
Utilidad de la tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico del nódulo pulmonar solitario con alta probabilidad de malignidad

I. Márquez-Rodas¹, J. de Miguel-Díez², L. Cabezón Gutiérrez¹, A. Soria Lovelle¹, M.J. Chillón², J.M. Bellón Cano³, P. Domínguez⁴

¹Servicio de Oncología Médica. ²Servicio de Neumología. ³Departamento de Estadística. ⁴Servicio de Medicina Nuclear, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid

Introducción y objetivo. El diagnóstico del nódulo pulmonar solitario (NPS) sigue siendo un reto para los clínicos. El objetivo de este trabajo fue analizar, de forma retrospectiva, la rentabilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el estudio del NPS.

Pacientes y métodos. Se evaluaron pacientes diagnosticados de NPS entre los años 2000 y 2006 en nuestro hospital y estudiados mediante PET, en los que se dispusiera de biopsia y/o seguimiento radiológico.

Resultados. Un total de 31 pacientes, 23 hombres y 8 mujeres, cumplieron los criterios de inclusión. En 20 de ellos, el NPS fue diagnosticado como maligno. El valor estándar de captación (SUV) con el cual el área bajo la curva operador-receptor (COR) fue máxima, fue de 1.75. Los valores de sensibilidad (SE), especificidad (SP), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) fueron: a) usando el valor de SUV > 2,5 como punto de corte: SE 65%, SP 90,9, VPP 92,9, VPN 58,8; b) usando el valor de SUV > 1,75: SE 90%, SP 72,7%, VPP 58,7%, VPN 80%; c) considerando criterios subjetivos (captación sospechosa vs. no sospechosa): SE 60%, SP 100%, VPP 100%, VPN 57,9%.

Conclusiones. La PET, en pacientes con una probabilidad pretest alta de cáncer, puede no ser capaz de determinar definitivamente si es necesario efectuar una prueba invasora en el diagnóstico del NPS. Además existe una probabilidad nada desdeñable de falsos positivos y negativos.

Palabras clave: Nódulo pulmonar solitario. Tomografía con emisión de positrones. Cáncer.

Introduction and objective. The diagnosis of solitary pulmonary nodule (SPN) remains a challenge for clinicians. The aim of this study was to examine, in retrospect, the accuracy of positron emission tomography (PET) in the study of the SPN.

Patients and Methods. We evaluated patients diagnosed with SPN between 2000 and 2006 in our hospital and studied using PET, which had biopsy and/or radiological monitoring.

Results. A total of 31 patients, 23 males and 8 females, met the inclusion criteria. In 20 of them, the SPN was diagnosed as malignant. The standard uptake value (SUV) with which the area under the receiver operator curve (ROC) is maximum was 1.75. Sensitivity values (SE), specificity (SP), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were: a) using the value of SUV > 2.5 as a cutoff point: SE 65%, SP 90.9, PPV 92.9, NPV 58.8 b) using the value of SUV > 1.75: SE 90%, SP 72.7%, PPV 58.7%, NPV 80% c) considering subjective criteria (suspicious up-take vs non-suspicious): SE 60%, SP 100%, PPV 100%, NPV 57.9%.

Conclusion. PET, if done in patients with a high pretest probability of cancer, may not be able to determine definitively whether it is necessary or not to perform a invasive test in the diagnosis of NPS. Furthermore, there is a negligible probability of false positives and negatives.

Key words: Solitary pulmonary nodule. Positron emission tomography. Cancer.

INTRODUCCIÓN

El nódulo pulmonar solitario (NPS) constituye un importante reto diagnóstico, al ser un hallazgo muy frecuente en las pruebas radiológicas de rutina¹. Entre el 20 y el 40% de los NPS corresponden a lesiones malignas mientras que entre el 20 y el 40% de los NPS operados se comprueba finalmente que son benignos².

Lo ideal sería que, antes de la cirugía, pudieran clasificarse como malignos o benignos todos los NPS, con objeto de impedir, por un lado, que una lesión maligna siguiera creciendo y, por otro, que se llevaran a cabo resecciones innecesarias de lesiones benignas.

En un estudio multicéntrico reciente parece demostrarse que la realización de una tomografía computarizada (TC) torácica anual a los individuos que tienen un mayor riesgo de padecer un cáncer de pulmón hace que éste se detecte en estadios precoces, lo que permite obtener con la cirugía una supervivencia a los cinco años muy alta³. Si se generaliza el uso de la TC torácica como un método rentable en la prevención secundaria del cáncer de pul-

Correspondencia: Iván Márquez-Rodas. Servicio de Oncología Médica. Hospital Gregorio Marañón. Calle Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. E-mail: ivanpantic@hotmail.com

Recibido: 1 de diciembre de 2008

Aceptado: 23 de febrero de 2009

món, cabe esperar un notable aumento en el número de NPS diagnosticados. Clasificar estas lesiones como benignas o malignas mediante pruebas no invasoras será una parte muy importante del trabajo diario de los neumólogos, oncólogos y, en general, de los médicos que atiendan a enfermos respiratorios.

Los tumores malignos, entre ellos el cáncer de pulmón, tienen una gran capacidad para captar y metabolizar la glucosa⁴. La ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa (FDG) puede emplearse como un análogo de la glucosa que, captada por las células (en mayor proporción por la malignas) se acumula en ellas emitiendo la correspondiente radiación en forma de positrones, que puede ser detectada y traducirse en imágenes tomográficas, constituyendo la base de la denominada tomografía por emisión de positrones (PET)¹. De esta manera, la PET constituye un método no invasor para determinar la naturaleza benigna o maligna de un NPS. La evaluación diagnóstica de las imágenes obtenidas por esta técnica puede realizarse mediante un análisis subjetivo-cualitativo (captación sospechosa de malignidad o no sospechosa de malignidad) o, de forma objetivo-semicuantitativa, basada en el cálculo del valor estándar de captación (SUV). Esta medida cuantitativa, de 0 a un valor indefinido en una escala de grises, la captación de FDG por la lesión¹. Se han estudiado distintos valores del SUV para determinar que un NPS es benigno o maligno⁵, siendo aquellos mayores o iguales a 2,5 los que se consideran como sugestivos de malignidad por la mayoría de los autores⁶.

El objetivo de este trabajo es, precisamente, evaluar en nuestro medio la rentabilidad diagnóstica de la PET en el estudio del NPS.

PACIENTES Y MÉTODOS

Selección de pacientes

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes evaluados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón por un NPS entre los años 2000 y 2006 que cumplieran los siguientes criterios: a) diagnóstico por radiografía simple o TC de NPS, el cual se define como una lesión única, rodeada de parénquima pulmonar sano, sin adenopatías significativas y ≤ 30 mm de diámetro; b) realización de biopsia por toracotomía (TX), punción-biopsia transtorácica (PBT) o fibrobroncoscopia (FB) con resultados informados por anatomía patológica; c) en caso de no haber biopsia, se consideró el seguimiento radiológico > 12 meses sin evidencia de crecimiento como equivalente de un diagnóstico benigno; d) realización de una PET en el proceso diagnóstico del NPS, con anterioridad a la práctica de la biopsia. La lista de pacientes a los que se pidió una PET en dicho período fue suministrada por el servicio de Medicina Nuclear de nuestro centro.

VARIABLES RECOGIDAS

En los pacientes estudiados se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, historia del tabaquismo, antecedentes de cáncer previo (en caso positivo, tipo de cáncer y tiempo desde el diagnóstico), presencia de tumor sincrónico (en caso afirmativo, tipo de tumor y tiempo desde el diagnóstico), existencia de síntomas respiratorios al inicio del estudio, presencia de inmunosupresión al comienzo del estudio, método diagnóstico radiológico del NPS (TC o radiografía simple), características del NPS (tamaño, localización, características del borde, cavitación, calcificación, existencia de lesiones satélite), seguimiento radiológico (meses transcurridos entre la primera y la última prueba, así como existencia

de crecimiento entre ambas), método de obtención de biopsia (TX, PBT o FB), diagnóstico anatomopatológico (o, en su defecto, seguimiento radiológico).

La PET fue realizada en el hospital La Paz (6 pacientes) o en la clínica López-Ibor (25 pacientes). Se recogieron los siguientes datos de esta prueba: impresión diagnóstica del facultativo de medicina nuclear emitida en el informe (captación sospechosa de malignidad o no sospechosa de malignidad) y valor estándar de captación (SUV).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa estadístico SPSS v15.0 para calcular los valores de rentabilidad diagnóstica: sensibilidad (SE), especificidad (SP), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), efectuándose curvas de tipo operador-receptor (COR) y utilizando como prueba de referencia el resultado de la biopsia (o, en su defecto, el seguimiento radiológico). Los valores de SE, SP, VPP y VPN se calcularon tomando como resultado positivo del test diferentes situaciones, para compararlos luego entre ellas.

Para evaluar la posible relación estadística entre las distintas variables y los valores de captación de la PET, se utilizaron las pruebas de χ^2 , correlación de Pearson o Rho de Spearman según fuera preciso. Para comparar los resultados del SUV de los nódulos benignos con los nódulos malignos se utilizó la U de Man-Whitney. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados como estadísticamente significativos. Se realizó un análisis de regresión logística, añadiendo al SUV las diferentes variables recogidas y calcular así una ecuación de regresión. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados como estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Características de los pacientes y hallazgos histológicos

Un total de 31 pacientes reunieron los criterios de inclusión, 23 varones (74%) y 8 mujeres (26%). Su edad media fue de 59 ± 12 años. La media del tamaño de los nódulos estudiados fue de $19,2 \pm 5,8$ mm y la mediana fue de 20 mm, siendo los cuartiles de 15, 20 y 25 mm, respectivamente. Cuatro pacientes (13%) fueron diagnosticados de NPS mediante radiografía simple y 27 (87%) mediante TAC. Tres pacientes (9,6%) tenían tumores sincrónicos (hiper nefroma, carcinoma anaplásico de célula grande vesical y carcinoma urotelial papilar) y cuatro (12,9%) tuvieron neoplasia previa (carcinoma epidermoide de esófago, cáncer de mama, y dos casos con carcinoma epidermoide pulmonar).

En 26 casos (83,9%) se realizó biopsia: 11 (42%) mediante TX, 13 (50%) por PBT y 4 (8%) mediante FBC. En 5 pacientes (16,1%) no se obtuvo diagnóstico anatomopatológico, siendo el seguimiento radiológico (media de seguimiento, $37,2 \pm 41$ meses, rango 12-120 meses), considerado como benigno (sin crecimiento) en todos ellos. En total, 20 nódulos fueron clasificados como malignos (64,5%) y 11, como benignos (35,5%).

Rentabilidad diagnóstica de la PET

La curva COR dio como resultado un punto de corte de 1,75 para el SUV máx. con el cual la SE y SP fueron óptimas (área bajo la curva 0,884; IC95%: 0,76-1,00). Considerando valores mayores o iguales a 1,75 como positivos, se calculó la SE, la SP, el VPP y el VPN. También se calcularon estos parámetros tomando como

TABLA I. Rentabilidad diagnóstica de la PET y de los informes de radiología en los nódulos ≤ 30 mm. SE (sensibilidad); SP (especificidad); VPP (valor predictivo positivo); VPN (valor predictivo negativo).

Todos los nódulos	SE (IC95%)	SP (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)
SUV $\geq 1,75$	18/20 (90,0) (74,3-100)	8/11 (72,7) (41,9-100)	18/21 (85,7) (68,4-100)	8/10 (80,0) (50,2-100)
SUV $> 2,50$	13/20 (65,0) (41,6-88,4)	10/11 (90,9) (69,4-100)	13/14 (92,9) (75,8-100)	10/17 (58,8) (32,5-85,2)
Impresión del especialista de medicina nuclear	12/20 (60,0) (36,0-84,0)	11/11 (100) (95,5-100)	12/12 (100) (95,8-100)	11/19 (57,9) (33,5-82,7)

resultado positivo un SUV mayor o igual a 2,5 o un informe de medicina nuclear como captación sospechosa de malignidad (positivo) o no sospechosa de malignidad (negativo), respectivamente (Tabla I).

Falsos positivos y falsos negativos

En la tabla II se muestran los falsos positivos y negativos que se encontraron según se considerara como resultado positivo de la PET cada uno de los valores o parámetros expresados en el apartado anterior.

Asociación de variables

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tamaño de los nódulos y el SUV máx. ($r = 0,502$, $p < 0,01$) y entre la captación positiva en la PET y la presencia de borde espiculado ($\chi^2 = 6,81$, $p < 0,01$).

Captación de FDG (SUV)

La captación de los nódulos que fueron diagnosticados como malignos fue significativamente mayor que la que presentaron los nódulos diagnosticados como benignos (media, SUV malignos = $5,03 \pm 5$ vs. benignos = $0,83 \pm 1,19$; $p < 0,01$).

TABLA II. Causas de falsos positivos y falsos negativos.

	SUV $> 2,5$	SUV $> 1,75$	Med Nuc
Falsos positivos	P19: hamartoma	P13: material necrótico P16: hamartoma P19: hamartoma	
Falsos negativos	P8: adenocarcinoma P9: adenocarcinoma P11: adenocarcinoma bronquioloalveolar P12: metástasis de adenocarcinoma renal P14: adenocarcinoma bronquioloalveolar P15: carcinoma broncogénico no microcítico P17: metástasis de carcinoma epidermoide de esófago	P8: adenocarcinoma P9: adenocarcinoma	P8: adenocarcinoma P9: adenocarcinoma P12: adenocarcinoma renal P14: adenocarcinoma bronquioloalveolar P15: carcinoma broncogénico no microcítico P17: metástasis de carcinoma epidermoide de esófago P18: adenocarcinoma bronquioloalveolar P20: carcinoma epidermoide

Med nuc: impresión del especialista de medicina nuclear, benigno vs. maligno o indeterminado; P: paciente; RX: radiología.

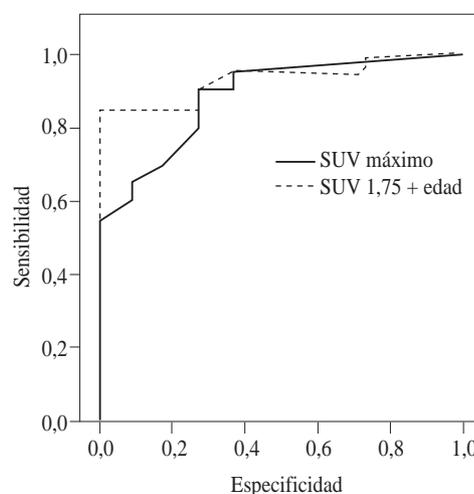


Figura 1. Representación de la curva COR.

Regresión logística

En el análisis de regresión logística, sólo la edad consiguió aumentar el área bajo la curva a 0,93 (IC 95%: 0,83-1,00), obteniendo como mejor punto de corte para la regresión un valor de 0,3 de probabilidad (Fig. 1). A continuación se muestra la ecuación de regresión:

$$\text{Pr (malignidad)} = \frac{1}{1 + e^{-(-11,14 + 4,32 \times \text{SUV} > 1,75 + 0,16 \times \text{edad (años)})}}$$

donde Pr = probabilidad.

DISCUSIÓN

La PET se ha presentado como una técnica diagnóstica previa a la cirugía en la caracterización del NPS, destacando sobre todo por su alto valor predictivo negativo¹. Lo primero que llama la atención en nuestro trabajo son las diferencias en cuanto a los resultados de rentabilidad diagnóstica de la PET comparado con los pu-

blicados en estudios anteriores^{5,7}. Así, en una revisión sistemática publicada por Gould et al, la PET tiene unos valores de SE del 96,8% y SP del 77,8%⁷, superiores a los hallados por nosotros. En otros trabajos, el VPN de la PET en el estudio del NPS se acerca al 100%⁸, mientras que en el nuestro son menores del 85%. El alto VPN de la PET en el estudio del NPS hace que esta prueba resulte interesante en el manejo de aquellos nódulos con baja o intermedia probabilidad pre-test de malignidad, pues una prueba negativa descarta casi por completo la malignidad de un nódulo.

En nuestro estudio hemos encontrado varias limitaciones que pueden explicar estas diferencias. La primera es el pequeño tamaño muestral (31 pacientes), a pesar de abarcar un período de 6 años y ser un hospital de tercer nivel. Esto puede determinar que las mediciones de SE y SP no sean del todo precisas, y se muevan en un intervalo de confianza grande. La segunda es la alta prevalencia de cáncer observada en nuestro estudio (0,64), lo que puede constituir un sesgo poblacional y disminuir el VPN de la PET en estos casos. Dicho sesgo puede ser explicado debido a que en nuestro centro no disponemos de PET, lo que conlleva enviar a los pacientes a otros hospitales. La dificultad en el acceso a esta prueba puede hacer que los médicos prescriptores tiendan a mandar a aquellos enfermos con alta sospecha de tumor maligno, en lugar de enviar a los pacientes con baja sospecha o intermedia los cuales, gracias al alto VPN de la PET⁸, pueden obtener un mayor beneficio de esta prueba en el estudio del NPS. Esta dificultad de acceso a la prueba puede explicar también que el número de pacientes sea menor al esperado para un período de 6 años en un hospital de tercer nivel.

Otra limitación puede ser el hecho de que el 13% de los pacientes fueron diagnosticados mediante radiografía simple, mientras que el resto, mediante TAC. Por lo tanto, la interpretación de algunas de las características de la imagen pueden no ser comparables, restando consistencia al análisis de asociación de variables.

Por último, cabe destacar que 25 de los 31 pacientes fueron estudiados mediante aparatos de PET simple, mientras que los otros 5 fueron evaluados mediante PET-TAC. En recientes estudios se han comparado la sensibilidad y especificidad de la TC, la PET y la PET-TC torácica (procedimiento que combina las dos técnicas de imágenes mediante aparatos de PET/TAC integrados) en el estudio diagnóstico del nódulo pulmonar solitario, demostrándose que con el sistema integrado PET/TC se obtienen valores significativamente más altos que con la TC o la PET por separado^{9,10}. Sin embargo, estos estudios tienen algunas limitaciones, incluyendo el pequeño número de pacientes estudiados⁹ y el carácter retrospectivo de los mismos^{9,10}, por lo que podría ser interesante la realización de estudios con diseño prospectivo y más pacientes que comparen la PET sola con la PET/TC en el estudio del NPS. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en SE y SP entre los dos métodos, pero la comparación carece de valor al ser el grupo de pacientes estudiados por PET-TAC muy pequeño.

Existen dos formas de valorar la captación de la FDG en esta prueba: una es subjetivo-cualitativa (captación sospechosa de malignidad o no sospechosa) y la otra es objetivo-semicuantitativa, basada en el cálculo del SUV, que expresa una normalización de la captación de la FDG por la lesión teniendo en cuenta la dosis administrada y la masa corporal del individuo¹. El SUV proporciona la posibilidad de cuantificar, de 0 a un valor indefinido en una escala de grises, la captación de FDG. Se han dado distintos valores del SUV para determinar si un NPS es benigno o maligno⁵, aceptándose por la mayoría el valor de 2,5 como punto de corte⁶.

Otros autores, sin embargo, afirman que no hay diferencias significativas entre la rentabilidad diagnóstica de la PET evaluando sus resultados de forma categórica (capta vs. no capta) o de forma cuantitativa (SUV)⁷. Los hallazgos de nuestro estudio indican que, si se evalúan los resultados de la PET analizando el valor del SUV, el punto de corte con el cual el área bajo la curva COR es máxima es menor que el aceptado habitualmente (1,75 vs. 2,5). Con el valor de 1,75, la sensibilidad es mayor (aunque la diferencia no es estadísticamente significativa) que cuando se toma la cifra de 2,5 como punto de corte. Sin embargo, la especificidad es menor (aunque de forma estadísticamente no significativa), lo que nos hace concluir que, bajo nuestras condiciones, el tomar un valor de referencia del SUV de 2,5 conllevaría una mayor tasa de falsos negativos y una menor de falsos positivos.

De nuevo, el hecho de tener una muestra con una alta prevalencia de cáncer puede explicar los valores tan bajos alcanzados para el VPN cuando se analizan los criterios diagnósticos categóricos (informe de medicina nuclear). A ello hay que añadir que, dado el carácter retrospectivo del estudio y al haberse realizado las pruebas fuera de nuestro centro, no disponemos de un análisis de variabilidad intra e interobservador.

Diversos trabajos han intentado aumentar la rentabilidad diagnóstica de la PET calculando la probabilidad pre-test de malignidad que tiene un paciente con un NPS, en base a distintos factores clínicos (edad, antecedentes de cáncer y tabaquismo) y radiológicos (borde espiculado, tamaño del nódulo y localización)^{11,12}. En nuestro estudio, existe una correlación positiva entre el tamaño y la captación en la PET del nódulo, así como entre la presencia de bordes espiculados y una captación positiva. De todas las variables analizadas, tanto de los pacientes como de las características del nódulo, sólo la edad consiguió aumentar el área bajo la curva en la ecuación de regresión.

Independientemente del parámetro que se utilice como punto de corte para determinar si la PET es positiva, aparecen falsos positivos y/o falsos negativos. El adenocarcinoma bronquioloalveolar es una causa frecuente de falsos negativos en la PET^{6,13}, lo que también se aprecia en nuestro estudio. Una posible explicación es que las células malignas de este tumor expresan, en comparación con las de otras neoplasias pulmonares primarias, una menor cantidad de la molécula transportadora de la glucosa denominada Glut-1¹⁴. Asimismo, los hamartomas son causa frecuente de falsos positivos cuando se utiliza la PET en el diagnóstico del NPS⁶, hecho que también se describe en el presente trabajo.

El tamaño límite para la definición de un NPS es de 30 mm. El pequeño tamaño de los nódulos es un factor importante en la aparición de falsos negativos en la PET^{1,7} dado que, generalmente, los límites mínimos de resolución de este tipo de aparatos son de 6-8 mm⁶. En nuestro estudio, sólo 2 pacientes presentaron nódulos menores a 10 mm, de los cuales uno dio un resultado falsamente negativo (Tabla II). Por otro lado, el único factor que se correlaciona con el valor del SUV es el tamaño del nódulo, siendo esta correlación positiva. La exclusión de los dos pacientes con NPS menor a 10 mm no cambió significativamente los resultados de nuestro estudio.

En conclusión, podemos decir que la máxima utilidad de la PET en el diagnóstico del NPS radica en su alto VPN. En aquellos casos en los que la probabilidad pre-test de cáncer es muy elevada, como sucede en nuestra muestra, la utilidad de la prueba

disminuye. De esta forma, independientemente del criterio de evaluación de la PET, esta prueba no aportaría en estos casos una solución definitiva al problema de decidir si es necesario efectuar una prueba invasora en el diagnóstico del NPS, pues siempre quedarán falsos positivos y falsos negativos en proporciones nada desdeñables.

La utilidad de la PET en el estudio diagnóstico del NPS es mayor para aquellos pacientes que presentan una lesión con baja o intermedia sospecha de cáncer, dado su alto valor predictivo negativo. En pacientes con lesiones altamente sospechosas, la PET puede no aportar beneficios y debe plantearse la posibilidad de una prueba diagnóstica invasora.

Es necesario establecer investigaciones futuras para mejorar la capacidad de predicción de la PET en el estudio del NPS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Márquez-Rodas I, de Miguel-Díez J, Álvarez-Sala JL. La tomografía por emisión de positrones en el estudio del nódulo pulmonar solitario. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 493-8.
2. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM, et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *Eur Respir J*. 1996; 9: 410-4.
3. The international early lung cancer action program investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1763-71.
4. Nolop KB, Rhodes CG, Brudin LH, Beaney RP, Krausz T, Jones T, et al. Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer*. 1987; 60: 2682-9.
5. Hickeys M, Yun M, Maththies A, Zhuang H, Adam LE, Lacorte L, et al. Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur J Nucl Med*. 2002; 29:1639-47.
6. Praetier HW, Weber WA, Römer W, Treuman T, Ziegler SI, Schwaiger M. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue 18 F-fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. *Br J Surg*. 1998; 85: 1506-11.
7. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. A meta-analysis. *JAMA*. 2001; 285: 936-7.
8. Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M, Momose M, Nagai A, et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med*. 2006; 47: 426-31.
9. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med*. 2007; 48: 214-20.
10. Jeong SY, Lee KS, Shin KM, Bae YA, Kim BT, Choe BK, Kim TS, Chung MJ. Efficacy of PET/CT in the characterization of solid or partly solid solitary pulmonary nodules. *Lung Cancer*. 2008; 61: 186-94.
11. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 849-55.
12. Herder GJ, Van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules. Validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 2005; 128: 2490-96.
13. Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med*. 1998; 39: 1016-20.
14. Higashi K, Ueda Y, Sakurai A, Wang XM, Xu L, Murakami M, et al. Correlation of glut-1 glucose transporter expression with 18F-FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27: 1778-85.