

Onderzoeksmethoden voor nieuwe technieken ter stadiëring van niet-kleincellig longcarcinoom en in het bijzonder mediastinale stadiëring

Research methods for new techniques in staging non-small cell lung carcinoma and in particular staging the mediastinum

Auteur H. van Tinteren

Trefwoorden diagnostisch onderzoek, mediastinum, niet-kleincellig longcarcinoom

Key words diagnostic research, mediastinum, non-small cell lung cancer, research methods

Samenvatting

Financiële beperkingen in de gezondheidszorg en de soms hoge kosten van nieuwe diagnostische technieken dwingen tot systematisch onderzoek naar doelmatig gebruik. De wijze van evalueren van diagnostische technieken vormt een uitdaging in het spanningsveld van snelle ontwikkelingen, beperkte middelen en gevestigde praktijken.

De afgelopen jaren is PET bij het niet-kleincellig longcarcinoom geëvalueerd op doelmatigheid volgens een zogenoemd hiërarchische stapsgewijze onderzoeksstructuur. Gerandomiseerd onderzoek speelde daarin een belangrijke rol. Recentelijk is een aantal andere diagnostische technieken ontwikkeld, in het bijzonder met betrekking tot de stadiëring van het mediastinum. In dit artikel komen de verschillende mogelijkheden van onderzoek naar de waarde van diagnostische tests aan bod, specifiek gericht op doelmatigheid.

(Ned Tijdschr Oncol 2007;4:107-13)

Summary

Constraints on financial health care resources and the sometimes high costs of new diagnostic technology result in performing systematic assessment of (cost-) effectiveness. The evaluation of diagnostic techniques implies a serious challenge given the rapid advances, limited resources and established practices.

In recent years PET has been assessed on cost-effectiveness in non-small cell lung carcinoma according to a hierarchical step-by-step approach. Within this assessment, randomized controlled research played an important part. Recently, several other diagnostic techniques have been developed in particular for staging the mediastinum.

This article will discuss the different designs of studies assessing the value of diagnostic tests, with emphasis on effectiveness and implementation.

Inleiding

In de afgelopen 10 jaar is een aantal nieuwe technieken, zoals PET en endoscopisch-echografische biopsietechnieken, voor de diagnostiek en stadiëring van het niet-kleincellig longcarcinoom ('non-small cell lung carcinoma'; NSCLC) geïntroduceerd. Geen van

deze technieken geeft op zichzelf volledige zekerheid over het uiteindelijke stadium van de ziekte. Om die reden zijn studies nodig om te onderzoeken waar de meerwaarde van de nieuwe technieken uit bestaat en hoe ze het diagnostische algoritme bij NSCLC op een kosteneffectieve wijze kunnen optimaliseren.

Tabel 1. Schematische weergave van de overeenkomsten in hiërarchische aanpak voor de evaluatie van diagnostische technieken en geneesmiddelen.

Diagnostisch technieken	Fase	Geneesmiddelen
technische ontwikkeling	I	dosering farmacokinetiek/dynamiek
accuratesse diagnostische/therapeutische waarde	II	respons toxiciteit
uitkomst patiënt kosteneffectiviteit	III	survival QoL qualy
implementatie	IV	postmarketing

QoL='quality of life'

In dit artikel wordt ingegaan op de verschillende methoden van onderzoek waaraan de verschillende diagnostische technieken zijn, en nog steeds worden, onderworpen.

NSCLC

Ondanks zeer intensief onderzoek in de afgelopen jaren naar behandelingsmogelijkheden van NSCLC zijn de rol en plaats van chirurgie grotendeels onveranderd gebleven. Indien geen metastasen worden gevonden in de mediastinale klieren of extrathoracaal en de patiënt wordt anderszins ook operabel geacht, dan komt een dergelijke patiënt volgens nationale en internationale richtlijnen in aanmerking voor een curatieve resectie.^{1,2}

Het bepalen van de resectabiliteit op een niet-invasieve wijze bleek echter niet eenvoudig. Onderzoek naar de Nederlandse praktijk heeft uitgewezen dat bij ongeveer de helft van de patiënten bij wie een resectie werd verricht, deze invasieve ingreep feitelijk als niet-zinvol kon worden beschouwd.³ De belangrijkste redenen hiervoor waren dat peroperatief goedaardige of juist irresectabele laesies werden gevonden (35%) of dat de ziekte zich kort na de operatie opnieuw manifesteerde (15%). Onderzoek naar alternatieve niet-invasieve diagnostische technieken richtte zich daarom in eerste instantie op het nauwkeuriger vaststellen van metastasen in de lymfklieren en extrapulmonaal om zodoende het aantal onnodige resecties te verminderen.

Onderzoek naar nieuwe beeldvormende diagnostiek

Voor het evalueren van enkelvoudige (beeldvormende) diagnostische tests wordt in de literatuur veelal een gefaseerde hiërarchische aanpak voorgesteld.^{4,5} De stappen zijn in grote mate analoog aan de stappen die gebruikelijk zijn voor de evaluatie van nieuwe therapeutische middelen (zie *Tabel 1*).⁶

Het aantonen van effectiviteit op een bepaald niveau is een voorwaarde voor de kans op effectiviteit op een hoger niveau. Bij diagnostiek begint het met de technische beheersing van het instrument en datgene wat het opbrengt. Daarbij moet worden gedacht aan variabelen die betrekking hebben op de scan-procedure, reproduceerbaarheid van scans of materiaal, en beoordelingen. De daaropvolgende stap bestaat uit het bepalen van de diagnostische accuratesse. In deze fase wordt de diagnose van een beoordelaar op basis van de experimentele techniek vergeleken met een onafhankelijk verkregen diagnose volgens de gouden standaard. Het resultaat wordt meestal uitgedrukt in termen van sensitiviteit en specificiteit, en daarvan afgeleide eenheden.

Indien de suggestie bestaat dat de nieuwe techniek bijdraagt aan de accuratesse, dient de vraag zich aan of de nieuwe techniek het diagnostische en therapeutische proces van de patiënt kan verbeteren. Een diagnose op zichzelf is geen doel, maar een middel om tot een optimalere behandeling van de patiënt te komen. Hierover kan inzicht worden verkregen door middel van een clinical-valueonderzoek.⁶ Hierbij wordt een inschatting van de diagnose gemaakt en een voorstel voor behandeling gevraagd aan de

Kader.

Een goed voorbeeld van een test waarbij de sensitiviteit toeneemt en tot een nieuwe patiëntengroep leidt, vormt de schildwachtklieprocedure bij borstkanker. Deze intensieve bestudering van de lymfklieren tijdens het okseltoilet in vergelijking met het gebruikelijke pathologische onderzoek, leidde tot een nieuwe groep van ongeveer 30% patiënten met voorheen niet-ontdekte kleine positieve metastasen waarvan de prognostische waarde en daarmee de behandeling niet op voorhand vaststond.

behandelende arts net voor en direct nadat de techniek is toegepast. Deze fase sluit dicht aan bij de klinische praktijk dan de voorgaande stappen, maar richt zich primair op een mogelijke beleidsverandering en nog niet op de consequenties van het gebruik van de nieuwe techniek voor de uitkomst.

Om een nieuwe techniek optimaal te kunnen evalueren in de dagelijkse praktijk, moet gewoonlijk een vergelijking worden gemaakt met de huidige praktijk, waarbij rekening wordt gehouden met alle informatie en onzekerheden van de diagnostische onderdelen en het resultaat voor de patiënt als uitkomst. Voor een verantwoorde en overtuigende vergelijking is gerandomiseerd onderzoek veelal te prefereren.^{6,7} Tegelijk met dergelijk onderzoek kunnen gegevens over kosten worden verzameld en door middel van sensitiviteitsanalyses en modelering kunnen uitspraken worden gedaan over de kosten vanuit verschillende perspectieven.

Uiteindelijk kan de impact van een techniek ten volle worden beoordeeld wanneer de situatie voor implementatie wordt vergeleken met de situatie nadat de techniek in gebruik is genomen, gegeven dat andere factoren min of meer constant zijn gebleven. Per indicatie dient in principe de cyclus te worden doorlopen, voor zover zinvol, net als bij geneesmiddelenonderzoek. Bovendien moeten bepaalde fasen worden herhaald voor het evalueren van subindicaties of wanneer alternatieve technieken of behandelingen zich aandienen.⁵

Studies met randomisatie van verschillende diagnostische tests en/of testbehandelingsstrategieën worden niet routinematig uitgevoerd en zijn ook niet vereist voor het op de markt brengen van een nieuwe test. De noodzaak voor gerandomiseerd onderzoek bij diagnostiek wordt om verschillende redenen ook nogal eens ter discussie gesteld.⁸⁻¹⁰ Tegenstanders achten het vaak niet nodig en noemen het te complex, terwijl voorstanders vaak wijzen op de onzekerheden die een nieuwe techniek met zich mee brengt en trekken parallellen naar onderzoek met

nieuwe geneesmiddelen.⁷

Vanuit klinisch oogpunt kunnen 3 kenmerken aan tests worden toegekend: 1. de test is eenvoudiger in gebruik of veiliger (bijvoorbeeld minder invasief); 2. de test heeft een hogere specificiteit (beperkt zich meer tot echte ziektegevallen) en voorkomt dus onnodige behandeling; en 3. de test heeft een hogere sensitiviteit (identificeert meer gevallen met een werkelijke ziekte) en bevordert adequate behandeling. Indien de sensitiviteit en specificiteit van een nieuwe en een oude test globaal gelijk zijn, dan bepalen vooral aspecten als veiligheid of desnoods de kosten de relatieve meerwaarde. Aantonen van een hogere specificiteit, bij gelijk blijvende sensitiviteit, en dus het voorkomen van onnodig vervolgonderzoek of het ondergaan van een nieuwe test kan ook in veel gevallen voldoende zijn voor implementatie. De situatie is complexer indien de sensitiviteit toeneemt en in het bijzonder wanneer de hogere sensitiviteit leidt tot nieuwe groepen waarvoor de behandelingsresultaten nog niet bekend zijn (zie *Kader*).¹¹

Een dergelijke diagnose-behandelingsrelatie leidt vaak tot onzekerheden, waarbij gerandomiseerd onderzoek de meest aangewezen methode is om veelal relatief beperkte verbeteringen door behandeling overtuigend uit te zoeken.¹² Het meten van de winst voor een patiënt in relatie tot de kosten van een nieuwe techniek (kosteneffectiviteit) kan ook baat hebben bij gerandomiseerd onderzoek omdat door het ontwerp de klinische praktijk zo dicht mogelijk benaderd kan worden. Besliskundige analyses vormen een zinvol alternatief, maar zijn tegelijkertijd vaak beperkt vanwege de aannames die moeten worden gedaan en de beperkte kwaliteit van gegevens waarop ze moeten worden gebaseerd.⁵

PET

PET met FDG als tracer is voor de stadiëring van een primair, potentieel resectabel NSCLC geheel volgens de hier beschreven hiërarchische strategie geëvalueerd.¹³

Tabel 2. Diagnostische karakteristieken in relatie tot lymfklier grootte op CT.

	<1 cm (korteas diameter)	PPV	1,0-1,5 cm (korteas diameter)	PPV	>1,5 cm (korteas diameter)	PPV
Prev ²⁴ (%)	18		29		68	
Se ²³ (%)	75	70	91	63	91	90
Sp ²³ (%)	93		78		78	

Prev=prevalentie, Se=sensitiviteit, Sp=specificiteit, PPV=positief voorspellende waarde.

Accuratessestudies op basis van visuele beoordeling van de beelden lieten voor bijvoorbeeld mediastinale klieren of solitaire laesies een betere sensitiviteit en specificiteit zien in vergelijking met een CT-scan.^{14,15} Doordat FDG-PET ook een zogenaamde whole-bodytechniek is, konden ook laesies op afstand effectief worden beoordeeld. De vraag bleef echter of, en in welke mate, deze toename in sensitiviteit en specificiteit zich zou vertalen in winst voor de patiënt in relatie tot de kosten. Uit clinical-valuestudies bleek vervolgens dat FDG-PET tot substantiële beleidsveranderingen kon leiden.^{16,17}

In 1998 werd gestart met een gerandomiseerde studie. Eén groep onderging de gebruikelijke diagnostiek voor NSCLC, terwijl in de andere groep FDG-PET werd toegevoegd aan de conventionele niet-invasieve diagnostiek, net voor het moment dat zou worden overgegaan tot invasieve diagnostiek of behandeling. Hierdoor kon worden aangetoond dat op iedere 5 PET-scans 1 chirurgische ingreep werd voorkomen.¹⁸ Bovendien kon op basis van reëel verzamelde kosten worden berekend dat deze strategie in de meest voorkomende situaties kostenbesparend is.¹⁹ Het resultaat was dusdanig overtuigend dat het in 2001 in de richtlijn voor diagnostiek bij niet-kleincellig longcarcinoom in de regio van het Integraal Kankercentrum Amsterdam kon worden opgenomen en in 2004 in de landelijke richtlijn van het CBO.¹

In een tweede gerandomiseerde studie werd gekeken of FDG-PET helemaal aan het begin van de diagnostiek bij een verdenking op NSCLC andere niet-invasieve diagnostiek overbodig kon maken. De techniek bleek echter niet tot vermindering van het aantal tests te leiden.²⁰

Op basis van gegevens uit de kankerregistratie van de regio kon als laatste fase in de hiërarchie inzichtelijk worden gemaakt dat het aantal resecties na de im-

plementatie van FDG-PET met 20% was afgenomen ten opzichte van de voorgaande jaren.²¹

PET-CT

Inmiddels wordt PET in hoog tempo opgevolgd door de geïntegreerde of hybride PET-CT. Er zijn enkele accuratessestudies verricht om de nieuwe techniek te vergelijken met de CT en PET afzonderlijk. Zonder uitzondering suggereerden deze studies een hogere sensitiviteit bij longkanker en 2 studies claimden eveneens een wezenlijke verandering in beleid op basis van de nieuwe techniek. Op basis van gegevens van de 'PET in lung cancer staging' (PLUS)-studie en op basis van andere studies kan echter worden beredeneerd dat het oplossen van de residuale inefficiëntie in de primaire stadiëring van longkanker waarschijnlijk relatief weinig baat zal hebben bij de PET-CT, zeker voor wat betreft de mediastinale stadiëring.^{13,22} Onderzoek op dit gebied is overigens niet meer relevant aangezien door de technologische ontwikkeling en marktmechanismen de 'stand alone' PET-scanners inmiddels niet meer worden verkocht. Wel interessant is de rol die de PET-CT kan spelen in het bijzonder op het gebied van kwantitatieve toepassingen. Ook hierbij geldt dat deze toepassing niet zozeer op het gebied van de primaire longdiagnostiek zal liggen, als wel bij het monitoren van respons bij bijvoorbeeld inductiechemotherapie. Methoden voor dergelijk onderzoek vallen buiten het blikveld van dit artikel.

PET en het mediastinum

Naast de kosteneffectieve introductie van PET voor de stadiëring van NSCLC in het algemeen, blijven mogelijkheden tot verbetering over. In de huidige richtlijnen voor mediastinoscopie zijn de volgende

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Voor het evalueren van de doelmatigheid van een nieuwe (indicatie voor) diagnostiek moet verder worden gekeken dan diagnostische accuraatheid alleen.
2. Studies waarbij gerandomiseerd wordt tussen een nieuwe diagnostische strategie en de gebruikelijke strategie zijn bij uitstek geschikt voor het onderzoeken van de doelmatigheid.
3. De doelmatigheid van een diagnostische techniek wordt voortdurend beïnvloed door ontwikkelingen op het gebied van behandeling en andere diagnostische technieken, en moet dan ook blijvend worden geëvalueerd.

adviezen van kracht: een cervicale mediastinoscopie dient te worden verricht bij alle patiënten met (aanwijzingen voor) een NSCLC bij wie geen metastasen buiten de thorax zijn gevonden en bij wie op CT-en/of FDG-PET-scan aanwijzingen bestaan voor lymfkliermetastasen. De criteria hiervoor zijn: a. op de CT-scan ten minste 1 lymfklier met een kortesdiameter >1 cm; en b. op de FDG-PET-scan focaal verhoogde activiteit in de hilus of het mediastinum. In een meta-analyse van FDG-PET-onderzoeken werd echter de accuratesse van PET gestratificeerd voor klier grootte op de CT-scan.²³ Daaruit bleek een gepoolde sensitiviteit van FDG-PET bij op CT vergrote mediastinale lymfklieren van 91% en bij niet-vergrote mediastinale lymfklieren van 75% (zie *Tabel 2*).

Op basis van een andere meta-analyse werd de prevalentie van lymfklierpositiviteit in relatie tot lymfkliergrootte op basis van CT bepaald. Met deze gegevens en enkele aannames kan het verwachte resultaat ('post-test probability') van FDG-PET worden geschat. Bijvoorbeeld bij klieren van 1,0-1,5 cm (kortesdiameter) op CT blijkt de prevalentie van lymfkliermetastasen 29% te zijn.²⁴ Uitgaande van een sensitiviteit van 91% en een specificiteit van 78% bij vergrote lymfklieren op CT kan worden berekend dat de negatief voorspellende waarde (NPV) van FDG-PET 95% is en de positief voorspellende waarde (PPV) 63%.²³ Met andere woorden, de kans op een stadium N2-ziekte bij een negatieve FDG-PET-scan en op CT verdachte klieren van 1,0-1,5 cm is 5%. Dat zou betekenen dat, zelfs als de mediastinoscopie alle positieve lymfklieren zou detecteren, ten minste 20 scopieën zouden moeten worden verricht om 1 positief biopst te vinden.

In een prospectieve registratiestudie wordt momenteel onder andere de incidentie van deze situatie, patiënten

met een op CT verdachte klier van 1,0-1,5 cm en een PET-negatieve uitslag, op landelijk niveau onderzocht. Op eenzelfde wijze kan worden berekend wat de PPV is voor het geval de PET-scan positief is bij verschillende categorieën van grootte van op CT verdachte klieren. Op basis hiervan kan dus worden beredeneerd dat wanneer de CT-scan vergrote klieren laat zien met een kortesdiameter >1,5 cm en de PET-scan positief is, de kans op een stadium N2-ziekte ongeveer 90% zal zijn (zie *Tabel 2*).

Andere diagnostische technieken in onderzoek

Veelbelovend, in het bijzonder voor mediastinale stadiëring, zijn de endoscopische technieken die de afgelopen jaren zijn ontwikkeld. Endoscopische echografie ('endoscopic ultrasound'; EUS) met naaldpunctie ('fine needle aspiration'; FNA) vanuit de slokdarm of vanuit de bronchus ('endobronchial ultrasound'; EBUS) vormt een minimaal invasief alternatief voor de chirurgische stadiëring. De waarde van EUS-FNA is voornamelijk gelegen in het aantonen van linkszijdige mediastinale lymfkliermetastasen of in het onderste deel van het mediastinum en bij het vaststellen van irsectabiliteit bij centrale tumoren (stadium T4). Recentelijker is de waarde van EBUS met transbronchiale naaldbiopsie ('transbronchial needle aspiration'; TBNA) beschreven. EBUS-TBNA bereikt vooral hoger gelegen mediastinale klieren en hilaire lymfklieren.²⁵

Methodologisch verschilt het onderzoek naar beide technieken enigszins van eerder genoemd beeldvormend onderzoek. Ten eerste wordt bij beide technieken, naast beelden, ook histologisch materiaal verkregen. Fout-positieve resultaten zijn onwaarschijnlijk, tenzij de primaire tumor tegen de verdachte

lymfklier aanligt. Ten tweede kunnen geen van de biopsietechnieken alle mediastinale N2-3-stations bereiken. De gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit gelden dan ook vaak alleen voor het gebied dat door de betreffende techniek kan worden bereikt. Ten derde vereisen de beeldvormende biopsietechnieken mogelijk meer specifieke vaardigheden van bijvoorbeeld de diagnosticus.

De precieze rol en positie van beide technieken in het diagnostische algoritme zijn tot op heden nog niet geheel uitgekristalliseerd. Recentelijk is een aantal studies gepubliceerd waarbij de invloed van de techniek op beslissingen ten aanzien van geplande chirurgische (stadiërings-)procedures is onderzocht.²⁶ De overdraagbaarheid van vaardigheden en daarmee de implementatie in de breedte zijn momenteel belangrijke onderwerpen van een multicenteronderzoek met betrekking tot EUS-FNA. Dit onderzoek wordt uitgevoerd in 6 ziekenhuizen, waaronder 1 centrum met uitgebreide expertise. De opbrengst van de EUS-FNA-techniek vertaald in het aantal chirurgische stadiëringsprocedures dat kan worden vermeden en gecorrigeerd voor eventuele verschillen in de patiëntenpopulatie, geldt daarbij als primaire uitkomstmaat.

Conclusie

Financiële beperkingen in de gezondheidszorg en de soms hoge kosten van nieuwe technieken dwingen tot systematisch onderzoek naar doelmatig gebruik. Bij nieuwe (beeldvormende) technieken ligt een hiërarchische aanpak van technische controle via accuratesse naar patiëntenuitkomsten, voor de hand. Of uiteindelijk een gerandomiseerde studie de voorkeur verdient, dient per geval (techniek, indicatie) te worden beoordeeld. Zodra een (matig) voordeel van een nieuwe beeldvormende techniek samen gaat met een grote investering (of schaarste van de techniek) is gerandomiseerd onderzoek aan te bevelen, tenzij er zwaarwegende argumenten zijn om het niet te doen.

Referenties

1. *Oncoline*. Landelijke richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom. 15/10/2004. Te raadplegen op: <http://www.oncoline.nl> (19 februari 2007)
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Lung Cancer Treatment Guidelines for Patients. Version III/October 2006. Te raadplegen op: <http://www.nccn.org> (19 februari 2007)
3. Herder GJ, Verboom P, Smit EF, Van Velthoven PC, Van den Bergh JH, Colder CD, et al. Practice, efficacy and cost

of staging suspected non-small cell lung cancer: a retrospective study in two Dutch hospitals. *Thorax* 2002;57:11-4.

4. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;11:88-94.
5. Hunink MG, Krestin GP. Study design for concurrent development, assessment, and implementation of new diagnostic imaging technology. *Radiology* 2002;222:604-14.
6. Freedman LS. Evaluating and comparing imaging techniques: a review and classification of study designs. *Br J Radiol* 1987;60:1071-81.
7. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Boers M. Do we need randomised trials to evaluate diagnostic procedures? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:129-31.
8. Valk PE. Randomized controlled trials are not appropriate for imaging technology evaluation. *J Nucl Med* 2000;41:1125-6.
9. Valk PE. Do we need randomised trials to evaluate diagnostic procedures? *Against*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:132-5.
10. Biesheuvel CJ, Grobbee DE, Moons KG. Distraction from randomization in diagnostic research. *Ann Epidemiol* 2006;16:540-4.
11. Bonnema J, Van de Velde CJH. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13:1531-7.
12. Lord SJ, Irwig L, Simes RJ. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? *Ann Intern Med* 2006;144:850-5.
13. Van Tinteren H. Assessing the value of 18 FDG-PET in lung cancer: From theory to practice [proefschrift]. Amsterdam: VU medisch centrum; 2006.
14. 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.
15. Flynn K, Adams E, Anderson D. Positron emission tomography: descriptive analysis of experience with PET in VA and systematic reviews (FDG PET as a diagnostic test for cancer and Alzheimer's disease). Management Decision and Research Center (MRDC) Technology Assessment Program (MTA 94-001-02), October 1996.
16. Lewis P, Griffin S, Marsden P, Gee T, Nunan T, Malsey M, et al. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet* 1994;344:1265-6.
17. Herder GJ, Van Tinteren H, Comans EF, Hoekstra OS, Teule GJ, Postmus PE, et al. Prospective use of serial questionnaires to evaluate the therapeutic efficacy of 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in suspected lung cancer. *Thorax* 2003;58:47-51.
18. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Van den 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 randomised trial. *Lancet* 2002;359:1388-93.

19. Verboom P, Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Van den Bergh JH, Schreurs AJ, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1444-9.

20. Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS, Smit EF, Pruim J, Van Tinteren H, et al. Traditional versus up-front [¹⁸F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 2006;24:1800-6.

21. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Boers M. The implementation of PET in non-small-cell lung cancer in the Netherlands. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:156-7.

22. Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert H. Improvements in Cancer Staging with PET/CT: Literature-Based Evidence as of September 2006. *J Nucl Med* 2007;48 suppl 1:78S-88.

23. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, 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;139:879-92.

24. De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:26-9.

25. Herth FJ, Rabe KF, Gasparini S, Annema JT. Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions. *Eur Respir J* 2006;28:1264-75.

26. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Voigt P, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *J Clin Oncol* 2005;23:8357-61.

Ontvangen 21 februari 2007, geaccepteerd 16 maart 2007.

Correspondentieadres

Dr. ir. H. van Tinteren, methodoloog/statisticus

Nederlands Kanker Instituut -
Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Afdeling Biometrics
Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
Tel.: 020 512 26 75
E-mailadres: h.v.tinteren@nki.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.