

Bruk av FDG-PET/CT i stadiebestemmelsen av nydiagnostisert ikke-småcellet lungekreft

Prosjektoppgave i medisinstudiet

Hans Jørgen Vedahl Nilsen, kull H04

Veileder: Overlege dr.med. Gaute Hagen,

Bilde- og intervensjonsklinikken, Oslo universitetssykehus HF, Rikshospitalet



Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

September 2009

Abstract

BACKGROUND: Lung cancer is a common malignancy and the leading cause of cancer-related death in the Western world. 80 to 85 percent of cases are of the non-small cell histological type (NSCLC). Accurate staging is necessary to determine the optimal management of the disease. NSCLC is staged according to the TNM tumor classification system. Combined 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and x-ray computed tomography (FDG-PET/CT) is an imaging technique providing both metabolic and anatomical information. Currently this modality has its most important application in cancer imaging.

PURPOSE: To present an up-to-date review of the research literature concerning the use of PET/CT in NSCLC staging.

METHODS: Non-systematic searches of the MEDLINE database.

MAIN RESULTS: A growing body of literature has convincingly shown that PET/CT is more accurate than other imaging modalities. The advantages of PET/CT have been documented for primary tumor characterisation, for the staging of mediastinal lymph nodes and for detection of distant metastasis. On account of its significant false positive rate, PET/CT does not obviate the use of invasive techniques to stage the mediastinum and to confirm malignancy in PET/CT positive lesions. Adding PET/CT to the preoperative work-up protocol has been shown to improve patient management decisions. Thus futile thoracotomies and otherwise stage-inappropriate treatment can be prevented. PET/CT is a rather costly technique with limited availability. Therefore most published clinical guidelines recommend that its use is restricted to cases where the diagnostic yield is especially high, i.e. patients with a high pre-test probability of metastatic disease.

Innhold

ABSTRACT	2
INNHold	3
INNLEDNING	4
OM LUNGEKREFT	4
OM POSITRONEMISJONSTOMOGRAFI	5
OM STADIEINDELINGEN AV NSCLC OG LITT OM BEHANDLING	9
METODER	13
RESULTATER OG DISKUSJON	14
PET/CT I T-STADIEBESTEMMELSE	15
PET/CT I N-STADIEBESTEMMELSE	19
PET/CT I M-STADIEBESTEMMELSE	25
KLINISK NYTTEVERDI OG KOSTNADER AV PET/CT	32
OPPSUMMERING	39
REFERANSELISTE	40

Innledning

Om lungekreft

Lungekreft er blant de vanligste kreftformene på verdensbasis, og det er den som forårsaker flest dødsfall i den vestlige verden. Samlet sett, for alle typer og stadier av lungekreft, er fem års overlevelse bare rundt 15 %.^{1;2} Med omtrent 2500 nye tilfeller per år, fordelt på 1500 menn og 1000 kvinner, er det den fjerde hyppigste kreftformen i Norge. Forekomsten i dag er flere ganger så stor som på midten av forrige århundre, men for menn har vekstkurven flatet av siden begynnelsen av 90-tallet. For kvinner er den imidlertid fortsatt økende. Insidensen er høyest i befolkningen mellom 60 og 80 år, og mindre enn 2 % av de som rammes, er under 40 år.³

Det er vanlig å skille mellom to hovedtyper lungekreft: småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekarsinom (NSCLC). Grunnlaget for skillet er førstnevnte svulsttypes karakteristiske histopatologiske utseende. Inndelingen er klinisk hensiktsmessig fordi de to hovedtypene har ulikt sykdomsbilde- og forløp, hvilket gjør at man må benytte forskjellige metoder for diagnostikk og stadiestemmelse. De har dessuten vist seg å respondere forskjellig på ulike behandlingsstrategier.⁴ Den småcellete formen, som er angitt å utgjøre 15-20 % av lungekrefttilfellene i Europa,⁵ kjennetegnes klinisk av hurtig vekst og tidlig metastasering. I tillegg er den, særlig tidlig i forløpet, som regel mer følsom for kjemoterapi og strålebehandling enn de andre histologiske typene.⁶ Hovedformene av NSCLC er plateepitelkarsinom (20-40 % av alle lungekrefttilfeller), adenokarsinom (30-50 %) og storcellet lungekarsinom (5-10 %).^{7;8} Denne inndelingen har mindre klinisk betydning.^{4;7} I rundt ti prosent av tilfellene er det et blandet histologisk bilde, der to eller flere kreftcelletyper forekommer i samme svulst. Denne gruppen inkluderer de som har en ikke-småcellet kreftform kombinert med SCLC.⁸ Disse klassifiseres og behandles som SCLC når over ti prosent av svulsten er av småcellet type. Den viktigste risikofaktoren for

lungekreft er tobakkrøyking, og insidensen for alle histologiske typer (særlig SCLC og plateepitelkarsinom) korrelerer sterkt med befolkningens røykemønster.⁹⁻¹¹

NSCLC kan spre seg både lymfatisk og hematogent. Metastasering til regionale lymfeknuter inntreffer som regel før sykdommen sprer seg systemisk. Den lymfatiske spredningen følger lungens lymfedrenasje fra bronkopulmonale lymfeknuter langs de lokale segment- eller lobære bronkier, til lymfeknuter i ulike deler av mediastinum, avhengig av hvilken lungelapp som inneholder primærsvulsten. Lymfen ender til slutt opp i ductus thoracicus og ductus lymphaticus dexter, som i sin tur tømmer i vv. subclaviae.¹² Fjernmetastaser forekommer hyppigst i skjelett, lever, binyrer og hjerne, men NSCLC kan metastasere til nær sagt alle kroppens organer.⁴

Om positronemisjonstomografi

Positronemisjonstomografi (PET) er en nukleærmedisinsk bildeundersøkelse som gir informasjon om aktiviteten av bestemte fysiologiske prosesser i levende vev. I onkologien brukes PET til diagnostikk og stadieinndeling av kreftsykdom, bildeveiledet terapiplanlegging (stråleterapi og kirurgi), behandlingsmonitorering, samt i oppfølgingen av pasientene etter avsluttet behandling.¹³ Teknologien utnytter at kreftcellene er funksjonelt forskjellige fra normale celler, hvilket blant annet gjelder i hvor stor grad de tar opp og akkumulerer næringsstoffer. Før bildeundersøkelse (skanning) gir man pasienten en liten intravenøs dose av et såkalt radiofarmakon. Radiofarmaka er syntetiske metabolitter (hovedsakelig karbohydrat- eller aminosyreanaloger) som er merket med radioaktive isotoper. Som følge av kreftvevets patologisk økte metabolisme, vil det ta opp mer radiofarmakon enn normalt vev. Dette danner grunnlaget for å påvise kreft ved PET-skanning.¹⁴

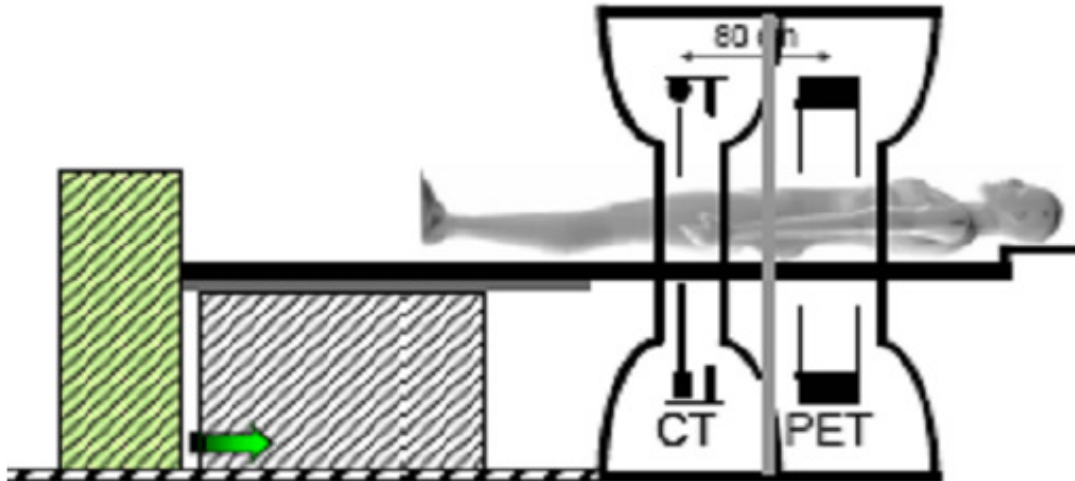
Det mest brukte radiofarmakon er 2-[fluor-18]fluoro-2-deoksy-D-glukose (FDG), som er en glukoseanalog merket med radioaktivt fluor (¹⁸F). For maligne celler er glukose det viktigste næringsstoffet, og de har et karbohydratforbruk som ofte langt overstiger det i normale celler. I tråd med dette er det vanlig at kreftceller har

oppregulert syntesen av blant annet membranproteinene som transporterer glukose inn i cellen (GLUT), og det glukosefosforylerende glykolytiske enzymet heksokinase. I likhet med glukose, transporteres FDG inn i cellen og fosforyleres av heksokinase. Forskjellen er at FDG, i motsetning til glukose, ikke metaboliseres videre, og det defosforyleres heller ikke i særlig grad. De hydrofile FDG-6-P-molekylene kan bare i liten grad krysse cellemembranen, så FDG fanges i cellen og oppnår høyest konsentrasjon i cellene med størst opptak (såkalt trapping).¹⁵ Den radioaktive ^{18}F -isotopen er gjenstand for betahenfall, der det emitteres ett positron og én nøytrinopartikkel per atom som henfaller. Positronet beveger seg i gjennomsnitt 1,4 mm i vann før det annihilerer i møtet med et elektron, der energi frigjøres i form av to fotoner som beveger seg i motsatte retninger. Det er disse fotonene som detekteres av den rørformede PET-skanneren som pasienten ligger inni. Under forutsetning av at to fotoner detekteres innenfor et gitt tidsrom (noen nanosekunder), hvilket oppfattes som fotonene fra én annihileringsreaksjon (koincidensdeteksjon), registreres signalet. Punktet der annihileringen fant sted kan så bestemmes på en rett linje mellom de to fotonenes deteksjonspunkter. Fordi strekningen positronet beveger seg før annihilering er såpass kort, er annihileringsstedet en brukbar tilnærming til lokalisasjonen av positronemitterende FDG.¹⁶



Figur 1 – PET/CT-bilder som viser økt FDG-opptak i sentralt beliggende, høyresidig bronkialsvulst

Den største fordelen med PET sammenliknet med andre billedannende teknikker, er den høye kontrasten man oppnår mellom friskt og sykt vev. PET kan også påvise patologisk aktivitet i vev som ennå ikke fremstår som unormalt etter morfologiske kriterier.¹⁷ Med snittbilderøntgen eller magnetisk resonanstomografi (MR) alene kan det være vanskelig å skille mellom kreftvev og vev som har endret utseende av andre grunner. For eksempel vil det ofte etter kirurgisk, stråle- eller kjemoterapeutisk kreftbehandling oppstå arrvev eller andre behandlingsrelaterte forandringer. I oppfølgingen av pasienten kan dette gjøre det vanskelig å vurdere om det foreligger residiv av kreftsykdommen. PET kan i slike tilfeller ofte skille mellom neoplastisk vev og de andre typene forandringer.¹⁸ Ulempen med PET er den lave bildeopløsningen og dårlige visualiseringen av anatomiske strukturer. Selv om PET alene fungerer utmerket for å bestemme tilstedeværelsen av sykdomsprosesser i kroppen, trenger man andre teknikker for å lokalisere dem nøyaktig. En velegnet teknikk til sistnevnte formål er snittbilderøntgen, også kalt computertomografi (CT). En løsning på bildeopløsningsproblemet har vært å konstruere PET-skannere som er integrert i samme apparat som en CT-skanner (såkalt PET/CT).¹⁹ Ved en slik undersøkelse gjøres både PET- og CT-skanning uten at man flytter pasienten, og man får en avbildning av et eventuelt økt FDG-opptak fusjonert med mer anatomisk detaljerte CT-bilder. Slik kan man påvise både funksjonelle (PET) og morfologiske (CT) tegn på sykdom.¹⁴ En annen stor fordel med kombinert PET/CT er at CT-data kan brukes til attenueringskorreksjon, det vil si å korrigere for forskjeller i attenuering av fotonene. Dette medfører at undersøkelsestiden faktisk er kortere for PET/CT enn for PET alene.^{16;19} I dag er praktisk talt alle PET-skannere som produseres og selges av denne typen.



Figur 2 – Skjematisk fremstilling av PET/CT-skanner

En kilde til falske positive funn ved PET/CT-undersøkelser er det faktum at FDG er en såkalt universaltracer (tracer er en annen betegnelse på radiofarmakon). Det innebærer at alle kroppens celler tar det opp i større eller mindre grad, samt at opptaket er økt ved en rekke andre tilstander enn kreft. Eksempler på sistnevnte er inflammasjon etter stråleterapi eller kirurgi, tuberkulose eller sarkoidose i lymfeknuter, økt proliferasjon i beinmarg etter kjemoterapi, og en rekke benigne svulster. Benigne lungesvulster er imidlertid PET-negative i de aller fleste tilfeller. Hjernen har et høyt normalopptak, og FDG skilles ut gjennom nyrene. FDG-PET/CT er derfor mindre egnet til å påvise svulster i sentralnervesystemet eller urinveiene.²⁰ Det er få absolutte kontraindikasjoner for PET/CT-undersøkelse. Ved svær nyresvikt eller kontrastmiddelallergi vil man utføre CT-delen av skanningen uten tilførsel av intravenøst kontrastmiddel. Pasienter med diabetes mellitus har en unormal omsetning av glukose (og FDG) i kroppen, hvilket gjør PET/CT mindre nøyaktig i denne gruppen. For å kunne stole på resultatene av undersøkelsen, er det en forutsetning at glukosekonsentrasjonen i blodet er lav og insulinkonsentrasjonen normal på undersøkelsestidspunktet.

Ved stadig flere kreftformer og onkologiske problemstillinger finner man dokumentert nytteverdi av PET/CT. Dette gjelder primærdiagnostikk, stadiebestemmelse, planlegging av stråleterapi, evaluering av behandlingseffekt og

påvisning av residiv. Det er imidlertid behov for mer forskningsdokumentasjon, ikke minst kostnad-nytte-analyser, tatt i betraktning at PET/CT er en kostbar og ressurskrevende teknologi.²¹⁻²³ I Norge har vi i dag tre PET/CT-skannere ved henholdsvis Radiumhospitalet, Rikshospitalet og Haukeland universitetssykehus.²⁴

Om stadieinndelingen av NSCLC og litt om behandling

Stadiebestemmelse er en måte å angi omfanget av den enkelte pasients kreftsykdom på. Dette inkluderer primærsvulstens størrelse og grad av innvekst i andre strukturer, og sykdommens spredning til lymfeknuter eller andre deler av kroppen. Prognosen og hvilken behandling som egner seg best, er helt avhengig av sykdommens stadium. Presis stadiebestemmelse gjør òg at man lettere kan sammenlikne pasientgrupper når man forsker på diagnostikk, behandlingseffekt eller prognose. Dessuten bidrar et felles internasjonalt klassifikasjonssystem til å sikre en ensartet nomenklatur, hvilket gir bedre kommunikasjon mellom institusjoner.²⁵ Man skiller gjerne mellom klinisk og patologisk stadiebestemmelse. Førstnevnte er den som finner sted før man iverksetter behandling, og den omfatter både invasive (vevsprøver) og ikke-invasive (kliniske og bildedannende) metoder. Patologisk stadiebestemmelse foregår ved undersøkelse av resektater fra kirurgiske inngrep foretatt i behandlingsøyemed. Selv om klinisk stadiebestemmelse ikke er like nøyaktig, er det den eneste man har til rådighet når man skal avgjøre hva slags behandling som skal iverksettes. Det er Union Internationale Contre le Cancer (UICC) og American Joint Committee on Cancer (AJCC) som i fellesskap utarbeider og jevnlig reviderer klassifikasjonssystemene for ulike kreftformer.

Klassifikasjonssystemet for NSCLC er, som for de fleste andre kreftformer, basert på TNM-prinsippet, der et tall angir tilstedeværelse og utbredelse av henholdsvis primærsvulst, lymfeknute- og fjernmetastaser.²⁶ Systemet innbefatter bare kreftsykdommens anatomiske utbredelse. Det tar ikke hensyn til andre faktorer som kan være klinisk relevante (som histologi, molekylærbiologiske faktorer, pasientens

symptomer, alder og generelle helsetilstand). Tabellen under viser TNM-stadieklassifikasjonssystemet for NSCLC med de siste revisjonene (2009).²⁷

Tabell 1 – Klassifikasjonssystem for TNM-stadier av ikke-småcellet lungekreft

Symbol	Definisjon
T	Primær svulst
T0	Ingen primærsvulst
T1	Svulst ≤ 3 cm†, omgitt av lunge eller viscerale pleura. Ingen infiltrasjon proksimalt for lobær bronkie
T1a	Svulst ≤ 2 cm†
T1b	Svulst > 2 cm, men ≤ 3 cm†
T2	Svulst > 3 cm, men ≤ 7 cm†, eller svulst med én eller flere av følgende‡: Invaderer viscerale pleura, involverer hovedbronkie ≥ 2 cm distalt for carina, atelektase/obstruktiv pneumonitt med utbredelse til hilus, men som ikke involverer hele lungen
T2a	Svulst > 3 cm, men ≤ 5 cm†
T2b	Svulst > 5 cm, men ≤ 7 cm†
T3	Svulst > 7 cm†; eller direkte invasjon av brystveggen, diafragma, n. phrenicus, mediastinale pleura, eller parietale perikard; eller svulst i hovedbronkie < 2 cm distalt for carina§; eller atelektase/obstruktiv pneumonitt i hele lungen; eller separate svulster (satellittsvulster) i samme lungelapp som primærsvulsten
T4	Svulst uansett størrelse med infiltrasjon i hjerte, store kar, trachea, n. laryngeus recurrens, oesophagus, corpus vertebrae, eller carina; eller satellittsvulst(er) i en annen ipsilateral lungelapp enn primærsvulsten
N	Regionale lymfeknuter
N0	Ingen metastase til regionale lymfeknuter
N1	Metastase i ipsilaterale peribronkiale og/eller perihilære lymfeknuter og intrapulmonale knuter, inkludert infiltrasjon ved direkte innvekst
N2	Metastase i ipsilaterale mediastinale og/eller subkarinale lymfeknuter
N3	Metastase i kontralaterale mediastinale, kontralaterale hilære, ipsi- eller kontralaterale scalenus-, eller supraklavikulære lymfeknuter
M	Fjernmetastase
M0	Ingen fjernmetastase
M1a	Separat svulst i en kontralateral lungelapp; eller pleurale svulster eller malign pleuraeffusjon
M1b	Fjernmetastase
Spesielle situasjoner	
TX, NX, MX	T-, N-, eller M-status kan ikke bestemmes
Tis	Carcinoma in situ
T1§	Overflatisk spredning av svulst uansett størrelse, men begrenset til veggen av trachea eller hovedstammebronkie

†I største diameter.

‡T2-svulster med disse karakteristika klassifiseres som T2a hvis ≤ 5 cm.

§Overflatisk spredning i sentrale luftveier klassifiseres som T1.

||Ekskluderer pleuraeffusjon som er cytologisk negativ, ublodig, transudativ, og klinisk vurdert å ikke skyldes kreftsykdommen.

Med utgangspunkt i TNM-systemet har man definert fire stadiegrupper (inkludert undergrupper) med signifikante forskjeller i prognose.⁴ Tabellen under viser disse stadiegruppene med fem års gjennomsnittlig overlevelse både ved klinisk og patologisk stadieterminstelse.

Tabell 2 – Stadiegrupper²⁸

Stadiegruppe	T	N	M	5 års overlevelse	
				Klinisk stadium (prosent)	Patologisk stadium (prosent)
0	Tis	N0	M0		
Ia	T1a,	N0	M0	50	73
Ib	T2a	N0	M0	43	58
IIa	T1a,	N1	M0	36	46
	T2a	N1	M0		
	T2b	N0	M0		
IIb	T2b	N1	M0	25	36
	T3	N0	M0		
IIIa	T1-3	N2	M0	19	24
	T3	N1	M0		
	T4	N0,1	M0		
IIIb	T4	N2	M0	7	9
	T1-4	N3	M0		
IV	T1-4	N0-3	M1a,	2	13

Som nevnt, er sykdommens TNM-stadium avgjørende for hvilken behandlingsstrategi man velger, men det er selvsagt ikke slik at lungekreft i et gitt stadium alltid bør behandles etter en bestemt algoritme. To andre prognostiske faktorer man særlig vil vektlegge ved behandlingsvalget, er vekttao og pasientens funksjonstilstand (WHO – performance status). I tillegg foretar man preoperativt en generell klinisk utredning for å kartlegge komorbiditet, kardiovaskulær status og om pasienten har god nok lungefunksjon til å klare seg etter en eventuell lobektomi eller pneumonektomi.²⁹ De fleste publiserte retningslinjene for lungekreftbehandling tar allikevel utgangspunkt i TNM-stadieklassifikasjonen.

Standardbehandlingen ved NSCLC stadium I og II er kirurgisk intervensjon med kurativ intensjon (fortrinnsvis lobektomi). De pasientene som er medisinsk inoperable eller som motsetter seg kirurgisk behandling, tilbys stråleterapi med kurativ intensjon. Ved stadium IIIa er valget av behandling avhengig av om det er påvist spredning til mediastinale lymfeknuter (N2-sykdom). I disse tilfellene vil man nesten aldri velge å operere (kun ved deltakelse i kliniske studier der kirurgi kombineres med

(neo)adjuvant kjemoterapi og/eller strålebehandling). Primærbehandlingen for disse pasientene er kombinert strålebehandling og kjemoterapi. Hvis det ikke er N2-sykdom, vil man vurdere om svulsten er teknisk operabel. Ved sykdom i stadiegruppe IIIb anbefales multimodal behandling i form av kombinert torakal bestråling og kjemoterapi. Dersom det påvises kontralateral lungesvulst, malign pleuraeffusjon eller fjernmetastaser (stadium IV), gir man cellegiftbehandling bestående av to ulike cytostatika.^{4;30;31}

Presis og korrekt stadiebestemmelse er en forutsetning for å sikre at den enkelte pasient får optimal behandling for sin kreftsykdom. Ikke minst er det ønskelig å påvise NSCLC som er så fremskreden at behandling med kurativ intensjon vil være forgjeves. Disse pasientene kan da slippe påkjenningen ved for eksempel en pneumonektomi, og i stedet få palliativ behandling. I de senere år har PET/CT-undersøkelser blitt en viktig del av dette arbeidet.

Denne oversiktsartikkelen omhandler hvordan FDG-PET/CT-teknologien (heretter kalt PET/CT) best kan utnyttes i stadiebestemmelsen av nydiagnostisert NSCLC. For å forsøke å svare på dette, presenteres en oppdatert oversikt over forskningslitteraturen på området. PET/CT og andre aspekter ved primærdiagnostikk, lungekreftscreening, planlegging av stråleterapi, behandlingsmonitorering, ”restaging” (ny stadiebestemmelse etter behandling) og pasientoppfølging vil ikke bli omtalt. Selv om de her fremstilles som atskilte, vil diagnostikk og stadiebestemmelse i praksis ofte foregå samtidig. Andre undersøkelsesmetoder og bildediagnostiske modaliteter vil bli omtalt i den grad det er nødvendig for å plassere PET/CT i det totale utredningsopplegget, og som et sammenlikningsgrunnlag, der de er alternativer til PET/CT.

Metoder

Det ble utført usystematiske søk med PubMed-søkemotoren i MEDLINE-databasen (1966 til august 2009). De viktigste søkestrengene som ble brukt i ulike kombinasjoner av tre eller fire, var: (combined OR integrated OR hybrid OR dual OR co-registered OR coregistered OR fused OR fusion), pet/ct, pet-ct, ct/pet, (pet AND ct), (“positron emission tomography” AND (“computed tomography” OR “computer tomography”)), (“Positron-Emission Tomography” [Mesh] AND “Tomography, X-Ray Computed” [Mesh]), nslc, “non small cell lung carcinoma”, “non small cell lung cancer”, “non small cell bronchial carcinoma”, “non small cell bronchogenic carcinoma”, “Carcinoma, Non-Small-Cell Lung” [Mesh], staging og “Neoplasm Staging” [Mesh]. Disse søkene gav mellom 50 og 150 treff som ble gjennomgått. Relevante artikler ble identifisert ut ifra tittelen, eller ved å lese sammendraget ved tvil om de var relevante. Både original- og oversiktsartikler ble vurdert. I enkelte tilfeller der en artikkel oppgir referanser til relevante studier som jeg ikke har funnet ved egne søk, har jeg også inkludert disse. Dette dreier seg om bakgrunns litteratur som ikke direkte omhandler hovedtemaet i denne artikkelen. Der det har vært behov for å finne artikler som tar for seg mer avgrensede aspekter ved NSCLC-stadiebestemmelsen, ble det brukt andre søkestrenger i tillegg. Eksempler er: ”t-staging”, ”tumor delineation”, invasion AND (“chest wall” OR mediastinum OR mediastinal), ”n-staging”, (mediastinum OR mediastinal), (“lymph node” OR “lymph nodes”), (metastasis OR metastases), ”m-staging”, adrenal, bone, brain, liver og ”whole body”. I utvelgelsen av hvilke artikler som skal omtales i størst detalj, har jeg prioritert studiene med flest deltakere, metaanalyser og nyere studier (publisert etter tidligere oversiktsartikler).

Resultater og diskusjon

En fullstendig klinisk stadiebestemmelse av NSCLC krever at man benytter både invasive og ikke-invasive metoder. I det følgende presenteres en enkel oversikt over de ulike delene av en stadiebestemmelse. Det må imidlertid understrekes at ikke alle trinnene er passende eller nødvendig å gjennomføre i alle tilfeller. Tvert imot bør en undersøkelse kun gjøres dersom utfallet har behandlingsmessige konsekvenser.

Første steg i stadiebestemmelsen av NSCLC er vanligvis å gjøre en CT med intravenøst kontrastmiddel av thorax og øvre abdomen (lever og binyrer), dersom dette ikke er gjort helt nylig. CT kan kartlegge primærsvulstens størrelse, lokalisasjon og relasjon til andre strukturer (invasjon). Det kan i tillegg påvise og lokalisere satellittsvulster, pleuraeffusjon, forstørrede regionale lymfeknuter, og metastaser i lever, binyrer og avbildete skjelett- og bløtdeler. Høyoppløselige CT-bilder er dessuten nødvendig for bildeveiledning av vevsprøvetaking. Neste steg kan være å gjøre PET/CT-skanning, som har høyere sensitivitet enn CT alene for påvisning av lymfeknute- og fjernmetastaser. I dag er det vanlig at CT-undersøkelsen ved PET/CT er av høy kvalitet. Da kan man slippe å gjøre en separat diagnostisk CT, hvilket besparer tid, penger og antall undersøkelser for pasienten ("one-stop-shop"). I sjeldne tilfeller kan det være symptomer på fjernmetastatisk sykdom, til tross for negativ PET/CT. Da finnes det andre bildeundersøkelser man kan forsøke, som MR caput ved nevrologiske symptomer, skjelettscintigrafi og ultralyd av abdomen.^{17;31;32}

I de fleste tilfeller må metastasesuspekter funn ved bildeundersøkelser, særlig i lymfeknuter, bekreftes med vevsprøver. For å ta prøver av malignitetssuspekter mediastinale lymfeknuter må man bruke ulike teknikker avhengig av hvor i mediastinum de er lokalisert. Minst invasive og mest brukt er finnålsaspirasjonsteknikkene (FNA) i kombinasjon med ultralyd, hovedsakelig endobronkialt (EBUS) eller endoøsofagealt (EUS). Med disse teknikkene kan man nå de fleste viktige lymfeknutegruppene. Mer invasivt er fremre mediastinotomi (Chamberlain), mediastinoskopi og videoassistert torakoskopi. I dag benyttes disse

metodene hovedsakelig når lymfeknuter ikke er tilgjengelige for ultralydveiledet FNA. Noen ganger kan det dessuten være ønskelig å ha vevsprøve til histopatologisk undersøkelse, og ikke bare finnålsaspirert materiale. Prøvetaking fra primærsvulsten og eventuelle satellittsvulster eller fjernmetastaser kan som regel gjøres ved ultralyd- eller CT-veiledet perkutan FNA. I svært sjeldne tilfeller oppnår man ikke noen sikker klinisk stadiebestemmelse før torakotomi.^{4;33}

I det følgende presenteres hva slags rolle PET/CT kan spille i bestemmelsen av henholdsvis T-, N- og M-komponenten av stadieklassifikasjonssystemet for NSCLC. I praksis vil disse bestemmes ved én og samme PET/CT-skanning. De fremlegges allikevel her hver for seg fordi den vitenskapelige dokumentasjonen, fordeler og ulemper med PET/CT, og hvilke andre bildedannende teknikker som er aktuelle alternativer, er forskjellig for de ulike delene av stadiebestemmelsen.

PET/CT i T-stadiebestemmelse

Kartlegging av T-stadiet er den delen av stadiebestemmelsen som kanskje er mest avhengig av høyoppløselige bildeundersøkelser. For nøyaktig å bestemme svulstens størrelse og lokalisasjon samt å påvise innvekst i andre torakale strukturer, trengs det presis anatomisk informasjon. Både CT og MR er egnet til dette formålet, men ingen av dem er nøyaktige nok til å erstatte eksplorativ torakotomi i tvilstilfeller.³⁴ De fleste studiene som beregner sensitivitet og spesifisitet for påvisning av korrekt T-stadium med CT og MR, er over ti år gamle. For CT oppgis en sensitivitet mellom 56 og 87 % og en spesifisitet mellom 59 og 84 %. For MR er tallene henholdsvis 56-90 % og 80-86 %.³⁵⁻³⁷ Siden disse studiene ble publisert, har både CT- og MR-teknologien blitt vesentlig bedre. Det har vært hevdet at MR, på grunn av høyere bløtvevskontrastopløsning, er bedre enn CT for å oppdage og kartlegge invasjon i mediastinum.^{38;39} Dagens multidetektor-CT-skannere gir imidlertid en betydelig høyere bildeopløsning enn de som ble brukt tidligere, og det er neppe grunnlag for å anbefale rutinemessig MR for T-stadiebestemmelse.^{10;40} I bestemte tilfeller er det

riktignok enighet om at MR gir mer detaljerte bilder av svulstens invasjon. Det gjelder særlig apikale svulster med innvekst i plexus brachialis (såkalte sulcus superior- eller Pancoast-svulster), men også ved mistanke om invasjon i hjerte, subclavia-kar eller columna vertebralis.^{41;42} Ultralyd kan være enda mer sensitiv enn CT for å påvise innvekst i toraksvegg, som vist i en prospektiv studie av Bandi et al., og kan derfor være et nyttig supplement.⁴³

Bildene produsert av PET alene er ikke anatomisk detaljerte nok til å kunne brukes i T-stadiebestemmelsen.^{44;45} Med sin høyere bildeopløsning, kan PET/CT mer presist kartlegge svulstens størrelse, lokalisasjon og relasjon til andre strukturer. Cerfolio et al. har sammenliknet evnen til korrekt å bestemme T-, N- og M-stadium ved hjelp av PET alene eller PET/CT. I en gruppe på 91 pasienter oppnådde PET/CT korrekt T-stadiebestemmelse hos 70 %, mot 47 % for PET alene.⁴⁶ Halpern et al. fant at blant 30 pasienter behandlet med kirurgisk reseksjon, hadde PET/CT bestemt korrekt T-stadium hos 97 % (95 % KI: 83-100 %), og PET hos 67 % (95 % KI: 47-83 %).⁴⁷ I en rekke andre studier som også sammenlikner PET/CT og CT alene, og som derfor gjennomgås i større detalj senere, er det også påvist signifikante forskjeller i PET/CT og PET sin evne til å bestemme T-stadium.⁴⁸⁻⁵¹

Litteraturen som sammenlikner PET/CT og dedikert CT eller MR, gir ikke overbevisende dokumentasjon for at PET/CT er noe mer nøyaktig. Tilsynelatende kommer PET/CT godt ut sammenliknet med CT i flere av studiene. Ofte har man imidlertid bare sammenliknet med lavdose-CT-bildene fra PET/CT-undersøkelsen. Den største prospektive studien jeg har funnet som sammenlikner PET/CT og CT, er forfattet av Shim et al. I en populasjon på 106 pasienter med NSCLC, fant de at PET/CT og CT bestemte korrekt T-stadium i henholdsvis 86 og 79 % av tilfellene. Forskjellen var ikke statistisk signifikant.⁵² Pauls et al. påviste, på sin side, en signifikant forskjell i en studie fra 2007. Blant 80 pasienter, gav PET/CT samme funn som ved den patologiske T-stadiebestemmelsen hos 64 %, sammenliknet med 50 % for CT.⁴⁹ Antoch et al. fant en signifikant forskjell mellom PET/CT og CT da de undersøkte 16 pasienter (henholdsvis 94 og 75 % korrekt T-bestemmelse).⁵¹ Det

samme gjorde Lardinois et al. blant 40 pasienter, der CT ble gjort uten tilførsel av kontrastmiddel, (88 mot 58 %) og De Wever et al. blant 50 pasienter (86 mot 68 %).^{48;50} De to sistnevnte studiene sammenliknet også nøyaktigheten av integrert moderne PET/CT, og visuelt korrelerte PET- og CT-bilder vurdert side ved side. Lardinois fant en signifikant forskjell (88 % korrekt for PET/CT og 65 % for PET og CT), men det gjorde ikke De Wever (86 mot 72 % korrekt i favør av PET/CT). I de senere år har det også kommet publikasjoner som vurderer PET/CT mot moderne MR. I 2008 sammenliknet Yi et al. PET/CT og 3,0-T helkropps-MR (WB-MR) i en populasjon av 123 NSCLC-pasienter. PET/CT bestemte korrekt T-stadium hos 82 %, mens WB-MR gav rett stadium i 86 % av tilfellene. Forskjellen er ikke statistisk signifikant.⁵³ Plathow et al. fant heller ingen signifikant forskjell da de sammenliknet PET/CT og 1,5-T WB-MR. Studiepopulasjonen bestod av 52 pasienter med NSCLC i stadiegruppe IIIa eller IIIb (potensielt alle T-stadier), bestemt ved en annen institusjon. PET/CT bestemte korrekt T-stadium hos 96 %, mens tallet var 100 % for WB-MR, hvilket ikke er en signifikant forskjell.⁵⁴

Spesielle forhold vedrørende PET/CT i T-stadiebestemmelse

En situasjon der presis T-bestemmelse kan være vanskelig, er når svulsten er omgitt av atelektase eller inflammasjons- eller infeksjonsforandringer (pneumonitt). På CT-bilder har disse andre forandringene ofte omtrent samme tetthet som svulsten, og det vil være vanskelig å påvise hvor grensen går mellom lungevev med og uten malign infiltrasjon. I disse tilfellene kan PET/CT være til hjelp. På grunn av den økte (celle-)tettheten, vil atelektatisk lungevev ha høyere FDG-opptak enn normal lunge, men oftest lavere enn kreftvev.⁵⁵ Den begrensede litteraturen som er publisert om dette, peker mot at PET/CT er bedre enn CT eller PET alene til å skille atelektase og svulst.⁵⁶⁻⁵⁹ I tilfellene med peritumoral pneumonitt er det risiko for å overestimere svulstens størrelse på grunn av økt FDG-opptak i inflammatorisk vev.⁶⁰ I litteraturen er det imidlertid beskrevet at FDG-signalet gjerne er svakere og mer diffust i det pneumonittiske vevet. I den mer sentralt beliggende svulsten er FDG-opptaket mer homogent og intenst. En slik pneumonitt som ligger i nær lokalisasjon til svulsten, har

ofte sin årsak i at sistnevnte komprimerer bronkialtreets grener, med sekretretensjon og infeksjon som følge. CT-bildene man får med moderne PET/CT-skannere har så høy oppløsning at man i mange tilfeller kan påvise det partiet av bronkialtreet som er delvis eller totalt obstruert. På den måten kan man i alle fall delvis lokalisere svulsten.^{61;62} Et problem med forskningen som omhandler avgrensningen av lungesvulster, er at den hovedsakelig tar for seg volumbestemmelse i stråleterapiplanlegging, og ikke klinisk T-stadiebestemmelse. Dette medfører at pasientene som er inkludert i disse studiene, ikke primært får kirurgisk behandling, og man får dermed ikke noen god kontroll for PET/CT-funnene i form av patologisk stadiebestemmelse.

Et siste problem som skal nevnes i forbindelse med T-stadiebestemmelse med PET/CT, er at enkelte histologiske NSCLC-former har et lavere FDG-opptak enn de andre. Dette gjelder bronkioloalveolært karsinom, bronkopulmonale karsinoide svulster og høyt differensierte adenokarsinomer.³² Kanskje mest omtalt er bronkioloalveolært karsinom (BAC), som er en form for adenokarsinom. Den er angitt å utgjøre 1-9 % av alle lungekrefttilfeller, og er kjennetegnet ved langsom vekst langs de minste grenene av bronkialtreet. Det særegne er at den ikke invaderer stroma, pleura eller kar, men den regnes allikevel som ondartet på bakgrunn av cytologiske kriterier. Den metastaserer kun i spesielle, lavt differensierte tilfeller, men kan allikevel være dødelig ved at den vokser seg stor og reduserer gassutvekslingen i lungen.⁸ FDG-opptaket er i de fleste tilfeller av BAC så lavt at PET ikke pålitelig kan skille mellom svulst og normalt lungevev.^{63;64} I tillegg har den et vekstmønster som ofte gir CT-bilder med "ground glass opacities" og luftbronkogram, og rtg. thorax-bilder med pneumoniliknende konsolidasjon snarere enn en klassisk rundskygge. Alt dette vanskeliggjør nøyaktig bestemmelse av størrelse og lokalisasjon med PET/CT. Heldigvis egner den seg oftest for kirurgisk reseksjon, og har generelt sett en god prognose.⁶⁵ Bronkopulmonale karsinoide svulster har også ofte et lavere FDG-opptak enn forventet for maligne svulster. De visualiseres imidlertid ofte godt på CT-bilder, så man oppnår en T-stadiebestemmelse på den måten. Generelt er det slik at de atypiske og mer maligne karsinoidene er mer FDG-avide enn de mer godartete. Dette

skyldes den økte glukosemetabolismen som følger med de mest maligne svulstenes sterkt akselererte celleproliferasjon.^{66;67} Ved disse kreftformene virker det som om PET/CT er mer sensitiv når det gjelder å visualisere metastatisk sykdom enn sykdom uten spredning. Det kan igjen forklares med en økt malignitet og metabolisme i disse tilfellene. Man vil allikevel legge mindre vekt på negative PET/CT-funn for lymfeknute- og fjernmetastaser når primærsvulsten har et lavt FDG-opptak.

PET/CT i N-stadiebestemmelse

Påvisning av lymfeknutemetastaser har lenge vært en særlig utfordrende del av NSCLC-stadiebestemmelsen. Dette skyldes blant annet at de sjelden gir noen spesifikke symptomer, at de kan være vanskelig å påvise med konvensjonelle radiologiske bildeundersøkelser, og at de ikke alltid er lett tilgjengelige for histologisk eller cytologisk prøvetaking. Lymfeknutestatus har stor innvirkning på sykdommens prognose og behandlingsmuligheter, og man bør derfor tilstrebe en mest mulig nøyaktig N-stadiebestemmelse. Fem års overlevelse for pasienter uten fjernmetastaser er ved klinisk stadium N0, N1, N2 og N3 henholdsvis 42, 29, 16 og 7 %.⁶⁸ I utgangspunktet er primærbehandlingen kirurgi ved N1-sykdom, forutsatt M0-status og at svulsten er teknisk operabel. Når man planlegger kurativ strålebehandling er det særlig viktig å identifisere peribronkiale og -hilære patologiske knuter fordi strålefeltet må omfatte disse. Retningslinjene for NSCLC-behandling sier at kirurgi med adjuvant terapi) kan tilbys i forbindelse med kliniske forsøk hos pasienter med N2-sykdom (stadiegruppe IIIa). Kirurgisk behandling er derimot aldri aktuelt ved sykdom i N3-stadium.³⁰ Om mediastinale lymfeknutemetastaser er lokalisert ipsilateralt (N2) eller kontralateralt (N3) i forhold til primærsvulsten, kan dermed medføre at man velger to helt ulike behandlingsstrategier.¹⁰ Derfor er det viktig å ikke bare påvise tilstedeværelsen av slike metastaser, men også å lokalisere nøyaktig hvor de er.

CT – Morfologiske tegn på lymfeknutemetastase

En viktig målsetning for den kliniske stadiebestemmelse er å begrense antallet unødvendige torakotomier. Det innebærer at man må identifisere flest mulig av pasientene med inoperabel sykdom, hvilket krever metoder med høy sensitivitet for metastaser. Før PET-teknologien på midten av 90-tallet ble tatt i bruk i onkologisk diagnostikk, var CT og MR de viktigste hjelpemidlene i ikke-invasiv N-stadiebestemmelse. Det viktigste tegnet på metastase ved disse undersøkelsene er en økning i lymfeknutestørrelsen, der > 1 cm langs den korteste akse vurderes som forstørret. Dette har vist seg å ikke være særlig pålitelig. Mindre knuter kan ofte inneholde metastaser, og størrelse over 1 cm er ikke alltid uttrykk for malign infiltrasjon. I en stor studie tok Prenzel et al. for seg totalt 2891 hilære og mediastinale lymfeknuter fra 256 pasienter med NSCLC. De sammenliknet størrelsen på lymfeknuter med og uten histopatologisk påviste metastaser.

Gjennomsnittstørrelsen på de patologiske knutene var $10,7 \pm 4,7$ mm, mot $7,05 \pm 3,7$ mm, hvilket er en statistisk signifikant forskjell. Allikevel viste det seg at hele 44 % av de patologiske knutene var under 1 cm, mens 21 % av de benigne var over 1 cm. I studien beregnet de dessuten at 12 % av pasientene med pN1- eller pN2-sykdom ikke hadde noen forstørrede lymfeknuter. I tillegg hadde 73 % av tilfellene med pN0-status minst én knute større enn 1 cm.⁶⁹ Konklusjonen var at størrelse alene ikke er pålitelig nok til sikkert å kunne skille mellom benigne og maligne lymfeknuter. Flere mindre studier har kommet frem til liknende resultater.⁷⁰⁻⁷² Ettersom størrelse er det viktigste tegnet CT og MR kan vurdere med tanke på lymfeknutemetastaser, er det ikke overraskende at den diagnostiske nøyaktigheten er lavere enn ønsket. Forskningen har for lengst bekreftet dette. I ulike studier rapporteres sensitivitet fra 61 til 64 % og spesifisitet fra 57 til 93 %, for påvisning av lymfeknutemetastaser hos NSCLC-pasienter.⁷³⁻⁷⁵ Man har forsøkt flere ulike øvre grenseverdier for ikke-patologisk lymfeknutestørrelse. Selv om man kan øke sensitiviteten ved å senke grensen, vil spesifisiteten ofte bli uakseptabelt lav. Ved å heve grensen oppnår man høyere spesifisitet, men til gjengjeld blir sensitiviteten lav. MR synes å ha omtrent samme nøyaktighet som CT i N-stadiebestemmelse. Webb et al. sammenliknet CT og MR når

det gjaldt å skille mellom N0/1-sykdom og N2/3-sykdom. MR hadde en sensitivitet på 48 % og en spesifisitet på 64 %, mot 52 % og 69 % for CT.³⁵ Med CT og MR kan man også vurdere de enkelte lymfeknutenes form og om de vokser inn i hverandre eller andre strukturer. Dette er spesifikke funn for malign sykdom, men det forekommer såpass sjelden ved NSCLC at funnet regnes for å ha en enda lavere negativ prediktiv verdi enn størrelse.

PET – Funksjonelle tegn på lymfeknutemetastase

Selv om patologiske lymfeknuter er morfologisk normale, så vil de i mange tilfeller være funksjonelt unormale. Det er dette man kan utnytte med PET, som visualiserer den økte metabolismen i lymfeknuter med malign infiltrasjon. Det er godt dokumentert at FDG-PET har høyere sensitivitet og spesifisitet enn CT når det gjelder å påvise mediastinale lymfeknutemetastaser. Forskningslitteraturen om dette er omfattende, og det har dessuten blitt publisert flere systematiske oversikter med metaanalyser som sammenlikner PET og CT i N-stadiebestemmelse. Det er kun disse som vil bli gjennomgått her. Den nyeste og mest omfattende metaanalysen jeg er funnet, er publisert av Silvestri et al. i 2007. De søkte systematisk gjennom litteraturen etter studier som beregner sensitivitet og spesifisitet av henholdsvis CT og PET for påvisning av mediastinale lymfeknutemetastaser. De inkluderte studiene er publisert mellom 1991 (1994 for PET) og juni 2006. For CT fant de 43 studier med totalt 5111 pasienter, og for PET fant de 44 studier med 2865 pasienter. Studier som omhandlet integrert PET/CT ble ikke inkludert. For CT ble det beregnet en median sensitivitet på 51 % (95 % KI: 47-54 %) og spesifisitet på 86 % (95 % KI: 84-88 %). For PET var sensitivitet og spesifisitet henholdsvis 74 % (95 % KI: 69-79 %) og 85 % (95 % KI: 82-88 %). Det ble altså funnet en signifikant forskjell i sensitivitet, men ikke i spesifisitet.¹⁷ Metaanalyser publisert før denne har for PET funnet median sensitivitet på 79-85 % og spesifisitet på 87-96 %. For CT har de beregnet sensitivitet på 57-68 % og spesifisitet på 76-82 %.⁷⁶⁻⁸¹ Disse publikasjonene har naturligvis inkludert mange av de samme originalartiklene som Silvestri et al. i sine analyser,

men de har til en viss grad brukt ulike statistiske metoder, inklusjons- og eksklusjonskriterier.

Når man identifiserer et område med økt FDG-opptak på PET-bilder må man vurdere om dette er tilstrekkelig høyt til å kunne representere en metastase. Dette kan gjøres rent visuelt ved å sammenlikne opptaket (fargesignalets intensitet) med bakgrunnsopptaket i annet friskt vev (for eksempel mediastinalt blod eller lever). Alternativt kan man støtte seg på et semikvantitativt mål på FDG-opptaket, såkalt standardisert opptaksverdi (SUV). Jo høyere den maksimale SUV-verdien er, desto større er sannsynligheten for malignitet. Undersøkelsens sensitivitet og spesifisitet for påvisning av metastaser er avhengig av hvilken grenseverdi man velger for å skille normalt og malignt vev. Ved å redusere den nedre grenseverdien for maksimal SUV, vil man øke sensitiviteten, men få flere falske positive funn. Ved å øke terskelverdien får man økt spesifisitet, men flere falske negative funn. Det vanligste er å bruke en verdi på 2,5, hvilket synes optimalt med tanke på å minimere antallet falske positive og negative funn.⁸²⁻⁸⁴

PET/CT – Morfologiske og funksjonelle tegn på lymfeknutemetastase

Integrert PET/CT har flere fordeler sammenliknet med PET og CT hver for seg. Det er lettere å korrelere de strukturelle (CT) og de funksjonelle (PET) tegnene på tilstedeværelse eller fravær av kreftsykdom i den enkelte lymfeknute. Med CT-komponenten blir det også lettere å presist lokalisere knuter med økt FDG-opptak.⁸⁵ Dette gir en mer korrekt stadiestemmelse fordi man kan se nøyaktig hvilke lymfeknutegrupper som er involvert. I planleggingen av de invasive stadiestemmelsesmetodene vil selvsagt også en mer presis lokalisering være til hjelp. I forhold til hva tilfellet er for PET og CT alene, er det publisert relativt få studier som spesifikt omhandler PET/CT i N-stadiestemmelse. Shim et al. studerte totalt 393 lymfeknutegrupper fra 106 pasienter. Sensitivitet og spesifisitet for PET/CT var henholdsvis 85 og 84 % for påvisning av metastaser i lymfeknutegruppene (ikke på pasientnivå).⁵² Det er ikke overbevisende dokumentasjon for at PET/CT gir mer

nøyaktig N-stadiebestemmelse enn PET og CT gjort hver for seg. Allikevel taler den kortere bildeakkvireringstiden med PET/CT og forbedringen i anatomisk lokalisering, til fordel for den nyere teknologien. Studier av Lardinois, Cerfolio, Halpern, De Wever, Yi, Plathow, Yang, Billé og Subedi fant at PET/CT bestemmer korrekt N-stadium i rundt 80 % av tilfellene.^{46-48;50;53;54;86-88}

Det kan virke som om den største fordelene med PET/CT sammenliknet med separat akkvirert PET og CT, er en vesentlig høyere positiv prediktiv verdi (PPV) samt en noe høyere spesifisitet.⁸⁹ Antallet falske positive funn er lavere ved PET/CT enn ved PET alene. Dette skyldes igjen at PET/CT gir et tillegg av morfologisk informasjon som for eksempel kan avgjøre om et FDG-opptak er lokalisert til en lymfeknute eller til en nærliggende ansamling med brunt fettvev. Sammenliknet med CT og MR, har både PET og PET/CT en høy negativ prediktiv verdi (NPV). Det har derfor lenge vært diskutert om invasive teknikker er nødvendig for N-stadiebestemmelsen i PET/CT-negative tilfeller. Enkelte studier har konkludert med at PET/CT har for lav sensitivitet til å kunne erstatte ikke-selektiv bruk av invasive metoder.^{90;91} Tidligere brukte man oftest mediastinoskopi til dette formålet. Dette er en kostbar metode med en ikke ubetydelig komplikasjonsrisiko. I dag, da man hovedsakelig benytter FNA-teknikker, er det mindre som taler for tilbakeholdenhet med invasive metoder.⁹²⁻⁹⁴ På grunn av en noe lavere sensitivitet enn de mer invasive metodene, anbefaler retningslinjene at negativ FNA kontrolleres med mediastinoskopi.^{33;95} Når primærsvulsten er liten (T1) er pretestsannsynligheten for metastaser lavere enn ved større svulster. Enkelte forfattere har imidlertid hevdet at forekomsten av PET/CT-negative mikrometastaser er såpass høy ved T1-sykdom at bare histopatologisk undersøkelse gir en tilfredsstillende NPV.⁹⁶ En retrospektiv studie av Meyers et al. vurderte kostnad-nytte av rutinemessig mediastinoskopi hos 248 pasienter med PET- og CT-bestemt stadiegruppe I. De konkluderte med at den beskjedne økningen i overlevelse ikke rettferdiggjør kostnadene ved en slik strategi.⁹⁷ Ved påvisning av N2/3-sykdom med PET/CT er NPV avhengig av en rekke faktorer. De fleste studier konkluderer med at i enkelte pasientgrupper er NPV så lav at invasive undersøkelser er indisert ved negativ PET/CT.⁹⁸⁻¹⁰² NPV faller med økende pretestsannsynlighet for

mediastinal metastasering. Al-Sarraf et al. har definert en rekke faktorer i sykdomsbildet som predikerer (okkulte) metastaser. Faktorer som ifølge forfatterne bør medføre invasiv N2/3-bestemmelse er: sentralt beliggende svulst, svulst i øvre høyre lungelapp, forstørrede mediastinale lymfeknuter på CT, og PET-bestemt N1-status.¹⁰³ Mange ulike faktorer kan redusere den maksimale SUV for lymfeknutemetastaser, hvilket også reduserer NPV av PET/CT. De viktigste eksemplene er røyking, beliggenhet i bakre mediastinum, hyperglykemi, hyperinsulinemi og histologisk krefttype med lavt FDG-opptak (BAC, karsinoide svulster, høyt differensierte adenokarsinomer).¹⁰⁴ De nyere kliniske retningslinjene for N-stadiebestemmelse tar hensyn til noen av disse forholdene. Anbefalingene ved NSCLC i stadiegruppe I er å foreta invasiv stadiebestemmelse i alle tilfeller, bortsett fra der primærsvulsten er perifert beliggende med normalt høy maksimal SUV og antatt FDG-avid histologisk type, N0-status ved PET/CT og normalstore mediastinale lymfeknuter (≤ 16 mm).^{33;95}

Falske positive PET/CT-funn ved N-stadiebestemmelse

PET/CT er regnet for å ha en vesentlig høyere PPV enn PET alene, men årsakene til falske positive funn er allikevel mange og relativt hyppig forekommende. Både ved akutte og kroniske inflammatoriske prosesser er det velkjent at regionale lymfeknuter har et økt FDG-opptak og samtidig kan være forstørret. Det er beskrevet falske positive PET/CT-funn ved sarkoidose, Wegeners granulomatose, revmatoid artritt, amyloidose, tuberkulose, silikose, antrakose, koksidiomykose, histoplasmose og reaktiv lymfeknutehyperplasi i forbindelse med inflammasjon eller infeksjon i lungene.^{32;105-110} Rester av brunt fettvev langs cervikalcolumna, øvre torakalcolumna og i øvre mediastinum kan ha et intenst FDG-opptak. Dette er som regel jevnt fordelt, symmetrisk på begge sider av midtlinjen, men i enkelte tilfeller kan opptaket være mer fokalt og likne en lymfeknutemetastase.¹¹¹ Alle disse kildene til falske positive funn medfører en lavere PPV ved PET/CT-funn i N-stadiebestemmelsen. Dette er bakgrunnen for at retningslinjene tilrår at alle PET/CT-påviste lymfeknutemetastaser skal bekreftes med vevsprøve.^{17;95} De eneste unntakene fra dette er hvis det er tydelig

at mediastinum er infiltrert med tallrike metastaser, eller der en mer nøyaktig N-stadiebestemmelse ikke vil endre behandlingsopplegget (for eksempel ved M1-status). I de senere år har særlig enkelte japanske forskere vurdert moderne MR-teknologi (diffusjonsvekting og STIR) som et alternativ til PET/CT. Den viktigste fordelene med MR som presenteres, er en høyere PPV. Det ser imidlertid ikke ut til å være noen signifikant forskjell i diagnostisk nøyaktighet (accuracy).¹¹²⁻¹¹⁴

PET/CT i M-stadiebestemmelse

Når man forsker på ulike bildeundersøkelsers nøyaktighet ved påvisning av fjernmetastaser er det vanskelig å få pålitelige data. Et positivt funn kan som regel bekreftes eller avkreftes med en vevsprøve. Et negativt funn, derimot, lar seg ikke kontrollere med mindre det finnes en annen bildeundersøkelse som man vet har svært høy sensitivitet (gullstandard), hvilket nesten aldri er tilfellet. Hvis en ferdigutredet pasient senere skulle vise seg å ha spredning av sin kreftsykdom, er det oftest umulig å fastslå om metastasene oppstod før eller etter at den aktuelle undersøkelsen ble utført. Man kan imidlertid sammenlikne antallet metastaser som oppdages i en gruppe som får utført en bestemt undersøkelse med antallet i en gruppe som ikke får utført undersøkelsen. Et annet mål på nytteverdien av en undersøkelse er antallet unødvendige torakotomier, der inngrepet anses unødvendig når pasienten postoperativt viser seg å ha uoppdaget spredning av sykdommen.

M1-sykdom anses for inkurabel i nesten alle tilfeller, i hvilket fall annen behandling enn palliasjon vil være upassende. Det er derfor sterkt ønskelig å utelukke spredning av sykdommen før man begir seg ut på kirurgi eller strålebehandling med kurativ intensjon. Spørsmålet blir da hvor nøye og hvordan man skal lete etter metastaser, og hvor stor usikkerhet man kan akseptere. Svaret vil blant annet avhenge av presisjonen til de undersøkelsesmetodene man har til rådighet. Ulike kilder angir at 15 til 40 % av pasientene med NSCLC har M1-sykdom på diagnosetidspunktet. Sannsynligheten for at det foreligger spredning øker med mer fremskreden T- og N-status.^{27;115-118} Det

betyr at det er i pasientgruppen med avansert lokoregional sykdom, der man allikevel vil behandle med kurativ intensjon, at det er særlig mye å tjene på korrekt M-stadiebestemmelse. I mange tilfeller vil metastatisk sykdom være symptomatisk, eller gi seg til kjenne ved klinisk undersøkelse eller avvik i blodprøvesvar. I slike tilfeller vil man alltid utrede videre med egnede bildeundersøkelser. Hvilke undersøkelser man skal gjøre i M-stadiebestemmelsen hos asymptomatiske pasienter, er derimot gjenstand for diskusjon.¹¹⁹

Sentralnervesystemet

Det organet som NSCLC hyppigst metastaserer til, er hjernen.¹¹⁶ De fleste pasienter med cerebrale metastaser vil ha unormale funn ved en klinisk evaluering. Dette kan være spesifikke nevrologiske utfall, som tegn på en intrakranial prosess, men oftest er det mer uspesifikke nevrologiske tegn eller generaliserte symptomer på metastatisk sykdom. Silvestri et al. har oppsummert litteraturen, og angir at en negativ klinisk evaluering har en median prediktiv verdi på hele 97 %.¹⁷ Cerebral CT har en tilfredsstillende sensitivitet for å oppdage hjernemetastaser hos asymptomatiske pasienter.¹²⁰⁻¹²⁴ Colice et al. konkluderer imidlertid i sin kostnad-nytte-analyse med at ikke-selektiv bruk av CT caput er ulønnsomt ved negativ klinisk evaluering.¹²⁵ MR caput har enda høyere sensitivitet enn CT, og kan påvise flere og mindre lesjoner. Allikevel er det, som for CT, ikke dokumentasjon for å kunne anbefale rutinemessig MR ved negativ klinisk evaluering.^{126;127} Ved sykdom i stadiegruppe III der man vurderer behandling med kurativ intensjon, er imidlertid risikoen for hjernemetastaser så høy at mange vil hevde at screening er indisert. Dette gjelder kanskje særlig for de histologiske typene som oftest metastaserer til sentralnervesystemet (adenokarsinom og storcellet karsinom), men anbefalingene i de publiserte retningslinjene tar bare hensyn til stadiegruppen. De finner heller ikke grunnlag for å anbefale MR fremfor CT av hodet, men dette er ganske kontroversielt.^{17;128} PET er mindre egnet til å påvise hjernemetastaser. Det høye fysiologiske FDG-opptaket i hjernen gjør at kontrasten mellom friskt vev og kreftvev gjerne er liten. I tillegg er hjernemetastaser ofte små, hvilket gjør at de ikke alltid kan avbildes med den relativt lave bildeopløsningen ved

PET. Marom et al. rapporterte en sensitivitet på bare 60 % i et pasientmateriale der CT og MR hadde 100 % sensitivitet.¹²⁹ Andre studier konkluderer også med at FDG-PET ikke egner seg til påvisning av hjernemetastaser.^{130;131} Jeg har ikke funnet noen studier som sammenlikner PET/CT med CT eller MR i påvisningen av hjernemetastaser. Det ser allikevel ut som at de fleste fagfolk ikke tror at PET/CT kan erstatte dedikert CT eller MR på dette området.^{61;132;133} Når det gjøres helkropps-PET/CT for stadiebestemmelse av NSCLC er hodet vanligvis inkludert, men man skanner normalt ikke etter hjerneprotokollen. CT-bildene man får ved en slik skanning kan være egnet som screening, men ved sterk mistanke om metastaser er dedikert CT/MR caput klart å foretrekke.

Skjelettet

Skjelettet er det nest hyppigste organet med ekstratorakal spredning av NSCLC. Som ved cerebral spredning, vil de fleste tilfeller med skjelettmetastaser gi symptomer. Silvestri et al. har i sin litteraturoppsummering beregnet en NPV for klinisk evaluering (anamnese, klinisk undersøkelse og biokjemiske parametere) på 90 %.¹⁷ Denne relativt høye verdien har ledet enkelte forfattere til å anbefale at supplerende undersøkelser av skjelettet kan utelates ved manglende kliniske tegn på metastase.^{134;135} Andre har hevdet at dette vil være uforsvarlig, og medføre et uakseptabelt høyt antall unødvendige torakotomier.^{136;137} En viktig grunn til at det ble anbefalt å utelate bildeundersøkelser ved lav pretestsansynlighet for metastaser (negativ klinisk evaluering), er at undersøkelsesmetoden man da hadde til rådighet, Tc-99m-skjelettscintigrafi, har lav spesifisitet. I en pasientpopulasjon med lav pretestsansynlighet for metastaser vil altså mange av funnene ved en slik undersøkelse være falske positive. PET har vist seg å være velegnet til å påvise skjelettmetastaser. I ulike studier er det beregnet både sensitivitet og spesifisitet over 90 % og en signifikant høyere nøyaktighet enn skjelettscintigrafi.^{129;138;139} PET/CT ser ut til å ha flere fordeler fremfor PET alene i diagnostikk av skjelettmetastaser. Metastaser i beinvev kan være osteolytiske eller osteoblastiske. PET har høy sensitivitet for førstnevnte, men ikke for osteoblastiske, som synes å ha lavere FDG-

aviditet.¹⁴⁰ Dette er et problem som langt på vei løses med PET/CT-teknologien, ved at disse lesjonene ofte godt lar seg avbilde med CT. Flere nye studier har vurdert PET/CT i påvisning av skjelettmetastaser. Liu et al. sammenliknet PET/CT med PET alene og CT alene (fra PET/CT-skanner uten intravenøst kontrastmiddel). Det er en retrospektiv studie med 362 pasienter, der 82 viste seg å ha skjelettmetastaser ved senere undersøkelse. Forfatterne fant at PET/CT på pasientbasis hadde en sensitivitet på 93,9 % og en spesifisitet på 98,9 %, signifikant høyere enn PET alene (sensitivitet: 84,1 %, spesifisitet: 93,2 %) og CT alene (sensitivitet: 74,4 %, spesifisitet: 90,7 %).¹⁴¹ Song et al. tok for seg 1000 pasienter, hvorav 105 med skjelettmetastaser, og sammenliknet PET/CT og skjelettscintigrafi retrospektivt. De fant en signifikant forskjell i sensitivitet, med 94,3 % ved PET/CT og 78,1 % ved scintigrafi. Forskjellen i spesifisitet var imidlertid mindre ($p=0.006$), med 98,8 % ved PET/CT og 97,4 % ved scintigrafi. En så liten forskjell er ganske enestående i litteraturen på området. Forfatterne foreslår selv at det kan skyldes at de under tolkningen av scintigrafibildene sammenliknet dem med bilder fra andre radiologiske undersøkelser.¹⁴² I nok en retrospektiv studie fant Min et al. blant 182 pasienter, hvorav 30 med skjelettmetastaser, en signifikant høyere spesifisitet ved PET/CT (94,1 %) enn ved scintigrafi (44,1 %), men samme sensitivitet (93,3 %).¹⁴³ Dessverre er det ikke mange prospektive studier som tar for seg dette. Takenaka et al. fant bare små, ikke-signifikante forskjeller da de sammenliknet diffusjonsvektet WB-MR med skjelettscintigrafi og PET/CT.¹⁴⁴ I en liten prospektiv studie sammenliknet Krüger et al. PET/CT med scintigrafi og ^{18}F -PET. De fant ingen forskjell i spesifisitet, men PET/CT var mer sensitiv enn scintigrafi. ^{18}F -PET var falsk negativ hos én pasient mens PET/CT var falsk negativ hos fire, men forskjellen er neppe statistisk signifikant.¹⁴⁵ Ulike inflammatoriske prosesser er svært vanlig i knokler og ledd. Disse kan være en kilde til falskt positivt FDG-opptak, og følgelig bør positive PET/CT-funn verifiseres med biopsi. Dette kan bare utelates ved svært overbevisende tegn på metastase, eller hvis metastatisk sykdom tidligere er histopatologisk bekreftet fra en annen lesjon.

Lever og binyrer

Det er sjelden spesifikke symptomer eller tegn ved abdominale metastaser. Mer uklare symptomer og lettere avvik i den kliniske evalueringen forekommer nok allikevel i de fleste tilfeller. Silvestri et al. beregnet at en negativ klinisk evaluering har en median prediktiv verdi på 97 % for fravær av abdominale metastaser. Dette tallet er nok høyere enn den virkelige NPV. Det kan skyldes at studiene Silvestri tok for seg, brukte CT abdomen som kontroll. CT har ikke høy nok sensitivitet til å være noen gullstandard i denne sammenhengen, og det er sannsynlig at flere tilfeller forble uoppdaget med både klinisk evaluering og CT.¹⁷ Benigne lesjoner som cyster og hemangiomer er vanlig i lever. Å skille slike fra metastaser ved CT-undersøkelse kan være krevende, men tilførsel av intravenøst kontrastmiddel gjør det mye lettere. Igjen er det så et spørsmål om det er indisert å gjøre undersøkelsen når det ikke er kliniske tegn til levermetastaser.¹¹⁹ En mye brukt løsning er å inkludere øvre abdomen ved den diagnostiske CT-undersøkelsen som alltid gjøres i utredningen av lungekreft. I en metaanalyse basert på seks studier, beregnet Hillers et al. at 4 av 268 asymptomatiske pasienter (1,5 %; 95 % KI: 0,1-3,0 %) ble spart en unødvendig torakotomi som følge av bildeundersøkelse av lever.¹⁴⁶ Det har vært publisert lite om nøyaktigheten av PET i påvisning av levermetastaser. I to små prospektive studier hadde PET svært høy sensitivitet og spesifisitet (> 97 %), og var mer nøyaktig enn CT (uklart om det er brukt kontrastmiddel).^{129;147} Jeg har ikke funnet noen artikler som spesifikt omtaler levermetastaser og PET/CT. Benigne binyreadenomer har en høy prevalens i befolkningen. Dette reduserer mange bildeundersøkelsers spesifisitet for binyremetastaser. Det er ikke enighet om hvor stor andel av unilaterale binyreoppfyllinger hos NSCLC-pasienter som representerer henholdsvis metastaser og adenomer.¹⁴⁸⁻¹⁵¹ Dette skyldes trolig at det er betydelige forskjeller mellom pasientpopulasjonene i de ulike studiene. Disse forskjellene består blant annet i om pasienter med SCLC (som oftere metastaserer til binyrer) og pasienter med andre fjernmetastaser (med økt sannsynlighet for binyremetastaser) er inkludert. Uansett er det enighet om at det kan være vanskelig å skille benigne og maligne binyresvulster med bildeundersøkelser. Derfor er det, som alltid, ønskelig at mistenkelige lesjoner

kontrolleres med vevsprøve.¹⁵²⁻¹⁵⁴ CT er rapportert å ha lav sensitivitet, under 50 %, for påvisning av binyremetastaser.^{155;156} Det er usikkert om MR er noe mer sensitiv enn CT, men ulike MR-teknikker kan være nyttige for å skille mellom benigne og maligne binyresvulster.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ De få studiene som spesifikt har undersøkt binyremetastaser, har funnet at PET har høy sensitivitet (over 90 %).^{129;160} Spesifisiteten synes imidlertid å være noe lavere, da det har vist seg at FDG-opptaket i enkelte benigne adenomer kan være like høyt som i maligne svulster.^{161;162} Allikevel ser det ut til at PET er bedre enn både CT og MR for å identifisere benigne binyresvulster hos kreftpasienter.¹⁶³⁻¹⁶⁶ Jeg har ikke funnet noen artikler som omhandler bruk av PET/CT for å påvise binyremetastaser. Det er imidlertid publisert flere studier som vurderer hvor nøyaktig PET/CT kan skille mellom maligne og benigne binyresvulster hos kreftpasienter. Dessverre har ingen av dem begrenset seg til en populasjon der alle har NSCLC. Blake et al. vurderte retrospektivt 41 binyresvulster hos 38 pasienter med ulike kreftformer (åtte med lungekreft). PET/CT identifiserte korrekt alle de maligne svulstene (100 % sensitivitet) med en spesifisitet på 93,8 %. PET alene var like sensitiv, men med signifikant lavere spesifisitet (78,1 %).¹⁶⁷ I en annen retrospektiv studie med 150 pasienter, der cirka en tredjedel hadde lungekreft, fant Metser et al. samme høye sensitivitet ved PET/CT og PET alene, men at PET/CT var mer spesifikk.¹⁶⁸ Boland et al. beregnet at PET/CT hadde sensitivitet og spesifisitet på 99-100 % for å karakterisere binyresvulster som maligne eller benigne.¹⁶⁹ Sung et al. tok for seg en populasjon på 42 pasienter med 61 binyresvulster, der alle hadde lungekreft. Retrospektivt fant de at PET/CT hadde sensitivitet, spesifisitet og accuracy på henholdsvis 80 % , 89 % og 84 %. Accuracy var signifikant høyere enn for PET alene ($p=0,031$), men det var ikke sensitiviteten ($p=0,5$) eller spesifisiteten ($p=0,125$), sett hver for seg.¹⁷⁰

Pleura

I det nye TNM-systemet for stadiebestemmelse av NSCLC klassifiseres også sekundære svulster i pleura og malign pleuraeffusjon som M1-sykdom (M1a). CT har en ganske høy sensitivitet (90 %) for å påvise mindre mengder pleuravæske.¹⁷¹ Det er

viktig å bestemme om pleuraeffusjon er en direkte konsekvens av kreftsykdommen. CT kan ikke sikkert avgjøre dette.¹⁷² PET har vesentlig høyere sensitivitet (89-100 %) og spesifisitet (67-94 %) enn CT for å påvise malign involvering av pleura.¹⁷³⁻¹⁷⁶ Eksudater eller transudater hos pasienter med NSCLC bør alltid utredes med aspirasjon og cytologiske samt andre undersøkelser. Det er imidlertid velkjent at NPV ved cytologisk undersøkelse av pleuravæske ikke er 100 %. Med sin høye sensitivitet, kan PET-resultatet være et nyttig tilleggundersøkelse ved negativ cytologi. Sjeldnere kan spredning av lungekreft i pleura forekomme uten pleuraeffusjon. Lesjonene ved slik spredning er ofte for små (< 5 mm) til å oppdages ved PET alene. Det er vist at PET/CT med sin høyere bildeoppløsning, har en signifikant høyere sensitivitet for å påvise et slikt sykdomsbilde.¹⁷⁷

Undersøkellesprotokoll og feilkilder ved M-stadiebestemmelse

Det har vært diskutert hvor stor del av kroppen som må avbildes med PET/CT for å oppnå en tilfredsstillende nøyaktig M-stadiebestemmelse. Vanlig protokoll for helkropps-PET/CT har vært å skanne området mellom skallebasis og midten av lårene. Kombinert med MR (eventuelt CT) av hodet, vil en slik undersøkelse oppdage de aller fleste fjernmetastaser. Et alternativ er å gjøre PET/CT fra isse til lår uten dedikert MR/CT caput. Dette gir en noe lavere sensitivitet for hjernemetastaser, men kan være akseptabelt ved lav pretestsannsynlighet for metastase. En helkropps-PET/CT gir en høy strålingsdose.¹⁷⁸ Dette er imidlertid sjelden noe bekymringsmoment, ettersom gjennomsnittsalderen for lungekreftpasienter er såpass høy. Både strålingsdosen og bildeakkvireringstiden øker med størrelsen på området av kroppen som avbildes. Enkelte har derfor hevdet at PET/CT fra skallebasis til og med nyrene er tilstrekkelig i tilfeller med lav sannsynlighet for M1-sykdom.¹⁷⁹ Andre, på sin side, har vist at skjelett- og bløtvevsmetastaser ikke sjelden forekommer distalt i underekstremitetene. De har derfor tatt til orde for at en helkropps-PET/CT-undersøkelse bør omfatte hele kroppen (til fotsåle).¹⁸⁰

Pasienter med NSCLC er ofte eldre tidligere eller nåværende tobakkrøykere, hvilket medfører at de har økt risiko for flere ulike kreftformer. Ikke sjelden, kanskje i opptil

20 % av tilfellene, har NSCLC-pasienter en annen kreftsykdom i tillegg til lungekreft, såkalt second primary malignancy. Helkroppsp-PET/CT vil kunne identifisere mange av disse pasientene, hvilket selvsagt er gunstig for å sikre dem optimal kreftbehandling.¹⁸¹⁻¹⁸⁴

Jo større del av kroppen som skannes, desto større er sjansen for å gjøre falske positive funn. Det er velkjent at FDG kan akkumuleres i tverrstripet muskulatur, særlig etter kraftig eller vedvarende kontraksjon. Derfor er det viktig at pasienten hviler mellom FDG-injeksjon og skanning. FDG-opptaket i muskler er som regel bilateralt, symmetrisk og jevnt fordelt i den avlange muskelen. I tillegg vil man med CT-komponenten i PET/CT oftest kunne fastslå om FDG-opptaket er lokalisert i eller utenfor en muskel. Rester av FDG-avid brunt fettvev forekommer hos enkelte pasienter i området rundt binyrene. De korresponderende CT-bildene vil være til hjelp med å skille mellom fett og binyre. Det er rapportert økt FDG-opptak i intravaskulære tromber eller aterosklerotiske plakk.¹⁸⁵ Lokalisering og morfologi vil som regel kunne avsløre at dette ikke representerer metastaser. Fysiologisk FDG-opptak kan forekomme i både eggstokker og livmor under den normale menstruasjonssyklus. Et fokalt ovarialt opptak ses typisk i dagene før og etter eggøsning (dag 8 til 18 i syklus). Menstruasjonsanamnese, CT og, om nødvendig, ultralyd vil oftest kunne utelukke metastatisk sykdom.¹⁸¹

Klinisk nytteverdi og kostnader av PET/CT

I det foregående har jeg presentert forskningslitteratur som totalt sett taler for at PET/CT er en svært nøyaktig metode i stadiebestemmelsen av NSCLC. Dette er for så vidt uinteressant med mindre det også gir seg utslag i bedre behandling, økt overlevelse eller bedre livskvalitet for de som er rammet av sykdommen. I tillegg er det viktig å ikke glemme at PET/CT er en relativt kostbar undersøkelse. Nytt verdien må derfor veies mot kostnadene og øvrig ressursbruk.

Randomiserte kontrollerte forsøk (RCT)

RCT er det foretrukne studiedesignet når man skal vurdere effekten av behandlingstiltak. Denne typen studier kan imidlertid også gjøres for diagnostiske tiltak, der man ser om tiltaket medfører endringer i for eksempel behandling, overlevelse eller livskvalitet. Fischer et al. har nylig publisert en prospektiv randomisert studie som sammenlikner klinisk nytteverdi av henholdsvis PET/CT og alternative stadiebestemmelsesmetoder. 98 pasienter ble randomisert til en gruppe der det ble gjort PET/CT i tillegg til konvensjonell stadiebestemmelse. I kontrollgruppen, bestående av 91 pasienter, ble PET/CT utelatt. Med konvensjonell stadiebestemmelse menes her anamnese, klinisk undersøkelse, blodprøver, CT med intravenøst kontrastmiddel av thorax og øvre abdomen, bronkoskopi, og supplerende bildeundersøkelser ved klinisk mistanke om fjernmetastaser. Mediastinoskopi ble utført hos alle pasienter i begge gruppene. I PET/CT-gruppen gjennomgikk 60 pasienter torakotomi, mot 73 i kontrollgruppen ($p=0,004$). 21 av torakotomiene i PET/CT-gruppen viste seg å være unødvendige, sammenliknet med 38 i kontrollgruppen ($p=0,05$). PET/CT synes altså å kunne redusere både det totale antallet og antallet unødvendige torakotomier. Man fant ikke noen signifikant forskjell verken i antallet berettigete torakotomier, eller i overlevelse.¹⁸⁶ En styrke ved denne studien er at alle PET/CT-undersøkelsene er utført ved samme institusjon. Dette reduserer feilkildene knyttet til forskjeller på utstyr, og feilkilder som oppstår når mange ulike personer skal fortolke bildene (såkalt interobserver variability). Det betyr selvsagt ikke at man ønsker at all forskning på en bestemt teknologi utføres ved én enkelt institusjon. Da kunne man fått resultater som ikke nødvendigvis er overførbare. Artikkelen oppgir dessverre få detaljer om undersøkelsene som ble gjort i forbindelse med den såkalte konvensjonelle stadiebestemmelsen. Særlig interessant ville det vært å vite om CT i kontrollgruppen er kvalitetsmessig likeverdig med den som ble gjort ved PET/CT. Det er heller ingen opplysninger om pasientene i PET/CT-gruppen fikk en bedre diagnostisk CT i tillegg, og i så fall om de som tolket bildene fra denne, også hadde tilgang til PET/CT-resultatene. Hvis dette var tilfellet, ville det favorisere PET/CT-gruppen. Den andre randomiserte studien jeg har funnet, er

forfattet av Maziak et al. Denne inkluderte kun pasienter med NSCLC i stadiegruppe I, II eller IIIa, og teknisk operabel sykdom, slik det ble vurdert med røntgen og CT av thorax. 170 pasienter ble tilfeldig fordelt til PET/CT-gruppen, og 167 til kontrollgruppen, der det i stedet for PET/CT ble gjort CT av abdomen og skjelettscintigrafi. CT eller MR av hodet ble gjort hos alle pasienter i begge gruppene, mens mediastinoskopi bare ble gjort hos omtrent halvparten. Torakotomi ble utført hos 138 pasienter i PET/CT-gruppen, mot 131 i kontrollgruppen. Andelen pasienter som korrekt fikk oppjustert sykdomsstadiet var 14 % i PET/CT-gruppen, mot 7 % i kontrollgruppen ($p=0,046$). Forfatterne har ikke angitt hvor mange av disse pasientene som ble operert. Tallene inkluderer derfor både pasienter som ble spart for unødvendig torakotomi, og pasienter som fikk sykdommen oppjustert til et høyere, men allikevel operabelt stadium. PET/CT oppjusterte sykdomsstadiet feilaktig hos 4,8 %, sammenliknet med 0,6 % i kontrollgruppen ($p=0,037$). Dette er et uttrykk for problemet med falske positive funn ved PET/CT, og det understreker betydningen av å kontrollere PET/CT-positive lesjoner med invasive undersøkelser før eventuell torakotomi. Såkalt understaging (bestemmelse av et feilaktig lavt sykdomsstadium) forekom hos 15 % i PET/CT-gruppen, og hos 30 % i kontrollgruppen ($p=0,002$). Denne forskjellen skyldes PET/CT sin overlegne, men ikke perfekte, NPV. Det er slik understaging som medfører unødvendige operative inngrep. Tallene tyder derfor på at PET/CT kan redusere frekvensen av slike inngrep. Heller ikke i denne studien ble det påvist noen forskjell i overlevelse mellom PET/CT- og kontrollgruppen.¹⁸⁷

Jeg har i tillegg funnet tre randomiserte studier som tar for seg PET alene. Van Tinteren et al. fordelte 188 pasienter til enten PET og konvensjonell utredning, eller til bare konvensjonell utredning. De fant at det ble gjort signifikant færre unødvendige torakotomier ($p=0,003$) i PET-gruppen enn i kontrollgruppen.¹⁸⁸ Viney et al. tok for seg 184 pasienter med NSCLC i stadiegruppe I (92 %) eller II etter stadiebestemmelse uten PET. Pasientene ble så randomisert til PET eller kontrollgruppen (uten PET). PET-resultatet førte til videre undersøkelser eller endret behandlingsopplegg i 13 % av tilfellene. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom gruppene i antallet unødvendige torakotomier ($p=0,2$).¹⁸⁹ Dette vitner kanskje

om at det er mindre å hente på å gjøre PET (og eventuelle andre supplerende undersøkelser) hos pasienter med NSCLC i et tidlig stadium (med lav pretestsannsynlighet for metastaser). Herder et al. har undersøkt en litt annen problemstilling i sin randomiserte studie med 465 pasienter. Ved å kartlegge hvor avansert sykdommen er så tidlig som mulig i utredningsprosessen, kan man ikke bare bespare pasienten unødvendig kirurgi, men også invasive og andre undersøkelser. Et eksempel er unødvendig mediastinoskopisk biopsring av forstørrede lymfeknuter hvis man allerede har påvist fjernmetastaser. Artikkelforfatterne ville se om en strategi med PET på diagnosetidspunktet ville føre til færre andre undersøkelser, sammenliknet med et tradisjonelt utredningsopplegg med PET kun på bestemte indikasjoner. De fant ikke noen forskjell mellom gruppene når det gjaldt stadiestemmelsens nøyaktighet, det totale antallet diagnostiske tester, undersøkelsesrelatert morbiditet, antall torakotomier eller kostnader. Det ble imidlertid gjort færre mediastinoskopier i ”PET først”-gruppen. Tiden det tok å gjennomføre den kliniske stadiestemmelsen, var dessuten signifikant kortere enn i kontrollgruppen.¹⁹⁰ Resultatet kan allikevel neppe forsvare ikke-selektiv bruk av PET i stadiestemmelsen av NSCLC. Det er ikke gjort noen tilsvarende undersøkelse for PET/CT.

Andre studier

Flesteparten av studiene som er nevnt i forrige avsnitt, er gjennomført i samarbeid mellom flere institusjoner.¹⁸⁷⁻¹⁹⁰ I den sammenhengen er Subedi et al. sin studie verdt å merke seg, til tross for at den er retrospektiv. De gjorde først konvensjonell stadiestemmelse og deretter PET/CT hos 161 pasienter med sterk mistanke om lungekreft. Det ble holdt tverrfaglige møter om videre utredning og behandling både før og etter PET/CT-skanning. Forfatterne kunne da vurdere i hvor stor grad PET/CT-resultatet endret behandlingsplanene. I tillegg sammenliknet de den diagnostiske nøyaktigheten av CT og PET/CT. Hos 41 % av pasientene ble behandlingsplanene endret som en direkte følge av PET/CT-resultatet. Etter stadiestemmelse uten PET/CT var den foreløpige planen å gjøre torakotomi hos 146 av pasientene.

Resultatet av PET/CT førte imidlertid til at man unngikk unødvendig kirurgi hos 57 % av disse. Dette tallet er nok høyere enn det ville ha vært i en virkelig klinisk situasjon der PET/CT ikke er tilgjengelig. Da ville man ha tydd til andre undersøkelser som skjelettscintigrafi, CT abdomen og invasiv prøvetaking til tross for CT-negativt mediastinum. Dette ville ha diskvalifisert mange av disse 57 % fra kirurgi, men neppe alle (og med mer invasive teknikker til høyere kostnader). Hos 12 pasienter var det planlagt radikal kjemo-/stråleterapi, men PET/CT førte til at tre av disse enten fikk kirurgisk eller palliativ behandling i stedet. Hos 12 andre pasienter ble planen endret fra aktiv behandling til observasjon fordi PET/CT ikke viste tegn til malign sykdom. Forfatterne konkluderer med at PET/CT har en betydelig klinisk nytteverdi i stadiebestemmelsen av lungekreft.⁸⁸ Sachs et al. har publisert en liknende studie som vurderte PET alene. 198 pasienter med mistanke om lungekreft fikk utført PET-skanning. I hvor stor grad undersøkelsen førte til endringer i planene for håndtering av pasienten, ble vurdert retrospektivt. PET endret stadium hos 22 %, og endret planene for videre diagnostikk eller terapi hos hele 72 %.¹⁹¹

Farjah et al. har tatt for seg mediastinal stadiebestemmelse i et stort nordamerikansk materiale med 43 912 lungekreftpasienter. Frem til slutten av 90-tallet var unimodal stadiebestemmelse (kun CT) av mediastinum det vanligste. Siden har man hyppigere benyttet en bi- (CT og enten PET eller invasive teknikker) eller trimodal (CT, PET og invasive teknikker) strategi. Forfatterne vurderte om bruk av flere diagnostiske modaliteter medfører en økt overlevelse. Fra 1998 til 2002 ble bruken av unimodal stadiebestemmelse redusert fra 90 % til 67 %. I samme tidsrom økte bruken av bimodal stadiebestemmelse fra 10 til 30 %, og av trimodal fra 0,4 til 5 % av lungekrefttilfellene. Utviklingen skyldes nok i hovedsak at PET i løpet av denne tiden har fått større utbredelse. Overlevelse ved kreftsykdom er avhengig av en lang rekke variabler knyttet til selve sykdommen, pasienten og den behandlende institusjonen. Opplysninger om alle disse forelå ikke i statistikken som denne studien bygger på, men forfatterne har korrigert for kjønn, alder, tidligere kreftsykdom, komorbiditet samt en rekke av de viktigste sosioøkonomiske og -demografiske faktorene. Forskjellene i overlevelse ved bruk av ulike antall modaliteter ble sammenliknet, og

resultatet presentert som hasardratioer (HR) med 99 % konfidensintervall (KI). Bi- mot unimodal strategi gav en HR på 0,58 (99 % KI: 0,56-0,60), tri- mot unimodal gav HR 0,49 (99 % KI: 0,45-0,54), og tri- mot bimodal gav HR 0,85 (99 % KI: 0,77-0,93). Resultatet tyder på at bruk av PET kan føre til økt overlevelse hos pasienter med lungekreft, hvilket ikke har vært overbevisende dokumentert i mindre studier. Det må imidlertid påpekes at store retrospektive overlevelsesundersøkelser av denne typen er belemret med feilkilder (for eksempel stadiemigrasjon, ”lead time bias” og en rekke vanskelig korrigerbare variabler).¹⁹²

Kostnader

Det er flere grunner til at PET/CT er kostbart og ressurskrevende. Selve skanneren koster rundt 20 millioner kroner, og i tillegg må det ofte installeres utstyr for fremstilling av radiofarmaka. ^{18}F har en halveringstid på bare 110 minutter. Dette medfører at den geografiske avstanden mellom stedene for produksjon (syklotron) og bruk (PET-skanner) ikke kan være for stor. Ofte må det derfor installeres en syklotron på samme sted som PET/CT-skanneren. PET/CT-diagnostikk krever dessuten samarbeid mellom flere ulike profesjoner. Fysikere er ansvarlig for produksjonen av radioaktive isotoper, og radiokjemikere fremstiller radiofarmaka. Til slutt må man ha personale med både nukleærmedisinsk og radiologisk kompetanse for å utføre selve undersøkelsen og å tolke bildene. Ved kostnad-nytte-vurderinger er man opptatt av om PET/CT fører til bedre behandling, lengre overlevelse og bedre livskvalitet for pasientene. Torakotomi og invasive undersøkelser er også kostbare, og å unngå slike inngrep når de ikke er nødvendige, vil være besparende både økonomisk og for den enkelte pasient. Jeg har ikke funnet noen kostnad-nytte-analyser for PET/CT ved NSCLC. Det er imidlertid ikke grunn til å tro at PET/CT er vesentlig dyrere enn PET alene. Tvert imot kan den kortere bildeakkvireringstiden ved PET/CT føre til en mer effektiv utnyttelse av radioaktiviteten. Det er publisert flere analyser som tar for seg PET alene. I Nederland har Verboom et al. sett på pasientmaterialet i sin randomiserte studie¹⁸⁸, og sammenliknet kostnadene i PET- og kontrollgruppen (stadiebestemmelse uten PET). De fant at de totale kostnadene var lavere i PET-gruppen, hovedsakelig på

grunn av en reduksjon i antallet unødvendige operative inngrep.¹⁹³ I en kanadisk studie sammenliknet Nguyen et al. kostnadene mellom grupper som fikk CT av thorax eller helkropps-PET i tillegg til CT. PET-strategien var mer kostbar, men gav til gjengjeld lengre overlevelse (tre måneder i gjennomsnitt) og færre unødvendige invasive inngrep. Forfatterne konkluderte med at denne kliniske gevinsten var stor nok til å kunne rettferdiggjøre merkostnadene ved bruk av PET.¹⁹⁴ I en italiensk studie med 75 lungekreftpasienter beregnet Mansueto et al. at en utredningsstrategi med PET for alle var dyrere enn henholdsvis bare CT (18 % dyrere), og PET kun ved usikre CT-funn (8 % dyrere). De fant imidlertid at ikke-selektiv PET førte til en økning i forventet levetid på 35 % og 29 % i forhold til henholdsvis bare CT og selektiv PET. Konklusjonen deres var at PET-skanning for alle pasienter er en kostnadseffektiv og anbefalingsverdig strategi.¹⁹⁵ En studie fra USA fant lav kostnadseffektivitet av PET, sammenliknet med det som er rapportert fra andre land.¹⁹⁶⁻²⁰⁰ Denne studien dreide seg imidlertid bare om N-stadiebestemmelse i mediastinum, og i tillegg er USA et land der FDG-PET er spesielt kostbart.²⁰¹ Kostnadene kan altså variere betydelig mellom ulike land, og i tillegg endrer de seg over tid. Resultatene fra disse analysene er derfor ikke nødvendigvis overførbare til Norge anno 2009.

Oppsummering

Lungekreft er en hyppig forekommende kreftform med høy mortalitet. 80 til 85 prosent av tilfellene er av den ikke-småcellete histopatologiske typen (NSCLC). Presis stadiestemmelse er en forutsetning for å kunne tilby optimal behandling, det være seg kirurgisk, kjemo-/radioterapeutisk eller palliativ. NSCLC stadiestemmes i henhold til et eget TNM-klassifikasjonssystem. Kombinert 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoksy-D-glukose-positronemisjonstomografi og computertomografi (FDG-PET/CT) er en bildedannende teknikk som både gir metabolsk og anatomisk informasjon om vevet som avbildes. Per i dag har modaliteten sitt desidert største bruksområde i diagnostikk og utredning av ulike kreftsykdommer.

Litteraturen som omhandler bruk av PET/CT ved stadiestemmelsen av NSCLC er omfattende, og det forskes stadig på området. Det er overbevisende dokumentert at PET/CT gir mer nøyaktig stadiestemmelse av NSCLC enn andre bildedannende modaliteter. Dette gjelder både for karakterisering av primærvulsten og for påvisning av lymfeknute- og fjernmetastaser. PET/CT har høy sensitivitet for påvisning av malignitet, men fordi falske positive funn er relativt hyppig, bør PET/CT-positive lesjoner kontrolleres med vevsprøver.

Det er også dokumentasjon for at bruk av PET/CT medfører at pasienten tilbys den best egnede behandlingen, og at man dermed unngår unødvendige invasive inngrep. Det er imidlertid ikke vist noen reduksjon i mortalitet som følge av dette. PET/CT er en relativt kostbar teknikk med begrenset tilgjengelighet. Det er derfor ønskelig å prioritere de tilfellene der man har størst utbytte av undersøkelsen, eller når man ikke kan oppnå noen sikker klinisk stadiestemmelse, spesielt med tanke på operabilitet, med andre metoder.

Referanseliste

De viktigste referansene er merket med *

- (1) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4):225-249.
- (2) Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(3):581-592.
- (3) Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2007 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2008.
- (4) Dang TP, Carbone TP, Schrumpp DS, Giaccone G, Kelsey CR, Marks LB et al. Cancer of the Lung. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 887-972.
- (5) Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41(3):245-258.
- (6) Chute JP, Venzon DJ, Hankins L, Okunieff P, Frame JN, Ihde DC et al. Outcome of patients with small-cell lung cancer during 20 years of clinical research at the US National Cancer Institute. *Mayo Clin Proc* 1997; 72(10):901-912.
- (7) Tiseo M, Bartolotti M, Gelsomino F, Ardizzoni A. First-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer: the emerging role of the histologic subtype. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9(4):425-435.
- (8) Husain AN, Kumar V. The Lung. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. *Robbins and Cotran Pathologic basis of disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. 711-772.
- (9) Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; 122(1):155-164.
- (10) Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):29S-55S.
- (11) Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(14):1194-1210.
- (12) Nohl-Oser HC. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs as shown by the lymphatic spread of bronchial carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* 1972; 51(3):157-176.
- (13) Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. *Radiology* 2007; 242(2):360-385.

-
- (14) Workman RB, Coleman RE. Fundamentals of PET and PET/CT Imaging. PET/CT: Essentials for clinical practice. New York: Springer Science+Business Media, LLC; 2006. 1-23.
- (15) Griffeth LK. Use of PET/CT scanning in cancer patients: technical and practical considerations. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2005; 18(4):321-330.
- (16) Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics* 2004; 24(2):523-543.
- *(17) Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):178S-201S.
- (18) Roberts KB, Manus MP, Hicks RJ, Rischin D, Wirth A, Wright GM et al. PET imaging for suspected residual tumour or thoracic recurrence of non-small cell lung cancer after pneumonectomy. *Lung Cancer* 2005; 47(1):49-57.
- (19) Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000; 41(8):1369-1379.
- (20) Cook GJ. Pitfalls in PET/CT interpretation. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 51(3):235-243.
- (21) Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, Liu D, Gareen IF, Hunt E et al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the national oncologic PET registry. *J Nucl Med* 2008; 49(12):1928-1935.
- (22) Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess* 2007; 11(44):iii-267.
- (23) Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. PET-diagnostisk og klinisk nytteverdi. Oslo: 2006.
- (24) Olsen RD. Ein milepæl. Helse Bergen - Haukeland Universitetssykehus [Internett]. [updated 2008 Sept. 26; cited 2009 Aug. 7]; Available from: http://www.helse-bergen.no/avd/petsenter/nyheter/Ein_milepael.htm
- (25) Tanoue LT, Detterbeck FC. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9(4):413-423.
- (26) Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah JP, Winchester DP. Purposes and Principles of Staging. AJCC Cancer Staging Atlas. New York: Springer Science+Business Media, Inc.; 2006. 1-9.
- (27) Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136(1):260-271.

-
- (28) Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8):706-714.
- (29) Minna JD, Schiller JH. Neoplasms of the Lung. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008. 551-562.
- (30) Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):1S-19S.
- (31) Bremnes RM, Aasebø U. Svulster i luftveiene. In: Kåresen R, Wist E, editors. *Kreftsykdommer - en basisbok for helsepersonell*. 2nd ed. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag; 2005. 200-217.
- (32) Wynants J, Stroobants S, Doooms C, Vansteenkiste J. Staging of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(4):609-25, v.
- (33) Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl):202S-220S.
- (34) Ratto GB, Piacenza G, Frola C, Musante F, Serrano I, Giua R et al. Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and results of operation. *Ann Thorac Surg* 1991; 51(2):182-188.
- (35) Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991; 178(3):705-713.
- (36) Glazer HS, Duncan-Meyer J, Aronberg DJ, Moran JF, Levitt RG, Sagel SS. Pleural and chest wall invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology* 1985; 157(1):191-194.
- (37) Padovani B, Mouroux J, Seksik L, Chanalet S, Sedat J, Rotomondo C et al. Chest wall invasion by bronchogenic carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1993; 187(1):33-38.
- (38) Rankin SC. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Imaging* 2006; 6:1-3.
- (39) Ohno Y, Sugimura K, Hatabu H. MR imaging of lung cancer. *Eur J Radiol* 2002; 44(3):172-181.
- (40) Verschakelen JA, De Wever W, Bogaert J. Role of computed tomography in lung cancer staging. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(4):248-255.
- (41) Erasmus JJ, Sabloff BS. CT, positron emission tomography, and MRI in staging lung cancer. *Clin Chest Med* 2008; 29(1):39-57, v.

-
- (42) Bruzzi JF, Komaki R, Walsh GL, Truong MT, Gladish GW, Munden RF et al. Imaging of non-small cell lung cancer of the superior sulcus: part 2: initial staging and assessment of resectability and therapeutic response. *Radiographics* 2008; 28(2):561-572.
- (43) Bandi V, Lunn W, Ernst A, Eberhardt R, Hoffmann H, Herth FJ. Ultrasound vs. CT in detecting chest wall invasion by tumor: a prospective study. *Chest* 2008; 133(4):881-886.
- (44) Acker MR, Burrell SC. Utility of 18F-FDG PET in evaluating cancers of lung. *J Nucl Med Technol* 2005; 33(2):69-74.
- (45) Vansteenkiste JF. PET scan in the staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42 Suppl 1:S27-S37.
- *(46) Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvver V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(3):1017-1023.
- *(47) Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, Crawford TL, Fueger BJ, Phelps ME et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest* 2005; 128(4):2289-2297.
- *(48) De Wever W, Ceyskens S, Mortelmans L, Stroobants S, Marchal G, Bogaert J et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol* 2007; 17(1):23-32.
- *(49) Pauls S, Buck AK, Hohl K, Halter G, Hetzel M, Blumstein NM et al. Improved non-invasive T-Staging in non-small cell lung cancer by integrated 18F-FDG PET/CT. *Nuklearmedizin* 2007; 46(1):9-14.
- *(50) Lardiniois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348(25):2500-2507.
- *(51) Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003; 229(2):526-533.
- *(52) Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* 2005; 236(3):1011-1019.
- *(53) Yi CA, Shin KM, Lee KS, Kim BT, Kim H, Kwon OJ et al. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. *Radiology* 2008; 248(2):632-642.

-
- *(54) Plathow C, Aschoff P, Lichy MP, Eschmann S, Hehr T, Brink I et al. Positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced nonsmall cell lung cancer--initial results. *Invest Radiol* 2008; 43(5):290-297.
- (55) Gerbaudo VH, Julius B. Anatomic-metabolic characteristics of atelectasis in F-18 FDG-PET/CT imaging. *Eur J Radiol* 2007; 64(3):401-405.
- (56) Lavrenkov K, Partridge M, Cook G, Brada M. Positron emission tomography for target volume definition in the treatment of non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2005; 77(1):1-4.
- (57) Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(1):78-86.
- (58) van Baardwijk A, Baumert BG, Bosmans G, van Kroonenburgh M, Stroobants S, Gregoire V et al. The current status of FDG-PET in tumour volume definition in radiotherapy treatment planning. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(4):245-260.
- (59) Gamez C, Rosell R, Fernandez A, Andia E, Arnaiz MD, Cardenal F et al. PET/CT fusion scan in lung cancer: current recommendations and innovations. *J Thorac Oncol* 2006; 1(1):74-77.
- (60) Kapucu LO, Meltzer CC, Townsend DW, Keenan RJ, Luketich JD. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in pneumonia. *J Nucl Med* 1998; 39(7):1267-1269.
- (61) Maldonado A, Gonzalez-Alenda FJ, Alonso M, Sierra JM. [Usefulness of positron emission tomography-computed tomography in respiratory medicine]. *Arch Bronconeumol* 2007; 43(10):562-572.
- (62) Mah K, Caldwell CB, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN et al. The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(2):339-350.
- (63) Kim BT, Kim Y, Lee KS, Yoon SB, Cheon EM, Kwon OJ et al. Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(4):935-939.
- (64) Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39(6):1016-1020.
- (65) Cheran SK, Nielsen ND, Patz EF, Jr. False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182(5):1129-1132.
- (66) Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Jr., Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(5):1369-1373.

-
- (67) Kruger S, Buck AK, Blumstein NM, Pauls S, Schelzig H, Kropf C et al. Use of integrated FDG PET/CT imaging in pulmonary carcinoid tumours. *J Intern Med* 2006; 260(6):545-550.
- (68) Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2(7):603-612.
- (69) Prenzel KL, Monig SP, Sinning JM, Baldus SE, Brochhagen HG, Schneider PM et al. Lymph node size and metastatic infiltration in non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123(2):463-467.
- (70) Vogel P, Daschner H, Lenz J, Schafer R. [Correlation of lymph node size and metastatic involvement of lymph nodes in bronchial cancer]. *Langenbecks Arch Chir* 1990; 375(3):141-144.
- (71) Kerr KM, Lamb D, Wathen CG, Walker WS, Douglas NJ. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for non-invasive mediastinal staging. *Thorax* 1992; 47(5):337-341.
- (72) Arita T, Matsumoto T, Kuramitsu T, Kawamura M, Matsunaga N, Sugi K et al. Is it possible to differentiate malignant mediastinal nodes from benign nodes by size? Reevaluation by CT, transesophageal echocardiography, and nodal specimen. *Chest* 1996; 110(4):1004-1008.
- (73) McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JA et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182(2):319-323.
- (74) Staples CA, Muller NL, Miller RR, Evans KG, Nelems B. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 1988; 167(2):367-372.
- (75) Gdeedo A, Van SP, Corthouts B, Van MF, Van MJ, Van ME. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997; 10(7):1547-1551.
- (76) Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213(2):530-536.
- (77) Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001; 2(11):659-666.
- *(78) Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(11):879-892.

-
- *(79) Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123(1 Suppl):137S-146S.
- *(80) Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(1):375-382.
- *(81) Alongi F, Ragusa P, Montemaggi P, Bona CM. Combining independent studies of diagnostic fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and computed tomography in mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Tumori* 2006; 92(4):327-333.
- (82) Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, Ojha B. Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(2):417-422.
- (83) Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Groeschel A, Sybrecht GW, Schaefers HJ et al. 18F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense? *J Nucl Med* 2007; 48(11):1761-1766.
- (84) Lee BE, Redwine J, Foster C, Abella E, Lown T, Lau D et al. Mediastinoscopy might not be necessary in patients with non-small cell lung cancer with mediastinal lymph nodes having a maximum standardized uptake value of less than 5.3. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(3):615-619.
- (85) Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, De Wever WF, Verbeke EK et al. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatomometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? The Leuven Lung Cancer Group. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(11):1495-1501.
- *(86) Yang W, Fu Z, Yu J, Yuan S, Zhang B, Li D et al. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008; 61(1):35-43.
- *(87) Billé A, Pelosi E, Skanjeti A, Arena V, Errico L, Borasio P et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36(3):440-445.
- *(88) Subedi N, Scarsbrook A, Darby M, Korde K, Mc SP, Muers MF. The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 64(3):301-307.
- (89) De Wever W., Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J* 2009; 33(1):201-212.

-
- (90) Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van MG, van Meerbeeck JP, Kelles A. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax* 2007; 62(8):696-701.
- (91) Carnochan FM, Walker WS. Positron emission tomography may underestimate the extent of thoracic disease in lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35(5):781-784.
- (92) Eloubeidi MA, Cerfolio RJ, Chen VK, Desmond R, Syed S, Ojha B. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(1):263-268.
- (93) Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest* 2008; 133(4):887-891.
- (94) Hwangbo B, Kim SK, Lee HS, Lee HS, Kim MS, Lee JM et al. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest* 2009; 135(5):1280-1287.
- *(95) De Leyn P., Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32(1):1-8.
- *(96) Kim BT, Lee KS, Shim SS, Choi JY, Kwon OJ, Kim H et al. Stage T1 non-small cell lung cancer: preoperative mediastinal nodal staging with integrated FDG PET/CT--a prospective study. *Radiology* 2006; 241(2):501-509.
- (97) Meyers BF, Haddad F, Siegel BA, Zoole JB, Battafarano RJ, Veeramachaneni N et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131(4):822-829.
- (98) Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K, Ukena D, Kirsch CM, Schafers HJ. Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(1):231-235.
- (99) Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA. Routine mediastinoscopy and esophageal ultrasound fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer who are clinically N2 negative: a prospective study. *Chest* 2006; 130(6):1791-1795.
- (100) Lee BE, von HD, Lown T, Lau D, Calhoun R, Follette D. Advances in positron emission tomography technology have increased the need for surgical staging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(3):746-752.

-
- (101) Shin KM, Lee KS, Shim YM, Kim J, Kim BT, Kwon OJ et al. FDG PET/CT and mediastinal nodal metastasis detection in stage T1 non-small cell lung cancer: prognostic implications. *Korean J Radiol* 2008; 9(6):481-489.
- (102) Perigaud C, Bridji B, Roussel JC, Sagan C, Mugniot A, Duveau D et al. Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography-computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009.
- (103) Al-Sarraf N, Aziz R, Gately K, Lucey J, Wilson L, McGovern E et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(1):104-109.
- (104) Groth SS, Whitson BA, Maddaus MA. Radiographic staging of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer patients. *Thorac Surg Clin* 2008; 18(4):349-361.
- (105) Kruger S, Buck AK, Mottaghy FM, Pauls S, Schelzig H, Hombach V et al. Use of integrated FDG-PET/CT in sarcoidosis. *Clin Imaging* 2008; 32(4):269-273.
- (106) Hunt BM, Vallieres E, Buduhan G, Aye R, Louie B. Sarcoidosis as a benign cause of lymphadenopathy in cancer patients. *Am J Surg* 2009; 197(5):629-632.
- (107) Kim YK, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Kim H, Kwon OJ et al. Mediastinal nodal staging of nonsmall cell lung cancer using integrated 18F-FDG PET/CT in a tuberculosis-endemic country: diagnostic efficacy in 674 patients. *Cancer* 2007; 109(6):1068-1077.
- (108) Lee JW, Kim BS, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Kim S et al. (18)F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: consideration of lymph node calcification and distribution pattern to improve specificity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009.
- (109) Al-Sarraf N, Aziz R, Doddakula K, Gately K, Wilson L, McGovern E et al. Factors causing inaccurate staging of mediastinal nodal involvement in non-small cell lung cancer patients staged by positron emission tomography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6(3):350-353.
- (110) Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, Tamaki N, Onodera Y, Otake T et al. Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings. *Respiration* 2003; 70(5):500-506.
- (111) Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(10):1393-1398.
- (112) Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Takenaka D, Yoshikawa T, Yoshimura M et al. STIR turbo SE MR imaging vs. coregistered FDG-PET/CT: quantitative and qualitative assessment of N-stage in non-small-cell lung cancer patients. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26(4):1071-1080.

-
- (113) Nomori H, Mori T, Ikeda K, Kawanaka K, Shiraishi S, Katahira K et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging can be used in place of positron emission tomography for N staging of non-small cell lung cancer with fewer false-positive results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(4):816-822.
- (114) Morikawa M, Demura Y, Ishizaki T, Ameshima S, Miyamori I, Sasaki M et al. The effectiveness of 18F-FDG PET/CT combined with STIR MRI for diagnosing nodal involvement in the thorax. *J Nucl Med* 2009; 50(1):81-87.
- (115) Little AG, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer* 2007; 57(3):253-260.
- (116) Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, Krupnick AS, Kazerooni EA et al. Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(1):246-250.
- (117) Tanaka K, Kubota K, Kodama T, Nagai K, Nishiwaki Y. Extrathoracic staging is not necessary for non-small-cell lung cancer with clinical stage T1-2 N0. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(3):1039-1042.
- (118) MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Hogg A, McKenzie AF, Wirth A et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(2):287-293.
- (119) The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1):320-332.
- (120) Hooper RG, Tenholder MF, Underwood GH, Beechler CR, Spratling L. Computed tomographic scanning of the brain in initial staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 85(6):774-776.
- (121) Mintz BJ, Tuhim S, Alexander S, Yang WC, Shanzer S. Intracranial metastases in the initial staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 86(6):850-853.
- (122) Tarver RD, Richmond BD, Klatte EC. Cerebral metastases from lung carcinoma: neurological and CT correlation. Work in progress. *Radiology* 1984; 153(3):689-692.
- (123) Kormas P, Bradshaw JR, Jeyasingham K. Preoperative computed tomography of the brain in non-small cell bronchogenic carcinoma. *Thorax* 1992; 47(2):106-108.
- (124) Ferrigno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994; 106(4):1025-1029.
- (125) Colice GL, Birkmeyer JD, Black WC, Littenberg B, Silvestri G. Cost-effectiveness of head CT in patients with lung cancer without clinical evidence of metastases. *Chest* 1995; 108(5):1264-1271.

-
- (126) Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, Machida S, Hirose T, Mori K et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer: a comparison of CT and MRI. *Chest* 1999; 115(3):714-719.
- (127) Earnest F, Ryu JH, Miller GM, Luetmer PH, Forstrom LA, Burnett OL et al. Suspected non-small cell lung cancer: incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection--pilot study. *Radiology* 1999; 211(1):137-145.
- (128) Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P, Wouters EF, ten Velde GP. MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis and treatment? *Lung Cancer* 2003; 42(2):189-193.
- *(129) Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212(3):803-809.
- (130) Griffeth LK, Rich KM, Dehdashti F, Simpson JR, Fusselman MJ, McGuire AH et al. Brain metastases from non-central nervous system tumors: evaluation with PET. *Radiology* 1993; 186(1):37-44.
- (131) Larcos G, Maisey MN. FDG-PET screening for cerebral metastases in patients with suspected malignancy. *Nucl Med Commun* 1996; 17(3):197-198.
- (132) Bruzzi JF, Munden RF. PET/CT imaging of lung cancer. *J Thorac Imaging* 2006; 21(2):123-136.
- (133) Devaraj A, Cook GJ, Hansell DM. PET/CT in non-small cell lung cancer staging--promises and problems. *Clin Radiol* 2007; 62(2):97-108.
- (134) Michel F, Soler M, Imhof E, Perruchoud AP. Initial staging of non-small cell lung cancer: value of routine radioisotope bone scanning. *Thorax* 1991; 46(7):469-473.
- (135) Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1990; 97(5):1052-1058.
- (136) Schirrmeister H, Arslanemir C, Glatting G, Mayer-Steinacker R, Bommer M, Dreinhofer K et al. Omission of bone scanning according to staging guidelines leads to futile therapy in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(7):964-968.
- (137) Tornyo K, Garcia O, Karr B, LeBeaud R. A correlation study of bone scanning with clinical and laboratory findings in the staging of nonsmall-cell lung cancer. *Clin Nucl Med* 1991; 16(2):107-109.
- (138) Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(9):1244-1247.

-
- (139) Cheran SK, Herndon JE, Patz EF, Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44(3):317-325.
- (140) Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998; 16(10):3375-3379.
- *(141) Liu N, Ma L, Zhou W, Pang Q, Hu M, Shi F et al. Bone metastasis in patients with non-small cell lung cancer: The diagnostic role of F-18 FDG PET/CT. *Eur J Radiol* 2009.
- *(142) Song JW, Oh YM, Shim TS, Kim WS, Ryu JS, Choi CM. Efficacy comparison between (18)F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 65(3):333-338.
- (143) Min JW, Um SW, Yim JJ, Yoo CG, Han SK, Shim YS et al. The role of whole-body FDG PET/CT, Tc 99m MDP bone scintigraphy, and serum alkaline phosphatase in detecting bone metastasis in patients with newly diagnosed lung cancer. *J Korean Med Sci* 2009; 24(2):275-280.
- (144) Takenaka D, Ohno Y, Matsumoto K, Aoyama N, Onishi Y, Koyama H et al. Detection of bone metastases in non-small cell lung cancer patients: comparison of whole-body diffusion-weighted imaging (DWI), whole-body MR imaging without and with DWI, whole-body FDG-PET/CT, and bone scintigraphy. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30(2):298-308.
- (145) Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, Hasenkamp E, Pauls S, Schumann C et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: (99m)Tc-MDP planar bone scintigraphy, (18)F-fluoride PET or (18)F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009.
- (146) Hilliers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994; 49(1):14-19.
- *(147) Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997; 10(11):2529-2534.
- (148) Oliver TW, Jr., Bernardino ME, Miller JI, Mansour K, Greene D, Davis WA. Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1984; 153(1):217-218.
- (149) Ettinghausen SE, Burt ME. Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9(8):1462-1466.
- (150) Goerg C, Schwerk WB, Wolf M, Havemann K. Adrenal masses in lung cancer: sonographic diagnosis and follow-up. *Eur J Cancer* 1992; 28A(8-9):1400-1403.

- (151) Silvestri GA, Lenz JE, Harper SN, Morse RA, Colice GL. The relationship of clinical findings to CT scan evidence of adrenal gland metastases in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1992; 102(6):1748-1751.
- (152) Nielsen ME, Jr., Heaston DK, Dunnick NR, Korobkin M. Preoperative CT evaluation of adrenal glands in non-small cell bronchogenic carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 139(2):317-320.
- (153) Porte HL, Ernst OJ, Delebecq T, Metois D, Lemaitre LG, Wurtz AJ. Is computed tomography guided biopsy still necessary for the diagnosis of adrenal masses in patients with resectable non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15(5):597-601.
- (154) Gillams A, Roberts CM, Shaw P, Spiro SG, Goldstraw P. The value of CT scanning and percutaneous fine needle aspiration of adrenal masses in biopsy-proven lung cancer. *Clin Radiol* 1992; 46(1):18-22.
- (155) Allard P, Yankaskas BC, Fletcher RH, Parker LA, Halvorsen RA, Jr. Sensitivity and specificity of computed tomography for the detection of adrenal metastatic lesions among 91 autopsied lung cancer patients. *Cancer* 1990; 66(3):457-462.
- (156) Pagani JJ. Non-small cell lung carcinoma adrenal metastases. Computed tomography and percutaneous needle biopsy in their diagnosis. *Cancer* 1984; 53(5):1058-1060.
- (157) Heinz-Peer G, Honigschnabl S, Schneider B, Niederle B, Kaserer K, Lechner G. Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173(1):15-22.
- (158) Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics* 2001; 21(4):995-1012.
- (159) Schwartz LH, Ginsberg MS, Burt ME, Brown KT, Getrajdman GI, Panicek DM. MRI as an alternative to CT-guided biopsy of adrenal masses in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(1):193-197.
- (160) Erasmus JJ, Patz EF, Jr., McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(5):1357-1360.
- *(161) Stroobants SG, D'Hoore I, Doooms C, De Leyn PR, Dupont PJ, De WW et al. Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2003; 4(4):242-247.
- (162) Vikram R, Yeung HD, Macapinlac HA, Iyer RB. Utility of PET/CT in differentiating benign from malignant adrenal nodules in patients with cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(5):1545-1551.

-
- (163) Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, Takalkar A, El-Haddad G, Potenta S et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004; 45(12):2058-2062.
- (164) Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Dixon J, McNicholas MM et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995; 194(1):131-134.
- (165) Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A. 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001; 42(12):1795-1799.
- (166) Jana S, Zhang T, Milstein DM, Isasi CR, Blaufox MD. FDG-PET and CT characterization of adrenal lesions in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(1):29-35.
- (167) Blake MA, Slattery JM, Kalra MK, Halpern EF, Fischman AJ, Mueller PR et al. Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy--initial experience. *Radiology* 2006; 238(3):970-977.
- (168) Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med* 2006; 47(1):32-37.
- (169) Boland GW, Blake MA, Holalkere NS, Hahn PF. PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192(4):956-962.
- *(170) Sung YM, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Chung MJ, Shim YM et al. (18)F-FDG PET versus (18)F-FDG PET/CT for adrenal gland lesion characterization: a comparison of diagnostic efficacy in lung cancer patients. *Korean J Radiol* 2008; 9(1):19-28.
- (171) Mori K, Hirose T, Machida S, Yokoi K, Tominaga K, Moriyama N et al. Helical computed tomography diagnosis of pleural dissemination in lung cancer: comparison of thick-section and thin-section helical computed tomography. *J Thorac Imaging* 1998; 13(3):211-218.
- (172) Aquino SL, Webb WR, Gushiken BJ. Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology* 1994; 192(3):803-808.
- (173) Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, Goodman PC, Coleman RE, Patz EF. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(1):245-249.
- (174) Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, Gregory JL, Waheed U, Mullet D et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 2002; 122(6):1918-1924.
- (175) Duysinx B, Nguyen D, Louis R, Cataldo D, Belhocine T, Bartsch P et al. Evaluation of pleural disease with 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Chest* 2004; 125(2):489-493.

- *(176) Schaffler GJ, Wolf G, Schoellnast H, Groell R, Maier A, Smolle-Juttner FM et al. Non-small cell lung cancer: evaluation of pleural abnormalities on CT scans with 18F FDG PET. *Radiology* 2004; 231(3):858-865.
- (177) Shim SS, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Shim YM, Chung MJ et al. Integrated PET/CT and the dry pleural dissemination of peripheral adenocarcinoma of the lung: diagnostic implications. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30(1):70-76.
- (178) Brix G, Lechel U, Glatting G, Ziegler SI, Munzing W, Muller SP et al. Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations. *J Nucl Med* 2005; 46(4):608-613.
- *(179) Aquino SL, Fischman AJ. Does whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography have an advantage over thoracic positron emission tomography for staging patients with lung cancer? *Chest* 2004; 126(3):755-760.
- (180) Nguyen NC, Chaar BT, Osman MM. Prevalence and patterns of soft tissue metastasis: detection with true whole-body F-18 FDG PET/CT. *BMC Med Imaging* 2007; 7:8.
- (181) Marom EM, Bruzzi JF, Truong MT. Extrathoracic PET/CT findings in thoracic malignancies. *J Thorac Imaging* 2006; 21(2):154-166.
- (182) Choi JY, Lee KS, Kwon OJ, Shim YM, Baek CH, Park K et al. Improved detection of second primary cancer using integrated [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for initial tumor staging. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7654-7659.
- (183) Ishimori T, Patel PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J Nucl Med* 2005; 46(5):752-757.
- (184) Yi JG, Marom EM, Munden RF, Truong MT, Macapinlac HA, Gladish GW et al. Focal uptake of fluorodeoxyglucose by the thyroid in patients undergoing initial disease staging with combined PET/CT for non-small cell lung cancer. *Radiology* 2005; 236(1):271-275.
- (185) Ogawa M, Ishino S, Mukai T, Asano D, Teramoto N, Watabe H et al. (18)F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med* 2004; 45(7):1245-1250.
- *(186) Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009; 361(1):32-39.
- *(187) Maziak DE, Darling GE, Incullet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151(4):221-248.
- *(188) van Tinteren H., Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9315):1388-1393.

-
- *(189) Viney RC, Boyer MJ, King MT, Kenny PM, Pollicino CA, McLean JM et al. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(12):2357-2362.
- (190) Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS, Smit EF, Pruim J, van TH et al. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 2006; 24(12):1800-1806.
- *(191) Sachs S, Bilfinger TV. The impact of positron emission tomography on clinical decision making in a university-based multidisciplinary lung cancer practice. *Chest* 2005; 128(2):698-703.
- (192) Farjah F, Flum DR, Ramsey SD, Heagerty PJ, Symons RG, Wood DE. Multi-modality mediastinal staging for lung cancer among medicare beneficiaries. *J Thorac Oncol* 2009; 4(3):355-363.
- *(193) Verboom P, van TH, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ et al. Cost-effectiveness of FDG-PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(11):1444-1449.
- (194) Nguyen VH, Peloquin S, Lacasse Y. Cost-effectiveness of positron emission tomography for the management of potentially operable non-small cell lung cancer in Quebec. *Can Respir J* 2005; 12(1):19-25.
- (195) Mansueto M, Grimaldi A, Torbica A, Pepe G, Giovacchini G, Messa C et al. Cost-effectiveness analysis in the clinical management of patients with known or suspected lung cancer: [18F]fluorodeoxyglucose PET and CT comparison. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 51(3):224-234.
- (196) Dietlein M, Weber K, Gandjour A, Moka D, Theissen P, Lauterbach KW et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(11):1598-1609.
- (197) Kosuda S, Ichihara K, Watanabe M, Kobayashi H, Kusano S. Decision-tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of whole-body FDG PET in the management of patients with non-small-cell lung carcinoma in Japan. *Ann Nucl Med* 2002; 16(4):263-271.
- (198) Sloka JS, Hollett PD, Mathews M. Cost-effectiveness of positron emission tomography for non-small cell lung carcinoma in Canada. *Med Sci Monit* 2004; 10(5):MT73-MT80.
- (199) Alzahouri K, Lejeune C, Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Guillemin F. Cost-effectiveness analysis of strategies introducing FDG-PET into the mediastinal staging of non-small-cell lung cancer from the French healthcare system perspective. *Clin Radiol* 2005; 60(4):479-492.

- (200) Kee F, Erridge S, Bradbury I, Cairns K. The value of positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol* 2008.
- (201) Kelly RF, Tran T, Holmstrom A, Murar J, Segurola RJ, Jr. Accuracy and cost-effectiveness of [18F]-2-fluoro-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scan in potentially resectable non-small cell lung cancer. *Chest* 2004; 125(4):1413-1423.