

NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA:

PERANAN CT SCAN DALAM PENENTUAN STADIUM DAN EVALUASI RESPON TUMOR TERHADAP TERAPI

Suwandi¹, Evi Artsini², Lina Choridah²

¹Residen Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

²Staf Pengajar Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA:

The Role of CT scan in Staging and Evaluation of Tumor Response to Therapy

ABSTRACT

Non Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) is the most common type (87%) of all pulmonary carcinomas. Staging in the TNM classification system and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) are constantly changing because of improvements.

We reported a case of 44 year old man with 6 months coughing and chest discomfort. The patient has been receiving OAT treatment for 1.5 months. Thoracic CT on May 11, 2016 showed a right pulmonary mass extending anteriorly to the thoracic wall with destruction of the sternal body accompanied by right malignant pleural effusion, no enlargement of lymph nodes seen (T3N0M1a). Thoracic CT scan evaluation on April 28, 2017, a right pulmonary mass increases with extension to anterior mediastinum, pleura, soft tissue anterior to the sternal region and a presence of skeletal metastasis in the second thoracic vertebrae (T4N0M1b). This result is classified as progressive disease according to RECIST 1.1. The anatomical pathology result of NSCLC are highly match to a type of adenocarcinoma, EGFR mutation test found mutations in Exon 21 Gene EGFR. Patients were treated with Iressa® (Gefitinib) tablets at a dose of once daily, with addition of cisplatin, and intravenous injection etoposid.

CT scan can be used to determine tumor diagnosing and staging, evaluate tumor responses to therapy. Some studies shown the role of CT Scan characteristics to predict the presence of EGFR gene mutations that can be utilized in the management of therapy.

Keywords: NSCLC, CT-Scan , RECIST, EGFR mutation

ABSTRAK

Non Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) adalah jenis yang paling sering (87%) dari semua karsinoma paru. Penentuan stadium dalam sistem klasifikasi TNM senantiasa berkembang dan Kriteria Evaluasi Respon pada Tumor Solid yang dikenal dengan RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) terus mengalami perbaikan.

Kami laporkan seorang laki-laki umur 44 tahun, dengan keluhan batuk lebih kurang 6 bulan dan dada tidak nyaman. Pasien telah menjalani pengobatan OAT selama 1,5 bulan. Dilakukan CT toraks 11 Mei 2016 dengan hasil adanya massa pulmo kanan yang meluas ke anterior hingga dinding toraks dan mendestruksi korpus sterni, tak tampak adanya pembesaran limfonodi, disertai efusi maligna pleura kanan (T3N0M1a). Dilakukan evaluasi CT scan toraks 28 April 2017, ukuran massa pulmo kanan bertambah dengan perluasan ke mediastinum anterior, pleura,

jaringan lunak di anterior regio sternum dan adanya metastasis skeletal di korpus vertebra torakal 2 (T4N0M1b). Dibandingkan dengan CT scan toraks tanggal 11 Mei 2016 menurut RECIST 1.1 disimpulkan sebagai penyakit progresif. Hasil patologi anatomi NSCLC sesuai dengan gambaran adenocarcinoma, tes mutasi EGFR ditemukan mutasi di Exon 21 Gene EGFR. Pasien diterapi dengan kemoterapi IRESSA® (Gefitinib) tablet dengan dosis 1 tablet perhari, Cisplatin, dan Etoposid injeksi intravena.

CT scan dapat menentukan diagnosis, staging dan mengevaluasi respon terapi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa karakteristik CT Scan dapat memprediksi adanya mutasi EGFR sehingga dapat dimanfaatkan dalam penatalaksanaan terapi.

Kata Kunci: NSCLC, CT-Scan, RECIST, mutasi EGFR

PENDAHULUAN

Karsinoma paru adalah penyebab utama terjadinya kematian terkait kanker di Amerika Serikat, dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hanya 15%. Karsinoma paru terbagi menjadi *Small Cell Lung Carcinoma* (SCLC) dan *Non Small Cell Lung Carcinoma* (NSCLC). Kanker paru mencapai 14% dari keseluruhan jenis kanker.^{1,2}

Pencitraan memainkan peran penting dalam penentuan stadium pasien NSCLC. Terapi yang tepat bergantung pada stadium yang akurat untuk menentukan pasien yang sesuai menjalani operasi dan atau kemoterapi maupun terapi radiasi. Penderita NSCLC stadium dini memiliki harapan hidup yang panjang dengan reseksi bedah, tetapi mayoritas pasien apabila terdiagnosis NSCLC dengan stadium lanjut (III atau IV) yang memiliki prognosis buruk berupa penyakit progresif.^{3,4,5}

Spesialis radiologi harus memahami rincian yang ditetapkan dalam sistem klasifikasi TNM, yang dapat

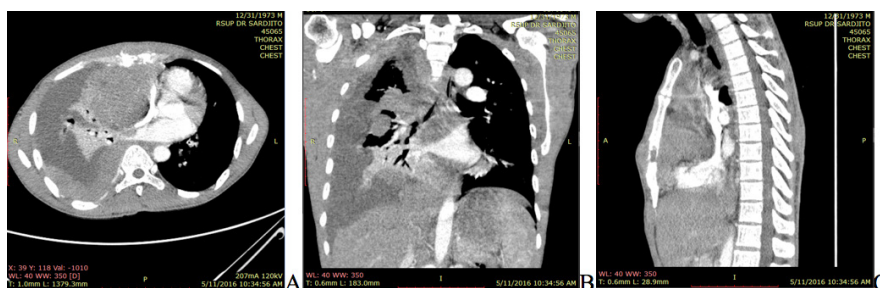
mengkorelasikan penyakit dengan nilai prognostik dan strategi pengobatan. Dengan mengenali gambaran radiologis NSCLC, memahami kesesuaian stadium penyakit dengan sistem klasifikasi TNM, spesialis radiologi dapat memberikan kontribusi penting pengobatan pada pasien NSCLC.¹

Penilaian obyektif pada perubahan tumor adalah penting untuk evaluasi respon tumor terhadap terapi. Kriteria Evaluasi Respon pada Tumor Solid (RECIST) diperkenalkan pada tahun 2000 dalam sebuah pertemuan ilmiah internasional untuk membakukan dan menyederhanakan kriteria respon tumor. RECIST terus mengalami perbaikan dan spesialis radiologi sebaiknya mengikuti revisi terbaru dan menerapkannya di institusi masing-masing. RECIST 1.1 adalah versi yang terbaru yang diterapkan pada laporan kasus ini.⁶

LAPORAN KASUS

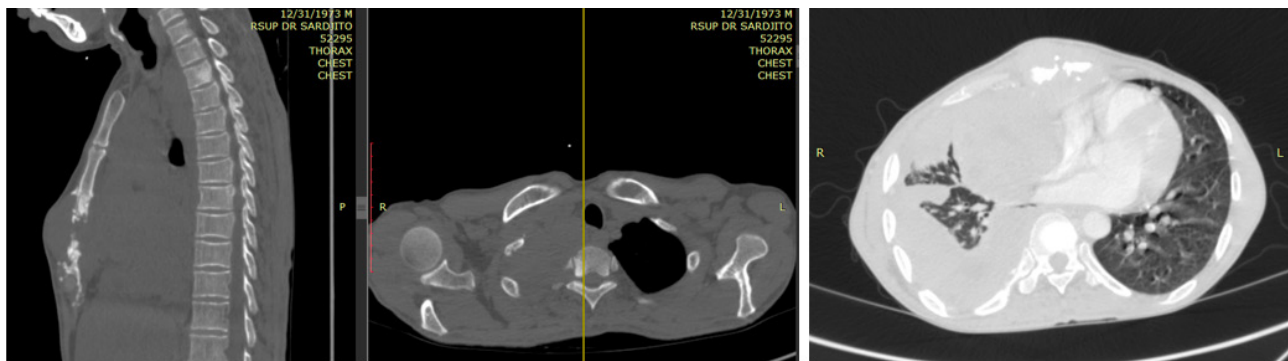
Dilaporkan seorang laki-laki umur 44 tahun, dengan pleuritik pain suspek massa paru kanan. Pasien mengeluhkan batuk lebih kurang 6 bulan, dada tidak nyaman, tidak sesak nafas dan tidak hemoptisis. Dinding dada terasa menonjol yang semakin lama semakin jelas. Berat badan terus menurun meskipun nafsu makan masih baik. Badan terasa lemah. Tidak pusing, mual atau muntah. Tidak ada riwayat kejang. Tidak ada benjolan di tempat lain selain dinding dada. Tidak ada riwayat patah tulang. Pasien telah menjalani pengobatan OAT selama 1,5 bulan, tetapi karena tidak ada perbaikan, pengobatan dihentikan dan pasien dirujuk ke RSUP Dr Sardjito.

Pemeriksaan CT scan toraks tanggal 11 Mei 2016 (Gambar 1) tampak massa paru kanan yang meluas ke anterior hingga dinding toraks dan mendestruksi korpus sterni, limfonodi tak tampak adanya pembesaran, tampak juga efusi pleura maligna kanan (T3N0M1a sesuai Stadium IV menurut AJCC ed 7).



Gambar 1. NSCLC pemeriksaan awal. CT scan toraks potongan aksial (A), koronal (B) dan sagital (C) menunjukkan massa paru kanan ukuran lk. 9 x 7,9 x 10,2 cm (> 7 cm) yang meluas ke anterior hingga dinding toraks dan mendestruksi manubrium sterni (T3), tak tampak pembesaran limfonodi (N0), disertai efusi pleura maligna kanan (M1a).

Pasien dilakukan evaluasi CT scan toraks tanggal 28 April 2017 (Gambar 2) dengan pengantar klinis NSCLC. Massa di paru kanan bertambah dengan perluasan ke mediastinum anterior, pleura, jaringan lunak di anterior regio sternum dan mendestruksi os sternum disertai adanya metastasis skeletal di corpus vertebra torakal 2 (T4N0M1b sesuai stadium IV menurut AJCC ed 7). Dibandingkan dengan CT scan toraks tanggal 11 Mei 2016 menurut RECIST 1.1 sesuai dengan penyakit progresif.



Gambar 2. NSCLC evaluasi. CT scan toraks menunjukkan massa paru kanan ukuran lk. 9,5 x 8 x 13 cm dengan perluasan ke mediastinum anterior, pleura, jaringan lunak di anterior regio sternum dan mendestruksi os sternum (T4), tak tampak pembesaran limfonodi (N0), disertai efusi pleura maligna kanan dan metastasis skeletal di korpus vertebra torakal 2 (M1b).

Pasien dilakukan biopsi pada tanggal 17 Mei 2016 dengan kesimpulan AJH massa paru didapatkan sel ganas, pendapat spesialis patologi anatomi adalah NSCLC sangat mungkin jenis adenokarsinoma. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa karakteristik CT Scan dapat memprediksi adanya mutasi EGFR. Penderita adenokarsinoma paru dengan gambaran CT-Scan menunjukkan adanya pertumbuhan agresif diduga mengalami mutasi EGFR. Pada tanggal 7 Juni 2016, dilakukan tes mutasi *Epidermal Growth Factor Reseptor* (EGFR), dengan hasil ditemukan mutasi gen EGFR di Exon 21(C.2361 G>A).

Tidak dilakukan operasi pada pasien. Pasien menjalani kemoterapi Iressa (Gefitinib) tablet dengan dosis satu kali perhari, Cisplatin, Etoposid injeksi intravena, MST continuous, curcuma, sistenol, dan ondansetron.

PEMBAHASAN

Pasien sebelumnya menjalani terapi OAT berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium sederhana, dan pemeriksaan radiografi toraks konvensional tanpa pemeriksaan CT scan. Modalitas pencitraan konvensional yang belum memadai dapat mengakibatkan diagnosis yang tidak akurat, sehingga terapi yang diberikan tidak tepat yang mengakibatkan perkembangan penyakit dan prognosis menjadi lebih buruk.

Gejala klinis karsinoma paru sering tidak spesifik sehingga tidak dapat diandalkan dalam menegakkan diagnosis tanpa melibatkan pemeriksaan penunjang lainnya. Gejala

nyeri sudah dirasakan dengan penilaian VAS 7 (skala 0-10). Pada pasien ini sudah terjadi penyebaran perkontinuitatum yaitu adanya perluasan massa ke dinding dada depan yang dapat teraba pada pemeriksaan fisik. Tidak didapatkan adanya sindroma vena cava superior yang biasanya ditandai dengan adanya pelebaran vena-vena dinding dada. Pasien juga belum mengeluhkan adanya gejala dan tanda metastasis jauh pada tulang, cerebral dan abdomen.

Hasil pemeriksaan EGFR ditemukan mutasi gen EGFR di Exon 21(C.2361 G>A). EGFR adalah reseptor sel-permukaan yang memodulasi proliferasi seluler dan pertumbuhan neoplastik melalui transduksi sinyal. Pemeriksaan ini sangat membantu dalam memprediksi kelangsungan hidup atau respons terhadap pengobatan. EGFR positif (*overexpression*) ditentukan dengan pewarnaan imunohistokimia berkaitan dengan prognosis yang buruk pada NSCLC jika hanya mendapatkan kemoterapi konvensional. Mutasi pada gen EGFR menyebabkan banyak kegagalan terapi konvensional, akan tetapi cukup berhasil jika diobati dengan tirosin kinase inhibitor seperti gefitinib dan erlotinib.⁷

Penentuan stadium NSCLC merupakan faktor penting dalam menentukan strategi pengobatan yang optimal meliputi operasi, kemoterapi, dan radioterapi. Strategi ini bisa digunakan sendiri, bersamaan, sebagai adjuvan atau neoadjuvant. Pada penyakit NSCLC pencitraan CT cukup membantu untuk tujuan ini, lebih baik lagi jika dikombinasikan dengan pemeriksaan PET/CT.³

Penentuan stadium NSCLC menggunakan sistem TNM edisi 7 (Gambar 3), sistem klasifikasi ini memperhitungkan

ukuran dan stadium invasi lokoregional lesi primer (T), ada atau tidaknya keterlibatan limfadenopati mediastinum atau supraklavikular (N), dan ada atau tidak adanya metastasis intratoraks maupun metastasis jauh (M). Stasiun limfonodi terdiri dari zona supraklavikular, paratrakea, paraaorta dan subaorta, subkarinal, paraesofageal, ligamen pulmonum, hilus, interlobaris, lobaris, segmental, dan subsegmental.^{1,5,8,9,10}

Supraclavicular	Scalene	Mediastinal		Subcarinal	Hilar		Peribronchial (ipsilateral)	Lymph Node (N)
		Contra-	Ipsi-		Contra-	Ipsi-		
+	+	+			+			N3
-	-	-	+ &/ +	-	-			N2
-	-	-	-	-	-	+ &/ +		N1
-	-	-	-	-	-	-	-	N0

Stage IV (Metastatic: M1a or M1b, any T, any N)							
Stage IIIB							
Stage IIIA							
Stage IIA				Stage IIB			
Stage IA		Stage IB		Stage IIA		Stage IIB	
T1a	T1b	T2a	T2b	T3	T4	Primary Tumor (T)	
≤2cm	>2cm but ≤3cm	>3cm but ≤5cm	>5cm but ≤7cm	>7cm	Any	a. Size	
No invasion proximal to lobar bronchus		Main bronchus (≥2cm distal to the carina)		Main bronchus (<2cm distal to the carina)		b. Endo-bronchial location	
Surrounded by lung or visceral pleura		Visceral pleura		Chest wall/diaphragm/mediastinal pleura/parietal pericardium		c. Local Invasion	
		Atelectasis/obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung		Atelectasis/obstructive pneumonitis of entire lung; separate tumor nodule(s) in ipsilateral primary tumor lobe		d. Other	

Metastatic (M):
M1a:
Local intrathoracic spread:
 • Malignant pleural/pericardial effusion
 • Separate tumor nodule(s) in the contralateral lung
M1b:
Disseminated (extrathoracic) disease:
 Liver, bone, brain, adrenal gland, etc.

Gambar 3. Deskriptor stadium berdasar sistem TNM Karsinoma Paru edisi ke 7.¹

Pada kasus ini ukuran awal tumor 9 x 7,9 x 10,2 cm (> 7 cm), juga menginvasi dinding dada, tidak menginvasi diafragma, pleura mediastinum, perikardium parietal, tidak berada dalam bronkus primarius, tidak menyebabkan atelektasis, tidak tampak pneumonitis obstruktif, tak tampak adanya nodul tumor terpisah pada lobus yang sama sehingga sesuai dengan stadium T3. Tidak didapatkan adanya keterlibatan metastasis limfonodi sehingga sesuai dengan stadium N0. Salah satu keterbatasan CT scan adalah menilai keterlibatan limfonodi, hal ini dapat ditingkatkan sensitivitas dan spesifitasnya dengan pemeriksaan PET/CT.¹¹

Stadium M didefinisikan dengan tidak adanya (M0) atau keberadaan (M1) metastasis. Karena perbedaan prognosis, kategori M disubkategori menjadi metastasis intratoraks (M1a) dan metastasis ekstratoraks atau metastasis jauh (M1b), M1a memiliki prognosis yang lebih baik. Dengan tidak adanya gejala, nilai prediksi negatif biasanya 95% untuk metastasis hepar, serebral, dan kelenjar adrenal, dan 90% untuk metastasis skeletal.^{1,5}

Pada kasus ini awalnya terjadi efusi pleura maligna kanan, tidak tampak adanya nodul tumor terpisah di lobus kiri (kontralateral), maupun nodul pleura, yang menunjukkan adanya metastasis intratorakal, yang pada pemeriksaan

lainnya tidak didapatkan adanya metastasis jauh sehingga sesuai dengan stadium M1a.

Penyakit stadium M1a meliputi efusi pleura maligna, diseminasi pleura, penyakit perikardial, dan nodul paru di kontralateral. Gambaran metastasis ke pleura pada CT scan sebagai berikut: (1) efusi pleura masif dengan atau tanpa penebalan pleura, (2) penebalan melingkar, (3) nodularitas fokal dan / atau difus pada pleura, (4) penebalan pleura parietal > 1 cm, dan (5) penebalan pleura mediastinum.^{1,4,12}

Sulit untuk memprediksi keterlibatan pleura pada CT, karena kedekatan neoplasma dengan permukaan pleura. Temuan CT yang utama dengan nilai prediktif positif lebih tinggi untuk mendeteksi keterlibatan pleura berkaitan dengan kerusakan tulang atau massa dinding toraks. Kriteria morfologis CT scan lainnya, seperti (1) tingkat kontak massa dan sudutnya dengan pleura dan (2) keberadaan bidang lemak antara tumor dan dinding toraks, kurang membantu dalam penilaian invasi dinding toraks.^{1,13}

Penyakit stadium M1b melibatkan penyebaran ke hepar, kelenjar adrenal, serebral, skeletal, dan lokasi lainnya yang jauh dari toraks. Hampir setengah dari karsinoma paru

yang baru didiagnosis sudah menunjukkan metastasis di dalam pulmo, serebral, hepar, kelenjar adrenal, dan struktur osseus. Setiap penyakit metastatik secara otomatis termasuk penyakit stadium IV dan biasanya tidak dapat dioperasi.^{1,12,14}

Penilaian obyektif pada perubahan tumor adalah penting untuk evaluasi respon tumor terhadap terapi, yang digunakan sebagai panduan saat ini adalah RECIST versi 1.1. Fitur utama meliputi ukuran minimum lesi terukur, lesi tidak terukur, lesi target, berapa banyak lesi yang diikuti, dan pengukuran satu dimensi untuk evaluasi keseluruhan beban tumor.^{5,6,15}

Lesi terukur harus memiliki diameter terpanjang ≥ 10 mm pada CT scan dengan ketebalan irisan ≤ 5 mm (atau diameter terpanjang ≥ 20 mm CT nonhelical dengan ketebalan slice > 10 mm).^{6,16} Lesi tidak terukur meliputi lesi lain yang tidak memenuhi kriteria sebagai lesi terukur, seperti lesi kecil dengan diameter < 10 mm, metastasis skeletal tanpa komponen jaringan lunak, asites, efusi pleura, penyebaran tumor limfangitik, penyakit leptomeningeal, penyakit inflamasi mammae, lesi kistik atau nekrotik, lesi daerah iradiasi, dan massa perut yang tidak terkonfirmasi dengan pencitraan.^{6,16}

Setelah mengidentifikasi lesi terukur dan tidak terukur, dipilih lesi target pada awal. Lesi target mencakup semua lesi terukur dipilih berdasarkan ukuran diameter terpanjang dan dapat dilakukan pengukuran berulang yang akurat. Jumlah diameter terpanjang untuk semua lesi target dicatat dan digunakan untuk tujuan penilaian respon tumor. Lesi non target mencakup semua lesi lainnya atau lokasi penyakit. Pengukuran lesi non target tidak diperlukan, tetapi ada atau tidak adanya masing-masing lesi non target harus dicatat pada pemeriksaan awal dan tindak lanjut. Jumlah lesi target yang akan dinilai dua lokasi per organ dan maksimal keseluruhan 5 lesi target.^{6,16}

Limfonodi dengan aksis pendek ≥ 15 mm diukur dan dinilai sebagai lesi target, dan pengukuran aksis pendek harus dimasukkan dalam jumlah pengukuran lesi target dalam perhitungan respon tumor. Limfonodi dengan aksis pendek < 10 mm dianggap "tidak patologis". Limfonodi patologis dengan aksis pendek ≥ 10 mm tapi < 15 mm dianggap lesi non target.^{6,16}

RECIST menetapkan empat kategori respon: respon lengkap (CR), respons parsial (PR), penyakit stabil (SD), dan penyakit progresif (PD). Kriteria respon evaluasi lesi target dan non target dirangkum dalam Tabel. Penilaian respon secara keseluruhan didasarkan pada evaluasi lesi target dan non target pada setiap waktu tindak lanjut.^{6,16}

Tabel 1. Evaluasi Lesi Target dan Non target dengan Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), Versi 1.0.⁶

Penilaian Respon	RECIST Guideline, Versi 1.0
Evaluasi lesi target	
CR	Hilangnya semua lesi target
PR	$\geq 30\%$ penurunan jumlah diameter terpanjang lesi target dibandingkan dengan garis dasar (ukuran lesi sebelumnya)
PD	\geq Peningkatan 20% dalam jumlah diameter terpanjang dari lesi target dibandingkan dengan jumlah terkecil diameter terpanjang sebelumnya atau munculnya satu atau lebih lesi baru
SD	Bukan PR atau PD
Evaluasi lesi non target	
CR	Hilangnya semua lesi non target dan normalisasi tingkat tumor marker
Incomplete Respon, SD	Persisten satu atau beberapa lesi non target dan / atau tetapnya tingkat penanda tumor di atas batas normal
PD	Penampilan satu atau beberapa lesi baru dan / atau perkembangan yang jelas lesi non target yang ada
CR = respon lengkap, PR = respon parsial, PD = penyakit progresif, SD = penyakit stabil.	

Evaluasi respon tumor terhadap terapi pada kasus ini dilakukan setahun setelah pengobatan, diameter terpanjang tumor bertambah $> 20\%$, dan didapatkan lesi baru yaitu lesi sklerotik di corpus vertebra torakal 2 yang menunjukkan adanya metastasis skeletal, sehingga sesuai dengan kategori penyakit progresif.

Penyakit progresif untuk lesi target menurut RECIST 1.1 membutuhkan peningkatan absolut 5 mm dari jumlah diameter terpanjang dari lesi target selain peningkatan 20% dalam jumlah dari lesi target. Perubahan ukuran 5 mm mutlak terutama penting dalam penilaian tindak lanjut pasien dengan penyakit volume kecil setelah mendapat respon terapi karena peningkatan minimal ukuran karena variabilitas pengukuran bisa memenuhi kriteria kenaikan 20% RECIST 1.0 tanpa peningkatan tumor yang sejati pada pasien.^{6,16}

KESIMPULAN

CT scan adalah alat utama untuk evaluasi anatomis lesi primer, limfadenopati, metastasis intratorakal dan metastasis ekstratorakal (jauh) pada *non small cell lung carcinoma*. Penentuan stadium NSCLC merupakan faktor penting dalam menentukan strategi pengobatan yang optimal meliputi operasi, kemoterapi, dan radioterapi. Penentuan stadium

menggunakan sistem TNM edisi 7, spesialis radiologi sebaiknya mengikuti kriteria yang ditetapkan sehingga dapat menentukan stadium yang akurat.

Penilaian obyektif pada perubahan tumor adalah penting untuk evaluasi respon tumor terhadap terapi. Penilaian ini menggunakan RECIST 1.1, penilaian respon tumor yang ditentukan dapat dijadikan panduan terapi selanjutnya.

REFERENSI

1. UyBico SJ, Carol Wu BC, Robert Suh BD, Nanette BH. Lung Cancer Staging Essentials: The New TNM Staging System and Potential Imaging Pitfalls. *RadioGraphics*. 2010;30(September-October):1163–81.
2. Anonim. Key Statistics for Lung Cancer. *Am Cancer Soc*. 2017;5(January):1–3.
3. Choe DH, Park SH, Park JH, Lee JC. CT findings in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *J Cancer Res Ther*. 2012;8(2):247–54.
4. Knoepp UW, Ravenel JG. CT and PET imaging in non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;58(1):15–30.
5. Ramaiya NH. Revised RECIST Guideline Version 1.1: What Oncologists Want to Know and What Radiologists Need to Know. *Am J Roentgenol*. 2011;195(August 2010):281–9.
6. Lee Y, Lee H-J, Kim YT, Kang CH, Goo JM, Park CM, et al. Imaging Characteristics of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer on CT and FDG-PET: Relationship with Epidermal Growth Factor Receptor Protein Expression Status and Survival. *Korean J Radiol* [Internet]. 2013;14(2):375–83. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3348/kjr.2013.14.2.375%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23483676%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3590355>
7. Kligerman S, Digumarthy S. Staging of Non-Small Cell Lung Cancer Using Integrated PET/CT. *Am J Roentgenol*. 2009;193(5):1203–11.
8. Munden RF, Swisher SS, Stevens CW, Stewart DJ. Imaging of the Patient with Non – Small Cell Lung Cancer. *Radiology*. 2005;237(3):803–18.
9. Chao F, Zhang H. PET/CT in the staging of the non-small-cell lung cancer. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012.
10. Miziara JM, Rocha ET da, Miziara JEA, Garcia GF, Simões MIP, Lopes MA, et al. Preoperative nodal staging of non-small cell lung cancer using 99mTc-sestamibi spect/ct imaging. *Clinics* [Internet]. 2011;66(11):1901–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322011001100009&lng=en&nrm=i so&tlng=en
11. William WN, Lin HY, Lee JJ, Lippman SM, Roth JA, Kim ES. Revisiting Stage IIIB and IV Non-Small Cell Lung Cancer. *CHEST J* [Internet]. 2009;136(3):701–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2968>
12. Kligerman S, Kligerman S, Abbott G. A Radiologic Review of the New TNM Classification for Lung Cancer. *Am J Radiol*. 2010;194(March):562–73.
13. Pet I, Lee KS, Kim B, Kwon OJ. Non – Small Cell Lung Cancer Staging : Efficacy Comparison of Integrated PET/CT versus 3.0-T Whole Body MR Imaging. *Radiol RSNA*. 2008;248(2):632–42.
14. Colombi D, Di Lauro E, Silva M, Manna C, Rossi C, De Filippo M, et al. Non-small cell lung cancer after surgery and chemoradiotherapy: Follow-up and response assessment. *Diagnostic Interv Radiol*. 2013;19(6):447–56.
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1 . 1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2008;45(2):228–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>