση αυτή, έχει επιτρέψει την ενσωμάτωση πρόσθετων ποσοτικών αξιολογήσεων σε ιστοπαθολογικές μελέτες, αυξάνοντας έτσι τη διαγνωστική απόδοση [61]. Η παραπάνω μέθοδος διευκολύνεται και από την ιστολογική διάγνωση με τη χρήση πλήρους εικόνας παρασκευάσματος (whole slide images)<sup>16</sup>. [33]

Η ανάλυση κυτταρολογικών εικόνων που βασίζεται στη βαθιά μάθηση μπορεί να ενσωματώσει πολλαπλές μετρήσεις και εργασίες ανάλυσης εικόνας, συμπεριλαμβανομένης της τμηματοποίησης, της καταμέτρησης και της ταξινόμησης των ιστών, με πρακτικές εφαρμογές στη διάγνωση και τη σταδιοποίηση διαφόρων τύπων όγκων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του πνεύμονα. Οι αλγόριθμοι βαθιάς μάθησης έχουν τη δυνατότητα να ενσωματώσουν πολλά χαρακτηριστικά από παθολογικές εικόνες με αυτά που λαμβάνονται από εικόνες αξονικής τομογραφίας ή μαγνητικής τομογραφίας και θα μπορούσαν να έχουν πρακτικές εφαρμογές στον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα.[33]

---

<sup>16</sup> Τα ψηφιακά αντίστοιχα των υάλινων πλακιδίων που έχουν ληφθεί από εξειδικευμένες συσκευές σάρωσης.[33]

Για την ανάδειξη δεικτών καρκίνου του πνεύμονα έχουν διερευνηθεί βιοδείκτες που προέρχονται από σωματικά υγρά και ιστούς, συμπεριλαμβανομένων ολόκληρου του αίματος, του πλάσματος, των πτυέλων, της βρογχικής πλύσης, των ούρων και των δειγμάτων βιοψίας. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα, αυτοαντισώματα, microRNAs, το πρωτεομικό προφίλ αίματος, και οι βιοδείκτες εκπνοής αποτελούν πολλά υποσχόμενους υποψήφιους μοριακούς βιοδείκτες για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του πνεύμονα.

Τέλος, τεχνολογίες υψηλής απόδοσης, όπως η μεταβολομική (metabolomics), η μεταγραφική<sup>17</sup> (transcriptomics) και η επιγονιδιωματική<sup>18</sup> (epigenomics), έχουν επίσης δοκιμαστεί ως δυνητικοί βιοδείκτες πρώιμου καρκίνου του πνεύμονα. Η ενσωμάτωση πολλαπλών «-omics» με τις πληροφορίες από τις ιατρικές εικόνες και τα κλινικά δεδομένα θα αποδώσουν πολύτιμες πληροφορίες για την κατανόηση των ανθρώπινων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του πνεύμονα. Με αυτή την έννοια, οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης και βαθιάς μάθησης έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία σε διαφορετικές έρευνες στην ενσωμάτωση πολλαπλών omics, με απεικονιστικά και κλινικά δεδομένα. [33]

Πράγματι, πρόσφατες έρευνες έδειξαν τη δυνατότητα χρήσης χαρακτηριστικών πολλών διαστάσεων που προέρχονται από εικόνες CT με καρκίνο του πνεύμονα και που σχετίζονται με την παρουσία ειδικών μεταλλάξεων των ιστών του όγκου με τη χρήση "ραδιογενωμικής" (radiogenomics)<sup>19</sup>. Για παράδειγμα, συγκεκριμένα απεικονιστικά χαρακτηριστικά από αξονική τομογραφία έχουν συσχετιστεί με την παρουσία μεταλλάξεων του καρκίνου του πνεύμονα, συμπεριλαμβανομένου του αναπλαστικού λεμφώματος κινάσης (ALK) του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα

---

<sup>17</sup> Σύμφωνα με το National Cancer Institute ο όρος «transcriptomics» αναφέρεται στη μελέτη όλων των μορίων RNA σε ένα κύτταρο. Το RNA αντιγράφεται από κομμάτια DNA και περιέχει πληροφορίες για την δημιουργία πρωτεϊνών και την εκτέλεση άλλων σημαντικών λειτουργιών στο κύτταρο. Η μεταγραφική χρησιμοποιείται για να μάθει περισσότερα σχετικά με το πώς ενεργοποιούνται τα γονίδια σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων και πώς αυτό μπορεί να βοηθήσει στην πρόκληση ορισμένων ασθενειών, όπως ο καρκίνος. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/transcriptomics>

<sup>18</sup> Η επιγονιδιωματική είναι ο μηχανισμός ελέγχου των κληρονομικών αλλαγών σε όλο το γονιδίωμα, ανεξάρτητα από τις τυπικές γενετικές αλλαγές. [62] Xingqi, Chen. "Epigenetics Methods." Ed. Trygve Tollwfsbol. Vol. 18. p.525-535, Academic Press, 2020.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128194140000264> (πρόσβαση 20 Μαρτίου 2022)

<sup>19</sup> Ο όρος "ραδιογενωμική" αναφέρεται στη συσχέτιση μεταξύ απεικονιστικών και γονιδιωματικών δεδομένων που λαμβάνονται από την ανάλυση ιστών (και άλλων κλινικών δεδομένων) με σκοπό να δημιουργήσει υποκατάστατα απεικόνισης γενετικών εξετάσεων. [63]

(EGFR), μεταλλάξεις ιογενούς ογκογονιδίου σαρκώματος Kirsten Rat (KRAS), αναδιάταξη κατά τη διάρκεια συντήξεων επιμόλυνσης σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (RET) καθώς και του ογκογονιδίου c-ros 1 (ROS1). [64] Συνεπώς τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου θα επωφεληθούν από την ενσωμάτωση της τεχνητής νοημοσύνης στην εξαγωγή και ερμηνεία του τεράστιου αριθμού πληροφοριών που παράγονται από αυτές τις τεχνολογίες.

Το πλέον πρόσφατο παράδειγμα αυτής της τεχνολογίας είναι το πρόγραμμα Ortellum. Στις 23 Μαρτίου 2021, η ομώνυμη εταιρεία, η οποία ασχολείται με την υγεία των πνευμόνων και έχει ως στόχο τον επαναπροσδιορισμό της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας της πνευμονοπάθειας, ανακοίνωσε ότι έλαβε άδεια FDA 510(K)<sup>20</sup> για το πρόγραμμα Virtual Nodule Clinic. Το προϊόν αυτό είναι ένα λογισμικό υποστήριξης κλινικών αποφάσεων που τροφοδοτείται από την TN για πνευμονολόγους και ακτινολόγους που διαχειρίζονται ασθενείς με μικρές βλάβες στους πνεύμονες (οζίδια) που θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν καρκίνο του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο. Η εφαρμογή αυτή αποτελεί την πρώτη του είδους της στην υποστήριξη απόφασης με TN για έγκαιρη διάγνωση καρκίνου του πνεύμονα που εγκρίθηκε από τον FDA και επιτρέπει στους πνευμονολόγους να εντοπίζουν και να παρακολουθούν ασθενείς με ύποπτα οζίδια των πνευμόνων και να λαμβάνουν τις βέλτιστες κλινικές αποφάσεις διαχείρισης για αυτούς τους ασθενείς. [65]

Το λογισμικό διαθέτει κλινικά επικυρωμένη βαθμολογία πρόβλεψης καρκίνου του πνεύμονα (Lung Cancer Prediction score – LCP score) και έχει σχεδιαστεί για να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς να αξιολογούν σταθερά και με μεγαλύτερη ακρίβεια τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα λαμβάνοντας έτσι τις βέλτιστες κλινικές αποφάσεις που θα μπορούσαν να σώσουν περισσότερες ζωές ασθενών. Η βαθμολογία LCP της Ortellum τροφοδοτείται από τον πρώτο ψηφιακό βιοδείκτη απεικόνισης AI/"Radiomics" που βασίζεται στον FDA για καρκίνο του πνεύμονα. Η βαθμολογία υπολογίζεται από

---

<sup>20</sup> Το 510(K) είναι μια αίτηση για μία συσκευή κλάσης I, II ή III που προορίζεται για χρήση στον άνθρωπο και υποβάλλεται στον FDA για να αποδείξει ότι η συσκευή που πρόκειται να διατεθεί στην αγορά είναι εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική, δηλαδή ουσιαστικά ισοδύναμη με μια νόμιμα εμπορευόμενη τεχνολογική συσκευή (άρθρο 513 παρ (i) σημείο (1) στοιχείο(A) του νόμου FD&C στις ΗΠΑ) που δεν υπόκειται σε έγκριση προαγοράς.

πλήρη μοτίβα 3D pixel σε τυπικές εικόνες που λαμβάνονται από CT, σε οποιοδήποτε επίπεδο φροντίδας σε κάθε σύγχρονο νοσοκομείο.

Στην κλινική μελέτη που στηρίζει την έγκρισή του ο FDA, όλοι οι αναγνώστες (πνευμονολόγοι και ακτινολόγους διαφόρων επιπέδων εμπειρίας, από γενικούς έως εξειδικευμένους), με τη χρήση αυτού του λογισμικού, έδειξαν μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ακρίβειά τους για τη διάγνωση οζιδίων με μέση βελτίωση 6,85 βαθμών Area Under the Curve (AUC) ( $\sigma < 0,001$ ) και εύρος 2,4 έως 12,1 μονάδων AUC για κάθε μεμονωμένο γιατρό. Σε αυτή τη μελέτη, Η AUC μέτρησε τη μέση ακρίβεια των αναγνωστών στην ορθή ταξινόμηση των οζιδίων ως κακοήθεις ή καλοήθεις. Σημειώνεται ότι εκτός από τη βελτιωμένη διαγνωστική ακρίβεια, η χρήση του λογισμικού Optellum είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη συμφωνία στη διάγνωση μεταξύ των ιατρών.

Σύμφωνα με μια ανεξάρτητη μελέτη επικύρωσης από ομάδα ιατρών του Vanderbilt (Οξφόρδη), η TN αποδείχθηκε ότι επαναταξινομεί σωστά τα απροσδιόριστα οζίδια σε κατηγορίες υψηλού και χαμηλού κινδύνου σε περισσότερο από το ένα τρίτο των καρκίνων και των καλοήθων οζιδίων, γεγονός που καταδεικνύει τη δυνατότητα επιτάχυνσης της διάγνωσης καρκίνου του πνεύμονα και μείωσης των επεμβατικών βιοψιών και χειρουργικών επεμβάσεων σε ασθενείς χωρίς καρκίνο του πνεύμονα, σε σύγκριση με το τρέχον πρότυπο φροντίδας στο HB. [65]

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σχεδόν το ένα τέταρτο όλων των θανάτων από καρκίνο παγκοσμίως οφείλεται στον καρκίνο του πνεύμονα, καθιστώντας την ασθένεια αυτή ως την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο τόσο μεταξύ ανδρών όσο και γυναικών.

Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα θα ήταν να μεταβληθεί σημαντικά η άποψη για το κάπνισμα που επικρατεί στην κοινωνία. Δυστυχώς, ενώ το κάπνισμα μειώθηκε δραματικά τη δεκαετία μεταξύ του 1960 και του 1970, το ποσοστό καπνίσματος πρόσφατα έχει αυξηθεί. Τα τελευταία 10 χρόνια, περίπου το 20% του πληθυσμού είναι ενεργοί καπνιστές. Το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από το γεγονός ότι οι περισσότερες περιπτώσεις διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο και η θεραπεία δεν αποτελεί πλέον επιλογή, σε αντίθεση με άλλους καρκίνους όπως του μαστού και του παχέος εντέρου που έχουν αποτελεσματικές εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου. Το εβδομήντα τοις εκατό των καρκίνων του πνεύμονα είναι στάδιο III ή IV κατά τη στιγμή της διάγνωσης και η 5ετής επιβίωση έχει παραμείνει σχετικά αμετάβλητη τα τελευταία 40 χρόνια, ενώ η επιβίωση για τους περισσότερους άλλους καρκίνους έχει βελτιωθεί σταθερά.

Εκτός από τη μείωση των ποσοστών καπνίσματος, αναμφισβήτητα ο σημαντικότερος παράγοντας που επηρεάζει τη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα είναι η απουσία αποτελεσματικού ελέγχου για τη διάγνωση πρώιμης, ιάσιμης νόσου. Ο αποτελεσματικός έλεγχος του καρκίνου βασίζεται στην προϋπόθεση ότι οι θανατηφόρες κακοήθειες μπορούν να βρεθούν πριν γίνουν συμπτωματικές και όταν η θεραπεία μπορεί ακόμα να είναι αποδοτική. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 4 δεκαετιών, έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες δοκιμές προσυμπτωματικού ελέγχου καρκίνου του πνεύμονα, κυρίως με τη χρήση ακτινογραφιών θώρακος ή αξονικής τομογραφίας (CT). Παρά τις αρχικές μελέτες, η πρόσφατη δημοσίευση της Εθνικής Δοκιμής Ελέγχου Πνευμόνων (NLST) κατέδειξε βελτιωμένη επιβίωση από καρκίνο του πνεύμονα σε συμμετέχοντες υψηλού κινδύνου που εξετάστηκαν με ετήσια αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης. Αυτή είναι η πρώτη

δοκιμή που δείχνει ότι ο προσυμπτωματικός έλεγχος μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα και προτείνει τη διαλογή μεγάλης κλίμακας.

Ωστόσο, αυτή η μέθοδος έχει διάφορους περιορισμούς, ειδικά ένα υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων που τελικά οδηγεί σε μια σειρά περιπτώσεων διαγνωστικών εξετάσεων και θεραπευτικών προγραμμάτων για τα εξεταζόμενα άτομα.

Χρησιμοποιώντας πολύπλοκους αλγορίθμους και λογισμικό, η τεχνητή νοημοσύνη (AI) είναι σε θέση να μιμηθεί την ανθρώπινη γνώση στην ανάλυση, ερμηνεία και κατανόηση περίπλοκων δεδομένων και επί του παρόντος εφαρμόζεται με επιτυχία σε διάφορους τομείς υγειονομικής περίθαλψης. Εκμεταλλευόμενοι την ικανότητα της τεχνητής νοημοσύνης να ποσοτικοποιεί τις πληροφορίες από τις εικόνες και να αναγνωρίζει σύνθετα μοτίβα από αυτές σε σύγκριση με τον άνθρωπο, έχει τη δυνατότητα να βοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς στην ερμηνεία των εικόνων LDCT που λαμβάνονται κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα.

Η τεχνητή νοημοσύνη (AI) λοιπόν, είναι ένας από τους δυναμικούς τομείς που ενσωματώνονται στην απεικονιστική διάγνωση, ειδικά στην απεικόνιση θώρακος. Οι τεχνικές βαθιάς μάθησης και μηχανικής μάθησης υπόσχονται ένα ριζοσπαστικό σχέδιο για τον έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα στο μέλλον, λόγω της ικανότητάς τους να διαχειρίζονται έναν τεράστιο όγκο δεδομένων και να χαρακτηρίζουν αυτόματα τα πνευμονικά οζίδια με ακρίβεια. Διάφορα συνδυαστικά μοντέλα περίπλοκων νευρωνικών δικτύων, μηχανικής μάθησης, χαρακτηριστικών εισηγμένων από τον άνθρωπο, διάγνωσης με τη βοήθεια υπολογιστή, φασματομετρίας, γενετικές και μοριακές αλλαγές, παρείχαν αξιολόγηση μεγαλύτερου ποσοστού οζιδίων με υψηλότερη ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια. Εκτός αυτού, το μοντέλο μηχανικής μάθησης σε συνδυασμό με τη φασματομετρία ανέπτυξε ομάδες πρωτεϊνικών δεικτών για την ανίχνευση του καρκίνου του πνεύμονα καθώς και διάφορα άλλα μοντέλα που επιτρέπουν μη επεμβατικές εξετάσεις ανίχνευσης. Σε αντίθεση με τους τυπικούς αλγορίθμους, τα βαθιά συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα αύξησαν το ποσοστό ακρίβειας στην ταξινόμηση και το χαρακτηρισμό των οζιδίων, μειώνοντας τα ψευδώς θετικά ποσοστά.

Η εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης στην απεικονιστική διάγνωση μειώνει τον φόρτο εργασίας των ακτινολόγων και αυξάνει την ευαισθησία του προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του πνεύμονα, μειώνοντας την νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που

σχετίζονται με τον καρκίνο αυτό. Τέλος, ο συνδυασμός της τεχνητής νοημοσύνης με την απόδοση των ακτινολόγων μπορεί να αναπτύξει ένα εργαλείο οικονομικά αποδοτικό και γρήγορο για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα. Ωστόσο, η επικύρωση των μοντέλων είναι απαραίτητη, για την εφαρμογή τους στο μέλλον, στο σύστημα της υγειονομικής περίθαλψης.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] American Cancer Society “What is Lung Cancer?/Types of Lung Cancer”  
<https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html> (πρόσβαση 2 Οκτωβρίου 2021)
- [2] *Physiopedia* “Lung Anatomy” (2021) [https://www.physio-pedia.com/Lung\\_Anatomy](https://www.physio-pedia.com/Lung_Anatomy)  
(πρόσβαση 4 Δεκεμβρίου 2021)
- [4] The Editors of Encyclopaedia “lung cancer”. Encyclopaedia Britannica,  
<https://www.britannica.com/science/lung-cancer>. (πρόσβαση 13 Μαρτίου 2022).
- [5] John Hopkins Medicine “Lung cancer/Lung Cancer Types” (2021)  
<https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/lung-cancer/lung-cancer-types> (πρόσβαση 15 Οκτωβρίου 2021)
- [6] Rampinelli, Cristiano et al. “Spectrum of early lung cancer presentation in low-dose screening CT: a pictorial review.” *Insights into imaging* vol. 7,3 (2016): 449-59.  
doi:10.1007/s13244-016-0487-4
- [7] Σκυλακάκη Μαρία “Μονήρης πνευμονικός όζος/οζίδιο Πολλαπλοί όζοι/οζίδια ως τυχαίο εύρημα Ασυμπτωματικοί εξεταζόμενοι – Γενικός πληθυσμός” *Παρουσίαση στο 25<sup>ο</sup> Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης ΓΝΑ “Ευαγγελισμός”* (2020).  
[https://www.evangelismos-hosp.gr/files/epistimoniki\\_enosi/25%CE%95%CE%A3%CE%A3%CE%99%CE%95/21\\_02\\_20\\_10\\_SKYLAKAKI\\_25ESSIE.pdf](https://www.evangelismos-hosp.gr/files/epistimoniki_enosi/25%CE%95%CE%A3%CE%A3%CE%99%CE%95/21_02_20_10_SKYLAKAKI_25ESSIE.pdf)
- [8] Robinson Jennifer “Types of Lung Cancer” WebMD, (16 Μαρτίου 2020)  
<https://www.webmd.com/lung-cancer/lung-cancer-types> (πρόσβαση στις 5 Νοεμβρίου 2021)
- [9] Siddiqui Faraz, Vaqar Sarosh, Siddiqui Abdul “Lung Cancer” National Center for Biotechnology Information, (updated 8 Δεκεμβρίου 2021)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/> (πρόσβαση 4 Δεκεμβρίου 2021)
- [10] metaxa-hospital.gov.gr «Πληροφορίες για τον καρκίνο του πνεύμονα»  
<https://metaxa-hospital.gov.gr/wp-content/uploads/Καρκίνος-του-Πνεύμονα.pdf>  
(πρόσβαση 15 Νοεμβρίου 2021)
- [11] Τσακίρης Γεώργιος, Θρουβάλας Νικόλαος, Κύργιας Γεώργιος (2000)  
“Ακτινοθεραπευτική Ογκολογία Α’ Τόμος” *Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας* ISBN 960-372-026-7
- [12] NHS “Lung Cancer/Causes” (15 Αυγούστου 2019)  
<https://www.nhs.uk/conditions/lung-cancer/causes/> (πρόσβαση στις 3 Ιανουαρίου 2022)
- [13] “Lung cancer.” *Breathe* vol. 12,4 (2016): 392-399. doi:10.1183/20734735.ELF124

[14] American Cancer Society “Early Detection, Diagnosis, and Staging/Tests for Lung Cancer” <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html> (πρόσβαση 2 Νοεμβρίου 2021)

[15] Lemjabbar-Alaoui, Hassan et al. “Lung cancer: Biology and treatment options.” *Biochimica et biophysica acta* vol. 1856,2 (2015): 189-210. doi:10.1016/j.bbcan.2015.08.002

[16] Feng, Selena Hsin, and Su-Tso Yang. “The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations.” *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)* vol. 25,4 (2019): 270-279. doi:10.5152/dir.2019.18458

[17] Μπαλταγιάννης Νικόλαος, Αναγνωστόπουλος Δημήτριος “Το νέο Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης TNM του καρκίνου του πνεύμονος (8η έκδοση)”. *Επιστημονικά Χρονικά* 2018; 23(1): 35-50

[18] Sung, Hyuna et al. “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.” *CA: a cancer journal for clinicians* vol. 71,3 (2021): 209-249. doi:10.3322/caac.21660

[19] *Wikipedia* “Ατμοσφαιρική Ρύπανση” (2022), [https://el.wikipedia.org/wiki/Ατμοσφαιρική\\_ρύπανση#Αιωρούμενα\\_σωματίδια](https://el.wikipedia.org/wiki/Ατμοσφαιρική_ρύπανση#Αιωρούμενα_σωματίδια). (πρόσβαση στις 23 Μαρτίου 2022)

[20] GLOBOCAN «Greece 2020» International Agency for Research on Cancer, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/300-greece-fact-sheets.pdf> (πρόσβαση 13 Δεκεμβρίου 2021)

[21] OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2021), «Greece: Country Health Profile 2021», State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/4ab8ea73-en>

[22] Finigan, James H, and Jeffrey A Kern. “Lung cancer screening: past, present and future.” *Clinics in chest medicine* vol. 34,3 (2013): 365-71. doi:10.1016/j.ccm.2013.03.004

[23] Wood, Douglas E et al. “Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* vol. 16,4 (2018): 412-441. doi:10.6004/jnccn.2018.0020

[24] Patz, Edward F et al. “Screening for Lung Cancer.” *The New England journal of medicine*: vol 343 (22) Dec 00, p.1627-33. doi:10.1056/NEJM200011303432208

[25] Sharma, Divakar et al. “Lung cancer screening: history, current perspectives, and future directions.” *Archives of medical science : AMS* vol. 11,5 (2015): 1033-43. doi:10.5114/aoms.2015.54859

- [26] John Hopkins Medicine “Lung cancer/Lung Cancer Screening” (2021) <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/lung-cancer/lung-cancer-screening> (πρόσβαση 25 Οκτωβρίου 2021)
- [27] “Lung Cancer Screening” NCCN (2020) [https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung\\_screening-patient.pdf](https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung_screening-patient.pdf). (πρόσβαση 23 Οκτωβρίου)
- [28] Xiang, Dong et al. “Lung cancer screening: from imaging to biomarker.” *Biomark Res* 1, 4 (2013). <https://doi.org/10.1186/2050-7771-1-4> (πρόσβαση στις 23 Οκτωβρίου 2021)
- [29] Seijo, Luis et al. “Biomarkers in Lung Cancer Screening: Achievements, Promises, and Challenges” *Journal of thoracic Oncology* vol 13 (3) Mar 19, p. 343-357 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086418335019#sec1> (πρόσβαση 28 Οκτωβρίου 2021)
- [30] *Wikipedia* “Μεταβολομική” (2022), <https://el.wikipedia.org/wiki/Μεταβολομική> (πρόσβαση στις 22 Δεκεμβρίου 2021)
- [31] Wood, Douglas E et al. “Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* vol. 16,4 (2018): 412-441. doi:10.6004/jnccn.2018.0020
- [32] *Wikipedia* “Relative risk” (2022), [https://en.wikipedia.org/wiki/Relative\\_risk](https://en.wikipedia.org/wiki/Relative_risk). (πρόσβαση στις 30 Δεκεμβρίου 2021)
- [33] Espinoza, J Luis, and Le Thanh Dong. “Artificial Intelligence Tools for Refining Lung Cancer Screening.” *Journal of clinical medicine* vol. 9,12 3860. 27 Nov. 2020, doi:10.3390/jcm9123860
- [34] Nasrullah, Nasrullah et al. “Automated Lung Nodule Detection and Classification Using Deep Learning Combined with Multiple Strategies.” *Sensors (Basel, Switzerland)* vol. 19,17 3722. 28 Aug. 2019, doi:10.3390/s19173722
- [35] Binczyk, Franciszek et al. “Radiomics and artificial intelligence in lung cancer screening.” *Translational lung cancer research* vol. 10,2 (2021): 1186-1199. doi:10.21037/tlcr-20-708
- [36] Satavisa Pati “The difference between artificial intelligence and machine learning”, *Analytics Insight*, (2021) [https://www.analyticsinsight.net/the-difference-between-artificial-intelligence-and-machine-learning/?fbclid=IwAR2t7ba9BHp5cs4dRiyHLrLioaDKmnLf4DHgqN\\_FdFHZjayBn0hA3T6MNuk](https://www.analyticsinsight.net/the-difference-between-artificial-intelligence-and-machine-learning/?fbclid=IwAR2t7ba9BHp5cs4dRiyHLrLioaDKmnLf4DHgqN_FdFHZjayBn0hA3T6MNuk) (πρόσβαση 5 Φεβρουαρίου 2022)
- [37] Vrana, Johannes & Singh, Ripudaman. (2020). The NDE 4.0: Key Challenges, Use Cases, and Adaption. <https://www.researchgate.net/figure/sualization-of-algorithms-vs->

artificial-intelligence-vs-machine-learning-vs-deep\_fig1\_339997962 (πρόσβαση 15 Ιανουαρίου 2022)

[38] Παπαδόπουλος Αθανάσιος “Συνελικτικά Νευρωνικά Δίκτυα Στην Υπολογιστική Όραση” Διπλωματική Εργασία, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα 2016

[39] *MathWorks* “What is Deep Learning?” (2022)  
<https://www.mathworks.com/discovery/deep-learning.html> (πρόσβαση 20 Ιανουαρίου 2022)

[40] Schreuder, Anton et al. “Artificial intelligence for detection and characterization of pulmonary nodules in lung cancer CT screening: ready for practice?.” *Translational lung cancer research* vol. 10,5 (2021): 2378-2388. doi:10.21037/tlcr-2020-lcs-06

[41] McWilliams, Annette et al. “Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT.” *The New England journal of medicine* vol. 369,10 (2013): 910-9. doi:10.1056/NEJMoa1214726

[42] Callister, M E J et al. “British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules.” *Thorax* vol. 70 Suppl 2 (2015): ii1-ii54. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207168

[43] Armato, Samuel G 3rd et al. “LUNGx Challenge for computerized lung nodule classification.” *Journal of medical imaging (Bellingham, Wash.)* vol. 3,4 (2016): 044506. doi:10.1117/1.JMI.3.4.044506

[44] Liao, Fangzhou et al. “Evaluate the Malignancy of Pulmonary Nodules Using the 3-D Deep Leaky Noisy-OR Network.” *IEEE transactions on neural networks and learning systems* vol. 30,11 (2019): 3484-3495. doi:10.1109/TNNLS.2019.2892409

[45] Ardila, Diego et al. “End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography.” *Nature medicine* vol. 25,6 (2019): 954-961. doi:10.1038/s41591-019-0447-x

[46] Lai, Jun, and Ming Ye. "Active contour based lung field segmentation." 2009 *International Conference on Intelligent Human-Machine Systems and Cybernetics*. Vol. 1. IEEE, 2009

[47] Fischer, Andreas M et al. “Artificial Intelligence-based Fully Automated Per Lobe Segmentation and Emphysema-quantification Based on Chest Computed Tomography Compared With Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Severity of Smokers.” *Journal of thoracic imaging* vol. 35 Suppl 1 (2020): S28-S34. doi:10.1097/RTI.0000000000000500

[48] Bell, Daniel “Dice similarity coefficient”. Reference article, Radiopaedia.org. (2021) <https://doi.org/10.53347/rID-75056> (πρόσβαση 14 Ιανουαρίου 2022)

- [49] Huidrom, Ratishchandra, Yambem Jina Chanu, and Khumanthem Manglem Singh. "Pulmonary nodule detection on computed tomography using neuro-evolutionary scheme." *Signal, Image and Video Processing* 13.1 (2019): 53-60
- [50] Ciompi, Francesco et al. "Towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning." *Scientific reports* vol. 7 46479. 19 Apr. 2017, doi:10.1038/srep46479
- [51] Lambin, Philippe et al. "Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis." *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* vol. 48,4 (2012): 441-6. doi:10.1016/j.ejca.2011.11.036
- [52] Wilson, Ryan, and Anand Devaraj. "Radiomics of pulmonary nodules and lung cancer." *Translational lung cancer research* vol. 6,1 (2017): 86-91. doi:10.21037/tlcr.2017.01.04
- [53] Parmar, Chintan et al. "Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers." *Scientific reports* vol. 5 13087. 17 Aug. 2015, doi:10.1038/srep13087
- [54] Liu, Ying et al. "Radiological Image Traits Predictive of Cancer Status in Pulmonary Nodules." *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* vol. 23,6 (2017): 1442-1449. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-3102
- [55] Wu, Weimiao et al. "Exploratory Study to Identify Radiomics Classifiers for Lung Cancer Histology." *Frontiers in oncology* vol. 6 71. 30 Mar. 2016, doi:10.3389/fonc.2016.00071
- [56] Ritchie, Alexander J et al. "Computer Vision Tool and Technician as First Reader of Lung Cancer Screening CT Scans." *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* vol. 11,5 (2016): 709-717. doi:10.1016/j.jtho.2016.01.021
- [57] Rajpurkar, Pranav et al. "Deep learning for chest radiograph diagnosis: A retrospective comparison of the CheXNeXt algorithm to practicing radiologists." *PLoS medicine* vol. 15,11 e1002686. 20 Nov. 2018, doi:10.1371/journal.pmed.1002686
- [58] Guo, Hao-Yue et al. "Development and Validation of a <sup>18</sup>F-FDG PET/CT-Based Clinical Prediction Model for Estimating Malignancy in Solid Pulmonary Nodules Based on a Population With High Prevalence of Malignancy." *Clinical lung cancer* vol. 21,1 (2020): 47-55. doi:10.1016/j.clcc.2019.07.014
- [59] Schwyzer, Moritz et al. "Automated detection of lung cancer at ultralow dose PET/CT by deep neural networks - Initial results." *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* vol. 126 (2018): 170-173. doi:10.1016/j.lungcan.2018.11.001
- [60] Biederer, Juergen et al. "Screening for lung cancer: Does MRI have a role?." *European journal of radiology* vol. 86 (2017): 353-360. doi:10.1016/j.ejrad.2016.09.016

[61] Janowczyk, Andrew, and Anant Madabhushi. "Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases." *Journal of pathology informatics* vol. 7 29. 26 Jul. 2016, doi:10.4103/2153-3539.186902

[62] Xingqi, Chen. "Epigenetics Methods." Ed. Trygve Tollwfsbol. Vol. 18. p.525-535, Academic Press, 2020.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128194140000264> (πρόσβαση 20 Μαρτίου 2022)

[63] Lo Gullo, Roberto et al. "Combining molecular and imaging metrics in cancer: radiogenomics." *Insights into imaging* vol. 11,1 1. 3 Jan. 2020, doi:10.1186/s13244-019-0795-6

[64] Rizzo, Stefania et al. "CT Radiogenomic Characterization of EGFR, K-RAS, and ALK Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer." *European radiology* vol. 26,1 (2016): 32-42. doi:10.1007/s00330-015-3814-0

[65] Lassiter, Rhiannon "US PRESS RELEASE: Optellum Receives FDA Clearance for the World's First AI-Powered Clinical Decision Support Software for Early Lung Cancer Diagnosis" Optellum, 23 March 2021, <https://optellum.com/2021/03/fda-clearance/?fbclid=IwAR1HSapjYO5p8mDZwhk0R7MOqYj7jkhW1gHT9NNQdFGpBzGUOtJYwKDZDKs> (πρόσβαση 20 Μαρτίου 2022)