

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ MASTER:
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ:
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ & ΕΡΕΥΝΑ»

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ν. ΑΣΗΜΟΜΥΤΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΘΩΡΑΚΟΣ



ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ Γ΄ ΠΠ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ
ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕΤΑΞΥ PET-FDG/CT, CT ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ MASTER:
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ:
«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ & ΕΡΕΥΝΑ»

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ν. ΑΣΗΜΟΜΥΤΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΘΩΡΑΚΟΣ

2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Επιβλέπων: Περικλής Τόμος, Επίκουρος Καθηγητής Θωρακοχειρουργικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Μέλος: Άννα Καρακατσάνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,

Μέλος: Ανδριανή Χαρπίδου, Πνευμονολόγος. Ογκολογικό Τμήμα Γ΄ Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής – ΓΝΝΘ «Η Σωτηρία».

Στον γιό μου Νίκο

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Πίνακας περιεχομένων.....	4
Ευχαριστίες.....	7
Συντομογραφίες.....	8
Ευρετήριο εικόνων.....	12
Ευρετήριο πινάκων.....	14
Ευρετήριο σχημάτων.....	15
Περίληψη.....	16
Summary.....	17

Εισαγωγή - Γενικό μέρος.....	18
-------------------------------------	-----------

Κεφάλαιο Ι: Η Ανατομική απεικόνιση του Καρκίνου του Πνεύμονα

1.1	Εισαγωγή.....	19
1.2	Η ανατομική (τοπική) απεικόνιση του ΚΠ.....	23
1.2.1	Η απλή ακτινογραφία θώρακος (CXR).....	23
1.2.2	Η υπολογιστική ή αξονική τομογραφία θώρακος (CT).....	25
1.2.2.1	Η CT στον προληπτικό έλεγχο για ΚΠ (screening).....	26
1.2.2.2	Η CT στην ανίχνευση και μελέτη του GGO.....	27
1.2.2.3	Η CT στην ανίχνευση και μελέτη του SPN.....	36
1.2.2.4	Η CT στη σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ.....	50
1.2.2.5	Η CT στην αξιολόγηση της θεραπείας του ΚΠ.....	65
1.2.2.6	Οι περιορισμοί της CT στην απεικόνιση του ΚΠ.....	67
1.2.3	Η μαγνητική τομογραφία ή μαγνητικός συντονισμός θώρακος (MRI).....	68
1.3	Τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά του ΚΠ ανάλογα με τον ιστολογικό του τύπο.....	69
1.3.1	Αδενοκαρκίνωμα.....	69
1.3.2	Πλακώδες καρκίνωμα.....	69
1.3.3	Αδενοπλακώδες καρκίνωμα.....	69

1.3.4	Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα.....	70
1.3.5	Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα με Νευροενδοκρινή διαφοροποίηση.....	70
1.3.6	Μικροκυτταρικό καρκίνωμα.....	70

Κεφάλαιο II: **Η Λειτουργική απεικόνιση του Καρκίνου του Πνεύμονα**

2.1	Εισαγωγή.....	71
2.2	Το μεταβολικό μικροπεριβάλλον του καρκίνου.....	72
2.3	Η λειτουργική απεικόνιση του ΚΠ.....	74
2.3.1	Η τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου (<i>SPECT</i>).....	74
2.3.2	Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (<i>PET</i>).....	76
2.3.2.1	Βασικές αρχές της απεικόνισης με PET.....	77
2.3.2.2	Ανίχνευση και μελέτη του SPN με PET.....	80
2.3.2.3	Σταδιοποίηση του ΚΠ με PET.....	84
2.3.2.4	Αξιολόγηση της θεραπείας του ΚΠ με PET.....	95
2.3.2.5	Οι περιορισμοί της PET στην απεικόνιση του ΚΠ.....	96
2.4	Χαρακτηρισμός των ιστών του ΚΠ με PET.....	97

Κεφάλαιο III: **Αρχές της Συνδυασμένης Ανατομικής και Λειτουργικής απεικόνισης του Καρκίνου του Πνεύμονα (PET-CT fusion)**

3.1	Εισαγωγή.....	99
3.2	Γενικές τεχνικές πτυχές της σύντηξης ^{18}F FDG-PET/CT	100
3.3	Κλινικός ρόλος της ^{18}F FDG-PET/CT στον ΚΠ.....	103
3.4	Η ^{18}F FDG-PET/CT στην ανίχνευση και μελέτη του SPN	104
3.5	Η σταδιοποίηση του ΚΠ με ^{18}F FDG-PET/CT.....	106
3.6	Η ^{18}F FDG-PET/CT στη θεραπεία του ΚΠ.....	112
3.7	Οι περιορισμοί της ^{18}F FDG-PET/CT στην απεικόνιση του ΚΠ.....	113

Κεφάλαιο IV: **Η διαγνωστική Ακρίβεια μιας δοκιμασίας και οι παράμετροί της**

4.1	Ευαισθησία και Ειδικότητα (Sensitivity and Specificity).....	116
-----	--	-----

4.2	Θετική και Αρνητική προγνωστική αξία (PPV and NPV).....	120
4.3	Ο έλεγχος μέσου όρου (t-test).....	121
4.4	Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC (AUC).....	123
4.5	Η συντελεστής συσχέτισης Pearson (r).....	124
4.6	Το στατιστικό κριτήριο χ^2 (chi-square test).....	125
Ειδικό μέρος.....		126

Κεφάλαιο Ι: Σύγκριση της Σταδιοποίησης στον Καρκίνο του Πνεύμονα		
μεταξύ PET-FDG/CT, CT και παθολογοανατομικών ευρημάτων.....		
	Εισαγωγή.....	127
	Υλικό, Ασθενείς και Μέθοδος.....	128
	Αποτελέσματα.....	136
	Συζήτηση.....	147
	Βιβλιογραφία	155
	Σύνοψη.....	201

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Το πεδίο της ιατρικής απεικόνισης έχει αναπτυχθεί πάρα πολύ από τότε που ο *Röntgen* ανακάλυψε τις ακτίνες Χ και συνειδητοποίησε ότι θα μπορούσε να είναι χρήσιμες στο να εξετάσει μέσα στο ανθρώπινο σώμα, ανιχνεύοντας έτσι και διαγιγνώσκοντας μια ασθένεια. Από τότε, η τεχνολογία των διαγνωστικών ακτίνων εξελίχθηκε, από την αποτύπωση σε μια ταινία, στην εντελώς ψηφιακή απεικόνιση όπου οι εικόνες μπορούν να επεξεργαστούν και να προβληθούν σε ηλεκτρονική μορφή. Στα τέλη του 20ου αιώνα αναπτύχθηκαν προχωρημένες μορφές απεικόνισης, όπως η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) ενώ στον 21ο αιώνα βλέπουμε την ανάπτυξη της μοριακής απεικόνισης και άλλων τεχνολογιών. Η εποχή λοιπόν που ο γιατρός είχε μόνο τις πέντε αισθήσεις του και την σχετική αναφορά του ασθενή για τη διάγνωση ενός νοσήματος έχει πια φύγει οριστικά και αμετάκλητα. Το στηθοσκόπιο, που παραμένει σύμβολο αρχής του ιατρικού επαγγέλματος, λανθασμένα μεν πραγματικά δε, κρέμεται πια στο λαιμό του ιατρού, παρά εφαρμόζεται στο στήθος ενός ασθενή. Όλα αυτά συμβαίνουν επειδή με τις τεχνολογίες που επιτρέπουν την από μέσα προς τα έξω όψη του ανθρώπινου σώματος, οι εικόνες παρέχουν στον ιατρό περισσότερες πληροφορίες από ότι οι αισθήσεις του ίδιου του ιατρού ή η αναφορά των συμπτωμάτων από τον ίδιο τον ασθενή. Έτσι αναμφίβολα η παγίδευση της πραγματικότητας σε μια εικόνα μας γοήτευσε γιατί μας έδωσε την δυνατότητα να διαμορφώσουμε την «συνείδηση» και να απαλλαγούμε από την «αμφιβολία» της πραγματικότητας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τα μέλη της τριμελούς επιτροπής για την επιστημονική υποστήριξη που μου παρείχαν για την ολοκλήρωση της μελέτης.

Ακόμη θα ήθελα να εκφράσω ένα θερμό ευχαριστώ στον Καθηγητή Χειρουργικής *Jean Deslauriers* Διευθυντή του Τμήματος Χειρουργικής Θώρακος του Νοσοκομείου *Laval* της πόλης του Κεμπέκ στον Καναδά για τη πολυτιμότερη προσφορά του στη συγκέντρωση του υλικού.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΚΠ - Καρκίνος του Πνεύμονα

CT - Computed Tomography (υπολογιστική τομογραφία)

MRI - Magnetic Resonance Imaging (μαγνητική τομογραφία)

SPECT - Single-Photon Emission Computerized Tomography (υπολογιστική
τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου)

PET - Positron Emission Tomography (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων)

CXR - Chest X-Ray (απλή ακτινογραφία θώρακος)

ΜΜΚΠ - Μη Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα

SPN - Solitary Pulmonary Nodule (μονήρης πνευμονικός όζος)

SPIRAL-CT - Spiral Computed Tomography (ελικοειδής αξονική τομογραφία)

MDCT - Multidetector Computed Tomography (πολυτομική αξονική τομογραφία)

LDCT - Low Dose CT (χαμηλής δόσης CT)

GGO - Ground Glass Opacity (πύκνωση δίκην «θολής υάλου»)

pGGO - pure Ground Glass Opacity (μη συμπαγής πύκνωση δίκην «θολής υάλου»)

mGGO - mixed Ground Glass Opacity (μικτή πύκνωση δίκην «θολής υάλου»)

GGN - Ground Glass Nodule (οζώδης πύκνωση δίκην «θολής υάλου»)

AAH - Atypical Adenomatous Hyperplasia (άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία)

AIS - Adenocarcinoma in situ (αδενοκαρκίνωμα *in situ*)

MIA - Minimally Invasive Adenocarcinoma (ελάχιστα διηθητικό αδеноκαρκίνωμα)

ILA - Infiltrating Adenocarcinoma (διηθητικό αδеноκαρκίνωμα)

ADC - Adenocarcinoma (αδеноκαρκίνωμα)

BAC - Bronchioloalveolar Carcinoma (βρογχοιοκυψελιδικό καρκίνωμα)

HRCT - High Resolution Computed Tomography (υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας)

VATS - Video Assisted Thoracic Surgery (βίντεο-θωρακοσκοπική χειρουργική)

HU - Hounsfield Unit (μονάδες Hounsfield)

WHO - World Health Organization (παγκόσμιος οργανισμός υγείας)

RECIST - Response Evaluation Criteria for Solid Tumor (κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία για συμπαγή όγκο)

¹⁸F FDG - ¹⁸F Fluorodeoxyglucose (¹⁸φθόριο-φθόριο-δεοξυ-D-γλυκόζη)

PET/CT - Positron Emission Tomography/Computed Tomography (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων/ υπολογιστική τομογραφία)

DWI - Diffusion Weighted Imaging (σταθμισμένη διάχυση)

SCC - Squamous Cell Carcinoma (πλακώδες καρκίνωμα)

ΜΚΠ - Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

LCLC - Large Cell Lung Cancer (μεγαλοκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα)

Th-201 - Θάλλιο-201

ppoFEV₁ - Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος το πρώτο δευτερόλεπτο)

HIF₁ - Hypoxia Induced Factor 1 (επαγώγιμος από την υποξία παράγοντας 1)

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας)

SUV - Standard Uptake Value (βαθμός απορρόφησης)

GLUT-1 - Glucose Transporter -1 (μεταφορέας γλυκόζης)

LDH - Lactate Dehydrogenase (γαλακτική αφυδρογονάση)

FNA - Fine Needle Aspiration (αναρροφήσεις με λεπτή βελόνη)

CNB - Core Needle Biopsy (βιοψία δια βελόνης)

US - Ultrasound (υπερηχογράφημα)

PPV - Positive Predictive Value (θετική προγνωστική αξία)

NPV - Negative Predictive Value (αρνητική προγνωστική αξία)

Se - Sensitivity (Ευαισθησία)

Sp - Specificity (Ειδικότητα)

Acc - Accuracy (Διαγνωστική ακρίβεια)

ΨΑ - Ψευδώς αρνητικά

ΨΘ - Ψευδώς θετικά

ΑΑ - Αληθώς αρνητικά

ΑΘ - Αληθώς θετικά

χ^2 - Chi-square test (στατιστικό κριτήριο χ^2)

t- test - Έλεγχος t

Paired t-test - Ζευγαρωτό t-test

ANOVA - Analysis of Variance (Ανάλυση Διακύμανσης ή Ανάλυση Διασποράς)

ROC - Receiver operating characteristic (καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη)

AUC - Area under the curve (η περιοχή κάτω από την καμπύλη)

P - Probability (Πιθανότητα)

cTNM - Clinical TNM (κλινική TNM σταδιοποίηση)

pTNM - Pathologic TNM (παθολογοανατομική TNM σταδιοποίηση)

CI - Confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης)

ROI - Region of interest (περιοχή ενδιαφέροντος)

SPSS - Superior Performance Software System (Στατιστικό πακέτο για Κοινωνικές Επιστήμες)

SD - Standard deviation (τυπική απόκλιση)

mCi - Millicuries (μιλικιουρί)

kV - Kilovolts (κιλοβόλτ)

mA - Miliampere (μιλιαμπέρ)

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. – σελ. 20

Εικόνα 2. – σελ. 22

Εικόνα 3. – σελ. 29

Εικόνα 4. – σελ. 30

Εικόνα 5. – σελ. 32

Εικόνα 6. – σελ. 33

Εικόνα 7. – σελ. 42

Εικόνα 8. – σελ. 44

Εικόνα 9. – σελ. 47

Εικόνα 10. – σελ. 53

Εικόνα 11. – σελ. 55

Εικόνα 12. – σελ. 66

Εικόνα 13. – σελ. 78

Εικόνα 14. – σελ. 83

Εικόνα 15. – σελ. 88

Εικόνα 16. – σελ. 94

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. – σελ. 117

Πίνακας 2: – σελ. 138

Πίνακας 3: – σελ. 146

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1 – σελ. 41

Σχήμα 2 – σελ. 46

Σχήμα 3 – σελ. 49

Σχήμα 4 – σελ. 143

Σχήμα 5 – σελ. 144

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Συγκρίθηκαν οι $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT και CT στη σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ, με γνώμονα τα παθολογοανατομικά/κυτταρολογικά ευρήματα.

Υλικό και Μέθοδος: 72 ασθενείς είχαν υποβληθεί σε εκτομή ΜΜΚΠ με λεμφαδενικό καθαρισμό/δειγματοληψία μετά προεγχειρητικό $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT και CT θώρακος. Απεικονιστικά ορίστηκε το cTNM και συγκρίθηκε με τα παθολογοανατομικά/κυτταρολογικά ευρήματα. Η λεμφαδενική εκτίμηση στη CT βασίστηκε στο μέγεθος ενώ στην $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT μετρήθηκε ο SUV και χρησιμοποιώντας καμπύλες ROC προσδιορίστηκαν τα διαχωριστικά όρια τιμών. SUV > 2,55 και 1,9 για N₁ και N₂ λεμφαδένες αντίστοιχα, διαφοροποιούσε τους διηθημένους από τους μη, λεμφαδένες. Οι μέθοδοι συγκρίθηκαν εφαρμόζοντας *t-test*, *chi-square test* και παραμετρικές μεθόδους.

Αποτελέσματα: Η κλινική σταδιοποίηση του μεγέθους T του όγκου, μεταξύ της CT και της $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT δεν διέφερε σημαντικά ($p = 0,525$). Είχαν δειγματοληφθεί 382 λεμφαδένες. Η CT στην ανίχνευση των λεμφαδενικών μεταστάσεων είχε Se 60,9%, Sp 85,8%, PPV 21,5%, NPV 97,2% και Acc 84,3%. Η $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT έδειξε Se 73,9%, Sp 95,8%, PPV 53,1%, NPV 98,3% και Acc 94,4% στην ανίχνευση των ίδιων λεμφαδενικών μεταστάσεων. CT και $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT διέφεραν τόσο για τις νόσους N₁ ($p = 0,01$), N₂ ($p = 0,005$) όσο και συνολικά για το στάδιο N₊ ($p < 0,01$). Η CT και $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT εντόπισαν το 76,2% και 79,6% των ασθενών αντίστοιχα με νόσο N₀.

Συμπεράσματα: Η PET/CT υπερέχει της CT στην εκτίμηση μόνο του σταδίου N ($p < 0,01$). Η PET/CT ήταν συνολικά ακριβέστερη της CT στη σταδιοποίηση του ΚΠ ($p = 0,031$). Αμφότερες έχουν υψηλότερη Acc στην εκτίμηση των N₂ παρά των N₁ λεμφαδένων. Η CT και $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT δεν διαφέρουν στην εκτίμηση της N₀ νόσου. Μεγαλύτεροι πρωτοπαθείς όγκοι έχουν υψηλότερο SUV_{max} ενώ δεν υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ του μεγέθους ενός ΜΜΚΠ και της διήθησης των λεμφαδένων. Οι ασθενείς με SUV των μεσοθωρακικών λεμφαδένων < 1,9 δεν έχρηζαν μεσοθωρακοσκόπησης αντίθετα εκείνων με SUV_{max} των μεσοθωρακικών λεμφαδένων > 1,9 και των N₁ λεμφαδένων > 2,5.

SUMMARY

Purpose: ^{18}F -FDG PET/CT and CT were compared in NSCLC staging, based on pathological / cytological findings.

Materials and Methods: 72 patients who suffered of NSCLC underwent tumor resection with lymph node resection/sampling after pre-surgical assessment with ^{18}F -FDG PET/CT and thoracic CT. The cTNM was defined based on both imaging techniques and compared to the pathological/cytological findings. The lymph node evaluation in CT was based on size while ^{18}F -FDG PET/CT measured their SUV_{max} and using the ROC curves, their cut-off values were determined. $\text{SUV} > 2,55$ and $1,9$ for N_1 and N_2 lymph nodes, respectively, differentiated the positive and negative lymph nodes. The methods were compared using t-test, chi-square test and other parametric tests.

Results: Clinical staging of tumor size T between CT and ^{18}F -FDG PET/CT did not differ significantly ($p = 0,525$). 382 lymph nodes were sampled. In the CT scan of lymph node metastases, Se was found to be 60,9%, Sp 85,8%, PPV 21,5%, NPV 97,2% and Acc 84,3%. ^{18}F -FDG PET/CT showed Se 73,9%, Sp 95,8%, PPV 53,1%, NPV 98,3% and Acc 94,4% in the detection of lymph node metastases. CT and ^{18}F -FDG PET/CT differed for both N_1 ($p = 0,01$), N_2 ($p = 0,005$) and overall N_+ ($p < 0,01$) diseases. CT and ^{18}F -FDG PET / CT detected 76,2% and 79,6% of patients respectively with N_0 disease.

Conclusions: PET/CT is superior to CT in detection of N stage alone ($p < 0,01$). PET/CT was more accurate than CT in staging of NNSLC ($p = 0,031$). Both have a higher Acc in the assessment of N_2 than N_1 lymph nodes. CT and ^{18}F -FDG PET/CT do not differ in N_0 disease assessment. Larger primary tumors have a higher SUV_{max} while there is no clear relationship between the size of an NNSLC and the lymph node infiltration by cancer. Patients with SUV_{max} of the N_2 lymph nodes $< 1,9$ did not require mediastinoscopy in contrast to those with SUV_{max} of the N_2 lymph nodes $> 1,9$ and N_1 lymph nodes $> 2,5$.

Εισαγωγή – Γενικό μέρος

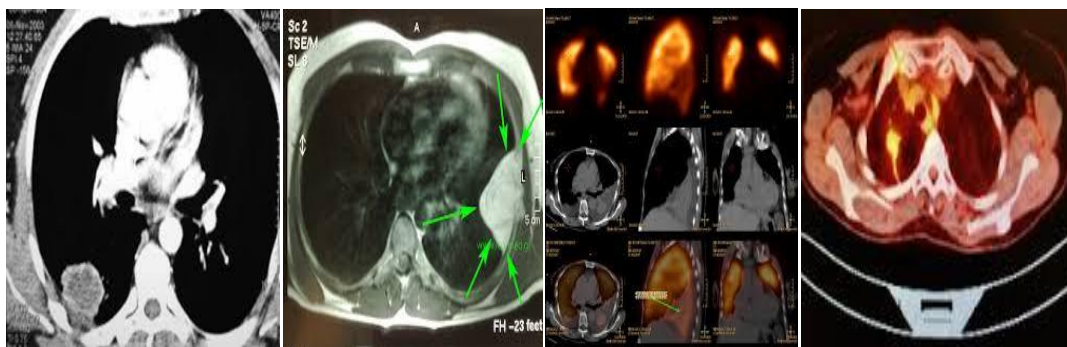
Κεφάλαιο I

Η ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

1.1 Εισαγωγή

Η σωστή διαχείριση ενός ασθενούς με *καρκίνο του πνεύμονα (ΚΠ)* απαιτεί μια αρχικά αξιόπιστη διάγνωση για την ταυτοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου και την αξιολόγηση της διήθησής του στους περιβάλλοντες ιστούς και στη συνέχεια την ανίχνευση μετάστασης σε άλλα όργανα και ιστούς στο σώμα. Αυτή η διαδικασία, γνωστή ως σταδιοποίηση, είναι υψίστης σημασίας για να αποφασιστεί η θεραπευτική προσέγγιση που πρέπει να ακολουθηθεί, δεδομένου ότι η σταδιοποίηση υπαγορεύει την πρόγνωση. Η απεικόνιση μέσω διαφόρων ακτινογραφικών τεχνικών είναι συνήθως το πρώτο βήμα στην διαχείριση του ασθενούς, ενώ η επεμβατική ακτινολογία και η πυρηνική ιατρική παίζουν σημαντικό ρόλο στη σταδιοποίηση, στην αξιολόγηση της θεραπείας και στην μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών με ΚΠ ⁽¹⁾.

Μέχρι πριν λίγες δεκαετίες, η απεικόνιση στην ιατρική κυριαρχούνταν από επίπεδες, απλές ακτινογραφίες με σκοπό την ανίχνευση μεταβολών της πυκνότητας των ιστών που θα μπορούσαν να προκύψουν από την ύπαρξη ενός όγκου. Πρόσφατα, ψηφιακές τεχνικές εισήχθησαν στην ιατρική απεικόνιση, ως αποτέλεσμα των επιτευγμάτων της τεχνολογίας των υπολογιστών. Έτσι διατέθηκαν στους κλινικούς ιατρούς διάφορες νέες διαγνωστικές τομογραφικές μέθοδοι, όπως η *υπολογιστική ή αξονική τομογραφία (Computed Tomography, CT)*, η *μαγνητική τομογραφία ή μαγνητικός συντονισμός (Magnetic Resonance Imaging, MRI)* και τεχνικές της πυρηνικής ιατρικής όπως η *υπολογιστική τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου (Single-Photon Emission Computerized Tomography, SPECT)* και η *τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography, PET)* (Εικόνα 1). Οι διαγνωστικές ακτινολογικές τεχνικές, όπως η CT και η MRI εξαρτώνται από δομικές ή ανατομικές διαταραχές για την ανίχνευση της νόσου, ενώ οι τεχνικές της πυρηνικής ιατρικής, ιδίως η PET, έχουν τη δυνατότητα να ανιχνεύουν τον καρκίνο με βάση τις μοριακές και τις βιοχημικές διεργασίες εντός του ιστού του όγκου ⁽²⁾.

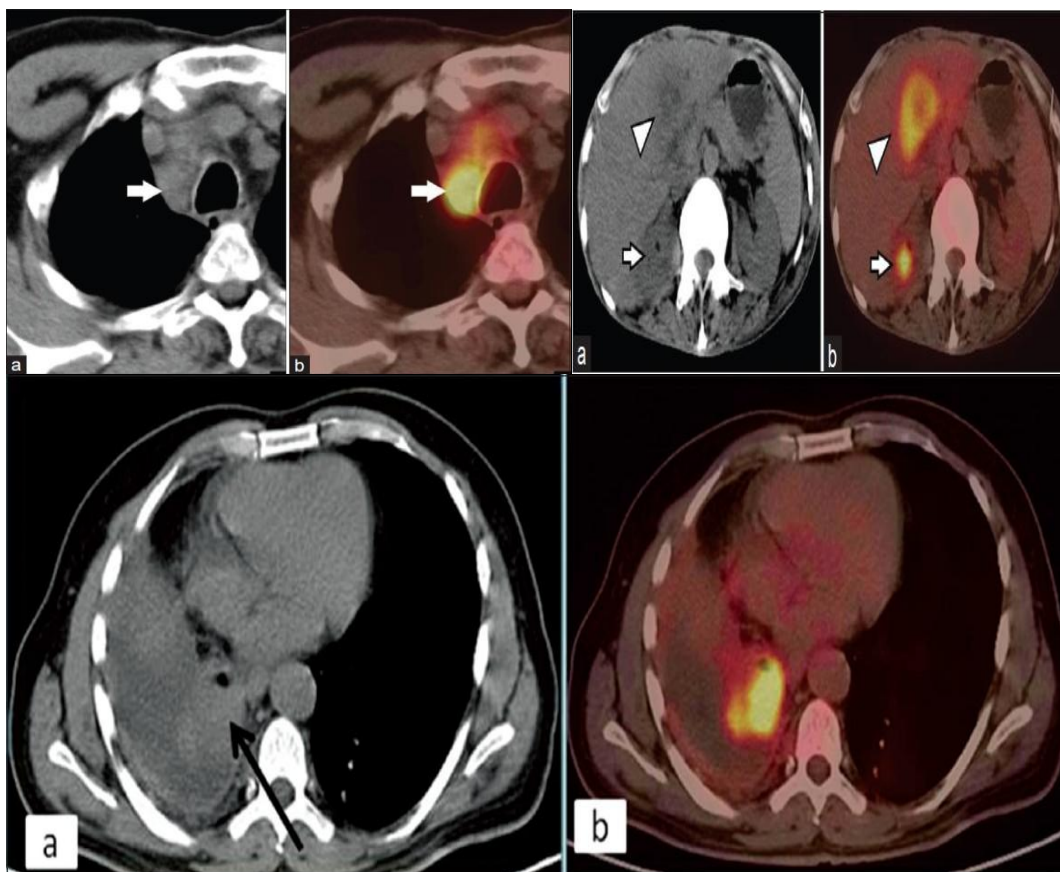


Εικόνα 1. Δείγματα των πιο γνωστών τομογραφικών ακτινολογικών τεχνικών του θώρακα. Από αριστερά προς δεξιά είναι υπολογιστική τομογραφία θώρακος (CT), μαγνητική τομογραφία θώρακος (MRI), υπολογιστική τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου θώρακος (SPECT) και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων θώρακος (PET), (Συλλογή φωτογραφιών *European Journal of Radiology Open*).

Η ικανότητα των απλών ακτινογραφιών, της CT και της MRI να ανιχνεύσουν βλάβες μεγέθους λίγων χιλιοστών είναι μεγαλύτερη από εκείνη των τεχνικών της πυρηνικής ιατρικής, αλλά η ικανότητα των τεχνικών της πυρηνικής ιατρικής να ανιχνεύουν λειτουργικές διαταραχές συμπληρώνει την ικανότητα ανίχνευσης μιας CT ή MRI. Έτσι στην καθημερινή πράξη, λόγω των περιορισμών της ανάλυσης τους στη διερεύνηση της ανατομικής δομής ενός όγκου, οι τεχνικές της πυρηνικής ιατρικής, έχουν πλήρως αντικατασταθεί. Αντίθετα, οι τεχνικές αυτές φαίνεται να χρησιμοποιούνται ειδικά στην *in vivo* ανίχνευση παθολογικών εξεργασιών που δεν μπορούν να διερευνηθούν αποτελεσματικά με άλλους τρόπους. Μεταξύ αυτών, παράδειγμα είναι η SPECT απεικόνιση που εφαρμόζεται π.χ. στην αιμάτωση του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης ή φαρμακολογικού στρες, στην έκφραση ενός υποδοχέα και την πυκνότητά του σε κυτταρικό επίπεδο, στην έκφραση αντιγόνων σε καρκινικά κύτταρα κ.α. ⁽³⁾.

Η μέθοδος PET είναι από τις πιο ισχυρές διαγνωστικές τεχνικές που έχει εμφανιστεί τα τελευταία 10 χρόνια, η οποία μετά την εμφάνιση των σαρωτών PET/CT θα παίξει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στη διαχείριση των ασθενών με καρκίνο. Δε θα αντικαταστήσει την CT ως μέθοδο πρώτης γραμμής, λόγω του κόστους και του περιορισμού της ανάλυσης της, αλλά φαίνεται να είναι πολύ χρήσιμη σε περιπτώσεις όπου η CT δεν παρέχει όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται. Αυτές θα μπορούσαν να είναι: η διάκριση των κακοήθων από τις καλοήθεις βλάβες, ο προσδιορισμός των λεμφαδένων που έχουν διηθηθεί από καρκινικά κύτταρα, η διάκριση ενός υπολειπόμενου όγκου ή μιας τοπικής υποτροπής από μετεγχειρητικές ουλές ή νέκρωση και η ανίχνευση απομακρυσμένων μεταστάσεων (Εικόνα 2) που θα μπορούσε να επηρεάσει την πρόγνωση και τη θεραπεία του ασθενούς ⁽⁴⁾.

Η ικανότητα της PET, και άλλων επικείμενων απεικονιστικών μεθόδων, στη διερεύνηση ασθενειών σε μοριακό επίπεδο θα οδηγήσει σε μια επαναστατική εποχή «μοριακής απεικόνισης» και θα καταλήξει σε μια πολύ μεγαλύτερη ικανότητα ανίχνευσης των ασθενειών, στη διάγνωση τους σε πολύ πρώιμο στάδιο, στην αποτελεσματική θεραπεία τους και στη παρακολούθηση της έκβασης της θεραπείας ^(5, 6).



Εικόνα 2. Παραδείγματα όπου η CT θώρακος ανιχνεύει ύποπτες βλάβες και η PET ανιχνεύει παθολογική πρόσληψη ^{18}F FDG. Επάνω από αριστερά προς δεξιά: Παθολογική πρόσληψη σε δεξιούς παρατραχειακούς λεμφαδένες και ηπατικές μεταστάσεις σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Κάτω: τοπική υποτροπή σε δεξιά πνευμονεκτομή, (Συλλογή φωτογραφιών *European Journal of Radiology Open*).

Παρά το γεγονός ότι η διάκριση αυτή είναι κάπως αυθαίρετη, οι τεχνικές απεικόνισης μπορεί να διαιρούνται σε ανατομικές (δομικές) και λειτουργικές. Η απεικόνιση μπορεί να ονομάζεται ανατομική, όταν αναφέρεται σε μακροσκοπική παθολογία, έχει την βιοψία ιστού ως πρότυπο αναφοράς και παρέχει πληροφορίες για την επιλογή χειρουργικών αποφάσεων. Αντίθετα, οι λειτουργικές τεχνικές απεικόνισης έχουν την ικανότητα να ανιχνεύουν τον καρκίνο βασιζόμενες σε μοριακές και βιοχημικές διεργασίες εντός του όγκου, σε ορισμένες περιπτώσεις, πριν οποιοσδήποτε βλάβες του ιστού να είναι ανιχνεύσιμες με ανατομικές τεχνικές απεικόνισης ⁽⁷⁾.

1.2 Μέθοδοι ανατομικής (δομικής) απεικόνισης του ΚΠ

1.2.1 Απλή ακτινογραφία θώρακος (CXR)

Η απλή ακτινογραφία του θώρακα (*Chest X-Ray, CXR*) είναι μια από τις μεθόδους ανατομικής απεικόνισης και παραμένει το κύριο μέσο ακτινογραφικής εκτίμησης του ΚΠ. Λόγω της ευρείας διαθεσιμότητάς της, είναι συχνά η πρώτη απεικονιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται στην διάγνωση του. Ο ΚΠ μπορεί να εμφανιστεί στην CXR με μια απλή μάζα με ακτινωτή παρυφή ή έμμεσα με άλλα ακτινολογικά σημεία, όπως μια αποφρακτική πνευμονία ή μια ατελεκτασία ενός λοβού. Ωστόσο, αυτά τα σημεία μπορεί να είναι δευτερεύοντα και σε καλοήθεις όγκους ή σε απόφραξη βρόγχου από την ύπαρξη βλέννας ή ξένου σώματος. Σε άλλες περιπτώσεις, μπορεί να απεικονιστεί ως μια ογκώδης ετερόπλευρη ή ομόπλευρη λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου ή μια εντοπισμένη οστική βλάβη. Γι' αυτό, είναι συχνά απαραίτητη η CT θώρακος, λόγω της χαμηλής ευαισθησίας της CXR στην ανίχνευση μεταστάσεων στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες ή διήθησης του θωρακικού τοιχώματος ⁽⁸⁾.

Όσον αφορά την προσυμπτωματική παρακολούθηση του πληθυσμού με προληπτικό έλεγχο (*screening*), υπάρχουν μελέτες που δείχνουν μίαν αύξηση του ποσοστού επιβίωσης των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ) όταν άρρενες καπνιστές άνω των 45 ετών υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο με CXR ^(9, 10). Άλλες μελέτες δείχνουν αυξημένη επίπτωση του ΚΠ κατά 35% και αύξηση του ποσοστού επιβίωσης κατά 14% στις ομάδες ατόμων που υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο με

CXR, χωρίς ωστόσο να καταδεικνύεται μείωση της θνητότητας ⁽¹¹⁻¹³⁾. Δυστυχώς όμως η διαγνωστική ακρίβεια της CXR στην ανίχνευση ενός πρώιμου ΚΠ δεν ξεπερνάει το 30% των περιπτώσεων ⁽¹⁴⁾ ενώ 12-30% του συνόλου των ΚΠ δεν ανιχνεύονται καθόλου με την CXR ⁽¹⁵⁾. Συνεπώς, η CXR έχει μια πολύ χαμηλή θετική προγνωστική αξία (*Positive Predictive Value, PPV*) και δεν μπορεί να εφαρμοστεί ως ευρεία μέθοδος προληπτικού ελέγχου, όμως παραμένει η πρώτη και βασική μέθοδος ακτινολογικής εκτίμησης του ΚΠ.

Όσον αφορά την διαγνωστική της αξία στη διερεύνηση ενός μονήρους πνευμονικού όζου (*Solitary Pulmonary Nodule, SPN*), ένας όζος < 5 χιλ. μπορεί να μην ανιχνευθεί στην CXR ή τουλάχιστον έχει την πιθανότητα να ανευρεθεί στο περίπου 50% των περιπτώσεων, ενώ η επικάλυψη της σκιάς των μαλακών ιστών μπορεί να αποκρύψει μικρές ενδοβρογχικές βλάβες ⁽¹⁶⁾. Συνολικά, μονήρεις βλάβες ανευρίσκονται στο 0,09-7% όλων των CXR ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Στην παρουσία ενός SPN, η πιθανότητα κακοήθειας είναι συνολικά περίπου 40%. Ως εκ τούτου, ένα οζίδιο που ανευρίσκεται σε μια CXR απαιτεί περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο για τον αποκλεισμό ενός ΚΠ. Το όριο ανιχνεύσιμων αλλαγών μεγέθους στην CXR εκτιμάται ότι είναι 3-5 χιλ.

Η μελέτη *NLST* του *National Cancer Institut* των ΗΠΑ έδειξε ότι η ευαισθησία της CXR στην ανίχνευση του πρώιμου ΚΠ είναι 54%, μόνον στις "ύποπτες - θετικές" CXR, δηλαδή με ορατό μη ασβεστοποιημένο όζο και με μια ειδικότητα 99%. Στις "αδιευκρίνιστες" CXR που θεωρούνταν θετικές, η ευαισθησία της CXR αυξάνει έως 84%, με ειδικότητα 90%. Ωστόσο, οι ψευδώς αρνητικές CXR συνεχίζουν να είναι ένα σημαντικό πρόβλημα στη διάγνωση του πρώιμου ΚΠ.

Η πιο συχνή αιτία της αποτυχίας ανίχνευσης σε μια CXR μιας ύποπτης βλάβης είναι η αδυναμία σύγκρισης με προηγούμενες ακτινογραφίες, αν υπάρχουν, για να αξιολογηθούν ασαφείς περιοχές. Η αποτυχία εντοπισμού των βλαβών στις πρόσθιες και πλάγιες προβολές είναι πιο συχνή στους άνω λοβούς, ιδιαίτερα στο δεξιό άνω λοβό στην παραστερνική περιοχή και επίσης όταν οι βλάβες επικαλύπτονται από την σπονδυλική στήλη. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι περίπου τρεις φορές πιο συχνά από ότι τα ψευδώς θετικά. Υπάρχουν πολλές αιτίες αυτών των ακτινολογικών σφαλμάτων. Έχει βρεθεί π.χ. ότι το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, στην ανίχνευση του πρώιμου ΚΠ, μπορεί να μειωθεί χωρίς να αυξηθεί το

ποσοστό των ψευδώς θετικών, αν οι ακτινογραφίες μελετηθούν από δύο ακτινολόγους ^(20, 21). Έτσι απαλείφεται ο αστάθμητος παράγοντας της μη ικανότητας αντίληψης ενός SPN που μπορεί να χαρακτηρίζει έναν ακτινολόγο που μπορεί να φτάσει μέχρι το 20-25% των CXR.

Όσον αφορά την σταδιοποίηση του ΚΠ, είναι η CT, η PET και η MRI οι μέθοδοι που μπορούν να καθορίσουν με ακρίβεια τα στάδια T, N και M ενός ΚΠ. Η CXR έχει περιορισμένη χρησιμότητα για τα στάδια αυτά. Μπορεί να αποκαλύψει κάποια χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν το στάδιο της νόσου, όπως παρουσία πολλαπλών πνευμονικών οζιδίων, υπεζωκοτικής συλλογής, διήθηση πλευράς ή ανύψωση του ημιδιαφράγματος που υποδεικνύει διήθηση του φρενικού νεύρου και ως εκ τούτου τοπικά προχωρημένη νόσο με περιορισμένη όμως ευαισθησία στην αξιολόγηση ενός σταδίου T₃ και T₄ της νόσου και έτσι πρέπει να γίνει περαιτέρω απεικόνιση. Συνεπώς, όλοι οι ασθενείς που αξιολογούνται για ΚΠ θα πρέπει να έχουν μια CXR που να παρέχει μια γραμμή βάσης για μια σύγκριση στο μέλλον.

1.2.2 Υπολογιστική ή αξονική τομογραφία θώρακος (CT)

Η CT αναπτύχθηκε από τον *Hounsfield et.al.* το 1967, εμπνευσμένος εν μέρει από τις δυνατότητες επεξεργασίας των δεδομένων σάρωσης από τους ηλεκτρονικούς υπολογιστές αλλά και από την βελτίωση της ποιότητας απεικόνισης της απλής ακτινογραφίας. Χρησιμοποιώντας τη διαθέσιμη τεχνολογία των υπολογιστών της κάθε εποχής, η τεχνολογία της CT έφτασε να δημιουργήσει υψηλής ανάλυσης τρισδιάστατες ανασυνθέσεις της ανατομίας ενός ασθενούς με τη χρήση πολυδιάστατης απεικόνισης, των ακτίνων X και αλγορίθμων για την μαθηματική ανασύνθεση των εικόνων. Επίσης χρησιμοποιούνται σκιαγραφικά σκευάσματα για την απεικόνιση περιοχών παθολογικής πρόσληψης και έτσι μπορεί να αναδειχθεί ένα νεόπλασμα ή μια λοίμωξη/φλεγμονή ⁽²²⁻²⁴⁾. Ακόμη, οι αλματώδεις εξελίξεις στην τεχνολογία της απεικόνισης, όπως η *ελικοειδής αξονική τομογραφία (Spiral Computed Tomography, Spiral-CT)* και η *πολυτομική αξονική τομογραφία (Multidetector Computed Tomography, MDCT)* έδωσε ακόμη υψηλότερη ανάλυση εικόνων με ελαχιστοποίηση του χρόνου σάρωσης (αν και με υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας) ^(25, 26).

Η CT είναι μια ανατομική, μη επεμβατική, απεικονιστική μέθοδος που παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την διάγνωση και διαφοροποίηση των διαφόρων τύπων ΚΠ. Το πλεονέκτημα της CT στον ΜΜΚΠ είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση ενός όγκου από το περίξ ατελεκτασικό πνευμονικό παρέγχυμα. Μπορεί ακόμη να είναι χρήσιμη στην ανάδειξη πίεσης της άνω κοίλης φλέβας, περικαρδιακής συλλογής και λεμφαγγειακής διασποράς.

Παρά τις εξαιρίες ανατομικές λεπτομέρειες, η CT παρέχει λίγες πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργική ή μεταβολική δραστηριότητα των ιστών. Η κακοήθεια ή όχι ερμηνεύεται από το μέγεθος της βλάβης και τις ορατές αλλοιώσεις του φυσιολογικού ιστού. Έτσι, καλοήθεις και κακοήθεις βλάβες μπορεί μερικές φορές να ομοιάζουν ⁽²⁴⁾. Μια πρώιμη λεμφαδενική διήθηση είναι συχνά πολύ μικρή για να ανιχνευθεί με ακρίβεια από την CT, με αποτέλεσμα να υπάρχουν συχνά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Επιπλέον, οι μετεγχειρητικές αλλοιώσεις μπορεί να μεταβάλλουν την ανατομία της περιοχής και έτσι μπορεί να συγκαλυφθεί ένας υπολειπόμενος όγκος ⁽²⁷⁾. Παρ' όλα αυτά, η CT παραμένει να είναι η απεικονιστική μέθοδος εκλογής για την αρχική αξιολόγηση των ύποπτων ή αποδεδειγμένων ιστολογικά ΚΠ.

1.2.2.1 Η CT στον προληπτικό έλεγχο του πληθυσμού για ΚΠ (screening)

Η *National Lung Screening Trial (NLST)* ήταν η μεγαλύτερη μελέτη, που σύγκρινε την χαμηλής δόσης CT θώρακος (*Low Dose CT, LDCT*) με την CXR για τον προληπτικό έλεγχο για ΚΠ. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση κατά 20% (95% CI, 6,8-26,7; $p = 0,004$) της θνησιμότητας ειδικά από ΚΠ και μείωση κατά 6,7% (95% CI, 1,2-13,6; $p = 0,02$) σε όλες τις αιτίες θνησιμότητας στον προληπτικό έλεγχο με LDCT που και αυτό βασίζονταν στη μείωση της θνητότητας από ΚΠ. Σε μια μελέτη της *Mayo Clinic* το 2003 για τον προληπτικό έλεγχο του ΚΠ με LDCT βρέθηκαν πνευμονικά οζίδια στο 69% των ατόμων που ελέγχθηκαν, με υψηλό ποσοστό ανίχνευσης καλοήθων οζιδίων ⁽²⁸⁾. Η μελέτη *United States National Lung Cancer Screening Trial* για τον ΚΠ αναφέρει υψηλά ψευδώς θετικά ποσοστά στον προληπτικό έλεγχο με LDCT, λόγω της ανεύρεσης καλοήθων ενδοπνευμονικών λεμφαδένων και μη αποτιτανωμένων κοκκιωμάτων ⁽²⁹⁾.

1.2.2.2 Η CT στην ανίχνευση και μελέτη της πύκνωσης δίκην «θολής υάλου» (GGO)

Μια πύκνωση δίκην «θολής υάλου» (*Ground Glass Opacity, GGO*) ορίζεται ακτινολογικά ως μια εστιακή «νεφελοειδής» περιοχή με αυξημένο «αποχαρακτηρισμό» και αυξημένη ακτινολογική πυκνότητα του πνευμονικού παρεγχύματος στην οποία διατηρούνται ακτινολογικά οι βρογχικές και αγγειακές διαγραμμώσεις, ενώ μπορεί να διακρίνεται και σημείο αεροβρογχογράμματος ⁽³⁰⁾. Παθολογοανατομικά, μπορεί να οφείλεται σε μια ελάχιστη πάχυνση των μεσοκυψελιδικών διαφραγμάτων ή του κυψελιδικού διάμεσου χώρου ή στην παρουσία κυττάρων ή υγρού στον κυψελιδικό χώρο.

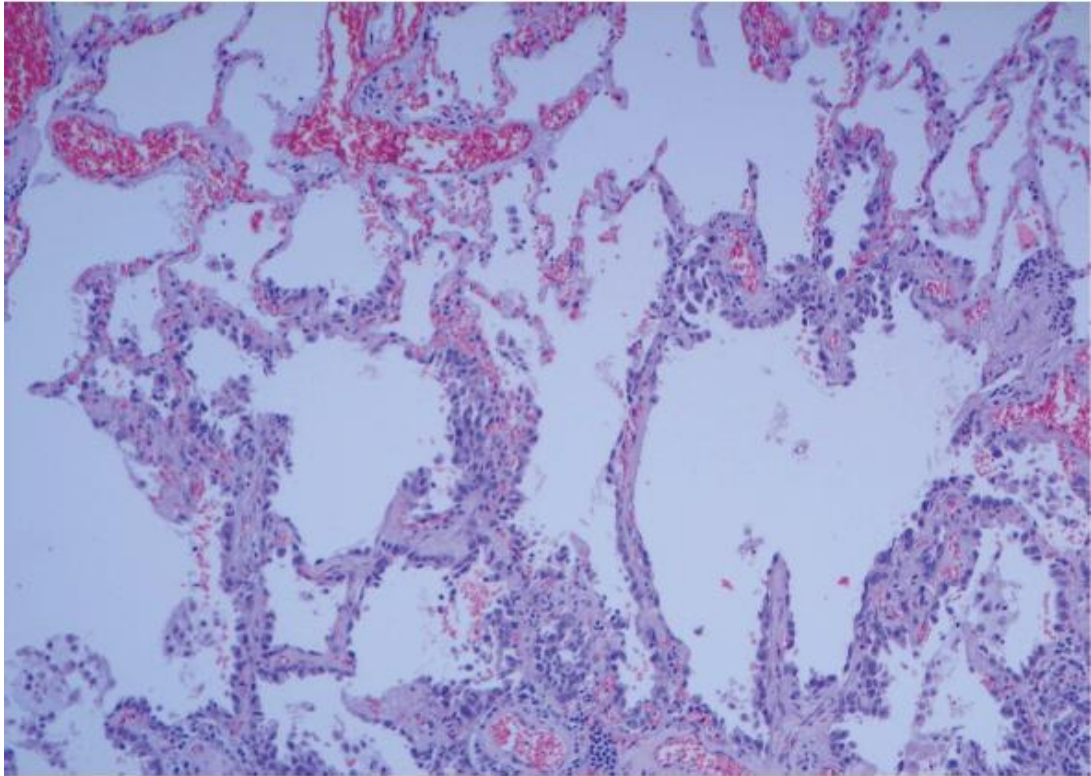
Σύμφωνα με το ποσοστό των συμπαγών εστιών εντός της βλάβης, οι GGO μπορούν να ταξινομηθούν, παθολογοανατομικά, σε καθαρές ή μη συμπαγείς GGO (*pure GGO, pGGO*) και σε μικτές ή σχεδόν συμπαγείς GGO (*mixed GGO, mGGO*). Αμφότερες οι δύο πυκνώσεις είναι ελλειπώς συμπαγείς βλάβες, γνωστές ως οζώδεις GGO (*Nodular GGO ή GGN*). Λέγοντας GGN εννοούμε από ακτινολογικής πλευράς όλο αυτό το φάσμα ανάμεσα στις εντελώς μη συμπαγείς βλάβες και τις σχεδόν συμπαγείς πυκνωτικές βλάβες για να τις διακρίνουμε από τις εντελώς συμπαγείς βλάβες που χαρακτηρίζονται ως SPN.

Οι GGN είναι κλινικά σημαντικές οντότητες, επειδή αντιπροσωπεύουν ακτινολογικά, στην CT, μια άκρως κακοήθη ομάδα ΚΠ. Κλινικά μπορεί να παρατηρηθούν σε διάφορες καλοήθειες όπως στο πνευμονικό οίδημα, στη πνευμονία ή σε άλλη φλεγμονώδη νόσο, ή σε εστιακή αιμορραγία, ενώ οι κακοήθειες με αυτήν την εμφάνιση στην CT μπορεί να βρεθούν από τις δυνητικά προκαρκινικές βλάβες όπως την άτυπη αδενωματώδη υπερπλασία ⁽³¹⁻³⁶⁾ (*Atypical Adenomatous Hyperplasia, AAH*) και το αδenoκαρκίνωμα *in situ* ⁽³⁷⁻⁴¹⁾ (*Adenocarcinoma in situ, AIS*) μέχρι το ελάχιστο διηθητικό αδenoκαρκίνωμα (*Minimally Invasive Adenocarcinoma, MIA*) και το διηθητικό αδenoκαρκίνωμα (*Infiltrating Adenocarcinoma, ILA*). Γενικά, τα αδenoκαρκινώματα (*Adenocarcinoma, ADC*) του πνεύμονα πιστεύεται ότι ακολουθούν μία εξελικτική πορεία στην οποία οι AAH εξελίσσονται σε AIS, τα οποία με τη σειρά τους ακολουθούνται από ILA. Η AAH είναι ένας εντοπισμένος μικρός (< 5 χιλ.) πολλαπλασιασμός των άτυπων πνευμονοκυττάρων τύπου II ή/και των κυττάρων *Clara* που επενδύουν τα κυψελιδικά τοιχώματα και τα αναπνευστικά βρογχιόλια (*Εικόνα 3*). Το AIS είναι ένα μικρό (≤ 3 εκ.) μονήρες ADC που παρουσιάζει μια καθαρή λιπιδικού τύπου ανάπτυξη χωρίς αγγειακή ή υπεζωκοτική διήθηση. Ο κυτταρικός του τύπος είναι κυρίως μη

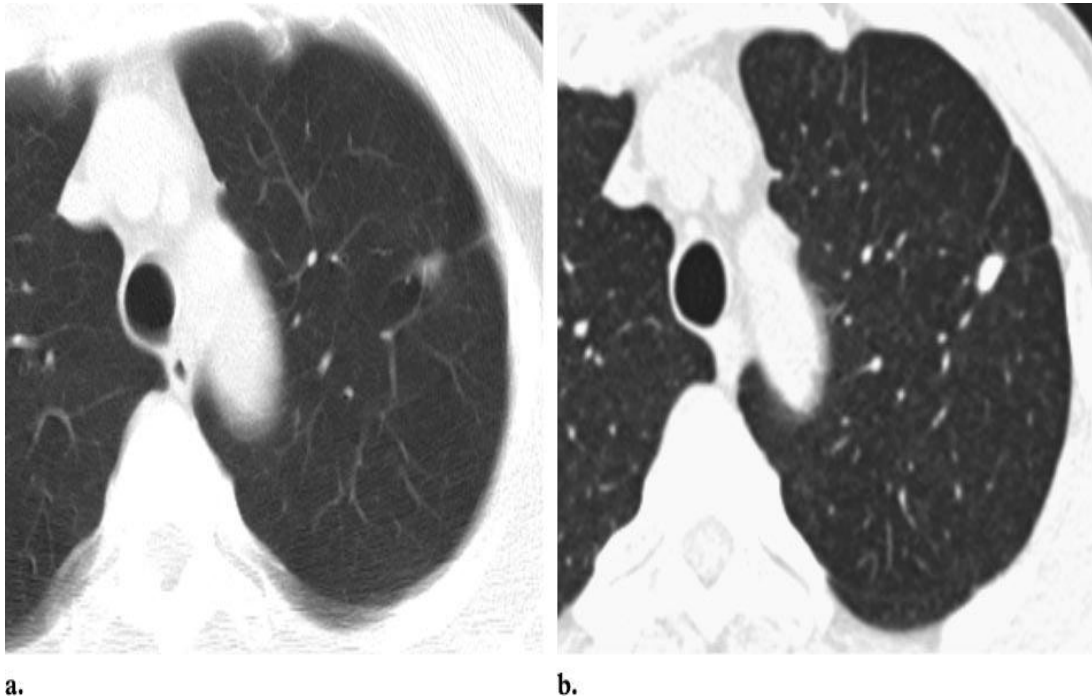
βλεννώδης (σπάνια μπορεί να είναι βλεννώδης) και η πυρηνική ατυπία απουσιάζει ή είναι μη σημαντική. Το MIA είναι ένα μικρό (≤ 3 εκ.) μονήρες ADC με κυρίως λιπιδικό στυλ. Δεν διηθεί τα λεμφαγγεία, τα αιμοφόρα αγγεία ή τον υπεζωκότα, δεν περιέχει νεκρωτικές εστίες και δεν εξαπλώνεται στους αεροφόρους χώρους. Εάν επικρατεί οποιοδήποτε άλλο ιστολογικό στυλ εκτός από το λιπιδικό, θα πρέπει να θεωρηθεί ως διηθητική βλάβη ⁽⁴²⁾. Για την κατανόηση της ιστοπαθολογικής αυτής εξέλιξης των περιφερικών ADC, είναι επίσης σημαντική η μελέτη των υποτύπων των GGN. Τα pGGO που είναι < 5 χιλ. σε μέγεθος σχεδόν πάντα αντιστοιχούν σε AAH, ενώ τα μεγαλύτερα pGGO και mGGO θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως κακοήγη BAC ή διηθητικά ADC ^(39, 64). Το πρότυπο ανάπτυξης αυτών των GGN είναι όμως συγκεχυμένο. Σε πολλές περιπτώσεις δεν δείχνουν αύξηση του μεγέθους του όζου και σε ορισμένες περιπτώσεις το μέγεθος του οζιδίου μπορεί ακόμη και να μειωθεί με το πέρασμα του χρόνου, ενώ είναι κακόηθες ⁽⁶⁶⁾. Σε γενικές γραμμές, η εξέλιξη από AAH στο κακόηθες ADC είναι πολύ αργή ⁽⁶⁶⁾ και μπορεί να μην δείχνουν υπερμεταβολική δραστηριότητα στο ^{18F}-FDG PET/CT ⁽⁴⁵⁾ απαιτώντας έτσι ένα μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης με CT. Η πρόγνωση είναι εξαιρετική για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε πλήρη εκτομή για AIS και MIA καθώς η 5-ετής επιβίωση ελεύθερης νόσου είναι κοντά στο 100%. Συνεπώς, μια εστιακή περιοχή π.χ. μιας pGGO στην CT λεπτών τομών μπορεί να είναι ένα πρώιμο σημείο κάποιας μορφής ADC ⁽⁴³⁾.

Η ανίχνευση και αναγνώριση των GGN εξαρτάται από την υποκειμενική συνολική εκτίμηση του πνεύμονα. Ως εκ τούτου, η CT πρέπει να εκτελείται με αντικειμενικές παραμέτρους που να κάνουν την απεικόνιση της βλάβης αξιόπιστη. Συνεπώς, μια LDCT πιθανώς δεν θα ήταν σωστή για τον χαρακτηρισμό μιας GGN (Εικόνα 4). Το πάχος των τομών θα πρέπει να είναι 1,0 - 1,5 χιλ., γιατί με παχύτερες τομές, η GGN μπορεί να μην είναι ορατή ⁽⁴⁶⁾. Έτσι παρά την ίσως πιθανή κλινική σημασία της, η GGN μπορεί να χαθεί στη LDCT, διότι η βλάβη εμφανίζεται ισχνή.

Σύμφωνα με τους *Li et al.* ⁽⁴⁷⁾, το 69% των ΚΠ που διέφυγαν της διάγνωσης, σε έλεγχο με CT, ήταν GGN. Αν και η CT με λεπτές τομές συνιστάται ως το επόμενο βήμα μετά την ανίχνευση μιας GGN σε LDCT, η διαφοροποίηση των κακοήθων οζιδίων από τα καλοήγη είναι δύσκολη. Ωστόσο, πρόσφατα ανεπτυγμένα μηχανογραφικά συστήματα ^(48, 49) μπορεί να βοηθήσουν στην ανίχνευση και τον χαρακτηρισμό των GGN.



Εικόνα 3. Άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία (*Atypical Adenomatous Hyperplasia, AAH*) με πολλαπλασιασμό άτυπων πνευμονοκυττάρων τύπου II που επενδύουν τα κυψελιδικά τοιχώματα, (*Oncology (Williston Park)* 30(3):266–274).



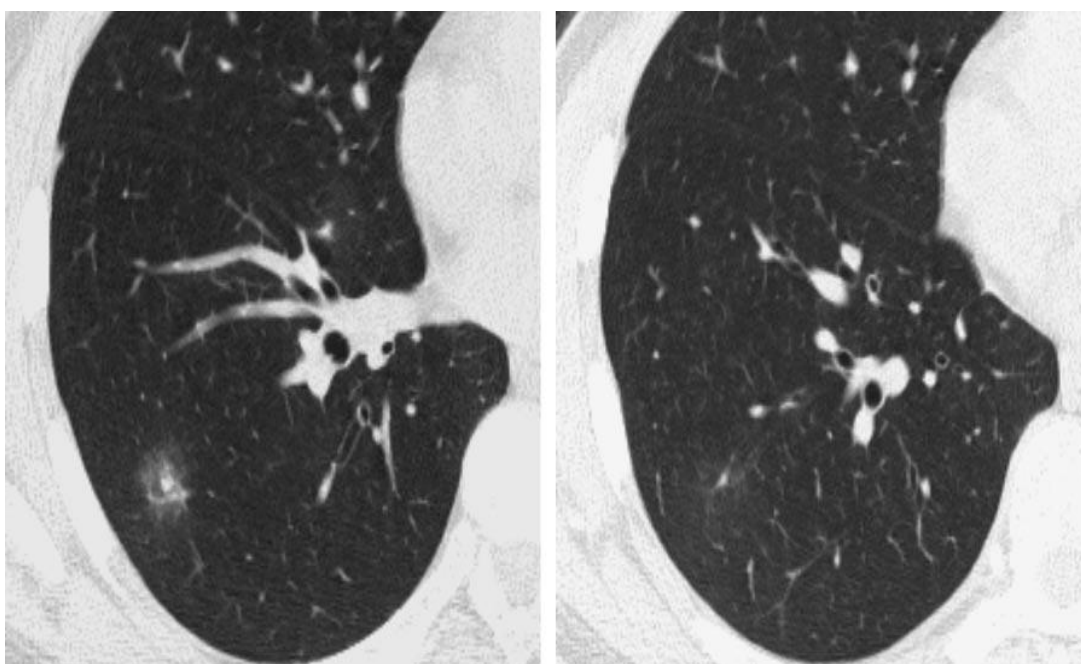
Εικόνα 4. Ψευδής πύκνωση δίκην «θολής υάλου» στη CT. (a) Η εικόνα LDCT (πάχους 5 χιλ.) παρουσιάζει μια GGN στον άνω λοβό του αριστερού πνεύμονα. Δεν υπάρχει ορατό συμπαγές συστατικό σε αυτή την 10 χιλ. βλάβη. (b) Εικόνα με CT λεπτών τομών που ελήφθη στο ύψος του αορτικού τόξου και παρουσιάζει έναν καλά περιγεγραμμένο ωοειδή συμπαγή όζο αντί της GGN, (Συλλογή φωτογραφιών *Journal of Thoracic Diseases*).

Η κλινική εικόνα και η αλλαγή της εικόνας της βλάβης στη CT στην πάροδο του χρόνου, μπορεί να επιτρέπουν μια ακριβή διάγνωση. Οι καλοήθεις βλάβες υποχωρούν αυτόματα ή μετά από κατάλληλη θεραπεία, εβδομάδων ή μηνών και οι ασθενείς έχουν χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα και συμπτώματα ⁽⁴⁶⁾. Σε αντίθεση, τα κακοήγη νεοπλάσματα είναι ανθεκτικά και το μέγεθος τους μπορεί να αυξηθεί στη διάρκεια αρκετών μηνών ή ετών. Επιπλέον, οι ασθενείς συχνά δεν έχουν κλινικά συμπτώματα ^(31, 35, 36, 37-39, 41).

Σε αυτό συμφωνούν οι *Li et al.* ⁽³⁸⁾ που ανέφεραν ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται τα χαρακτηριστικά των περιγραμμάτων και το μέγεθος των GGN για τη διαφοροποίηση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων αλλοιώσεων. Ανέφεραν στη μελέτη τους ότι ο μόνος τρόπος διάκρισης ήταν ότι οι καλοήθεις βλάβες, εκτός μόνο της εστιακής διάμεσης ίνωσης, εξαφανίστηκαν μερικώς ή πλήρως μέσα σε 3 μήνες μετά την αρχική CT. Οι καλοήθεις βλάβες που οφείλονταν σε φλεγμονή, εστιακή αιμορραγία ή οίδημα εξαφανίστηκαν αυτόματα ή μετά από κατάλληλη θεραπεία με αντιβιοτικά ή στεροειδή (*Εικόνα 5*) ⁽⁴⁶⁾. Αντίθετα, οι βλάβες που αντιπροσωπεύονταν από GGN στη CT και ήταν από νεοπλάσματα ή κατ' εξαίρεση εικόνα εστιακής διάμεσης ίνωσης, εξακολουθούσαν να υφίστανται και δεν μειώνονταν σε μέγεθος ακόμη και μετά τη διάρκεια μιας μακράς περιόδου (*Εικόνα 6*) ^(31, 38,39).

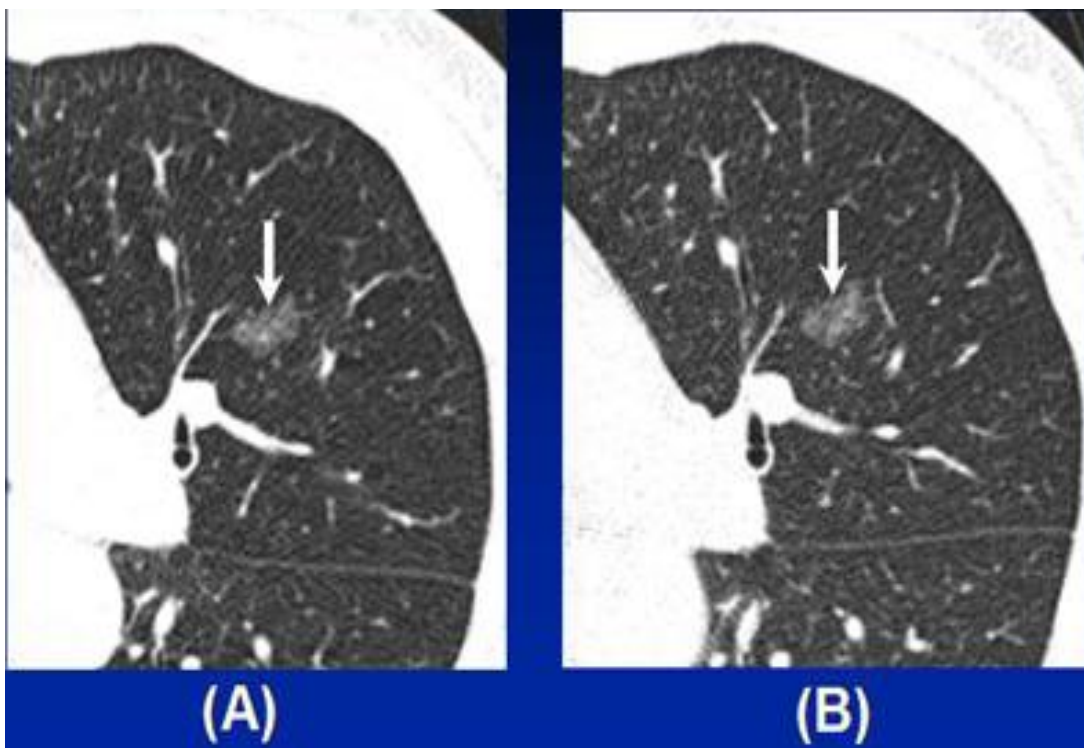
Όμως μια επίμονη χρονικά π.χ. pGGO μπορεί να αντιπροσωπεύεται από μικρές διηθητικές βλάβες μέχρι και διηθητικά ADC, όπου οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες είναι προφανώς διαφορετικές (*Eisenberg et al., 2010*) κατά περίπτωση. Γι' αυτόν τον λόγο, για τον προσδιορισμό του βαθμού κακοήθειας, είναι απαραίτητο να εστιάζουμε στη σύσταση μιας τέτοιας βλάβης.

Οι *Nakata et al.* ⁽³⁹⁾ ανέφεραν ότι όλα τα ευρήματα των επίμονων χρονικά GGN στη μελέτη τους οφείλονταν σε νεοπλάσματα που, όπως αποδείχθηκε στη παθολογοανατομική ανάλυση, ήταν BAC (53,5%) και μικτά ADC με εστίες BAC (25,6%) και εστίες AAH (20,9%). Το ποσοστό κακοήθειας των GGN ήταν 93% όταν η βλάβη περιείχε μια συμπαγή εστία εντός αυτής. Οι *Henschke et al.* ⁽⁴¹⁾ ανέφεραν παρόμοια αποτελέσματα στη μελέτη τους στην παρακολούθηση του πληθυσμού για ΚΠ. Τα 44 (19%) από τα 233 οζίδια που ανευρέθηκαν ήταν αλλοιώσεις GGN και οι 15 (34%) από τις 44 αυτές βλάβες ήταν κακοήθεις. Τα ποσοστά κακοήθειας των GGN ήταν 63% και 18% για βλάβες mGGO ή pGGO αντίστοιχα και ήταν πολύ υψηλότερα από τα ποσοστά κακοήθειας των SPN ⁽⁴¹⁾.



a. **b.**

Εικόνα 5. Η παρακολούθηση της GGN στο χρόνο βοηθά στον προσδιορισμό της καλοήθειας μιας βλάβης. (a) Η αρχική CT λεπτών τομών στο επίπεδο της κάτω πνευμονικής φλέβας δείχνει μια 12 χιλ. ελαφρώς οριοθετημένη GGN στο δεξί κάτω λοβό. (b) Η ακόλουθη CT εικόνα που ελήφθη περίπου 2 μήνες αργότερα δείχνει ότι η βλάβη έχει επιλυθεί. (Συλλογή φωτογραφιών *Journal of Thoracic Diseases*).



Εικόνα 6. Ανθεκτική μορφή GGN. (Α) Η CT λεπτών τομών δείχνει μια 14 χιλ. στρογγυλή ρGGO στον άνω λοβό του αριστερού πνεύμονα. (Β) Η CT λεπτών τομών μετά από 4 μήνες δείχνει την σταθερή εμφάνιση της βλάβης. Η παθολογοανατομική εξέταση, μετά από αριστερή άνω λοβεκτομή, έδειξε βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα (Bronchioloalveolar Carcinoma, BAC), (AuntMinnieEurope.com) .

Σύμφωνα με τους *Lee et al.* ⁽³¹⁾, στη μελέτη τους, οι αλλοιώσεις που απεικονίζονταν στη CT ως rGGO και που παρέμεναν σταθερές σε όλη την περίοδο παρακολούθησης (*follow up*) διαγνώστηκαν ιστοπαθολογικά ως εστιακή διάμεση ίνωση, AAH, εντοπισμένο BAC ή και ADC. Ανέφεραν, επίσης, την αύξηση του μεγέθους των βλαβών σε τρεις ασθενείς σε αυτήν την περίοδο. Σε αυτές τις τρεις περιπτώσεις, οι βλάβες απεικονίζονταν στη CT ως mGGO και επιβεβαιώθηκε ιστολογικά ότι ήταν ADC ⁽³¹⁾.

Συνεπώς, αρκετοί ερευνητές έχουν προτείνει ότι τα εσωτερικά χαρακτηριστικά των μικρών ADC (που εμφανίζονται ως rGGO, mGGO και SPN) είναι που συνδέονται στενά με την πρόγνωση της νόσου και ότι αυτά τα χαρακτηριστικά θα μπορούσαν να είναι περισσότερο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες από ό, τι είναι οι συμβατικές μετρήσεις όπως π.χ. το μέγεθος της βλάβης ^(32,33,50-52). Οι *Suzuki et al.* ⁽⁶⁵⁾ π.χ. ανέφεραν ότι κανένας από τους 69 ασθενείς τους με ΚΠ με μια εμφάνιση GGN στη CT δεν είχε λεμφαδενικές μεταστάσεις και ότι όλοι οι ασθενείς επιβίωσαν με μέσο χρόνο παρακολούθησης 35 μήνες.

Σε αρκετές μελέτες, ασθενείς με περισσότερα τα μη συμπαγή στοιχεία εντός της βλάβης, βρέθηκαν να έχουν μια πολύ καλύτερη πρόγνωση από εκείνους με έναν όγκο με περισσότερες τις συμπαγείς εστίες. Τα ποσοστά μακροχρόνιας επιβίωσης βρέθηκαν να είναι εξαιρετικά καλά (έως 100%) για αυτούς τους ασθενείς ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Οι *Aoki et al.* ⁽⁵²⁾ για παράδειγμα ανέφεραν λιγότερο συχνές λεμφαδενικές μεταστάσεις και αγγειακή διήθηση, με καλύτερη πρόγνωση, μεταξύ των ασθενών με ADC που περιείχαν μη συμπαγή χαρακτηριστικά σε >50% του όγκου της βλάβης παρά μεταξύ εκείνων στους οποίους αντιστοιχούσαν μη συμπαγή χαρακτηριστικά σε < 50% του όγκου της βλάβης. Συνεπώς, η έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία μιας rGGO, της πιο απλής μη συμπαγούς βλάβης, μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση. Οι AAH και τα εντοπισμένα BAC συνήθως εκδηλώνονται ως rGGO, ενώ πιο προχωρημένα ADC μπορεί να περιλαμβάνουν περισσότερες συμπαγείς εστίες στην περιοχή της βλάβης. Μεταξύ των GGN οι mGGO φαίνονται να έχουν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα κακοήθειας από ότι οι rGGO ⁽⁴⁵⁾. Αρκετές μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι όσο περισσότερες οι συμπαγείς εστίες στις mGGO τόσο συσχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα κακοήθειας ^(38, 39, 61) και χειρότερη πρόγνωση ^(52, 62, 63). Παρά τις διαπιστώσεις αυτές, η αξία της CT για τη διαφοροποίηση καλοηθών από κακοήγεις GGN δεν έχει επιβεβαιωθεί, επειδή υπάρχουν αναφορές με ανάμεικτα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία ⁽⁶⁴⁾.

Όσον αφορά την αλλαγή, ταυτόχρονα, του μεγέθους και των εσωτερικών χαρακτηριστικών της βλάβης, οι *Kakinuma et al.* ⁽⁵⁶⁾ ανέφεραν 8 περιστατικά pGGO που άλλαξαν χαρακτηριστικά σε μια περίοδο άνω των 6 μηνών (δηλαδή κάποιες αυξήθηκαν σε μέγεθος, άλλες μειώθηκαν σε μέγεθος και ανέπτυξαν μια συμπαγή εστία, ή παρέμειναν σταθερά σε μέγεθος και αυξήθηκε η διαύγηση). Όταν εντοπισμένα BAC αυξάνουν σε μέγεθος και εξελίσσονται σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, εμφανίζεται στον όγκο σύμπτωση των κυψελίδων και πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών και η εστία της ίνωσης αυξάνει σε έκταση ^(33,57). Αρκετοί ερευνητές έχουν αναφέρει ότι σημείο αεροβρογχογράμματος μπορεί να φανεί στη CT σε εντοπισμένα BAC και ADC ^(50,58,59).

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι ο χρόνος που απαιτείται για έναν όγκο να διπλασιαστεί σε μέγεθος είναι πολύ περισσότερος για όγκους με μια ομοιογενή εμφάνιση GGN (pGGO) από ό, τι για τους mGGO με συμπαγείς εστίες ή με ομοιογενή συμπαγή εμφάνιση (SPN) ^(59,60). Οι *Hasegawa et al.* ⁽⁶⁰⁾ κατηγοριοποίησαν τους όγκους, σύμφωνα με τα CT ευρήματα, σε GGN χωρίς συμπαγείς εστίες (pGGO), σε GGN με κεντρικά εντοπισμένες συμπαγείς εστίες (mGGO) και σε βλάβες με μια συνολικά συμπαγή εμφάνιση (SPN), σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση που έχει αναφερθεί. Ο μέσος χρόνος διπλασιασμού του όγκου για τις αλλοιώσεις με αυτά τα χαρακτηριστικά ήταν 813 ημέρες, 457 ημέρες και 149 ημέρες αντίστοιχα ⁽⁶⁰⁾.

Ακόμη, σχετικά με την αλλαγή, ταυτόχρονα των εσωτερικών αλλά και των εξωτερικών χαρακτηριστικών τόσο της βλάβης όσο και του λοιπού πνευμονικού παρεγχύματος, όταν μια GGN με μια επικρατούσα συμπαγή εστία συνοδεύεται και από κάποια χαρακτηριστικά στην CT, όπως ακτινωτό περίγραμμα, διήθηση του υπεζωκότα ή πάχυνση του πέριξ της βλάβης βρογχοαγγειακού δικτύου, η βλάβη είναι πολύ πιθανό να είναι ένα προχωρημένο ADC ⁽⁵⁰⁾. Τέτοιες βλάβες σχετίζονταν με υψηλότερη πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων και αγγειακής διήθησης ⁽⁵²⁾.

Αυτά ισχύουν μεταξύ των διαφόρων βλαβών GGN. Μεταξύ των GGN και των SPN, υπάρχουν αρκετοί ερευνητές που αναφέρουν ότι οι βλάβες που εμφανίζονται ως GGN στην CT, μπορεί να έχουν υψηλότερο δυναμικό κακοήθειας από ότι οι SPN ^[44], παρότι βλάβες εντελώς συμπαγείς οι τελευταίες. Συγκεκριμένα οι mGGO φαίνονται να έχουν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα κακοήθειας από τους SPN ⁽⁴⁵⁾. Επιπλέον, τα χαρακτηριστικά των

GGN στη CT, όπως το σχήμα τους, η εμφάνισή τους και τα όρια τους είναι πολύ διαφορετικά από των SPN, πράγμα που καθιστά δύσκολη τη διαφοροποίηση μεταξύ τους.

1.2.2.3 Η CT στην ανίχνευση και μελέτη του SPN

Ο SPN ήταν πάντα μια διαγνωστική πρόκληση για τους ακτινολόγους. Τα πνευμονικά οζίδια, όπως ορίζονται από την *Fleischner Society*, είναι «σφαιρικές σκιάσεις, καλώς ή όχι περιγεγραμμένες, με διάμετρο ≤ 3 εκ.» στις CXR και στην CT θώρακος ⁽⁶⁷⁾. Ακτινολογικά ορίζεται ως μια ενδο-παρεγχυματική, τουλάχιστον κατά τα 2/3, πνευμονική πυκνωτική βλάβη, διαμέτρου ≤ 3 εκ. που δεν συνοδεύεται από ατελεκτασία, λεμφαδενοπάθεια ή μεταποφρακτική πνευμονία ^(68, 69). Μια ανασκόπηση οκτώ μεγάλων επιδημιολογικών μελετών πάνω στην ανίχνευση του ΚΠ χρησιμοποιώντας CT απεικόνιση, πιστοποίησε μια επίπτωση των SPN από 8-51% ⁽⁷⁰⁾.

Η αξιολόγηση των πνευμονικών οζιδίων εξαρτάται πρώτα απ' όλα από την κλινική κατάσταση του ασθενή. Σε έναν ασθενή με γνωστή κακοήθεια, τα οζίδια του πνεύμονα, ανεξάρτητα από το αν είναι μονήρη ή πολλαπλά, θα πρέπει να θεωρούνται ύποπτα για μετάσταση, ενώ σε έναν ασθενή χωρίς συμπτώματα από το αναπνευστικό, ή χωρίς ιστορικό καπνίσματος, ένας SPN μπορεί να είναι τυχαίο εύρημα και καλοήθης. Είναι πολύ ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι ανάμεσα στους κακοήθεις SPN, αν όχι περισσότερο είναι τουλάχιστον εξίσου πιθανό να πρόκειται για κάποιο πρωτοπαθή όγκο παρά μετάσταση από μια εξωπνευμονική κακοήγη εστία με εξαίρεση ίσως το σάρκωμα, το μελάνωμα και το καρκίνωμα του όρχεως. Σε αυτή την περίπτωση, η παρουσία διόγκωσης κάποιων μεσοθωρακικών λεμφαδένων ενισχύει αυτήν την υπόθεση ⁽⁷¹⁾. Πρωτοπαθής κακοήθεια, σύμφωνα με μελέτες, ανευρίσκεται σε περίπου 35% των SPN και μονήρεις μεταστάσεις στο 23% αυτών ⁽⁷²⁾. Σύμφωνα με άλλες το ποσοστό των SPN "δίκην νομίσματος" (*coin lesion*) που είναι κακοήγη είναι 50%: το 40% ως πρωτοπαθή ΚΠ ενώ το άλλο 10% είναι μονήρεις μεταστάσεις ⁽¹²⁹⁾. Μόνο το 20% των SPN που είναι καρκινώματα είναι χειρουργήσιμο κατά τη διάγνωση ⁽¹⁰²⁾. Ωστόσο, το 20-30% όλων των ΚΠ εμφανίζεται ως SPN εκ των οποίων το 88% είναι χειρουργήσιμο με ένα ποσοστό πενταετούς επιβίωσης περίπου 50% ⁽¹⁰²⁾. Ως εκ τούτου, ο έγκαιρος εντοπισμός και η ορθή αξιολόγηση αυτών των όζων είναι υψίστης σημασίας.

Γενικά, ένας SPN σχεδόν πάντα θεωρείται αδιευκρίνιστος στην απεικόνιση, εκτός αν δείχνει εμφανή ακτινολογικά χαρακτηριστικά που να ευνοούν την καλοήθεια.

Παραδοσιακά, η CXR είναι αυτή που παρέχει βασικές πληροφορίες για έναν SPN, σχετικά με το μέγεθος του, τα χαρακτηριστικά του περιγράμματός του, τις αποσιτισμένες και τον ρυθμό ανάπτυξης του σε μια σειρά από διαδοχικές CXR. Στην τρέχουσα πρακτική, οι ασθενείς με SPN που ανιχνεύονται στις CXR συνήθως υποβάλλονται και σε CT θώρακος, αντί μόνον CXR, μετά από μια προσπάθεια εμπειρικής χορήγησης αντιβιοτικών, μιας και η διαδοχική απεικόνιση με CXR μπορεί να προκαλέσει περιττές καθυστερήσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία κακοήθων όζων ⁽⁷³⁾.

Τα χαρακτηριστικά των SPN απεικονίζονται με μεγαλύτερη ακρίβεια στη CT. Η CT μπορεί επίσης να επιβεβαιώσει αν μια βλάβη είναι πραγματικά μονήρης. Το 50% των ασθενών με ύποπτα SPN που ανιχνεύονται ακτινολογικά με *spiral-CT* έχει βρεθεί ότι έχουν πολλαπλά οζίδια γεγονός που μεταβάλλει τη διαγνωστική προσπέλαση, καθώς τα πολλαπλά οζίδια είναι ενδεικτικά μεταστατικής ή κοκκιωματώδους νόσου ⁽⁷⁴⁾. Ακόμη μπορεί να διακρίνει τους SPN από τις GGN. Ανεξάρτητα από τι αποτελείται ένα οζίδιο, εάν είναι διαμέτρου < 1 εκ. θεωρείται γενικά μικρό. Με τη μεγαλύτερη διαθεσιμότητα και την συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα διενέργειας CT θώρακος, είναι πιθανό η συχνότητα εμφάνισης SPN να αυξηθεί περαιτέρω, σε παγκόσμιο επίπεδο. Αυτή η βελτίωση στην ανίχνευση μικρών όζων του πνεύμονα έχει επιτευχθεί με την απόκτηση συνεχώς νέων τεχνολογιών απεικόνισης. Αρχικά ήταν η συμβατική CT υψηλής ευκρίνειας (*High Resolution Computed Tomography, HRCT*) που επιτελούσε αυτή τη διαγνωστική διαδικασία ⁽⁷⁵⁾, με έκθεση σε ακτινοβολία χαμηλότερης δόσης, λήψη λεπτότερων εγκάρσιων τομών 10 -15 χιλ., χωρίς τη χορήγηση σκιαγραφικού με όμως μεγαλύτερο χρόνο σάρωσης και περιορισμό στην ανίχνευση συγκεκριμένων βλαβών. Η απεικονιστική αυτή μέθοδος όμως είχε χαμηλά ποσοστά ειδικότητας (23%) και συνολικής διαγνωστικής ακρίβειας (87%), εκτός από το ποσοστό ευαισθησίας (98%), όσον αφορά την ανίχνευση ενός SPN και έτσι χρησιμοποιούνταν περισσότερο για την εκτίμηση διάχυτης παρεγχυματικής πνευμονικής βλάβης ⁽⁷⁸⁾.

Στη συνέχεια, μετά τους 4^{ης} γενιάς σαρωτές, με την εισαγωγή του σπειροειδούς ή ελικοειδούς πρωτοκόλλου η σάρωση ήταν γρηγορότερη (λιγότερη έκθεση σε ακτινοβολία) και πλεονεκτικότερη αφού τα πολύ μικρά οζίδια δεν χάνονται ανάμεσα στις τομές όπως συνέβαιναν με παλαιότερες συσκευές και με καλύτερη διαγνωστική ικανότητα όσον αφορά συγκεκριμένα οζίδια. Επίσης μπορούσαν να ανιχνεύσουν συγκεκριμένα ακτινολογικά

χαρακτηριστικά που είναι παθογνωμικά ορισμένων οζιδίων του πνεύμονα, π.χ. αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες, σφαιρικές ατελεκτασίες, μυκητώματα, βλέννα και μικρά έμφρακτα. Έτσι αυξήθηκε το ποσοστό ανίχνευσης όζων διαμέτρου < 5 χιλ. ^(76, 77).

Σήμερα με την εισαγωγή της, η *spiral-CT* με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό είναι η απεικονιστική μέθοδος εκλογής στους νεοδιαγνωσθέντες SPN. Η τεχνική της χορήγησης σκιαγραφικού στην CT έχει αναπτυχθεί ως επέκταση της παρατήρησης ότι οι κακοήθεις όγκοι του πνεύμονα είναι σχετικά αγγειοβριθείς σε σύγκριση με τις καλοήθεις αλλοιώσεις. Η απεικονιστική ενίσχυση του όζου στην CT μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού επιτυγχάνεται εύκολα με την ταχεία σάρωση με *spiral-CT*. Η τεχνική περιλαμβάνει λεπτές (3 χιλ.) τομές διαμέσου του SPN διαμέτρου 6 - 30 χιλ. πριν και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού. Σαρώσεις λαμβάνονται κάθε λεπτό για 4 λεπτά μετά την έγχυση του σκιαγραφικού και συγκρίνονται με τις αρχικές σαρώσεις χωρίς σκιαγραφικό. Μια πρόσφατη προοπτική πολυκεντρική μελέτη έχει δείξει ότι μία τιμή ενίσχυσης < 15 μονάδες *Hounsfield* (HU) είναι σχεδόν διαγνωστική μιας καλοήθους βλάβης (δηλαδή, η δοκιμή έχει υψηλή ευαισθησία για κακοήθεια) ⁽⁸³⁾. Τα σπάνια ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα συνήθως προκαλούνται από κεντρική νέκρωση ή από μια κακοήγη νεοπλασία που παράγει βλέννα, όπως το BAC. Η τιμή ενίσχυσης > 15 HU είναι μη ειδική, επειδή και οι δύο και οι φλεγμονώδεις βλάβες και οι κακοήθειες μπορεί να δώσουν τέτοιου επιπέδου ενίσχυση και αυτό περιορίζει τη PPV της δοκιμασίας στο 68%. Λόγω της ταχείας λήψης εικόνας με την *spiral-CT*, η ενίσχυση του όζου μπορεί να γίνει ακολουθώντας μια σάρωση ρουτίνας χωρίς την επιπλέον χορήγηση σκιαγραφικού αλλά με λίγο επιπλέον χρόνο σάρωσης και δόση ακτινοβολίας. Η τεχνική όμως απαιτεί σχολαστική προσοχή στη λεπτομέρεια και μπορεί να είναι λιγότερο ακριβής σε μεγαλύτερα SPN (δηλαδή εκείνα > 2 εκ.) επειδή αυτές οι αλλοιώσεις είναι πιο συχνά νεκρωτικές και μπορεί να παράγουν ψευδώς αρνητικές εξετάσεις. Η τεχνική μπορεί να αποδειχθεί πιο χρήσιμη για την αξιολόγηση των πιθανώς καλοήθων SPN όταν η διαθωρακική βιοψία με βελόνα δεν είναι διαθέσιμη, όταν δεν μπορεί να εκτελεστεί, ή είναι μη διαγνωστική και ο ασθενής δεν είναι χειρουργικά υποψήφιος. Με την *spiral-CT* η ακρίβεια της καλοήθους έναντι της κακοήθους διαφοροποίησης των SPN βελτιώνεται (ευαισθησία 98%, ειδικότητα 58%, ακρίβεια 77%) ⁽⁸³⁾. Σε αυτές τις CT περίπου το

84-90% των οζιδίων με ακτινωτή παρυφή ^(79, 80), οζίδια > 2 εκ. ⁽⁸¹⁾ και κοιλοποιημένα οζίδια με παχύ τοίχωμα (> 15 χιλ.) είναι πιο πιθανό να είναι κακοήγη ⁽⁸²⁾.

Υψηλότερη ακρίβεια αναφέρεται στη δυναμική CT (*dynamic CT*) με σκιαγραφική επίταση του όζου, σχετικά με την *spiral-CT*. Πρόσφατη μετα-ανάλυση δέκα μελετών με δυναμικές CT ανέφεραν ευαισθησία 93%, ειδικότητα 76%, PPV της τάξης του 80% και NPV από 95% ⁽⁸⁴⁾. Αυτή η τεχνική είναι ιδιαίτερα πολύτιμη στην αξιολόγηση του μη αποτιτανωμένου SPN σε ασθενείς με χαμηλή κλινική πιθανότητα κακοήθειας, λόγω του σχετικά χαμηλού κόστους, της υψηλής ευαισθησίας και της NPV.

Αρκετές άλλες τεχνικές απεικόνισης έχουν περιγραφεί για την αξιολόγηση των SPN, αν και δεν χρησιμοποιούνται ευρέως στην πρακτική. Η διπλής ενέργειας CT (*dual-energy CT*) μπορεί να προσφέρει ταυτόχρονα μια εικόνα χωρίς σκιαγραφικό και μια εικόνα μετά χορήγηση ιωδιούχου σκευάσματος, επιτρέποντας τόσο τη μέτρηση της ενίσχυσης της εικόνας του όζου όσο και την ανίχνευση αποτιτανώσεων. Τα πλεονεκτήματα αυτής της τεχνικής περιλαμβάνουν τη μείωση της έκθεσης των ασθενών στην ακτινοβολία ⁽⁸⁵⁾.

Οι βλάβες συνήθως θεωρούνται καλοήθεις, εφόσον πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια στην CT απεικόνιση: κεντρική εντόπιση, ομόκεντρες αποτιτανώσεις, στρογγυλό σχήμα, σταθερό μέγεθος των οζιδίων στην CT μετά από 2 χρόνια παρατήρησης ^(86, 87). Κακοήγη χαρακτηριστικά ενός όζου συνήθως περιλαμβάνουν: ακαθόριστο σχήμα, έκκεντρη εμφάνιση, ακτινωτή παρυφή και ένας χρόνος διπλασιασμού του εντός 10 μηνών.

Τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά του SPN σε μια CT, τα οποία χρησιμοποιούνται για την πιθανότητα κακοήθειας, περιλαμβάνουν (α) το μέγεθος, (β) το περίγραμμα, (γ) ο τύπος αποτιτανώσης, (δ) ο ρυθμός ανάπτυξης, (ε) η εντόπιση και (στ) η σπηλαιοποίηση.

(α) το μέγεθος

Δεν υπάρχει κριτήριο σχετικά με το μέγεθος που να διακρίνει αξιόπιστα τους καλοήθεις από τους κακοήθεις SPN. Η πιθανότητα, ωστόσο, κακοήθειας σε ένα SPN αυξάνει με τη διάμετρο του οζιδίου ^(79, 88) (Σχήμα 1).

Γενικά οζώδεις σκιάσεις (μάζες) με διάμετρο > 3 εκ. έχουν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι κακοήθεις ^(79, 89). Αυτές οι μάζες συνδέονται πιθανώς με κακοήθεια στο 93-99% των περιπτώσεων ⁽⁷⁹⁾. Ωστόσο, ένα μικρότερο μέγεθος, δηλαδή ενός όζου, δεν αποκλείει την κακοήθεια. Γενικά όμως μικρότερες οζώδεις βλάβες, < 2 εκ. σε διάμετρο, κατά

το 80% είναι συχνά καλοήθεις ⁽⁹⁰⁾. Σύμφωνα με μια μελέτη από την *Mayo Clinic*, < 1% των οζιδίων με διάμετρο ≤ 4 χιλ. έχει αποδειχθεί ότι ήταν κακοήθεις ^(79, 91). Σε αρκετές πρόσφατες μελέτες έχει αποδειχθεί αυτή η θετική σχέση του μεγέθους της βλάβης με την πιθανότητα κακοήθειας ^(92, 93). Τα ποσοστά κακοήθειας για τους όζους < 5 χιλ, 5 - 10 χιλ. και > 2 εκ., είναι < 1%, 6-28% και 64-82% αντίστοιχα ⁽⁹⁴⁾.

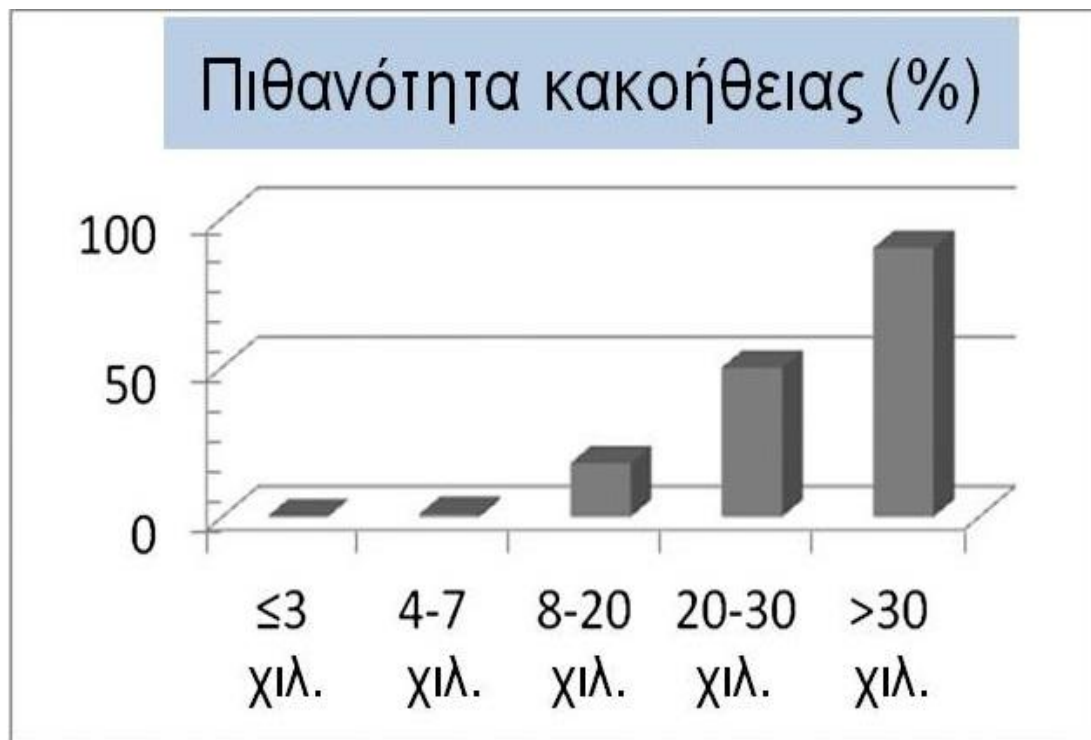
Όσον αφορά τους αδιευκρίνιστους όζους, που αντιστοιχούν περίπου στο 70-75% των SPN και ορίζονται οι όζοι χωρίς σαφή ακτινολογικά σημεία καλοήθειας ή κακοήθειας, το μικρό μέγεθος δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως κριτήριο για τον αποκλεισμό κακοήθειας. Ένα στα επτά αυτά οζίδια < 1 εκ. σε μέγεθος έχει αποδειχθεί ότι είναι κακοήθεις ⁽⁷⁹⁾ και σε μια πρόσφατη μελέτη εκτομής τέτοιων όζων με *βίντεο-θωρακοσκοπική χειρουργική επέμβαση (VATS)*, το 31% των όζων μεγέθους < 1 εκ. σε ασθενείς χωρίς γνωστή κακοήθεια ήταν κακοήγη ⁽⁹⁵⁾.

(β) το περίγραμμα

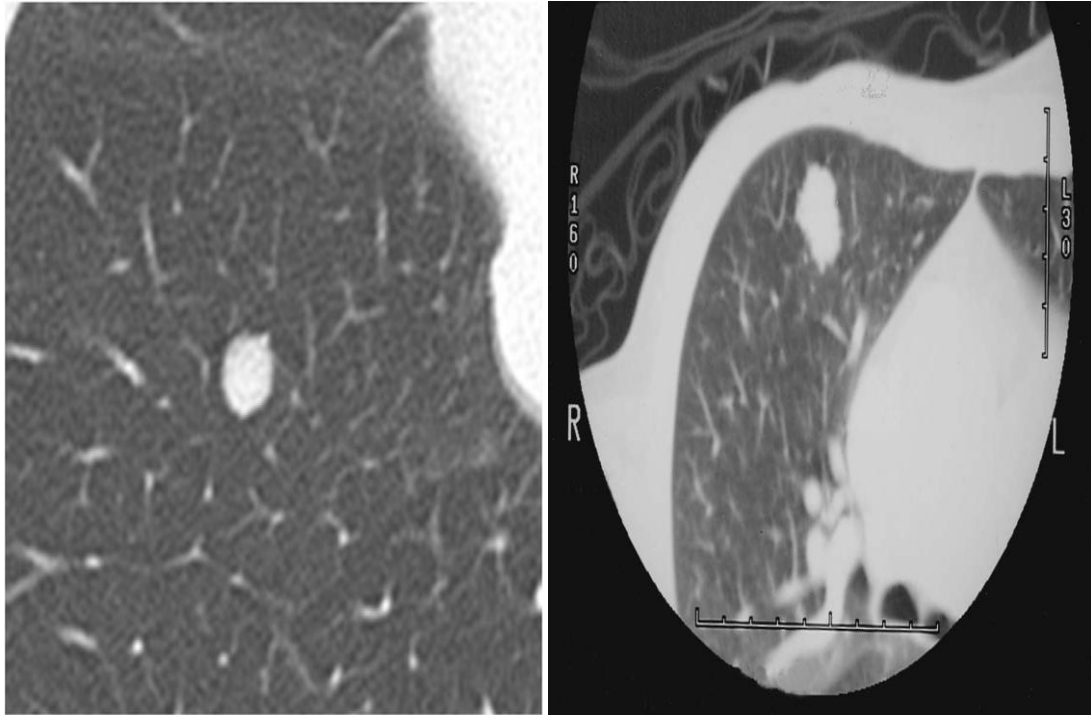
Μια λεπτομερής αξιολόγηση του περιγράμματος ενός SPN όπως απεικονίζεται στις λεπτές τομές της CT μπορεί να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες. Οι *Furuya et al.* ⁽⁹⁶⁾ διαιρούν τα περιγράμματα των SPN σε επτά κατηγορίες: ομαλά, λοβωτά, ακτινωτά, κροσσωτά, πολυγωνικά, με το σημείο της ατόλης (*halo sign*) και με εγκοπές ή κοιλότητα.

Οι καλοήθεις βλάβες είναι πιο πιθανό να έχουν ομαλά, καλά περιγεγραμμένα περιγράμματα. Αν και τα ομαλά, σαφώς καθορισμένα περιγράμματα, δείχνουν πιο συχνά καλοήθεις όζους (*Εικόνα 7*), το 21% των κακοήθων οζιδίων έχουν επίσης ομαλά καλά καθορισμένα όρια ^(79, 97). Έτσι στα ομαλά περιγράμματα και στα σαφώς καθορισμένα όρια δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα κακοήθειας, επειδή μέχρι και το 20% των πρωτοπαθών ΚΠ και τα περισσότερα από τα μεταστατικά οζίδια μπορεί να παρουσιάζονται με αυτή την εικόνα ^(98, 80).

Τα λοβωτά περιγράμματα πιστεύεται ότι προκαλούνται από την ανομοιόμορφη ανάπτυξη εντός ενός SPN και συνδέονται συχνότερα με κακοήθεια (*Εικόνα 7*), αλλά βρίσκονται και σε καλοήγη οζίδια καθώς το 25% των καλοήθων όζων, ιδιαίτερα τα αμαρτώματα, είναι λοβωτά ⁽⁸⁰⁾. Γενικά όμως οι κακοήθεις όζοι μπορεί να έχουν ασαφή, ακανόνιστα ή λοβωτά περιγράμματα ⁽⁹⁹⁾.



Σχήμα 1. Το μέγεθος των SPN και η αντίστοιχη πιθανότητα κακοήθειας, (*Journal of Cancer Research and Practice*, Τόμος 5, Τεύχος 1, Μάρτιος 2018, σελ. 13-19).



Εικόνα 7. SPN με ένα ομαλό περίγραμμα (αριστερά). Λοβωτό περίγραμμα σε κακήθες SPN. Η βιοψία αποκάλυψε ADC (δεξιά), (Συλλογή φωτογραφιών *Journal of Thoracic Diseases*).

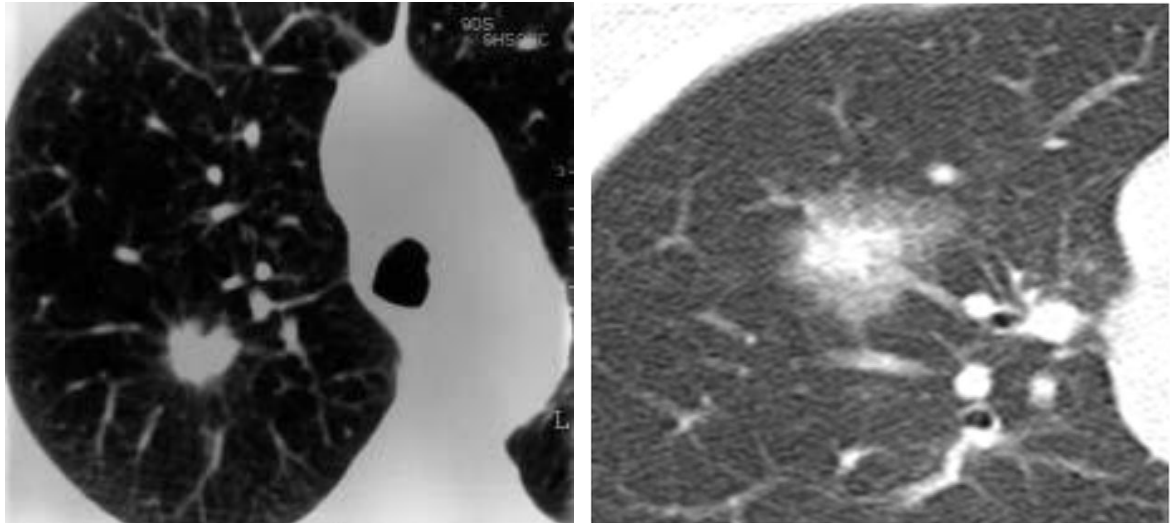
Εάν το οζίδιο έχει ακτινωτό περίγραμμα (περιγράφεται συχνά ως «*corona radiata*») (Εικόνα 8) κατά το 88-94% είναι κακοήθες^(100, 101) παρόλο που το 11% των κακοήθων όζων έχουν διακριτά όρια⁽¹⁰²⁾. Όζοι με ακτινωτή παρυφή (που οφείλεται στα κακοήγη κύτταρα που εκτείνονται μέσα στο πνευμονικό διάμεσο ιστό) που μερικές φορές ονομάζεται «ακτινωτός στέφανος», είναι εξαιρετικά ύποπτοι για κακοήθεια, αλλά παρόμοια εμφάνιση μπορεί επίσης να αντιπροσωπεύει και καλοήθεις λοιμώδεις/φλεγμονώδεις βλάβες⁽⁹⁹⁾. Η ακτινωτή παρυφή προκύπτει ακόμη από την επούλωση (ουλές) του διαμέσου ιστού του πνεύμονα που περιβάλλει μια βλάβη. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε, ωστόσο, ότι ενώ το ακτινωτό περίγραμμα είναι πολύ ύποπτο για ΚΠ, μια επούλωση που αφήνει ένα ακτινωτό οζίδιο μπορεί να υπάρχει και σε καλοήθεις φλεγμονώδεις διεργασίες, όπως στη λιποειδική πνευμονία, την οργανούμενη πνευμονία, το φυμάτωμα και τις βλάβες δίκην μάζας που βλέπουμε στην ίνωση που εμφανίζονται στην επιπλεγμένη πυριτίωση.

Υπάρχουν πολλά άλλα χαρακτηριστικά των περιγραμμάτων των SPN που έχουν διαγνωστική αξία. Η παρουσία μικρών δορυφόρων οζιδίων γύρω από την περίμετρο ενός κύριου όζου υποδηλώνει μια κοκκιωματώδη νόσο⁽¹⁰³⁾. Άλλο χαρακτηριστικό είναι μια γραμμοειδής πύκνωση που φαίνεται να εκτείνεται από την άκρη ενός περιφερικού SPN μέχρι τον υπεζωκότα. Αν και αυτό το εύρημα μπορεί να συσχετιστεί με ΚΠ και ειδικότερα με BAC, παρατηρείται επίσης σε περιφερικά κοκκιώματα και η παρουσία του είναι περιορισμένης διαγνωστικής αξίας⁽⁷⁹⁾.

Το *halo sign* (σημείο της απόληξης) αναφέρεται στην παρουσία βλάβης δίκην «θολής υάλου» που περιβάλλει ένα οζίδιο ή μια μάζα. Στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, αυτό το εύρημα είναι εξαιρετικά ενδεικτικό μιας αγγειο-διηθητικής ευκαιριακής λοίμωξης, ιδιαίτερα της ασπεργίλλωσης⁽¹⁰⁴⁾. Η ανίχνευση τροφοφόρων και παροχευτικών αγγείων που εισέρχονται στην πύλη ενός ωοειδούς ή λοβωτού SPN είναι διαγνωστική μιας αρτηριοφλεβικής δυσπλασίας, η οποία ανευρίσκεται πιο συχνά σε ασθενείς με κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία (Σύνδρομο Rendu-Osler-Weber).

(γ) ο τύπος της αποτιτάνωσης

Μακροσκοπικά η παρουσία αποτιτανώσεων σε ένα SPN, όπως φαίνεται στις συμβατικές CRX ή στην CT είναι ενδεικτική καλοήθους βλάβης. Η CRX δεν είναι πολύ ευαίσθητη στην ανίχνευση αποτιτανώσεων σε ένα SPN, δείχνοντας μια ευαισθησία 50% και



Εικόνα 8. SPN με ακτινωτό περίγραμμα τυπικό για καρκίνωμα (αριστερά). SPN με την περιβάλλουσα σκίαση τύπου σημείο της ατόλης (halo sign). Αυτό παρατηρείται στην ασπεργίλλωση, στο σάρκωμα Kaposi, στην κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (Wegener) και στο μεταστατικό αγγειοσάρκωμα. Το ADC μπορεί να παράγει σκίαση τύπου σημείο της ατόλης (halo sign) λόγω της ανάπτυξης λιπιδικού τύπου (δεξιά), (Συλλογή φωτογραφιών *Journal of Thoracic Diseases*).

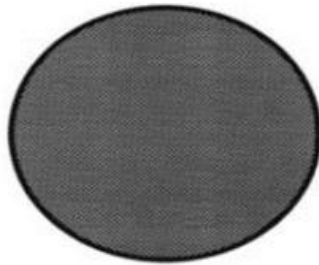
μια ειδικότητα 87% ^(105, 106). Ως εκ τούτου, συνιστάται μια CT χωρίς σκιαγραφικό με τομές 1 - 3 χιλ. για να εκτιμηθεί ο SPN και οι αποτιτανώσεις εντός του. Τιμές > 200 HU σε ένα SPN δείχνουν τη παρουσία αποτιτάνωσης στο οζίδιο ⁽¹⁰⁷⁾. Αν και η παρουσία και ο τύπος της αποτιτάνωσης μπορεί μερικές φορές να καθορίζεται με τις συμβατικές CRX, περίπου το ένα τρίτο των μη αποτιτανωμένων SPN έχουν αποτιτάνωση στη CT ⁽⁷⁹⁾. Για το λόγο αυτό, η οριστική ταυτοποίηση της αποτιτάνωσης συνήθως απαιτεί λεπτές τομές στη CT χρησιμοποιώντας 1 – 3 χιλ. παράλληλες σαρώσεις.

Συγκεκριμένα πρότυπα αποτιτανώσεων μέσα σε ένα SPN (διάχυτο, κεντρικό, διαστρωματωμένο ή συγκεντρικό και σαν ποπ-κορν) μπορεί να δείχνουν μια καλοήγη βλάβη (Σχήμα 2).

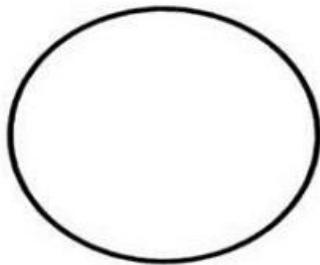
Η συγκεντρική και διάχυτη μορφή αποτιτάνωσης (Εικόνα 9) βρίσκεται σε συνδυασμό με προηγούμενη κοκκιωματώδη λοίμωξη, συνηθέστερα ιστοπλάσματος ή φυματίωση. Η τύπου ποπ-κορν αποτιτάνωση αντιπροσωπεύει συνήθως την αποτιτάνωση σε ένα αμάρτωμα. Κεντρικού τύπου ή άμορφη αποτιτάνωση μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα αποτιτανωμένο κοκκίωμα εγγολπωμένο από μια κακοήθεια ή δυστροφική κακοήγη αποτιτάνωση αντίστοιχα και δεν θα πρέπει να θεωρηθεί ως καλοήθεια ⁽¹⁰⁸⁾. Ωστόσο, δεν υπάρχει μοτίβο αποτιτανώσεων που να θεωρείται συγκεκριμένο για κακοήθεια ⁽¹⁰⁹⁾. Η δε παρουσία αποτιτανώσεων σε μεγαλύτερες μάζες (> 3 εκ.) με ακτινωτή παρυφή δεν θα πρέπει να θεωρηθεί καλοήθεια. Η απουσία αποτιτάνωσης έχει μικρή αξία στη διάκριση των καλοήθων από τις κακοήθεις SPN επειδή το 38% - 63% των καλοήθων οζιδίων, τα δύο τρίτα (67%) των καρκινοειδών όγκων και το 94% όλων συνολικά των ΚΠ δεν περιέχουν αξιόλογη ποσότητα ασβεστίου ⁽⁹⁰⁾.

(δ) ο ρυθμός ανάπτυξης

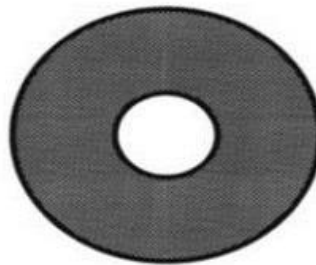
Το όριο μιας ανιχνεύσιμης αλλαγής του μεγέθους ενός SPN στην HRCT είναι τα 0.3 χιλ ⁽¹¹⁰⁾. Το μέγεθος της βλάβης και ο ρυθμός ανάπτυξης είναι χρήσιμοι δείκτες πρόβλεψης των κακοήθων όζων. Τα κακοήγη οζίδια συνήθως έχουν χρόνο διπλασιασμού μεταξύ 1 μηνός και 1 έτους. Έτσι η σταθερότητα στο μέγεθος του οζιδίου στη διάρκεια 2 ετών είναι πιθανός δείκτης καλοήθειας ⁽¹¹¹⁻¹¹⁴⁾. Για τις σφαιρικές μάζες, μία αύξηση κατά 25% σε διάμετρο αντιστοιχεί στον διπλασιασμό του συνολικού όγκου.



Μη αποτιτανωμένος (αδιευκρίνιστος) SPN



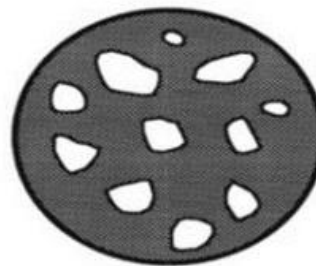
Διάχυτο πρότυπο



Κεντρικό πρότυπο

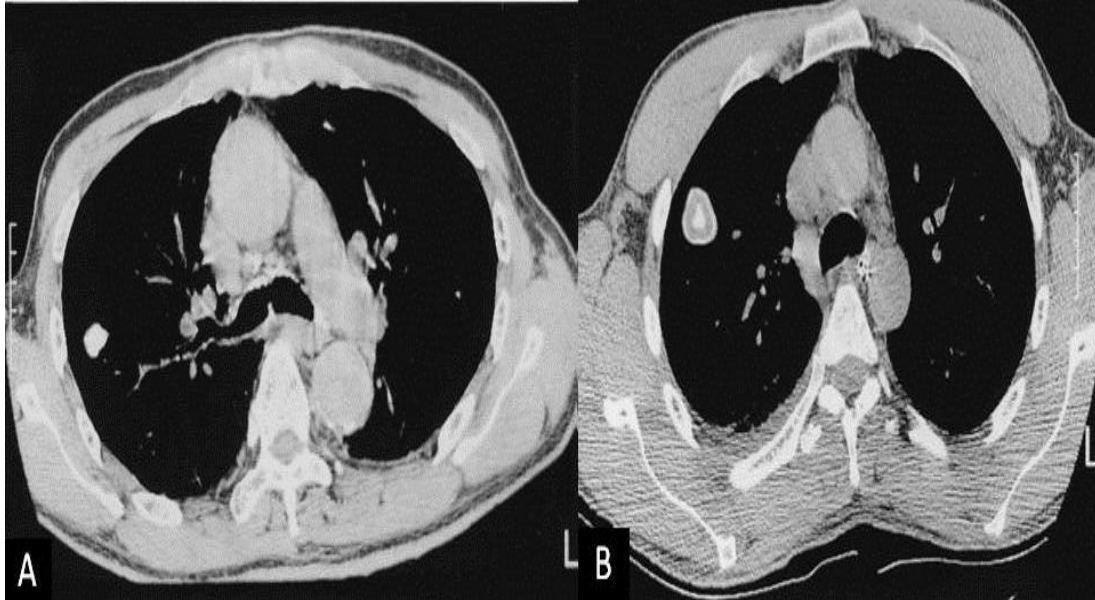


Διαστρωματωμένο πρότυπο



Πρότυπο "Pop corn"

Σχήμα 2. Καλοήγη πρότυπα αποτιτάνωσης εντός των SPN, (ιστότοπος American Family Physician, www.aafp.org).



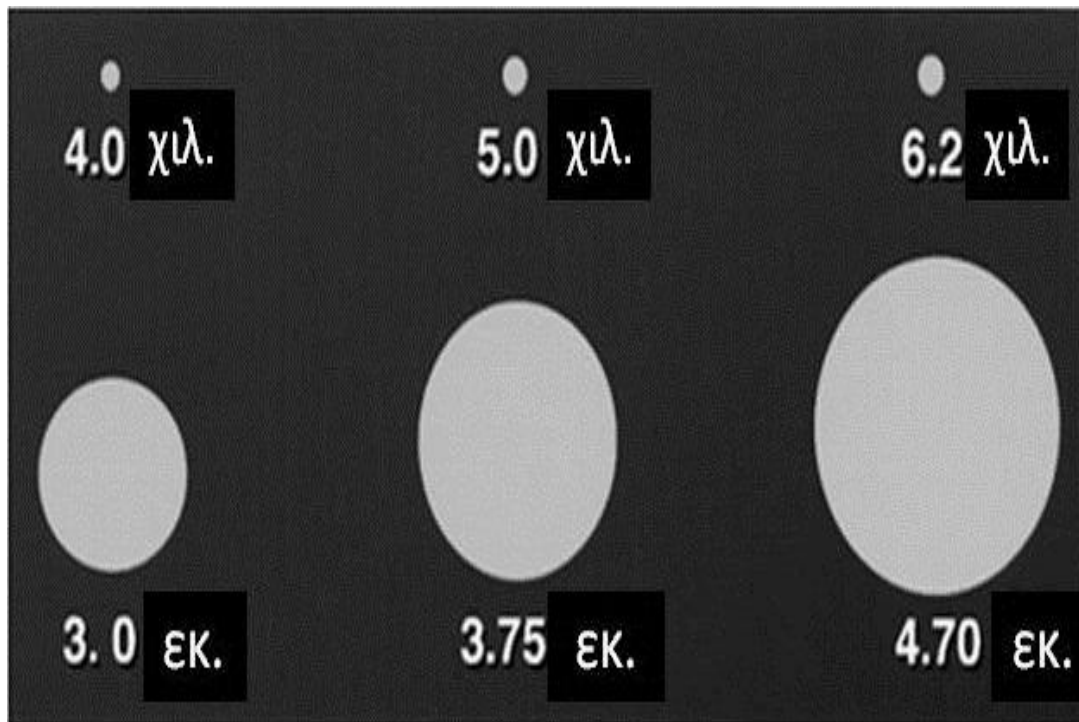
Εικόνα 9. Α. Σάρωση CT με λεπτή τομή που δείχνει οζίδιο με διάχυτη μορφή αποτιτάνωσης που παριστάνει προηγούμενη φυματίωση. Β. Περιφερικό οζίδιο δεξιού άνω λοβού με συγκεντρικού τύπου αποτιτάνωση σε ιστοπλάσμωση, (Συλλογή φωτογραφιών *Journal of Thoracic Diseases*).

Αυτό βασίζεται στην παρατήρηση ότι οι καλοήθειες αλλοιώσεις έχουν χρόνους διπλασιασμού < 30 ημερών ή > 450 ημερών.

Οι κακοήθειες SPN έχουν χρόνο διπλασιασμού του όγκου τους από 20-400 ημέρες, ⁽¹¹⁴⁻¹¹⁸⁾ με τον μέγιστο σημαντικά χρόνο διπλασιασμού < 100 ημέρες ⁽¹¹⁹⁾. Ένας χρόνος διπλασιασμού > 400 ημέρες δείχνει μίαν αργή ανάπτυξη και συνήθως συνδέεται με καλοήθειες SPN, ενώ ένας χρόνος διπλασιασμού < 20 ημέρες δείχνει πολύ ταχεία ανάπτυξη που συνήθως οφείλεται σε λοιμώδεις διεργασίες ⁽¹²⁰⁾. Είναι σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι δεδομένου ότι ο όγκος μιας σφαίρας ισούται με $4\pi r^3/3$ μία και μόνο αύξηση στη διάμετρο του οζιδίου κατά 26% υποδεικνύει διπλασιασμό του όγκου του. Με άλλα λόγια, ένας όζος 4 χιλ. μπορεί να διπλασιαστεί σε όγκο, αλλά το μέγεθός του θα αυξηθεί σε μόλις 5 χιλ., μια αλλαγή συχνά πολύ μικρή για αξιόπιστα αποτελέσματα στην CT ⁽¹²¹⁾. Η τρισδιάστατη ογκομετρική μέτρηση ενός SPN στην CT μπορεί να παρέχει μια πιο ακριβή εκτίμηση του ρυθμού ανάπτυξης σε σύγκριση με τη διάμετρο ενός SPN, ειδικά σε μικρά (< 1 εκ.) SPN (Σχήμα 3) ^(82, 122).

Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι υπάρχει σημαντική διαμάχη σχετικά με το ποια είναι η πιο ακριβή μέθοδος για την παρακολούθηση του ρυθμού ανάπτυξης των όζων. Υπάρχουν εκείνοι που συνηγορούν για την ογκομετρική ανάλυση που σε γενικές γραμμές ισχύει για συμπαγείς βλάβες 8 – 10 χιλ. Τα δεδομένα για τις μικρότερες βλάβες είναι λιγότερο συναρπαστικά. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι για τις GGN, η εκτίμηση του ρυθμού ανάπτυξης είναι ακόμη λιγότερο σαφής. Αυτές οι βλάβες μπορούν να ακολουθούνται από την αξιολόγηση της μάζας τους, ότι είναι ένας συνδυασμός τόσο του όγκου όσο και της πυκνότητας ^(123, 124). Σήμερα, δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τον καλύτερο τρόπο για την αξιολόγηση αυτών των βλαβών.

Σε γενικές γραμμές, ένας SPN, σταθερός σε όγκο σε μια περίοδο 2 ετών (χρόνο διπλασιασμού > 730 ημέρες) μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα καλοήθεις. Σημαντικές εξαιρέσεις σε αυτόν τον κανόνα είναι η αργή ανάπτυξη ενός ADC του πνεύμονα, ιδιαίτερα εκείνα που παρουσιάζονται ως GGN. Ο ρυθμός ανάπτυξης ενός όζου είναι ένας προγνωστικός δείκτης της πιθανότητας κακοήθειας και η ογκομετρική ανάλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει την απόκριση του όγκου στη θεραπεία ⁽¹⁷⁾. Η πιθανότητα κακοήθειας θεωρείται χαμηλή όταν η πρόσληψη είναι < 30 HU ⁽²⁰⁾.



Σχήμα 3. Χρόνος διπλασιασμού ενός SPN. Το οζίδιο 4 χιλ. μπορεί να διπλασιαστεί σε μέγεθος για μια χρονική περίοδο, αλλά η διάμετρος θα αυξηθεί μόνο 1 χιλ. στα 5 χιλ., αύξηση που μπορεί να μην ανιχνευθεί αξιόπιστα στη CT. Ωστόσο, μια αύξηση σε μια μεγαλύτερη μάζα εκτιμάται πολύ καλά μόνο από την εξέταση της διαμέτρου στη CT, (Chest, Τόμος 143, Τεύχος 3, Μάρτιος 2013, σελ. 825-839).

(ε) η εντόπιση

Οι SPN στους άνω λοβούς έχει παρατηρηθεί ότι είναι κακοήθεις στο μεγαλύτερο αριθμό των περιπτώσεων ^(83, 125, 126). Αυτό είναι πιθανώς επειδή υπάρχει μια υψηλότερη συγκέντρωση στους άνω λοβούς των εισπνεόμενων καρκινογόνων που προκύπτουν από το κάπνισμα των τσιγάρων ⁽¹²⁰⁾.

(στ) η σπηλαιοποίηση

Σπηλαιοποίηση μπορεί να δει κανείς στους νεκρωτικούς κακοήθεις SPN όπως τα πλακώδη καρκινώματα (*Squamous Cell Carcinoma, SCC*), καθώς και σε καλοήθεις SPN όπως τα αποστήματα, τα λοιμώδη κοκκιώματα, τις αγγειίτιδες, στην ιστιοκυττάρωση κυττάρων *Langerhans* και στο πνευμονικό έμφρακτο. Κοιλότητα με πάχος τοιχώματος < 5 χιλ. οδηγεί προς μια καλοήγη αιτιολογία, ενώ ανώμαλη και με πιο παχιά τοιχώματα > 15 χιλ. βρίσκουμε σε κακοήθεις αλλοιώσεις, αν και αυτό δεν ισχύει πάντα ^(82, 123). Μικρές αδιαφάνειες σε ένα SPN φαίνεται στα AIS ή στα BAC ^(123, 124). Αυτό το πρότυπο, μπορεί επίσης να βρεθεί σε πνευμονικό λέμφωμα, σαρκοείδωση, στρογγυλά πνευμονία και οργανωμένη πνευμονία ⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾. Μερικές φορές, βλάβες γεμάτες με υγρό από βλέννα μπορεί να εμφανιστούν ως σπηλαιοποίηση SPN.

1.2.2.4 Η CT στη σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ

Οι εξελιγμένες CT επιτρέπουν μια υψηλής ανάλυσης, ολοκληρωμένη αξιολόγηση του θώρακα, που καλώντας τον ασθενή σε άπνοια μερικών μόνο δευτερολέπτων και με ένα βελτιωμένο προφίλ της δόσης ακτινοβολίας, επιτρέπει μια λεπτομερή ανατομική αξιολόγηση του ΚΠ. Σήμερα η CT είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος απεικόνισης για τη σταδιοποίηση των ασθενών με ΚΠ.

Όλοι οι ασθενείς που ερευνώνται για ΚΠ θα πρέπει να υποβάλλονται σε μια CT θώρακος με σκιαγραφικό που να απεικονίζει από τη βάση του τραχήλου έως κάτω από τα επινεφρίδια. Η CT μπορεί να προσδιορίσει το μέγεθος του όγκου (T), τη μεσοθωρακική διήθηση και τη διήθηση των αγγείων και δείχνει την πιθανή διήθηση των λεμφαδένων (N). Μπορεί επίσης να καθορίσει την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων (M) και να εκτιμήσει την τοπική επέκταση του όγκου εντός των αεροφόρων οδών. Η CT μπορεί να δώσει τέλος σημαντικές ανατομικές πληροφορίες για την εξαιρεσιμότητα του όγκου.

Παρά τις πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία της CT, η σταδιοποίηση του ΚΠ με τη CT παραμένει να υστερεί σε κάποια σημεία σχετικά με άλλες μεθόδους, αλλά εκτελείται σαν μέθοδος ρουτίνας επειδή παραμένει εξαιρετική για τη σταδιοποίηση της τοπικής έκτασης των όγκων T₁ και T₂, είναι σε θέση να οριοθετήσει τους όγκους T₃ και T₄, καθοδηγεί στην επιλογή των πιο κατάλληλων λεμφαδένων για δειγματοληψία καθώς και της πιο σωστής επεμβατικής τεχνικής για αυτό το σκοπό και επιτρέπει την ανάδειξη των μη υποψηφίων ασθενών για χειρουργική εκτομή όταν υπάρχουν σαφείς απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Όσον αφορά την τεχνική που χρησιμοποιείται για την απεικόνιση και σταδιοποίηση του ΚΠ, η πρόσφατη εξέλιξη των spiral-CT και των MDCT έχει δείξει βελτίωση της ανάλυσης της εικόνας, μείωση του χρόνου εξέτασης και απαλοιφή των ψευδενδείξεων (*artifacts*) από τις κινήσεις της αναπνοής, όπως έχει εκτεταμένα αναφερθεί. Μια πρόσφατη μελέτη 84 ασθενών με ΜΜΚΠ δεν βρήκε καμία διαφορά στην αξιολόγηση του σταδίου της νόσου στους 80 από αυτούς (95%), όταν οι CT θώρακα χωρίς έγχυση σκιαγραφικού συγκρίθηκαν με τις CT θώρακα με σκιαγραφικό, συνιστώντας ότι οι CT θώρακα χωρίς έγχυση σκιαγραφικού, από τον θώρακα ως τα επινεφρίδια ήταν αρκετή για την σταδιοποίηση ασθενών με πρόσφατη διάγνωση ΜΜΚΠ ⁽¹²⁹⁾. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη 50 ασθενών συγκρίνοντας τις δύο τεχνικές βρήκε ένα 11% υψηλότερο ποσοστό ανίχνευσης διογκωμένων μεσοθωρακικών λεμφαδένων μετά την έγχυση σκιαγραφικού και έτσι συνέστησε την σταθερή χορήγηση του ⁽¹³⁰⁾. Το πάχος των τομών θα πρέπει να είναι ≤ 10 χιλ. και να εκτείνεται από τις κορυφές των πνευμόνων μέχρι τα επινεφρίδια ⁽¹³¹⁾. Είναι πλέον κοινή πρακτική η εκτέλεση τομών 5 χιλ. στο ύψος της πύλης του πνεύμονα και στην περιοχή του αορτοπνευμονικού παραθύρου για να βελτιωθεί η ανίχνευση των τοπικών λεμφαδένων και η απεικόνιση των αρχικών τμημάτων των βρόγχων. Το δε οπτικό πεδίο θα πρέπει να περιλαμβάνει και το γειτονικό τμήμα του θωρακικού τοιχώματος ⁽¹³¹⁾.

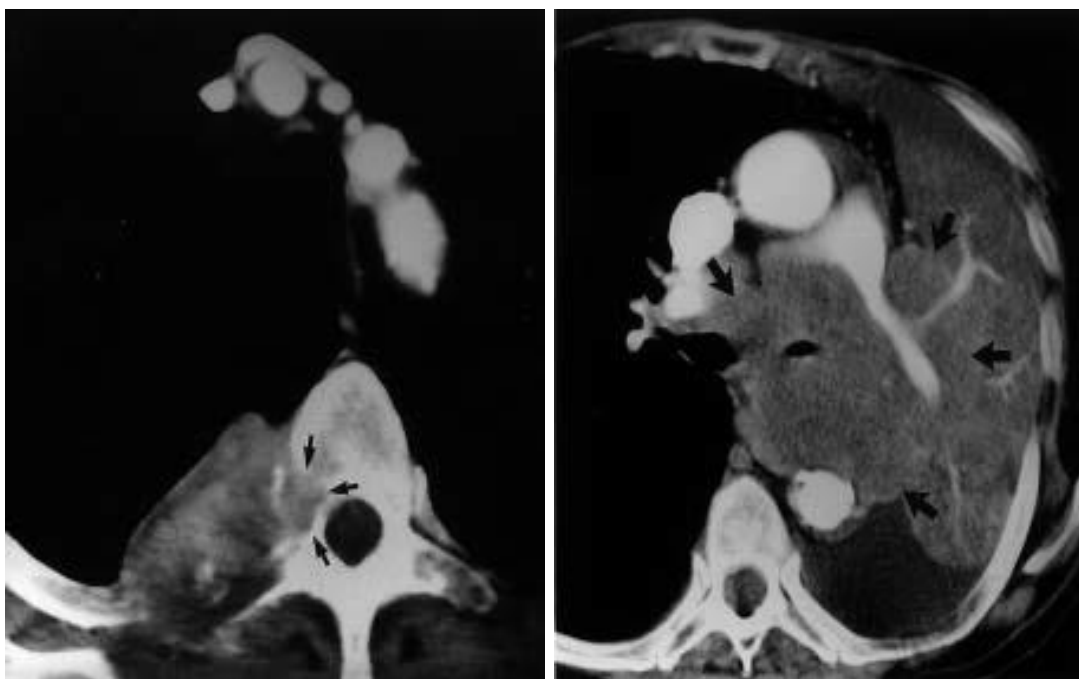
(α) το μέγεθος του όγκου (παράγοντας T)

Η CT του θώρακα είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος απεικόνισης για τον παράγοντα T. Τα στάδια T₁, T₂, T₃ και ορισμένοι όγκοι σταδίου T₄ θεωρούνται ότι είναι τεχνικώς χειρουργήσιμα. Η δε διάκριση μεταξύ των T₃ και T₄ όγκων είναι σημαντική γιατί διαχωρίζει τη χειρουργική αντιμετώπιση από την πιθανή μη χειρουργική ⁽¹³²⁾. Οι όγκοι T₄ μπορούν να ανιχνευθούν εύκολα από τη διήθηση ενός σπονδυλικού σώματος, τη διήθηση

του μεσοθωρακίου ή της καρδιάς ή την παρουσία μεταστάσεων στο σύστοιχο πνευμονικό παρέγχυμα. Οι όγκοι T_3 μπορεί, ωστόσο, να είναι πιο δύσκολο να αξιολογηθούν κυρίως λόγω της δυσκολίας της διάκρισης μιας απλής επέκτασης του όγκου προς το μεσοθωρακικό υπεζωκότα ή το τοιχωματικό περικάρδιο (T_3) από την πραγματική διήθησή τους (T_4) (Εικόνα 10). Ακόμη όμως και στη περίπτωση που ένας όγκος ταξινομείται ως T_1 , ορισμένες πληροφορίες πρέπει να απεικονίζονται στον χειρουργό, όπως η εγγύτητα του όγκου στα μεγάλα αγγεία, στο βρογχικό δένδρο, στο θωρακικό τοίχωμα ή εάν διηθεί τις μεσολόβιες σχισμές κ.α. διότι οι χειρουργικές προσεγγίσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθούν αναλόγως ή και να κρίνουν το ανεγχείρητο του σταδίου. Οι *Primack et al.* ⁽¹³³⁾ π.χ. βρήκαν ότι σε μια σειρά 275 ασθενών, το 24% των ασθενών με ευρήματα στην CT που υποδήλωναν βρογχογενές καρκίνωμα είχαν σαφείς ενδείξεις ότι ο όγκος ήταν μη εξαιρέσιμος.

Η ενδοβρογχική συμμετοχή των όγκων και η απόστασή τους από την τρόπιδα είναι ένα σημαντικό εύρημα που μπορεί να διαμορφώσει την χειρουργική προσέγγιση. Ωστόσο, οι χειρουργοί έχουν την τάση να βασίζονται περισσότερο στα βρογχοσκοπικά ευρήματα υπό άμεση όραση για την αξιολόγηση της ενδοβρογχικής επέκτασης του όγκου. Ωστόσο, πολύ συχνά η CT διαφωνεί με το στάδιο του όγκου που βρίσκεται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ^(134, 135).

Ορισμένα ευρήματα στην CT θεωρούνται διαγνωστικά μη εξαιρέσιμου όγκου όπως η διήθηση του μεσοθωρακίου και των αγγειακών σχηματισμών ή η διήθηση ενός σπονδυλικού σώματος. Επαφή του όγκου με τις δομές του μεσοθωρακίου δεν σημαίνει απαραίτητως διήθηση, αν και όσο μεγαλύτερη είναι η επιφάνεια επαφής τόσο πιο πιθανό είναι ότι υπάρχει διήθηση. Οι *Herman et al.* ⁽¹³⁷⁾ έδειξαν ότι η PPV της CT για την αγγειακή διήθηση από έναν όγκο άλλαξε από 56%, όταν χρησιμοποιούσαν ως κριτήριο θετικότητας μια επιφάνεια επαφής $> 90^\circ$, σε 100% όταν χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο θετικότητας η επιφάνεια επαφής $> 180^\circ$. Οι *Glazer et al.* ⁽¹³⁸⁾ πρότειναν ότι ένας όγκος είναι πιθανό να είναι τεχνικά εξαιρέσιμος αν υπάρχει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: 1) < 3 εκ. η επαφή μεταξύ του όγκου και του μεσοθωρακίου. 2) $< 90^\circ$ η επαφή με την περίμετρο της αορτής και 3) ένα ορατό διάστημα μεταξύ του όγκου και της μεσοθωρακικής δομής (Εικόνα 11). Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι ένας όγκος με μια επιφάνεια επαφής > 3 εκ. ή ένα ακτινολογικά μη ορατό διάστημα μεταξύ του όγκου και της μεσοθωρακικής δομής δείχνει



Εικόνα 10. CT θώρακα που δείχνει διήθηση πλευράς και σπονδυλικού σώματος (βέλη) επιβεβαιώνοντας στάδιο T_4 (αριστερά). Μεγάλη κεντρική μάζα (βέλη) που αποφράσσει τον αριστερό κύριο βρόγχο και περιβάλλει την αριστερή πνευμονική αρτηρία, υποδεικνύοντας στάδιο T_4 . Σημειώνεται επίσης υπεζωκοτική συλλογή (δεξιά), (Συλλογή φωτογραφιών Indian Journal of Radiology and Imaging).

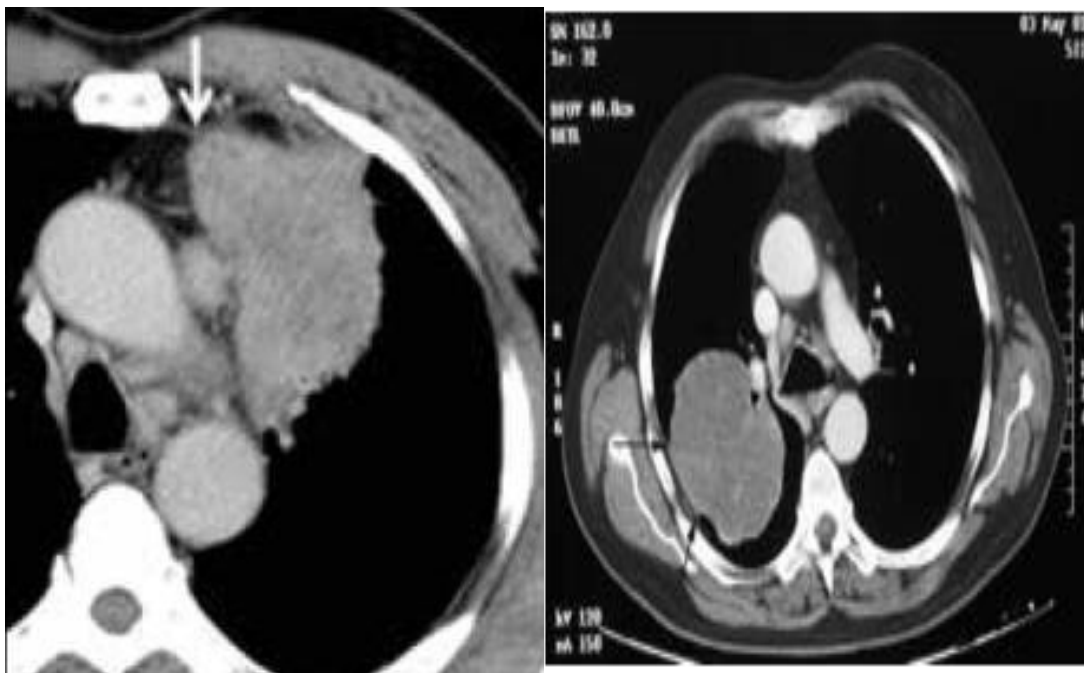
πάντα μη εξαιρεσιμότητα. Στις μελέτες των *Glazer et al.* ⁽¹³⁸⁾, σχεδόν το 50% των όγκων, που αποδείχθηκαν εξαιρεσιμοί, είχε επαφή > 3 εκ. ^(138, 139). Αντιστρόφως, σε μια μελέτη 108 ασθενών, οι *Izbicki et al.* ⁽¹⁴⁰⁾ ανέφεραν μια ψευδώς θετική περίπτωση διήθησης της αορτής και πολλές ψευδώς αρνητικές περιπτώσεις διήθησης κόλπου, πνευμονικής αρτηρίας, άνω κοίλης φλέβας ή μεσοθωρακικού βρόγχου. Μπορούμε λοιπόν να συμπεράνουμε ότι η ακρίβεια της CT για τη διάκριση ανάμεσα ενός εξαιρεσίμου (T₃) και ενός δυνητικά μη εξαιρεσίμου (T₄) ΚΠ είναι χαμηλή.

Όσον αφορά το θωρακικό τοίχωμα, η διήθηση του και μόνο δεν αποκλείει τη χειρουργική εκτομή, αν και επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση του ασθενούς ^(141, 142). Αυτό σημαίνει ότι η μάζα σε μια τέτοια περίπτωση δεν είναι εξαιρεσίμη *per se*, αλλά είναι απαραίτητη η *en bloc* εκτομή της μάζας και του παρακείμενου θωρακικού τοιχώματος, το οποίο φέρει μια αύξηση της θνησιμότητας και νοσηρότητας ⁽¹⁴³⁾. Η διήθηση του θωρακικού τοιχώματος από μάζα είναι στάδιο T₃ σύμφωνα με την 7^η έκδοση TNM.

Ένας σημαντικός ρόλος της CT είναι να βοηθήσει τον χειρουργό να γνωρίζει προεγχειρητικά αν είναι πιθανή η διήθηση του θωρακικού τοιχώματος, το βάθος αυτής της διήθησης και η τεχνική που θα πρέπει να ακολουθηθεί για να αποκατασταθούν μεγάλα ελλείμματα του τοιχώματος εκτός από την εκτομή του όγκου. Καταστροφή του εξωυπεζωκοτικού λίπους μαζί με μια μεγάλη επιφάνεια επαφής μεταξύ της μάζας και του υπεζωκότα (> 3 εκ.), μια αμβλεία γωνία μεταξύ του όγκου και του θωρακικού τοιχώματος ή μια πάχυνση του υπεζωκότα κάτω από τον παρακείμενο όγκο έχουν περιγραφεί ως σημεία που κάνουν πολύ πιθανή την διήθηση του υπεζωκότα ⁽¹⁴⁴⁾ (*Εικόνα 11*).

Επίσης η παρουσία μιας εξωυπεζωκοτικής μάζας υποδηλώνει μια πολύ πιθανή διήθηση του θωρακικού τοιχώματος από τον όγκο. Ωστόσο, αυτό το σημάδι μπορεί να είναι παραπλανητικό, δεδομένου ότι η διήθηση του λίπους εξωυπεζωκοτικά μπορεί να οφείλεται στην παρουσία μίας φλεγμονής ή μιας ίνωσης δίπλα στον όγκο ⁽¹⁴⁵⁾. Από την άλλη πλευρά, ένα ξεκάθαρο διάστημα μεταξύ της μάζας και του θωρακικού τοιχώματος, δεν αποκλείει οριστικά τη διήθηση του θωρακικού τοιχώματος ⁽¹⁴⁶⁾.

Μια μελέτη 90 ασθενών με χρήση της CT με λεπτές τομές έδειξε μια ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια του 42%, 100% και 83%, αντίστοιχα, για την ανίχνευση της διήθησης του θωρακικού τοιχώματος ⁽¹⁹²⁾. Μια άλλη μικρή μελέτη, έδειξε ότι η χρήση των MDCT



Εικόνα 11. CT θώρακα που δείχνει όγκο μεγάλου μεγέθους (λευκό βέλος) που διηθεί τις πλευρές και τον μεσοθωρακικό υπεζωκότα αλλά όχι τα αγγεία (αριστερά). Μεγάλη μάζα που παρά τη μεγάλη επιφάνεια επαφής του όγκου με το θωρακικό τοίχωμα (βέλη), δεν υπάρχει πάχυνση του υπεζωκότα, οι γωνίες μεταξύ του όγκου και του θωρακικού τοιχώματος είναι οξείες και το εξωυπεζωκοτικό λίπος διατηρείται υποδηλώνοντας ότι η μάζα δεν διηθεί τον υπεζωκότα (δεξιά), (Συλλογή φωτογραφιών *Journal of Thoracic Diseases*).

μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία, την ειδικότητα και την ακρίβεια της CT σε 86%, 96% και 95%, αντίστοιχα, για την ανίχνευση της διήθησης του θωρακικού τοιχώματος ⁽¹⁹³⁾. Ωστόσο, ο τοπικός πόνος είναι πιο ευαίσθητος και ακριβής από την CT στην πρόβλεψη διήθησης του θωρακικού τοιχώματος ⁽¹⁴⁸⁾.

Άλλες μελέτες προτείνουν ότι το πιο αξιόπιστο κριτήριο διάγνωσης της διήθησης του θωρακικού τοιχώματος στην CT θώρακος είναι η απεικόνιση λύσης οστικών σχηματισμών με ή χωρίς επέκταση του όγκου στο θωρακικό τοίχωμα. Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες βελτίωσης της ακρίβειας της CT θώρακος για να προβλέψει την διήθηση του θωρακικού τοιχώματος. Έχει αποδειχθεί ότι η αλλαγή της σχετικής θέσης μεταξύ του όγκου και του θωρακικού τοιχώματος στις κινήσεις της βαθιάς εισπνοής και στην εκπνοή στη CT, είναι αξιόπιστος δείκτης της μη διήθησης του θωρακικού τοιχώματος από όγκους που βρίσκονται στον μέσο και κάτω λοβό ⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾. Ωστόσο, απουσία αυτού του ακτινολογικού σημείου δεν σημαίνει οπωσδήποτε διήθηση από τον όγκο γιατί μπορεί να προκληθεί και από καλοήθεις φλεγμονώδεις ή ινώδεις συμφύσεις στον τοιχωματικό υπεζωκότα. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί η HRCT για τη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας της διήθησης του θωρακικού τοιχώματος ⁽¹⁵²⁾. Συνεπώς, με την CT απεικόνιση, το μόνο αξιόπιστο κριτήριο για τον καθορισμό διήθησης είναι η οστική καταστροφή-λύση, με ή χωρίς τη μάζα να εκτείνεται μεταξύ των πλευρών και στο θωρακικό τοίχωμα ⁽¹⁴⁷⁾.

Η CT μπορεί να απεικονίσει και άλλα σημαντικά ευρήματα ή επιπλοκές στον θώρακα. Ένας ΚΠ μπορεί να επιπλακεί από μια απόφραξη ενός μεγάλου βρόγχου και να οδηγήσει σε ατελεκτασία και κατακράτηση εκκρίσεων. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί λοίμωξη πέρα από την απόφραξη ^(153, 154). Υπό αυτές τις συνθήκες, μπορεί να είναι δύσκολο να διαφοροποιηθεί ο όγκος από τον περιβάλλοντα συμπεπτοκότα πνεύμονα.

Κατά τη διάρκεια της CT για τη σταδιοποίηση του ΚΠ, βρίσκονται συχνά μικρά πνευμονικά οζίδια πυκνότητας μαλακών μορίων. Σε μια μελέτη με 551 ασθενείς με ΚΠ που έγινε σταδιοποίηση με CT και οι οποίοι θεωρήθηκαν εξαιρέσιμοι, βρέθηκαν 88 ασθενείς (16%) να έχουν μικρά μη αποιτανωμένα πνευμονικά οζίδια. Επαρκής παρακολούθηση ήταν δυνατή σε 25 ασθενείς που είχαν συνολικά 36 οζίδια εκ των οποίων τα 25 οζίδια (70%) επιβεβαιώθηκε ότι ήταν καλοήθη, 4 (11%) ήταν κακοήθη ενώ δεν μπορούσε να καθοριστεί η φύση σε 7 (19%) από αυτά ⁽¹⁵⁵⁾. Η πιθανότητα ενός δεύτερου κακοήθους οζιδίου θα πρέπει

να λαμβάνεται υπόψη κατά τη σταδιοποίηση του ΚΠ και η στρατηγική της εκτομής εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εντόπιση του οζιδίου και τον κυτταρικό τύπο του πρωτογενούς όγκου.

Στο μεσοθωράκιο, η επαφή ενός όγκου με αυτό δεν είναι διήθηση ⁽¹⁵⁶⁾. Η ελάχιστη διήθηση του μεσοθωρακικού λίπους θεωρείται εξαιρεσίμη από πολλούς χειρουργούς ⁽¹⁴⁷⁾ (Εικόνα 11). Η πλήρης διήθηση του μεσοθωρακικού υπεζωκότα και του λιπώδους ιστού έχει χαρακτηριστεί ως στάδιο T₃ και επίσης δεν αποκλείει την εκτομή. Ωστόσο, η διήθηση των μεγάλων αγγείων του μεσοθωρακίου, του οισοφάγου, της τραχείας ή κάποιου σπονδυλικού σώματος χαρακτηρίζεται ως στάδιο T₄ και κάνει τον όγκο πιθανότατα ανεγχείρητο. Στις σειρές του Glazer οι CT θεωρούνταν μη καθοριστικές για την διάγνωση της διήθησης του μεσοθωρακίου, το 60% ήταν μόνο εξαιρεσίμη κατά τη θωρακοτομή χωρίς ενδείξεις διήθησης του μεσοθωρακίου, το 22% όντως διηθούσε το μεσοθωράκιο, αλλά ήταν τεχνικά εξαιρεσίμη και μόνο το 18% ήταν μη εξαιρεσίμη ⁽¹³⁸⁾. Πράγματι, μόνο μία από τις 37 μάζες ήταν μη εξαιρεσίμη υπό την προϋπόθεση ότι η προεγχειρητική CT έδειχνε τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: 1) ≤ 3 εκ. επαφή της μάζας με το μεσοθωράκιο 2) επαφή $< 90^\circ$ με την αορτή; 3) ορατό διάστημα μεταξύ της μάζας και των μεσοθωρακικών δομών. Είναι σημαντικό ωστόσο, ότι αυτές οι πληροφορίες δεν ανιχνεύουν τους μη εξαιρεσίμους όγκους, επειδή περίπου το 50% των χειρουργικά εξαιρεσίμων όγκων είχε > 3 εκ. επαφή με το μεσοθωράκιο ή απώλεια σαφούς διαχωριστικού διαστήματος.

Το Radiologic Diagnostic Oncology Group ⁽¹⁵⁶⁾ σύγκρινε την CT και την MRI σε 170 ασθενείς με ΜΜΚΠ, 90% των οποίων υποβλήθηκαν σε θωρακοτομή. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ της ευαισθησίας των δύο μεθόδων (63% και 56% αντίστοιχα) ή της ειδικότητας (84% και 80%) για τη διάκριση μεταξύ T₃₋₄ και T₁₋₂ όγκων. Αυτά έδειξαν ότι η MRI είναι καλύτερη από την CT στη διάγνωση της διήθησης του μεσοθωρακίου. Η MRI είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στον προσδιορισμό διήθησης του μυοκαρδίου ή της επέκτασης του όγκου στον αριστερό κόλπο μέσω των πνευμονικών φλεβών ⁽¹⁰⁷⁾. Τόσο η CT όσο και η MRI έχουν παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια (56-89% για CT και 50-93% για την MRI) στην πρόγνωση της διήθησης του μεσοθωρακίου, χωρίς κάποια από αυτές να θεωρείται ότι είναι σαφώς ανώτερη.

Στις περιπτώσεις διήθησης του υπεζωκότα, οι συλλογές σε ασθενείς με ΚΠ μπορεί να είναι καλοήθειες, ειδικά με μεταποφρακτική πνευμονία ή κακοήθειες λόγω υπεζωκοτικών μεταστάσεων που συχνά χαρακτηρίζονται από πλευριτικά οζίδια ⁽¹⁴⁷⁾. Τέτοια συλλογή καθιστά το στάδιο του όγκου T₄ και μη εξαιρεσιμό, αν και αυτό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με παρακέντηση θώρακος ή βιοψία υπεζωκότα.

(β) η διήθηση των λεμφαδένων (παράγοντας N)

Όσον αφορά την εκτίμηση των λεμφαδένων, η CT βασίζεται σε ανατομικά χαρακτηριστικά, πιο συγκεκριμένα στο μέγεθος των λεμφαδένων, προκειμένου να γίνει διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων λεμφαδένων. Αν και πρόωρα κάποιες μελέτες με CT πρότειναν ευαισθησίες και ειδικότητες συγκρίσιμες με της μεσοθωρακοσκόπησης, μετέπειτα μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με πιο εμπειριστατωμένη δειγματοληψία λεμφαδένων έδειξαν ότι η ακρίβεια της CT είναι σημαντικά χαμηλότερη. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη που έγινε εκτεταμένη λεμφαδενική δειγματοληψία και συσχέτιση με την CT απεικόνιση των λεμφαδενικών σταθμών, οι *McLoud et al.* ⁽¹⁵⁷⁾ ανέφεραν μια ευαισθησία 62% και μια ειδικότητα 64% για την CT, θεωρώντας το 1 εκ., ως το ανώτερο όριο φυσιολογικού μεγέθους για τον βραχύτερο άξονα των λεμφαδένων. Τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν τους περιορισμούς της χρήσης του μεγέθους των λεμφαδένων για τον προσδιορισμό του παράγοντα N: (α) οι διογκωμένοι λεμφαδένες μπορεί να είναι μάλλον υπερπλαστικοί και όχι νεοπλασματικοί και (β) οι μικροί λεμφαδένες ενδέχεται να φέρουν εστίες μεταστατικής νόσου ⁽¹⁵⁹⁾. Λόγω της χαμηλής ειδικότητας της CT, θα πρέπει να γίνεται βιοψία των διογκωμένων λεμφαδένων για ακριβή σταδιοποίηση ^(158, 159). Πράγματι, έχουν περιγραφεί καλοήθειες λεμφαδένες διαμέτρου 4 εκ. σε βρογχογενές καρκίνωμα ⁽¹⁵⁸⁾. Αυτοί οι λεμφαδένες ανευρίσκονται πιο συχνά κοντά σε εστίες μεταποφρακτικής πνευμονίας.

Η παρουσία ή η απουσία μεσοθωρακικών λεμφαδένων είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της έκβασης της θεραπείας στη πλειονότητα των ασθενών με ΚΠ που εντοπίζονται στο θώρακα ⁽¹³²⁾. Η νόσος N₃ δεν αποτελεί επιλογή για χειρουργείο ενώ η διαχείριση της νόσου N₂ είναι συζητήσιμη. Η μεσοθωρακοσκόπηση και η CT αναγνωρίζονται ως οι πιο πολύτιμες τεχνικές για την αξιολόγηση των μεταστάσεων στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες ⁽¹⁶⁰⁾, αλλά η άφιξη της PET έχει αρχίσει να επηρεάζει τη διαχείριση των ασθενών στον περιορισμένο αριθμό των κέντρων όπου είναι διαθέσιμη. Ο ενθουσιασμός για τη

χρησιμότητα της CT στην αξιολόγηση του παράγοντα N μεγάλωσε σε όλη τη δεκαετία του 1980. Το 1984, οι *Libshitz* και *McKenna et al.* ⁽¹⁶¹⁾ έδειξαν μια ευαισθησία και ειδικότητα της CT 67% και 66% αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας το μέγεθος του 1 εκ. σαν διάκριση μεταξύ των καλοηθών λεμφαδένων και εκείνων με μεταστάσεις. Το 1988 οι *Staples et al.* ⁽¹⁶²⁾ κατέδειξαν ευαισθησία 79% και ειδικότητα 65% για την CT χρησιμοποιώντας το 1 εκ. ως μέτρηση όριο του βραχύτερου άξονα των λεμφαδένων. Σε μια μετα-ανάλυση το 1990 από 42 μελέτες με CT που αξιολογούσαν τις μεταστάσεις των μεσοθωρακικών λεμφαδένων στον ΜΜΚΠ περιγράφεται μια συνολική ευαισθησία 0.79, ειδικότητα 0,78 και ακρίβεια 0,79 ⁽¹⁶³⁾. Ωστόσο, το 1992 οι *McLoud et al.* ⁽¹⁶⁴⁾ χρησιμοποιώντας σαν όριο του βραχύτερου άξονα των λεμφαδένων το 1 εκ. σε 143 ασθενείς, τα στοιχεία ήταν λιγότερο ενθαρρυντικά με 64% ευαισθησία και 62% ειδικότητα, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες ^(161, 162, 164) όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν με πιθανό εξαιρετικό ΚΠ στους οποίους πραγματοποιήθηκε πλήρης δειγματοληψία των λεμφαδένων είτε με μεσοθωρακοσκόπηση είτε με θωρακοτομή. Τόσο ο *Libshitz* όσο και ο *McKenna* ⁽¹⁶¹⁾ και οι *McLoud et al.* ⁽¹⁶⁴⁾ παρατήρησαν μια αύξηση στους ψευδώς θετικούς λεμφαδένες σε ασθενείς με αποφρακτική πνευμονία. Οι *McLoud et al.* ⁽¹⁶⁵⁾ διαπίστωσαν επίσης ότι το 37% των λεμφαδένων, οι οποίοι ήταν διαμέτρου 2-3 εκ., δεν περιείχαν μεταστάσεις στη θωρακοτομή. Πιο πρόσφατα, σε μια μελέτη πυλαίων και μεσοθωρακικών λεμφαδένων στην CT σε σύγκριση με την ιστολογική εξέταση, η ευαισθησία και η ειδικότητα για μεταστατική συμμετοχή ήταν μόλις 48% και 53% με συνολική ακρίβεια 51% ⁽¹⁶⁶⁾. Παρά τα στατιστικά στοιχεία, η CT συνιστάται ακόμη ως πρότυπη μέθοδος για την σταδιοποίηση του ΚΠ από την *Canadian Lung Oncology Group* ⁽¹⁶⁷⁾ μετά τη μελέτη 685 ασθενών, όπου η CT και η μεσοθωρακοσκόπηση αποδείχθηκαν πάρα πολύ ακριβείς. Συνέστησαν η μεσοθωρακοσκόπηση και η βιοψία να γίνονται μόνο για λεμφαδένες με διάμετρο βραχύτερου άξονα > 1 εκ. Έχουν προταθεί περαιτέρω βελτιώσεις των ενδείξεων για τη μεσοθωρακοσκόπηση, με την παράλειψη των ασθενών με βλάβες T₁ και αρνητικούς λεμφαδένες στη CT, εκτός εάν ο κυτταρικός τύπος είναι ADC ή LCLC ⁽¹⁶⁰⁾. Ωστόσο, χρησιμοποιώντας μια CT με βραχύτερο άξονα το 1 εκ., οι *Seely et al.* ⁽¹⁶⁸⁾, ενώ εξέταζαν 104 ασθενείς με T₁ βλάβες βρήκαν μεταστάσεις στους λεμφαδένες στο χειρουργείο στο 21% των περιπτώσεων των οποίων το ένα τρίτο ήταν πλακώδη καρκινώματα (*Squamous Cell Carcinoma, SCC*).

Άλλοι υποστηρίζουν ότι μια αρνητική CT δεν απαιτεί μεσοθωρακοσκόπηση διότι ακόμη και αν είναι παρόντες μικρομεταστάσεις, αυτοί οι ασθενείς αναμένεται να έχουν καλύτερη επιβίωση, αν αντιμετωπιστούν χειρουργικά σε σχέση με αυτούς που αρνήθηκαν τη θεραπεία ⁽¹⁰⁷⁾. Επίσης η μη εμφανής N_2 νόσος στην CT έχει αποδειχθεί ότι είναι χειρουργήσιμη με έως 30% 5ετή επιβίωση ^(131, 147). Οι πυλαίοι λεμφαδένες (N_1) συνήθως μπορούν να αφαιρεθούν από τα αγγεία της πύλης. Ως εκ τούτου, αν και η προεγχειρητική ανίχνευση των πυλαίων λεμφαδένων είναι χρήσιμη, δεν είναι σημαντική στο να κατευθύνει τη χειρουργική θεραπεία. Επιπλέον, η παρουσία ή η απουσία μεταστάσεων στους πυλαίους λεμφαδένες είναι αναξιόπιστος δείκτης μεταστάσεων των μεσοθωρακικών λεμφαδένων (νόσος N_2) ^(169, 170).

Η CT δεν θεωρείται η βέλτιστη μέθοδος για την αξιολόγηση της διήθησης των μεσοθωρακικών λεμφαδένων, με αναφερόμενη ευαισθησία 60-83%, ειδικότητα 77-82%, και ακρίβεια 75-80%, σύμφωνα με δύο μετα-αναλύσεις ^(163, 171). Κάποιοι έχουν προσπαθήσει να χρησιμοποιούν ως τιμή του βραχύτερου άξονα των λεμφαδένων τα 1,3 εκ, αντί το 1 εκ. προκειμένου να μειωθούν τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, οδηγώντας σε βελτίωση την ειδικότητα έως 94% και την ακρίβεια έως 86% για τη νόσο N_2 ⁽¹⁷²⁾. Ακόμη και με την ανάπτυξη της τεχνολογίας των MDCT και της καλύτερης ανάλυσης, δεν υπάρχει περαιτέρω βελτίωση στην ικανότητα της CT να μελετήσει με ακρίβεια το μεσοθωράκιο. Όσον αφορά την κακοήγη συμμετοχή των λεμφαδένων, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε μια συγκεντρωτική ευαισθησία και ειδικότητα 55% και 81%, αντιστοίχως, για την ανίχνευση κακοήθων λεμφαδένων του μεσοθωρακίου όταν ένας ευρέως αποδεκτός ορισμός του κανονικού μεγέθους ενός λεμφαδένα είναι με τον βραχύ άξονα ≤ 1 εκ. σε εγκάρσια τομή για τη διαφοροποίηση των καλοηθών από τους κακοήθεις λεμφαδένες ⁽²⁰⁴⁾. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το κριτήριο του μεγέθους του λεμφαδένα, μόνο του, είναι ανεπαρκές για την ακριβή ανίχνευση της διήθησης των λεμφαδένων επειδή οι μεταστάσεις σε λεμφαδένες κανονικού μεγέθους χάνονται και οι διευρυμένοι λεμφαδένες μπορεί να είναι αντιδραστικής ή υπερπλαστικής αιτιολογίας. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η αξιολόγηση της μορφολογίας των λεμφαδένων και η CT με σκιαγραφικό μπορούν να βελτιώσουν την ακρίβεια της CT για την ανίχνευση λεμφαδενικών μεταστάσεων στον ΚΠ ⁽²⁰⁵⁾

(γ) οι μεταστάσεις (παράγοντας M)

Μια μετα-ανάλυση 25 μελετών που αξιολόγησε τις κλινικές εξετάσεις και τα απεικονιστικά ευρήματα (CT εγκεφάλου, κοιλίας ή σπινθηρογράφημα οστών), βρήκε ότι η πιθανότητα της ανίχνευσης μεταστάσεων με απεικόνιση είναι < 3% εάν η κλινική εξέταση είναι φυσιολογική ⁽¹⁷³⁾. Αν η κλινική εξέταση είναι θετική για μεταστατική νόσο τότε οι μεταστάσεις θα βρεθούν με την απεικόνιση σε περίπου 50% των ασθενών, ενώ περίπου το 40% των ασθενών με ΜΜΚΠ έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις με την πρώτη εμφάνιση της νόσου ⁽¹⁷⁷⁾. Οι πιο κοινές εστίες μετάστασης από έναν ΚΠ είναι το ήπαρ, ο εγκέφαλος και τα οστά.

Οι Sider και Horejs *et al.* ⁽¹⁷⁴⁾, βρήκαν στη CT θώρακα εξωθωρακικές μεταστάσεις στο 25% των ασθενών με νόσο σταδίου I, στον εγκέφαλο 11%, 8% στα οστά, στο ήπαρ 6% και στα επινεφρίδια 6% (μερικοί ασθενείς είχαν περισσότερες από μία μεταστατικές εντοπίσεις). Κλινικά λανθάνουσες μεταστάσεις ήταν παρόντες σε μόνο 4% των ασθενών. Οι Grant *et al.* ⁽¹⁷⁵⁾, βρήκαν απομακρυσμένες μεταστάσεις σε τρεις από 114 ασθενείς (2,5%) χωρίς ενδείξεις στη CT εξάπλωσης της νόσου στο μεσοθωράκιο. Μια άλλη μετα-ανάλυση 16 μελετών βρήκε ότι 113 από 2.426 δυνητικά χειρουργήσιμους ασθενείς (4,7%), έγιναν μη χειρουργήσιμοι ως συνέπεια των ευρημάτων στη CT εγκεφάλου και κοιλίας, στο υπερηχογράφημα κοιλίας ή στο σπινθηρογράφημα οστών και ήπατος ⁽¹⁷⁶⁾. Ενδοθωρακικές μεταστάσεις (M_{1a}) μπορούν να ανιχνευθούν στη CT θώρακα με ένα βαθμό βεβαιότητας. Δεν απαιτείται καμία πρόσθετη απεικόνιση για την ανίχνευση υπεζωκοτικής και περικαρδιακής συλλογής και μεταστατικών οζιδίων. Επίσης, όσον αφορά τις απομακρυσμένες μεταστάσεις, η CT είναι κατώτερη από την ^{18F}-FDG PET/CT για την ανίχνευση εξωπνευμονικών μεταστάσεων με ακρίβεια 88% σε σύγκριση έως 97% με την ^{18F}-FDG PET/CT ⁽¹⁹⁴⁾.

Απεικόνιση του Ήπατος.

Περίπου το 12% των ασθενών με ΜΜΚΠ έχουν λανθάνουσες ηπατικές μεταστάσεις ⁽³⁰⁷⁾. Το υπερηχογράφημα (*ultrasound, US*) και η CT φαίνεται να έχουν παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια. Η CT, φυσικά, αναδεικνύει πιο εύκολα περιοχές που είναι δύσκολο να εκτιμηθούν με το US και μπορεί πιο αξιόπιστα να διακρίνει μεταξύ μεταστάσεων και καλοήθων αλλοιώσεων ⁽³⁰⁸⁾. Οι μεταστάσεις του ήπατος μπορούν να ανιχνευθούν

αξιόπιστα από τη CT και τη ^{18}F FDG PET με ευαισθησία και ειδικότητα περίπου 100% ⁽³⁰⁹⁾. Απαιτείται MRI κοιλίας και βιοψία ήπατος στην ανάγκη τεκμηρίωσης του αποτελέσματος ⁽³¹⁰⁾.

Οι Quint *et al.* ⁽¹⁷⁷⁾, βρήκαν απομακρυσμένες μεταστάσεις στο 21% του συνόλου των ασθενών με MMKP. Σχετικά ποσοστά ήταν εγκέφαλος 10%, οστά 7%, ήπαρ 5% και επινεφρίδια 3%. Οι μεμονωμένες ηπατικές μεταστάσεις ήταν εύρημα ασυνήθιστο ενώ ήταν πιο κοινό εύρημα οι μεμονωμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις οδηγώντας στη σύσταση ότι η CT κοιλίας δεν ήταν μια αποτελεσματική μέθοδος ελέγχου εάν γινόταν μόνο CT θώρακος. Η απεικόνιση του ήπατος με CT ή υπερήχους απουσία κλινικών σημείων, συμπτωμάτων ή εργαστηριακών ευρημάτων είναι αμφιλεγόμενη και γενικά δεν συνιστάται ⁽¹⁰⁷⁾. Ωστόσο, εάν τα επινεφρίδια περιλαμβάνονται στη CT θώρακος, όπως είναι κοινή πρακτική, τότε περιλαμβάνεται και το ήπαρ. Οι περισσότερες αλλοιώσεις του ήπατος είναι καλοήθεις κύστεις και αιμαγγειώματα, Ωστόσο απαιτείται συχνά CT με σκιαγραφικό, υπέρηχοι ή διαδερμική βιοψία για να τεθεί διάγνωση. Μια μετα-ανάλυση ⁽¹⁷⁶⁾ που συγκεκριμένα συνέλεξε αναθεωρημένες μελέτες για το ήπαρ βρήκε ένα ποσοστό 3% ηπατικών μεταστάσεων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με MMKP.

Απεικόνιση του Εγκεφάλου.

Δύο μελέτες έχουν εντοπίσει ότι το 21-64% των εγκεφαλικών μεταστάσεων είναι κλινικά λανθάνουσες πριν την διενέργεια CT ^(178, 179). Οι Kormas *et al.* ⁽¹⁸⁰⁾, βρήκαν μεταστάσεις προεγχειρητικά στο 3% 158 ασθενών μετά από μια αρνητική κλινική και εργαστηριακή εξέταση. Αυτές και άλλες μελέτες ⁽¹⁷⁵⁾ συστήνουν τη CT εγκεφάλου προεγχειρητικά ως απεικόνιση ρουτίνας. Πιο πρόσφατα, ωστόσο, χρησιμοποιώντας μια τυποποιημένη κλινική νευρολογική εξέταση σε αντίθεση με την κλίμακα των Karnofsky *et al.* ⁽¹⁸¹⁾ που χρησιμοποιήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες, οι Colice *et al.* ⁽¹⁸²⁾ διαπίστωσαν ότι η CT εγκεφάλου ρουτίνας με κανονική κλινική εξέταση δεν ενδείκνυται. Η γνώση του κυτταρικού τύπου του πρωτοπαθούς όγκου είναι χρήσιμη στη λήψη της απόφασης του να γίνει ή όχι. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ⁽¹⁷³⁾ διαπίστωσε ότι το ADC και ο MKP είναι στατιστικά πιο πιθανό να δώσουν εγκεφαλικές μεταστάσεις από ότι το SCC.

Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολέγιο Ακτινολογίας (*American College of Radiology, ACR*), η απεικόνιση του εγκεφάλου χρησιμοποιείται πιο αποτελεσματικά σε συμπτωματικούς

ασθενείς, σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο και πριν από τη θεραπεία για όγκους T₂ και νόσο IIIA ⁽³¹⁰⁾.

Απεικόνιση των Επινεφριδίων.

Σε μια μετα-ανάλυση το 7% των ασθενών με ΚΠ είχε επινεφριδιακές μεταστάσεις ⁽¹⁷³⁾. Ωστόσο, το 10% περίπου του γενικού πληθυσμού έχουν καλοήγη αδενώματα επινεφριδίων ⁽⁸⁾. Έχει προταθεί η CT των επινεφριδίων να πραγματοποιείται ως μέρος της σταδιοποίησης με CT θώρακος ⁽¹³¹⁾. Πρόκειται για ένα ελάχιστο ποσό επιπλέον χρόνου, τομών και ακτινοβολίας στον ασθενή και είναι η πιο αποδοτική μέθοδος για την αξιολόγηση μιας μάζας των επινεφριδίων σε έναν ασθενή με ΜΜΚΠ ⁽¹⁸³⁾.

Οι *Gillams et al.* ⁽¹⁸⁴⁾ βρήκαν ένα 4% από 546 ασθενείς με ΚΠ να έχουν συμπαγείς όγκους των επινεφριδίων. Από αυτούς, το 23% αποδείχθηκε ότι ήταν κακοήθεις. Τα καλοήγη αδενώματα έτειναν να είναι < 2 εκ. σε μέγεθος καλά περιγεγραμμένα ή ενδιέφεραν μόνο μέρος του αδένα. Οι κακοήθεις μάζες έτειναν να είναι > 5 εκ. Συστάθηκε όλοι οι αδιευκρίνιστοι αδένες, δηλαδή 2-3 εκ., να υποβάλλονται προεγχειρητικά σε αναρρόφηση με λεπτή βελόνα (*Fine Needle Aspiration, FNA*).

Οι επινεφριδιακές μεταστάσεις (M_{1b}) είναι κοινές και το ποσοστό ανίχνευσης μπορεί να είναι 20% ^(185, 186) (*Εικόνα 12*). Η CT θώρακα πρέπει πάντα να περιλαμβάνει τα επινεφρίδια. Η ανίχνευση και επιβεβαίωση της συμμετοχής των επινεφριδίων είναι πολύ σημαντική, διότι έχει αναφερθεί βελτιωμένη επιβίωση με εκτομή των μεμονωμένων επινεφριδιακών μεταστάσεων σε έναν κατά τα άλλα χειρουργήσιμο ΚΠ ⁽¹⁸⁷⁾. Τα αδενώματα των επινεφριδίων δεν είναι σπάνια στο γενικό πληθυσμό και μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση ως μεταστατικές βλάβες. Η παρουσία λίπους στην επινεφριδιακή βλάβη είναι ένδειξη καλοήθειας. Ωστόσο, 30% των αδενωμάτων είναι φτωχά σε λίπος ^(190, 191) και οι τεχνικές οι οποίες βασίζονται στην επίδειξη του λίπους στην επινεφριδιακή βλάβη δεν είναι χρήσιμες στη διαφοροποίηση αδενωμάτων από μεταστάσεις. Εάν ένα οζίδιο των επινεφριδίων έχει τιμή < 10 HU σε CT χωρίς σκιαγραφικό, τότε είναι ενδεικτικό αδενώματος με ειδικότητα 96% και για τις τιμές HU < 0, η ειδικότητα αυξάνεται σε 100% ⁽¹⁸⁸⁻¹⁹⁰⁾. Έτσι, αν και μια τιμή HU < 10 είναι διαγνωστική αδενώματος, μια τιμή HU > 10, δεν είναι διαγνωστική μετάστασης. Έτσι, μια μάζα των επινεφριδίων με τιμή > 10 HU σε CT χωρίς σκιαγραφικό μπορεί να είναι είτε ένα αδένωμα ή μετάσταση.

Απεικόνιση των Οστών.

Οι οστικές μεταστάσεις είναι συνήθεις στον ΚΠ. Το σπινθηρογράφημα οστών μπορεί να ανιχνεύσει οστικές μεταστάσεις με υψηλή ευαισθησία αλλά με ποσοστό ψευδώς θετικών που φτάνει το 40% περιορίζοντας τη διαγνωστική του ακρίβεια ⁽³¹⁴⁾. Οι περισσότερες οστικές μεταστάσεις είναι συμπτωματικές ⁽¹³¹⁾. Οστικές μεταστάσεις μπορεί επίσης να ανιχνευθούν με την CT θώρακα για τη σταδιοποίηση αν και μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα παραμένει να έχει το σπινθηρογράφημα οστών.

Καρκινωματώδης Λεμφαγγειίτιδα.

Η κακοήθης διήθηση του λεμφαγγειακού δικτύου και του περιλεμφικού συνδετικού ιστού είναι συνήθως ασύμμετρη και οζώδης και πρέπει να διαφοροποιείται από την εικόνα της ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας. Δείχνεται καλύτερα με την HRCT (*Εικόνα 12*).

Έτσι, παρά τις πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία της CT, η σταδιοποίηση του ΚΠ με CT παραμένει να έχει προβλήματα, αλλά συνήθως βασίζεται στην CT επειδή, παραμένει εξαιρετική για τη σταδιοποίηση των T₁ και T₂ όγκων, είναι σε θέση να οριοθετήσει τους T₃ και T₄ όγκους, καθοδηγεί την επιλογή των πιο κατάλληλων λεμφαδένων και της πιο κατάλληλης επεμβατικής τεχνικής για την δειγματοληψία τους και επιτρέπει την επιλογή των ασθενών που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική θεραπεία, δείχνοντας αποδεδειγμένα απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Όσον αφορά το ΜΚΠ που αντιπροσωπεύει το 15% των συνολικών ΚΠ, διακρίνεται από τους άλλους τύπους ΚΠ από την νευροενδοκρινή κυτταρική προέλευση του και την επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Η *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* ενθαρρύνει τη χρήση της TNM σταδιοποίησης για τον ΜΚΠ. Η CT με σκιαγραφικό συνιστάται ως μέθοδος ρουτίνας, καθώς οι απομακρυσμένες μεταστάσεις των κοιλιακών οργάνων φτάνουν σε ποσοστό 60% ενώ συνηθέστερα επηρεάζονται το ήπαρ και τα επινεφρίδια. Οι μεταστάσεις στον εγκέφαλο μπορούν να εμφανιστούν έως και στο 10% των ασθενών κατά την εμφάνιση της νόσου. Η απεικόνιση του εγκεφάλου θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς. Οι οστικές μεταστάσεις μπορεί να εμφανιστούν μέχρι και στο 30% των περιπτώσεων.

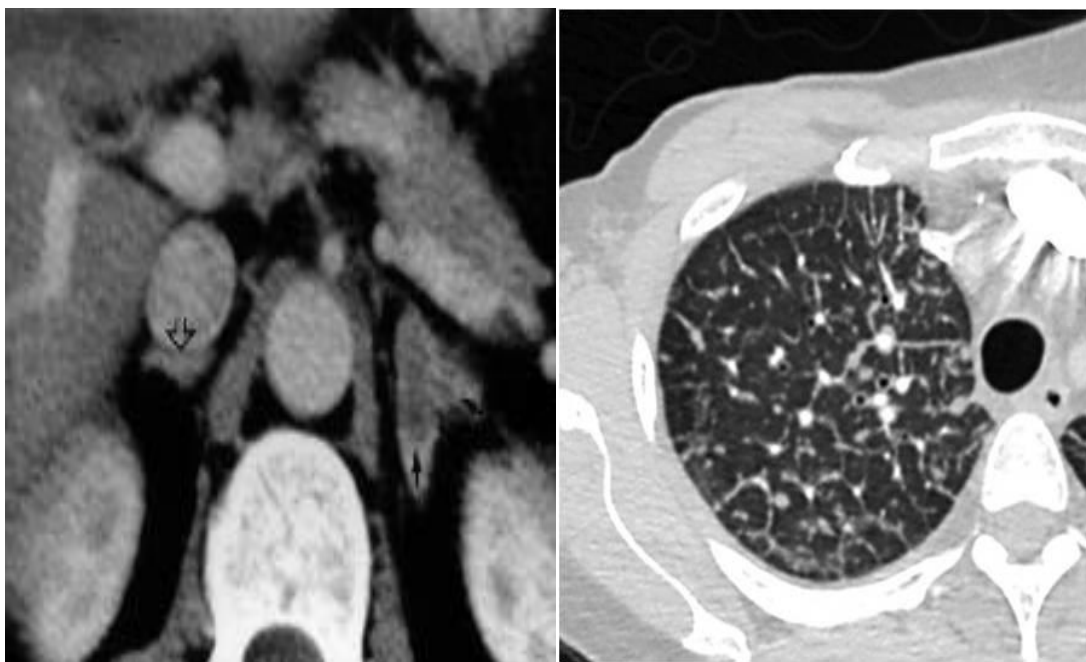
1.2.2.5 Η CT στην αξιολόγηση της θεραπείας του ΚΠ

Για πολλά χρόνια, ο κλασικός τρόπος αξιολόγησης της ανταπόκρισης ενός ασθενή στη θεραπεία του ΚΠ ήταν να μετρηθεί το μέγεθος του όγκου στην CT ή στην MRI χρησιμοποιώντας δισδιάστατα κριτήρια σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (*World Health Organization, WHO*) ή μονοδιάστατα κριτήρια σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία για συμπαγή όγκο (*Response Evaluation Criteria for Solid Tumor, RECIST*)⁽¹⁹⁵⁻¹⁹⁷⁾. Τα κριτήρια της μεθόδου RECIST που συνιστώνται σήμερα, είναι αναθεωρημένα από τον WHO και χρησιμοποιούν τη μεγαλύτερη διάμετρο της κάθε βλάβης⁽¹⁹⁷⁾.

Οι τεχνικές αξιολόγησης βασίζονται σε ανατομικά δεδομένα και έχουν τους περιορισμούς τους, επειδή χρησιμοποιούν μονοδιάστατη ή δισδιάστατη μέτρηση για την ποσοτικοποίηση αλλαγών του μεγέθους ενός όγκου, χρησιμοποιούν αυθαίρετα καθορισμένα όρια τιμών για να κατηγοριοποιήσουν την ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία, δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις αλλαγές στην πυκνότητα του όγκου και δεν μπορούν να διακρίνουν νεκρωτικά σημεία του όγκου.

Η μονοδιάστατη και δισδιάστατη μέτρηση του όγκου είναι επαρκείς μετρήσεις του μεγέθους του όγκου μόνο όταν οι όγκοι είναι σφαιρικοί ή όταν αλλάζει το μέγεθός τους με τη θεραπεία με σφαιρικό τρόπο και δεν μπορούν να συλλάβουν τρισδιάστατες αλλαγές του όγκου. Ωστόσο, τέτοιες περιπτώσεις δεν είναι συχνές, ιδιαίτερα για καρκίνους που τείνουν να έχουν ακανόνιστα σχήματα, όπως ο ΚΠ. Λόγω της αναποτελεσματικότητας των συμβατικών μεθόδων αξιολόγησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία, οι ερευνητές ερευνούν για άλλες μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων των λειτουργικών μεθόδων απεικόνισης.

Ακτινολογικές αλλαγές στους όγκους που έλαβαν στοχευμένες θεραπείες δεν συμβαίνουν αναγκαστικά στον ίδιο βαθμό ή ταχύτητα όπως εκείνες που παρατηρούνται στους όγκους που λαμβάνουν την καθιερωμένη χημειοθεραπεία. Επιπλέον, στη CT, μια νέκρωση ή ινωτικές ουλές δεν μπορούν να διακριθούν αξιόπιστα από έναν υπολειμματικό όγκο. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι οι απαντήσεις που αξιολογήθηκαν με τη χρήση ανατομικών κριτηρίων δεν είχαν σχέση με εκείνες που αξιολογούνταν ιστολογικά σε κυτταρικό επίπεδο ή λειτουργικά με βάση την βιωσιμότητα των όγκων^(199, 200).



Εικόνα 12. CT θώρακα που δείχνει επινεφριδιακή μάζα (βέλος) με φυσιολογικό το δεξί επινεφρίδιο (ανοιχτό βέλος) που κατά τη βιοψία επιβεβαιώθηκε μετάσταση (αριστερά). Οξιδιακή πάχυνση των διαφραγματίων στην HRCT χαρακτηριστική της καρκινωματώδους λεμφαγγειίτιδας (δεξιά), (Συλλογή φωτογραφιών *Indian Journal of Endocrinology and Imaging*).

Σήμερα η CT παραμένει αξιόπιστη για την αξιολόγηση και την παρακολούθηση των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για ΜΜΚΠ, αλλά η συστηματική παρακολούθηση δεν συνιστάται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με προχωρημένο ΚΠ οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε θεραπεία ⁽²⁰⁰⁻²⁰²⁾. Μια μελέτη δείχνει ότι η CT ανιχνεύει το 93% των νέων κρουσμάτων ΚΠ και 61% των υποτροπών σε μία ομάδα από πάνω από 1.000 ασθενείς μετά από εκτομή πρώιμου σταδίου ΜΜΚΠ ⁽²⁰³⁾.

1.2.2.6 Οι περιορισμοί της CT στην απεικόνιση του ΚΠ

Ο πρωταρχικός περιορισμός της CT είναι η ανικανότητά της να αξιολογεί τις μεταβολικές διαταραχές των όγκων. Η ανατομική λεπτομέρεια είναι πολύ καλύτερη από αυτή που επιτυγχάνεται με τις λειτουργικές απεικονίσεις, αλλά οι μεταγενέστερες μεταβολές λόγω της χειρουργικής επέμβασης και/ή ακτινοθεραπείας μπορεί να φαίνονται ταυτόσημες με μια υποτροπή στην CT. Ένας άλλος σημαντικός περιορισμός της CT είναι η αδυναμία της μερικές φορές να διακρίνει μια διήθηση από μια απλή προσέγγιση και επαφή του όγκου σε παρακείμενες δομές.

Στην σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ, η CT έχει όμως και άλλους περιορισμούς. Οι μεσοθωρακικοί λεμφαδένες φυσιολογικού μεγέθους μπορεί να περιέχουν μικροσκοπικές μεταστάσεις που διαγιγνώσκονται στη θωρακοτομή στο 20% των ασθενών, όπως αναφέρθηκε. Ομοίως, διογκωμένοι λεμφαδένες φλεγμονώδους αιτιολογίας μπορεί να χαρακτηριστούν ως ψευδώς διηθημένοι στο 20% των ασθενών. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της CT στην ανίχνευση διηθημένων μεσοθωρακικών λεμφαδένων σύμφωνα με μια μελέτη είναι αρκετά περιορισμένες, όπως έχει εκτενώς αναφερθεί, 57-70% και 59-82% αντίστοιχα ⁽³⁰⁸⁾. Σε μια περιφερική βλάβη T₁, η CT συνήθως δεν έχει να δείξει κάτι περισσότερο από μια CXR.

Η CT μπορεί να έχει περιορισμούς στο διαχωρισμό των σταδίων III_A και III_B, ενώ έχει επίσης περιορισμένη εφαρμογή στην αξιολόγηση της έκτασης των ενδοβρογχικών βλαβών. Μια CT μπορεί επίσης να περιορίζεται στην αξιολόγηση και σταδιοποίηση των όγκων *Pancoast*. Οι περιορισμοί της CT στη σταδιοποίηση περιλαμβάνουν ακόμη την ακριβή ανίχνευση μιας πρώιμης διήθησης του μεσοθωρακίου και του θωρακικού τοιχώματος και την ανίχνευση μικρών εξωθωρακικών μεταστάσεων. Η χρήση της CT λεπτών τομών δεν έχει βελτιώσει σημαντικά την ανίχνευση της διήθησης του τοιχωματικού υπεζωκότα. Η

χρησιμότητα της CT με λεπτές τομές δεν έχει βελτιώσει σημαντικά την ανίχνευση κακοήθους διήθησης του τοιχωματικού υπεζωκότα. Μια μελέτη 90 ασθενών που χρησιμοποίησαν MDCT έδειξε ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια, 42%, 100% και 83%, αντίστοιχα, για την ανίχνευση διήθησης του θωρακικού τοιχώματος ⁽¹⁹⁴⁾. Μια άλλη μικρή μελέτη που χρησιμοποίησε MDCT έδειξε ότι η χρήση πολυδιάστατων ανασυνθέσεων μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία, την εξειδίκευση και την ακρίβεια των CT σε 86%, 96% και 95%, αντίστοιχα, για την ανίχνευση της διήθησης του θωρακικού τοιχώματος ⁽¹⁹³⁾. Σε σχέση με τις απομακρυσμένες μεταστάσεις, η CT είναι κατώτερη από την ^{18F}-FDG PET/CT στην ανίχνευση εξωπνευμονικών μεταστάσεων με ακρίβεια 88% σε σύγκριση με το 97% της ^{18F}-FDG PET/CT ⁽¹⁹⁴⁾.

1.2.3 Η Μαγνητική τομογραφία ή μαγνητικός συντονισμός θώρακος (MRI)

Παρομοίως, η MRI δείχνει ένα ευρύ φάσμα ευαισθησίας (63-90%) με ειδικότητα 84-86% για τη διήθηση του θωρακικού τοιχώματος ⁽¹⁵⁶⁾. Η χρησιμότητα της MRI για τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση, τον προγραμματισμό της ακτινοθεραπείας και την αξιολόγηση μετά τη θεραπεία για ΚΠ, δεν αξιοποιείται επαρκώς και έχει διερευνηθεί μόνο σε λίγα κέντρα. Η ευαισθησία, η ειδικότητα, η PPV και η NPV της MRI για την ανίχνευση του ΚΠ και μη αποπιτανωμένων αλλοιώσεων > 5 χιλ. είναι κοντά στο 100% ⁽²⁰⁷⁾. Επομένως, η MRI μπορεί ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο του πληθυσμού για ΚΠ, όμως δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να διερευνούν τη χρησιμότητα της MRI για το σκοπό αυτό ^(29, 208). Η MRI με απεικόνιση με σταθμισμένη διάχυση (DWI) μπορεί να χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της καλοήθους πνευμονικής βλάβης. Μια προοπτική μελέτη 66 ασθενών έδειξε ότι η DWI είχε ευαισθησία, ειδικότητα και PPV του 95%, 73% και 87%, αντίστοιχα στη διάγνωση μιας κακοήθους αλλοίωσης ⁽²¹⁰⁾. Στην τρέχουσα κλινική πρακτική, η απεικόνιση MRI χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση του ύποπτου διήθησης του θωρακικού τοιχώματος ή της διήθησης του μεσοθωρακίου από τον ΚΠ λόγω της ανώτερης ανάλυσης των μαλακών ιστών. Συγκριτικές μελέτες μεταξύ MRI και ^{18F}-FDG PET/CT έχουν δείξει ότι οι δύο τεχνικές είναι ισοδύναμες για τη σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ ⁽²¹⁰⁻²¹²⁾. Η δύναμη της MRI βρίσκεται στην ανίχνευση εγκεφαλικών και ηπατικών μεταστάσεων, ενώ η ^{18F}-FDG PET/CT είναι καλύτερη στη σταδιοποίηση των λεμφαδένων. Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε ότι η MRI με DWI ήταν ανώτερη από την ^{18F}-FDG PET/CT στην ανίχνευση και την αξιολόγηση

των λεμφαδένων του ΜΜΚΠ ⁽²¹³⁾. Η MRI επιτρέπει επίσης τη διαφοροποίηση των βιώσιμων όγκων από τους νεκρωτικούς, της ατελεκτασίας και είναι χρήσιμη για τον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας ⁽²¹⁴⁾.

1.3 Τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά του ΚΠ ανάλογα με τον ιστολογικό του τύπο

1.3.1 Αδενοκαρκίνωμα

Τα ADC αντιπροσωπεύουν το 31-38% όλων των ιστολογικών τύπων ΚΠ. Τα τυπικά ADC βρίσκονται περιφερικά, συνήθως είναι < 4 εκ. ενώ μόνο το 4% παρουσιάζει σπηλαιοποίηση ⁽²¹⁵⁾. Συμμετοχή των πυλαίων και των μεσοθωρακικών λεμφαδένων παρατηρείται στο 40-51% των περιπτώσεων στην CXR ⁽²¹⁶⁾ και μια πρόσφατη μελέτη περιγράφει δύο χαρακτηριστικές εμφανίσεις στην CT θώρακος: είτε ως μια εντοπισμένη GGN η οποία αναπτύσσεται αργά (χρόνος διπλασιασμού >1 χρόνου) ή ως μια SPN που αναπτύσσεται πιο γρήγορα (χρόνος διπλασιασμού <1 χρόνου) ⁽⁵⁹⁾. Το BAC θεωρείται τύπος ADC και αντιπροσωπεύει το 2-10% όλων των πρωτοπαθών ΚΠ. Υπάρχουν τρεις χαρακτηριστικές εμφανίσεις αυτού του τύπου: η πιο κοινή είναι ένα SPN ή μια μάζα στο 41%; στο 36% μπορεί να είναι πολυεστιακό ή διάχυτο; τέλος, στο 22% υπάρχει μια τοπική περιοχή πύκνωσης ⁽²¹⁷⁾. Φυσαλιδώδεις περιοχές μέσα στη μάζα είναι ένα χαρακτηριστικό εύρημα στη CT ⁽⁸⁰⁾. Είναι ασυνήθιστη η πυλαία και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια ⁽²¹⁸⁾. Επίμονη περιφερική πύκνωση με άλλα οζίδια στον ίδιο λοβό ή σε άλλους λοβούς θα πρέπει να οδηγήσει στη πιθανότητα ανάπτυξης BAC ⁽¹⁴⁵⁾.

1.3.2 Αδενοπλάκωδες καρκίνωμα

Το αδενοπλάκωδες καρκίνωμα αντιπροσωπεύει το 2% του συνόλου ΚΠ ⁽¹³¹⁾. Αυτός ο κυτταρικός τύπος τυπικά αναγνωρίζεται ως περιφερικό SPN. Πάνω από τα μισά είναι μεγέθους 1-3 εκ. και σπηλαιοποίηση παρατηρείται στο 13%. Παρουσία παρεγχυματικών ουλών ή ίνωσης εντός ή δίπλα στον όγκο παρατηρείται στο 50% ⁽²¹⁹⁾.

1.3.3 Πλακώδες καρκίνωμα

Τα πλακώδη καρκινώματα (*Squamous Cell Carcinoma, SCC*) αντιπροσωπεύουν το 30% του συνόλου των ΚΠ ⁽¹³¹⁾. Αυτοί οι όγκοι είναι πιο συχνά κεντρικοί μέσα στον πνεύμονα και μπορεί να αυξηθούν πολύ περισσότερο σε διάμετρο από 4 εκ. ⁽¹³²⁾.

Σπηλαιοποίηση εμφανίζεται σε ποσοστό μέχρι 82% ⁽²¹⁵⁾. Συνήθως προκαλούν τμηματική ή λοβαία ατελεκτασία λόγω της κεντρικής τους θέσης ⁽²²⁰⁾.

1.3.4 Μικροκυτταρικό καρκίνωμα

Ο μικροκυτταρικός ΚΠ (*Small Cell Lung Cancer, SCLC, ΜΚΠ*) αντιπροσωπεύει το 18% του συνόλου των ΚΠ ⁽¹³¹⁾. Παρουσιάζεται συχνά με ογκώδη πύλη και μάζες λεμφαδένων ^(221, 222). Μπορεί να εντοπιστεί μια μη συνεχής παρεγχυματική μάζα σε ποσοστό 41% στην CT ⁽²²²⁾ που πολύ σπάνια παρουσιάζει κοιλότητες ⁽²¹⁵⁾. Αποτελεί το κακόηθες άκρο ενός φάσματος νευροενδοκρινικών καρκινωμάτων με το τυπικό καρκινοειδές να είναι στο πιο καλόηθες τέλος ⁽²²¹⁾. Μια μάζα μέσα ή πλησίον της πύλης είναι χαρακτηριστικό του ΜΚΠ και ο όγκος μπορεί να δείξει μεσοθωρακική διήθηση ⁽¹³²⁾.

1.3.5 Καρκινοειδής όγκος

Ο καρκινοειδής όγκος αντιπροσωπεύει το 1% όλων των ΚΠ ⁽¹³¹⁾. Τα άτυπα καρκινοειδή τείνουν να είναι μεγαλύτερα (τυπικά > 2,5 εκ. στη CT) με τα τυπικά καρκινοειδή να σχετίζονται συχνότερα με ενδοβρογχική ανάπτυξη και αποφρακτική πνευμονία ⁽²²¹⁾. Τα καρκινοειδή τείνουν να είναι κεντρικά και όχι περιφερικά ενώ αποτιτανώσεις φαίνονται στο 26-33% ⁽²²³⁾. Η 5 ετής επιβίωση για τα τυπικά καρκινοειδή είναι 95% έναντι 57-66% για τα άτυπα καρκινοειδή ⁽²²³⁾.

1.3.6 Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα

Το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα (*Large Cell Lung Cancer, LCLC*) αντιπροσωπεύει το 9% του συνόλου των ΚΠ ⁽¹³¹⁾. Το μεγάλο- ή γιγαντοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ένας φτωχά διαφοροποιημένος ΜΜΚΠ και διαγιγνώσκεται ιστολογικά μετά από αποκλεισμό της αδενοκαρκινοματώδους ή πλακώδους διαφοροποίησης ⁽¹³¹⁾. Μπορεί να αναπτυχθεί εξαιρετικά γρήγορα ⁽²²⁴⁾ σε μεγάλο μέγεθος, αλλά δίνει μετάσταση νωρίς στο μεσοθωράκιο και στον εγκέφαλο ⁽²²⁵⁾. Πρέπει να σημειωθεί ότι φαίνεται να υπάρχει κάποια αλλαγή στον επιπολασμό των ιστολογικών τύπων. Δύο μεγάλες πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει έναν επιπολασμό για το ADC 78% και 58% ενώ τα SCC αντιπροσώπευαν μόνο το 4% και 11% αντίστοιχα ^(19, 226).

Κεφάλαιο II

Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

2.1 Εισαγωγή

Λειτουργικές πληροφορίες από τη βιοκατανομή ραδιοσημασμένων φαρμάκων ή άλλων ουσιών λαμβάνονται με την πυρηνική απεικόνιση. Ωστόσο, δημιουργούνται εικόνες με χαμηλή ανάλυση και συχνά είναι απαραίτητη η αντιπαραβολή με ανατομικές απεικονίσεις για να ερμηνευτούν τα αποτελέσματα. Οι λειτουργικές τεχνικές απεικόνισης έχουν την ικανότητα να ανιχνεύουν καρκινική διήθηση με βάση τις μοριακές και τις βιοχημικές διεργασίες εντός του όγκου. Παρουσιάζουν οπτικές διαβαθμίσεις της συγκέντρωσης συγκεκριμένων βιομορίων στον υπό μελέτη ιστό και οι πληροφορίες αυτές συνδέονται άμεσα με τη βιοχημεία του ιστού.

Τα τελευταία χρόνια, οι μεγάλες εξελίξεις στην απεικόνιση και ο συνδυασμός της μοριακής βιολογίας και των επιστημών απεικόνισης έχουν συγχωνευθεί σε ένα νέο ερευνητικό πεδίο που ονομάζεται «μοριακή απεικόνιση». Περιλαμβάνει όλες τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται στην απεικόνιση του καρκίνου ενώ αναπτύσσονται και νέες τεχνικές. Οι τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν PET, SPECT, MR φασματοσκοπία, λειτουργική MRI, δυναμική MRI, δυναμική CT, κλπ.

Οι τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης της πυρηνικής ιατρικής που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι η απεικόνιση της συμβατικής γ-camera, η SPECT και η PET. Οι τεχνικές SPECT και PET συνεπάγονται την έγχυση κατάλληλου ραδιοϊσοτόπου συνήθως συνδεδεμένου με ένα βιολογικά δραστικό συνδέτη (μία εξωκυττάρια ουσία που συνδέεται με κυτταρικούς υποδοχείς). Η απεικόνιση γίνεται μετά από κάποιο χρονικό διάστημα που χρειάζεται για την πρόσδεση του μορίου στο όργανο-στόχο. Με αυτόν τον τρόπο πραγματοποιείται μια μεταβολική απεικόνιση που είναι ένα ισχυρό εργαλείο για τη μελέτη διαφόρων χαρακτηριστικών του μεταβολισμού

του καρκίνου, την παραγωγή καρκινικών ουσιών, την υποξία, την απεικόνιση γονιδιακής έκφρασης.

2.2 Το μεταβολικό μικροπεριβάλλον του καρκίνου

Ένας συμπαγής όγκος πρέπει να θεωρείται ως ένα φτωχά οργανωμένο "οργανοειδές". Η λειτουργία του διατηρείται από την αλληλεπίδραση μεταξύ νεοπλασματικών και κυττάρων-ξενιστών. Αυτή η αλληλεπίδραση αποτελεί το μεταβολικό μικροπεριβάλλον του όγκου ⁽²⁴⁴⁾. Το μεταβολικό μικροπεριβάλλον που ορίζεται από τους *Vaupel et al.*, περιλαμβάνει την αγγείωση του όγκου, την οξυγόνωση του όγκου, την κατανομή του pH και τη μεταβολική βιοενεργειακή του κατάσταση ⁽²⁴⁵⁾.

Η υποξία ορίζεται ως η κατάσταση μειωμένης διαθεσιμότητας O₂ ή μειωμένης μερικής πίεσης του O₂, που περιορίζει ή ακόμη και καταργεί τη λειτουργία οργάνων, ιστών ή κυττάρων ⁽²⁴⁶⁾. Έχει αναφερθεί ως βασικός παράγοντας επιθετικότητας των συμπαγών καρκινικών όγκων ⁽²⁴⁵⁻²⁴⁷⁾. Υπάρχουν στοιχεία ότι η υποξία είναι ένα πρώιμο στάδιο καρκινογένεσης ⁽²⁴⁸⁻²⁵⁰⁾. Η υποξία του όγκου είναι το αποτέλεσμα της έλλειψης ισορροπίας μεταξύ της κατανάλωσης οξυγόνου και της παροχής οξυγόνου ⁽²⁵¹⁾. Είναι αρκετοί οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την υποξία ⁽²⁵²⁾.

Πρώτον, η υποξία μπορεί να προκληθεί από ανεπαρκή αιματική ροή στον όγκο ⁽²⁵²⁾. Ανεπαρκές αγγειακό δίκτυο και διαταραγμένα αιμοφόρα αγγεία καταλήγουν στην απουσία ρύθμισης της αιματικής ροής.

Δεύτερον, η υποξία μπορεί να προκληθεί από αυξημένη επιφάνεια άρδευσης ^(245, 252). Με την αύξηση του όγκου χωρίς την παράλληλη αύξηση του δικτύου των μικροαγγείων, η απόσταση μεταξύ του αγγείου που αιματώνει και παρέχει οξυγόνο και του καρκινικού κυττάρου γίνεται πολύ μεγάλη.

Τρίτον, η αναιμία μπορεί να προκαλέσει μειωμένη παροχή οξυγόνου στους όγκους ^(252, 253). Η υποξία μπορεί να προκαλέσει αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο σε φυσιολογικά και σε κακοήγη κύτταρα ⁽²⁵⁴⁾, αλλά τα κακοήγη κύτταρα είναι ικανά να προσαρμοστούν σε χαμηλά επίπεδα υποξίας αλλάζοντας το γονιδιακό τρόπο έκφρασης τους.

Ο επαγώγιμος από την υποξία παράγοντας 1 (*Hypoxia Induced Factor 1*, *HIF₁*) είναι ένας από τους πιο γνωστούς και μελετημένους μεταγραφικούς παράγοντες που σχετίζονται με την υποξία ⁽²⁴⁶⁾. Αυτός ο μεταγραφικός παράγοντας αποτελείται από δύο υπομονάδες τον *HIF_{1a}* και τον *HIF_{1b}*. Ο *HIF_{1a}* αντικατοπτρίζει τη δραστηριότητα του *HIF₁* σε ταχείες υποογκικές συνθήκες ⁽²⁵⁵⁾. Ο *HIF_{1b}* δεν συνδέεται άμεσα με την υποξία ⁽²⁵⁶⁾.

Σε απουσία O_2 , το μόριο του *HIF₁* "διαφεύγει" από την υδροξυλίωση και φθάνει σε υψηλότερο επίπεδο σταθερότητας. Ο *HIF_{1a}* όταν σταθεροποιείται, μετατοπίζεται στον πυρήνα και δεσμεύει τον σύντροφό του *HIF_{1b}* ⁽²⁵⁶⁾. Συνδέονται μαζί με διάφορα γονίδια-στόχους ως απόκριση της υποξίας ⁽²⁵⁶⁾. Έτσι ρυθμίζεται η έκφραση διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται σε λειτουργίες όπως η διήθηση/μετάσταση, η απόπτωση/επιβίωση και ο μεταβολισμός ⁽²⁵⁶⁾.

Η έκφραση του *HIF_{1a}* επάγει π.χ. τη μεταγραφή των γονιδίων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα - A (*Vascular Endothelial Growth Factor - A*, *VEGF-A*) ⁽²⁵⁶⁾ μια από τις πιο σημαντικές αγγειογενετικές κυτοκίνες ⁽²⁶⁴⁾ με ειδική μιτογόνο δραστηριότητα στα ενδοθηλιακά κύτταρα ⁽²⁶⁵⁾. Το προϊόν αυτού του γονιδίου διεγείρει την νεοαγγειογένεση δηλαδή τη δημιουργία μικροαγγείων από τον περιβάλλοντα αγγειακό χώρο του ξενιστή ⁽²⁶⁰⁾ και έτσι αποκαθιστά το O_2 , τη θρεπτική ομοιοστασία και επάγει την διήθηση. Υψηλά επίπεδα VEGF στον ορό ή υψηλή έκφραση του όγκου σε VEGF σχετίζονται με κακή πρόγνωση και επιβίωση στους διάφορους ιστολογικούς υποτύπους του ΚΠ ⁽²⁶³⁻²⁶⁶⁾. Η αγγειογένεση είναι σχετικά ένα πρώιμο συμβάν στην παθογένεση του ΚΠ ⁽²⁶⁷⁻²⁶⁹⁾.

Επίσης ο *HIF_{1a}* είναι ικανός να προκαλέσει την έκφραση γονιδίων σχετικά με ορισμένους επιθηλιακο-μεσεγχυματικούς ρυθμιστές μετάβασης ⁽²⁵⁸⁾. Η επιθηλιακο-μεσεγχυματική μετάβαση θεωρείται ως ένας από τους κύριους μοριακούς μηχανισμούς που επάγουν την μετάσταση ^(258, 259).

Η γλυκόλυση είναι ένα σύνολο πολλαπλών αντιδράσεων οι οποίες τελικά μετατρέπουν ένα μόριο γλυκόζης σε δύο μόρια πυροσταφυλικού οξέος ⁽²⁷⁰⁾. Η γλυκόλυση είναι μια πηγή ενέργειας που δεν απαιτεί O_2 και μπορεί να λάβει χώρα υπό αερόβιες ή αναερόβιες συνθήκες και συχνά σχετίζεται με όγκους ⁽²⁷⁰⁾. Στα καρκινικά

κύτταρα το υποξικό περιβάλλον προκαλεί την ενεργοποίηση πολλαπλών γονιδίων που εμπλέκονται στη γλυκόλυση, στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την κυτταρική επιβίωση, την διήθηση και τη μετάσταση, που επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και άλλες σχετικές κυτταρικές διεργασίες ^(272, 273). Τα κακοήθη κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένη γλυκολυτική ροή που προκαλείται από υπερβολική έκφραση των μεταφορέων γλυκόζης (*Glucose Transporter -1, GLUT-1*) ⁽²⁷⁵⁾. Επίσης ένζυμα που εμπλέκονται στο γλυκολυτικό μονοπάτι όπως η γαλακτική αφυδρογονάση (*Lactate Dehydrogenase, LDH*) είναι αυξημένα ⁽²⁷⁵⁾. Ο ανεπεξέργαστος HIF₁ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έκφραση των μεταφορέων γλυκόζης και των γλυκολυτικών ενζύμων ⁽²⁴⁶⁾. Το τελικό προϊόν της γλυκόλυσης είναι το πυροσταφυλικό οξύ το οποίο παρουσία LDH ⁽²⁷⁵⁾, καταλύει τον σχηματισμό γαλακτικού οξέος. Το γαλακτικό σε πρωτεύοντες όγκους μπορεί να παρέχει μια χρήσιμη μεταβολική ταξινόμηση για όγκους, που μπορεί να χρησιμεύσει ως προγνωστική παράμετρος ⁽²⁷⁶⁾, αλλά τα δεδομένα είναι περιορισμένα για βάσιμες θεραπείας.

2.3 Η λειτουργική απεικόνιση του καρκίνου του πνεύμονα

2.3.1 Η τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου (SPECT)

Η SPECT είναι μια τεχνική απεικόνισης που βασίζεται στη χρήση φαρμάκων που φέρουν σήμανση με ραδιοϊσότοπα και εκπέμπουν γ-ακτινοβολία όταν αποσυντίθενται. Μια γ-camera ανιχνεύει τη γ-ακτινοβολία. Λαμβάνονται εικόνες και στους τρεις άξονες (εγκάρσιο, οβελιαίο, επιμήκη), υπό πολλαπλές γωνίες γύρω από το αντικείμενο ενδιαφέροντος και πραγματοποιείται ανασύνθεση της εικόνας μετά την ολοκλήρωση της σπινθηρογράφησης. Η τεχνική αυτή καλείται SPECT και έχει τη δυνατότητα μελέτης και εντοπισμού φυσιολογικών διεργασιών. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ραδιοϊσότοπα στην SPECT απεικόνιση είναι το τεχνήτιο-99m, το γάλλιο-67, το ιώδιο-131 και το θάλλιο-201. Τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται σύμφωνα με αυτή την τεχνική, μπορούν να προσδιορίσουν την έκφραση υποδοχέων και αντιγόνων σε ιστούς ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα. Το σύστημα SPECT αποτελείται από μία κλασική γ-camera με 1 έως 4 ανιχνευτές προσαρμοσμένους σε βραχίονα, ώστε να είναι δυνατή η περιστροφή τους γύρω από το σώμα του εξεταζόμενου, λαμβάνοντας μια εικόνα 360°.

Η SPECT με θάλλιο-201 ($^{Th-201}$ SPECT) έχει χρησιμοποιηθεί στην κλινική διάγνωση του ΚΠ ⁽²²⁷⁻²³²⁾ και την ανίχνευση μεταστατικών μεσοθωρακικών λεμφαδένων ⁽²³³⁾. Παρατηρήθηκε συγκέντρωση του θάλλιου-201 σε όγκο ⁽²³⁴⁾, λόγω της έντονης δραστηριότητας της Na^+-K^+ ΑΤΡάσης στη μεμβράνη του καρκινικού κυττάρου, αντανακλώντας την τάση πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων ⁽²³⁵⁾, ⁽²³⁶⁾, ⁽²³⁷⁻²³⁹⁾. Στην πράξη χρειάστηκε να γίνει ανίχνευση του όγκου με SPECT μόνο σε περιπτώσεις υψηλού κόστους του PET.

Ακόμη, η SPECT χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του μετεγχειρητικού *βίαια εκπνεόμενου όγκου το πρώτο δευτερόλεπτο* (*forced expiratory volume in the 1st second, ppoFEV₁*) στην προεγχειρητική αξιολόγηση των ασθενών με ΚΠ. Επίσης, σε ορισμένα νοσοκομεία, αυτή η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για το σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με εξωπνευμονική νόσο παρακολουθώντας τις μετακτινικές αλλοιώσεις της πνευμονικής λειτουργίας.

Στην ανίχνευση του ΚΠ τα στοιχεία δείχνουν ότι σε όγκους με διάμετρο ≥ 2 εκ. η ευαισθησία της $^{Th-201}$ SPECT (88,5%) ήταν συγκρίσιμη με την ευαισθησία της 18F - FDG PET (96,2%). Σε αντίθεση, στην ανίχνευση ΚΠ που έχει διάμετρο < 2 εκ., η 18F - FDG PET είχε υψηλότερη ευαισθησία (85,7%) από ό,τι η $^{Th-201}$ SPECT (14,3%).

Οι *Tonami et al.* ⁽²⁴¹⁾ ανέφεραν απεικόνιση 147 (100%) κακοήθων πνευμονικών βλαβών διαμέτρου > 2 εκ. σε 170 ασθενείς με υποψία κακοήθους πνευμονικής βλάβης. Ομοίως, οι *Suga et al.* ⁽²⁴²⁾ αξιολόγησαν 106 ύποπτες κακοήθεις βλάβες διαμέτρου > 2 εκ. με $^{Th-201}$ SPECT. Εμφανίστηκαν στη $^{Th-201}$ SPECT και οι 48 (100%) κακοήθεις αλλοιώσεις. Οι συγγραφείς λοιπόν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι η ελλιπής πρόσληψη θαλλίου σε οζίδια διαμέτρου < 2 εκ. που αποκλείει την κακοήθεια. Οι *Orihashi et al.* ⁽²⁴³⁾ αξιολόγησαν 40 πνευμονικά οζίδια διαμέτρου από 1 - 3 εκ. με $^{Th-201}$ SPECT. Δύο από τις τρεις κακοήθεις αλλοιώσεις διαμέτρου < 2 εκ. δεν απεικονίστηκαν, ενώ όλες οι κακοήθεις βλάβες > 2 εκ. ανευρέθηκαν. Ωστόσο, ούτε η 18F - FDG PET ούτε η $^{Th-201}$ SPECT έχουν υψηλή ευαισθησία σε ασθενείς με BAC. Οι *Scott et al.* ⁽²⁴⁰⁾ αναφέρουν στη μελέτη τους ότι, η 18F - FDG PET ανίχνευσε σωστά 44 από 47 πνευμονικές κακοήθειες. Από τα τρία ψευδώς αρνητικά ευρήματα, δύο ήταν για όγκους διαμέτρου < 1 εκ. και το άλλο ήταν για ένα BAC.

Όσον αφορά τη λεμφαδενική διήθηση οι *Yokoi et al.* ⁽²³³⁾ συνέκριναν τη ^{Th-201}SPECT με τη CT στην ανίχνευση των διηθημένων μεσοθωρακικών λεμφαδένων σε 113 ασθενείς. Η ευαισθησία της CT ήταν 62% και η ειδικότητα ήταν 80%. Αυτά τα ποσοστά ήταν υψηλότερα για τη ^{Th-201}SPECT (76% και 92% αντίστοιχα) και έτσι η ^{Th-201}SPECT θεωρήθηκε πολύ χρήσιμη στην ανίχνευση μεταστάσεων σε ασθενείς με διογκωμένους λεμφαδένες στη CT. Ωστόσο, δεν υπάρχουν τεχνικές, συμπεριλαμβανομένου της ^{18F-FDG}PET, που να μπορούν να ανιχνεύσουν διηθημένους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες σε ασθενείς που έχουν μικροσκοπικές μεταστάσεις σε λεμφαδένες φυσιολογικού μεγέθους.

Η ^{Th-201}SPECT έχει έναν περιορισμό που οφείλεται στην πρόσληψη του θάλλιου-201 στους μυς και το μυοκάρδιο. Η πρόσληψη αυτή στον μυϊκό ιστό μπορεί να εμποδίσει την ανίχνευση μιας πιθανής διήθησης του θωρακικού τοιχώματος (υπεζωκοτική/μυϊκή) από τη νόσο. Ακόμη, η πρόσληψη θάλλιου-201 στο μυοκάρδιο μπορεί να εμποδίσει την ανίχνευση του ΚΠ.

2.3.2 Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Η PET είναι μια νέα μορφή απεικόνισης, της οποίας ο ρόλος στην αξιολόγηση του ΚΠ εξακολουθεί να καθορίζεται. Το πλεονέκτημα έναντι άλλων τεχνικών έγκειται στην ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση της κακοήθειας και της ικανότητάς της να απεικονίζει ολόκληρο το σώμα σε μία εξέταση. Είναι μια παρόμοια τεχνική με τη SPECT, καθώς και οι δύο παρέχουν πληροφορίες για τον μεταβολισμό του ιστού που νοσεί. Η PET συμπληρώνει τις παραδοσιακές διαγνωστικές εξετάσεις, όπως την CXR και την CT. Η PET μπορεί να βοηθήσει στην ακριβή και έγκαιρη διάγνωση, τη σταδιοποίηση, την αξιολόγηση της υποτροπής και την παρακολούθηση της απόκρισης στη θεραπεία. Η απεικόνιση PET είναι ικανή να ανιχνεύει καρκινικά κύτταρα, καθώς είναι εργαλείο μεταβολικής απεικόνισης. Με τις σαρώσεις PET, εξετάζεται η χημική λειτουργία του πνεύμονα και άλλων στοχευμένων οργάνων ή ιστών. Οι εικόνες PET είναι σε θέση να απεικονίζουν τις βιοχημικές αλλαγές που προκαλούνται από τις ασθένειες. Αν και οι ανατομικές εικόνες CT είναι χρήσιμες για την ανίχνευση του μεγέθους και της θέσης μίας μάζας στον πνεύμονα που μπορεί να

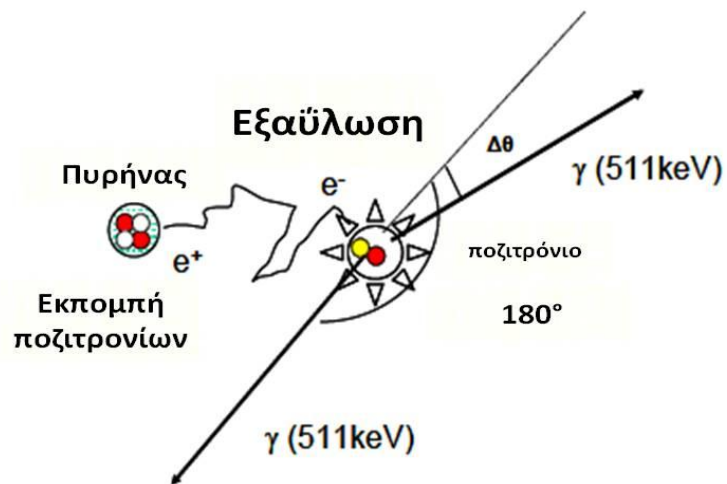
είναι ενδεικτική ενός καρκινικού όγκου, η ανίχνευση μιας μάζας με PET είναι σε θέση να δείξει αν αυτή η ανωμαλία είναι ή όχι καλοήθης ή κακοήθης.

2.3.2.1 Βασικές αρχές της απεικόνισης με PET

Η PET είναι μια κάμερα που καταγράφει γ-ακτινοβολία υψηλής ενέργειας που εκπέμπεται από το εσωτερικό ενός οργάνου και παρουσιάζεται ως εικόνα. Η πηγή της ακτινοβολίας είναι ραδιονουκλίδια, όπως το φθόριο-18, που εκπέμπουν ποζιτρόνια κατά την διάσπασή τους. Τα ^{15}O (οξυγόνο-15), ^{13}N (άζωτο-13), ^{11}C (άνθρακας-11) και το ^{18}F (φθόριο-18) είναι μερικά κοινά διαθέσιμα ραδιονουκλίδια με μεταβαλλόμενες ραδιενεργές ημιζωές. Το ^{18}F ειδικότερα έχει χρόνο ημιζωής 110 λεπτά και έχει αποδειχθεί το πιο πρακτικό ισότοπο για την τρέχουσα κλινική χρήση μέχρι σήμερα. Το ραδιονουκλίδιο έχει έναν ασταθή πυρήνα. Διασπάται για να φτάσει σε μια σταθερή κατάσταση εκπέμποντας ποζιτρόνια. Μόλις εκδιωχθεί από τον πυρήνα, το ποζιτρόνιο ταξιδεύει σε μικρή απόσταση (~ 1 χιλ.) και συγκρούεται με ένα ηλεκτρόνιο ενός γειτονικού ατόμου στους περιβάλλοντες ιστούς. Αυτή η αμοιβαία εξόντωση που λέγεται εξαϋλωση, έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή δύο φωτονίων ή ακτίνων υψηλής ενέργειας (511 KeV το καθένα), τα οποία εκπέμπονται σχεδόν 180° μεταξύ τους (Εικόνα 13).

Η ανίχνευση των δύο ταυτόχρονων φωτονίων από τον σαρωτή PET, χρησιμοποιείται για την ανακατασκευή των τομογραφικών εικόνων PET. Η τεχνική αυτή απεικόνισης χρησιμοποιεί αυτά τα ραδιονουκλίδια ενσωματωμένα σε ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα (γνωστά ως προσδέτες ή ιχνοθέτες) που παράγονται με την πρόσδεση τους με μεταβολικούς δείκτες όπως αμινοξέα ή ανάλογα γλυκόζης.

Η φθοριοδεοξυγλυκόζη (*fluorodeoxyglucose*, *FDG*) είναι ένα τέτοιο ανάλογο γλυκόζης και χρησιμοποιείται ως δείκτης μεταβολισμού της γλυκόζης. Υπάρχουν αρκετά σημεία φυσιολογικής συγκέντρωσης μετά από μια έγχυση *FDG*. Συσσωρεύεται φυσιολογικά σε διάφορα όργανα που χρησιμοποιούν τη γλυκόζη για τον μεταβολισμό τους, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, των μυών, των σιελογόνων αδένων, του μυοκαρδίου, του γαστρεντερικού σωλήνα, των ουροφόρων σωληναρίων, του θυρεοειδή αδένος και των γονάδων.



Εικόνα 13. Εικονογράφιση της παραγωγής των φωτονίων, της εκπομπής ποζιτρονίων και της εξαϋλωσης. Το ποζιτρόνιο διέρχεται με ελικοειδή πορεία μέσω της ύλης και αλληλεπιδρά με ένα ηλεκτρόνιο. Μετά την εξαϋλωση, παράγονται δύο φωτόνια των 511 keV που εκπέμπονται σε 180 ± 0.25 μοίρες, (Συλλογή φωτογραφιών SpringerLink).

Επιπλέον, έχει αναφερθεί φυσιολογικά αυξημένη πρόσληψη FDG στον καφέ λιπώδη ιστό (φαίο λίπος) στον αυχένα ως ψευδώς θετικό αποτέλεσμα στο 2,3 - 4% των ασθενών. Ο καφέ λιπώδης ιστός είναι υπεύθυνος για την επαγόμενη, από το κρύο και τη διατροφή, θερμογένεση. Τα μιτοχόνδρια στον καφέ λιπώδη ιστό εκφράζουν μια θερμογόνο πρωτεΐνη και έτσι η πρόσληψη της FDG στο υπερμεταβολικό καφέ λίπος μπορεί να αυξηθεί, καθώς έχουν παρατηρηθεί GLUT-1 στον καφέ λιπώδη ιστό ⁽²⁷⁷⁾.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η πρόσληψη της FDG γίνεται στα καρκινικά κύτταρα και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις οφείλεται σε έναν αυξημένο αριθμό των GLUT-1 και σε αυξημένα επίπεδα της ενδοκυττάριας εξοκινάσης και της φωσφοφρουκτοκινάσης που προάγουν τη γλυκόλυση. Στη φυσιολογική γλυκολυτική οδό, η FDG συμπεριφέρεται παρόμοια με την D-γλυκόζη κατά τη μεταφορά μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Μόλις η FDG φωσφορυλιωθεί, γίνονται δομικές αλλαγές από το δεσμό εξόζης-φωσφορικού που αποτρέπουν την FDG να καταβολιστεί ή να μεταφερθεί στον εξωκυττάριο χώρο σε σημαντικές ποσότητες. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται "μεταβολική παγίδευση" και κάνει ώστε να εμφανιστεί μια αυξημένη πρόσληψη και συγκέντρωση FDG σε ανωμάλως υπερμεταβολικά καρκινικά κύτταρα ⁽²⁷⁷⁾.

Το πλέον χρησιμοποιούμενο ραδιοφαρμακευτικό προϊόν, που παράγεται από την πρόσδεση του ραδionουκλιδίου με τον μεταβολικό αυτό δείκτη, η 18φθόριο-2-δεοξυ-D-γλυκόζη (¹⁸F-FDG), είναι ιδανικό στην απεικόνιση ενός όγκου. Η PET που πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας αυτόν τον παράγοντα, εκμεταλλεύεται τις διαφορές στο μεταβολισμό της γλυκόζης μεταξύ φυσιολογικών και νεοπλασματικών κυττάρων, επιτρέποντας την ακριβή, με μη επεμβατικό τρόπο, διαφοροποίηση των καλοηθών έναντι των κακοήθων ανωμαλιών ⁽²⁷⁸⁾.

Οι ανιχνευτές PET περιβάλλουν τον ασθενή και λαμβάνουν δεδομένα από όλες τις γωνίες ταυτόχρονα. Αν και η ποιότητα της εικόνας με την PET είναι γενικά ανώτερη από άλλες τεχνολογίες της πυρηνικής ιατρικής, σημαντικές αλληλεπιδράσεις φωτονίων μπορεί να προκαλέσουν υποβάθμιση της εικόνας και *artifacts* στην τελική εικόνα που μπορούν είτε να δημιουργήσουν είτε να αποκρύψουν μια βλάβη. Αυτά προκύπτουν από τη διασπορά φωτονίων, την εξασθένηση τους από τον ιστό, από

τυχαίες συμπτώσεις, αναπνευστική κίνηση ή ακούσια κίνηση του σώματος του ασθενούς^(279, 280).

Οι μη φυσιολογικές περιοχές συγκέντρωσης της FDG ανιχνεύονται συγκρίνοντας το βαθμό πρόσληψης με τη δραστηριότητα του πέριξ ιστού. Στους πνεύμονες, εστιακές βλάβες που έχουν μεγαλύτερη πρόσληψη από ότι οι αγγειακές δομές του μεσοθωρακίου, υποδηλώνουν κακοήθεια. Η ^{18}F -FDG PET επίσης παρέχει δεδομένα για την ημιποσοτική εκτίμηση με τη μορφή του *βαθμού ή δείκτη απορρόφησης (Standard Uptake Value, SUV)*⁽²⁷⁷⁾ του FDG. Ο SUV είναι ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος ημιποσοτικός δείκτης στα κλινικά κέντρα που διαθέτουν PET σε ολόκληρο τον κόσμο. Παρέχει μια μέτρηση του μεταβολισμού της FDG και ορίζεται ως η ιστική συγκέντρωση του ιχνηθέτη (π.χ. ^{18}F -FDG), όπως μετράται με την PET (σε κάθε δεδομένη χρονική στιγμή), δια τη δόση έγχυσης ρυθμισμένη στο βάρος του ασθενούς πολλαπλασιασμένο με μια σταθερά⁽²⁸¹⁾. Υπολογίζεται διαιρώντας τη συγκέντρωση της δραστηριότητας στην *περιοχή ενδιαφέροντος (Region Of Interest, ROI)* γύρω από τη βλάβη (MBq/mL) δια τη δόση που εγχύθηκε (MBq) διαιρούμενη με το σωματικό βάρος του ασθενούς σε γραμμάρια (g) επί μια σταθερά:

$$SUV = \text{Μέση συγκέντρωση ROI (MBq/ml)} / \text{Ενέσιμη δόση (MBq)} / \text{Βάρος σώματος (g)} \times 1 / \text{παράγοντας αποσύνθεσης } ^{18}\text{F}$$

Από τον ορισμό αυτό προκύπτει ότι εάν δεν ανιχνεύεται καμία δραστηριότητα, μια ομοιόμορφη κατανομή θα έχει την τιμή $SUV = 1$ (προσεγγίζοντας τη μέση πυκνότητα σώματος που είναι 1 gr / ml). Ο μέγιστος SUV επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τη μέγιστη δραστηριότητα στη ROI αντί της μέσης δραστηριότητας⁽²⁸¹⁾.

2.3.2.2 Ανίχνευση και μελέτη του SPN με PET

Η χρήση της ^{18}F -FDG PET απεικόνισης έχει οδηγήσει πέρα από τη μορφολογική περιγραφή των SPN, στην αξιολόγηση των λειτουργικών και μεταβολικών

τους χαρακτηριστικών. Από μόνη της η $^{18}\text{F-FDG}$ PET έχει περιγραφεί ως ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας κακοήθειας τέτοιων βλαβών σε σχέση με τα κλινικά και τα μορφολογικά τους κριτήρια ^(283, 284). Μια προοπτική μελέτη 87 ασθενών εξέτασε κατά πόσο η πρόσληψη FDG στα κακοήγη οζίδια θα μπορούσε να τα διαφοροδιαγνώσει από τα καλοήγη ⁽²⁸⁵⁾. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι όταν χρησιμοποιήθηκε τιμή SUV $\geq 2,5$ για την ανίχνευση κακοήθειας, η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια ήταν 97%, 82% και 92% αντίστοιχα. Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου διπλασιασμού του όγκου και του SUV. Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν μια ευαισθησία 90% - 100% και μια ειδικότητα 69% - 95% για την PET ⁽²⁸⁶⁾, ⁽²⁸⁷⁾. Αν και ο SUV είναι χρήσιμο εργαλείο, έχει αποδειχθεί ότι είναι ισοδύναμο με την οπτική εκτίμηση της μεταβολικής δραστηριότητας ^(288, 289).

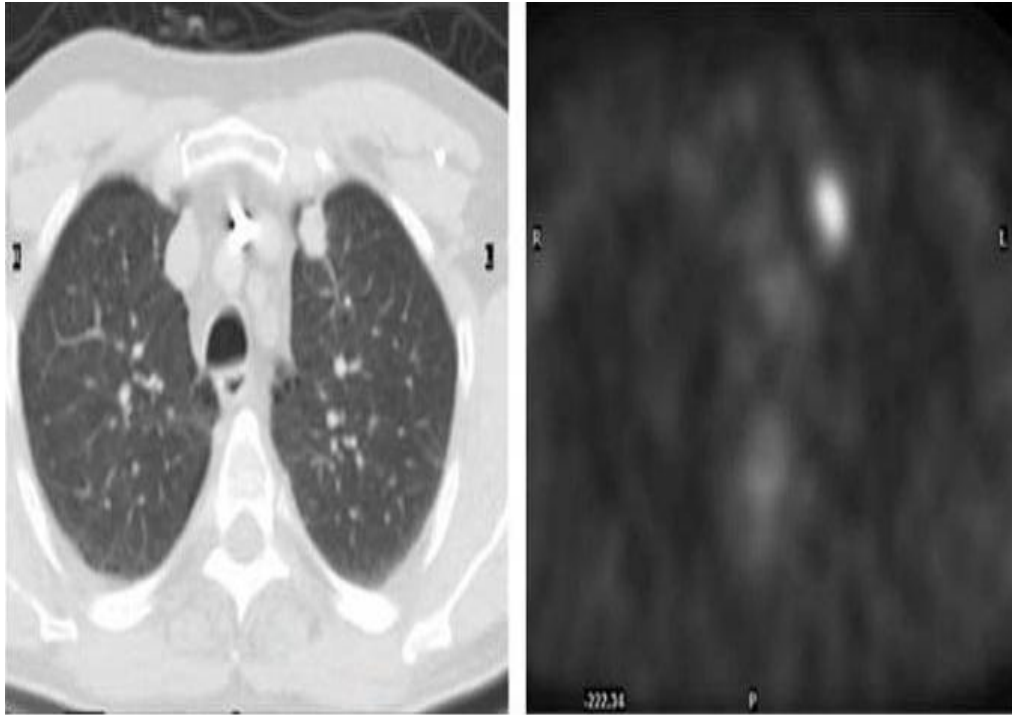
Αυξάνονται οι μελέτες που υποστηρίζουν την $^{18}\text{F-FDG}$ PET στην διάγνωση των SPN, έτσι ώστε να μειωθούν οι επεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι και οι επακόλουθες επιπλοκές. Μια μελέτη σύγκρινε τον παραδοσιακό διαγνωστικό αλγόριθμο ενός SPN με CT, FNA και VATS βιοψία, με έναν διαγνωστικό αλγόριθμο που περιελάμβανε $^{18}\text{F-FDG}$ PET ⁽²⁹⁰⁾. Η μελέτη αυτή έδειξε μείωση του κόστους ανά ασθενή όταν προστέθηκε η PET στον αλγόριθμο. Μια άλλη πρόσφατη μελέτη συνέκρινε τη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας για 3 σενάρια διάγνωσης ενός SPN: (α) αναμονή και παρακολούθηση με περιοδικές CT, (β) διενέργεια PET και (γ) διενέργεια CT και PET ⁽²⁹¹⁾. Για τον τυπικό ασθενή τους, έναν τρίτης ηλικίας άνδρα καπνιστή με 2 εκ. SPN και έναν σχετικά υψηλό κίνδυνο κακοήθειας 43%, η (α) μέθοδος παρακολούθησης ήταν η λιγότερο αποτελεσματική στρατηγική. Η (γ) ήταν η πιο αποτελεσματική στρατηγική και είχε μικρότερη αύξηση σχέσης κόστους/αποτελεσματικότητας. Το συμπέρασμά τους ήταν ότι η CT μαζί με την PET ήταν η πιο αποδοτική στρατηγική για τους ασθενείς με κίνδυνο κακοήθειας 5,7% - 87%. Η (α) μέθοδος παρακολούθησης ήταν η οικονομικότερη για τους ασθενείς με κίνδυνο 0,3% - 25%.

Ένα θέμα πολλών συζητήσεων είναι ποιο θα πρέπει να είναι το ελάχιστο μέγεθος ενός SPN για μια ακριβή διάγνωση. Μια ομάδα επιστημόνων ερεύνησε τη χρησιμότητα της PET στην αξιολόγηση οζιδίων διαμέτρου 5-10 χιλ. και > 10 χιλ. Η ευαισθησία για την ανίχνευση κακοήθειας σε όλα τα οζίδια ήταν αρκετά χαμηλή, στο

69%, ενώ η ευαισθησία για την ανίχνευση της κακοήθειας στα οζίδια διαμέτρου > 10 χιλ. ήταν 95% ⁽²⁹²⁾.

Η ^{18F}-FDG PET είναι γνωστό ότι έχει μικρή πρόσληψη σε κακοήθειες με χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα. Το εστιακό BAC έχειδειχθεί ότι έχει μικρότερο δυναμικό αύξησης του αριθμού των καρκινικών κυττάρων και μεγαλύτερο μέσο χρόνο διπλασιασμού από το MMKP ^(293, 294). Περαιτέρω έρευνα έχει δείξει ότι οι διαφορετικές μορφές BAC παρουσιάζουν διαφορετικούς ρυθμούς μεταβολικής δραστηριότητας. Το εστιακό BAC εμφανίζεται ως περιφερικό SPN ή εντοπισμένο GGN και μπορεί να παρουσιάσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στην ^{18F}-FDG PET ⁽²⁹⁵⁾ (Εικόνα 14). Αντίθετα, στην πολυεστιακή μορφή εμφανίζεται ως πολλαπλά SPN ή μεγαλύτερη πύκνωση ⁽²⁹⁵⁾ και ανιχνεύεται με σχετικά υψηλή ευαισθησία στο ^{18F}-FDG PET ⁽²⁹⁶⁾. Το καρκινοειδές είναι μια άλλη κακοήθεια που μεγαλώνει αργά και έχει χαμηλή μιτωτική δραστηριότητα ⁽²⁹⁷⁾. Η ευαισθησία της ^{18F}-FDG PET για την ανίχνευση του εστιακού BAC και του καρκινοειδούς είναι χαμηλότερη από αυτήν για άλλους τύπους ΚΠ, είναι έως 50% και έχει αρκετά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Ψευδώς θετική πρόσληψη FDG παρατηρείται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η βακτηριακή πνευμονία, αποστήματα, ασπεργίλλωση και σε κοκκιωματώδεις νόσους όπως η σαρκοείδωση, η ιστοπλάσμωση, η κοκκιωματώση Wegener. Σε αυτές τις αλλοιώσεις η πρόσληψη FDG αποδόθηκε στη δραστηριότητα των κοκκιοκυττάρων και/ή των μακροφάγων.

Η PET έχει μελετηθεί εκτενώς και στην αξιολόγηση των αδιευκρίνιστων SPN. Είναι ακριβής στην διαφοροποίηση των καλοθών από τις κακοήθεις βλάβες γύρω στο 1 εκ. ⁽²⁹⁹⁾. Γενικά στην αξιολόγηση των αδιευκρίνιστων SPN μπορεί να αναμένεται μια συνολική ευαισθησία 96% (εύρος, 83%-100%), ειδικότητα 79% (εύρος, 52%-100%) και ακρίβεια 91% (εύρος 86%-100%) ⁽³⁰⁰⁻³⁰²⁾. Σε μια απλή περίπτωση, η ημιποσοτική ερμηνεία της εικόνας με τη μέτρηση του SUV δεν βελτιώνει την ακρίβεια σε σύγκριση με την απλή οπτική αξιολόγηση. Σε δύσκολες όμως περιπτώσεις, παρατεταμένη παρατήρηση της μεταβολικής δραστηριότητας των SPN, με μέτρηση του SUV, έχει αποδειχθεί ότι βοηθάει στη διαφορική διάγνωση ⁽³⁰³⁾.



Εικόνα 14. SPN με ακανόνιστη παρυφή στον αριστερό άνω λοβό. Δεν υπάρχει μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια. Υπάρχει υπερμεταβολισμός μέσα στο οζίδιο. Το μέγιστο SUV μετρά 6,7 g / mL. Τα ευρήματα είναι συμβατά με BAC. CT (αριστερά) PET (δεξιά), (Συλλογή φωτογραφιών *Journal of Thoracic Diseases*).

Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να εμφανιστούν σε αλλοιώσεις διαμέτρου < 1 εκ. επειδή απαιτείται μια κρίσιμη μάζα μεταβολικά ενεργών κακοήθων κυττάρων για τη διάγνωση με PET. Οι *Lowe et al.* βρήκαν μια ευαισθησία 80% σε αλλοιώσεις διαμέτρου < 1,5 εκ. σε σύγκριση με το 92% σε μεγαλύτερες βλάβες⁽²⁸⁷⁾. Σε βλάβες διαμέτρου < 1 εκ., μόνο έντονη πρόσληψη FDG είναι διαγνωστικά αξιόλογη. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι *Nomori et al.* εξέτασαν 136 SPN⁽³⁰⁴⁾. Όλα τα 20 SPN < 1 εκ. ήταν αρνητικά στην PET, 8 από τα οποία ήταν κακοήγη.

Η PET θα πρέπει να συμπεριληφθεί ως μέρος της διερεύνησης ενός SPN εάν τα ευρήματά της αλλάζουν τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων⁽²⁹⁸⁾. Από αυτή την άποψη, η PET δεν είναι μόνο χρήσιμη στην οπτικοποίηση του SPN, αλλά μπορεί επίσης να αλλάξει τη διαχείριση των ασθενών βρίσκοντας μια συνοδό λεμφαδενική και μεταστατική νόσο. Λόγω της υψηλής NPV, η PET είναι κλινικά χρήσιμη γιατί αποκλείει σωστά την συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων καλοήθειας. Για τις καλοήθεις αλλοιώσεις, έχει αποδειχτεί μια υψηλή ειδικότητα για την ¹⁸F-FDG PET. Σε αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να αποφευχθεί η θωρακοτομή ειδικά όταν η βιοψία μπορεί να είναι επικίνδυνη ή όταν το οζίδιο έχει χαμηλή πιθανότητα για κακοήθεια με βάση το ιστορικό των ασθενών ή τα ακτινογραφικά ευρήματα καθώς και η παρακολούθηση με CXR ή CT στους 3, 6, 12 και 24 μήνες. Λόγω της ειδικότητας του 79%, η PPV είναι χαμηλότερη. Έτσι σε περιπτώσεις αμφιβολιών, οι SPN με υψηλή πρόσληψη FDG απαιτούν εκτομή. Ωστόσο η θετική τιμή πρόβλεψης για την ¹⁸F-FDG PET είναι 90% σε ασθενείς άνω των 60 ετών.

Η σάρωση ¹⁸F-FDG-PET θα πρέπει να ερμηνεύεται σε συνδυασμό με την κλινική πιθανότητα ΚΠ σε έναν συγκεκριμένο ασθενή και άλλα ακτινολογικά χαρακτηριστικά των εστιακών βλαβών, όπως ο ρυθμός ανάπτυξης, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά και η παρουσία ή η απουσία πρόσληψης μετά σκιαγραφικό.

2.3.2.3 Σταδιοποίηση του ΚΠ με PET

Η πρόσληψη της FDG είναι γνωστό ότι είναι ανάλογη της επιθετικότητας και του ρυθμού ανάπτυξης του όγκου⁽³¹²⁾. Η πρόσληψη FDG μπορεί να αξιολογηθεί στις PET εικόνες (α) οπτικά, συγκρίνοντας τη δραστηριότητα της βλάβης με τον πέριξ ιστό

και (β) με την ημιποσοτική ανάλυση υπολογίζοντας τον SUV. Ένας SUV < 2.5 θεωρείται ενδεικτικό μιας καλοήθους βλάβης^(287, 313).

Όπως αναφέρθηκε και στην παράγραφο για την μελέτη των SPN με PET, η σάρωση PET ανιχνεύει κακοήθεια σε εστιακές πνευμονικές βλάβες ≥ 10 χιλ. με ευαισθησία 96%, ειδικότητα 88% και ακρίβεια 94%^(240, 314-317). Σε μια άλλη μελέτη 100 ασθενών με νεοδιαγνωσθέντα ΜΜΚΠ, η ^{18F}-FDG PET ήταν ακριβής στο 83% των ασθενών ενώ η συμβατική απεικόνιση ήταν ακριβής στο 65%⁶⁰. Σε 9 ασθενείς είχαν ανιχνευθεί μεταστάσεις με την PET, αλλά όχι με τη συμβατική απεικόνιση.

Οι *Vesselle et al.*⁽³¹⁸⁾ αξιολόγησαν την ακρίβεια και τις ανατομικές πληροφορίες που παρέχει η ^{18F}-FDG PET και τον αντίκτυπό της στη βελτίωση της ακρίβειας της παθολογοανατομικής σταδιοποίησης. Συνολικά 142 ασθενείς με δυνητικά εξαιρεσιμο ΜΜΚΠ απεικονίστηκαν με PET. Η PET αποκάλυψε μεταστάσεις σε 24 από 142 ασθενείς (16,9%) και διηθήματα του υπεζωκότα σε άλλους 6. Η PET σωστά διαφοροποίησε τα στάδια IA - IIIA (N₁) από τα στάδια IIIA (N₂) - IV στο 88,7% των περιπτώσεων. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και σε άλλες μελέτες⁽³¹⁹⁻³²³⁾.

Οι *MacManus et al.*⁽³²⁰⁾ μελέτησαν προοπτικά 153 ασθενείς με μη εξαιρεσιμους ΜΜΚΠ, υποψήφιους για ριζική ακτινοθεραπεία μετά από συμβατική σταδιοποίηση και που υποβλήθηκαν σε PET. Μετά τις PET, 107 ασθενείς έλαβαν ριζικές θεραπείες, ενώ 46 ασθενείς έλαβαν παρηγορητική θεραπεία λόγω ανίχνευσης στις PET μεταστάσεων ή εκτεταμένης τοπικής νόσου. Η σταδιοποίηση με PET παρείχε μια ακριβέστερη πρόγνωση σε σχέση με τη σταδιοποίηση με μόνο τις συμβατικές μεθόδους. Ομοίως οι *Eschmann et al.*⁽³²¹⁾ αξιολόγησαν την ^{18F}-FDG PET για τη σταδιοποίηση σε προχωρημένο ΜΜΚΠ πριν από την εισαγωγική ακτινο/χημειοθεραπεία. Μελετήθηκαν 101 ασθενείς σταδίου IIIA ή B σταδιοποιημένοι με τις συμβατικές μεθόδους. Τα ευρήματα PET οδήγησαν σε αλλαγή της θεραπείας σε 29 ασθενείς (29%). 25 ασθενείς εξαιρέθηκαν από την ακτινο/χημειοθεραπεία λόγω της παρουσίας άγνωστων μεταστάσεων.

Η ^{18F}-FDG PET είναι η πιο ακριβής μη επεμβατική διαγνωστική μέθοδος για τη σταδιοποίηση προχωρημένων ΜΜΚΠ. Οι *Tinteren et al.*⁽³²³⁾ διεξήγαγαν μια

τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με υποψία ΜΜΚΠ, οι οποίοι είχαν προγραμματιστεί για χειρουργική επέμβαση μετά από σταδιοποίηση με συμβατικές μεθόδους, για να μελετηθεί αν η ^{18}F -FDG PET μειώνει τον αριθμό των μάταιων θωρακοτομών. Σε αυτή τη μελέτη, στην οποία οι 188 ασθενείς μοιράστηκαν τυχαία στην ομάδα με τη συμβατική σταδιοποίηση και σε εκείνη με τη χρήση PET, υπήρχε 51% σχετική μείωση (20 ασθενείς) των μάταιων θωρακοτομών στην τελευταία ομάδα. Έτσι, η προσθήκη ^{18}F -FDG PET στη συμβατική σταδιοποίηση μείωσε τις περιττές χειρουργικές επεμβάσεις κατά 20% στους ασθενείς με υποψία ΜΜΚΠ. Οι δικαιολογημένες χειρουργικές επεμβάσεις δεν μειώθηκαν από τα αποτελέσματα των PET γιατί οι PET βελτίωσαν την ταυτοποίηση των ασθενών που θα επωφελούνταν από τη θωρακοτομή.

Στη σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ και του ΜΚΠ, η ^{18}F -FDG PET είναι ένα σημαντικό εργαλείο στη διάκριση της περιορισμένης και της εκτεταμένης νόσου ⁽³²⁴⁻³²⁶⁾. Οι *Schumacher et al.* ⁽³²⁴⁾ αξιολόγησαν το ρόλο της ^{18}F -FDG PET στη σταδιοποίηση του ΜΚΠ και την αποτελεσματικότητά της στη διάκριση μεταξύ περιορισμένης και εκτεταμένης νόσου. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της συμβατικής σταδιοποίησης, η ^{18}F -FDG PET κατέδειξε εκτεταμένη νόσο σε 7 από τους 24 ασθενείς.

Οι *Seltzer et al.* μελέτησαν τον αντίκτυπο της ^{18}F -FDG PET στη σταδιοποίηση και τη διαχείριση 274 ασθενών με ΚΠ. Οι κύριοι λόγοι για την χρήση της PET ήταν η σταδιοποίηση του ΚΠ στο 61% των ασθενών, η διάγνωση στο 20% και η παρακολούθηση της θεραπείας στο 6%. Οι μελετητές ανέφεραν ότι η PET άλλαξε το κλινικό στάδιο στο 44% των ασθενών: ανέβηκε το στάδιο στο 29% και μειώθηκε στο 15%. Η PET επίσης οδήγησε σε αλλαγή θεραπείας (π.χ. χειρουργική επέμβαση έναντι μόνο χημειοθεραπείας, χειρουργική επέμβαση έναντι ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπεία έναντι συντηρητικής θεραπείας) στο 39% των ασθενών. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και από άλλες μελέτες ⁽³²⁸⁾.

(α) η λειτουργική απεικόνιση του μεγέθους του όγκου (παράγοντας T)

Η έκταση του πρωτοπαθούς όγκου συνήθως αξιολογείται με CT θώρακος και περιστασιακά με MRI, π.χ. σε περιπτώσεις όγκων άνω θωρακικής εξόδου ή όγκων που διηθούν την καρδιά ή τα μεγάλα αγγεία ⁽³²⁹⁾ και βασίζεται στο μέγεθος και τη θέση

της αλλοίωσης. Λόγω της ανατομικής τους λεπτομέρειας, η CT και η MRI είναι εξαιρετικές στην αξιολόγηση της εγγύτητας του όγκου σε τοπικές δομές. Αντίθετα λόγω της περιορισμένης ανάλυσης στην απεικόνιση, η $^{18}\text{F-FDG}$ PET δεν έχει συγκεκριμένο ρόλο στη σταδιοποίηση του μεγέθους του πρωτοπαθούς όγκου ή είναι αρκετά περιορισμένος.

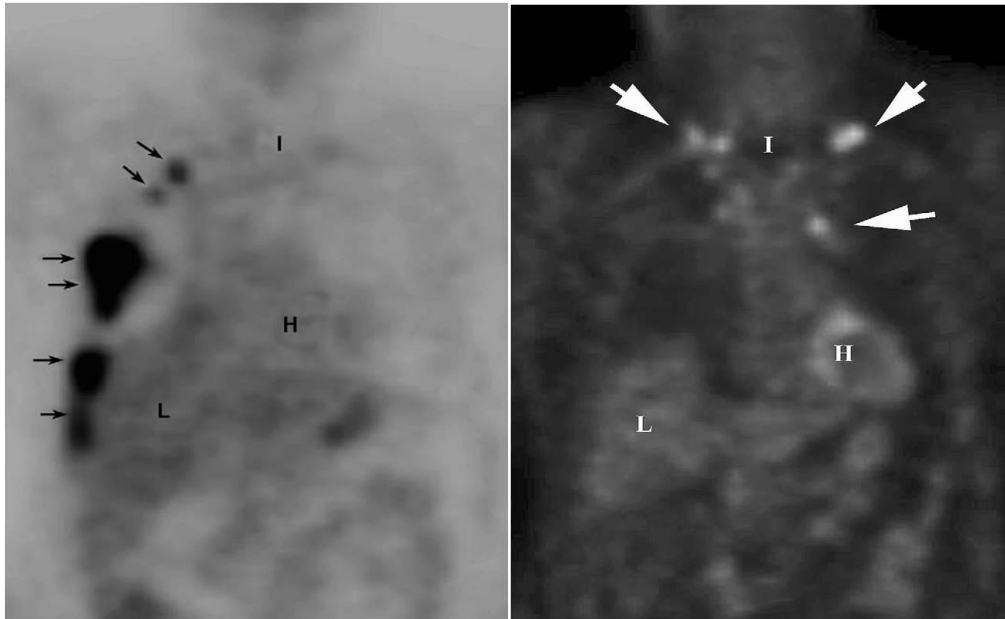
Η PET μπορεί να είναι πιο ευεργετική στην αξιολόγηση των υπεζωκοτικών συλλογών (Εικόνα 15). Η συμμετοχή του υπεζωκότα είναι σχετικά συχνή στους ασθενείς με ΚΠ. Η διαφοροποίηση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους συλλογής είναι σημαντική για τον προσδιορισμό της εξαιρεσιμότητας και της χρήσης ακτινοθεραπείας. Η CT δεν είναι καθοριστική για την καλοήγη ή κακοήγη φύση των υπεζωκοτικών αλλοιώσεων. Ομοίως, η απεικόνιση με MRI έχει αποτύχει να αποδείξει υψηλή ακρίβεια στη διαφοροποίηση των καλοήθων από τις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές. Η παρακέντηση του θώρακα μπορεί να μην δείξει κακοήθεια στο 30% - 40% των ασθενών με πραγματικά κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή ⁽³³⁰⁾.

Σε μία μελέτη, 35 ασθενείς με ΚΠ και μη φυσιολογικά CT ευρήματα στον υπεζωκότα, υποβλήθηκαν σε PET ⁽³³¹⁾. Η ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια της $^{18}\text{F-FDG}$ PET ήταν 89%, 94% και 91% αντίστοιχα. Σε μια άλλη μελέτη, η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια ήταν 95%, 67% και 92% αντίστοιχα ⁽³³²⁾. Η υψηλή NPV της PET σε υπεζωκοτικές συλλογές μπορεί να βοηθήσει μειώνοντας τον αριθμό των βιοψιών σε ασθενείς με καλοήθεις συλλογές και αρνητικά ευρήματα στη PET.

Έχει αποδειχθεί ότι η $^{18}\text{F-FDG}$ PET είναι ένα χρήσιμο εργαλείο διαφοροποίησης μεταξύ του όγκου και της ατελεκτασίας πέριξ του όγκου. Αυτό είναι σημαντικό για τον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με ΚΠ όπου υπάρχει και μια ατελεκτασία. Οι παρεχόμενες πληροφορίες από τη $^{18}\text{F-FDG}$ PET έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή του πεδίου της ακτινοβολίας σε περίπου 30-40% των ασθενών.

(β) η λειτουργική απεικόνιση της διήθησης των λεμφαδένων (παράγοντας N)

Ένας μεγάλος αριθμός προοπτικών μελετών έχει συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της CT και της PET στη σταδιοποίηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων. Σχεδόν σε όλες τις μελέτες, η PET αποδείχθηκε πιο ακριβής από την CT ⁽³³³⁻³³⁷⁾.



Εικόνα 15. (Αριστερά) Υπεζωκοτικές μεταστάσεις στην PET σε κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή. Πολλαπλές περιοχές αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας (βέλη). I = θωρακική είσοδος, H = καρδιά; L = συκώτι. (Δεξιά) PET στη σταδιοποίηση των λεμφαδένων. Υπερμεταβολικοί λεμφαδένες N₂ (κατώτερο βέλος) και λανθάνουσα αμφοτερόπλευρη υπερκλείδια λεμφαδενοπάθεια (ανώτερα βέλη), (Συλλογή φωτογραφιών *Imaging in Medicine*, www.openaccessjournals.com).

Η ανωτερότητα της PET επί της CT στη σταδιοποίηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων επιβεβαιώθηκε και σε διάφορες μετα-αναλύσεις ^(302, 306, 338, 339). Η PET είναι ακριβέστερη από την CT στην ανίχνευση ή τον αποκλεισμό μεσοθωρακικών λεμφαδενικών μεταστάσεων: η ευαισθησία είναι 67-100% και 50-63% αντίστοιχα ενώ η ειδικότητα είναι 81-100% και 59-94% αντίστοιχα ⁽³⁴³⁻³⁴⁶⁾. Η PET έχειδειχθεί ότι σωστά αυξάνει ή μειώνει κατά 21% την προεγχειρητική σταδιοποίηση των λεμφαδένων όπως καθορίστηκε αρχικά από την CT ⁽³⁴⁷⁾ (Εικόνα 15).

Σε μια μελέτη 50 ασθενών όπου τα ευρήματα PET και CT αναφέρθηκαν από κοινού, η ευαισθησία αυξήθηκε στο 93%, η ειδικότητα ήταν 97% και η ακρίβεια ήταν 96% στην ανίχνευση της μεσοθωρακικής μεταστατικής νόσου ⁽³⁴⁴⁾. Ωστόσο, η NPV της PET στη νόσο N₃ ήταν ίδια με αυτή της μεσοθωρακοσκοπήσης (96%) γεγονός που προκάλεσε τη δήλωση ότι οι ασθενείς με αρνητικά ευρήματα στο μεσοθωράκιο με την PET θα μπορούσαν να οδηγηθούν άμεσα σε χειρουργική εκτομή της πρωτοπαθούς βλάβης ⁽³⁴⁸⁾. Αυτή η προσέγγιση έχει υποστηριχθεί και από άλλους συγγραφείς ⁽¹⁹⁸⁾.

Μείζονος κλινικής σημασίας είναι η καλή NPV της PET στη σταδιοποίηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων, έτσι ώστε οι ασθενείς με αρνητική PET μπορούν να σταδιοποιούνται σωστά χωρίς επεμβατικές τεχνικές και μπορούν να προχωρήσουν απευθείας στην θωρακοτομή ^(336, 340). Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν όταν η διήθηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων είναι μικρή. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο βαθμός διήθησης των λεμφαδένων μπορεί να προσδιοριστεί παθολογοανατομικά μετά τη θωρακοτομή. Ορισμένοι μιλούν για αυτό ως «ελάχιστη» N₂ νόσο (μη δόκιμος και συζητήσιμος όρος), η οποία έχει λογική πρόγνωση μετά από χειρουργική επέμβαση ⁽³⁴¹⁾. Ωστόσο, ο αριθμός των λεμφαδένων, ο αριθμός των λεμφαδενικών σταθμών και η κατάσταση της κάψας των λεμφαδένων απαιτεί προσεκτική αξιολόγηση από τον παθολογοανατόμο.

Τα ευρήματα της ^{18F}-FDG PET δεν πρέπει να οδηγούν σε παράλειψη της μεσοθωρακοσκοπήσης σε ασθενείς με μεγάλους κεντρικούς όγκους ή σημαντική πυλαία λεμφαδενοπάθεια. Λόγω των περιορισμών στην ανάλυση, δεν είναι συχνά δυνατή η διάκριση του πρωτοπαθούς όγκου ή των πυλαίων λεμφαδένων από τους γειτονικούς μεσοθωρακικούς λεμφαδένες σε αυτές τις περιπτώσεις. Αυτό αποδείχθηκε

σε μια πρόσφατη έρευνα 400 ασθενών, όπου αποδείχθηκε πιο πιθανό να χαθεί μια N_2 νόσο στους υποαορτικούς και υποτροπιδικούς λεμφαδένες ⁽³⁴⁹⁾. Μια ανάλυση κόστους/αποτελεσματικότητας που χρησιμοποίησε PET για όλους τους ασθενείς που εμφάνισαν αρνητικά αποτελέσματα για λεμφαδενική διήθηση στη CT έδειξε ότι το κόστος της PET αντισταθμίστηκε σχεδόν από την πιο ακριβή επιλογή των ασθενών για χειρουργική επέμβαση ⁽³⁴²⁾.

Η PPV είναι αποδεκτή, αλλά τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορούν να ληφθούν στη περίπτωση πνευμονοκονιώσεων, λοίμωξης ή κοκκιωματώδους διαταραχής. Σε αυτούς τους ασθενείς η επιβεβαίωση της N_2 ή N_3 νόσου με μεσοθωρακοσκόπηση είναι υποχρεωτική για να διασφαλιστεί ότι κανένας ασθενής με N_0 ή N_1 νόσο δεν θα αρνηθεί την πιθανότητα θεραπευτικής αγωγής.

Μια πρόσφατη ανασκόπηση των στοιχείων σχετικά με τη μεσοθωρακική σταδιοποίηση σύγκρινε την CT, με την PET και το ενδοσκοπικό οισοφαγικό υπερηχογράφημα (*endoscopic ultrasound, EUS*) ⁽³⁰⁶⁾. Για την CT αναφέρθηκαν μία ευαισθησία 57% και ειδικότητα 82%. Για την PET ήταν 84% και 89%, ενώ για το EUS αναφέρθηκαν ευαισθησία 78% και ειδικότητα 71%. Κατά συνέπεια, η PET ήταν ανώτερη, όχι μόνο στην CT αλλά και στο EUS. Μια πρόσφατη σειρά έκανε τη σύγκριση μεταξύ CT, PET και EUS με FNA ⁽³⁵⁰⁾. Η PET και το EUS είχαν το καθένα παρόμοιες ευαισθησίες, αλλά το EUS και η FNA είχαν ανώτερη ειδικότητα (100% έναντι 72% για την PET, $p = 0,004$). Αυτή η ανώτερη ειδικότητα του EUS και της FNA επέτρεψε σε πολλούς ασθενείς να ταξινομηθούν ως ανεγχείρητοι νόσου N_3 χωρίς την ανάγκη για επεμβατική σταδιοποίηση.

(γ) η λειτουργική απεικόνιση των μεταστάσεων (παράγοντας M)

Η PET έχει αποδειχθεί ότι ανιχνεύει τις εξωθωρακικές μεταστάσεις σε ποσοστό 11-14% των ασθενών που επιλέχθηκαν για χειρουργική εκτομή του όγκου και αλλάζει τη διαχείριση των ασθενών σε ποσοστό έως 40% των περιπτώσεων ⁽³³³⁾, ^(351, 352). Μελέτες για την αξιολόγηση των μεταστάσεων με PET συχνά περιελάμβαναν μόνο ένα μικρό αριθμό ασθενών. Στην αξιολόγηση των μεταστάσεων, ωστόσο, η PET ήταν σχεδόν ομοιόμορφα ανώτερη από τις συμβατικές τεχνικές απεικόνισης. Σε πρόσφατη μελέτη 100 ασθενών που συνέκριναν την PET με άλλες συμβατικές

απεικονίσεις (CT θώρακος, σπινθηρογράφημα οστών και CT ή MRI εγκεφάλου) στη σταδιοποίηση του ΚΠ, η PET σταδιοποίησε τον ΜΜΚΠ σε 83% των περιπτώσεων σε σύγκριση με τη παθολογοανατομική σταδιοποίηση ⁽³⁴⁸⁾. Το ποσοστό με τη συμβατική απεικόνιση ήταν 65%. Η PET εντόπισε εννέα ασθενείς με μεταστάσεις που δεν ανιχνεύτηκαν με τις συμβατικές απεικονίσεις, ενώ το 10% των ασθενών που υποπτεύονταν ότι έχουν μεταστάσεις, αποδείχτηκε ότι δεν είχαν με την PET. Η PET ήταν πιο ευαίσθητη και ειδική από το σπινθηρογράφημα οστών στην ανίχνευση οστικών μεταστάσεων και είχε 100% PPV για την παρουσία μεταστάσεων στα επινεφρίδια έναντι 43% με την συμβατική απεικόνιση. Η τεχνική πέτυχε ελάχιστα στην ανίχνευση εγκεφαλικών μεταστάσεων (60% ευαισθησία), προτρέποντας τους συγγραφείς να συστήσουν τη συνέχιση της χρήσης της συμβατικής απεικόνισης στην ανίχνευση της νόσου στον εγκέφαλο.

Απεικόνιση του Ήπατος.

Η συνήθης μέθοδος για την ανίχνευση των μεταστάσεων του ήπατος είναι ο υπέρηχος ή η CT, όπως έχει αναφερθεί. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες σειρές σχετικά με τη χρήση της PET σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από ΜΜΚΠ. Ορισμένες γενικές σειρές σχετικά με τη σταδιοποίηση των ΜΜΚΠ προτείνουν την υπεροχή της PET με μεγαλύτερη ακρίβεια από την CT ^(333, 353). Άλλες σειρές, για διαφορετικούς τύπους όγκων, αναφέρουν μια μη σημαντική διαφορά στην ευαισθησία, την ειδικότητα και την ακρίβεια, δηλ. 93% έναντι 97%, 75% έναντι 88%, 85% έναντι 92%, αντιστοίχως, για την CT και την PET στην ανίχνευση ηπατικής συμμετοχής ^(354, 355). Έτσι, ο υπέρηχος και/ή η CT παραμένουν βασικές τεχνικές απεικόνισης για το ήπαρ. Από την PET παρέχονται πρόσθετες διαγνωστικές πληροφορίες, δηλαδή όσον αφορά τη διαφοροποίηση των ηπατικών βλαβών που είναι απροσδιόριστες με τη συμβατική απεικόνιση ⁽³⁵⁵⁾.

Απεικόνιση του Εγκεφάλου.

Η ^{18F}-FDG PET δεν είναι κατάλληλη για την ανίχνευση εγκεφαλικών μεταστάσεων. Η ευαισθησία είναι χαμηλή (60%) λόγω της υψηλής πρόσληψης γλυκόζης από τον φυσιολογικό εγκεφαλικό ιστό. Η CT και/ή η MRI παραμένουν οι μέθοδοι εκλογής για τη σταδιοποίηση του εγκεφάλου. Μέχρι σήμερα, στις

περισσότερες σειρές, η PET χρησιμοποιείται ως συμπληρωματικό εργαλείο στη συμβατική απεικόνιση.

Απεικόνιση των Επινεφριδίων.

Σε σχεδόν το 10% των ασθενών με ΜΜΚΠ, απεικονίζονται διογκωμένα επινεφρίδια κατά την αρχική εμφάνιση του όγκου. Περίπου τα δύο τρίτα αυτών των επινεφριδιακών μαζών είναι καλοήγη ή ασυμπτωματικά ^(356, 357). Ως εκ τούτου, η παρουσία μίας μεμονωμένης επινεφριδιακής μάζας σε έναν ασθενή με κατά τα άλλα χειρουργήσιμο ΜΜΚΠ δεν πρέπει να αποκλείει τη ριζική θεραπεία φτάνει να υπάρχει ιστολογική απόδειξη της μεταστατικής νόσου. Η PET μπορεί να είναι χρήσιμη σε αυτή τη περίπτωση. Η υψηλή ευαισθησία (100%) ⁽³⁵⁸⁾ και (80% -100%) ^(353, 358) οδηγούν στη μείωση του αριθμού των περιπτώσεων βιοψιών των επινεφριδίων, βιοψίες που έχουν κάποιο χειρουργικό κίνδυνο και δεν είναι πάντα διαγνωστικές. Ωστόσο, απαιτείται προσεκτική ερμηνεία της PET για μικρές βλάβες (< 1 εκ.), καθώς η εμπειρία με αυτές είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί ψευδώς θετικά ευρήματα στην PET. Γι 'αυτό το λόγο, είναι επιβεβλημένη μια ιστολογική απόδειξη όταν πρόκειται να ληφθεί μια θεραπευτική απόφαση με βάση ένα μεμονωμένο εύρημα στα επινεφρίδια.

Σε μια μελέτη τους οι *Erasmus et al.* ⁽³⁵⁸⁾ αξιολόγησαν τη χρησιμότητα του ^{18F}-^{FDG}PET στη διαφοροδιάγνωση των καλοήθων από τις μεταστατικές επινεφριδιακές μάζες σε ασθενείς με ΚΠ. Η ευαισθησία για την ανίχνευση της μεταστατικής νόσου στα επινεφρίδια ήταν 100% και η ειδικότητα ήταν 80%.

Απεικόνιση των Οστών.

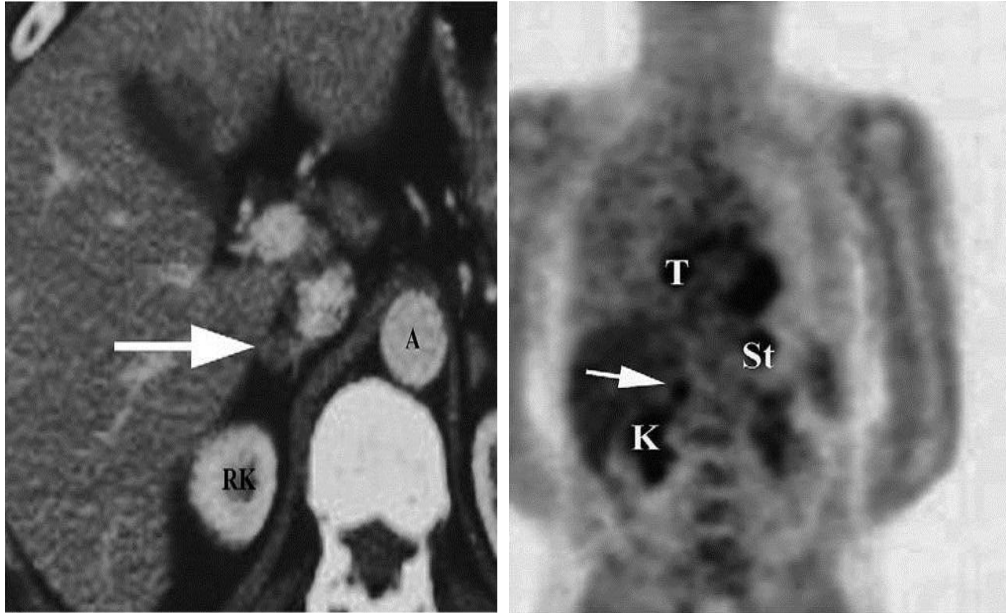
Επί του παρόντος, η συμμετοχή των οστών συνήθως αξιολογείται με το σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό τεχνητό με μεθυλενο-διφωσφονικό οξύ (^{99m}Tc-MDP), που έχει καλή ευαισθησία (90%) αλλά χαμηλή ειδικότητα (60%) εξαιτίας των ψευδώς θετικών ευρημάτων που εξηγούνται με την μη εκλεκτική πρόσληψη του ραδιονουκλιδίου σε οποιαδήποτε περιοχή με αυξημένη οστική αποδόμηση (δηλαδή, εκφυλιστικές ή μετατραυματικές αλλοιώσεις, φλεγμονώδεις διεργασίες κλπ.) ⁽³⁵⁹⁾. Συνεπώς, συχνά απαιτούνται επιπλέον απεικονίσεις με ακτίνες X, CT ή MRI. Αναφέρεται ότι η PET έχει παρόμοια ευαισθησία (≥90%), αλλά υψηλότερη ειδικότητα (≥98%) και ακρίβεια (≥96%) και επομένως θεωρείται ανώτερη από το

σπινθηρογράφημα οστών στην ανίχνευση της συμμετοχής των οστών ^(353, 359). Αν η PET θα πρέπει να αντικαταστήσει το σπινθηρογράφημα οστών παραμένει ασαφής, καθώς υπάρχουν μερικές δυσκολίες της PET που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Ενώ το σπινθηρογράφημα οστών απεικονίζει ολόκληρο τον σκελετό, μια κλασσική PET απεικονίζει από το κεφάλι μέχρι ακριβώς κάτω από την πύελο, και έτσι θα μπορούσαν να χαθούν οι μεταστάσεις στα κάτω άκρα. Μια PET είναι, ωστόσο, χρονοβόρα εξέταση. Αφ' ετέρου έχουν αναφερθεί ψευδώς αρνητικά ευρήματα στην περίπτωση οστεοβλαστικών αλλοιώσεων, κυρίως σε μελέτες για τον καρκίνο του μαστού ⁽³⁶⁰⁾.

Οι *Bury et al.* ⁽³⁵⁹⁾ αξιολόγησαν τη χρησιμότητα της ^{18F}-FDG PET για την ανίχνευση οστικής μετάστασης σε 110 ασθενείς με MMΚΠ. Το σπινθηρογράφημα οστών σωστά αναγνώρισε 54 από τις 89 περιπτώσεις χωρίς οστική συμμετοχή και 19 από τις 21 με οστικές μεταστάσεις. Από την άλλη πλευρά, η ^{18F}-FDG PET προσδιόρισε σωστά την απουσία οστικής συμμετοχής σε 87 από τους 89 ασθενείς και την παρουσία οστικής μετάστασης σε 19 από τους 21 ασθενείς. Η PET και το σπινθηρογράφημα οστών είχαν, αντίστοιχα, ακρίβεια 96% και 66% στην αξιολόγηση της οστικής συμμετοχής. Οι *Hsia et al.* ⁽³⁶¹⁾ κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι η ^{18F}-FDG PET είχε την ίδια ευαισθησία και καλύτερη ακρίβεια από αυτές του σπινθηρογραφήματος οστών για την ανίχνευση μεταστατικών οστικών βλαβών σε ασθενείς με MMΚΠ και ύποπτους με νόσο σταδίου IV ⁽³⁶¹⁾.

Η PET προσφέρει μια πρόσθετη αξία στην ανίχνευση απομακρυσμένων μεταστάσεων σε δυνητικά χειρουργήσιμο MMΚΠ με δύο μέσα.

Πρώτον, με την ανίχνευση απροσδόκητης μετάστασης (*Εικόνα 16*). Μετά από μια αρνητική συμβατική σταδιοποίηση, εντοπίστηκαν άγνωστες μεταστάσεις στην PET στο 5% - 29% των ασθενών ^(319, 333, 351, 353, 362). Η συχνότητα των κρυφών μεταστατικών βλαβών αυξάνει αυξάνοντας το στάδιο της νόσου (πριν την διενέργεια της PET) από 8% στο στάδιο I, σε 18% στο στάδιο II, σε 24% στο στάδιο III ⁽³⁶³⁾. Εάν η PET ανιχνεύει μια μεμονωμένη μεταστατική βλάβη σε ένα δυνητικά θεραπεύσιμο περιστατικό, χρειάζεται επιβεβαίωση με πρόσθετες απεικονιστικές μελέτες ή ιστολογική διάγνωση, δεδομένης της πιθανότητας ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.



Εικόνα 16. Απροσδόκητη μετάσταση των επινεφριδίων. (Αριστερά) Η CT αποκαλύπτει μικρό οζίδιο στο δεξί επινεφρίδιο (βέλος) που παραβλέπεται κατά την αρχική σταδιοποίηση. A, αορτή. RK, άνω πόλος του δεξιού νεφρού. (Δεξιά) Η 18F -FDG PET αποκαλύπτει αυξημένη πρόσληψη στο δεξιό επινεφρίδιο (βέλος). Η μετάσταση επιβεβαιώθηκε χειρουργικά. T, πρωτοπαθής όγκος δεξιού πνεύμονα. K, δεξί νεφρό. Στ, στομάχι, (Συλλογή φωτογραφιών Indian Journal of Endocrinology and Imaging).

Δεύτερον, η PET είναι σε θέση να καθορίσει τη φύση των βλαβών της συμβατικής απεικόνισης, που είναι παρόντα στο 7% - 19% των ασθενών^(333, 353, 364). Ο αποκλεισμός της κακοήθειας από την PET απαιτεί προσοχή στη περίπτωση μικρής βλάβης (< 1 εκ.). Παρά τη συνολική καλύτερη ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια της PET στην ανίχνευση μεταστατικής νόσου, μέχρι σήμερα η PET δεν είναι ακόμα έτοιμη να αντικαταστήσει τις συμβατικές μεθόδους σταδιοποίησης επειδή οι περισσότερες από τις μελέτες διεξήχθησαν υπό συγκεκριμένες συνθήκες. Επιπλέον, ο αριθμός των μελετών είναι μικρός και η εμπειρία με μικρές βλάβες είναι πολύ περιορισμένη.

2.3.2.4 Αξιολόγηση της θεραπείας του ΚΠ με PET

Η PET είναι πιο ακριβής από τις συμβατικές μελέτες στην ανίχνευση του υποτροπιάζοντα ΚΠ και φαίνεται να είναι ανώτερη στην διάκριση της τοπικής υποτροπής από τις ινωτικές ουλές^(371, 372). Ωστόσο, εμφανίζονται ψευδώς θετικά ευρήματα μετά από μετακινικές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις και έτσι συνιστάται καθυστέρηση της εξέτασης 4 με 5 εβδομάδες μετά την ακτινοθεραπεία⁽³⁷³⁾.

Η ¹⁸F-FDG PET είναι πολύ χρήσιμη για την παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης του ΚΠ. Η ακτινοθεραπεία έχει ως αποτέλεσμα τον τραυματισμό του DNA, RNA, των πρωτεϊνών και των κυτταρικών μεμβρανών των καρκινικών κυττάρων, έτσι ώστε ο αλλοιωμένος μεταβολισμός και ο κυτταρικός θάνατος αντανakλώνται με τη μείωση της πρόσληψης ¹¹C-μεθειονίνης και ¹¹C-θυμιδίνης που οδηγεί στην αυτολύση των κυττάρων και παρατηρείται ως νέκρωση⁽³⁶⁵⁾. Κατά την παρακολούθηση της ακτινοθεραπείας, οι μεταβολές στην πρόσληψη της FDG συσχετίζονται με τον αριθμό των βιώσιμων καρκινικών κυττάρων⁽³⁶⁵⁾, και η μείωση του βιώσιμου ιστού του όγκου αντανakλάται με τη μειωμένη πρόσληψη της FDG. Δεν είναι εμφανής καμία ορατή μείωση του όγκου μέχρι να χαθεί ένα μεγάλο μέρος του νεκρωτικού ιστού⁽³⁶⁵⁾. Η ¹⁸F-FDG PET επιτρέπει τη λειτουργική αξιολόγηση της βιωσιμότητας του όγκου ώστε να εκτιμηθούν τα θεραπευτικά αποτελέσματα, πριν από τη μορφολογική αξιολόγηση της μείωσης του όγκου με την CT⁽³⁶⁵⁾.

Οι Kubota *et al.*⁽³⁶⁶⁻³⁶⁹⁾ σύγκριναν το μέγεθος του όγκου, την ποσότητα του βιώσιμου όγκου, την πρόσληψη του ιχνηθέτη, μετά από πειραματική ακτινοθεραπεία

σε ένα μοντέλο αρουραίου. Η πρόσληψη θυμιδίνης και μεθειονίνης έδειξε μια γρήγορη και ευαίσθητη απάντηση στην ακτινοβολία, που προηγήθηκε τόσο της ογκομετρικής συρρίκνωσης όσο και της νεκρωτικής επέκτασης. Διαδοχικές ^{18}F -FDG PET θα μπορούσε να είναι ένα δυναμικό εργαλείο για την πρόβλεψη του αποτελέσματος της ακτινοθεραπείας με την ανίχνευση υπερβολικών αλλαγών στον μεταβολισμό της γλυκόζης του όγκου ⁽³⁷⁰⁾.

Οι *Ryu et al.* επίσης, ερεύνησαν τη χρησιμότητα της ^{18}F -FDG PET για την επανασταδιοποίηση των πρωτοπαθών και των μεσοθωρακικών οζωδών βλαβών 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της προεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας στους ασθενείς με MMKP σταδίου III. Για τις πρωτοπαθείς αλλοιώσεις, η ανάλυση βασισμένη στον SUV έχει υψηλή ευαισθησία αλλά περιορισμένη ειδικότητα για την ανίχνευση υπολειμματικού όγκου. Σε αντίθεση, για την επανασταδιοποίηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων, η ^{18}F -FDG PET είναι ιδιαίτερα ειδική, αλλά έχει περιορισμένη ευαισθησία.

2.3.2.5 Οι περιορισμοί της PET στην απεικόνιση του ΚΠ

Το κύριο μειονέκτημα για την PET είναι η έλλειψη της διαθεσιμότητας και το σχετικά υψηλό κόστος της κάθε εξέτασης. Οι κύριοι περιορισμοί της απεικόνισης PET είναι η έλλειψη ανατομικών λεπτομερειών και η αδυναμία να εκτιμηθεί η παρουσία μικροσκοπικής νόσου και μικρότερων όγκων που δεν λαμβάνουν FDG. Το απόλυτο επίπεδο χωρικής ανάλυσης είναι περίπου 5-6 χιλ. χρησιμοποιώντας την τρέχουσα τεχνολογία. Οι υπόλοιποι περιορισμοί της απεικόνισης PET είναι κατά κύριο λόγο αυτοί του FDG, ο μόνος εγκεκριμένος από την FDA ογκολογικός ιχνηθέτης. Αν και πολλοί τύποι όγκων λαμβάνουν FDG, λόγω του ενδογενούς μεταβολισμού τους, πολλές κακοήθειες έχουν πολύ λιγότερη ή καθόλου πρόσληψη FDG. Μεταξύ αυτών είναι το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, οι νευροενδοκρινικοί όγκοι και ορισμένοι ΚΠ, όπως το BAC μεταξύ άλλων. Αρκετοί άλλοι ραδιενεργοί ιχνηθέτες που αναπτύσσονται επικεντρώνονται στην εξέταση άλλων κυτταρικών διεργασιών. Ένας υποσχόμενος ραδιενεργός μηχανισμός είναι η 3 'δεοξυ-3' - [F-18] φθοροθυμιδίνη (FLT), ένα ανάλογο της θυμιδίνης που αντικατοπτρίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και όχι τον μεταβολισμό.

2.4 Χαρακτηρισμός των ιστών του ΚΠ με PET

Η πρόσληψη της FDG θεωρείται ένας καλός δείκτης κυτταρικής διαφοροποίησης, ρυθμού κυτταρικού πολλαπλασιασμού, επιθετικότητας και βαθμού κακοήθειας σε ασθενείς με ΚΠ. Παρατηρήθηκε μια αρνητική σχέση μεταξύ της πρόσληψης της FDG και του βαθμού κυτταρικής διαφοροποίησης στα ADC ^(293, 374). Ο μέσος SUV των καλά διαφοροποιημένων ADC ήταν σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν των αδιαφοροποίητων ADC. Το BAC, το οποίο είναι ένας καλά διαφοροποιημένος όγκος, έχει σημαντικά χαμηλότερο SUV από τα μη BAC ⁽²⁹³⁾.

Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι ο αριθμός των περιστατικών με ADC έχει αυξηθεί δραματικά την τελευταία δεκαετία και αυτή η συνολική αύξηση οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην αύξηση των BAC ^(375, 376). Είναι γνωστό ότι ο μέσος χρόνος διπλασιασμού των BAC είναι μεγαλύτερος από εκείνον των μη BAC ⁽³⁷⁷⁾ και ο ρυθμός κυτταρικού πολλαπλασιασμού των BAC είναι χαμηλότερος από αυτό των μη BAC ⁽³⁷⁸⁾. Τα BAC διαφέρουν επίσης από τα μη BAC στο ότι οι μεταστάσεις είναι πιο συχνές ⁽³⁷⁶⁾.

Οι *Noguchi et al.* ⁽³⁷⁹⁾ ανέφεραν ότι το εντοπισμένο BAC χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις έχει καλύτερη πρόγνωση μεταξύ όλων των ADC. Βρέθηκε επίσης ότι η έκφραση του Glut-1 ήταν αρνητική σε 6 από τα 7 BAC και ότι μαζί η πρόσληψη FDG και η έκφραση του Glut-1 ήταν σημαντικά χαμηλότερη στα BAC σε σχέση με τα μη BAC. Η μελέτη επίσης έδειξε ότι ο βαθμός κυτταρικής διαφοροποίησης μπορεί να σχετίζεται με την έκφραση Glut-1 και την πρόσληψη FDG στα ADC ⁽³⁷⁷⁾ και ότι η αυξημένη έκφραση Glut-1 συσχετίζεται με τη μικρότερη διαφοροποίηση του ADC ^(380, 381).

Σε μια μελέτη, οι *Kubota et al.* έδειξαν ότι η πρόσληψη FDG είναι υψηλότερη στους ταχύτερα αναπτυσσόμενους από ό, τι στους αργά αναπτυσσόμενους όγκους. Σε μια άλλη κλινική μελέτη, η ανάπτυξη του ΚΠ υπολογίστηκε με τη σχέση του χρόνου διπλασιασμού και του μεταβολισμού της γλυκόζης και μετρήθηκε με την ^{18F}-FDG PET ⁽³¹²⁾. Η πρόσληψη της FDG σχετίζεται με τον ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού παρά με την πυκνότητα των κυττάρων στον ΜΜΚΠ ⁽³⁸⁴⁾. Η κατανομή της πρόσληψης FDG στα επιθετικά ADC, όπως αποκαλύπτεται από την PET, είναι σημαντικά υψηλότερη από αυτή των μη επιθετικών ⁽³⁸⁶⁾. Ο βαθμός πρόσληψης της FDG στην

πρωτοπαθή πνευμονική βλάβη σχετίζεται σημαντικά με την παρουσία επιθετικότητας (συμμετοχή του υπεζωκότα, διήθηση των αγγείων ή λεμφαγγειακή διασπορά) όπως προσδιορίζεται από την ιστολογική εξέταση και την πρόγνωση των ADC. Τα ADC με υψηλή τιμή SUV έχουν σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα επιθετικότητας από εκείνα με χαμηλή τιμή SUV και έτσι η $^{18}\text{F-FDG}$ PET μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια μη επεμβατική διαγνωστική τεχνική για τη μέτρηση της επιθετικότητας και της πρόγνωσης σε ασθενείς με ADC.

Οι *Younes et al.* ⁽³⁸⁸⁾ επίσης ανέφεραν ότι η εμφάνιση Glut-1 θετικών κυττάρων του σταδίου I στον ΜΜΚΠ σχετίζεται με επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Τα αποτελέσματα αυτά ταιριάζουν με την έκθεση των *Kubota et al.* ⁽³⁸⁷⁾ στη διαφοροποίηση μεταξύ του διηθητικού και του μη διηθητικού θυμώματος χρησιμοποιώντας την $^{18}\text{F-FDG}$ PET. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι τα διηθητικά θυμώματα εμφανίζουν υψηλότερη τιμή SUV από τα μη διηθητικά, όπως ακριβώς με τα ADC .

Κεφάλαιο III

ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (*PET-CT fusion*)

3.1 Εισαγωγή

Η ανάπτυξη του σαρωτή PET με ενσωματωμένο σαρωτή CT αντιπροσωπεύει μια σημαντική εξέλιξη στην τεχνολογία της απεικόνισης. Οι εικόνες σύντηξης PET και CT παρέχουν ουσιαστικά πλεονεκτήματα, αυξάνοντας την βεβαιότητα με την οποία μια μελέτη ερμηνεύει πρώτα και κύρια, τον ακριβή εντοπισμό των βλαβών. Η ακρίβεια εντοπισμού είναι δύσκολη μόνο με την PET απεικόνιση λόγω της χαμηλής διακριτικής της ικανότητας. Οι ανιχνεύσεις PET και CT ενός ασθενή από διαφορετικούς σαρωτές μπορούν να αντιπαρατεθούν χρησιμοποιώντας διάφορες διαθέσιμες υπολογιστικές μεθόδους, τα γνωστά λογισμικά, αλλά οι αλγόριθμοι είναι συχνά απαιτητικοί και πολλές φορές αποτυγχάνουν να δώσουν ικανοποιητικό αποτέλεσμα. Έτσι οδηγηθήκαμε στον συνδυασμό της απεικόνισης PET και CT σε έναν σαρωτή έτσι ώστε και η ανατομία και η λειτουργία, να συνδυάζονται ακριβώς και να απεικονίζονται σε μια ενιαία αντίχνευση. Με αυτή την ενιαία σάρωση ελαχιστοποιούνται οι επιδράσεις που θα δρούσαν μεμονωμένα εάν γίνονταν η κάθε εξέταση χωριστά.

Η βεβαιότητα στην αξιολόγηση της μελέτης με έναν τέτοιο σαρωτή προέρχεται από το γεγονός ότι η PET σαρώνει μέσα σε ένα ανατομικό πλαίσιο αναφοράς που παρέχεται από την CT, αυξάνοντας έτσι την ειδικότητα της εξέτασης και από το ότι ένα ύποπτο εύρημα στη μια απεικονιστική μέθοδο μπορεί να επιβεβαιωθεί από την άλλη. Σε μερικές περιπτώσεις, ένα ύποπτο εύρημα στη μία απεικονιστική τεχνική απαιτεί μια πιο προσεκτική εξέταση στην άλλη μορφή. Τέλος οι συγκεντρωμένες εικόνες PET/CT είναι πάντα διαθέσιμες στο τέλος της εξέτασης.

Ο πρώτος συνδυασμός PET και CT (PET/CT) άρχισε να λειτουργεί το 1998. Έκτοτε, η σύντηξη PET/CT έχει εξελιχθεί ως η ταχύτερα αναπτυσσόμενη απεικόνιση σε όλο τον κόσμο ^(389, 390). Διάφορες πρόσφατες μελέτες σύντηξης PET/CT στον ΚΠ υποστηρίζουν σαφώς τον ρόλο της στη διαχείριση των ασθενών με ΚΠ ⁽³⁹¹⁾.

3.2 Γενικές τεχνικές πτυχές της σύντηξης PET/CT

Γενικά, ο αριθμός των τομών του αξονικού τομογράφου των σαρωτών PET/CT κυμαίνονταν μέχρι και 16 τομές. Ωστόσο αρκετοί κατασκευαστές κυκλοφόρησαν αργότερα πολυτομικούς σαρωτές που φτάνουν σήμερα μέχρι τις 64 τομές.

Πριν από την εμφάνιση της PET/CT, γίνονταν καταγραφή εικόνας ή σύντηξη των εικόνων της PET και της CT είτε με τη λεγόμενη σύντηξη των επιμέρους λογισμικών είτε απλά με οπτική ανάλυση και αντιπαράθεση. Και οι δύο μέθοδοι απαιτούσαν ξεχωριστή καταγραφή των δεδομένων PET και των δεδομένων CT. Η συγχώνευση των λογισμικών ήταν διαθέσιμη για κάποιο χρονικό διάστημα, οπότε οι εικόνες PET και CT προβάλλονταν η μια πάνω στην άλλη σε ένα ειδικό μόνιτορ εργασίας (*workstation*). Ωστόσο, αυτή η διαδικασία ήταν σχετικά χρονοβόρα με περιορισμένη διαγνωστική ακρίβεια. Το ολοκληρωμένο σύστημα PET/CT αποφεύγει αυτό το πρόβλημα, λόγω της λεγόμενης σύντηξης του υλικού που γίνεται αυτόματα με κατάλληλο λογισμικό.

Αν και η ταυτόχρονη καταγραφή της ανατομίας και της μεταβολικότητας είναι ένα σημαντικό πλεονέκτημα της PET/CT, ένα άλλο βρίσκεται στο ρόλο της CT στη διαδικασία της διόρθωσης της εξασθένησης (*attenuation correction*): τα φωτόνια των 511 keV της PET εξασθενούν καθώς εξέρχονται από τον ασθενή και έτσι μπορεί να δημιουργούν απεικονίσεις που δεν αντικατοπτρίζουν την πραγματική μεταβολική δραστηριότητα. Στη μεμονωμένη PET αυτό διορθώνεται με τη χρήση δεδομένων που ανιχνεύονται από ειδικές ράβδους ραδιενεργού εκπομπής που περιστρέφονται γύρω από τον ασθενή. Στα ολοκληρωμένα όμως συστήματα PET/CT, κάποιοι συντελεστές εξασθένησης που υπάρχουν στο λογισμικό της CT μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία χαρτών διόρθωσης της εξασθένησης, που μπορούν στη συνέχεια να εφαρμοστούν στα δεδομένα PET. Αυτό έχει το ιδιαίτερο πλεονέκτημα του ότι αυτή η διόρθωση είναι 30-40% γρηγορότερη από την διόρθωση της εξασθένησης προερχόμενη από την PET και έτσι μειώνεται ο συνολικός χρόνος απεικόνισης σε περίπου 20 με 30 λεπτά ⁽³⁹⁶⁾.

Κλινικά, πχ. η μεταβλητή θέση του διαφράγματος κατά τις αναπνευστικές κινήσεις ή οποιαδήποτε άλλη κίνηση των εσωτερικών οργάνων του ασθενούς κατά την απόκτηση των δεδομένων CT και PET οδηγεί σε σφάλματα στη σύντηξη των εικόνων. Αυτό είναι σπάνια ένα διαγνωστικό πρόβλημα, αφού υπάρχει η γνώση σχετικά με το πώς εμφανίζεται μια βλάβη PET στην αντίστοιχη εικόνα CT ⁽³⁹²⁾. Έχει αποδειχθεί ότι η χρήση των δεδομένων CT για τη διόρθωση των απεικονιστικών λαθών δεν μεταβάλλει σημαντικά το μέγεθος της βλάβης.

Όλα τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι η σύντηξη PET/CT είναι πιο ευαίσθητη και ειδική από κάθε μία των μεθόδων απεικόνισης χωριστά. Στη σύντηξη PET/CT πιθανώς το πιο σημαντικό επιπλέον αποτέλεσμα είναι ότι τα δεδομένα CT αυξάνουν την ειδικότητα των δεδομένων της PET ⁽³⁹¹⁾. Ωστόσο, τα δεδομένα PET βοηθούν ώστε να προσδιοριστούν τα ευρήματα στην CT όπως λεμφαδένες με αμφίβολη εμφάνιση. Σε ορισμένες καταστάσεις, όπως σε περιπτώσεις διάχυτων πνευμονικών μεταστάσεων που είναι πολύ μικρές για να ανιχνευτούν στην PET, η CT είναι επίσης σε θέση να αυξήσει την ευαισθησία της εξέτασης PET/CT. Έτσι, υπάρχει μια γενική συναίνεση ότι η PET/CT είναι ακριβέστερη στη σταδιοποίηση του ΚΠ από την PET ή την CT μόνο ^(393, 394). Το πλεονέκτημα της ενωμένης προβολής εικόνων είναι τέτοιο ώστε οι συντάκτες μιας πρόσφατης μελέτης ⁽³⁹⁵⁾ έχουν δείξει ότι περίπου στα δύο τρίτα των ασθενών εμφανίζονται αλλοιώσεις σε εικόνες PET. Τα δεδομένα CT είναι απαραίτητα για να βελτιωθεί η ειδικότητα των αποτελεσμάτων. Αφού έχουν ληφθεί τα δεδομένα PET/CT, οι βλάβες που έχουν εντοπιστεί στην PET εντοπίζονται στο ανατομικό πλαίσιο αναφοράς της CT. Στη συνέχεια, τα ευρήματα στην ανατομική απεικόνιση, που εκτελούνται σε διαφορετική συνεδρία, απλά καταχωρούνται στη μελέτη PET/CT.

Για την ελαχιστοποίηση των τεχνικών λαθών και τη μείωση της πρόσληψης του ραδιενεργού υλικού στις φυσιολογικές δομές, είναι σημαντική μια προσεκτική προετοιμασία του ασθενούς. Οι ασθενείς καλούνται να μη λάβουν γεύμα για 4 έως 6 ώρες για να ελαχιστοποιηθεί η έκκριση ινσουλίνης προκειμένου να μειωθεί η πρόσληψη FDG από μυϊκούς και λιπώδεις ιστούς. Οι διαβητικοί ασθενείς χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή και συνήθως η εξέταση αναβάλλεται εάν το επίπεδο γλυκόζης στο

αίμα είναι >140-200 mg/dl ⁽³⁹⁷⁾. Αποφεύγεται η χορήγηση ινσουλίνης μόλις πριν την εξέταση γιατί αυτό αυξάνει την πρόσληψη του FDG στους υποκείμενους ιστούς παρά στον όγκο. Περίπου 1 ώρα πριν την εξέταση, ενίεται η FDG. Στην συνέχεια, ζητείται από τους ασθενείς να ελαχιστοποιούν τις κινήσεις τους για να μειωθεί η μυϊκή δραστηριότητα, η οποία θα μπορούσε να αποτελεί πηγή τεχνητής πρόσληψης του ραδιενεργού υλικού ⁽³⁹⁸⁾.

Αρχικά η συσκευή PET/CT πραγματοποιεί μια σάρωση CT. Στη συνέχεια ο ασθενής με βάση την CT εξέταση μετακινείται εκεί όπου αποκτώνται οι εικόνες PET. Το σύνολο των δύο δεδομένων ευθυγραμμίζεται για να δημιουργηθεί μια καταχωρημένη κοινή εικόνα. Τυπικά, τα χέρια του ασθενούς είναι τοποθετημένα πάνω από το κεφάλι του μέσα σε ειδικά σχεδιασμένα στηρίγματα βραχιόνων, έτσι ώστε να αποφεύγονται τα τεχνικά απεικονιστικά λάθη. Η CT μπορεί να εκτελεστεί σε χαλαρή εκπνοή ενώ κάποια κέντρα επιτρέπουν ρηχή ήρεμη αναπνοή κατά την απόκτηση των εικόνων CT. Στη διάρκεια της PET εξέτασης ζητείται από τον ασθενή να αναπνέει κανονικά.

Ο ρόλος των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών μέσων στην PET/CT είναι λόγος συζήτησης. Έχουν δημιουργηθεί αλγόριθμοι για τη διόρθωση της εξασθένησης κυρίως στους μαλακούς ιστούς. Όταν η διόρθωση της εξασθένησης εφαρμόζεται παρουσία των ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων, μπορεί να γίνει υπερβολική διόρθωση. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς υψηλές τιμές SUV στις εικόνες PET και ενδεχομένως να προκαλέσει την απεικόνιση «καυτών σημείων» (*hot spots*) στην περιοχή των αγγείων. Συνεπώς η αποφυγή συνολικά όλων των σκιαγραφικών υλικών είναι σαφές ότι θα έλυne αυτό το πρόβλημα, αν και αυτό μπορεί να έχει επιπτώσεις στην προεγχειρητική αξιολόγηση των μεσοθωρακικών αγγειακών δομών. Πολλά κέντρα δεν χρησιμοποιούν συστηματικά ενδοφλέβια σκιαγραφικά στα πρωτόκολλα των PET/CT και αντί αυτών πραγματοποιούν μια CT με σκιαγραφικό μετά την εξέταση PET/CT αν αυτό δεν έχει γίνει από πριν. Ωστόσο, άλλοι αναφέρουν ότι η χρησιμοποίηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου στην PET/CT δεν προκαλεί σημαντικές επιπτώσεις στην κλινική διάγνωση ^(399, 400).

Τα περισσότερα τμήματα χρησιμοποιούν ένα πρωτόκολλο CT χαμηλής έντασης (π.χ. 40-80 mAs), αρκετό για την διόρθωση της εξασθένησης και τη λήψη ανατομικών πληροφοριών, διατηρώντας την έκθεση στην ακτινοβολία στο ελάχιστο. Επί του παρόντος, οι περισσότεροι ασθενείς συνήθως έχουν ήδη υποστεί μια σάρωση CT με σκιαγραφικό πριν από την παραπομπή για PET/CT, αλλά στο μέλλον με την βελτιστοποίηση των PET/CT πρωτοκόλλων, θα γίνεται η λήψη των λειτουργικών και μορφολογικών πληροφοριών από μία μόνο εξέταση.

3.3 Κλινικός ρόλος της PET/CT στον ΚΠ

Η PET είναι η πιο ακριβής μη επεμβατική μέθοδος, στη διαφοροποίηση μεταξύ κακοήθων και καλοήθων νόσων ⁽⁴⁰¹⁾, στην ανίχνευση και σταδιοποίηση κακοήθους νόσου ^(390, 403, 404), στη παρακολούθηση της απόκρισης στη θεραπεία ⁽⁴⁰²⁾ και στην επανέναρξη της θεραπείας σε περίπτωση υποψίας για υποτροπή ⁽⁴⁰⁵⁾. Η σύντηξη PET/CT προσθέτει σημαντικές κλινικές πληροφορίες σε σύγκριση με μόνο την PET, ή με μόνο τη CT ή με την ξεχωριστή σύγκριση των εικόνων PET και CT όπως, την ανίχνευση βλαβών που αρχικά δεν παρατηρήθηκαν στη CT ή στην PET, την ακριβέστερη εντόπιση των βλαβών, την καλύτερη οριοθέτηση των γύρω δομών και τον καλύτερο χαρακτηρισμό της βλάβης ως καλοήθους ή κακοήθους.

Ένα άλλο, τεχνικό πλεονέκτημα, είναι η μείωση του χρόνου εξέτασης, σε σύγκριση με την PET, μέχρι και 40%, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα CT για τη διόρθωση της εξασθένησης. Ο μειωμένος χρόνος σάρωσης και η ενοποίηση των δύο διαδικασιών απεικόνισης σε μία μόνο συνεδρία, κατά την οποία ο ασθενής προετοιμάζεται μόνο μία φορά, οδηγεί σε μεγαλύτερη άνεση και ευκολία για τον ασθενή.

Το πιο αξιόλογο όμως κλινικό πλεονέκτημα της σύντηξης PET/CT ανάμεσα σε όλα είναι η ακριβής ταυτόχρονη καταγραφή των μεταβολικών και ανατομικών δεδομένων, παρέχοντας έτσι καλύτερο εντοπισμό και χαρακτηρισμό της βλάβης, πράγμα που έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των ψευδώς θετικών και των ψευδώς αρνητικών ευρημάτων και την αύξηση της ακρίβειας στη διάγνωση και σταδιοποίηση σε σύγκριση με την κάθε μέθοδο χωριστά. Γενικά, η CT βελτιώνει

κυρίως την ειδικότητα, ενώ η PET βελτιώνει ως επί το πλείστον την ευαισθησία. Έτσι, ο συνδυασμός PET/CT είναι μια πιο ευαίσθητη και ειδική δοκιμασία από την κάθε επιμέρους μέθοδο χωριστά ⁽³⁹⁸⁾.

Επιπλέον, τα δεδομένα από την λειτουργική και ανατομική μελέτη των επιμέρους μεθόδων, ενσωματώνονται από τους ειδικούς σε μια μεμονωμένη αναφορά, με διατυπωμένη την διάγνωση από το συνδυασμό των δύο τεχνικών, γεγονός που διευκολύνει τη μεταφορά των διαγνωστικών πληροφοριών ανάμεσα στους εμπλεκόμενους θεράποντες ιατρούς.

Η διάγνωση, η σταδιοποίηση, η θεραπεία συμπεριλαμβανομένων του μειωμένου κόστους και της νοσηρότητας, είναι οι μεταβλητές που πρέπει να μετρηθούν για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της PET/CT στον ΚΠ. Ωστόσο, έχει δειχθεί ότι η συνδυασμένη απεικόνιση της CT και της PET στην αξιολόγηση εστιακών πνευμονικών αλλοιώσεων είναι η πιο οικονομική και χρήσιμη στρατηγική με πιθανότητα ανεύρεσης κακοήθους οζιδίου από 12-69% ⁽⁴⁰⁶⁾.

3.4 Η PET/CT στην ανίχνευση και μελέτη του SPN

Η εισαγωγή στην κλινική πρακτική της PET/CT επέτρεψε μια ακριβέστερη αξιολόγηση των SPN, προσφέροντας το πλεονέκτημα της καταγραφής τόσο των ανατομικών όσο και των μεταβολικών χαρακτηριστικών μιας τέτοιας βλάβης.

Σε μια αναδρομική μελέτη 100 ασθενών, εκ των οποίων οι 40 είχαν κακοήθεις SPN, οι τιμές Se για την CT, την PET και την PET/CT ήταν 82%, 88%, και 88% αντίστοιχα, ενώ οι τιμές Sp ήταν 66%, 71% και 77% αντίστοιχα ⁽⁴⁰⁷⁾. Η PET/CT απεικόνιση παρείχε σημαντικά μεγαλύτερη Sp από την CT μόνο ή μόνο την PET και είχε μια PPV 72% και NPV της τάξης του 90%. Αυτή η υψηλότερη Sp της PET/CT αποδόθηκε στην ικανότητα απόρριψης των ψευδώς θετικών ευρημάτων της PET με τη βοήθεια της CT που καταδεικνύει τις αποτιτανώσεις.

Μια άλλη αναδρομική μελέτη 119 ασθενών, 79 από τους οποίους είχαν κακοήθεις SPN, έδωσαν Se, Sp και Acc 96%, 88% και 93% αντιστοίχως στην PET/CT.

Η Acc ήταν υψηλότερη από την αντίστοιχη της CT. Η NPV της PET/CT ήταν

92%, οδηγώντας τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι ένας SPN με αρνητική PET/CT θα μπορούσε να παρακολουθηθεί στο χρόνο ⁽⁴⁰⁸⁾.

Οι *Kim et al.* ανέφεραν, για την PET/CT, μια Se 97% και μια Sp 85% για την ανίχνευση των SPN, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός των ανατομικών και μεταβολικών εικόνων διατηρεί την Se της CT και την Sp της PET καταλήγοντας στη σημαντική βελτίωση της συνολικής Acc ^(409, 410). Αρκετές μελέτες με PET/CT έχουν δείξει ότι η PET έχει παρόμοια Se (92-95%) αλλά ανώτερη Sp (72-83%) από την CT (Se 95%; Sp 40%) στον χαρακτηρισμό ενός SPN ^(286, 301, 411, 412). Σε έναν από τους μεγαλύτερους δημοσιευμένους πληθυσμούς ασθενών (450 περιπτώσεις) με SPN που μελετήθηκαν με PET/CT, οι *Gould et al.* ανέφεραν μια υψηλή Se (94,2%) και Sp (83,3%) της PET ⁽³⁰¹⁾. Πιο χαμηλή Se (91,7%), αλλά παρόμοια Sp (82,3%) παρατηρήθηκε από τους *Fletcher et al.* σε έναν πληθυσμό 344 ασθενών ⁽⁴¹²⁾. Αρκετές άλλες μελέτες έχουν δώσει παρόμοια υψηλή Se και Acc για την PET/CT στη διάγνωση του SPN ^(302, 413, 414).

Όπως έχει αναφερθεί, οι SPN ενδέχεται να έχουν ψευδώς αρνητικά αποτέλεσμα στην PET σε περίπτωση μικρών βλαβών (<1 εκ.) ή σε τύπους όγκων που χαρακτηρίζονται από χαμηλό μεταβολισμό γλυκόζης (όπως BAC π.χ.) ή ψευδώς θετικά ευρήματα κυρίως σε φλεγμονώδεις πνευμονικές καταστάσεις όπως πνευμονία, αποστήματα, ασπεργίλλωση, κοκκιωματώδεις νόσοι (φυματίωση, σαρκοειδωση, ιστοπλάσωση ή κοκκιωμάτωση Wegener). Σε όλες αυτές τις καταστάσεις, η πρόσληψη FDG έχει αποδοθεί στην αύξηση του μεταβολισμού της γλυκόζης των κοκκιοκυττάρων και/ή των μακροφάγων ⁽⁴¹⁵⁾. Αν και οι εικόνες PET ερμηνεύονται κυρίως οπτικά, σε μια δεδομένη περιοχή ενδιαφέροντος συνήθως πραγματοποιείται ημιποσοτική μέτρηση του μεταβολισμού της γλυκόζης (SUV_{max}) ^(416,417). Οι *Grgic et al.* ανέφεραν ότι είναι δυνατόν να εκτιμηθεί η πιθανότητα κακοήθειας ενός δεδομένου οζιδίου, λαμβάνοντας υπόψη το SUV_{max} και τις σχετικές κλινικές πληροφορίες ⁽⁴¹⁸⁾. Κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν ότι ο μέσος όρος των SUV_{max} των κακοήθων SPN είναι υψηλότερος από αυτόν των καλοήθων (9.7 ± 5.5 έναντι 2.6 ± 2.5 ; $P < 0,01$). Επιπλέον, όλοι οι SPN με $SUV_{max} < 1,25$ συνδέονται με καλοήγη ιστολογικά ευρήματα.

Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι στους ασθενείς με

αυξημένο χειρουργικό κίνδυνο και με μια βλάβη με χαμηλή SUV_{max} , μπορεί να παραλειφτεί μια ερευνητική θωρακοτομή και η αλλοίωση να παρακολουθείται στην πάροδο του χρόνου. Αντίθετα, οι SPN με υψηλό SUV_{max} έχουν υψηλό κίνδυνο κακοήθειας και συνεπώς απαιτείται ιστολογική επιβεβαίωση.

Το πλεονέκτημα της PET/CT έναντι της PET μόνο, στον χαρακτηρισμό των SPN, δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Υπάρχουν πολλές μελέτες που εξετάζουν την Acc της PET/CT στην αξιολόγηση των αδιευκρίνιστων SPN που ανακαλύφθηκαν σε μια CRX ή σε μια CT ⁽²⁸⁷⁾. Η ανάλυση αυτών των μελετών, με συμμετοχή πάνω από 500 ασθενείς, έχει δείξει μια υψηλή Se (μέσος όρος 96%) και Acc (μέσος όρος 94%) στον προσδιορισμό της κακοήθους φύσης μιας τέτοιας βλάβης ⁽⁴⁰³⁾. Βέβαια αν και η PET/CT είναι ευαίσθητη στην ανίχνευση κακοήθειας, η FDG δεν είναι ειδική για τους κακοήθεις όγκους και μπορεί να συσσωρευτεί σε μια ποικιλία μη κακοήθων συνθηκών που μπορεί μερικές φορές να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα ⁽⁴¹⁹⁾. Όσον αφορά την Sp, αυτή είναι υψηλή, αλλά η διακύμανση (*variation*) είναι ελαφρά μεγαλύτερη και εξαρτάται από την τοπική επικράτηση των γνωστών αιτιών των ψευδώς θετικών ευρημάτων, όπως των κοκκιωματωδών νόσων, της φυματίωσης και της ιστοπλάσμωσης. Στους δε καρκινοειδείς όγκους, στο BAC και στις κακοήθεις πλευριτικές συλλογές, η διάγνωση μπορεί μερικές φορές να βασίζεται μόνο στα CT ευρήματα. Η χρήση της PET/CT για τους SPN θα πρέπει να παραμείνει επί του παρόντος μόνο για τις περιπτώσεις όπου η καθοδηγούμενη υπό CT βιοψία μιας τέτοιας βλάβης είναι τεχνικά δύσκολη ή είναι μη διαγνωστική.

3.5 Η σταδιοποίηση του ΚΠ με PET/CT

Η PET/CT έχει αναφερθεί ότι είναι η πιο ακριβής τεχνική απεικόνισης στη σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ, με ακρίβεια για το μέγεθος του όγκου (T), των λεμφαδένων (N) και των μεταστάσεων (M) κατά 70%-97%, 78%-93% και 83%-96% αντίστοιχα ⁽⁴²⁰⁾.

(α) η απεικόνιση του μεγέθους του όγκου (παράγοντας T)

Πρόσφατα, έχει δειχθεί ότι στη σταδιοποίηση των ασθενών με ΚΠ, η μελέτη των εικόνων PET/CT είναι ανώτερη από αυτή των εικόνων CT μόνο, των εικόνων PET μόνο ή των εικόνων PET και CT που αντιπαραβάλλονται ⁽⁴²⁰⁾. Αυτό υποστηρίζεται από

μια πρόσφατη μελέτη των *Pauls et al.* ⁽⁴²³⁾ που αναφέρει ότι η PET/CT είναι σημαντικά ακριβέστερη στην T-σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ συγκριτικά με την CT ή την PET μόνο. Οι *Halpern et al.* ⁽⁴²¹⁾ έδειξαν μια Acc 97% της PET/CT σε σύγκριση με το 67% μόνο με PET. Μια άλλη μελέτη από τους *Cerfolio et al.* ⁽⁴²²⁾ έδειξε ότι η PET/CT προέβλεψε τον παράγοντα T με μεγαλύτερη Acc (70%) από ό, τι μόνο η PET (47%). Αυτό αποδόθηκε εξ ολοκλήρου στην CT. Έτσι, στην PET/CT λόγω της ακριβούς συσχέτισης μεταξύ του βαθμού πρόσληψης της FDG και της ανατομίας, είναι βελτιωμένη η ανίχνευση μιας εστιακής διήθησης του θωρακικού τοιχώματος, μιας διήθησης του μεσοθωρακίου ή της διαφοροποίησης ενός όγκου από μιαν ατελεκτασία. Συνεπώς, η PET/CT, χωρίς τη συμβολή της CT με σκιαγραφικό, δεν μπορεί να διακρίνει μια απλή επαφή του όγκου με το μεσοθωράκιο από μια διήθηση του τοιχώματος των μεσοθωρακικών δομών και πρέπει να βασιζόμαστε στη CT για να καθοριστεί μια μεσοθωρακική αγγειακή διήθηση.

Από την άλλη πλευρά, η συμβατική PET από μόνη της είναι ακατάλληλη στη T σταδιοποίηση, επειδή δεν μπορεί ανατομικά να καθορίσει τα όρια του όγκου. Πράγματι, μια ακόμη μεγάλη μελέτη έδειξε μια μη σημαντική διαφορά στη σταδιοποίηση του παράγοντα T μεταξύ PET/CT και CT μόνο, υποδηλώνοντας ότι οι εικόνες PET δεν συνέβαλαν σε αυτήν την αξιολόγηση ⁽⁴²⁴⁾.

Ωστόσο, άλλη μελέτη αναφέρει την Acc για τον παράγοντα T της PET/CT και της CT να είναι 88% και 58%, αντίστοιχα ⁽⁴²⁰⁾. Συνεπώς υπάρχουν και περιπτώσεις που η PET διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην T-σταδιοποίηση διαχωρίζοντας πχ. τον όγκο από μια ατελεκτασία.

Συνολικά, έχει βρεθεί ότι η PET/CT είναι η καλύτερη μη επεμβατική τεχνική απεικόνισης για την ακριβή T σταδιοποίηση ⁽⁴²³⁾. Σε μια μελέτη των *Wever et al.* ⁽⁴²⁵⁾, η PET/CT έκανε σωστά την T σταδιοποίηση σε ασθενείς με ΜΜΚΠ στο 86% των περιπτώσεων έναντι του 68% με τη CT, 46% με την PET, 72% με αντιπαραβολή της PET με την CT. Η συνολική αξία της PET/CT στην αξιολόγηση του παράγοντα T παραμένει συζητήσιμη σε σύγκριση με την CT ⁽⁴²⁰⁾, αφού η CT μπορεί να ανιχνεύσει με ακρίβεια τόσο το μέγεθος του όγκου όσο και τη διήθηση των παρακείμενων δομών ⁽⁴²⁵⁾.

(β) η απεικόνιση της διήθησης των λεμφαδένων (παράγοντας N)

Με τον συνδυασμό λειτουργικών και ανατομικών δεδομένων, η PET/CT βελτίωσε την N σταδιοποίηση σε σύγκριση με την PET ή την CT μόνο. Ο ακριβής ανατομικός συσχετισμός είναι επωφελής για τον ακριβή εντοπισμό μιας μονήρους λεμφαδενικής μετάστασης και έτσι επιτρέπει την ακριβή ταξινόμηση ως νόσο N₁ ή N₂. Η PET/CT είναι επίσης σημαντική κατά την αναγνώριση της υπερκλειδίου N₃ νόσου (420, 422, 426, 427).

Πράγματι το όφελος της PET/CT σε σύγκριση με την PET στην λεμφαδενική σταδιοποίηση φαίνεται να παρουσιάζεται με μια μέτρια αύξηση της Sp και της PPV ακριβώς για τις πρόσθετες ανατομικές πληροφορίες που προσδίδει. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε σε μελέτη από τους *Anotch et al.* ⁽⁴²⁶⁾. Λόγω της προσθήκης των πληροφοριών για τον μεταβολισμό των λεμφαδένων, η PET/CT βελτιώνει την Acc σε σύγκριση με την CT. Οι Shim *et al.* ⁽⁴²⁴⁾ έδειξαν την Acc για την PET/CT και την CT στη N νόσο, 84% και 69% αντίστοιχα.

Οι αρχικές μελέτες κατέδειξαν συνολική μέση Se, Sp, PPV, NPV και Acc της PET/CT για την ανίχνευση μεταστατικών λεμφαδένων αντίστοιχα 73%, 91%, 71%, 90% και 86% έναντι 83%, 81%, 71%, 89%, 82% μόνο της PET και 74%, 73%, 52%, 88%, 73% μόνο της CT. Ωστόσο, σε πρόσφατη μελέτη των Kim *et al.* ⁽⁴²⁸⁾ η συνολική Se, η Sp και η Acc της PET/CT για την σταδιοποίηση των λεμφαδένων ήταν 61%, 96% και 86% αντίστοιχα με χαμηλότερη δηλαδή συνολική Se.

Σε μια μελέτη των Darling *et al.* ⁽⁴²⁹⁾, από τους 22 ασθενείς με θετικούς τους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες στην PET/CT, οι 8 δεν ήταν διηθημένοι. Συνεπώς, με βάση μόνο την PET/CT, 8 ασθενείς δεν θα είχαν υποβληθεί πιθανώς σε θεραπευτική χειρουργική επέμβαση εάν αυτές οι μεσοθωρακικές διηθήσεις που εντοπίστηκαν στην PET/CT δεν είχαν αξιολογηθεί με μια επεμβατική μέθοδο. Η εκτίμηση του μεσοθωρακίου με PET/CT σχετίζεται με ένα κλινικά αξιόλογο ψευδώς θετικό ποσοστό. Για αυτό όταν ανιχνεύονται θετικοί μεσοθωρακικοί λεμφαδένες, πρέπει να πραγματοποιείται βιοψία ⁽⁴²⁹⁾. Όταν οι μεσοθωρακικοί λεμφαδένες είναι αρνητικοί, η χειρουργική επέμβαση μπορεί να γίνει άμεσα λόγω της υψηλής NPV.

Υπάρχει μια συνεχής διαμάχη σχετικά με το αν η PET/CT μπορεί να μειώσει την περαιτέρω σταδιοποίηση με επεμβατικές μεθόδους. Η γενική συναίνεση είναι ότι η

PET/CT μπορεί να μειώσει τον αριθμό των μεσοθωρακοσκοπήσεων λόγω της υψηλής NPV. Οι *Perigaud et al.* ⁽⁴³⁰⁾ ανέφεραν ότι η Sp είναι υψηλή: οι ασθενείς με αρνητική PET/CT μπορούν να χειρουργηθούν άμεσα χωρίς περαιτέρω σταδιοποίηση με επεμβατική μέθοδο. Μια μελέτη, ωστόσο, των *Metin et al.* ⁽⁴³¹⁾ έδειξε ότι η PET/CT δεν μειώνει την ανάγκη για επεμβατικές μεθόδους όσον αφορά την ανίχνευση μεταστατικών λεμφαδένων ειδικά στο αορτοπνευμονικό παράθυρο. Με τον συνδυασμό λειτουργικών και ανατομικών δεδομένων, η PET/CT είναι η καλύτερη μη επεμβατική μέθοδος για την ανίχνευση μεταστατικών λεμφαδένων, αλλά η μεσοθωρακοσκόπηση παραμένει το *cold standard* ^(429, 431). Τα αποτελέσματα της απεικόνισης δεν είναι καθοριστικά και η πιθανότητα μεσοθωρακικής συμμετοχής είναι υψηλή (με βάση το μέγεθος και την εντόπιση του όγκου), που είναι οι ενδείξεις για τη μεσοθωρακοσκόπηση. Επομένως, η μεσοθωρακοσκόπηση είναι κατάλληλη για τους ασθενείς με T₂ και T₃ βλάβες ακόμη και αν η PET/CT δεν δείχνει μεσοθωρακική λεμφαδενική συμμετοχή. Η μεσοθωρακοσκόπηση μπορεί επίσης να είναι κατάλληλη για να επιβεβαιώσει τη διήθηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων σε ασθενείς με θετική PET/CT ⁽⁴³²⁾. Σε γενικές γραμμές, η βιοψία των άνω μεσοθωρακικών λεμφαδένων με EBUS ή με μεσοθωρακοσκόπηση είναι επαρκής για λήψη περαιτέρω αποφάσεων. Ωστόσο, δεν είναι όλοι οι μεσοθωρακικοί λεμφαδένες προσβάσιμοι με EBUS ή με τη μεσοθωρακοσκόπηση (παρααορτικοί λεμφαδένες και λεμφαδένες του αορτοπνευμονικού παραθύρου). Πρόσφατα, έχει αποδειχθεί ότι η PET είναι αυτή που μπορεί να βοηθήσει στη μεσοθωρακοσκόπηση ⁽⁴³³⁾.

Αν και ορισμένοι συγγραφείς δεν βρήκαν καμία σημαντική μείωση του αριθμού των θωρακοτομών που μπορούν να αποφευχθούν όταν χρησιμοποιείται επιπλέον η PET/CT απεικόνιση στο ΜΜΚΠ, η γενική συναίνεση είναι ότι η PET/CT μπορεί να μειώσει τις περιπτώσεις θωρακοτομές. Σε μια μελέτη των *Fischer et al.* ⁽⁴³⁵⁾, συμμετείχαν συνολικά 189 ασθενείς και τυχαία ταξινομήθηκαν ή στην ομάδα PET/CT (98 ασθενείς) ή στην ομάδα της συμβατικής σταδιοποίησης (91 ασθενείς). Μετά τη σταδιοποίηση, 60 ασθενείς της ομάδας PET/CT (61%) και 73 ασθενείς της ομάδας της συμβατικής σταδιοποίησης (80%) θεωρήθηκε ότι έχουν χειρουργήσιμη νόσο και υποβλήθηκαν σε θωρακοτομή ($p = 0,004$), ενώ συνολικά 21 από τους 98 ασθενείς της

ομάδας PET/CT (21%) και 38 από τους 91 της ομάδας της συμβατικής σταδιοποίησης (42%) υποβλήθηκαν σε μάταιη θωρακοτομή. Με άλλα λόγια, για κάθε πέντε σαρώσεις PET/CT, αποφεύγεται μία μάταιη θωρακοτομή. Ως εκ τούτου, ανέφεραν ότι η χρήση της PET/CT στην προεγχειρητική σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ μείωσε και τον συνολικό αριθμό των θωρακοτομών και τον αριθμό των μάταιων θωρακοτομών.

Σε άλλη πρόσφατη μελέτη οι *Yi et al.* ⁽⁴³⁴⁾ ανέφεραν ότι στο στάδιο T₁ του ΜΜΚΠ, η *spiral* CT προβλέπει καλύτερα, αλλά όχι σημαντικά, τη μεσοθωρακική λεμφαδενική διήθηση από την PET/CT, ενώ η PET/CT παρουσιάζει τέλεια Sp και υψηλότερη Acc από την *spiral* CT.

Το πλεονέκτημα της PET/CT σε σύγκριση με την PET για την σταδιοποίηση των λεμφαδένων φαίνεται να βρίσκεται στην αύξηση της Sp και της PPV. Το όφελος στην Acc της PET/CT είναι λόγω της εστιακά αυξημένης πρόσληψης FDG. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία των ανατομικών πληροφοριών σε συνδυασμό με την PET απεικόνιση για μια κατάλληλη ερμηνεία της PET εικόνας.

(γ) η απεικόνιση των μεταστάσεων (παράγοντας M)

Η PET/CT βρέθηκε να είναι η καλύτερη μη επεμβατική τεχνική απεικόνισης στην αξιολόγηση απομακρυσμένων μεταστάσεων σε διάφορες μελέτες ^(420, 422, 437).

Για τον παράγοντα M, ο σημαντικός ρόλος της PET είναι η ανίχνευση των μεταστάσεων. Ωστόσο, είναι αβέβαιη η σημασία σήμανσης απομονωμένων περιοχών με πρόσληψη FDG, χωρίς να γίνεται ανατομική αναφορά. Για παράδειγμα, μία μελέτη ανέφερε δύο παραδείγματα, όπου μονήρεις περιοχές πρόσληψης εντός της πυέλου, που δεν μπορούσαν να αναδειχθούν ανατομικά μόνο με την PET, αποδόθηκαν σε μεταστάσεις με την PET/CT ⁴²⁰. Οι *Cerfolio et al.* ⁽⁴²²⁾ απέδειξαν ότι η PET/CT προβλέπει την μεταστατική νόσο καλύτερα από την PET: 92% έναντι 87%. Η PET/CT και η PET, αντίστοιχα, ανίχνευσαν σωστά το 100% έναντι του 86% των μεταστάσεων, το 80% έναντι του 100% των μεταστάσεων του θωρακικού τοιχώματος ή των μεταστάσεων του υπεζωκότα, το 100% έναντι του 100% του ήπατος, το 66% έναντι του 66% των μεταστάσεων των επινεφριδίων και το 100% έναντι του 50% των γαστρεντερικών μεταστάσεων. Η PET/CT ταυτοποίησε μία μετάσταση στον εγκέφαλο, ενώ η PET έχασε αυτή τη μετάσταση.

Σχετικά με την CT, σε μια μελέτη 27 ασθενών, οι *Antoch et al.* ⁽⁴²⁶⁾ ανέφεραν ότι η PET/CT ήταν οριακά ανώτερη από την CT στην ανίχνευση μεταστάσεων, αλλά διαπίστωσαν επίσης ότι η CT αποκάλυψε ένα μεγαλύτερο αριθμό μεταστάσεων από την PET (ανιχνεύθηκαν 14 μεταστάσεις στη CT σε σύγκριση με τις 4 με PET). Ωστόσο, η στατιστική σημαντικότητα αυτού δεν καθορίστηκε. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι αυτό οφειλόταν στο ότι η CT εκτελέστηκε από το κεφάλι μέχρι την πύελο, ενώ προηγούμενες μελέτες που αξιολόγησαν την CT και τη μεταστατική νόσο πραγματοποιήθηκαν παραδοσιακά μόνο με τον θώρακα και την κοιλία.

Η παρουσία υπεζωκοτικών ή περικαρδιακών οζιδίων στην CT επιβεβαιώνει τη διάγνωση νόσου M_{1a}, αλλά συχνά απουσιάζουν αυτά τα ευρήματα. Η PET μπορεί να θέσει τη διάγνωση κακοήθους υπεζωκοτικής νόσου παρουσιάζοντας αυξημένη εστιακή ή διάχυτη πρόσληψη FDG, αλλά ο εντοπισμός στον υπεζωκότα ή το περικάρδιο δεν είναι πάντα σαφής λόγω της κακής ανάλυσης. Στατιστικά, η PET/CT έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερη από κάθε άλλη απεικόνιση στην αξιολόγηση της μεταστατικής νόσου του υπεζωκότα.

Η PET/CT έχει χαμηλή ευαισθησία στην ανίχνευση εγκεφαλικών μεταστάσεων λόγω της υψηλής πρόσληψης γλυκόζης των εγκεφαλικών κυττάρων. Επομένως, σε ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα, θα πρέπει να εκτελείται MRI εγκεφάλου, λόγω της υψηλής της ανάλυσης ενώ οι *Salskov et al.* ανέφεραν ότι η PET που χρησιμοποιεί ¹⁸φθοριοθυμιδίνη (¹⁸F-FLT) λόγω της χαμηλής φυσιολογικής πρόσληψής της στον εγκέφαλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση εγκεφαλικών μεταστάσεων ⁽⁴³⁶⁾.

Πρέπει να παρατηρήσουμε ότι ενώ οι στρατηγικές απεικόνισης που βασίζονται στην PET/CT μπορεί να βοηθήσουν να εντοπιστεί μια προχωρημένη νόσος και να αποφευχθούν οι μάταιες θωρακοτομές σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, έχουν όμως και ψευδώς θετικά αποτελέσματα που λανθασμένα υπερ-σταδιοποιούν την ασθένεια σε ορισμένους ασθενείς. Παρά την τεκμηριωμένη ευαισθησία και ειδικότητα της PET/CT, δεν υπάρχουν δημοσιεύσεις που να αποδεικνύουν αυξημένη επιβίωση των ασθενών με ΜΜΚΠ λόγω της χρήσης της PET/CT. Στη μελέτη των *Fischer et al.* ⁽⁴³⁵⁾ 98 ασθενείς ταξινομήθηκαν στην ομάδα PET/CT, ενώ 91 ασθενείς ταξινομήθηκαν στην

ομάδα της συμβατικής σταδιοποίησης. Βρήκαν ότι εκεί δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων. Η μέση επιβίωση ήταν 31 μήνες στην PET/CT ομάδα και 49 μήνες στην ομάδα συμβατικής σταδιοποίησης ($p = 0,29$). Ως εκ τούτου, ανέφεραν ότι η χρήση της PET/CT για την προεγχειρητική σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ δεν βελτίωσε συνολικά το ποσοστό επιβίωσης.

3.6 Οι περιορισμοί της PET/CT στην απεικόνιση του ΚΠ

Παρόλο που η PET/CT είναι μια ακριβής μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος στη σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ, υπάρχουν πολλοί περιορισμοί. Μη ακριβείς μεταβολικές και ανατομικές καταγραφές (οι πιο κοινές κοντά στο διάφραγμα και την καρδιά) μπορεί να οδηγήσουν σε τεχνικά σφάλματα και λανθασμένες απεικονίσεις ⁽⁴³⁸⁾. Η λανθασμένη καταγραφή είναι το αποτέλεσμα διαφορών στη θέση του ασθενούς κατά τη διάρκεια της εξέτασης CT και PET. Αυτό μπορεί να συμβεί είτε ως αποτέλεσμα της εκούσιας κίνησης του ασθενούς κατά τη διάρκεια της εξέτασης ή πιο συχνά λόγω των αποκλίσεων στις φάσεις του αναπνευστικού κύκλου του ασθενούς κατά τη διάρκεια της εξέτασης CT και PET ⁽⁴³⁹⁾. Η εσφαλμένη καταγραφή μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη ανατομική καταχώριση των εικόνων PET και CT, η οποία μπορεί να επηρεάσει τον ακριβή εντοπισμό της πρόσληψης εντός του πνευμονικού παρεγχύματος ή των λεμφαδένων. Οι *Cohade et al.* ⁽³⁹²⁾ ανέφεραν τη μέση απόκλιση μεταξύ της θέσης των πνευμονικών βλαβών στη PET και τη CT ότι ήταν περίπου 7 χιλ., με καλύτερη καταγραφή στις κορυφές των πνευμόνων σε σχέση με τις βάσεις. Αυτές οι λανθασμένες καταχωρίσεις μπορούν να προκαλέσουν μικρές απεικονιστικές αποκλίσεις που έχουν ως αποτέλεσμα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Κατά γενικό κανόνα, η πρόσληψη $SUV_{max} \geq 2,5$ λαμβάνεται υπόψη για να δείξει μια κακοήγη βλάβη και η $SUV_{max} < 2,5$ θεωρείται ότι υποδεικνύει μια καλοήγη αλλοίωση ⁽⁴⁴⁰⁾. Πολλές εξεργασίες με αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη FDG στην απεικόνιση PET/CT. Αρκετές καλοήθεις αλλοιώσεις που έχουν αυξημένο μεταβολισμό γλυκόζης μπορεί να συσσωρεύουν FDG και μπορεί να παρερμηνευθούν ως κακοήθης, όπως λοίμωξη, φλεγμονή και έμφραγμα ⁽⁴⁴¹⁾. Επιπλέον, ο εγκέφαλος, η καρδιά, το γαστρεντερικό και

οι ουρογεννητικές οδοί συνήθως έχουν φυσιολογική πρόσληψη του FDG ενώ οι ραβδωτοί μύες εμφανίζουν αυξημένη πρόσληψη FDG στην PET/CT. Ιατρογενείς αιτίες εστιακής ή διάχυτης πρόσληψης FDG περιλαμβάνουν, τον τραυματικό ιστό, την επούλωση τραύματος, τους σωλήνες θωρακικής παροχέτευσης και τους σωλήνες γαστροστομίας, τη διαδερμική βιοψία δια βελόνης και τη μεσοθωρακοσκόπηση. Αυτές οι αυξημένες προσλήψεις FDG μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Η ψευδώς αρνητική πρόσληψη FDG περιλαμβάνει τεχνολογικούς περιορισμούς της PET/CT και εγγενείς ιδιότητες του νεοπλάσματος. Οι βλάβες που μετράνε λιγότερο από δύο έως τρεις φορές απ' ότι η ανάλυση του σαρωτή θα εμφανιστούν λιγότερο ενεργείς και με χαμηλότερο SUV λόγω του μερικού αποτελέσματος όγκου. Βλάβες που περιέχουν μικρά κύτταρα, νεοπλάσματα χαμηλής μεταβολικής δραστηριότητας και υψηλά διαφοροποιημένοι όγκοι μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε αυτούς τους πιθανούς περιορισμούς για να κάνουμε να έχει μεγαλύτερη ακρίβεια η σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ.

3.7 Η PET/CT στη θεραπεία του ΚΠ

Η ακτινοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με πρώιμου σταδίου (στάδιο I-II) ΜΜΚΠ, στους οποίους αντενδείκνυται η χειρουργική επέμβαση. Η πλειοψηφία των μελετών με PET πραγματοποιούνται για την προεγχειρητική σταδιοποίηση ωστόσο, οι μεταβολικές πληροφορίες που παρέχονται από την απεικόνιση μπορεί να διευκολύνουν και τον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας. Η ακριβής ταυτοποίηση του φορτίου του όγκου τοπικά στη βλάβη μπορεί να καθορίσει τον τύπο της θεραπευτικής παρέμβασης, το κλινικό μέγεθος του όγκου-στόχου (*Clinical Target Volume, CTV*) στο οποίο στοχεύει η ακτινοθεραπεία και (κατά συνέπεια) την τοξικότητα. Στον κλασσικό όμως προγραμματισμό της ακτινοθεραπείας, η CT είναι αυτή που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό του CTV. Μειονεκτήματα που σχετίζονται με την CT είναι η κακή οριοθέτηση ορισμένων όγκων λόγω συνοδού ατελεκτασίας και η περιορισμένη ακρίβεια στην ανίχνευση λεμφαδενικών διηθήσεων.

Με τη βελτιωμένη ακρίβειά της, η PET/CT, στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας, βελτιώνει την οριοθέτηση και αποφεύγει την περιττή ακτινοβολία στους γειτονικούς φυσιολογικούς ιστούς. Επιπλέον, σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, η PET/CT μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές τροποποιήσεις της όλης στρατηγικής της θεραπείας και σε αλλαγές του σχεδιασμού της ακτινοθεραπείας ⁽⁴⁴²⁾. Μελέτες σχετικά με την επίδραση της PET/CT στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας έχουν αποδείξει ότι τα περιγράμματα του όγκου και των λεμφαδένων θα μπορούσαν να μεταβληθούν σε > 50% των ασθενών πιθανότατα με βελτιωμένη κάλυψη της περιοχής του όγκου ⁽⁴⁴³⁾. Ο CTV που καταγράφονταν από την PET/CT ήταν, έτσι, μικρότερος σε σύγκριση με εκείνο που καταγράφονταν μόνο από την CT. Αυτό διευκολύνει την αυξανόμενη δόση της ακτινοβολίας ενώ σέβεται τους φυσιολογικούς περιορισμούς των ιστών ⁽⁴⁴⁴⁾. Όταν τα PET δεδομένα χρησιμοποιούνται επιπλέον των CT δεδομένων στον προγραμματισμό, υπάρχει μια πολύ καλύτερη οριοθέτηση που συμπεριλαμβάνει τις γνωστές περιοχές μικρομεταστατικής διασποράς και ένα περιθώριο ασφαλείας.

Σε μια μελέτη 21 ασθενών, με κλινική σταδιοποίηση N₂₋₃ όγκων στην CT, το μορφολογικό μέγεθος του όγκου (*Gross Tumor Volume, GTV*) μειώθηκε σημαντικά από $13,7 \pm 3,8$ εκ.³ στη CT σε $9,8 \pm 4,0$ εκ.³ στη PET/CT. Σε άλλη μελέτη, η ενσωμάτωση των δεδομένων της PET/CT στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας μείωσε σημαντικά τις εκτιμώμενες δόσεις για τον οισοφάγο και τους πνεύμονες ⁽⁴⁴⁵⁾.

Εκτός από την ισχυρή κλινική αξία στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας, η χρήση της PET/CT άλλαξε τη θεραπευτική στρατηγική στο 40% των ασθενών με ΜΜΚΠ, με αποτέλεσμα τη συνολική μείωση του κόστους θεραπείας σε αυτήν την ομάδα ⁽⁴⁴⁶⁾. Η χρήση της PET/CT έχει αξιολογηθεί πρόσφατα, ειδικά στις κλινικές της επιπτώσεις στον καθορισμό του σχεδιασμένου μεγέθους του όγκου-στόχου (*Planning Target Volume, PTV*) στην ακτινοθεραπεία. Αποτελέσματα σε ασθενείς με ΚΠ έδειξαν ότι η PET/CT, που προσαρμόζει τον PTV στην κίνηση του σώματος, μπορεί να επηρεάσει το μέγεθος και το σχήμα του PTV, οδηγώντας σε βελτιωμένη οριοθέτηση ⁽⁴⁴⁷⁾.

Ένα άλλο βασικό ζήτημα της επίδρασης της PET/CT στον προγραμματισμό της ακτινοθεραπείας είναι αν η προσαρμογή του PTV με βάση τα δεδομένα της

PET/CT θα βελτιώσουν την επιβίωση των ασθενών. Αυτός είναι ένας τομέας που πρέπει να μελετηθεί αφού ως αυτήν τη στιγμή δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Κεφάλαιο IV

Η ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΜΙΑΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΗΣ

4.1 Ευαισθησία (Se) και Ειδικότητα (Sp)

Η ιδεατή δοκιμασία είναι αυτή που έχει τη δυνατότητα να διακρίνει πλήρως άτομα με ή χωρίς κάποια νόσο ⁽⁴⁴⁸⁾. Οι τιμές μιας τέτοιας δοκιμασίας οι οποίες βρίσκονται πάνω από κάποια διαχωριστικά όρια τιμών (*cut-off points*) δείχνουν πάντα την ύπαρξη ασθένειας, ενώ τιμές κάτω από αυτά αποκλείουν πάντα την ασθένεια. Δυστυχώς όμως στην πραγματικότητα τέτοιες δοκιμασίες δεν υπάρχουν και ως εκ τούτου οι διαγνωστικές διαδικασίες μπορούν να κάνουν μόνο μερική διάκριση μεταξύ ατόμων με/και χωρίς νόσο ⁽⁴⁵²⁾. Ακόμη, τιμές πάνω από αυτά τα διαχωριστικά όρια τιμών (*cut-off points*) δεν είναι πάντα ενδεικτικές ασθένειας, δεδομένου ότι άτομα χωρίς ασθένεια μπορεί μερικές φορές να έχουν αυξημένες τιμές. Τέτοιες αυξημένες τιμές ορισμένων παραμέτρων ονομάζονται *ψευδώς θετικές (ΨΘ)*. Από την άλλη πλευρά, τιμές κάτω από κάποια όρια μπορεί να έχουν άτομα χωρίς ασθένεια. Ωστόσο, ορισμένα άτομα με τη νόσο μπορεί να έχουν επίσης αυτές τις τιμές. Αυτές οι τιμές είναι γνωστές ως *ψευδώς αρνητικές (ΨΑ)*. Ως εκ τούτου, αυτά τα διαχωριστικά όρια τιμών (*cut-off points*) διαιρούν τον πληθυσμό των εξεταζόμενων ατόμων με/και χωρίς τη νόσο, σε τέσσερις υποομάδες λαμβάνοντας υπόψη τις τιμές της παραμέτρου.

- αληθώς θετικές τιμές (ΑΘ) - άτομα με την ασθένεια με τιμές παραμέτρου πάνω από τα διαχωριστικά σημεία τιμών
- ψευδώς θετικές τιμές (ΨΘ) - άτομα χωρίς νόσο με τιμές παραμέτρου πάνω από τα διαχωριστικά σημεία τιμών
- αληθώς αρνητικές τιμές (ΑΑ) - άτομα χωρίς νόσο με τιμές παραμέτρου κάτω από τα διαχωριστικά σημεία τιμών και

	Άτομα με νόσο	Άτομα χωρίς νόσο
ΘΕΤΙΚΕΣ	ΑΘ	ΨΘ
ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ	ΨΑ	ΑΑ

Πίνακας 1. Ομάδες των ατόμων σχετικά με την ασθένεια και οι μετρήσεις της δοκιμασίας.

- ψευδώς αρνητικές τιμές (ΨA) - άτομα με ασθένεια με τιμές παραμέτρου κάτω από τα διαχωριστικά σημεία τιμών.

Το πρώτο βήμα για τον υπολογισμό της *ευαισθησίας* (Se) και της *ειδικότητας* (Sp) είναι να κάνουμε έναν πίνακα 2×2 με τις ομάδες των ατόμων να χωρίζονται σε στήλες και τις μετρήσεις της δοκιμασίας σε σειρές (*Πίνακας 1*).

Η Se εκφράζεται ως εκατοστιαία αναλογία και ορίζει το ποσοστό των αληθινά θετικών ασθενών με την ασθένεια στο σύνολο των ατόμων με αυτήν ($AO/AO+\Psi A$). Στην πραγματικότητα, η Se μιας δοκιμασίας ορίζεται ως η πιθανότητα του να έχουν κάποιοι θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία σε ασθενείς με τη νόσο. Ως εκ τούτου, συνδέεται με τη δυνατότητα μιας δοκιμασίας να αναγνωρίσει τα άτομα με τη νόσο ⁽⁴⁵⁵⁾. Ακόμη όσο μεγαλύτερη είναι η αριθμητική τιμή της Se , τόσο λιγότερο πιθανό είναι το αποτέλεσμα της δοκιμασίας να γίνει ψευδώς θετικό. Για παράδειγμα, εάν η Se είναι 99%, αυτό σημαίνει ότι όταν διεξάγουμε διαγνωστικό έλεγχο σε έναν ασθενή με κάποια ασθένεια, υπάρχει 99% πιθανότητα αυτός ο ασθενής να έχει θετική δοκιμασία. Μια δοκιμασία με υψηλή Se τείνει να καταγράψει όλα τα πιθανά θετικά αποτελέσματα χωρίς να λείπει κανένα. Έτσι, για την ανίχνευση ασθενειών χρησιμοποιείται συχνά μια δοκιμασία με υψηλή Se . Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στον ορισμό της Se , ενδιαφερόμαστε μόνο για το ποσοστό των ατόμων με ασθένεια που έχουν θετική δοκιμασία. Συνεπώς η Se μπορεί να υπολογιστεί μόνο από εκείνους τους ανθρώπους που έχουν την ασθένεια. Αυτό σημαίνει ότι η Se μιας δοκιμασίας μας λέει μόνο πόσο καλή είναι αυτή για την ανίχνευση των ατόμων με ασθένεια όταν κοιτάζουμε μόνο τους ασθενείς. Η Se δε μας λέει τίποτα για το αν ή όχι άνθρωποι χωρίς τη νόσο θα μπορούσαν επίσης να έχουν θετική τη δοκιμασία και, αν ναι, σε τι ποσοστό.

Η Sp είναι μια από τις παραμέτρους της *διαγνωστικής ακρίβειας* (Acc) μιας δοκιμασίας, μαζί με την Se . Ορίζεται ως η αναλογία των ατόμων χωρίς νόσο με αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας στο σύνολο των ατόμων χωρίς νόσο ($AA/AA+\Psi \Theta$). Με άλλα λόγια, η Sp αντιπροσωπεύει την πιθανότητα του να έχουν κάποιοι αρνητικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία σε ασθενείς χωρίς νόσο ⁽⁴⁵⁵⁾. Ως εκ τούτου, μπορούμε να πούμε ότι η Sp σχετίζεται με την πτυχή της Acc που περιγράφει την ικανότητα μιας δοκιμασίας να αναγνωρίσει τα άτομα χωρίς νόσο, δηλαδή να αποκλείσει την κατάσταση που μας

ενδιαφέρει. Η αριθμητική τιμή της Sp αντιπροσωπεύει την πιθανότητα μιας δοκιμασίας να διαγνώσει μια συγκεκριμένη ασθένεια χωρίς να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, εάν η Sp μιας δοκιμής είναι 99% αυτό σημαίνει ότι όταν διεξάγουμε διαγνωστικό έλεγχο σε έναν ασθενή χωρίς κάποια ασθένεια, υπάρχει 99% πιθανότητα αυτός ο ασθενής να αναγνωριστεί ως αρνητικός. Θα πρέπει, όπως και στην Se, να σημειωθεί ότι στη μέτρηση της Sp μας ενδιαφέρει μόνο το ποσοστό των ατόμων χωρίς τη νόσο με αρνητική δοκιμασία. Η Se μπορεί να υπολογιστεί μόνο από τους ανθρώπους που δεν έχουν την ασθένεια. Η Se δεν μας λέει τίποτα σχετικά με το εάν ή όχι μερικά άτομα με την ασθένεια θα έχουν επίσης αρνητικό αποτέλεσμα και, εάν ναι, σε ποιο ποσοστό.

Μια δοκιμασία μπορεί να είναι πολύ ειδική χωρίς να είναι ευαίσθητη ή μπορεί να είναι πολύ ευαίσθητη χωρίς να είναι ειδική. Και οι δύο παράγοντες είναι εξίσου σημαντικοί. Μια καλή δοκιμασία είναι αυτή που έχει τόσο υψηλή Se όσο και Sp. Ένα καλό παράδειγμα δοκιμασίας με υψηλή Se και Sp είναι το τεστ εγκυμοσύνης. Ένα θετικό αποτέλεσμα του τεστ εγκυμοσύνης σχεδόν σίγουρα υποδηλώνει συμβάν. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα σίγουρα αποκλείει την πιθανότητα εγκυμοσύνης.

Η Acc μπορεί να προσδιοριστεί από την Se και την Sp, όταν ο επιπολασμός (*prevalence*) είναι γνωστός. Ο επιπολασμός είναι η πιθανότητα εμφάνισης μιας ασθένειας στον πληθυσμό σε μια δεδομένη χρονική στιγμή:

$$Acc = (Se) \times (\text{επιπολασμός}) + (Sp) \times (1 - \text{επιπολασμός})$$

Η αριθμητική τιμή της Acc αντιπροσωπεύει την αναλογία πραγματικά θετικών αποτελεσμάτων (τόσο αληθινά θετικών όσο και αληθινά αρνητικών) στον επιλεγμένο πληθυσμό. Σε μια Acc 99%, το αποτέλεσμα της δοκιμής είναι ακριβές, ανεξάρτητα από το εάν είναι θετικό ή αρνητικό. Αυτό παραμένει σωστό στις περισσότερες περιπτώσεις. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι η εξίσωση της Acc συνεπάγεται ότι ακόμα και αν η Se και η Sp είναι υψηλή, ας πούμε 99%, δεν υποδηλώνει ότι η Acc της δοκιμασίας είναι επίσης υψηλή. Εκτός από την Se και την Sp, η Acc καθορίζεται επίσης από το πόσο συνηθισμένο είναι το νόσημα στον επιλεγμένο πληθυσμό (επιπολασμός). Μια διάγνωση για σπάνιες συνθήκες στον πληθυσμό που μας ενδιαφέρει μπορεί να οδηγήσει σε υψηλά επίπεδα Se

και Sp, αλλά χαμηλή Acc. Η Acc πρέπει να ερμηνεύεται λοιπόν προσεκτικά.

4.2 Θετική προβλεπτική αξία (PPV) και Αρνητική προβλεπτική αξία (NPV)

Ο σκοπός μιας διαγνωστικής δοκιμασίας είναι να χρησιμοποιήσει τα αποτελέσματά της για να κάνει μια διάγνωση, οπότε πρέπει να γνωρίζουμε την πιθανότητα που υπάρχει το αποτέλεσμα της δοκιμασίας να δώσει τη σωστή διάγνωση ⁽⁴⁵⁴⁾. Η *Θετική Προβλεπτική Αξία* (ΘΠΑ ή *Positive Predictive Value, PPV*) και η *Αρνητική Προβλεπτική Αξία* (ΑΠΑ ή *Negative Predictive Value, NPV*) είναι άλλες δύο παράμετροι της Acc που περιγράφουν την πιθανότητα όταν η δοκιμασία είναι θετική το άτομο να είναι πράγματι ασθενής και την πιθανότητα όταν η δοκιμασία είναι αρνητική, το άτομο να είναι υγιές ⁽⁴⁴⁹⁾.

Η PPV καθορίζει την πιθανότητα να υπάρχει μια νόσος σε ένα άτομο με θετικό αποτέλεσμα. Ως εκ τούτου η PPV αντιπροσωπεύει το ποσοστό των ασθενών με θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία, στο σύνολο των ασθενών που έχουν θετικό αποτέλεσμα (ΑΘ/ΑΘ+ΨΘ).

Η NPV περιγράφει την πιθανότητα να μην υπάρχει η ασθένεια σε ένα άτομο με αρνητικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία. Η NPV ορίζεται ως το ποσοστό των ατόμων χωρίς τη νόσο με αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας, στο σύνολο των ατόμων με αρνητικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία (ΑΑ/ΑΑ+ΨΑ).

Σε αντίθεση με την Se και την Sp, οι προβλεπτικές αξίες εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον επιπολασμό (*prevalence*) της νόσου στον εξεταζόμενο πληθυσμό ⁽⁴⁵³⁾. Ως εκ τούτου, η προβλεπτική αξία από μια μελέτη δεν θα πρέπει να μεταφέρεται σε κάποια άλλη με διαφορετικό επιπολασμό της νόσου στον υπό εξέταση πληθυσμό. Ο επιπολασμός επηρεάζει την PPV και την NPV διαφορετικά. Ενώ η NPV μειώνεται με την αύξηση του επιπολασμού της ασθένειας σε έναν πληθυσμό, η PPV αυξάνεται,. Ενώ η αλλαγή στη PPV είναι πιο ουσιαστική, της NPV είναι κάπως ασθενέστερη και επηρεάζεται από τον επιπολασμό της νόσου. Επομένως, θα είναι λάθος των κλινικών ιατρών να εφαρμόζουν δημοσιευμένες προγνωστικές τιμές μιας δοκιμασίας στον δικό τους πληθυσμό, όταν ο επιπολασμός της νόσου στον πληθυσμό αυτό είναι διαφορετικός από τον επιπολασμό της νόσου στον πληθυσμό στον οποίο η δημοσιευμένη μελέτη διεξήχθη.

Χρησιμοποιώντας το θεώρημα του Bayes, οι προβλεπτικές αξίες μιας διαγνωστικής δοκιμασίας ορίζονται βάσει της Se και της Sp του μέσω των παρακάτω τύπων:

$$\text{ΘΠΑ (PPV)} = (\text{Se}) \times (\text{επιπολασμός}) / (\text{Se}) \times (\text{επιπολασμός}) + (1 - \text{Sp}) \times (1 - \text{επιπολασμός})$$

$$\text{ΑΠΑ (NPV)} = (\text{Sp}) \times (1 - \text{επιπολασμός}) / (\text{Sp}) \times (1 - \text{επιπολασμός}) + (1 - \text{Se}) \times (\text{επιπολασμός})$$

όπου επιπολασμός της νόσου είναι η εκ των προτέρων πιθανότητα εμφάνισης της νόσου

$$\text{επιπολασμός} = P(\text{νόσου})$$

Σε μια διαγνωστική δοκιμασία, εκτός από την Se ενδιαφερόμαστε και για τη PPV.

Καθώς λοιπόν τόσο η PPV όσο και η NPV σχετίζονται με την Se, την Sp και τον επιπολασμό⁽⁴⁵³⁾.

(α) η PPV είναι μεγαλύτερη όταν ο επιπολασμός είναι υψηλός και η PPV είναι πάντα μεγαλύτερη από τον επιπολασμό. Ως εκ τούτου, όταν μια ασθένεια είναι σπάνια (δηλαδή ο επιπολασμός είναι χαμηλός), απαιτείται μεγαλύτερη Sp για την επίτευξη μιας υψηλότερης PPV.

(β) η NPV είναι μεγαλύτερη όταν ο επιπολασμός είναι χαμηλός και η NPV είναι πάντα μεγαλύτερη από 1 - επιπολασμό. Ως εκ τούτου, όταν μια ασθένεια είναι συχνή (δηλαδή ο επιπολασμός είναι υψηλός), απαιτείται μεγαλύτερη Se για την επίτευξη υψηλότερης NPV.

4.3 Ο έλεγχος μέσου όρου (*t-test*)

Το *t-test* συγκρίνει τους μέσους όρους δύο πληθυσμιακών ομάδων, προκειμένου να προσδιοριστεί στατιστικά, εάν είναι σημαντικά διαφορετικοί οι μέσοι όροι των συναφών πληθυσμών. Αυτή η δοκιμασία (*t-test* ανεξαρτήτων δειγμάτων) είναι μια παραμετρική μέθοδος. Αυτή η δοκιμασία είναι επίσης γνωστή ως: *t-student*. Οι μεταβλητές που χρησιμοποιούνται σε αυτή τη δοκιμασία μπορεί να είναι:

(α) εξαρτώμενες μεταβλητές ή (β) ανεξάρτητες μεταβλητές. Το *t-test* ανεξαρτήτων

δειγμάτων χρησιμοποιείται συνήθως για να ελέγξει στατιστικές διαφορές μεταξύ των μέσων όρων δύο ανεξάρτητων πληθυσμιακών ομάδων. Μπορεί να συγκρίνει τους μέσους όρους δύο μόνο ομάδων. Δεν μπορεί να κάνει συγκρίσεις ανάμεσα σε περισσότερες από δύο ομάδες. Για να συγκριθούν οι μέσοι όροι περισσότερων από δύο ομάδων χρειάζεται να εκτελεστεί δοκιμασία ANOVA (*Analysis of Variance*, *Ανάλυση Διακύμανσης ή Ανάλυση Διασποράς*).

Σκοπός αυτής της στατιστικής μεθόδου είναι η εφαρμογή διαδικασιών, μέσω των οποίων μπορεί να εξαχθούν από τις πληθυσμιακές ομάδες ασφαλή συμπεράσματα για τη μέση τιμή ορισμένων χαρακτηριστικών των πληθυσμών. Επίσης αυτή η στατιστική μέθοδος αφορά μέσους όρους που προέρχονται από αριθμητικές μεταβλητές (όπως το μέγεθος των πρωτοπαθών όγκων σε εκ. ή ο SUV_{max} των πρωτοπαθών όγκων). Στη περίπτωση κατηγορικών (μη αριθμητικών) μεταβλητών για τις οποίες δεν έχει νόημα η διαβάθμιση μεταξύ των τιμών (π.χ. διήθηση του λεμφαδένα = 0, μη διήθηση του λεμφαδένα = 1) ο μέσος όρος του πληθυσμού δεν έχει νόημα.

Όταν θέλουμε να συγκρίνουμε τον μέσο όρο μιας μεταβλητής ενός πληθυσμού με τον μέσο όρο της ίδιας μεταβλητής ενός άλλου πληθυσμού, αυτό το οποίο ουσιαστικά κάνουμε είναι να δούμε πόσο ο μέσος όρος της μεταβλητής του ενός πληθυσμού προσεγγίζει τη μέση τιμή της αντίστοιχης μεταβλητής του άλλου πληθυσμού (π.χ. ο μέσος όρων του μεγέθους των όγκων μετρώντας με τη CT και εκείνον με τη PET/CT). Εφόσον συγκλείνουν, τότε θεωρούμε ότι δεν υπάρχουν διαφορές και οδηγούμαστε στο σημείο να ισχυριστούμε κατ' επέκταση ότι ο μέσος όρος του πληθυσμού για τη συγκεκριμένη μεταβλητή είναι ίσος με την τιμή του άλλου. Αν σε αντίθετη περίπτωση εντοπίζουμε τυχόν διαφορές, λέμε ότι ο μέσος όρος του πληθυσμού για τη συγκεκριμένη μεταβλητή είναι στατιστικά διαφορετικός από την τιμή του άλλου.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η προϋπόθεση που πρέπει να ισχύει για την εφαρμογή της μεθόδου. Τα δεδομένα πρέπει να προέρχονται από πληθυσμούς που ακολουθούν κανονική κατανομή. Αρχικά υποθέτουμε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων όρων των πληθυσμών. Είναι δηλαδή αρκετά κοντά αυτές οι δύο τιμές. Αυτή ονομάζεται αρχική ή μηδενική υπόθεση (*null hypothesis*), συμβολίζεται με H_0 και εξετάζεται σε σχέση με μια εναλλακτική υπόθεση ως προς το εάν υπάρχει διαφορά. Στη συνέχεια

υπολογίζουμε την πιθανότητα η οποιαδήποτε διαφορά των μέσων όρων να οφείλεται σε τυχαίους παράγοντες ή όχι. Αν η παραπάνω πιθανότητα είναι μικρότερη από ένα επιτρεπτό όριο, τότε απορρίπτουμε την αρχική υπόθεση και θεωρούμε ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά (*statistically significant difference*) μεταξύ των μέσων όρων των πληθυσμών. Στην αντίθετη περίπτωση θεωρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά. Η πιθανότητα αυτή υπολογίζεται και ονομάζεται *τιμή p* (*p-value*). Το επιτρεπτό όριο με το οποίο συγκρίνεται η τιμή *p* ονομάζεται *επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας* (*statistical significance level*). Το επίπεδο σημαντικότητας είναι ουσιαστικά η πιθανότητα λανθασμένης απόρριψης της αρχικής (μηδενικής) υπόθεσης. Η πιο συνηθισμένη τιμή είναι 5% (ή 0.05) ενώ άλλη μια τιμή που χρησιμοποιείται είναι το 1% (ή 0.01) για περισσότερο ακριβείς ελέγχους. Τότε, σε περίπτωση που η τιμή *p* είναι μικρότερη ή ίση με το επίπεδο σημαντικότητας δηλώνουμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μέσων όρων των πληθυσμών στο συγκεκριμένο επίπεδο σημαντικότητας ⁽⁴⁸⁰⁾.

4.4 Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC (AUC)

Υπάρχει ένα ζεύγος διαγνωστικών τιμών *Se* και *Sp* για κάθε επιμέρους διαχωριστικά όρια τιμών. Για τη δημιουργία ενός γραφήματος ROC, σχεδιάζουμε ένα ζευγάρι τιμών στο γράφημα με το 1- *Sp* στον άξονα *X* και την *Se* στον άξονα *Y*. Το σχήμα μιας καμπύλης ROC και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (*AUC*) μας βοηθούν να υπολογίσουμε πόσο υψηλή είναι η διακριτική ισχύ μιας δοκιμασίας. Όσο πιο κοντά βρίσκεται η καμπύλη στην άνω αριστερή γωνία και όσο μεγαλύτερη είναι η περιοχή κάτω από την καμπύλη, τόσο καλύτερη είναι η δοκιμασία στη διάκριση μεταξύ νοσούντων και μη νοσούντων. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη μπορεί να έχει οποιαδήποτε τιμή μεταξύ 0 και 1 και είναι ένας καλός δείκτης για την αξία της δοκιμασίας. Μια τέλεια διαγνωστική εξέταση έχει *AUC* 1.0. Ενώ μια μη διακριτική δοκιμασία έχει μια περιοχή 0,5.

Η *AUC* είναι μια παγκόσμια παράμετρος *Acc*. Δεν μας λέει τίποτα για τις επιμέρους παραμέτρους, όπως την *Se* και την *Sp*. Μεταξύ δύο δοκιμασιών με όμοια ή παρόμοια *AUC*, μπορεί η μια να έχει σημαντικά υψηλότερη *Se*, ενώ η άλλη σημαντικά υψηλότερη *Sp*. Επιπλέον, τα δεδομένα σχετικά με την *AUC* δεν δηλώνουν τίποτα σχετικά

με τη συμβολή της δοκιμασίας στη διάγνωση. Υπάρχουν άλλα μέτρα για γενική αξιολόγηση και σύγκριση δύο ή περισσότερων διαγνωστικών δοκιμασιών. Με τη σύγκριση των περιοχών κάτω από τις δύο καμπύλες ROC μπορούμε να εκτιμήσουμε ποια από τις δύο δοκιμασίες είναι πιο κατάλληλη για να διακρίνει την υγεία από τη νόσο ή δύο άλλες παραμέτρους που μας ενδιαφέρουν. Πρέπει να επισημανθεί ότι αυτή η σύγκριση δεν πρέπει να βασίζεται σε οπτική αξιολόγηση ⁽⁴⁵⁰⁾. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούμε στατιστικές δοκιμασίες που αξιολογούν την εκτιμώμενη διαφορά μεταξύ δύο AUC, με προκαθορισμένο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P).

4.5 Ο συντελεστής συσχέτισης *Pearson* (r)

Ο συντελεστής συσχέτισης *Pearson* (r) είναι ένας παραμετρικός στατιστικός δείκτης που χρησιμοποιείται για να αξιολογηθεί αν υπάρχει ή όχι σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών (π.χ., του μεγέθους των πρωτοπαθών όγκων και των αντιστοίχων SUV_{max}). Ο όρος παραμετρικός προϋποθέτει μια σειρά συγκεκριμένων προϋποθέσεων. Αν δεν υπάρχουν αυτές οι προϋποθέσεις, τότε γίνεται χρήση μη-παραμετρικών στατιστικών δεικτών. Για τον συντελεστή συσχέτισης *Pearson* (r) οι προϋποθέσεις είναι: (α) οι μεταβλητές να είναι αριθμητικές και να παρουσιάζουν κανονική κατανομή και (β) οι δύο μεταβλητές να παρουσιάζουν γραμμική σχέση. Ο δείκτης αυτός είναι στατιστικός δείκτης με συγκεκριμένο εύρος και συνεπώς εκτιμάται από μόνος του χωρίς την αναφορά ενός επιπέδου σημαντικότητας. Οι τιμές του είναι από -1 έως και +1. Η πρώτη τιμή μας δείχνει μια εντελώς αρνητική σχέση (αντιστρόφως ανάλογη), ενώ η δεύτερη μια εντελώς θετική (ευθέως ανάλογη) σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών ⁽⁴⁸⁰⁾. Το μηδέν δείχνει μηδενική σχέση. Δεν είναι δυνατή μια σχέση μεγαλύτερη του 1.0 και δείχνει λάθος. Μεταξύ των 2 ορίων (-1 έως +1), υπάρχουν διάφορες κατηγορίες τιμών που αξιολογούν τον δείκτη. Αυτές είναι οι παρακάτω:

0.00 - 0.20 Μηδενική συσχέτιση

0.21 - 0.40 Μικρή συσχέτιση

0.41 - 0.60 Μέτρια συσχέτιση

0.61 - 0.80 Δυνατή συσχέτιση

> 0.81 Εξαιρετικά δυνατή συσχέτιση

4.6 Το στατιστικό κριτήριο χ^2 (*chi-square test*)

Το στατιστικό κριτήριο χ^2 (*chi-square test*) είναι γνωστό ως δοκιμασία ελέγχου ανεξαρτησίας (*chi-square test of independence*) ή κριτήριο ελέγχου πινάκων συνάφειας (*contingency tables*). Πρόκειται για ένα μη παραμετρικό κριτήριο που δεν προϋποθέτει ακριβή μορφή της κατανομής του πληθυσμού. Είναι το κατάλληλο κριτήριο για την περίπτωση κατά την οποία η/οι μεταβλητές είναι ποιοτικές (με κατηγορική κλίμακα μέτρησης). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εξετάσουμε αν δύο μεταβλητές που διασταυρώνονται σε έναν πίνακα διπλής εισόδου είναι ανεξάρτητες ή εξαρτημένες και αν οι συχνότητες των δειγμάτων μπορούν να προκύψουν τυχαία ή είναι συστηματικές, αντίστοιχα. Ουσιαστικά αντανάκλα το μέγεθος των διαφορών μεταξύ των πραγματικών και των αναμενόμενων συχνοτήτων. Όσο μεγαλύτερη είναι αυτή η διαφορά, τόσο πιθανότερο είναι να προκύψει στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα.

Το σκεπτικό του ελέγχου είναι το εξής: Αρχικά υποθέτουμε ότι οι μεταβλητές είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους. Μπορούμε να υπολογίσουμε τότε τις αναμενόμενες συχνότητες (αυτές που αναμένουμε αν ισχύει η αρχική υπόθεση ότι δεν υπάρχει σχέση). Τις συγκρίνουμε με τις πραγματικές συχνότητες. Αν διαφέρουν πολύ, τότε απορρίπτουμε την υπόθεση της ανεξαρτησίας και λέμε ότι υπάρχει σχέση μεταξύ των δυο μεταβλητών. Οι προϋποθέσεις εφαρμογής του κριτηρίου χ^2 είναι οι ακόλουθες:

- το εξεταζόμενο δείγμα θα πρέπει να έχει επιλεγεί τυχαία και το μέγεθος του δείγματος να είναι τουλάχιστον τετραπλάσιο του πλήθους των κελιών (γραμμές x στήλες στον πίνακα συνάφειας)
- τα δείγματα πρέπει να είναι ανεξάρτητα
- στις περιπτώσεις των κατηγοριοποιημένων μεταβλητών, οι επιμέρους κατηγορίες θα πρέπει να μην επικαλύπτονται
- οι αναμενόμενες συχνότητες δεν είναι μικρότερες του 1 και το 25% αυτών δεν είναι μικρότερες του 5
- το κριτήριο δεν είναι αξιόπιστο όταν το συνολικό δείγμα είναι μεγάλο ($n > 250$), γιατί τότε υπάρχει το ενδεχόμενο η στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των δύο μεταβλητών να είναι πλαστή καθώς προκύπτει από τη διόγκωση της τιμής του χ^2 ⁽⁴⁸⁰⁾.

Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο I

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕΤΑΞΥ FDG-PET/CT, CT ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

Εισαγωγή

Ο ΚΠ επιφέρει σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα και έχει υψηλό κόστος στην υγειονομική περίθαλψη. Οι πρόοδοι στις τεχνικές απεικόνισης μπορούν να βοηθήσουν στην ανάπτυξη μη επεμβατικών μοριακών βιοδεικτών για την εκτίμηση της νόσου. Ωστόσο, ο πνεύμονας αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση, όσον αφορά την ακριβή ποσοτικοποίηση των δεδομένων απεικόνισης, λόγω της χαμηλής πυκνότητας του οργάνου και της λειτουργίας της αναπνοής. Η ^{18}F -FDG PET ή η ^{18}F -FDG PET/CT που χρησιμοποιεί το ^{18}F -FDG αναγνωρίζεται ως η τεχνική απεικόνισης με μια μοναδική δυνατότητα διαφοροποίησης ενός κακοήθους ιστού από ένα φυσιολογικό, με βάση το φαινόμενο *Warburg*, καθώς οι μεταβολές στο μεταβολισμό των ιστών γενικά προηγούνται των ανατομικών μεταβολών. Η χρήση των νέων αυτών λειτουργικών τεχνικών απεικόνισης έχει γίνει ένα αξιόπιστο εργαλείο, που μπορεί να συμπληρώσει και μερικές φορές να αντικαταστήσει τις συμβατικές μορφές απεικόνισης στην ακτινολογική εκτίμηση του ΚΠ. Παρέχει κρίσιμες πληροφορίες σχετικά με τη βιολογική επιθετικότητα ενός όγκου και την αντίστοιχη πρόγνωση. Ωστόσο, ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται όταν χρησιμοποιούνται στην έρευνα ασθενών με διαβήτη, καθώς και σε περιοχές όπου υπάρχει υψηλή πιθανότητα λοιμωδών και φλεγμονωδών καταστάσεων. Για τον ΜΜΚΠ αλλά και για τον ΜΚΠ, αυτές οι νέες απεικονιστικές τεχνικές έχουν φέρει επανάσταση στη σταδιοποίηση και τον προγραμματισμό της θεραπείας.

Ωστόσο, λίγοι βιοδείκτες εξειδικευμένοι είναι διαθέσιμοι για τη κακοήγη νόσο των πνευμόνων, για την ακριβή παρακολούθηση της δραστηριότητας της νόσου και τους σκοπούς της κλινικής διαχείρισης ή της ανάπτυξης φαρμάκων.

Ο πρωταρχικός σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση της προγνωστικής αξίας και της διαγνωστικής Acc της ^{18}F -FDG PET/CT και της CT στη σταδιοποίηση του ΚΠ, με γνώμονα τα παθολογοανατομικά και κυτταρολογικά ευρήματα.

Υλικό, Ασθενείς και Μέθοδος

Χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών και κριτήρια ένταξης στη μελέτη

Από τον Δεκέμβριο του 2011 έως τον Ιούνιο του 2012, 72 ασθενείς (n=72), [50 (69,4%) άνδρες και 22 (30,6%) γυναίκες] με μέση ($\pm$ SD) ηλικία τα 65,6 ($\pm$ 9,36) έτη (εύρος της ηλικίας από 49 έως 85 έτη), νοσηλευόμενοι στο ίδρυμα *Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Quebec (IUCPQ)* στο Τμήμα Χειρουργικής Θώρακος, επιλέχθηκαν να ενταχθούν στη μελέτη μας. Οι ασθενείς αυτοί είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με εκτεταμένο τοπο-περιοχικό λεμφαδενικό καθαρισμό ή δειγματοληψία λεμφαδένων, για διαγνωσμένο, εντοπισμένο και χειρουργικά εξαιρεσιμο, ή ύποπτο ΚΠ. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί στις συμβατικές εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις του προεγχειρητικού ελέγχου και της σταδιοποίησης για ΚΠ, όπως σπιρομετρία, CXR, CT εγκεφάλου, CT θώρακος και κοιλίας με σκιαγραφικό μέσο καθώς και βρογχοσκόπηση. Η Αρχή Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων (*Commissariat à la protection de la vie privée du Canada*) δεν απαίτησε έγκριση ή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης των ασθενών, για μια αναδρομική μελέτη όπως τη δική μας.

Τα κριτήρια ένταξης σε αυτή τη μελέτη απαιτούσαν τη διενέργεια μιας ολόσωμης ^{18}F -FDG PET/CT που να έχει πραγματοποιηθεί στο ανωτέρω νοσηλευτικό ίδρυμα, μιας CT θώρακος και CT άνω κοιλίας με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού, όλες εντός 3-4 εβδομάδων πριν την χειρουργική επέμβαση. Ο ΚΠ έπρεπε να διαγνωστεί, παθολογοανατομικά/κυτταρολογικά πριν ή, εάν ήταν ύποπτος, μετά την χειρουργική εκτομή. Οι ασθενείς που είχαν ιστορικό διαβήτη τύπου 1, που είχαν υποβληθεί σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, είχαν

συνυπάρχουσες κακοήθειες ή γνωστή N_2 και πλέον νόσο, είχαν πραγματοποιήσει την σάρωση $^{18F}\text{-FDG}$ PET/CT αλλαχού ή είχαν καλοήγη όζο πνεύμονα, αποκλείστηκαν από την μελέτη. Επιπλέον αποκλείστηκαν ασθενείς με εξωθωρακικές μεταστάσεις, κακοήθειες υπεζωκοτικές συλλογές και διήθηση της αορτής και άλλων μεγάλων αγγείων. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και τα παθολογοανατομικά ευρήματα τους συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Σχεδιασμός μελέτης

Έγινε πλήρης καταγραφή του ιστορικού, των συμπτωμάτων, των φυσικών ευρημάτων και των αποτελεσμάτων των αιματολογικών εξετάσεων όλων των ασθενών. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε βρογχοσκόπηση για διαγνωστικούς λόγους. Σε περίπτωση αρνητικής ή ύποπτης για κακοήθεια έκβασης της βρογχοσκόπησης, εάν δεν υπήρχε απόλυτη αντένδειξη και αν η εντόπιση του όγκου ήταν τέτοια που να το υποστηρίζει, υποβάλλονταν σε FNA ή σε διαθωρακική βιοψία όγκου (*core needle biopsy, CNB*). Επιπλέον, σε περίπτωση που η δειγματοληψία των ύποπτων λεμφαδένων θα ήταν αδύνατη κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης λόγω ετερόπλευρης εντόπισης τους και για αποκλεισμό της N_2 νόσου, οι ασθενείς είχαν επιλεγεί να πραγματοποιήσουν *υπέρηχο-βρογχοσκόπηση και λήψη βιοψίας με αναρρόφηση δια βελόνης (endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA)* ή EUS. Ακόμη, σε ασθενείς με σημαντικές μεσοθωρακικές λεμφαδενοπάθειες και όπου υπήρχε ένδειξη, είχε πραγματοποιηθεί συστηματικά μεσοθωρακοσκόπηση. Όλα τα δείγματα είχαν αξιολογηθεί από ειδικούς κυτταρολόγους ή/και παθολογοανατόμους.

Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε CT θώρακος, σε CT άνω κοιλίας με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού, σε CT ή MRI εγκεφάλου και έτσι είχαν σταδιοποιηθεί συμβατικά ενώ είχαν πραγματοποιήσει και ολόσωμο $^{18F}\text{-FDG}$ PET/CT, όπως αναφέρθηκε. Σε καμία περίπτωση το μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ της διενέργειας της CT και του $^{18F}\text{-FDG}$ PET/CT δεν ξεπερνούσε τις δέκα ημέρες. Τα ευρήματα στον κάθε ασθενή εξετάστηκαν από δύο έμπειρους ακτινολόγους και έναν πυρηνικό φυσικό (έχοντας ο καθένας περισσότερα από 5 χρόνια εμπειρίας στη μελέτη $^{18F}\text{-FDG}$ PET/CT) οι οποίοι δεν είχαν επίγνωση των κλινικών αποτελεσμάτων καθώς και

των ιστολογικών ευρημάτων. Αναλύθηκαν πρώτα όλες οι εικόνες CT και ορίστηκε το *κλινικό στάδιο TNM (cTNM)*. Μετά την εξέταση των εικόνων CT για τον κάθε ασθενή, αξιολογήθηκαν οι εικόνες PET/CT και γινόταν εκ νέου κλινική σταδιοποίηση TNM για αυτή την μέθοδο. Έτσι, ερμηνεύτηκαν οι εικόνες PET/CT χωριστά από τα ευρήματα CT και στη συνέχεια συσχετίστηκαν. Επελέγη αυτή η προσέγγιση για να μην επηρεαστεί η ανάγνωση των συνδυασμένων εικόνων PET/CT από την CT και αντίστροφα. Τα δεδομένα της ακτινολογικής σταδιοποίησης στη συνέχεια, συγκρίθηκαν με τα παθολογοανατομικά/κυτταρολογικά ευρήματα που βρέθηκαν προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά και υπολογίστηκαν οι βασικές παράμετροι διαγνωστικής Acc για την $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT και την CT. Η σταδιοποίηση έγινε σύμφωνα με τις αρχές της 7ης έκδοσης της ταξινόμησης TNM, η οποία επεξεργάστηκε το 2007.

Οι υπολογισμοί των παραμέτρων της Acc, βασίστηκαν στο σύνολο των ασθενών με θετικά και αρνητικά αποτελέσματα στη κάθε δοκιμασία σε άτομα με ή χωρίς την ασθένεια.

Τα παθολογοανατομικά αποτελέσματα και η σχετική σταδιοποίηση (*pTNM*) χρησίμευσαν ως πρότυπο αναφοράς σε κάθε ασθενή. Τα ληφθέντα αποτελέσματα των δύο ακτινολογικών μεθόδων συγκρίθηκαν με τα ευρήματα αναφοράς. Τα αποτελέσματα ταξινομούνται στον Πίνακα 3, συμπεριλαμβανομένων των ΑΘ, ΑΑ, ΨΘ, και των ΨΑ αποτελεσμάτων. Στη συνέχεια, για να αξιολογηθεί η Acc των μεθόδων, υπολογίστηκαν οι ακόλουθες παράμετροι: ευαισθησία (Se), ειδικότητα (Sp), διαγνωστική ακρίβεια (Acc), θετική και αρνητική προγνωστική αξία (PPV και NPV), όλα εκφραζόμενα με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI). Με τον υπολογισμό της Se, της Sp, της PPV και NPV και της Acc αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα κάθε επιμέρους διαγνωστικής μεθόδου.

Ακτινολογική απεικόνιση και αξιολόγηση των δεδομένων

Οι απεικονίσεις $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT και CT είχαν γίνει στο νοσηλευτικό ίδρυμα *Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Quebec (IUCPQ)*, στο Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής με συσκευή *GE Healthcare Discovery RX (16 slice) PET/CT System* και στο Ακτινολογικό τμήμα με *Siemens SOMATOM Definition Flash CT Scanner* αντίστοιχα. Οι εικόνες PET/CT και CT που είχαν προκύψει

αποθηκεύονταν σε κατάλληλο Σύστημα Διαχείρισης και Μεταφοράς Εικόνων για μετέπειτα αναπαραγωγή, απεικόνιση και επεξεργασία (*Picture Archiving and Communications Systems, PACS Workstation*). Το PACS διέθετε έναν διαχειριστή (*server*) ο οποίος ήταν συνδεδεμένος μέσω δικτύου με τερματικά και σταθμούς εργασίας. Οι ιατρικές εικόνες και τα ιατρικά δεδομένα αποθηκεύονταν, αρχειοθετούνταν και διαχειρίζονταν από τον διαχειριστή.

Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είχαν υποβληθεί σε προεγχειρητική CT θώρακος, όπως αναφέρθηκε. Κάθε ασθενής έμενε νηστικός για 6 ώρες πριν υποβληθεί στη CT. Εγχέονταν ενδοφλεβίως 100 ml ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου (*Ultravist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany*), που περιέχει 300 mg ιωδίου/ml, με ρυθμό έγχυσης 2,5 ml/sec. Η σάρωση άρχιζε 25-30 δευτερόλεπτα μετά την έγχυση, στα 130 kVp και 130-400 mAs με πάχος τομής 5 mm, βήμα δέσμης 1,0-1,5 και διάστημα ανακατασκευής στα 3,0 mm. Γίνονταν σαρώσεις από την υπερκλείδια περιοχή έως την μεσότητα των νεφρών κατά τη διάρκεια μιας βαθιάς εισπνοής. Οι τομές εξετάστηκαν στο παράθυρο μεσοθωρακίου (εύρος και κέντρο παραθύρου 400 HU και 20 HU αντίστοιχα) και στο παράθυρο πνεύμονα (εύρος και κέντρο παραθύρου 1500 HU και 700 HU αντίστοιχα). Η σταδιοποίηση των όγκων με CT βασίστηκε στην προεγχειρητική CT θώρακος (όχι την CT χαμηλής δόσης της συνδυασμένης PET/CT) σύμφωνα με το αναθεωρημένο Διεθνές Σύστημα για τη σταδιοποίηση του ΚΠ όπως έχει εγκριθεί από την *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* και την *Union Internationale Contre le Cancer* για την ταξινόμηση του ΚΠ ⁽⁴⁵⁶⁾. Η σταδιοποίηση του όγκου έγινε με βάση το μέγεθος της βλάβης, την εντόπισή της, τη συμμετοχή του υπόλοιπου παρεγχύματος ή του θωρακικού τοιχώματος και την απόσταση του πρωτοπαθούς όγκου από την τρόπιδα. Οι λεμφαδενικοί σταθμοί αξιολογήθηκαν και ταξινομήθηκαν σε 14 ομάδες, σύμφωνα με τον λεμφαδενικό χάρτη της σταδιοποίησης του ΚΠ που προτάθηκε από τους *Mountain* και *Dressler* ⁽⁴⁵⁷⁾: ως ομάδα 1 οι ανώτατοι μεσοθωρακικοί ή κατώτατοι τραχηλικοί (1R, δεξιά, 1L, αριστερά), ομάδα 2 οι άνω παρατραχειακοί (2R, δεξιά, 2L, αριστερά), ομάδα 3 οι προαγγειακοί και οπισθοτραχειακοί, ομάδα 4 οι κάτω παρατραχειακοί (4R, δεξιά, 4L, αριστερά), ομάδα 5 οι υποαορτικοί (αορτο-πνευμονικού παραθύρου), ομάδα 6 οι

παραορτικοί (ανιούσας αορτής ή φρενικού νεύρου), ομάδα 7 οι υποτροπιδικοί, ομάδα 8 οι παραισοφαγικοί, ομάδα 9 οι του πνευμονικού συνδέσμου (9R, δεξιά, 9L, αριστερά), ομάδα 10 οι πυλαίοι (10R, δεξιά, 10L, αριστερά), ομάδα 11 οι μεσολόβιοι, ομάδα 12 οι λοβαίοι, ομάδα 13 οι τμηματικοί και ομάδα 14 οι υποτμηματικοί. Στη μελέτη μας, οι λεμφαδένες γύρω από την περιοχή της πύλης ταξινομήθηκαν ως ομάδα 10 (N_1 λεμφαδένες) και θεωρούνταν θετικοί για κακοήθεια όταν η μεγαλύτερη διάμετρος τους ήταν > 1 εκ⁽³⁸⁹⁾. Η αξιολόγηση των λεμφαδένων βασίστηκε στο μέγεθος. Όλοι οι ασθενείς θεωρήθηκε ότι έχουν μη σημαντικούς μεσοθωρακικούς λεμφαδένες όταν εκείνοι είχαν διάμετρο του βραχύτερου άξονα τους < 1 εκ. Οι λεμφαδένες που είχαν διάμετρο του βραχύτερου άξονα τους > 1 εκ. ορίστηκαν ως κακοήθεις⁽⁴⁶⁰⁾. Η παρουσία νέκρωσης εντός των λεμφαδένων ήταν σημάδι κακοήθειας, ανεξάρτητα από το μέγεθος τους. Εάν οι μεσοθωρακικοί ή πυλαίοι λεμφαδένες περιείχαν αποτιτανώσεις, θεωρούνταν ως καλοήθεις, ανεξάρτητα του μεγέθους τους. Επιπλέον, η παρουσία μίας κεντρικής περιοχής του όγκου χωρίς πρόσληψη σκιαγραφικού, που υποδηλώνει κεντρική νέκρωση, θεωρήθηκε σημείο κακοήθειας, ανεξάρτητα από το μέγεθος του όζου/μάζας⁽³⁹³⁾. Οι εικόνες CT εξετάστηκαν στο στεφανιαίο, εγκάρσιο και οβελιαίο επίπεδο.

Στις σαρώσεις PET, είχε ζητηθεί από τους ασθενείς να μη λάβουν τροφή για 4-6 ώρες πριν την εξέταση, ενώ δίνονταν σε όλους τους υποψηφίους ένα ήπιο αγχολυτικό για αποφυγή δυσάρεστων γεγονότων κατά την εξέταση. Σε κάθε ασθενή μετρούνταν τα επίπεδα γλυκόζης στον ορό τα οποία έπρεπε να είναι < 120 mg/l. Στη συνέχεια πριν τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου ο ασθενής ενυδατώνονταν και του ζητούνταν να ουρήσει για την καλύτερη κατανομή και αποβολή της περίσσειας της ραδιενεργού γλυκόζης. Ο εξεταζόμενος ανέμενε περίπου 50-60 λεπτά σε ήσυχο χώρο. Αργότερα ελάμβανε $387,9 \pm 31$ MBq (8,7-15,5 mCi) ^{18}F FDG ενδοφλεβίως και ακολουθούσε η σάρωση μετά από 1 ώρα περίπου. Οι σαρώσεις είχαν πραγματοποιηθεί με κεφαλουραία κατεύθυνση καλύπτοντας ένα πεδίο από το μέσο περίπου του κρανίου έως τον εγγύς μηρό. Ο χρόνος σάρωσης PET ήταν 45 λεπτά περίπου. Είχε χρησιμοποιηθεί, επιπλέον, σάρωση CT (με ακτινολογικά στοιχεία 140 kV και 80 mAs με πάχος τομής 5 mm) χαμηλής δόσης με έγχυση 15 ml ενδοφλεβίως

σκιαγραφικού (*Visipaque 320mg/ml*) για ανατομική εντόπιση και για διόρθωση των τυχόν εξασθενημένων εικόνων PET. Η CT θώρακος χαμηλής δόσης στη συνέχεια συνδυάζονταν με τις εικόνες PET. Η σταδιοποίηση των όγκων έγινε όπως και στη CT. Οι λεμφαδενικοί σταθμοί αξιολογήθηκαν βάση του ίδιου λεμφαδενικού χάρτη όπως και στη CT ⁽⁴⁵⁷⁾. Η ποιοτική αξιολόγηση των εικόνων PET είχαν γίνει σε περιοχές ενδιαφέροντος (ROI), κυκλικά γύρω από τον πρωτοπαθή όγκο ή τους λεμφαδένες, που είχαν εστιακά αυξημένη πρόσληψη FDG στις διάφορες τομές ⁽⁴⁶¹⁾. Η ποσοτική εκτίμηση είχε γίνει προσδιορίζοντας, στις ανωτέρω περιοχές, την τιμή SUV με λογισμικό πρόγραμμα ⁽⁴⁵⁹⁾. Τα αποτελέσματα της εξέτασης ^{18F}-FDG PET/CT αξιολογήθηκαν από ειδικούς στο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής.

Οι συνδυασμένες εικόνες ^{18F}-FDG PET/CT αξιολογήθηκαν σύμφωνα με το σύστημα AJCC για να δώσουν το TNM στάδιο κάθε ασθενούς. Η σταδιοποίηση πραγματοποιήθηκε όπως στην CT ⁽⁴⁵⁷⁾. Μια βλάβη που υποδήλωνε έναν πρωτοπαθή όγκο στη CT αλλά ήταν χαμηλού SUV_{max} στην PET, θεωρούνταν θετική και μια βλάβη που δεν υποδήλωνε όγκο στη CT, αλλά ήταν υψηλού SUV_{max} στην PET θεωρούνταν επίσης θετική για κακοήθεια στην ^{18F}-FDG PET/CT. Στη συνέχεια ακολουθούσαν οι επεμβατικές τεχνικές για την διάγνωση.

Αναδρομικά μελετώντας τα ευρήματα και χρησιμοποιώντας τις καμπύλες ROC για τον προσδιορισμό των διαχωριστικών ορίων τιμών (*cutoff values*), καταλήξαμε ότι ένας SUV της τάξης του 2,55 και 1,9 για τους N₁ και N₂ λεμφαδένες αντίστοιχα, είναι ιδανικός για τη διαφοροποίηση μεταξύ αρνητικών και θετικών λεμφαδένων, σε αυτό το σύστημα απεικόνισης, για τις ανάγκες προσδιορισμού των παραμέτρων της Acc. Έτσι, οι θετικοί στην PET λεμφαδένες θεωρήθηκαν θετικοί για διήθηση ακόμη και όταν είχαν διάμετρο του βραχύτερου άξονα τους < 1 εκ. Αρνητικοί λεμφαδένες στην PET θεωρήθηκαν καλοήθεις, ακόμη και όταν είχαν διάμετρο του βραχύτερου άξονα τους > 1 εκ.

Μέτρηση SUV_{max}

Για την ποσοτική ανάλυση της πρόσληψης του ^{18F}FDG, ο SUV_{max} αξιολογήθηκε στο πρόγραμμα *Xeleris* (*GE Healthcare, Waukesha, Wisconsin, USA*), όπου οι εικόνες CT, PET και οι συνδυασμένες εικόνες PET/CT ανοίγονταν ταυτόχρονα

και αξιολογούνταν από τους ειδικούς. Ο SUV_{max} των πρωτοπαθών όγκων, των πυλαίων και των μεσοθωρακικών λεμφαδένων μετρούνταν σε μια τομή σχεδιάζοντας, γύρω από την περιοχή με την υψηλότερη πρόσληψη ^{18}F FDG, μια περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) με διάμετρο 1,0 εκ. και στη συνέχεια εφαρμόζονταν ο σχετικός μαθηματικός τύπος, με τη βοήθεια κατάλληλου λογισμικού προγράμματος, που έδινε μια τιμή για τον SUV_{max} . Θεωρήσαμε ότι ο SUV του αίματος αντιπροσώπευε την κατώτερη μετρήσιμη πρόσληψη. Για να υπολογίσουμε το SUV του αίματος, τυχαία επιλέχθηκαν 20 ασθενείς, σχεδιάστηκε μια ROI 1,0 εκ. στο κέντρο της άνω κοίλης φλέβας σε τρεις διαδοχικές τομές κάθε ασθενή και καταγράφηκε ο μέσος SUV στις ROI. Ο μέσος όρος των 60 επιλεγμένων ROI υπολογίστηκε ότι αντιπροσωπεύουν τον SUV του αίματος. Οποιαδήποτε πρόσληψη λεμφαδένα πάνω από αυτή την τιμή, θεωρούνταν μετρήσιμη, καταγράφονταν και τελικά συγκρίνονταν με το αποτέλεσμα της παθολογοανατομικής έκθεσης για τη σχεδίαση της χαρακτηριστικής καμπύλης ROC.

Χειρουργικό πρωτόκολλο και είδος επεμβάσεων

Οι εκτομές των πνευμόνων είχαν πραγματοποιηθεί μαζί με λεμφαδενικό καθαρισμό των επιχώριων (πυλαίων και μεσοθωρακικών) λεμφαδένων, ο οποίος συνίστατο σε *enbloc* εκτομή όλων των λεμφαδένων στους σταθμούς 2 έως 4, 7 έως 9 και 10 έως 12 στο δεξιό ημιθωράκιο και των σταθμών 4 (όπου δυνατό), 9 και 10 έως 12 ⁽⁴⁶¹⁻⁴⁶³⁾ στο αριστερό ημιθωράκιο, σύμφωνα με τη χαρτογράφηση των επιχώριων λεμφαδένων του πνεύμονα του Αμερικάνικου Κολεγίου των Χειρουργών (*American College of Surgeons*) ⁽⁴⁵⁷⁾. Φυσικά ο λεμφαδενικός καθαρισμός δεν είχε εκτελεστεί σε αυτούς τους ασθενείς όπου οι λεμφαδένες ήταν < 5 χιλ. και άρα είχαν θεωρηθεί αρνητικοί ή δεν είχαν απεικονιστεί στην CT και στην ^{18}F -FDG PET/CT, ή ήταν μη ψηλαφητοί στις επεμβάσεις με θωρακοτομή. Όλες οι χειρουργικές εκτομές είχαν εκτελεστεί με επιτυχία από έμπειρους θωρακοχειρουργούς εντός 1-2 εβδομάδων μετά τη διενέργεια της CT και της ^{18}F -FDG PET/CT απεικόνισης, αφού είχαν εξετάσει τα ευρήματα τους προεγχειρητικά.

Η μεσοθωρακοσκόπηση πραγματοποιούνταν για την λήψη βιοψιών των ύποπτων λεμφαδένων στην παρατραχειακή περιοχή (σταθμοί 2R, 4R, 2L, 4L και τους πρόσθιους υποτροπιδικούς λεμφαδένες 7) ενώ EBUS-TBNA/EUS με ενδοσκοπικό

υπερηχογράφημα με λεπτή βελόνα είχε χρησιμοποιηθεί για την λήψη βιοψιών των ύποπτων υποτροπιδικών (σταθμός 7) και των παραοισοφαγικών (σταθμός 8) λεμφαδένων καθώς και του κατώτερου πνευμονικού συνδέσμου (σταθμός 9). Η ενδοσκοπική υπερηχογραφία είχε διεξαχθεί υπό ήπια ενσυνείδητη καταστολή^(464,465). Στους ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε σφηνοειδή εκτομή, η αιτία ήταν ένας λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής που δεν επέτρεπε μείζονα επέμβαση.

Παθολογοανατομική μεθοδολογία

Σε όλους τους 72 ασθενείς είχε γίνει καταγραφή του παθολογικού σταδίου της νόσου. Όλα τα παρασκευάσματα είχαν εξεταστεί από έμπειρους παθολογοανατόμους χρησιμοποιώντας παρασκευή κύβων παραφίνης για ιστοχημική χρώση και γίνονταν επιπλέον ανοσοϊστοχημεία. Τα παρασκευάσματα είχαν περιγραφεί με ακρίβεια. Είχε γίνει δηλαδή μακροσκοπική εξέταση του παρασκευάσματος με μέτρηση του μεγέθους του όγκου, μέτρηση της απόστασης από τα όρια εκτομής, συμμετοχή του πέρυξ της νόσου παρεγχύματος με πνευμονία, νέκρωση, εκτίμηση της διήθησης των κολοβωμάτων από καρκινικά κύτταρα. Επίσης είχε γίνει εκτίμηση των λεμφαδένων (εντόπιση και αριθμός) αλλά και μικροσκοπική εξέταση για την ανίχνευση διήθησης των λεμφαδένων στοιχείο σημαντικό για την ιστοπαθολογική ταξινόμηση του όγκου. Τα δείγματα είχαν παραληφθεί από τις ομάδες των παθολογοανατόμων, είχαν μονιμοποιηθεί σε 10% ουδέτερο ρυθμιστικό διάλυμα φορμόλης, είχε γίνει η λήψη μικρών τομών για τα πλακάκια, είχαν χρωματιστεί με αιματοξυλίνη-ηωσίνη και είχαν εξεταστεί με οπτικό μικροσκόπιο.

Τελικά το παθολογικό στάδιο της νόσου καταγράφηκε. Η τελική παθολογοανατομική σταδιοποίηση συγκρίθηκε με την προεγχειρητική σάρωση^{18F-FDG}PET/CT και CT.

Στατιστική

Τα ευρήματα^{18F-FDG}PET/CT και CT συσχετίστηκαν με τα παθολογοανατομικά/κυτταρολογικά αποτελέσματα. Υπολογίστηκαν η Se, η Sp, η PPV, η NPV και η Acc των δύο δοκιμασιών για την αξιολόγηση της διήθησης των N₁ και των μεσοθωρακικών λεμφαδένων. Ακόμη το παθολογοανατομικό στάδιο και ο SUV_{max} των

N_1 και των μεσοθωρακικών λεμφαδένων χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της καμπύλης ROC ώστε να καθοριστούν τα διαχωριστικά όρια τιμών (*cutoff values*) του SUV πάνω από τα οποία οι λεμφαδένες θεωρούνταν θετικοί για διήθηση. Οι σχέσεις μεταβλητών όπως το μέγεθος του όγκου με τη διήθηση ή όχι των λεμφαδένων, αναλύθηκαν με παραμετρικές μεθόδους. Παραμετρικές μέθοδοι (συντελεστής συσχέτισης *Pearson*) χρησιμοποιήθηκαν επίσης για την εκτίμηση της σχέσης μεταξύ του μεγέθους και του SUV_{max} του όγκου. Οι διαφορές των απεικονιστικών μεθόδων στη σταδιοποίηση αξιολογήθηκαν με *t-test*, *Fisher Exact test* (*chi-square test*) και *McNemar test*. Η τιμή του επιπέδου σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05.

Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών ορίστηκαν ως αληθινά θετικά (ΑΘ) όταν επιβεβαιώθηκαν ιστολογικά και ως ψευδώς θετικά (ΨΘ) όταν η ιστοπαθολογική εξέταση δεν έδειξε μετάσταση. Αληθώς αρνητικά (ΑΑ) ορίστηκαν όταν η ιστοπαθολογική εξέταση δεν έδειξε μεταστατική νόσο και ως ψευδώς αρνητικά (ΨΑ) όταν υπήρχε ιστοπαθολογική απόδειξη. Οι τύποι για τον υπολογισμό της Acc και των παραμέτρων της, της CT και της PET-CT αντίστοιχα, αναφέρονται στο Γενικό μέρος. Το $p \leq 0,05$ θεωρήθηκε ότι υποδεικνύει μια στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση *SPSS Statistics 17.0 για Windows* (*SPSS A.E., Chicago, IL*).

Αποτελέσματα

Ιστολογικά και απεικονιστικά ευρήματα.

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα ευρήματα των μεταβλητών της μελέτης. Αυτοί οι 72 ασθενείς είχαν συνολικά 79 εστίες ΚΠ (5 ασθενείς είχαν ταυτόχρονα 2 βλάβες και 1 είχε ταυτόχρονα 3 αλλοιώσεις). Όπως είχε διαγνωστεί μετεγχειρητικά, σε 1 ασθενή επρόκειτο για δύο σύγχρονους πρωτοπαθείς όγκους, σε 3 ήταν όγκοι σταδίου T_3 και σε 2 ήταν σταδίου T_4). Η ιστολογική έκθεση είχε δείξει ADC σε 43 ασθενείς, SCLC σε 21, LCNLC σε 1, αδενοπλακώδες Ca σε 2, μικτό ADC σε 4 και ΜΚΠ σε 1. Οι δύο βλάβες των ασθενών με τους σύγχρονους πρωτοπαθείς όγκους ήταν ADC. Σε όλους τους 72 ασθενείς δεν είχε αποδειχθεί εξωθωρακική μεταστατική βλάβη. Το μέγεθος του όγκου είχε μετρηθεί κατά τη διάρκεια της παθολογοανατομικής εξέτασης. Τα

μεγέθη των πρωτοπαθών όγκων κυμαίνονταν από 0,8 έως 9,5 εκ. με μέση ($\pm$ SD) τιμή 2,82 ($\pm$ 1,79) εκ. Η μέση τιμή ($\pm$ SD) των διαμέτρων των πρωτοπαθών όγκων στη N₀ νόσο ήταν 2,75 ($\pm$ 1,76) εκ. και στη N₊ νόσο 3,2 ($\pm$ 1,97) εκ.

Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει οριστική χειρουργική θεραπεία. Σε 11 ασθενείς ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής ήταν υπερβολικά περιορισμένος για την εκτέλεση λοβεκτομής και έτσι είχαν υποβληθεί σε σφηνοειδή εκτομή ή τυπική τμηματεκτομή. Συνολικά είχε πραγματοποιηθεί κάθε είδους εκτομή με τη βοήθεια της VATS (n=52) ή με κλασσική θωρακοτομή (n=20). Οι θωρακοσκοπικές εκτομές περιελάμβαναν μονές σφηνοειδείς εκτομές (μη ανατομικές τμηματεκτομές, *wedge*) (n=10), διπλές σφηνοειδείς εκτομές στον ίδιο ή σε περισσότερους λοβούς στον ίδιο πνεύμονα (n=1), ανατομικές τμηματεκτομές (n=3), λοβεκτομές (n=35), διλοβεκτομές (n=3). Οι εκτομές με κλασσική θωρακοτομή περιελάμβαναν λοβεκτομές (n=4), λοβεκτομές με βρογχοπλαστική «δίκην περιχειρίδας» (*sleeve lobectomy*) (n=5), λοβεκτομές με βρογχοπλαστική «δίκην περιχειρίδας» σε συνδυασμό με τμηματεκτομή του εναπομείναντος παρεγχύματος (n=1), διλοβεκτομές (n=1), πνευμονεκτομές (n=7), πνευμονεκτομές με εκτομή θωρακικού τοιχώματος (n=1) και πνευμονεκτομές με τραχειο-βρογχοπλαστική (*sleeve pneumonectomy*) (n=1).

Το στάδιο T των όγκων προσδιορίστηκε σε όλους τους ασθενείς και περιελάμβανε T_{1a} σε 30 (41,7%) ασθενείς, T_{1b} σε 15 (20,8%), T_{2a} σε 14 (19,5%), T_{2b} σε 7 (9,7%), T₃ σε 4 (5,6%) και T₄ σε 2 (2,7%) ασθενείς. Έτσι η παθολογοανατομική σταδιοποίηση (pTNM) κατέδειξε στο στάδιο IA 39 (54,2%) ασθενείς, στο στάδιο IB 10 (13,9%), στο στάδιο IIA 15 (20,8%), στο στάδιο IIB 4 (5,5%), στο στάδιο IIIA 3 (4,2%) και στο στάδιο IIIB 1 (1,4%) ασθενή.

Από τις πρωτοπαθείς βλάβες (n=73), 61,6% εντοπίζονταν στους άνω λοβούς, με 32,9% (n=24) στον δεξιό άνω λοβό και 28,8% (n=21) στον αριστερό άνω λοβό, το 34,3% βρέθηκε στους κάτω λοβούς, με το 13,7% (n=10) στον αριστερό κάτω λοβό και 20,5% (n=15) στο δεξιό κάτω λοβό, ενώ ένα 4,1% (n=3) ήταν στον μέσο λοβό. 44 (60%) πρωτοπαθείς βλάβες ήταν όζοι ενώ 4 (5,5%) ήταν του τύπου θολής υάλου.

Μεταβλητή	Κατανομή τιμών
Φύλο (% των ασθενών)	
Ανδρες	69,4% (n=50)
Γυναίκες	30,6% (n=22)
Ηλικία (έτη)	
Μέση τιμή ($\pm$ SD)	65,6 ($\pm$ 9,36)
Εύρος τιμών	49 έως 85
Ιστολογικός τύπος (% των ασθενών)	
Αδενοκαρκίνωμα	59,7% (n=43)
Πλακώδες καρκίνωμα	29,2% (n=21)
Άλλοι ιστολογικοί τύποι	11,1% (n=8)
Εντόπιση (% των πρωτοπαθών όγκων)	
Δεξιός άνω λοβός	32,9% (n=24)
Μέσος λοβός	4,1% (n=3)
Δεξιός κάτω λοβός	20,5% (n=15)
Αριστερός άνω λοβός	28,7% (n=21)
Αριστερός κάτω λοβός	13,7% (n=10)
Παθολογικό στάδιο (% των ασθενών)	
IA	54,2% (n=39)
IB	13,9% (n=10)
IIA	20,8% (n=15)
IIB	5,5% (n=4)
IIIA	4,2% (n=3)
IIIB	1,4% (n=1)
Παθολογικό T στάδιο (% των ασθενών)	
T1a	41,7% (n=30)
T1b	20,8% (n=15)
T2a	19,5% (n=14)
T2b	9,7% (n=7)
T3	5,6% (n=4)
T4	2,7% (n=2)
Παθολογικό N στάδιο (% των ασθενών)	
N0	84,7% (n=61)
N1	11,1% (n=8)
N2	4,2% (n=3)
Μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (εκ.)	
Μέση τιμή ($\pm$ SD)	2,82 ($\pm$ 1,79)
Εύρος τιμών	0,8 έως 9,5
SUV_{max} του πρωτοπαθούς όγκου	
Μέση τιμή ($\pm$ SD)	7,59 ($\pm$ 5,62)
Εύρος τιμών	0 έως 25,5
Είδος επέμβασης (% των ασθενών)	
Σφηνοειδείς εκτομές (μη ανατομικές τμηματεκτομές, wedge)	15,3% (n=11)
Ανατομικές τμηματεκτομές	4,2% (n=3)
Λοβεκτομές	62,5% (n=45)
Διλοβεκτομές	5,5% (n=4)
Πνευμονεκτομές	12,5% (n=9)

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των ασθενών.

Εικοσιπέντε ασθενείς (n=28) είχαν υποβληθεί σε επεμβατική σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ^{18}F -FDG PET/CT. Τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση είχε πραγματοποιηθεί σε 13 ασθενείς για βιοψία των λεμφαδένων 2R, 4R, 2L, 4L και 7.

Σε κανέναν ασθενή δεν είχε βρεθεί κατά τη διάρκεια αυτών των μεσοθωρακοσκοπήσεων N_2 νόσος έτσι ώστε κανένας ασθενής δεν αποκλείστηκε από την μελέτη. EBUS-TBNA είχε γίνει σε 14 ασθενείς επίσης χωρίς να έχει πιστοποιηθεί κάποια N_2 νόσος, ενώ EUS σε έναν ασθενή. Στη συνέχεια οι ασθενείς, που είχαν θεωρηθεί αρνητικοί ως προς τους N_2 λεμφαδένες, είχαν υποβληθεί σε θωρακοτομή, εκτομή πνεύμονα και πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό ή δειγματοληψία ανάλογα των προεγχειρητικών ενδείξεων και ευρημάτων. Οι ενδοπνευμονικοί λεμφαδένες (σταθμοί 12 και 13) είχαν αποσταλεί για εξέταση μαζί με τα παρασκευάσματα. Στο ύψος της τρόπιδας, οι ετερόπλευροι μεσοθωρακικοί λεμφαδένες, οι οποίοι βρίσκονταν στον ετερόπλευρο κύριο βρόγχο, είχαν αφαιρεθεί σε 18 ασθενείς.

Στην παθολογοανατομική εξέταση 61 ασθενείς (84,7%) δεν είχαν παρουσιάσει λεμφαδενικές μεταστάσεις (N_0), 8 (11,1%) είχαν N_1 νόσο και 3 (4,2%) είχαν παρουσιάσει N_2 νόσο. Συνολικά, στους 72 ασθενείς, είχαν ληφθεί δείγματα από 382 λεμφαδενικούς σταθμούς, είτε με EBUS-EUS είτε διεγχειρητικά (5,3 σταθμούς ανά ασθενή περίπου). Από αυτούς, 232 ήταν από N_2 μεσοθωρακικούς σταθμούς και 150 ήταν πυλαίοι, μεσολόβιοι και άλλοι N_1 λεμφαδένες. Αναλυτικότερα, είχαν ληφθεί 9 άνω παρατραχειακοί (σταθμός 2), 3 προ-αγγειακοί και οπισθοτραχειακοί (σταθμός 3), 68 κατώτεροι παρατραχειακοί (σταθμός 4), 29 υπο-αορτικοί (σταθμός 5), 5 παραορτικοί (σταθμός 6), 83 υποτροπιδικοί (σταθμός 7), 13 παραοισοφαγικοί (σταθμός 8), 22 του πνευμονικού συνδέσμου (σταθμός 9), 67 πυλαίοι (σταθμός 10), 68 μεσολόβιοι και 15 λοβαίοι και τμηματικοί σύμφωνα με την παθολογοανατομική εξέταση. Από αυτούς, 23 λεμφαδένες (6%) σε 11 ασθενείς αποδείχθηκαν θετικοί για κακοήθεια. Μεταξύ των θετικών λεμφαδένων υπήρχαν 5 πυλαίοι, 9 μεσολόβιοι, 2 λοβαίοι, 2 του αορτοπνευμονικού παραθύρου, 3 υποτροπιδικοί λεμφαδένες, 1 παραοισοφαγικός και 1 του πνευμονικού συνδέσμου.

Η CT παρείχε πρόσθετες πληροφορίες σε 27 (37,5%) από τους 72 ασθενείς. Οι πρόσθετες πληροφορίες ήταν μια πιο ακριβής αξιολόγηση της διήθησης του σπλαγχνικού υπεζωκότα σε 2 ασθενείς, πιο ακριβής εκτίμηση N_1 διηθημένων λεμφαδένων σε 2 ασθενείς, πιο σωστή διαφοροποίηση μεταξύ όγκου και φλεγμονής πέριξ του όγκου, τύπου αποφρακτικής πνευμονίας ή ατελεκτασίας, σε 2 ασθενείς.

Ακόμη, στην CT υπήρχε πληρέστερη περιγραφή του πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα, βρογχεκτασίες κ.α.) σε 5 ασθενείς, ανεύρεση και άλλων μικροοζιδίων πιθανότατα καλοήθων, πλην της κύριας εστίας και περιγραφή των χαρακτήρων τους (ποσοστό πυκνότητας του κέντρου τους, ασβεστοποιημένων ή μη, αμετάβλητου μεγέθους ή μη, λόγω της δυνατότητας επανάληψης της μεθόδου) σε 7 ασθενείς. Τέλος, σε 9 ασθενείς είχε γίνει καλύτερη περιγραφή της ακριβούς εντόπισης της βλάβης και των ανατομικών σχέσεων με άλλα δομικά στοιχεία των πνευμόνων (αγγεία, βρόγχους κ.α.). Συνολικά, η CT παρείχε ακριβέστερες πληροφορίες στις ανατομικές σχέσεις των πρωτοπαθών όγκων και των λοιπών δομών και στον χαρακτηρισμό των GGO πυκνώσεων.

Σε σύγκριση με την CT, η συνδυασμένη $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT παρείχε πρόσθετες πληροφορίες σε 36 από τους 72 ασθενείς (45,8%). Οι πρόσθετες πληροφορίες ήταν, μια πιο ακριβής ανίχνευση διηθημένων N_1 λεμφαδένων σε 5 ασθενείς, μια πιο ακριβής ανίχνευση διηθημένων λεμφαδένων μεσοθωρακίου σε 1 ασθενή και μια πιο σωστή διαφοροποίηση μεταξύ όγκου και φλεγμονής πέριξ του όγκου τύπου αποφρακτικής πνευμονίας ή ατελεκτασίας σε 11 ασθενείς. Ακόμη, στην $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT υπήρχε πληρέστερη περιγραφή της διήθησης του θωρακικού τοιχώματος σε 2 ασθενείς, ενώ έγινε αναφορά στη μεταβολική δραστηριότητα ή όχι των ανευρεθέντων στην εξέταση οζιδίων πέραν της κύριας βλάβης σε 17 ασθενείς. Συνολικά, η $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT παρείχε ακριβέστερες πληροφορίες στην πιθανότητα διήθησης των λεμφαδένων και στις μεταβολικά ενεργείς βλάβες του παρεγχύματος καθώς και πέριξ αυτών.

Ο $\text{SUV}_{\max}$ των πρωτοπαθών όγκων κυμαινόταν από 0 έως 25,5 με μέση ($\pm$ SD) τιμή $7,59 \pm 5,62$. 20 από τις πρωτοπαθείς βλάβες (27,4%) είχαν $\text{SUV}_{\max} < 2,5$ και 53 βλάβες (72,6%) $> 2,5$. Πρόσληψη FDG στους πρωτοπαθείς όγκους σημειώθηκε σε 70 από αυτούς ενώ δεν έγινε πρόσληψη σε 3 (4,1%). Δεν υπήρχε καμία σημαντική

διαφορά στον SUV_{max} μεταξύ ADC και SCLC ($p > 0,05$, $95\% = CI$). Ο συντελεστής συσχέτισης *Pearson* ήταν σημαντικός μεταξύ του SUV_{max} των πρωτοπαθών όγκων και του μεγέθους αυτών [$p < 0,01$, $r(71) = 74,7\%$]. Αντίθετα, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και της διήθησης των N_1 ($p < 0,01$, $r = 10,5\%$) και N_2 ($p < 0,01$, $r = -14,9\%$) λεμφαδένων.

Ικανότητα των απεικονιστικών μεθόδων στη διάγνωση του μεγέθους του πρωτοπαθούς όγκου (T).

Το κλινικό στάδιο T των όγκων προσδιορίστηκε σε όλους τους ασθενείς με CT και ^{18}F -FDG PET/CT. Η κλινική T σταδιοποίηση με την CT περιελάμβανε T_{1a} σε 29 (40,3%) ασθενείς, T_{1b} σε 17 (23,6 %), T_{2a} σε 13 (18%), T_{2b} σε 6 (8,3%), T_3 σε 5 (7%) και T_4 σε 2 (2,8%) ασθενείς. Η CT αξιολόγησε με ακρίβεια το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (T) σε 20 (27,8%) από τους 72 ασθενείς, υποεκτίμησε το μέγεθος σε 34 (47,2%) ασθενείς και το υπερεκτίμησε σε 18 (25%) άτομα. Η σταδιοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου στην CT ήταν λανθασμένη σε 7 (16,3%) από 43 ασθενείς με T_1 και σε 5 (23,8%) από 21 με T_2 . Έτσι, υπήρχε σημαντική διαφορά στην CT εκτίμηση του σταδίου T σε σχέση με την τελική παθολογοανατομική έκθεση [$p = 0,031$, $95\%CI = (-0,27) - (-0,01)$, *ζευγαρωτό t-test*]

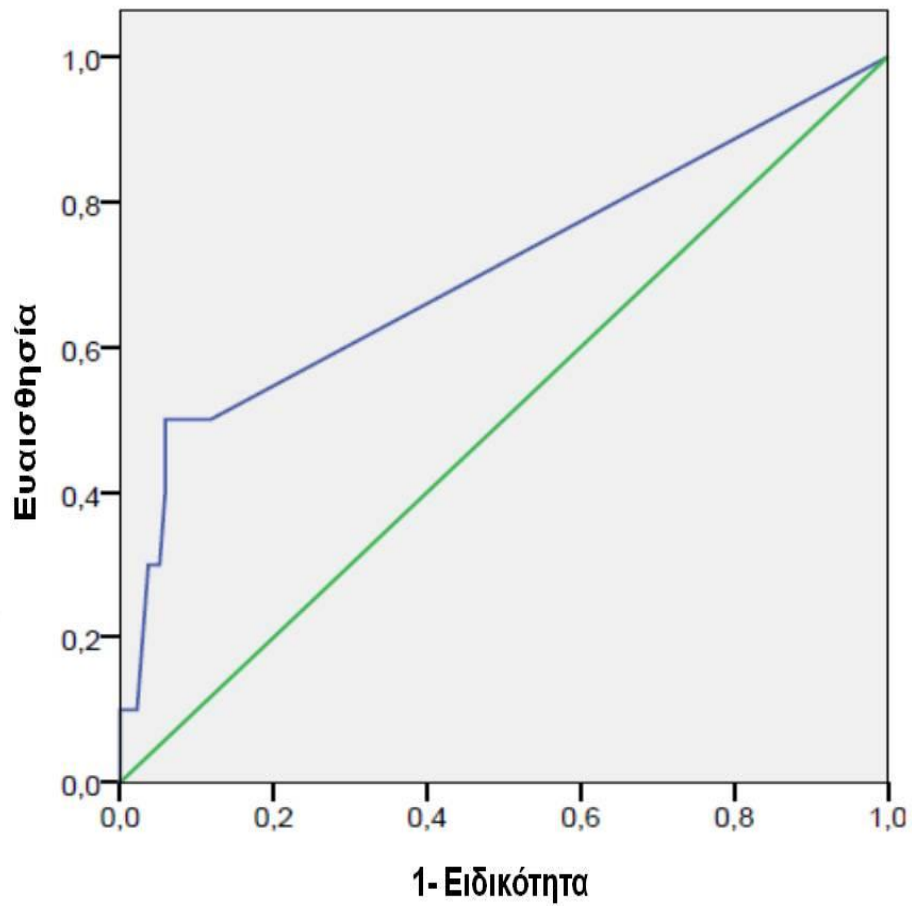
Η κλινική T σταδιοποίηση με την ^{18}F -FDG PET/CT περιελάμβανε T_{1a} σε 32 (44,5%) ασθενείς, T_{1b} σε 13 (18%), T_{2a} σε 15 (20,8%), T_{2b} σε 6 (8,3%), T_3 σε 4 (5,6%) και T_4 σε 2 (2,8%) ασθενείς. Η ^{18}F -FDG PET/CT αξιολόγησε με ακρίβεια το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (T) σε 55 (76,4%) από τους 72 ασθενείς, υποεκτίμησε το μέγεθος σε 12 (16,7%) και το υπερεκτίμησε σε 5 (6,9%) ασθενείς. Η σταδιοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου στην ^{18}F -FDG PET/CT ήταν λανθασμένη σε 3 (7%) από τους 43 ασθενείς με T_1 και σε 2 (9,5%) από τους 21 με T_2 νόσο. Ομοίως, υπήρχε σημαντική διαφορά στην ^{18}F -FDG PET/CT εκτίμηση του σταδίου T σε σχέση με την τελική παθολογοανατομική έκθεση [$p = 0,05$, $95\%CI = (-0,23) - (-0,0001)$, *ζευγαρωτό t-test*]. Ωστόσο, η διαφορά στην κλινική σταδιοποίηση του μεγέθους T του όγκου, μεταξύ της CT και της ^{18}F -FDG PET/CT δεν ήταν σημαντική [$p = 0,525$, $95\%CI = (-0,055) - (0,1)$, *ζευγαρωτό t-test*].

Ικανότητα των απεικονιστικών μεθόδων στη διάγνωση των μεταστατικών λεμφαδένων (N).

Συγκρίνοντας τους SUV_{max} των N_1 και των μεσοθωρακικών N_2 λεμφαδένων, η μέση τιμή τους ($mean_{N1,N2} \pm SD_{N1,N2}$) βρέθηκε να μην διαφέρει σημαντικά μεταξύ τους [$0,4 \pm 1,03$ για τους N_1 , $0,58 \pm 2,66$ για τους N_2 , [$p = 0,427$, $95\%CI = (-0,629) - (0,26)$]. Τα διαχωριστικά όρια τιμών του SUV_{max} των N_1 και N_2 λεμφαδένων υπολογιζόμενα με την καμπύλη ROC ήταν 2,55 (Σχήμα 4) και 1,9 (Σχήμα 5) αντίστοιχα όπως αναφέρονται στον Πίνακα 3. Από τους 382 λεμφαδένες που αξιολογήθηκαν παθολογοανατομικά, 23 ήταν διηθημένοι.

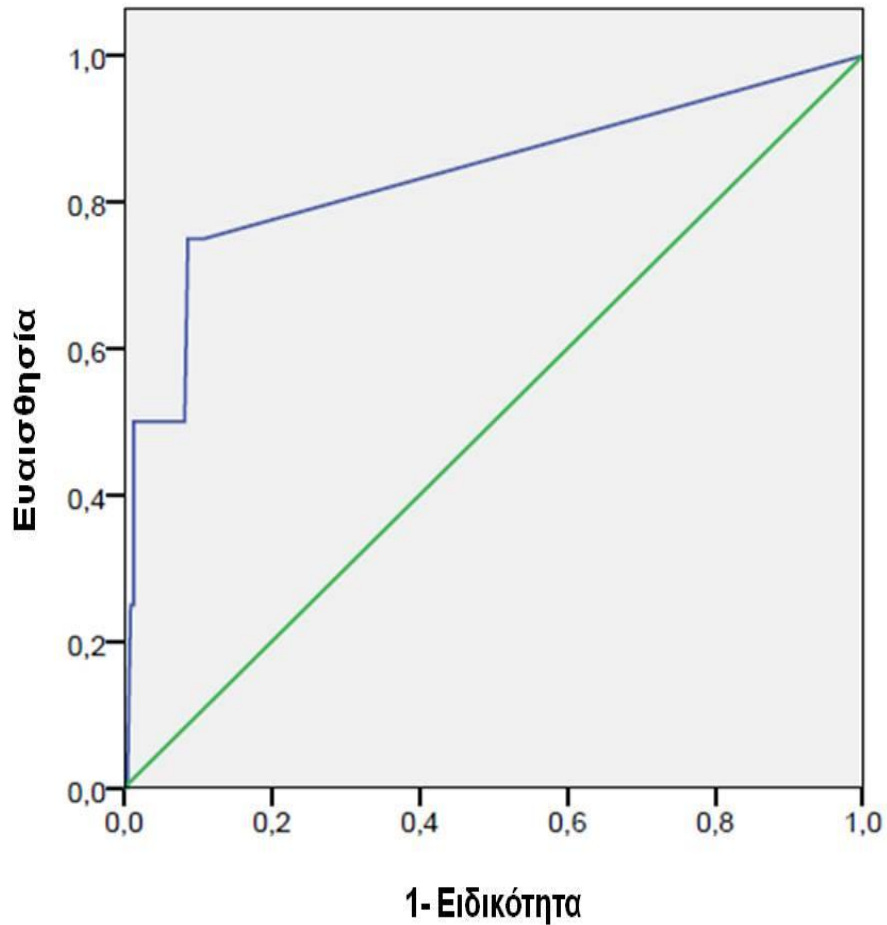
Η CT αναγνώρισε σωστά το λεμφαδενικό στάδιο σε 52 (72,2%) από τους 72 ασθενείς. Υπερεκτιμήθηκαν 18 (25%) ασθενείς και υποεκτίμηση έγινε σε 2 (2,8%) ασθενείς. Η CT εντόπισε σωστά 45 (76,2%) από τους 61 ασθενείς που δεν είχαν στην ιστολογική έκθεση μεταστατικούς λεμφαδένες (νόσο N_0). Ωστόσο, διηθημένοι λεμφαδένες (νόσος N_1 ή N_2) ανιχνεύθηκαν σωστά, στην CT, σε 8 (61,5%) ασθενείς από τους 13 συνολικά με N_+ νόσο. Συγκεκριμένα, συνολικά η CT ανίχνευσε σωστά, (ΑΘ), 14 (60,9%) μεταστατικοί λεμφαδένες από τους 23. ΨΑ αποτελέσματα ανευρέθησαν σε 9 λεμφαδένες και ΨΘ σε 51. Η CT έδειξε συνολική Se 60,9%, Sp 85,8%, PPV 21,5%, NPV 97,2% και Acc 84,3% για την ανίχνευση συνολικά των λεμφαδενικών μεταστάσεων. Η εκτίμηση διέφερε σημαντικά από την τελική παθολογοανατομική αξιολόγηση ($p < 0,01$, McNemar test). Με την CT απεικόνιση ανιχνεύθηκαν σωστά, (ΑΘ), 9 (56,2%) μεταστατικοί N_1 λεμφαδένες από τους 16. ΨΑ αποτελέσματα ανευρέθησαν σε 7 N_1 λεμφαδένες και ΨΘ σε 31. Η Se, Sp, οι PPV, NPV και η Acc της CT στην ανίχνευση της διήθησης των N_1 και μόνον λεμφαδένων ήταν 56,3%, 76,9%, 22,5%, 93,6% και 74,6% αντίστοιχα, μια επίσης σημαντικά διαφορετική εκτίμηση από την τελική παθολογοανατομική αξιολόγηση ($p < 0,01$, McNemar test). Στους N_2 λεμφαδένες ήταν 71,4%, 91,1%, 20%, 99% και 90,5% αντίστοιχα ($p < 0,01$, McNemar test), ενώ ταυτοποιήθηκαν σωστά, (ΑΘ) 5 (71,4%) N_2 λεμφαδένες από τους 7, υπερεκτιμήθηκαν (ΨΘ) 20 και υποεκτιμήθηκαν (ΨΑ) 2 (Πίνακας 3).

Καμπύλη ROC



Σχήμα 4. Η καμπύλη ROC για τον προσδιορισμό των διαχωριστικών τιμών (*cut off values*) του SUV_{max} των N_1 λεμφαδένων; σε τιμή 2,55, η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι 50% και 94,1%, αντίστοιχα.

Καμπύλη ROC



Σχήμα 5. Η καμπύλη ROC για τον προσδιορισμό των διαχωριστικών τιμών (*cut off values*) του SUV_{max} των μεσοθωρακικών λεμφαδένων; σε τιμή 1,9 η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι 60% και 91,3%, αντίστοιχα.

Η $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT σταδιοποίησε σωστά τη λεμφαδενική διήθηση, σε 63 (87,5%) από τους 72 ασθενείς. Η $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT ανίχνευσε σωστά N_1 διηθημένους λεμφαδένες σε 9 (90%) από τους 10 ασθενείς με παθολογοανατομικά αποδεδειγμένη N_1 νόσο, ενώ ανιχνεύθηκαν οι N_2 λεμφαδένες και στους 3 ασθενείς με την νόσο. Συνολικά ανίχνευσε 12 στους 13 ασθενείς με N_+ νόσο, ενώ εντόπισε σωστά 47 (79,6%) ασθενείς με N_0 νόσο. Συνολικά υποσταδιοποιήθηκε, όσον αφορά τη λεμφαδενική διήθηση, 1 ασθενής (1,3%). Ο αιτιολογικός παράγοντας για αυτήν την υποσταδιοποίηση ήταν η αδυναμία της $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT να διακρίνει μεταξύ ενός μεγάλου κεντρικού όγκου και ενός γειτονικού πυλαίου λεμφαδένα. Η $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT υπερεκτίμησε, επίσης συνολικά, 8 (11,1%) ασθενείς που οφειλόταν σε φλεγμονώδεις καταστάσεις και σε ανθράκωση των λεμφαδένων. Η $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT ταυτοποίησε σωστά, (ΑΘ), 17 (74%) μεταστατικούς λεμφαδένες. ΨΑ αποτελέσματα ανευρέθησαν σε 6 λεμφαδένες και ΨΘ σε 15. Η $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT έδειξε συνολική Se 73,9%, Sp 95,8%, PPV 53,1%, NPV 98,3% και Acc 94,4% στην ανίχνευση συνολικά των ενδοθωρακικών λεμφαδενικών μεταστάσεων μια μη σημαντικά διαφορετική εκτίμηση από την τελική παθολογοανατομική αξιολόγηση ($p = 0,078$, *McNemar test*). Όσον αφορά τους N_1 λεμφαδένες και μόνο, η $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT ταυτοποίησε σωστά 11 (68,7%) μεταστατικούς λεμφαδένες. ΨΑ αποτελέσματα ανευρέθησαν σε άλλους 5 λεμφαδένες και ΨΘ σε 9. Η συνολική Se , Sp , οι PPV , NPV και η Acc της $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT στην ανίχνευση της διήθησης των N_1 λεμφαδένων ήταν 68,8%, 93,3%, 55%, 96,2% και 90,8% αντίστοιχα, μια μη σημαντικά διαφορετική εκτίμηση από την τελική παθολογοανατομική αξιολόγηση ($p = 0,424$, *McNemar test*). Στους N_2 λεμφαδένες ταυτοποιήθηκαν σωστά 6 (85,7%) μεταστατικοί λεμφαδένες. ΨΑ αποτελέσματα ανευρέθησαν σε 1 λεμφαδένα και ΨΘ σε 6. Η συνολική Se , Sp , οι PPV , NPV και η Acc της $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT στην ανίχνευση της διήθησης των N_2 λεμφαδένων ήταν 85,7%, 97,3%, 50%, 99,5% και 96,9% αντίστοιχα, μη σημαντικά διαφορετική από την τελική εκτίμηση ($p = 0,125$, *McNemar test*), (Πίνακας 3). Ο πιο συνηθισμένος σταθμός λεμφαδένων για κρυφή μεταστατική διήθηση ήταν ο σταθμός των πυλαίων λεμφαδένων ακολουθούμενος από τους υποτροπιδικούς και του αορτοπνευμονικού παραθύρου.

Μεταβλητή	CT	PET/CT
Μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (T)		
Ακριβής εκτίμηση (% των ασθενών)	20 (27,8%)	55 (76,4%)
Υπερεκτίμηση (% των ασθενών)	18 (25%)	5 (6,9%)
Υποεκτίμηση (% των ασθενών)	34 (47,2%)	12 (16,7%)
Μεταστατικοί λεμφαδένες (N₁) (n=16)		
AΘ	9	11
AA	103	125
ΨΘ	31	9
ΨΑ	7	5
Se (%)	56,3	68,8
Sp (%)	76,9	93,3
PPV (%)	22,5	55
NPV (%)	93,6	96,2
Acc (%)	74,6	90,8
Μεταστατικοί λεμφαδένες (N₂) (n=7)		
AΘ	5	6
AA	205	219
ΨΘ	20	6
ΨΑ	2	1
Se (%)	71,4	85,7
Sp (%)	91,1	97,3
PPV (%)	20	50
NPV (%)	99	99,5
Acc (%)	90,5	96,9
Σύνολο μεταστατικών λεμφαδένων (N₊) (n=23)		
AΘ	14	17
AA	308	344
ΨΘ	51	15
ΨΑ	9	6
Se (%)	60,9	73,9
Sp (%)	85,8	95,8
PPV (%)	21,5	53,1
NPV (%)	97,2	98,3
Acc (%)	84,3	94,4
Ασθενείς με No νόσο (n=61) (% των ασθενών με No νόσο)	45 (73,7%)	47 (77%)

Πίνακας 3. Συγκριτικός συνοπτικός πίνακας των αριθμητικών αποτελεσμάτων στη σταδιοποίηση του ΚΠ με CT και ^{18F}-FDG PET/CT.

Διαπιστώσαμε σημαντική διαφορά μεταξύ CT και $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT στην ανίχνευση της διήθησης τόσο των N_1 (Fisher's Exact Test, $p = 0,01$) όσο και των N_2 λεμφαδένων (Fisher's Exact Test, $p = 0,005$). Συνολικά για το λεμφαδενικό στάδιο (N), η αξιολόγηση των δυο μεθόδων διέφερε σημαντικά (Fisher's Exact Test, $p < 0,01$). Τέλος, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ CT και $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT στην ανίχνευση της N_0 νόσου (73,7% έναντι 77% αντίστοιχα).

Η CT έδειξε μεγαλύτερη τάση από τη $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT τόσο για υποεκτίμηση (47,2% έναντι 16,7% αντίστοιχα) όσο και υπερεκτίμηση (25% έναντι 6,9% αντίστοιχα) του μεγέθους του όγκου. Στην αξιολόγηση της διήθησης των λεμφαδένων, η CT έδειξε μια μεγαλύτερη τάση για υπερεκτίμηση από την $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT (23,6% έναντι 11,1% αντίστοιχα). Αντίθετα, οι δυο μέθοδοι έδειξαν παρόμοια τάση για υποεκτίμηση της διήθησης των λεμφαδένων (2,7% έναντι 1,3% αντίστοιχα). Συνολικά, υπήρχε διαφορά μεταξύ του αριθμού των ασθενών που σταδιοποιήθηκαν σωστά από την CT και την $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT (62,5% έναντι 72,2% αντίστοιχα). Έτσι, η $^{18}\text{F-FDG}$ PET/CT σταδιοποίησε ακριβέστερα τον ΚΠ, στους ανωτέρω ασθενείς, από την CT (Fisher's Exact Test, $p = 0,031$).

Συζήτηση

Η CT είναι η συνήθης μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ενδοθωρακικής εξάπλωσης ενός ΚΠ, αλλά έχουν αναφερθεί ΨΑ CT ευρήματα που οφείλονται στην παρουσία μικρομεταστάσεων σε λεμφαδένες φυσιολογικού μεγέθους και ΨΘ ευρήματα που σχετίζονται με τη λεμφαδενική διόγκωση, οφειλόμενη σε καλοήθεις εξεργασίες και φλεγμονώδη αντίδραση. Η PET χρησιμοποιείται ευρύτερα στη θωρακική ογκολογία, λόγω της ανωτερότητάς της έναντι άλλων μεθόδων, στην απεικόνιση της λεμφαδενικής διήθησης και της μεταστατικής νόσου, ωστόσο, οι φτωχές ανατομικές λεπτομέρειες της PET μπορεί να οδηγήσουν σε σφάλματα στη διάγνωση και στη σταδιοποίηση. Για να αποφευχθούν τέτοια προβλήματα, η CT συνδυάστηκε με την PET για την παροχή δεδομένων ανατομικού και λειτουργικού χαρακτήρα. Η διαγνωστική ικανότητα της PET/CT στην προεγχειρητική σταδιοποίηση του ΚΠ είναι ανώτερη από αυτή της CT και της PET χωριστά, καθώς έχει το

πλεονέκτημα μιας πιο ακριβούς εκτίμησης του μεγέθους του όγκου (T) και του σταδίου της λεμφαδενικής διήθησης (N) οδηγώντας έτσι στη μείωση του αριθμού των μάταιων θωρακοτομών από το 41% στο 21% ^(424, 435). Οι περιορισμοί της PET/CT, που παραμένουν να είναι οι κύριοι παράγοντες των δικών της ΨΘ αποτελεσμάτων, είναι οι καλοήθειες εξεργασίες. Τα ψευδή ευρήματα στην PET/CT οφείλονται κυρίως στην έντονη συσσώρευση του ιχνηθέτη στον πρωτοπαθή όγκο, την περιορισμένη ανάλυση και τα ακαθόριστα ανατομικά όρια λόγω της αναπνευστικής κίνησης ή μια περιορισμένη μικροσκοπική διήθηση.

Σχετικά με το στάδιο T της νόσου, η PET/CT συχνά επιτρέπει τη διαφοροποίηση μεταξύ μιας διήθησης των γειτονικών δομών ενός όγκου π.χ. του θωρακικού τοιχώματος, του διαφράγματος, του μεσοθωρακικού υπεζωκότα ή του περικαρδίου, από την μη εμπλοκή τους από αυτόν. Στην παρούσα μελέτη, το σωστό στάδιο T ανιχνεύτηκε συχνότερα στην PET/CT [σε 55 (76,4%) από τους 72 ασθενείς], παρά στην CT [σε 20 (27,8%) από τους 72 ασθενείς]. Αυτό συμπίπτει με μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους *Wever et al.* ⁽⁴²⁵⁾ οι οποίοι αναφέρουν ότι η PET/CT αξιολόγησε σωστά τον παράγοντα T σε 43 (86%) ασθενείς, ενώ η CT ήταν σωστή σε 34 (68%). Στη μελέτη που εκπόνησαν οι *Subedi et al.* ⁽⁴⁷⁷⁾, η T σταδιοποίηση στη CT ήταν σύμφωνη με την τελική παθολογοανατομική έκθεση σε 42 (58%) ασθενείς, ενώ η PET/CT ήταν σύμφωνη με το τελικό παθολογικό στάδιο T σε 47 ασθενείς (64%). Σε μια άλλη μελέτη οι *Shim et al.* ⁽⁴²⁴⁾ έδειξαν ότι ο πρωτοπαθής όγκος σταδιοποιήθηκε σωστά σε 84 ασθενείς (79%) στην CT και σε 91 ασθενείς (86%) στην PET/CT αν και δεν ήταν στατιστικά σημαντική αυτή η υπεροχή της PET/CT. Ομοίως στη μελέτη μας η διαφορά στην εκτίμηση του μεγέθους του πρωτοπαθούς όγκου μεταξύ της CT και της ¹⁸F-FDG PET/CT δεν ήταν σημαντική ($p = 0,525$), γεγονός που δείχνει ότι η ¹⁸F-FDG PET/CT δεν είναι πιο ακριβής στην εκτίμηση αυτού και μόνο του μεγέθους από την CT. Το αποτέλεσμα μας αυτό έρχεται σε αντίθεση με αυτό των *Lardinois et al.* ⁽⁴²⁰⁾ που επίσης σύγκρινε την PET/CT με την CT και διαπίστωσε ότι η πρώτη ήταν ακριβέστερη στη σταδιοποίηση για T, N, και M. Σε αυτή την περίπτωση, η περιορισμένη ικανότητα της CT στην T σταδιοποίηση εξηγείται επειδή η CT συχνά δεν επιτρέπει τη διαφοροποίηση του όγκου από παρακείμενες δομές. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου

έχουν εντοπιστεί συνυπάρχουσες αλλοιώσεις στην CT, όπως μια αποφρακτική πνευμονία ή μια ατελεκτασία, όπου η CT συχνά δεν μπορεί να τις διαφοροποιήσει από τον παρακείμενο όγκο.

Το μέγεθος του όγκου επηρεάζει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης κακοήθους μεσοθωρακικής λεμφαδενοπάθειας, με τους μεγαλύτερους όγκους να είναι πιο πιθανό να έχουν λεμφαδενική συμμετοχή από τους μικρότερους όγκους ⁽⁴⁷⁵⁾. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η πιθανότητα των μεταστατικών λεμφαδένων αυξάνεται, επίσης, με την αύξηση του SUV_{max} του πρωτοπαθούς όγκου ⁽⁴⁷⁶⁾. Τα αποτελέσματά μας δεν είναι συμβατά με αυτές τις παρατηρήσεις. Δεν υπήρξε σημαντική σχέση μεταξύ του μεγέθους των ΚΠ και των N_1 ($p < 0,01$, $r = 10,5\%$) ή N_2 λεμφαδένων ($p < 0,01$, $r = -14,9\%$). Ωστόσο, στη μελέτη μας υπήρξε μια σημαντική σχέση μεταξύ του SUV_{max} των ΚΠ και του μεγέθους των όγκων [$p < 0,01$, $r(71) = 74,7\%$]. Έτσι, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι μεγαλύτεροι πρωτοπαθείς όγκοι οδηγούν σε υψηλότερο SUV_{max} όχι όμως με μεγαλύτερη πιθανότητα διήθησης των λεμφαδένων.

Πολλοί συγγραφείς θεωρούν ότι η PET/CT και η CT έχουν παρόμοια Acc στην TNM σταδιοποίηση, αλλά η PET/CT δείχνει να είναι ανώτερη στην αξιολόγηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων στο στάδιο N. Στην μελέτη μας, η CT ανίχνευσε 14 (60,8%) από τις 23 λεμφαδενικές μεταστάσεις ενώ η PET/CT 17 (74%). Η PET/CT ήταν σημαντικά διαφορετική από την CT στην αξιολόγηση του λεμφαδενικού σταδίου (N) (*Fisher's Exact Test*, $p < 0,01$). Επιπλέον, η Acc, Se, Sp, PPV και NPV για την ανίχνευση συνολικά των κακοήθων λεμφαδένων ήταν 94,4%, 73,9%, 95,8%, 53,1% και 98,3% για την PET/CT έναντι 84,3%, 60,9%, 85,8%, 21,5% και 97,2% για την CT, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματά μας συμπίπτουν με αρκετές μελέτες ⁽⁴²⁴⁻⁴²⁶⁾. Σε μία από αυτές τις μελέτες ⁽⁴²⁵⁾, η Acc, Se, Sp, PPV και η NPV ήταν αντίστοιχα 84%, 83%, 84%, 75% και 90% για την PET/CT έναντι 74%, 83%, 68%, 60% και 88% για την CT. Μια άλλη μελέτη ⁽⁴²⁶⁾ ανέφερε ότι η Acc, Se, Sp, PPV και η NPV ήταν αντίστοιχα 93%, 89%, 94%, 89% και 94% για την PET/CT έναντι 63%, 70%, 59%, 50% και 77% για την CT. Οι *Fischer et al.* ⁽⁴³⁵⁾ απέδειξαν ότι η Acc της PET/CT στην ανίχνευση των κακοήθων λεμφαδένων ήταν ανώτερη της CT (85% έναντι 70%). Επίσης οι *Subedi et*

al. ⁽⁴⁷⁷⁾ ανέφεραν ότι η λεμφαδενική σταδιοποίηση στην PET/CT έδειξε υψηλότερη Se (74% έναντι 53%), Sp (87% έναντι 84%), PPV (67% έναντι 53%) και NPV (90% έναντι 84%) καθώς και Acc (84% έναντι 76,6%) από την CT. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι ο χαρακτηρισμός του παράγοντα N στην CT βασίζεται στο μέγεθος των λεμφαδένων. Λεμφαδένες > 1 εκ. θεωρούνται κακοήθεις. Εντούτοις στη βιβλιογραφία ⁽⁴⁷⁸⁾ αναφέρεται ότι μέχρι το 21% των λεμφαδένων < 1 εκ. είναι κακοήθη, ενώ το 40% των λεμφαδένων > 1 εκ. είναι καλοήγη. Τα αποτελέσματά μας ήταν συμβατά με αυτά της βιβλιογραφίας και έδειξαν ότι η Se, η Sp, οι PPV και NPV και η Acc της PET/CT ήταν καλύτερες από τις τιμές της CT στη σταδιοποίηση τόσο των μεσοθωρακικών όσο και των N₁ λεμφαδένων στον MMΚΠ. Οι αναφερόμενες στη βιβλιογραφία Se και Sp της CT στη σταδιοποίηση των λεμφαδένων σε ασθενείς με MMΚΠ, κυμαίνονται από 50-66% και από 65-94%, αντιστοίχως ⁽⁴⁷⁶⁾. Στην μελέτη μας, η διαγνωστική Acc (84,3%) της CT στην αναγνώριση της λεμφαδενικής μετάστασης βασίστηκε στην Se (60,9%) και την Sp (85,8%). Συνεπώς τα αποτελέσματά μας ήταν σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία. Οι τιμές της PET/CT, στη διεθνή βιβλιογραφία, κυμαίνονται από 47-89% και από 60-100%, αντιστοίχως ^(473, 474). Στη δική μας μελέτη, η Acc (94,4%) της PET/CT στην αναγνώριση της λεμφαδενικής μετάστασης βασίστηκε στην Se (73,9%) και την Sp (95,8%). Συνεπώς, η Se και η Sp στην αξιολόγηση του λεμφαδενικού σταδίου (N) της PET/CT ήταν μεγαλύτερη από αυτή της CT. Άλλωστε πιο πρόσφατα, η βελτιωμένη Acc και Se της PET/CT επιβεβαιώθηκε και από αρκετές άλλες μελέτες ^(420, 426).

Από τους 72 ασθενείς, 18 ασθενείς (25%) ήταν λανθασμένα υπερσταδιοποιημένοι στην CT, όσον αφορά τη λεμφαδενική διήθηση. Σε αυτούς 51 λεμφαδένες (31 N₁ και 20 N₂ λεμφαδένες) χαρακτηρίστηκαν ΨΘ στην CT. Τα περισσότερα από αυτά τα ΨΘ περιστατικά οφείλονταν σε ανθρακωσικούς λεμφαδένες, ακολουθούμενα από λεμφαδένες με αντιδραστική υπερπλασία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αποφρακτική πνευμονία, ατελεκτασία και χρόνια πνευμονική νόσο και τέλος σε κοκκιωματώδη νόσο. Αντίθετα, 15 λεμφαδένες (9 N₁ και 6 N₂ λεμφαδένες) ήταν ΨΘ σε 8 (11,1%) ασθενείς στην PET/CT. Η πιο κοινή αιτία ήταν οι ανθρακωσικοί λεμφαδένες και η κοκκιωματώδης νόσος. Προηγούμενες μελέτες έχουν παρατηρήσει ότι ΨΘ

μεσοθωρακικοί λεμφαδένες στην PET/CT σχετίζονται και με περιβαλλοντικούς παράγοντες ⁽⁴⁷²⁾. Για παράδειγμα, η πυριτίαση έχει διαπιστωθεί ότι αποτελεί αιτία εσφαλμένων ΨΘ ευρημάτων στη Γερμανία, και η ιστοπλάσμωση είναι πιο διαδεδομένη ως αιτία ΨΘ αποτελεσμάτων στις νοτιοανατολικές ΗΠΑ. Η ενδημική κοκκιωματώδης λοίμωξη φαίνεται να διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο αυξάνοντας τα ΨΘ αποτελέσματα της PET/CT. Σύμφωνα με την εμπειρία μας και τις παρατηρήσεις, ανθράκωση και κοκκιωματώδης φλεγμονή είναι και οι δύο σημαντικές αιτίες ΨΘ και στη N₁ και στη N₂ ομάδα λεμφαδένων. Ένας περιορισμός της CT στη σταδιοποίηση των λεμφαδένων, είναι ακριβώς το ότι οι μεταστάσεις αξιολογούνται μόνο βάσει του μεγέθους των λεμφαδένων. Αντιθέτως, η PET/CT επιτρέποντας την ταυτόχρονη καταγραφή των μεταβολικών και των ανατομικών δεδομένων, θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη στην ταυτοποίηση των μεταστατικών εναποθέσεων στους λεμφαδένες κανονικού μεγέθους και στη διάκριση μεταξύ των υπερπλαστικών λεμφαδένων και των διογκωμένων μεταστατικών λεμφαδένων.

Αν και η PET/CT έχει βελτιωμένη Acc στην σταδιοποίηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων, η PET είναι ανεπαρκής στην ανίχνευση μικροσκοπικών λεμφαδενικών μεταστάσεων ⁽⁴⁷⁹⁾. Εάν η πρόσληψη του ραδιονουκλιδίου δεν αυξάνεται στην PET, τότε η PET/CT δεν μπορεί να δώσει περαιτέρω πληροφορίες. Στη μελέτη μας, 5 (21,7%) μικροσκοπικές μεταστάσεις N₁ λεμφαδένων και 1 (4,3%) μικροσκοπική μετάσταση ενός N₂ λεμφαδένα διέφυγαν της PET/CT και βρέθηκαν μετεγχειρητικά σε 5 (7%) ασθενείς. Στην CT, 7 (30%) μικροσκοπικές μεταστάσεις N₁ λεμφαδένων και 2 (8,7%) μικροσκοπικές μεταστάσεις N₂ λεμφαδένα επίσης διέφυγαν απεικονιστικά σε 8 (11,1%) ασθενείς. Αυτά τα αποτελέσματα βεβαιώνουν ότι με την PET/CT δεν αποφεύγεται η αναγκαιότητα της μεσοθωρακοσκόπησης για τη μεσοθωρακική σταδιοποίηση.

Αν και τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η PET/CT ήταν πιο χρήσιμη από την CT στη σταδιοποίηση των λεμφαδένων, η PPV (53,1%) της PET/CT ήταν χαμηλότερη από ό, τι αναφέρεται βιβλιογραφικά. Ένας πιθανός λόγος για αυτή τη σχετικά χαμηλή τιμή είναι η διαφορά στα κριτήρια ένταξης των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν. Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί συγγραφείς που αναφέρουν έναν υψηλό αριθμό ΨΘ

αποτελεσμάτων στη λεμφαδενική σταδιοποίηση στην PET/CT ⁽⁴⁷¹⁾ που δείχνει ότι πρέπει να δώσουμε προσοχή στην ερμηνεία της PPV της PET/CT. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας, πρέπει να πραγματοποιείται μεσοθωρακοσκόπηση, για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς, για την επιβεβαίωση της N₊ νόσου όταν η PET/CT ανιχνεύει την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων.

Ψευδώς θετική πρόσληψη FDG μπορεί να υπάρξει στην φυματίωση, στη πυριτίαση αλλά και φυσιολογικά. Παρόλο που η PPV της PET/CT (53,1%) ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με τη CT (21,5%), η διαφοροποίηση μεταξύ μιας κακοήθειας και ενός αυξημένου μεταβολισμού της γλυκόζης που προκαλείται από μια φλεγμονώδη λεμφαδενική αντίδραση παραμένει δύσκολη. Ωστόσο, ο συνδυασμός των CT ευρημάτων, π.χ. μορφολογικά χαρακτηριστικά, πυκνότητα, κατανομή, με τα PET ευρήματα π.χ. μεταβολές στον βαθμό πρόσληψης του ραδιενεργού υλικού, μπορεί να είναι χρήσιμος για τη διαφοροποίηση μεταξύ κακοήθων και καλοήθων αλλοιώσεων.

Στη μελέτη μας η PET/CT χαρακτηρίστηκε από μια NPV 98,3% στην ανίχνευση των λεμφαδένων. Αυτή η τιμή της NPV δείχνει ότι για την διάγνωση της N₀ νόσου με την PET/CT, δεν απαιτείται πρόσθετη επαλήθευση με βιοψία των μεσοθωρακικών λεμφαδένων. Ακόμη δεν βρήκαμε σημαντική διαφορά μεταξύ της CT και της PET/CT στη πρόβλεψη της N₀ νόσου (73,7% έναντι 77% αντίστοιχα).

Η μελέτη μας έχει κάποιους περιορισμούς. Πρώτον, επειδή οι ασθενείς με προχωρημένα στάδια της νόσου αποκλείστηκαν, η Se και η Acc των μεθόδων αυτών μπορεί να έχει υποτιμηθεί όσον αφορά την ανίχνευση λεμφαδενικών μεταστάσεων. Άλλωστε σύμφωνα με μελέτη των *Kim et al.* ⁽⁴²⁸⁾ η Se, η Sp, η PPV η NPV και η Acc της PET/CT στη σταδιοποίηση όλων των λεμφαδένων ήταν 47%, 100%, 100%, 87%, και 88%, αντίστοιχα, στο στάδιο T₁ του ΜΜΚΠ. Δεύτερον, η μελέτη δεν σχεδιάστηκε προοπτικά, το οποίο μπορεί να δώσει συστηματικό λάθος (*bias*). Τρίτον, οι λεμφαδενικές μεταστάσεις υπολογίστηκαν με βάση ένα σχετικά μικρό αριθμό ασθενών.

Η χρήση της CT ή της PET/CT στην αξιολόγηση των λεμφαδένων εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως οι διαστάσεις των λεμφαδένων, η θέση τους και ο τύπος του όγκου. Για παράδειγμα, οι *Mori et al.* βρήκαν ότι μια σημαντική πτυχή της

Acc στην N σταδιοποίηση είναι ο ιστολογικός τύπος του όγκου. Οι λεμφαδένες που είναι διηθημένοι από ADC έχουν συχνά φυσιολογικό μέγεθος στην CT ⁽⁴⁷²⁾. Παρατήρησαν επίσης μία υψηλότερη Se στην CT στην N σταδιοποίηση στο SCLC.

Στη μελέτη μας, χρησιμοποιήσαμε την καμπύλη ROC για τον καθορισμό των διαχωριστικών ορίων τιμών (*cut-off values*) του SUV_{max} για τη καλύτερη δυνατή εκτίμηση πρόβλεψης της λεμφαδενικής διήθησης από τις δύο μεθόδους. Ο SUV_{max} για τους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες υπολογίστηκε ότι ήταν 1,9 και ήταν συγκριτικά χαμηλότερος από τις τιμές των 2,5 - 5,3 που προτείνονται από άλλες μελέτες ^(422, 430). Ωστόσο, όταν χρησιμοποιείτε αυτή η τιμή για τον SUV_{max} , για τον υπολογισμό της Se και της Sp, έχουμε ακόμα αποτελέσματα συμβατά με άλλες μελέτες (Se: 68,8-85,7%, Sp: 91-95,1%), στις οποίες η Sp ήταν υψηλή και κυμαινόταν από 85-94% ^(422, 430). Από την άλλη πλευρά, η Se σε αυτές τις μελέτες ήταν μεταβλητή και κυμαινόταν από 68,8-85,7%, που μπορεί να προκληθεί από τις συχνά παρατηρούμενες φλεγμονώδεις εξαλλαγές των μεσοθωρακικών λεμφαδένων. Οι διαφορές στα διαχωριστικά όρια τιμών του SUV_{max} μεταξύ της μελέτης μας και άλλων, πιθανόν να σχετίζονται με την αναλογία των ασθενών με προχωρημένο και μη στάδιο της νόσου στις διάφορες μελέτες. Στη μελέτη μας, ο πρώιμος ΚΠ (στάδια I και II) ήταν στο 80% των περιπτώσεων, γεγονός που μπορεί να εξηγή την χαμηλότερη διαχωριστική τιμή των N_2 σε σύγκριση με άλλες μελέτες.

Η Acc (ΑΘ+ΑΑ/Ν, όπου Ν το σύνολο των περιπτώσεων) στην εκτίμηση της διήθησης των N_1 και N_2 λεμφαδένων στην PET/CT, στην μελέτη μας, είναι 90,8% και 96,9%, αντίστοιχα. Σύμφωνα με την μελέτη των *Cerfolio et. al.* ⁽⁴²²⁾ η Acc της PET/CT στην αξιολόγηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων είναι υψηλότερη από την Acc στην αξιολόγηση των N_1 λεμφαδένων, η οποία είναι συμβατή με τις παρατηρήσεις μας. Το ποσοστό των ΨΘ N_1 λεμφαδένων στην PET/CT ήταν 6% (9 από τους 150 N_1 λεμφαδένες), ενώ το αντίστοιχο των N_2 λεμφαδένων ήταν 2,6% (6 από τους 232 N_2 λεμφαδένες) όπως αναφέρθηκε. Αυτά τα αποτελέσματα παρατηρούνται και σε άλλες μελέτες, στις οποίες η φλεγμονή των λεμφαδένων είναι συνήθως η κύρια αιτία των ΨΘ αποτελεσμάτων της PET/CT ^(466, 467).

Η φλεγμονή μπορεί να είναι δευτεροπαθής κάποιας λοίμωξης, όπως η φυματίωση, ή μπορεί να είναι μη λοιμώδης και να σχετίζεται με περιβαλλοντικούς παράγοντες που οδηγούν στην ανακρίβεια της PET/CT στην αξιολόγηση των λεμφαδένων ^(430, 468). Συνεπώς, από τα αποτελέσματα για την εκτίμηση των λεμφαδένων διαφαίνεται ότι η PET/CT είναι σχετικά πιο ακριβής στην εκτίμηση της διήθησης των μεσοθωρακικών παρά των N₁ λεμφαδένων. Η PET/CT από μόνη της είναι μια απεικόνιση με μεγάλη μεταβλητότητα στην Se και με ένα σχετικά υψηλό ΨΘ ποσοστό. Επίσης εύκολα συγχέεται λόγω φλεγμονωδών διαδικασιών και ενδημικών κοκκιωματοδών λοιμώξεων, ειδικά σε περιπτώσεις ΚΠ σε πρώιμο στάδιο.

Στην CT τα 51 ΨΘ αποτελέσματα [31 N₁ λεμφαδένες (20,6%) και 20 N₂ λεμφαδένες (8,6%)] καθώς και μια Acc 74,6% και 90,5% για τους N₁ και N₂ λεμφαδένες αντίστοιχα δείχνουν επίσης μια σημαντικά πιο ακριβή εκτίμηση της διήθησης των μεσοθωρακικών παρά των N₁ λεμφαδένων από την πλευρά της CT.

Στην παρούσα μελέτη, η PET/CT χαρακτηρίστηκε από 98,3% NPV στην ανίχνευση λεμφαδένων. Αυτά τα ευρήματα προσεγγίζουν τα αποτελέσματα μελετών, τα οποία κατέδειξαν NPV από 94-96% ⁽⁴²⁶⁾. Ο υψηλός NPV καθιστά την PET/CT χρήσιμο εργαλείο για την προφύλαξη ασθενών από περιττές επεμβατικές μεσοθωρακοσκοπικές βιοψίες. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη μας θα πρέπει να δοκιμαστούν περαιτέρω με μια προοπτική ή τυχαιοποιημένη μελέτη για κλινική εφαρμογή και αξιολόγηση της χρησιμότητας.

Συμπερασματικά, η μελέτη μας έδειξε ότι συνολικά η διαγνωστική ικανότητα της PET/CT στην προεγχειρητική σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ είναι σημαντικά διαφορετική (*Fisher's Exact Test, p = 0,031*) από αυτή της CT, καθώς έχει το πλεονέκτημα μιας στατιστικά καλύτερης εκτίμησης του λεμφαδενικού σταδίου (N), χωρίς όμως σημαντική διαφορά στην εκτίμηση του σταδίου του μεγέθους του όγκου. Η PET/CT είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την πρόβλεψη της αρνητικότητας της μεσοθωρακικής κατάστασης των λεμφαδένων προεγχειρητικά σε σχέση με αυτή των πυλαίων, στα κλινικά πρώιμα στάδια του ΚΠ (στάδια I και II), αλλά μπορεί να είναι και σχετικά ανακριβής στην πρόβλεψη μιας λανθάνουσας κατάστασης των λεμφαδένων και να συγχέεται από ΨΘ αποτελέσματα που προκαλούνται από φλεγμονώδεις

εξεργασίες. Καταλήξαμε ακόμη στο συμπέρασμα ότι μεγαλύτεροι πρωτοπαθείς όγκοι έχουν υψηλότερο SUV_{max} ενώ δεν υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ του μεγέθους των πρωτοπαθών όγκων ενός ΜΜΚΠ με την δυνατότητα διήθησης των λεμφαδένων. Η τιμές της Se, της Sp, των PPV και NPV και της Acc της PET/CT ήταν μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες της CT στη σταδιοποίηση τόσο των N_1 όσο και των μεσοθωρακικών N_2 λεμφαδένων στον ΜΜΚΠ. Έτσι διαπιστώσαμε σημαντική διαφορά μεταξύ CT και ^{18}F - FDG PET/CT στην ανίχνευση της N_+ νόσου (*Fisher's Exact Test, $p < 0,01$*) ενώ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ τους στη σταδιοποίηση της N_0 νόσου. Οι ασθενείς με πρόσληψη των μεσοθωρακικών λεμφαδένων $< 1,9$ μπορούσαν να υποβληθούν απευθείας σε χειρουργική επέμβαση χωρίς διαγνωστική παρακέντηση τους. Αντίθετα, στους ασθενείς με μεσοθωρακικούς λεμφαδένες $SUV_{max} > 1,9$ σε συνδυασμό με N_1 λεμφαδένες με $SUV_{max} > 2.55$, χρειάζονταν έντονα να λαμβάνεται βιοπτικό υλικό για ακριβή σταδιοποίηση. Στην βιβλιογραφία, η PET/CT δείχνει μεγαλύτερη Acc συνολικά στην σταδιοποίηση του όγκου σε σύγκριση με την CT ^(422, 426, 428). Συνεπώς, ο συνδυασμός, των CT ευρημάτων με τα PET ευρήματα, κατά τη διάρκεια μιας PET/CT είναι χρήσιμος για τη διαφοροποίηση μεταξύ κακοήθων και καλοήθων αλλοιώσεων. Ωστόσο, τόσο η δημοσιευμένη βιβλιογραφία όσο και η εμπειρία μας, υπογραμμίζουν τη συνεχιζόμενη ανάγκη για ιστολογική επιβεβαίωση του αποτελέσματος της PET/CT και ιδιαίτερα κατά την αξιολόγηση για συμμετοχή των μεσοθωρακικών λεμφαδένων σε ασθενείς με κλινικά ανιχνεύσιμο ΜΜΚΠ για να καθοριστεί εάν οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για θεραπευτική χειρουργική επέμβαση ή για πρωτόκολλα που περιλαμβάνουν εισαγωγική θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Lee, Wai-Kit et al. **Modern Diagnostic and Therapeutic Interventional Radiology in Lung Cancer.** *Journal of Thoracic Disease 5.Suppl 5 (2013): S511–S523. PMC. Web. 18 Feb. 2017*
2. Schillaci O. **Single-photon emission computed tomography/computed tomography in lung cancer and malignant lymphoma.** *Semin Nucl Med. 2006 Oct;36(4):275-85*

3. Namba R, Narabayashi I, Matsui R, Sueyoshi K, Nakata Y. et al. **Evaluation of TI-201 SPECT for monitoring the treatment of pulmonary and mediastinal tumors.** *Ann Nucl Med.* 1995 May;9(2):65-74
4. Schrevers L, Lorent N, Dooms C, Vansteenkiste J. **The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer.** *Oncologist.* 2004;9(6):633-43
5. Zukotynski KA, Gerbaudo VH. **Molecular Imaging and Precision Medicine in Lung Cancer.** *PET Clin.* 2017 Jan;12(1):53-62
6. Nishino M, Jackman DM, Hatabu H, Jänne PA, Johnson BE, et al. **Imaging of lung cancer in the era of molecular medicine** *Acad Radiol.* 2011 Apr;18(4):424-36
7. Histed SN, Lindenberg ML, Mena E, Turkbey B, Choyke PL, et al. **Review of functional/anatomical imaging in oncology.** *Nucl Med Commun.* 2012 Apr;33(4):349-61
8. Hyer JD, Silvestri G. **Diagnosis and staging of lung cancer.** *Clin Chest Med* 2000; 21: 95–106
9. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, et al. **Screening for lung cancer: a critique of Mayo Lung Project.** *Cancer* 1991;67:1155–64
10. Kubik A, Polak J. **Lung cancer detection: results of a randomized prospective study in Czechoslovakia.** *Cancer* 1986; 57:2428–37
11. Wilde J. **A 10 years follow-up of semiannual for early detection of lung cancer in Erfurt county, GDR.** *Eur Respir J* 1989;2:656–62
12. Brett GZ. **The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs.** *Thorax* 1968;23:414–20
13. Brett GZ. **Earlier diagnosis and survival in lung cancer.** *BMJ* 1969;4:260 –2
14. Muhn JR, Miller WE, Fontana RS, Sanderson DR, Uhlenhopp MA. **Lung cancer detected during a screening program using four-months chest radiographs.** *Radiology* 1983;148:609–15
15. Miller WT. **Value of clinical history.** *AJR Am J Roentgenol.* 1990 Sep. 155(3):653-4
16. Brogdon B, et al. **Factors affecting perception of pulmonary lesions.** *Radiol Clin N Am* 21:633–54

17. Holin SM , Dwork RE , Glaser S , Rikli AE , Stocklen JB . **Solitary pulmonary nodules found in a community-wide chest roentgenographic survey; a five-year follow-up study** . *Am Rev Tuberc* . 1959 ; 79 (4): 427 - 439
18. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES, et al. **Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians**. *Mayo Clin Proc* . 1999 ; 74 (4): 319 - 329
19. Henschke CI , McCauley DI , Yankelevitz DF , et al . **Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening**. *Lancet* . 1999 ; 354 (9173): 99 - 105
20. Woodring JH. **Pitfalls in the radiologic diagnosis of lung cancer**. *AJR* 1990;154:1165–75
21. Swensson RG, Hessel SJ, Herman PG. **Omissions in radiology: faulty search or stringent reporting criteria?** *Radiology* 1977;123:563–7
22. Saif MW, et al. **18F-FDG positron emission tomography CT (FDG PET-CT) in the management of pancreatic cancer: initial experience in 12 patients**. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008; 17(2):173–8
23. Gorospe L, et al. **Whole-body PET/CT: spectrum of physiological variants, artifacts and interpretative pitfalls in cancer patients**. *Nucl Med Commun*. 2005; 26(8):671–87
24. Wechalekar K, Sharma B, Cook G. **PET/CT in oncology--a major advance**. *Clin Radiol*. 2005; 60(11):1143–55
25. Kohl G. **The evolution and state-of-the-art principles of multislice computed tomography**. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2(6):470–6. 499–500
26. O'Connor MK, Kemp BJ. **Single-photon emission computed tomography/computed tomography: basic instrumentation and innovations**. *Semin Nucl Med*. 2006; 36(4):258–66
27. Delbeke D, et al. **Hybrid imaging (SPECT/CT and PET/CT): improving therapeutic decisions**. *Semin Nucl Med*. 2009; 39(5):308–40
28. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. **Lung Cancer screening with CT: Mayo Clinic experience**. *Radiology* 2003;226:756-61
29. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. **Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening**. *N Engl J Med* 2011;365:395-409

30. Austin, J., Muller, N., Friedman, P.e.a.: **Glossary of terms for CT of the lung: recommendations of the nomenclature committee of the Fleischner society.** *Radiology* 200 (1996) 327–331
31. Lee HJ, Goo JM, Lee CH, Yoo CG, Kim YT, Im JG. **Nodular ground-glass opacities on thin-section CT: size change during follow-up and pathological results.** *Korean J Radiol* 2007;8:22–31
32. Nakajima R, Yokose T, Kakinuma R, Nagai K, Nishiwaki Y, Ochiai A. **Localized pure groundglass opacity on high-resolution CT: histologic characteristics.** *J Comput Assist Tomogr* 2002;26: 323–329
33. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. **Small adenocarcinoma of the lung.** *Cancer* 1995; 75:2844–2852
34. Collins J, Stern EJ. **Ground-glass opacity at CT: the ABCs.** *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:355–367
35. Hara M, Oda K, Ogino H, et al. **Focal fibrosis as a cause of localized ground glass attenuation (GGA): CT and MR findings.** *Radiat Med* 2002; 20:93–95
36. Park CM, Goo JM, Lee HJ, et al. **CT findings of atypical adenomatous hyperplasia in the lung.** *Korean J Radiol* 2006;7:80–86
37. Takashima S, Sone S, Li F, et al. **Small solitary pulmonary nodules (≤1 cm) detected at population- based CT screening for lung cancer: reliable high-resolution CT features of benign lesions.** *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:955–964
38. Li F, Sone S, Abe H, MacMahon H, Doi K. **Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin-section CT findings.** *Radiology* 2004;233:793–798
39. Nakata M, Saeki H, Takata I, et al. **Focal ground glass opacity detected by low-dose helical CT.** *Chest* 2002;121:1464–1467
40. Jang HJ, Lee KS, Kwon OJ, Rhee CH, Shim YM, Han J. **Bronchioloalveolar carcinoma: focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign.** *Radiology* 1996;199:485–488

41. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS; ELCAP Group. **CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules.** *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1053–1057
42. Kadota K, Villena-Vargas J, Yoshizawa A, et al. **Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma of the lung in patients with stage I disease.** *Am J Surg Pathol.* 2014;38:448-60
43. Jang, H., Lee, K., Kwon, O., Rhee, C., Shim, Y., Han, J.: **Bronchioloalveolar carcinoma: focal area of ground-glass attenuation at thin-section CT as an early sign.** *Radiology* **199** (1996) 485–488
44. LiF, Sone S, Abe H, MacMahon H, Doi K. **Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin-section CT findings.** *Radiology*2004; 233: 793–798
45. S. Diederich, “**Pulmonary nodules: do we need a separate algorithm for non-solid lesions?**,” *Cancer Imaging*, vol. 9, pp. S126–S128, 2009
46. Collins J, Stern EJ. **Ground-glass opacity at CT: the ABCs.** *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:355–367
47. Li F, Sone S, Abe H, MacMahon H, Armato SG III, Doi K. **Lung cancers missed at low-dose helical CT screening in a general population: comparison of clinical, histopathologic, and imaging findings.** *Radiology* 2002;225:673–683
48. Kim KG, Goo JM, Kim JH, et al. **Computer-aided diagnosis of localized ground-glass opacity in the lung at CT: initial experience.** *Radiology* 2005;237:657–661
49. Awai K, Murao K, Ozawa A, et al. **Pulmonary nodules: estimation of malignancy at thin-section helical CT—effect of computer-aided diagnosis on performance of radiologists.** *Radiology* 2006; 239:276–284
50. Takashima S, Maruyama Y, Hasegawa M, et al. **CT findings and progression of small peripheral lung neoplasms having a replacement growth pattern.** *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:817–826

51. Kuriyama K, Seto M, Kasugai T, et al. **Ground glass opacity on thin-section CT: value in differentiating subtypes of adenocarcinoma of the lung.** *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:465–469
52. Aoki T, Tomoda Y, Watanabe H, et al. **Peripheral lung adenocarcinoma: correlation of thin-section CT findings with histologic prognostic factors and survival.** *Radiology* 2001;220:803–809
53. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. **Natural history of pure ground-glass opacity after long-term follow-up of more than 2 years.** *Ann Thorac Surg* 2002;73:386–392
54. Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, et al. **Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning.** *Lung Cancer* 2001;33:17–25
55. Watanabe S, Watanabe T, Arai K, Kasai T, Haratake J, Urayama H. **Results of wedge resection for focal bronchioloalveolar carcinoma showing pure ground-glass attenuation on computed tomography.** *Ann Thorac Surg* 2002;73:1071–1075
56. Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, et al. **Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer.** *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:17–23
57. Kitamura H, Kameda Y, Ito T, Hayashi H. **Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma.** *Am J Clin Pathol* 1999;111:610–622
58. Kuhlman JE, Fishman EK, Kuhajda FP, et al. **Solitary bronchioloalveolar carcinoma: CT criteria.** *Radiology* 1988;167:379–382
59. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, et al. **Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time.** *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:763–768
60. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. **Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening.** *Br J Radiol* 2000;73:1252–1259

61. C. Park, J. Goo, H. Lee, C. Lee, E. Chun, and J. Im. **Nodular ground-glass opacity at thin-section CT: Histologic correlation and evaluation of change at follow-up.** *Radio Graphics*, vol. 27, pp. 391–408, 2007
62. E. Kim, T. Johkoh, K. Lee, K. Fujimoto, J. Sadohara, P. Yang, T. Kozuka, O. Honda, and S. Kim. **Quantification of ground-glass opacity on high-resolution CT of small peripheral adenocarcinoma of the lung: pathologic and prognostic implications.** *AJR*, vol. 177, p. 1417-1422, 2001
63. K. Lee, Y. Jeong, J. Han, B. Kim, H. Kim, and O. Kwon. **T1 non-small cell lung cancer: imaging and histopathologic findings and their prognostic implications.** *Radiographics*, vol. 24, p. 1617-1636, 2004
64. M. Godoy and D. Naidich. **Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: Recommended interim guidelines for assessment and management.** *Radiology*, vol. 253, pp. 606–622, 2009
65. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R. **“Early” peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan.** *Ann Thorac Surg* 2002;74:1635–1639
66. J. Min, H. Lee, K. Lee, J. Han, K. Park, M. Ahn, and S. Lee. **Stepwise evolution from a focal pure pulmonary ground-glass opacity nodule into an invasive lung adenocarcinoma: An observation for more than 10 years.** *In press*, 2010
67. Hansell DM, Bankier AA, Macmahon H, et al. **Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging.** *Radiology* 2008;246:697-722
68. Tuddenham WJ. **Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society.** *AJR Am J Roentgenol.* 1984 ; 143 (3): 509 - 517
69. Shiau MC, Portnoy E, Garay SM. **Management of solitary pulmonary nodules.** In: Kanne JP, ed. *Clinically Oriented Pulmonary Imaging.* New York, NY: Springer ; 2012 : 19 - 27
70. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK. **Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).** *Chest.* 2007 ; 132 (suppl 3): 94S - 107S

71. Quint LE, Park CH, Iannettoni MD. **Solitary pulmonary nodules in patients with extrapulmonary neoplasms.** *Radiology.* 2000 ; 217 (1): 257 - 261
72. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T et al. **Cancer statistics, 2001.** *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15-36
73. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. **Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).** *Chest* 2007;132:108S-130S
74. Leef JL, 3rd, Klein JS. **The solitary pulmonary nodule.** *Radiol Clin North Am* 2002;40:123-43
75. Webb WR. **Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule.** *Am J Roentgenol* 1990; 154: 701–708
76. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Marquette CH. **Pulmonary nodules: detection with thick-section spiral CT versus conventional CT.** *Radiology* 1993; 187: 513–520
77. Tillich M, Kammerhuber F, Reittner P, Riepl T, Stoeffler G, Szolar DH. **Detection of pulmonary nodules with helical CT: comparison of cine and film-based viewing.** *Am J Roentgenol* 1997; 169: 1611–1614
78. Harders SW, Madsen HH, Rasmussen TR, Hager H, Rasmussen F. **High resolution spiral CT for determining the malignant potential of solitary pulmonary nodules: refining and testing the test.** *Acta Radiol.* 2011 May 1;52(4):401-9
79. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS et al. **CT of the pulmonary nodule: a cooperative study.** *Radiology* 1986; 160: 319-27. 23
80. Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR et al. **Solitary pulmonary nodule: high resolution CT and radiologic-pathologic correlation.** *Radiology* 1991; 179: 469-81
81. Shure D, Fedullo PF. **Transbronchial needle aspiration of peripheral masses.** *Am Rev Respir Dis* 1983; 728: 1090-92
82. Woodring JH, Fried AM. **Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung: a follow-up study.** *AJR Am J Roentgenol* 1983; 140: 473-4
83. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. **Lung nodule enhancement at CT: multicenter study.** *Radiology* 2000;214:73-80

84. Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, et al. **Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of crosssectional imaging modalities for diagnosis of malignancy.** *Radiology* 2008;246:772-82
85. Chae EJ, Song JW, Krauss B, et al. **Dual-energy computed tomography characterization of solitary pulmonary nodules.** *J Thorac Imaging* 2010;25:301-10.
86. Albert RH, Russell JJ. **Evaluation of the solitary pulmonary nodule.** *Am Fam Physician* 2009;80:827-31
87. Yankelevitz DF, Henschke CI. **Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign?** *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:325-8
88. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al; **Fleischner Society. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society.** *Radiology.* 2005 ; 237 (2): 395 - 400
89. Nicholas E, Braff S, Klein JS: **Evaluation of the solitary pulmonary nodule: A practical approach.** *Applied Radiology, Nicholas/Evaluation-of-the-solitary-pulmonary-nodule-A-practical-approach.aspx* (December 2011; vol.40, number 12)
90. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP et al: **Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions.** *Radiographics*, 2000; 20: 43–58
91. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al: **CT screening for lung cancer: Five-year prospective experience.** *Radiology*, 2005; 235: 259–65
92. Midhun DE, Swensen SJ, Jett JR et al: **Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography.** *Lung Cancer*, 2003; 41(Suppl.2): S40
93. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP et al: **CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans.** *Radiology*, 2004; 231(1): 164–68
94. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, et al. **Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).** *Chest* 2007;132:94S-107S

95. Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, Yoo HH, Schwartz LH, Panicek DM. **Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients.** *Radiology* 1999; 213: 277–282
96. Furuya K, Murayama S, Soeda H, et al. **New classification of small pulmonary nodules by margin characteristics on high-resolution CT.** *Acta Radiol* . 1999 ; 40 (5): 496 – 504
97. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, et al: **Solitary pulmonary nodules: CT assessment.** *Radiology* 160:307, 1986
98. Gurney JW: **Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory.** *Radiology*, 1993; 186: 405–13
99. Truong MT, Sabloff BS, Ko JP: **Multidetector CT of solitary pulmonary nodules.** *Radiol Clin North Am*, 2010; 48(1): 141–55
100. Westcott JL. **Percutaneous transthoracic needle biopsy.** *Radiology* 1988; 169: 593–601
101. Huston J III, Muhm JR. **Solitary pulmonary opacities: plain tomography.** *Radiology* 1987; 163: 481–485
102. Viggiano RW, Swensen SJ, Rosenow EC III. **Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules.** *Clin Chest Med* 1992; 13: 83–95
103. Carucci LR, Maki DD, Miller WT: **Clustered pulmonary nodules: Highly suggestive of benign disease.** *J Thorac Imaging* 16:103–105, 2001
104. Blum U, Windfuhr M, Buitrago-Tellez C, et al: **Invasive pulmonary aspergillosis: MRI, CT, and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis.** *Chest* 106:1156, 1994
105. Mazzone PJ, Stoller JK. **The pulmonologist's perspective regarding the solitary pulmonary nodule.** *Semin Thorac Cardiovasc Surg* . 2002 ; 14 (3): 250 - 260
106. Trotman-Dickenson B, Baumert B. **Multidetector-row CT of the solitary pulmonary nodule.** *Semin Roentgenol* . 2003 ; 38 (2): 158 - 167
107. McLoud TC, Swenson SJ. **Lung carcinoma.** *Clin Chest Med* .1999 ; 20 (4): 697 - 713

108. Mahoney MC, Shipely RT, Corcoran HL, et al: **CT demonstration of the calcification in carcinoma of the lung.** *AJR Am J Roentgenol* 154:255, 1990
109. Yankelevitz DF, Henschke CI. **Derivation for relating calcification and size in small pulmonary nodules** *Clin Imaging.*1998 ; 22 (1): 1 - 6
110. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. **Clinical practice. The solitary pulmonary nodule.** *N Engl J Med* 2003;348:2535-42
111. Albert RH, Russell JJ. **Evaluation of the solitary pulmonary** Yankelevitz DF, Henschke CI. **Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign?** *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:325-8
112. Takashima S, Sone S, Li F, et al. **Small solitary pulmonary nodules (< or =1 cm) detected at population-based CT screening for lung Cancer: Reliable high-resolution CT features of benign lesions.** *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:955-64
113. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. **Approach to the solitary pulmonary nodule.** *Mayo Clin Proc* 1993;68:378-85
114. Nathan MH, Collins VP, Adams RA. **Differentiation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate.** *Radiology.* 1962 ; 79 : 221 - 232
115. Garland LH, Coulson W, Wollin E. **The rate of growth and apparent duration of untreated primary bronchial carcinoma.** *Cancer.* 1963 ; 16 : 694 - 707
116. Steele JD, Buell P. **Asymptomatic solitary pulmonary nodules. Host survival, tumor size, and growth rate.** *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1973 ; 65 (1): 140 - 151
117. Weiss W. **Tumor doubling time and survival of men with bronchogenic carcinoma.** *Chest.* 1974 ; 65 (1): 3 - 8
118. Friberg S, Mattson S. **On the growth rates of human malignant tumors: implications for medical decision making.** *J Surg Oncol.* 1997 ; 65 (4): 284 – 297
119. Bach PB, Silvestri GA, Hanger M. **Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).** *Chest.* 2007 ; 132 (suppl 3): 69S - 77S

120. Soubani AO. **The evaluation and management of the solitary pulmonary nodule.** *Postgrad Med J* . 2008 ; 84 (995): 459 - 466
121. Nietert PJ, Ravenel JG, Leue WM, et al. **Imprecision in automated volume measurements of pulmonary nodules and its effect on the level of uncertainty in volume doubling time estimation.** *Chest* . 2009 ; 135 (6): 1580 - 1587
122. Yankelevitz DF, Henschke CI. **Small solitary pulmonary nodules.** *Radiol Clin North Am*. 2000 ; 38 (3): 471 - 478
123. Mirtcheva RM, Vazquez M, Yankelevitz DF, Henschke CI. **Bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma with bronchioloalveolar features presenting as ground-glass opacities on CT.** *Clin Imaging*. 2002 ; 26 (2): 95 - 100
124. Saito H, Yamada K, Hamanaka N, et al. **Initial findings and progression of lung adenocarcinoma on serial computed tomography scans.** *J Comput Assist Tomogr* . 2009 ; 33 (1): 42 - 48
125. Klein JS, Braff S. **Imaging evaluation of the solitary pulmonary nodule.** *Clin Chest Med* . 2008 ; 29 (1): 15 - 38
126. Kui M, Templeton PA, White CS, Cai ZL, Bai YX, Cai YQ. **Evaluation of the air bronchogram sign on CT in solitary pulmonary lesions.** *J Comput Assist Tomogr*. 1996; 20(6): 983- 986
127. Kuriyama K, Tateishi R, Doi O, et al. **Prevalence of air bronchograms in small peripheral carcinomas of the lung on thin-section CT: comparison with benign tumors.** *AJR Am J Roentgenol*. 1991 ; 156 (5): 921 - 924
128. Webb WR. **The solitary pulmonary nodule.** In: **Freundlich IM, Bragg DG, eds. A radiologic approach to diseases of the chest.** *Baltimore, Williams and Williams, 1997; pp. 101–108*
129. Patz EF Jr, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. **Lung cancer staging and management: comparison of contrast-enhanced and nonenhanced helical CT of the thorax.** *Radiology* 1999; 212: 56–60
130. Cascade PN, Gross BH, Kazerooni EA, et al. **Variability in the detection of enlarged mediastinal lymph nodes in staging lung cancer: a comparison of contrast-enhanced and unenhanced CT.** *Am J Roentgenol* 1998; 170: 927–931

131. **Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society.** *Amer J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320–332
132. Armstrong P. **Neoplasms of the lungs, airways and pleura.** In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM, eds. *Imaging of Diseases of the Chest*. 3rd edition. London, Mosby (Harcourt), 2000; pp. 305–401
133. Primack SL, Lee KS, Logan PM, Miller RR, Muller NL. **Bronchogenic carcinoma: utility of CT in the evaluation of patients with suspected lesions.** *Radiology* 1994; 193: 795–800
134. Lahde S, Paivansalo M, Rainio P. **CT for predicting the resectability of lung cancer: a prospective study.** *Acta Radiol* 1991; 32: 449–454
135. Lewis JW, Madrazo BL, Gross SC. **The value of radiographic and computed tomography in the staging of lung carcinoma.** *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 553–558
136. Lewis JW, Pearlberg JL, Beute GH, et al. **Can computed tomography of the chest stage lung cancer? Yes and no.** *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 591–596
137. Herman SJ, Winton TL, Weisbrod GL, Tower MJ, Mentzer SJ. **Mediastinal invasion by Bronchogenic carcinoma: CT signs.** *Radiology* 1994; 190: 841–846
138. Glazer HS, Kaiser LR, Anderson DJ, et al. **Indeterminate mediastinal invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation.** *Radiology* 1989; 173: 37–42
139. McLoud TC. **CT of bronchogenic carcinoma: indeterminate mediastinal invasion.** *Radiology* 1989; 173:15–16
140. Izbicki J, Thetter O, Karg O. **Accuracy of computed tomographic scan and surgical assessment for staging of bronchial carcinoma.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 413–420
141. Allen MS, Mathisen DJ, Grillo HC, Wain JC, Moncure AC, Hilgenberg AD. **Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion.** *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 948–951

142. McCaughan BC, Martini N, Bains MS, McCormack PM. **Chest wall invasion in carcinoma of the lung: therapeutic and prognostic implications.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 836–841
143. Piehler JM, Pairolero PC, Weiland LH, Offord KP, Payne WS, Bernatz PE. **Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion: factors affecting survival following en bloc resection.** *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 684–691
144. Fraser RG, Parre JAP. **Diagnosis of diseases of the chest.** 4th edition. Philadelphia, W.B. Saunders, 1999; pp. 1142–1143
145. Aquino SL, Chiles C, Halford P. **Distinction of consolidative bronchioloalveolar carcinoma from pneumonia: do CT criteria work?** *Am J Roentgenol* 1998; 171: 359–363
146. Shin MS, Jackson LK, Shelton RW Jr, Greene RE. **Giant cell carcinoma of the lung. Clinical and roentgenographic manifestations.** *Chest* 1986; 89: 366–369
147. Quint LE, Francis IR. **Radiologic staging of lung cancer.** *J Thorac Imaging.* 1999;14:235 46
148. 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;157:191–4
149. Shirakawa T, Fukuda K, Miyamoto Y, Tanabe H, Tada S. **Parietal pleural invasion of lung masses: evaluation with CT performed during deep inspiration and expiration.** *Radiology* 1994; 192: 809–811
150. Watanabe A, Shimokata K, Saka H, Nomura F, Sakai S. **Chest CT combined with artificial pneumothorax: value in determining origin and extent of tumor.** *AJR* 1991; 156: 707–710
151. Yokoi K, Mori K, Miyazawa N, Saito Y, Okuyama A, Sasagawa M. **Tumor invasion of the chest wall and mediastinum in lung cancer: evaluation with pneumothorax CT.** *Radiology* 1991; 181: 147–152
152. Uhrmeister P, Allmann KH, Wertzel H, et al. **Chest wall infiltration by lung cancer: value of thin-sectional CT with different reconstruction algorithms.** *Eur Radiol* 1999; 9: 1304–1309

153. Woodring JH. **Determining the cause of pulmonary atelectasis: a comparison of plain radiography and CT.** *Am J Roentgenol* 1988; 150: 757–763
154. Rohlfing BM, White EA, Webb WR, Goodman PC. **Hilar and mediastinal adenopathy caused by bacterial abscess of the lung.** *Radiology* 1978; 128: 289–293
155. Keogan MT, Tung KT, Kaplan DK, Goldstraw PJ, Hansell DM. **The significance of pulmonary nodules detected on CT staging for lung cancer.** *Clin Radiol* 1993; 48: 94–96
156. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, et al. **CT and MR imaging in staging non-small cell Bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group.** *Radiology* 1991; 178: 705–713
157. Mountain CF. **Revisions in the International System for Staging Lung Cancer.** *Chest* 1997; 111: 1710–1717
158. Patz EF Jr, Goodman PC, Bepler G. **Screening for lung cancer.** *N Engl J Med* 2000; 343: 1627–1633
159. Richards MA, Stockton D, Babb P, Coleman MP. **How many deaths have been avoided through improvements in cancer survival?** *BMJ* 2000; 320: 895–898
160. Pearson FG. **Staging of the mediastinum. Role of mediastinoscopy and computed tomography.** *Chest* 1993; 103: 346S–348S
161. Libshitz HI, McKenna RJ Jr. **Mediastinal lymph node size in lung cancer.** *Am J Roentgenol* 1984; 143: 715–718
162. Staples CA, Muller NL, Miller RR, Evans KG, Nelems B. **Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy.** *Radiology* 1988; 167: 367–372
163. Dales RE, Stark RM, Raman S. **Computed tomography to stage lung cancer. Approaching a controversy using meta-analysis.** *Amer Rev Respir Dis* 1990; 141: 1096–1101
164. McLoud TC, Bourguoin PM, Greenberg RW, et al. **Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling.** *Radiology* 1992; 182: 319–323

165. McCloud TC, Fillion RB, Edelman RR, Shepard JA. **MR imaging of superior sulcus carcinoma.** *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 233–239
166. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E. **Comparison of imaging TNM [(i)TNM] and pathological TNM [pTNM] in staging of bronchogenic carcinoma.** *Eur J Cardiothoracic Surg* 1997; 12: 224–227
167. **Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer.** *Canadian Lung Oncology Group. Annals of Thoracic Surgery* 1995;60: 1382–1389
168. Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Muller NL. **T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT.** *Radiology* 1993; 186: 129–132
169. Kirsh MM, Kahn DR, Gago O, et al. **Treatment of bronchogenic carcinoma with mediastinal metastases.** *Annals of Thoracic Surgery* 1971; 12: 11–21
170. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, Beattie EJ Jr. **Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases.** *Annals of Surgery* 1983; 198: 386–397
171. 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;213:530–6
172. Ikezoe J, Kadowaki K, Morimoto S, Takashima S, Kozuka T, Nakahara K, et al. **Mediastinal lymph node metastases from nonsmall cell bronchogenic carcinoma: Reevaluation with CT.** *J Comput Assist Tomogr.* 1990;14:340–4
173. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. **The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis.** *Amer J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 225–230
174. Sider L, Horejs D. **Frequency of extrathoracic metastases from bronchogenic carcinoma in patients with normal-sized hilar and mediastinal lymph nodes on CT.** *Am J Roentgenol* 1988; 151: 893–895

175. Grant D, Edwards D, Goldstraw P. **Computed tomography of the brain, chest, and abdomen in the preoperative assessment of non-small cell lung cancer.** *Thorax* 1988; 43: 883–886
176. Hillers 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: 14–19
177. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al. **Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer.** *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 246–250
178. 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: 1025–1029
179. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. **Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma.** *Chest* 1990; 97: 1052–1058
180. Kormas P, Bradshaw JR, Jeyasingham K. **Preoperative computed tomography of the brain in non-small cell bronchogenic carcinoma.** *Thorax* 1992; 47: 106–108
181. Karnofsky DA, Burchenal JH. **The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer.** In: Macleod CM, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents.* New York, Columbia University Press, 1949; pp. 199–205
182. 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: 1264–1271
183. Remer EM, Obuchowski N, Ellis JD, Rice TW, Adelstein DJ, Baker ME. **Adrenal mass evaluation in patients with lung carcinoma: a cost-effectiveness analysis.** *Am J Roentgenol* 2000; 174: 1033–1039
184. 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: 18–22

185. 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;139:317–20
186. Pagani JJ. **Non-small cell lung carcinoma adrenal metastases. Computed tomography and percutaneous needle biopsy in their diagnosis.** *Cancer.* 1984;53:1058–60
187. Porte H, Siat J, Guibert B, Lepimpec-Barthes F, Jancovici R, Bernard A, et al. **Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: A multicenter study.** *Ann Thorac Surg.* 2001;71:981–5
188. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. **Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: An analysis of the CT literature.** *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:201–4
189. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, et al. **Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values.** *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166:531–6
190. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. **Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas.** *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:1411–5
191. Peña CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. **Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: Use of washout characteristics at contrast-enhanced CT.** *Radiology.* 2000;217:798–802
192. Bandi V, Lunn W, Ernst A, et al. **Ultrasound vs. CT in detecting chest wall invasion by tumor: a prospective study.** *Chest* 2008;133:881-6
193. Higashino T, Ohno Y, Takenaka D, et al. **Thin-section multiplanar reformats from multidetector-row CT data: utility for assessment of regional tumor extent in non-small cell lung cancer.** *Eur J Radiol* 2005;56:48-55
194. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, et al. **Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer.** *Eur Respir J* 2007;29:995-1002
195. **WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment.** Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1979. Offset Publication No. 48

196. Miller AB, Hogestraeten B, Staquet M, et al. **Reporting results of cancer treatment.** *Cancer.* 1981;47:207–214
197. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. **New guidelines to evaluate response to treatment in solid tumors.** *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205–216
198. Mac Manus MP, Hick RJ, Matthews JP, et al. **Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol.* 2003;21:1285–1292
199. Vansteenkiste J, Fischer BM, Doooms C, et al. **Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review.** *Lancet Oncol.* 2004;5:531–540
200. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. **American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003.** *J Clin Oncol* 2004;22:330-53
201. Crinò L, Weder W, van Meerbeeck J, et al. **Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v103-15
202. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, et al. **Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.** *Chest* 2013;143:e437S-54S
203. Lou F, Huang J, Sima CS, et al. **Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:75-81; discussion 81-2
204. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. **Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.** *Chest* 2013;143:e211S-50S

205. Volterrani L, Mazzei MA, Banchi B, et al. **MSCT multi-criteria: a novel approach in assessment of mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer.** *Eur J Radiol* 2011;79:459-66
206. Takahashi Y, Takashima S, Hakucho T, et al. **Diagnosis of regional node metastases in lung cancer with computer-aided 3D measurement of the volume and CT-attenuation values of lymph nodes.** *Acad Radiol* 2013;20:740-5
207. Biederer J, Hintze C, Fabel M. **MRI of pulmonary nodules: technique and diagnostic value.** *Cancer Imaging* 2008;8:125-30
208. Wu NY, Cheng HC, Ko JS, et al. **Magnetic resonance imaging for lung cancer detection: experience in a population of more than 10,000 healthy individuals.** *BMC Cancer* 2011;11:242
209. Gümüştaş S, Inan N, Akansel G, et al. **Differentiation of malignant and benign lung lesions with diffusion-weighted MR imaging.** *Radiol Oncol* 2012;46:106-13
210. Yi CA, Shin KM, Lee KS, et al. **Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging.** *Radiology* 2008;248:632-42
211. Ohno Y, Koyama H, Onishi Y, et al. **Non-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment--utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT.** *Radiology* 2008;248:643-54
212. Sommer G, Wiese M, Winter L, et al. **Preoperative staging of non-small-cell lung cancer: comparison of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography.** *Eur Radiol* 2012;22:2859-67
213. Usuda K, Zhao XT, Sagawa M, et al. **Diffusion-weighted imaging is superior to positron emission tomography in the detection and nodal assessment of lung cancers.** *Ann Thorac Surg* 2011;91:1689-95

214. Yang RM, Li L, Wei XH, et al. **Differentiation of central lung cancer from atelectasis: comparison of diffusion-weighted MRI with PET/CT.** *PLoS One* 2013;8:e60279
215. Chaudhuri MR. **Primary pulmonary cavitating carcinomas.** *Thorax* 1973; 28: 354–366
216. Woodring JH, Stelling CB. **Adenocarcinoma of the lung: a tumor with a changing pleomorphic character.** *Am J Roentgenol* 1983; 140: 657–664
217. Bonomo L, Storto ML, Ciccotosto C, et al. **Bronchioloalveolar carcinoma of the lung.** *Eur Radiol* 1998;8: 996–1001
218. Clark LR, Stull MA, Twigg HL. **Chest case of the day. Bronchoalveolar carcinoma of the lung.** *Am J Roentgenol* 1990; 154: 1318–1319
219. Kazerooni EA, Bhalla M, Shepard JA, McCloud TC. **Adenosquamous carcinoma of the lung: radiologic appearance.** *Am J Roentgenol* 1994; 163: 301–306
220. Byrd RB, Miller WE, Carr DT, Payne WS, Woolner LB. **The roentgenographic appearance of squamous cell carcinoma of the bronchus.** *Mayo Clinic Proceedings* 1968; 43: 327–332
221. Forster BB, Muller NL, Miller RR, Nelems B, Evans KG. **Neuroendocrine carcinomas of the lung: clinical, radiologic, and pathologic correlation.** *Radiology* 1989; 170: 441–445
222. Pearlberg JL, Sandler MA, Lewis JW Jr, Beute GH, Alpern MB. **Small-cell bronchogenic carcinoma: CT evaluation.** *Am J Roentgenol* 1988; 150: 265–268
223. Dahnert W. **Chest Disorders.** In: Dahnert W, ed. **Radiology Review Manual. 3rd edition.** Baltimore, Williams and Wilkins, 1996; pp. 346–346
224. Fraser RG, Parre JAP. **Diagnosis of diseases of the chest. 4th edition.** Philadelphia, W.B. Saunders, 1999; pp. 1142–1143
225. Shin MS, Jackson LK, Shelton RW Jr, Greene RE. **Giant cell carcinoma of the lung. Clinical and roentgenographic manifestations.** *Chest* 1986; 89: 366–369
226. Sone S, Takashima S, Li F, et al. **Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner.** *Lancet* 1998; 351: 1242–1245

227. Tonami N, Shuke N, Yokoyama K, et al. **Thallium-201 single photon emission computed tomography in the evaluation of suspected lung cancer.** *J NucMed* 1989;30:997-1004
228. Matsuno S, Tanabe M, Kawasaki Y, et al. **Effectiveness of planar image and single photon emission tomography of thallium-201 compared with gallium-67 in patients with primary lung cancer.** *Eur J NucMed* 1992;19:86-95
229. Namba R, Narabayashi I, Matsui R, et al. **Evaluation of Tl-201 SPECT for monitoring the treatment of pulmonary and mediastinal tumors.** *Ann NucMed* 1995;9:65-74
230. Itoh K, Takekawa H, Tsukamoto E, et al. **Single photon emission computed tomography using ^{201}Tl chloride in pulmonary nodules: comparison with ^{67}Ga citrate and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled hexamethyl-propyleneamine-oxime.** *Ann NucMed* 1992;6:253-260
231. Abdel-Dayem HM, Scott A, Macapinlac H, Larson S. **Tracer imaging in lung cancer.** *Eur J NucMed* 1994;21:57-81
232. Chin BB, Zukerberg BW, Buchpiguel C, Alavi A. **Thallium-201 uptake in lung cancer.** *J NucMed* 1995;36:1514-1519
233. Yokoi K, Okuyama A, Nori K, Tominaga K, Miyazawa N, Takizawa I, Sasawaga M. **Mediastinal lymph node metastasis from lung cancer: evaluation with Tl-201 SPECT. Comparison with CT.** *Radiology* 1994;192:813-817
234. Ando A, Ando I, Katayama M, et al. **Biodistributions of Tl-201 in tumor-bearing animals and inflammatory lesion induced animals.** *Eur J NucMed* 1987;12:567-572
235. Ishibashi M, Taguchi A, Sugita Y, et al. **Thallium-201 in brain tumors: relationship between tumor cell activity in astrocytic tumor and proliferating cell nuclear antigen.** *J NucMed* 1995;36:2201-2206
236. Oriuchi N, Mamura M, Shibasaki T, et al. **Clinical evaluation of thallium-201 SPECT in supratentorial gliomas: relationship to histologic grade, prognosis and proliferative activity.** *J NucMed* 1993;34:2085-2089

237. Britten JS, Blamk M. **Thallium activation of the (Na⁺-K⁺) activated ATPase of rabbit kidney.** *Biochem Biophys Acta* 1968;159:160-166
238. Sessler MJ, Geek P. Maul FD. et al. **New aspects of cellular mechanism of ion uptake: K⁺Na⁺-2Cl⁻-cotransport is the central mechanism of ion uptake.** *Nuklearmedizin* 1986;25:24-27
239. Muranaka A. **Accumulation of radioisotopes with tumor affinity. II. Comparison of the tumor accumulation of Ga-67 citrate and thallium-201 chloride in vitro.** *Acta Med Okayama* 1981;35:85-101
240. Scott WJ, Schwabe JL. Gupta NC. Dewan NA. Reeb SD, Sugimoto JT. **Positron emission tomography of lung tumors and mediastinal lymph nodes using [¹⁸F]fluorodeoxyglucose.** *Ann Thorac Surg* 1994;58:698-703
241. Tonami N, Yokoyama K. Shuke N, et al. **Evaluation of suspected malignant pulmonary lesions with ²¹²Pb single-photon emission computed tomography.** *Nuc Med Commun* 1993;14:602-610
242. Suga K, Kume N, Orihashi, N, et al. **Difference in ²¹²Pb accumulation on single photon emission computed tomography in benign and malignant thoracic lesions.** *Nuc Med Commun* 1993;14:1071-1078
243. Orihashi N. Mita T, Uchisaka H. Suga K. Matsumoto T, Nakanishi T. **Tl-201 SPECT in the evaluation of small nodular lesions of lung.** *Jap J Clin Radio!* 1994;39:159-163
244. Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. **Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review.** *Cancer Res* 1989;49:6449-65
245. Hockel M, Vaupel P. **Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects.** *J Natl Cancer Inst* 2001;93:266-76
246. Harris AL. **Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth.** *Nat Rev Cancer* 2002;2:38-47
247. Zander R, Vaupel P. **Proposal for using a standardized terminology on oxygen transport to tissue.** *Adv Exp Med Biol* 1985;191:965-70

248. Polosukhin VV, Lawson WE, Milstone AP, et al. **Association of progressive structural changes in the bronchial epithelium with subepithelial fibrous remodeling: a potential role for hypoxia.** *Virchows Arch* 2007;451:793-803
249. Griffiths EA, Pritchard SA, McGrath SM, et al. **Increasing expression of hypoxia-inducible proteins in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence.** *Br J Cancer* 2007;96:1377-83
250. Griffiths EA, Pritchard SA, Valentine HR, et al. **Hypoxia-inducible factor-1alpha expression in the gastric carcinogenesis sequence and its prognostic role in gastric and gastroesophageal adenocarcinomas.** *Br J Cancer* 2007;96:95-103
251. Higginbotham GE, Huber JT, Wallentine MV, Johnston NP, Andrus D. **Influence of protein percentage and degradability on performance of lactating cows during moderate temperature.** *J Dairy Sci* 1989;72:1818-23
252. Vaupel P, Harrison L. **Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response.** *Oncologist* 2004;9 Suppl 5:4-9
253. Vaupel P, Kelleher DK, Hockel M. **Oxygen status of malignant tumors: pathogenesis of hypoxia and significance for tumor therapy.** *Semin Oncol* 2001;28:29-35
254. Riva C, Chauvin C, Pison C, Leverve X. **Cellular physiology and molecular events in hypoxia-induced apoptosis.** *Anticancer Res* 1998;18:4729-36
255. Enatsu S, Iwasaki A, Shirakusa T, et al. **Expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha and its prognostic significance in small-sized adenocarcinomas of the lung.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:891-5
256. Brahimi-Horn C, Pouyssegur J. **The role of the hypoxia-inducible factor in tumor metabolism growth and invasion.** *Bull Cancer* 2006;93:E73-80
257. Carmeliet P. **Angiogenesis in health and disease.** *Nat Med* 2003;9:653-60
258. Hung JJ, Yang MH, Hsu HS, Hsu WH, Liu JS, Wu KJ. **Prognostic significance of hypoxia-inducible factor-1alpha, TWIST1 and Snail expression in resectable non-small cell lung cancer.** *Thorax* 2009;64:1082-9

259. Thierry JP. **Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression.** *Nat Rev Cancer* 2002;2:442-54
260. Ciardiello F. **Epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer treatment.** *Future Oncol* 2005;1:221-34
261. Goudar RK, Vlahovic G. **Hypoxia, angiogenesis, and lung cancer.** *Curr Oncol Rep* 2008;10:277-82
262. Bharti A, Ma PC, Salgia R. **Biomarker discovery in lung cancer--promises and challenges of clinical proteomics.** *Mass Spectrom Rev* 2007;26:451-66
263. Fontanini G, Vignati S, Boldrini L, et al. **Vascular endothelial growth factor is associated with neovascularization and influences progression of non-small cell lung carcinoma.** *Clin Cancer Res* 1997;3:861-5
264. Volm M, Koomagi R, Mattern J. **Prognostic value of vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in squamous cell lung cancer.** *Int J Cancer* 1997;74:64-8
265. Imoto H, Osaki T, Taga S, Ohgami A, Ichiyoshi Y, Yasumoto K. **Vascular endothelial growth factor expression in non-small-cell lung cancer: prognostic significance in squamous cell carcinoma.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:1007-14
266. Salven P, Ruotsalainen T, Mattson K, Joensuu H. **High pre-treatment serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF) is associated with poor outcome in small-cell lung cancer.** *Int J Cancer* 1998;79:144-6
267. Keith RL, Miller YE, Gemmill RM, et al. **Angiogenic squamous dysplasia in bronchi of individuals at high risk for lung cancer.** *Clin Cancer Res* 2000;6:1616-25
268. Fisseler-Eckhoff A, Rothstein D, Muller KM. **Neovascularization in hyperplastic, metaplastic and potentially preneoplastic lesions of the bronchial mucosa.** *Virchows Arch* 1996;429:95- 100
269. Fontanini G, Calcinai A, Boldrini L, et al. **Modulation of neoangiogenesis in bronchial preneoplastic lesions.** *Oncol Rep* 1999;6:813-7

270. Pauwels EK, Sturm EJ, Bombardieri E, Cleton FJ, Stokkel MP. **Positron-emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies.** *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126:549-59
271. Krohn KA, Link JM, Mason RP. **Molecular imaging of hypoxia.** *J Nucl Med* 2008;49 Suppl 2:129S-48S
272. Bertout JA, Patel SA, Simon MC. **The impact of O₂ availability on human cancer.** *Nat Rev Cancer* 2008;8:967-75
273. Denko NC. **Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour.** *Nat Rev Cancer* 2008;8:705-13
274. Zips D, Adam M, Flentje M, et al. **Impact of hypoxia and the metabolic microenvironment on radiotherapy of solid tumors. Introduction of a multi-institutional research project.** *Strahlenther Onkol* 2004;180:609-15
275. Shim H, Dolde C, Lewis BC, et al. **c-Myc transactivation of LDH-A: implications for tumor metabolism and growth.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:6658-63
276. Walenta S, Schroeder T, Mueller-Klieser W. **Lactate in solid malignant tumors: potential basis of a metabolic classification in clinical oncology.** *Curr Med Chem* 2004;11:2195-204
277. Kostakoglu L, Agress H, Goldsmith SJ. **Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients.** *RadioGraphics* 2003;23:315-340
278. Erasmus JJ, Patz EF Jr. **Positron emission tomography imaging in the thorax.** *Clin Chest Med* 1999; 20: 715–724
279. Nehmeh, S.A., et al., **Reduction of respiratory motion artifacts in PET imaging of lung cancer by respiratory correlated dynamic PET: methodology and comparison with respiratory gated PET.** *J Nucl Med*, 2003. **44**(10): p. 1644-8
280. Valk, P.E., **Positron emission tomography: basic science and clinical practice.** 2003, London ; New York: Springer. xix, 884 p
281. Huang S-C. **Anatomy of SUV.** *Nucl Med Biol* 2000; 27: 643-6
282. Trukington TG, Coleman RE. **Clinical oncologic PET: An Introduction.** *Semin Roentgenol* 2002;37:102-109

283. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. **Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET.** *J Nucl Med.* 1996;37:943–948
284. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. **Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule.** *Chest.* 1997;112:416–422
285. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. **Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET).** *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:130–139
286. Herder GJ, Golding RP, Gobar L, et al. **The performance of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1231–1236
287. Lowe VJ, Fletcher JW, et al. **Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules.** *J Clin Oncol.* 1998;16:1075–1084
288. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, Coleman RE. **Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities.** *J Nucl Med.* 1994;35:1771–1776
289. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. **Visual and semiquantitative analyses for F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning in pulmonary nodules 1 cm to 3 cm in size.** *Ann Thorac Surg.* 2005;79:984–988
290. Gugiatti A, Grimaldi A, Rossetti C, et al. **Economic analyses on the use of positron emission tomography for the work-up of solitary pulmonary nodules and for staging patients with non-small-cell-lung-cancer in Italy.** *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;48:49–61
291. LeJeune C, Al Zahouri K, Woronoff-Lemsi MC, et al. **Use of a decision analysis model to assess the medicoeconomic implications of FDG PET imaging in diagnosing a solitary pulmonary nodule.** *Eur J Health Econ.* 2005; 6:203–214
292. Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, et al. **Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1378–1383

293. Higashi K, Ueda Y, Seki H, et al. **Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma.** *J Nucl Med.* 1998;39:1016–1020
294. Kim BT, Kim Y, Lee KS, et al. **Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings.** *AJR.* 1998;170:935–939
295. Lee KS, Kim Y, Han J, Ko EJ, Park CK, Primack SL. **Bronchioloalveolar carcinoma: clinical, histopathologic, and radiologic findings.** *RadioGraphics.* 1997;17:1345–1357
296. Heyneman LE, Patz EF. **PET imaging in patients with bronchioloalveolar cell carcinoma.** *Lung Cancer.* 2002;38:261–266
297. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. **Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using positron emission tomography with 18-F-fluorodeoxyglucose.** *AJR.* 1998;170:1369–1373
298. Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA et al. **The solitary pulmonary nodule.** *Chest* 2003;123(suppl 1):89S-96S
299. Marom EM, Sarvis S, Herndon JE et al. **T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET.** *Radiology* 2002;223:453-459
300. Vansteenkiste JF, Stroobants SG. **The role of positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology.** *Eur Respir J* 2001;17:802-820
301. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG et al. **Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis.** *JAMA* 2001;285:914-924
302. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. **Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review.** *Lancet Oncol* 2001;2:659-666
303. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES et al. **Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes.** *J Nucl Med* 2001;42:1412-1417
304. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka M, Naruke T et al. **Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3**

- cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004;45:19-27
305. Vansteenkiste JF. **Nodules, CT-scans and PET-scans: a good partnership [editorial].** *Lung Cancer* 2004;45:29-30
 306. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. **Noninvasive staging of nonsmall cell lung cancer: a review of the current evidence.** *Chest* 2003;123:137Se46S
 307. Salvatierra A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. **Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma.** *Chest* 1990; 97: 1052–1058
 308. Yeh HC, Rabinowitz JG. **Ultrasonography and computed tomography of the liver.** *Radiol Clin North Am* 1980; 18: 321–338
 309. 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.** *European Respiratory Journal* 2009;33:201—12
 310. Ravenel JG, Mohammed TL, Movsas B, Ginsburg ME, Kirsch J, Kong FM, et al. **ACR appropriateness criteria (R) noninvasive clinical staging of bronchogenic carcinoma.** *Journal of Thoracic Imaging* 2010;25:W107—11
 311. Little AG, Stitik FP. **Clinical staging of patients with nonsmall cell lung cancer.** *Chest* 1990;97:1431—8
 312. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. **Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography** *Annals of Thoracic Surgery* 1995; 60: 1348–1352
 313. Lowe VJ, Duhaylongsod FG, Patz EF, et al. **Pulmonary abnormalities and PET data analysis: a retrospective study.** *Radiology* 1997; 202: 435–439
 314. Conti PS, Lilien DL, Hawley K, Keppler J, Grafton ST, Bading JR. **PET and [18F]-FDG in oncology: a clinical update.** *Nucl Med Biol* 1996; 23: 717–735
 315. Gupta NC, Frank AR, Dewan NA, et al. **Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose.** *Radiology* 1992; 184: 441–444

316. Hubner KF, Buonocore E, Gould HR, et al. **Differentiating benign from malignant lung lesions using "quantitative" parameters of FDG PET images.** *Clin Nucl Med* 1996; 21: 941–949
317. Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. **Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning.** *Radiology* 1993; 188: 487–490
318. Vessells H, Pugsley JM, Vallieres E, Wood DE. **The impact of fluorodeoxyglucose F-18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 511–519
319. Pieterman RM, Van Putten JWG, Meuzelaar JJ, et al. **Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography.** *New Engl J Med* 2000; 393: 254–261
320. MacManus MP, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Salminen E, et al. **F-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with non small cell lung carcinoma.** *Cancer* 2001; 92: 886– 895
321. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, Budach W, Harer- Mouline C, Dohmen BM, et al. **FDG PET for staging of advanced non-small cell lung cancer prior to neoadjuvant radio-chemotherapy.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 804–808
322. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, Hogg A, McKenzie AF, et al. **F-18-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer.** *J Nucl Med* 2001; 42: 1596–1604
323. Tinteren HV, Hoekstra OS, Smit EF, 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 randomized trial.** *Lancet* 2002; 359: 1388–1392

324. Schumacher T, Brink I, Mix M, Reinhardt M, Herget G, Digel W, et al. **FDG PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer.** *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 483–488
325. Shen YY, Shiao YC, Wang JJ, Ho ST, Kao CH. **Wholebody 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in primary staging small cell lung cancer.** *Anticancer Res* 2002; 22: 1257–1264
326. Chin R, McCain TW, Miller AA, Dunagan DP, Acostamadiedo J, Douglas Case L, et al. **Whole body FDGPET for the evaluation and staging of small cell lung cancer: a preliminary study.** *Lung Cancer* 2002; 37: 1–6
327. Seltzer MA, Yap CS, Silverman DH, Meta J, Sciepers C, Phelps ME, et al. **The impact of PET on the management of lung cancer: the referring physician' perspective.** *J Nucl Med* 2002; 43: 752–756
328. Talbot JN, Rain JD, Meignan M, Askienazy S, Grall Y, Bok B, et al. **Impact of [18F]-FDG-PET on medical decision making in oncology: evaluation by the referring physicians during the opening year.** *Bull Cancer* 2002; 89: 313–321
329. Bittner RC, Felix R. **Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state-of-the-art.** *Eur Respir J* 1998;11:1392-1404
330. Light RW, Erozan YS, Ball WC. **Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis.** *Arch Intern Med* 1973;132:854- 860
331. Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM et al. **Clinical role of F- 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion.** *Chest* 2002;122:1918-1924
332. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE et al. **FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer.** *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:245-249
333. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM et al. **Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging.** *Ann Thorac Surg* 1995;60:1573-1581

334. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR et al. **Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients.** *J Clin Oncol* 1998;16:2142-2149
335. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ et al. **Leuven Lung Cancer Group. 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?** *Eur J Nucl Med* 1998;25:1495-1501
336. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR et al. **Leuven Lung Cancer Group. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable nonsmall cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases.** *Chest* 1997;112:1480-1486
337. Weng E, Tran L, Rege S et al. **Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer.** *Am J Clin Oncol* 2000;23:47-52
338. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO et al. **Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s. Meta-analytic comparison of PET and CT.** *Radiology* 1999;213:530-536
339. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE 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;139:879-892
340. Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K et al. **Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy.** *Ann Thorac Surg* 2003;75:231-236
341. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ et al. **Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. The Leuven Lung Cancer Group.** *Ann Thorac Surg* 1997;63:1441-1450
342. Dietlein M, Weber K, Gandjour A et al. **Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable nonsmall cell lung cancer: priority for a**

- PET-based strategy after nodal-negative CT results.** *Eur J Nucl Med* 2000;27:1598-1609
343. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Hoekstra OS et al. **The value of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the selection of patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer for combined modality treatment.** *Lung Cancer* 2003;39:151-157
 344. Schmucking M, Baum RP, Griesinger F et al. **Molecular whole-body cancer staging using positron emission tomography: consequences for therapeutic management and metabolic radiation treatment planning.** *Recent Results Cancer Res* 2003;162:195-202
 345. Seltzer MA, Yap CS, Silverman DH et al. **The impact of PET on the management of lung cancer: the referring physician's perspective.** *J Nucl Med* 2002;43:752-762
 346. Bradley JD, Perez CA, Dehdashti F et al. **Implementing biologic target volumes in radiation treatment planning for non-small cell lung cancer.** *J Nucl Med* 2004;45(suppl 1):96S-101S
 347. Ichiya Y, Kuwabara Y, Sasaki M et al. **A clinical evaluation of FDG-PET to assess the response in radiation therapy for bronchogenic carcinoma.** *Ann Nucl Med* 1996;10:193-200
 348. Weber WA, Petersen V, Schmidt B et al. **Positron emission tomography in non-small cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use.** *J Clin Oncol* 2003;21:2651-2657
 349. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS et al. **The role of FDG-PET scan in staging patients with non-small cell carcinoma.** *Ann Thorac Surg* 2003;76:861-866
 350. Fritscher-Ravens A, Davidson BL, Hauber HP et al. **Endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and computerized tomography for lung cancer.** *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1293-1297
 351. Lewis P, Griffin S, Marsden P, et al. **Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer.** *Lancet* 1994; 344: 1265–1266

352. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schulthess GK, Steinert HC. **Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer.** *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 886–892
353. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. **Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET.** *Radiology* 1999; 212: 803–809
354. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP et al. **Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography.** *Arch Surg* 1998;133:510-515
355. Hustinx R, Paulus P, Jacquet N et al. **Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases.** *Ann Oncol* 1998;9:397-401
356. Oliver TW, Bernardino ME, Miller JI et al. **Isolated adrenal masses in non-small cell bronchogenic carcinoma.** *Radiology* 1984;153:217-218
357. Ettinghausen SE, Burt ME. **Prospective evaluation of unilateral adrenal masses in patients with operable non-small cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 1991;9:1462-1466
358. Erasmus JJ, Patz EF, McAdams HP et al. **Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.** *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1357-1360
359. Bury T, Barreto A, Daenen F et al. **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;25:1244-1247
360. Cook GJ, Houston S, Rubens R et al. **Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions.** *J Clin Oncol* 1998;16:3375-3379
361. Hsia TC, Shen YY, Yen RF, Kao CH, Changlai SP. **Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diophosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non small cell lung cancer.** *Neoplasma* 2002; 49: 267–271

362. Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ et al. **Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer.** *Ann Thorac Surg* 1999;67:790-797
363. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP 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;50:287-293
364. Bury T, Dowlati A, Paulus P et al. **Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer.** *Eur Respir J* 1997;10:2529-2534
365. Kubota K. **From tumor biology to clinical PET: a review of positron emission tomography (PET) in oncology.** *Ann Nucl Med* 2001; 15: 471–486
366. Kubota K, Kubota R, Yamada S. **FDG accumulation in tumor tissue.** *J Nucl Med* 1993; 34: 419–421
367. Kubota K, Matsuzawa T, Takahashi T, Fujiwara T, Kinomura T, Ido T, et al. **Rapid and sensitive response of 11C-Lmethionine tumor uptake to irradiation.** *J Nucl Med* 1989; 30: 2012–2016
368. Kubota K, Ishikawa K, Kubota R, Yamada S, Tada M, Sato T, et al. **Tracer feasibility for monitoring tumor radiotherapy: A quadruple tracer study with fluorine-18- fluorodeoxyglucose, fluorine-18-fluorodeoxyuridine, L- [methyl 14C] methionine, [6-3H]thymidine and gallium- 67.** *J Nucl Med* 1991; 32: 2118–2123
369. Kubota K, Ishikawa K, Yamada S, Kubota R, Sato T, Takahashi J, et al. **Dose-responsive effect of radiotherapy on the tumor uptake of L-[methyl 11C] methionine; feasibility for monitoring recurrence of tumor.** *Nucl Med Biol* 1992;19: 27–32
370. Maruyama I, Sadato N, Waki A, Tsuchida T, Yashida M, Fujibayashi Y, et al. **Hyperacute changes in glucose metabolism of brain tumors after stereotactic radiosurgery: a PET study.** *J Nucl Med* 1999; 40: 1085–1090

371. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr. **Non-small cell lung cancer: FDG-PET imaging.** *J Thorac Imaging* 1999; 14: 247–256
372. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, et al. **Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent non small cell lung cancer.** *Eur Respir J* 1999; 14: 1376–1380
373. Frank A, Lefkowitz D, Jaeger S, et al. **Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer recurrence based on positron emission tomography findings.** *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1995; 32: 1495–1512
374. Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, Li M, Kohlmyer SG, Vallieres E, et al. **Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography.** *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3837–3844
375. Barsky S, Cameron R, Osann KE, Tomita D, Holmes C. **Rising incidence of bronchioloalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathologic features.** *Cancer* 1994; 73: 1163–1170
376. Auerbach O, Garfinkel L. **The changing pattern of lung carcinoma.** *Cancer* 1991; 68: 1973–1977
377. Heikkila L, Mattila P, Harjiula A, Sumalainen RJ, Mattila S. **Tumor growth rate and its relationship to prognosis in bronchiolo-alveolar and pulmonary adenocarcinoma.** *Ann Chir Gynaecol* 1985; 74: 210–214
378. Kitamura H, Kameda Y, Nakamura N. **Proliferative potential and p53 overexpression in precursor and early stage lesions of bronchioloalveolar lung carcinoma.** *Am J Pathol* 1995; 147: 876–887
379. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, et al. **Small adenocarcinoma of the lung.** *Cancer* 1995; 75: 2844–2852
380. Ito T, Noguchi Y, Satoh S, Hayashi H, Inayama Y, Kitamura H. **Expression of facilitative glucose transporter isoforms in lung carcinomas: its relation to histologic type, differentiation grade, and tumor stage.** *Mod Pathol* 1998; 11: 437–443
381. Ito T, Noguchi Y, Udaka N, Satoh S. **Glucose transporter expression in developing fetal lung and lung neoplasms.** *Histol Histopathol* 1999; 14: 895–904

382. Kubota R, Kubota K, Yamada S, et al. **Active and passive mechanisms of [fluorine-18] fluorodeoxyglucose uptake by proliferating and preneoplastic cancer cells *in vivo*: a microautoradiographic study.** *J Nucl Med* 1994; 35: 1067–1075
383. Duhainglongsod FG, et al. **Lung tumor growth correlations with glucose metabolism measured by Fluoride-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography.** *Ann Thorac Surg* 1994; 6: 1348–1362
384. Higashi K, Ueda Y, Yagishita M, Arisaka Y, Sakurai A, Oguchi M, et al. **Fluorine-18-FDG PET measurement of proliferative potential on non-small cell lung cancer.** *J Nucl Med* 2000; 41: 85–92
385. Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. **Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? *In vitro* comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake.** *J Nucl Med* 1993; 34: 414–419
386. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, Sakurai A, Seki H, Nambu Y, et al. **FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features.** *Nucl Med Commun* 2000; 21: 707–714
387. Kubota K, Yamada S, Kondo T. **PET imaging of primary mediastinal tumors.** *Br J Cancer* 1996; 73: 882–886
388. Younes M, Brown RW, Stephenson M, Gondo M, Cagle PT. **Overexpression of Glut1 and Glut3 in stage I non small cell lung carcinoma is associated with poor survival.** *Cancer* 1997; 80: 1046–1051
389. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. **A combined PET/CT scanner for clinical oncology.** *J Nucl Med.* 2000; 41: 1369-1379
390. Von Schulthess GK. Clinical Molecular **Anatomic Imaging: PET, PET/CT and SPECT/CT.** Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. 2003
391. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, Von Schulthess GK. **PET diagnostic accuracy: Improvement with in-line PET-CT system: Initial results.** *Radiology.* 2002; 225: 575-581

392. Cohade C, Osman M, Marshall LN, Wahl RN. **PET-CT: Accuracy of PET and CT spatial registration of lung lesions.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30: 721-726
393. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, et al. **Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET.** *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4357-4368
394. Keidar Z, Haim N, Guralnik L, et al. **PET/CT using ^{18}F -FDG in suspected lung cancer recurrence: Diagnostic value and impact on patient management.** *J Nucl Med.* 2004; 45: 1640-1646
395. Reinartz P, Wieres FJ, Schneider W, Schur A, Buell U. **Side-by-side reading of PET and CT scans in oncology: Which patients might profit from integrated PET/CT?** *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31: 1456-1461
396. Townsend DW, Carney JP, Yap JT, et al. **PET/CT today-tomorrow.** *J Nucl Med* 2004;45S:4S14S
397. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. **Procedure guideline for tumor imaging with ^{18}F -FDG PET/CT 1.0.** *J Nucl Med* 2006;47:885e95
398. Von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. **Integrated PET/CT: current applications and future directions.** *Radiology* 2006;238:405e22
399. Yau YY, Chan WS, Tam YM, et al. **Application of intravenous contrast in PET/CT: does it really introduce significant attenuation correction error?** *J Nucl Med* 2005;46:283e91
400. Berthelsen AK, Holm S, Loft A, et al. **PET/CT with intravenous contrast can be used for PET attenuation correction in cancer patients.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32: 1167e75
401. Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki, et al. **^{18}F -FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in thorax.** *J Nucl Med.* 2003; 44: 540-548

402. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. **¹⁸F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma.** *J Nucl Med.* 2003; 44: 224-39
403. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blafox MD. **PET imaging in oncology.** *Semin Nucl Med.* 2000; 30: 150-85
404. Kamel E, Hany TF, Burger C, et al. **CT vs ⁶⁸Ge attenuation correction in a combined PET/CT system: Evaluation of the effect of lowering the CT tube current.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29: 346-350
405. Keidar Z, Haim N, Guralnik L, et al. **PET/CT using ¹⁸F-FDG in suspected lung cancer recurrence: Diagnostic value and impact on patient management.** *J Nucl Med.* 2004; 45: 1640-1646
406. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, et al. **Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules.** *J Clin Oncol* 1998; 16: 2113–2125
407. Jeong SY, Lee KS, Shin KM, et al. **Efficacy of PET/CT in the characterization of solid or partly solid solitary pulmonary nodules.** *Lung Cancer.* 2008; 61 (2): 186 – 194
408. Yi CA, Lee KS, Kim BT, et al. **Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT.** *J Nucl Med.* 2006;47 (3): 443 – 450
409. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, et al. **Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions.** *J Nucl Med* 2007;48:214–20
410. Martins Rde C, Almeida SA, Siciliano AA, et al. **Value of ¹⁸F-FDG PET/CT as a predictor of cancer in solitary pulmonary nodule.** *J Bras Pneumol* 2008;34:473–80
411. Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A. **Dual time point ¹⁸F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules.** *J Nucl Med* 2002;43:871–5
412. Fletcher JW, Kymes SM, Gould M, et al., **Cooperative Studies Group. A comparison of the diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules.** *J Nucl Med* 2008;49:179–85

413. Simon GR, Turrisi A, American College of Chest Physicians. **Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition).** *Chest* 2007;132(3 Suppl.):324S–39S
414. Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. **Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1614–20
415. Schrevens L, Lorent N, Doods C, Vansteenkiste J. **The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer.** *Oncologist* 2004;9:33–643
416. Boellaard R. **Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis.** *J Nucl Med* 2009;50(Suppl. 1):11S–20S
417. Nahmias C, Wahl LM. **Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by 18F-FDG PET in malignant tumors.** *J Nucl Med* 2008;49:1804–8
418. Grgic A, Yóksel Y, Grøschel A, et al. **Risk stratification of solitary pulmonary nodules by means of PET using 18F-fluorodeoxyglucose and SUV quantification.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1087–94
419. Gilman MD, Aquino SL. **State-of-the-art FDG-PET imaging of lung cancer.** *Semin Roentgenol.* 2005 Apr; 40(2): 143-53
420. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. **Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography.** *N Engl J Med.* 2003; 348: 2500-2507
421. 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: 2289-97
422. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuveer V, Mountz JM, Bartolucci AA. **The accuracy of integrated PET/CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non small cell lung cancer.** *Ann Thorac Surg.* 2004, 78 (3): 1017-23

423. 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
424. 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: 1011-19
425. W.Weaver, S. Ceyssens, L. Mortelmans 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.** *European Radiology*, vol. 17, no. 1, pp. 23–32, 2007
426. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, et al. **Non-small cell lung: Dual-modality PET/CT in postoperative staging.** *Radiology*. 2003, 229: 526-33
427. Aquino SL, Asmuth JC, Alpert NM, Halpern EF, Fischman AJ. **Improved radiologic staging of lung cancer with 2-[18F]-fluro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography and computed tomography registration.** *J Comput Assist Tomogr*. 2003, 27: 473-84
428. 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: 1068-77
429. G. E. Darling, D. E. Maziak, R. I. Inculet et al. **Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial.** *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 6, no. 8, pp. 1367–1372, 2011
430. C. Perigaud, B. Bridji, J. C. Roussel et al. **Prospective preoperative mediastinal lymph node staging by integrated positron emission tomography-computerised tomography in patients with non-small-cell lung cancer.** *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 36, no. 4, pp. 731–736, 2009

431. M. Metin, N. Citak, A. Sayar et al. **The role of extended cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer of the left lung and a comparison with integrated positron emission tomography and computed tomography: does integrated positron emission tomography and computed tomography reduce the need for invasive procedures?.** *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 6, no. 10, pp. 1713–1719, 2011
432. L. L. Carr, J. H. Finigan, and J. A. Kern. **Evaluation and treatment of patients with non-small cell lung cancer.** *Medical Clinics of North America*, vol. 95, no. 6, pp. 1041–1054, 2011
433. H. C. Steinert. **PET and PET-CT of lung cancer.** *Methods in Molecular Biology*, vol. 727, pp. 33–51, 2011
434. Yi CA, Lee KS, Kim BT, Shim SS, Chung MJ, Sung YM, et al. **Efficacy of helical dynamic cT versus integrated PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer.** *Am J Roentgenol*. 2007, 188 (2): 318-25
435. B. Fischer, U. Lassen, J. Mortensen et al. **Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT.** *The New England Journal of Medicine*, vol. 361, no. 1, pp. 32–39, 2009
436. A. Salskov, V. S. Tammisetti, J. Grierson, and H. Vesselle. **FLT: measuring Tumor Cell Proliferation In Vivo With Positron Emission Tomography and 3_- Deoxy-3_- [18F]Fluorothymidine.** *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 37, no. 6, pp. 429–439, 2007
437. De 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
438. M. D. Gilman, A. J. Fischman, V. Krishnasetty, E. F. Halpern, and S. L. Aquino. **Optimal CT breathing protocol for combined thoracic PET/CT.** *American Journal of Roentgenology*, vol. 187, no. 5, pp. 1357–1360, 2006

439. A. Devaraj, G. J. R. Cook, and D. M. Hansell. **PET/CT in non-small cell lung cancer staging-promises and problems.** *Clinical Radiology*, vol. 62, no. 2, pp. 97–108, 2007
440. M. Okada, T. Shimono, Y. Komeya et al. **Adrenal masses: the value of additional fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) in differentiating between benign and malignant lesions.** *Annals of Nuclear Medicine*, vol. 23, no. 4, pp. 349–354, 2009
441. S. Tsim, C. A. O'Dowd, R. Milroy, and S. Davidson. **Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review.** *Respiratory Medicine*, vol. 104, no. 12, pp. 1767–1774, 2010
442. Pommier P, Touboul E, Chabaud S, Dussart S, Le Pechoux C, Giammarile F, et al. **Impact of 18F-FDG PET on treatment strategy and 3D radiotherapy planning in non-small cell lung cancer: a prospective multicenter study.** *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:350–5
443. Bradley J, Bae K, Choi N, Forster K, Siegel BA, Brunetti J, et al. **A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for nonsmall cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:435–41
444. 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;59:78–86
445. Van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M, Lamers R, Boersma L, Wanders R, et al. **Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 non small-cell lung cancer: a modeling study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:649–55
446. Remonnay R, Morelle M, Pommier P, Giammarile F, Carrere MO. **Assessing short-term effects and costs at an early stage of innovation: the use of positron emission tomography on radiotherapy treatment decision making.** *Int J Technol Assess Health Care.* 2008;24:212–20

447. Guerra L, Meregalli S, Zorz A, Niespolo R, De Ponti E, Elisei F, et al. **Comparative evaluation of CT-based and respiratory-gated PET/CT-based planning target volume (PTV) in the definition of radiation treatment planning in lung cancer: preliminary results.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:702–10
448. Irwig L, Bossuyt P, Glasziou P, Gatsonis C, Lijmer J. **Designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable.** *BMJ.* 2002;324(7338):669-71
449. Raslich MA, Markert RJ, Stutes SA. **Selecting and interpreting diagnostic tests.** *Biochemia Medica* 2007;17(2):139-270
450. Obuchowski NA, Lieber ML, Wians FH Jr. **ROC curves in clinical chemistry: uses, misuses, and possible solutions.** *Clin Chem.* 2004;50(7):1118-25
451. Altman DG, Bland JM. **Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity.** *BMJ.* 1994 Jun 11;308(6943):1552
452. Mayer D. **Essential evidence based medicine.** Cambridge: Cambridge University Press, 2004
453. Last JM. **A dictionary of epidemiology.** New York: Oxford University Press, 2001
454. Altman DG, Bland JM. **Diagnostic tests 2: predictive values.** *BMJ* 1994; 309: 102
455. Steurer J, Fischer JE, Bachmann LM, Koller M, ter Riet G. **Communicating accuracy of tests to general practitioners: a controlled study.** *BMJ* 2002; 324: 824–6
456. **AJCC cancer staging manual.** 6th ed. New York, NY: Springer, 2002; 165–177
457. Mountain CF, Dresler CM. **Regional lymph node classification for lung cancer staging.** *Chest* 1997; 111:1718–1723
458. Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, et al. **Quantitating tumor glucose metabolism with FDG and PET.** *J Nucl Med* 1992; 33:339–344
459. Huang SC. **Anatomy of SUV.** *Nucl Med Biol* 2000; 27:643–646
460. Glazer GM, Gross BH, Aisen AM, Quint LE, Francis IR, Orringer MB. **Imaging of the pulmonary hilum: a prospective comparative study in patients with lung cancer.** *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:245–248

461. Naruke T, Suemasu K and Ishikawa S: **Surgical treatment for lung cancer with metastasis to mediastinal lymph nodes.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 71: 279-285, 1976
462. Martini N and Flehinger BJ: **The role of surgery in N2 lung cancer.** *Surg Clin North Am* 67: 1037-1049, 1987
463. Izbicki JR, Thetter O, Habekost M, et al: **Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial.** *Br J Surg* 81: 229-235, 1994
464. Hawes RH, Gress F, Kesler KA, Cummings OW, Conces DJ Jr. **Endoscopic ultrasound versus computed tomography in the evaluation of the mediastinum in patients with non small-cell lung cancer.** *Endoscopy* 1994;26:784 –7
465. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B, et al. **Improving the inaccuracies of clinical staging of patients with NSCLC: a prospective trial.** *Ann Thorac Surg* 2005;80:1207–13
466. Roberts PF, Follette DM, von Haag D, Park JA, Valk PE, Pounds TR, et al. **Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography.** *Ann Thorac Surg* 2000
467. Ponnuswamy A, Mediratta N, Lyburn ID, Finnerty JP. **False positive diagnosis of malignancy in a case of cryptogenic organising pneumonia presenting as a pulmonary mass with mediastinal nodes detected on fluorodeoxyglucose-positron emission tomography: a case report.** *J Med Case Reports* 2009;3:124
468. Cerfolio RJ, Bryant AS. **The role of integrated positron emission tomography computerized tomography in evaluating and staging patients with non-small cell lung cancer.** *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19
469. Mori K., Yokoi K., Saito Y., Tominaga K., Miyazawa N. **Diagnosis of mediastinal lymph node metastases in lung cancer.** *Jpn. J. Clin. Oncol* 1992; 22: 35–40
470. Brion J., Depauw L., Kuhn G. et al. **Role of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative staging of lung carcinoma.** *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1985; 9: 480–484

471. Takamochi K., Yoshida J., Murakami K. et al. **Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients.** *Lung Cancer* 2005; 47: 235–242
472. 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
473. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, et al. **Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling.** *Radiology* 1997; 202:441–446
474. Al-Jahdali H, Khan AN, Loutfi S, Al-Harbi AS. **Guidelines for the role of FDG-PET/CT in lung cancer management** *J Infect Public Health* 2012 Dec;5 Suppl 1:S35-40
475. Higashi K, Ito K, Hiramatsu Y, et al. **¹⁸F-FDG uptake by primary tumor as a predictor of intratumoral lymphatic vessel invasion and lymph node involvement in non-small cell lung cancer: analysis of a multicenter study.** *J Nucl Med* 2005; 46:267–273
476. Nambu A, Kato S, Sato Y, et al. **Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET.** *Ann Nucl Med* 2009; 23:269–275
477. Subedi N, Scarsbrook A, Darby M, Korde K, Mc Shane P, Muers MF. **The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer.** *Lung cancer* 2009;64:301–7
478. Deslauriers J, Gregoire J. **Clinical and surgical staging of nonsmall cell lung cancer.** *Chest* 2000;117:96S–103S
479. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. **Preoperative staging of non-smallcell lung cancer with positron-emission tomography.** *N Engl J Med* 2000;343:254–261
480. Ρούσσος, Π., & Τσαούσης, Ι. (2003). **Στατιστική εφαρμοσμένη στις κοινωνικές επιστήμες.** Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα.

Σύνοψη

Σκοπός: Ο πρωταρχικός σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση της προγνωστικής αξίας και της διαγνωστικής Acc της ^{18}F -FDG PET/CT και της CT στη σταδιοποίηση του ΚΠ, με γνώμονα τα παθολογοανατομικά και κυτταρολογικά ευρήματα.

Υλικό και Μέθοδος: 72 ασθενείς είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση εκτομής ΜΜΚΠ με εκτεταμένο τοπο-περιοχικό λεμφαδενικό καθαρισμό ή δειγματοληψία λεμφαδένων. Προηγουμένως, είχαν υποβληθεί σε ολόσωμη ^{18}F -FDG PET/CT και CT θώρακος με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού. Ο ΚΠ έπρεπε να έχει διαγνωστεί, παθολογοανατομικά/κυτταρολογικά πριν ή, εάν ήταν ύποπτος, μετά την χειρουργική εκτομή. Αναλύθηκαν πρώτα όλες οι εικόνες CT και ορίστηκε το κλινικό στάδιο TNM (cTNM). Μετά την εξέταση των εικόνων CT για τον κάθε ασθενή, αξιολογήθηκαν οι εικόνες PET/CT και γινόταν εκ νέου κλινική σταδιοποίηση TNM για αυτή την μέθοδο. Τα δεδομένα της ακτινολογικής σταδιοποίησης στη συνέχεια, συγκρίθηκαν με τα παθολογοανατομικά/κυτταρολογικά ευρήματα που βρέθηκαν προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά και υπολογίστηκαν οι βασικές παράμετροι διαγνωστικής Acc για την ^{18}F -FDG PET/CT και την CT. Τα παθολογοανατομικά αποτελέσματα (pTNM) χρησίμευσαν ως πρότυπο αναφοράς σε κάθε ασθενή. Τα ληφθέντα αποτελέσματα των δύο ακτινολογικών μεθόδων συγκρίθηκαν με τα ευρήματα αναφοράς. Στη συνέχεια, για να αξιολογηθεί η διαγνωστική Acc των μεθόδων, υπολογίστηκαν οι ακόλουθες παράμετροι: ευαισθησία (Se), ειδικότητα (Sp), ακρίβεια (Acc), θετική και αρνητική προγνωστική αξία (PPV και NPV), όλα εκφραζόμενα με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI). Με τον υπολογισμό της Se, της Sp, της PPV και NPV και της Acc αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα κάθε επιμέρους διαγνωστικής μεθόδου. Η αξιολόγηση των λεμφαδένων στη CT βασίστηκε στο μέγεθος. Όλοι οι ασθενείς θεωρήθηκε ότι έχουν μη σημαντικούς μεσοθωρακικούς λεμφαδένες όταν εκείνοι είχαν διάμετρο του βραχύτερου άξονα τους < 1 εκ. Οι λεμφαδένες που είχαν διάμετρο του βραχύτερου άξονα τους > 1 εκ. ορίστηκαν ως

κακοήθειες. Η ποιοτική αξιολόγηση των εικόνων PET είχαν γίνει σε περιοχές ενδιαφέροντος (ROI), κυκλικά γύρω από τον πρωτοπαθή όγκο ή τους λεμφαδένες, που είχαν εστιακά αυξημένη πρόσληψη FDG στις διάφορες τομές. Η ποσοτική εκτίμηση είχε γίνει προσδιορίζοντας, στις ανωτέρω περιοχές, την τιμή SUV με λογισμικό πρόγραμμα.

Μια βλάβη που υποδήλωνε έναν πρωτοπαθή όγκο στη CT αλλά ήταν χαμηλού SUV_{max} στην PET, θεωρούνταν θετική και μια βλάβη που δεν υποδήλωνε όγκο στη CT, αλλά ήταν υψηλού SUV_{max} στην PET θεωρούνταν επίσης θετική για κακοήθεια στην $^{18F}\text{-FDG}$ PET/CT. Ακολουθούσαν οι επεμβατικές τεχνικές διάγνωσης. Οι θετικοί στην PET λεμφαδένες θεωρήθηκαν θετικοί για διήθηση ακόμη και όταν είχαν διάμετρο του βραχύτερου άξονα τους < 1 εκ. Αρνητικοί λεμφαδένες στην PET θεωρήθηκαν καλοήθειες, ακόμη και όταν είχαν διάμετρο του βραχύτερου άξονα τους > 1 εκ. Αναδρομικά μελετώντας τα ευρήματα και χρησιμοποιώντας τις καμπύλες ROC για τον προσδιορισμό των διαχωριστικών ορίων τιμών (cutoff values), καταλήξαμε ότι ένας SUV της τάξης του 2,55 και 1,9 για τους N_1 και N_2 λεμφαδένες αντίστοιχα είναι ιδανικός για τη διαφοροποίηση μεταξύ διηθημένων και μη λεμφαδένων, με αυτό το σύστημα απεικόνισης, για τις ανάγκες προσδιορισμού των παραμέτρων της διαγνωστικής Acc. Τελικά το παθολογικό στάδιο της νόσου καταγράφηκε. Η τελική παθολογοανατομική σταδιοποίηση συγκρίθηκε με την προεγχειρητική σάρωση $^{18F}\text{-FDG}$ PET/CT και CT. Ο συντελεστής συσχέτισης *Pearson* χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ μεγέθους του όγκου και SUV_{max} . Ακόμη το παθολογοανατομικό στάδιο και το SUV_{max} των N_1 και των μεσοθωρακικών λεμφαδένων χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της καμπύλης ROC ώστε να καθοριστούν τα διαχωριστικά όρια τιμών (cutoff values) του SUV_{max} πάνω από τα οποία οι λεμφαδένες ήταν θετικοί για διήθηση. Οι διαφορές των απεικονιστικών μεθόδων στη σταδιοποίηση αξιολογήθηκαν με *t-test*, *Fisher Exact test* (*chi-square test*) και *McNemar test*. Η τιμή του επιπέδου σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05.

Αποτελέσματα: Οι 72 ασθενείς είχαν 79 εστίες ΚΠ (5 ασθενείς είχαν ταυτόχρονα 2 βλάβες και 1 είχε ταυτόχρονα 3 αλλοιώσεις). Σε 1 ασθενή επρόκειτο για δύο

σύγχρονους πρωτοπαθείς όγκους, σε τρείς ήταν όγκοι σταδίου T₃ και σε δύο ήταν σταδίου T₄. Η ιστολογική έκθεση είχε δείξει ADC, SCL, LCNL, αδеноπλακώδες Ca, μικτό ADC και MKΠ. Δεν είχε αποδειχθεί εξωθωρακική μεταστατική βλάβη. Τα μεγέθη των πρωτοπαθών όγκων κυμαίνονταν από 0,8 έως 9,5 εκ. Συνολικά είχε πραγματοποιηθεί κάθε είδους εκτομή με τη βοήθεια της VATS (n=52) ή με κλασσική θωρακοτομή (n=20). Το στάδιο T των όγκων προσδιορίστηκε σε όλους τους ασθενείς. 60% των πρωτοπαθών βλαβών ήταν όζοι ενώ 5,5% ήταν του τύπου θολής υάλου. 25 ασθενείς είχαν υποβληθεί σε επεμβατική σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ^{18F}-FDG PET/CT με τραχηλική μεσοθωρακοσκόπηση, EBUS-TBNA και EUS. Οι ασθενείς, που είχαν θεωρηθεί αρνητικοί ως προς τους N₂ λεμφαδένες, είχαν υποβληθεί σε θωρακοτομή, εκτομή πνεύμονα και πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό ή δειγματοληψία ανάλογα των προεγχειρητικών ενδείξεων και ευρημάτων. 84,7% των ασθενών δεν είχαν παρουσιάσει λεμφαδενικές μεταστάσεις (N₀), 11,1% είχαν N₁ νόσο και 4,2% είχαν παρουσιάσει N₂ νόσο. Είχαν ληφθεί δείγματα από 382 λεμφαδενικούς σταθμούς. 232 ήταν από N₂ μεσοθωρακικούς σταθμούς και 150 ήταν N₁ λεμφαδένες. Συνολικά, η CT παρείχε ακριβέστερες πληροφορίες στις ανατομικές σχέσεις των πρωτοπαθών όγκων και των λοιπών δομών και στον χαρακτηρισμό των GGO πυκνώσεων. Η ^{18F}-FDG PET/CT παρείχε ακριβέστερες πληροφορίες στην πιθανότητα διήθησης των λεμφαδένων και στις μεταβολικά ενεργές βλάβες του παρεγχύματος καθώς και περίξ αυτών. Ο SUV_{max} των πρωτοπαθών όγκων κυμαινόταν από 0 έως 25,5. Ο συντελεστής συσχέτισης *Pearson* ήταν σημαντικός μεταξύ του SUV_{max} του ΚΠ και του μεγέθους του όγκου [$p < 0,01$, $r(71) = 0,749$]. Ο συντελεστής συσχέτισης *Pearson* ήταν σημαντικός μεταξύ του SUV_{max} των πρωτοπαθών όγκων και του μεγέθους αυτών [$p < 0,01$, $r(71) = 74,7\%$]. Αντίθετα, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και της διήθησης των N₁ ($p < 0,01$, $r = 10,5\%$) και N₂ ($p < 0,01$, $r = -14,9\%$) λεμφαδένων. Η CT αξιολόγησε με ακρίβεια το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (T) στο 27,8% των ασθενών, ενώ η ^{18F}-FDG PET/CT στο 76,4%. Συγκρίνοντας τους SUV_{max} των N₁ και των μεσοθωρακικών N₂ λεμφαδένων, η μέση τιμή τους βρέθηκε να μην διαφέρει σημαντικά μεταξύ τους. Οι διαχωριστικές τιμές του SUV_{max} των N₁ και N₂ λεμφαδένων

υπολογιζόμενες με την καμπύλη ROC ήταν 2,55 και 1,9 αντίστοιχα. Η CT αναγνώρισε σωστά το λεμφαδενικό στάδιο στο 72,2% των ασθενών. Η CT εντόπισε σωστά το 76,2% των ασθενών με νόσο N₀. Μεταστατική νόσο N₁ ή N₂ ανιχνεύθηκε σωστά, στην CT, στο 61,5% των ασθενών με νόσο. Η CT έδειξε Se 60,9%, Sp 85,8%, PPV 21,5%, NPV 97,2% και Acc 84,3% για την ανίχνευση συνολικά των λεμφαδενικών μεταστάσεων. Η εκτίμηση διέφερε σημαντικά από την τελική παθολογοανατομική αξιολόγηση ($p < 0,01$, McNemar test). Η Se, Sp, οι PPV, NPV και η Acc της CT στην ανίχνευση της διήθησης των N₁ λεμφαδένων ήταν 56,3%, 76,9%, 22,5%, 93,6% και 74,6% αντίστοιχα μια επίσης σημαντικά διαφορετική εκτίμηση από την τελική παθολογοανατομική αξιολόγηση ($p < 0,01$, McNemar test). Στους N₂ λεμφαδένες ήταν 71,4%, 91,1%, 20%, 99% και 90,5% αντίστοιχα ($p < 0,01$, McNemar test).

Η ¹⁸F-FDG PET/CT έδειξε συνολική Se 73,9%, Sp 95,8%, PPV 53,1%, NPV 98,3% και Acc 94,4% στην ανίχνευση συνολικά των ενδοθωρακικών λεμφαδενικών μεταστάσεων μια μη σημαντικά διαφορετική εκτίμηση από την τελική παθολογοανατομική αξιολόγηση ($p = 0,078$, McNemar test). Στους N₁ λεμφαδένες και μόνο, η ¹⁸F-FDG PET/CT έδειξε Se, Sp, οι PPV, NPV και η Acc που ήταν 68,8%, 93,3%, 55%, 96,2% και 90,8% αντίστοιχα, μια μη σημαντικά διαφορετική εκτίμηση από την τελική παθολογοανατομική αξιολόγηση ($p = 0,424$, McNemar test). Η συνολική Se, Sp, οι PPV, NPV και η Acc της ¹⁸F-FDG PET/CT στην ανίχνευση της διήθησης των N₂ λεμφαδένων ήταν 85,7%, 97,3%, 50%, 99,5% και 96,9% αντίστοιχα, μη σημαντικά διαφορετική από την τελική εκτίμηση ($p = 0,125$, McNemar test).

Συνολικά, υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ του αριθμού των ασθενών που σταδιοποιήθηκαν σωστά από την CT και την ¹⁸F-FDG PET/CT (62,5% έναντι 72,2% αντίστοιχα). Έτσι, η ¹⁸F-FDG PET/CT σταδιοποίησε ακριβέστερα τον ΚΠ, στους ανωτέρω ασθενείς, από την CT (Fisher's Exact Test, $p = 0,031$). Διαπιστώσαμε σημαντική διαφορά μεταξύ CT και ¹⁸F-FDG PET/CT στην ανίχνευση της διήθησης τόσο των N₁ (Fisher's Exact Test, $p = 0,01$) όσο και των N₂ λεμφαδένων (Fisher's Exact Test, $p = 0,005$). Συνολικά για το λεμφαδενικό στάδιο (N), η αξιολόγηση των δυο μεθόδων διέφερε σημαντικά (Fisher's Exact Test, $p < 0,01$). Τέλος, δεν υπήρξε σημαντική

διαφορά μεταξύ CT και $^{18\text{F-FDG}}$ PET/CT στην ανίχνευση της N_0 νόσου (76,2% έναντι 79,6% αντίστοιχα).

Η CT έδειξε μεγαλύτερη τάση από τη $^{18\text{F-FDG}}$ PET/CT τόσο για υποεκτίμηση όσο και υπερεκτίμηση του μεγέθους του όγκου. Στην αξιολόγηση της διήθησης των λεμφαδένων, η CT έδειξε μια μεγαλύτερη τάση για υπερεκτίμηση από την $^{18\text{F-FDG}}$ PET/CT. Αντίθετα, οι δυο μέθοδοι έδειξαν παρόμοια τάση για υποεκτίμηση της διήθησης των λεμφαδένων. Συνολικά, υπήρχε διαφορά μεταξύ του αριθμού των ασθενών που σταδιοποιήθηκαν σωστά από την CT και την $^{18\text{F-FDG}}$ PET/CT. Έτσι, η $^{18\text{F-FDG}}$ PET/CT σταδιοποίησε ακριβέστερα τον ΚΠ, στους ανωτέρω ασθενείς, από την CT (*Fisher's Exact Test, $p = 0,031$*).

Συμπεράσματα: Η διαγνωστική ικανότητα της PET/CT στην προεγχειρητική σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ είναι σημαντικά διαφορετική (*Fisher's Exact Test, $p = 0,031$*) από αυτή της CT, καθώς έχει το πλεονέκτημα μιας στατιστικά καλύτερης εκτίμησης του λεμφαδενικού σταδίου (N), χωρίς όμως σημαντική διαφορά στην εκτίμηση του σταδίου του μεγέθους του όγκου. Η PET/CT είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την πρόβλεψη της αρνητικότητας της μεσοθωρακικής κατάστασης των λεμφαδένων προεγχειρητικά, στα κλινικά πρώιμα στάδια του ΚΠ (στάδια I και II), αλλά μπορεί να είναι και σχετικά ανακριβής στην πρόβλεψη μιας λανθάνουσας κατάστασης των λεμφαδένων. Μεγαλύτεροι πρωτοπαθείς όγκοι έχουν υψηλότερο SUV_{max} ενώ δεν υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ του μεγέθους των πρωτοπαθών όγκων ενός ΜΜΚΠ με την δυνατότητα διήθησης των λεμφαδένων. Η τιμές της Se, της Sp, των PPV και NPV και της Acc της PET/CT ήταν μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες της CT στη σταδιοποίηση τόσο των N_1 όσο και των μεσοθωρακικών N_2 λεμφαδένων στον ΜΜΚΠ. Έτσι διαπιστώσαμε σημαντική διαφορά μεταξύ CT και $^{18\text{F-FDG}}$ PET/CT στην ανίχνευση της N_+ νόσου (*Fisher's Exact Test, $p < 0,01$*) ενώ δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ τους στη σταδιοποίηση της N_0 νόσου. Οι ασθενείς με πρόσληψη των μεσοθωρακικών λεμφαδένων $< 1,9$ μπορούσαν να υποβληθούν απευθείας σε χειρουργική επέμβαση χωρίς διαγνωστική παρακέντηση τους. Αντίθετα, στους ασθενείς με μεσοθωρακικούς λεμφαδένες $\text{SUV}_{\text{max}} > 1,9$ σε συνδυασμό με N_1 λεμφαδένες με $\text{SUV}_{\text{max}} > 2.55$, χρειαζόνταν βιοψία.