

PET/CT i opfølgningen af patienter opereret for kolorektalcancer

Anne Fogh Hansen¹, Mads Radmer Jensen² & Andreas Nordholm-Carstensen³

STATUSARTIKEL

1) Kirurgisk Afdeling, Køge Sygehus
2) Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklear-medicin og PET, Rigshospitalet
3) Abdominalcenter K, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2014;178:V03160229

Kolorektalcancer (KRC) er den tredjehyppigste kræftform hos mænd og den andenhypigste kræftform hos kvinder i Danmark. I 2012 fik 4.141 patienter konstateret KRC, og tallet vil formentlig stige i de kommende år pga. det nye KRC-screeningsprogram. Sundhedsstyrelsen og Den Danske Kolorektalcancer Gruppe (DCCG) anslår på baggrund af patientopgørelser fra 2012, at i de kommende år vil ca. 2.300 patienter årligt få KRC og blive behandlet kirurgisk med intenderet kurativt sigte [1]. Det betyder, at der til hver en tid vil være ca. 10.000 patienter i opfølgningsprogrammer for KRC i Danmark [1]. Risikoen for lokal- eller fjernrecidiv hos patienter med lokaliseret sygdom uden erkendte metastaser er 40-50%. Fjernrecidiver er hyppigst lokaliseret i lever eller lunger og indtræder oftest inden for to år efter resektion af primærtumoren [2].

Det optimale opfølgningsprogram for patienter med KRC er omdiskuteret. Opfølgningen skal først og fremmest sikre tidlig opsporing af patienter med lokal- eller fjernrecidiv og metakrone tumorer [3]. Der er evidens for, at opfølgning hos patienter med KRC kan medføre øget overlevelse, dog tyder det på, at gevinsten er relativt lille (1-2%) trods intensive opfølgningsprogrammer [4]. I en metaanalyse fra 2004 blev prisen for et vundet leveår ved kontrol af patienter med KRC estimeret til ca. 4.800 euro, hvilket blev vurderet som omkostningseffektivt [5]. I de nuværende opfølgningsprogrammer for KRC inkluderes ikke en ¹⁸F-fluorodeoxyglukose-positronemissionstomografi (¹⁸F-FDG-PET)/CT som standard. ¹⁸F-FDG-PET/CT er en nuklearmedi-

cinsk skanning, hvor fordelingen af ¹⁸F-FDG i kroppen visualiseres (Figur 1). ¹⁸F-FDG er en glukoseanalog, der optages irreversibelt i kroppens celler. I cancerdiagnostik udnytter man, at mange maligne tumorer, herunder KRC, har en høj glukosemetabolisme. PET kombineres med CT for at opnå en bedre billedkvalitet og anatomisk lokalisering af områder med højt FDG-optag. Om end det er påvist, at man med PET/CT som led i den indledende stadietopdeling af sygdommen hos patienter med nydiagnosticeret KRC kan ændre stadiet og behandlingsstrategien hos en anseelig del af patienterne, er dataene for divergerende og inkonsistente til, at PET/CT kan anbefales brugt rutinemæssigt i stadietopdelingen [6, 7].

Hvor PET/CT's rolle i den primære stadietopdeling på nuværende evidensgrundlag synes at være uafklaret, har modaliteten muligvis en højere værdi i den postoperative opfølgning – især i tilfælde, hvor man har mistanke om recidiv, eller hvor andre billedmodaliteter er inkonklusive. I denne artikel gennemgås nationale og internationale retningslinjer samt evidensen for anvendelse af PET/CT i opfølgningsprogrammet hos patienter, der er opereret radikalt for KRC.

PET/CT OG RECIDIVDETEKTION EFTER KOLOREKTALCANCER

Afklaringen af abnorme CT-fund og detektion af ellers uventede metastasefoci er to centrale temaer i studier af værdien af PET/CT. I en metaanalyse fra 2005 blev UL-skanning, MR-skanning, CT og ¹⁸F-FDG-PET/CT sammenlignet til detektion af levermetastaser efter KRC [8]. PET/CT havde højere sensitivitet for levermetastaser end de andre modaliteter ved en patientbaseret analyse, hvor skanningsresultatet blev sammenlignet for den enkelte patient, uanset antallet af fundne metastaser. Der var derimod ingen forskel i sensitivitet i den læsionsbaserede analyse, hvor skanningsresultaterne blev sammenlignet baseret på hver enkelt fundne metastase. Alle studierne i denne metaanalyse, som omhandler PET/CT, er foretaget med selekterede patientpopulationer, hvor en klinisk, biokemisk eller anden billeddiagnostisk undersøgelse har givet mistanke om recidiv, og PET/CT bruges til at af-/bekræfte det. Dette er et gennemgående problem i studier, hvori der indgår brug af PET/CT hos patienter med KRC. Langt

FAKTABOKS

- ▶ PET/CT anbefales ikke som standard til opfølgning af patienter, som er radikalt opererede for kolorektalcancer.
- ▶ PET/CT bruges i et ukendt omfang til opfølgning af patienter med cancer.
- ▶ Der findes sparsom evidens af høj kvalitet til beskrivelse af værdien af PET/CT til opfølgning af patienter, som er radikalt opererede for kolorektalcancer.
- ▶ Studier tyder på, at PET/CT kan være af diagnostisk værdi i opfølgningen af patienter, der er radikalt opererede for kolorektalcancer, hvor forhøjede værdier af tumormarkøren carcinoembryonisk antigen, uspecifikke fund på CT eller objektive undersøgelser giver mistanke om recidiv.
- ▶ Fremtidige, randomiserede studier må belyse, i hvor stort omfang PET/CT skal bruges til opfølgning af patienter med kolorektalcancer.

de fleste studier er små, retrospektive og med et selekteret patientmateriale [9-13]. I en metaanalyse fra 2013, hvor man ligeledes beskæftigede sig med studier af et selekteret patientmateriale, sammenlignedes forskellige billedmodaliteter til detektering af recidiv af KRC, var sensitiviteten for PET/CT 94,1% (95% konfidens-interval (KI): 89,4-97,1%) og specificiteten på 77,2% (95% KI: 66,4-85,9%) [14]. Imidlertid er den høje positive *likelihood*-ratio (4,70; 95% KI: 0,82-12,13) muligvis kun et udtryk for, at alle studierne er foretaget med selekterede patienter, hvor man på grund af forhøjede værdier af tumormarkøren carcinoembryonisk antigen (CEA) og kliniske fund eller andre billedmodaliteter har fået mistanke om recidiv. I studiet konkluderede man, at helkrops-PET/CT baseret på en CEA-niveaustigning er et værdifuldt værktøj til diagnosticering af recidiv af KRC [14]. Betydningen af PET eller PET/CT for detektion af recidiv er imidlertid aldrig blevet undersøgt i randomiserede, kliniske forsøg.

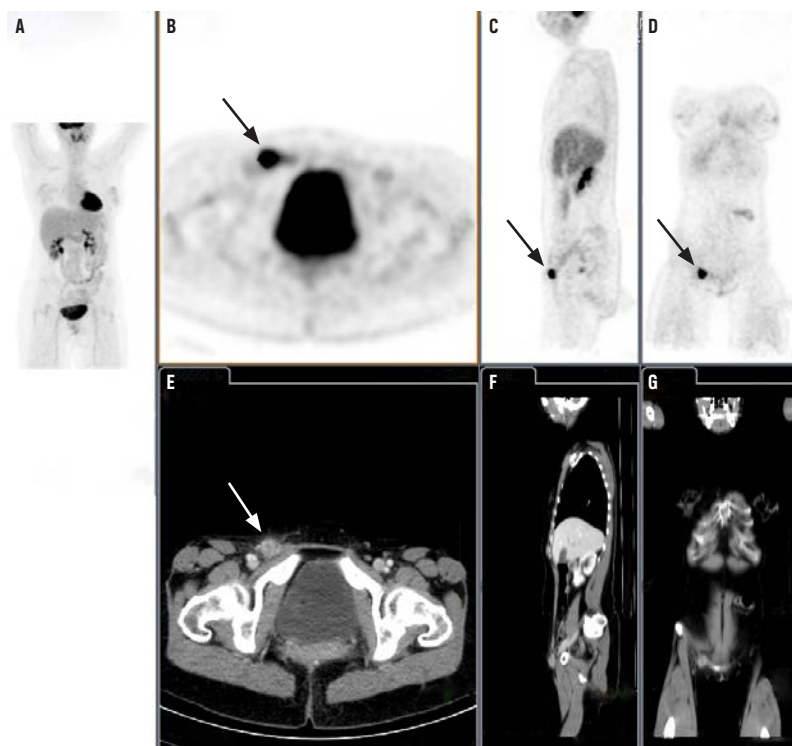
PET/CT har flere fordele og ser ud til at være de konventionelle billedmodaliteter overlegne, hvad angår detektering af peritoneale metastaser og karcinose [15]. I et systematisk review fra 2005 fandt man, at PET/CT var CT overlegen til detektion af ekstrahepatisk recidiv fra KRC [16]. Desuden er PET/CT god til detektering af glandler med metastaser, som ikke er forstørrede, samt recidiver i det lille bækken og knoglemetastaser [14, 17].

Generelle ulemper ved ^{18}F -FDG-PET er, at det kan være svært at detektere små læsioner på < 1 cm, da aktivitetsoptagelsen i tumoren er under detektionsgrænsen. Ligeledes kan det være svært at skelne både lokal recidiv og fjernmetastaser fra inflammation eller anden sygdom med høj glukosemetabolisme i området. Falsk positive resultater for lokalrecidiv kan f.eks. skyldes inflammatorisk tarmsygdom, divertikulitis eller metabolisk aktivitet i det opererede område i ugerne efter en operation eller efterfølgende pga. helingsprocessen, abscesser eller fistler [18]. Hos patienter med diabetes vil højt blodsukker mindske sensitiviteten, og ved metforminbehandling ses der ofte øget optag i tarmen. Der ses også falsk positive fund af fjernmetastaser pga. tuberkulosenoduli i lungerne, leverabscesser eller efter radiofrekvensablation i leveren [19]. Falsk negative resultater ses ved mukøse adenokarcinomer og hos patienter i kemoterapi [18, 20].

En ulempe ved PET/CT er derfor, at optaget af FDG ikke er specifikt for neoplas, således at fund med højt optag senere viser sig ikke at skyldes recidiv. Disse incidentielle fund medfører ofte yderligere undersøgelser, herunder gentagne skanninger, med øgede økonomiske udgifter, og patienten sygeliggøres potentielt unødvendigt. Derudover må PET/CT anses for at være en omkostningstung undersøgelse sammenlignet med

FIGUR 1

^{18}F -fluorodeoxyglukose-PET/CT, som viser høj aktivitetsoptagelse i en proces (pile) i højre lyskeregion hos en patient, som tidligere er opereret med kurativ intention for kolorektalcancer (KRC). Lymfeknudemetastase fra KRC blev verificeret histologisk. Øverste række viser en dæmpningskorrigeret ^{18}F -PET rekonstrueret som hhv. *maximum intensity projection* (A), transversalt snit (B), sagittalt snit (C) og koronalt snit (D). Nederste række viser korresponderende koregistrerede snit fra CT (E, F og G).



konventionel billeddiagnostik, og der foreligger endnu ingen cost-benefit-analyser af PET/CT til brug ved kontrol af patienter med KRC [21].

PET/CT OG RISIKOPROFIL

I de fleste guidelines henvises der til, at PET/CT anvendes hos »højrisiko«-patienter. Patientens risikoprofil kan vurderes ud fra en række demografiske, kliniske og patologiske parametre. Ved stigning i CEA-niveau anses patienten for at have høj risiko for recidiv [22]. Imidlertid er sensitiviteten ved isoleret CEA-niveauforhøjelse ikke høj, og der må foretages yderligere udredning for at be- eller afkræfte recidivmistanken. Resultaterne af flere studier tyder på, at patienter med KRC og CEA-forhøjelse postoperativt med fordel kan udredes med PET/CT. I en metaanalyse fra 2013 har man sammenlignet brug af CT og PET/CT hos patienter med forhøjet CEA-niveau. Sensiviteten og specificiteten for CT beregnedes til hhv. 51,3% (95% KI: 41,9-60,6%) og 90,2% (95% KI: 76,9-97,3%), og tilsvarende for PET/CT hhv. 94,0% (95% KI: 88,1-97,6%) og 92,7% (95% KI: 80,1-98,5%). Dette indikerer, at PET/CT har en hø-

jere diagnostisk performance end CT hos patienter med forhøjet CEA-niveau.

Højrisiko defineres af velkendte risikofaktorer for metastaserende sygdom og recidiv og inkluderer højt T- og N-stadie, tumorobstruktion og perforation, lavt differentierede tumorer samt lymfatisk, venøs og perineural invasion [23]. Der er dog på nuværende tidspunkt ingen studier, hvis resultater indikerer, at man på baggrund af disse risikofaktorer skal foretage PET/CT som standard. Bortset fra CEA-niveaustigning er sammenhængen mellem de øvrige risikofaktorer og PET/CT ikke undersøgt.

NUGÆLDENDE RETNINGSLINJER

I Danmark anbefaler DCCG og Sundhedsstyrelsen, at patienter, der er opereret for KRC med kurativt sigte, som minimum i det postoperative forløb tilbydes CT af lever og lunger efter 12 og 36 måneder samt koloskopi hvert femte år indtil det fyldte 75. år. De nyeste anbefalinger går desuden i retning af mere individualiserede kontrolprogrammer, der er tilrettet efter den enkelte patients risikoprofil og personlige ønsker [1]. PET/CT anbefales ikke rutinemæssigt i opfølgningen.

European Society for Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network, American Society of Clinical Oncology og National Institute for Health and Care Excellence anbefaler lignende kontrolprogrammer, der indeholder klinisk undersøgelse, CEA-niveaumåling, CT og koloskopi. Ingen af selskaberne anbefaler PET/CT som standard, men anbefaler PET/CT ved recidivmistanke [24] f.eks. ved forhøjet CEA-niveau, fund af metakrone tumorer eller mistanke om metastaser, som er potentielt kurable [25].

DISKUSSION

Der eksisterer i skrivende stund ingen randomiserede studier med uselektede, radikalt opererede patienter med KRC, hvor man undersøger værdien af PET/CT i opfølgningsprogrammer. Der er således ingen solid evidens for at anbefale PET/CT i rutineopfølgningen af patienter med KRC. PET/CT kan formentlig have en værdi i opfølgningen efter kurativt intenderet kirurgi, men om der er nogen bedring af overlevelsesprognosen på baggrund heraf er endnu uafklaret [9-17]. P.t. synes anvendelsen af PET/CT at være rationel i de tilfælde, hvor andre undersøgelsesmodaliteter er inkonklusive, og hvor postoperativ CEA-niveaustigning eller kliniske symptomer giver mistanke om recidiv. I disse tilfælde kan man med PET/CT potentielt finde okkult sygdom og opnå kurativ resektion [20]. I et studie fra 2013, hvor patienter, hos hvem man havde mistanke om recidiv af KRC pga. CEA-niveaustigning eller kliniske fund, fik foretaget PET/CT, fandt man recidiv hos 49%. Der blev foretaget kirurgisk resektion hos 46%. På baggrund af PET/CT kunne recidivdiagnosen derfor stilles

tidligere, og derved kunne næsten halvdelen af patienterne tilbydes kurativ intervention [26]. PET/CT kan også benyttes hos patienter, som er kandidater til leverresektion, for at detektere ekstrahepatiske metastaser og derved undgå unødigt kirurgi. *Kochar et al* fandt i 2010, at patienter med pulmonale metastaser og levermetastaser fik ændret behandlingsstrategien i 58% af tilfældene efter supplerende PET/CT (33,1% blev ændret til højere sygdomsstadie, og 24,9% blev ændret til lavere sygdomsstadie) [27]. Studiets resultater tyder på, at man med PET/CT kan stadieinddele patienterne med KRC mere korrekt og udvirke, at kun de relevante patienter tilbydes operation [27]. Behandlingsplanen for patienterne med KRC kan ændres hos op til 20-40% efter PET/CT [28, 29]. Desværre tyder nogle studier også på, at der kan være en del falsk positive fund ved PET/CT, hvorved man risikerer at foretage unødige interventioner hos raske patienter eller undlader at operere egentlig operable patienter [30], men udviklingen inden for PET/CT går hurtigt, og fremover, når der udvikles nyere og bedre skannere, vil sensitiviteten formentlig øges yderligere, dog også med risiko for flere falsk positive svar.

I Sundhedsstyrelsens retningslinje »Opfølgningsprogram for tyk- og endetarmskræft« fra 2015 opfordres der til en mere individualiseret tilgang til opfølgning af patienter med KRC, hvilket stemmer godt overens med ovenstående. Fremover bør patienternes risikoprofil, komorbiditet og individuelle ønsker vurderes, og herudfra kan man designe et mere skræddersyet opfølgningsprogram for den enkelte. Her vil PET/CT formentlig have en rolle hos selekterede patientgrupper, men generelt efterlyses der større, randomiserede studier samt cost-benefit-analyser til vurdering af værdien af PET/CT i opfølgningen af patienter med KRC. På baggrund af ovenstående vurderes det derfor, at PET/CT på nuværende tidspunkt ikke har nogen plads i rutineopfølgningen af patienterne med KRC, men kan være af værdi ved postoperativ stigning i CEA-niveau eller ved klinisk mistanke om recidiv.

SUMMARY

Anne Fogh Hansen, Mads Radmer Jensen & Andreas Nordholm-Carstensen:

Positron emission tomography/computed tomography in follow-up programmes for patients with colorectal cancer
Ugeskr Læger 2016;178:V03160229

The current follow-up programmes for patients with colorectal cancer (CRC) after curative surgery do not include ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (PET). Several small studies on selected patient populations indicate a high sensitivity of PET/computed tomography (CT) on visualizing relapse in patients with CRC after curative surgery. Therefore, PET/CT could probably be valuable in

patients with unexplained increase in carcinoembryonic antigen level or a clinical suspicion of relapse, but PET/CT is not recommended as a standard in follow-up after CRC.

KORRESPONDANCE: Anne Fogh Hansen. E-mail: annefogh@dadlnet.dk
ANTAGET: 4. juli 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 12. september 2016

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

LITTERATUR

- Opfølgingsprogram for tyk- og endetarmskræft. Sundhedsstyrelsen, 2015.
- Hammond K, Margolin DA. The role of postoperative surveillance in colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2007;20249-54.
- Wille-Jørgensen P. DCCG's nationale retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektal cancer; postoperativ kontrol. 2012. www.dccg.dk/retningslinjer/2012_kontrol.pdf (3. mar 2016).
- Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD002200.
- Rehnan AG, O'Dwyer ST, Whynes DK. Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow up after curative resection for colorectal cancer. *BMJ* 2004;328:81.
- Petersen RK, Hess S, Alavi A et al. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4471-82.
- Brush J, Boyd K, Chappell F et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15:1-iv.
- 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.
- Chen LB, Tong JL, Song HZ et al. (18)F-DG PET/CT in detection of recurrent and metastasis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007;13:5025-9.
- Liong SY, Kochhar R, Rehnan AG et al. Utility of 18-fluorodeoxyglucose positron emission/computed tomography in the management of recurrent colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2012;82:729-36.
- Ozkan E, Soydal C, Araz M et al. The role of 18F-FDG PET/CT in detecting colorectal cancer recurrence in patients with elevated CEA levels. *Nucl Med Commun* 2012;33:395-402.
- Mittal BR, Senthil R, Kashyap R et al. 18F-FDG PET-CT in evaluation of postoperative colorectal cancer patients with rising CEA level. *Nucl Med Commun* 2011;32:789-93.
- Soyka JD, Veit-Haibach P, Strobel K et al. Staging pathways in recurrent colorectal carcinoma: is contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT the diagnostic tool of choice? *J Nucl Med* 2008;49:354-61.
- Lu YY, Chen JH, Chien CR et al. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1039-47.
- Panagiotidis E, Datsis IE, Exarhos D et al. High incidence of peritoneal implants in recurrence of intra-abdominal cancer revealed by 18F-FDG PET/CT in patients with increased tumor markers and negative findings on conventional imaging. *Nucl Med Commun* 2012;33:431-8.
- Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ et al. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* 2005;104:2658-70.
- Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A et al. Whole-body MRI at 1.5 T and 3 T compared with FDG-PET-CT for the detection of tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Eur Radiol* 2009;19:1366-78.
- Sanli Y, Kuyumcu S, Ozkan ZG et al. The utility of FDG-PET/CT as an effective tool for detecting recurrent colorectal cancer regardless of serum CEA levels. *Ann Nucl Med* 2012;26:551-8.
- Kamel IR, Cohade C, Neyman E et al. Incremental value of CT in PET/CT of patients with colorectal carcinoma. *Abdom Imaging* 2004;29:663-8.
- Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000;43:759-67.
- Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for udbygninger af PET og FDG-produktion. Sundhedsstyrelsen, 2002.
- Figueredo A, Rumble RB, Maroun J et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26.
- Mulcahy HE, Toner M, Patchett SE et al. Identifying stage B colorectal cancer patients at high risk of tumor recurrence and death. *Dis Colon Rectum* 1997;40:326-31.
- Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(suppl 6):vi64-vi72.
- NICE guidelines (CG131). National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
- Peng NJ, Hu C, King TM et al. Detection of resectable recurrences in colorectal cancer patients with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography. *Cancer Biother Radiopharm* 2013;28:479-87.
- Kochhar R, Liang S, Manoharan P. The role of FDG PET/CT in patients with colorectal cancer metastases. *Cancer Biomark* 2010;7:235-48.
- Huebner RH, Park KC, Shepherd JE et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41:1177-89.
- Deleau C, Buecher B, Rousseau C et al. Clinical impact of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scan/computed tomography in comparison with computed tomography on the detection of colorectal cancer recurrence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:275-81.
- Sobhani I, Tired E, Lebtahi R et al. Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008;98:875-80.