

Billeddiagnostik ved levermetastaser fra kolorektal cancer

Talie Khadem Mollerup¹, Torben Lorentzen¹, Jakob M. Møller², Henrik Nørgaard² & Michael P. Achiam³

STATUSARTIKEL

1) Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Center for Perioperativ Optimering, Herlev Hospital
2) Radiologisk Afdeling X, Herlev Hospital
3) Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling C, Abdominalcentret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2015;177:V12140708

I Danmark er kolorektal cancer (KRC) den tredjehyppigste cancertype, og der er konstateret en svag stigning i antallet af nye tilfælde gennem det seneste årti [1]. Tilstedeværelsen af metastaser har stor betydning for sygdomsforløbet, og leveren er det hyppigste sted for metastasering [2, 3]. I nyere studier har incidensen af synkron levermetastaser (LM) været i intervallet 14,5-24% [4, 5]. Da det oftest er metastaserende sygdom, patienterne dør af, og da især synkron metastaser er forbundet med øget dødelighed, er påvisning af LM stadig blandt de vigtigste prognostiske faktorer hos disse patienter [3, 5].

LM er ikke længere en kontraindikation for kurativ behandling. I takt med forbedrede behandlingstilgange som atypiske leverresektioner og radiofrekvensablationer er der stigende krav om præoperativ diagnostisering og karakterisering af LM. Forbedret præoperativ udredning i multidisciplinære tværfaglige team har vist sig at kunne reducere recidivfrekvensen [6]. Formålet med billeddiagnostiske undersøgelser (BD) for levermetastaser i onkologisk regi er diagnostisering af tilstedeværende LM, karakterisering og lokalisation af disse samt evaluering af behandlingsstrategi, respons og vaskulære forhold. De sædvanlige BD-modaliteter, der i dag bruges til diagnostisering af kolorektale levermetastaser (KRLM), er UL-skanning, CT og MR-skanning.

Formålet med denne artikel er at give en kort beskrivelse af disse modaliteter og deres anvendelsesmuligheder ved diagnostik af LM.

BILLEDDIAGNOSTISKE MODALITETER

UL-skanning af leveren

Ved UL-skanning afbildes de akustiske og morfologiske egenskaber i vævet i realtid. Ved den konventionelle gråtoneskala-UL-skanning ses den typiske LM som en hypoekkoisk (lavekkogen) fokal afvigelse ofte med en tynd halodannelse i periferien. Konventionel gråtoneskala-UL-skanning er en relativt billig undersøgelse og har en sensitivitet for LM på 63-69% [7, 8]. Flere forhold såsom adipositas, meteorisme, kranialt beliggende LM, små LM (< 1 cm i diameter) samt kroniske leverforandringer (steatose/cirrose) kan *reducere* sensitiviteten [9, 10]. For at kompensere for disse svagheder kan man anvende intraoperativ

ultralydteknik (IOUS), idet man anvender en specialdesignet højfrekvent *transducer* til at skanne direkte på leverens overflade. Dette øger billedopløsningen og sensitiviteten betydeligt [11].

En anden mulighed for at øge sensitiviteten er at bruge kontrastforstærket UL-skanning (CEUS) [12]. Ved CEUS injiceres få ml kontrastvæske intravenøst. Væsken indeholder mikrobobler på størrelse med erythrocytter. Mikroboblerne forbliver i blodbanen i 5-10 minutter og udvaskes i lungerne. UL-kontraststofferne er ikke jodholdige, og bivirkninger er meget sjældne. Når UL-bølger rammer disse bobler, udsender de en karakteristisk refleksion, som kan adskilles fra den almindelige vævsrefleksion ved brug af såkaldt pulsinversionsteknik. CEUS viser derfor de vaskulære forhold (perfusionen) i vævet lige fra den tidlige (arterielle) fase til den senere (venøse) fase. Fokale afvigelser i leveren har hver sit karakteristiske perfusionsmønster, hvilket bruges til klassifikation af forandringerne. Den typiske LM fremstår således hypervaskulær i arteriefasen og hypovaskulær i venefasen, hvor der sker en udvaskning i forhold til det omkringliggende levervæv (**Figur 1**). Ved anvendelse af CEUS ved undersøgelse for LM har man i flere studier påvist sensitivitet og specificitet på niveau med CT [13, 14]. Ved brug af IOUS til påvisning af LM kan der opnås sensitivitet (96%) på niveau med eller højere end ved brug af MR-skanning [15].

UL-skanning er ideel til monitorering af interventionelle procedurer såsom biopsi, drænage og ablation, idet proceduren er visualiseret i realtid. Den UL-vejledte biopsi kan anvendes til endelig afklaring af de patoanatomiske forhold ved en proces i leveren, men ofte kan man vha. CEUS afklare forholdene med tilstrækkelig præcision, hvorfor biopsier i større omfang undlades, også for at undgå tumor-*seeding* [16]. UL-vejledt biopsi bruges dog ofte fortsat som led i onkologiske behandlingsforløb. Der er en tendens til at anvende CT i planlagte kontrolforløb pga. de gode muligheder for sammenligning med tidligere undersøgelser og muligheden for samtidig påvisning af ekstrahepatiske fjermetastaser [15]. UL-skanning anvendes i denne sammenhæng som supplerende undersøgelse, hvis der ved CT bliver rejst tvivl om, hvorvidt en fokal forandring er af solid eller cystisk karakter,

eller hvis der er behov for CEUS med UL-vejledt biopsi.

CT af leveren

CT er standardundersøgelsen i den rutinemæssige diagnosticering af KRLM. CT bruges både ved diagnosticering og monitorering af LM og giver mulighed for samtidig vurdering af intra- og ekstrahepatisk disseminering. Teknologiske fremskridt har resulteret i CT-billeder i bedre opløsning og i tyndere snit på kort tid (**Figur 2**). Den øgede hastighed i billeddannelsen har endvidere elimineret en del af vanskelighederne såsom vejrtrækningsartefakter. Disse fremskridt har øget sensitiviteten af CT betydeligt, fra 52% i ældre skannere til 85% i nyere skannere [17-19].

Ved kontrastforstærkede CT-optagelser ses KRLM oftest som hypodense områder. Blodforsyningen til LM sker hovedsagelig fra de hepatiske arterier, hvorimod blodforsyning til det normale leverparenkym primært sker fra de portale vener. Ved at skanne flere gange under kontrastpassagen i leverkarrene (Dual-phase CT) kan der opnås en visualisering af både hypo- og hyperdense metastaser [20].

CT har begrænset sensitivitet ved steatose og ved metastaser < 1 cm i diameter [17]. Desuden kan kontrastindgift være kontraindiceret hos et mindretal af patienter, som har nedsat nyrefunktion eller intolerance over for kontrastmidlet. Kontrastinduceret nefropati kan ses efter indgift af intravenøse kontrastmidler, især hos patienter, der har diabetes og nedsat nyrefunktion [21]. Lette allergiske reaktioner forekommer efter intravenøs kontrastindgift hos ca. 3%, mens svære allergiske reaktioner ses yderst sjældent (hos ca. 0,01%). Derudover må problematikken med akkumuleret ioniserende stråling ved gentagne skanninger ikke overses. Der er konstateret øget cancerisiko ved gentagne skanninger med ioniserende stråling med op til 0,10% for hver 10 mSV ioniserende stråling [22].

MR-skanning af leveren

Når kroppen placeres i et meget kraftigt homogent magnetfelt, kan en afsendt radiobølge påvirke brintkernernes energi og magnetismeforhold. Når radiobølgen slukkes, vender brintkernerne tilbage til hviletilstanden under udsendelse af en radiobølge. Denne radiobølge er karakteristisk for det enkelte væv og bruges til at danne billeder af kroppens indre organer med stor bløddelskontrast.

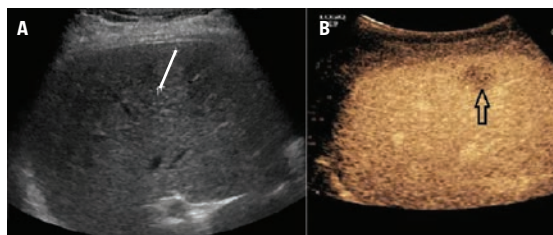
Introduktion af MR-kontraststoffer, diffusionsvægtet MR (DW-MR)-teknik samt nyere MR-software har tillige medført en signifikant forbedring af MR-leverdiagnostikken ($p < 0,001$ ved sammenligning af studier før og efter 2004) [23]. I en nylig udarbejdet

amerikansk rapport baseret på metaanalyser indikeres det, at MR-skanning har højere sensitivitet til påvisning af KRLM end CT og PET/CT (oddsratio: 1,334; 95% konfidens-interval: 1,012-1,761) [24]. Samtidig er MR-skanning påvist at have signifikant bedre sensitivitet til påvisning af læsioner < 1 cm i diameter end CT ($p = 0,0006$) [23].

Af leverspecifikke MR-kontraststoffer (ekstracellulære gadoliniumholdige kelater, retikuloendotelialt system-specifikke og hepatocyt-specifikke) bruges kun det hepatocyt-specifikke kontraststof (fedtopløselige gadoliniumholdige kelater) på de danske hospitaler. Med DW-MR måler man forskelle i mobiliteten af protoner imellem væv (diffusion af intra- og ekstracellulære vandmolekyler). I væv med øget celletæthed som LM er vanddiffusionen begrænset sammenlignet med i normalvæv eller i cystiske forandringer. Derfor har DW-MR vist sig at være meget effektiv i påvisning af LM (**Figur 3**). Sammenligning af DW-MR med konventionel MR har vist en sensitivitet for DW-MR på 83-90% mod 66-70% ved konventionelt

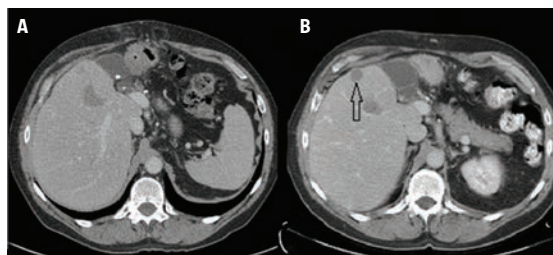
FIGUR 1

Anvendelse af UL-kontrast. **A**. Konventionelt UL-billede – mellem de to markører ses en fokal læsion (metastase). **B**. Samme læsion (pil) efter intravenøs indgift af UL-kontraststof: mikrobobler. Læsionen er hypovaskulær, hvilket giver god skelnemulighed (høj sensitivitet) i forhold til resten af leveren.



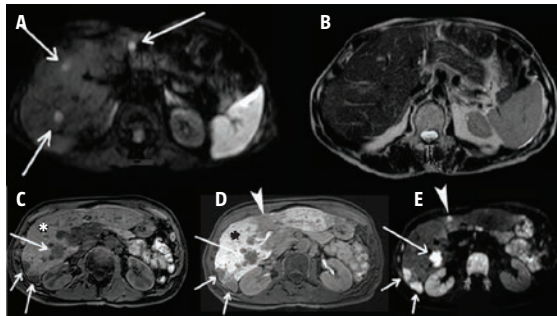
FIGUR 2

CT-optagelse af fokale leverlæsioner (metastaser) med kontrastforstærkning med lav **(A)** henholdsvis øget røntgendosis **(B)**. Bemærk overfladisk metastase i B (pil), der ikke er synlig ved lav røntgendosis, selv ved tilstedeværelse af kontrast.



 FIGUR 3

Diffusionsvægtning ($b = 450 \text{ s/mm}^2$) (A) og T2-vægtning (B) af leveren hos en patient med metastaser fra kolorektal cancer. Tre metastaser (pile) ses som hyperintensive områder på billede A. På billede B kan metastaserne ikke erkendes. C. T1-vægtet fedt undertrykt før leverspecifikt kontraststof hos patient med kolorektale levermetastaser, tidligere behandlet med intrahepatisk kemoterapi. Flere hypointense områder (pile), som er metastasesuspekte. Normalt leverparenkym (*) 20 min efter intravenøs indgift af hepatocyt-specifikt kontraststof (gadoxetsyre) ses på samme sekvens. D. Signalstigning i normalt levervæv (*), mens metastasesuspekte områder ikke optager kontrasten (pile). Et tidligere behandlet område (pilespids) ses heller ikke at optage kontrast. E. På diffusionsvægtet sekvens ses de metastasesuspekte områder (pile) hyperintense, hvilket meget kraftigt indikerer metastase. Endvidere ses en lille metastase i det tidligere behandlede område (pilespids).



MR [25]. Den øgede sensitivitet nedbringer ydermere antallet af falsk positive svar og muliggør bedre planlægning af fremtidige indgreb, eksempelvis leverresektioner.

Som ved de andre modaliteter er der også begrænsninger forbundet med MR-skanning. Klaustrofobi, stort abdominalomfang, metal i kroppen og længere skanningstid end ved CT og UL-skanning er nogle af modalitetens svagheder. Der er også risici forbundet ved brug af MR-kontraststoffer. Patienter med nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min}$) kan have en øget risiko for udvikling af nefrogen systemisk fibrose [26].

Desuden er begrænset MR-skanningskapacitet på de danske sygehuse en væsentlig ulempe.

DISKUSSION

Fremskridt i kirurgiske færdigheder og bedre behandlingstiltag gennem de seneste år har øget overlevelsen efter leverkirurgiske indgreb markant fra 36% til 58% [27]. Dette har dog kun kunnet ske pga. den samtidige udvikling af BD-modaliteter, der har muliggjort tidligere, mere præcis og nuanceret diagnosticering samt bedre planlægning. F.eks. kan patienter med behov for *downstaging* identificeres inden et operativt indgreb og dermed blive skånet for unødvendig kirurgisk stress ved multiple operationer. Samtidig har bedre BD muliggjort mere pålidelig monitorering af patienter i kontrolforløb med færre risici for patienten.

Kontrastforstærkning har yderligere øget BD-sensitivitet til diagnosticering af fokale processer i leveren, men koncentrationen af de anvendte kontraststoffer er ikke helt uden risici for patienten, og det er derfor vigtigt at have dette med i overvejelserne ved valg af optimal BD-metode.

CT har en større sensitivitet for fund af LM end konventionel gråtone UL-skanning, men sammenlignet med CEUS findes der marginalt øget eller samme sensitivitet [8, 14, 24, 28, 29]. Dette er gavnligt, da CEUS er uden ioniserende stråling, men desværre giver den ikke samme gode mulighed for sammenligning af gentagne skanninger som CT. MR-skanning har derimod vist markant bedre sensitivitet end CT. I en sammenligning af litteraturen inden for de seneste ti år blev der for CT påvist en samlet sensitivitet på 82-84%, og for MR-skanning en samlet sensitivitet på 88-91% [23, 24]. Samtidig giver MR-skanning ligesom CT gode muligheder for sammenligning, men uden brug af ioniserende stråling, som anvendes ved CT. Dog er CT og PET/CT fortsat førstevalg til påvisning af ekstrahepatiske metastaser, idet de har størst sensitivitet [15, 24].

Der forventes ydermere øget sensitivitet med udvikling af mere avancerede skannere, der kan fusionere billeder fra flere modaliteter og dermed danne mere optimerede og dynamiske billeder.

En af de største udfordringer ved KRC er deponering af cirkulerende tumorceller i leveren, hvilket medfører såkaldte mikrometastaser. Mikrometastaser menes at være en af årsagerne til den markante recidivrate efter kurativ resektion af LM [30]. Det er derfor essentielt at anvende BD-metoder, der også har høj sensitivitet for metastaser $< 1 \text{ cm}$ i diameter. Kontrastforstærket IOUS har vist sensitivitet op til 96% for diagnosticering af små LM, men undersøgelsen er invasiv og har samme begrænsninger, hvad an-



FAKTABOKS

Levermetastaser (LM) og mikroskopiske deponeringer af cirkulerende tumorceller er blandt de vigtigste årsager til den markante recidivrate ved kolorektal cancer.

Optimale billeddiagnostiske modaliteter med stor sensitivitet og specificitet til påvisning af LM med minimal risici og stor tilgængelighed mangler endnu.

Nye CT- og UL-modaliteter er tilgængelige på de danske hospitaler og har vist god sensitivitet for påvisning af LM.

Diffusionsvægtet MR-skanning har vist stor sensitivitet til påvisning af LM, men er dog begrænset på de danske hospitaler.

Der skal fokuseres på bl.a. at øge tilgængeligheden af de nye MR-modaliteter på danske sygehuse.

går reproducerbarhed, som andre UL-modaliteter [15]. PET er endnu en modalitet, der inden for de senere år er blevet hyppigere brugt til diagnostik af KRLM. Vha. PET kan man rejse mistanken om malignitet, men undersøgelsen er ikke effektiv til præcis karakterisering og lokalisering af læsionerne og skal suppleres med andre undersøgelser, eksempelvis CT eller MR-skanning.

Nyeste tiltag med helkrops-MR suppleret med DW kan muligvis blive normale procedurer i cancerudredning i fremtiden, men indtil da er der på de danske sygehuse behov for øget fokus på MR- og UL-skanning ved udredning af LM.

KONKLUSION

For at kunne tilbyde patienter med KRC den bedste og mest effektive behandling mhp. at øge deres overlevelseschancer er det vigtigt at anvende det BD-redskab, der har færrest risici for patienten samtidig med høj sensitivitet for diagnosticering af LM. Nye MR-skanningssekvenser som DW-MR og MR med lever-specifik kontrast har vist meget lovende resultater, men dette skal opvejes mod den begrænsede kapacitet og tilgængelighed for MR-skanning. CEUS og CT har derfor indtil videre en central plads i diagnosticering og planlægning af KRLM.

SUMMARY

Talie Khadem Mollerup, Torben Lorentzen, Jakob M. Møller, Henrik Nørgaard & Michael P. Achiam:

Diagnostic imaging techniques for hepatic metastases from colorectal cancer

Ugeskr Læger 2015;177:V12140708

Hepatic metastases (HM) are amongst the most important prognostic factors in patient survival from colorectal cancer. The diagnostic imaging techniques for accurate detection and characterization of colorectal metastases are therefore vital. In a review of the literature, MRI showed the highest sensitivity for detection of HM lesions < 1 cm, but the amount of MR scanners is insufficient. Contrast-enhanced ultrasound and computed tomography have similar sensitivity for detection of HM, but each method also have limitation such as operator dependency or enhanced risk of cancer due to ionizing radiation.

KORRESPONDANCE: Talie Khadem Mollerup, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Center for Perioperativ Optimering, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: taliekhadem@gmail.com

ANTAGET: 17. marts 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 27. juli 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret 2010. www.sst.dk/publ/Publ2011/DAF/Cancer/Cancerregisteret2010.pdf (19. dec 2014).
2. Zavatsky KE, Lee YT. Liver metastases from colorectal carcinoma: incidence, resectability, and survival results. *Am Surg* 1994;60:929-33.
3. Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol* 1976;2:285-8.
4. Manfredi S, Lepage C, Hatem C et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244:254-9.
5. Leporrier J, Maurel J, Chiche L et al. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:465-74.
6. Burton S, Brown G, Daniels IR et al. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins. *Br J Cancer* 2006;94:351-7.
7. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol* 2006;16:1599-609.
8. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study. *Eur J Radiol* 2007;62:302-7.
9. Moschouris H, Malagari K, Papadaki MG et al. Short-term evaluation of liver tumors after transarterial chemoembolization: limitations and feasibility of contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2011;36:718-28.
10. Braga L, Guller U, Semelka RC. Modern hepatic imaging. *Surg Clin North Am* 2004;84:375-400.
11. Donadon M, Botea F, del Fabbro D et al. The surgical policy predicts the impact of contrast enhanced intraoperative ultrasound for colorectal liver metastases. *Eur J Radiol* 2008;67:177-8.
12. Skjoldbye B, Nielsen MB, Nolsøe CP. Ultralydskanning af leveren med anvendelse af ultralydkontraststof. *Ugeskr Læger* 2005;167:1404.
13. Hohmann J, Albrecht T, Hoffmann CW et al. Ultrasonographic detection of focal liver lesions: increased sensitivity and specificity with microbubble contrast agents. *Eur J Radiol* 2003;46:147-59.
14. Larsen LP. Role of contrast enhanced ultrasonography in the assessment of hepatic metastases: a review. *World J Hepatol* 2010;2:8-15.
15. Rojas Llimpe FL, di Fabio F, Ercolani G et al. Imaging in resectable colorectal liver metastasis patients with or without preoperative chemotherapy: results of the PROMETEO-01 study. *Br J Cancer* 2014;111:667-73.
16. Jones OM, Rees M, John TG et al. Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. *Br J Surg* 2005;92:1165-8.
17. Haider MA, Amitai MM, Rappaport DC et al. Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (< or = 1.5 cm) liver metastases: is thinner collimation better? *Radiology* 2002;225:137-42.
18. Valls C, Andia E, Sanchez A et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology* 2001;218:55-60.
19. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis – meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123-31.
20. Scott DJ, Guthrie JA, Arnold P et al. Dual phase helical CT versus portal venous phase CT for the detection of colorectal liver metastases: correlation with intraoperative sonography, surgical and pathological findings. *Clin Radiol* 2001;56:235-42.
21. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21:2527-41.
22. Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP et al. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology* 2009;251:175-84.
23. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257:674-84.
24. Bruening W, Sullivan N, Zafar H et al. Imaging tests for the staging of colorectal cancer. *AHRQ* 2014 Sep. Report No.: 14-EHC046-EF.
25. Kele PG, van der Jagt EJ. Diffusion weighted imaging in the liver. *World J Gastroenterol* 2010;16:1567-76.
26. Thomsen HS, Morcos SK, Almen T et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2013;23:307-18.
27. Shimada H, Tanaka K, Endou I et al. Treatment for colorectal liver metastases: a review. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:973-83.
28. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H et al. Can contrast-enhanced ultrasonography replace multidetector-computed tomography in the detection of liver metastases from colorectal cancer? *Eur J Radiol* 2009;69:308-13.
29. Carter R, Hemingway D, Cooke TG et al. A prospective study of six methods for detection of hepatic colorectal metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 1996;78:27-30.
30. Chan KM, Chiang JM, Lee CF et al. Outcomes of resection for colorectal cancer hepatic metastases stratified by evolving eras of treatment. *World J Surg Oncol* 2011;9:174.