

# Nuklearmedicinsk diagnostik og cancerpræcisionsmedicin

Annika Loft & Andreas Kjær

Behandlingen af cancersygdomme har taget et kvantespring inden for de seneste år med mere avancerede behandlingsregimer, hvor karakteristik af cancerfænotype spiller en stigende rolle i forhold til tumorens anatomiske lokalisering. Med dette nye koncept, præcisionsmedicin, søger man at give den bedste behandling til den enkelte patient baseret på en mere præcis stratificering i subgrupper, der har fælles biologisk baggrund eller udtryk. For fuldt ud at kunne udnytte den øgede viden om tumorbiologi for den enkelte patient mangler der dog vidtgående metoder, hvormed man pålideligt kan diagnosticere på det molekylære niveau.

## POSITRONEMISSIONSTOMOGRAFI TIL IKKEINVASIV VÆVSKARAKTERISTIK

Særligt tumorbyrdens heterogenitet er en udfordring, når man benytter sig af invasive metoder, der er baseret på f.eks. biopsitagning, til fænotypisk karakterisering. Med nuklearmedicinske metoder, særligt i form af positronemissionstomografi (PET) med anvendelse af forskellige specifikke PET-tracere, har man imidlertid mulighed for i væsentlig grad at kunne undgå risiko for *sampling error*, idet man med disse metoder fremstiller hele tumorbyrden, dvs. såvel primærtumoren som evt. metastaser. Et eksempel, der kan illustrere værdien af billeddiagnostisk karakteristik, er patienter, hvor det overvejes at benytte trastuzumab til behandling. Her benyttes oftest bestemmelse af *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2)-ekspression i vævsprøve fra primærtumoren. Vha. PET af HER2-ekspression kan hele tumorbyrden derimod fremstilles, og det ses ofte, at metastaserne ikke har samme fænotype som primærtumoren. Er hele tumorbyrden ikke HER2-positiv, vil behandlingssvigt være sandsynligt.

## POSITRONEMISSIONSTOMOGRAFI TIL DIAGNOSTIK OG STADIEINDELING

PET/CT med sporstoffet  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukose (FDG) er en veletableret billeddiagnostisk modalitet til undersøgelse af patienter med cancer og spiller en stor rolle i diagnostik, stadietdeling, planlægning af stråleterapi, responseevaluering og recidivpåvisning. FDG-PET/CT er indskrevet i internationale og nationale guidelines og nu også i flere kræftpakkeforløb, enten som krav, anbefaling eller alternativ til CT eller MR-skanning.

### Lungecancer

Ved lungecancer anvendes FDG-PET/CT til diagnostik af infiltrater i lungerne, og man kan med høj sandsynlighed (præcision: 93,5%, falsk positiv-rate: 6,5%) afgøre, om der er tale om en malign eller en benign sygdom [1], på trods af at inflammatoriske/granulomatøse/infektiøse infiltrater også optager FDG. På den samme diagnostiske FDG-PET/CT kan sygdommen stadietdeles. FDG-PET/CT er påvist at have en betydeligt højere sensitivitet og specificitet end CT alene til afgørelse af, om der er spredning til mediastinale lymfeknuder, hhv. 79-85% og 87-92% versus 57-68% og 76-82%. Spredning til mediastinale lymfeknuder er en væsentlig faktor for, om kirurgisk behandling er mulig. Med FDG-PET/CT kan man ligeledes bedre påvise tegn på fjernmetastaser end med CT. Op til 10% af patienterne har vist sig at have synlig fjernmetastaser på FDG-PET/CT, hvilket ikke kunne ses på CT alene, og TNM-klassifikationen ændres i op til 62% af tilfældene ved at stadietdele med PET/CT versus CT [2, 3] (**Figur 1**).

FDG-PET/CT anvendes i stigende grad til planlægning af stråleterapi, hvor afgrænsningen af vitalt

## STATUSARTIKEL

Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET og Cluster for Molecular Imaging, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2018;180:V06180463

## HOVEDBUDSKABER

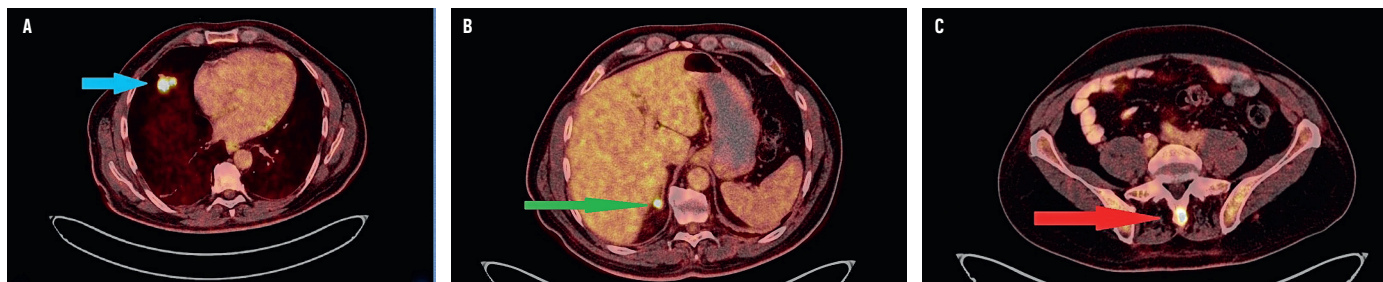
- ▶  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukose (FDG)-positronemissionstomografi (PET) er rygraden i nuklearmedicinsk diagnostik og stadietdeling for de fleste kræftformer.
- ▶ En række ikke-FDG-PET-tracere som f.eks. prostataspecifikt membranantigen, natriumfluorid og FET (en aminosyre-

tracer til hjernetumor) er nu også etableret som klinisk rutine.

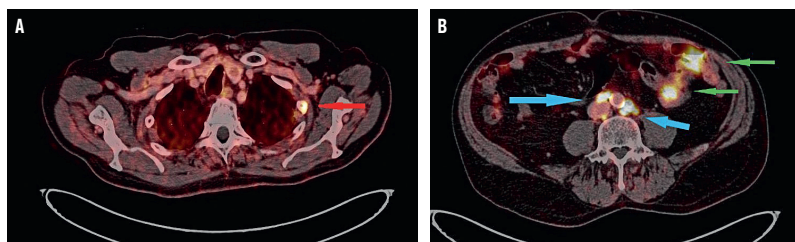
- ▶ Nye PET-tracere, der er på vej, vil særligt finde anvendelse til at understøtte virkeliggørelsen af præcisionsmedicin.

 **FIGUR 1**

En suspekt forandring i højre lunge set på en røntgenoptagelse af thorax.  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukose-positronemissionstomografi/CT med snitbillede i thorax (A), øvre abdomen (B) og bækkenet (C) viser kraftig patologisk øget aktivitetsoptagelse i primærtumoren i højre lunge suspekt for lungecancer (A pil). Herudover ses kraftig patologisk øget aktivitetsoptagelse i en metastasesuspekt lille proces i højre binyre (B pil) og i processus spinosus L5 (C pil). Tentativ TNM: T1bN0M1b.


 **FIGUR 2**

Optagelser af lavt differentieret prostatacancer og hastig biokemisk progression. Knoglescintigrafi og CT er uden tegn på metastaser.  $^{68}\text{Ga}$ -mærket prostata-specifikt membranantigen-positronemissionstomografi/CT her med enkelt snit i thorax (A) og abdomen (B) viser flere metastasesuspekter foci i skelettet (rød pil) og metastasesuspekter lymfeknuder (blå pile), der ikke er forstørrede på CT. Aktivitetsoptagelsen i tarmslyngen i venstre side af abdomen er fysiologisk (grønne pile).



tumorstof fra atelektaser og påvisning af metastasesuspekter mediastinale lymfeknuder kan være med til præcist at definere strålefeltet og dermed reducere risikoen for stråleinducerede bivirkninger.

Ved mistanke om recidiv henvises patienterne ofte til FDG-PET/CT, idet man alene på CT, som vil være første billeddiagnostiske valg, kan have vanskeligheder ved at vurdere, om forandringerne skyldes arvæv efter behandling, eller om der gemmer sig en malign resttumor eller recidiv heri.

### Prostatacancer

FDG-PET/CT har vist sig ikke at være egnet i udrædningsforløbet hos patienter med prostatacancer. Knoglescintigrafi har været den billeddiagnostiske undersøgelse, der oftest henvises til ved mistanke om spredning til skelettet, og i de seneste år er denne i tiltagende grad blevet udført med PET-traceren natriumfluorid (NaF). NaF-PET er mere sensitiv end gammakamera-baseret knoglescintigrafi, men stadig lige så uspecifik. Man kan således ikke med nogen af disse modaliteter

påvise evt. lymfeknude- eller andre bløddelsmetastaser. Af denne grund suppleres der ofte med CT, der dog har en relativt lav sensitivitet og specificitet, hvad dette angår, idet der kun vurderes strukturelle forandringer/lymfeknudeforstørrelse.

Prostata-specifikt membranantigen (PSMA) er et nyt og lovende mål for billeddannelse og behandling af patienter med prostatacancer. PSMA er et enzym, som findes på celleoverfladen af epitheliale prostataceller og opreguleres i prostatacancer celler. Forskellige nye PET-sporstoffer til billeddannelse er taget i brug. PSMA er også et lovende mål for terapi, herunder radionuklidterapi, hvor man udnytter, at den billeddannende isotope kan erstattes med et radionuklid, der udsender skadelig, korttrækkende beta- eller alfastråling. Tilsammen udgør den billeddannende og den terapeutiske version et teranostisk par. Fordelen ved et sådant par er, at man med en forudgående PET, der er rettet mod et specifikt mål, præcist kan forudsige, hvordan den terapeutiske ligand efterfølgende vil fordele sig.

I dag er  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA den mest udbredte PET-tracer og anvendes internationalt og nationalt rutinemæssigt til stadietildeling af højrisikoprostatacancer og ved recidivmistanke hos patienter med stigende koncentration af den cirkulerende biomarkør prostata-specifikt antigen efter radikal prostatektomi [4] (Figur 2).

### Kolorektalcancer

Fysiologisk optagelse i tarmen er et meget almindeligt fund på en FDG-PET/CT, især hvis patienten har diabetes og er i metforminbehandling. Denne type optagelse er som regel diffus og volder sjældent tolkningsmæssige vanskeligheder. I modsætning til dette vil en fokal, ofte ret intens aktivitetsophobning i tarmen give mistanke om en malign eller præmalign proces. 75-88% af tilfældigt fundne foci i colon vil efterfølgende blive bekræftet ved koloskopi, og af disse er 28-67% præmaligne polypper (dysplastiske adenomer), 20-46% er adenokarcinomer og 13-30% er benigne tumorer [5].

Hvad angår stadienddeling af nydiagnosticeret kolorektalcancer, synes der i litteraturen at være delte meninger om, hvorvidt FDG-PET/CT kan bidrage med flere information end CT og MR-skanning mht. T- og N-stadiet. I en metaanalyse med 409 patienter fandt man en lav sensitivitet (43%) og en moderat specificitet (88%) til detektion af lokoregionale lymfeknuder [6]. I et systematisk review af *Brush et al* blev det således konkluderet, at der ikke forelå evidens for at anbefale PET/CT til rutinemæssig stadienddeling af nydiagnosticeret kolorektalcancer [7]. I et dansk studie fra 2014 med 66 patienter med nydiagnosticeret kolorektalcancer fandt man, at præcisionen ved PET/CT for stadienddeling af primærtumor, lymfeknudemetastaser og fjerne metastaser var hhv. 82% (95% konfidensinterval (KI): 70-91%), 66% (KI: 51-78%) og 89% (KI: 79-96%), og de tilsvarende tal for CT var 77% (KI: 64-87%), 60% (KI: 46-73%) og 69% (KI: 57-80%). Styrken i brugen af PET/CT til stadienddeling af kolorektalcancer synes således især at ligge i diagnosticering af fjerne metastaser [8].

Patienter med kolorektalcancer udvikler levermetastaser i 50-60% af tilfældene, og en tredjedel påvises på diagnosetidspunktet. FDG-PET/CT synes at være et godt billedmæssigt alternativ til CT, dels til at påvise levermetastaserne, og dels, som nævnt ovenfor, til at påvise ekstrahepatisk metastasering, som er afgørende, når man skal vurdere levermetastaserresektion. I en metaanalyse af 18 publikationer med i alt 1.059 patienter fandt man, at FDG-PET/CT medførte en ændret behandlingsstrategi ved påvisning af ekstrahepatisk sygdom for 24% af patienterne [9].

Der er ikke evidens for at anbefale PET/CT til planlægning af stråleterapi hos patienter med lokal avanceret kolorektalcancer, om end enkelte mindre studier tyder på nedsat interobservervarians i indtegningen af målvolumen. Ligeledes er der ikke i litteraturen enighed om anvendeligheden af PET/CT til responseevaluering efter kemoterapi.

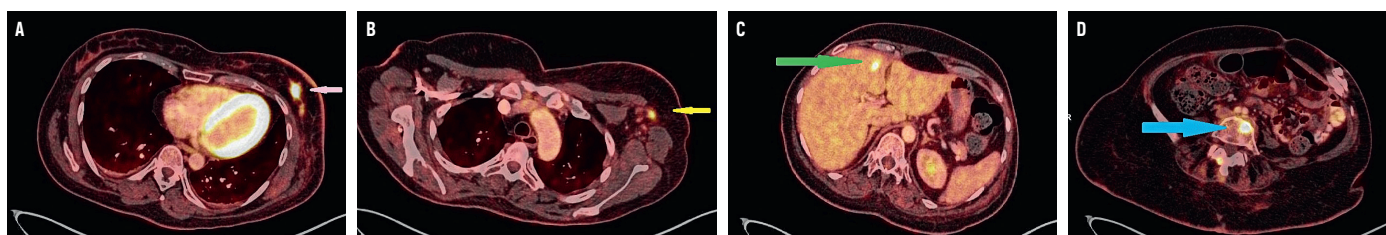
Der, hvor FDG PET/CT synes at kunne spille en rolle for patienter med kolorektalcancer, er til påvisning af recidiv. Det kan være vanskeligt i områder, der er præget af arvæv efter kirurgi og stråleterapi, at vurdere på CT, om smerter eller stigende tumormarkør-cancerembryonalt antigen (CEA)-niveau skyldes lokalrecidiv. I et par metanalyser har man fundet, at PET/CT har en højere sensitivitet og specificitet end CT alene til påvisning af såvel lokalrecidiv som fjerne metastaser hos patienter med stigende CEA-niveau [10-13].

### Brystcancer

I et prospektivt studie fra 2012 med 254 patienter, der havde tumorer større end 2 cm, kunne man efter FDG-PET/CT ændre det kliniske stadiet i 77 tilfælde (30,3%) med fund af uventet N3-sygdom hos 40 patienter og fjerne metastaser hos 53 patienter og størst effekt hos patienter med klinisk stadiet 2B-sygdom. Dette resultat er bekræftet i andre studier [14] (**Figur 3**). Dette er i stigende grad ved at vinde klinisk indpas i internationale guidelines, og efterhånden anvendes PET/CT også på danske hospitaler. Fjerne metastaser ses hos op til 20% af patienterne. Knoglescintigrafi er en udbredt undersøgelse, der er velegnet til at screene for knoglemetastaser pga. lave omkostninger og høj tilgængelighed samt en sensitivitet på 62-100% og en specificitet på 78-100%. Knoglescintigrafi har en højere sensitivitet end CT og røntgenoptagelse, men lavere specificitet, idet aktivitetsoptagelsen på en knoglescintigrafi reflekterer knoglevævs normale reaktion på en forandring uanset genese og derfor også vil være positiv ved f.eks. en benign fraktur. Knoglemetastaser vil typisk være synlige på knoglescintigrafien i flere måneder, før de kan ses på et røntgenbillede. NaF-PET/CT har en sensitivitet på 98% og en specificitet på 93% versus CT med hhv. 77% og 93% til påvisning af knoglemetastaser fra brystcancer, dette begrundes overvejende med den bedre billedopløsning i PET i forhold til gammakameraundersøgelser.

**FIGUR 3**

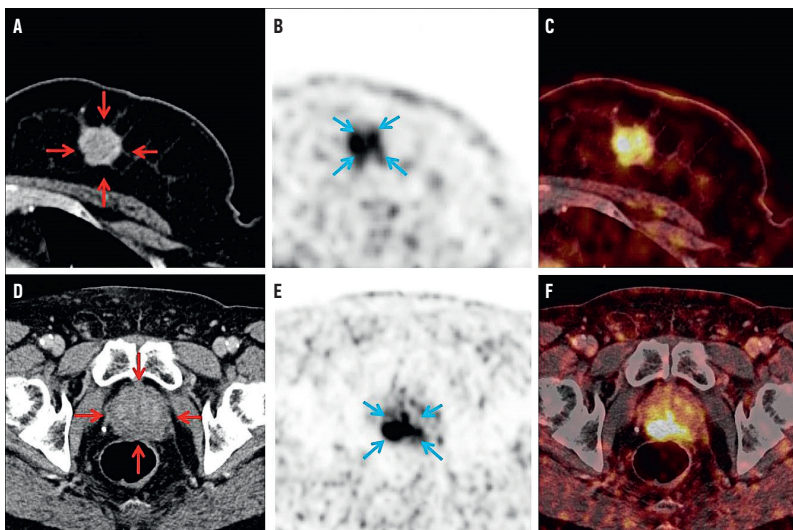
Klinisk fundet hævet venstre bryst med palpabel tumor og palpable lymfeknuder i venstre aksil. Ved biopsi bekræftedes de maligne forandringer i bryst og aksil. Pga. kliniske inflammatoriske forandringer i brystet blev der henvist til <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglukose-positronemissionstomografi (PET)/CT til stadienddeling. Der ses transaksiale 2,5 mm tykke snit af den fusionerede PET/CT i hhv. thorax (A + B), abdomen (C) og lumbalt (D). Der ses foruden kraftig patologisk øget aktivitetsoptagelse i tumoren i venstre bryst (lyserød pil) og lymfeknuder i venstre aksil (gul pil) kraftig patologisk øget aktivitetsoptagelse i en proces i leveren (grøn pil) og i columna (blå pil) - fjerne metastaser. Aktivitetsoptagelsen i hjertets venstre ventrikel er fysiologisk.






**FIGUR 4**

First-in-human-urokinaseplasminogenaktivatorreceptor (uPAR)-positronemissionstomografi (PET) af den aggressive cancerfænotype ved hhv. brystkræft (øverste række) og prostatakræft (nederste række). Tumor (A) og prostata (D) er på CT-billederne markeret med røde pile. På PET-billederne er tumorer med uPAR-optag markeret med blå pile (B + E). De fusionerede PET/CT-billeder er vist i højre side (C + F). Denne type PET forventes anvendt til selektion af patienter, der er egnede til uPAR-targeteret terapi (*companion diagnostics*) og til risikostratificering ved prostatakræft.



FDG-optagelsen i brystcancermetastaser afhænger af, hvor aggressiv sygdommen er. F.eks. er invasivt ductalt karcinom, trippelnegativt karcinom, forhøjet ki-67 og udifferentieret histopatologi korreleret til en højere FDG-optagelse.

Der er ikke evidens for anvendelse af PET/CT til rutinemæssig opfølgning efter afsluttet behandling, men i internationale guidelines foreslås PET/CT som supplement ved usikre forandringer set på konventionelle billeddiagnostiske optagelser som f.eks. CT eller knogle-scintigrafi [15].

### FREMTIDEN

I dag anvendes PET overvejende til diagnostik og stadiinddeling. Dette gælder såvel FDG-PET som PET med nyere sporstoffer som PSMA, NaF og FET (en aminosyretracer til hjernetumor). Fremover til vi i tiltagende grad se nye PET-sporstoffer, der kan anvendes til mere individuel skræddersyet diagnostik og terapi, og som dermed understøtter ønsket om præcisionsmedicin. Nedenfor er givet nogle eksempler på dette.

### Companion diagnostics

Begrebet *companion diagnostics* dækker over analyser, herunder billeddannende metoder, der benyttes til afgørelse af, om en behandling er relevant at tilbyde. Som et eksempel på denne anvendelse, har vi for nylig udviklet en PET-tracer, hvormed man kan påvise urokinaseplas-

minogenaktivatorreceptoren (uPAR) [16, 17] (Figur 4). uPAR er et terapeutisk mål, da uPAR-positive celler er årsag til den metastatiske proces. Til dato har kliniske afprøvninger af uPAR-targeteret terapi dog vidtgående været uden succes, da man ikke har haft mulighed for at selekttere patienter med høj aktivering af uPAR. Med uPAR-PET forventer vi, at det vil blive muligt i fremtiden. Et andet eksempel på *companion diagnostics* er PET af angiogenese. Vi har for nylig udviklet en velfungerende PET-tracer til dette og har afprøvet den hos mennesker [18]. Vi forventer, at selektion af kræftpatienter, der er egnede til antiangiogenesebehandling, fremover vil blive foretaget på baggrund af en forudgående angiogenese-PET-skanning. Samtidig vil denne PET-tracer formentlig også kunne anvendes til monitorering af behandlingseffekt ved skanning før og efter behandling. Endelig bør det nævnes, at den tiltagende brug af immuncheckpointinhibitorer også har skabt ønske om PET-tracere, hvormed man bedre end med biopsier kan forudse, om de vil virke. Således arbejder vi og andre p.t. med udvikling af PD-L1-PET-tracere, hvormed man kan forudse, om checkpointinhibitorbehandling vil være effektiv og formentlig på længere sigt vil kunne erstatte eller være et vigtigt supplement til den biopsibaserede PD-L1-bestemmelse [19].

### Risikostratificering

PET-sporstoffer til forudsigelse af, om en tumor vil sprede sig eller forblive lokaliseret, vil være af stor værdi ved flere cancerformer. Særligt for prostatacancer er det en stor udfordring at identificere den store del af de lokaliserede tumorer, der aldrig vil sprede sig og derfor ikke bør behandles, men undergå *active surveillance*. Således forventer vi, at den ovenfor omtalte uPAR-PET-tracer, hvormed man kan påvise celler med metastatisk potentiale, vil kunne benyttes hos patienter med lokaliseret prostatakræft til forudsigelse af, om en tumor er aggressiv og vil sprede sig, eller om den kan observeres [20]. Hovedparten af de prostatektomier, der udføres i dag, er på tumorer, der ikke ville have spredt sig. Dette er ikke trivielt, da hovedparten af disse patienter efter operation får erektil dysfunktion eller urininkontinens.

### KONKLUSION OG PERSPEKTIVER

Molekylær billeddannelse med PET står i dag centralt i diagnostik og stadiinddeling. Med udvikling af en række nye PET-tracere er der åbnet for en langt bredere anvendelse, der vil kunne understøtte skræddersyet terapi og dermed virkeliggøre, at man kan praktisere præcisionsmedicin inden for kræftsygdomme.

**KORRESPONDANCE:** Annika Loft. E-mail: Annika.loft.jakobsen@regionh.dk  
**ANTAGET:** 2. oktober 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 12. november 2018

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

## LITTERATUR

1. Feng M, Yang X, Ma Q et al. Retrospective analysis for the false positive diagnosis of PET-CT scan in lung cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7415.
2. Liu J, Dong M, Sun X et al. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in surgical non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0146195.
3. Volpi S, Ali JM, Tasker A et al. The role of positron emission tomography in the diagnosis, staging and response assessment of non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med* 2018;6:95.
4. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A et al. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:471-95.
5. Gauthé M, Richard-Molard M, Cacheux W et al. Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in gastrointestinal cancers. *Dig Liver Dis* 2015;47:443-54.
6. Lu YY, Chen JH, Ding HJ et al. A systematic review and meta-analysis of pretherapeutic lymph node staging of colorectal cancer by 18F-FDG PET or PET/CT. *Nucl Med Commun* 2012;33:1127-33.
7. Brush J, Boyd K, Chappell F et al. The value of FDG positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15:1-192.
8. Engelmann BE, Loft A, Kjær A et al. Positron emission tomography/ computed tomography for optimized colon cancer staging and follow up. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:191-201.
9. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C et al. Diagnostic accuracy and impact on management of 18F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:152-63.
10. Maas M, Rutten IJ, Nelemans PJ et al. What is the most accurate whole-body imaging modality for assessment of local and distant recurrent disease in colorectal cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1560-71.
11. 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.
12. 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.
13. Langenhoff BS, Oyen WJ, Jager GJ et al. Efficacy of fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in detecting tumor recurrence after local ablative therapy for liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002;20:4453-8.
14. Groheux D, Cochet A, Humbert O et al. 18F-FDG PET/CT for staging and restaging of breast cancer. *J Nucl Med* 2016;57:17S-26S.
15. Caresia Aroztegui AP, Garcia Vicente AM, Alvarez Ruiz S et al. Oncology Task Force of the Spanish Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 18F-FDG PET/CT in breast cancer: evidence-based recommendations in initial staging. *Tumour Biol* 2017;39:1-23.
16. Skovgaard D, Persson M, Brandt-Larsen M et al. Safety, dosimetry, and tumor detection ability of (68)Ga-NOTA-AE105: first-in-human study of a novel radioligand for uPAR PET imaging. *J Nucl Med* 2017;58:379-86.
17. Persson M, Skovgaard D, Brandt-Larsen M et al. First-in-human uPAR PET: imaging of cancer aggressiveness. *Theranostics* 2015;5:1303-16.
18. NCT02970786: Phase I Trial: 68Ga-NODAGA-E(c[RGDyK])<sub>2</sub> Positron emission tomography for imaging angiogenesis in primary and metastatic tumor lesions in humans. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02970786> (9. okt 2018).
19. Chistensen C, Kristensen LK, Fotevall H et al. Immuno PET imaging of PD-L1 expression in syngeneic and human xenograft tumor mouse models using a site-specific 89Zr labeled PD-L1 antibody. *AACR 2018 proceedings*, abstract 3030.
20. Skovgaard D, Persson M, Kjaer A. Imaging of prostate cancer using urokinase-type plasminogen activator receptor PET. *PET Clin* 2017;12:243-55.