

## Seguimiento Posterior a la Cirugía Curativa para el Cáncer Colorrectal: Impacto de la Tomografía por Emisión de Positrones - Tomografía Computarizada (PET/TC)

Gustavo Kishimoto<sup>1</sup>, Koji Murakami<sup>2</sup>, Sergio A. Con<sup>3</sup>, Erena Yamasaki<sup>1</sup>, Yasushi Domeki<sup>4</sup>, Masahiro Tsubaki<sup>4</sup>, Setsu Sakamoto<sup>1</sup>

### RESUMEN

El seguimiento postoperatorio tiene un rol importante para la supervivencia del paciente después de la resección curativa del cáncer colorrectal.

**OBJETIVOS:** Describir las características del seguimiento con tomografía por emisión de positrones (PET) integrado a tomografía axial computarizada (CT) (PET/CT) y su impacto en los sobrevivientes de cáncer colorrectal (CCR) posterior a la resección con intención curativa en un hospital universitario en la prefectura de Tochigi, Japón.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Revisión consecutiva de las historias clínicas de 209 pacientes sometidos a estadificación prequirúrgica con PET/CT para la resección curativa de cáncer colorrectal entre abril de 2005 y marzo de 2008. La información de la evaluación postoperatoria se revisó hasta setiembre de 2008.

**RESULTADOS:** De 209 pacientes que fueron estadificados preoperatoriamente por CCR, 207 (varones/mujeres = 125/82; edad promedio = 65,2 ± 11,4 años) fueron operados con intención curativa e incluidos en el presente estudio. La tasa de cumplimiento con los lineamientos de seguimiento de la Sociedad Japonesa para el Cáncer de Colon y Recto (JSCCR) fue del 53%. La supervivencia acumulada total al final del intervalo de estudio fue de 96.4%. La prueba más utilizada en el seguimiento postoperatorio del CCR fue el antígeno carcinoembrionario (CEA). La PET/CT fue la prueba que detectó más pacientes con lesiones recurrentes (n = 11; valor predictivo positivo = 23.4), entre ellos un paciente con lesión asintomática curable (metástasis a nódulo linfático inguinal), siendo la prueba con mayor efectividad (2.1%). No obstante, su elevado costo convierte a la PET/CT en el procedimiento menos costo-efectivo.

**CONCLUSIONES:** La utilización de PET/CT en el seguimiento posoperatorio tras resección curativa en CCR ha demostrado ser una alternativa individualizada y efectiva en el hallazgo de enfermedad asintomática curable. El estudio sistemático con CEA y CT como primera línea de despistaje y PET/CT como segunda línea puede ser una alternativa para el seguimiento después de la resección curativa del CCR.

**PALABRAS CLAVES:** PET/CT, seguimiento postoperatorio, supervivencia neoplasias del colon

*Rev. Gastroenterol. Perú; 2010; 30-4: 328-333*

### ABSTRACT

Postoperative surveillance has an important role in patient survival after curative resection of colorectal cancer.

**OBJECTIVES:** To describe the characteristics of the follow-up with positron emission tomography (PET) / computed tomography (CT)(PET/CT) and its impact in colorectal cancer (CRC) survivors after curative resection in a university hospital in Tochigi Prefecture, Japan.

**MATERIALS AND METHODS:** Consecutive review of patient's hospital charts who underwent presurgical staging with PET/CT for curative resection of colorectal cancer between April 2005 and March 2008. The follow-up data of these patients was reviewed until September 2008.

1. Centro de PET, Universidad Médica de Dokkyo, Mibu, Japón.
2. Departamento de Radiología de Diagnóstico y Medicina Nuclear, Universidad de Keio, Tokio, Japón.
3. Divisiones de Cirugía y Endoscopia Digestiva, Centro Digestivo Doctores Con-Mediaplaza, San José, Costa Rica.
4. Departamento de Cirugía Oncológica, Universidad Médica de Dokkyo, Mibu, Japón.

**RESULTS:** Of 209 patients presurgically staged for CRC, 207 (male/female = 125/82; mean age = 65.3 ± 11.3 years) underwent curative resection and were included in the present study. The compliance rate with the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) follow-up guidelines was 53%. The cumulative survival at the end of study interval was 96.4%. The test most commonly used in postoperative follow-up of CRC was the carcinoembryonic antigen (CEA). PET/CT was the test that detected more patients with recurrent lesions (n = 11, positive predictive value = 23.4), including one patient with an asymptomatic curable recurrence (inguinal lymph node metastasis), also being the most effective test (2.1%). However, its high cost makes it the less cost-effective. **CONCLUSIONS:** The use of PET/CT in the postoperative follow-up after curative resection in CRC has proven to be an individualized and effective alternative in the finding of asymptomatic disease curable. Systematic CEA tests with contrast-enhanced CT as a first line of screening and PET/CT as a second line may be an alternative follow up approach after curative resection for CRC.

**KEY WORDS:** Colonic Neoplasm, PET/CT, postoperative follow-up, survival

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer colorrectal (CCR), es la tercera neoplasia más común a nivel mundial,<sup>1</sup> es un problema de salud que afecta tanto a occidente como a oriente. La detección temprana, o en su defecto, el tratamiento oportuno del tumor primario y de eventuales recaídas, son fundamentales para mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida de quienes sufren de esta enfermedad.<sup>2</sup>

En Japón, el CCR se sitúa en el cuarto lugar de mortalidad por cáncer, antecedido por el de pulmón, estómago e hígado<sup>3</sup>, sin embargo, debido a la occidentalización del estilo de vida se estima que ascenderá al primer lugar para el año 2015.<sup>4,5,6</sup>

Desde finales de la década de 1990, la tomografía por emisión de positrones (PET) utilizando el radiofármaco 2-[18F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG),<sup>7</sup> técnica de diagnóstico por imágenes que genera una representación del elevado metabolismo de glucosa de las células cancerígenas,<sup>8</sup> ha abierto un nuevo campo en el diagnóstico por imágenes y es ampliamente utilizada en la estadificación, re-estadificación, monitoreo de la respuesta terapéutica, y en el pronóstico de los pacientes oncológicos.<sup>9</sup> Una de las ventajas de la PET es la posibilidad de diagnosticar enfermedad recurrente o metastásica antes que otras modalidades de imágenes convencionales o de la aparición de síntomas. A principios de la década de 2000, los primeros intentos de integrar un escáner de PET y un escáner de tomografía computarizada (CT) helicoidal multicorte daban sus primeros resultados satisfactorios,<sup>10</sup> creando un escáner híbrido de PET/CT que adquiere en una sola sesión las imágenes anatómicas (CT) y metabólicas (PET), combinando los beneficios de cada modalidad y minimizando sus limitaciones.

Una exhaustiva estadificación preoperatoria es fundamental para determinar el mejor plan terapéutico para cada paciente.<sup>11</sup> Esto, sumado a un seguimiento sistemático postoperatorio, mejora la sobrevida. Sin embargo, aun no existe consenso acerca de las herramientas o pautas para el seguimiento ideal después de la resección curativa para el CCR.<sup>12</sup>

El objetivo del presente estudio fue el de describir las características del seguimiento con PET/CT y su impacto en

los sobrevivientes de CCR posterior a la resección con intención curativa en un hospital universitario en la prefectura de Tochigi, Japón.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se hizo una búsqueda en la base de datos del Centro de PET entre abril de 2005 y marzo de 2008 de todos los pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma colorrectal, que fueron sometidos a exámenes para estadificación prequirúrgica con PET/CT. La información de la evaluación postoperatoria se revisó hasta setiembre de 2008 e incluyó: datos de filiación, antecedentes, fecha de la última visita o defunción, resultados de los marcadores tumorales, reportes histopatológicos de las recurrencias, estudios endoscópicos, tomografías computarizadas, ecografías abdominales y PET/CT.

### Definiciones

*Índice SUV (standardized uptake value* o índice de captación estándar): Es un valor semi-cuantitativo que expresa la captación de la FDG en el tejido o lesión en relación a la dosis inyectada, y se define como el cociente entre la concentración tisular de radiofármaco y la dosis inyectada dividida por el peso corporal en gramos. Se considera un umbral de SUV máximo (SUVmax) superior a 2.99 para indicar malignidad.<sup>13</sup>

*Resección curativa:* Resección quirúrgica completa del tumor primario a la macroscopia, tras exploración intraoperatoria de la cavidad abdominal y en ausencia de enfermedad metastásica distante preoperatoria.

*Recurrencia local:* Recurrencia clasificada como intra- o extraluminal y fue confirmada histológicamente.

*Cáncer metacrónico:* Neoplasia maligna primaria múltiple (NMPM) diagnosticada después de seis meses del diagnóstico del tumor primario.<sup>14</sup>

*Metástasis a distancia:* Evidencia de tumor secundario distante a la localización primaria y diagnosticada clínicamente por estudios de imágenes o biopsia de tejido.

**Efectividad de una prueba:** Habilidad para detectar enfermedad recurrente asintomática curable en todos los pacientes con vigilancia sistemática posoperatoria.

**Tasa de cumplimiento con los lineamientos de seguimiento:** Proporción obtenida dividiendo el número total de pruebas de vigilancia realizadas entre el número total de pruebas según los lineamientos de vigilancia posoperatoria de la Sociedad Japonesa para el Cáncer de Colon y Recto (JSCCR).

### Análisis Estadístico

Las curvas de sobrevida se elaboraron con el método de Kaplan-Meier. El costo de las pruebas diagnósticas fue estimado con base a la tarifa del hospital y expresado en dólares americanos (USD). La tasa de conversión de divisas fue calculada en setiembre de 2008 (1 USD = 105 yenes [JPY]).

## RESULTADOS

De 209 pacientes que fueron estadificados preoperatoriamente con PET/CT, 207 pacientes fueron operados con intención curativa e incluidos en el presente estudio. De ellos, 125 pacientes fueron varones (varón:mujer = 1.53:1). La edad promedio fue de 65 años con una desviación estándar (DE) de  $\pm 11$  (Tabla 1). El colon izquierdo fue el segmento más afectado en los 207 pacientes (47.8%), seguido por el recto (29.5%) y el colon derecho (22.7%). La mayoría fue clasificada en estadio I (44.4%). Dieciséis pacientes presentaron enfermedad recurrente, de los cuales el 17.5% estaba en estadio III.

La sobrevida acumulada total al final del intervalo de estudio fue de 96.4%, donde los pacientes en estadio III presentaron la mayor disminución en la sobrevida en el mismo periodo (94.6%) (Gráfico 1).

La tasa de cumplimiento con el programa de seguimiento del JSCCR en nuestro hospital fue del 53%. La prueba más utilizada en el seguimiento postoperatorio del CCR fueron los marcadores tumorales, específicamente el antígeno carcinoembrionario (CEA). Se realizaron 896 pruebas para CEA en 181 pacientes, cuya tasa de cumplimiento

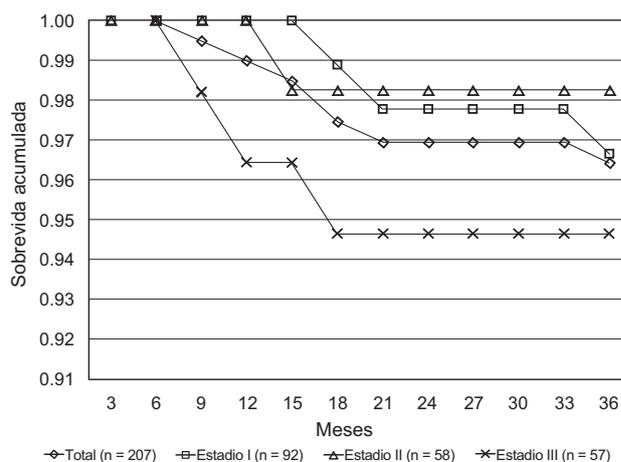


Gráfico 1. Curvas de Sobrevida acumulada al final del intervalo según el Estadio TNM del total de casos

fue del 77%. Por otro lado, la colonoscopia fue la prueba que excedió el número propuesto por los lineamientos (226 colonoscopias para 121 sugeridas).

De aquellos 181 pacientes, el CEA (como primera prueba de vigilancia) conllevó independientemente al diagnóstico de ocho pacientes con alguna recidiva, de los cuales dos presentaron lesiones que fueron reseadas (lesión metastásica pulmonar solitaria y nódulo linfático inguinal, ver tabla 3). Esto significa que el CEA presentó una efectividad del 1.1% para encontrar pacientes asintomáticos con enfermedad curable. El costo para el hallazgo de una lesión curable a través del CEA fue de aproximadamente USD 9,813 (Tabla 2). Por otro lado, 47 de los 207 pacientes fueron sometidos a 62 estudios de PET/CT posoperatorio. Dado que la PET/CT no se encuentra dentro de las directrices de la JSCCR, no se pudo valorar su tasa de cumplimiento. Sin embargo, fue la prueba que detectó más pacientes con lesiones recurrentes ( $n = 11$ ; 23.4% de 47 examinados), entre ellos un paciente con lesión curable (nódulo linfático ilíaco), y la de mayor efectividad (2.1%). No obstante, el elevado precio por prueba (USD 863.81) convierte a la PET/CT en el procedimiento más costoso por hallazgo de enfermedad recurrente asintomática curable (USD 53,556). Esto corresponde a 5.5 veces el costo de las CEA, convirtiéndola en la prueba más costo-efectiva.

Tabla 1. Características de los 207 pacientes seguidos posterior a la cirugía curativa para el cáncer colorrectal

		Total		Sin Recurrencia		Con Recurrencia	
		n = 207	%	n = 191	%	n = 16	%
<b>Edad</b>	Promedio $\pm$ DE	<b>65.2 <math>\pm</math> 11.2</b>		<b>65.2 <math>\pm</math> 11.2</b>		<b>64.1 <math>\pm</math> 13.0</b>	
<b>Género</b>	Varón	<b>125</b>	<b>60.4%</b>	<b>117</b>	<b>56.5%</b>	<b>8</b>	<b>3.9%</b>
	Mujer	<b>82</b>	<b>39.6%</b>	<b>74</b>	<b>35.7%</b>	<b>8</b>	<b>3.9%</b>
<b>Sitio del Tumor Primario</b>	Colon Derecho	<b>47</b>	<b>22.7%</b>	<b>43</b>	<b>20.8%</b>	<b>4</b>	<b>1.9%</b>
	Colon Izquierdo	<b>99</b>	<b>47.8%</b>	<b>91</b>	<b>44.0%</b>	<b>8</b>	<b>3.9%</b>
	Recto	<b>61</b>	<b>29.5%</b>	<b>57</b>	<b>27.5%</b>	<b>4</b>	<b>1.9%</b>
<b>Clasificación TNM</b>	Estadio I	<b>92</b>	<b>44.4%</b>	<b>88</b>	<b>42.5%</b>	<b>4</b>	<b>1.9%</b>
	Estadio II	<b>58</b>	<b>28.0%</b>	<b>56</b>	<b>27.1%</b>	<b>2</b>	<b>1.0%</b>
	Estadio III	<b>57</b>	<b>27.5%</b>	<b>47</b>	<b>22.7%</b>	<b>10</b>	<b>4.8%</b>

DE (desviación estándar)

**Tabla 2. Pruebas diagnósticas realizadas durante el seguimiento de 207 pacientes con resección curativa de cáncer colorrectal**

Prueba diagnóstica (Costo por prueba individual, 1USD=105JPY)	Número de pacientes Estudiados	Número de Pruebas Realizadas	Cumplimiento con JSCCR	Número de Pacientes Detectados		Efectividad (Número de pacientes con enfermedad curable)		Costo del hallazgo de enfermedad curable (USD)
				n	%	n	%	
CEA (21.90 USD)	181	896	77%	8	4.4%	2	1.1%	9,813.33
Colonoscopia (147.62 USD)	121	226	185%	1	0.8%	1	0.8%	33,361.90
CT (Tórax, Abdominal o Cuerpo Completo) (85.71 USD)	143	361	56%	8	5.6%	1	0.7%	30,942.86
US abdominal (50.48 USD)	85	168	72%	3	3.5%	0	0.0%	-
PET/CT (863.81 USD)	47	62	*	11	23.4%	1	2.1%	53,556.19

Para cada prueba se calculó su tasa de cumplimiento y su número de pacientes con enfermedad asintomática curable (efectividad), así como el número de pruebas necesarias para detectar un paciente asintomático curable.

\* No está incluido en los lineamientos de la sociedad Japonesa para el Cáncer de Colon y Recto (JSCCR)

CEA (antígeno carcinoembrionario), CT (tomografía axial computarizada), US (ultrasonografía), PET/CT (Tomografía por emisión de positrones/Tomografía Axial Computarizada).

La tabla 3 resume el seguimiento de los 16 (7.7%) de 207 casos que presentaron enfermedad recurrente con lesiones metastásicas que abarcaron el hígado ( $n = 8$ ), pulmones ( $n = 7$ ), peritoneo ( $n = 4$ ), ganglios linfáticos inguinal ( $n = 1$ ) y pélvico ( $n = 1$ ). La mitad de estos casos fueron positivos para el CEA, como primera prueba diagnóstica. Como segunda prueba, seis fueron evaluados con CT y dos con PET/CT. Ante un caso con sospecha clínica de recaída, con niveles elevados de CEA y resultado negativo para la CT, se optó por la PET/CT, la cual encontró una metástasis en un ganglio inguinal y que fue resecada sin mayores complicaciones.

La figura 1 muestra el caso del falso negativo por tomografía y la reevaluación con PET/CT dos meses después, en donde se observa el ganglio inguinal de 26 mm con gran captación de FDG. Se concluyó que era una recidiva rese-

cable y el paciente se recuperó satisfactoriamente de la extirpación local. Hasta el término del estudio, el paciente no presentó mayor sintomatología.

En uno de tres casos donde el seguimiento con CT fue revelado un tumor hepático solitario, y su reevaluación con PET/CT descubrió captaciones multifocales compatibles con metástasis múltiple de hígado. El paciente fue sometido a quimioterapia y presentó respuesta parcial en sus controles.

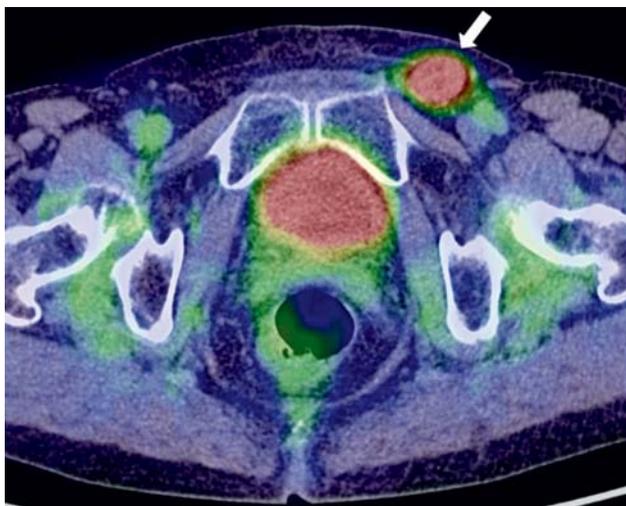
En uno de dos casos, en donde se diagnosticó metástasis hepática por ultrasonido abdominal, el subsecuente estudio de PET/CT demostró además metástasis pulmonar bilateral múltiple. Lamentablemente, el paciente no sobrevivió a la quimioterapia instaurada.

**Tabla 3. Vigilancia de los 16 pacientes con enfermedad recurrente, su localización, pruebas diagnósticas e intervención.**

1ra Prueba	Resultado	2da Prueba	Resultado	3ra Prueba	Resultado	Intervención	Estatus
CEA	Positivo	CT	PCa	-	-	Quimioterapia	Fallecido
CEA	Positivo	CT	Hígado, Pílmón	-	-	Quimioterapia	Fallecido
CEA	Positivo	CT	Hígado Pulmón	-	-	Quimioterapia	Enfermedad Estable
CEA	Positivo	CT	Pulmón	-	-	Quimioterapia	Enfermedad Estable
CEA	Positivo	CT	SOL Pulmón	-	-	Cirugía Curativa	Curado
CEA	Positivo	CT	Negativo	PET/CT	SOL Inguinal	Cirugía Curativa	Curado
CEA	Positivo	PET/CT	PCa	-	-	Quimioterapia	Fallecido
CEA	Positivo	PET/CT	Pulmón, PCa	-	-	Quimioterapia	Enfermedad Estable
CT	Ganglio Pélvico	-	-	-	-	Quimioterapia	Enfermedad Estable
CT	Hígado	-	-	-	-	Quimioterapia	Respuesta Parcial
CT	SOL Hígado	PET/CT	Hígado Múltiple	-	-	Quimioterapia	Respuesta Parcial
US	Hígado	CT	Hígado	-	-	Quimioterapia	Respuesta Parcial
US	Hígado	PET/CT	Hígado Pulmón	-	-	Quimioterapia	Fallecido
US	Hígado	MR	Hígado	-	-	Traslado a otro Hospital	Desconocido
PET/CT	SOL Pulmón	-	-	-	-	Cirugía Curativa	Curado
PET/CT	Hígado, PCa	-	-	-	-	Quimioterapia	Fallecido

CEA (antígeno carcinoembrionario), CT (tomografía axial computarizada), US (ultrasonografía), MR (Resonancia Magnética Nuclear), PET/CT (Tomografía por emisión de positrones/ Tomografía Axial Computarizada), PCa (Peritonitis carcinomatosa), SOL (Tumor Solitario).

**Figura 1. Metastásis de CCR a ganglio inguinal con alta captación de FDG (SUVmax = 10.7).**



El SUVmax (por las siglas en inglés "standardized uptake value" o máximo valor de captación estandarizado) es una medida semicuantitativa para la evaluación de las imágenes dinámicas del PET/CT. En la figura, las áreas de mayor captación están representadas en rojo. La vejiga presenta elevada captación debido a la acumulación de FDG, que se excreta por la vía urinaria. La captación patológica se centra en el ganglio inguinal metastásico.

En un último caso, tras una reevaluación colonoscópica, un paciente presentó un CCR metacrónico precoz (tumor de diseminación lateral con adenocarcinoma in situ bien diferenciado), el cual fue resecado endoscópicamente. El paciente se recuperó satisfactoriamente y no ha presentado recurrencia.

## DISCUSIÓN

El presente estudio describe las ventajas de la PET/CT en el seguimiento posoperatorio a la resección curativa en CCR en el hospital de la Universidad Médica de Dokkyo, el cual se rige por los lineamientos de la JSCCR,<sup>15</sup> donde la tasa de cumplimiento fue del 53%, alcanzando una supervivencia acumulada a tres años de 96.4%. Esto es similar a un estudio nacional multicéntrico sobre recurrencia y vigilancia posoperatoria para CCR.<sup>16</sup> A pesar de que la PET/CT aun no se encuentra dentro de las pautas de la JSCCR, fue la prueba diagnóstica que presentó la mayor efectividad para encontrar enfermedad asintomática curable.

A principios del nuevo milenio, ya se contaba con varias herramientas para el diagnóstico, estadiaje y seguimiento del CCR.<sup>17</sup> Sin embargo, aun se deseaba obtener imágenes morfofisiológicas que reflejaran con mayor precisión la extensión y agresividad de los tumores. Hoy en día, contamos con poderosos escáneres de PET/CT capaces inclusive de reconstruir modelos virtuales de colonografía altamente similares a las vistas colonoscópicas, útiles en la evaluación preoperatoria del colon proximal en casos de CCR obstructivos.<sup>18</sup>

El Centro de PET se inauguró en 2005, y desde entonces el estudio con la PET/CT ha alcanzado una alta sensi-

bilidad, especificidad y exactitud, por lo que actualmente es una herramienta fundamental en el estudio prequirúrgico y evaluación postquirúrgica del CCR.<sup>19</sup>

Desde su hallazgo en tejidos de CCR en 1965,<sup>20</sup> el CEA se ha estandarizado mundialmente como un marcador tumoral sérico capaz de identificar recurrencias y evaluar respuesta terapéutica. CEA fue, después de la colonoscopia, la prueba con más alto cumplimiento y, por su bajo costo, la más costo-efectiva en nuestro estudio.

Aunque la PET/CT fue la prueba más costosa, sus beneficios anatómicos y funcionales combinados fueron evidentes en la detección de 11 pacientes con recurrencia metastásica (23.4%). Esto se acerca al valor predictivo positivo (29.0%) obtenido por una encuesta nacional acerca de la situación del despistaje con FDG-PET en Japón.<sup>21</sup> No obstante, actualmente ningún sistema incluye a la PET/CT dentro de sus normas para la vigilancia de recidiva.<sup>22</sup>

A pesar de las limitaciones de la colonoscopia convencional, sus beneficios aun la definen como la prueba de referencia. Estas ventajas se evidenciaron en un caso donde el seguimiento colonoscópico pudo detectar y remover curativamente un CCR metacrónico precoz de diez milímetros sin complicaciones posteriores, lo que mejoró la supervivencia del paciente. El desarrollo en la tecnología endoscópica, sumado a la posibilidad de toma de biopsia, han hecho de la colonoscopia un pilar fundamental en el seguimiento de los sobrevivientes al CCR. Esto podría explicar el número de procedimientos 1.85 veces mayor que lo recomendado por la JSCCR.

Nuevos radiofármacos, como el [<sup>11</sup>C]-Colina, podrían mejorar la sensibilidad del PET/CT y ser una alternativa tanto en el despistaje como en el seguimiento del CCR.<sup>23</sup> Es necesario mayores estudios para confirmar sus ventajas frente al FDG.

Debido a que el registro electrónico de pacientes se estableció en 2007, una de las limitaciones del estudio fue la búsqueda manual de datos. Para evitar un sesgo de registro se corroboró con la base de datos de anatomía patológica de las piezas resecaadas.

Creemos que a partir de las descripciones vertidas, un adecuado estudio diseñado para evaluar el costo-efectividad de la PET/CT sería primordial para poder incorporarla a los lineamientos de seguimiento postquirúrgico en CCR.

En conclusión, la utilización de PET/CT en el seguimiento posoperatorio tras resección curativa en CCR ha demostrado ser una alternativa individualizada y efectiva en el hallazgo de enfermedad asintomática curable. El estudio sistemático con CEA y CT como primera línea de despistaje y PET/CT como segunda línea puede ser una alternativa para el seguimiento después de la resección curativa del CCR.

## **Declaración de conflicto de intereses:**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. KAMANGAR F, DORES GM, ANDERSON WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006 May 10;24(14):2137-50.
2. CUNNINGHAM D, ATKIN W, LENZ HJ, LYNCH HT, MINSKY B, NORDLINGER B, STARLING N. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010 Mar 20;375(9719):1030-47.
3. Number of Deaths, by Cancer Site (2006) [Internet]. Tokyo: Center for Cancer Control and Information Services; 2008 Nov [cited 2010 Aug 2]. 1p. Available from: <http://ganjoho.ncc.go.jp/data/public/statistics/backnumber/odjrh300000vdf1-att/fig01.pdf>
4. SAITO H. Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan. *J Med Screen*. 2006;13 Suppl 1:S6-7.
5. OKUNO K. Surgical treatment for digestive cancer. Current issues - colon cancer. *Dig Surg*. 2007;24(2):108-14. Epub 2007 Apr 19.
6. CENTER MM, JEMAL A, WARD E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jun;18(6):1688-94.
7. SOM P, ATKINS HL, BANDOYPADHYAY D, et al. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med*. 1980 Jul;21(7):670-5.
8. KUBOTA R, KUBOTA K, YAMADA S, et al. Active and passive mechanisms of [fluorine-18] fluorodeoxyglucose uptake by proliferating and preneoplastic cancer cells in vivo: a microautoradiographic study. *J Nucl Med*. 1994 Jun;35(6):1067-75.
9. MAWLAWI O, TOWNSEND DW. Multimodality imaging: an update on PET/CT technology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Mar;36 Suppl 1:S15-29.
10. BEYER T, TOWNSEND DW, BRUN T, KINAHAN PE, CHARRON M, RODDY R, JERIN J, YOUNG J, BYARS L, NUTT R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000 Aug;41(8):1369-79.
11. SHIN SS, JEONG YY, MIN JJ, KIM HR, CHUNG TW, KANG HK. Preoperative staging of colorectal cancer: CT vs. integrated FDG PET/CT. *Abdom Imaging*. 2008 May-Jun;33(3):270-7.
12. JEFFERY M, HICKEY BE, HIDER PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD002200.
13. NAHMIAS C, WAHL LM. Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by 18F-FDG PET in malignant tumors. *J Nucl Med*. 2008 Nov;49(11):1804-8. Epub 2008 Oct 16.
14. DEMANDANTE CG, TROYER DA, MILES TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 2003 Feb;26(1):79-83.
15. Colorectal Cancer Treatment Guidelines [Internet]. Tokyo: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum; 2009 [cited 2010 Aug 21]. Available from: <http://www.jsccr.jp/guideline01.html>
16. KOBAYASHI H, MOCHIZUKI H, SUGIHARA K, MORITA T, KOTAKE K, TERAMOTO T, KAMEOKA S, SAITO Y, TAKAHASHI K, HASE K, OYA M, MAEDA K, HIRAI T, KAMEYAMA M, SHIROUZU K, MUTO T. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: A multicenter study. *Surgery*. 2007 Jan;141(1):67-75
17. IYER RB, SILVERMAN PM, DUBROW RA, CHARNSANGAVEJ C. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Jul;179(1):3-13.
18. NAGATA K, OTA Y, OKAWA T, ENDO S, KUDO SE. PET/CT colonography for the preoperative evaluation of the colon proximal to the obstructive colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jun;51(6):882-90. Epub 2008 Mar 11.
19. KITAJIMA K, MURAKAMI K, YAMASAKI E, DOMEKI Y, TSUBAKI M, SUNAGAWA M, et al. Performance of integrated FDG PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: Comparison with integrated FDG PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Sep;36(9):1388-96. Epub 2009 Apr 16.
20. GOLD P, FREEDMAN SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;121:439.
21. MINAMIMOTO R, SENDA M, UNO K, JINNOUCHI S, IINUMA T, ITO K, OKUYAMA C, OGUCHI K, KAWAMOTO M, SUZUKI Y, TSUKAMOTO E, TERAUCHI T, NAKASHIMA R, NISHIO M, NISHIZAWA S, FUKUDA H, YOSHIDA T, INOUE T. Performance profile of FDG-PET and PET/CT for cancer screening on the basis of a Japanese Nationwide Survey. *Ann Nucl Med*. 2007 Nov;21(9):481- 98.
22. OKUNO K. Surgical treatment for digestive cancer. Current issues - colon cancer. *Dig Surg*. 2007;24(2):108-14. Epub 2007 Apr 19.
23. TERAUCHI T, TATEISHI U, MAEDA T, KANOU D, DAISAKI H, MORIYA Y, et al. A case of colon cancer detected by carbon-11 choline positron emission tomography/computed tomography: an initial report. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 Oct;37(10):797-800.