

Dina Haugdal

Deteksjon og karakterisering av lymfeknuder ved lungekreft: En pilotstudie

Bacheloroppgave i Radiografi

Veileder: David Bouget, Arve Jørgensen og Randi Johansen

Reidunsdatter

Mai 2019

Dina Haugdal

Deteksjon og karakterisering av lymfeknuter ved lungekreft: En pilotstudie

Bacheloroppgave i Radiografi

Veileder: David Bouget, Arve Jørgensen og Randi Johansen

Reidunsdatter

Mai 2019

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Fakultet for medisin og helsevitenskap

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk



Kunnskap for en bedre verden

Forord

Denne bacheloren er skrevet i forbindelse med avsluttende utdanning for studieretningen radiografi, ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU), i samarbeid mellom NTNU, SINTEF og St. Olavs hospital. Omfanget av oppgaven har lært meg mye om forskning og økt kunnskapen min om lungekreft, tumorbiologi og Computer Tomografi (CT). Det har til tider vært krevende, men samtidig veldig læringsrikt og spennende.

Jeg vil starte med å rette en stor takknemmelighet til mine veiledere; David Bouget, Arve Jørgensen og Randi Johansen Reidunsdatter, for konstruktive råd, faglig input og anbefalinger på veien. En spesiell takk til Arve Jørgensen som har disponert mye av sin tid gjennom forskningsdager, videreført verdifull kunnskap og bidratt med positivitet og motivasjon under hele prosjektet. Avslutningsvis vil jeg også takke mine medstudenter, lærere og venner som har bidratt til korrekturlesing og moralsk støtte.

Innholdet i denne oppgaven står for forfatterens sin regning.

God lesning!

Trondheim, 27. Mai 2019

Dina Haugdal

Innholdsfortegnelse

1. Introduksjon	1
1.1 Formål med studien	4
2. Metode	4
2.1. Oversikt	4
2.2. ITK-SNAP	4
2.3. Segmentering	5
2.4. Analysering	5
2.4. Kvalitetssikring	7
2.5. Populasjon og materiale	7
3. Studier	7
3.1. Tidsbruk under segmentering	8
3.2. Lymfeknuter med høyt FDG-opptak	8
3.2.1. Kortaksemaalinger	8
3.2.2. Volum	8
3.2.3. Beliggenhet til primær tumor	9
4. Resultater	9
4.1. Tidsbruk under segmentering	9
4.2. Lymfeknuter med høyt FDG-opptak	10
4.2.1. Kortaksemaalinger	10
4.2.2. Volum	10
4.2.3. Beliggenhet til primær tumor	12
5. Diskusjon	12
5.1. Tidsbruk under segmentering	12
5.2. Kortaksemaalinger	13
5.3. Volum	13
5.4. Beliggenhet til primær tumor	15
5.5. Videreutvikling	16
6. Konklusjon	16
7. Litteraturliste	17
8. Appendix	20

Abstrakt

Lungekreft er i dag den enkeltstående kreftformen som tar livet av flest mennesker i Norge. Årsaken til at så få overlever er at lungekreft oppdages sent og det er lite kunnskap om maligne lymfeknuter i lungehilii og mediastium. I fremtiden vil det mest sannsynlig utvikles algoritmer for å gjenkjenne karakteristikker hos lymfeknuter. Før dette kan gjøres må det først utvikles flere kjennetegn hos maligne lymfeknuter. For å identifisere egenskapene til disse lymfeknuter har det i denne studien blitt segmentert både maligne og benigne lymfeknuter ved hjelp av både CT-, og PET- volum. Denne studien har fokusert på stasjonære og volumetriske målinger gjennom en vokselverdi-sammenligning og en høyre/venstre deteksjon, satt opp mot den nasjonale referanseverdien på >10mm i diameter for maligne lymfeknuter. For segmenteringen ble det brukt manuell segmentering fra 14 pasienter gjennom programvaren ITK-Snap.

Etter utført segmentering var det 16 av 35 (45,71 %) lymfeknuter, med signifikant opptak i PET, som befant under den nasjonale referanseverdien på >10mm i kortaksemaal. Disse lymfeknutene ville derfor ikke ha blitt klassifisert som maligne ved bruken av CT alene. Volummålingene utført viser at lymfeknutene med høyt FDG-opptak (n=35) hadde et vesentlig høyere vokselantall pr. lymfeknute (≈ 4902 vokslar, $SD=8041,67$) enn lymfeknutene uten tilstrekkelig oppladning, (n=466, ≈ 1120 vokslar, $SD=1530,08$). Konturavgrensingene mellom mulige angivelige lymfeknuteklaser kan ha hatt betydning for de store spredningene i disse datasettene. Til slutt viser resultatene fra høyre/venstre deteksjonen at 28 av 30 (93,33%) av lymfeknutene, med høyt FDG-opptak, befant seg på samme side som primærtumor. Overordnet viser disse resultatene mulige volumetriske og stasjonære målinger med antydende resultater for malignitet. Et større utvalg av segmenteringer må utføres for å sikre generaliserbarheten til resultatene.

Abstract

Lung cancer is today the single standing cancer that kills most people in Norway. The reason why so few survive is that lung cancer is detected late and there is little knowledge about malignant lymph nodes in the pulmonary hilum and mediastium. In the future, algorithms will most likely be developed to recognize the characteristics of lymph nodes. Before this can be done, several characteristics of malignant lymph nodes must first be developed.

To identify the properties of these lymph nodes, this study has segmented both malignant and benign lymph nodes using both CT and PET volumes. This study has focused on stationary and volumetric measurements through a voxel-value comparison and a right / left detection,

set against the national reference value of >10mm in diameter for malignant lymph nodes. For segmentation, manual segmentation from 14 patients was used with the ITK-Snap software.

After segmentation, there were 16 out of 35 (45.71%) lymph nodes, with significant PET uptake, found below the national reference value of >10mm in short axis. These lymph nodes would therefore not have been classified as malignant using CT alone. The volume measurements performed show that the lymph nodes with high FDG-uptake (n=35) had a substantially higher number of voxels per unit (≈ 4902 voxels, $SD=8041,67$) than the lymph nodes without significant uptake, (n=466, ≈ 1120 voxels, $SD=1530,08$). The contour delimitations between possible lymph node clusters may have influenced the large spreads in these datasets. Finally, the results from the right / left detection show that 28 out of 30 (93.33%) of the lymph nodes, with high FDG uptake, were on the same side as the primary tumor. Overall, these results show possible volumetric and stationary measurements with suggestive results for malignancy. A larger selection of segmentations must be performed to ensure the generalization of the results.

Begrepsforklaringer

AI	Artificial Intelligence (<i>kunstig intelligens i maskinvarer og programvarer</i>)
Annotering	(<i>Forstås i denne oppgaven som å tegne/avgrense</i>)
CT	Computer Tomografi (<i>røntgen undersøkelse</i>)
FDG	Fluorodeoxyglucose (<i>en markør for metabolsk aktivitet i PET bilder</i>)
HU	Hounsfield Unit (<i>CT-tall, gjenspeiler tetthet og sammensetning for vevet som avbildes</i>)
Kurativ(t)	Helbredende/Kur (<i>I behandling menes det som en indikator for pasienter som gis behandling med den hensikt å kurere sykdommen</i>)
ML	Machine Learning (<i>å gi datamaskiner muligheten til å lære/kjenne igjen f.eks. mønstre til datasett</i>)
N- Status	Node-Status (<i>Lymfeknutestatus</i>)
Palliativ(t)	Lindrende (<i>I behandling menes det som en indikator for uhelbredelig sykdom, der hensikt er å lindre symptomer og bedre livskvalitet</i>)
PET	Positron Emisjons Tomografi (<i>bildeundersøkelse som kan fremstille aktivitet i celler og vev</i>)
Segmentering	Manuell segmentering (<i>dele opp/ ta ut materiale</i>)

1. Introduksjon

Lungekreft er i dag den enkeltstående kreftformen som tar livet av flest mennesker i Norge, Ifølge Krefregisteret (1). Prognosene for de som har hatt lungekreft har vært nedslående helt siden 1950-tallet. Årsaken til at så få overlever er at lungekreft oppdages sent, når kreftcellene allerede har spredt seg ut i kroppen, og mange derfor kun tilbys lindrende (palliativ) behandling.

Flere studier har tatt for seg muligheten med en iverksettelse av lungekreftscreening, med lavdose Computer Tomografi (CT), for å oppdage kreften i et tidlig stadium før spredning (2, 3). Før lungekreften spres (metastaseres) ut i kroppen, fanges det som oftest opp av nærliggende lymfeknuter i bløtvevet mellom lungene (lungehilus og mediastium), og korreleres i høy grad med primær tumoren og spredningsmønsteret (4). Lymfeknutene oppfører seg som vaktposter som forhindrer kreftcellene i å spre seg videre . Hvis lungekreften oppdages før kreftcellene sprer seg videre fra primærtumor eller nærliggende lymfeknuter, er det en stor mulighet for å kurere lungekreften ved hjelp av riktig behandling. Kreftceller vokser ofte raskt og lymfeknuter som inneholder kreftceller blir med tiden forstørret. Lungekreft og forstørrede lymfeknuter kan oppdages ved røntgen av lungene, men dette er en undersøkelse med lav sensitivitet og CT er derfor et bedre alternativ (3). Hos pasienter hvor det er mistanke om lungekreft, er det viktig å finne/detektere lymfeknuter som kan inneholde kreftceller. Lymfeknutedeteksjon i lungehilii og mediastium er derfor et avgjørende trinn i styrings- og behandlingsbeslutningen hos pasienter med lungekreft (5), der en nøyaktig vurdering av lymfeknutenes involvering er viktig (6). CT er en veldig god undersøkelse for å vurdere lungekreft og er i dag den viktigste modaliteten som brukes for diagnostisering av lungekreft. Denne modaliteten er imidlertid begrenset for mediastinale klassifiseringer, ettersom lymfeknutedeteksjon baserer seg kun på størrelse og beliggenhet av lymfeknuter. Andre karakteristikk som volum, form, tetthet, heterogen struktur og kontrastoppladning er ikke med i denne vurderingen, men kan potensielt i fremtiden bli brukt ved malignitets-potensiale.

Innføringen av fluorodeoxyglucose (FDG) har gjort det mulig for metabolsk vurdering av lymfeknuter innen Positron Emisjons Tomografi (PET). Denne vurderingen tillater oss å se på den funksjonelle informasjonen til anatomien. Kreftceller krever for eksempel mye energi for å vokse og har derfor høyt forbruk av glukose. Ved å binde et radioaktivt stoff til denne glukosen kan man, ved hjelp av PET/CT, måle hvor høy energiomsetning vevet har. Jo høyere energiomsetning man måler, jo større sjans er det for at vevet kan inneholde

kreftceller. Denne kombinasjonen med FDG-PET/CT er en viktig tilleggsundersøkelse hos pasienter som utredes kurativt for lungekreft (7).

I de siste årene har det skjedd en stor utvikling og interesse for Artificial Intelligence (AI) og Machine Learning (ML) innen medisinsk bildedannelse. Grunnen til dette er at en programvare eller matematisk algoritme kan *trenes opp* til å finne/detektere strukturer av interesse og lære å gjenkjenne patologi. I tillegg kan AI med stor nøyaktighet og i løpet av sekunder potensielt detektere, analysere og karakterisere for eksempel lungekreft og lymfeknuter raskere og bedre enn hva et menneske er i stand til. Dette kan foregå automatisk eller eventuelt halv-automatisk ved hjelp av en radiolog eller radiograf. Med dette vil det være høyst sannsynlig med en implementering av både AI og ML i radiologien i fremtiden (8). Et automatisert deteksjons- og segmenteringssystem av lymfeknuter fra CT-volum i mediastium er lovende for å hjelpe radiologer til å finne forstørrede lymfeknuter som har mulighet for å være ondartet (maligne)(9). Lymfeknutedeteksjon er i seg selv omtalt som et komplisert fagområde, hvor tilstedeværelsen av forstørrede lymfeknuter er det eneste tegnet vi har for malignitet. Av og til kan mange, normalt store, lymfeknuter ligge så tett inntil hverandre at det er svært vanskelig å skille dem fra hverandre på CT, og på denne måten mistolkes som én forstørret lymfeknute (10). Nøyaktig segmentering av disse er svært komplisert grunnet de svake teksturforandringer mellom nabolymfeknutene.

For å finne ut som en pasient med lungekreft potensielt kan kureres eller ikke, så må man inndele kreften ved hjelp av et TNM-system. T står for tumor, og er en vurdering av lungetumoren. N står for lymfeknute, og er en vurdering om det kan foreligge metastase til lymfeknuter i thoraks. M står for metastase, og er en vurdering om det foreligger spredning av kreften ut i kroppen (11). Ved bestemmelse av stadium leter radiologen gjennom CT-bildene etter potensielt maligne lymfeknuter. Hvis en lymfeknute har kortaksediameter >10 mm (i aksialplanet), så regnes den som patologisk forstørret og kan representere en lymfeknutemetastase (12). Dette utføres vanligvis manuelt av radiolog ved å måle med elektronisk linjal på CT skanninger, noe som er både tidskrevende og kan være svært variabelt. Man kan se for seg at denne prosessen kan bli mer nøyaktig ved støtte eller hjelp av en programvare. I tillegg er det vist at kortaksediameter har lav nøyaktighet for malign diagnostisering. Dette kan skyldes at det tar en viss tid før kreftcellene som er spredt til lymfeknuten ikke vokser seg stor nok til at diameteren overstiger 10mm (4). Dette er bakgrunnen for målet med denne oppgaven, som en pilotstudie, hvor vi ønsker å undersøke

enkelte andre karakteristikkene enn kortaksediameter som kan differensiere godartede og ondartede lymfeknuter hos pasienter med primær lungekreft.

I dag er derfor de sikreste, ikke invasive, målene vi har for ondartede lymfeknuter; høyt patologisk opptak (høyt FDG-opptak) ved PET/CT og kortakse mål på CT >10mm. Vi vil derfor i denne studien ta utgangspunkt i disse to karakteristikkene. Til tross for noen begrensninger viser en meta-analyse at integrert PET/CT demonstrerer en relativt høy nøyaktig bildebehandlingsteknikk med utmerket spesifisitet for mediastinale lymfeknuter (13). Derfor vil denne verdien, høyt FDG-opptak, brukes som grunnlag for sannsynlig malignitet i denne studien.

Som nevnt kan man ved hjelp av AI/ML trene et dataprogram til å detektere og karakterisere lymfeknuter. Før dataprogrammet kan gjøre denne analysen må man først manuelt detektere og segmentere lymfeknuter i lungehilii og mediastium i en 3D-programvare. Denne segmenteringen vil dataprogrammet bruke som en fasit (gullstandard) for videre trening og læring for å automatisk kunne detektere og karakterisere selv. Man er derfor helt avhengig at fasiten som maskinen skal trene seg på er så nøyaktig som mulig. Dette er en tidskrevende jobb og vil være et viktig første steg i denne oppgaven. Ved hjelp av både CT- og PET/CT bilder, kan vi analysere hvilke krav som må settes for å kunne lage en optimal algoritme. Som nevnt finnes det mange karakteristikkene man kan undersøke, men i denne oppgaven velger vi å se nærmere på lymfeknutevolum. Denne volumverdien kan da sammenlignes med kortaksediameter og FDG-opptak ved PET/CT. En artikkel forsket på volumene til forstørrede lymfeknuter og fant ut at videre forskning innen området gir et lovende resultat for utviklingen av lymfeknute-markører basert på volumetriske målinger(9). Til slutt kan det være gunstig å se om det finnes noen korrelasjon mellom plasseringen av lymfeknuter med høy FDG-opptak og primærtumor. Vi har i lengre tid sett på spredningsmønstre i lymfesystemet. Til tross for sin kliniske betydning forblir spørsmålet om hvordan kreftceller spres med lymfesystemet et lite utforsket område av tumorbiologi (14). Likevel vet vi overordnet av kreftcellene har to hovedveier for spredning: lymfatisk bane og blodbanen, og deres spredningsmønstre som oftest er korrelert med plassering til primærtumor (15).

1.1 Formål med studien

Fokuset i denne studien blir først og fremst å segmentere lymfeknuter i lungehilii og mediastium ved hjelp av en programvare som heter ITK-Snap. Det neste steget vil være å analysere kortaksediameter, FDG-opptak på PET/CT og volum av lymfeknuter. For å kunne lage en automatisk segmentering, god nok til diagnostisk bruk, kreves det store mengder data i prosessen. I tillegg er programvaren helt avhengig at *fasiten* som maskinen skal bruke er så nøyaktig som mulig. Grunnet begrenset tidsperiode for denne pilotstudien vil det bli brukt et begrenset og overkommelig antall pasienter. Denne pilotstudien kan bli et første steg mot å utvikle AI-programvare som kan forbedre både deteksjon og karakterisering av lymfeknuter, i håp om å bedre kreftdiagnostikk og pasientbehandling hos pasienter med lungekreft. På sikt kan også en AI-algoritme bli brukt ved et evt. screening-program for lungekreft.

2. Metode

2.1 Oversikt

Denne pilotstudien er et samarbeidsprosjekt mellom NTNU, SINTEF og St. Olavs hospital og utgjør en del av en større studie med overordnet hensikt å utvikle AI-programvare for bedret diagnostikk av lungekreft. Parallelt pågår det et tilsvarende pilotprosjekt i samme forskningsmiljø med deteksjon, segmentering og analyse av lungevev. Både dette pilotprosjektet og det andre går under lungeprosjektene LUNA (Lung Navigation) og Mariana prosjektet. Metodedelen av denne pilotstudien er todelt:

1. Gjennomgå CT- og PET/CT-bilder av lungekreftpasienter, med hensikt å detektere og segmentere lymfeknuter og primære tumores i lungene, lungehilii og mediastium. Det vil bli gjort ved hjelp av programmet ITK-SNAP.
2. Analysere datamaterialet videre med tanke på lymfeknute-karakterisering. Dette grunnarbeidet vil bli brukt til å trene opp AI-programmet/algoritmen.

2.2 ITK-SNAP

For den manuelle segmenteringen ble det brukt programvaren ITK-SNAP. Dette er en gratis programvare som brukes til å segmentere strukturer i 3D-medisinske bilder, og gir halvautomatiske segmenteringer ved hjelp av aktive konturmetoder, samt manuell avgrensning og bild navigering (16). Denne programvaren i tillegg blitt brukt til lignende prosjekter tidligere, for å segmentere lungetumorer (17). For å kunne åpne volumene/bildene i programvaren måtte de først omgjøres til MHD-format, støttet av en ZRAW-fil. MHD,

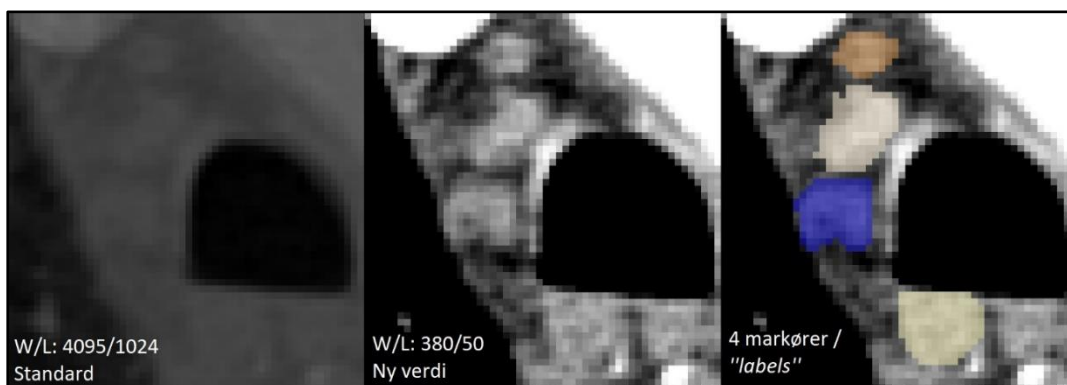
MetaImage, er et tekst-basert filformat for medisinske 3D bilder. Dette tillater oss å lagre segmenteringene som koder, og tar ikke opp like mye plass på datamaskinen.

2.3 Segmentering

Den manuelle segmenteringen ble utført på ukomprimerte CT-volum med en Window/Level på 380/50 Hounsfield Unit (HU), av en radiografstudent. Denne verdien ble satt av en thorax-radiolog på St. Olavs med ekspertise innenfor fagområdet. Denne kontrastverdien innskrenker antall mulige gråtoner og øker differansen på mørke og lyse gråtoner. Dette gjøres da lymfeknuter ofte kan være små og vanskelige å detektere, vist i Figur 1.

Deretter ble prosessen inndelt inn i 5 stadier. Først ble det utført en deteksjonsfase hvor lymfeknutene og primær tumorene ble tegnet inn i *ett* snitt hver, primært i aksial-planet. Videre bestod de tre neste prosessene med å annotere/tegne inn hele omrisset av tumorene og lymfeknutene i først aksial-, deretter korrigere i coronal-, og til slutt finpusse sagittalplanet. Når all annotering var ferdig ble det brukt et *''Thumbnail layout''* for å se at alle planene overensstemte med hverandre. Alle disse prosessene ble tidsbestemt, hvor primærtumoren ble ekskludert som en tidsenhet alene.

Den manuelle segmenteringen ble utført gjennom funksjonen *''Segmentation''*. Her ble det brukt et pensel-verktøy med tre ulike penselvarianter. For å kunne skille lymfeknutene fra hverandre ble det brukt ulike markører, i programvaren kalt *''labels''*. Disse markørene hadde ulike farger, som vist i figur 1



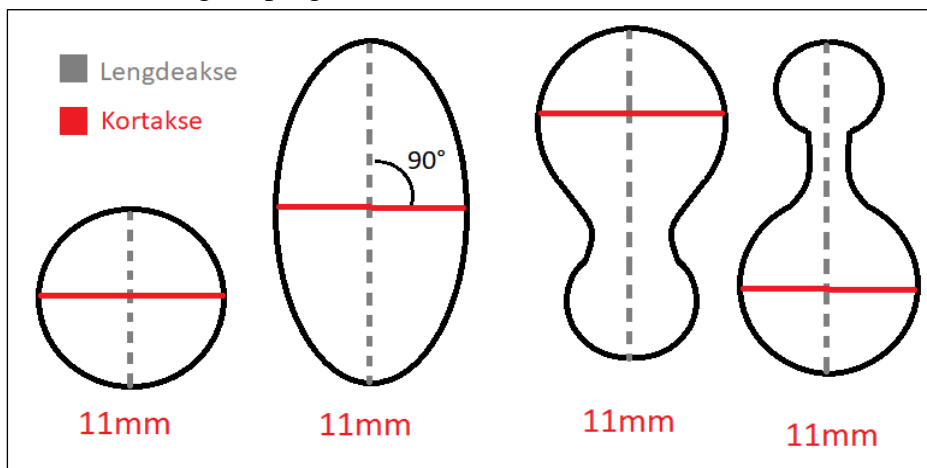
Figur 1: Skjermbilder fra ITK-SNAP av markerte lymfeknuter i ulike HU-verdier. Bildet til venstre viser de originale HU-verdiene, mens bildet i midten viser kontrastforskjellen ved bruken av HU: 380/50. Bildet til høyre viser de annoterte lymfeknutene i gjeldende snitt.

2.4 Analyseringen

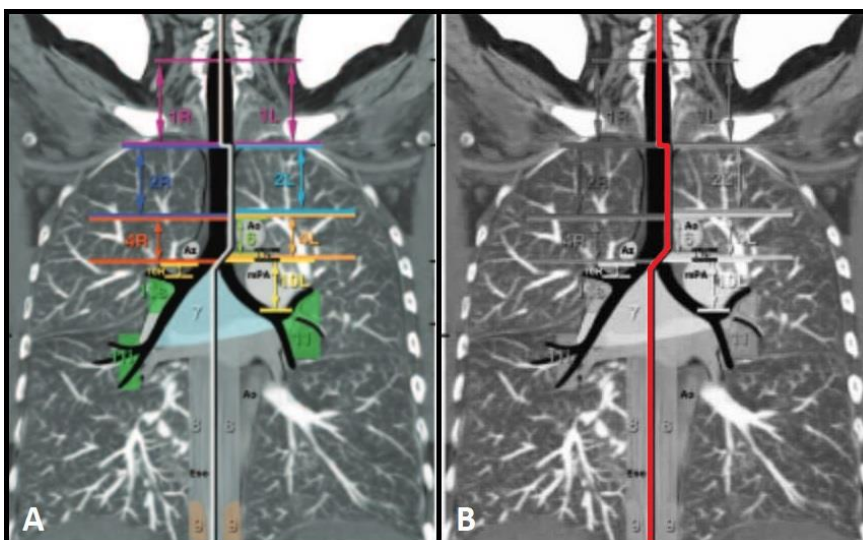
Etter at alle lymfeknutene var segmentert gikk vi videre på analysering. Her så vi på kortaksediameter, beliggenhet av lymfeknuter i forhold til primær tumor og volum av

lymfeknuter. For å måle kortaksediameter ble det brukt elektronisk linjal, 'Image Annotation Mode', inne på ITK-SNAP. Disse målingene ble repetert og kvalitetssikret av målingene utført på sykehuset, på 1mm snitt bilder. For å finne kortakse må man først finne lengdeaksen til lymfeknuten i aksialplanet. Lymfeknuter kan variere mye i størrelse og form, avhengig av beliggenhet og malignitets-status, og det er derfor viktig å utføre denne målingen korrekt. Når man har funnet lengdeaksen, den lengste målingen til lymfeknuten, tar man målinger 90° på denne akse og finner den lengste kortaksen, vist i Figur 2.

I beliggenhets analysering ble det utført en enkel høyre/venstre deteksjon. Denne kategoriseringen baserer seg på inndelingen utført av The International Association for Study of Lung Cancer (IASLC) (6). I kontrast med inndeling de brukte, vist i Figur 3 A, har vi simplifisert metoden ned til midlinjefordelingen, vist i Figur 3 B. Til slutt ble det brukt vokselantallet, gitt i programvaren ITK-SNAP, som en volumverdi.



Figur 2: Viser hvordan kortaksediameter regnes ut på forskjellige former av en lymfeknute (alle med kortakse mål 11mm)



Figur 3: A: IASLC lymfeknutekart(5), B: midtlinjeinndeling av høyre/venstre lunge basert på IASLC lymfeknutekart.

2.5 Kvalitetssikring

I dag utføres lymfeknuteklassifisering vanligvis ved kvalitativ visuell vurdering på CT- og PET-skanninger, av en radiolog. For å sikre optimal kvalitet på segmenteringene utført i dette prosjektet ble det gjennomført planlagte forskerdager sammen med en overlege for seksjonen for Kar-Thorax-Radiologi på St. Olavs hospital. Her ble segmenteringene gjennomgått og mulige feil korrigert. Kortaksemålingene ble også utført på tynnssnittsbilder (1mm) for å få et sikrere mål.

2.6 Populasjon og materiale

Dette er en retrospektiv studie av CT-bilder og PET/CT-bilder hentet fra bildearkivet til St. Olavs Hospital. Inkluderte pasienter måtte derfor ha tilgjengelige CT- og PET/CT-bilder. For å kunne kartlegge lymfeknutene med patologisk opptak i PET/CT ble det også satt et inklusjonskriterium for at pasientene skulle ha minst én lymfeknute med høyt FDG-opptak. Lymfeknuter med lett til middels økt FDG-opptak ble dermed ekskludert fra analyseringen av lymfeknuter med patologisk opptak, men inkludert under segmenteringsprosessen. Dataen brukt i studien er hentet fra bildearkivet til St. Olavs hospital ved hjelp av programmet Sectra IDS7, hvor bildemateriale ble aidentifisert. Dette utgjør 14 CT volum og 14 PET/CT volum. Prosjektet ligger under lungeprosjektene LUNA (Lung Navigation) og Mariana prosjektet, under godkjenning fra Regionale Etiske Komite (REK), med REK nummer/referanse: 2015/1913/REK sør-øst C.

Dette ga oss følgende datasett, fra 14 pasienter;

- 13 primærtumorer
- 501 lymfeknuter
 - 35 lymfeknuter med høyt opptak i PET (høyt FDG-opptak).
 - 466 lymfeknuter uten tilstrekkelig opptak i PET.

3. Studier

Grunnet prosjektets brede og avanserte fagfelt ble det besluttet å dele det opp inn i flere små studier. Som tidligere nevnt er et overordnet formål med forskningsprosjektet som denne oppgaven er en del av, å se på deteksjon av lymfeknuter innen AI/ML og øke kunnskapen om denne type implementering i fremtiden. Som et viktig første steg, vil man i denne pilotstudien se på prosessen bak utviklingen av slike algoritmer i forhold til tidsbruken og segmentering

av primærtumor og lymfeknuter. Det vil også være viktig å fokusere nærmere på lymfeknuter med høyt FDG-opptak ettersom disse er klassifisert med *sannsynlig malignitet*.

3.1 Tidsbruk under segmentering

Segmenteringsprosessen av lymfeknutene og primær tumorene er et tidskrevende arbeid. Derfor er det viktig å kartlegge hvor lang tid en slik prosess tar å gjennomføre. I tillegg vil det være interessant å identifisere hvilke prosesser som tar lengst tid, og hvorfor dette er tilfelle. Her ble det derfor utført en sammenligning mellom segmenteringstidsbruken mellom lymfeknutene og tumorene.

3.2 Lymfeknuter med høyt FDG-opptak

Analyseringen av lymfeknutene med høyt FDG-opptak ble delt inn i 3 faser; kortaksemålinger, volumberegning og lymfeknuters beliggenhet i forhold til primærtumor. Disse tre parameterne er valgt sammen med thorax-radiolog med en hypotese om at det finnes flere kriterier på CT-bilder enn bruk av kortaksediameter for å avgjøre om en lymfeknute kan inneholde kreftceller eller ikke.

3.2.1 Kortaksemålinger

Den første fasen av lymfeknuteklassifisering baserer seg på helsedirektoratets nasjonale handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft ... (12). Her evalueres N-status på patologisk forstørrede lymfeknuter med en kortaksediameter $>10\text{mm}$ (i aksialplanet). I praksis brukes ikke desimaler ved denne verdien, og vi ser derfor etter lymfeknuter større enn 10,49mm. Analyseringen av det aktuelle datasettet vil derfor være av de aktuelle lymfeknutene med høyt PDG-opptak, sammenlignet med N-statusverdien.

3.2.2 Volum

Med en hypotese om at det finnes andre kategoriseringer enn kortaksemåling skal vi bruke annoteringene utført i ITK-SNAP og se på vokselantall. Disse tallene er små kvadratiske volumenheter som til sammen bygger opp et bilde. Denne metoden baserer seg på å bruke vokselantallet som én volumverdi pr. lymfeknute. Dette gjøres fordi malignitet ofte vokser aggressivt, og man kan derfor anta at volumet vil være større.

3.2.3 Beliggenhet til primær tumor

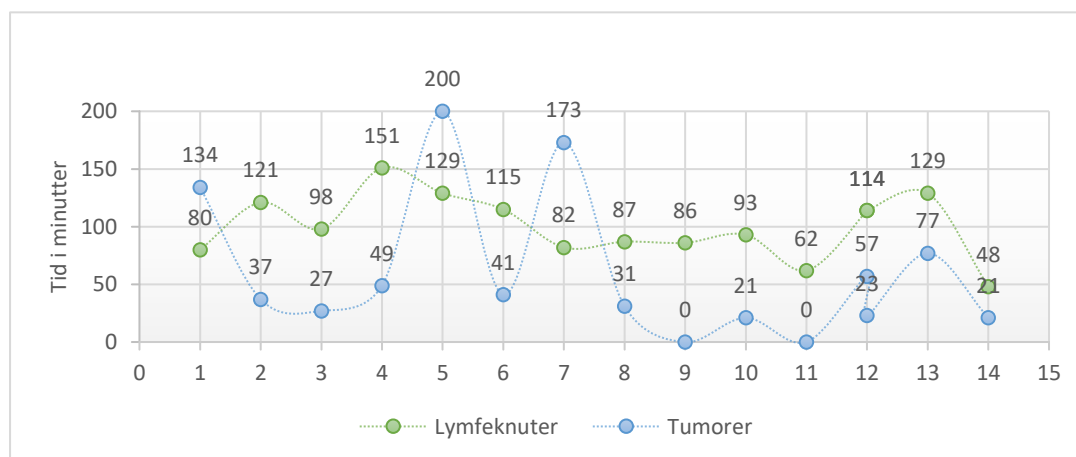
Som en siste analyse så vi på beliggenheten til lymfeknutene med høyt FDG-opptak i forhold til primærtumoren. Etersom vitenskapen til tumorbiologien vedrørende lungekreft er mangelfull, vil det første steget være en enkel analyse. Dette ble utført med en enkel høyre/venstre lunge kategorisering. Denne kategoriseringen baserer seg på inndelingen utført av The International Association for Study of Lung Cancer (IASLC) (6).

4. Resultater

4.1 Tidsbruk under segmentering

Hele segmenteringsprosessen ble målt med tidtaking. For å skille mellom lymfeknutene og primærtumorene ble disse taggingene utført separat. Dette var grunnet tumorenes ofte store volum, noe som medførte vesentlige høyere målinger sammenlagt. Den samlede tidsbruken inkluderer segmenteringer fra alle de tre planene; aksial-, sagittal-, og coronalplanet, gitt i minutter. Segmenteringen ble utført på 14 pasienter, hvor hver av pasientene hadde én primærtumoren hver, med unntak av én pasient som hadde to. I tillegg ble to tumorer ekskludert, grunnet utilstrekkelige tumorkriterier og segmenteringsmuligheter. De ekskluderte tumorene vises med resultat "0" i Figur 4. Dette ga oss resultater fra 13 tumorer i 14 pasienter.

Etter analysering viser det seg at tumorene segmentert (n=13) hadde et større spredningsmønster pr. pasient (≈ 69 minutter, $SD=60,92$) enn lymfeknutene segmentert (n=501, ≈ 108 minutter, $SD=27,54$). Dette kan skyldes tumorenes varierende størrelse og form, som medfører høyere segmenteringstider under gitte tilfeller. Sammenlagt ble det brukt 23 timer og 15 minutter på å segmentere 501 lymfeknuter, og 14 timer og 51 minutter på å segmentere 13 primærtumorene. Dette gir oss et samlet tidsbruk på 38 timer og 6 minutter.

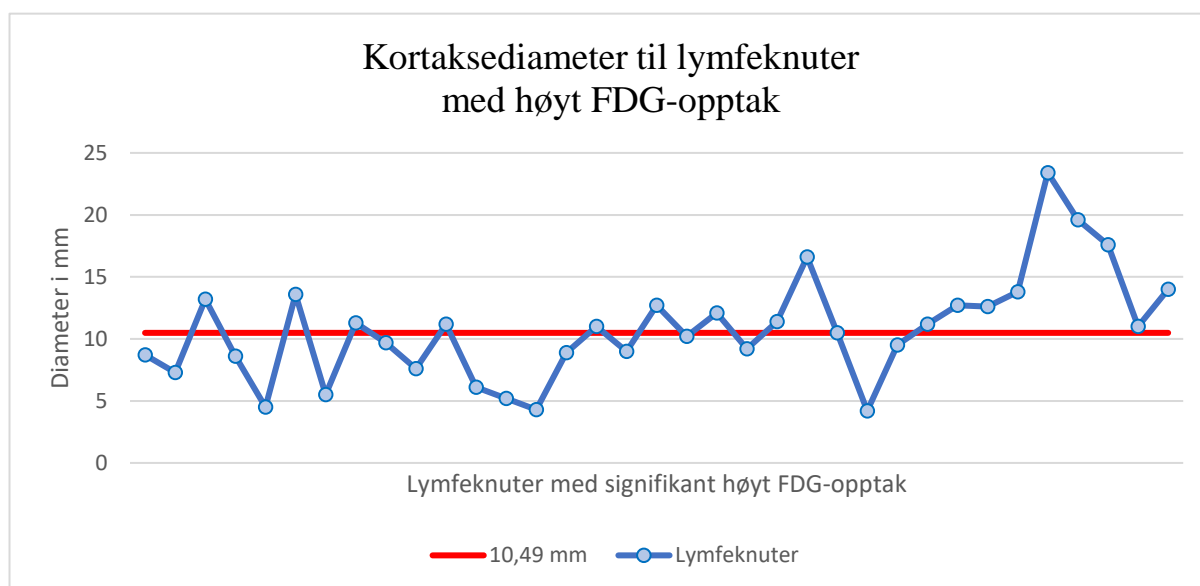


Figur 4: Viser til samlet tidsbruk for segmentering av lymfeknuteansamling pr. pasient opp mot tumorer segmenter, målt i minutter.

4.2 Lymfeknuter med høyt FDG-opptak

4.2.1 Kortakse målinger

Kortakse målingene ble utført på alle lymfeknuter med signifikant høyt opptak på PET (høyt FDG-opptak), og er kategorisert som *sannsynlig maligne*. Linjediagrammet (Figur 5) viser at 16 av 35 lymfeknuter ligger under N-statusverdien på >10 mm (under 10,49 mm). Dette utgjør hele 45,71% av datasettet. Disse lymfeknutene ville derfor blitt klassifisert som *ikke patologisk forstørret* (ikke malign) ved CT alene. PET/CT viser derimot et signifikant økt FDG-opptak, som vil tyde på *sannsynlig malignitet*.



Figur 5: Linjediagram som viser kortaksediameteren til lymfeknuter med signifikant høyt FDG-opptak, i forhold til N-status verdien >10mm (>10,49mm).

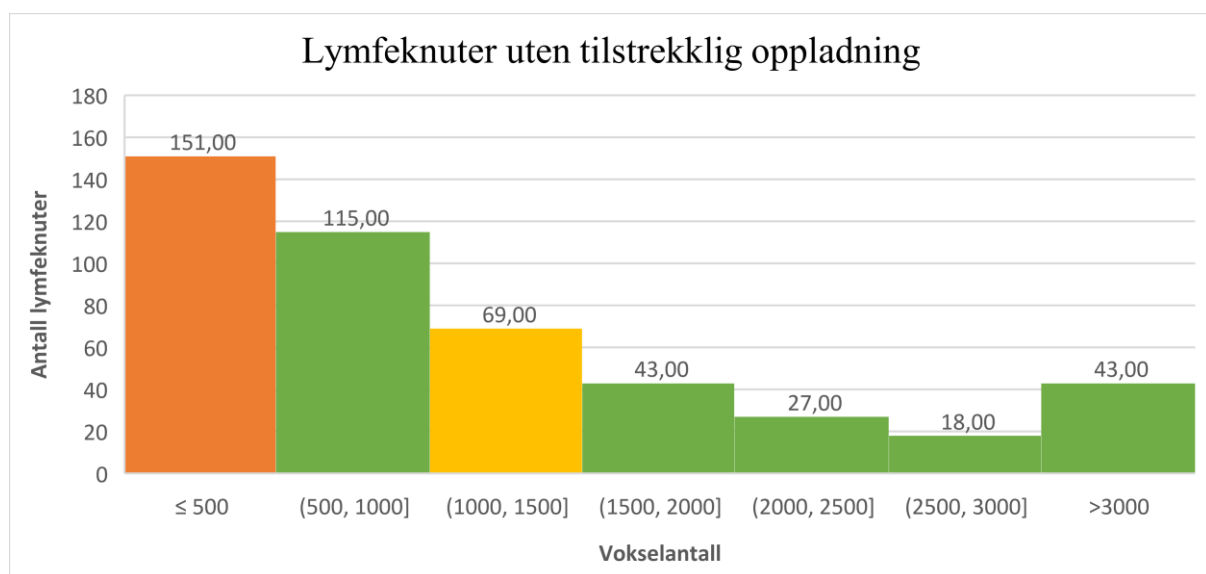
4.2.2 Volum

Sett at vokselantallet pr. lymfeknute representerer én volumverdi kan vi se på gjennomsnittsverdiene sammenlagt, og standardavviket (SD), av lymfeknutene uten tilstrekkelig oppladning opp mot de med høyt opptak på PET (høyt FDG-opptak). Dette vil og oss et godt bilde på volumforandringene. Dataen i denne studien viser at lymfeknutene med høyt FDG-opptak (n=35) hadde et vesentlig høyere vokselantall pr. lymfeknute (≈ 4902 vokslar, $SD=8041,67$) enn lymfeknutene uten tilstrekkelig oppladning, (n=466, $\approx 1120,36$ vokslar, $SD=1530,08$).

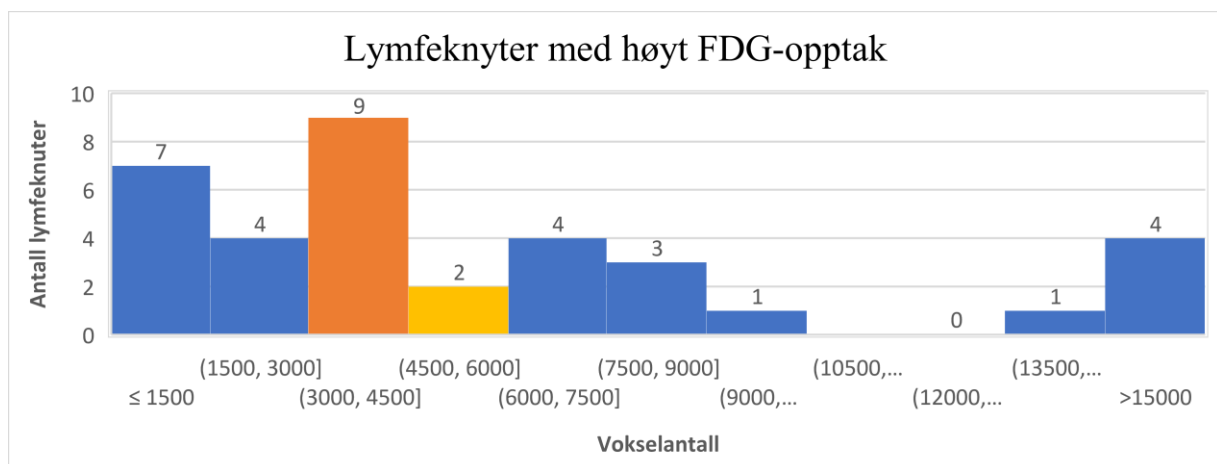
Ved lymfeknutene uten tilstrekkelig oppladning kan vi se at majoriteten av lymfeknutene befinner seg innen det minste intervallet (0, 500), med hele 32,40 % av totalsummen (Figur

6). Samtidig kan vi se at 43 av disse lymfeknutene (9,23 %) ligger i det høyeste intervallet (>3000). Dette kan forklare det høye standardavviket.

Blant lymfeknutene med høyt FDG-opptak ser vi at overvekten av lymfeknutene ligger innen det tredje intervallet (3000, 4500), med 25,71 % av totalsummen (Figur 7). Til tross for økende vokselantall, av lymfeknutene med høyt FDG-opptak, befinner enda noen av disse lymfeknutene seg i den nedre skalaen. Spesielt lymfeknutene med < 3000 vokslar kan dermed mistolkes som lymfeknuter uten tilstrekkelig opptak. Sammen med standardavviket (SD=8041,67) kan vi se at volumet / vokselantallet til disse lymfeknutene har store spredninger av verdier i datasettet. Dette inkluderer også lymfeknutene uten tilstrekkelig oppladning, med et mindre, men enda vesentlig stort standardavvik (SD=1503,08).



Figur 6: Henviser til antall lymfeknuter uten tilstrekkelig oppladning, med antall vokslar, innen en 500-intervall. Oransje stolpe viser intervallet med høyest antall lymfeknuter, og gul stolpe viser hvilket intervall gjennomsnittsverdien ligger i



Figur 7: Henviser til antall lymfeknyter med høyt FDG-opptak, med antall vokslar, innen et 1500-intervall. Oransje stople viser intervallet med høyest antall lymfeknyter, og gul stolpe viser hvilket intervall gjennomsnittsverdien ligger i.

4.2.3 Beliggenhet til primær tumor

For å se om det finnes noen korrelasjon mellom beliggenheten til primær tumor og lymfeknutene med høyt FDG-opptak er første steg en høyre/venstre lunge deteksjon. Denne deteksjonen baserer seg på inndelingen utført av The International Association for Study of Lung Cancer (IASLC) (6), vist i figur 3. To av pasientene her ble ekskludert fra primærtumorberging, grunnet utilstrekkelig tumor-kriterier. Pasienten med to primære tumorer er inkludert, med begge tumorer på samme side. Dette ga oss et datasett med 12 pasienter og 30 lymfeknuter med høyt FDG-opptak sammenlagt.

10 av de 12 inkluderte pasientene hadde alle lymfeknutene (n=25) med høyt FDG-opptak på samme side som primærtumoren. Av de gjenværende lymfeknutene (n=5), var det 3 lymfeknuter som var på motsatt side av primærtumoren. Dette vil tilsi at 28 av 30 (93,33 %) av lymfeknutene, med høyt FDG-opptak, befant seg på samme side som primærtumor totalt.

5. Diskusjon

Denne studien har viktige begrensninger. For det første besto denne studien av et relativt lite antall pasienter. For det andre ble studien begrenset av utvalgsperspektivet, da bare pasienter med en patologisk diagnose ble inkludert, og i praksis vil lymfeknuteklassifisering utføres på alle pasienter i lungekreftspekteret. Fordi populasjonen i denne studien ikke er et representativt utvalg av alle lungekreftpasienter i en befolkning, vil dette begrense muligheten for å kunne generalisere resultatene til å gjelde et tilfeldig utvalg i en generell befolkning. Spesielt om en slik algoritme skal iverksettes i et lungekreftscreeningprogram.

5.1 Tidsbruk under segmentering

Lymfeknutedeteksjon er i seg selv omtalt som et komplisert fagområde, der ytterlige modaliteter er begrenset for mediastinale klassifiseringer (5). På forhånd av dette prosjektet ble det utført opplæring i lymfeknutedeteksjon og segmentering av en thorax radiolog og en dataingeniør. Alt tatt i betraktning ble segmenteringene utført av radiografstudent, med mindre erfaring innen fagområde, noe som kan ha påvirket de lange segmenteringstidene. Vi kan derfor tenke oss at en erfaren radiolog ville hatt mindre gjennomsnittstider enn de gitt i denne studien. Generelt kan vi også tenke oss at mengden eksponeringer for segmenteringer vil minske den overordnede tidsbruken.

Lymfeknute-, og primær tumorsegmenteringen ble delt inn i to ulike tidtakinger. Dette ble gjort for å identifisere hvilken prosess som tok lengst tid og hvorfor dette muligens var tilfelle. Resultatene fremvist i studien viser at tumorene segmentert (n=13) hadde større

spredning i verdiene (≈ 69 minutter, $SD = 60,92$) enn lymfeknutene segmentert ($n=501$, ≈ 108 minutter, $SD=27,54$). Som vist i Figur 4 hadde vi en tumor det ble brukt 200 minutter på å segmentere, og i den andre enden hadde vi en annen tumor det ble brukt 21 minutter på å segmentere. Dette gir oss en differanseverdi på hele 179 minutter.

Lymfeknuteseegmenteringene hadde derimot et mindre standardavvik og en mindre differanseverdi på 103 minutter. Til tross for at lymfeknutene hadde en mindre differanseverdi vil disse spredningsverdien gjøre det vanskelig å utregne noe konkret estimat å basere resultatene våre etter.

5.2 Kortaksemaalinger

Ifølge Krefregisteret (1) er årsaken til at så få overlever at lungekreft ofte oppdages sent og mange derfor kun tilbys palliativ behandling. Lymfeknutedeteksjon i lungehilii og mediastium er derfor et avgjørende trinn i styrings- og behandlingsbeslutningen hos pasienter med lungekreft (4). For at potensielle maligne lymfeknuter skal oppdages tidlig, krever dette derfor klassifiseringsmetoder som oppdager aggressive små lymfeknuter i et tidlig stadium. I dag er en N-status på >10 mm i diameter det eneste fastsatte kriteriet vi har til å diagnostisere potensielt maligne lymfeknuter på CT. Fra tidligere kjent litteratur, har introduksjonen av PET/CT åpnet opp for muligheter til å kombinere funksjonell og anatomisk informasjon (13). I denne studien ble det derfor valgt å basere kriteriene, for sannsynlig malignitet, med PET-opptakene.

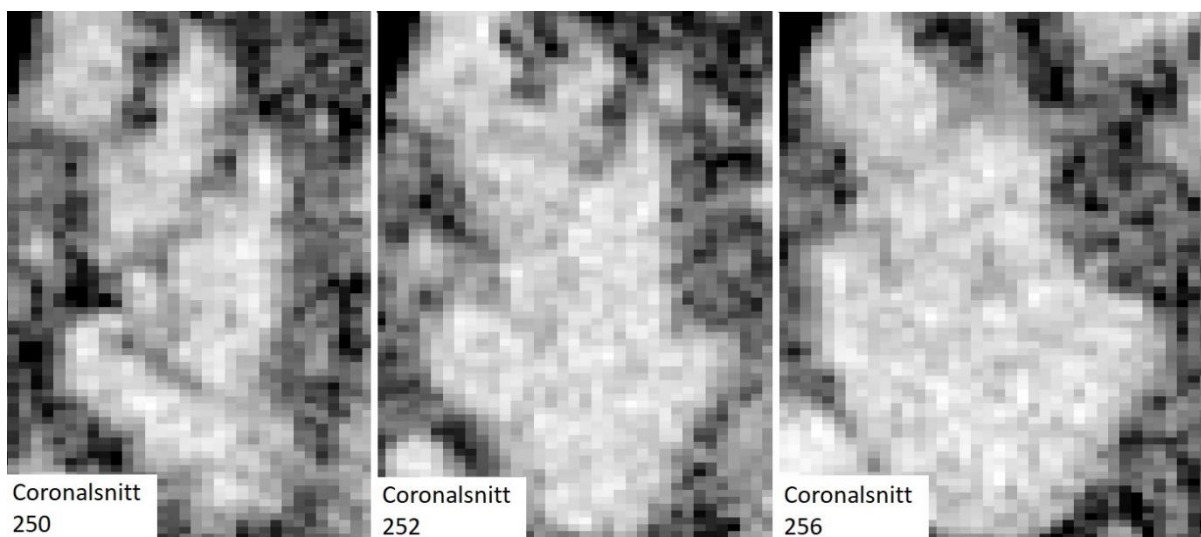
Flere studier har tatt for seg muligheten med en implementering av lungekreft screening, med hjelp av lavdose CT. Kortaksemaalinger utført i denne studien viser at 45,71 % av lymfeknutene, med høyt PET-opptak, var under 10,49 mm i diameter. Disse lymfeknutene ville derfor ikke ha blitt oppdaget på CT alene, og fremmer behovet for flere malignitets-kriterier på CT. Om det skal iverksettes lungekreftscreening i fremtiden vil disse parametrene mest sannsynlig være vanskelig med kvalitativ visuell diagnostisering og viser behovet for algoritmebasert deteksjon.

5.3 Volum

Segmenteringen av lymfeknutene i mediastium og lungehilus stilte flere utfordringer enn først antatt. Et av parameterne som stod for den lange segmenteringstiden var deteksjon og avgrensingen av lymfeknuter. Denne utfordringen krever erfaring og det var nødvendig med en thorax-radiolog for å validere valgene tatt, og kvalitetssikre arbeidet utført.

Som tidligere nevnt ble segmenteringen utført på ukomprimerte CT-volum med en Window/Level på 380/50 Hounsfield Unit (HU), i programvaren ITK-SNAP. Til tross for at ITK-SNAP er en nøyaktig og pålitelig konturbasert segmenteringsmetode var oppløsningen til CT-volumene begrenset til å skille lymfeknuter fra hverandre når det kom til lymfeknuteklasser, tidligere diskutert i introduksjonen (10). Konturavgrensningene mellom mulige angivelige lymfeknuteklasser kunne være tilstrekkelige i et snitt, men deretter forsvinne i de neste snittene, vist i figur 8. En skulle derfor anta at klassen bestod av flere lymfeknuter sammenlagt, men ble etter utilstrekkelig forhold annotert som én lymfeknute. Denne problematikken ble tidlig diskutert med en thorax-radiolog, hvor vi kom til enighet med at det var bedre å annotere på denne måten da sensitiviteten for forstørrede lymfeknuter var viktigere enn spesifisiteten til størrelsen av kortaksediameteren til lymfeknutene. Dette er utført i kontrast til en studie som kom fram til at spesifisiteten var viktigere enn sensitiviteten, da dette gav mindre oversegmentering (9). Dette kan ha hatt stor betydning på vokselantallet for lymfeknutene uten tilstrekkelig oppladning i PET/CT-bildene, og kan etter forutsetningene forklare lymfeknutene i >3000 intervallet, vist i figur 6.

Lymfeknutene med høyt-FDG opptak hadde tilstrekkelig synlige konturavgrensinger i PET/CT-bildene og vi kan derfor anta at disse tallene i mindre grad ble påvirket av volumforandringer grunnet lymfeknuteklasser. Likevel ser vi også her en stor spredning i datasettet ($SD=8041,67$), vist i Figur 7. Fra det første intervallet på <1500 er det 13500 verdier frem til det siste intervallet på >15000. Dette gjør det vanskelig å sette et indikasjonsintervall for maligne lymfeknuter, tatt ut ifra at PET-opptakene viser *sann* malignitet. Om det blir iverksatt fullstendige volumetriske målinger for malignitet av lymfeknuter i fremtiden vil det da mest sannsynlig karakteriseres på samme måte som N-status med en >X-verdi av vokslar/mm³. Fra resultatene fremvist i denne pilotstudien kan vi enten bruke gjennomsnittsverdien eller intervallet med høyest antall lymfeknuter som en referanse. Om vi ser på dataen gitt fra lymfeknutene uten signifikant oppladning i PET, med antagelsen om at lymfeknuteklasser har forstyrret dataen i det siste intervallet, kan vi anta at normal-vokselverdiene for lymfeknuter uten tilstrekkelig oppladning er < 3000. Dette er tilfeldigvis også intervallet med høyest antall lymfeknuter i Figur 7, lymfeknuter med høyt FDG-opptak. Disse resultatene kan derfor indikere at lymfeknutene i denne studien har en høyere sannsynlighet for malignitet med verdier >3000.



Figur 8: Viser en potensiell lymfeknuteklasse (A) med klare avgrensinger i coronalsnitt 250, hvor avgrensingene avtas frem til coronalsnitt 256 (C).



Figur 9; Første rad (A1, A2) viser til en potensiell inndeling av forskjellige lymfeknuter. Nederste rad (A3 og C1) Viser til segmenteringen som ble utført i denne studien, i snitt 250 og 256.

5.4 Beliggenhet til primær tumor

Vi har i lengre tider sett på spredningsmønster i lymfesystemet (14). Til tross for sin kliniske betydning forblir spørsmålet om hvordan lymfesystemet metastaseres et svakt utforsket

område av tumorbiologi. Basert på høyre/venstre inndelingen utført av The International Association for Study of Lung Cancer (IASLC) (6), vist i figur 3, har vi 93,33 % av lymfeknutene på samme side som primærtumoren.

Disse resultatene bygger dermed opp for påstanden om at metastasering overordnet sprer seg med de samme egenskapene til primærtumor i samme region (15).

5.5 Videreutvikling

Den foreliggende pilotstudien viser seg egnet til videre forskning. Det originale målet med denne studien var å se på mulige kriterier for malignitet på CT, foruten N-status verdien på >10mm i kortaksediameter. Her har det blitt sett på volum (voksler) og en høyre/venstre deteksjon.

Grunnet programvarens begrensninger, og tidsaspektet til oppgaven, var det ikke mulig å se andre mulige gjenkjenningsskriterier. Fremover hadde det vært interessant å sett på f.eks. formen til lymfeknutene opp mot volumet, eller som én faktor alene. Som vist i figur 2 har lymfeknuter mange forskjellige former avhengig av malignitet og beliggenhet. Dette har i tillegg, gjennom tidligere studier, vist høye sensitivitets og spesifisitetens resultater (5). En annen parameter som hadde vært gunstig å se videre på er de stasjonære målingene. I denne studien ble besluttet å utføre en enkel førstestegs deteksjon mellom høyre og venstre lunge. Dette ga oss indikasjoner på at lymfeknutene med signifikant opptak i PET overordnet befant seg på samme side som primær tumor. Videre hadde det vært gunstig å innskrenke stasjonene og sett på mer spesifikke resultater. Her kunne man f.eks. brukt den fullverdige inndelingen utført av The International Association for Study of Lung Cancer (IASLC) (6).

6. Konklusjon

I denne studien har det blitt presentert resultater fra 14 segmenterte pasienter med påvist lungekreft. Flere ulike variabler er målt, og kriteriene for malignitet i forstørrede lymfeknuter har vist mangler. For å detektere lymfeknuter i et tidlig stadium og gi optimal behandling til pasienter, vil det være behov for deteksjonsparametere ytterligere en kortaksediameter på CT. Dette for å oppdage små aggressive lymfeknuter med høyt patologisk opptak. Om det skal iverksettes lungekreftscreening i fremtiden vil disse parametrene mest sannsynlig være vanskelig med kvalitativ visuell diagnostisering og viser behovet for algoritmebasert deteksjon. Overordnet viser denne pilotstudien mulige volumetriske og stasjonære målinger med antydende resultater for malignitet. Et større utvalg av segmenteringer må utføres for å sikre generaliserbarheten til resultatene.

7. Litteraturliste

1. Krefregisteret. Lungekreft [Internett]. Oslo: Krefregisteret; [Oppdatert 29. Oktober 2018; Hentet 4. januar 2019]. Tilgjengelig fra:
<https://www.krefregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/Lungekreft/>
2. Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung Cancer Screening [Internett]. American Journal Respiratory and Critical Care Medicine; 2014;191(1):19–33.2. November 2014 [Hentet 12. Mars 2019]. Tilgjengelig fra:
https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201410-1777CI?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
3. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, mfl. European position statement on lung cancer screening [Internett]. The Lancet Oncology; 1. Desember 2017;18(12): e754–66. [Hentet 12. Mars 2019]. Tilgjengelig fra:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517308616?via%3Dihub>
4. Zhang Y-K, Chai Z, Tan L, Wang Z, Chen Z, Le H-B, mfl. Association of lymph node involvement with the prognosis of pathological T1 invasive non-small cell lung cancer [Internett]. World Journal of Surgical Oncology; 17. mars 2017;15(1):64 [Hentet 12. Mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-017-1098-3>
5. Bayanati H, E. Thornhill R, Souza CA, Sethi-Virmani V, Gupta A, Maziak D, mfl. Quantitative CT texture and shape analysis: Can it differentiate benign and malignant mediastinal lymph nodes in patients with primary lung cancer? [Internett]. European Radiology; 1. Februar 2015;25(2):480–7. [Hentet 15. Januar 2019]. Tilgjengelig fra:
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00330-014-3420-6>
6. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer

[Internett]. Journal of Thoracic Oncology; 1. Mai 2009;4(5):568–77 [Hentet 12 Mars 2019] Tilgjengelig fra:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086415316737?via%3Dihub>

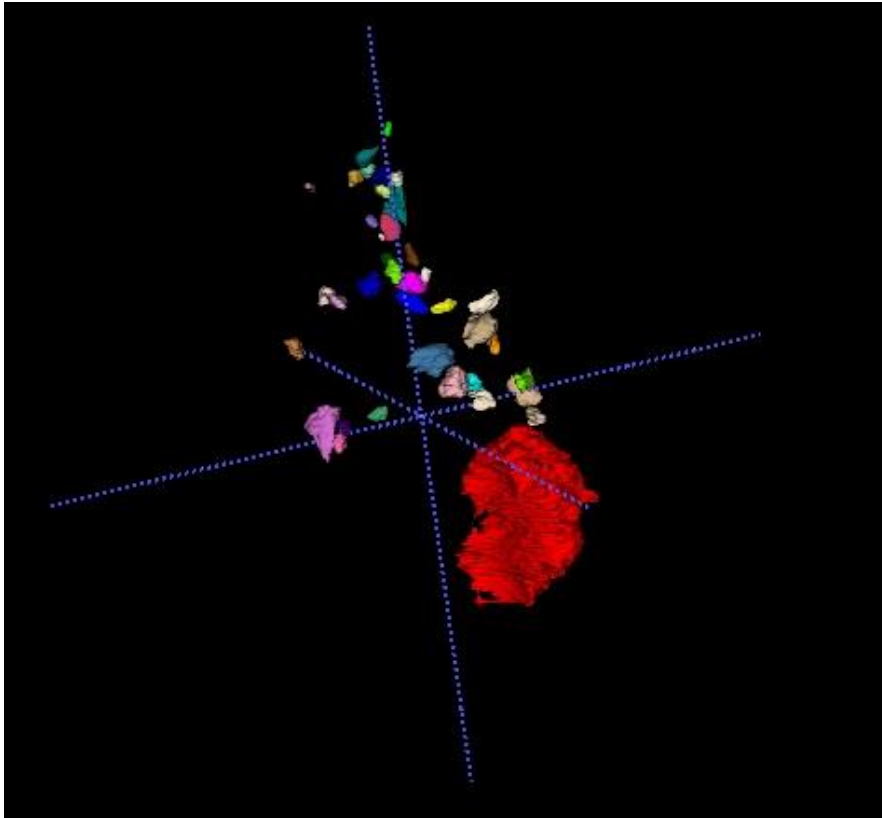
7. Sheikhabaei S, Ahn S, Young B, Taghipour M, Marcus C, Subramaniam R. Comparative effectiveness: 18F-FDG-PET/CT versus CT for post-treatment follow-up of patient with lung cancer [Internett]. Nuclear Medicine Communications. 1. august 2017;38(8):720–5. [Hentet 14 Januar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28678114>
8. Dreyer KJ, Geis JR. When Machines Think: Radiology’s Next Frontier [Internett]. Radiology; 20. November 2017;285(3):713–8. [Hentet 15. Januar 2019]. Tilgjengelig fra: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017171183?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
9. Oda H, Roth HR, Bhatia KK, Oda M, Kitasaka T, Iwano S, mfl. Dense volumetric detection and segmentation of mediastinal lymph nodes in chest CT images. I: Medical Imaging 2018: Computer-Aided Diagnosis [Internett]. International Society for Optics and Photonics; 2017;285(3):713–8. [Hentet 14. mai 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/10575/1057502/Dense-volumetric-detection-and-segmentation-of-mediastinal-lymph-nodes-in/10.1117/12.2287066.short>
10. Nogues I, Lu L, Wang X, Roth H, Bertasius G, Lay N, mfl. Automatic Lymph Node Cluster Segmentation Using Holistically-Nested Neural Networks and Structured Optimization in CT Images. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – [Internett]. Springer International Publishing; 2016. s. 388–97. 2. Oktober 2016 [Hentet 14. mai 2019]. Tilgjengelig fra: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-46723-8_45
11. Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. I: Reckamp KL, redaktør. Lung Cancer: Treatment and Research [Internett]. Cham: Springer

International Publishing; 18. August 2016 [Hentet 12. Februar 2019]. Tilgjengelig fra: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-40389-2_3

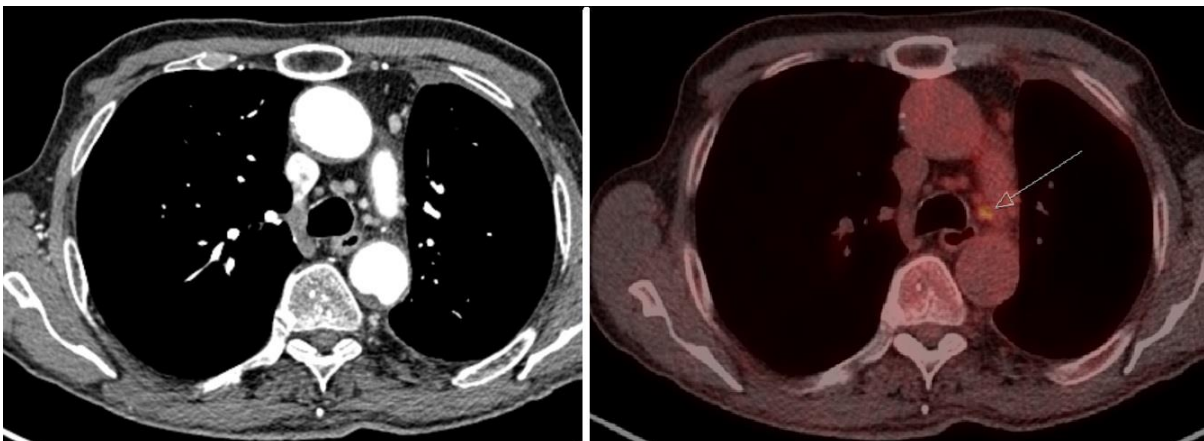
12. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom [Internett]. Helsedirektoratet; 07. Desember 2018 [12 utg. Hentet 29. April 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft/diagnostikk-og-utredning/bilediagnostikk/ct-toraks-og-abdomen>
13. Lv Y-L, Yuan D-M, Wang K, Miao X-H, Qian Q, Wei S-Z, mfl. Diagnostic Performance of Integrated Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Mediastinal Lymph Node Staging in Non-small Cell Lung Cancer: A Bivariate Systematic Review and Meta-Analysis [Internett]. *Journal of Thoracic Oncology*; 1. august 2011;6(8):1350–8 [Hentet 12 Mars 2019] Tilgjengelig fra: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)31063-7/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)31063-7/fulltext)
14. Karlsson MC, Gonzalez SF, Welin J, Fuxe J. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis through the lymphatic system [Internett]. *Molecular Oncology*; 7. Juni 2017;11(7):781–91 [Hentet 12. Mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/1878-0261.12092>
15. Robert J. Biologie de la métastase [Internett]. *Bulletin du Cancer*; 1. april 2013;100(4):333–42 [Hentet 29. April 2019] Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455115303490>
16. Yushkevich PA, Gao Y, Gerig G. ITK-SNAP: an interactive tool for semi-automatic segmentation of multi-modality biomedical images [Internett]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*; August 2016;2016:3342–5. [Hentet 29. April 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5493443/#>
17. Besson FL, Henry T, Meyer C, Chevance V, Roblot V, Blanchet E, mfl. Rapid Contour-based Segmentation for 18F-FDG PET Imaging of Lung Tumors by Using ITK-SNAP:

Comparison to Expert-based Segmentation [Internett]. Radiology; Juli 2018;288(1):277–84 [Hentet 14. Januar 2019]. Tilgjengelig fra:
<https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2018171756>

8. Appendix



Vedlegg 1: 3D-modell av ferdig segmenterte lymfeknuter og primærtumor(rød)



Vedlegg 2: Viser en lymfeknute med høyt FDG-opptak på PET/CT.

