



ARTIGO ORIGINAL

PET/TC no estadiamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células – concordância entre o estadiamento clínico e o patológico

A.P. Vaz^{a,*}, G. Fernandes^{a,d}, C. Souto Moura^{b,d}, P. Bastos^{c,d}, H. Queiroga^{a,d} e V. Hespanhol^{a,d}

^a Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

^b Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

^c Serviço de Cirurgia Cardiorádica, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

^d Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido a 6 de abril de 2011; aceite a 10 de janeiro de 2012

Disponível na Internet a 8 de março de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Cancro do pulmão de não pequenas células;
PET/TC;
Estadiamento

Resumo

Introdução: A PET/TC integrada tornou-se num instrumento fundamental na avaliação pré-operatória do cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC), fornecendo informação anatómica e metabólica com utilidade na caracterização das lesões tumorais e na deteção da doença metastática.

Objetivo: Comparar a concordância entre o estadiamento clínico e o patológico antes e depois da utilização da PET/TC.

Material e métodos: Estudo retrospectivo envolvendo doentes com CPNPC submetidos a cirurgia potencialmente curativa num período de 10,5 anos. O coeficiente de kappa de Cohen foi utilizado para avaliar a concordância entre os resultados.

Resultados: Foram incluídos 150 doentes, 78% do sexo masculino, com uma idade média de 65 ($\pm 9,6$) anos. Treze por cento foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante. A PET/TC foi efetuada em 41%. A concordância global entre o estadiamento clínico e o patológico foi de 51% (kappa = 0,3639). Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa quanto aos resultados do estadiamento nos doentes que efetuaram PET/TC em comparação com o subgrupo que não efetuou o exame ($p = 0,003$). Nos doentes com PET/TC os falsos negativos ocorreram menos 39%, os falsos positivos em mais 12% e o estadiamento clínico e patológico foi coincidente em mais 27% dos casos. Estes resultados refletiram uma melhoria da concordância entre o estadiamento clínico e o patológico no subgrupo com PET/TC (67%, kappa = 0,5737 vs 40%, kappa = 0,2292). A acuidade da PET/TC foi aumentada quando os doentes submetidos a terapêutica neoadjuvante foram excluídos, obtendo-se uma concordância substancial naqueles que efetuaram o exame apenas com o objetivo de estadiamento (73%, kappa = 0,6323).

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: vaz.anapaula@gmail.com (A.P. Vaz).

KEYWORDS

Non small cell lung cancer;
PET/CT;
Staging

Conclusão: A inclusão da PET/TC na avaliação pré-operatória do CPNPC melhorou a acuidade do estadiamento clínico, permitindo uma boa concordância com o estadiamento patológico.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Integrated PET/CT in non small cell lung cancer staging – clinical and pathological agreement

Abstract

Introduction: Integrated PET/CT has become a fundamental tool in the preoperative assessment of non small lung cancer (NSCLC) providing useful anatomical and metabolic information to characterize tumoral lesions and to detect unsuspected metastatic disease.

Aim: To compare the agreement between clinical and pathological staging before and after the use of PET/CT.

Material and methods: Retrospective study of patients with NSCLC who underwent potentially curative surgery throughout 10.5 years. Cohen's kappa coefficient was used to evaluate staging agreement.

Results: One hundred and fifty patients were evaluated, 78% males, with a mean age of 65 (± 9.6) years. Thirteen percent were submitted to neoadjuvant chemotherapy. PET/CT was performed in 41%. Global agreement between clinical and pathological staging was 51% ($\text{kappa}=0.3639$). There was a statistically significant difference between the staging results in patients who underwent PET/CT, when compared to the subgroup who did not ($p=0.003$). For those with PET/CT false negatives occurred in less 39%, false positives in more 12% and clinical and pathological staging coincided in more 27%. The overall results reflected an improvement in the agreement between clinical and pathological staging in the PET/CT subgroup (67%, $\text{kappa}=0.5737$ vs 40%, $\text{kappa}=0.2292$). PET/CT accuracy was enhanced when patients re-staged after neoadjuvant therapy were excluded and a substantial staging agreement was obtained for those who had the exam only for staging purposes (73%, $\text{kappa}=0.6323$).

Conclusion: Inclusion of PET/CT in NSCLC preoperative assessment improved the accuracy of the clinical staging, with a good level of agreement with pathological staging.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

O cancro do pulmão continua a ser a causa mais comum de mortalidade por cancro em todo o mundo, apesar dos avanços na abordagem diagnóstica, de estadiamento e terapêutica^{1,2}.

O cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) corresponde a 75-80% do total de casos³. Nestes tumores a cirurgia oferece a melhor oportunidade de sobrevivência e de cura⁴, pelo que um estadiamento adequado é fundamental para determinar as opções terapêuticas, nomeadamente para seleccionar os doentes com doença ressecável e evitar cirurgias desnecessárias naqueles com doença avançada^{4,5}.

O estadiamento do CPNPC baseia-se no sistema TNM e engloba a avaliação do tumor (T), gânglios linfáticos (N) e metástases (M), tanto através de meios não invasivos, como invasivos^{4,5}.

Tradicionalmente, o estadiamento não invasivo englobava a tomografia computadorizada (TC) do tórax e do andar superior do abdómen e, em caso particulares, exames específicos orientados pela clínica^{4,5}. Dados prévios sugeriram, contudo, uma falta de acuidade do estadiamento baseado nestes exames, com um estudo anterior a demonstrar uma concordância reduzida entre o estadiamento clínico e o patológico (21,7%, $\text{kappa} = 0,0418$) em 60 pacientes com

CPNPC submetidos a cirurgia entre 1999 e 2003⁶. Apesar dos avanços na tecnologia da TC, a informação morfológica fornecida tem limitações na delimitação entre o tumor e as estruturas adjacentes, uma sensibilidade limitada para detetar doença microscópica e é frequentemente incapaz de discriminar os gânglios linfáticos que se encontram aumentados por patologia maligna ou benigna^{4,7}.

A possibilidade de quantificar a captação de fluorodesoxiglicose (FDG) e avaliar a atividade metabólica dos tumores surgiu nas últimas duas décadas com a tomografia de emissão de positrões (positron emission tomography - PET). O estadiamento do CPNPC foi uma das primeiras indicações que levou à aprovação do uso da PET⁸, a qual foi entretanto substituída pela PET/TC integrada que fornece ambas, a informação anatómica e a metabólica⁹. A PET/TC integrada providencia o detalhe anatómico necessário para avaliar o tumor e distingue lesões benignas de malignas com uma acuidade de 82%, maior do que a da TC e PET isolada¹⁰. O mesmo é verdade para a avaliação dos gânglios linfáticos (sensibilidade [73%], especificidade [80%], valor preditivo positivo [VPP] [78%], valor preditivo negativo [VPN] [91%], acuidade [87%])¹⁰ e das metástases extratorácicas (sensibilidade [98%], especificidade [92%], VPP [89%], VPN [98%])¹¹. Contudo, embora a PET/TC tenha demonstrado um bom VPN, o seu VPP é inferior, pelo que a ocorrência de falsos

positivos (FP) tem de ser considerada¹⁰. A confirmação dos resultados positivos da PET/TC através de abordagens invasivas cirúrgicas ou não é, portanto, mandatória.

Por outro lado, para além do estadiamento, a PET/TC tem também um papel no re-estadiamento dos doentes submetidos a terapêutica neoadjuvante, com os dados da literatura a apontarem para o facto da acuidade deste exame poder ser superior à da TC ou PET isolada^{12,13}, e mesmo superior à da re-mediastinoscopia¹³.

A PET/TC tornou-se, assim, um instrumento fundamental na avaliação pré-operatória do CPNPC, conduzindo a alterações no estadiamento inicial e na estratégia terapêutica^{14,15}.

Os autores efetuaram um estudo retrospectivo com o objetivo principal de comparar a concordância entre o estadiamento clínico e o patológico em doentes com CPNPC operados ao longo de 10,5 anos, incluindo a comparação entre dois subgrupos, para o último dos quais a PET/TC esteve disponível.

Material e métodos

Foi efetuada uma análise retrospectiva dos processos clínicos de 150 doentes com CPNPC, do serviço de Pneumologia (Unidade de Cancro do Pulmão) de um Hospital universitário, submetidos a cirurgia potencialmente curativa durante um período de 10,5 anos (janeiro 1999 – julho 2009). Os autores utilizaram os dados de 60 doentes incluídos num estudo prévio que decorreu nos primeiros 5 anos do período descrito⁶.

Todos os indivíduos apresentavam o diagnóstico estabelecido de CPNPC (ou forte suspeita diagnóstica) e foram considerados operáveis após avaliação fisiológica e exames de estadiamento convencional, com ou sem a PET/TC de corpo inteiro (exames efetuados em diferentes instituições, PET/TC disponível desde 2006). A quantificação da captação tumoral da FDG foi qualitativa, obtida por inspeção visual após comparação com a atividade celular de base. O sistema de estadiamento baseou-se na 6ª edição TNM⁵.

Foi efetuada toracotomia e ressecção pulmonar com esvaziamento ganglionar do mediastino em todos os casos. Os doentes em que a toracotomia exploradora revelou um tumor irressecável foram excluídos.

Os resultados foram apresentados como percentagem para as variáveis categóricas e média \pm desvio padrão para as variáveis contínuas. O coeficiente kappa de Cohen foi utilizado para avaliar a concordância entre o estadiamento clínico e o patológico: 0,0 - pobre; 0,0-0,20 reduzida; 0,21-0,40 justa; 0,41-0,60 moderada; 0,61-0,80 significativa; 0,81-1 quase perfeita¹⁶. Os testes T de Student e do Qui Quadrado foram utilizados para comparar proporções e variáveis contínuas, respetivamente. A análise estatística foi efetuada usando o programa STATA 9.0 (Statistical/Data Analysis, Stata Corp. College Station, Texas 77845, USA). Foi considerada significância estatística para um valor de $p \leq 0,05$.

Resultados

Características clínicas e demográficas

Os 150 doentes incluídos apresentavam uma idade média de 65,0 (\pm 9,6) anos, a maioria era do sexo masculino (n =

Tabela 1 Características demográficas e clínicas (n = 150)

	n (%)
<i>Idade, anos</i>	65,0 (\pm 9,6)
<i>Sexo masculino</i>	117 (78,0)
<i>Diagnóstico</i>	
Biópsia transtorácica	98/113 (86,7)
Broncoscopia	32/148 (21,6)
Citologia de expetoração	1 (0,7)
Toracotomia	24 (16,0)
<i>Estadiamento clínico</i>	
TC torácico (\pm andar superior do abdómen)	150 (100)
TC/US abdominal	87 (58,0)
Cintilograma ósseo	60 (40,0)
TC cerebral	89 (59,3)
PET/TC	61 (40,7)
EBUS-TBNA	1 (0,7)
<i>Performance status (ECOG)</i>	
0	69 (46,0)
1	59 (39,3)
Desconhecido	22 (14,7)
<i>Terapêutica neoadjuvante</i>	19 (12,7)
<i>Cirurgia</i>	
Lobectomia	123 (82,0)
Pneumectomia	19 (12,7)
Bilobectomia	8 (5,3)
<i>Histologia</i>	
Adenocarcinoma	96 (64,0)
Carcinoma epidermóide	41 (27,3)
Carcinoma de grandes células	12 (8,0)
Carcinoma adenoescamoso	1 (0,7)

117, 78,0%) (tabela 1). Dezanove (12,7%) foram submetidos a quimioterapia neoadjuvante.

Foi efetuada uma PET/TC de estadiamento em 61 (40,7%) doentes, em 13 (21,3%) dos quais para re-estadiamento. A punção aspirativa tranbrônquica através da ecoendoscopia (endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration – EBUS-TBNA), disponível no serviço desde 2009, foi utilizada para excluir envolvimento ganglionar em N2 em apenas um doente.

O tempo médio entre o diagnóstico e a cirurgia foi de 33,7 (\pm 32,9) dias para a maioria de doentes (n = 131) e 56,7 (\pm 96,4) para aqueles submetidos a terapêutica neoadjuvante (n = 19). Para o grupo neoadjuvante, a média de tempo entre a PET/TC de re-estadiamento e a cirurgia foi de 30,2 (\pm 15,1) dias.

Estadiamento

Clinicamente, a maioria dos tumores apresentou-se em estádios precoces: IBc, IAc e IIBc em 62 (41,3%), 46 (30,7%) e 19 (12,7%), respetivamente (tabela 2). Três doentes com doença metastática tinham sido submetidos a cirurgia de ressecção de metástase cerebral única.

A análise da peça cirúrgica demonstrou que em 77 (51,3%) casos o estadiamento clínico coincidiu com o patológico,

Tabela 2 Concordância entre o estadiamento clínico e o patológico na população global

	Estadiamento clínico							Total
	0	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
Estadiamento patológico								
<i>Sem neoplasia</i>					1	2		3
IA		17	2			2		21
IB		13	36		3	2		54
IIA	1	7	1	1				10
IIB		2	15		11	1		29
IIIA		5	6	1	2	8	1	23
IIIB		2	2		2		1	7
IV								3
Total	1	46	62	2	19	15	2	150
Concordância		Concordância esperada			Kappa			n
51,33%		23,50%			0,3639			150

em 59 (39,3%) ocorreu uma subida de estágio - *upstaging* e em 14 (9,3%) uma descida - *downstaging* (tabela 3). A concordância global foi de 51,3% (kappa = 0,3639) (tabela 2). As mudanças mais frequentes foram: IBc para IIBp (n = 15, 20,5%), IAc para IBp (n = 13, 17,8%) e IAc para IIAp (n = 7, 9,6%).

Integração da PET/TC na avaliação pré-operatória

Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa quanto aos resultados do estadiamento nos doentes que efetuaram PET/TC (n = 61) em comparação com o subgrupo que não efetuou o exame (n = 89), p = 0,003. Naqueles com PET/TC, o *upstaging* e os falsos negativos (FN) ocorreram menos 38,7% (55,1% [n = 49] para 16,4% [n = 10]), o *downstaging* e os falsos positivos em mais 11,9% (de 4,5% [n = 4] para 16,4% [n = 10] e o estadiamento clínico e patológico foi coincidente em mais 26,8% (40,4% [n = 36] para 67,2% [n = 41]) (tabela 3).

Falsos negativos da PET/TC

Em 10 doentes ocorreu *upstaging* (16,9%): IAc (T1N0M0) para IIAp (T1N1M0) em 2; IBc (T2N0M0) para IIBp (T2N1M0) em 4, para IIIAp (T2N2M0) em 3 e para IIIBp (T4N0M0) em 1 (tabela 4a).

Em 9 casos (90%) os FN ocorreram devido a uma subestimativa na avaliação ganglionar: N0c para N1p em 6 doentes (66,7%) e N0c para N2p em 3 (33,3%). Neste grupo, 4 (44,4%) apresentavam adenocarcinoma com componente bronquioalveolar (BA). O tamanho do tumor foi superior naqueles

em que houve uma mudança de N0c para N2p (45,0 [± 2,1] mm) do que naqueles em que a mudança ocorreu para N1p (23,3 [± 0,5] mm), p = 0,036. A subida de T2c para T4p ocorreu num caso (10%), também de adenocarcinoma com padrão misto predominantemente BA.

Falsos positivos da PET/TC

Foi encontrada uma maior variabilidade na avaliação do tumor e dos gânglios linfáticos nos 10 doentes (16,9%) em que ocorreu *downstaging*: IBc (T2N0M0) para IAp (T1N0M0) em 1; IIBc (T2N1M0 [n = 2] e T3N0M0 [n = 1]) para IBp (T2N0M0) em 3; IIIAc (T2N2M0) para TON0M0 em 2, para IAp (T1N0M0) em 2, para IBp (T2N0M0) em 1 e para IIBp (T2N1M0) em 1 (tabela 4a).

De notar que em nenhum dos 6 casos com N2c foi efetuada confirmação anatomopatológica do resultado positivo da PET/TC; apenas num caso foi documentada uma infeção (empiema). Para além do referido, todos os 6 doentes (60%) em que se verificou uma sobre-estimativa na avaliação do tumor (4 deles também com sobre-estimativa na avaliação ganglionar) tinham sido submetidos a terapêutica neoadjuvante e efetuado PET/TC de re-estadiamento.

Concordância entre o estadiamento clínico e o patológico no subgrupo com PET/TC

Os autores demonstraram uma melhoria na concordância entre o estadiamento clínico e o patológico que se traduziu numa concordância moderada nos doentes que

Tabela 3 Alterações na concordância entre o estadiamento clínico e o patológico com a utilização da PET/TC

Estadiamento/PET/TC	Mesmo estágio	<i>Upstaging</i>	<i>Dowstaging</i>	Total (n)
Sim n (%)	41 (67,2)	10 (16,4)	10 (16,4)	61
Não n (%)	36 (40,4)	49 (55,1)	4 (4,5)	89
Total (n)	77	59	14	150

Tabela 4a Concordância entre o estadiamento clínico e o patológico nos doentes com PET/TC

	Estadiamento clínico							Total
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
Estadiamento patológico								
<i>Sem neoplasia</i>					2			2
IA	11	1			2			14
IB		16		3	1			20
IIA	2		1					3
IIB		4		5	1			10
IIIA		3			5			8
IIIB		1				1		2
IV							2	2
Total	13	25	1	8	11	1	2	61
		Concordância		Concordância esperada		Kappa		n
Estadiamento + re-estadiamento ^a		67,21%		23,09%		0,5737		61
Estadiamento		72,92%		26,35%		0,6323		48

^a Incluindo quimioterapia neoadjuvante.

efetuaram PET/TC (67,2%, kappa = 0,5737), quando comparada com o resultado justo obtido naqueles que não realizaram o exame (40,4%, kappa = 0,2292) (tabelas 4a e 4b). A acuidade da PET/TC foi aumentada quando os doentes submetidos a terapêutica neoadjuvante foram excluídos (n = 13), obtendo-se uma concordância substancial naqueles que efetuaram o exame apenas com o objetivo de estadiamento (n = 48) (72,9%, kappa = 0,6323) (tabela 4a).

Discussão

Este estudo permitiu confirmar que a inclusão da PET/TC na avaliação pré-operatória do CPNPC melhorou a acuidade

do estadiamento clínico, permitindo uma boa concordância com o estadiamento patológico.

A concordância entre o estadiamento clínico e o patológico na amostra global de 150 doentes foi de 51,3%. Verificou-se uma melhoria significativa quando comparada com a concordância obtida no primeiro estudo efetuado, em que a PET/TC não se encontrava disponível, a qual foi apenas de 21,7%⁶. Contudo, apesar do progresso verificado, a concordância global foi inferior à desejável, com o *upstaging* a ser responsável pela maioria das alterações ao estadiamento.

Comparando com o subgrupo de doentes que não efetuou o exame, com a utilização da PET/TC, o *upstaging* e os FN tornaram-se menos frequentes (55,1% versus 16,4%), por outro lado, o *downstaging* e os FP mais comuns (4,5% versus 16,4%).

Tabela 4b Concordância entre o estadiamento clínico e o patológico nos doentes sem PET/TC

	Estadiamento clínico							Total
	0	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
Estadiamento patológico								
<i>Sem neoplasia</i>					1			1
IA		6	1					7
IB		13	20			1		34
IIA	1	5	1					7
IIB		2	11		6			19
IIIA		5	3	1	2	3	1	15
IIIB		2	1		2			5
IV							1	1
Total	1	33	37	1	11	4	1	89
		Concordância		Concordância esperada		Kappa		n
Estadiamento + re-estadiamento ^a		40,45%		22,74%		0,2292		89
Estadiamento		39,76%		21,37%		0,2339		83

^a Incluindo quimioterapia neoadjuvante.

De acordo com os dados da literatura, os FN, na maioria dos casos, ocorrem em tumores de pequeno tamanho (<7 mm de diâmetro) ou com baixa atividade metabólica^{17,18}. Neste estudo, os FN ocorreram em 90,0% dos casos devido a uma subestimativa na avaliação ganglionar, nomeadamente de N0c para N1p em 66,7%, a qual na prática não implicou qualquer mudança nas opções terapêuticas. Além do referido, o adenocarcinoma com componente BA foi encontrado em 50,0% dos casos, o que pode sugerir o comportamento biológico mais indolente deste subtipo histológico^{17,18}.

Relativamente aos FP, estes são geralmente documentados na presença de lesões com baixa atividade metabólica, como as de natureza infecciosa ou inflamatória¹⁹. Os autores encontraram FP em 60,0% dos casos após realização de quimioterapia de indução e PET/TC de re-estadiamento. Este resultado vem ao encontro dos dados da literatura que demonstraram que, embora PET/TC desempenhe em papel importante no re-estadiamento, a acuidade do exame nestas situações é inferior e ambos, os FP e FN, são mais frequentes¹³. Sabe-se que a percentagem de diminuição do SUV (standardized uptake value) no tumor e gânglios linfáticos pode ser útil como preditor da resposta à terapêutica de indução¹². Por outro lado, a acuidade da PET/TC é mais elevada quando repetida dentro de 4 a 12 semanas após a realização do tratamento de indução e o mais próximo possível da cirurgia¹². No estudo realizado, a percentagem de FP obtida pode em parte ter sido influenciada pela ausência da quantificação do SUV e pelo período de tempo que decorre entre a PET/TC de re-estadiamento e a cirurgia (30,2 [± 15,1] dias).

Finalmente, em seis doentes com PET/TC (9,8%) o resultado positivo em N2c não foi confirmado, traduzindo uma limitação a apontar. Apenas um doente teve acesso às técnicas de estadiamento não cirúrgico que entretanto surgiram, designadamente o EBUS-TBNA e EUS-FNA (transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration), sendo que alguns estudos sugerem que a combinação de ambas as técnicas, ao permitir um acesso mais completo ao mediastino, pode no futuro ser considerada o *gold standard* no estadiamento mediastínico^{20,21}. Estudos adicionais encontram-se a avaliar o impacto destas técnicas na acuidade do estadiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74–108.
- Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:584–94.
- Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer*. 2001;31:123–37.
- Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E. Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*. 2007;132 Suppl 3:178s–201s.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6^a ed. Nova Iorque: Springer; 2002.
- Fernandes G, Sucena M, Lombardia E, Machado A, Hespanhol V, Queiroga H. Non small cell lung cancer - comparison between clinical and pathological staging. *Rev Port Pneumol*. 2006;12:337–57.
- Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M, Matsumoto T, Matsunaga N, Sugi K, et al. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax*. 1995;50:1267–9.
- McCann J. PET scans approved for detecting metastatic non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;21:94–6, 90(2).
- 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;41:1369–79.
- 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;33:201–12.
- Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J*. 2007;29:995–1002.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:1229–35.
- Rebollo-Aguirre AC, Ramos-Font C, Villegas Portero R, Cook GJ, Llamas Elvira JM, Romero Tabares A. Is FDG-PET suitable for evaluating neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer? Evidence with systematic review of the literature. *J Surg Oncol*. 2010;101:486–94.
- Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:1573–81.
- 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;361:32–9.
- Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33:159–74.
- Truong MT, Erasmus JJ, Macapinlac HA, Marom EM, Mawlawi O, Gladish GW, et al. Integrated positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small cell lung cancer: normal variants and pitfalls. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29:205–9.
- Shim SS, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Chung MJ, Lee EJ. Focal parenchymal lung lesions showing a potential of false positive and false-negative interpretations on integrated PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:639–48.
- Rosenbaum SJ, Lind T, Antoch G, Bockisch A. False positive FDG PET uptake – the role of PET/CT. *Eur Radiol*. 2006;16:1054–65.
- Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, Lim KY, Lee SH, Kim HY, et al. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. *Chest*. 2010;138:795–802.
- Annema JT, Van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Doooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304:2245–52.