

Positron emissions tomografi (PET) med 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG).

**En litteraturgennemgang med henblik på evidensen for klinisk brug
inden for onkologi, kardiologi og neurologi.**

**Ulrik Lassen
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering**

Juni 2001

Forord

PET-skanning er en avanceret nuklearmedicinsk billeddiagnostisk teknologi, som tilsyneladende er på vej mod betydende klinisk anvendelse. PET-skanning anvendes i Danmark hovedsageligt ved diagnostik af kræftsygdomme men bruges også ved udredning af hjerte/kar-sygdomme, epilepsi og demens. Området er præget af store investerings- og driftsudgifter, udfordringer til uddannelse og organisering samt etiske problemstillinger for såvel individ som samfund.

På den baggrund er PET-skanning et relevant emne for Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV) at belyse nærmere. I 1999 igangsatte det daværende MTV-institut (fra 1. april 2001 CEMTV) to sideløbende aktiviteter.

For det første indledtes udarbejdelsen af en litteraturoversigt over den kliniske anvendelse af PET med sporstoffet FDG, der er langt det mest anvendte sporstof. Resultatet af denne litteraturoversigt præsenteres i nærværende rapport, hvor evidensen for klinisk brug af PET-skanning inden for områderne onkologi, kardiologi og neurologi beskrives. Rapporten har været sendt i peer-review i henholdsvis Norge og Sverige. Det skal understreges, at rapporten alene er en litteraturgennemgang og ikke en komplet medicinsk teknologivurdering, idet rapporten f.eks. ikke dækker organisatoriske og økonomiske forhold.

For det andet er der udarbejdet en redegørelse der, baseret på denne litteraturgennemgang, beskriver evidensen for brug af PET-skanning samt de teknologiske og organisatoriske/strukturelle udviklingsperspektiver, der synes at tegne sig. Denne er at finde på CEMTV's hjemmeside www.mtv-instituttet.dk.

Redegørelsen henvender sig i hovedsagen til sundhedsvæsenets politiske, administrative og kliniske beslutningstagere, og denne litteraturgennemgang henvender sig til de personer, der måtte ønske en nærmere beskrivelse af den foreliggende evidens for brugen af PET-skanning.

Det er Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurderings håb, at disse to dokumenter til sammen kan medvirke til at understøtte stillingtagen til den kliniske anvendelse af PET-skanning i Danmark.

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
Juni 2001

Finn Børlum Kristensen
Centerchef

INDHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
CENTER FOR EVALUERING OG MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING	2
JUNI 2001	2
1. POSITRON EMISSIONS TOMOGRAFI (PET)	5
1.1 BESKRIVELSE AF METODEN	5
1.2 ISOTOPER	5
1.3 PET OG ONKOLOGI, NEUROLOGI OG KARDIOLOGI	7
1.4 SØGEMETODER	8
1.4.1 Inklusionskriterier	9
1.4.2 Kriterier for evidens-baseret medicin	10
1.4.3 Niveauer af evidens	10
OVERSIGTSARTIKEL	11
1.4.4 Metoder til evaluering af diagnostiske undersøgelser	11
1.5 REFERENCER	13
2. SØGERESULTAT	14
2.1 PRIMÆR SØGNING	14
2.2 SEKUNDÆR SØGNING	15
3. PET OG LUNGE CANCER	16
3.1 PRIMÆRT SØGERESULTAT	16
3.1.1 Udredning af primærtumor	17
3.1.2 Mediastinal stadieinddeling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)	17
3.1.3 Identifikation af fjernmetastaser	18
3.2 SEKUNDÆR SØGNING	18
3.3 KONKLUSION	19
3.4 KLINISKE UDVIKLINGSTENDENSER	19
3.5 BAGGRUNDSREFERENCER OG INKLUDEREDE REFERENCER	21
4. SOLITÆRE LUNGEINFILTRATER	27
4.1 PRIMÆRT SØGERESULTAT	27
4.2 SEKUNDÆRT SØGERESULTAT	29
4.3 KONKLUSION	29
4.4 KLINISKE UDVIKLINGSTENDENSER	29
4.5 BAGGRUNDSREFERENCER OG INKLUDEREDE REFERENCER	30
5. COLORECTAL CANCER	32
5.1 PET	32
5.2 PRIMÆRT SØGERESULTAT	33
5.2 SEKUNDÆR SØGNING	33
5.3 KONKLUSION OG KLINISKE UDVIKLINGSTENDENSER	34
5.4 BAGGRUNDSREFERENCER OG INKLUDEREDE REFERENCER	35
6. HOVED-HALS CANCER	38
6.1 PET	39
6.2 PRIMÆRT SØGERESULTAT	39
6.2.1 Ukendt primær tumor	39
6.2.2 Stadieinddeling	39
6.2.3 Recidiv	40
6.4 KONKLUSION OG KLINISKE UDVIKLINGSTENDENSER	40
6.5 BAGGRUNDSREFERENCER OG INKLUDEREDE REFERENCER	42
7. MALIGNT MELANOM	46
7.1 STADIEINDELING	46
7.2 BEHANDLING	47

7.3	PET	47
7.4	PRIMÆRT SØGERESULTAT	48
7.5	SEKUNDÆRT SØGERESULTAT	48
7.6	KONKLUSION	49
7.7	KLINISKE UDVIKLINGSTENDENSER	49
7.8	BAGGRUNDSREFERENCER OG INKLUDEREDE REFERENCER	50
8.	BRYSTKRÆFT	52
8.1	PET	53
8.2	PRIMÆRT SØGERESULTAT	53
8.2.1	<i>Primær tumor</i>	53
8.2.2	<i>Lymfeknudestatus</i>	53
8.2.3	<i>Recidiv</i>	54
8.3	SEKUNDÆR SØGNING	54
8.4	KONKLUSION OG KLINISKE UDVIKLINGSTENDENSER	54
8.5	BAGGRUNDSREFERENCER OG INKLUDEREDE REFERENCER	55
9.	KLINISKE UDVIKLINGSTENDENSE FOR ANDRE ONKOLOGISKE INDIKATIONSOMRÅDER	58
9.1	MALIGNT LYMFOM	58
9.2	CANCER ESOPHAGEI	58
9.3	PRIMÆRE HJERNETUMORER	58
9.4	UKENDT PRIMÆR TUMOR	59
9.5	TESTISCANCER	59
9.6	PERSPEKTIV	59
9.7	REFERENCER	60
10.	ALZHEIMER SYGDOM (AD)	63
10.1	BEHANDLING	64
10.2	BILLEDDANNELSE AF HJERNEN	65
10.3	PRIMÆRT SØGERESULTAT	66
10.3.1	<i>De tekniske undersøgelser</i>	66
10.3.2	<i>De diagnostiske undersøgelser</i>	66
10.4	SEKUNDÆRT SØGERESULTAT	67
10.5	KONKLUSION OG KLINISKE UDVIKLINGSTENDENSER	67
10.6	BAGGRUNDSREFERENCER OG INKLUDEREDE REFERENCER	68
11.	EPILEPSI	72
11.1	BAGGRUND	72
11.2	PRIMÆRT SØGERESULTAT	72
11.3	SEKUNDÆRT SØGERESULTAT	73
11.4	KONKLUSION OG KLINISKE UDVIKLINGSTENDENSER	73
11.5	REFERENCER	74
12.	PET OG ISKÆMISK HJERTESYGDOM (IHD)	76
12.1	PRIMÆRT SØGERESULTAT	77
12.2	SEKUNDÆRT SØGERESULTAT	78
12.3	KONKLUSION	78
12.4	KLINISKE UDVIKLINGSTENDENSER	79
12.5	BAGGRUNDSREFERENCER OG INKLUDEREDE REFERENCER	80
13.	DUAL-HEAD GAMMA KAMERA – (HYBRID-PET)	85
13.1	PRIMÆRT SØGERESULTAT	85
13.2	SEKUNDÆRT SØGERESULTAT	86
13.3	KONKLUSION	86
13.4	KLINISKE UDVIKLINGSTENDENSER	86
13.5	BAGGRUNDSREFERENCER OG INKLUDEREDE REFERENCER	88
14.	SAMLET KONKLUSION OG VURDERING	90

15.	ORDLISTE.....	92
16.	TABELLER OVER RESULTATER	93

1. Positron emissions tomografi (PET)

1.1 Beskrivelse af metoden.

Positron emissions tomografi er en nyere billeddiagnostisk teknik, baseret på måling af radioaktivt stråling ved henfald af et radioaktivt sporstof. Sporstoffet er et lægemiddel mærket med en positron, som indgives ved injektion eller inhalation, og efter optagelse og fordeling i patienten foretages scanning af del af organismen der ønskes undersøgt.

Positronen er en positivt ladet partikel, som ved sammensmeltning med en elektron (annihilation) henfalder ved emission af to fotoner (gamma-stråler). Disse udsendes samtidig og i modsat retning (180°), hver med en energi på 511 keV. Ved samtidig registrering (coincidens) af disse tages højde andre former for bestråling (scatter), idet enkel registrering forkastes. Gammastrålerne fra henfaldet registreres af en PET scannerens multiple ringe, hver med cirkulære placerede krystaldetektorer, og informationen fra coincidens registrering kan blive rekonstrueret til billedsnit på samme måde som ved computer tomografi (CT).

Antallet af detektorer og den relativt høje energi fra henfaldet af PET isotoper medfører flere fordele frem for konventionel radionukleid scintigrafi. Opløseligheden er bedre, og da der benyttes lavere energier for de fleste isotoper ved konventionel scintigrafi og single photon emission tomography (SPECT) er billedkvaliteten herved dårligere pga. attenuation og scatter i vævet. PET kan således non-invasivt måle metabolisk aktive processer i organismen. Dette giver mulighed for funktionelt at skelne mellem vitalt cancer væv og cikatricielle fibrotiske eller nekrotiske forandringer, i modsætning til CT eller MR, som alene karakteriserer strukturelle forhold.

PET er en kompliceret og ressourcekrævende teknologi. Dedikerede PET scannerene er dyre at anskaffe og drive og alene lokaliseret på store universitetshospitaler. Som alternativ er der for nyligt lavet undersøgelser, der kombinerer SPECT og PET, idet man kan lave coincidens registrering ved konventionelle gammakameraer (hybrid-PET) ved benyttelse af PET isotoper. Dette udstyr er væsentligt billigere, men fortsat afhængig af positron emitterende isotoper, som generes fra en cyklotron.

Udnyttelse af dedikeret PET eller hybrid-PET kameraer kræver derfor et netværk, der sikrer distribuering af isotoper fra centralt beliggende cyklotroner

1.2 Isotoper.

En række PET isotoper har været benyttet til måling og registrering af forskellige biokemiske processer in vivo. Dette har sammen med strukturel information fra traditionelle radiologiske metoder (CT og MR) kunnet give supplerende information fra ønskede specifikke områder i kroppen.

Det mest benyttede sporstof er glucoseanalogen 2-¹⁸Fluoro-2-deoxy-D-glukose (FDG), som har en halveringstid på 110 minutter. FDG optages i celler på lige fod med glucose, men akkumuleres efter fosforylering til FDG-6-fosfat, som ikke nedbrydes yderligere. Ud fra autoradiografiske undersøgelser har man opstillet modeller til beregning af glucose metaboliserings hastigheden

(Sokoloff, 1977), og denne metode er blevet modificeret til undersøgelsen af sukkeromsætningen i den normale hjerne.

FDG er i de senere år specielt blevet benyttet inden for den onkologiske diagnostik. Cancerceller har øget glykolyse (Warburg, 1956), og det er vist ved flere tumorformer, at flere glucose transportere i cellemembranen, specielt GLUT-1, er opreguleret.

FDG benyttes også i stor udstrækning inden for både kardiologien og neurologien, ofte i kombination med andre sporstoffer til samtidig måling af metabolisk aktivitet og blodflow.

En lang række andre PET isotoper er blevet anvendt (tabel 1). Afhængig af de enkelte isotopers halveringstid er det muligt at udføre undersøgelser med flere tracere uden at flytte patienten mellem de enkelte undersøgelser. Dette åbner mulighed for at studere både metaboliske og hæmodynamiske processer, hvilket potentielt kan være med til at give vigtig biologisk information, både inden for kræftforskningen, kardiologien og den neurobiologiske forskning.

Tabel 1. Anvendte PET sporstoffer.

Isotop	Tracer	Halveringstid	Anvendelighed	Område
18-F	18F-FDG	110 minutter	Glukoseoptagelse Glucoseomsætning Vitalitet	onkologi, kardiologi, neurologi
15-O	15-O-H ₂ O, O ₂ , CO ₂ , CO	2 minutter	Blodflow, blodvolumen, iltomsætning	onkologi, kardiologi, neurologi
11-C	13-C-methionin	20 minutter	Aminosyreoptagelse	onkologi
13-N	13-N-NH ₃	10 minutter	Blodflow	kardiologi

1.3 PET og onkologi, neurologi og kardiologi.

Den diagnostiske strategi og kvalitet er af afgørende betydning for kræftbehandlingen og kræver et samspil mellem radiologer, nuklearmedicinere og klinikere. Nøjagtig stadieinddeling er af betydning for valg af behandling, idet kurativt intenderet lokal behandling som kirurgi eller radioterapi kun er realistisk, såfremt der ikke er fjernmetastaser. Nøjagtige diagnostiske metoder er nødvendige for at vurdere behandlingseffekten, og efter behandlingen skal recidiv kunne detekteres så tidligt som muligt for at opnå det bedst mulige resultat.

Gennem de seneste 20 år er antallet af PET publikationer steget kolossalt, fra under 20 i 1978 til i alt 899 i 1998. Inden for onkologien har undersøgelser omhandlet måling af tumor differentieringsgrad, diagnosticering af tumorudbredelse, vurdering af behandlingsresponse, diagnosticering af recidiv, samt belysning af den prognostisk værdi af PET optagelsen (Brock, 1997).

Denne redegørelse tager udgangspunkt i PET undersøgelser med FDG inden for de onkologiske områder, hvor metoden især er blevet benyttet i udlandet. Det drejer sig om stadieinddeling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), undersøgelse af solitære lungeinfiltrater, undersøgelser for recidiv af colorectal cancer, hoved-hals cancer, malignt melanom, og brystkræft. Derudover vil sammenlignede undersøgelser med dedikeret PET og dual-head SPECT blive belyst, og områderne vil blive sammenlignet med de gængse diagnostiske metoder inden for hver sygdomsgruppe.

Resultatet af PET til diskriminering mellem reversibel og irreversibel hypofunktion af venstre ventrikel ved iskæmisk hjertesygdom (IHD) er beskrevet i adskillige publikationer gennem de seneste år.

Skelnen mellem af potentielt levedygtigt og irreversibelt beskadiget myocardium ved IHD er afgørende for valget mellem revaskularisation og medicinsk antianginøs behandling. En kombination af flere forskellige kliniske undersøgelser benyttes, inklusive angiografi, ekkokardiografi og radionukleid billeddannelse. Tolkning af disse undersøgelser kræver rutine og et samspil mellem nuklearmedicinere og klinikere, hvilket er af betydning for den samlede effekt af behandlingen og således prognosen.

Initialt har FDG PET været lovende, idet mis-match i form af høj FDG optagelse og hypoperfusion tyder på reversibel hypofunktion, og denne redegørelse gennemgår den eksisterende litteratur på området.

Redegørelsen beskriver også PET med FDG ved Alzheimer's sygdom. Flere undersøgelser har vist, at FDG-PET kan benyttes til at skelne Alzheimer fra andre demens former.

Alzheimer's sygdom er den hyppigste form for demens. Diagnosen demens stilles ved hjælp af kliniske og neuropsykologiske undersøgelser, og somatiske årsager til demens udelukkes herefter. Skelnen mellem forskellige typer af demens som f.eks. Alzheimer og multi-infarkt demens kan være afgørende for valg af behandling og prognose, idet effekten af specifik behandling ved Alzheimer afhænger af hvor tidligt i forløbet behandlingen iværksættes.

Endvidere beskrives metoden til lokalisation af det eleptogene fokus ved behandlingsrefraktær epilepsi, hvor nøjagtig præoperativ diagnostik er vigtig for at lokalisere fokus forud for kirurgisk intervention.

1.4 Søgemetoder

Der er i de seneste år publiceret en række udenlandske MTV-rapporter. Med udgangspunkt i det amerikanske Veterans Health Administration (VHA) Technology Assessment Program Report fra oktober 1996 med opdatering i juli 1999, samt den engelske NHS R&D Health Technology Assessment Programme (NHS-HTA), publiceret i juli 1999 blev alle undersøgelser publiceret i engelsksprogede tidsskrifter med peer-review søgt via Embase, MEDLINE og The Cochrane Library. Endvidere er der foretaget manuel søgning ud fra krydsreference fra de publikationer søgningen resulterede i.

For onkologi blev der fokuseret på lungekræft, solitære lungeinfiltrater, brystkræft, malignt melanom, tyktarms- og endetarmskræft, samt hoved-hals kræft.

Ved Silverplatter-MEDLINE, 1990 til 01-08-1999, blev følgende søgemetode anvendt:

- 1) Tomography-emission-computed/ and PET/ and positron/
- 2) Fluorodeoxyglucose-F-18/ and FDG/
- 3) Lung neoplasms/
- 4) SPN/
- 5) Coin lesion/
- 6) Breast neoplasms/
- 7) Colorectal neoplasms/
- 8) Head and neck neoplasms/
- 9) melanoma/
- 10) positron/
- 11) dual/
- 12) coincidence/
- 13) SPECT/
- 14) SPET/
- 15) gamma/
- 16) alzheimer-disease/
- 17) dementia/
- 18) epilepsy/
- 19) coronary-disease/
- 20) myocardium/
- 21) heart/

(1 og 2 og 3), (11 og 2 og 3), (1 og 2 og 4), (11 og 2 og 4), (1 og 2 og 5), (11 og 2 og 5), (1 og 2 og 6), (10 og 2 og 6), (1 og 2 og 7), (10 og 2 og 7), (1 og 2 og 8), (10 og 2 og 8), (1 og 2 og 9), eller (10 og 2 og 9).

For hybrid-PET blev følgende søgesystem benyttet:

(1 og 2 og 11), (1 og 2 og 12), (1 og 2 og 13), (1 og 2 og 14), (1 og 2 og 15), (10 og 2 og 11), (10 og 2 og 12), (10 og 2 og 13), (10 og 2 og 14), og (10 og 2 og 15).

For neurologi og kardiologi blev følgende søgesystem sammensat:

(1 og 2 og 16), (1 og 2 og 17), (1 og 2 og 18), (1 og 2 og 19), (1 og 2 og 20), og (1 og 2 og 21).

En nylig hollandsk publikation har redegjort for risikoen for ufuldstændig søgning efter FDG-PET litteratur gennem Medline med for få søgeord, hvorfor ovennævnte søgning blev udført med flere forskellige stavemåder og MeSh termer af både PET og FDG (Mijnhout et al., 1999)

1.4.1 Inklusionskriterier

Følgende inklusionskriterier blev benyttet:

- Engelsksprogerede artikler med primærdata fra tidsskrifter med peer-review
- Undersøgelser med mere en 12 forsøgspersoner (ikke dyreforsøg)
- Undersøgelser med dedikeret PET-kamera eller gamma-kamera 511 keV coincidence registrering
- Undersøgelser med 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG) som sporstof.
- Undersøgelser uden redundante publikationer
- Undersøgelser, hvor beskrivelse af design og metode fremgår klart.

Herefter blev hierakiet af den diagnostiske effekt inddelt efter metoden beskrevet af Fryback og Thornbury (1991):

- Teknisk kvalitet
- Diagnostisk nøjagtighed
- Diagnostisk betydning
- Terapeutisk betydning
- Patientmæssig betydning
- Socio-økonomisk betydning

Ad teknisk værdi:

ukontrollerede undersøgelser, feasibility undersøgelser

undersøgelser med korrelation mellem FDG-optagelse og behandlingseffekt

undersøgelser hvor diagnostisk accuracy bestemmelsen er baseret på usikre eller manglende resultater.

Ad diagnostisk nøjagtighed:

undersøgelser, hvor sensitivitet og specificitet kan bestemmes

undersøgelser, der helt eller delvist lever op til kriterier for evidens-baseret medicin

undersøgelser, hvor der anvendes velunderbyggede cut-off værdier for semikvantitativ analyse.

Ad diagnostisk betydning:

undersøgelser, der opfylder kriterier for evidens-baseret medicin og a priori sandsynlighed for negativ undersøgelse er $\geq 50\%$

undersøgelser, hvor prædiktive værdier kan bestemmes

Ad terapeutisk betydning:

undersøgelser, der opfylder kriterier for evidens-baseret medicin, hvor det anføres hvordan resultatet ændrede eller kunne have ændret behandlingsstrategien.

Ad patientmæssig betydning:

undersøgelser, der opfylder kriterier for evidens-baseret medicin og patientoverlevelse eller behandlingskvaliteten ændres efter PET i forhold til ikke-PET, ved randomiserede, case-control eller kohorte undersøgelser.

Ad socio-økonomisk betydning:

undersøgelser, hvor udgifter og konsekvenser (effekt, effektivitet og anvendelighed) kan bestemmes for PET og alternativ diagnostik.

1.4.2 Kriterier for evidens-baseret medicin

1. Klart identificerede sammenlignelige grupper med ≥ 1 frihedsgrad.
2. Enten objektiv diagnostisk standard (histologisk bekræftelse) eller sammenlignelig klinisk diagnostisk standard (standard radiologisk undersøgelse og follow-up) med flere beskrivende eksperter.
3. Testevaluering uden kendskab til standardresultatet.
4. Evaluering af standarden uden kendskab til testresultatet.

1.4.3 Niveauer af evidens

Klinisk videnskabelig litteratur kan klassificeres i forskellige niveauer af evidens. Det gælder både undersøgelser af diagnostisk, prognostisk, terapeutisk, profylaktisk og ætiologisk karakter. Man har udarbejdet en rangskala, som primært sigter på evaluering af behandlinger (Eccles et al., 1998).

Almindeligvis opfattes det klinisk kontrollerede forsøg som den stærkeste kliniske videnskabelige metode. Randomiserede kliniske forsøg anvendes oftest vedrørende undersøgelser af behandlinger og forebyggelse, mens kohortestudier og case-control undersøgelser anvendes ved andre kliniske problemstillinger.

Ved diagnostiske tests evalueres rigtigheden af det diagnostiske udsagn på grundlag af en sammenligning mellem resultatet af den nye test og diagnosen fastslået på en anerkendt måde. Den bedste metode er den direkte diagnostiske test, som svare til en kohorteundersøgelse og klassificeres i kategori IIb. Denne metode er altid prospektiv og angiver den prædiktive værdi af den positive og negative test. Den hyppigst anvendte metode er den indirekte nosografiske metode, som metodologisk svarer til en case-control undersøgelse. Undersøgelsen kan være retrospektiv og klassificeres i kategori III. Ved denne metode angives sand positiv rate (sensitivitet) og sand negativ rate (specificitet), men hvis prævalensen kendes kan de prædiktive værdier udregnes. Oversigtsartikler, ledende artikler og ekspertvurderinger stemmer ofte dårligt overens med evidensen fra klinisk videnskabelige undersøgelser og klassificeres i kategori IV.

Klassifikation af forskellige niveauer for evidens.

Publikationstype	Evidens	Styrke
Meta-analyse	Ia	A
Systematisk oversigt		
Randomiseret kontrolleret undersøgelse	Ib	A
Kontrolleret ikke-randomiseret undersøgelse	IIa	B
Kohorteundersøgelse	IIb	B
Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	III	C
Case-control undersøgelse		
Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode)		
Beslutningsanalyse		
Deskriptiv undersøgelse	IV	D
Mindre serier		
Oversigtsartikel		
Ekspertvurdering		
Ledende artikel		

(Eccles et al., 1998)

Yderligere inddeling af publikationerne omhandlende diagnostisk nøjagtighed og betydning indebar gradering af kvaliteten af den videnskabelige vurdering (VHA, tabel 2):

Tabel 2. VHA gradering af videnskabelig kvalitet.

Grad	Kriterium
A	Undersøgelser uden fejl i design og metode, hvor resultaterne kan henføres til andre patienter (≥ 35 patienter).
B	Undersøgelser med et snævert patientgrundlag og få fejl i design eller metode, som konklusionen tager højde for (< 35 patienter).
C	Undersøgelser med flere metodologiske fejl og et usikkert statistisk grundlag (retrospektive undersøgelser)
D	Undersøgelser med mange alvorlige fejl i design og metode (ikke-underbyggede konklusioner)

1.4.4 Metoder til evaluering af diagnostiske undersøgelser

Set ud fra MTV perspektiv bør evaluering af nye og kostbare metodologier inddrage alle elementer af MTV, dvs. teknologien, patienten, organisationen og økonomien. Dette har været tilfældet i større udenlandske MTV publikationer, som denne oversigt har taget sit udgangspunkt i. Imidlertid er største delen af inkluderede og ikke-inkluderede publicerede data baseret alene på tekniske forhold og diagnostiske tests, og der er behov for standardisering af evalueringsmetoderne (Dietlein et al., 1999). Specielt i såkaldte cost-effectiveness analyser er der benyttet surrogat parametre som endemål, som f.eks. antal fundne metastaser, stadieinddeling og diagnostisk nøjagtighed. I stedet

anbefales endemål som f.eks. antal undgåede procedurer, antal operationer, plejehjems besparelser, morbiditet, overlevelse, livskvalitet eller forventet levetid.

1.5 Referencer

1. Brock CS, Meikle SR, Price P. Does fluorine-18 fluorodeoxyglucose metabolic imaging of tumors benefit oncology? *Eur J Nucl Med* 1997; 24:691-705.
2. Cave L. HCFA Management Decision and Research Center, Health Services Research and Development Service, Office of Research and Development, Department of Veterans Affairs. October, 1996 approves Medicare coverage of PET scans. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:177.
3. Dietlein M, Knapp WH, Lauterbach KW, Schicha H. Economic evaluation studies in nuclear medicine: the need for standardization. *Eur J Nucl Med* 1999;26: 663-80
4. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *Br Med J*, 1998; 316: 1232-35.
5. Flynn K, Adams E. Positron Emission Tomography: Descriptive Analysis of Experience with PET in VA, Systematic Reviews: FDG-PET as a Diagnostic Test for Cancer and Alzheimer's Disease. Technology Assessment Program Report.
6. Hoffman EJ, Phelps ME. *Positron emission tomography and autoradiography. Principles and applications for the brain and heart.*, New York:Raven Press, 1986: 286.
7. Hawkins RA, Hoh C, Glaspy J, Dahlbom M, Rege S, Messa C, Nietszche E, Hoffman E, Seeger L, Maddahi J, Phelps ME. The role of positron emission tomography in oncology and other whole-body applications. *Semin Nucl Med* 1992; 22(4):268-284.
8. Kastner TA. Cost-effectiveness of evaluating the new technologies. *Ment Retard* 1997; 35:475-476.
9. Matzen P. Evidensbaseret medicin. In: Lorenzen I, Bendixen G, Hansen NE, editors. *Medicinsk Kompendium*. København: Nyt Nordisk Forlag, 1999: 12-23.
10. McAlister FA, Clark HD, van Walraven C, Straus SE, Lawson FM, Moher D et al. The medical review article revisited: has the science improved? *Ann Intern Med* 1999; 131: 947-51.
11. Mijnhout GS, Hooft L, van Tulder MW, Deville WLJM, Teule GJJ, Hoekstra OS. How perform a comprehensive search for FDG-PET literature. *Eur J Nucl Med* 1999;27:91-97.
12. Phelps ME. Positron Emission Tomography. In: *Clinical Brain Imaging: Principles and Applications*, edited by John C Mazziotta and Sid Gilman, Philadelphia:F. A. Davis Company, 1995, p. 71-107.
13. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara M. The {14-C}deoxyglucose methods for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28:897-916.
14. Som P, Atkins HL, Bardoyadhyay D. A fluorinated glucose analogue 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): Nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 1980; 21:670-675.
15. Thornbury JR, Fryback DG. Technology assessment--an American view. *Eur J Radiol* 1992; 14:147-156.
16. Warburg O. On the origin of cancer. *Science* 1956; 123:309-314.
17. Wulff HR, Gøtche PC. Rationel Klinik. Evidensbaserede diagnostiske og terapeutiske beslutninger. 4. Udgave ed. København: Munksgaard, 1997.

2. Søgeresultat

2.1 Primær søgning

I alt 795 engelsksprogede publikationer omhandlende de nævnte sygdomsgrupper blev identificeret. Af disse opfyldte 293 inklusionskriterierne for denne analyse. Tabel 3 viser en oversigt over publikationernes distributioner i Fryback & Thornbury's model for det diagnostiske hierarki.

Tabel 3. Oversigt over søgeresultat.

Sygdomsgruppe	Publikationer i alt	Inkluderet	Tekniske forhold	Diagnostisk nøjagtighed	Diagnostisk strategi	Terapeutisk	Patient forhold	Samfund- social
Hoved-hals kræft	69	34	14	19	1			
Colorectal kræft	34	22	9	12		1		
Lungekræft	81	56	30	23	2			1
SPN	17	12	2	6	3		1	
Malignt melanom	47	11	3	8				
Lymfom	76	9	6	3				
Brystkræft	81	30	18	12				
Hybrid-PET	29	17	3	13	1			
Myocardie iskæmi	204	45	27	1	11	6		
Alzheimer	87	40	32	8				
Epilepsi	71	17	9	7		1		

Lymfom blev initialt med taget i den systematiske søgning, men da antallet af inkluderede publikationer, der karakteriserede den diagnostiske nøjagtighed begrænsede sig til tre, beskrives lymfom ikke i et særskilt kapitel (tabel 3).

Tabel 4 viser vurderingen af den videnskabelige kvalitet for de inkluderede publikationers vedrørende den diagnostiske effektivitet, bedømt ud fra VHA' gradering (tab. 1). Publikationer vedrørende tekniske og patientmæssige forhold er ikke inkluderet i denne tabel.

Tabel 4. VHA gradering af publikationerne.

	A	B	C	D
Hoved-hals kræft		3	8	1
Colorectal kræft			6	9
Lungekræft			13	19
SPN			4	3
Malignt melanom		1	1	9
Brystkræft		1	6	8
Dual-SPECT				14
Myocardie iskæmi			3	15
Alzheimer				8
Epilepsi			2	5

2.2 Sekundær søgning

Før publiceringen af kataloget blev der ved slutredigeringen foretaget en opdateret litteratursøgning den 29. april 2001. Denne søgning benyttede den samme strategi som den primære søgning ved at søge i perioden 1/8 1999 – 1/5 2001.

Der blev herved identificeret yderligere 683 artikler, hvoraf 70 opfyldte de primære inklusionskriterier (tabel 5). Endvidere blev der identificeret 3 meta-analyser af publicerede case-series, samt 4 cost-effectiveness analyser baseret på diagnostiske algoritmer med forudbestemte værdier for diagnostisk nøjagtighed.

Resultatet af den sekundære søgning er dels beskrevet særskilt i hvert sygdomsrelaterede afsnit, den indført i tabeller efter en tabeloversigt af det primære søgeresultat.

Tabel 5. Oversigt over søgeresultat ved den sekundære søgning for perioden 1/8 1999 – 1/5 2001.

Sygdomsgruppe	Inkluderet	Tekniske forhold	Diagnostisk nøjagtighed	Diagnostisk strategi	Terapeutisk	Patient forhold	Samfund-social
Hoved-hals kræft	12	4	8				
Colorectal kræft	9	1	7		1		
Lungekræft	19		10	1	2		1
SPN	4	1	1				2
Malignt melanom	9	5	4	(3)			
Lymfom	10	2	6		2		(1)
Brystkræft	7	3	4				
Hybrid-PET	6	2	4				
Myocardie iskæmi	7	4	2	1			
Alzheimer	1		1				
Epilepsi	3	2		1			

Tal i parentes indikerer, at publikationer allerede er rubriceret en gang i en kolonne.

3. PET og lungecancer

Lungecancer er den hyppigste kræftform og den hyppigste kræftdødsårsag i Danmark. Incidensen er svagt stigende, idet den er svagt faldende blandt mænd og kraftigt stigende blandt kvinder.

Incidensen var i 1996 var ca. 3600 tilfælde, og det er blevet prognosticeret, at lungecancer i år 2010 vil være den hyppigste kræftform blandt kvinder. Lungecancer blandt kvinder vil således overhale brystkræft, som også har en stigende incidens.

Gennem de seneste 25 år er medianoverlevelsen ved lungecancer blevet forbedret, men 5-års overlevelsen har stort set været uændret på ca. 5% i de sidste 50 år. Lungecancer er således en sygdom, som har store omkostninger, og en effektiv behandling er helt afhængig af en tidlig og præcis diagnosticering.

Småcellet lungecancer (SCLC) udgør ca. 25% af tilfældene, og grundbehandlingen af SCLC er kemoterapi, suppleret med bestråling af primærtumor og mediastinum ved stadium I-III (lokaliseret sygdom). Ca. 75% af alle tilfældene er af typen ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), som dækker planocellulært carcinom (ca. 35%), adenocarcinom (ca. 30%), og storcellet carcinom (ca. 10%). Behandlingen af NSCLC i Danmark omfatter alene operation, og radikal operation er kun muligt ved regional sygdomsudbredning, dvs. stadium I og II, samt i enkelte tilfælde stadium IIIa, som tilsammen kun udgør ca. 25% af patienterne. De øvrige patienter tilbydes alene symptomlindrende behandling. I USA, Canada og de fleste andre vesteuropæiske lande, inklusiv det øvrige Skandinavien, tilbydes kemoterapi eller strålebehandling ved lokalt avanceret eller fjernmetastatisk sygdom. I disse lande er 5-års overlevelsen 9-14% og stigende, men det er uklart hvorvidt dette skyldes behandlingen, tidligere diagnostik eller anden livsstil.

Prognosen er stærkt stadieafhængig, hvorfor korrekt stadieinddeling er nødvendig. For de operable stadium I og II NSCLC er 5-års overlevelsen 50-75%, men den for stadium III og IV er hhv. 10-15% og <5%.

Dansk Lunge Cancer Gruppe opstillede i 1996 et referenceprogram, som indebærer, at patienter som efter histologisk verifikation af primærtumor ikke har tegn på fjernmetastaser bedømt ud fra klinisk undersøgelse og CT-scanning af thorax og øvre abdomen, henvises til mediastinoskopi, såfremt der ikke er medicinske kontraindikationer mod en evt. lungeresektion. Ved små perifert beliggende primærtumorer uden tegn til forstørrede mediastinale lymfeknudemetastaser undlades mediastinoskopi i nogle tilfælde, men risikoen ved dette er at overse lymfeknudemetastaser i ikke-forstørrede lymfeknuder. Flere undersøgelser har vist, at sensitiviteten ved CT til mediastinal stadieinddeling kun er 60-70%, men specificiteten er ca. 90%. Der ses både forstørrede, benigne, lymfeknuder, samt små lymfeknuder med mikrometastaser, og en metaanalyse har vist en samlet nøjagtighed på ca. 80% (Dales, 1990)

Undersøgelser med PET og FDG ved lungecancer har især omhandlet diagnosticering af primærtumor, stadieinddeling, diskrimination mellem residual tumor/recidiv fra arvæv, tumorbiologi og tumor respons efter kemoterapi.

3.1 Primært søgeresultat.

En-og-firs publikationer blev identificeret ved Medline søgning og heraf opfyldte 56 (69%) inklusions kriterierne efter screening. Tredives publikationer omhandlede tekniske forhold, 23 omhandlede diagnostisk nøjagtighed, 2 omhandlede diagnostisk strategi og 1 publikation

omhandlede socio-økonomiske forhold. Ingen af publikationerne omhandlede behandlingseffekt eller patient forhold.

3.1.1 Udredning af primærtumor

Ingen af publikationerne opstillet i tabel 6 overholder alle de almindelige kriterier for evidens-baseret medicin. Alle undersøgelserne er case series, svarende til kategori III for klinisk evidens. De fleste undersøgelser er retrospektive med histologisk konfirmation som kontrol, og selv om PET opgørelserne i alle tilfælde er foregået blindet, er metoden uklar, og interobservatør variationen er ikke beskrevet.

Tabel 6 summerer de vigtigste data og konklusioner fra sammenlignende undersøgelser af PET og andre diagnostiske metoder.

Generelt viser undersøgelserne, at PET har en højere sensitivitet end CT, men kun to undersøgelser (Knight, 1996, og Marom, 1999) sammenligner PET+CT med CT alene. Ingen af de inkluderede undersøgelser sammenligner PET alene med CT alene.

3.1.2 Mediastinal stadieinddeling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Ved den primære systematiske søgning blev der inkluderet i alt 17 undersøgelser, der sammenligner PET eller PET+CT med CT til mediastinal stadieinddeling.

Ingen af publikationerne opstillet i tabel 7 overholder alle de almindelige kriterier for evidens-baseret medicin, men oftest overholdes et eller flere af kriterierne i form af nogen form for blinding og histologisk konfirmation som kontrol. Alle undersøgelserne er case series, svarende til kategori III for klinisk evidens. De fleste undersøgelser er retrospektive, og selv om PET opgørelserne i de fleste tilfælde er foregået blindet, er metoden uklar, og interobservatør variationen er ikke beskrevet. For de fleste prospektive undersøgelser gælder, at de inkluderede patienter er selekteret fra en større, ukendt patientgruppe uden klare inklusionskriterier. Derudover er PET i de fleste større undersøgelser evalueret ud fra CT beskrivelserne, hvilket medfører, at der er usikkerhed ved vurderingen af den diagnostiske nøjagtighed. En nylig undersøgelse fra Duke University (Marom et al., 1999) konkluderede, at PET+CT havde forbedret den diagnostiske nøjagtighed, specielt ved N3 sygdom, hvilket var af betydning ved stillingtagen til operabilitet. Der var ingen klare inklusionskriterier beskrevet ved denne undersøgelse. Det, at PET ikke analyseres blindet, er af mindre betydning, idet det antages, at PET ved fremtidig brug under stadieinddeling af NSCLC vil blive fusioneret med CT for at forbedre den strukturelle beskrivelse.

Alle undersøgelserne finder, at PET eller PET+CT har signifikant højere sensitivitet, specificitet, accuracy, positiv prædiktiv værdi og negativ prædiktiv værdi end CT alene. Der er imidlertid ikke foretaget ensartet evaluering af hverken PET eller CT, og PET vurdering spænder fra visuel beskrivelse af to eller flere erfarne nuklearmedicinere og/eller radiolog til semikvantitativ vurdering ud fra standardiserede optagelsesværdier med forskellige cut-off værdier. CT definitionen på forstørrede mediastinale lymfeknuder er afhængig af om cut-off værdien er >1 cm eller >1,5 cm. Der er således ingen standardiseret analyse metode, og det er vanskelig at sammenligne den diagnostiske værdi fra de forskellige undersøgelser.

Forfatterne til en undersøgelse (Vansteenkiste, 1998a), som er en undersøgelse med patientoverlap med en anden publiceret undersøgelse fra samme institution foreslår på baggrund af den høje negative prædiktive værdi for PET+CT i deres studie (95%), at en negativ PET+CT er tilstrækkelig til at udelukke N2 og N3 sygdom, hvormed mediastinoskopi kan undlades før thorakotomi. På trods af den høje positive prædiktive værdi (93%) bør mediastinoskopi udføres ved en positiv PET+CT for ikke at afskære patienter med N0 eller N1 sygdom for kurativ resektion på baggrund af en falsk positiv PET+CT.

En cost-effectiveness analyse benyttede en såkaldt ”decision-tree analysis”, til sammenligning af henholdsvis CT alene og CT + PET til at stille operationsindikationen ved NSCLC (Gambhir, 1996). Man benyttede dels en konservativ strategi, hvor mediastinoskopi blev krævet, således at ingen patient med potentielt kurabel lungecancer mistede mulighed for operation, og dels en mindre konservativ strategi, hvor mediastinoskopi kun blev udført, såfremt CT og CT + PET viste forskellige resultater. Det var en rent hypotetisk analyse baseret på sensitivitets- og specificitetsrater fra udvalgte tidligere publicerede undersøgelser. Konklusionen var, at CT + PET var særdeles cost-effektivt, med en estimeret besparelse på US \$ 1100-2200 pr. patient uden negativ betydning for den samlede patient overlevelse. Denne undersøgelse er ikke inkluderet i den ovennævnte liste af inkluderede publikationer, da den ikke opfyldte kriterierne (ingen forsøgspersoner). Konklusionen anses for at være særdeles usikker, idet den er baseret på selekterede retrospektive data. En ECRI meta-analyse, som dog alene er publiceret som abstract (Mitchell, 1998), har konkluderet, at PET som supplement til stadietildelingen af NSCLC forventes at øge overlevelse og reducere de økonomiske omkostninger, dog kun såfremt CT ikke viser tegn på fjerne metastaser eller inoperable mediastinale lymfeknudemetastaser.

3.1.3 *Identifikation af fjerne metastaser*

Seks publicerede undersøgelser omhandler anvendelsen af FDG-PET til identifikation af fjerne metastaser (tabel 8). Ingen af undersøgelserne lever op til alle kravene for evidens-baseret medicin, og klassificeres som kategori III for klinisk evidens. Undersøgelserne peger dog alle i den retning, at PET kan afgøre om forandringer, som ud fra CT eller knoglescintigrafi tyder på fjerne metastaser, er maligne eller benigne, med en forbedret negativ prædiktiv værdi. En prospektiv undersøgelse med 110 patienter (Bury, 1998) fandt, at PET har en klart bedre specificitet og positiv prædiktiv værdi end knoglescintigrafi ved knoglemetastaser fra NSCLC (hhv. 98% og 90% versus 61% og 35%). Der var diskrepans mellem undersøgelserne hos 37 patienter (34%), og PET var korrekt i de 35 af tilfældene.

Til vurdering af binyremetastaser og andre fjerne metastaser synes fordelene ved PET at være en øget sensitivitet og negativ prædiktiv værdi, sammenlignet med CT (Weder, 1998). I en undersøgelse med 94 patienter viser forfatterne, at PET korrekt finder fjerne metastaser hos 13 patienter (14%), som var planlagt til kurativ lungeresektion.

3.2 Sekundær søgning

Den sekundære systematiske søgning med opdatering frem til 1/5 2001 tilføjede 19 undersøgelser, hvoraf 10 beskrev den diagnostiske nøjagtighed (tabel 9), en den diagnostiske strategi, to terapeutiske forhold og en cost-effectiveness analyse beskrev de sundhed-økonomiske forhold.

En undersøgelse var et hollandsk prospektivt forsøg med i alt 102 patienter, hvor PET blev sammenlignet med vanlig stadieinddeling med CT og mediastinoskopi (Pieterman et al., 2000). Man fandt her en signifikant bedre nøjagtighed med PET i forhold til CT med en sensitivitet og specificitet på henholdsvis 91% og 86%, og 75% og 66%.

En hollandsk klinisk kontrolleret undersøgelse med i alt 188 patienter, randomiserede 96 patienter til standard stadieinddeling med CT og mediastinoskopi og 92 patienter til det samme + FDG-PET (van Tinteren et al., 2001). Den supplerende PET undersøgelse blev fundet omkostningseffektiv, idet antallet af unødige operationer for lungekræft blev halveret fra 41% til ca. 21% med PET ($p=0,003$). Det resulterede i, at for hver femte udførte PET undersøgelse blev en unødigt operation sparet, hovedsageligt pga. up-staging.

En tysk cost-effectiveness analyse baseret på scenarier, hvor sensitivitet og specificitet for PET baseret på publicerede resultater blev sat til h.h.v. 95% og 76% ved forstørrede mediastinale lymfeknuder, og 74% og 96% ved ikke-forstørrede lymfeknuder. Ved sidstnævnte situation var PET omkostningseffektiv pga. en høj prædiktiv værdi ved N2/N3 sygdom, men det blev konkluderet, at alle PET positive lymfeknuder bør biopteres.

To undersøgelser beskriver forhold med falsk positive hilære eller mediastinale lymfeknuder. En retrospektiv analyse af 100 NSCLC patienter beskriver 7 falsk positive, hvoraf de 6 har inflammatoriske processer, som lader op med FDG (Roberts et al., 2000). Det konkluderes, at alle positive fund skal biopteres. En anden undersøgelse beskriver 179 raske personer, der som led i helbredsundersøgelse fik foretaget PET. 50 (28%) havde synlig FDG opladning > grad 2 svarende til en fem punkt skal. Alle disse lymfeknuder var benigne og mindre end 2 cm i diameter (Kwan et al., 2001).

3.3 Konklusion

Der foreligger efterhånden mange data, der indikerer, at PET er andre undersøgelser overlegen til diagnosticering af NSCLC, både hvad angår udredning af primærtumor, mediastinal stadieinddeling og identifikation af fjernmetastaser. Det er dog svært at sammenligne resultaterne fra de forskellige undersøgelser, idet de alle er patientserier med interne kontroller (kategori III evidens). Metoderne til vurdering af PET resultatet er varierende, og der er behov for standardiserede metoder. De undersøgelser, der både har anvendt kvalitativ vurdering (visuel analyse) og semikvantitativ vurdering har ikke fundet betydende forskelle. De fleste undersøgelser har anvendt intern histologisk kontrol, men evalueringen af CT har varieret, lige som graden af lymfeknude sampling har været forskellig.

En hollandsk randomiseret undersøgelse påviser dog ved højeste evidensniveau, at PET er CT overlegen ved mediastinal stadieinddeling og tilsyneladende omkostningseffektiv. Disse resultater forsøges aktuelt reproduceret i USA og Australien i form af randomiserede undersøgelser.

3.4 Kliniske udviklingstendenser

Der er behov for større, metodologisk bedre udførte undersøgelser med klare inklusionskriterier, blindet evaluering med beregning af interobservatør variabilitet, og uafhængig patologisk data analyse med en ensartet metode for lymfeknude sampling.

En egentlig cost-effectiveness analyse kan ikke gennemføres tilfredsstillende i en undersøgelse med intern kontrol, og fremtidige prospektive patientserier undersøgelser bør være store nok til at gennemføre meningsfulde teoretiske cost-effectiveness analyser.

Det er usikkert, hvornår man får data fra kontrollerede undersøgelser med direkte diagnostiske tests, svarende til kohorte undersøgelser. I USA er der nu fuld reimbursement fra Medicare for PET ved stadieinddeling af NSCLC, og ved større institutioner i USA og Europa er PET anvendt ved de fleste former for lungecancer som rutineundersøgelse. Større randomiserede multicenter undersøgelser er iværksat, hvor patienter med NSCLC randomiseres til +/- PET inden evt. mediastinoskopi og resektion. Spørgsmålet er, om man vil undlade mediastinoskopi, såfremt PET er negativ. Det primære endepunkt er antal behandlingsændringer på baggrund af PET, mens overlevelse er et sekundært endepunkt. En lignende dansk undersøgelse er påbegyndt 1/8 2001, hvor endepunkterne består af antal operationer, overlevelse, patient komfort og økonomi.

Teknikken synes lovende i forhold til andre diagnostiske metoder, men ingen data har endnu vist, at metoden fører til forbedret håndtering af patienterne, forbedret overlevelse eller sundhedsøkonomiske gevinster.

3.5 Baggrundsreferencer og inkluderede referencer

1. Boisselle PM, Patz-EF J, Vining DJ, Weissleder R, Shepard JA, McLoud TC. Imaging of mediastinal lymph nodes: CT, MR, and FDG PET. *RadioGraphics* 1998; 18:1061-1069.
2. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Dixon J, McNicholas MM, Mueller PR. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995; 194:131-134.
3. Brown RS, Leung JY, Kison PV, Zasadny KR, Flint A, Wahl RL. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 1999; 40:556-565.
4. Bury T, Paulus P, Dowlati A, Corhay JL, Weber T, Ghaye B, Schoffers J, Limet R, Albert A, Rigo P, Radermecker M. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9:2560-2564.
5. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Hustinx R, Radermecker M, Rigo P. Staging of non-small-cell lung cancer by whole-body fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:204-206.
6. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM, Limet R, Rigo P, Radermecker M. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *Eur Respir J* 1996; 9:410-414.
7. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1244-1247.
8. Chin R, Ward R, Keyes JW, Choplin RH, Reed JC, Wallenhaupt S, Hudspeth AS, Haponik EF. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2090-2096.
9. Dales RE, Stark RM, Raman S. Computed tomography to stage lung cancer. *Am Rev Resp Dis* 1990;141:1096-1101.
10. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Forslag til referenceprogram. Undersøgelse og behandling af lungecancer. Palshof, T. 1-76. 1996. Århus.
11. Dewan NA, Gupta NC, Redepenning LS, Phalen JJ, Frick MP. Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. Potential role in evaluation and management. *Chest* 1993; 104:997-1002.
12. Dewan NA, Reeb SD, Gupta NC, Gobar LS, Scott WJ. PET-FDG imaging and transthoracic needle lung aspiration biopsy in evaluation of pulmonary lesions. A comparative risk-benefit analysis. *Chest* 1995; 108:441-446.
13. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. *Chest* 1997; 112:416-422.
14. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, et al. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small-cell-lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 37-42.
15. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz-EF J, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1348-1352.
16. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz-EF J, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:130-139.

17. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz-EF J, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1369-1373.
18. Frank A, Lefkowitz D, Jaeger S, Gobar L, Sunderland J, Gupta N, Scott W, Mailliard J, Lynch H, Bishop J, et al. Decision logic for retreatment of asymptomatic lung cancer recurrence based on positron emission tomography findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:1495-1512.
19. Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I, Maddahi J. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma [see comments]. *J Nucl Med* 1996; 37:1428-1436.
20. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, Hart E, Hoh CK, Valk PE, Emi T, Phelps ME. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. *J Clin Oncol* 1998; 16:2113-2125.
21. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997; 10, 1547-1551.
22. Gould MK, Lillington GA. Strategy and cost in investigating solitary pulmonary nodules. *Thorax* 1998; 53 Suppl 2:S32-S37.
23. Graeber GM, Gupta NC, Murray GF. Positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose is efficacious in evaluating malignant pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:719-727.
24. Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder PL, Reske SN. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [¹⁸F]FDG positron emission tomography (PET). *Thorax* 1997; 52:438-441.
25. Gupta N, Gill H, Graeber G, Bishop H, Hurst J, Stephens T. Dynamic positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesions. *Chest* 1998; 114:1105-1111.
26. Gupta NC, Frank AR, Dewan NA, Redepenning LS, Rothberg ML, Mailliard JA, Phalen JJ, Sunderland JJ, Frick MP. Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1992; 184:441-444.
27. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET [see comments]. *J Nucl Med* 1996; 37:943-948.
28. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 1999; 229:286-291.
29. Hebert ME, Lowe VJ, Hoffman JM, Patz EF, Anscher MS. Positron Emission Tomography in the Pretreatment Evaluation and Follow-Up of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Radiotherapy: Preliminary Findings. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(4):416-421.
30. Hubner KF, Buonocore E, Singh SK, Gould HR, Cotten DW. Characterization of chest masses by FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 1995; 20:293-298.
31. Hubner KF, Buonocore E, Gould HR, Thie J, Smith GT, Stephens S, Dickey J. Differentiating benign from malignant lung lesions using "quantitative" parameters of FDG PET images. *Clin Nucl Med* 1996; 21:941-949.
32. Ichiya Y, Kuwabara Y, Sasaki M, Yoshida T, Omagari J, Akashi Y, Kawashima A, Fukumura T, Masuda K. A clinical evaluation of FDG-PET to assess the response in radiation therapy for bronchogenic carcinoma. *Ann Nucl Med* 1996; 10:193-200.

33. Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FC, Bassa P, Wong WH, Yang DJ, Endo K, Podoloff DA. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995; 36:788-793.
34. Kiffer JD, Berlangieri SU, Scott AM, Quong G, Feigen M, Schumer W, Clarke CP, Knight SR, Daniel FJ. The contribution of ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 19:167-177.
35. Knight SB, Delbeke D, Stewart JR, Sandler MP. Evaluation of pulmonary lesions with FDG-PET. Comparison of findings in patients with and without a history of prior malignancy. *Chest* 1996; 109:982-988.
36. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K, Iwata R, Ido T. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med* 1990; 31:1927-1932.
37. Kutlu CA, Pastorino U, Maisey M, Goldstraw P. Selective use of PET scan in the preoperative staging of NSCLC. *Lung Cancer* 1998; 21:177-184.
38. Lewis P, Griffin S, Marsden P, Gee T, Nunan T, Malsey M, Dussek J. Whole-body ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet* 1994; 344:1265-1266.
39. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, Patz EF, Coleman RE. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med* 1994; 35:1771-1776.
40. Lowe VJ, Duhainglongsod FG, Patz EF, DeLong DM, Hoffman JM, Wolfe WG, Coleman RE. Pulmonary abnormalities and PET data analysis: a retrospective study [see comments]. *Radiology* 1997; 202:435-439.
41. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, Karis J, Hubner K, Delbeke D, Heiberg EV, Patz EF, Coleman RE. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998; 16:1075-1084.
42. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999; 212: 803-809.
43. Minn H, Zasadny KR, Quint LE, Wahl RL. Lung cancer: reproducibility of quantitative measurements for evaluating 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake at PET. *Radiology* 1995; 196:167-173.
44. Miyauchi T, Wahl RL. Regional 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake varies in normal lung. *Eur J Nucl Med*. 1996;23:517-23.
45. Mountain CF. Revisions in the international system for staging of lung cancer. *Chest* 111, 1710-1717. 1997.
46. Nieweg OE. Potential applications of positron emission tomography in surgical oncology. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:415-24.
47. Nolop KB, Rhodes CG, Brudin LH, Beaney RP, Krausz T, Jones T, Hughes JMB. Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer* 1987; 60:2682-2689.
48. Patz-EF J, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Burrowes P, Coleman RE, Goodman PC. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 1993; 188:487-490.
49. Patz EF, Lowe VJ, Goodman PC, Herndon J. Thoracic nodal staging with pet imaging with ¹⁸F FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1995;108:1617-21.
50. Patz-EF J, Lowe VJ, Hoffman JM, Paine SS, Harris LK, Goodman PC. Persistent or recurrent bronchogenic carcinoma: detection with PET and 2-[F-18]-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1994; 191:379-382.
50. Pearson FG. Staging of the mediastinum. Role of mediastinoscopy and computed tomography. *Chest* 1993; 103:346S-348S.

51. Prauer HW, Weber WA, Romer W, Treumann T, Ziegler SI, Schwaiger M. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue [18f]fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. *Br J Surg* 1998; 85:1506-1511.
52. Rege SD, Hoh CK, Glaspy JA, Aberle DR, Dahlbom M, Razavi MK, Phelps ME, Hawkins RA. Imaging of pulmonary mass lesions with whole-body positron emission tomography and fluorodeoxyglucose. *Cancer* 1993; 72:82-90.
53. Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Akashi Y, Yoshida T, Fukumura T, Murayama S, Ishida T, Sugio K, Masuda K. The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study with X-ray computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:741-747.
54. Sazon DA, Santiago SM, Soo-Hoo GW, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M, Blahd W, Williams AJ. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:417-421.
55. Scott W, Schwabe JL, Gupta NC, Dewan NA, Reeb SD, Sugimoto JT, et al. Positron emission tomography of lung tumors and mediastinal lymph nodes using F-18-fluorodeoxyglucose. *Ann Thorac Surg* 1994;58:698-703.
56. Scott WJ, Gobar LS, Terry JD, Dewan NA, Sunderland JJ. Mediastinal lymph node staging of non-small-cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:642-8.
57. Scott WJ, Gobar LS, Hauser LG, Sunderland JJ, Dewan NA, Sugimoto JT. Detection of scalene lymph node metastases from lung cancer. Positron emission tomography [published erratum appears in *Chest* 1995 Jun;107(6):1776]. *Chest* 1995; 107:1174-1176.
58. Scott WJ, Shepherd J, Gambhir SS. Cost-effectiveness of FDG-PET for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:1876-1883.
59. Slosman DO, Spiliopoulos A, Couson F, Nicod L, Louis O, Lemoine R, Donath A, Junod AF. Satellite PET and lung cancer: a prospective study in surgical patients. *Nucl Med Commun* 1993; 14:955-961.
60. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK, Weder W. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997; 202:441-446.
61. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB, Myers RW, Lutrin CL. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1573-1581.
62. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Verschakelen JA, Nackaerts KL, Mortelmans LA. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. *Leuven Lung Cancer Group. Chest* 1997; 112:1480-1486.
63. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De LP, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A, Deneffe GJ, Nackaerts KL, Verschakelen JA, Lerut TE, Mortelmans LA, Demedts MG. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:2142-2149.
64. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De LP, Dupont PJ, Verbeken EK. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N2 non-small-cell lung cancer: a prospective pilot study. *The Leuven Lung Cancer Group. Ann Oncol* 1998; 9:1193-1198.
65. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De LP, De WW, Verbeken EK, Nuyts JL, Maes FP, Bogaert JG. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatomometabolic PET-CT fusion images

improve the localisation of regional lymph node metastases? The Leuven Lung Cancer Group. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1495-1501.

66. Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994; 191:371-377.
67. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schulthess GK, Steinert HC. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:886-892.

Sekundær søgning

68. Berlangieri SU, Scott AM, Knight SR, Fitt GJ, Hennessy OF, Tochon-Danguy HJ, Clarke CP, McKay WJ. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16 Suppl 1:S25-S30.
69. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N, Rigo P, Bartsch P. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14:1376-1380.
70. Changlai SP, Tsai SC, Chou MC, Ho YJ, Kao CH. Whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography to restage non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2001; 8:337-339.
71. Charron M, Beyer T, Bohnen NN, Kinahan PE, Dachille M, Jerin J, Nutt R, Meltzer CC, Villemagne V, Townsend DW. Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner. *Clin Nucl Med* 2000; 25:905-910.
72. Collins BT, Lowe VJ, Dunphy FR. Initial evaluation of pulmonary abnormalities: CT-guided fine-needle aspiration biopsy and fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography correlation. *Diagn Cytopathol* 2000; 22:92-96.
73. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, Moka D, Theissen P, Lauterbach KW, Schicha H. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable non-small cell lung cancer: priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1598-1609.
74. Dunagan D, Chin R, Jr., McCain T, Case L, Harkness B, Oaks T, Haponik E. Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2001; 119:333-339.
75. Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, Patz EF, Jr. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology* 2000; 215:886-890.
76. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest* 2000; 117:773-778.
77. Kalff V, V, Hicks RJ, MacManus P, Binns DS, McKenzie AF, Ware RE, Hogg A, Ball DL. Clinical Impact of (18)F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study. *J Clin Oncol* 2001; 19:111-118.
78. Kim S, Park CH, Han M, Hwang S, Lee C, Pai M. The clinical usefulness of F-18 FDG coincidence PET without attenuation correction and without whole-body scanning mode in pulmonary lesions comparison with CT, MRI, and clinical findings. *Clin Nucl Med* 1999; 24:945-949.
79. Kwan A, Seltzer M, Czernin J, Chou MJ, Kao CH. Characterization of hilar lymph node by 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in healthy subjects. *Anticancer Res* 2001; 21:701-706.

80. Liewald F, Grosse S, Storck M, Guhlmann A, Halter G, Reske S, Sunder-Plassmann L. How useful is positron emission tomography for lymphnode staging in non- small-cell lung cancer? *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48:93-96.
81. Magnani P, Carretta A, Rizzo G, Fazio F, Vanzulli A, Lucignani G, Zannini P, Messa C, Landoni C, Gilardi MC, Del Maschio A. FDG/PET and spiral CT image fusion for medistinal lymph node assessment of non-small cell lung cancer patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40:741-748.
82. Patz EF, Jr., Connolly J, Herndon J. Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:769-774.
83. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, Fidler V, Pruim J, Groen HJ. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron- emission tomography. *N Engl J Med* 2000; 343:254-261.
84. Van Tinter H, Hoekstra OS, Smit EF, Verboom P, Boers M. Towards less futile surgery in non-small cell lung cancer? A randomized clinical trila to evaluate the cost-effectiveness of positron emission tomography. *Control Clin Trials* 2001; 22: 89-98.
85. Weng E, Tran L, Rege S, Safa A, Sadeghi A, Juillard G, Mark R, Santiago S, Brown C, Mandelkern M. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG- PET imaging in potentially resectable lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2000; 23:47-52.

4. Solitære lungeinfiltrater

Et solitært lungeinfiltrat (SLI) defineres som en enkel sfærisk læsion i lunge uden samtidig hilusforstørrelse eller atelektase. Læsionen må ikke overstige 4 cm i diameter.

SLI findes oftest accidentielt i forbindelse med et almindeligt thoraxrøntgen, oftest ved lunge-hjerte status inden et operativt indgreb, og SLI udgør ca. 15% af alle lungecancer tilfælde (American Cancer Society).

Prævalensen og incidensen af SLI i Danmark er ukendt. Hvis det antages, at forholdene i Danmark svarer til de amerikanske er der årligt ca. 1500 årlige nye tilfælde. Af disse kræver ca. 1/3, dvs. ca. 500 tilfælde, ikke yderligere opfølgning, på grund af patienten alder, konkurrerende sygdomme, tidligere røntgenundersøgelser m.m. Resten undersøges yderligere. Antallet af de undersøgte SLI som er benigne, enten uden fra en histologisk vurdering eller follow-up er ukendt, men det anslås, at ca. halvdelen af de undersøgte tilfælde er benigne. De benigne tilstande er hyppigst infektiøse granulomer (80% af de benigne), som coccidiomykose, histoplasmose og tuberkulose. Sjældnere benigne tilfælde er f. eks. hamartomer, ikke-infektiøse granulomer, infektioner og vaskulære læsioner. Således anslås det, at der i Danmark årligt er ca. 500 tilfælde af maligne SLI, dvs. lungecancer.

Udredning af SLI kan variere fra afdeling til afdeling og er afhængig af en individuel vurdering af risikofaktorer. Disse udgør alder, tobaksanamnese, tidligere kræftsygdomme, samt specifikke forhold vedrørende den røntgenologiske læsion, f. eks. stabilitet af læsionen gennem de sidste 2 år, eventuelle forkalkninger og morfologi.

Lungemedicinsk udredning er almindelig, og den endelige diagnose fås efter biopsi. Bronkoskopi er førstevalgs undersøgelse, men ofte er perkutan finnålsbiopsi nødvendig på grund af læsionernes perifere beliggenhed i lungerne. Hvis disse undersøgelser er negative, og patienten er vurderet som havende høj cancerrisiko, vælges ofte thorakoskopi eller thorakotomi. Cytologisk undersøgelse af ekspektorat har tidligere været benyttes, men metoden har ingen værdi og anvendes stort set ikke mere. Værdien af nyere molekylærbiologiske metoder til påvisning af cancerrelaterede mutationer er under udredning.

Da det forventes, at mindst ca. 50% af alle SLI er benigne er der et behov for forbedret diagnostik for at undgå unødige invasive undersøgelser. CT anvendes ofte som supplement til konventionel røntgenundersøgelse på grund af en større nøjagtighed, specielt med hensyn til identifikation af forkalkninger. CT har dog ikke kunnet reducere frekvensen af invasive undersøgelser, og værdien af PET til at skelne mellem maligne og benigne læsioner har derfor været undersøgt. Siden januar 1998 har der i USA været fuld dækning fra Medicare til FDG scanning med enten dedikeret PET kamera eller hybrid-PET til udredning af SLI. Medicare dækker således ikke invasive undersøgelser udført på patienter med en negativ PET, med mindre specielle argumenter taler for det.

4.1 Primært søgeresultat

Synten publikationer blev fundet ved Medline og Cochrane søgningen, og heraf opfyldte 12 (71%) inklusionskriterierne for denne analyse. To publikationer omhandlede tekniske forhold, seks publikationer omhandlede diagnostisk nøjagtighed, tre publikationer omhandlede diagnostisk

strategi og en publikation omhandlede patient relaterede forhold. Tabel 10 viser en oversigt over de inkluderede publikationer, der omhandlede diagnostisk nøjagtighed og strategi.

Alle undersøgelserne er case series svarende til kategori III for klinisk evidens, og ingen af publikationerne overholder alle de almindelige kriterier for evidens-baseret medicin. Der er oftest benyttet histologisk konfirmation som kontrol, i enkelte tilfælde med follow-up som kontrol. De fleste undersøgelser er retrospektive. Interobservatør variationen er beskrevet i 2 af undersøgelserne, men flere undersøgelser gælder, at der var varierende blinding af de kliniske data, bortset fra den histologiske standard. For de fleste prospektive undersøgelser gælder, at de inkluderede patienter er selekteret fra en større, ukendt patientgruppe uden klare inklusionskriterier. Generelt kan resultaterne ikke umiddelbart overføres til patientgrupper med SLI på grund af selektions bias, idet prævalensen af malignitet i undersøgelses populationerne var væsentligt højere end forventet.

De fleste undersøgelser fandt en relativt høj sensitivitet og specificitet for PET. En undersøgelse sammenlignede nøjagtigheden for PET og finnålsbiopsi (FN) og fandt, at PET havde en væsentlig større sensitivitet, men lavere specificitet end FN (Dewan, 1995). En undersøgelse (Dehaylongsod, 1995) forsøgte af beregne sandsynligheden for få en positiv scanning, hvis læsionen var malign (likelihood ratio, LR) ved forskellige cut-off værdier ved den semikvantitative analyse (SUV). Resultatet viste, at jo større opladning, jo større sandsynlighed for malignitet.

Sensitiviteten og specificiteten varierede fra henholdsvis 90-100% og 69-90%, afhængigt af hvorvidt PET analysen var udført visuelt eller semikvantitativt, idet sidstnævnte metode gav den højeste specificitet. Inklusionskriterierne varierede tilsvarende med en øvre grænse for læsionens størrelse fra 3,0 cm til >4,5 cm. Jo større læsion, jo større sandsynlighed for malignitet og derved jo større prævalens af malignitet i undersøgelserne.

Tre undersøgelser beregnede LR for nærmere specificerede cut-off værdier af SUV, bestemt retrospektivt (Gupta, 1996; Dewan, 1997; Lowe, 1998). Undersøgelserne gav ensartede resultater og konkluderede, at PET alene er den bedste prædiktør for malignitet. De tre undersøgelser har dog alle en prævalens for malignitet, der var højere end forventet, og resultaterne kan derfor ikke umiddelbart overføres til større populationer.

Lige som ved stadieinddelingen af NSCLC er der udført en "decision-tree analysis" for cost-effectiveness af PET ved SLI (Gambhir, 1998). Her blev 4 forskellige strategier sammenlignet. CT + PET viste sig at være den mest effektive metode med en estimeret besparelse på US \$ 91-2200, sammenlignet med andre strategier som vent-og-se, umiddelbar resektion, og CT vurdering. Størrelsen af besparelsen afhæng af risikoen for malignitet vurderet ud fra de kendte risikofaktorer. Denne analyse var dog baseret på selekterede sensitivitet- og specificitetsrater udvalgt fra få selekterede publikationer. De økonomiske beregninger er ligeledes usikre, bl.a. fordi omkostningerne til PET er afhængig af metodens tilgængelighed.

En ECRI meta-analyse (alene publiceret som abstract) har samtidig fundet modstridende resultater (Mitchell, 1998). Generel SLI diagnostik med PET øger de økonomiske omkostninger og reducerer den samlede overlevelse. Forfatterne anbefaler, at CT initialt efterfulgt af nålebiopsi er standard, og PET alene er kan benyttes til at bekræfte negative resultater.

4.2 Sekundært søgeresultat

Ved gentagelse af søgningen fra 1/8 1999 – 1/5 2001 med de samme søgemetoder blev der inkluderet 4 undersøgelser, heraf en af tekniske kvalitet, en diagnostisk (tabel 8) og to cost-effectiveness analyser, som dog ikke var prospektive, men alene var udført på værdier for diagnostisk nøjagtighed, som var baseret på udvalgte undersøgelser.

Halter et al. (2000) præsenterede en undersøgelse med i alt 67 læsioner blandt 63 patienter og fandt en sensitivitet og specificitet på h.h.v. 84% og 82%.

Desuden blev der publiceret såkaldt meta-analyse, som dog alene var baseret på de publicerede case-series, og trods en omfattende litteratursøgning er værdien af en sådan undersøgelse tvivlsom, idet de inkluderede undersøgelser hovedsageligt var små og ublindede (Gould et al., 2001). Det blev på baggrund heraf konkluderet, at PET er en præcis undersøgelse for læsioner > 1 cm med en høj sensitivitet og moderat specificitet.

En tysk cost-effectiveness analyse baseret på en kohorte af 62-årige mænd og en sensitivitet og specificitet for malignitet på h.h.v. 95% og 80% viste, at PET ikke var omkostningseffektivt frem for en "wait and watch strategi", men frem for en strategi med eksplorativ thorakotomi for lavrisiko patienter. Det blev skønnet, at metoden kun ville være sparsomt ressourcekrævende frem for wait and watch og potentielt være livsforlængende (Dietlien et al., 2000).

En japansk decision-tree analyse fandt, at PET + CT potentielt kunne øge den forventede restlevetid med 7,3 måneder frem for CT alene, men at metoden ikke var omkostningseffektiv efter japanske forhold (Kosuda et al., 2000).

4.3 Konklusion

De publicerede data viser samstemmende, at PET har en meget høj diagnostisk nøjagtighed og kan forbedre diagnostikken af SLI. Der er dog ikke publiceret hverken prospektive eller retrospektive undersøgelser, der indeholder overlevelseshdata. Undersøgelserne kan ikke umiddelbart sammenlignes på grund af forskellige inklusionskriterier, og den høje prævalens af malignitet tyder på en alvorlig selektions bias, der formentlig kan medføre overfortolkning af den diagnostiske nøjagtighed. Alle undersøgelserne er patientserier med intern kontrol (evidens kategori III).

4.4 Kliniske udviklingstendenser

PET er nu en standard undersøgelse af SLI flere steder Europa og USA, med fuld re-imbursement fra Medicare. Dette gør gennemførelse af nødvendige kontrollerede undersøgelser mindre sandsynlig, og egentlige randomiserede undersøgelser kan derfor ikke forventes gennemført. Der er behov for metodologisk bedre udførte undersøgelser med klare inklusionskriterier, blindet evaluering med beregning af interobservatør variabilitet, og uafhængig patologisk data analyse. En egentlig cost-effectiveness analyse kan ikke gennemføres tilfredsstillende ved en undersøgelse med intern kontrol, og fremtidige prospektive undersøgelser bør være store nok til at gennemføre meningsfulde teoretiske cost-effectiveness analyser.

I USA forsøger man at gennemføre multicenter undersøgelser, der opfylder ovennævnte krav, og resultatet heraf kan have betydning for den fremtidige anvendelse af PET i Danmark. Der er dog store nationale forskelle i sundhedsvæsenets opbygning og styring, og en lignende undersøgelse bør derfor gennemføres i Danmark.

4.5 Baggrundsreferencer og inkluderede referencer

1. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM, et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *Eur Resp J* 1996;9:410-14.
2. Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules: a Bayesian approach. *Am Rev Resp Dis* 1986;134:449-52.
3. Dewan NA, Reeb SD, Gupta NC, Gobar LS, Scott WJ. PET-FDG imaging and transthoracic needle lung aspiration biopsy in evaluation of pulmonary lesions: a comparative risk-benefit analysis. *Chest* 1995;108:441-6.
4. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of f-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:130-140. (b)
5. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med* 1996;37:943-8.
6. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis: Part 1. Theory. *Radiology* 1993;186:405-13.
7. Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis: Part 2. Application. *Radiology* 1993;186:415-22.
8. Gurney JW, Swensen SJ. Solitary pulmonary nodules: determining the likelihood of malignancy with neural network analysis. *Radiology* 1995;196:823-9.
9. Karlinsky JB, Lau J, Goldstein RH. Solitary pulmonary nodule. In: Decker BC, ed. *Decision Making in Pulmonary Medicine*. Philadelphia: Mosby Year Book, Inc.; 1991.
10. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1348-52. (a)
11. Lowe VJ, DeLong DM, Hoffman JM, Coleman RE. Optimum scanning protocol for FDG-PET evaluation of pulmonary malignancy. *J Nucl Med* 1995;36:883-7.
12. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, Hart E, Hoh CK, Valk PE, Emi T, Phelps ME. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. *J Clin Oncol* 1998, 16 (6):2113-2125.
13. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz-EF, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PE. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 1998, 170 (5):1369-1373.
14. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, Karis J, Hubner K, Delbeke D, Heiberg EV, Patz EF, Coleman RE. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998, 16 (3):1075-1084.
15. Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. *Chest* 1997, 112 (2):416-422.
16. Hubner KF, Buonocore E, Gould HR, Thie J, Smith GT, Stephens S, Dickey J. Differentiating benign from malignant lung lesions using "quantitative" parameters of FDG PET images. *Clin Nucl Med* 1996, 21 (12):941-949.

Sekundær søgning

17. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, Moka D, Theissen P, Lauterbach KW, Schicha H. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: a decision analysis based on cost reimbursement in Germany. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1441-1456.
18. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285:914-924.
19. Halter G, Storck M, Guhlmann A, Frank J, Grosse S, Liewald F. FDG positron emission tomography in the diagnosis of peripheral pulmonary focal lesions. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48:97-101.
20. Kosuda S, Ichihara K, Watanabe M, Kobayashi H, Kusano S. Decision-tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of chest 2- fluoro-2-D-[(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with pulmonary nodules (non-small cell lung carcinoma) in Japan. *Chest* 2000; 117:346-353.

5. Colorectal cancer

Colorectal cancer udgør 14% af alle cancer i Danmark (1994). Aktuelt med er der årligt 1642 nye tilfælde blandt mænd og 1656 nye tilfælde blandt kvinder. Hyppigheden af coloncancer er stigende og den højeste i Norden, mens hyppigheden af rectal cancer er let faldende. Dødeligheden af colorectal cancer er den største i Europa, med en ikke-korrigeret 5-års overlevelse på 35-40%. Dette overgås kun af lungekræft og brystkræft.

Risikofaktorer er familiær polyposis, alder over 50 år, samt inflammatorisk tarmsygdom. Metastatisk sygdom med spredning til lever, bughule eller lunger ses på diagnose tidspunktet hos ca. 25% af patienterne, og en dansk befolkningsstikprøve fra 1996 viste at kun 11% af tumorerne ikke var vokset gennem tarmvæggen på operationstidspunktet (Kronborg et al, 1998).

Nøjagtig præoperativ diagnostik er derfor yderst vigtig. Dette inkluderer normalt coloskopi som suppleres med dobbeltkontrast røntgen undersøgelse af colon, såfremt ileocecalstedet ikke er identificeret ved endoskopien. Alternativt kan benyttes sigmoideoskopi og dobbeltkontrast-undersøgelse. Præoperativ biopsi er nødvendig ved tumorer i rectum af hensyn til evt. stomi, lav anastomose og evt. præoperativ strålebehandling. Vurdering af metastatisk sygdom udføres ved røntgen af thorax og ultralyd (UL) eller CT-scanning af leveren. Gynækologisk undersøgelse er nødvendig for at vurdere mulig indvækst i blære eller genitalia interna.

Opfølgning med henblik på tidlig påvisning af recidiv er ressourcekrævende og øger kun overlevelsen få procent. Ca. 80% af recidiverne opstår inden for de første 2 år, og de fleste publicerede data tyder på, at rutineundersøgelser med objektiv undersøgelse, radiologiske undersøgelser og blodprøver, inklusiv carcinoembryonalt antigen (CEA) ikke er bedre end udførelse af de samme undersøgelser ved symptomer.

Kirurgisk behandling er afgørende for resultatet. Afhængig af den peroperative og patologiske stadietildeling kan der suppleres med kemoterapi, som er standard ved Duke C cancer coli. Ved lokalt avanceret, inoperabel cancer coli eller fjernmetastaser benyttes ofte kemoterapi. Dette medfører lindring og giver en median overlevelsesgevinst på 4-6 måneder, men medfører ikke helbredelse. Ved isolerede lever- eller lungemetastaser tilbydes oftest metastasekirurgi, som også forbedrer median overlevelsen.

Patienter med fikseret rectal cancer tilbydes præoperativ strålebehandling, mens præoperativ strålebehandling ikke er standard ved ikke-fikseret cancer recti.

5.1 PET

De første PET undersøgelser ved colorectal cancer omhandlede levermetastaser og vurdering af spredning/operabilitet. Enkelte undersøgelser har anvendt metoden som præoperativ stadietildeling inden den primære operation, men de fleste undersøgelser har omhandlet patienter med mistanke af recidiv, enten på klinisk basis (nytilkomne symptomer), på baggrund af stigende CEA, eller til vurdering af recidiv, når CT scanning er negativ eller tvivlsom på grund af cikatricielle forandringer.

5.2 Primært søgeresultat

Der blev i alt identificeret 34 publikationer, hvoraf 22 opfyldte inklusionskriterierne for søgningen. Af disse var 9 undersøgelser af teknisk karakter, mens 12 var diagnostiske og 1 anslog den terapeutiske betydning af PET, mens den dette også blev let omtalt i 2 undersøgelser af diagnostisk karakter. Tabel 11 beskriver de vigtigste målfigurer for de diagnostiske undersøgelser ved primær stadieinddeling og evaluering af levermetastaser, mens tabel 12 omhandler vurdering af recidiv. Ikke alle undersøgelser sammenlignede PET med en anden diagnostisk standard, som f.eks. MRI, ultralyd eller CT, og generelt var der alene interne kontrolgrupper, idet undersøgelserne alle var case series med høj prævalens af malignitet. De anslåede nøjagtigheder er derfor behæftet med usikkerhed og inderholder flere fejlkilder. De publicerede data har samlet et lavt evidensniveau (kategori III), med de vigtigste fejlkilder som lavt patientantal, selektion og manglende blinding. Desværre er en del af undersøgelserne udført med ublindet billedanalyse.

Valk et al (1999) udførte en undersøgelse med 115 patienter, hvor prævalensen af recidiv var 101 patienter. Dette er en af de største og mest veludførte undersøgelser, hvor den diagnostiske nøjagtighed for PET var 93%, mens den kun var 75% for CT. Det var en prospektiv undersøgelse, men billedanalysen blev ikke udført blindet. Imidlertid blev PET resultatet revurderet uafhængigt og blindet, og det blev på den baggrund konkluderet, at PET er klar bedre end CT scanning til at diagnosticere recidiv, specielt når der er tvivl om CT scanningens resultat og der er forhøjet CEA.

Samme undersøgelse evaluerede også levermetastaser selektivt idet 57 af de 115 inkluderede patienter havde levermetastaser, men de resterende 58 patienter fungerede som kontrol. Også her fandt man en høj sensitivitet ved PET på 95% og 84% for CT, mens den samlede nøjagtighed var henholdsvis 97% og 90%.

Endvidere har samme forfatter udført teoretiske konsekvensberegninger af de diagnostiske gevinster og angivet en potentiel besparelse på 3003 US \$ pr. PET undersøgelse. Denne besparelse antages at fremkomme ved sparede, unødige operationer.

Flamen et al (1999) evaluerede den terapeutiske betydning af FDG-PET ved stadieinddeling af recidiv. Blandt 73 patienter med recidiv fandt man, at der var diskrepans mellem PET og konventionel billeddiagnostik i 21 tilfælde, og at PET var korrekt i 19 af disse, hvilket ændrede behandlingen i disse tilfælde. Der foreligger dog ingen resultater om ændret overlevelse eller behandlingsomkostninger.

5.2 Sekundær søgning

Ved gentagelse af søgningen fra 1/8 1999 – 1/5 2001 med de samme søgemetoder blev der inkluderet 9 undersøgelser, heraf en af teknisk karakter, syv af diagnostisk karakter (tabel 13) og en med fokus på terapeutisk strategi. Desuden blev der publiceret en form for meta-analyse og en større oversigtsartikel. Søgningen styrkede ikke evidensen for fordele ved at benytte PET, hverken ved primær udredning, vurdering af levermetastaser eller ved vurdering ved mistanke om recidiv. Meta-analysen gennemgik hele litteraturen på området efter en grundig søgeprocedure. De enkelte inkluderede undersøgelser var alle med styrke III C evidens, og selv om den samlede sensitivitet og specificitet blev sat til over 90%, og den gennemsnitlige frekvens af PET inducerede

behandlingsændringer var 29%, er der fortsat ikke publiceret prospektive data, der påviser egentlige behandlingsmæssige eller sundhedsøkonomiske gevinster.

5.3 Konklusion og kliniske udviklingstendenser

Den samlede evidens for brug af FDG-PET ved colorectal cancer er fortsat sparsom, og der er behov for større veludførte undersøgelser, med større kontrolgrupper for at minimere selektionsbias, og ublindet billedanalyse er nødvendig. I USA er FDG-PET blevet godkendt som led i den diagnostiske udredning af recidiv ved colorectal cancer med fuld reimbursement fra Medicare. Metoden benyttes her især ved forhøjet CEA, når CT ikke kan skelne mellem recidiv og arvæv.

Den store efterspørgsel for kliniske PET scanninger, specielt i USA, gør det svært at inkludere patienter i protokollerede undersøgelser, og det er usikkert om den nødvendige evidens vil blive frembragt ved prospektive undersøgelser.

PET kan muligvis bidrage med vigtige oplysninger i udvalgte tilfælde, hvis man fortsat mistænker recidiv efter negative initiale undersøgelser. Såfremt den diagnostiske nøjagtighed fra de eksisterende data kan bekræftes ved større prospektive undersøgelser vil PET formentlig være den mest præcise undersøgelse til vurdering af recidiv af colorectal cancer. Det vides ikke om en diagnostisk gevinst har terapeutiske implikationer, idet recidiverende colorectal cancer kun i sjældne tilfælde kan helbredes. Dog kan operation for solitære metastaser forventes udført på et bedre selektionsgrundlag, idet indgreb kan spares på patienter, hvor PET tyder på mere udbredt sygdom.

Det er derfor nødvendigt at gennemføre cost-effectiveness undersøgelser med tilstrækkelig styrke, hvor der endvidere inkluderes undersøgelser af patienternes livskvalitet. Derudover bør prospektive undersøgelser fremover sammenligne PET med hybrid-PET og medinddrage vurderinger af semi-kvantitative analyser.

5.4 Baggrundsreferencer og inkluderede referencer:

1. Abdel NH, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998, 206 (3):755-760.
2. Bohdiewicz PJ, Scott GC, Juni JE, Fink-Bennett D, Wilner F, Nagle C, et al. Indium-111 Oncoscint CR/OV and F-18 FDG in colorectal and ovarian carcinoma recurrences: early observations. *Clin Nucl Med* 1995;20:230-6.
3. Crippa F, Gavazzi C, Bozzetti F, et al. The influence of blood glucose levels on [18F]fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in cancer: a PET study in liver metastases from colorectal carcinomas. *Tumori* 1997, 83 (4):748-752.
4. Delbeke D, Vitole JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK, et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl Med* 1997; 38: 1196-1201.
5. Engenhardt R, Kimmig BN, Strauss LG, Hover KH, Romahn J, Haberkorn U, et al. Therapy monitoring of presacral recurrences after high dose irradiation: value of PET, CT, CEA and pain score. *Strahlentherapie und Onkologie* 1992;168:203-12.
6. Falk PM, Gupta NC, Thorson AG, Frick MP, Bowman BM, Christensen MA, et al. Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rect* 1994;37:153-6.
7. Findlay M, Young H, Cunningham D, et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil [see comments]. *J Clin Oncol* 1996, 14 (3):700-708.
8. Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, et al. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17 (3):894-901.
9. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, et al. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer [see comments]. *Ann Surg* 1998, 227 (3):319-323.
10. Ito K, Kato T, Tadokoro M, Ishiguchi T, Oshima M, Ishigaki T, et al. Recurrent rectal cancer and scar: differentiation with PET and MR imaging. *Radiology* 1992;182:549-52.
11. Keogan MT, Lowe VJ, Baker ME, et al. Local recurrence of rectal cancer: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET imaging. *Abdom Imaging* 1997, 22 (3):332-337.
12. Kievet J, Bruinvels DJ. Detection of recurrence after surgery for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:1222-5.
13. Kronborg O. Optimal follow-up in colorectal cancer patients: What tests and how often? *Semin Surg Oncol* 1994;10:217-24.
14. Kronborg O, Fenger C, Deichgraeber E, Hansen L. Follow-up after radical surgery for colorectal cancer: design of a randomized study. *Scandinav J Gastroenterol* 1988; 149(Suppl): 159-62.
15. Lai DT, Fulham M, Stephen MS, et al. The role of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg* 1996, 131 (7):703-707.
16. Miraldi F, Vesselle H, Faulhaber PF, et al. Elimination of artifactual accumulation of FDG in PET imaging of colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 1998, 23 (1):3-7.
17. Ogunbiyi OA, Flanagan FL, Dehdashti F, et al. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of positron emission tomography and computed tomography [see comments]. *Ann Surg Oncol* 1997, 4 (8):613-620.

18. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg K-G. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma: randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rect* 1995; 38:619-26.
19. Okazumi S, Isono K, Enomoto K, Kikuchi T, Ozaki M, Yamamoto H, et al. Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: characterization of tumor and assessment of effect of treatment. *J Nucl Med* 1992;33:333-339.
20. Paulus P, Hustinx R, Daenen F, et al. Usefulness of 18FDG positron emission tomography in detection and follow-up of digestive cancers. *Acta Gastroenterol Belg* 1997, 60 (4):278-280.
21. Price P, Jones T, EC PET Oncology Concerted Action and EORTC PET Study Group. Can positron emission tomography (PET) be used to detect subclinical response to cancer therapy? *Eur J Cancer* 1995;31A:1924-7.
22. Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N, Mercks E, Mortelmans L, Bormans G, et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:517-22.
23. Schlag P, Lehner B, Strauss LG, Georgi P, Herfarth C. Scar or recurrent rectal cancer: positron emission tomography is more helpful than immunoscintigraphy. *Arch Surg* 1989; 124:197-200.
24. Stark DD, Wittenberg J, Butch RJ, Ferrucci JT. Hepatic metastases: randomized, controlled comparison of detection with MR imaging and CT. *Radiology* 1987;165:399-406.
25. Strauss LG, Clorius JH, Schlag P, Lehner B, Kimmig B, Egenhart R, et al. Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation. *Radiology* 1989;170:329-32.
26. Valk PE. Sense and sensitivity: issues in technology assessment (editorial). *J Nucl Med* 1996;37:1436-7.
27. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW, et al. Whole-body PET imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg* 1999; 134: 503-11.
28. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK, et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am J Surg* 1996;171:21-6.
29. Yonakura Y, Benua RS, Brill AB, Som P, Yeh SDJ, Kemeny NE, et al. Increased accumulation of 2-deoxy-2-[18 F]fluoro-D-glucose in liver metastases from colon cancer. *J Nucl Med* 1982; 23:1133-7.

Sekundær søgning

30. Arulampalam TH, Costa DC, Loizidou M, Visvikis D, Ell PJ, Taylor I. Positron emission tomography and colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88:176-189.
31. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, Peeters M, Penninckx F, Filez L, Bleichrodt RP, Mortelmans L. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer. the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001; 37:862-869.
32. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, Cohen A, Kemeny N, Blumgart LH, Larson SM. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg*
33. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME, Gambhir SS. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41:1177-1189. 1999; 178:282-287.
34. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, Mix M, Dingeldey A, Einert A, Baier P, Farthmann EH. Impact of 18F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385:129-134.

35. Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, Ishida H, Tokunaga N, Tajima T, Makuuchi H. Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. *Oncol Rep* 2000; 7:85-87.
36. Staib L, Schirrmester H, Reske SN, Beger HG. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? *Am J Surg* 2000; 180:1-5.
37. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann Surg* 2001; 233:293-299
38. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, Birnbaum EH, Fleshman JW, Kodner IJ, Read TE. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:759-767.
39. Zhuang H, Sinha P, Pourdehnad M, Duarte PS, Yamamoto AJ, Alavi A. The role of positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in identifying colorectal cancer metastases to liver. *Nucl Med Commun* 2000; 21:793-798.

6. Hoved-hals cancer

Hoved –hals cancer defineres som cancer udgået fra mund- og næsehule, paranasale sinus, pharynx og larynx. Det drejer sig langt overvejende om planocellulære carcinomer. Mundhule og pharynx udgør tilsammen lidt over halvdelen af tilfældene, men larynx udgør ca. en fjerdedel. Der opstår ca. 1100 nye tilfælde hvert år (1996), hyppigst blandt mænd hvor incidensen er ca. 4 gange større end blandt kvinder. Årligt dør ca. 550 som følge af hoved-hals cancer (1996).

De fleste tilfælde opstår blandt mænd på 50 år og derover, og tobak og alkohol udgør de to vigtigste risikofaktorer.

De diagnostiske procedurer inkluderer ud over klinisk undersøgelse direkte eller indirekte laryngoskopi med evt. biopsi. Som led i den endelige diagnose og stadietinddeling udføres endoskopisk undersøgelse i fuld narkose og billeddiagnostik, oftest CT-scanning. Udredningen foregår i tæt samarbejde mellem onkologer og speciallæger i øre-næse-halssygdomme med henblik stadietinddeling og behandlingsplanlægning. Endvidere samarbejdes tæt med plastikkirurger, kæbekirurger og tandlæger.

Behandlingen er en kombination af kirurgi og strålebehandling og følger nationale referenceprogrammer. Strålebehandling gives efter landsdækkende principper, vejledt af den danske hoved-halscancergruppe, DAHANCA. Sygdommen er oftest lokaliseret til primærtumor og evt. regionale lymfeknuder, og fjernmetastaser er sjældne. Afgørende for valg af behandling er lokalisering af primærtumor, og der benyttes primær strålebehandling ved larynxcancer og pharynxcancer strålebehandles alene, mens strålebehandling ved visse mundhule- og spytkirtelcancer benyttes efter primært resektion, hvis dette er muligt. Strålefeltets størrelse afhænger af primærtumors størrelse og graden af regional spredning. Oftest bestråles primærtumor og regionale lymfeknuder bilateralt, hvilket medfører nedsat spyttsekretion hos 2/3 af patienterne. Nøjagtig stadietinddeling er derfor af afgørende betydning både for behandling, morbiditet og prognose.

Den samlede 5-års overlevelse for mindre tumorer uden lymfeknudespredning (stadium I og II) er 60-80%. For små, lokaliserede glottiscancer (stadium I) er 5-års overlevelsen over 90%. For stadium III gælder, at operation, inklusiv lymfeknudedissektion benyttes, og efterfølges af stråleterapi. Den samlede 5-års overlevelse er 30%.

Stadium IV uden fjernmetastaser bestråles alene, og dosering og fraktionering afhænger af patientens almentilstand og symptomer. 5-års overlevelsen er 2-25%, og for stadium IV hypopharynxcancer er 5-års overlevelsen kun 10%. I nogle tilfælde benyttes alene palliativ stråleterapi, hvilket specielt gælder ved fjernmetastaser, hvor kurativ behandling ikke er mulig. Palliativ behandling omfatter endvidere aflastende kirurgi, smertebehandling og i nogle tilfælde kemoterapi.

DAHANCA har gennem mere end 20 år organiseret en række større randomiserede undersøgelser, som har medført gradvise forbedringer af strålebehandlingen. Dette gælder både mere intensiveret strålebehandling og supplerende behandling med nitroimidazoler som strålesensitizer. Der opnås således i dag tumorkontrol hos ca. 64% af patienterne mod kun 26% i 1977.

Tobak er som det mest betydningsfulde carcinogen årsag til andre synkrone eller metakrone cancer i luftvejene eller i den øvre gastrointestinalkanal. Dette skyldes fænomenet ”field cancerization”, som kan være skyld i udviklingen af sekundære cancer, selv efter kurativ behandling. Tobak og

alkohol medfører også, at patienterne ofte lider af andre samtidige kroniske sygdomme, som iskæmisk hjertesygdom, kronisk obstruktiv lungesygdom og kroniske leverlidelser, Dette kræver specielle hensyn til behandlingen.

6.1 PET

De første resultater med FDG PET til hoved-hals cancer blev publiceret i 1992 af Bailet et al., som viste, at det var muligt at påvise primære læsioner og lymfeknudemetastaser, samt vurdere behandlingsrespons. Siden er PET blevet benyttet til primær diagnostik, vurdering af behandlingsmuligheder, respons monitorering, samt follow-up.

6.2 Primært søgeresultat

Efter søgningskriterierne blev der identificeret 69 publikationer, hvoraf 30 opfyldte VHA inklusions kriterierne. Heraf var 14 studier rent tekniske, oftest omhandlende den prognostiske værdi af PET uden at den diagnostiske værdi kunne vurderes. Seksten undersøgelser var rent diagnostiske (tabel 14-16) og vurderede nøjagtigheden af PET ved ukendt primær tumor med cervikale lymfeknudemetastaser, stadieinddeling eller vurdering af recidiv. Otte af publikationerne vurderede betydningen af PET for den terapeutiske strategi, men ingen af undersøgelserne evaluerede terapeutisk effekt, patient relaterede forhold eller cost-effectiveness.

Alle de publicerede undersøgelser var case series (kategori III evidens), med varierende grad af blinding. Generelt var der en vis selektionsbias, idet prævalensen af malignitet var høj i patientpopulationerne.

6.2.1 Ukendt primær tumor

Der blev identificeret 5 mindre undersøgelser med 13-20 patienter, alle uden kontrolgrupper (tabel 14). Analysen af PET blev foretaget med kendskab til de kliniske data, og de negative scanninger blev fulgt med en follow-up periode på op til 1 år. PET fandt primær tumor i 8-35% af tilfældende, men der var også op til 46% falsk positive. Det er svært at vurdere den terapeutiske gevinst ud fra disse data, men såfremt større prospektive undersøgelser kan bekræfte, at PET kan identificere primær tumor i udvalgte tilfælde, kan dette muligvis medføre en mere målrettet behandling som f.eks. et reduceret strålefelt.

6.2.2 Stadieinddeling

Ti publicerede undersøgelser sammenlignede PET eller PET+CT med CT eller MR, både til stadieinddeling af primær tumor og lymfeknude-regioner (tabel 15). Især det sidste kan have terapeutisk interesse, og de fleste studier angav prædiktive værdier. De bedst udførte undersøgelser med 40 patienter (Benschaou et al., 1996) og 60 patienter (Adams et al., 1998) var begge prospektive og blindede for kliniske data og testdata. Her fandt man høje specificiteter og negative prædiktive værdier (99%), men dette gjaldt også for CT eller MR. Sensitiviteten af PET var 72-90%, hvilket var væsentligt højere end andre radiologiske undersøgelser (CT 67-82%, MR 80%).

Den positive prædiktive værdi for både PET og CT/MR varierede da også fra hhv. 58-74% og 27-74%). Kan andre og større prospektive undersøgelser bekræfte disse resultater, må man konkludere, at en negativ PET med stor sandsynlighed kan udelukke lymfeknudemetastaser, hvilket er af betydning for strålefeltets størrelse. Dette vil dog formentlig have ressourcemæssige omkostninger, og en eventuelt terapeutisk gevinst må evalueres prospektivt og sammenlignes hermed.

6.2.3 *Recidiv*

Syv undersøgelser til vurdering af PET ved mistanke om recidiv af hoved-hals cancer blev inkluderet, og hovedparten af disse var ublindede og uden kontrolgruppe (tabel 16). Generelt fandt man en høj sensitivitet, men prædiktive værdier er ikke egnede til vurdering pga. selektionsbias og lavt patientantal. En prospektiv undersøgelse med 36 patienter (Kao et al., 1998) opfyldte dog de fleste krav for evidens-baseret medicin, med blinding og en prævalens af recidiv blandt patientpopulationen på 11/36. Man fandt her en sensitivitet, specificitet og nøjagtighed på 100%, 96% og 97% med 72%, 88% og 83% for CT. Derudover var PET korrekt i 5/6 tilfælde, hvor CT tog fejl. Denne undersøgelse er lovende for brugen af PET ved mistanke om recidiv, men data er endnu sparsomme og bør reproduceres i større målestok.

6.3 Sekundært søgeresultat

Ved gentagelse af søgningen fra 1/8 1999 – 1/5 2001 med de samme søgemetoder blev der inkluderet 12 undersøgelser, heraf 4 af rent teknisk karakter og 8 med diagnostisk karakter. Generelt var undersøgelserne relativt små og metodologisk ikke bedre end de allerede nævnte (tabel 17). Den største prospektive undersøgelse inkluderede 106 patienter med i alt 2196 lymfeknuder, som blev fjernet ved dissektion (Stuckensen, 2000). Her viste ultralyd at have en bedre sensitivitet end PET (h.h.v. 84% og 70%), og ingen non-invasiv undersøgelse havde bedre nøjagtighed end 76% til undersøgelse af lymfeknudemetastaser

En ublinded undersøgelse med 70 patienter med mistænkt recidiv sammenlignede PET med CT/MR ved en kort PET optagelse på kun 20 minutter (Kau, 1999). PET var her den mest nøjagtige metode med en sensitivitet på 87% og en specificitet på 94%.

6.4 Konklusion og kliniske udviklingstendenser.

De eksisterende data tyder på, at PET især kan have en vigtig diagnostisk betydning ved mistanke om recidiv efter strålebehandling, hvor klinisk undersøgelse og CT/MR er usikker pga. arvæv. Metoden er enkel at bruge, men ressourcerkrævende. Det vides ikke om en diagnostisk gevinst har terapeutiske implikationer, men en prospektiv dansk undersøgelse er undervejs. Behandling af recidiv efter strålebehandling er i Danmark alene kirurgisk, og helbredelse forekommer sjældent. I udlandet benyttes kombinationskemoterapi i stigende grad, og ved respons ses ofte samtidig palliation. Kommende større udenlandske prospektive undersøgelser af den terapeutiske gevinst af PET kan derfor ikke umiddelbart kan overføres til danske forhold.

Flere data tyder dog på, at kemoterapi ved recidiverende sygdom kan forbedre overlevelsen noget, og det kan forventes, at denne behandlingsmodalitet i større grad tages op i Danmark i løbet af de

kommende år. Dette vil i givet fald stille større krav til diagnostikken, og en løbende revurdering af værdien af PET scanning er derfor nødvendig.

Potentialet ved ukendt primærtumor og lymfeknuder metastaser synes oplagt. Denne patientgruppe kan kureres med strålebehandling alene, men strålebehandlingen gives ofte på store felter.

Identifikation af primærlæsionen kan få den terapeutiske konsekvens, at enten kan strålefeltet reduceres, eller også kan radikal behandling ikke tilbydes. Der er dog endnu for få data, og større prospektive undersøgelser afventes. Forholdet er nogenlunde tilsvarende ved stadieinddeling af hoved-halscancer med FDG-PET. Nærmere afgrænsning af tumor og lymfeknude-regioner kan medføre mere optimal strålebehandling, og endvidere hjælpe kirurger ved evt.

lymfeknudedissektion. Imidlertid er data for sparsomme endnu, og der er endnu ikke publiceret undersøgelser, hvor de terapeutiske implikationer er blevet systematisk analyseret. Der afventes større prospektive undersøgelser med overlevelse, lymfeknuderecidiv og bivirkninger til strålebehandling som endepunkter. Endvidere er der store forventninger til kombinerede PET- og CT-scannere, som udnytter den øgede følsomhed ved PET og den høje strukturelle opløsning ved CT. Data herfra er dog endnu ikke blevet publiceret.

6.5 Baggrundsreferencer og inkluderede referencer

1. www.cancer.dk. Cancer incidence in Denmark 1996. Kræftens bekæmpelse.
2. National kræftplan. Status og forslag til initiativer i relation til kræftbehandlingen. Sundhedsstyrelsen, februar 2000
3. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, et al. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998, 25 (9):1255-1260.
4. Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, et al. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. *Radiology* 1996, 200 (1):135-141.
5. Anzai Y, Minoshima S, Wolf GT, et al. Head and neck cancer: detection of recurrence with three-dimensional principal components analysis at dynamic FDG PET. *Radiology* 1999, 212 (1):285-290.
6. Aassar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, et al. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology* 1999, 210 (1):177-181.
7. Benchaou M, Lehmann W, Slosman DO, Becker M, Lemoine R, et al. The role of FDG-PET in the preoperative assessment of N-staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 332-5.
8. Braams JW, Pruim J, Freling NJM, Nikkels PGJ, Roodenburg JLN, Boering G, et al. Detection of lymph node metastases of squamous cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *J Nucl Med* 1995;36:211-6.
9. Brun E, Ohlsson T, Erlandsson K, et al. Early prediction of treatment outcome in head and neck cancer with 2-18FDG PET. *Acta Oncol* 1997, 36 (7):741-747.
10. Collins BT, Gardner LJ, Verma AK et al. Correlation of fine needle aspiration biopsy and fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of locally recurrent and metastatic head and neck neoplasia. *Acta Cytol* 1998, 42 (6):1325-1329.
11. Farber LA, Benard F, Machtay M, et al. Detection of recurrent head and neck squamous cell carcinomas after radiation therapy with 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Laryngoscope* 1999, 109 (6):970-975.
12. Fischbein NJ, Aassar OS, Caputo GR, et al. Clinical utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [see comments]. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998, 19 (7):1189-1196.
13. Greven KM, Williams DW, Keyes JW, McGuirt WF, Watson NE, Randall ME, et al. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994;74:1355-9.
14. Greven KM, Keyes JW, Williams DW, et al. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer* 1999, 86 (1):114-118.
15. Haberkorn U, Strauss LG, Reisser C, et al. Glucose uptake, perfusion, and cell proliferation in head and neck tumors: relation of positron emission tomography to flow cytometry [see comments]. *J Nucl Med* 1991, 32 (8):1548-1555.
16. Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, et al. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 1999, 109 (6):880-885.
17. Haberkorn U, Strauss LG, Haag D, Dimitrakopoulou A, Ziegler S, Oberdorfer F, et al. Glucose uptake, perfusion, and cell proliferation in head and neck tumors: relation of positron emission tomography to flow cytometry. *J Nucl*

Med 1991;32:1548-55.

18. Kitagawa Y, Sadato N, Azuma H, et al. FDG PET to evaluate combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy of head and neck neoplasms. *J Nucl Med* 1999, 40 (7):1132-1137.
19. Lapela M, Grenman R, Kurki T, Joensuu H, Leskinen S, Lindholm P, et al. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995; 197:205-11.
20. Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Kau RJ, Herz M, Avril N, et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med* 1995;36:1747-57.
21. Mancuso AA, Drane WE, Mukherji SK. The promise of FDG in diagnosis and surveillance of head and neck cancer. *Cancer* 1994;74:1193-5.
22. Lindholm P, Kallio P, Leskinen S, et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine in head and neck cancer. *J Nucl Med* 1993, 34 (10):1711-1716.
23. Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, et al. Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Head Neck* 1997, 19 (8):666-674.
24. Manolidis S, Donald PJ, Volk P, et al. The use of positron emission tomography scanning in occult and recurrent head and neck cancer. *Acta Otolaryngol Suppl Stockh* 1998, 534:1-11.
25. McGuirt WF, Greven K, Williams D, et al. PET scanning in head and neck oncology: a review. *Head Neck* 20 (3):208-215, 1998.
26. McGuirt WF, Williams DW, Keyes JW, Greven KM, Watson NE, Geisinger KR, Cappellari, JO. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. *Laryngoscope* 1995;105:373-7.
27. Minn H, Joensuu H, Ahonen A, Klemi P. Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. *Cancer* 1988;61:1776-81.
28. Minn H, Paul R, Ahonen A. Evaluation of treatment response to radiotherapy in head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1988, 29 (9):1521-1525.
29. Minn H, Lapela M, Klemi PJ, et al. Prediction of survival with fluorine-18-fluoro-deoxyglucose and PET in head and neck cancer. *J Nucl Med* 1997, 38 (12):1907-1911.
30. Mukherji SK, Drane WA, Mancuso AA, et al. Occult primary tumors of the head and neck: detection with 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose SPECT. *Radiology* 1996, 199 (3):761-766.
31. Myers LL, Wax MK, Nabi H, et al. Positron emission tomography in the evaluation of the N0 neck. *Laryngoscope* 1998, 108 (2):232-236.
32. Paulus P, Sambon A, Vivegnis D, et al. 18FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. *Laryngoscope* 1998, 108 (10):1578-1583.
33. Price P, Jones T, for EC PET Oncology Concerted Action and EORTC PET Study Group. Can positron emission tomography (PET) be used to detect subclinical response to cancer therapy? *European Journal of Cancer* 1995;12:1924-7.
34. Rege SD, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, Anzai Y, et al. Change induced by radiation therapy in FDG uptake in normal and malignant structures of the head and neck: quantitation with PET. *Radiology* 1993;189:807-12.

35. Rege S, Maass A, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, et al. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. *Cancer* 1994;73:3047-58.
36. Reisser C, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A, Seifert E, Strauss LG. Chemotherapeutic management of head and neck malignancies with positron emission tomography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:272-6.
37. Safa AA, Tran LM, Rege S, et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers [see comments]. *Cancer J Sci Am* 1999, 5 (4):214-218.
38. Sakamoto H, Nakai Y, Ohashi Y, et al. Positron emission tomographic imaging of head and neck lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997, Suppl 1:S123-S126, 1997.
39. Sakamoto H, Nakai Y, Ohashi Y, et al. Monitoring of response to radiotherapy with fluorine-18 deoxyglucose PET of head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Otolaryngol Suppl Stockh* 1998, 538:254-260.
40. Uematsu H, Sadato N, Yonekura Y, et al. Coregistration of FDG PET and MRI of the head and neck using normal distribution of FDG. *J Nucl Med* 1998, 39 (12):2121-2127.
41. Wong WL, Chevretton E, McGurk M., Croft, D. PET-FDG imaging in the clinical evaluation of head and neck cancer. *J Royal Soc Med* 1995;88:469p-73p.
42. Wong WL, Chevretton EB, McGurk M, et al. A prospective study of PET-FDG imaging for the assessment of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol* 1997, 22 (3):209-214.

Sekundær søgning

43. Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U, Westhofen M. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:1457-1461.
44. Goerres GW, Haenggeli CA, Allaoua M, Albrecht SR, Dulguerov P, Becker M, Allal AS, Lehmann W, Slosman DO. Direct comparison of F-18-FDG PET and ultrasound in the follow-up of patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Nuklearmedizin* 2000; 39:246-250.
45. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, Stennert E. 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:294-301.
46. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Yen RF, Changlai SP, Chieng PU. Comparison of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in detection of cervical lymph node metastases of nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:1130-1134.
47. Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F 18 in a routine clinical setting. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125:1322-1328.
48. Keyes JW, Jr., Chen MY, Watson NE, Jr., Greven KM, McGuirt WF, Williams DW, III. FDG PET evaluation of head and neck cancer: value of imaging the thorax. *Head Neck* 2000; 22:105-110.
49. Lapela M, Eigtved A, Jyrkkio S, Grenman R, Kurki T, Lindholm P, Nuutinen J, Sutinen E, Solin O, Bjornskov I, Bretlau P, Friberg L, Holm S, Jensen M, Sand HH, Minn H. Experience in qualitative and quantitative FDG PET in follow-up of patients with suspected recurrence from head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36:858-867.
50. Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. *Laryngoscope* 2000;

110:1493-1497.

51. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT, Martin D, Stack BC, Jr., Hollenbeak C, Fletcher JW. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2000; 18:651-658.
52. Nowak B, Di Martino E, Janicke S, Cremerius U, Adam G, Zimny M, Reinartz P, Bull U. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. *Nuklearmedizin* 1999; 38:312-318.
53. Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *J Maxillofac Surg* 2000; 28:319-324.
- 54.

7. Malignt melanom

Malignt melanom opstår i hudens pigmentceller, melanocytter, og tegn på malign transformation af et nævus er ændring af farve, form eller størrelse, samt kløe. Der opstod ca. 800 nye tilfælde i 1996 i Danmark og i 1999 ca. 900. Incidensen er tredoblet siden anden verdenskrig. Der dør ca. 200 patienter årligt som følge af malign melanom, og da kirurgisk fjernelse er den eneste kurable behandling, er tidlig og korrekt diagnostik afgørende. Overdreven soleksposition er formentlig den vigtigste årsag til den stigende incidens, en stigning, der i er anslået at være 5-8% pr. år.

Malignt melanom ses hyppigst hos 40-75 årige, men ses helt ned til 15års alderen. Der er endvidere en familiær disposition, og mennesker med lys, fregnet hud, eller mange skønhedspletter er mere udsatte.

En af de vigtigste prognostiske faktorer er læsionens tykkelse og grad af invasion, som afgør hvor stor en del af den omkringliggende hud skal fjernes. Jo tykkere læsionen er, jo større risiko er der for, at der er dannet satellitter, som ikke er synlige. Andre prognostiske faktorer er mitose index, anatomisk lokalisation, tumor infiltrerede lymfocytter, samt blødning eller ulceration. På trods af den stigende incidens synes dødeligheden ikke at være steget, idet der i dag findes flere tynde melanomer end tidligere.

Prognosen er god for helt tynde (mindre end 1 millimeter) overfladiske læsioner med en 5-års overlevelse på ca. 100%. Lidt større læsioner, der ikke har spredt sig til lymfeknuderne, har en 5-års overlevelse på 80%, mens patienter med melanomer med spredning til lymfeknuder har 25-35 procents chance for at overleve i fem år. Generelt er 5-års overlevelsen i Danmark 73% for mænd og 82% for kvinder.

7.1 Stadieinddeling

Malignt melanom kan inddeles efter tykkelse (Breslow's klassifikation), samt efter grad af invasion (Clark's klassifikation). Ud fra disse er der en udførlig TNM klassifikation (patologisk stadieinddeling) fra The American Joint Committee on Cancer (AJCC). Den kliniske stadieinddeling er i første omgang afgørende for valg af behandling.

Herhjemme registreres behandlingsresultaterne i Dansk Melanom Gruppe (DMG). Ud fra disse og internationale resultater anses det nu forsvarligt at reducere omfanget af det kirurgiske indgreb ved melanomer, der er < 2mm i tykkelse.

Stadium I: lokal

- A. Primær læsion alene
- B. Primær læsion med satellitter inden for en radius af 5 cm
- C. Lokalt recidiv inden for en radius af 5 cm fra primær læsionen
- D. Metastaser lokaliseret mere end 5 cm fra primær læsionen, men inden for det primære lymfedræningsområde.

Stadium III: lokal lymfeknude spredning

Stadium III: dissemineret sygdom (fjernmetastaser)

Behandling af lokal og regional spredning eller recidiv er oftest kirurgisk, og foregår i samarbejde mellem kirurger og onkologer. Hvis kirurgisk behandling ikke er tilgængelig tilbydes hyperterm

perfusionsbehandling. Patienter med fjernmetastaser behandles rent palliativt eller eksperimentel behandling med kemoterapi eller immunterapi med interleukin II, interferon eller histamin.

Herhjemme har man oftest anvendt CT-scanning eller ultralydscanning for at vurdere om der er fjernmetastaser. I København og Århus, hvor PET er tilgængelig, anvender man nu i stigende grad helkrops FDG-PET forud for større kirurgiske indgreb. I Europa og i USA anvendes PET i stigende grad rutinemæssigt, både ved primær stadieinddeling og ved follow-up efter behandling.

7.2 Behandling.

Stadium I læsioner fjernes radikalt kirurgisk. Helt små læsioner (< 0.75 mm tykkelse) kan fjernes med en excisionsmargin på 1 cm. Læsioner med en tykkelse på 0,75-4 mm fjernes normalt med en margin på 4 cm, men to randomiserede undersøgelser har vist, at en margin på 2 cm ikke påvirker frekvensen af lokalt recidiv, fjernmetastaser eller overlevelsen, men medfører afkortet hospitalsophold og nedsat behov for hudtransplantation. Lymfeknudedissektionen har ingen effekt ved stadium I malignt melanom. I henhold til AJCC stadieinddeling henføres T3 tumorer (tykkelse 1,5-4 mm) til stadium II, men tre randomiserede undersøgelser har ikke kunnet påvise overlevelsens gevinst ved lymfeknudedissektion.

Stadium II.

I henhold til den patologiske stadieinddeling (AJCC) hører pT4 læsioner (> 4 mm tykkelse eller subkutan invasion) til gruppen med regional spredning. Standard behandlingen er bred excision og regional lymfeknudedissektion, men da recidivfrekvensen er høj blandt denne gruppe patienter, benyttes adjuverende kemoterapi ofte. En multicenter, randomiseret undersøgelse med 280 patienter viste en signifikant forbedring af samlet overlevelse og recidivfri overlevelse med højdosis interferon alfa-2b sammenlignet med observation alene, men en opfølgende tilsvarende undersøgelse fra samme gruppe kunne ikke genfinde en samlet overlevelsens gevinst. Adjuverende kemoterapi betragtes fortsat som eksperimentel i Danmark.

Stadium III

Behandlingen af dissemineret malignt melanom er rent palliativ. Både metastasekirurgi og palliativ strålebehandling benyttes, men forlænger ikke overlevelsen. Objektive respons frekvenser ved kombinationskemoterapi og interferon ligger på ca. 20%, men der er ikke påvist overlevelsens gevinst ved disse behandlinger.

7.3 PET

Det første pilotstudie af FDG-PET til beskrivelse af malignt melanom blev publiceret af Gritters et al. i 1993. Man fandt at sensitiviteten og specificiteten var 100% for metastaser i viscera og lymfeknuder, men følsomheden faldt ved mindre pulmonale metastaser. Siden dette studie er FDG PET blevet anvendt i stigende grad som led i den kliniske vurdering inden større kirurgiske indgreb. Erfaringerne har været så positive, at dette nu betragtes som en rutineundersøgelse hvor ressourcerne tillader det, og i USA giver Medicare fuld reimbursement for PET foretaget inden lymfeknudedissektion for malignt melanom.

7.4 Primært søgeresultat

Ved hjælp af de fastlagte søgekriterier blev der identificeret 47 publikationer, hvoraf 11 opfyldte inklusionskriterierne. Alle disse 11 undersøgelser var case series med varierende grad af blinding og kontrol med et evidens niveau svarende til kategori III. Der var hovedsagelig benyttet højselektede patienter og generelt fandt man en høj diagnostisk nøjagtighed, sammenlignet med konventionelle billeddiagnostiske metoder som CT-scanning og UL-scanning. Flere af undersøgelserne bekræftede, at PET havde størst nøjagtighed ved viscerale og lymfatiske metastaser, men CT-scanning var bedst til at diagnosticere mindre pulmonale metastaser (tabel 18).

Dietlein et al. (1999) konkluderede i et review lavet ud fra originale PET resultater fra andre institutioner, at PET kun har terapeutisk betydning ved undersøgelse af patienter med tilsyneladende lokaliseret malignt melanom. Opgørelser, hvor f.eks. CT og PET var udført inden for et interval af 2 uger fandt ingen forskel i følsomheden for fjernmetastaser, mens PET var bedst, når intervallet var større end 2 uger. Dette afspejler et hyppigt bias ved flere publicerede undersøgelser, som derved er svært sammenlignelige.

Tre undersøgelser vurderende den prædiktive værdi af PET, som var bedre end CT og UL. En undersøgelse fandt dog, at PET sammenlignet med sentinel node (vagtpost-lymfeknude) biopsi (SNB) havde en sensitivitet på kun 17% og en positiv og negativ prædiktiv værdi på henholdsvis 50% og 82%. Samtidig havde SNB en positiv og negativ prædiktiv værdi på 100% (Wagner et al., 1999). De høje prædiktive værdier skal ses i lyset af, at metoden alene kan benyttes til diagnosticering af regional spredning. Undersøgelsen havde bortselektet patienter, som ved klinisk undersøgelse eller konventionel billeddiagnostik havde metastatisk sygdom, og undersøgelsen var metodologisk vel udført, men SNB som metode kan ikke anvendes til at diagnosticere fjernmetastaser.

7.5 Sekundært søgeresultat

Ved gentagelse af søgningen fra 1/8 1999 – 1/5 2001 med de samme søgemetoder blev der inkluderet 9 undersøgelser, hvoraf 5 var af teknisk karakter og 4 belyste den diagnostiske nøjagtighed (tabel 19). Udover den systematiske søgning blev der identificeret 2 større oversigtsartikler.

Generelt bekræfter resultaterne fra opdateringen de primære søgeresultater. Den største prospektive undersøgelse inkluderede i alt 95 patienter med 234 PET læsioner, hvoraf 165 var malignt melanom (Tyler et al., 2000). Sensitiviteten var 87% og specificiteten var 44%. Den negative prædiktive værdi var 59%, idet 21/51 PET scanninger var falsk negative. Det var en velgennemført blindet undersøgelse med en acceptabel prævalens af maligne fund, men desværre blev PET ikke sammenlignet med andre diagnostiske metoder.

To oversigter i form af et systematisk review af 11 inkluderede undersøgelser (Mijnhout et al., 2001) og en meta-analyse af 13 inkluderede undersøgelser (Schwimmer et al., 2000) fandt poolede værdier for sensitivitet og specificitet på henholdsvis 79%/86% og 92%/90%. Det blev anført, at de inkluderede undersøgelser generelt var af en dårlig metodologisk kvalitet, og den videnskabelige evidens af oversigterne er således lav svarende til niveau IV.

7.6 Konklusion

Sammenfattende viser de inkluderede publicerede resultater, at PET har størst diagnostisk værdi ved vurdering af lokaliserede melanomer før større kirurgiske indgreb. PET er her bedst til at diagnosticere lymfeknudemetastaser og viscerale metastaser. Metodens værdi synes oplagt, idet fundet af metastatisk sygdom gør store kirurgiske indgreb obsolete, hvilket sparer patienten for unødige operationer og antages at reducere de samlede udgifter.

7.7 Kliniske udviklingstendenser

Sensitiviteten over for lungemetastaser er mindre god i forhold til CT scanning, men det er muligvis et teknisk problem, og resultater fra undersøgelser med nyere scannere med forbedret opløselighed afventes. Endvidere kan man antage, at dette problem elimineres, såfremt man anvender udstyr, der kombinerer PET og CT. Der er dog endnu ikke tilstrækkelig dokumentation for værdien af PET sammenlignet med konventionel billeddiagnostik, og større vel udførte undersøgelser er nødvendige, hvor der tages hensyn til patientantal, selektion og kontrolgruppe, samt blinding. Dette kan f.eks. udmunde i en algoritme, som belyser den tidsmæssige placering af PET i forhold til andre diagnostiske undersøgelser, og dette bør efterprøves prospektivt med den terapeutiske implikation som primært endemål.

Også i Danmark benyttes PET mere eller mindre rutinemæssigt inden større kirurgiske indgreb af lokaliserede primære eller recidiverende maligne melanomer, i det omfang udstyret er tilgængeligt. Erfaringerne har været meget positive, men der er ikke publiceret resultater fra prospektive undersøgelser. Dette ventes i nærmeste fremtid, og en løbende vurdering af PET diagnostikken er nødvendig.

7.8 Baggrundsreferencer og inkluderede referencer

1. Blessing C, Feine U, Geiger L, et al. Positron emission tomography and ultrasonography. A comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma [see comments]. *Arch Dermatol* 1995, 131 (12):1394-1398.
2. Boni R, Huch-Boni RA, Steinert H, et al. Early detection of melanoma metastasis using fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography. *Arch Dermatol* 1996, 132 (8):875-876.
3. Collins BT, Lowe VJ, Dunphy FR. Correlation of CT-guided fine-needle aspiration biopsy of the liver with fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of metastatic hepatic abnormalities. *Diagn Cytopathol* 1999, 21 (1):39-42.
4. Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, et al. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. *Melanoma Res* 1996, 6 (4):325-329.
5. Dietlein M, Krug B, Groth W, et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose in advanced stages of malignant melanoma: a comparison of ultrasonographic and radiological methods of diagnosis. *Nucl Med Commun* 1999, 20 (3):255-261.
6. Gritters LS, Francis IR, Zasadny KR, et al. Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med* 1993, 34 (9):1420-1427.
7. Holder WD, White RL, Zuger JH, et al. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 1998, 227 (5):764-769.
8. Hsueh EC, Gupta RK, Glass EC, et al. Positron emission tomography plus serum TA90 immune complex assay for detection of occult metastatic melanoma. *J Am Coll Surg* 1998, 187 (2):191-197.
9. Lucignani G, Paganelli G, Modorati G, et al. MRI, antibody-guided scintigraphy, and glucose metabolism in uveal melanoma. *J Comput Assist Tomogr* 1992, 16 (1):77-83.
10. Macfarlane DJ, Sondak V, Johnson T, et al. Prospective evaluation of 2-[18F]-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1998, 16 (5):1770-1776.
11. Mijnhout GS, Pijpers R, Hoekstra OS, et al. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients [letter]. *Cancer* 1999, 85 (5):1199-1201.
12. Modorati G, Lucignani G, Landoni C, et al. Glucose metabolism and pathological findings in uveal melanoma: preliminary results. *Nucl Med Commun* 1996, 17 (12):1052-1056.
13. Mruck S, Baum RP, Rinne D, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of the tumor-associated antigen S100 in malignant melanomas: validation by whole body FDG-PET and conventional diagnostics. *Anticancer Res* 1999, 19 (4A):2685-2690.
14. Rinne D, Baum RP, Hor G, et al. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. *Cancer* 1998, 82 (9):1664-1671.
15. Steinert HC, Voellmy DR, Trachsel C, et al. Planar coincidence scintigraphy and PET in staging malignant melanoma. *J Nucl Med* 1998, 39 (11):1892-1897.
16. Steinert HC, Huch-Boni RA, Buck A, et al. Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995, 195 (3):705-709.

17. Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, et al. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. *J Clin Oncol* 1999, 17 (5):1508-1515.

Sekundær søgning

18. Acland KM, O'Doherty MJ, Russell-Jones R. The value of positron emission tomography scanning in the detection of subclinical metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:606-611.
19. Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Greco M, Pilotti S, Cascinelli N, Bombardieri E. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 2000; 41:1491-1494.
20. Eigrtved A, Andersson AP, Dahlstrom K, Rabol A, Jensen M, Holm S, Sorensen SS, Drzewiecki KT, Hojgaard L, Friberg L. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:70-75.
21. Jadvar H, Johnson DL, Segall GM. The effect of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the management of cutaneous malignant melanoma. *Clin Nucl Med* 2000; 25:48-51.
22. Klein M, Freedman N, Lotem M, Marciano R, Moshe S, Gimon Z, Chisin R. Contribution of whole body F-18-FDG-PET and lymphoscintigraphy to the assessment of regional and distant metastases in cutaneous malignant melanoma. A pilot study. *Nuklearmedizin* 2000; 39:56-61.
23. Krug B, Dietlein M, Groth W, Stutzer H, Psaras T, Gossmann A, Scheidhauer K, Schicha H, Lackner K. Fluor-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in malignant melanoma. Diagnostic comparison with conventional imaging methods. *Acta Radiol* 2000; 41:446-452.
24. Mijnhout GS, Hoekstra OS, van Tulder MW, Teule GJ, Deville WL. Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. *Cancer* 2001; 91:1530-1542.
25. Paquet P, Henry F, Belhocine T, Hustinx R, Najjar F, Pierard-Franchimont C, Pierard GE, Rigo P. An appraisal of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for melanoma staging. *Dermatology* 2000; 200:167-169.
26. Schwimmer J, Essner R, Patel A, Jahan SA, Shepherd JE, Park K, Phelps ME, Czernin J, Gambhir SS. A review of the literature for whole-body FDG PET in the management of patients with melanoma. *Q J Nucl Med* 2000; 44:153-167.
27. Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, Hata A, Nicholson E, Keogan M, Fisher S, Coleman E, Seigler HF. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. *Cancer* 2000; 89:1019-1025.

8. **Brystkræft**

Brystkræft er den hyppigste kræftform blandt kvinder i den vestlige verden, inklusive Danmark, og brystkræft incidensen har været stigende siden 1945. Der er årligt ca. 3600 nye tilfælde, en stigning på ca. 1000 på 15 år. Graden af stigningen har været let faldende, og at det forventes, at lungekræft i løbet af det næste årti vil overhale brystkræft som den hyppigste kræftform blandt kvinder. Brystkræft er dog fortsat den kræftform med størst dødelighed blandt kvinder, selv om dette også forventes at skifte over en årrække. To til fem procent af alle danske kvinder vil dø af brystkræft svarende til 15-20% af samtlige dødsfald hos kvinder. Mortaliteten har været faldende siden introduktionen af adjuverende kombinations kemoterapi og endokrin behandling til patienter med høj risiko for recidiv efter primær lokal behandling. Godt halvdelen af patienterne vil få fjerne metastaser og derved behov for onkologisk behandling.

Specielle risikofaktorer for brystkræft er nulliparitet, høj alder ved første graviditet, sen menopause, ioniserende stråling, højt fedtindhold i kosten og hyperplastisk fibroadenomatose med atypiske celler. Betydningen af østrogensubstitution i klimakteriet er fortsat uafklaret. En vigtig risikofaktor er dog især arvelig disposition, og man har identificeret flere gener (BRCA-1 og BRCA-2) som kan måles serologisk, hvilket gør det muligt at identificere højrisikoindivider.

Ca. 85% af tilfældene er invasive ductale carcinomer, 10% er infiltrerende lobulære carcinomer, mens resten er medullære, tubulære og mucinøse carcinomer. Diagnosen stilles radiologisk med mammografi, og screeningsundersøgelser har medført, at størrelsen af primærtumor på diagnose tidspunktet er blevet reduceret noget. Det er usikkert, hvorvidt dette har medført en egentlig overlevelsesegevinst, idet betydningen af mammografiscreening er fortsat under debat. Det er nu indført for kvinder over 50 år i flere lande, og også enkelte amter i Danmark (20% af befolkningen). Også ultralydsscanning kan benyttes til bedømmelse af mammae ved mistanke om malignitet, og den endelige diagnose fås ved histologisk undersøgelse.

Brystkræft stadieinddeles efter TNM klassifikationen, men andre prognostiske faktorer og med til at bestemme, om der skal tilbydes yderligere behandling efter operationen. Operationen foregår på i de fleste amter på kirurgiske specialafdelinger, enten i form af mastektomi (fjernelse af hele brystet) eller tumorektomi (brystbevarende operation) og nødvendig efterfølgende strålebehandling mod den resterende del af brystet. Cirka 25% af tumorerne er så små, at det er muligt at udføre tumorektomi. Endvidere fjernes lymfeknuder fra axillen, for at vurdere om der er regional spredning.

Organiseringen af brystkræftbehandlingen i Danmark sker inden for rammerne af Danish Breast Cancer Group (DBCG), og ud over tumorstørrelse, radikalitet og lymfeknudespredning planlægges efterbehandling i form af strålebehandling, kemoterapi eller hormonbehandling (antiøstrogen behandling) ud fra tumorens østrogenreceptor status og anaplasigrad, samt patienten menopause status (alder). Patienter med primærtumor < 20 mm, negative lymfeknuder, anaplasigrad I og receptor positiv eller ukendt tilhører lavrisikogruppen, hvor medicinsk adjuverende behandling ikke benyttes. Patienter i højrisikogruppen, som har tumor < 20 mm og/eller lymfeknude positiv og/eller anaplasigrad II-III og/eller receptor negativ, tilbydes adjuverende kemoterapi eller endokrin behandling, afhængig af receptor status og om de er præ- eller postmenopausale.

Ved recidiv eller fjerne metastaser tilbydes systemisk behandling i form af kemoterapi eller endokrin behandling, afhængig af evt. tidligere adjuverende behandling og receptorstatus.

Prognosen er stadieafhængig. Den totale 5-års overlevelse er i Danmark ca. 65-70%, og 10-års overlevelsen er 75%, hvis der ingen lymfeknudemetastaser påvises, 50% ved 1-3 lymfeknudemetastaser og 25% ved > 4 lymfeknudemetastaser.

8.1 PET

Flere diagnostiske områder har været genstand for undersøgelser med PET. Det drejer sig om primær stadieinddeling, lymfeknudestatus og recidivvurdering. De første pilotundersøgelser blev præsenteret af Wahl et al. (1991) og vist lovende sensitivitet både over for primær tumor og lymfeknudemetastaser.

8.2 Primært søgeresultat

I alt 81 publikationer blev identificeret ved søgekriterierne, og heraf opfyldte 30 de valgte inklusionskriterier. Største delen af undersøgelserne var rent tekniske, hvor de diagnostiske nøjagtigheder ikke kunne udledes (18), mens 12 var diagnostiske. Af disse evaluerede 4 den diagnostiske betydning i form af prædiktive værdier, men ingen af de inkluderede undersøgelser angav antal ændrede eller undgåede indgreb, overlevelse eller patient relaterede forhold. Endvidere foreligger der ingen publicerede data vedrørende økonomiske omkostninger eller gevinster. Generelt var undersøgelserne små med en vis selektionsbias og uklare inklusionskriterier. Endvidere var det ofte uklart om undersøgelserne var prospektive eller retrospektive, men det antages, at flertallet af dem var retrospektive. Der var varierende grader af blinding og interne kontrolgrupper hvor prævalensen af malignitet var høj. De selekterede undersøgelser var alle case series med indirekte diagnostiske test og evidens kategori III

8.2.1 *Primær tumor*

Tabel 20 viser de vigtigste data fra i alt 5 studier, hvoraf det største inkluderede 51 patienter (April et al., 1996). Sensitiviteten og specificiteten svinger i disse undersøgelser fra 83-92% og 84-100%, hhv., og den diagnostiske nøjagtighed er størst i undersøgelserne med færrest patienter.

8.2.2 *Lymfeknudestatus*

Da axillær lymfeknudedissektion er et større kirurgisk indgreb med risiko for efterfølgende lymfødem, er alternative diagnostiske metode til detektion af lymfeknudemetastaser ønskelige. PET er en non-invasiv metode og potentielt en god undersøgelse, hvis nøjagtighed er tilfredsstillende. Tabel 21 viser de vigtigste data fra sådanne undersøgelser. De største undersøgelser har inkluderet 50-124 patienter og alle angivet prædiktive værdier. Generelt har der alene være interne kontrolgrupper og prævalensen af malignitet fra 30-60%. De fleste undersøgelser har været prospektive, men ikke konsekutive, og der har været varierende og uklare inklusionskriterier. Pga. selektionsbias er resultaterne usikre, men generelt har den negative prædiktive værdi været høj (91-100%). Dette åbner mulighed for at udføre prospektive undersøgelser med PET, i bedste fald randomiserede, hvor man tager konsekvens af negative PET scanninger og undlader lymfeknude dissektion. Sådanne studier bør have overlevelse, samt arm-morbiditet, som det primære endemål.

En sådan undersøgelse er startet på Århus Universitetshospital. Det forventes imidlertid, at de nærmeste år først og fremmest vil præsentere større prospektive undersøgelser uden effekt eller patientrelaterede forhold som endepunkter. De inkluderede data omtaler ikke N3 lymfeknuder (mammaria interna) beliggende langs sternum.

Endvidere har PET metoden konkurrence af sentinel node biopsi (SNB), på lignende måde som ved malignt melanom. Metoden er ved at vinde indpas, med høje prædiktive værdier, men der er endnu ikke publicerede undersøgelser, der sammenligner PET og SNB ved udredning af malignitet i axillymfeknuder.

8.2.3 *Recidiv*

Tre undersøgelser med 30-75 patienter er inkluderet i analysen (tabel 22). De to af undersøgelserne er uden blinding mellem PET og andre data. Bender et al. (1997) fandt således at CT/MR var noget mere følsom og specifik end PET med en samlet nøjagtighed på hhv. 97 og 90%. Moon et al. (1998) fandt i en blindet undersøgelse, at PET havde en sensitivitet og specificitet på hhv. 93 pga. 79%, men for alle disse undersøgelser gælder at prævalensen af recidiv var meget høj som udtryk for en betydelig selektionsbias.

8.3 Sekundær søgning

En opdatering efter den primære søgning blev udført for perioden 1/8 1999 – 1/5 2001. Der blev benyttet de samme søgemetoder og inklusionskriterier, som ved den primære søgning. Herved blev der inkluderet yderligere 7 publikationer, hvoraf tre blev karakteriseret som tekniske, og fire redegjorde for den diagnostiske nøjagtighed (tabel 23).

De to største undersøgelser med henholdsvis 167 patienter (Creco et al., 2001) og 144 patienter (Avril et al., 2000) var redundante med undersøgelser inkluderet i den primære søgning, og disse opdateringer bekræftede de primære resultater. Der blev her ikke foretaget sammenligninger med andre diagnostiske metoder.

En koreansk mindre undersøgelse sammenlignede PET med SNB ved vurdering af axillymfeknuder (Yang et al., 2001). Der var kun inkluderet 18 patienter, heraf seks med positive lymfeknuder, og sensitiviteten og den negative prædiktive værdi for de to metoder var henholdsvis 50% og 80% for PET og 83% og 92% for SLB.

8.4 Konklusion og kliniske udviklingstendenser

PET synes at være en lovende metode til detektion eller udelukkelse af axillære lymfeknudemetastaser, men de eksisterende data er dog påhæftet en vis usikkerhed pga. flere alvorlige fejlkilder og metodologiske uklarheder. De foreløbige resultater tyder på en høj negativ prædiktiv værdi, men før man kan tage konsekvens af dette, bør der udføres større prospektive undersøgelser med højere niveauer af evidens. Fremtidige undersøgelser må vise, om metoden er andre metoder overlegen, men dette bør evalueres med hårdere endemål, såsom overlevelse, omkostninger og patientbelastning.

En anden ny diagnostisk metode til vurdering af lymfeknudemetastaser (SNB) skal endvidere vurderes og sammenlignes med PET, og en løbende vurdering af området er nødvendig.

8.5 Baggrundsreferencer og inkluderede referencer

1. Adler LP, Crowe JP, al Kaisi NK, et al. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology* 1993, 187 (3):743-750.
2. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, et al. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. *Radiology* 1997, 203 (2):323-327.
3. Ahmad A, Barrington S, Maisey M, et al. Use of positron emission tomography in evaluation of brachial plexopathy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 1999, 79 (3-4):478-482.
4. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996;276(22):1818-22.
5. Avril N, Dose J, Jänicke F, Ziegler S, Römer W, Weber W, et al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using adiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(17):1204-9.
6. Avril N, Bense S, Ziegler SI, et al. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis. *J Nucl Med* 1997, 38 (8):1186-1191.
7. Avril N, Dose J, Jänicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C, et al. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 1996;14:1848-57.
8. Bakheet SM, Powe J, Ezzat A, et al. F-18 FDG whole-body positron emission tomography scan in primary breast sarcoma. *Clin Nucl Med* 1998, 23 (9):604-608.
9. Cook J, Fogelman I. Skeletal metastases from breast cancer: imaging with nuclear medicine. *Semin Bassa P, Kim EE, Inoue T, Wong FCL, Korkmaz M, Yang DJ, et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. J Nucl Med* 1996;37:931-8.
10. Bender H, Kirst J, Palmedo H, et al. Value of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res* 1997, 17 (3B):1687-1692.
11. Blamey RW, Wilson ARM, Patnick J, Dixon JM. Screening for breast cancer. *Br Med J* 1994;309: 1076-9.
12. Bombardieri E, Crippa F, Maffioli L, et al. Nuclear medicine approaches for detection of axillary lymph node metastases. *Q J Nucl Med* 1998, 42 (1):54-65.
13. Bruce DM, Evans NTS, Heys SD, Needham G, BenYounes H, Mikecz P, et al. Positron emission tomography: 2-deoxy-2-[18 F]-fluoro-D-glucose uptake in locally advanced breast cancers. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21:280-3.
14. Cook GJ, Houston S, Rubens R, et al. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998, 16 (10):3375-3379.
15. Cook J, Fogelman I. Skeletal metastases from breast cancer: imaging with nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 1999, 29 (1):69-79.
16. Crippa F, Seregini E, Agresti R, et al. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med* 1998, 25 (10):1429-1434.
17. Crippa F, Agresti R, Seregini E, et al. Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *J Nucl Med* 1998, 39 (1):4-8.
18. Crowe JP, Adler LP, Shenk RR, et al. Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic, and pathological findings. *Ann Surg Oncol* 1994, 1 (2):132-140.

19. Dehdashti F, Mortimer JE, Siegel BA, et al. Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med* 1995, 36 (10):1766-1774.
20. Dehdashti F, Flanagan F, Mortimer JE, et al. Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med* 1999, 26 (1):51-56.
21. Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, et al. Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. *Radiology* 1999, 210 (3):807-814.
22. Hoh CK, Schiepers C. 18-FDG imaging in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1999, 29 (1):49-56.
23. Holle LH, Trampert L, Lung-Kurt S, Villena-Heinsen CE, Püschel W, Schmidt S, et al. Investigations of breast tumors with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and SPECT. *J Nucl Imag* 1996;37:615-22.
24. Jansson T, Westlin JE, Ahlström H, Lilja A, Långström B, Bergh J. Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: a method for early therapy evaluation? *J Clin Oncol* 1995;13:1470-7.
25. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, et al. Standardized uptake value and quantification of metabolism for breast cancer imaging with FDG and L-[1-11C]tyrosine PET. *J Nucl Med* 1997, 38 (5):692-696.
26. Liff JM, Sung JFC, Chow WH, Greenberg RS, Flanders WD. Does increased detection account for the rising incidence of breast cancer? *Am J Publ Health*. 1991;81:462-5.
27. Minn H, Soini I. [18 F]Fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med*. 1989;15:61-6.
28. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, et al. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998, 39 (3):431-435.
29. Morrison AS. Screening for cancer of the breast. *Epidemiol Rev* 1993;15:244-55.
30. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Katzenellenbogen JA, Fracasso P, Welch MJ. Positron emission tomography with 2-[18 F]fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16a-[18 F]fluoro-17β-estradiol in breast cancer: correlation with estrogen receptor status and response to systemic therapy. *Clin Cancer Res* 1996;2:933-9.
31. Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, Broussard WF, Singletary SE, Hortobagyi GN, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer*. 1993;71:3920-5.
32. Oshida M, Uno K, Suzuki M, et al. Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer* 1998, 82 (11):2227-2234.
33. Palmedo H, Bender H, Grunwald F, et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours. *Eur J Nucl Med* 1997, 24 (9):1138-1145.
34. Pietrzyk U, Scheidhauer K, Scharl A, Schuster A, Schicha H. Presurgical visualization of primary breast carcinoma with pet emission and transmission imaging. *J Nucl Med* 1995;36(10):1882-4.
35. Powe JE. Positron emission tomography (PET) scanning in breast cancer. *Br J Radiol* 1997, 70 (835):668-670.
36. Scheidhauer K, Scharl A, Peitzyk U, Wagner R, Göhring UJ, Schomäcker K, et al. Qualitative [18 F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med*. 1996;23(6):618-23.
37. Smith IC, Ogston KN, Whitford P, et al. Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Ann Surg* 1998, 228 (2):220-227.

38. Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, et al. The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* 1992, 216 (1):27-34.
39. Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med* 1996, 23 (12):1588-1593.
40. Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, et al. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1991, 179 (3):765-770.
41. Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*. 1991;179:765-70.
42. Wahl RL, Zasadny K, Helvic M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2101-11.
43. White E, Urban N, Taylor V. Mammography utilization, public health impact, and cost effectiveness in the United States. *Am Rev Publ Health*. 1993;14:605-33.
44. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology* 1993;189:847-50.

Sekundær søgning

45. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, Weber W, Ziegler S, Graeff H, Schwaiger M. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000; 18:3495-3502.
46. Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregni E, Gerali A, Giovanazzi R, Micheli A, Asero S, Ferraris C, Gennaro M, Bombardieri E, Cascinelli N. Axillary Lymph Node Staging in Breast Cancer by 2-Fluoro-2-deoxy-D- glucose-Positron Emission Tomography: Clinical Evaluation and Alternative Management. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:630-635.
47. Murthy K, Aznar M, Thompson CJ, Loutfi A, Lisbona R, Gagnon JH. Results of preliminary clinical trials of the positron emission mammography system PEM-I: a dedicated breast imaging system producing glucose metabolic images using FDG. *J Nucl Med* 2000; 41:1851-1858.
48. Ohta M, Tokuda Y, Saitoh Y, Suzuki Y, Okumura A, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T, Yasuda S, Shohtsu A. Comparative efficacy of positron emission tomography and ultrasonography in preoperative evaluation of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2000; 7:99-103.
49. Schirrmeister H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kuhn T, Kreienberg R, Messer P, Nussle K, Elsner K, Glatting G, Trager H, Neumaier B, Diederichs C, Reske SN. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17:2381-2389.
50. Yang JH, Nam SJ, Lee TS, Lee HK, Jung SH, Kim BT. Comparison of intraoperative frozen section analysis of sentinel node with preoperative positron emission tomography in the diagnosis of axillary lymph node status in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31:1-6.
51. Yutani K, Shiba E, Kusuoka H, Tatsumi M, Uehara T, Taguchi T, Takai SI, Nishimura T. Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:274-280.

9. Kliniske udviklingstendense for andre onkologiske indikationsområder

9.1 Malignt lymfom

PET med FDG er i USA nu også godkendt af Medicare og FDA i USA til stadietinddeling af malignt lymfom. Med de her anvendte søgemetoder og inklusionskriterier for publikationer, blev der alene fundet 9 undersøgelser med FDG-PET og malignt lymfom. Tre af disse kunne anvise den diagnostiske nøjagtighed med den indirekte diagnostiske test (evidens kategori III). Metoden synes lovende både til stadietinddeling og til at skelne recidiv fra fibrose ved residuale rumopfyldende masser efter behandling. Ved den sekundære søgning, som dækker publikationer helt frem til 1/5 2001 blev der identificeret yderligere 10 undersøgelser, hvor to var af teknisk karakter, mens seks omhandlede den diagnostiske nøjagtighed af PET sammenlignet med konventionelle metoder til stadietinddeling, behandlingskontrol og follow-up. To undersøgelser redegjorde retrospektiv for den mulige betydning PET kunne have for den terapeutiske strategi.

Den største prospektive undersøgelse med i alt 81 patienter med mb. Hodgkin fandt, at PET ved behandlingskontrol og follow-up havde en sensitivitet, specificitet og samlet nøjagtighed på 91-95%, 71-89% og 83-91%, sammenlignet med CT med henholdsvis 91-95%, 39% og 56-62%. En mindre tysk undersøgelse med 22 patienter forsøgte at lave en cost-effectiveness analyse af PET ved non-hodgkin lymfom (Klose et al., 2000). Man anvendte her en beregnet samlet nøjagtighed for PET og CT på henholdsvis 100% og 82% og fandt, at med PET var prisen pr. ekstra korrekt stadietinddelt patient anslået til 3133 euro, hvilket anses for tvivlsomt omkostningseffektivt.

9.2 Cancer esophagei

Ved cancer esophagei synes PET også lovende som præoperativ vurdering, specielt med hensyn til lymfeknudemetastaser. Flere undersøgelser tyder på, at PET er mere følsom end CT. Dette kan være af afgørende betydning for operationsresultatet og valg af eventuelt adjuverende behandling. Det er endvidere afgørende for vurdering af operabilitet, hvorfor metoden potentielt er cost-effective, idet præoperativ konstatering af inoperabilitet kan spare patienten for unødige operative indgreb. Nyere undersøgelser tyder på, at fordelene ved PET specielt gælder diagnosticering af fjernmetastaser, men endoskopisk ultralyd er ved at vinde indpas til den mediastinale stadietinddeling. Flere undersøgelser har vist, at sensitiviteten for lymfeknudemetastaser for PET er helt nede på 22-33%, men den for endoskopisk ultralyd er 81-83%.

9.3 Primære hjernetumorer

Ved primære hjernetumorer kan man benytte PET siden Di Chiro et al. allerede i 1982 publicerede de første rapporter om øget glucosemetabolisme ved højmalignt gliomer. Der synes at være en korrelation mellem graden af malignitet og FDG optagelsen, og PET synes endvidere at kunne skelne mellem recidiv og radionekrose efter stråleterapi. Ved benigne gliomer (grad II astrocytomer) kan PET funktionelt påvise malign degeneration i form af øget glucose optagelse, således at metoden eventuelt kan hjælpe kirurgen med at afgøre, hvornår et benignt gliom skal opereres. Der foreligger dog ingen overlevelses data, og på trods af, at metoden anvendes i vid udstrækning i udlandet, er der heller ikke publiceret data vedrørende økonomiske omkostninger eller gevinster.

9.4 Ukendt primær tumor

Ved ukendt primær tumor benyttes ofte mange avancerede og invasive diagnostiske metoder i søgen efter primær tumor m.h.p. målrettet behandling. Få studier har adresseret dette, men der er fundet sandt positive PET i 25-45% af tilfældene i mindre, ublindede studier. Hvorvidt dette er cost-effektivt eller er til gavn for patienterne må fremtidige større prospektive undersøgelser belyse. En sådan undersøgelse er i gang på Århus Universitetshospital og Rigshospitalet.

9.5 Testiscancer

Ved non-seminomatøs testiscancer, synes PET at have en høj sensitivitet, hvilket kan have betydning, specielt ved stigende tumor markører hos tidligere behandlede patienter. En positiv PET scanning vil i givet fald kunne muliggøre kurativ kirurgisk behandling, men der foreligger ingen prospektive data der belyser overlevelsesh resultater.

9.6 Perspektiv

PET har i mange år først og fremmest været et videnskabeligt værktøj, som kan være med til at give indsigt i vigtige biokemiske processer i organismen. Der findes aktuelt over 70 PET centre i verden, og på flere af disse anvendes efterhånden mere end halvdelen af scantiden på kliniske diagnostiske undersøgelser ved onkologiske problematikker.

Det er vigtigt, at der bibeholdes ressourcer til at styrke den videnskabelige udvikling og grundforskning. Dette kan have betydning i den molekylære onkologi, hvor den stigende forståelse for mutationer og virkningsmekanismer påvirker udviklingen af nye behandlingsmetoder. Det gælder især de såkaldte designer drugs, som er udviklet til at gribe ind i bestemte processer. Med de nyeste generationer af PET scannere med større opløselighed er det muligt at vurdere stoffernes skæbne i organismen non-invasivt, både ved dyreforsøg og humane forsøg. Endvidere kan PET være med til at visualisere og sikre at targeting, f.eks. ved genterapi, medfører den ønskede transfektion af genmateriale, idet dette kan mærkes med positron emitterende ligander.

Indtil videre er der derfor stadig et stort pres på de eksisterende PET scannere, både til videnskabelige undersøgelser og klinisk brug. En løbende overvågning af evidensen er vigtig, og stigende kliniske anvendelse bør ske i et snævert samarbejde mellem klinikere og tværgående diagnostiske afdelinger, styret af kliniske indikationer med hensyn til diagnostik og behandling.

9.7 Referencer

1. Alavi JB, Benard F, Alavi A. Detection of unsuspected recurrent lymphoma with fluorodeoxyglucose-positron emission tomographic imaging after induction chemotherapy: a case study. *Am J Clin Oncol* 1998, 21 (2):126-128.
2. Brock CS, Meikle SR, Price P. Does fluorine-18 fluorodeoxyglucose metabolic imaging of tumors benefit oncology? *Eur J Nucl Med* 1997, 24:691-705.
3. Carr R, Barrington SF, Madan B, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* 1998, 91 (9):3340-3346.
4. Cremerius U, Fabry U, Neuerburg J, et al. Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma. *Nucl Med Commun* 1998, 19 (11):1055-1063.
5. DiChiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by {18-F} fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 1982, 32:1323-1329.
6. Glantz MJ, Hoffman JM, Coleman RE, et al. Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by {18-F} Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991, 29:347-355.
7. Hawkins RA, Hoh C, Glaspy J, et al. The role of positron emission tomography in oncology and other whole-body applications. *Semin Nucl Med* 1992, 22(4):268-284.
8. Hoh CK, Glaspy J, Rosen P, et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med* 1997, 38 (3):343-348.
9. Jerusalem G, Warland V, Najjar F, et al. Whole-body 18F-FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun* 1999, 20 (1):13-20.
10. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, et al. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol* 1998, 16 (2):603-609.
11. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998, 206 (2):475-481.
12. Patronas NJ, DiChiro G, Brooks SA. Work in progress: [18-F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. *Radiology* 1982, 144:885-889.
13. Romer W, Hanauske WR, Ziegler S, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998, 91 (12):4464-4471.
14. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 1991, 32:623-648.
15. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, et al. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998, 25 (7):721-728.
16. de Wit M, Bumann M, Beyer W, et al. Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. *Ann Oncol* 1997, 8 Suppl 1:57-60.

Sekundær søgning

17. Bangerter M, Kotzerke J, Griesshammer M, Elsner K, Reske SN, Bergmann L. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. *Acta Oncol* 1999; 38:799-804.
18. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J, Moser E, Glatting G, Kotzerke J, Guhlmann CA, Schirrmeister H, Reske SN. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the

detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer* 2001; 91:889-899.

19. Choi JY, Lee KH, Shim YM, Lee KS, Kim JJ, Kim SE, Kim BT. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J Nucl Med* 2000; 41:808-815.
20. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Hiele M, De Leyn P, Van Raemdonck D, Coosemans W, Ectors N, Haustermans K, Mortelmans L. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 8:3202-3210.
21. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, Cambier JP, Maes A, De Wever W, Peeters M, De Leyn P, Van Raemdonck D, Mortelmans L. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:1085-1092.
22. Huelten Schmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, Maul FD, Fischer J, Mergenthaler HG, Bihl H. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 2001; 91:302-310.
23. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001; 86:266-273.
24. Kim K, Park SJ, Kim BT, Lee KS, Shim YM. Evaluation of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the esophagus with positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:290-294.
25. Kobori O, Kirihaara Y, Kosaka N, Hara T. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using (11)C-choline and (18)F-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging. *Cancer* 1999; 86:1638-1648.
26. Klose T, Leidl R, Buchmann I, Brambs HJ, Reske SN. Primary staging of lymphomas: cost-effectiveness of FDG-PET versus computed tomography. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:1457-1464.
27. Lang O, Bihl H, Hultenschmidt B, Sautter-Bihl ML. Clinical relevance of positron emission tomography (PET) in treatment control and relapse of Hodgkin's disease. *Strahlenther Onkol* 2001; 177:138-144.
28. Lassen U, Dagaard G, Eigved A, Damgaard K, Friberg L. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* 1999; 35:1076-1082.
29. Lerut T, Flamen P, Ectors N, Van Cutsem E, Peeters M, Hiele M, De Wever W, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Deneffe G, Van Raemdonck D, Mortelmans L. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Ann Surg* 2000; 232:743-752.
30. Luketich JD, Friedman DM, Weigel TL, Meehan MA, Keenan RJ, Townsend DW, Meltzer CC. Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1133-1136.
31. Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, Charron M, Strollo D, Meehan M, Urso GK, Dachille MA, Townsend DW. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25:882-887.
32. Mikhaeel NG, Timothy AR, Hain SF, O'Doherty MJ. 18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. *Ann Oncol* 2000; 11 Suppl 1:147-150.
33. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med* 1999; 40:1407-1413.
34. Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, Hain SF, Rankin S, Mikhaeel G. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management

in a single institution. *Ann Oncol* 2000; 11:1273-1279.

35. Rice TW. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET. *Chest Surg Clin N Am* 2000; 10:471-485.
36. Shah N, Hoskin P, McMillan A, Gibson P, Lowe J, Wong WL. The impact of FDG positron emission tomography imaging on the management of lymphomas. *Br J Radiol* 2000; 73:482-487.
37. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, Vanuytsel L, Bormans G, Balzarini J, Wolf-Peeters C, Mortelmans L, Verhoef G. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [¹⁸F]FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001; 19:414-419.
38. Sutinen E, Jyrkkio S, Varpula M, Lindholm P, Gronroos T, Lehtikainen P, Teras M, Minn H. Nodal staging of lymphoma with whole-body PET: comparison of. *J Nucl Med* 2000; 41:1980-1988.

10. Alzheimer sygdom (AD)

Hvert år får 10.000 danskere en demenssygdom. Alzheimer sygdom (AD) er den hyppigste form for demens blandt midaldrende og ældre i befolkningen. Under 10% af tilfældene skyldes sjældne autosomalt dominante former med tidlig debut (< 65 år). Ætiologien er ukendt i > 90% af tilfældene, som formentlig er multifaktorielt betingede. Prævalensen stiger med alderen, og samtidig stiger antallet af ældre over 65 år i befolkningen. Det anslås at der i Danmark er ca. 60.000 patienter over 65 år med demens i moderat til svær grad. Medregnes også lette tilfælde, vil der være i alt 80.000.

Diagnosen demens er baseret på adfærd og kan ikke umiddelbart bestemmes billeddiagnostisk, bortset fra specifikke årsager som infarkt (multi-infarkt demens 7-22%), neoplasmer (1-5%), normal tryks hydrocephalus (NPH 2-5%) og subduralt hæmatom (3%). Der er udarbejdet et referenceprogram for udredningen af demens i Danmark (Dansk Neurologisk Selskab, 1998). Det basale undersøgelsesprogram omfatter:

- anamnese
- klinisk objektiv undersøgelse (almen somatisk, neurologisk, psykiatrisk og kognitiv undersøgelse)
- basale laboratorieprøver
- elektrokardiogram, evt. røntgenundersøgelse af thorax
- CT (eller MR) scanning af hjernen

AD menes at være årsagen til op til 70% af demens tilstande, og AD kan begynde allerede i 40-års alderen. Den intellektuelle evne, abstraktion, dømmekraft, hukommelse, sprog rammes først, mens de sensoriske og motoriske funktioner initialt er uafficeret. I senere stadier påvirkes også sensoriske funktioner, så patienten til sidst er hjælpeløs.

Publicerede data fra USA antyder, at AD er den 4. hyppigste dødsårsag med en median overlevelse på 8-10 år efter udbrud (McCormick and Larson, 1991).

Screening for demens omfatter Mini-Mental State undersøgelse (MMSE) som omfatter de fleste kognitive funktioner. Når diagnosen demens er fastslået udelukkes mulige udløsende årsager ved vurdering af medicinforbrug (bivirkninger), CT (infarkt m.m., neoplasmer, NPH), alkoholisme, Parkinsonisme, infektioner, dehydrering, B-12 mangel, metaboliske forskydninger eller depression. Den definitive diagnose kan stilles ved hjernebiopsi, og patognomonisk er neuritiske eller senile plaques (ekstracellulære proteinophobninger) og neurofibrillære bundter (abnorme protein filamenter i nervecellerne). Forandringerne er mest udtalte i hippocampus.

NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) er en mere følsom metode, som dog også er mindre specifik.

På specialiserede demensklínikker kan man opnå en meget stor overensstemmelse mellem diagnosen AD med NINCDS-ADRDA kriterier og biopsi/autopsi undersøgelser.

NINCDS-ADRDA kriterier for den klinisk diagnose af AD

Diagnose	Sandsynlig (probable) AD	Mulig (possible) AD	Sikker AD
Kriterier	Demens med mangler i mindst to kognitive områder Progressiv tilstand Ingen bevidsthedspåvirkning Alder 40-90, oftest >65 år Ingen andre systemsygdomme	Kriterier for sandsynlig AD, men med ukarakteristisk klinisk billede <i>eller</i> med en anden neurologiske, psykiatriske eller systemsygdomme, der ikke formodes at forårsage demens <i>eller</i> patienten har kun én progredierende kognitiv deficit samt de øvrige kriterier for sandsynlig AD demens evt. med andre neurologiske, psykiatriske eller systemsygdomme, der ikke kan forårsage demens	Kriterier for sandsynlig AD og histologisk verifikation ved biopsi eller obduktion <i>eller</i> radiologisk evidens for relevant cerebrovaskulær sygdom

DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition) er en lidt mindre følsom, men mere specifik metode. Den bygger på følgende 3 kriterier:

- A. Generelle demens kriterier skal være opfyldte
- B. Gradvis debut og progredierende reduktion af kognitive funktioner
- C. Udelukkelse af alle andre årsager kognitive deficit
 - andre sygdomme og tilstande i CNS som kan medføre progredierende reduktion af hukommelse og kognitive funktioner
 - systemiske sygdomme og tilstande, som vides at kunne medføre demens
 - stof-betingede tilstande

De to sæt kriterier er de bedste kliniske metoder til at stille diagnosen, og uden histologisk konfirmation benævnes tilstanden oftest demens af Alzheimer's type (DAT).

Endvidere findes ICD 10 (International classification of disease and health related problems) kriterier for AD, med nogen overlap til ovenstående kriterier, men disse er mindre nøjagtige og benyttes sjældnere.

Efter diagnosen er stillet kan AD af forskningsmæssige hensyn inddeles i 4 undergrupper:

1. familiær ophobning
2. debut før 65 års alderen
3. AD ved trisomi-21
4. samtidig andre relevante tilstande, f.eks. Parkinsons syge.

Der er således ingen nem diagnostisk test, der umiddelbart kan stille diagnosen AD. Opdagelsen af Apolipoprotein E fra kromosom 19, som er stærkt associeret med AD har givet håb om en simpelt diagnostisk eller prædiktiv test, men sensitiviteten og specificiteten er blevet vurderet for utilstrækkelig til at anbefale rutinemæssig brug (JAMA 1995).

10.1 Behandling

Der er ingen effektiv specifik kurativ behandling af AD. Flere medikamina benyttes rent symptomatisk, fortrinsvis acetylcholinesterase hæmmere, og donepezil blev registreret i Danmark i

1997 til symptomatisk behandling af mild til moderat AD. Behandlingerne har vist nogen positiv effekt på den kognitive funktion, men medfører ofte betydelige gastro-intestinale bivirkninger. Der synes at være størst effekt af behandlingen tidligt i forløbet, men sygdomsforløbet i øvrigt påvirkes kun minimalt eller slet ikke. Den vigtigste behandling er derfor alene pleje, og det er anslået, at den årlige udgift i USA til pleje af en patient med AD er \$ 47.000. Hvis det anslås, at patienterne tilbringer de sidste 5 år af deres levetid på plejehjem, er de årlige udgifter i Danmark flere milliarder kroner. Det er således en sygdom, som er meget ressourcekrævende, og en tidlig korrekt diagnostik og en tidligt indsættende kan være samfundsøkonomisk.

10.2 Billeddannelse af hjernen

Som omtalt ovenfor hører CT eller MR-scanning til det basale undersøgelsesprogram ved demens. Med CT-scanning kan man ved senere stadier ud fra lokaliseringen af atrofi skelne mellem forskellige typer af demens, f.eks. frontal lops demens ved selektiv atrofi af frontal cortex, eller Huntington's chorea ved selektiv atrofi af nucleii caudati. Derimod har graden af diffus cortical atrofi ingen selvstændig diagnostisk betydning.

MR-scanning har en højere strukturel opløselighed end CT-scanning og kan benyttes som supplement, specielt til vurdering af periventrikulære og subcortikale forandringer i den hvide substans.

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) benyttes til at måle den regionale blodgennemstrømning i hjernen. Som tracer anvendes Tc-mærkede forbindelser, f.eks. ^{99m}Tc -HMPAO. Undersøgelsen kan påvise regionale funktionelle forandringer i form af hypoperfusion ved demens og benyttes, når CT- eller MR-scanning ikke har kunnet påvise strukturelle forandringer. Det gælder således hovedsageligt tidligere stadier, og i nogle tilfælde kan SPECT påvise regional hypoperfusion hos patienter, hvor de kliniske symptomer endnu er så få, at de kliniske kriterier for AD. Det har vist sig, at fordelingen af hypoperfusion korrelerer med de kognitive forandringer (Waldemar, 1995). Forandringer som taler for AD er regional hypoperfusion lokaliseret temporo-parietalt eller i den frontale associations cortex, mens den sensoro-motoriske cortex, synscortex og de basale ganglier er mindre afficeret, i modsætning til andre typer af demens.

PET med FDG ved AD har hovedsageligt haft biologiske videnskabelige formål, fremfor diagnostiske. Man har først og fremmest fundet, at de tidligste forandringer er nedsat glucosemetabolisme i den parietale cortex, mens senere forandringer er nedsat metabolisme i hippocampus, temporal cortex og basalkerner. Dette er helt parallelt med den regionale hypoperfusion ved SPECT. Dedikeret PET med ^{15}O -H₂O er også benyttet til undersøgelse af den regionale blodgennemstrømning og er i overensstemmelse med SPECT. SPECT er dog mere tilgængelig og lokaliseret på de fleste centralsygehuse i Danmark, hvor man på demensklিনিকker i en årrække har suppleret udredningen af demens med SPECT-undersøgelser med ^{99m}Tc -HMPAO. En øget biologisk forståelse giver mulighed for udvikling af nye og bedre behandlinger, hvilket stiller større krav til diagnostikken. Dette gælder specielt selektion af patienter til behandlingsforsøg.

Diagnostiske undersøgelser af nøjagtigheden af PET ved AD er hæmmet ved den manglende definitive diagnostiske facitliste. Man kan dog gå ud fra at den kliniske vurdering på demensklিনিকker ud fra NINCDS-ADRDA er af høj kvalitet, men der er en vis usikkerhed med risiko for overestimering af nøjagtigheden.

10.3 Primært søgeresultat

Ved søgningen blev der identificeret i alt 87 publikationer. Heraf opfyldte 40 VHA inklusionskriterierne. De fleste blev betegnet som tekniske undersøgelser i henhold til Fryback og Thornbury (1991), idet der ikke kunne vurderes diagnostisk nøjagtighed, prædiktive værdier eller terapeutiske implikationer. De tekniske undersøgelser giver dog biologisk information, idet de fleste, udover at beskrive metodologiske forhold, beskriver lokalisation af hypometaboliske områder og sammenhænge mellem glukosemetabolisme og grad af demens. I alt 7 undersøgelser vurderer den diagnostiske nøjagtighed ved PET alene eller sammen med andre billeddiagnostiske metoder (tabel 23). Fælles for alle disse undersøgelser er, at der ikke er nogen facitliste, idet histologisk konfirmation af diagnosen AD kun sjældent opnås. Den opnåede nøjagtighed kan derfor være afhængig af hvilke kliniske kriterier der er anvendt, idet specificiteten er svingende.

10.3.1 *De tekniske undersøgelser*

Alle undersøgelserne var case series med et tilstrækkeligt antal normale kontrolpersoner, men undersøgelses populationerne var hovedsageligt patienter med formodentlig AD. Mulig AD anses at være en mere interessant undersøgelses population, idet prævalensen af AD således er mindre, hvilket er nødvendigt, når man vurderer PET til at skelne mellem AD og andre typer af demens.

10.3.2 *De diagnostiske undersøgelser*

Seks undersøgelser vurderer PET vs. andre diagnostiske metoder og opfylder de fleste kriterier for evidens-baseret medicin (tabel 23). Der er således en aldersparret rask kontrolgruppe af passende størrelse og ensartede inklusionskriterier, idet alle undersøgelserne benytter enten DSM-III (1 undersøgelse) eller NINCDS-ADRDA kriterier (5 undersøgelser). De fleste undersøgelser er dog ublindede, men med kvantitativ analyse af FDG optagelsen ud fra beregning af glukosemetabolisme. Den manglende histologiske verifikation som gylden standard kan i de fleste tilfælde erstattes med NINCDS-ADRDA kriterierne, hvilket dog giver en vis usikker vurdering af den diagnostiske nøjagtighed. Undersøgelserne kan således klassificeres i kategori III for klinisk evidens. De nævnte undersøgelser finder entydigt, at den diagnostiske værdi af FDG-PET ligger i identifikationen af områder med hypometabolisme i parietal- og temporallappen, hvorved der kan skelnes mellem AD og andre typer af demens. Imidlertid viser nogle af de tekniske undersøgelser, at AD formentlig også deler funktionelle forandringer med andre typer af demens, idet der bl.a. også kan ses frontal hypometabolisme ved AD (Imamura et al, 1997, Vander Borgh et al., 1997).

En undersøgelse opfylder de krav der er nødvendige for at vurdere alternative diagnostiske metoder ved AD. Den engelske undersøgelse, OPTIMA (Oxford Project to Investigate Memory and Aging) benyttede Tc-99-HMPAO-SPECT og CT, samt kombinationen heraf ved over 200 patienter med demens (Jobst, 1998). Patienterne blev fulgt indtil død og havde indvilget i, at der blev foretaget obduktion som histologisk konfirmation. Der var 105 kontrolpersoner, som var ældre uden demens. Undersøgelsens design som en longitudinal kohorte undersøgelse svarende til evidensniveau IIb, og det konkluderes, at CT+SPECT er mere diagnostisk nøjagtig en de kliniske kriterier for AD (tabel 19). Klinisk har denne undersøgelse dog begrænset værdi, idet de inkluderede patienter var moderat til svært demente. Det ville være mere interessant at undersøge lettere demente patienter, hvor diagnosen er sværere at stille

10.4 Sekundært søgeresultat

Ved den sekundære søgning for perioden 1/8 1999 – 1/5 2001, med gentagelse af de primære søgemtoder og inklusionskriterier blev der tilføjet en undersøgelse. Denne omhandlede 22 patienter med demens, som havde givet tilladelse til obduktion, således at man ved den endelige opgørelse af de diagnostiske resultater kunne have patologisk verifikation af diagnosen AD (Hoffmann et al., 2000). Undersøgelsen bekræfter, at bilateral temporo-parietal hypometabolisme klassisk er associeret med den kliniske diagnose (tabel 23).

10.5 Konklusion og kliniske udviklingstendenser

Der er en vis selektions bias ved de ovennævnte undersøgelser. Der mangler således resultater fra prospektive undersøgelser med patienter med mulig AD fremfor formentlig AD, idet prævalensen for AD herved bliver lavere. Dette vil medføre en mere korrekt beregning af den diagnostiske nøjagtighed. Der er på det foreliggende ikke evidens for, at FDG-PET øger den diagnostiske sikkerhed i forhold til perfusions undersøgelser med SPECT, som er mere tilgængelig. Perfusions undersøgelser med dedikeret PET og f.eks. 15O-H₂O kan muligvis være et supplement, men denne tracer er meget kortlivet og kan derfor ikke distribueres uden for afdelinger med egen cyklotron.

10.6 Baggrundsreferencer og inkluderede referencer

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. DSM-IV. Washington D C. American Psychiatric Association, 1993.
2. Alavi A, Newberg AB, Souder E, Berlin JA. Quantitative analysis of PET and MRI data in normal aging and Alzheimer's disease: atrophy weighted total brain metabolism and absolute whole brain metabolism as reliable discriminators. *J Nucl Med* 1993; 34:1681-1687.
3. Assessment: positron emission tomography. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1991; 41:163-167.
4. Azari NP, Pettigrew KD, Schapiro MB, Haxby JV, Grady CL, Pietrini P, Salerno JA, Heston LL, Rapoport SI, Horwitz B. Early detection of Alzheimer's disease: a statistical approach using positron emission tomographic data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13:438-447.
5. Burdette JH, Minoshima S, Vander BT, Tran DD, Kuhl DE. Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology* 1996; 198:837-843.
6. DeCarli C, Grady CL, Clark CM, Katz DA, Brady DR, Murphy DG, Haxby JV, Salerno JA, Gillette JA, Gonzalez AA, Rapoport SI. Comparison of positron emission tomography, cognition, and brain volume in Alzheimer's disease with and without severe abnormalities of white matter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:158-167.
7. Desgranges B, Baron JC, de IS, V, Petit-Taboue MC, Benali K, Landeau B, Lechevalier B, Eustache F. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain* 1998; 121:611-631.
8. Duara R, Grady C, Haxby J, Sundaram M, Cutler NR, Heston L, et al. Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology* 1986;36:879-87.
9. Fazekas F, Alavi A, Chawluk JB, Zimmerman RA, Hackney D, Bilaniuk L, et al. Comparison of CT, MR, and PET in Alzheimer's dementia and normal aging. *J Nucl Med* 1989; 1607-15.
10. Foster NL, Chase TN, Mansi L, Brooks R, Fedio P, Patronas NJ, et al. Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1984;16:649-54.
11. Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, Sumi SM, Hansen LA, Heyman A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:461-6.
12. Guze BH, Hoffman JM, Mazziotta JC, Baxter LR, Phelps ME. Positron emission tomography and familial Alzheimer's disease: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:120-3.
13. Herholz K, Perani D, Salmon E, Franck G, Fazio F, Heiss WD, Comar D. Comparability of FDG PET studies in probable Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1993; 34:1460-1466.
14. Herholz K. FDG PET and differential diagnosis of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9:6-16.
15. Hirono N, Mori E, Ishii K, Kitagaki H, Sasaki M, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Ikeda M, Yamashita H. Alteration of regional cerebral glucose utilization with delusions in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10:433-439.
16. Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Yamashita H, Sasaki M. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:380-383.

17. Hirono N, Mori E, Ishii K, Imamura T, Shimomura T, Tanimukai S, Kazui H, Hashimoto M, Yamashita H, Sasaki M. Regional metabolism: associations with dyscalculia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:913-916.
18. Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Yamashita H, Sasaki M. Hypofunction in the posterior cingulate gyrus correlates with disorientation for time and place in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:552-554.
19. Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Ikeda M, Yamashita H, Takatsuki Y, Sasaki M. Regional hypometabolism related to language disturbance in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9:68-73.
20. Hoffman JM, Hanson MW, Coleman RE. Clinical positron emission tomography imaging. *Radiology Clinics of North America* 1993;31:935-59.
21. Hoffman JM, Hanson MW, Welsh KA, Earl N, Paine S, DeLong D, Coleman RE. Interpretation variability of 18FDG-positron emission tomography studies in dementia. *Invest Radiol* 1996; 31:316-322.
22. Ibanez V, Pietrini P, Alexander GE, Furey ML, Teichberg D, Rajapakse JC, Rapoport SI, Schapiro MB, Horwitz B. Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:1585-1593.
23. Imamura T, Ishii K, Sasaki M, Kitagaki H, Yamaji S, Hirono N, Shimomura T, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazui H, Mori E. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a comparative study using positron emission tomography. *Neurosci Lett* 1997; 235:49-52.
24. Ishii K, Sasaki M, Kitagaki H, Yamaji S, Sakamoto S, Matsuda K, Mori E. Reduction of cerebellar glucose metabolism in advanced Alzheimer's disease [see comments]. *J Nucl Med* 1997; 38:925-928.
25. Ishii K, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, Mori E. Relatively preserved hippocampal glucose metabolism in mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9:317-322.
26. Ishii K, Sakamoto S, Sasaki M, Kitagaki H, Yamaji S, Hashimoto M, Imamura T, Shimomura T, Hirono N, Mori E. Cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia. *J Nucl Med* 1998; 39:1875-1878.
27. Jagust WJ, Haan MN, Eberling JL, Wolfe N, Reed BR. Functional imaging predicts cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neuroimaging* 1996; 6:156-160.
28. Jobst KA, Hindley NJ, King E, Smith AD. The diagnosis of Alzheimer's disease: a question of image? *J Clin Psychiatry* 1994;55(11, suppl):22-31.
29. Jobst KA, Smith AD, Barker CS, Wear A, King EM, Smith A et al. Association of atrophy of the medial temporal lobe with reduced blood flow in the posterior parieto-temporal cortex in patients with a clinical and pathological diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:190-94.
30. Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. Oxford Project to investigate memory and aging. *Int Psychogeriatr* 1998;10:271-302.
31. Kennedy AM, Frackowiak RS, Newman SK, Bloomfield PM, Seaward J, Roques P, Lewington G, Cunningham VJ, Rossor MN. Deficits in cerebral glucose metabolism demonstrated by positron emission tomography in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1995; 186:17-20.
32. Kippenhan JS, Barker WW, Nagel J, Grady C, Duara R. Neural-network classification of normal and Alzheimer's disease subjects using high-resolution and low-resolution PET cameras [see comments]. *J Nucl Med* 1994; 35:7-15.

33. Kukull WA, Larson EB, Reifler BV, Lampe TH, Yerby MS, Hughes JP. The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:1364-9.
34. Kumar A, Schapiro MB, Grady C, Haxby JV, Wagner E, Salerno JA, Friedland RP, Rapoport SI. High-resolution PET studies in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 1991; 4:35-46.
35. Matsuzawa T, Matsui H, Meguro K, Ueda M, Yamada K, Yamaguchi T, Itoh M, Hatazawa J, Kinomura S. Characteristics of cerebral glucose utilization in dementia. *Sci Rep Res Inst Tohoku Univ Med* 1990; 37:11-21.
36. Mayberg HS. Clinical correlates of PET- and SPECT-identified defects in dementia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl:12-21.
37. McGeer EG, Peppard RP, McGeer PL, Tuokko H, Crockett D, Parks R, Akiyama H, Calne DB, Beattie BL, Harrop R. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in presumed Alzheimer cases, including 13 serial scans. *Can J Neurol Sci* 1990; 17:1-11.
38. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-44.
39. Meltzer CC, Zubietta JK, Brandt J, Tune LE, Mayberg HS, Frost JJ. Regional hypometabolism in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography after correction for effects of partial volume averaging. *Neurology* 1996; 47:454-461.
40. Mielke R, Pietrzyk U, Jacobs A, Fink, GR, Ichimiya A, Kessler J, et al. HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern. *Eur J Nucl Med* 1994;1053-60.
41. Minoshima S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Preserved pontine glucose metabolism in Alzheimer disease: a reference region for functional brain image (PET) analysis. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19:541-547.
42. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995; 36:1238-1248.
43. Pietrini P, Dani A, Furey ML, Alexander GE, Freo U, Grady CL, Mentis MJ, Mangot D, Simon EW, Horwitz B, Haxby JV, Schapiro MB. Low glucose metabolism during brain stimulation in older Down's syndrome subjects at risk for Alzheimer's disease prior to dementia. *Am J Psychiatry* 1997; 154:1063-1069.
44. Salmon E, Sadzot B, Mazuet P, Degueldre C, Lemaire C, Rigo P, et al. Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J Nucl Med* 1994;35:391-98.
45. Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, Grassi F, Bettinardi V, Frackowiak RSJ, Fazio F. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [¹⁸F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage* 1999; 9:63-80.
46. Slansky I, Herholz K, Pietrzyk U, Kessler J, Grond M, Mielke R, Heiss WD. Cognitive impairment in Alzheimer's disease correlates with ventricular width and atrophy-corrected cortical glucose metabolism. *Neuroradiology* 1995; 37:270-277.
47. Small GW, Okonek A, Mandelkern MA, La Rue A, Chang L, Khonsary A, Ropchan JR, Blahd WH. Age-associated memory loss: initial neuropsychological and cerebral metabolic findings of a longitudinal study. *Int Psychogeriatr* 1994; 6:23-44.
48. Stein DJ, Buchsbaum MS, Hof PR, Siegel-BV J, Shihabuddin L. Greater metabolic rate decreases in hippocampal formation and proisocortex than in neocortex in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 1998; 37:10-19.

49. Vander BT, Minoshima S, Giordani B, Foster NL, Frey KA, Berent S, Albin RL, Koeppe RA, Kuhl DE. Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for dementia severity. J Nucl Med 1997; 38:797-802.
50. Waldemar G. Functional brain imaging with SPECT in normal aging and dementia. Methodological, pathophysiological, and diagnostic aspects. Cerebrovasc Brain Metabol Rev 1995; 7:89-130.
51. Yamaguchi S, Meguro K, Itoh M, Hayasaka C, Shimada M, Yamazaki H, Yamadori A. Decreased cortical glucose metabolism correlates with hippocampal atrophy in Alzheimer's disease as shown by MRI and PET. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62:596-600.

Sekundær søgning

52. Hoffmann JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, Coleman RE. FDG-PET imaging in patients with pathologically verified dementia. J Nucl Med 2000; 41:1920-1928.
53. Silverman DH, Phelps ME. Evaluating dementia using PET: how do we put into clinical perspective what we know to date? J Nucl Med 2000; 41:1929-1932.

11. Epilepsi

11.1 Baggrund

Det antages, at 25.000-50.000 danskere har epilepsi, svarende til en prævalens på 0,5-1% af befolkningen. Flertallet af patienterne er anfaldsfrie med medicinsk behandling i form af antiepileptika. Behandlingsmulighederne er blevet bedret gennem de senere år med udvikling af nyere medikamentelle behandlinger med selektive virkningsmekanismer og muligvis færre bivirkninger. En mindre del af patienterne har dog vedvarende hyppige partielle anfald trods intensiveret medicinsk behandling. Dette giver en øget morbiditet, da langvarig epilepsi giver tab af neuroner og tidlig udvikling demens, samt øget mortalitet.

Det drejer sig hovedsageligt om 3 typer behandlingsrefraktær partiel epilepsi: mesial temporalisclerose, inkl. hippocampussclerose, læsionel cortical partiel epilepsi og ikke-læsionel cortical partiel epilepsi. I disse tilfælde overvejes kirurgisk behandling. De bedste resultater ses ved hippocampussclerose, hvor > 90% af patienterne bliver anfaldsfrie efter operation, mens kun 30-40% har effekt ikke-læsionel cortical partiel epilepsi. Operationer udføres især på børn med behandlingsrefraktær epilepsi, dels for at stoppe anfaldene og forebygge neurontab eller psykologiske følger af anfaldene, og dels fordi børn tåler indgrebene bedre pga. hjernens større plasticitet i forhold til voksne.

Operationen kræver nøjagtig præoperativ diagnostik, dels for at afgøre om der er en fokal triggerzone, dels for at afgøre om lokaliseringen er tilgængelig for operation.

Metoder som MR-scanning, langtids-EEG og SPECT til undersøgelse af den regionale perfusion har været med til at øge tilgængeligheden for kirurgi, og disse undersøgelser, samt neuropsykologiske undersøgelser, indgår i den samlede diagnostiske vurdering, hvor CT-scanning ikke har nogen plads.

Temporallapsoperationer udføres i Danmark, mens operationer for epilepsi uden for temporallappen udføres i udlandet.

De tidligste FDG-PET undersøgelser blev udført i 1980'erne, hvor man fandt, at interictale (mellem anfald) PET undersøgelser viste nedsat glukosemetabolisme svarende til EEG fund af epileptogene zoner, mens ictale FDG-PET viste øget metabolisme svarende til triggerzonerne (Kuhl et al, 1980). PET scanning med FDG kan muligvis erstatte SPECT, idet nedsat regional glukosemetabolisme svarer til nedsat regional blodgennemstrømning. Disse undersøgelser er primært indiceret interictalt for at bekræfte epileptogene triggerzoner, der er blevet identificeret ved EEG og MR-scanning.

11.2 Primært søgeresultat

En Medline- og Cochrane-søgning ud fra de tidligere nævnte kriterier identificerede 84 publicerede undersøgelser, hvoraf de 23 overholdt inklusions kriterierne. Af disse kan de 14 klassificeres som rent tekniske, mens otte vurderer den diagnostiske nøjagtighed. To undersøgelser gør rede for terapeutiske forhold. Ved follow-up efter temporal lobektomi eller ekstratemporal resektion på 15 børn fandt man, at alle var recidivfrie med minimal postoperativ morbiditet (Duncan et al., 1997). Theodore et al., 1997) fandt, at PET kunne reducere antallet af børn, hvor invasiv EEG var nødvendig, idet kunne identificere fokus, man så ved non-invasivt ictalt video-EEG. De fleste undersøgelser omfatter børn og er uden kontrolgrupper. Der findes en diagnostisk nøjagtighed på

15-95% (Debets et al., 1990; Ryvlin et al., 1992; Caplan et al., 1993; Ho et al., 1995; Gaillard et al., 1995; Lamuso et al., 1997; da Silva et al., 1997; Won et al., 1999), og en konkordans mellem PET, SPECT og MR på ca. 65%.

En retrospektiv undersøgelse sammenlignede 56 børn, som fik udført interictalt FDG-PET med 44 børn som ikke fik, mht. follow-up efter operation. Der var ingen forskel mellem grupperne hverken mht. alder, behandling eller resultat. Det hypometaboliske område demonstreret ved PET stemte kun overens med ictale EEG optagelser i 2/13 børn, og generelt var der dårlig overensstemmelse mellem PET og ictalt EEG.

11.3 Sekundært søgeresultat

Ved den sekundære søgning blev der inkluderet tre undersøgelser, som alle karakteriseres som tekniske. Der var ingen undersøgelser, der redegjorde for den diagnostiske nøjagtighed, men de fleste fokuserer på den prognostiske værdi af PET-FDG eller PET-18-F- flumazenil, således, at konkordans mellem PET fundet og det opererede epileptogene fokus øger chancen for postoperativ anfaldsfrihed.

11.4 Konklusion og kliniske udviklingstendenser

Flere nyere undersøgelser har benyttet 11-C- Flumazenil, som muligvis har en følsomhed som er bedre end eller ligeværdig med FDG, men de fleste publicerede arbejder indeholder få patienter, så det er for tidligt at bedømme den diagnostiske nøjagtighed af metoden ved behandlingsrefraktær temporal epilepsi. En større undersøgelse med 100 patienter har dog prospektiv sammenlignet flumazenil med FDG og MR og fundet en lidt højere funktionel følsomhed end disse modaliteter, men den strukturelle nøjagtighed er ifølge denne undersøgelse mindre end ved PET, idet udbredelsen af den ictale zone synes mindre, også sammenlignet med MR (Ryvlin et al., 1998).

Resultaterne er endnu for præliminære og for få til at give et samlet billede af den diagnostiske værdi af PET ved epilepsi. Der synes ikke at være videns for, at PET kan erstatte perfusionsundersøgelser med SPECT, som er langt mere tilgængelig. Da den afficerede patientgruppe i Danmark er relativt lille, synes der ikke behov klinisk brug af FDG-PET ved vurdering af operationsindikationen ved ukontrolleret kompleks, partielle epilepsi. PET kan muligvis være et supplement til SPECT efter MR-scanning og EEG, hvis triggerzonens lokalisation fortsat er uafklaret.

11.5 Referencer

1. Adachi N, Koutroumanidis M, Elwes RD, Polkey CE, Binnie CD, Reynolds EH, Barrington SF, Maisey MN, Panayiotopoulos CP. Interictal 18FDG PET findings in temporal lobe epilepsy with déjà vu. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11:380-386.
2. Caplan R, Chugani HT, Messa C, Guthrie D, Sigman M, de Traversy J, et al. Hemispherectomy for intractable seizure: presurgical glucose metabolism and post-surgical non-verbal communication. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:582-92.
3. Da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Identification of frontal lobe epileptic foci in children using emission tomography. *Epilepsia* 1997;38:1198-1208.
4. Debets RM, Sadzot B, van Isselt JW, Brekelmans GJ, Meiners LC, van Huffelen AO, Franck G, van Veelen CW. Is 11C-flumazenil PET superior to 18FDG PET and 123I-iomazenil SPECT in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:141-150.
5. Drzezga A, Arnold S, Minoshima S, Noachtar S, Szecsi J, Winkler P, Romer W, Tatsch K, Weber W, Bartenstein P. 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. *J Nucl Med* 1999; 40:737-746.
6. Duncan JD, Moss SD, Bandy DJ, Manwaring K, Kaplan AM, Reiman EM, et al. Use of positron emission tomography for presurgical localization of eloquent brain areas in children with seizure. *Pediatr Neurosurg* 1997;26:144-56.
7. Dupont S, Semah F, Baulac M, Samson Y. The underlying pathophysiology of ictal dystonia in temporal lobe epilepsy: an FDG-PET study. *Neurology* 1998; 51:1289-1292.
8. Foldvary N, Lee N, Hanson MW, Coleman RE, Hulette CM, Friedman AH, Bej MD, Radtke RA. Correlation of hippocampal neuronal density and FDG-PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40:26-29.
9. Gaillard WD, White S, Malow B, Flamini R, Weinstein S, Sato S, Kufta C, Schiff S, Devinsky O, Fazilat S. FDG-PET in children and adolescents with partial seizures: role in epilepsy surgery evaluation. *Epilepsy Res* 1995; 20:77-84.
10. Gaillard WD, Bhatia S, Bookheimer SY, Fazilat S, Sato S, Theodore WH. FDG-PET and volumetric MRI in the evaluation of patients with partial epilepsy. *Neurology* 1995; 45:123-126.
11. Ho SS, Berkovic SF, Berlangieri SU, Newton MR, Egan GF, Tochon-Danguy HJ, McKay WJ. Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1995; 37:738-745.
12. Juhasz C, Nagy F, Muzik O, Watson C, Shah J, Chugani HT. [11C]Flumazenil PET in patients with epilepsy with dual pathology. *Epilepsia* 1999; 40:566-574.
13. Khan N, Leenders KL, Hajek M, Maguire P, Missimer J, Wieser HG. Thalamic glucose metabolism in temporal lobe epilepsy measured with 18F- FDG positron emission tomography (PET). *Epilepsy Res* 1997; 28:233-243.
10. Koutroumanidis M, Binnie CD, Elwes RD, Polkey CE, Seed P, Alarcon G, Cox T, Barrington S, Marsden P, Maisey MN, Panayiotopoulos CP. Interictal regional slow activity in temporal lobe epilepsy correlates with lateral temporal hypometabolism as imaged with 18FDG PET: neurophysiological and metabolic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:170-176.
12. Lamuso S, Ruottinen HM, Knuuti J, Harkonen R, Ruotsalainen U, Bergman J, et al. Comparison of [18F]FDG-PET, [99mTC]-HMPAO-SPECT and [123I]Iomazenil-SPECT in localising the epileptogenic cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:743-8.

13. Lucignani G, Tassi L, Fazio F, Galli L, Grana C, Sole AD, et al. Double-blind stereo-EEG and FDG-PET study in severe partial epilepsies: are the electric and metabolic findings related? *Eur J Nucl Med* 1996;23:1498-1507.
14. Pawlik G, Fink GR, Kessler J, Heiss WD. PET and functional testing in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 152:150-156.
15. Ryvlin P, Philippon B, Cinotti L, Froment JC, Le Bars D, Mauguire F. Functional neuroimaging strategy in temporal lobe epilepsy: a comparative study of 18FDG-PET and 99mTc-HMPAO-SPECT. *Ann Neurol* 1992; 31:650-656.
16. Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D, De Lamerie G, Gregoire MC, Kahane P, Froment JC, Mauguire F. Clinical utility of flumazenil-PET versus [18F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. *Brain* 1998; 121 (Pt 11):2067-2081.
17. Salanova V, Markand O, Worth R, Smith R, Wellman H, Hutchins G, Park H, Ghatti B, Azzarelli B. FDG-PET and MRI in temporal lobe epilepsy: relationship to febrile seizures, hippocampal sclerosis and outcome. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:146-153.
18. Savic I, Altshuler L, Baxter L, Engel J Jr. Pattern of interictal hypometabolism in PET scans with fluorodeoxyglucose F 18 reflects prior seizure types in patients with mesial temporal lobe seizures. *Arch Neurol* 1997;54:129-36.
19. Snead OC 3rd, Chen LS, Mitchell WG, Kongelbeck SR, Raffel C, Gilles FH, et al. Usefulness of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric epilepsy surgery. *Pediatr Neurol* 1996;14:98-107
20. Swartz BE, Halgren E, Simpkins F, Fuster J, Mandelkern M, Kriskakumtorn T, Gee M, Brown C, Ropchan JR, Bland WH. Primary or working memory in frontal lobe epilepsy: An 18FDG-PET study of dysfunctional zones. *Neurology* 1996; 46:737-747.
21. Theodore WH, Sato S, Kufta CV, Gaillard WD, Kelley K. FDG-positron emission tomography and invasive EEG: seizure focus detection and surgical outcome. *Epilepsia* 1997;38:81-6.
22. Won HJ, Chang KH, Cheon JE, Kim HD, Lee DS, Han MH, Kim IO, Lee SK, Chung CK. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy [see comments]. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:593-599.
23. Wong CY, Geller EB, Chen EQ, MacIntyre WJ, Morris HH, III, Raja S, Saha GB, Luders HO, Cook SA, Go RT. Outcome of temporal lobe epilepsy surgery predicted by statistical parametric PET imaging. *J Nucl Med* 1996; 37:1094-1100.

Sekundær søgning

24. Dupont S, Semah F, Clemenceau S, Adam C, Baulac M, Samson Y. Accurate prediction of postoperative outcome in mesial temporal lobe epilepsy: a study using positron emission tomography with 18fluorodeoxyglucose. *Arch Neurol* 2000; 57:1331-1336.
25. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shah J, Shah A, Chugani HT. Electroclinical correlates of flumazenil and fluorodeoxyglucose PET abnormalities in lesional epilepsy. *Neurology* 2000; 55:825-835.
26. Tatlidil R, Luther S, West A, Jadvar H, Kingman T. Comparison of fluorine-18 deoxyglucose and O-15 water PET in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Belg* 2000; 100:214-220.

12. PET og iskæmisk hjertesygdom (IHD)

Prævalensen af hjerte-kar sygdomme dødsfald i Danmark er ca. 450.000. Ud af et samlet antal dødsfald på 61.043 i 1996 skyldtes 22.136 dødsfald hjertekarsygdomme, dvs. ca. hvert tredje dødsfald herhjemme skyldes hjertekarsygdomme. Hjertesygdomme alene stod for 14.967 dødsfald, svarende til 24,5%, hvoraf iskæmisk hjertesygdom (IHD) er langt den hyppigste. Hertil kommer ca. 5.000 årlige dødsfald, hvor årsagen er usikker, og det antages at hjertesygdomme er årsag til de fleste af disse. Dødeligheden af IHD har været stigende frem til 1975, men siden er der sket et fald i antal dødsfald både for iskæmisk hjertesygdom og sygdomme i hjernens kar samt øvrige hjertekarsygdomme. Dette skyldes formentlig en kombination af nedsat forekomst og nedsat dødelighed. Imidlertid er der i samme periode set en stigning i antallet af pludselig hjertedød.

Iskæmisk hjertesygdom er årsag til halvdelen af alle indlæggelser for hjertesygdom (1 mio. sengedage), og akut myokardieinfarkt, anden iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt og atrieflimren er tilsammen årsag til ca. halvdelen af disse.

Behandlingen af IHD omfatter antianginøs medicinsk behandling, eller revaskularisering enten i form af by-pass operation (CABG) eller ballonudvidelse (PTCA). Frekvensen af revaskulariserende behandling (CABG + PTCA) har været kraftig stigende i de seneste år pga. øget kapacitet, og i 1999 blev der foretaget 13.974 koronararteriografier svarende til 2.400 pr. mio. indbyggere, men der blev gennemført 3.628 by-pass operationer og 4.013 PTCA procedurer.

Valg af behandlingen afhænger af resultatet af KAG. PTCA tilbydes til patienter med få eller veldefinerede stenoser af koronarkarrene, og CABG til patienter med mere udbredt sygdom. For patienter med udbredt sygdom (3-karssygdom, hovedstammestenoser) og stabil angina, og patienter med akut sygdom (ustabil angina og myokardieinfarkt) er revaskulariserende behandling livsforlængende. For de øvrige patienter medfører den revaskulariserende behandling symptomatisk effekt med reduceret medicinforbrug. Tyve til tredive procent af de PTCA behandlede patienter gendanner - som-reaktion på ballondilatationen - en ny forsnævring inden for et halvt år (restenose), som kan kræve behandling.

Udover sværhedsgraden af koronarsygdom afhænger behandlingens effekt af venstre ventrikels pumpefunktion, ejection fraction (EF). Revaskulariserende behandling har betydelig livsforlængende effekt hos patienter med nedsat EF, såfremt denne bedres efter indgrebet. Det er derfor af stor betydning at kunne vurdere, om der er tale om reversibel eller irreversibel pumpedefekt som følge af IHD. Reversibel pumpedefekt skyldes levedygtigt myocardium (hibernation), der regenererer efter revaskularisering, mens irreversibel pumpedefekt skyldes ikke-levedygtigt arvæv efter f.eks. transmuralt infarkt. Det endelige diagnostiske bevis ("facitlisten") på tilstedeværelsen af reversibel pumpedefekt er, at pumpefunktionen bedres globalt eller regionalt efter vellykket revaskularisering af de epikardielle koronararterier.

Brugen af radionukleid billeddiagnostik har gjort det muligt præoperativt at skelne mellem reversibel og irreversibel hypokinesi, og flere forskellige metoder er blevet benyttet. SPECT perfusions undersøgelser med Technesium-99m sestamibi og Thallium-201 (uden og med re-injektion) efter farmakologisk eller fysisk stress er benyttet.

PET med FDG benyttes i kombination med perfusionsundersøgelse, idet bevaret/øget FDG optagelse tyder på reversibel iskæmi i et område med nedsat perfusion. Denne mis-match udnyttes som præoperativ vurdering inden revaskularisering. Omvendt taler nedsat FDG optagelse i et

område med nedsat perfusion (match) for irreversibel iskæmi. Ved mis-match PET undersøgelser evalueres perfusionen ved hjælp af tracerne ammoniak (N-13) eller vand (O-15).

12.1 Primært søgeresultat

Ved søgning via Medline og Cochrane Library blev der identificeret i alt 204 publicerede artikler. Der er her fokuseret alene på undersøgelser med FDG mis-match undersøgelser. Af de 204 undersøgelser opfyldte 45 VHA inklusionskriterierne. Af disse blev 27 (60%) klassificeret som undersøgelser med rent teknisk værdi, idet den diagnostiske eller prognostiske værdi ikke blev belyst. Resten af de inkluderede undersøgelser (18) omhandlede diagnostisk nøjagtighed (1), diagnostisk betydning (11) eller terapeutisk betydning (7).

Flere af disse sammenlignede FDG-PET med FDG-SPECT eller SPECT med andre tracere, oftest 201-Thallium. Generelt har man fundet en god korrelation mellem FDG-PET og 201-Thallium-SPECT. Selv om følsomheden er mindre ved SPECT er det vurderet, at SPECT har samme prædiktive værdi som FDG-PET, men de fleste undersøgelser har benyttet PET som reference frem for f.eks. angiografi (Bonow et al., 1991, Brunken et al., 1992, Burt et al., 1995, Bax et al., 1996). Dette giver en stor usikkerhed, idet den diagnostiske nøjagtighed således ikke har nogen kontrol værdi. Derudover var undersøgelserne relativt små (16-26 patienter), og undersøgelserne opfyldte ikke kravene for vidensbaseret medicin vedrørende diagnostisk nøjagtighed.

Haas et al., 1997, sammenlignede 34 patienter, som forud for CABG var vurderet med klinisk og angiografisk med 35 patienter, som supplerende havde fået foretaget præoperativ PET med FDG og 13-N-NH₃. Man fandt, at 1-års overlevelsen var signifikant bedre i PET-gruppen (97% vs. 79%), men undersøgelsen var retrospektiv. Flameng et al., 1997, påviste, at PET kunne forudse, hvilke patienter, der fik forbedret funktion af venstre ventrikel efter CABG, og bekræftede, at kun patienter med områder med mis-match havde gavn af operationen. Dette var mest udtalt ved EF under 40%.

Kalff et al., 1997, vurderede FDG-PET blandt 28 potentielle kandidater til hjertetransplantation. Blandt disse patienter med betydeligt nedsat EF, kunne PET med mis-match ikke forudsige reversibiliteten efter CABG.

De fleste undersøgelser er analyseret visuelt, men flere af de tekniske publikationer omhandler metoder til semikvantitativ eller kvantitativ analyse af glucose metabolismen. FDG optagelsens forhold til glukose benævnes lumped constant (LC) og er et forhold mellem hastighedskonstanter. Oprindeligt har man benyttet $LC=0.67$, men nyere undersøgelser tyder på, at LC varierer under forskellige forhold, bl.a. ændret blodsukker eller insuliniveau, og det er derfor blevet foreslået, at LC beregnes ud fra FDG tidsaktivitets kurver (Bøtker et al., 1999).

Tabel 25 viser de undersøgelser der gjorde rede for den diagnostiske værdi eller betydning. Alle undersøgelserne var case series uden kontrol grupper, og de undersøgelser, der blev analyseret visuelt var oftest ublindede. Generelt var patientantallet lille og selekteret, og følsomheden for at diagnosticere reversibel iskæmi efter revaskularisering var begrænset med en sensitivitet på 71-86% og en specificitet på 76-84%. De prædiktive værdier varierede betydeligt med positive prædiktive værdier på 48-95% og negative prædiktive værdier på 66-96%. Prædiktive værdier ved disse undersøgelser kan dog anses for intetsigende, idet facitlisten (vellykket operation) oftest ikke er

kendt. For få undersøgelserne har endvidere ikke udført angiografi som kontrol, men oftest blev der udført ekkokardiografi. En undersøgelse benyttede alene klinisk vurdering (Di Carli et al., 1995).

Den prognostiske værdi blev vurderet retrospektivt af flere forfattere (tabel 26), og der er en del overlap mellem disse undersøgelser og undersøgelserne i tabel 25. Den prognostiske betydning var svingende, men undersøgelser havde også varierende patientantal (35-129 patienter). I de to største undersøgelser med hhv. 93 og 129 patienter, havde 41-66% af patienterne med bevaret/øget FDG optagelse, recidiv af iskæmiske hændelser, mod 9-18% af patienterne uden FDG opladning. Dette gjaldt alene patienter, som ikke blev revaskulariseret, men antallet af patienter med hændelser efter revaskularisering lå på 6-16% (Lee et al., 1994, Di Carli et al., 1994).

En undersøgelse vurderede betydningen af PET for den terapeutiske strategi (Beanlands et al., 1997). Områder med mis-match i form af nedsat perfusion og bevaret/øget FDG optagelse blev vurderet blandt 87 patienter med iskæmisk hjertesygdom. Før PET resultatet var kendt skulle klinikerne vælge om patienterne skulle tilbydes transplantation, medicinsk behandling eller revaskularisering. Vurderingen blev gentaget efter PET analysen, og PET resultatet ændrede transplantation til revaskularisering blandt 7/11 (63%), medicinsk behandling til revaskularisering blandt 8/18 (44%) og revaskularisering til medicinsk behandling blandt 16/38 (42%). I alt 50/87 patienter (57%) fik ændret behandling.

12.2 Sekundært søgeresultat

Ved den sekundære søgning for perioden 1/8 1999 – 1/5 2001 blev der inkluderet i alt 7 undersøgelser, hvoraf fire er af teknisk karakter, og tre redegør for den diagnostiske nøjagtighed (tabel 25). Undersøgelser er relativt små (18-30 patienter), og resultaterne er noget svingende, med positive og negative prædiktive værdier for forbedret ventrikelfunktion efter revaskularisering på henholdsvis 46-79% og 78-88%.

12.3 Konklusion

Mange af de inkluderede undersøgelser var ublindede og uden kontrolgrupper. Alle undersøgelserne var case series med indirekte diagnostisk test og lavt evidens niveau, svarende til kategori III for klinisk evidens. De større undersøgelser kunne ikke genfinde tidligere publicerede høje følsomhed og specificitet. Ud fra de mindre undersøgelser med 20-40 patienter synes der at være konkordans mellem PET og andre undersøgelser som SPECT og lavdosis dobutamin ekkokardiografi med hensyn til følsomhed. De positive prædiktive værdier på 46-95% og negative prædiktive værdier på 66-96% er meget usikre, da der mangler kontrol KAG. De svingende resultater med FDG optagelse kan skyldes svingende inklusionskriterier og varierende evalueringer metoder. Det er muligt, at den kontraktile reserve ikke kan beskrives ud fra enkelte metaboliske undersøgelser. Der forskes intensivt i dette område og øget viden om patofysiologiske mekanismer kan muligvis føre til udviklingen af nye og bedre diagnostiske metoder.

Store, multicenter undersøgelser med højere evidens niveau er nødvendige for den endelige rolle af FDG-PET ved IHD kan bestemmes. Det er imidlertid tvivlsomt om disse undersøgelser bliver udført, idet der er tale om meget syge patienter med et ofte påtrængende revaskulariseringsbehov.

12.4 Kliniske udviklingstendenser

Indførelsen af hybrid-PET med FDG kan muligvis afløse dedikeret PET til påvisning af reversibel nedsat pumpefunktion. Der mangler endnu undersøgelser for at fastlægge om følsomheden svarer til de andre metoder, men i givet fald skønnes det, at hybrid-PET vil blive benyttet i større omfang. Det skønnes, at antallet af patienter, hvor andre metoder ikke umiddelbart har kunne afklare spørgsmålet om reversibilitet er ca. 300 årligt. Der arbejdes dog også på udvikling af nye MR og ekko-metoder, og især sidstnævnte vil antagelig blive mere tilgængelig end PET.

12.5 Baggrundsreferencer og inkluderede referencer

1. Detection of myocardial viability with positron emission tomography in a patient with ischemic cardiomyopathy [clinical conference] [see comments]. *J Nucl Med* 1991; 32:130-135.
2. Adams JN, Trent RJ, Norton M, Mikecz P, Walton S, Evans N. The persistence of hibernating myocardium after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998; 19:255-262.
3. Allen AM, Schoder H, Johnson J, Kofoed K, Einhorn K, Phelps ME, Kobashigawa J, Czernin J. Relationship between coronary function by positron emission tomography and temporal changes in morphology by intravascular ultrasound (IVUS) in transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:211-219.
4. Althoefer C, Kaiser HJ, Dorr R, Feinendegen C, Beilin I, Uebis R, Buell U. Fluorine-18 deoxyglucose PET for assessment of viable myocardium in perfusion defects in 99mTc-MIBI SPET: a comparative study in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1992; 19:334-342.
5. Bax JJ, Visser FC, Blanksma PK, Veening MA, Tan ES, Willemsen TM, van Lingen A, Teule GJ, Vaalburg W, Lie KI, Visser CA. Comparison of myocardial uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose imaged with PET and SPECT in dyssynergic myocardium. *J Nucl Med* 1996; 37:1631-1636.
6. Bax JJ, Wijn W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fiorette PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1451-60.
7. Bax JJ, Visser FC, van Lingen A, Cornel JH, Fioretti PM, van der Wall EE. Metabolic imaging using F18-fluorodeoxyglucose to assess myocardial viability. *Int J Card Imaging* 1997; 13:145-155.
8. Beanlands RS, deKemp RA, Smith S, Johansen H, Ruddy TD. F-18-fluorodeoxyglucose PET imaging alters clinical decision making in patients with impaired ventricular function. *Am J Cardiol* 1997; 79:1092-1095.
9. Bianco JA, Wilson MA. Should 18F deoxyglucose scans be indicated for care of patients with coronary artery disease? [editorial]. *Cardiology* 1991; 79:219-226.
10. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose [see comments]. *Circulation* 1991; 83:26-37.
11. Botker HE, Bottcher M, Schmitz O, Gee A, Hansen SB, Cold GE, Nielsen TT, Gjedde A. Glucose uptake and lumped constant variability in normal human hearts determined with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Nucl Cardiol* 1997; 4:125-132.
12. Botker HE, Goodwin GW, Holden JE, Doenst T, Gjedde A, Taegtmeyer H. Myocardial glucose uptake measured with fluorodeoxyglucose: a proposed method to account for variable lumped constants. *J Nucl Med* 1999; 40:1186-1196.
13. Boyd HL, Gunn RN, Marinho NV, Karwatowski SP, Bailey DL, Costa DC, Camici PG. Non-invasive measurement of left ventricular volumes and function by gated positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:1594-1602.
14. Brunken RC, Mody FV, Hawkins RA, Nienaber C, Phelps ME, Schelbert HR. Positron emission tomography detects metabolic viability in myocardium with persistent 24-hour single-photon emission computed tomography 201Tl defects. *Circulation* 1992; 86:1357-1369.
15. Burt RW, Perkins OW, Oppenheim BE, Schauwecker DS, Stein L, Wellman HN, Witt RM. Direct comparison of fluorine-18-FDG SPECT, fluorine-18-FDG PET and rest thallium-201 SPECT for detection of myocardial viability. *J Nucl Med* 1995; 36:176-179.

16. Carrel T, Jenni R, Haubold RS, von Schulthess G, Pasic M, Turina M. Improvement of severely reduced left ventricular function after surgical revascularization in patients with preoperative myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6:479-484.
17. Chen EQ, MacIntyre WJ, Go RT, Brunken RC, Saha GB, Wong CY, Neumann DR, Cook SA, Khandekar SP. Myocardial viability studies using fluorine-18-FDG SPECT: a comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1997; 38:582-586.
18. de Silva R, Yamamoto Y, Rhodes CG, Iida H, Nihoyannopoulos P, Davies GJ, Lammertsma AA, Jones T, Maseri A. Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation* 1992; 86:1738-1742.
19. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Laks H, Phelps ME, Maddahi J. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92:3436-3444.
20. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Rokhsar S, Maddahi J. Relation of myocardial perfusion at rest and during pharmacologic stress to the PET patterns of tissue viability in patients with severe left ventricular dysfunction [see comments]. *J Nucl Cardiol* 1998; 5:558-566.
21. Eitzman D, al Aouar Z, Kanter HL, vom DJ, Kirsh M, Deeb GM, Schwaiger M. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography [see comments]. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:559-565.
22. Flameng WJ, Shivalkar B, Spiessens B, Maes A, Nuyts J, VanHaecke J, Mortelmans L. PET scan predicts recovery of left ventricular function after coronary artery bypass operation. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1694-1701.
23. Fragasso G, Margonato A, Chierchia SL. Assessment of viability after myocardial infarction. Clinical relevance and methodological problems. *Int J Card Imaging* 1993; 9 Suppl 1:3-10.
24. Fragasso G, Chierchia SL, Rossetti E, Sciammarella MG, Conversano A, Lucignani G, Landoni C, Calori G, Margonato A, Fazio F. Myocardial viability assessed with fluorodeoxyglucose and PET in patients with Q wave myocardial infarction receiving thrombolysis: relationship to coronary anatomy and ventricular function. *Nucl Med Commun* 1997; 18:191-199.
25. Fragasso G, Chierchia SL, Landoni C, Lucignani G, Rossetti E, Sciammarella M, Vanoli GE, Fazio F. Regional glucose utilization in infarcted and remote myocardium: its relation to coronary anatomy and perfusion. *Nucl Med Commun* 1998; 19:625-632.
26. Gerber BL, Vanoverschelde JL, Bol A, Michel C, Labar D, Wijns W, Melin JA. Myocardial blood flow, glucose uptake, and recruitment of inotropic reserve in chronic left ventricular ischemic dysfunction. Implications for the pathophysiology of chronic myocardial hibernation [see comments]. *Circulation* 1996; 94:651-659.
27. Giordano A, Calcagni ML, Verrillo A, Maccafeo S. Myocardial SPECT in the study of ischemic heart disease detection of hibernating myocardium and evaluation of cost/benefit ratio. *Rays* 1999; 24:73-80.
28. Go RT, MacIntyre WJ, Cook SA, Neumann DR, Brunken RC, Saha GB, Underwood DA, Marwick TH, Chen EQ, King JL, Khandekar S. The incidence of scintigraphically viable and nonviable tissue by rubidium-82 and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in patients with prior infarction and left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1996; 3:96-104.
29. Gould KL. Myocardial viability. What does it mean and how do we measure it? [editorial; comment]. *Circulation* 1991; 83:333-335.

30. Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, Perez JE, Moerlein SM, Sobel BE, Bergmann SR, Siegel BA. Functional recovery after coronary revascularization for chronic coronary artery disease is dependent on maintenance of oxidative metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:569-577.
31. Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, Perez JE, Schechtman KB, Conversano A, Sobel BE, Bergmann SR, Siegel BA. Comparison of carbon-11-acetate with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1587-1597.
32. Haas F, Haehnel CJ, Picker W, Nekolla S, Martinoff S, Meisner H, Schwaiger M. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease [see comments]. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1693-1700.
33. Hashimoto K, Uehara T, Ishida Y, Nonogi H, Kusuoka H, Nishimura T. Paradoxical uptake of F-18 fluorodeoxyglucose by successfully reperfused myocardium during the sub-acute phase in patients with acute myocardial infarction. *Ann Nucl Med* 1996; 10:93-98.
34. Hashimoto T, Kambara H, Fudo T, Nohara R, Hayashi M, Takatsu Y, Tamaki N, Konishi J, Kawai C. Increased fluorine-18 deoxyglucose uptake after percutaneous transluminal coronary angioplasty in recently infarcted myocardium. *Am J Cardiol* 1989; 63:743-744.
35. Sundhedsstyrelsen. Forundersøgelse og hjertekirurgi. Opgørelse af aktivitet og venteliste pr. 31/7 2000.
36. Hor G, Kranert WT, Maul FD, Schroder O, Karimian TA, Geb O, Baum RP, Scherer UW. Gated metabolic positron emission tomography (GAPET) of the myocardium: 18F-FDG-PET to optimize recognition of myocardial hibernation. *Nucl Med Commun* 1998; 19:535-545.
37. Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U, Teras M, Saraste M, Harkonen R, Ahonen A, Wegelius U, Haapanen A, Bergman J, et al. The value of quantitative analysis of glucose utilization in detection of myocardial viability by PET. *J Nucl Med* 1993; 34:2068-2075.
38. Knuuti MJ, Saraste M, Nuutila P, Harkonen R, Wegelius U, Haapanen A, Bergman J, Haaparanta M, Savunen T, Voipio-Pulkki LM. Myocardial viability: fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization. *Am Heart J* 1994; 127:785-796.
39. Kofoed KF, Carstensen S, Hesse B, Hove JD, Holm S, Jensen M, Haunso S, Kelbaek H. Fluorodeoxyglucose uptake in dysfunctional myocardium subtended by an occluded coronary artery. Relation to dobutamine contractile reserve and Sestamibi uptake. *Int J Card Imaging* 1998; 14:97-104.
40. Kuwabara Y, Watanabe S, Nakaya J, Fujiwara M, Hasegawa R, Matsuno K, Kuroda T, Mikami Y, Fujii K, Himi T, Masuda Y. Functional evaluation of myocardial viability by 99mTc tetrofosmin gated SPECT--a quantitative comparison with 18F fluorodeoxyglucose positron emission CT (18F FDG PET). *Ann Nucl Med* 1999; 13:135-140.
41. Landoni C, Lucignani G, Paolini G, Zuccari M, Galli L, Di Credico G, Rossetti C, Pelenghi S, Gilardi MC, Fazio F, Grossi A. Assessment of CABG-related risk in patients with CAD and LVD. Contribution of PET with [18F]FDG to the assessment of myocardial viability. *J Cardiovasc Surg Torino* 1999; 40:363-372.
42. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, Go RT, Fix JS, James KB, Sapp SK, MacIntyre WJ, Thomas JD. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90:2687-2694.
43. Lucignani G, Paolini G, Landoni C, Zuccari M, Paganelli G, Galli L, Di Credico G, Vanoli G, Rossetti C, Mariani MA, et al. Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1992; 19:874-881.

44. Mariani MA, Palagi C, Donatelli F, Mengozzi G, Biadi O, Vanoli G, Landoni C, Paolini G, Lucignani G, Fazio F, et al. Identification of hibernating myocardium: a comparison between dobutamine echocardiography and study of perfusion and metabolism in patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Card Imaging* 1995; 9:1-8.
45. Marwick TH, MacIntyre WJ, Salcedo EE, Go RT, Saha G, Beachler A. Identification of ischemic and hibernating myocardium: feasibility of post-exercise F-18 deoxyglucose positron emission tomography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 22:100-106.
46. Marwick TH, MacIntyre WJ, Lafont A, Nemec JJ, Salcedo EE. Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization. A follow-up study of regional perfusion, function, and metabolism. *Circulation* 1992; 85:1347-1353.
47. Pagano D, Townend JN, Littler WA, Horton R, Camici PG, Bonser RS. Coronary artery bypass surgery as treatment for ischemic heart failure: the predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:791-799.
48. Perrone FP, Bacharach SL, Dilsizian V, Marin-Neto JA, Maurea S, Arrighi JA, Bonow RO. Clinical significance of reduced regional myocardial glucose uptake in regions with normal blood flow in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:608-616.
49. Schraml FV, Driver DR, Randolph T, Silverman ED. PET versus SPECT for determining myocardial tissue viability using fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med Technol* 1997; 25:272-274.
50. Tamaki N, Yonekura Y, Kawamoto M, Magata Y, Sasayama S, Takahashi N, Nohara R, Kambara H, Kawai C, Konishi J. Simple quantification of regional myocardial uptake of fluorine-18-deoxyglucose in the fasting condition. *J Nucl Med* 1991; 32:2152-2157.
51. Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, Magata Y, Yonekura Y, Nohara R, Sasayama S, Nishimura K, Ban T, Konishi J. Prediction of reversible ischemia after revascularization. Perfusion and metabolic studies with positron emission tomography [see comments]. *Circulation* 1995; 91:1697-1705.
52. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, Schelbert H. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314:884-888.
53. vom Dahl J, Eitzman DT, al Aouar ZR, Kanter HL, Hicks RJ, Deeb GM, Kirsh MM, Schwaiger M. Relation of regional function, perfusion, and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. *Circulation* 1994; 90:2356-2366.
54. vom Dahl J, Altehoefer C, Sheehan FH, Buechin P, Schulz G, Schwarz ER, Koch KC, Uebis R, Messmer BJ, Buell U, Hanrath P. Effect of myocardial viability assessed by technetium-99m-sestamibi SPECT and fluorine-18-FDG PET on clinical outcome in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1997; 38:742-748.
55. Yamagishi H, Akioka K, Hirata K, Sakanoue Y, Takeuchi K, Yoshikawa J, Ochi H. A reverse flow-metabolism mismatch pattern on PET is related to multivessel disease in patients with acute myocardial infarction [see comments]. *J Nucl Med* 1999; 40:1492-1498.

Sekundær søgning

56. Hasegawa S, Uehara T, Yamaguchi H, Fujino K, Kusuoka H, Hori M, Nishimura T. Validity of 18F-fluorodeoxyglucose imaging with a dual-head coincidence gamma camera for detection of myocardial viability. *J Nucl Med* 1999; 40:1884-1892.
57. Hattori N, Bengel FM, Mehilli J, Odaka K, Ishii K, Schwaiger M, Nekolla SG. Global and regional functional measurements with gated FDG PET in comparison with left ventriculography. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:221-229.

58. McFalls EO, Baldwin D, Kuskowski M, Liow J, Chesler E, Ward HB. Utility of positron emission tomography in predicting improved left ventricular ejection fraction after coronary artery bypass grafting among patients with ischemic cardiomyopathy. *Cardiology* 2000; 93:105-112.
59. Rossetti C, Landoni C, Lucignani G, Garraffa G, Ippolito M, Pepi M, Bartorelli A, Guazzi M, Savi A, Fazio F. Lack of prognostic value of ^{99m}Tc MIBI rest, ¹⁸F FDG and ²⁰¹Tl rest/redistribution on PTCA outcome of patients with moderate left ventricle dysfunction. *Panminerva Med* 1999; 41:199-206.
60. Sato H, Iwasaki T, Toyama T, Kaneko Y, Inoue T, Endo K, Nagai R. Prediction of functional recovery after revascularization in coronary artery disease using (18)F-FDG and (123)I-BMIPP SPECT. *Chest* 2000; 117:65-72.
61. Tani T, Teragaki M, Watanabe H, Muro T, Yamagishi H, Akioka K, Takeuchi K, Yoshikawa J. Prediction of functional recovery in patients with myocardial infarction after revascularization--comparison of low-dose dobutamine stress echocardiography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Jpn Circ J* 2001; 65:177-181.
62. Willemssen AT, Siebelink HJ, Blanksma PK, Paans AM. Automated ejection fraction determination from gated myocardial FDG-PET data. *J Nucl Cardiol* 1999; 6:577-582.
63. Yamagishi H, Akioka K, Hirata K, Sakanoue Y, Toda I, Yoshiyama M, Teragaki M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Ochi H. Dobutamine-stress electrocardiographically gated positron emission tomography for detection of viable but dysfunctional myocardium. *J Nucl Cardiol* 1999; 6:626-632.

13. Dual-head gamma kamera – (hybrid-PET)

Et dedikeret PET udstyr er begrænset til kun at anvende positron emitterende sporstoffer. Udstyret er dyrt, udbuddet af sporstoffer og antallet af scannere begrænset, og da indikationerne endnu er få eller helt mangler, har man i løbet af de seneste 10 år forsøgt at udvikle acceptable coincidens teknikker til konventionelle scintillations gammakameraer. Initialt har tællehastigheden været uacceptabelt lav, men med udviklingen af roterende to-hovedede gammakameraer, har man opnået en følsomhed, som tilnærmer sig følsomheden for et dedikeret PET system. De såkaldte coincidens gammakameraer, også kaldet dual-head- eller to-hovedet gamma kameraer (hybrid-PET) kan derfor anvendes langt flere steder og formentlig udnyttes bedre, da udstyret ikke er begrænset til kun at anvende positron emitterende sporstoffer.

Selve metoden svarer til PET med tilsvarende algoritmer til rekonstruktion efter FDG optagelse, og gennem de senere år er der publiceret en del undersøgelser, hvor hybrid-PET sammenlignes med PET med hensyn til diagnostisk værdi ved hjælp af FDG optagelse ved maligne tumorer. De første undersøgelser blev udført med planar gamma scintigrafi, hvor tællehastigheden og følsomheden var lav. Der er endvidere publiceret nogle simulations-studier ud fra PET rå-data, og efterfølgende er teknikken blevet forbedret løbende, således at de fleste publicerede data formentlig allerede er forældede.

Også i Danmark har man på flere hospitaler anskaffet sig udstyr til hybrid-PET. Man har derfor ønsket at lave en systematisk oversigt over de tilgængelige publicerede data vedrørende den diagnostiske værdi af hybrid-PET, sammenlignet med andre diagnostiske metoder.

13.1 Primært søgeresultat.

Ved hjælp af en systematisk Medline og Cochrane søgning blev der identificeret i alt 29 publikationer, hvoraf 17 (59%) opfyldte VHA inklusionskriterierne. Tre undersøgelser omhandlede tekniske forhold, mens de resterende 14 undersøgelser beskæftigede sig med den diagnostiske nøjagtighed (tabel 27).

Alle undersøgelserne er case series med indirekte diagnostiske tests svarende til evidens kategori III. Ingen af publikationerne overholder alle de almindelige kriterier for evidens-baseret medicin. Flere af undersøgelserne mangler histologisk konfirmation som kontrol, idet dedikeret PET er blevet benyttet som reference. De fleste undersøgelser er prospektive, men metoden har været uklart beskrevet. Interobservatør variationen er ikke beskrevet, og der er varierende blinding af de kliniske data, inklusiv den histologiske standard. For de fleste prospektive undersøgelser gælder, at de inkluderede patienter er selekteret fra en større, ukendt patientgruppe uden klare inklusionskriterier, og flere af undersøgelserne mangler en kontrolgruppe. Resultaterne kan ikke umiddelbart overføres til andre patientgrupper.

Generelt synes dedikeret PET at have en noget bedre sensitivitet end hybrid-PET. Det gælder især de tidlige undersøgelser, hvor man benyttede planar kollimations gamma scintigrafi, mens følsomheden øges ved de nyere coincidens gammakameraer, især ved 3-dimensional registrering. Nogle undersøgelser har fundet, at hybrid-PET er mest følsom ved lungeinfiltrater og usikker ved abdominale læsioner, men andre har vist det modsatte. Disse modstridende resultater skyldes formentlig betydningen af læsionernes størrelse.

Flere undersøgelser har sammenlignet PET og hybrid-PET, hvor man har benyttet fantomstudier (Martin et al., 1996; Zimny et al., 1999), og sammen med kliniske data har det vist sig, at følsomheden for hybrid-PET falder betydeligt ved læsioner under 2 cm.

Kun få undersøgelser har udført en egentlig sammenligning af hybrid-PET og PET. Martin et al. (1996) fandt, at sensitiviteten ved dual-SPECT var 82% i forhold til PET, men der anvendt kollimations gamma scintigrafi og ikke coincidens registrering. Steinert et al. (1998) undersøgte malignt melanom, men udførte alene en simuleret hybrid-PET ud fra PET rå-data, og sensitiviteten var kun 18%. Endvidere sammenlignede Tatsumi et al. (1999) samt Weber et al. (1999) PET og hybrid-PET, men anvendte begge et selekteret patientmateriale uden en kontrolgruppe. Begge fandt at sensitiviteten ved hybrid-PET var >90%.

13.2 Sekundært søgeresultat

Ved den sekundære søgning blev der identificeret 6 undersøgelser, som opfyldte inklusionskriterierne. Heraf var to af teknisk karakter, men de fire øvrige beskrev den diagnostiske nøjagtighed ved hybrid-PET og lungecancer, lymfom og hoved-hals cancer. Ingen af undersøgelserne sammenlignede hybrid-PET med dedikeret PET, og generelt var undersøgelserne små og med et noget selekteret patientmateriale. En undersøgelse af Stokkel et al., (1999) med i alt 33 patienter anbefaler på baggrund af en høj negativ prædiktiv værdi ved mediastinal stadietinddeling ved NSCLC, at mediastinoskopi kan undlades før operation.

13.3 Konklusion

En lang række forskellige kræftformer er blevet undersøgt med dual-SPECT, og resultaterne er blevet sammenlignet med både dedikeret PET og konventionelle billeddiagnostiske metoder. De foreløbige resultater tyder på, at dual-SPECT har en følsomhed, som ligger noget under PET, og følsomheden falder betydeligt ved læsioner under 2 cm i diameter.

De tilgængelige data er baseret på metodologisk suboptimale undersøgelser, hvoraf kun få har data til at vurdere specificitet og prædiktiv værdi. Der er endnu for få kliniske data til at give en samlet vurdering af den diagnostiske værdi af dual-SPECT.

13.4 Kliniske udviklingstendenser

Teknologien er under stadig forbedring, og tilgængeligheden øges samtidig. Antallet af publicerede kliniske undersøgelser forventes at stige kraftigt i de kommende år.

Der er behov for metodologisk bedre udførte undersøgelser med klare inklusionskriterier, blindet evaluering med beregning af interobservatør variabilitet, og uafhængig patologisk data analyse. Disse undersøgelser bør indeholde sammenligninger af hybrid-PET og standard diagnostik eller hybrid-PET og PET, eller optimalt, hybrid-PET, PET og standard diagnostik. Sidstnævnte ønskes især, fordi det er for tidligt alene at sammenligne hybrid-PET og PET uden standard reference, når der fortsat ikke er tilstrækkelige data til at belyse placeringen af dedikeret PET i den onkologiske diagnostik.

En egentlig cost-effectiveness analyse kan ikke gennemføres tilfredsstillende ved en undersøgelse med intern kontrol, og fremtidige prospektive undersøgelser bør være store nok til at gennemføre meningsfulde teoretiske cost-effectiveness analyser.

13.5 Baggrundsreferencer og inkluderede referencer

1. Abdel-Dayem HM, Radin AI, Luo JQ, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose dual-head gamma camera coincidence imaging of recurrent colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 1998, 39 (4):654-656.
2. Boerner AR, Weckesser M, Herzog H, et al. Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999, 26 (3):226-230.
3. Boren ELJ, Delbeke D, Patton JA, et al. Comparison of FDG PET and positron coincidence detection imaging using a dual-head gamma camera with 5/8-inch NaI(Tl) crystals in patients with suspected body malignancies. *Eur J Nucl Med* 1999, 26 (4):379-387.
4. Burt R. Dual isotope F-18 FDG and Tc-99m RBC imaging for lung cancer. *Clin Nucl Med* 1998, 23 (12):807-809.
5. Coleman RE, Laymon CM, Turkington TG. FDG imaging of lung nodules: a phantom study comparing SPECT, camera-based PET, and dedicated PET. *Radiology* 1999, 210 (3):823-828.
6. Delbeke D, Patton JA, Martin WH, et al. FDG PET and dual-head gamma camera positron coincidence detection imaging of suspected malignancies and brain disorders. *J Nucl Med* 1999, 40 (1):110-117.
7. Holle LH, Trampert L, Lung KS, et al. Investigations of breast tumors with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and SPECT. *J Nucl Med* 1996, 37 (4):615-622.
8. Ketchum LE. New equipment in nuclear medicine, part 2: dual-head FDG coincidence detection cameras [news]. *J Nucl Med* 1999, 40 (3):9N-18N.
9. Lewellen TK, Miyaoka RS, Swan WL. PET imaging using dual-headed gamma cameras: an update. *Nucl Med Commun* 20 1999, (1):5-12.
10. Lonneux M, Delval D, Bausart R, et al. Can dual-headed 18F-FDG SPET imaging reliably supersede PET in clinical oncology? A comparative study in lung and gastrointestinal tract cancer. *Nucl Med Commun* 1998, 19 (11):1047-1054.
11. Martin WH, Delbeke D, Patton JA, et al. Detection of malignancies with SPECT versus PET, with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1996, 198 (1):225-231.
12. Mastin ST, Drane WE, Harman EM, et al. FDG SPECT in patients with lung masses. *Chest* 1999, 115 (4):1012-1017.
13. Sajdak R, Ariola PE. Optimized technical considerations for acquiring high-quality FDG studies with a dual-headed gamma camera. *J Nucl Med Technol* 1998, 26 (4):245-247.
14. Stokkel MP, Terhaard CH, Mertens IJ, et al. Fluorine-18-FDG detection of laryngeal cancer postradiotherapy using dual-head coincidence imaging. *J Nucl Med* 1998, 39 (8):1385-1387.
15. Shreve PD, Steventon RS, Deters EC, et al. Oncologic diagnosis with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose imaging: dual-head coincidence gamma camera versus positron emission tomographic scanner. *Radiology* 1998, 207 (2):431-437.
16. Tatsumi M, Yutani K, Watanabe Y et al. Feasibility of fluorodeoxyglucose dual-head gamma camera coincidence imaging in the evaluation of lung cancer: comparison with FDG PET. *J Nucl Med* 1999, 40 (4):566-573.
17. Weber WA, Neverve J, Sklarek J, et al. Imaging of lung cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose: comparison of a dual-head gamma camera in coincidence mode with a full-ring positron emission tomography system. *Eur J Nucl Med* 1999, 26 (4):388-395.
18. Weber W, Young C, Abdel-Dayem HM, et al. Assessment of pulmonary lesions with 18F-fluorodeoxyglucose positron imaging using coincidence mode gamma cameras. *J Nucl Med* 1999, 40 (4):574-578.

19. Worsley DF, Celler A, Adam MJ, et al. Pulmonary nodules: differential diagnosis using 18F-fluorodeoxyglucose single-photon emission computed tomography. *AJR Am.J.Roentgenol* 1997, 168 (3):771-774.

Sekundær søgning

20. Bousson V, Moretti JL, Weinmann P, Safi N, Tamgac F, Groiselle C, de B, V, Hillali Y, Valeyre D, Breau JL. Assessment of malignancy in pulmonary lesions: FDG dual-head coincidence gamma camera imaging in association with serum tumor marker measurement. *J Nucl Med* 2000; 41:1801-1807.
21. Stokkel MP, ten Broek FW, Hordijk GJ, Koole R, van Rijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg* 2000; 231:229-234.
22. Stokkel MP, Bakker PF, Heine R, Schlosser NJ, Lammers JW, van Rijk PP. Staging of lymph nodes with FDG dual-headed PET in patients with non- small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 1999; 20:1001-1007.
23. Hwang K, Park CH, Kim HC, Kim H, Yoon S, Pai M, Kim S. Imaging of malignant lymphomas with F-18 FDG coincidence detection positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000; 25:789-795.

14. Samlet konklusion og vurdering

PET scanning er en lovende metode til cancerdiagnostik, og flertallet af publicerede undersøgelser har vist en høj nøjagtighed og prædiktiv værdi. Metoden er muligvis bedre end de diagnostiske metoder, der i dag anses som værende standard ved udredning af de kræftformer, som er medtaget i dette katalog.

FDG PET anvendes i stigende udstrækning i udlandet, især i USA, hvor der nu er fuld reimbursement fra Medicare, når PET anvendes ved lungecancer, ved evaluering af solitære lungeinfiltrater, ved malignt melanom, ved colorectal cancer, samt ved malignt lymfom. Denne aftale har siden januar 2001 været gældende for PET diagnosticering ved alle aspekter af de nævnte sygdomme.

På baggrund af antallet af publikationer og aktualitets vurdering, samt sideløbende udenlandske MTV publikationer, har denne redegørelse fokuseret på dedikeret PET ved lungecancer, solitære lungeinfiltrater, hoved-hals cancer, brystcancer, recidiv af colorectal cancer, malignt melanom. Endvidere er de publicerede data vedrørende to-hovedet gamma PET (hybrid-PET) blevet analyseret. Resultat af denne analyse viser ret entydigt, at de tidligt publicerede små retrospektive undersøgelser ikke helt holder stik, idet de initialt meget høje sensitivitetsmål på op til 100% falder i takt med et stigende antal patienter. Sensitiviteten er høj for de fleste tumorformer, men de metodologiske forhold er kritisable i både nyere og ældre undersøgelser. Det gælder først og fremmest selektionsbias, og der ikke er anvendt tilstrækkeligt store kontrolgrupper. Endvidere er der varierende grad af blinding.

Den opdaterede søgning, som dækker den publicerede litteratur frem til 1/5 2001 inkluderede en hollandsk klinisk kontrolleret, randomiseret undersøgelse med i alt 188 patienter til stadieinddeling af NSCLC. Konklusionen var, at PET halverer antallet af unødvendige operationer (med spredning, som gør radikal operation umulig) fra 41% til 21%. Dette svarer til, at for hver fem PET undersøgelser der udføres spares en unødigt operation, hvilket er omkostningseffektivt efter hollandske forhold.

Derudover er der ikke publiceret data, der viser, at PET scanning medfører terapeutiske fordele for patienterne, men resultaterne tyder i de fleste tilfælde på forbedret diagnostik. Med det stigende informations-niveau blandt patienter, bl.a. pga. internet, kan dette medføre øget efterspørgsel på PET undersøgelser fra patientside. Resultatet af en PET scanning kan derfor have en informationsmæssig betydning, som er uafhængig af behandlingen.

For de fleste nye diagnostiske metoders vedkommende har man ikke haft data til rådighed før de blev taget i brug rutinemæssigt. Området er ved introduktion af ultralyd, CT og MR ikke præget af randomiserede prospektive opgørelser til at vise en eventuelt nytteværdi. Hvis en overlegen diagnostisk nøjagtighed kan bekræftes i større veludførte prospektive undersøgelser, kan man i nogle grad antage, at det har terapeutisk konsekvens. Manglende evidens for en terapeutisk gevinst er ikke ensbetydende med evidens for manglende terapeutisk gevinst.

Det er derfor ikke nødvendigvis rimeligt at kræve data med hårde endemål for alle nye diagnostiske metoder, idet disse krav ikke må bremse udviklingen. PET teknikken er dog meget ressourcekrævende, og det synes derfor rimeligt at kræve sikre kliniske data vedrørende mere bløde endepunkter, som f.eks. diagnostisk nøjagtighed, antal behandlingsmodifikationer og patient komfort.

Anvendelsen af FDG PET til bedømmelse af myocardiets viability forud for revaskularisation synes ikke så lovende som antaget, dengang undersøgelser af metoden blev initieret for mere end 10 år siden. Hertil er den prædiktive værdi for usikker, bedømt ud fra de eksisterende data. Disse skal dog tages med de forbehold, af undersøgelserne har været genstand for selektionsbias, variable inklusions kriterier, og forskellige validitetsmetoder, og større prospektive multicenter undersøgelser er nødvendige for at fastslå placeringen af PET i kardiologien. Indtil videre kan metoden ikke anbefales til rutinebrug.

Effekten af behandlingen af Alzheimer's sygdom afhænger af hvor tidligt i forløbet man intervenserer. Dette stiller krav til de diagnostiske metoder, og når somatisk lidelse er udelukket, stilles diagnosen DAT og andre typer af demens, specielt i takt med at nye og bedre lægemidler udvikles. PET med FDG synes at kunne skelne mellem DAT og andre demens former ud fra mønstret af cerebral hypometabolisme, men metoden er endnu ikke fuld valideret, idet man alene kan få sand kontrol af undersøgelse ved sektion. Der er derfor ikke tilstrækkelige data, og der er ikke evidensen for klinisk brug. Der er behov for store prospektive undersøgelser, med store kontrolgrupper, som følges livslang, således af resultatet af de diagnostiske metoder kan verificeres. DAT er en hyppig lidelse, og i fald evidensen tilvejebringes, vil det udløse behov for væsentlig kapacitets udvidelse, i forhold til dagens ressourcer.

Ved behandlingsrefraktær epilepsi er der endnu kun sparsomme data for FDG PET. Andre fluorerede tracers er dog under udvikling, som f.eks. flumazenil, men endnu er der kun publiceret få data herom. Umiddelbart tyder data på en varierende følsomhed (15-95%), og en konkordans på 65% mellem PET, SPECT og MR. I Danmark er kirurgisk behandling af behandlingsrefraktær epilepsi ikke rutine, og der er således på nuværende tidspunkt hverken behov eller evidens for klinisk brug af PET ved epilepsi.

Denne undersøgelse har gennemgået den eksisterende litteratur på området ud fra almindeligt anvendte kriterier for evaluering af diagnostiske metoder. De inkluderede publikationer er klassificeret efter kriterier for evidens baseret medicin, og den samlede konklusion er, at evidensen på nuværende tidspunkt er sparsom. Dette gælder også de områder, som nu støttes i USA af Medicare efter FDA godkendelse.

Det er en svær opgave at samle tilstrækkelig evidens for, at PET yder et betydeligt bidrag i udredning og behandling af de nævnte sygdomsgrupper. PET er en metode i rivende udvikling, og kvaliteten af de nyeste scannere er uden sammenligning bedre end kvaliteten af 1. Og 2. Generations-scannere, som hoverdparten af de inkluderede undersøgelser er baseret på. De fleste undersøgelser har utilstrækkelig styrke, men det er svært at gennemføre større undersøgelser. Multicenter-undersøgelser kræver større udbredelse af teknikken, og man befinder sig således i en slags ond cirkel.

Et fortsat snævert samarbejde mellem de behandlende læger, nuklearmedicinere og radiologer er derfor særdeles nødvendigt for at stille de mest hensigtsmæssige indikationer for diagnostiske undersøgelser og afgrænse de kliniske problemstillinger, hvor metoden kan være gavnlig. Dette gælder såvel fremtidige videnskabelige undersøgelser som vurdering af publicerede data og herefter planlægning af diagnostiske retningslinier. I sidste ende drejer det sig om af yde den bedste behandling og til det formål benytte den nødvendige diagnostik.

15. Ordliste

AD	Alzheimer's Disease
AJCC	The American Joint Committee on Cancer
CABG	Coronar arterial bypass grafting
CEA	carcinoembryonalt antigen
CNS	Central nervous system
CO	Carbonmonoxyde
CT	Computed tomography
DAHANCA	Dansk Hoved-Hals Cancer Gruppe
DAT	Demens af Alzheimer's
DBCG	Danish Breast Cancer Group
DLG	Dansk Lungecancer Gruppe
DMG	Dansk Melanom Gruppe
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition
EEG	Elektro encephalografi
EF	Ejektions fraktion fra ventre ventrikel (pumpefunktion)
FDG	¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose
FN	Finnålsbiopsi
H ₂ O	Water
IHD	Iskæmisk hjertesygdom
LC	Lumped constant
LR	Likelihood Ratio, sandsynligheden for at få et positiv fund givet tilstanden er til stede
MMSE	Mini-Mental State undersøgelse
MR	Magnetisk resonans scanning
MTV	Medicinsk teknologi vurdering
NA	Not analysed
NHS-HTA	NHS R&D Health Technology Assessment Programme
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NPV	Negativ prædiktiv værdi
NSCLC	Non-small cell lung cancer
PPV	Positiv prædiktiv værdi
PTCA	Perkutan transluminal coronar angioplastik
SCLC	Small cell lung cancer
Se	Sensitivitet (følsomhed)
SLI	Solitært lungeinfiltrat
SNB	Sentinel node biopsi
Sp	Specificitet
SPECT	Single photon emission tomography
SUV	Standardized uptake value
UL	Ultralydsundersøgelse
UPT	Unknown primary tumor
VHA	Veterans Health Administration
WHO	World Health Organization

16. Tabeller over resultater

Tabel 6. Oversigt over inkluderede diagnostiske undersøgelser vedrørende maligne versus benigne lungeinfiltrater.

Emne	Reference	N	PET	PET+CT	CT	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Malign versus benign	Kubota (1990)	12 maligne 10 benigne	-	Se=83% Sp=90% acc=86%	NR	+ intern	+	+	få patienter uklar resultat-opgørelse	III	C	C
	Scott (1994)	47 maligne 15 benigne	-	Se=94% Sp=80%	NR	+ intern	+	+	retrospektiv begrænset histologiske data	III	C	C
	Slosman (1994)	31 maligne 5 benigne	-	Se=93,5%	NR	+ intern	+ follow-up	+	ingen Sp data pga få patienter	III	C	C
	Wahl (1994)	19 maligne 4 benigne	Se=100%	-	Se=100%	+ intern	+	+	ingen Sp data pga få patienter	III	C	C
	Sazon (1996)	82 maligne 25 benigne	Se=100% Sp=52%	-	NR	+ intern	+	+	uklar resultat-opgørelse	III	C	C
	Knight (1996)	32 maligne 16 benigne	-	Se=100% Sp=58-63% PPV=75% NPV=100%	Se=33-41% Sp=52% PPV=83% NPV=52%	+ intern	+	+	selektionsbias uklar resultat-opgørelse ikke gentaget PET ved radiologisk follow-up	III	C	D
	Guhlman (1997)	32 maligne 14 benigne	Se=94% Sp=86% Acc=91%	-	NR	+ intern	+	+	retrospektiv uklar resultat-opgørelse	III	C	C
	Hagberg (1997)	44 maligne LK 10 benigne LK (49 patienter)½		Se=93% Sp=70%	NR	+ intern	+	+	retrospektiv uklar resultat-opgørelse	III	C	D
	Hubner (1996)	26 maligne læsioner 26 benigne læsioner 26 patienter	Se=73-85% Sp=81-100%	-	-	+ intern	+ (49) follow-up (3)	+	retrospektiv uklar resultat-opgørelse	III	C	D
	Marom (1999)	100 maligne primær 18 metastaser		Se=100% Se=94% Sp=99% PPV=94% NPV=99%	Se=100% Se=78% Sp=94% PPV=74% NPV=95%	+ intern	+	-	PET analyse på baggrund af CT Prospektiv? Selektionsbias	III	C	C

Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude

Tabel 7. Oversigt over inkluderede diagnostiske undersøgelser vedrørende NSCLC og mediastinal stadiestyrke.

Emne	Reference	N	PET	PET+CT	CT	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Bestemmelse af mediastinale/hilære lymfeknuder	Patz (1995)	23 maligne LK 39 benigne LK 42 patienter	Se=83% Sp=82%	-	Se=43% Sp=83%	+ intern	+	+	selektionsbias variende LK sampling	III	C	D
	Wahl (1994)	11 maligne LK 16 benigne LK 23 patienter	Se=82% Sp=81% Acc=81%	-	Se=64% Sp=44% Acc=52%	+ intern	+	+	få patienter varierende LK sampling	III	C	C
	Chin (1995)	9 maligne patienter 21 benigne patienter	-	Se=70% Sp=81% Acc=80%	Se=56% Sp=86% Acc=77%	+ intern	+	+	få patienter varierende LK sampling afhængig af PET resultat	III	C	D
	Valk (1995)	24 maligne LK 52 benigne LK 74 patienter	-	Se=83% Sp=94% Acc=91%	Se=63% Sp=73% Acc=70%	+ intern	+	+	varierende LK sampling afhængig af PET resultat	III	C	D
	Sazon (1996)	16 maligne LK 16 benigne LK 32 patienter	Se=100% Sp=100%		Se=81% Sp=56%	+ intern	+	+	varierende LK sampling afhængig af PET resultat	III	C	C
	Scott (1996)	10 maligne LK 65 benigne LK 27 patienter	-	Se=100% Sp=100%	Se=67% Sp=83%	+ intern	+	+	varierende LK sampling afhængig af PET resultat	III	C	D
	Bury (1997)	34 maligne patienter 32 benigne patienter	Se=89% Sp=87% PPV=89% NPV=87% Acc=88%	-	Se=79% Sp=71% PPV=75% NPV=76% Acc=75%	+ intern	+	+	44% diskrepans mellem PET og CT, PET korrekt 33%, CT korrekt 11% prospektiv	III	C	D
	Guhlman (1997)	20 maligne patienter 12 benigne patienter	Se=80% Sp=100% Acc=87%	-	Se=50% Sp=75% Acc=59%	+ intern	+	+	retrospektiv få patienter selektions bias	III	C	D
	Hagberg (1997)	9 maligne LK 9 benigne LK 18 patienter	Se=67% Sp=100%	-	Se=56% Sp=100%	+ intern	+	+	retrospektiv få patienter selections bias	III	C	D
	Steinert (1997)	28 maligne LK 84 benigne LK 47 patienter	Se=89% Sp=99% PPV=96% NPV=97% Acc=97%	-	Se=57% Sp=94% PPV=76% NPV=87% Acc=85%	+ intern	+	+	selektions bias prospektiv varierende LK sampling	III	C	D

Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude

Tabel 7. Oversigt over inkluderede diagnostiske undersøgelser vedrørende NSCLC og mediastinal stadiinddeling (fortsat).

Emne	Reference	N	PET	PET+CT	CT	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Bestemmelse af mediastinale/hilære lymfeknuder (fortsat)	Vansteenkiste (1998)	37 maligne patienter 19 benigne patienter 493 LK stationer	Se=63% Sp=95% PPV=64% NPV=95% Acc=91%	Se=67% Sp=97% PPV=73% NPV=95% Acc=93%	Se=50% Sp=92% PPV=47% NPV=93% Acc=87%	+ intern	+	+	selektions bias ukendt nævner varierende LK sampling	III	C	D
	Vansteenkiste (1998)	34 maligne patienter 34 benigne patienter 690 LK stationer		Se=93% Sp=95% PPV=93% NPV=95% Acc=94%	Se=75% Sp=63% PPV=58% NPV=78% Acc=68%	+ intern	+	+	selektions bias ukendt nævner varierende LK sampling	III	C	D
	Sasaki (1996)	17 maligne LK 54 benigne LK ukendt patientantal	Se=76% Sp=98% PPV=93% NPV=93% Acc=93%		Se=65% Sp=87% PPV=61% NPV=89% Acc=82%	+ intern	+	+	(få) ukendt patientantal selektions bias	III	C	D
	Graeber (1999)	45 maligne LK 66 benigne LK 44 patienter	Se=98% Sp=94% PPV=91% Acc=95%		Se=63% Sp=60% PPV=64% Acc=61%	+ intern	+	+	PET: 3 falsk positive fund retrospektiv selektions bias	III	C	D
	Albes (1999)	16 maligne patienter 11 benigne patienter	Se=75% Sp=?	Acc=85%?	Se=67% Sp=94% Acc=74%	+ intern	+	+	utilstrækkelig dataanalyse få patienter	III	C	D
	Marom (1999)	100 patienter		Se=85% N3: Se=92% Sp=93%	Se=58% N3: Se=25% Sp=98%	+ intern	+	-	PET analyse på baggrund af CT Prospektiv? Selektionsbias	III	C	C
	Saunders (1999)	17 maligne patienter 67 benigne patienter	Se=71% Sp=97% PPV=86% NPV=93% Acc=92%		Se=20% Sp=90% PPV=30% NPV=84% Acc=77%	+ intern	+	+	PET 13% korrekt ændret N status få patienter med positive LK retrospektiv?	III	C	C

Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude

Tabel 8. Oversigt over inkluderede diagnostiske undersøgelser r vedrørende NSCLC og identifikation af fjernmetastaser.

Emne	Reference	N	PET	PET+CT	CT	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Identifikation af fjernmetastaser	Bury (1997)	39 positive tilfælde 70 negative tilfælde	Se=100% Sp=94% PPV=90% NPV=100% Acc=96%		Se=82% Sp=89% PPV=80% NPV=89% Acc=86%	+	+ eller follow-up	+	CT eller anden radiologisk undersøgelse kun få histologiske bekræftigelser	III	C	C
	Erasmus (1997)	23 maligne læsioner 10 benigne læsioner	Se=100% Sp=80%			+ intern	+ eller CT follow-up	+	ukendt nævner selektions bias kun få histologiske bekræftigelser	III	C	C
	Kutlu (1999)	14 maligne læsioner 12 benigne læsioner 21 patienter	Se=93% Sp=100%		Se=100% Sp=0%*	+	+ eller CT follow-up	+	*inklusionskriterie positiv CT få patienter	III	C	D
	Bury (1998)	21 patienter med knoglemetastaser 89 patienter uden knoglemetastaser	Se=90% Sp=98% PPV=90% NPV=98% Acc=96%		Se=90%* Sp=61%* PPV=35%* NPV=96%* Acc=66%*	+	+ (8) eller radiologisk follow-up	+	*knoglescintigrafi diskrepans i 37 tilfælde, 35 korrekte PET 2 korrekte scintig.	III	C	D
	Marom (1999)	100 patienter	Se=91% Sp=96% Acc=94%		Knoglescanning Se=80% Sp=80% Acc=80%	+ intern	Delvis	-	Prospektiv? Selektionsbias ublindet	III	C	C
	Weder (1998)	14 fjernmetastaser	Sp=100% PPV=100%			Intern	Ja	-	20% understaged med CT	III	C	D

Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude

Tabel 9. Sekundær søgning: Oversigt over inkluderede diagnostiske undersøgelser vedrørende NSCLC og mediastinal stadieinddeling.

Emne	Reference	N	PET	PET+CT	CT	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Bestemmelse af mediastinale /hilære lymfeknuder	Bury (1999)	58 patienter	Se=100% Sp=92%		Se=71% Sp=95%	+ Intern	+	-	Selektionsbias Ingen blinding	IIIC	C	C
	Berlangieri (1999)	20 maligne LK 181 benigne LK 50 patienter	Se=80% Sp=97% Acc=95%	-	Se=65% Sp=90% Acc=87%	+ intern	+	+	PET mere specifik end CT P<0,05	III	C	C
	Weng (2000)	16 N2-N3 24 N0-N1 50 patienter	Se=73% Sp=94% Acc=87%	Se=82% Sp=96% Acc=91%	Se=73% Sp=77% Acc=76%	+ intern	+	-	Retrospektiv Ukendt LK sampling	III	C	D
	Gupta (2000)	54 patienter 168 LK	Se=96% Sp=93% Acc=94%		Se=68% Sp=65% Acc=66%	-	-	-	Retrospektiv Ukendt LK sampling Selektionsbias	III	C	D
	Farrell (2000)	84 patienter med klinisk stadium I	Se=82% Sp=86% PPV=47% NPV=97%			-	+	-	Retrospektiv Ukendt LK sampling Selektionsbias	III	C	D
	Liewald (2000)	80 patienter 25 N2-N3	Se=92% Sp=79%			+ intern	+	-	Varierende LK sampling	III	C	D
	Dunagan (2001)	81 patienter 33 maligne LK	Se=77% Sp=67% PPV=77% NPV=67%		Se=43% Sp=77% PPV=55% NPV=68%	+ intern	+	-	Varierende LK sampling Retrospektiv Selektionsbias	III	C	D
	Kernstine (1999)	64 patienter 20 maligne LK stat. 104 benigne LK	Se=70% Sp=86% Acc=8488%	MR ((18 LK) Se=86% Sp=82% Acc=83%	Se=65% Sp=79% Acc=76%	+ intern	+	-	Ingen blinding Prospektiv Selektionsbias	III	C	D
	Pieterman (2000)	102 patienter	Se=95% Sp=86% Acc=	-	Se=75% Sp=66% Acc=	+	+	+	Randomiseret Terapeutisk konsenkvens Cost-effektivt	Ib	A	A

Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude, Stat: stationer.

Tabel 10. Oversigt over inkluderede diagnostiske undersøgelser vedrørende solitære lungeinfiltrater (SLI).

Emne	Reference	N	PET, visual analysis	PET, semi-kvantitative analyse	Finnålsbiopsi (FN) eller CT	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Definition af uafklaret SLI	Dewan (1995)	26 maligne læsioner 9 benigne læsioner	Se=100% Sp=78% Acc=94%		FN: Se=81% Sp=199% Acc=86%	+ intern	+	+	Selektions bias retrospektiv pneumothorax 46% ved FN	III	C	D
	Bury (1996)	33 maligne læsion 17 benigne læsioner	Se=100% Sp=88%			+ intern	+	+	Prospektiv ingen CT data selektionsbias	III	C	C
	Dehaylong-sod (1995)	59 maligne læsioner 28 benigne læsioner		Se=97% Sp=82% Acc=92%		+ intern	+	+	Blandet patient gruppe selektions bias økonomisk analyse	III	C	C
	Gupta (1996)	45 maligne læsioner 16 benigne læsioner		Se=93% Sp=88% Acc=92% LR(mal)=7,6 LR(ben)=0,08		+ intern	+	uoplyst	Interobserver variabilitet <5% ublindet? selektions bias	III	C	C
	Dewan (1997)	32 maligne læsioner 14 benigne læsioner	Se=95% Sp=87% Acc=92% LR(mal)=7,1 LR(ben)=0,06			+ intern	+ follow-up	+ ikke blindet for kliniske data	Retrospektiv selektions bias PET alene bedste prædiktive undersøgelse	III	C	D
	Prauer (1998)	31 maligne læsioner 23 benigne læsioner	Se=90% Sp=83%		CT: Se=100% Sp=52%	+ intern	+	+	Prospektiv PET kan ikke stå alene	III	C	C
	Lowe (1998)	60 maligne læsioner 29 benigne læsioner	Se=98% Sp=69% Acc=89% LR(mal)=3,0 LR(ben)=0,02	Se=92% Sp=90% Acc=91% LR(mal)=9,0 LR(ben)=0,09		+ intern	+	+	Interobserver variabilitet <5% prospektiv? selektions bias	III	C	D
	Gould* (2001)	40 studier 1474 læsioner	Se=97% Sp=78%			-	+	-	Meta-analyse Få patienter Ingen blinding Ingen CT- sammenligning	IV	D	B
	Halter* (2000)	35 patienter 67 læsioner	Se=84% Sp=82% Acc=83%			+ intern	+	-	Selektionsbias Ingen blinding	III	C	C

Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude

* Sekundær søgning

Tabel 11. Oversigt over inkluderede diagnostiske undersøgelser vedrørende PET-scanning ved primær eller recidiverende colorectal cancer.

Emne	Reference	N	PET	CT	MR	Kontrol- gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Primær stadieind- deling	Falk (1994)	16 patienter 15 maligne læsioner 3 benigne læsioner	Se=87% Sp=67% Acc=83% PPV=93% NPV=50%	Se=47% Sp=100% Acc=56% PPV=100% NPV=27%		+ intern		delvis	selektionsbias få patienter få kontroller diagnostisk test bias	III	C	D
Detektion af levermeta- staser	Schiepers (1995)	74 patienter, 80 læsioner 34 maligne 46 benigne	Se=94% Sp=100% Acc=97%		Se=85% Sp=98% Acc=92%	+	+ (63%) (follow-up 37%)	-	selektionsbias retrospektiv diagnostisk test bias	III	C	C
	Vitola (1996)	24 patienter 39 maligne læsioner 16 benigne læsioner	Se=90% Sp=100% Acc=93%	Se=86% Sp=58% Acc=76%	CT portografi Se=97% Sp=9% Acc=76%	+ intern	+	+	selektionsbias Retrospektiv diagnostisk test bias få kontroller	III	C	C
	Lai (1996)	34 patienter 27 malign sygdom 7 benign sygdom	Se=93% Sp=57%	Se=100% Sp=14%	Se=100% Sp=80%	+ intern	+	+	selektionsbias få kontroller diagnostisk test bias for MR	III	C	C
	Delbeke (1997)	45 patienter 104 maligne læsioner 23 benigne læsioner	Se=91% Sp=95% Acc=92%	Se=81% Sp=60% Acc=78%	CT portografi Se=97% Sp=5% Acc=80%	+ intern	+	delvis	diagnostisk test bias få kontroller metode for PET evaluering uklar	III	C	D
	Ogunbiyi (1997)	58 patienter 23 +levermetastaser 35 -levermetastaser	Se=92% Sp=100% Acc=98% PPV=100% NPV=97%	Se=74% Sp=86% Acc=81% PPV=71% NPV=83%		+ intern	+	-	Retrospektiv ingen blinding? selektionsbias metode for PET evaluering uklar	III	C	D
	Valk (1999)	115 patienter 57 + levermetastaser 58 -levermetastaser	Se=95% Sp=100% Acc=97%	Se=84% Sp=95% Acc=90%		+ intern	+	delvis	Selektionsbias få kontroller prosp. ublindet, men blindet retrospektiv evaluering	III	C	D

Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude

Tabel 12. Oversigt over inkluderede diagnostiske undersøgelser vedrørende PET-scanning ved primær eller recidiverende colorectal cancer.

Emne	Reference	N	PET	CT	MR	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Bestemmelse af recidiv	Strauss (1989)	29 patienter 21 recidiv 8 benigne	Se=95% Sp=100%			+ intern	+	+ semikvantitativ analyse	Selektionsbias kun læsioner >1,5 cm på CT PET udført efter biopsi	III	C	C
	Schlag (1989)	18 patienter heraf 11 maligne	Se=92% Sp=100%		Immunoscintigrafi Se=40% Sp=50%	+ intern	+	+ semikvantitativ analyse	Få patienter Selektionsbias	III	C	C
	Ito (1992)	15 patienter 11 maligne 4 benigne	Se=100% Sp=100% Acc=100%		Se=91% Sp=100% Acc=93%	+ intern	+	+ semikvantitativ analyse	få patienter ukendt cut-off værdi	III	C	D
	Delbeke (1997)	52 patienter, 61 scanninger, heraf 55 recidiver	Se=98% Sp=83%	NA		+ intern	+	Delvis	Kun delvis blinding Selektionsbias Ingen sammenligning	III	C	D
	Keogan (1997)	18 patienter heraf 13 recidiv	Se=92% Sp=80%			+ intern	+	-	Få patienter Selektionsbias Ingen blinding Ingen sammenligning	III	C	D
	Ogunbiyi (1997)	47 patienter heraf 21 recidiver	*Efter CT Se=90% Sp=100% Acc=96% PPV=100% NPV=93%	Se=57% Sp=81% Acc=70% PPV=71% NPV=70%		+ intern	+	-	Retrospektiv Selektionsbias Ingen blinding	III	C	D
	Flanagan (1998)	22 patienter heraf 15 recidiv	Se=100% Sp=71% Acc=91% PPV=89% NPV=100%			+ intern	+	-	Retrospektiv Få patienter Selektionsbias Ingen blinding Ingen sammenligning	III	C	D
	Valk (1999)	115 patienter heraf 101 recidiv	Se=95% Sp=79% Acc=93%	Se=78% Sp=50% Acc=75%		+ intern	+	delvis	Selektionsbias få kontroller prosp. Ublindet, men blindet retrospektiv evaluering	III	C	C

Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude

Tabel 13. Oversigt over inkluderede diagnostiske undersøgelser vedrørende PET-scanning ved primær eller recidiverende colorectal cancer.

Emne	Reference	N	PET	CT	UL	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Primær stadietinddeling	Mukai (2000)	24 patienter 9 N1-N4	Primær tumor Se=96% LK Se=22% Sp=87%			intern	+	-	selektionsbias få patienter få/ingen kontroller diagnostisk test bias	III	C	D
Detektion af levermetastaser	Staib (2000)	100 patienter	Se=100% Sp=99% Acc=99%		Se=87% Sp=96% Acc=93%	-	+	-	selektionsbias retrospektiv diagnostisk test bias	III	C	C
	Zhuang (2000)	80 patienter 28 maligne læsioner	Se=100%	Se=71%		+ intern	+	+	Selektionsbias Diagnostisk test bias	III	C	C
Vurdering af recidiv	Staib (2000)	100 patienter	Se=98% Sp=90% Acc=95%	Se=91% Sp=72% Acc=82%	CEA Se=76% Sp=90% Acc=82%	+ intern	+	Delvis	selektionsbias retrospektiv diagnostisk test bias	III	C	C
	Willkomm (2000)	28 patienter 9 recidiv	Se=100% Sp=95% Acc=96% PPV=90% NPV=100%		CEA-scan Se=89% Sp=100% Acc=96% PPV=100% NPV=95%	+ intern	+	+	Prospektiv Selektionsbias Få patienter	III	C	D
	Flamen (2001)	50 patienter CEA ▲ 31 normal CT 19 uklare CT	Se=79% Sp=43% PPV=89% NPV=58%			-	+	-	Retrospektiv Selekteret Diagnostisk test bias	III	C	C
	Imdahl (2000)	71 patienter 77 undersøgelser	Se=100% Sp=98%	Se=87% Sp=91%		-	+	-	Selektionsbias Retrospektiv	III	C	C
	Whiteford (2000)	105 patienter	Se=87% Sp=68% Acc=83%	Se=68% Sp=59% Acc=64%		-	+	-	Selektionsbias få kontroller Ublindet Retrospektiv	III	C	C

Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude

Tabel 14. Oversigt over inkluderede publikationer vedrørende hoved-hals cancer, ukendt primær tumor.

Emne	Reference	N	PET	CT	MR	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Ukendt primær tumor	Braams (1997)	13 patienter 5 med primær tumor	SP: 4/13 FN: 1/13 SN: 8/13			-	+ follow-up	-	Prospektiv Ingen kontroller Få patienter	III	C	D
	Safa (1999)	14 patienter, alle med metastaser	SP: 3/14 (21%) FN 1/14			-	+	+	Prospektiv Ingen positiv kontrol ved negative PET	III	C	D
	Greven (1999)	13 patienter, alle med metastaser	SP: 1/13 (8%) FP 6/13 (46%)			-	+	-	Prospektiv Ingen positiv kontrol ved negative PET	III	C	D
	Hanasono (1999)	20 patienter, alle med metastaser	SP: 7/20 35%			-	+	-	retrospektiv ingen kontrolgruppe ublindet	III	C	D
	Aassar (1999)	17 patienter, alle med metastaser	SP: 5/12 SN: 5/5 FP: 3/12			-	+	-	Selektionsbias ingen blinding kort follow-up af negative PET	III	C	D

SP: sand positiv; SN: sand negativ; FP: falsk positiv; FN: falsk negativ; Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude

Tabel 15. Oversigt over inkluderede publikationer vedrørende hoved-hals cancer.

Emne	Reference	N	PET	CT	MR	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Stadieinddeling	Rege (1994)	34 patienter 16 med pos. LK 18 med neg. LK	Se.= 88% Sp.= 89% PPV.=88% NPV.=89%		Se.= 81% Sp.= 89% PPV.=87% NPV.=84%	+	+	-	Ingen blinding Uklar analyse Blodsukker ej målt	III	C	D
	Lautenbacher (1995)	17 patienter, 34 lymfeknude regioner	Se.= 90% Sp.= 96% PPV.= 80% NPV.= 98% Acc.= 95%		Se.= 78% Sp.= 71% PPV.= 34% NPV.= 95% Acc.= 71%	+ intern	+	-	Ingen blinding Tilsyneladende størrelsesbegrænsning for MR	III	C	D
	McGuirt (1995)	45 patienter 14 med cancer 31 kontroller	Se.=83% Sp.=82% Acc.=82%	Acc.=82%		+	+	-	Ikke tilstrækkelige dat til beregning af diagnosisk værdi Ikke blindet	III	C	D
	Braams (1995)	12 patienter 22 pos. LK 177 neg. LK	Se.= 91% Sp.= 88% PPV.= 48% NPV.= 99%		Se.= 36% Sp.: 94% PPV.= 44% NPV.= 92%	+ intern	+	-	Selektionsbias ingen blinding Få patienter < 4mm: PET FN	III	C	D
	Benchauou (1996)	40 patienter 54 pos. LK 414 neg. LK	Se.= 72% Sp.= 99% PPV.= 74% NPV.=99%	Se.=67% Sp.=97% PPV.=74% NPV.=95%		+ intern	+	+	LK dissektion Blinding Prospektiv	III	C	B
	Wong (1997)	54 patienter 16 LK dissektioner 12 pos., 4 neg.	Se.= 67%	Se.=67%		+ intern	+	-	Få patienter Uklar analyse ikke blindet selektionsbias	III	C	D
	Myers (1998)	116 patienter 24 LK dissektioner 9 pos., 14 neg.	Se.=78% Sp.=100% Acc.=92% PPV=100% NPV=88%	Se=57% Sp=90% Acc=76% PPV=80% NPV=75%	PET+CT Se=86% Sp=100% Acc=95% PPV=100% NPV=91%	+ intern	+	-	Få patienter retrospektiv selektionsbias ublandet	III	C	D
	Adams (1998)	60 patienter 1284 LK, heraf 117 pos.	Se=90% Sp=94% Acc=93% PPV=58 NPV=99%	Se=82% Sp=85% Acc=85% PPV=35% NPV=98%	Se=80% Sp=79% Acc=79% PPV=27% NPV=98%	+ intern	+	+	Prospektiv alle pt. opereret blindet CT/MR LK grænse: 12 mm	III	C	B
	Paulus (1998)	25 patienter 10 med LK metastaser	Se=50% Sp=100%	Se=40% Sp=100%		+ intern	+	-	Retrospektiv Selektionsbias Få patienter Ublundet	III	C	D
	Manolidis (1998)	28 patienter 17 med LK metastaser	Se=80% Sp=85% Acc=83%	Se=57% Sp=77% Acc=70%		+ intern	+	+	Retrospektiv? Selektionsbias Blandet histologi	III	C	D

SP: sand positiv; SN: sand negativ; FP: falsk positiv; FN: falsk negativ; Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude

Tabel 16. Oversigt over inkluderede publikationer vedrørende hoved-hals cancer, recidiv.

Emne	Reference	N	PET	CT	MR	Kontrol- gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Vurderng af recidiv	Lapela (1995)	15 patienter, 17 PET scanninger 25 regioner	Se=88% Sp=86%	Se=92% Sp=50%		-	+	+	Prospektiv selektionsbias forkert analyse metode	III	C	D
	Lowe (1997)	28 patienter 21 positive 6 negative 1 ?	Se=90% Sp=83% Acc=89% PPV=95% NPV=71%			+ intern	+	+	Prospektiv? Ingen diagnostisk sammenligning Få patienter kort follow-up	III	C	C
	Wong (1997)	25 patienter 12 mistænkt lokal rec. 13 mistænkt LK rec.	Se=100% Sp=100% Acc=100%	Se=67-75% Sp=80%		-	+	-	Prospektiv Få patienter selektionsbias ublindet	III	C	D
	Paulus (1998)	13 patienter 8 med recidiv	Se=100% Sp=100%	Se=75% Sp=67%		+ intern	+	-	Retrospektiv Selektionsbias Få patienter Ublindet	III	C	D
	Kao (1998)	36 patienter 11 med recidiv	Se=100% Sp=96% Acc=97%	Se=72% Sp=88% Acc=83%		+	+	+	Prospektiv Blindet Kun nasopharynx carcinomer	III	C	B
	Fischbein (1998)	44 patienter	Se=93-100% Sp=64-77% PPV=65% NPV=91%			-	+	-	Retrospektiv ublindet selektionsbias	III	C	D
	Farber (1999)	28 patienter 15 med recidiv	Se=86% Sp=93% Acc=89% PPV=92% NPV=87%			+ intern	+	-	Retrospektiv Selektionsbias Ingen blinding Ingen CT sammenligning	III	C	D

SP: sand positiv; SN: sand negativ; FP: falsk positiv; FN: falsk negativ; Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude

Tabel 17. Oversigt over inkluderede publikationer vedrørende hoved-hals cancer, sekundær søgning.

Emne	Reference	N	PET	Ultralyd	CT	MR	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Ukendt primær tumor	Jungehulsing (2000)	27 patienter	SP: 7/27				-	+ follow-up	-	Prospektiv Ingen kontroller Få patienter	III	C	D
Stadie-inddeling	Stuckensen (2000)	106 patienter 2196 LK	Se=70% Sp=82% Acc=75%	Se=84%% Sp=68% Acc=76%	Se=66% Sp=74% Acc=70%	Se=64% Sp=69% Acc=66%	+ intern	+	-	Prospektiv Fuld LK dissektion Anbefaler dissektion	III	C	C
	Di Martino (2000)	50 patienter, LK stadietinddeling	Se=84% Sp=90%	Se=84% Sp=96%	Se=84% Sp=88%		+ intern	+	-	Prospektiv Få patienter UL anbefales	III	C	C
Recidiv	Lonneux (2000)	44 patienter med mistænkt recidiv	Se=96% Sp=61% Acc=81%	UL+MR Se=73% Sp=50% Acc=64%			-	+	-	Selektionsbias ingen blinding Retrospektiv	III	C	D
	Lapela (1999)	56 patienter 81 læsioner, heraf 37 maligne	Se=95% Sp=84% Acc=89%		Se=91% Sp=78% Acc=84%		+ intern	+	-	Ingen blinding Visuel analyse bedre end kvantitativ Redundant studie*	III	C	C
	Nowak (1999)	71 patienter med primær cancer eller recidiv	Se=80% Sp=92% Acc=86%		Se=80% Sp=84% Acc=82%		-	+	-	Retrospektiv Ingen blinding Ingen kontroller	III	C	C
	Kau (1999)	70 patienter LK stadietinddeling	Se=87% Sp=94%		Se=65% Sp=47%	Se=88% Sp=41%	+	+	-	Prospektiv Kort PET undersøgelse (20 min.)	III	C	C

SP: sand positiv; SN: sand negativ; FP: falsk positiv; FN: falsk negativ; Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude

* 17/56 patienter indgik i tidligere publiceret undersøgelse (Lapela, 1995).

Tabel 18. Oversigt over inkluderede publikationer vedrørende malignt melanom.

Emne	Reference	N	PET	CT	UL	Kontrol- gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Stadieinddeling	Gritters (1993)	12 patienter 52 biopterede maligne læsioner	Se.= 100% (viscera og LK) Se.= 15% (lungemets.)			-	+ delvis	+	Få patienter Selektionsbias Manglende follow-up Ingen sammenligning	III	C	D
	Steinert (1995)	29 patienter 53 læsioner heraf 40 maligne	Se.= 92% Sp.= 77% Acc.= 89%			+ intern	50%	+	Prospektivt Selektionsbias Manglende histologisk kontrol	III	C	D
	Blessing (1995)	20 patienter med suspekter LK metastaser	Se.=74% Sp.=93%		Se=76% Sp=93%	+ intern	+	-	Retrospektiv Få patienter Selektionsbias Ingen blinding	III	C	D
	Damian (1996)	100 patienter 415 metastaser	Se=93%			-	+	-	Retrospektiv Ublindet Ingen kontrolgruppe Selektionsbias	III	C	D
	Steinert (1998)	55 patienter 108 læsioner heraf maligne	Se.= 89%			+ intern	Delvis	+	Selektionsbias Sammenlignet med gamma PET Få data	III	C	D
	Holder (1998)	76 patienter	Se.= 94% Sp.= 83% PPV.= 86% NPV.=93% Acc=89%	Se.=55% Sp.=84% PPV=79% NPV=64% Acc=64%		+ intern	+	-	Prospektiv? Ingen blinding Selektionsbias	III	C	D
	Hsueh (1998)	87 patienter 33 fik recidiv	Se= 72% Sp= 92% PPV= 78% NPV=89%			+ intern	+	-	Retrospektiv Ingen blinding Selektionsbias	III	C	D
	Rinne (1998)	100 patienter 121 metastaser	Se.=92% Sp.=94% Acc.=92%	CT+UL Se=58% Sp=45% Acc=56%		-	+	+	Prospektiv Ingen kontrolgruppe Selektionsbias	III	C	D
	Macfarlane (1998)	23 patienter 22 LK dissektioner 24 LK regioner	Se=85% Sp=92% Acc=88%			+ intern	+	+	Prospektiv Alle pt. opereret Blindet Selektionsbias	III	C	C
	Wagner (1999)	70 patienter 89 LK regioner	Se=17% Sp=96% PPV=50% NPV=82%	SNB Se=94% Sp=100% PPV=100% NPV=99%		+	+	+	Prospektiv Blindet Selektionsbias	III	C	B
	Mruck (1999)	50 patienter	Se=100% Sp=95%	Se=92% Sp=82%		?	-	-	Retrospektiv Selektionsbias Kontrolgruppe? Ingen blinding Ingen histologisk us.	III	C	D

SP: sand positiv; SN: sand negativ; FP: falsk positiv; FN: falsk negativ; Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude; SNB: sentinel node biopsi

Tabel 19. Oversigt over inkluderede publikationer vedrørende malignt melanom, sekundær søgning.

Emne	Reference	N	PET	CT	UL	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Stadieinddeling	Crippa (2000)	38 patienter 56 LK regioner	Se=95% Sp=84% Acc=91% PPV=92% NPV=89%			+ intern	+	+	Få patienter Selektionsbias Work-up bias Ingen sammenligning Med CT/UL	III	C	C
	Tyler (2000)	95 patienter 234 læsioner heraf 165 malignt melanom	Se=87% Sp=44% PPV=79% NPV=59%			+ intern	+	+	Prospektivt Blindet Begrænset effekt ved st. I-II	III	C	A
	Acland (2000)	59 patienter klinisk st. I-III	Se=78% Sp=87%			+ intern	+	-	Retrospektiv Få patienter Selektionsbias Ingen blinding	III	C	D
	Eigtved (2000)	38 patienter klinisk st. II-III	Se=97% Sp=56%	Se=62% Sp=22%		+ intern	+	-	Prospektiv Ublindet 34% up-staging	III	C	C

SP: sand positiv; SN: sand negativ; FP: falsk positiv; FN: falsk negativ; Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude; SNB: sentinel node biopsi

Tabel 20. Oversigt over inkluderede publikationer vedrørende stadietinddeling af brystkræft.

Emne	Reference	N	PET	Mammografi/ mammoscintigrafi	Klinisk undersøgelse	Kontrol- gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Evalueret af primær tumor	Adler (1993)	28 patienter 35 læsioner	Se=96% Sp=100%			+ intern	+	+ delvis	Selektionsbias ikke blindet over for kliniske data varierende LK sampling	III	C	D
	Nieweg (1993)	18 patienter heraf 11 med cancer	Se=91% Sp=100%			+	+	+	Prospektiv? Varierende LK sampling	III	C	C
	Avril (1996)	51 patienter, 72 læsioner heraf 41 med cancer	Se=83% Sp=84% PPV=87% NPV=87%			+ intern	+	delvis	Selektionsbias varierende LK sampling kun delvis blindet	III	C	D
	Scheihauer (1996)	30 patienter heraf 23 med cancer	Se=91% Sp=96%	Se=86%	Se=74% Sp=71%	+ intern	+	-	Selektionsbias ublindt	III	C	D
	Palmedo (1997)	14 patienter	Se=92% Sp=86%	Se=92% Sp=86%		-	+	-	Selektionsbias ublindt få patienter	III	C	C

SP: sand positiv; SN: sand negativ; FP: falsk positiv; FN: falsk negativ; Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude; SNB: sentinel node biopsi

Tabel 21. Oversigt over inkluderede publikationer vedrørende lymfeknudestatus ved brystkræft.

Emne	Reference	N	PET	Mammografi/ mammoscintigrafi	Klinisk undersøgelse	Kontrol- gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Stadieinddeling af LK	Adler (1993)	18 patienter 19 axiller	Se=90% Sp=100%			+ intern	+	+ delvis	Selektionsbias ikke blindet over for kliniske data varierende LK sampling	III	C	D
	Avril (1996)	41 patienter heraf 24 maligne	Se=79% Sp=96% PPV=95% NPV=84%		Se=58% Sp=85% PPV=78% NPV=70%	+ intern	+	delvis	Selektionsbias varierende LK sampling kun delvis blindet	III	C	C
	Bender (1997)	63 læsioner heraf 22 positive	Se=95% Sp=93% Acc=94% PPV=88% NPV=97%	CT/MR Se=74% Sp=95% Acc=88% PPV=89% NPV=87%		+ intern	+	-	Selektionsbias Retrospektiv? ublindet Uklare inklusions- kriterier	III	C	D
	Utech (1997)	124 patienter heraf 80 positive	Se=100% Sp=75% PPV=69% NPV=100%			+ intern	+	-	Selektionsbias ublindet Prospektiv? Varierende LK sampling	III	C	C
	Adler (1997)	50 patienter, 52 axiller heraf 20 positive	Se=95% Sp=66% PPV=63% NPV=95%			+ intern	+	+	Prospektiv? Selektionsbias overlap med tidligere studie Ingen sammenligning	III	C	C
	Crippa (1998)	68 patienter heraf 27 positive	Se=85% Sp=91% Acc=89% PPV=85% NPV=91%			+ intern	+	delvis?	Prospektiv Selektionsbias uklar blinding til kliniske data	III	C	C
	Smith (1998)	50 patienter heraf 24 positive	Se=90% Sp=97% Acc=94%			+ intern	+	+	Prospektiv Selektionsbias 5/50 alene cytologisk undersøgelse	III	C	B

SP: sand positiv; SN: sand negativ; FP: falsk positiv; FN: falsk negativ; Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR: ikke rapporteret; LK: lymfeknude; SNB: sentinel node biopsi

Tabel 22. Oversigt over inkluderede publikationer vedrørende recidiv af brystkræft.

Emne	Reference	N	PET	Mammografi/ mammoscintigrafi	Klinisk undersøgelse	Kontrol- gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Evaluerings af recidiv	Bender (1997)	75 patienter heraf 60 med recidiv	Se=73% Sp=96% Acc=90% PPV=85% NPV=92%	CT/MR Se=91% Sp=98% Acc=97% PPV=91% NPV=98%		+ intern	+	-	Selektionsbias Retrospektiv? ublandet Uklare inklusions- kriterier	III	C	D
	Moon (1998)	57 patienter heraf 29 med recidiv	Se=93% Sp=79% PPV=82% NPV=92%			+ intern	+	+	Retrospektiv? Selektionsbias Varierende grad af kontrol	III	C	D
	Scheihauer (1996)	30 patienter heraf 23 med cancer	Se=91% Sp=96%	Se=86%	Se=74% Sp=71%	+ intern	+	-	Selektionsbias ublandet	III	C	D

SP: sand positiv; SN: sand negativ; FP: falsk positiv; FN: falsk negativ; Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret;
 LK: lymfeknude; SNB: sentinel node biopsi

Tabel 23. Sekundær søgning: Oversigt over inkluderede publikationer vedrørende lymfeknudestatus ved brystkræft.

Emne	Reference	N	PET	Sentinel Lymph Node dissektion	Klinisk undersøgelse	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Stadieinddeling af LK	Greco (2001)	167 patienter 72 med LK spredning	Se=94% Sp=86% Acc=90% PPV=84% NPV=95%			+ intern	+	+	Prospektiv Redundant med Crippa(1998)	III	C	C
	Yang (2001)	18 patienter 6 med LK spredning	Se=50% Sp=100% PPV=100% NPV=80%	Se=83% Sp=100% PPV=100% NPV=92%		+ intern	+	delvis	Selektionsbias Kvantitativ analyse kun delvis blindet	III	C	D
	Ohta (2000)	32 patienter	Acc=82%	Ultralyd Acc=79%	PET+ultralyd Acc=85%	+ intern	+	-	Selektionsbias ublindat Prospektiv	III	C	D
Primær diagnose	Avril (2000)	144 patienter Primær udredning 185 læsioner, heraf 132 maligne	Se=80% Sp=76% Acc=79% PPV=89% NPV=61%			+ intern		+	Prospektiv Redundant med Avril (1996)	III	C	C

SP: sand positiv; SN: sand negativ; FP: falsk positiv; FN: falsk negativ; Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude; SNB: sentinel node biopsi

Tabel 24. Oversigt over inkluderede publikationer vedrørende Alzheimer's sygdom.

Emne	Reference	N	PET	CT	MR	Kontrol- gruppe	Histologisk standard	Klinisk kriterium	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Diagnose af AD	Fazekas (1989)	30 patienter med DAT	Se=97% Sp=84% PPV=89% NPV=95%	Se=86% Sp=28% PPV=57% NPV=64%	Se=92% Sp=60% PPV=73% NPV=86%	25 raske ældre		DSM-III	visuel analyse, ublandet Ingen definitiv diagnose	III	C	D
	Herholz (1993)	37 patienter med formodentlig AD	Se=95% Sp=97% Acc=96%			34 raske		NINCDS- ADRDA	Kvantitativ analyse General parietal hypometabolisme Ingen definitiv diagnose	III	C	D
	Mielke (1994)	20 patienter med formodentlig AD	Se=80% Sp=100%	SPECT: Se=80% Sp=65%		13 raske og 12 med vaskulær demens		NINCDS- ADRDA	Kvantitativ analyse Ingen definitiv diagnose	III	C	D
	Kippenhan (1994)	41+33 patienter med formodentlig AD	Posttest pos. probabilitet=90% neg. probabilitet=10%			50+74 raske		NINCDS- ADRDA	Kvantitativ analyse General parietal hypometabolisme Ingen definitiv diagnose	III	C	D
	Salmon (1994)	65 patienter med formodentlig AD	Se=94% Sp=53% PPV=67% NPV=89%			64 med andre CNS sgd.	5/65	NINCDS- ADRDA	Kvantitativ analyse General parietal hypometabolisme sammenligning med alle kontroller	III	C	D
	Burdette (1996)	39 patienter med formodentlig AD	Se=94% Sp=99%			40 uden demens		NINCDS- ADRDA	Kvantitativ analyse 3- D stereotaksisk projektion Ingen definitiv diagnose	III	C	D
	Jobst (1998)	118 patienter med demens, heraf 80 med AD	SPECT-HMPAO Se=89% Sp=80% Acc=83%	CT Se=85% Sp=78% Acc=80%	CT+SPECT Se=80% Sp=93% Acc=88%	105 ældre uden demens	obduktion	NINCDS- ADRDA og DMS- III	Prospektiv, evaluerer også diagnosiske kriterier og Apo-E Definitiv diagnose	IIb	B	Longitudinel opfølgning af kohorte til død
	Hoffmann (2000)*	22 patienter	Se=93% Sp=63% Acc=82% PPV=81% NPV=83%			Ingen	Obduktion eller biopsi	NINCDS- ADRDA	Prospektiv Blindet Definitiv diagnose Ingen sammenligning	III	C	B

SP: sand positiv; SN: sand negativ; FP: falsk positiv; FN: falsk negativ; Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; DAT: demens af alzheimer type; AD: Alzheimers disease; DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual; NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; Apo-E: apolipoprotein-E.

*sekundær søgning

Tabel 25. Oversigt over inkluderede publikationer vedrørende diagnostisk værdi af FDG-PET ved iskæmisk hjertesygdom.

Emne	Reference	N	PET NH3 + FDG			Kontrol- gruppe	Standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Diagnose af myocardie viabilitet	Tillisch (1986)	17 patienter før CABG	13-N-NH3 + FDG PPV=85% NPV=78		EKG PPV=43%	-	Angiografi	+	Visuel analyse selektionsbias ingen kontrolgruppe	III	C	D
	Tamaki (1991)	25 patienter før CABG	13-N-NH3 + FDG PPV=68-78% NPV=76-81%			-	Angiografi	+	Visuel analyse selektionsbias ingen kontrolgruppe	III	C	D
	Lucignani (1992)	14 patienter før CABG	FDG-PET + MIBI-SPECT PPV=95% NPV=80%			-	Angiografi	+	Visuel analyse selektionsbias ingen kontrolgruppe	III	C	D
	Carrel (1991)	23 patienter før CABG	FDG + 82-Rb PPV=84% NPV=75%			-	angiografi + ekko	+	Visuel analyse selektionsbias ingen kontrolgruppe	III	C	D
	Marwick (1992)	16 patienter før CABG eller PTCA	FDG + 82-Rb Se=71% Sp=76% PPV=68% NPV=79%			-	ekko + PET	+	visuel analyse selektionsbias ingen kontrolgruppe	III	C	D
	Gropler (1992)	16 patienter før CABG	FDG + 11-C-acetat + H2O PPV=79% NPV=83%			-	PET og follow-up	-	visuel analyse Re-PET som kontrol Selektionsbias	III	C	D
	Gropler (1993)	34 patienter før CABG	FDG PPV=72% NPV=82%		PET 11-C-acetat PPV=85% NPV=87%	-	-	-	Semikvantitativ analyse Ingen kontrolgruppe	III	C	D
	Tamaki (1995)	43 patienter før CABG	13-N-NH3 + FDG PPV=76% NPV=92%			-	Angiografi	+	Ingen kontrolgruppe Selektionsbias	III	C	C
	Vom Dahl (1994)	37 patienter før CABG	13-N-NH3 + FDG PPV=48% NPV=86%			-	ventriculo- grafi	+	Visuel analyse Ingen kontrolgruppe Selektionsbias	III	C	D
	Knuuti (1994)	48 patienter før CABG	FDG Se=85% Sp=84% PPV=72% NPV=96%			-	ekko	+	Semikvantitativ analyse Ingen kontrolgruppe Selektionsbias	III	C	D
	Di Carli (1995)	36 patienter før CABG	13-N-NH3 + FDG Se=76% Sp=78%			-	Specific Activity Scale	+	Semikvatitativ analyse Ingen kontroller Selektionsbias	III	C	D
	Gerber (1996)	39 patienter før CABG (31) eller PTCA (8)	13-N-NH3 + FDG PPV=75% NPV=66%			6 raske	22/39 fik angiografi ekko (alle)	+	Kvantitativ analyse få kontroller	III	C	C
	Rossetti* (1999)	17 patienter EF<40% før PTCA	FDG PPV=46%	201-Thallium PPV=47%	99mTC MIBI PPV=47%	-	Ekko 1 + 6 Mdr. efter	-	Ingen kontroller Selektionsbias	III	C	D
	McFalls* (2000)	20 patienter EF<27% før CABG	FDG PPV=67% NPV=88%			-	EF 2 uger efter CABG	-	Ingen kontroller Selektionsbias	III	C	D
	Tani * (2001)	30 patienter før revaskularisation	FDG Se=90% Sp=64% PPV=79% NPV=78%		LDDSE Se=84% Sp=80% PPV=88% NPV=75%	-	Ekko efter 5 mdr.	-	Få patienter Selektionsbias Ingen kontroller	III	C	D

SP: sand positiv; SN: sand negativ; FP: falsk positiv; FN: falsk negativ; Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; ekko: ekkoradiografi; CABG: coronar arterie bypass grafting; PTCA: perkutan transluminal coronar angioplastik, EF: venstre ventrikel ejections fraktion. * sekundær søgning.

Tabel 26. Oversigt over inkluderede publikationer vedrørende prognostisk værdi af FDG-PET ved iskæmisk hjertesygdom.

	N	Follow-up (mdr., mean)	Kardielle hændelser				Evidens	Styrke	Kommentarer
			FDG+/REV-	FDG+/REV+	FDG-/REV-	FDG-/REV+	III	C	
Eitzman (1992)	82 patienter, heraf 42 REV	12	9/18 (50%)	3/26 (12%)	3/24 (13%)	1/14 (7%)	III	C	retrospektiv
Tamaki (1993)	84 patienter	23	16/48 (33%)	1/36 (3%)	-	-	III	C	retrospektiv ufuldstændige data
Yoshida (1993)	35 patienter, heraf 26 REV	36	0/5 (0%)	2/20 (10%)	2/4 (50%)	3/6 (50%)	III	C	retrospektiv få patienter
Lee (1994)	129 patienter heraf 68 REV	17	13/21 (62%)	8/49 (16%)	7/40 (18%)	2/19 (11%)	III	C	retrospektiv alder og LVEF vigtigste prognostiske faktorer
Di Carli (1994)	93 patienter, heraf 43 REV	14	7/17 (41%)	3/26 (12%)	3/33 (9%)	1/17 (6%)	III	C	retrospektiv

REV: revaskularisation; FDG: 18-F-fluorodeoxyglucose; LVEF: venstre ventrikel ejektions fraktion.

Tabel 27. Oversigt over inkluderede diagnostiske undersøgelser vedrørende dual-gamma.

Emne	Reference	N	Dual-SPECT	PET	CT eller MR	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Dual-SPECT versus PET	Martin, 1996 (lymfom, bryst-, colon- og lungekræft)	24 patienter 47 læsioner 44 maligne 3 benigne	Se=82% Sp=33%	Se=100% Sp=33%		intern	+	+ delvis	Prospektiv kun blinding for PET resultat konkordans ved læsioner>1,8 cm	III	C	D
	Holle, 1996 (brystcancer)	50 patienter				intern	+			III	C	
	Worsley, 1997 (lunge-infiltrater)	26 patienter 28 læsioner 21 maligne 7 benigne	Se=81% Sp=100%			+ intern	+	uklart	Prospektiv ublindet? selektions bias ≥2 cm: Se=100%	III	C	D
	Steinert, 1998 (malignt melanom)	55 patienter, 76 maligne læsioner 32 benigne læsioner	Se=18% Sp=?	Se=89%		+ intern	+	+	Simuleret dual-SPECT Selektions bias	III	C	D
	Lonneex (1998) (lunge- og mave-tarm-kræft)	42 patienter 43 maligne læsioner	Se (lunge)=64% Se=(GI)=47%	Se (lunge)=86% Se=(GI)=93%		?	+	delvis	planar SPECT	III	C	D
	Stokkel (1999) (hoved-hals kræft)	20 patienter 9 maligne hals-sider 31 benigne hals-sider	Se=100% Sp=90%		Se=89% Sp=93%	+ intern	+ (19/20)	-	Selektions bias ingen blinding Ingen PET	III	C	D
	Stokkel (1999) (hoved-hals kræft)	48 patienter	Se=100% Sp=59% Acc=75% PPV=61% NPV=100%			+ intern	+ (24/48) follow-up	-	Ikke histologisk kontrol ingen blinding selektions bias	III	C	D
	Zimny (1999) (lymfom, hoved-hals-kræft m.m.)	32 patienter 27 maligne, 91 foci 5 benigne	Se=79% Sp=?			+ intern	- PET gylden standard	-	Ingen histologisk kontrol selektions bias ingen blinding	III	C	D
	Boren (1999) (diverse kræfttyper)	28 patienter 45 læsioner	Se=78%			-	- PET gylden standard	delvis	Ingen histologisk kontrol selektions bias ingen blinding	III	C	D
	Pai (1999) (hoved-hals-kræft)	26 patienter 7 ubehandlede* 19 tidligere behandlet	Se=100% Sp=94% Acc=94% PPV=64% NPV=100%		Se=100% Sp=87% Acc=88% PPV=47% NPV=100%	+ intern	MR og follow-up gylden standard	-	Ingen histologisk kontrol selektions bias ingen blinding	III	C	D
	Tatsumi (1999) (lungekræft)	23 patienter	Lunge: Se= 96% LK: Se=78% Sp=93% Acc=87%	Lunge: Se=100% LK: Se=78% Sp=79% Acc=78%		-	+	delvis	Selektions bias ingen blinding for kliniske data ingen kontrolgruppe	III	C	D
	Delbelke (1999)	19 patienter 38 læsioner	Se=73%			-	- PET gylden standard	-	Ingen histologisk kontrol selektions bias ingen blinding	III	C	D
	Weber (1999) (lungecancer)	27 patienter 38 læsioner alle maligne	Se=92%	Se=97%	Se=97%	-	+	+	Ingen kontrolgruppe selektions bias	III	C	D

* Ikke inkluderet i opgørelsen. Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude

Tabel 28. Oversigt over inkluderede diagnostiske undersøgelser vedrørende dual-gamma, sekundær søgning.

Emne	Reference	N	Dual-SPECT	Ultralyd	CT eller MR	Kontrol-gruppe	Histologisk standard	Blinding	Kommentarer	Evidens	Styrke	Metodologisk kvalitetsgrad (VHA)
Dual-SPECT versus PET eller CT/MR	Bousson (2000)	Lungekræft 58 patienter, heraf 54 med cancer	Se=93% Sp=40% Acc=88% PPV=94% NPV=33%			i-	+	-	Prospektiv Selektionsbias Sammenlignet med tumormarkør men ikke PET	III	C	D
	Hwang (2000) Lymfom	58 patienter 4 Hodgkin 54 non-hodgkin	Staging: Se=94% Follow-up: PPV= 100% NPV=83-90%		Staging: Se=90%	intern	+	-	Prospektiv Bedst ved follow-up Selektionsbias	III	C	C
	Stokkel (2000) Hovedhals Kræft	54 patienter LK stadienddeling	Se=96% Sp=90	Se=64% Sp=100%	Se=85% Sp=86%	+ intern	+	+	Prospektiv Selektions bias Ikke sammenlignet med PET	III	C	D
	Stokkel (1999) NSCLC	33 patienter mediastinal stadienddeling	Acc=82%		Acc=61%	+ intern	+	+	Prospektiv Ingen sammenligning med PET	III	C	C

* Ikke inkluderet i opgørelsen. Se: sensitivitet; Sp: specificitet; Acc: accuracy; PPV: positiv prædiktiv værdi; NPV: negativ prædiktiv værdi; NR, ikke rapporteret; LK: lymfeknude