

# Positronemissionstomografi har klinisk betydning ved planlægning af behandling af kolorektale levermetastaser – sekundærpublikation

Læge Michael Sørensen, overlæge Frank V. Mortensen, overlæge Morten Høyer, professor Hendrik Vilstrup & overlæge Susanne Keiding

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Levertumorgruppen, Medicinsk Afdeling V, Kirurgisk Afdeling L, Onkologisk Afdeling D, Radiologisk Afdeling R og PET-Centret

## Resume

Vi undersøgte, om positronemissionstomografi (PET)-skanning af patienter med levermetastaser fra kolorektal cancer ændrede på beslutningen om lokalbehandling. Hos 81% ændrede PET ikke en planlagt behandling. Hos 19% ændredes en planlagt behandling, da man ved PET fandt flere levermetastaser end ved computertomografi (CT) (fire patienter), færre/ingen metastaser (tre patienter) eller ekstrahepatiske metastaser (tre patienter). Alle PET-fund blev verificeret på passende vis. PET som supplement til CT øger altså sandsynligheden for korrekt behandling af hver femte patient med kolorektale levermetastaser, hvor der planlægges lokalbehandling.

Nye behandlingsmuligheder har muliggjort, at patienter med solitære eller få mindre levermetastaser fra kolorektal cancer kan tilbydes effektiv behandling såsom leverresektion, stereotaktisk strålebehandling (SRT) eller radiofrekvensablation (RFA). For velselektede patienter er prognosen efter lokalbehandling af levermetastaser god, men den afhænger af korrekt vurdering af tumorudbredelsen i leveren og af, om der på behandlingstidspunktet er påvist ekstrahepatiske metastaser [1]. Enkelte lungemetastaser kan også behandles effektivt med SRT eller RFA. Leverresektion er en resursekrævende procedure med en ikke ubetydelig postoperativ morbiditet på ca. 20% og en postoperativ mortalitet på 2-3%. Primær udredning omfatter ud over klinisk vurdering af patientens almene tilstand først og fremmest CT af leveren efter intravenøs injektion af kontrast. Herudover kan mere invasive undersøgelser som laparoskopisk ultralydsundersøgelse (LUS) af leveren bruges som supplement. Positronemissionstomografi (PET) efter injektion af glukoseanaloge [18F]-2-deoxy-2-glukose (FDG) er en udbredt undersøgelse inden for onkologien, og hvor man med andre billeddannende modaliteter fortrinsvis fremstiller morfologi, viser FDG-PET metabolisk aktivt væv [2]. Antallet af PET-skannere, der er til rådighed i Danmark har indtil for nylig været begrænset, men kapaciteten øges for tiden kraftigt med installation af flere kombinerede PET/CT-skannere på danske sygehuse.

I dette konsekutive, prospektive studie undersøgte vi, om PET bør have en plads i den kliniske håndtering af patienter, der har kolorektale levermetastaser og er vurderet som værende egnede til lokalbehandling.

## Patienter og metoder

På baggrund af klinisk udredning af patienter, som blev konfereret på den ugentlige konference i Levertumorgruppen ved Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, blev der lagt en individuel behandlingsstrategi. Den kliniske udredning omfattede vurdering af patientens almene tilstand, CT med kontrast af lever 70 sekunder efter injektion af kontrast (Visipaque, Nycomed Amersham; 270 mg/ml; dosis 2 ml/kg), evt. CT af thorax, røntgen af thorax, ultralyd af leveren samt LUS og histologisk undersøgelse af biopsivæv. Inklusionskriterierne var, at patienterne skulle: 1) have kolorektal cancer med levermetastase(r), 2) være radikalt opereret for den primær colon/rektumcancer og 3) være vurderet egnet til lokalbehandling på den multidisciplinære levertumorkonference.

Patienter, der inden for det seneste år allerede var behandlet for levermetastaser, blev ekskluderet. Patienter, der opfyldte inklusionskriterierne, blev henvist til en PET. 70-80 minutter efter injektion af 400 MBq af glukoseanaloge FDG, blev patienten skannet i et område fra midten af låret til basis cranii. PET-skanneren var en dedikeret PET-skanner (ECAT EXACT HR PET Tomograph, CTI/Siemens, Knoxville, USA) uden integreret CT-del. Vurdering af CT og PET blev foretaget af to forskellige læger, der hver især var blindet i forhold til resultatet af den anden undersøgelse. På den efterfølgende levertumorkonference blev behandlingsstrategien for patienten revurderet på baggrund af PET-resultatet. Der var således mulighed for direkte klinisk effekt af PET.

## Resultater

I alt 54 patienter blev inkluderet. Hos ti af dem var der uoverensstemmelse mellem PET og den kliniske vurdering, primært CT (Tabel 1). I fire tilfælde fandt man ved PET flere metastaser end ved CT, i tre tilfælde fandt man ved PET færre eller ingen metastaser, i to tilfælde fandt man ved PET ekstrahepatisk spredning til lymfeknuder, og i det sidste tilfælde fandt man ved PET lokalrecidiv i colon (Tabel 2). I alle ti tilfælde blev fundene verificerede på passende vis (Tabel 1).

Tabel 2 viser årsager til uoverensstemmelse mellem PET og CT i de ti tilfælde samt den kliniske konsekvens heraf.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Tilfælde hvor positronemissionstomografi havde klinisk konsekvens.

Patient-id alder (år)/køn	CT- og PET-fund <sup>a</sup>	Præterapeutisk validering af PET-fund	Klinisk konsekvens af PET	Postterapeutisk validering af PET
01 60/K	CT: 2 leverfoci PET: Multiple leverfoci	Laparoskopisk ultralyd: multiple leverfoci	Leverresektion aflyst; patient behandlet med systemisk kemoterapi	–
02 56/K	CT: 2 leverfoci PET: 2 leverfoci og 1 focus ved aorta	Eksplorativ laparotomi: spredning til lymfeknude ved aorta	Leverresektion aflyst; patient behandlet med systemisk kemoterapi	–
03 76/K	CT: 1 leverfocus PET: 0 leverfoci	Perioperativ ultralydunder- søgelse: 0 leverfoci	Leverresektion aflyst	Ingen tegn på sygdom efter 1 år
04 72/K	CT: 1 leverfocus PET: 1 leverfocus og 1 focus i colon ascendens	–	Leverresektion udvidet med kolektomi	Histologi fra operationspræparat verificerede PET-fund
05 73/K	CT: 0 leverfoci PET: 3 leverfoci	Eksplorativ laparotomi: 2 store leverfoci og multiple små foci	Resektion og perioperativ RFA af 3 maligne tumorer	Histologi verificerede maligne leverfoci
06 68/K	CT: 1 leverfocus, 2 foci i højre lunge, 1 focus i venstre lunge PET: 1 leverfocus og 1 focus ved venstre clavícula	Finnålsbiopsi fra klavikulær lymfeknude verificerede malignitet	SRT aflyst, patient <i>down-graded</i> med systemisk kemoterapi og derefter RFA af leverfoci	Ingen tegn på sygdom efter 2 år
07 67/K	CT: 2 leverfoci PET: 3 leverfoci	–	Udvidet leverresektion	Histologi verificerede fund
08 60/M	CT: 1 leverfocus PET: 0 foci	–	Leverresektion aflyst	Ingen tegn på sygdom efter 1 år
09 73/M	CT: 2-3 leverfoci PET: multiple leverfoci	Gentagen CT verificerede hurtig vækst af levertumorer	Leverresektion aflyst; patient behandlet med systemisk kemoterapi	–
10 45/K	CT: 2 leverfoci PET: 0 foci	Biopsi fra CT-foci var benigne	Leverresektion aflyst	Ingen tegn på sygdom efter 8 mdr.

PET: positronemissionstomografi; CT: computertomografi; RFA: radiofrekvensablation; SRT: stereotaktisk stråleterapi.

a) Hvis ikke andet er angivet, viste hverken CT eller PET ekstrahepatiske foci.

## Diskussion

I dette konsekutive, prospektive studie fandt vi, at man på baggrund af PET efter injektion af FDG ændrede den kliniske strategi hos 19% (ti ud af 54) af de tilfælde, hvor en patient med kolorektale levermetastaser ellers var vurderet som værende egnet til lokalbehandling. Vores patientmateriale må betragtes som værende selekteret, allerede før patienten indgik i forsøget, da vi valgte kun at inkludere patienter uden kendt ekstrahepatisk sygdom. Vi valgte et studiedesign, hvor vi tog direkte klinisk konsekvens af PET-resultatet, da PET er en veldokumenteret undersøgelse i forbindelse med udredning af cancerpatienter. Pga. vore selektionskriterier blev CT den primære billeddannede modalitet, som PET blev vurderet over for, som det også fremgår af Tabel 1.

Andelen på 19% ligger i den lave ende i forhold til udenlandske undersøgelser, der viser klinisk konsekvens af PET hos 18-39% af patienterne [3-9]. Dette kan bl.a. forklares ved, at der i udenlandske studier oftest indgår røntgen af thorax, hvilket ikke er så sensitivt som CT [10], som vi på Århus Sygehus oftest udfører ved mistanke om lungemetastaser. Pga. forskelle i gængs klinisk praksis fra institution til institution er det vigtigt, at nye undersøgelsesmuligheder vurderes i forhold til egne vanlige procedurer.

For at lokalbehandling af levermetastaser skal medføre en forbedret prognose for patienten, er det vigtigt, at tumorudbredelsen er velestimeret. Ekstrahepatiske metastaser såsom lungemetastaser kan i nogle tilfælde behandles med SRT i forbindelse af lokalbehandling af hepatiske metastaser. Tidligere studier har vist varierende sensitivitet og specifitet for PET af thorax [10]. I nærværende studie viste PET malignitetssuspekte forandringer, der ikke var at finde på CT, i lungerne hos tre patienter. Vi undlod at lade PET-fundene influere på

Tabel 2. Diskrepans mellem positronemissionstomografi (PET) og computertomografi (CT) samt klinisk konsekvens heraf.

	Antal patienter
<i>Diskrepans mellem PET og CT</i>	
Flere foci på PET end på CT	4
Færre/ingen foci på PET i forhold til CT	3
Ekstrahepatisk lymfeknude fundet ved PET	2
Lokalrecidiv af coloncancer fundet ved PET	1
<i>Klinisk konsekvens</i>	
Kirurgi aflyst pga. dissemineret sygdom	3
Kirurgi aflyst pga. falsk positiv CT	3
Udvidet kirurgi	3
Systemisk kemoterapi til <i>down-staging</i>	1

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

beslutningen om behandling af hepatiske metastaser pga. den lave specificitet af PET af thoraxregionen. Vurderet ud fra efterfølgende CT viste det sig, at dette var den korrekte beslutning for de to patienter, hvor der efter henholdsvis seks måneder og 12 måneder stadig ikke var tegn på dissemineret sygdom, mens opfølgning af den tredje patient viste multiple lungemetastaser efter tre måneder.

Vores studie blev udført med en dedikeret PET-skanner uden integreret CT, men nye kombinerede PET/CT-skannere vil uden tvivl øge værdien af såvel PET som CT, idet de to modaliteter gensidigt supplerer hinanden. PET viser metabolisk aktivt væv, mens CT viser morfologi. Muligheden for fusion af disse to informationer øger uden tvivl såvel sensitiviteten som specificiteten af begge undersøgelser.

Hos fire patienter blev sandsynligheden for kurativ behandling øget, idet resultatet af PET medførte udvidet kirurgi hos tre patienter og præoperativ kemoterapi efterfulgt af RFA hos en patient. Forbedret præoperativ stadietildeling påvirker patientens behandling i gunstig retning og forhindrer unødigt kirurgi af inoperable patienter samt bedre udnyttelse af resurser. Patienter med kolorektale levermetastaser bør således tilbydes kombineret PET/CT før lokalbehandling som led i udredningen.

Det konkluderes, at behandlingsstrategien ændres hos hver femte patient med kolorektale levermetastaser, når konventionel CT suppleres med FDG-PET. Dermed øger PET patientens sandsynlighed for korrekt behandling og skåner nogle patienter for behandling uden effekt.

Korrespondance: *Michael Sørensen*, PET-Centret, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: michael@pet.auh.dk

Antaget: 10. marts 2008  
Interessekonflikter: Ingen

This study was first reported in the *Scandinavian Journal of Surgery* 2007;96:209-13.

## Litteratur

1. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982-99.
2. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German interdisciplinary consensus conference, "Onko PET III" 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1707-23.
3. Arulampalam THA, Francis DL, Visvikis D et al. FDG-PET for the pre-operative evaluation of colorectal liver metastases. *EJSO* 2004;30:286-91.
4. Böhm B, Voth M, Geoghegan J et al. Impact of positron emission tomography on strategy in liver resection for primary and secondary liver tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:266-72.
5. Boykin KN, Zibari GB, Lilien DL et al. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. *Am Surg* 1999;65:1183-85.
6. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU et al. Impact of 18F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbeck's Arch Surg* 2000;385:129-34.
7. Rosa F, Meimarakis G, Stahl A et al. Colorectal cancer patients before resection of hepatic metastases. Impact of 18F-FDG PET on detecting extrahepatic disease. *Nuklearmedizin* 2004;43:135-40.
8. Ruers TJM, Langenhoff BS, Neeleman N et al. Value of positron emission tomography With [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Onc* 2002;20:388-95.
9. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA et al. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann Surg* 2001;3:293-9.
10. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka 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.

## Kirurgisk behandling af levertumorer hos børn

Overlæge Allan Rasmussen, overlæge Nina Kvist, professor Preben Kirkegaard & overlæge Cathrine Rechnitzer

Rigshospitalet, Abdominalcentret, Kirurgisk Gastroenterologisk Klinik C, og Juliane Marie Centret, Pædiatrisk Klinik II

## Resume

**Introduktion:** Svulster i leveren er sjældne hos børn. De udgør ca. 2% af alle tumorer hos børn. Langt den hyppigste form er hepatoblastom. Behandlingen er en kombination af kemoterapi og kirurgi. Formålet med denne undersøgelse var at beskrive resultaterne af den kirurgiske behandling af levertumorer hos børn siden 1990.

**Materiale og metoder:** Undersøgelsen omfatter 33 børn, som havde fået foretaget leverresektion eller levertransplantation. Seksogtyve havde hepatoblastom, tre havde hepatocellulært

karcinom, to havde rhabdomyosarkom, et havde mesenkymlat tumor, og et barn havde medfødt hæmangiom.

**Resultater:** På grund af materialestørrelsen er kun resultater for hepatoblastomgruppen angivet. Overlevelsen var den samme efter resektion (77,3%) som efter transplantation (75%). Der var ingen forskel på overlevelsen afhængigt af, hvilken type operation der blev foretaget, og der var ingen signifikant forskel på overlevelsen i relation til tumorudbredelse på diagnosetidspunktet.

**Diskussion:** Neoadjuvant kemoterapi efterfulgt af leverresektion eller levertransplantation er standardbehandling hos alle patienter med hepatoblastom. Resultaterne er bedret meget i løbet af de seneste 10-15 år. Resultaterne i Danmark er helt på linje med de bedste resultater internationalt. Siden 2000 har det med den meget effektive præoperative kemoterapi været muligt at *down-stage* alle henviste patienter, således at efterfølgende resektion har været mulig. Overlevelsen har i denne periode været 100%.