

Plaučių navikų ilgosios ašies ir tūrių pokyčio palyginimas vertinant atsaką į gydymą

COMPARISON OF LINEAR MEASUREMENTS AND VOLUME CHANGES IN RESPONSE TO TREATMENT OF LUNG CANCER

ANDRIUS STRAZDAS¹, IGNĖ URBONAVIČIŪTĖ², JURGITA ZAVECKIENĖ¹

¹LSMU MA Radiologijos klinika, ²LSMU MA Medicinos fakultetas

Santrauka. Plečiantis plaučių vėžio (PV) gydymo metodams ir galimybėms, kasdienėje klinikinėje praktikoje vis dažniau susiduriama su taikomų naviko atsako į gydymą vertinimo metodikų ribotumo ir tobulinimo klausimais. Standartizuota solidinių navikų atsako vertinimo metodika RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) 1.1 ne visais atvejais gali užtikrinti ankstyvą progresuojančios ligos nustatymą. **Tyrimo tikslas.** Išanalizuoti išmatuojamų navikų matmenų ir tūrių pokyčių skirtumus, vertinant PV atsaką į gydymą kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose. **Tyrimo metodai.** Retrospektyviai įvertinti 2016–2019 m. įprastai atliktų KT tyrimų duomenys. Atrankos kriterijai: verifikuotas nesmulkių ląstelių PV, KT tyrimas atliktas prieš gydymą ir du KT tyrimai gydant; plaučiuose nustatytas bent vienas išmatuojamas navikinis darinys. Matuotas navikinio darinio ilgosios ašies matmuo (IA) ir tūris pagal elipsės (VT) ir sferos modelius (VS). Matavimai atlikti rankiniu ir pusiau automatiniu būdu, naudojant VitreaWorkstation™ CAD programinę įrangą. Dydžių pokyčiai vertinti remiantis RECIST 1.1 kategorijomis: progresuojanti liga (PL), dalinis atsakas ir stabili liga. **Rezultatai.** Tyrime analizuoti 125 pacientų duomenys. Išmatuoti 145 navikiniai dariniai ir įvertintas jų atsakas į gydymą. Nustatytas labai stiprus ryšys tarp IA ir VT prieš gydymą ir gydant (atitinkamai $r=0,921$, I $r=0,937$, II $r=0,920$). Vertinant VT pokyčius I ir II kontrolinių tyrimų vaizduose, PL nustatyta dažniau nei vertinant IA pokyčius, atitinkamai – 13,8 proc. ir 6,9 proc. Remiantis VT padidėjimu, I kontroliniame tyrime nustatytas PL dažnis 36,6 proc. ($n=53$) atitiko IA II kontroliniame tyrime nustatytą PL dažnį 35,9 proc. ($n=52$). **Išvada.** Nustatytas labai stiprus ryšys tarp naviko IA ir VT. Naviko VT padidėjimas gali būti jautresnis būdas įvertinti PL PV sergantiems pacientams. **Reikšminiai žodžiai:** RECIST 1.1, tikrasis naviko tūris, kompiuterinė tomografija, plaučių vėžys.

Summary. The rapid improvements of lung cancer (LC) therapy are ahead of limited methods used in daily practice to evaluate the response to treatment. Standardized RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) 1.1 approach towards solid tumor response evaluation cannot ensure the detection of early disease progression in some cases. **The aim** of this study was to analyze the differences between linear measurements and volume changes of measurable tumors in computed tomography (CT) images in response to treatment of LC. **Methods.** CT scans performed between 2016 and 2019 were analyzed retrospectively. Selection criteria included: verified non-small cells LC (NSCLC); availability of one pre-treatment and two CT scans during treatment; at least one measurable lung tumor. Linear measurement (LM) and volume (V) by an ellipse (VE) and spherical (VS) models of tumor were measured. Manual and semi-automated measurements (VitreaWorkstation™ CAD software) were performed. Size alterations were assessed according to RECIST 1.1: progressive disease (PD), partial response (PR) and stable disease (SD). **Results.** 125 cases were analyzed. 145 tumors were measured and response to treatment was evaluated. A very strong correlation between LM and VE was found before and during treatment (respectively $r=0.921$, I $r=0.937$, II $r=0.920$). PD was found more often evaluating VE changes in I and II control scans compared to LM changes, respectively 13.79% and 6.9%. Assessing an increase of VE in I control scan, PD frequency was 36.6% ($n=53$) accordingly matched with PD frequency 35.9% ($n=52$) detected in II control scan. **Conclusion.** A very strong correlation between LM and VE was found. An increase in tumor VE could be more sensitive when evaluating lung cancer progression.

Keywords: RECIST 1.1, real tumor volume, computed tomography, lung cancer.

IVADAS

Plaučių vėžys (PV) yra dažniausia mirčių nuo vėžio priežastis pasaulyje [1]. Per pastaruosius kelis dešimtmečius PV gydymo galimybės labai išsiplėtė. Taikoma ne tik chirurginis, spindulinis bei ilgą laiką pasirinkimo metodu buvusi chemoterapija, tačiau atsirado taikinių ir biologinė terapija, kuri prailgina

pacientų išgyvenamumą [2–4]. Nuo 2009 m. PV atsako į gydymą vertinimui klinikinėje praktikoje vis dažniau naudojama standartizuota atsako vertinimo kriterijų sistema RECIST 1.1 (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) [5, 6]. Tačiau, atsirandant naujoms galimybėms, susiduriama su RECIST 1.1 ribotumais klinikinėje praktikoje. Taikant biologinę terapiją, gy-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

dant tirozinkinazių inhibitoriais (TKI), angiogenezę slopinamaisiais vaistais arba imunoterapija, darinys gali padidėti dėl gero atsako sukeltų intranavikinių hemoragijų, nekrozės, edemos arba infiltracijos imuninėmis ląstelėmis, o PL gali būti nustatoma klaidingai [7–9]. Nustačius PL pagal RECIST 1.1, kartais gydymas TKI neturėtų būti nutraukiamas, kadangi navikinės ląstelės auga lėtai ir išlieka jautrios TKI [10]. RECIST 1.1 kiekybiškai neapibrėžia nereikšmingo netaikininio darinio didėjimo, todėl nuostata, jog toks pokytis nereikšmingas PL identifikavimui [7], leidžia daryti prielaidą, kad taikinių didėjimui, nesiekiant ribinio dydžio ir neatsiradus naujų darinų, stabilios ligos (SL) kategorinis vertinimas gali kelti abejonių ir yra diskutuotinas. Taikant imunoterapiją, dažnai nustatomas pseudoprogresas, todėl šiais atvejais taikant RECIST 1.1 PL gali būti nustatoma klaidingai [7–9].

Gydant angiogenezę slopinamaisiais vaistais, dažnai nustatomas navikų irimas [10, 11], tačiau RECIST 1.1 neįvertina ertminio komponento reikšmės, todėl kategorinis atsako vertinimas gali būti klaidingas. Kitas RECIST 1.1 sistemos ribotumas yra matavimų skirtumai tarp tyrėjų [7]. Dinkel J. ir bendraautorai nustatė, jog taikant pusiau automatinę naviko tūrio matavimą, nuo tyrėjo priklausomas rezultatų kintamumas, lyginant su linijiniais matavimais, gali būti sumažinamas nuo trečdalis iki pusės atvejų [12]. Nishino M. ir kiti įrodė dar vieną RECIST 1.1 sistemos naudojimo ribotumą, kai išmatuojamas naviko IA ašies padidėjimas yra minimalus, tačiau įvertinus tūrius, nustatomas reikšmingas dydžio pokytis [10].

1 lentelė. Navikinio darinio linijinių ir tūrio dydžių atsako į gydymą vertinimo kriterijai

	Stabili liga	Progresuojanti liga	Dalinis atsakas
Ilgoji ašis*	Dydis padidėja <20 proc., sumažėja <30 proc.	Dydis padidėja ≥20 proc.	Dydis sumažėja ≥30 proc.
Tikrasis tūris**	Dydis padidėja <20 proc., sumažėja <30 proc.	Dydis padidėja ≥20 proc.	Dydis sumažėja ≥30 proc.
Sferinis tūris**	Dydis padidėja <73 proc., sumažėja <65 proc.	Dydis padidėja ≥73 proc.	Dydis sumažėja ≥65 proc.

*Remiantis RECIST 1.1 gairėmis. **Pagal Hayes S. [7] ir Therasse P. [13]

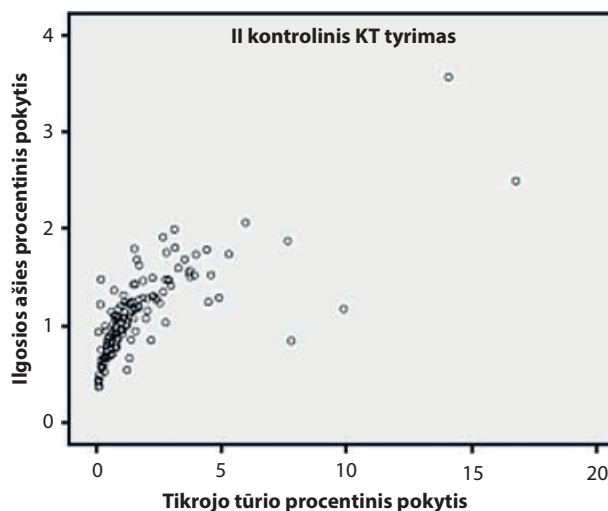
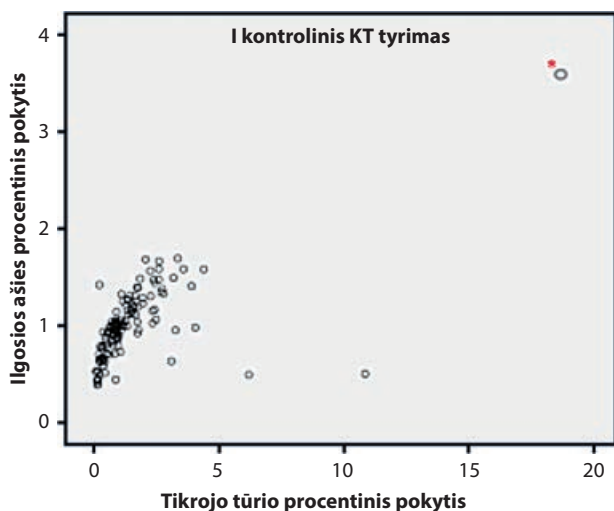
2 lentelė. Navikinių darinių dydžiai

	Matavimai	Vidurkis	Didžiausia reikšmė	Mažiausia reikšmė	Standartinis nuokrypis
Ilgoji ašis (cm)	1 (pradinis)	3,8	8,1	1,0	1,79
	2 (I)	3,6	10,4	0,8	1,80
	3 (II)	3,9	11,5	1,0	1,99
Tikrasis tūris (ml)	1 (pradinis)	23,49	156,32	0,23	29,92
	2 (I)	20,72	260,78	0,30	31,57
	3 (II)	24,78	232,80	0,26	39,84

Siekiant optimizuoti PV gydymą, sumažinti vėlyvosios PL diagnostikos tikimybę bei didinti racionalų resursų naudojimą, ieškoma papildomų objektyvaus atsako radiologinio įvertinimo būdų ir metodikų.

TYRIMO METODIKA

Retrospektyviai vertinti pacientų, 2016–2019 m. tirtų ir gydytų Kauno klinikose, įprastai pagal standartizuotą protokolą Toshiba Aquilion One 320 pjūvių kompiuterinės tomografijos (KT) aparatu atliktų krūtinės KT tyrimų duomenys. Atrankos kriterijai: verifikuotas NSLPV, gydytas chemoterapija, taikinių ir biologine terapija, KT vaizduose plaučiuose nustatytas bent vienas, bet ne daugiau nei du išmatuojami navikiniai dariniai.



1 pav. Navikinio darinio ilgosios ašies ir tikrojo tūrio pokyčių koreliacija

Santrumpos: KT – kompiuterinė tomografija.

* – kritinė reikšmė ($x=53$; $y=4,43$).

Pagal RECIST 1.1 reikalavimus, bazinis KT tyrimas buvo atliktas praėjus ≤ 28 dienoms iki gydymo pradžios bei vertinti du pirmieji KT tyrimai pradėjus gydymą (I ir II). Atmetimo kriterijai: kontroliniuose tyrimuose išryškėjo plaučių infiltracija, dalinė/visiška atelektazė arba kita būklė, neleidžianti tiksliai išmatuoti navikinio darinio, pasiektas visiškas atsakas. Įvertinti 145 išmatuojami navikiniai dariniai plaučiuose. Matuotas darinio ilgosios ašies matmuo (IA) ir naviko tūris (V) pagal elipsės (tikrasis) (VT) ir sferos modelius (VS). Matavimai atlikti rankiniu ir pusiau automatinu būdu rekonstrukciniuose 1,25 mm storio pjūvių vaizduose vieno gydytojo radiologo. VT išmatuotas naudojant VitreaWorkstation™ CAD programinę įrangą, taikant rankinę korekciją (iškerpant kraujagysles, ertmes, pažymint ribą nuo gretimų struktūrų). Dydžių pokyčiai vertinti grupėse remiantis RECIST 1.1 kategorijomis – PL, dalinis atsakas (DA), stabili liga (SL) (1 lentelė).

Vertintas kiekvieno matuoto darinio atsakas. Nematuojami dariniai tyrime nevertinti.

Kauno regioninio Biomedicininų tyrimų Etikos komiteto leidimas Nr. BE-2-6 buvo išduotas 2019-02-07. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS 25.0 statistinės analizės paketą. Grupių homogeniškumas vertintas naudojant neparametrinį chi kvadrato (χ^2) požymių nepriklausomumo kriterijų. Dviem nepriklausomoms imtims palyginti naudotas Mann-Whitney U testas. Koreliacijai vertinti pasirinktas neparametrinis Spearman'o koreliacijos koeficientas. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $p \leq 0,05$.

REZULTATAI

Atlikta 2411 pacientų įprastų KT tyrimų vaizdų retrospektyvioji analizė, kriterijus atitiko 125 pacientų atvejai. Atrinkti ir įvertinti 145 plaučių navikiniai dariniai. Tiriamosios grupės pacientų amžiaus vidurkis buvo $65,7 \pm 11,01$ m., vyrai sudarė 78 proc., moterys – 28 proc. Navikinių darinių dydžiai pateikti 2 lentelėje.

Visuose trijuose KT tyrimuose nustatyti IA dydžių skirtumai tarp vertintojo matavimų ir VitreaWorkstation™ CAD sistemos buvo nereikšmingi (atitinkamai: $p=0,579$, I $p=0,141$ ir II $p=0,389$).

Nustatyta labai stipri koreliacija tarp IA ir VT prieš gydymą ir gydant (I ir II), atitinkamai: $r=0,921$, $r=0,937$, $r=0,920$ ($p < 0,01$).

Vertinant IA ir VT pokytį, nustatyta stipri koreliacija gydant (I ir II): $r=0,755$ ir $r=0,815$, ($p < 0,01$) (1 pav.).

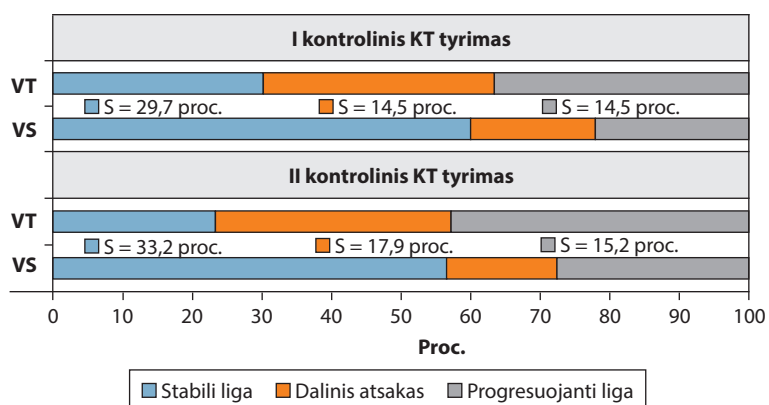
Po II kontrolinio KT tyrimo nustatyta, kad IA ir VT

3 lentelė. Navikinio darinio atsako palyginimas, vertinant IA ir VT po I ir II kontrolinio KT tyrimo

		IA	VT	Skirtumas (proc.)
Stabili liga	I (proc.)	59,3 (n=86)	30,3 (n=44)	29,0
	II (proc.)	49,0 (n=71)	23,4 (n=34)	25,6
Progresuojanti liga	I (proc.)	22,8 (n=33)	36,6 (n=53)	13,8
	II (proc.)	35,9 (n=52)	42,8 (n=62)	6,9
Dalinis atsakas	I (proc.)	17,9 (n=26)	33,1 (n=48)	15,2
	II (proc.)	15,2 (n=22)	33,8 (n=49)	18,6

Santrumpos: I – pirmas kontrolinis kompiuterinės tomografijos tyrimas gydant; II – antras kontrolinis kompiuterinės tomografijos tyrimas gydant; IA – ilgoji ašis; KT – kompiuterinė tomografija; n – atvejų skaičius; VT – tikrasis tūris.

Skirtumas išreiškiamas kaip neatitikimas tarp tikrojo tūrio ir ilgosios ašies matmens, nustatant atsako kategoriją.



2 pav. Navikinio darinio atsako į gydymą palyginimas, vertinant IA ir VT po I ir II kontrolinio KT tyrimo

Santrumpos: KT – kompiuterinė tomografija; S – skirtumas; VS – sferinis tūris; VT – tikrasis tūris.

neatitikimas, kai nustatoma PL, statistiškai reikšmingai mažėja didėjant tiriamojo amžiui ($r=-0,278$, $p=0,029$).

Vertinant naviko tūrio pokyčius I ir II kontrolinių tyrimų vaizduose, PL ir DA nustatyti dažniau nei vertinant IA, atitinkamai: 13,8 proc. ir 6,7 proc. bei 15,2 proc. ir 18,6 proc. Pagal VT padidėjimą I tyrime nustatyta PL 36,6 proc. (n=53) atitiko pagal IA II tyrime nustatytą PL 35,9 proc. (n=52) (3 lentelė).

Vertinant VS pokyčius, SL nustatyta dažniau, o PL nustatyta rečiau nei vertinant IA pokyčius po II kontrolinio tyrimo, atitinkamai 7,6 proc. ir 8,3 proc.

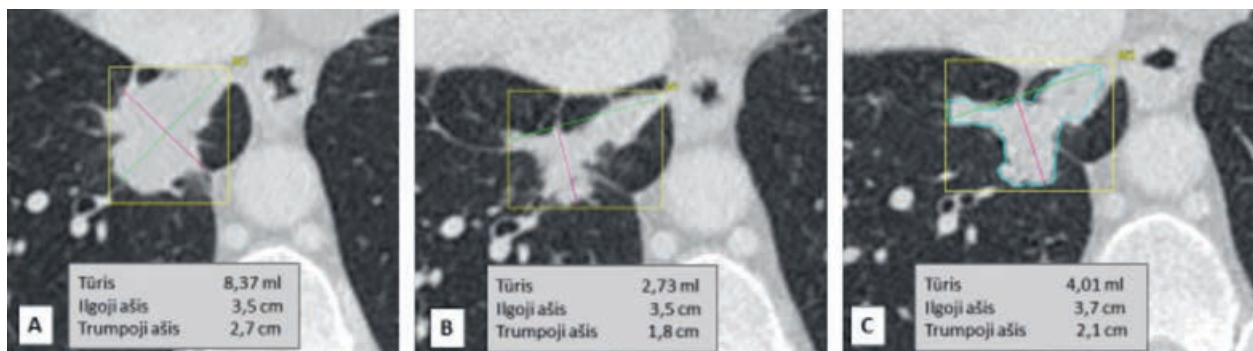
Po abiejų kontrolinių tyrimų (I ir II) nustatyti statistiškai reikšmingi IA ir VT pokyčiai visose grupėse: SL, DA, PL ($p < 0,05$). Vertinant IA ir VS pokyčius, statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas tik PL grupėje po II kontrolinio tyrimo ($p < 0,05$).

Gydant VT ir VS pokytis skyrėsi statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$): didžiausias skirtumas nustatytas SL grupėje, o DA ir PL grupėse skirtumas buvo panašus (2 pav.).

REZULTATŲ APTARIMAS

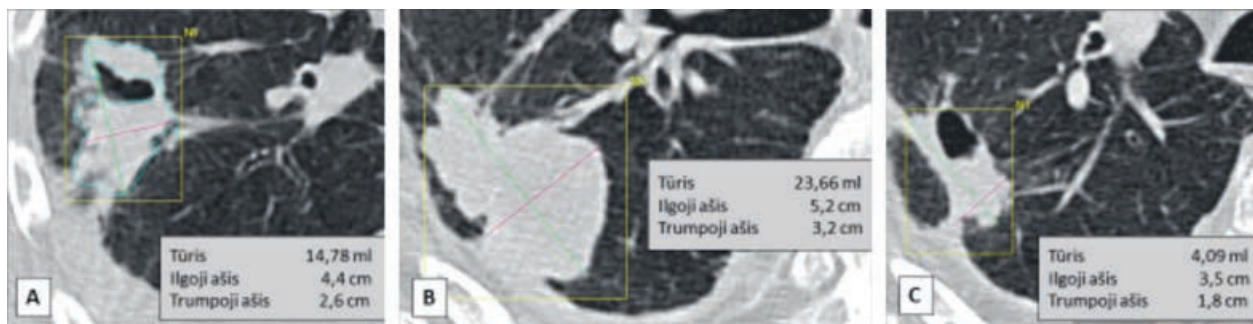
Šiuo metu klinikinėje praktikoje vertinant navikų atsaką į gydymą dažniausiai naudojama RECIST 1.1

Moksliniai darbai ir apžvalgos



3 pav. (A) – KT tyrimas prieš gydymą; (B) – po I kontrolinio KT tyrimo; (C) – po II kontrolinio KT tyrimo; pagal RECIST 1.1 – po abiejų kontrolinių tyrimų nustatyta SL; pagal VT – po I kontrolinio KT tyrimo gautas DA, po II – PL

Santrumpos: DA – dalinis atsakas; KT – kompiuterinė tomografija; PL – progresuojanti liga; SL – stabili liga; VT – tikrasis tūris.



4 pav. (A) – KT tyrimas prieš gydymą; (B) – po I kontrolinio KT tyrimo; (C) – po II kontrolinio KT tyrimo; pagal RECIST 1.1 – po abiejų kontrolinių tyrimų nustatyta SL; pagal VT – po I kontrolinio KT tyrimo gauta PL, po II – DA

Santrumpos: DA – dalinis atsakas; KT – kompiuterinė tomografija; PL – progresuojanti liga; SL – stabili liga; VT – tikrasis tūris.

sistema. Plečiantis PV gydymo galimybėms tikslus atsako įvertinimas ir ankstyvas PL nustatymas yra ypač svarbus ir sąlygoja savalaikę gydymo taktikos korekciją. Tai gali padėti išvengti ne tik tolesnio ligos progresavimo, bet ir šalutinių poveikių, susijusių su neveiksmingu gydymu. Pristatant RECIST 1.1 sistemą, darbo grupė teigė, kad taikinio didžiausio matmens pokytis nėra absoliutus, vertinant gydymo veiksmingumą, ir darė prielaidą, jog tūriniai vertinimo kriterijai gali būti tikslesni [6]. Tyrimų duomenys ir mokslinėje literatūroje publikuojami tyrimų rezultatai patvirtina, jog VT pokyčių vertinimas yra jautresnis atsako vertinimo metodas, lyginant su IA matavimais [14–17].

Tyrimo imtis atitinka literatūroje pateikiamus sergančiųjų PV demografinius duomenis: amžiaus vidurkis siekia 60–70 metų, PV dažniau serga vyrai [18].

Tyrimo nustatyta stipri koreliacija tarp IA ir VT ($r=0,920$), o ištirti dydžių skirtumai tarp rankinių ir pusiau automatinių matavimų nebuvo reikšmingi. Tai leidžia nustatytus IA ir VT dydžių pokyčius vertinti kaip patikimus.

Remiantis tyrimo duomenimis, VT vertinimas yra jautresnis metodas nustatyti PL bei DA nei IA ir VS matavimai (3 pav.). Gauti rezultatai atitinka Force J. ir bendraautorių pateiktą išvadą, kad tūrio matavimas yra jautresnis vertinant PL [16]. Remiantis gautais duomenimis, PL vertinant VT I ir II kontroliniuose

tyrimuose nustatoma atitinkamai 13,8 proc. ir 6,9 proc. dažniau nei vertinant IA pokytį. Panašus 9 proc. PL neatitikimas nustatytas ir publikuotame kitų tyrėjų darbe [16]. Šio tyrimo rezultatai patvirtina Force J. ir kitų autorių išvadą, jog atliekant VT matavimus PL nustatoma dažniau ir anksčiau nei taikant RECIST 1.1 kriterijus, todėl VT matavimas gali būti ypač svarbus, kai atsako vertinimas pagal RECIST 1.1 kelia abejonių, o nustatomi IA pokyčių dydžiai yra ribiniai, nes tai gali sąlygoti optimalios gydymo taktikos parinkimą. Visa tai rodo šio tyrimo rezultatai. IA didėjimas, atitinkantis PL, nustatytas II kontroliniame tyrime siekė 35,9 proc. ir atitiko jau I kontroliniame tyrime pagal VT pokyčius nustatytą PL (36,6 proc.). Taigi, šiuo atveju klinikinėje praktikoje 52 iš 53 pacientų, vertinant naviko tūrio pokytį, PL galėjo būti nustatyta anksčiau.

Ankstyvas PL nustatymas chemoterapija gydomiems pacientams gali padėti išvengti reikšmingų hemo-pozės sutrikimų, nefrotoksinio ir kitų šalutinių su chemoterapija siejamų poveikių [19]. Gydomiems pacientams, ~25 proc. atvejų formuojasi ertmės ir galimas navikinių masių augimas ertmės viduje (progresavimas iš vidaus). Šiais atvejais RECIST 1.1 klinikinis panaudojimas labai ribotas, atsakas gali būti įvertinamas neteisingai (4 pav.).

Naviko tūrio vertinimas gali būti alternatyva linijiniams matavimams, tačiau reikalingi tolesni tyrimai,

siekiant standartizuoti metodiką [20]. Tūrio matavimas pusiau automatiniu būdu neabejotinai paprastesnis ir greitesnis, lyginant su rankiniu metodu, tačiau dėl segmentacijos klaidų išmatuotos reikšmės skirtumai gali siekti 80 proc., o trečdaliu atveju tai sąlygoja klaidingą atsako vertinimą [8, 21]. Svarbi tyrėjo kompetencija atliekant segmentavimo korekcijas: įvertinti darinių ryšį su bronchais, pleura arba kraujagyslėmis, koreguoti darinio ribas [10]. Lubner MG. išskyrė trijų skirtingų kompetencijų vertintojus, kurių linijinių matavimų ir tūrių rezultatų pasiskirstymas tarp grupių (PL, DA, SL) skyrėsi apie 20 proc., o labiausiai skyrėsi tarp PL bei SL grupių [17]. Tyrimo duomenimis, reikšmingų skirtumų tarp rankinio ir pusiau automatinio matavimo nenustatyta.

Vertinant tūrį, gauti reikšmingi rezultatai, kai matuotas ir vertintas tikrasis – elipsės, o ne sferinis tūris. Panašius rezultatus gavo ir Hayes S. su bendraautoriais. Jie teigia, jog elipsės forma atitinka tikrąją naviko formą bei nustatė, kad elipsės VT vertinimas yra geresnis išgyvenamumo prognostinis rodiklis [7].

Tyrimo robotumas, kad šiame retrospektyviame tyrime neanalizuoti galimi atsako kategorinio vertinimo skirtumai pacientui, nevertinti matavimų skirtumai tarp tyrėjų, netirtas galimas ryšys su taikytu gydymu. Tyrime neanalizuota galima laiko intervalų tarp kontrolinių KT tyrimų įtaka kategoriniam atsako įvertinimui.

IŠVADOS

Nustatytas labai stiprus ryšys tarp naviko ilgosios ašies ir tikrojo tūrio. Tikrojo naviko tūrio analizė yra jautresnis metodas vertinant atsaką į gydymą ir nustatant progresuojančią ligą pacientams, kurie serga plaučių vėžiu.

Tikrojo naviko tūrio pokytį gali būti tikslinga vertinti šiais atvejais: kai ilgosios ašies padidėjimas nesiekia ribinės 20 proc. reikšmės; kai naviko ilgoji ašis dinamikoje mažai kinta, lyginant su trumpąja ašimi; kai navike yra erkmės.

*Gauta 2020 03 15
Priimta 2020 04 17*

LITERATŪRA

1. Blandin Knight S, Crosbie P, Balata H, Chudziak J, Hussell T, Dive C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol.* 2017; 7(9). pii:170070.
2. Chen R, Tao Y, Xu X, Shan L, Jiang H, Yin Q, et al. The efficacy and safety of nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Discov Med.* 2018; 26(143):155-66.
3. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikstrom A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2014; 25(5):1044-52.
4. Patel SA, Minn AJ. Combination Cancer Therapy with Immune Checkpoint Blockade: Mechanisms and Strategies. *Immunity.* 2018; 48(3):417-33.
5. Morgan RL, Camidge DR. Reviewing RECIST in the Era of Prolonged and Targeted Therapy. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(2):154-64.
6. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45(2):228-47.
7. Hayes S, Pietanza M, O'Driscoll D, Zheng J, Moskowitz C, Kris M, et al. Comparison of CT volumetric measurement with RECIST response in patients with lung cancer. *Eur J Radiol.* 2016; 85(3):524-33.
8. Nishino M. Tumor Response Assessment for Precision Cancer Therapy: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors and Beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018; 38:1019-29.
9. Ma Y, Wang Q, Dong Q, Zhan L, Zhang J. How to differentiate pseudoprogression from true progression in cancer patients treated with immunotherapy. *Am J Cancer Res.* 2019; 9(8):1546-53.
10. Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McLoud TC. State of the art: Response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology.* 2014; 271(1):6-27.
11. Marom EM, Martinez CH, Truong MT, Lei X, Sabloff BS, Munden RE, et al. Tumor cavitation during therapy with antiangiogenesis agents in patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008; 3(4):351-7.
12. Dinkel J, Khalilzadeh O, Hintze C, Fabel M, Puderbach M, Eichinger M, et al. Inter-observer reproducibility of semi-automatic tumor diameter measurement and volumetric analysis in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2013; 82(1):76-82.
13. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(3):205-16.
14. Gavrielides M, Kinnard L, Myers K, Petrick N. Noncalcified Lung Nodules: Volumetric Assessment with Thoracic CT. *Radiology.* 2009; 251(1):26-37.
15. Greenberg V, Lazarev I, Frank Y, Dudnik J, Ariad S, Shelef I. Semi-automatic volumetric measurement of response to chemotherapy in lung cancer patients: How wrong are we using RECIST? *Lung Cancer.* 2017; 108:90-5.
16. Force J, Rajan A, Dombi E, Steinberg SM, Giaccone G. Assessment of objective responses using volumetric evaluation in advanced thymic malignancies and metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(7):1267-73.
17. Lubner MG, Stabo N, Lubner SJ, del Rio AM, Song C, Pickhardt PJ. Volumetric Versus Unidimensional Measures of Metastatic Colorectal Cancer in Assessing Disease Response. *Clin Colorectal Cancer.* 2017; 16(4):324-33.
18. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64(1):9-29.
19. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(11):847-57.
20. Crabb SJ, Patsios D, Sauerbrei E, Ellis PM, Arnold A, Goss G, et al. Tumor cavitation: impact on objective response evaluation in trials of angiogenesis inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(3):404-10.
21. Gietema HA, Schaefer-Prokop CM, Mali WP, Groenewegen G, Prokop M. Pulmonary nodules: Interscan variability of semiautomated volume measurements with multisection CT-influence of inspiration level, nodule size, and segmentation performance. *Radiology.* 2007; 245(3):888-94.