

F-18-FDG PET/CT における非小細胞肺癌の リンパの流れに着目したリンパ節転移の検討

氏名 重本 蓉子

所属 山口大学大学院医学系研究科

情報解析医学系専攻 放射線医学分野

平成 28 年 1 月

目 次

1. 要旨	3
2. 研究の背景	4
3. 目的	4
4. 対象及び方法	5
5. 結果	6
6. 考察	7
7. 結語	8
8. 図表および注釈	11
9. 謝辞	17
10. 参考文献	18

要旨

【目的】

非小細胞肺癌（NSCLC）の FDG PET/CT における肺門・縦隔リンパ節転移について、リンパの流れに着目した視覚評価と SUV 値を用いた定量評価を比較検討することである。

【方法】

FDG PET/CT が施行された NSCLC265 例、縦隔および肺門リンパ節 1031 個を後向きに検討した。視覚評価では、各肺葉の原発巣からのリンパ路に一致してリンパ節が存在し、かつ対側のリンパ節と比べて集積が高い場合にリンパ節転移陽性と判断した。定量評価では SUV_{max}2.5 以上のリンパ節を転移とし、視覚評価との対比を行った。

【結果】

リンパ節転移は 66 例、179 個に認められた。リンパ節転移は、2 個を除き、全て原発巣からのリンパ路に沿って存在していた。リンパ節転移の検出において、視覚評価の特異度、正確度、陽性的中率（PPV）は 97.9%、95.7%、89.5%であり、SUV 値を用いた定量評価ではそれぞれ 92.7%、90.8%、70.3%で視覚評価の方が有意に高い値を示した（ $p < 0.001$ ）。

【結論】

本研究の結果から NSCLC において、リンパ節転移は原発巣からのリンパの流れに沿って存在することが確認された。FDG PET/CT におけるリンパ節転移の評価の際には、リンパの流れに留意することで診断能向上に寄与しうると示唆された。

【研究の背景】

NSCLCにおいて、リンパ節転移の同定は、病期や治療法を決定する上で重要である。近年、F-18-FDG PET/CTは多くの施設に導入されており、NSCLCのリンパ節転移の評価において、CTのみと比べ有用であると報告されている。通常、リンパ節の病期は、SUVmaxのカットオフ値を用いた定量評価に視覚評価を加えて行うことが多い。しかし、反応性や肉芽腫など良性のリンパ節でもFDG高集積を呈することがあり、リンパ節の良悪を鑑別するに足るSUVmaxのカットオフ値の基準値はいまだ得られていない。

過去の病態生理・外科的研究により、各肺葉からそれぞれ固有なリンパ路が存在することが判明した。NSCLCでは、各肺葉の原発巣からそのリンパ路に沿ってリンパ節が転移することが明らかとなった。センチネルリンパ節生検でも原発巣からのリンパの流れに沿ってリンパ節が転移することが示唆された。これらの研究により、肺門リンパ節を介さずに直接原発巣から縦隔リンパ節に流れるリンパ路の存在（特に両肺の上葉に認められる）が判明した。今回、我々はFDG集積を示す転移リンパ節は、各原発巣からのリンパの流れに沿って存在すると仮定した視覚評価とSUV値を基準とする定量評価との比較検討を行った。

【目的】

NSCLCのFDG PET/CTにおける肺門・縦隔リンパ節転移について、リンパの流れに着目した視覚評価が、SUV値を用いた定量評価と比べて、リンパ節転移の診断能向上に寄与しうるか評価することを目的としている。

【対象及び方法】

《健常例》

検診で PET が施行された 344 名（男性 202、女性 142、年齢 43～87 歳、平均 61.4 ± 17.1 歳）を対象とした。いずれも 1、2 年後に施行された検査で、悪性腫瘍や肺疾患がないことを確認した。

《NSCLC 症例》

2007 年 8 月から 2014 年 12 月の間にセントヒル病院で FDG PET/CT が施行された症例を対象とした。病理学的に NSCLC と診断された 292 例のうち、同時重複癌、多発肺癌、肺癌手術や化学放射線療法の既往がある 27 名を除外した 265 名（男性 177、女性 88、年齢 30～92 歳、平均 72.3 ± 9.9 歳）を対象とした。病理学的に診断のついたリンパ節は、計 884 個でこのうち 47 個が転移であった（外科的切除は 224 名）。残りの 41 名は、進行癌のためリンパ節の病理診断は得られていないが、経過中に無治療下でのリンパ節の著明な増大や化学放射線療法後に著明な縮小が見られた場合に転移と判断した。進行癌では 147 個のリンパ節のうち 132 個に転移が認められた。

《画像検査方法》

FDG PET/CT 検査は Siemens 社製 Biograph mCT を使用した。5 時間の絶食および血糖値 128mg/dl 以下であることを確認後に FDG を静注し (4.4MBq/kg)、1 時間安静を保ったのち撮影を施行した。まず、頭蓋から大腿まで単純 CT を撮影した後、PET の撮影を行った。PET 画像は逐次比較近似法 (OSEM) に分解能補正を用い、CT 画像と併せ再構成画像を作成した。

《健常者におけるリンパ節の評価》

画像評価は全て 2 名の放射線科医 (Y.S. と K.S.) が行い、所見の結果は合議により決定した。

健常者で背景の縦隔に比べて FDG 集積の高いリンパ節の位置、頻度、SUVmax 値を調べた。

《各肺葉からのリンパの流れ》

Fig. 1 に示す。

右上葉では、対応する肺門リンパ節から下部気管傍リンパ節に到達する主経路と縦隔リンパ節に直接到達する経路がある。

右中葉では、対応する肺門リンパ節から気管分枝下リンパ節、下部気管傍リンパ節に到達する経路がある。

右下葉では、肺門リンパ節から気管分枝部下リンパ節に到達する主経路と食道傍リンパ節や肺靭帯リンパ節に直接到達する経路がある。

左上葉では、肺門リンパ節から縦隔リンパ節（大動脈下リンパ節）に到達する主経路と縦

隔リンパ節に直接到達する経路がある。

左下葉では、肺門リンパ節から気管分枝部下リンパ節に到達する主経路と食道傍リンパ節や肺靭帯リンパ節に直接到達する経路がある。

気管分枝部下リンパ節を介した上縦隔からのリンパの流れは、右肺の場合は同側縦隔へ到達するが、左肺では対側優位にみられた。

《NSCLC 症例におけるリンパ節転移の評価》

視覚評価および定量評価についてリンパ節転移の有無を判定し、その結果を病理診断や臨床経過による最終診断結果と比較検討した。

視覚評価：原発巣からのリンパの流れの部位にリンパ節が存在し、同レベルの対側縦隔・肺門リンパ節に比べて **FDG** 集積が高いリンパ節を認めた場合、集積の数値に関わらず転移と判定した。**FDG** 高集積を呈しているも、リンパ路から外れた部位にリンパ節があれば、良性と判断した。

定量評価：**FDG** 集積を呈するリンパ節に **ROI** を置いて **SUVmax** 値を算出し、**SUVmax2.5** 以上のリンパ節をリンパ節転移と判定した。リンパの流れは考慮していない。

《統計》

リンパの流れを基準とした視覚評価と **SUV** 値を基準とした定量評価のそれぞれについて、感度、特異度、正確度、陽性的中率 (**PPV**)、陰性的中率 (**NPV**) を算出した。これらの有意差の検定にはカイ二乗検定を用い、**p** 値が **0.05** 未満である場合に統計学的に有意と判定した。データは統計解析ソフトウェア (**SPSS, version 11.01, for Windows**) を使用した。

【結果】

《健常者におけるリンパ節の描出結果》

Table 2 に示すように 344 名の健常者のうち、36 名にリンパ節の集積が認められた。肺門のみに認めることが多く (86%)、ほとんどが対称性であった。

《リンパ節転移を有する NSCLC について内訳》

NSCLC 265 症例、1031 個のリンパ節のうち、転移がみられたものは 66 症例、179 個のリンパ節であった。Table 3 に示すようにほとんどの症例でリンパの流れに沿ってリンパ節転移が存在していた。原発巣近位の肺門リンパ節を介して縦隔リンパ節に転移する例が多くを占めたが、肺門リンパ節を介さずに直接縦隔に転移する例も少数ながら認められ、特に上葉で多かった。

リンパの流れに着目した視覚評価では 179 個のリンパ節のうち 153 個 (85.4%)、66 例のうち 64 例 (96.9%) でリンパ節転移の診断が可能であった。正しく診断できなかったリンパ節転移 26 個に関しては、リンパ節の集積が背景の縦隔の放射能と同等であったか、リンパの流れから外れて位置していることによるものであった。

右下葉に原発巣がある 4 例では、上縦隔へのリンパ節転移は同側 3 例、両側 1 例であった。一方で、左下葉の 3 例では、対側 1 例、両側 (対側優位) 2 例であった。両側上縦隔に転移を認める症例では、いずれも気管分枝部下に転移を認めた。

《NSCLC のリンパ節転移について、視覚評価と定量評価の比較検討》

Table 4、5 に結果を示すように、視覚評価では定量評価に比べて、特異度、正確度、陽性的中率は著明に改善したが、感度および陰性的中率に関しては統計学的に有意差を認めなかった。

【考察】

本研究では、リンパの流れに着目した視覚評価を用いて、NSCLC のリンパ節転移の評価を行った結果、多くの症例でリンパの流れに沿った転移が確認できた。症例全体で見ると、リンパ節転移診断の正確度は SUV 値による定量評価 90.8% に対してリンパの流れを考慮した視覚評価 95.7%、病理ありの症例に限ると、定量評価 90.8% に対して視覚評価 95.4% と改善を認めた。このように、リンパの流れを用いた視覚評価は NSCLC のリンパ節転移の診断能向上に寄与すると思われる。

NSCLC は一般的に原発巣に対応する肺門リンパ節を介して、縦隔リンパ節に転移し、我々の症例の多くも同様の転移形式を示した。しかし、肺門リンパ節を介さずに直接縦隔リンパ節に転移する例も時に認められ、特に両上葉で多く、これは過去の外科的な報告に一致する。高橋らは、ヒストプラズマの感染過程（リンパ路を走行し、リンパ節の石灰化を来す）から各肺葉からの縦隔リンパ節への経路を調査し、両上葉ではヒストプラズマが直接縦隔へ移動することが、たびたび見られることを明らかにした。また、気胸患者の CT 検査の結果からも縦隔と両上葉に解剖学的な連絡があることが判明した。これらから、両上葉から縦隔にリンパ節が転移する経路の存在が示唆される。両下葉においても肺門を介さずに直接、傍食道や肺靭帯リンパ節に転移する例が知られ、本研究でも数例認められた。

両下葉に原発巣が存在し、上縦隔にリンパ節転移を認める例では、左下葉では対側優位に両側上縦隔に転移を認めるのに対して、右下葉では同側優位に転移を認めた。この結果は、過去の下葉からのリンパの流れの報告に一致した。下葉肺癌から上縦隔に転移を認めた症例では、すべて気管分枝部下に転移が認められ、気管分枝部下リンパ節が対側縦隔への交通路となっている可能性を裏付ける結果となった。

今回の研究ではリンパの流れによる視覚評価では特異度は 97.9% で定量評価 92.7% と比べて改善を認め、過去の報告と比べても高い数値であった。これは、我々がリンパ路から外れたリンパ節を集積の如何に関わらず、正確に転移でないとは診断できたためと思われる。リンパ路によるリンパ節転移の診断能の向上によって、結核流行地域で認める反応性の FDG 集積による偽陽性減少に寄与しうる可能性がある。健常群でも認めたように、非特異的なリンパ節の集積は、喫煙歴や肺疾患がなくても見られうる。また、本研究では、陽性的中率も定量評価に比べて視覚評価で改善を認めた。しかし、感度に有意差はみられなかった。初期の手術可能な肺癌が大部分を占め、腫大リンパ節が少ないためと思われる。感度は視覚評価、定量評価ともに、全症例の場合と比べて病理診断ありの症例で低値を示した。これは、手術例ではリンパ節転移であっても腫大のないものが多くを占め、FDG 集積も良性のリンパ節と同程度の集積しか示さないためと推測される。

本研究の **limitation** として、すべてのリンパ節が病理学的に診断されていないこと、PET 撮像後に手術が施行されているため、バイアスがかかっている可能性があることが挙げられる。

【結語】

NSCLCにおいて、リンパ節転移は原発巣からのリンパの流れに沿って存在することが確認された。FDG PET/CTにおけるリンパ節転移の評価の際には、リンパの流れに留意することで診断能向上に寄与しうると示唆された。

表 1. 患者データ

年齢 (歳)	72.3±9.9
性別 (男性/女性)	177/88
原発巣の位置	
右上葉	95
右中葉	7
右下葉	67
左上葉	55
左下葉	41
組織型	
腺癌	188
扁平上皮癌	56
細気管支肺胞上皮癌	12
大細胞癌	4
腺扁平上皮癌	3
その他	3
N stage	
N0	195
N1	21
N2	33
N3	16

表 2. 健常人のリンパ節の描出

344 人の健常人のうちリンパ節描出は 36 名 (10.4%)

喫煙者 (28 名)

肺炎や胸膜炎など炎症性肺疾患の既往あり (2 名)

性別 : 男性 23 名、女性 13 名

年齢 : 平均 65.8±14.6 歳 (44~86 歳)

分布

肺門リンパ節のみ 31 名

肺門+縦隔リンパ節 (気管分枝部下、大動脈下、下部気管傍リンパ節) 5 名

左右対称性

対称 26 名 (72.2%)

非対称 10 名 (27.7%)

SUVmax 値

2.7±1.0 (2.0~6.2)

表3 リンパ節転移を有する66名のリンパ節の分布

原発巣	リンパの流れ		例外	計患者
	主経路	直接経路		
右上葉	14 (66.7%) 対応する肺門 LN 転移 + 縦隔 LN 転移 (N=8) - 縦隔 LN 転移 (N=6)	7 (33.3%) 上部縦隔 LN (#2) 転移 かつ/または 下部気管傍 LN (#4) 転移		21
右中葉	1 (50%) 対応する肺門 LN 転移 + 縦隔 LN 転移		1 (50%) 気管分枝部下 LN(#7) 転移のみ	2
右下葉	16 (88.9%) 対応する肺門 LN 転移 + 縦隔 LN 転移 (N=11) - 縦隔 LN 転移 (N=5)	2 (11.1%) 傍食道 LN (#8) 転移のみ		18
左上葉	8 (66.7%) 対応する肺門 LN 転移 + 縦隔 LN 転移 (N=4) - 縦隔 LN 転移 (N=4)	4 (33.3%) 大動脈下 LN (#5) 転移のみ		12
左下葉	10 (76.9%) 対応する肺門 LN 転移 + 縦隔 LN 転移 (N=5) - 縦隔 LN 転移 (N=5)	2 (15.4%) 傍食道 LN (#8) 転移のみ	1 (7.7%) 気管分枝部下 LN (#7) 転移のみ	13

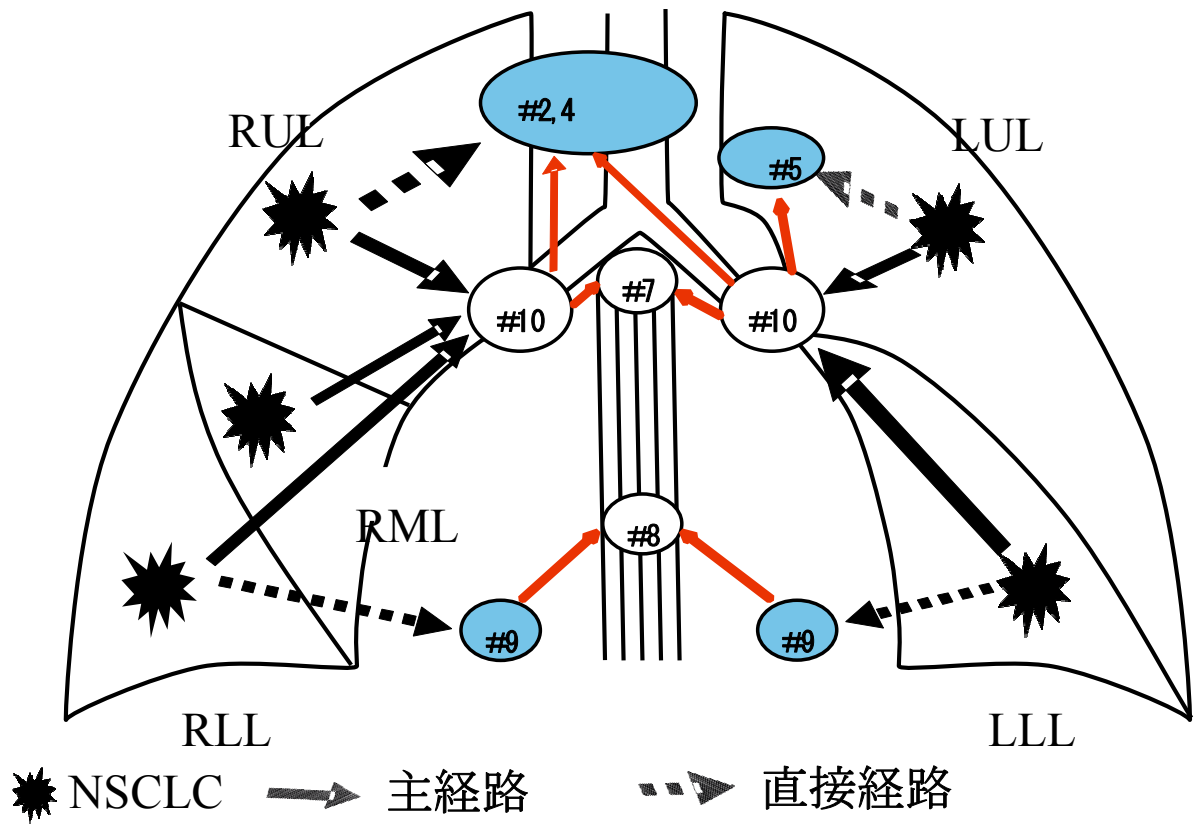
表4 FDG PET/CT におけるリンパ節転移の診断能

	リンパの流れ	SUV ≥ 2.5	
感度	85.5 (153/179)	82.1 (147/179)	NS
特異度	97.9 (834/852)	92.7 (790/852)	P<0.001
正確度	95.7 (987/1031)	90.8 (937/1031)	P<0.001
陽性的中率	89.5 (153/171)	70.3 (147/209)	P<0.001
陰性的中率	97.0 (834/860)	96.1 (790/822)	NS

表 5 FDG PET/CT におけるリンパ節転移の診断能 (病理あり)

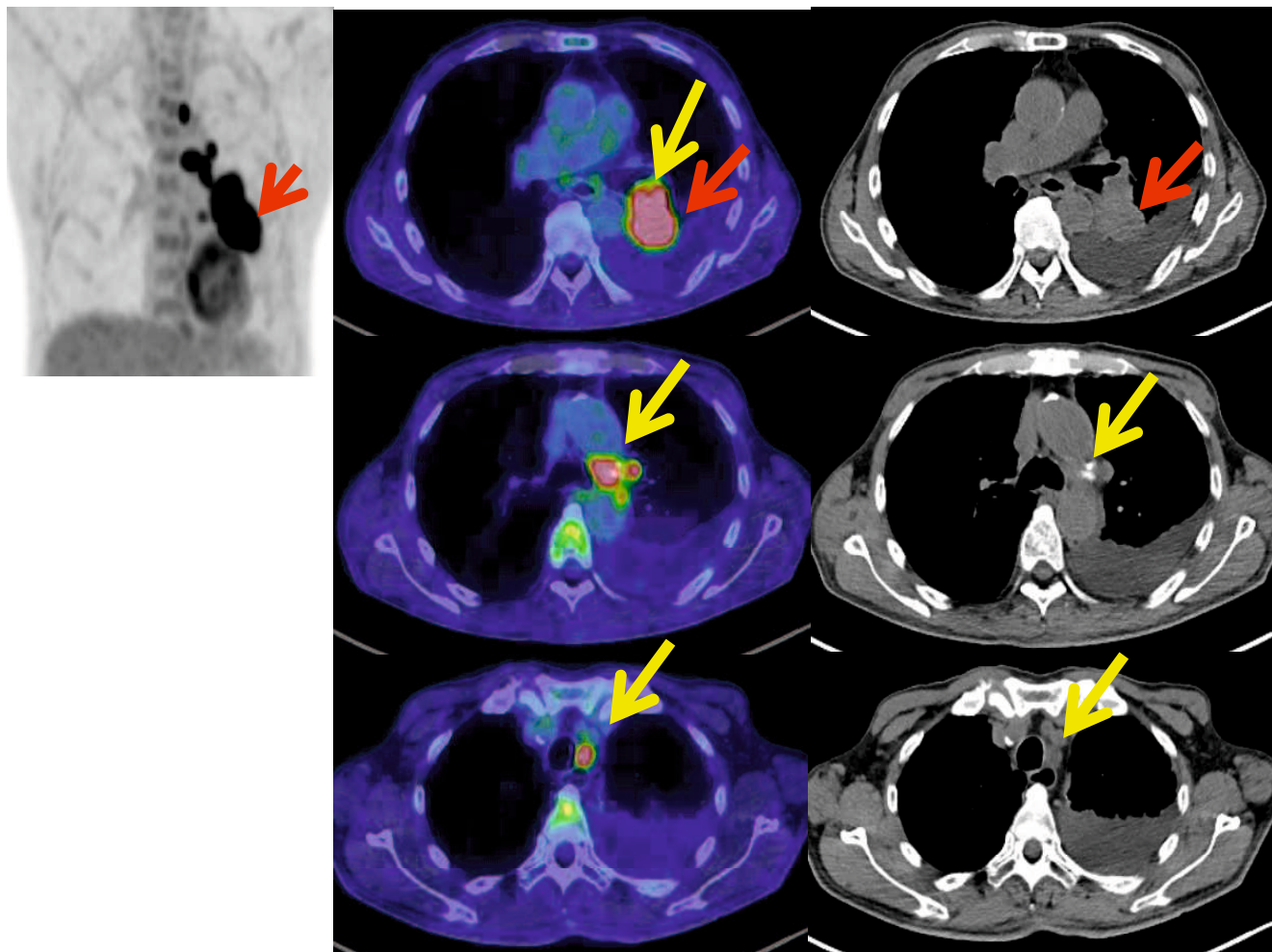
	リンパの流れ	SUV \geq 2.5	
感度	44.7 (21/47)	34.0 (16/47)	NS
特異度	98.2 (822/837)	94.0 (787/837)	N < 0.001
正確度	95.4 (843/884)	90.8 (803/884)	N < 0.001
陽性的中率	58.3 (21/36)	24.2 (16/66)	N < 0.001
陰性的中率	96.9 (822/848)	96.2 (787/818)	NS

図1 各肺葉からのリンパの流れ



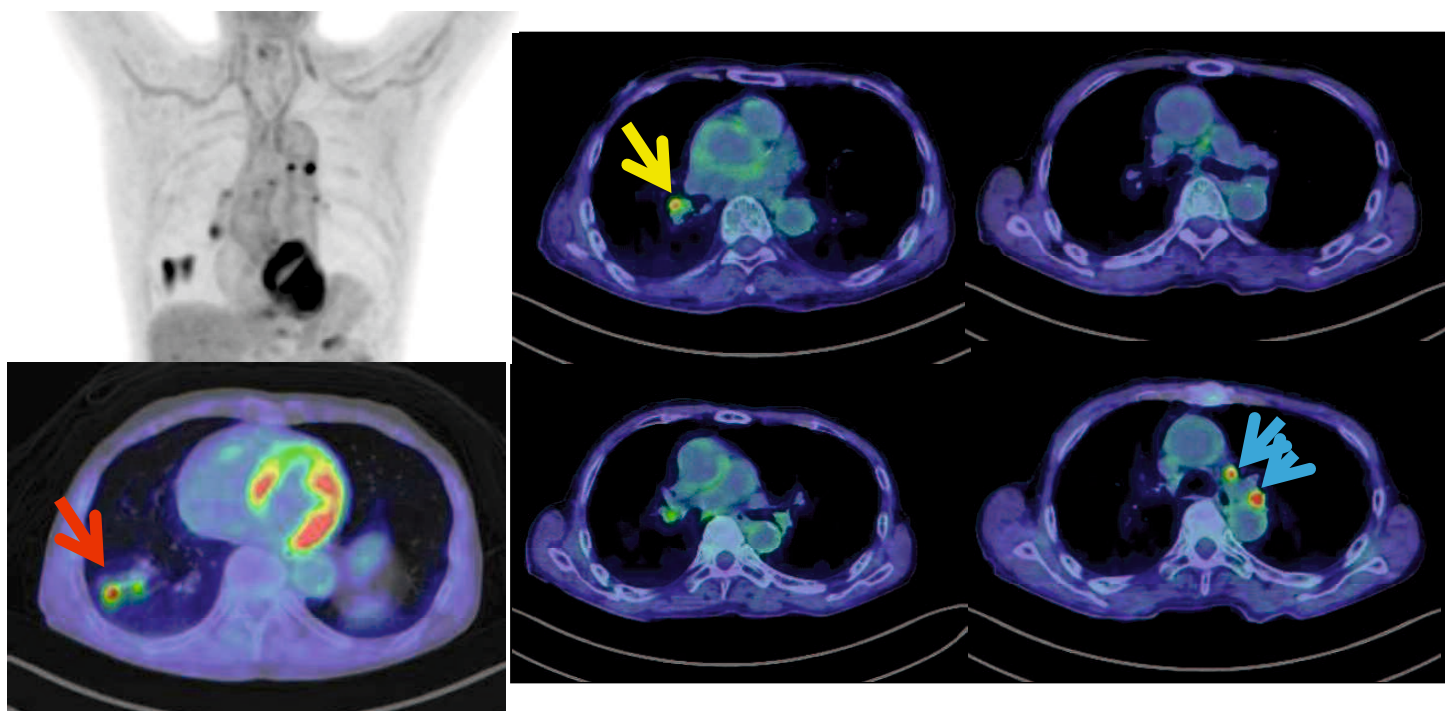
- | | | | | | |
|-----|------------|-----|-----------|-----|----------|
| # 2 | 上部気管傍リンパ節 | # 4 | 下部気管傍リンパ節 | # 5 | 大動脈下リンパ節 |
| # 7 | 気管分枝部下リンパ節 | # 8 | 食道傍リンパ節 | # 9 | 肺靱帯リンパ節 |

図 2



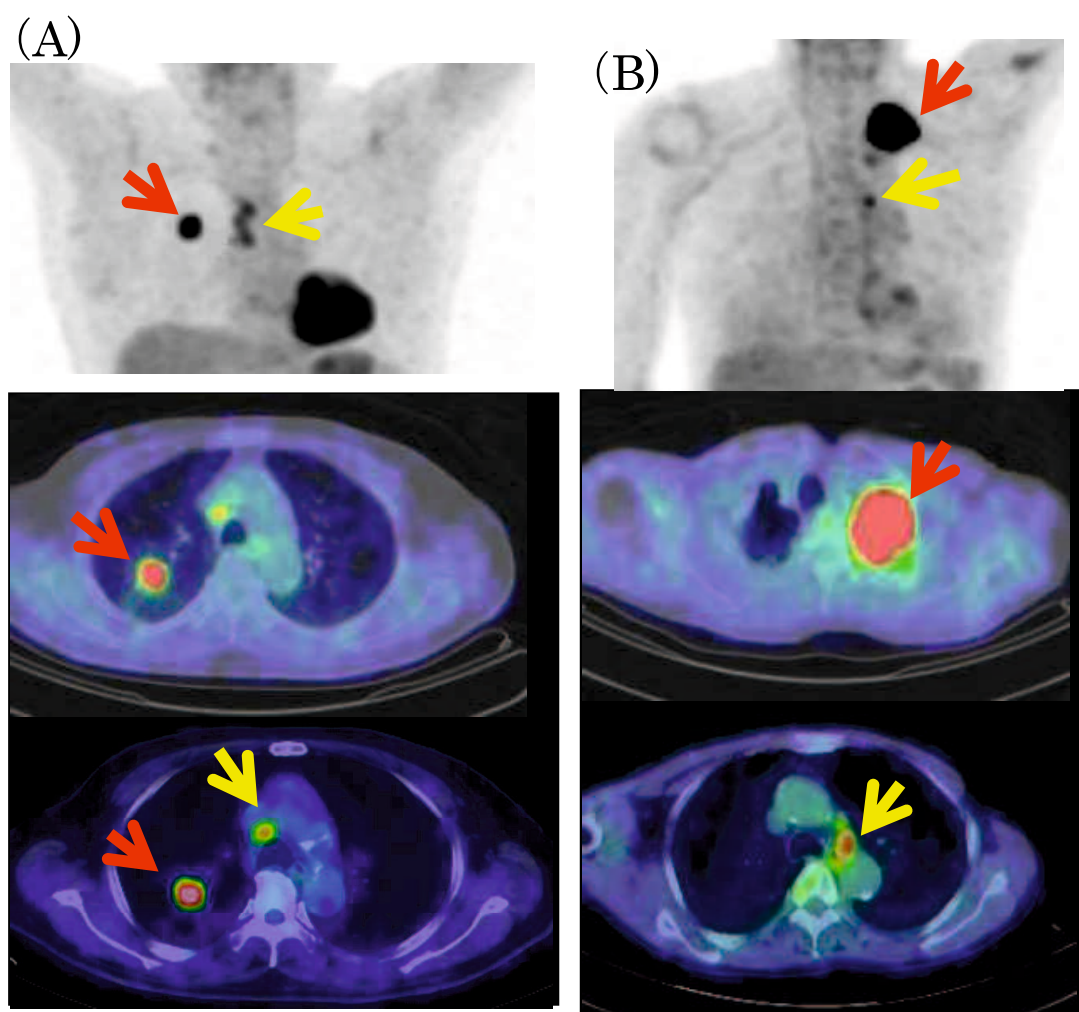
69 歳男性、左下葉扁平上皮癌の症例で、リンパの流れに沿ってリンパ節転移を認める典型例。腫瘍近位の左肺門リンパ節に FDG 集積が認められ（赤→）、左下部・上部気管傍リンパ節、大動脈下リンパ節（黄→）にも強い集積が認められた（SUV_{max}3.4）。リンパの流れに着目した視覚評価では、これらのリンパ節はすべて原発巣からのリンパの流れに沿って存在しており、転移と診断された。化学放射線療法後（14 か月後）の FDG PET/CT では、これらのリンパ節のサイズ、集積ともに著明に改善していた。

図 3



79 歳男性、右下葉腺癌（赤→）で、右肺門リンパ節転移を認める症例。原発巣に近い右肺門リンパ節に $SUV_{max}4.6$ の集積を認め、これは同レベルの対側肺門リンパ節に比べて高い集積を示していた。このほか、大動脈下にも $SUV_{max}8.5$ の強い集積を示すリンパ節が 2 個認められた（青→）。リンパの流れに着目した視覚評価では、右肺門リンパ節のみが転移と診断された。右肺門リンパ節転移は手術により証明された。その他のリンパ節は全て術後 16 か月後の経過観察時の FDG PET/CT で著変を認めていない。

図4

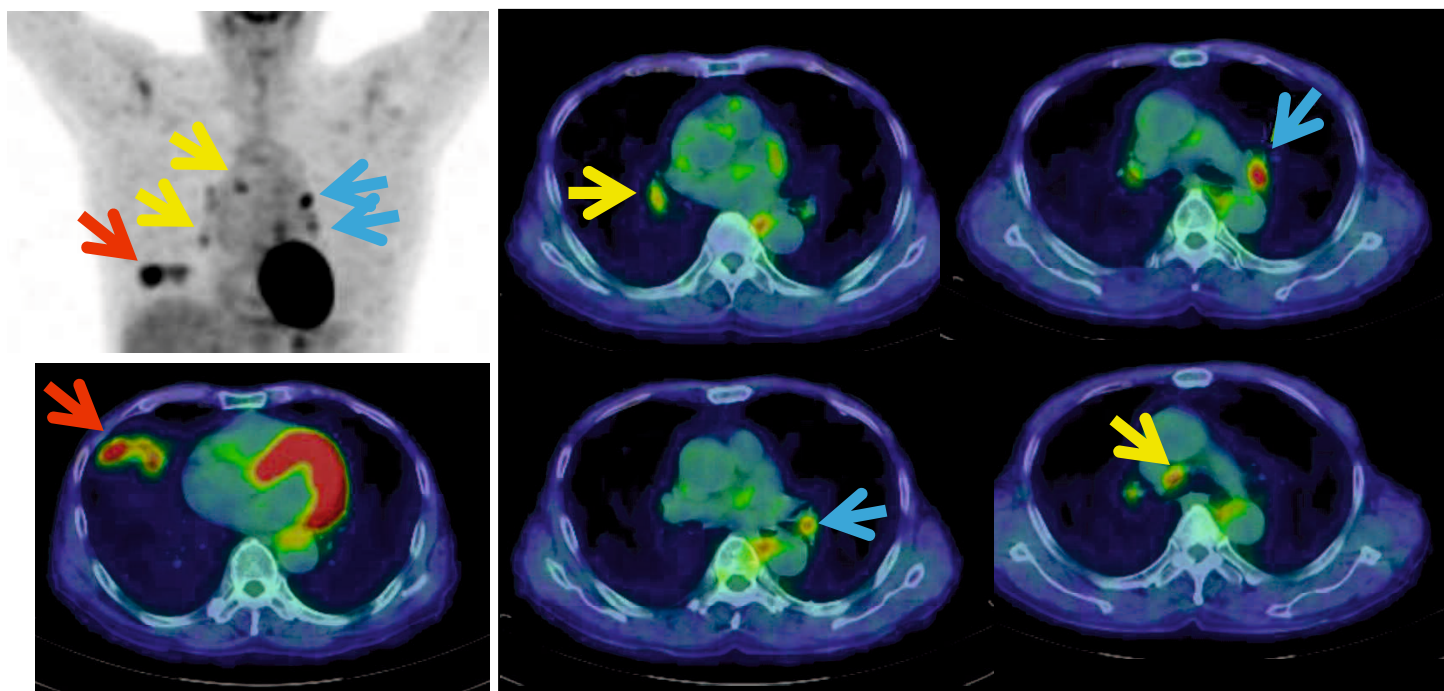


原発巣近位の肺門リンパ節転移を介さずに直接縦隔リンパ節に転移を認めた 2 症例。

(A) 76 歳男性、右上葉腺癌 (赤→) の症例で、右下部気管傍リンパ節にのみ転移を認めた (SUVmax4.3 : 黄→)。このリンパ節転移は外科的に証明された。

(B) 77 歳男性、左上葉腺癌 (赤→) の症例で、大動脈下リンパ節にのみ転移を認めた (SUVmax4.9 : 黄→)。化学放射線療法後の FDG PET/CT (4 か月後) で、原発巣およびこのリンパ節のサイズと FDG 集積は著明に改善した。

図 5



65 歳男性、右中葉腺癌の症例で、非特異的なリンパ節の集積を認める。原発巣に近い右肺門リンパ節に $SUV_{max}3.2$ および下部気管傍リンパ節に $SUV_{max}4.0$ (黄→) の集積を認めるにも関わらず、リンパの流れから外れた左肺門リンパ節にこれらより高い集積 ($SUV_{max}5.1$) を示すリンパ節を認めた。リンパの流れに着目した視覚評価では、これらのリンパ節はすべて良性と判定された。右肺門リンパ節に転移がないことは手術により証明されており、そのほかのリンパ節については 12 か月後の経過観察でサイズ、集積共に著変を認めない。

【謝辞】

本研究を進めるにあたり、御指導・御鞭撻をいただいた松永尚文教授、菅一能先生をはじめ、山口大学放射線科教室の諸先生方に深く感謝申し上げます。

【参考文献】

1. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JA, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology*. 1992;182:319–23.
2. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*. 2004;231:305–32.
3. Pak K, Park S, Cheon GJ, Kang KW, Kim IJ, Lee DS, et al. Update on nodal staging in non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis. *Ann Nucl Med*. 2015;29:409-19.
4. Tasci E, Tezel C, Orki A, Akin O, Falay O, Kutlu CA. The role of integrated positron emission tomography and computed tomography in the assessment of nodal spread in cases with non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10:200-3.
5. Billé A, Pelosi E, Skanjeti A, Arena V, Errico L, Borasio P, et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:440-5.
6. Deppen S, Putnam JB Jr, Andrade G, Speroff T, Nesbitt JC, Lambright ES, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung Cancer in a region of endemic granulomatous disease. *Ann Thorac Surg* 2011;92:428-32.
7. Kim YN, Yi CA, Lee KS, Kwon OJ, Lee HY, Kim BT, et al. A proposal for combined MRI and PET/CT interpretation criteria for preoperative nodal staging in non-small-cell lung cancer. *Eur Radiol* 2012;22:1537-46.
8. Meng Li , Ning Wu , Ying Liu , Zheng R, Liang Y, Zhang W, et al. Regional nodal staging with ¹⁸F-FDG PET–CT in non-small cell lung cancer: Additional diagnostic value of CT attenuation and dual-time-point imaging. *European Journal of Radiology* 2012;81:1886–90.
9. Suga K, Kawakami Y, Hiyama A, Sugi K, Okabe K, Matsumoto T, et al. Differential diagnosis between ¹⁸F-FDG-avid metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer and benign nodes on dual-time point PET/CT scan. *Ann Nucl Med* 2009;23:523-31.

10. Nohl-Oser HC. An investigation of the anatomy of the lymphatic drainage of the lungs. *Ann R Coll Surg Engl.* 1972;51:157-76.
11. Baird JA. The pathways of lymphatic spread of carcinoma of the lung. *Br J Surg.* 1965;52:868-75.
12. Sharma A, Fidas P, Hayman LA, Loomis SL, Taber KH, Aquino SL. Patterns of lymphadenopathy in thoracic malignancies. *Radiographics.* 2004;24:419-34.
13. Riquet M, Hidden G, Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97:623-32.
14. Riquet M, Assouad J, Bagan P, Foucault C, Le Pimpec Barthes F, Dujon A, et al. Skip mediastinal lymph node metastasis and lung cancer: a particular N2 subgroup with a better prognosis. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:225-33.
15. Watanabe S, Suzuki K, Asamura H. Superior and basal segment lung cancers in the lower lobe have different lymph node metastatic pathways and prognosis. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1026-31.
16. Sharma A, Fidas P, Hayman LA, Loomis SL, Taber KH, Aquino SL. Patterns of lymphadenopathy in thoracic malignancies. *Radiographics.* 2004;24:419-34.
17. Kotoulas CS, Foroulis CN, Kostikas K, Konstantinou M, Kalkandi P, Dimadi M, et al. Involvement of lymphatic metastatic spread in non-small cell lung cancer accordingly to the primary cancer location. *Lung Cancer.* 2004;44:183-191.
18. Takizawa T, Terashima M, Koike T, Akamatsu H, Kurita Y, Yokoyama A. Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:248-52.
19. Kermani AT, Bagheri R, Tehranian S, Shojaee P, Sadeghi R, Krag DN. Accuracy of sentinel node biopsy in the staging of non-small cell lung carcinomas: systematic review and meta-analysis of the literature. *Lung Cancer.* 2013;80:5-14.
20. Yang W, Fu Z, Yu J, Yuan S, Zhang B, Li D, et al. Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2008;61:35-43.
21. Sanli M, Isik AF, Zincirkeser S, Elbek O, Mete A, Tuncozgun B, et al. Reliability of positron emission tomography-computed tomography in identification of mediastinal lymph node status in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:1200-5.
22. Franchi P, Larici AR, Amato M, del Ciello A, Occhipinti M, Ciresa1 M, et al. Pulmonary lymphatic drainage in non-small cell lung cancer. Educational Exhibit C-1869;1-32:ECR 2012, European Society of Radiology/www.myESR.org.

23. UyBico SJ, Wu CC, Suh RD, Le NH, Brown K, Krishnam MS. Lung Cancer Staging Essentials: The New TNM Staging System and Potential Imaging Pitfalls. *RadioGraphics* 2010; 30:1163–81.
24. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Groeschel A, Sybrecht GW, Schaefers HJ, et al. ¹⁸F-FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: Which SUV threshold makes sense? *J Nucl Med* 2007; 48:1761–66.
25. Topol M, Masłoń A. The problem of direct lymph drainage of the bronchopulmonary segments into the mediastinal and hilar lymph nodes. *Clinical Anatomy*.2009;22:509-16.
26. Saeteng S, Tantraworasin A, Euathrongchit J, Lertprasertsuke N, Wannasopha Y. Nodal involvement pattern in resectable lung cancer according to tumor location. *Cancer Manag Res*. 2012; 4: 151–8.
27. Takahashi K, Takahashi K, Stanford W, Van Beek E, Thompson B, Mullan B, et al. Mediastinal lymphatic drainage from pulmonary lobe based on CT observations of histoplasmosis: implications for minimal N2 disease of non-small-cell lung cancer. *Radiat Med* 2007;25:393-401.
28. Takahashi K, Sasaki T, Nabaa B, van Beek EJ, Stanford W, Aburano T. Pulmonary lymphatic drainage to the mediastinum based on computed tomographic observations of the primary complex of pulmonary histoplasmosis. *Acta Radiologica* 2012;53:161-7.
29. Sasaki T Takahashi K, Aburano T. Effect of ageing and pulmonary inflammation on the incidence and number of cross-bridging structures in pneumothorax patients , *Acta Radiologica*, 2011;52; 1088-94.
30. Lee JW, Kim BS, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Kim S, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: consideration of lymph node calcification and distribution pattern to improve specificity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1794-802.
- 31.Booth K, Hanna GG, McGonigle N, McManus KG, McGuigan J, O’Sullivan J, et al. The mediastinal staging accuracy of ¹⁸F-Fluorodeoxyglycose positron emission tomography/computed tomography in non-small cell lung cancer with variable time intervals to surgery. *Ulst Med J* 2013;82:75-81.
- 32.Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, Nishio M, Aoyama N, Onishi Y, et al. N stage disease in patients with non-small cell lung cancer: efficacy of quantitative and qualitative assessment with STIR turbo spin-echo imaging, diffusion-weighted MR imaging, and fluorodeoxyglucose PET/CT. *Radiology*. 2011;261:605–15.

33. Ventura E, Islam T, Gee MS, Mahmood U, Braschi M, Harisinghani MG. Detection of nodal metastatic disease in patients non-small cell lung cancer: comparison of positron emission tomography (PET), contrast-enhanced computed tomography (CT), and combined PET-CT. *Clin Imaging*. 2010;34:20–8.
34. Xu N, Wang M, Zhu Z, Zhang Y, Jiao Y, Fang W. Integrated positron emission tomography and computed tomography in preoperative lymph node staging of non-small cell lung cancer. *Chin Med J*. 2014;127:607–13.
35. Lee AY, Choi SJ, Jung KP, Park JS, Lee SM, Bae SK. Characteristics of metastatic mediastinal lymph nodes of non-small cell lung cancer on preoperative F-18 FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging*. 2014;48:41–6.
36. Lin WY, Hsu WH, Lin KH, Wang SJ. Role of preoperative PET-CT in assessing mediastinal and hilar lymph node status in early stage lung cancer. *J Chin Med Assoc JCMSA*. 2012;75:203–8.
37. Lee JW, Kim BS, Lee DS, Chung JK, Lee MC, Kim S, et al. 18F-FDG PET/CT in mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: consideration of lymph node calcification and distribution pattern to improve specificity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1794-802.
38. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kimura N, Ishikawa S, Okuda M, Bandoh S, et al. Comparison of ¹⁸F-FLT PET and ¹⁸F-FDG PET for preoperative staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:236-45.