

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Inzidenteller Traceruptake in ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen:
Nutzen der kontrastmittelgestützten Computertomographie zur diagnostischen
Einordnung in Korrelation zur Koloskopie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Firas Kour

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Klöcker

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Kirchner

Zweitgutachterin: Priv.-Doz. Dr. med. Matuschek

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Kirchner, J., Schaarschmidt, B.M., Kour, F., Sawicki, L.M., Martin, O., Bode, J., Dahl, S. vom, Keitel, V., Häussinger, D., Antke, C., Buchbender, C., Antoch, G., Heusch, P., 2020. Incidental ¹⁸F-FDG uptake in the colon: value of contrast-enhanced CT correlation with colonoscopic findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47, 778–786. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04579-y>

I. Zusammenfassung (deutsch)

Ziel dieser Dissertation war es, den Nutzen morphologischer Informationen aus der kontrastmittelgestützten Computertomographie (CT) für die weitere Charakterisierung der zufälligen fokalen FDG-Aufnahme im Kolon in ^{18}F -Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (^{18}F -FDG-PET) /CT-Untersuchungen zu evaluieren. Die vorliegende retrospektive Studie schloss 125 Patienten (weiblich: $n = 53$, männlich: $n = 72$) ein, bei denen innerhalb von sechs Monaten nach kontrastmittelgestützter PET/CT-Untersuchung eine Koloskopie durchgeführt wurde. Alle PET/CT-Untersuchungen wurden zunächst auf eine umschriebene Tracer-Aufnahme im Bereich des Kolons analysiert. Anschließend wurden die sich daraus ergebenden Befunde mit morphologischen Veränderungen der Kolonwand (zum Beispiel Wandverdickung, intraluminal knotige Veränderungen und Kontrastmittelaufnahme) aus den kontrastmittelgestützten CT-Bildern verglichen. Die zugehörigen Koloskopieberichte und Pathologiebefunde wurden hinsichtlich benignen, entzündlicher, polypoider, prämaligener und maligner Läsionen ausgewertet und dienten als Referenzstandard. Es wurden die Sensitivität, die Spezifität, der positive (PPV) und negative (NPV) prädiktive Wert und die diagnostische Genauigkeit zum Nachweis therapeutisch relevanter Befunde für (a) eine alleinige fokale Tracer-Aufnahme sowie (b) eine fokale Tracer-Aufnahme mit korrelierenden, kontrastmittelgestützten CT-Befunden berechnet. Im Ergebnis konnte bei 38,4% (48/125) der Patienten in 67 Läsionen eine fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme festgestellt werden. Bei elf Patienten wurden maligne Läsionen endoskopisch und histopathologisch diagnostiziert, neun von diesen wurden durch die fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme nachgewiesen. Insgesamt wurden 34 Läsionen, entweder prä- oder maligne, mit Auswirkungen auf das kurz- oder langfristige Patientenmanagement festgestellt. Von den prämaligen wurden 14, von den malignen Läsionen zwei übersehen. Die Sensitivität betrug 54%, die Spezifität konnte mit 69% festgestellt werden. Der PPV, NPV und die diagnostische Genauigkeit für die alleinige ^{18}F -FDG-Aufnahme für diese kombinierte Gruppe betrugen 29%, 85% und 65%. Entsprechende Ergebnisse für die fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme mit korrelierenden CT-Befunden waren 38%, 90%, 50%, 86% und 80%. Dies führte zu einem statistisch signifikanten Unterschied für die diagnostische Genauigkeit ($p = 0,0001$). Durch die Analyse zusätzlicher morphologischer Informationen aus der kontrastmittelgestützten CT-Bildgebung kann die Spezifität der fokalen ^{18}F -FDG-Aufnahme im Kolon für präkanzeröse und kanzeröse Läsionen zwar gesteigert werden, führt jedoch gleichzeitig zu einem nicht unerheblichen Verlust an Sensitivität. Daher sollte jede fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme im Bereich des Kolons ergänzend mit Hilfe der Koloskopie überprüft werden.

II. Zusammenfassung (englisch)

The aim of this study was to evaluate the utility of morphologic information from contrast-enhanced computed tomography (CT) for further characterization of incidental focal FDG uptake in the colon in ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG-PET)/CT examinations. The present retrospective study included 125 patients (female: $n = 53$, male: $n = 72$) who underwent colonoscopy within six months of contrast-enhanced PET/CT examination. All PET/CT examinations were first analysed for circumscribed tracer uptake in the colon. Subsequently, the resulting findings were compared with morphologic changes of the colon wall (for example, wall thickening, intraluminal nodular changes, and contrast uptake) from the contrast-enhanced CT images. The associated colonoscopy reports and pathology findings were evaluated for benign, inflammatory, polypoid, premalignant, and malignant lesions and served as a reference standard. Sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive value, as well as diagnostic accuracy for detecting therapeutically relevant findings were calculated for (a) focal tracer imaging alone and (b) focal tracer imaging with correlating contrast-enhanced CT findings. As a result, focal ^{18}F -FDG uptake was detected in 67 lesions in 38.4% (48/125) of patients. Malignant lesions were diagnosed endoscopically and histopathologically in 11 patients, nine of whom were detected by focal ^{18}F -FDG uptake. A total of 34 lesions, either premalignant or malignant, were identified with implications for short- or long-term patient management. Of the premalignant lesions, 14 were missed, and of the malignant lesions, two were missed. Sensitivity was 54%, and specificity was found to be 69%. The PPV, NPV, and diagnostic accuracy for ^{18}F -FDG uptake alone for this combined group were 29%, 85%, and 65%, respectively. Corresponding results for focal ^{18}F -FDG uptake with correlating CT findings were 38%, 90%, 50%, 86%, and 80%. This resulted in a statistically significant difference for diagnostic accuracy ($p = 0.0001$). Analysis of additional morphologic information from contrast-enhanced CT imaging may increase the specificity of focal ^{18}F -FDG imaging in the colon for precancerous and cancerous lesions, but at the same time results in a loss of sensitivity. Therefore, any focal ^{18}F -FDG uptake in the colon should be complementarily verified by colonoscopy.

III. Abkürzungsverzeichnis

^{18}F	Fluor-18
^{18}F -FDG	^{18}F -Fluordesoxyglukose
CT	Computertomographie
FDG	Fluordesoxyglukose
keV	Kiloelektronenvolt
MBq	Megabecquerel
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Metabolisches Volumen
NPV	Negativ Prädiktiver Wert
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Positronenemissionstomographie / Computertomographie
PPV	Positiv Prädiktiver Wert
ROI	region of interest
SUV	standardized uptake value
SUV _{max}	maximal standardized uptake value
SUV _{mean}	mean standardized uptake value
SUV _{peak}	peak standardized uptake value

IV. Inhaltsverzeichnis

I. Zusammenfassung (deutsch)	I
II. Zusammenfassung (englisch)	II
III. Abkürzungsverzeichnis	III
IV. Inhaltsverzeichnis	IV
V. Tabellenverzeichnis	VI
VI. Abbildungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 <i>Klinische Grundlage</i>	2
1.1.1 Derzeitige Indikationen der PET/CT	2
1.1.2 Vorteile der PET/CT bzw. hybriden Bildgebung gegenüber der Einzelbetrachtung	3
1.1.3 Inzidenteller fokaler Uptake als Nebenbefund	6
1.2 <i>¹⁸F-FDG-PET</i>	9
1.2.1 Technische Grundlage	9
1.2.2 Chemische und physiologische Grundlage von ¹⁸ F-FDG (2-Desoxy-2-Fluor-18-D-Glukose)	10
1.2.3 ¹⁸ F-FDG-Stoffwechsel in Tumorgewebe	13
1.2.4 Messungen der Stoffwechselaktivität	14
1.3 <i>PET/CT</i>	18
1.3.1 Historische Grundlage des PET/CT	18
1.3.2 Technische Grundlage der PET/CT	19
1.4 <i>Kolonläsionen</i>	21
1.4.1 Benigne und semimaligne Läsionen	23
1.4.2 Maligne Läsionen	25
1.5 <i>Ziele der Studie</i>	27
2 Material und Methoden	28
2.1 <i>Ethikvotum</i>	28

IV Inhaltsverzeichnis

2.2	<i>Patientenkollektiv</i>	28
2.3	<i>PET/CT Protokoll</i>	29
2.4	<i>Koloskopie</i>	29
2.5	<i>Auswertung</i>	30
2.6	<i>Statistik</i>	32
3	Ergebnisse	33
3.1	<i>¹⁸F-FDG-Aufnahmeverteilung und -lokalisierung</i>	33
3.2	<i>Koloskopiebefunde</i>	33
3.3	<i>Korrelation ¹⁸F-FDG-Aufnahme und Koloskopie</i>	33
3.4	<i>Korrelation ¹⁸F-FDG-Aufnahme mit CT-Informationen und Koloskopie</i>	35
3.5	<i>Größe und SUVmax der Läsionen</i>	37
4	Diskussion	38
4.1	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	38
4.2	<i>Vergleich mit gegenwärtigen Studien</i>	39
4.3	<i>Klinische Relevanz</i>	40
4.4	<i>Limitationen</i>	45
5	Schlussfolgerung	46
VII.	Literatur- und Quellenverzeichnis	47

V. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Läsionen des Kolons unter Berücksichtigung der Malignitätsmerkmale	22
Tabelle 2: Risiko der malignen Transformationen bei Kolonpolypen.	23
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung von gastrointestinalen Polypen.	24

VI. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Illustration des Vergleichs von CT und PET/CT bei einem Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom.....	4
Abb. 2: Illustration eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms auf der linken Seite mit befallenen subkarpalen (N2) Lymphknoten.	5
Abb. 3: (a) höhere räumliche Auflösung der CT-Bilder, (b) höherer Kontrast der PET-Bilder und (c) Fusion von PET- und CT-Bildern.	6
Abb. 4: Schematische Darstellung der Elektron-Positronen-Annihilation.....	10
Abb. 5: ¹⁸ F-Fluordesoxyglukose Molekülstruktur.....	11
Abb. 6: Mechanismus der intrazellulären Anreicherung der FDG (metabolic trapping).	12
Abb. 7: Darstellung einer physiologischen Verteilung von ¹⁸ F-FDG in der Ganzkörper-PET/CT.	13
Abb. 8: Illustration der Messung des SUV.....	16
Abb. 9: Schematische Darstellung relevanter SUV-Prädiktoren.....	17
Abb. 10: Darstellung eines kommerziellen PET/CT Geräts.....	19
Abb. 11: Schematische Darstellung einer PET/CT Aufnahme.....	19
Abb.12: Darstellung der korrigierten PET (Schwächungskorrektur; „attenuation correction/AC“).	20

VI Abbildungsverzeichnis

Abb. 13: Eine 70-jährige Patientin mit Lungenkrebs und Lymphomen in der Vorgeschichte. Ein lymphatischer Tumor im terminalen Ileum und Zökum wurde aufgrund einer diffusen ¹⁸ F-FDG-Aufnahme im gesamten Kolon durch die Bildgebung nicht entdeckt.....	34
Abb. 14: Ein 75-jähriger Patient mit einem Sigma-Karzinom (weißer Pfeil).	35
Abb. 15: Ein 72-jähriger Patient mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich.	36
Abb. 16: Inzidentelle ¹⁸ F-FDG-Aufnahme in den Untergruppen der falsch-positiven Fälle, der malignen, prämaligen und benignen Fälle	37

1 Einleitung

Aufgrund der demographischen Entwicklung und den damit verbundenen vermehrten Tumorerkrankungen wird neben einer verbesserten Prävention die Entwicklung von Methoden zur frühzeitigen Detektion immer wichtiger (1,2). Dabei sollten insbesondere Methoden entwickelt werden, die nicht invasiv sind und eine schnelle Behandlung ermöglichen.

Bei Untersuchungen von Patienten mit Tumorverdacht spielt die bildgebende Diagnostik eine bedeutende Rolle. In der onkologischen Bildgebung gab es über einen langen Zeitraum zwei verschiedene Ansätze: Zum einen die diagnostische Schnittbildgebung, bei der Tumore auf Basis von morphologischen Gewebsveränderungen mittels Datensätzen der CT oder der Magnetresonanztomographie (MRT) detektiert werden. Zum anderen nuklearmedizinische Untersuchungen, bei denen Tumore auf Basis von metabolischen Veränderungen durch Injektion radioaktiv markierter Stoffe, sogenannter Tracer, wie etwa ^{18}F -FDG, mittels der PET detektiert werden. Seit der Jahrtausendwende wurde diese Trennung von morphologischer und metabolischer Bildgebung durch die Einführung von integrierten PET/CT-Scannern aufgehoben, sodass durch die entstandene, sog. hybride Bildgebung die jeweiligen Informationen und Stärken für die klinische Beurteilung genutzt werden können (3–5).

Ein Problem bei der Analyse von ^{18}F -FDG-PET/CT-Befunden für das Screening kolorektaler Läsionen ist das Auftreten von falsch-negativen und falsch-positiven Ergebnissen. Da die PET/CT Untersuchung in der onkologischen Praxis immer häufiger eingesetzt wird, ist es nicht verwunderlich, dass mit dem zunehmenden Einsatz auch inzidentelle ^{18}F -FDG-Uptakes auftreten, die den Arzt vor die Entscheidung stellen, wie mit solchen Befunden umgegangen werden soll. Um die mit dieser Arbeit vorgenommene Evaluierung des Nutzens der kontrastmittelgestützten CT für die weitere Charakterisierung der zufälligen fokalen ^{18}F -FDG-Aufnahme im Kolon in ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen besser zu verstehen, werden in diesem Kapitel die klinische Grundlage von ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen, die Hintergründe von ^{18}F -FDG-PET und der kombinierten PET/CT sowie verschiedene Arten von Kolonläsionen vorgestellt. Anschließend werden die Ziele der Studie aufgeführt.

1.1 Klinische Grundlage

Ein deutlicher klinischer Bedarf, insbesondere in der onkologischen Bildgebung, lag schon bei Entwicklung und Einführung der PET/CT als hybride Technik Anfang 2000 vor (1.1.1). Seitdem hat sich die Verwendung der PET/CT nachweislich von großem Nutzen für die Onkologie erwiesen (1.1.2) und spielt eine herausragende Rolle im klinischen Alltag der Tumordiagnostik und Ausbreitungsdiagnostik. Gleichzeitig entstehen auch neue Schwierigkeiten, wie etwa der inzidentelle fokale Uptake im Kolon als Nebenbefund (1.1.3).

1.1.1 Derzeitige Indikationen der PET/CT

Seit vielen Jahren wird die ^{18}F -FDG-PET/CT erfolgreich in der klinischen Routine für das Primärstaging, zur Prüfung des Ansprechens auf Therapieformen (sogenanntes Re-Staging), für die Nachsorge einer Vielzahl von Malignomen sowie bei systemischen entzündlichen Erkrankungen oder Fieber unklarer Genese verwendet (6,7). Das klinische Staging ist eine Schätzung des Ausmaßes der Krebserkrankung auf der Grundlage der Ergebnisse von körperlichen Untersuchungen, bildgebenden Tests (z.B. Röntgenaufnahmen, CT-Scans), Endoskopieuntersuchungen und eventuellen Biopsien, die vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Wenn eine Krebserkrankung nach der ersten Einstufung erneut eingestuft wird, spricht man von einem Restaging.

Verbreitete Indikationen für ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen sind in der Onkologie nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome und solitäre pulmonale Rundherde, Kolonkarzinome, Maligne Melanome, Mammakarzinome, Karzinome der Kopf- und Halsregion, Ösophagus-, Pankreas-, Ovarial- und Schilddrüsenkarzinome sowie Malignome unbekanntes Ursprungs (8). Im Rahmen des Stagings kommt die Untersuchung vor allem bei der Identifizierung von Lymphomen, Bronchialkarzinomen, Hochrisiko-Mammakarzinomen, multiplen Myelomen bei inkonklusivem Befund in der CT und malignen Melanomen zum Einsatz (8). Zu den weiteren Einsatzgebieten der ^{18}F -FDG-PET/CT gehört die Diagnostik verschiedener entzündlicher und infektiöser Erkrankungen, darunter Spondylodiszitis, Sarkoidose, Osteomyelitis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, die primäre Einschätzung von Vaskulitiden, Gefäßprothesen-Infektionen, Gefäßerkrankungen und Infektionen von intravaskulären Geräten, Herzschrittmachern und Kathetern (9,10).

1.1.2 Vorteile der PET/CT bzw. hybriden Bildgebung gegenüber der Einzelbetrachtung

Das hybride Bildgebungsverfahren der PET/CT erleichtert und verbessert die Diagnostik und führt zu einer deutlich genaueren Aussagekraft. Dabei präzisiert die kombinierte PET/CT-Diagnostik die Tumorausbreitungsdiagnostik (Staging) im Vergleich zu alleinigen Untersuchungstechniken und erlaubt gleichermaßen eine frühere Erkennung des Ansprechens oder ggf. eine Anpassung des Therapieregimes (11–15). Dies gilt insbesondere im Rahmen der Bestimmung des Tumorstadiums bei soliden Tumoren (sogenanntes TNM-Staging) (16). Auch wenn die Bestimmung des Primarius mittels der Einzelverfahren möglich ist, gelingt eine eindeutige Bestimmung der Tumorausdehnung oder -grenzen (T-Staging) jedoch nur eingeschränkt. So ist die PET/CT im Vergleich zur alleinigen CT insbesondere hervorragend geeignet, beim Bronchial-Ca den Tumor von der benachbarten kollabierten Lunge zu unterscheiden (Abb. 1). Insgesamt ist die PET/CT für das T-Staging von Tumoren genauer als die kontrastmittelverstärkte CT (17,18). In der Studie von Pandey et al. konnte gezeigt werden, dass sich die PET/CT auch für das Staging von extranodalen Lymphomen sehr gut eignet (19). Pennant et al. veröffentlichten eine Metaanalyse, in welcher der Einsatz von PET/CT zum Nachweis eines Rezidivs bei Patientinnen mit Brustkrebs in der Vorgeschichte evaluiert wurde (20). Die PET/CT wies mit 95 % eine signifikant höhere Sensitivität auf als die CT mit 80 %, wobei die Spezifität nicht signifikant erhöht war. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Sensitivität oder Spezifität von PET im Vergleich zur MRT und keine signifikanten Unterschiede in der Sensitivität oder Spezifität von PET/CT im Vergleich zur MRT. Champion et al. berichteten folgende Werte für die Erkennung eines Brustkrebsrezidivs: Sensitivität 93,6 %, Spezifität 85,4 %, positiver prädiktiver Wert 96,7 %, negativer prädiktiver Wert 74,5 % und Genauigkeit der PET/CT 92,1 %. Im Vergleich zur Standarduntersuchung bei 67 Patienten hatte die PET/CT eine höhere Sensitivität und eine höhere diagnostische Genauigkeit (21).

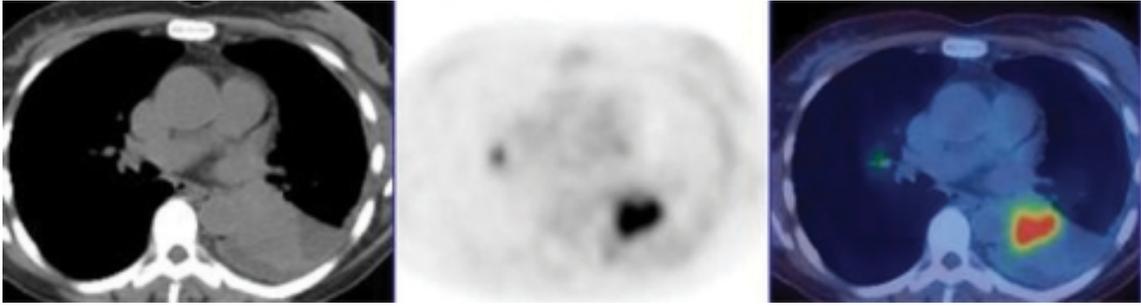


Abb. 1: Illustration des Vergleichs von CT und PET/CT bei einem Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom. Die PET/CT stellt den zentralen Tumor separiert dar. Abbildung aus (17).

Die Vorteile der hybriden Bildgebung gelten auch für den Nachweis der regionären Lymphknotenmetastasen (N-Staging) (Abb. 2) (15). Dabei ergänzt sich die Sensitivität der PET für die Detektion von Lymphknotenmetastasen mit der anatomischen Bildgebung der Lymphknotengröße benigner bzw. maligner Lymphknoten mit Hilfe der CT (Spezifität) (17). Demgegenüber ist bei alleiniger Schnittbildgebung im CT die gewonnene, rein morphologische Information des Lymphknotens (z.B. Lymphknotengröße), die je nach Körperregion und interindividuell variieren kann, häufig nicht ausreichend, um zwischen benignem und malignem Befund eindeutig zu differenzieren. So kann auch eine Unterscheidung zwischen reaktiv vergrößerten Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen in vielen Fällen nicht ausschließlich anhand der CT-Daten getroffen werden. Wurde ein Lymphknoten in der CT-Untersuchung noch als morphologisch unauffällig klassifiziert, kann dieser aufgrund des pathologisch erhöhten Stoffwechsels in der PET-Untersuchung als Metastase eingestuft werden (23). In einer Metaanalyse von Gould et al. (24) war die PET bei großen pulmonalen Rundherden empfindlicher und spezifischer als die CT (85 % bzw. 90 % gegenüber 61 % bzw. 79 %), aber bei kleinen Lungenrundherden nahm die Spezifität der PET ab.

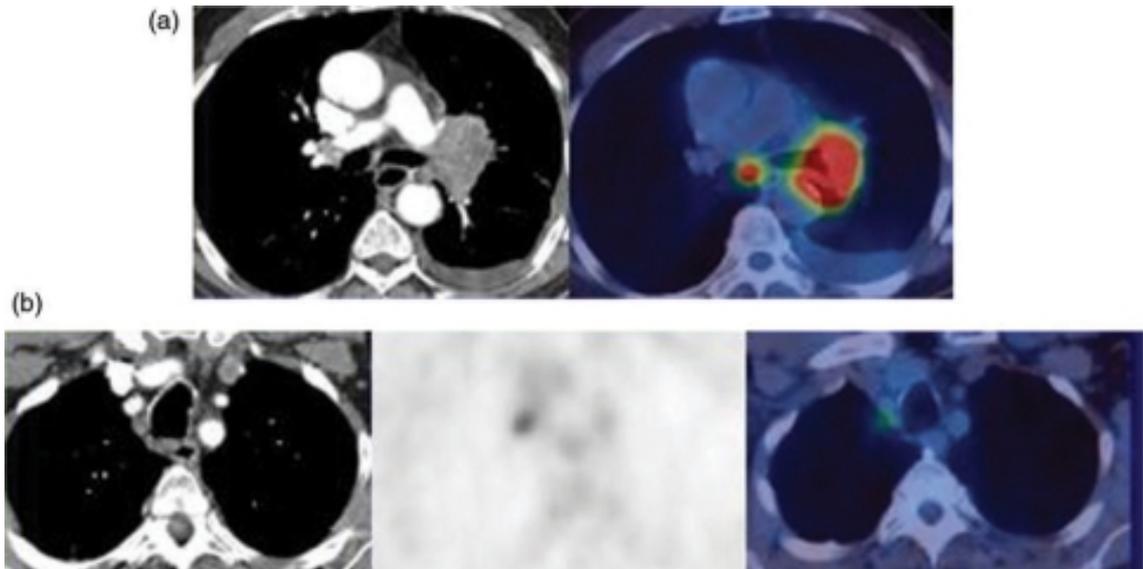


Abb. 2: Illustration eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms auf der linken Seite mit befallenen subcarinalen (N2) Lymphknoten. (b) Derselbe Patient mit befallenen rechten superioren Mediastinalknoten (N3), die im CT normal groß imponieren. Abbildung aus (17).

Auch wird in Bezug auf moderne systemische Tumorthérapien deutlich, dass sich Tumore unter Therapie heterogen morphologisch verändern können (25). Die mithilfe der PET/CT erlangten Informationen über die Ab- und Zunahme des pathologischen Tumorstoffwechsels können dazu genutzt werden, die Aktivität des Tumors besser zu verfolgen (26). Hingegen ist bei alleinigen Messungen des MRT oder in der CT vielfach eine eindeutige Unterscheidung zwischen einem Therapieansprechen, einem stabilen Befund oder einem Tumorprogress nicht möglich (27).

Zudem kann die hybride Information für die Beurteilung einer Fernmetastasierung (M-Staging) aufgrund oben aufgeführter Gründe von großem Nutzen sein. Für entzündliche und infektiöse Erkrankungen liefert der Hybridansatz ergänzende Informationen, indem die erhöhte FDG-Aufnahme in aktiven Prozessen beobachtet werden kann und die CT Informationen über Verkalkungen bei chronischen oder vorgegangener Entzündungen liefern kann (28).

Wird die PET hingegen im Einzelverfahren verwendet, ist eine genaue Lokalisation der mittels ^{18}F -FDG-PET detektierten Tumoren aufgrund der geringen Ortsauflösung häufig nicht möglich (Abb. 3) (8–10). So können anatomische Strukturen nur unzureichend dargestellt werden (29,30). Nichtsdestotrotz ist eine auf der PET im Einzelverfahren beruhende Diagnostik für Metastasen nicht ungeeignet und kann bereits helfen, unnötige

Operationen zu vermeiden (31–33). Im Rahmen des Stagings eines Bronchialkarzinoms konnte gezeigt werden, dass Lymphknoten- und Fernmetastasen zuverlässig detektiert werden (33). Ohne ergänzende Informationen aus der morphologischen Bildgebung des CT ist ein lokales Tumorstaging jedoch in den meisten Fällen nicht möglich (17).

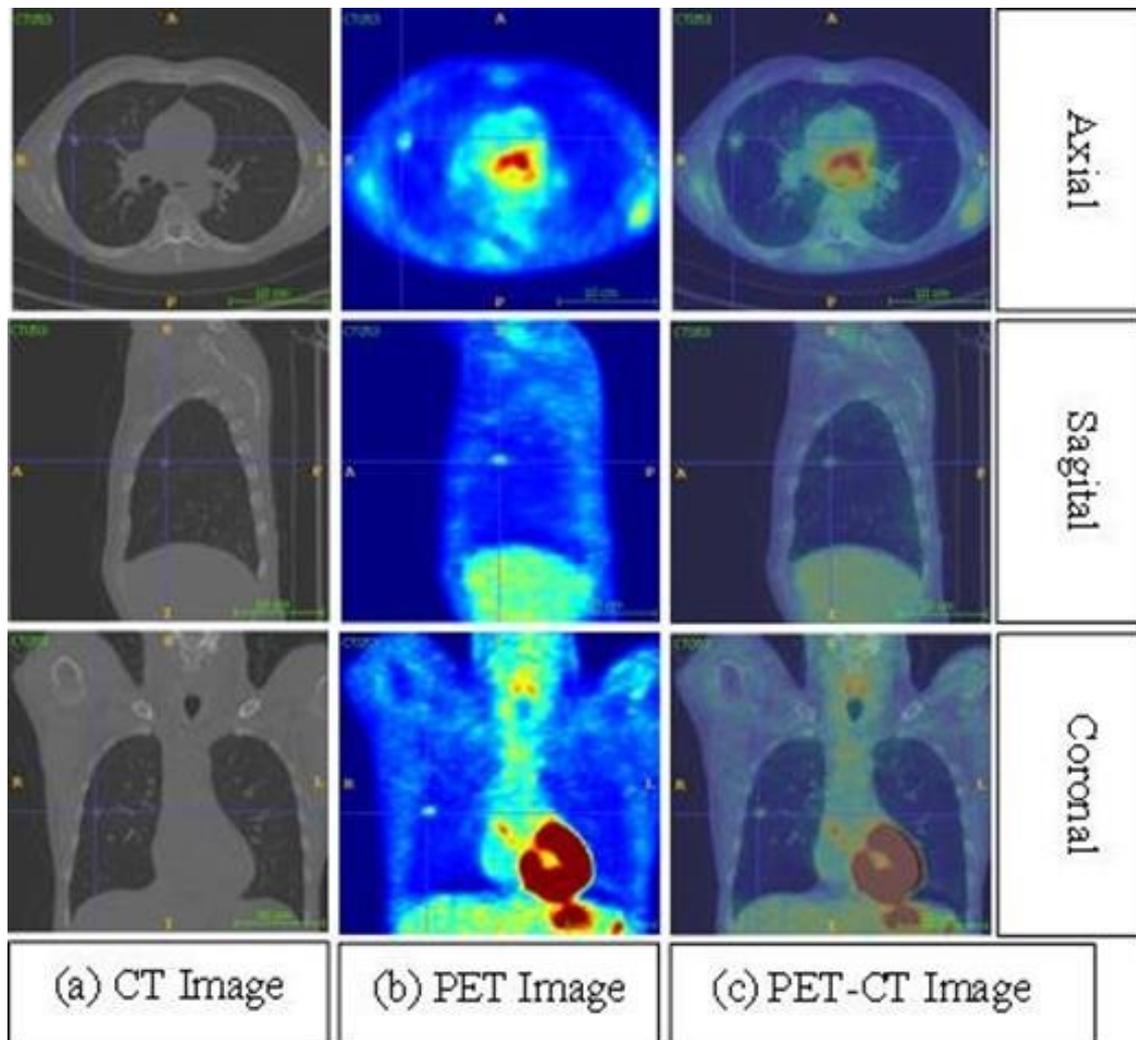


Abb. 3: (a) höhere räumliche Auflösung der CT-Bilder, (b) höherer Kontrast der PET-Bilder und (c) Fusion von PET- und CT-Bildern. Abbildung aus (34).

1.1.3 Inzidenteller fokaler Uptake als Nebenbefund

Die PET/CT ist den alleinigen konventionellen Bildgebungen folglich in Bezug auf die diagnostische Aussagekraft überlegen. Es ergeben sich jedoch durch die zusätzlichen Bildinformationen auch neue Schwierigkeiten in der diagnostischen Beurteilung. Zu diesen Problemen zählt insbesondere die inzidentelle fokale ^{18}F -FDG-Anreicherung in der PET. Dabei handelt es sich um eine unerwartete ^{18}F -FDG-Aufnahme, die in

verschiedenen Regionen des Körpers regelmäßig als Nebenbefund festgestellt wird (35–37). Dieser inzidentelle fokale ^{18}F -FDG-Uptake tritt gehäuft im Kolon auf (38). In der klinischen Praxis stellt dies eine Herausforderung dar und kann zu zusätzlichen, potenziell schädlichen diagnostischen und kostspieligen Untersuchungen führen, wie zum Beispiel einer Koloskopie, einer Biopsie oder abhängig davon sogar in einer unnötigen Operation münden.

Krebszellen sind jedoch nicht die einzigen Zellen, die metabolisch hyperaktiv sind. Auch Entzündungen, Infektionen und andere nicht-neoplastische Erkrankungen wie hyperplastische kolorektale Polypen können zu einer erhöhten Anreicherung von ^{18}F -FDG führen (39). Aus diesem Grund haben PET-Scans eine hohe Sensitivität, aber eine geringe Spezifität für das kolorektale Karzinom (39,40). Studien haben gezeigt, dass ein fokales Muster einer zufälligen ^{18}F -FDG-Aufnahme im Gastrointestinaltrakt mit größerer Wahrscheinlichkeit bösartig ist als ein nicht-fokales Muster (41,42). Allerdings sind diese Studien durch relativ kleine Fallzahlen begrenzt. Grund für die diffuse oder segmentale ^{18}F -FDG-Aufnahme sind meist entzündliche oder physiologische Veränderungen (43–45). Jedoch kann ein fokaler, gut umschriebener Bereich mit erhöhter F-FDG-Aufnahme gerade auch auf eine Malignität hinweisen. Bei etwa 1,3 bis 3 % der Patienten, die sich einer ^{18}F -FDG PET/CT unterziehen, wurde eine fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme im Kolon beobachtet (38,42,46–48). Bei 38 bis 92 % der Patienten beruht dies auf malignen oder prämaligen Läsionen (33,49–51). Eine physiologische ^{18}F -FDG -Aktivität ist im Kolon häufig anzutreffen, ist aber in der Regel von relativ geringer Intensität (52) und folgt typischerweise einem diffusen oder linearen Muster (53,54). Daher kann sie kaum mit Malignität verwechselt werden (52). Gelegentlich kann die physiologische Aufnahme von ^{18}F -FDG im Darm jedoch fokal sein (52–54), was die Unterscheidung einer malignen Veränderung von einer normalen Variante erschwert (52). Es hat sich gezeigt, dass die ^{18}F -FDG-PET/CT bei der Unterscheidung von bösartigen und gutartigen pulmonalen Rundherden hilfreich ist (55,56). Im Kolon ist die Fähigkeit der PET/CT zur Unterscheidung von gutartigen und bösartigen Erkrankungen jedoch weniger eindeutig (54). Es besteht eine gute Korrelation zwischen dem Ort der ^{18}F -FDG-Aufnahme und dem Ort der bei der Koloskopie beobachteten Läsionen (41,53). Daher wurde von einigen Autoren empfohlen, alle zufällig in der PET entdeckten inzidentellen Traceruptakes mittels Koloskopie abzuklären (38,57,58).

Um zwischen malignen und benignen bzw. verdächtigen und nicht verdächtigen Befunden zu unterscheiden, wurden bereits verschiedene Parametermessungen wie SUVmax oder Stoffwechselvolumen angewendet (siehe Abschnitt 1.2.4) – bis dato allerdings mit wenig Erfolg (59–61). Überdies können morphologische Informationen aus einer kontrastmittelgestützten CT, wie zum Beispiel Wandverdickungen, intraluminale Knoten oder Kontrastverstärkungen, grundsätzlich dazu beitragen, zwischen nicht verdächtigen und solchen Läsionen zu unterscheiden, die dann im Falle einer fokalen ^{18}F -FDG-Aufnahme im Kolon weiter untersucht werden müssen. Allerdings wurde der Nutzen der kombinierten Analyse, das heißt der fokalen Tracer-Aufnahme im PET und der aus der CT gewonnenen morphologischen Informationen, bisher noch nicht ausreichend evaluiert.

1.2 ¹⁸F-FDG-PET

Im Folgenden werden die technische, chemische und physiologische Grundlage der ¹⁸F-FDG-PET (1.2.1 und 1.2.2) sowie dessen Stoffwechsel im Tumorgewebe (1.2.3) und die Messungen der Stoffwechselaktivität (1.2.4) dargestellt.

1.2.1 Technische Grundlage

Während die CT Informationen über anatomische Strukturen liefert, kann die PET nichtinvasiv Stoffwechseleigenschaften des Gewebes darstellen und metabolische und funktionelle Vorgänge im Körper sichtbar machen. Dies geschieht mittels der Verwendung eines radioaktiv markierten Glukoseanalogons, hier 2-Desoxy-Fluor-18-D-Glucose (56). Die ¹⁸F-FDG-PET basiert auf der Fähigkeit, anhand des Prinzips der Koinzidenzmessung von Vernichtungsstrahlen Bereiche in Geweben mit erhöhter Glykolyse zu erfassen (62,63).

Dazu wird den Patienten vor der Untersuchung ein Radiopharmakon intravenös verabreicht, welches sich im Körper verteilt und insbesondere in stoffwechselaktiven Geweben anreichert. Das Radiopharmakon enthält Positronen emittierende Radionuklide (β^+ -Strahlung). Bei der Verstoffwechslung des Radiopharmakons entsteht die sogenannte Vernichtungsstrahlung (Annihilation), wobei ein Photonen-Paar mit jeweils 511 Kiloelektronenvolt (keV) in einem Winkel von 180 Grad zueinander emittiert wird (64,65) (Abb. 4). Anhand dieser Gammastrahlungsphotonen kann der Zerfall des Radiopharmakons über die Anwendung dieser Vernichtungsstrahlung im Organismus detektiert werden. Dazu ortet ein für die Messungen um die Patienten angeordnetes Detektorsystem von Ringdetektoren den radioaktiven Metaboliten und erfasst die abgegebene Strahlung, die sodann mittels eines Computers in Bildinformationen umgewandelt wird. Die PET-Messung dauert ca. zwei bis drei Minuten pro Messbereich. Der Messbereich, die sogenannte Bettposition, ergibt sich aus der Breite der Detektoren von ca. 20 cm. Abhängig davon, ob eine Teilkörper- oder Ganzkörperuntersuchung durchgeführt wird, bedarf die Messung zwischen 6 und 15 Akquisitionen, die teilweise überlappen. Nur so kann sichergestellt werden, dass der zu untersuchende Körperteil vollständig erfasst wird (64,65).

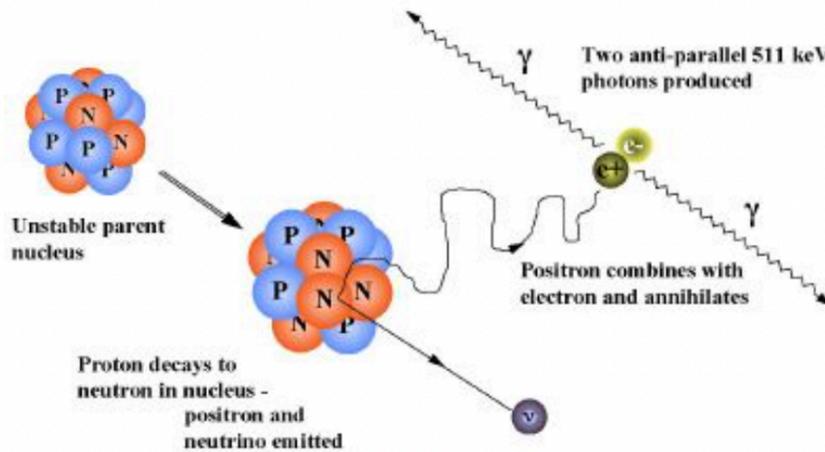


Abb. 4: Schematische Darstellung der Elektron-Positronen-Annihilation. Abbildung aus (66).

1.2.2 Chemische und physiologische Grundlage von ^{18}F -FDG (2-Desoxy-2-Fluor-18-D-Glukose)

Als Radionuklid – Tracer – wird in der onkologischen Bildgebung die radioaktive 2-Desoxy-2-Fluor-18-D-Glukose (^{18}F -FDG) eingesetzt. ^{18}F -FDG ist der am häufigsten verwendete radioaktiv markierte Tracer in PET-Scans. ^{18}F -FDG wird von verschiedenen Geweben intrazellulär aufgenommen und während des Glukosestoffwechsels akkumuliert, der in Krebszellen in relativ hohem Maße stattfindet. Dies eignet sich besonders zur Tumordetektion, da Glukose im Allgemeinen eine wesentliche Energiequelle für Zellen im Organismus ist und Krebszellen einen erhöhten Energieverbrauch aufweisen (31,67–69).

^{18}F -FDG ist ein Glukoseanalogon, das wie ein Glukosemolekül in die Zellen aufgenommen wird. Anstatt der Hydroxylgruppe sitzt das Fluor-18-Atom (F) am zweiten Kohlenstoffatom (C-2-Position) des Glukosemoleküls. Abbildung 5 zeigt die Molekülstruktur der ^{18}F -Fluordesoxyglukose.

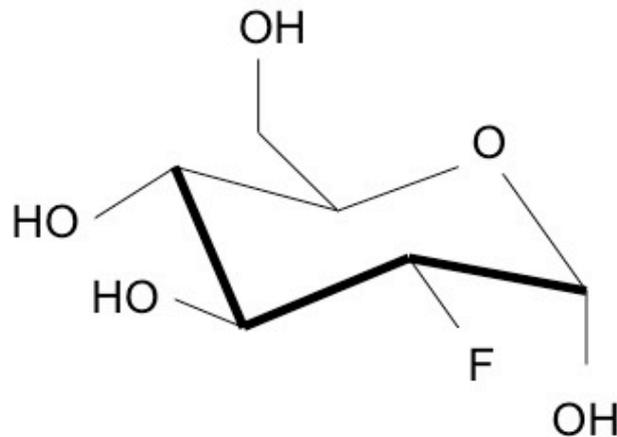


Abb. 5: ^{18}F -Fluorodesoxyglucose Molekülstruktur. Abbildung aus (70).

Zellen, die einen hohen physiologischen Glukosestoffwechsel aufweisen, wie zum Beispiel das Gehirn, nehmen ^{18}F -FDG analog zu Glukose aus dem Blut auf. Die Aufnahme erfolgt durch Glukosetransporter, von denen 14 bekannt sind (71). Diese, bezeichnet als GLUT-1 bis GLUT-14, werden anhand bestimmter Gemeinsamkeiten in der Proteinsequenz in drei Klassen unterteilt. Insbesondere ist die Klasse 1 von Bedeutung, in der sich die bereits gut bekannten und erforschten GLUT-1 bis GLUT-4 sowie das GLUT-14 befinden (71).

Der GLUT-1-Transporter ist das für die Aufnahme von ^{18}F -FDG in normalem Hirngewebe und Tumoren verschiedener Gewebstypen entscheidende Transportprotein. Der GLUT-2-Transporter hingegen kommt in Darm und Niere vor und hat nur eine geringe Glukoseaffinität. Mittels des GLUT-3-Transporters, einem wichtigen neuronalen Glukosetransporter, wird das zentrale Nervensystem grundversorgt (71). Aus einer Kopie von Letztgenanntem und mit einem hohen Grad an Sequenzähnlichkeit entwickelte sich zuletzt der GLUT-14-Transporter. Der GLUT-4-Transporter wiederum nimmt Glukose in gestreiften Muskelzellen, darunter Skelettmuskelzellen und Herzmuskelzellen, sowie Fettzellen auf (72).

Die im Zusammenhang mit der ^{18}F -FDG-Bildgebung stehenden molekularen Mechanismen beziehen sich auf die Aufnahme von ^{18}F -FDG durch den

Glukosetransporter GLUT-1 und den Stoffwechsel durch Hexokinase und Glukose-6-Phosphatase (41). Abbildung 6 stellt den Mechanismus der intrazellulären Anreicherung von ^{18}F -FDG in einer Tumorzelle schematisch anhand der ^{18}F -FDG-Bildgebung dar (73).

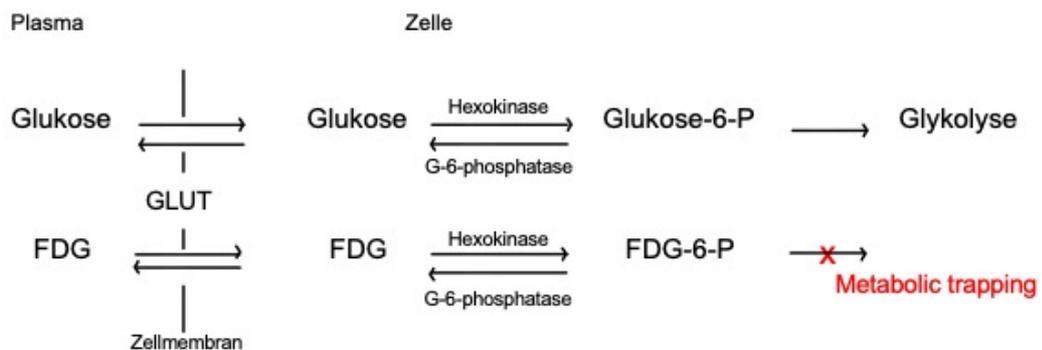


Abb. 6: Mechanismus der intrazellulären Anreicherung der FDG (metabolic trapping). Eigene Abbildung.

GLUT-1 dient als Glukosetransporter für die Aufnahme von ^{18}F -FDG aus dem Plasma in die Zelle. Zu denjenigen Zellen, die ^{18}F -FDG vermehrt aufnehmen, gehören auch maligne, entartete Tumorzellen (41). ^{18}F -FDG reichert sich in den Tumorzellen dort an, wo der Stoffwechsel durch Hexokinase und Glukose-6-Phosphatase stattfindet. Die Hexokinase phosphoryliert ^{18}F -FDG zu ^{18}F -FDG-6-Phosphat, entgegenwirkend wandelt Glukose-6-Phosphatase das Glukose-6-Phosphat in Glukose um (wie in Abb. 6 dargestellt). Glukose kann nach der Phosphorylierung verstoffwechselt werden (Glykolyse). Da im Rahmen des ^{18}F -FDG jedoch keine Hydroxylgruppe am zweiten Kohlenstoffatom (wie bei Glukose) sitzt, sondern das Fluor-18-Atom, kann auch keine Verstoffwechslung des phosphorylierten ^{18}F -FDG erfolgen. Das ^{18}F -FDG-6-Phosphat also kann sich vor dem radioaktiven Zerfall nicht aus der Zelle herausbewegen („Metabolic trapping“ (46), siehe Abbildung 6). Es handelt sich bei dem ^{18}F -FDG-6-Phosphat folglich um ein sog. Endmetabolit. Infolge einer langsameren De-Phosphorylierung von ^{18}F -FDG-6-Phosphat zu ^{18}F -FDG reichert sich dieses also in Organen und vermehrt im Tumorgewebe in den Zellen an.

Das aufgenommene ^{18}F -FDG kann nun, infolge der die PET charakterisierenden Anwendung der Vernichtungsstrahlung (vgl. Abschnitt 1.2.1) aufgrund der sich aus dem radioaktiven Zerfall von ^{18}F in den Zellen ergebenden Bildgebung, verfolgt werden. So

können mithilfe der Verteilung von ^{18}F -FDG im Körper entsprechend der Glukose-Aufnahme sowie der Glukose-Phosphorylierung der Zellen (siehe Abbildung 6) Informationen über den Stoffwechsel der verschiedenen Gewebe entnommen werden. Abbildung 7 stellt ein koronares PET/CT Bild zur physiologischen Glukoseverteilung dar.

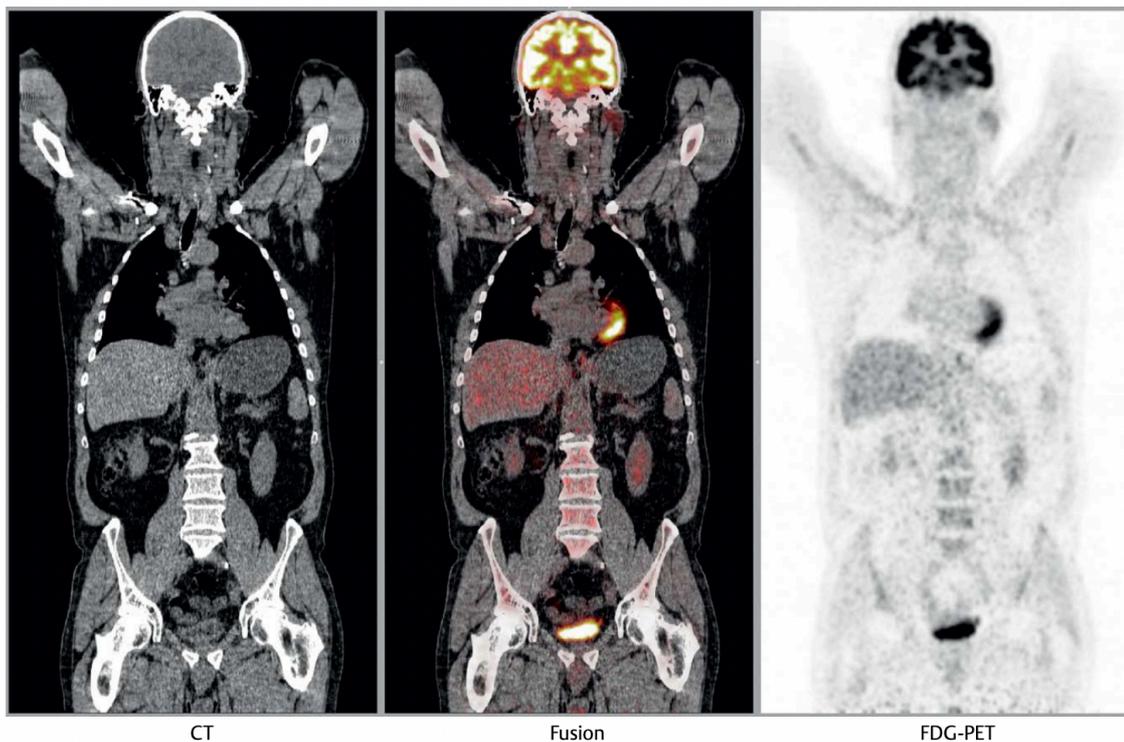


Abb. 7: Darstellung einer physiologischen Verteilung von ^{18}F -FDG in der Ganzkörper-PET/CT. Man beachte die intensive Aufnahme im Myokard und im Gehirn. Abbildung aus (74).

1.2.3 ^{18}F -FDG-Stoffwechsel in Tumorgewebe

Die gewonnenen Informationen über den Stoffwechsel spielen eine wichtige Rolle in der Detektion und frühen Diagnose von Tumorgewebe. Die Tumorzellen verbrauchen nämlich aufgrund ihres erhöhten Stoffwechsels vermehrt Glukose, sodass ein erhöhter Glukosebedarf und demnach auch eine höhere Anzahl an Glukosetransporterproteinen in einer Tumorzelle vorliegen (75,76). In gesundem Gewebe kommt es aufgrund der geringeren Konzentration der die Glykolyse fördernden Enzyme Hexokinase und Phosphofruktokinase sowie einer höheren Konzentration von Glukose-6-Phosphatase zu einer weniger ausgeprägten ^{18}F -FDG Aufnahme als in malignen Zellen (62,63). Auch in Leber und Darm kann es zu einer geringeren Anreicherung von ^{18}F -FDG kommen, da in diesen Geweben vermehrt Glukose-6-Phosphat vorliegt, welches das ^{18}F -FDG-6-

Phosphat wiederum de-phosphorylieren kann (46,71). Insgesamt kommt es zu einer stärkeren ^{18}F -FDG-6-Phosphat-Speicherung (Endmetabolit) in malignem Gewebe (77). Letztendlich kann so mit Hilfe der PET/CT die erhöhte ^{18}F -FDG-Speicherung in malignem Gewebe gemessen werden (30,78).

1.2.4 Messungen der Stoffwechselaktivität

Der gesteigerte Stoffwechsel führt im Tumorgewebe im Vergleich zu benignem Gewebe zu einer erhöhten Aufnahme von ^{18}F -FDG, welche die Glukosestoffwechselrate bei Tumoren widerspiegelt (79). Diese lässt sich anhand des standardisierten Uptake-Wertes (SUV-Wert) in der PET/CT messen (78). Der SUV-Wert dient der quantitativen Bestimmung der Stoffwechselaktivität von Tumoren anhand der Quantifizierung der Anreicherung von Radiopharmaka. Die SUV-Quantifizierung ist aufgrund der einfachen Art der Anwendung sowie der vergleichbaren Interpretierbarkeit bei komplexeren Fragestellungen weit verbreitet (80–83). Die quantitative Analyse kann die Genauigkeit und Konsistenz der onkologischen ^{18}F -FDG-PET verbessern, insbesondere bei der Beurteilung des Ansprechens des Tumors auf die Behandlung (84,85). Wenn der Tumor nur teilweise anspricht oder wenn kleine Veränderungen früh nach der Behandlung auftreten, bevor der volle Behandlungseffekt eingetreten ist, kann die visuelle Beurteilung problematisch sein (86). Subjektive Interpretationen können zu Unstimmigkeiten zwischen den Untersuchern führen, wodurch die Aussagekraft möglicherweise eingeschränkt wird. Diese Bedenken gelten nicht nur für die klinische Praxis, sondern auch für klinische Studien, bei denen man valide quantitative Daten erwartet. Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass die visuelle Beurteilung durch eine zusätzliche quantitative Analyse verbessert werden kann (87), ein Ansatz, für den sich die SUV bei der PET besonders gut eignet.

Zur Bestimmung des SUV-Wertes dient die vom PET im Patientengewebe gemessene Gewebekonzentration mittels folgender Formel:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivitätskonzentration (MBq/g)} \times \text{Körpergewicht (g)}}{\text{applizierte Aktivität (MBq)}}$$

Die tatsächliche Aktivitätskonzentration wird im Rahmen einer ausgewählten Region-of-Interest (ROI) durch die applizierte Aktivität geteilt und bezogen auf das jeweilige Körpergewicht, die jeweilige (fettfreie) Körpermasse oder -oberfläche des Patienten festgelegt (81,84). Unter Berücksichtigung des Zerfalls des Nuklids kann eine zeit- und gewichtsunabhängige Aktivitätsverteilung ermittelt werden.

Liegt ein SUV-Wert von 1 vor, hat sich die applizierte Aktivität gleichmäßig im Körper des Patienten verteilt. Bei einem SUV von < 1 hat sich die applizierte Aktivität weniger in der ausgemessenen Region angereichert als im restlichen Körper. Spiegelbildlich bedeutet ein SUV von > 1 , dass sich die applizierte Aktivität in der ausgemessenen Region vermehrt angereichert hat. Ein gesteigerter Uptake im Vergleich zum umliegenden Gewebe kann ein Hinweis auf einen Tumor sein. Zu berücksichtigen ist, dass in Organen wie dem Gehirn, Herzen, sowie der Niere und Blase aufgrund der jeweiligen Physiologie eine erhöhte Anreicherung von Glukose vorliegen kann (88,89). Daher wird bei einem erhöhten Uptake-Wert bei fokalen Läsionen, nicht jedoch bei den zuvor genannten Regionen, die Leber als Referenzwert herangezogen. Ein über diese hinausgehender SUVmax wird als verdächtig eingestuft.

Für die Bestimmung der ROI gibt es verschiedene Ansätze (84), die manuell durch den Untersucher festgelegt und umgesetzt werden. Die Form des Messvolumens entspricht dabei einer dreidimensionalen Ellipse (90) (Abb 8).

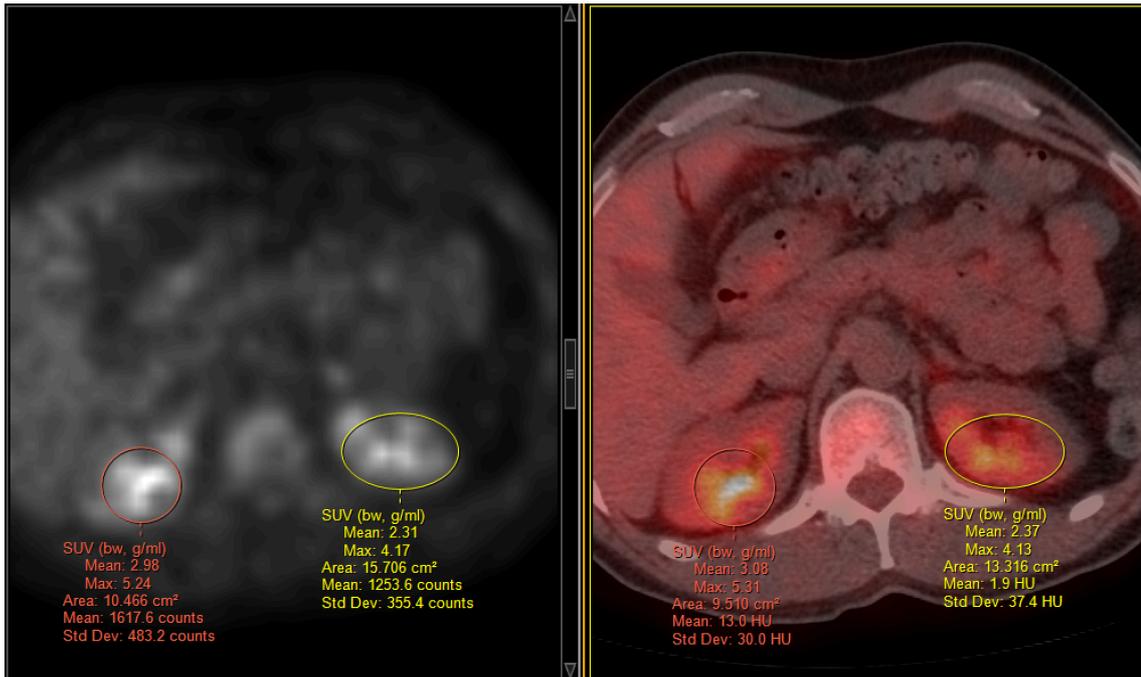


Abb. 8: Illustration der Messung des SUV. Abbildung aus (91).

Eine Angabe der Messmethode stellt das SUVmax dar. Bei diesem maximalen SUV-Wert wird in der ROI das Voxel mit der höchsten Aktivitätskonzentration gewählt. Dessen absolute Höhe ist von der Gerätetechnik, dem Algorithmus zur Schwächungskorrektur und der Bildrekonstruktionen der PET-Aufnahmen abhängig (92). Alternativ kann auf den mittleren SUV des gesamten PET-Tumorvolumens, sogenannten SUVmean, zurückgegriffen werden. Auch kann eine Region mit dem sogenannten SUVpeak bestimmt werden. Er wird definiert als durchschnittlicher SUV-Wert einer Region gleicher Größe (1 cm³ Volumen) um den Teil der gemessenen Veränderung mit der höchsten ¹⁸F-FDG-Aufnahme (was dem SUVmax entspricht) (76). Durch eine unterschiedliche Verteilung der Radionuklide entsteht auch eine inhomogene Verteilung der SUV-Werte. Dies ist in der schematischen Abbildung 9 erkennbar. Jeder SUV-Wert stellt einen Pixel in der Abbildung dar.

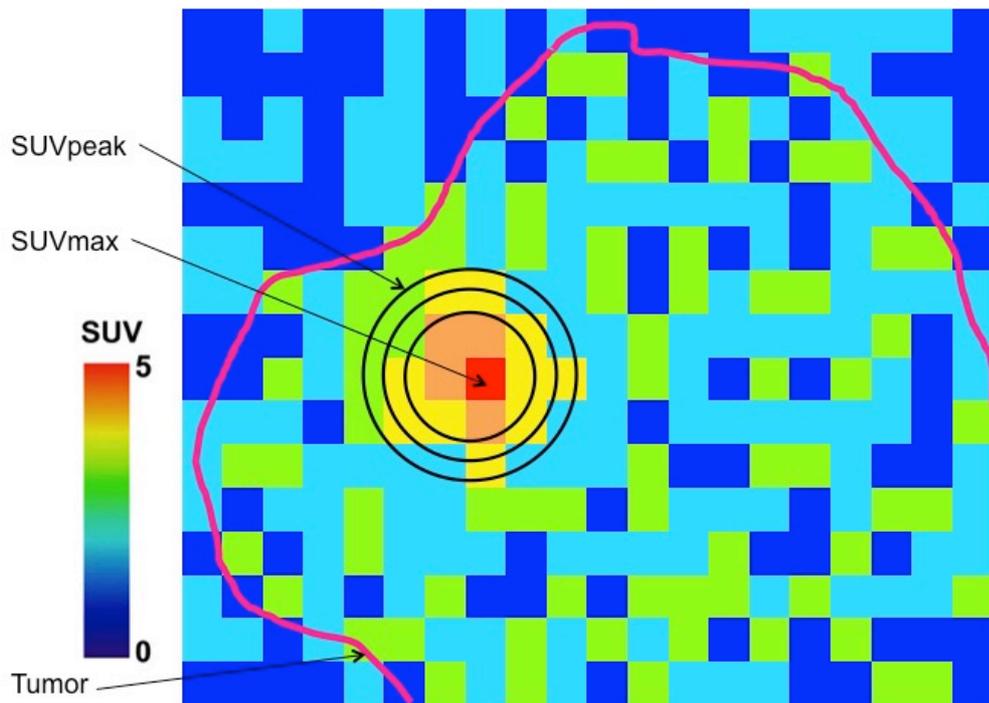


Abb. 9: Schematische Darstellung relevanter SUV-Prädiktoren. Eigene Abbildung in Anlehnung an (93).

Rekonstruktionsparameter, Partialvolumeneffekt, Uptake, Serum-Zuckerspiegel und Körperhabitus sind zusätzliche Faktoren, die den gemessenen SUV-Wert beeinflussen können (88,94). Die meisten Studien messen entweder die Veränderung des maximalen SUV (SUVmax) (95–97) oder des mittleren SUV (SUVmean) (98,99) des Tumors und folgen damit den Empfehlungen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (85) und des Cancer Imaging Program of the National Cancer Institute (100). Andere quantifizieren die Veränderung des Spitzen-SUV (SUVpeak) (101–103), wie von Wahl et al. in den Empfehlungen für PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) (84), den bisher umfassendsten Kriterien, vorgeschlagen. Wenige Studien messen die Veränderung des Gesamt-SUV (SUVtotal), das mit der gesamten metabolischen Aktivität im ^{18}F -FDG-PET in Verbindung gebracht wird (98,104,105). Anhand der relativen Veränderung des SUV lassen sich die Patienten in verschiedene PET-basierte Ansprechkategorien einteilen: Vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung und fortschreitende Erkrankung, wobei quantitative Schwellenwerte die verschiedenen Ansprechkategorien voneinander abgrenzen (z.B. ein Anstieg des SUV-Peaks um mehr als 30 % für die fortschreitende Erkrankung unter

Verwendung von PERCIST). Derartige Klassifizierungen des Ansprechens werden häufig als Leitfaden für nachfolgende Behandlungsentscheidungen verwendet und zur Beurteilung des klinischen Ergebnisses genutzt (95,106,107).

1.3 PET/CT

Im Folgenden wird die historische (1.3.1) und technische (1.3.2) Grundlage der PET/CT ausgeführt.

1.3.1 Historische Grundlage des PET/CT

Die Idee zur integrierten PET/CT in einer einzigen Untersuchungsmethode wurde in den frühen 90-er Jahren von Townsend und Nutt umgesetzt (108). Im Jahre 1998 wurde der erste Prototyp, der klinische CT- und PET-Scans in einem Gerät und Gehäuse anbot, in Knoxville entwickelt und von Mai 1998 bis Juli 2001 am University of Pittsburgh Medical Center (USA) getestet (109). In diesem Prototyp wurden in der dreijährigen Betriebszeit über 300 onkologische Patienten untersucht. Er bestand aus einem Einschicht-Spiral-CT-Scanner und einem rotierenden Partialringtomographen (109). Der PET-Teil und das CT wurden von getrennten Computern kontrolliert, während die Rekonstruktion der PET-Daten durch einen Algorithmus auf einem gemeinsamen Computer durchgeführt wurde (109). Die hohe Nachfrage und das klinische Interesse an dem fusionierten PET- und CT-Datensatz führten zu der Entwicklung eines überarbeiteten, kommerzielleren PET/CT Scanners (109). Dabei wurde insbesondere eine Veränderung der Patientenlagerung berücksichtigt, um fehlerhafte Ergebnisse zu verhindern (109). Man hat festgestellt, dass durch Anlagern der Arme an den Körper Strahlenhärtungsartefakte entstehen können, die zu falsch positiven ^{18}F -FDG-Messwerten führten. Ein Lagern der Arme über den Kopf des Patienten im PET/CT wurde standardisiert empfohlen (110). Im Jahr 2000 stellten Siemens Medical Solutions und CPS Innovations den ersten kommerziellen PET/CT-Scanner – biograph-BGO – vor (109). Weitere Versionen folgten (zweite und dritte Generation). Abbildung 10 zeigt die Darstellung eines kommerziellen PET/CT Geräts.

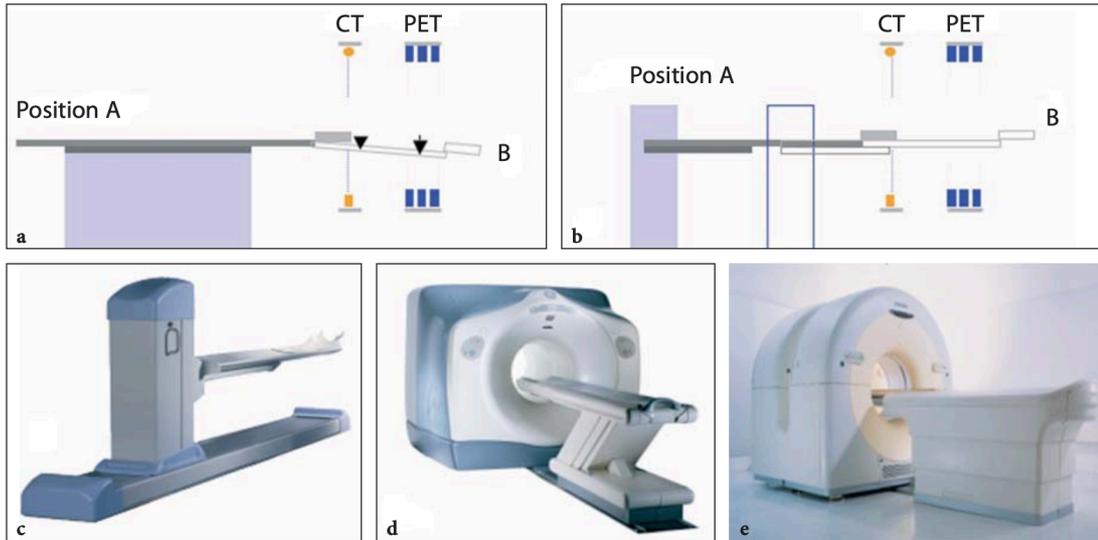


Abb. 10: Darstellung eines kommerziellen PET/CT Geräts. Abbildung aus (109).

1.3.2 Technische Grundlage der PET/CT

Die PET/CT vereint durch ihre kombinierte Untersuchung die anatomische Bildgebung des CT mit der Darstellung der Stoffwechselaktivität aus der PET. Die Untersuchungszeit bei Ganzkörperaufnahmen beträgt insgesamt ca. 30-40 Minuten. In Abbildung 11 ist eine PET/CT-Aufnahme schematisch dargestellt.

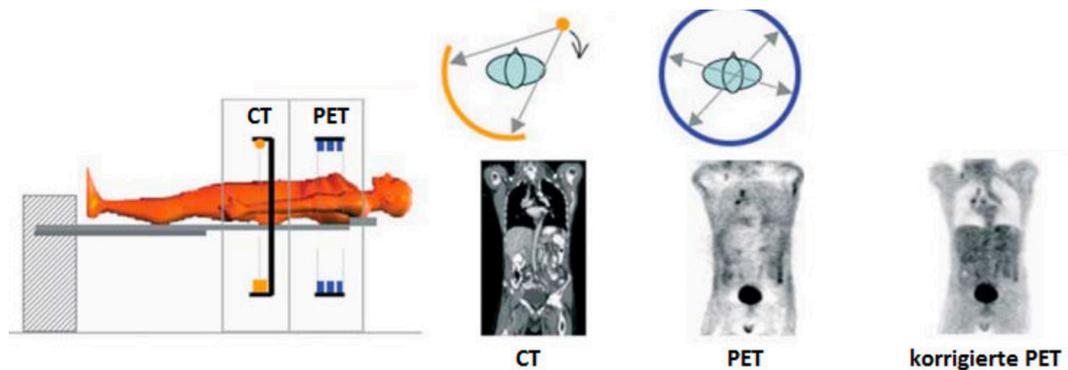


Abb. 11: Schematische Darstellung einer PET/CT Aufnahme. Abbildung aus (111).

Zu Beginn der Untersuchung erfolgt bei dem Patienten eine ca. 30 Sekunden andauernde CT-Untersuchung. Dazu scannt der fächerartige Röntgenstrahl des CTs den Körper (Teilkörper- oder Ganzkörperuntersuchung) des Patienten, wobei durch den Einsatz von

Kontrastmitteln die Dichteunterschiede der Strukturen in der CT-Bildgebung genauer dargestellt werden können. Unmittelbar daran anknüpfend und hintereinander mit einer integrierten Patientenliege angeordnet erfolgt die PET-Messung (vgl. Abschnitt 1.2.1). Diese Anordnung ist möglich, da die physikalischen Störsignale zwischen dem PET-Detektor und einem CT-System nur gering sind.

Da die detektierte Gammastrahlung eine unterschiedliche Schwächung aufweist – abhängig von ihrem Entstehungsort an der Oberfläche des Körpers (schwächer) oder im Körper (stärker), zum Beispiel wegen der Aufnahme durch kompakte Knochen –, wird eine sogenannte Schwächungskorrektur der Bilder vorgenommen (110). So kann einer Verfälschung der abgebildeten Verteilung der Radionuklide entgegengewirkt werden. Für die Schwächungskorrektur werden durch die CT erhaltene Dichtewerte des Gewebes (*Hounsfield*-Einheiten) zu einem Schwächungskoeffizienten umgerechnet. Dafür wird eine μ -map, eine Schwächungskarte des Körpers nach Carney und Kollegen (112), erstellt, wonach dem jeweiligen Gewebe entsprechend seiner Dichteverteilung der radioaktive Zerfall hinzugerechnet wird. Folglich liegt ein klinisch verwertbarer Datensatz („korrigierte PET“) vor (Abbildung 12).

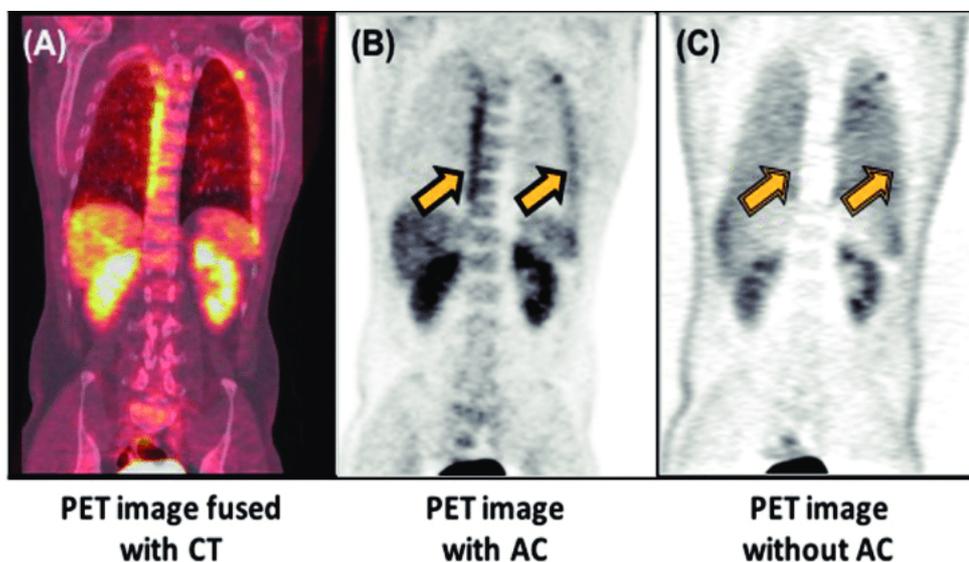


Abb. 12: Darstellung der korrigierten PET (Schwächungskorrektur; „attenuation correction/AC“). A) Erhöhte Tracer-Aufnahme an einer Seite der Lungengrenzen im fusionierten PET/CT-Bild; B) PET-Bild mit CT-basierter Schwächungskorrektur mit erhöhtem Aufnahmewert an den Lungengrenzen (Pfeile); C) das PET-Bild ohne Schwächungskorrektur zeigt keine erhöhte Aufnahme an denselben Stellen (Pfeile). Abbildung aus (113).

1.4 Kolonläsionen

Tumor ist ein deskriptiver Begriff für eine Ansammlung von Zellen, die unabhängig von der physiologischen Funktion oder dem Bedarf der sie umgebenden Strukturen wachsen. Zu den beiden charakteristischen biologischen Wachstumsmustern von malignen Tumoren gehört die Fähigkeit, (1) Gewebegrenzen zu überschreiten und in andere Strukturen einzudringen (Invasivität) und (2) Zugang zu Blut- und Lymphgefäßen oder anderen Strukturen zu erhalten, um Tumorzellen an entfernte Orte zu verbreiten und es diesen speziell ausgestatteten Zellen zu ermöglichen, zu überleben und neue entfernte Tumoren zu bilden (Metastasen). Wenn ein Tumor die Fähigkeit hat zu metastasieren, wird er als bösartiger Tumor (maligner Tumor) beschrieben. Benigne Tumore sind solche, die an ihrem ursprünglichen Ort verbleiben und nicht in andere Bereiche des Körpers infiltrieren. Sie breiten sich nicht auf lokale Strukturen oder entfernte Teile des Körpers aus (nicht-metastasierend) (114). Benigne Tumore neigen dazu, langsam zu wachsen und respektieren anatomische Grenzen. Im Gegensatz dazu wachsen semimaligne Tumore destruiierend und infiltrierend in die Umgebung ein. Nichtsdestotrotz metastasieren semimaligne Tumore ebenso wie die benignen Tumore nicht.

Kolorektale Läsionen können anhand ihrer pathologischen Merkmale als gutartig, potenziell bösartig (semimaligne) oder bösartig eingestuft werden. Die semimaligne Variante, bei der es nur zu einer Invasion kommt, aber keine Neigung zur späteren Bildung von Metastasen besteht, ist im Kolon nicht häufig (115,116). Die überwiegende Mehrheit der kolorektalen Tumoren ist epithelialen Ursprungs und entsteht an der Schleimhautoberfläche, wo sie anschaulich als Polyp sichtbar werden. Zu den gutartigen Polypen gehören nicht-neoplastische Polypen (z. B. hyperplastische, hamartomatöse oder entzündliche Polypen). Die potenziell bösartige Gruppe besteht aus adenomatösen Polypen. Sobald dysplastische Zellen in einem Polypen die Grenzen der Schleimhaut (Basalmembran und Muscularis mucosae) überschreiten und beginnen, in die Submukosa und die Muscularis mucosae einzudringen, entsteht ein echtes Karzinom mit dem Potenzial, Metastasen zu bilden. Tumoren nicht-epithelialen oder mesenchymalen Ursprungs sind vergleichsweise selten und umfassen u.a. Lipome, Lymphome, Karzinoide und Sarkome (115,116). Tabelle 1 stellt die Einteilung der Läsionen des Kolons unter Berücksichtigung der Malignitätsmerkmale dar.

Typ	Klasse	Unterklassifizierung
Gutartige Läsionen	Hyperplastische Polypen	-
	Nicht vererbte gastrointestinale Polyposis-Syndrome	Hyperplastische Polyposis
	Hamartome	-Juvenile Polypen -Cowden-Syndrom Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom -Cronkite-Canada-Syndrom
	Entzündete Polypen	-
Potenziell bösartige Läsionen/Syndrome	Adenomatöse Polypen	-Sporadisch auftretende Kolonkarzinome -erblich bedingte Kolonkarzinome
	Hereditäre adenomatöse Polyposis-Syndrome	-Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) -Attenuierte familiäre adenomatöse Polyposis (AFAP)
	Nicht vererbte gastrointestinale Polyposis-Syndrome	-Cronkite-Canada-Syndrom
	Vererbte hamartomatöse Polyposis-Syndrome	-Juvenile Polyposis-Syndrome -Peutz-Jeghers-Syndrom
Bösartige Läsionen	Epitheliale Karzinome des Kolons	-Sporadisch auftretende Kolonkarzinome -Familiäre Kolonkarzinome -Hereditäre nichtpolypöse Kolonkarzinome (HNPCC) -Familiäre/hereditäre Polyposis-Karzinome
Nicht-epitheliale Tumore des Kolons		
Gutartige Läsionen	Lipome und lipomatöse Polyposis	
Potenziell bösartige Läsionen/Syndrome	-Karzinoide/neuroendokrine Tumore -Gastrointestinale Stromatumore (GIST) -Noduläre lymphoide Hyperplasie des Kolons	
Bösartige Läsionen	Lymphom	
Sekundäre Tumore des Kolons		
Gutartige Läsionen	Endometriose	
Potenziell bösartige Läsionen	Leukämie Endometriose, die sich zu Krebs entwickelt	
Bösartige Läsionen	Lymphome Malignes Melanom Karzinome aus anderen Primärherden	

Tabelle 1: Einteilung der Läsionen des Kolons unter Berücksichtigung der Malignitätsmerkmale (117,118).

1.4.1 Benigne und semimaligne Läsionen

Adenome sind benigne Tumore der gastrointestinalen Schleimhaut. Klassische Adenome und serratierte Läsionen werden nach ihrem histologischen Typ unterteilt (119). Tabelle 2 führt das Risiko der malignen Transformationen bei Kolonpolypen auf.

	Häufigkeit	Karzinom
1. Klassisches Adenom		
a. Tubuläres Adenom (<25% zottenförmiges Wachstumsmuster)	28%	10%
b. Zottenförmiges Adenom (>75% zottenförmiges Wachstumsmuster)	4%	56%
c. Tubulovillöses Adenom (25-75% zottenförmiges Wachstumsmuster)	22%	29%
2. Serratiertes Adenom		
a. Hyperplastisches (metaplastischer) Polyp (ohne Dysplasie)	35%	0%
b. Sessiles serratiertes Adenom/ Polyp (ohne Dysplasie)	8%	<5%
c. Traditionell serratiertes Adenom	2%	<5%

Tabelle 2: Risiko der malignen Transformationen bei Kolonpolypen (119).

Adenome sind als niedriggradige dysplastische Läsionen definiert oder können im Laufe der Zeit eine niedriggradige Dysplasie entwickeln und schließlich zu einer hochgradigen Dysplasie und einem Karzinom führen. Da Adenome als Präkanzerosen einzustufen sind, wird eine vollständige endoskopische Entfernung empfohlen (117). Nur eine vollständige Polypektomie kann eine korrekte histologische Typisierung und ein adäquates Staging gewährleisten. Daher sollten Polypen immer vollständig entfernt werden, wie es nationale und internationale Richtlinien erfordern. Partielle Polypektomien sollten vermieden werden (117). Insbesondere im Kolon sind neben hyperplastischen Polypen ein Großteil der Befunde Adenome und sollten daher immer vollständig entfernt werden (Tabelle 3) (117).

Häufigkeiten im Kolon sind dadurch verzerrt, dass kleine hyperplastische Polypen oft nicht entfernt und damit nicht histologisch ausgewertet werden!

Magen (unter 72439 Fällen mit Magenbiopsien im Jahr 2016)

- **3647 tubuläre Adenome**
 - 7 Pylorusdrüsen-Adenome
 - 9 foveoläre Adenome
 - **3408 hyperplastische Polypen**
 - **5196 Fundusdrüsenpolypen (Elster'sche Drüsenkörperzysten)**
-

Duodenum (unter 34373 Fällen mit duodenalen oder peripapillären Biopsien im Jahr 2016)

- **1752 tubuläre Adenome**
 - 1 Adenom der Pylorusdrüse
-

Kolon (50559 Fälle mit Kolon Biopsien oder Polypektomien im Jahr 2016)

- **17490 tubuläre Adenome**
 - **Serratierte Läsionen**
 - 15329 hyperplastische (metaplastische) Polypen
 - 1532 sessile serratierte Adenome
 - 41 traditionell serratierte Adenome
-

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung von gastrointestinalen Polypen (120).

Submuköse Tumoren haben Ihren Ursprung in der Submukosa. Im oberen Gastrointestinaltrakt kommen sie häufiger vor als im Kolon (121). Bei den kolorektalen Tumoren werden submuköse Tumoren in nicht-epitheliale und Karzinoidtumoren unterteilt. Zu den nicht-epithelialen Tumoren gehören benigne Tumore (Leiomyom, Leiomyoblastom, Lipom, Lipomatosis, vaskuläre Tumore: Hämangiom, Lymphangiom) und maligne Tumoren (u.a. Leiomyosarkom). Da submuköse Tumoren häufig keine Symptome zeigen, werden sie zufällig bei einer Endoskopie oder bei bildgebenden Verfahren im Kolon gefunden. Der Patient zeigt dabei nur selten Symptome: gastrointestinale Blutungen können durch eine Erosion der Mukosa verursacht werden. Eine Verlegung des Kolon-Lumens oder eine Tumorinvagination können bei größeren Tumoren zu einem Ileus führen (121).

Lipome machen die meisten submukösen Tumore des Kolons und Rektums aus. Sie haben dabei einen Anteil von ca. 65 % aller Lipome des Gastrointestinaltrakts. Die Lokalisation von Lipomen ist hier vornehmlich im rechten Hemikolon zu finden, in 20% der Fälle kommen sie multipel vor. Die Inzidenz beträgt 0,2 bis 0,8 %. Bei der Endoskopie zeigen sich Lipome als rundliche, einfach oder mehrfach submuköse Tumore

mit einer Größe von 1 bis 3 cm. Sie sind festgewachsen, gelblich und haben eine glatte und weiche Beschaffenheit (121).

1.4.2 Maligne Läsionen

Die Mehrzahl der Adenokarzinome entwickeln sich im luminalen Gastrointestinaltrakt vom Magen bis zum supraanalen Rektum, wobei das Kolon und das Rektum stärker als der Magen oder der Dünndarm betroffen sind (118,122). Die Adenom-Karzinom-Sequenz beschreibt das schrittweise Fortschreiten von normalem zu dysplastischem Epithel bis hin zum Karzinom, welches mit der Anhäufung mehrerer klonal selektierter genetischer Veränderungen einhergeht (123). Bei malignen Läsionen im Kolon unterscheidet man wiederum zwischen Adenokarzinomen, Lymphomen und Metastasen. Den höchsten Prozentanteil besitzen mit 85-90 % die Adenokarzinome (123).

Kolorektale Adenokarzinome gehören in Deutschland zu den am häufigsten auftretenden malignen Tumoren, an denen jährlich etwa 64.000 Menschen erkranken und an den Folgen ca. 26.000 Menschen im Jahr versterben (124). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren, wohingegen kolorektale Adenokarzinome bei genetischer Belastung (hereditäre Syndrome; HNPCC, FAP) auch früher auftreten können (123,125). Die derzeitigen Inzidenzraten zeigen, dass bei einer von 19 Frauen und einem von 16 Männern im Laufe ihres Lebens ein Kolonkarzinom diagnostiziert wird (126). Maligne Lymphome hingegen sind sehr selten und machen nur 0,2-1% aller Kolonneoplasien aus (121).

Die Union for International Cancer Control (UICC) verwendet den Begriff Stadium, um das anatomische Ausmaß der Krankheit zu definieren. Folgende Stadien werden genutzt (127):

- Stadium 0: wird als Carcinoma in situ bezeichnet. Die Krebszellen befinden sich nur in der Schleimhaut oder der inneren Auskleidung des Kolons oder des Rektums.
- Stadium I: Der Tumor ist durch die Schleimhaut gewachsen und in die Muskelschicht des Kolons oder Rektums eingedrungen. Er hat sich nicht in angrenzendes Gewebe oder Lymphknoten ausgebreitet (T1 oder T2, N0, M0).

-
- Stadium IIA: Der Tumor ist durch die Wand des Kolons oder Rektums gewachsen, hat sich aber nicht auf das umliegende Gewebe oder die benachbarten Lymphknoten ausgebreitet (T3, N0, M0).
 - Stadium IIB: Der Tumor ist durch die Muskelschichten hindurch in die Bauchhöhlenauskleidung, das so genannte viszerale Peritoneum, eingewachsen. Er hat sich nicht auf die nahe gelegenen Lymphknoten oder anderswo ausgebreitet (T4a, N0, M0).
 - Stadium IIC: Der Tumor hat sich durch die Wand des Kolons oder des Rektums ausgebreitet und ist in nahe gelegene Strukturen eingewachsen. Er hat sich nicht auf die nahe gelegenen Lymphknoten oder anderswo ausgebreitet (T4b, N0, M0).
 - Stadium IIIA: Der Tumor ist durch die innere Auskleidung oder in die Muskelschichten des Darms eingewachsen. Er hat sich auf 1 bis 3 Lymphknoten oder auf einen Knoten aus Tumorzellen in Geweben um das Kolon oder das Rektum ausgebreitet, die keine Lymphknoten zu sein scheinen, aber nicht auf andere Körperteile übergreifen haben (T1 oder T2, N1 oder N1c, M0; oder T1, N2a, M0).
 - Stadium IIIB: Der Tumor ist durch die Darmwand oder in die umliegenden Organe und in 1 bis 3 Lymphknoten oder in einen Tumorknoten in Geweben um das Kolon oder das Rektum, die keine Lymphknoten zu sein scheinen, gewachsen. Er hat sich nicht auf andere Körperteile ausgebreitet (T3 oder T4a, N1 oder N1c, M0; T2 oder T3, N2a, M0; oder T1 oder T2, N2b, M0).
 - Stadium IVA: Der Tumor hat sich auf einen einzigen entfernten Teil des Körpers ausgebreitet, z. B. auf die Leber oder die Lunge (jedes T, jedes N, M1a).
 - Stadium IVB: Der Tumor hat sich auf mehr als einen Teil des Körpers ausgebreitet (jedes T, jedes N, M1b).
 - Stadium IVC: Der Tumor hat sich auf das Peritoneum ausgebreitet. Er kann sich auch auf andere Stellen oder Organe ausgebreitet haben (beliebiges T, beliebiges N, M1c).

Entsprechend der onkologischen Grundsätze (128) sollte im Stadium I des Kolonkarzinoms ein kurativer Therapieansatz verfolgt werden, wobei eine komplette chirurgische Resektion des Primarius anzustreben ist. Die Elemente der radikalen Resektion sind nicht durch randomisierte klinische Studien belegt, sondern beruhen auf

großen, retrospektiven Analysen und internationaler Konsensbildung (128). Unter Berücksichtigung der onkologischen Grundsätze sollte das regionäre Lymphabflussgebiet mit einer Exzision von zwölf oder mehr Lymphknoten (totale mesokolische Exzision), angemessenem Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe und einer en-bloc-Resektion von tumoradhärenten Organen erfolgen (128). Bei einem kurativ entfernten Kolonkarzinom im Stadium I ist eine adjuvante Chemotherapie nicht indiziert (128). Nach radikaler, chirurgischer Entfernung des Primarius fällt die Lokalrezidivrate niedrig aus.

Auch im Stadium II ist das Therapieziel kurativ. Im UICC-Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden, die bei Patienten mit höherem Rezidivrisiko (T4, Tumorperforation/- einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) empfehlenswert ist (128). Im UICC-Stadium III ist das Ziel nach radikaler, chirurgischer Resektion des Primärtumors eine R0-Situation zu erreichen. Anschließend sollte eine adjuvante Chemotherapie erfolgen (128). Bei einem Viertel der Patienten im UICC-Stadium IV mit synchron hepatisch metastasiertem, kolorektalem Karzinom ist eine Heilung potentiell möglich (118). Auch bei Patienten mit hepatischem Rezidiv ist eine Heilung möglich (128).

1.5 Ziele der Studie

Aus der klinischen Routine ist bekannt, dass aufgrund wachsender PET/CT-Untersuchungszahlen gleichzeitig ein vermehrt inzidenteller, fokaler FDG Uptake in verschiedenen Regionen des Körpers, insbesondere im Kolon auftritt. Dies kann zu zusätzlichen potenziell schädlichen diagnostischen Untersuchungen führen. Bis heute gibt es keine allgemeine Handlungsempfehlung, wie mit dem inzidentellen, fokalen FDG-Uptake im Kolon zu verfahren ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu untersuchen, ob die zusätzlichen morphologischen Informationen aus der kontrastmittelgestützten CT-Untersuchung für die weitere Charakterisierung der inzidentellen fokalen FDG-Aufnahme im Kolon in der ¹⁸F-FDG PET/CT-Untersuchung von Nutzen sein können.

2 Material und Methoden

Im Folgenden werden zunächst das Ethikvotum (2.1) und die Auswahlkriterien für das Patientenkollektiv (2.2) vorgestellt, bevor im Anschluss die Erläuterungen des PET/CT-Protokolls (2.3), der durchgeführten Koloskopie (2.4) sowie der Auswertung (2.5) und der Statistik (2.6) erfolgen.

2.1 Ethikvotum

Diese retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission Düsseldorf (Studiennummer 5474) am 02. Mai 2016 genehmigt. Die Studie folgte den Empfehlungen und Richtlinien der Ethikkommission und wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes und den einschlägigen lokalen Vorschriften durchgeführt. Die Daten der Patienten wurden streng vertraulich behandelt und vor der Auswertung pseudonymisiert.

2.2 Patientenkollektiv

Für das Patientenkollektiv der Studie wurde als erstes eine Datenbankabfrage im PACS des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt, um alle infrage kommenden Patienten zu identifizieren. Maßgeblich war, dass die Patienten sich einer kontrastmittelgestützten ^{18}F -FDG-PET/CT sowie in einem daran anschließenden Zeitraum von maximal sechs Monaten einer Koloskopie unterzogen hatten. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen der Durchführung der PET/CT und der Koloskopie betrug 52 ± 58 Tage.

Daraus ergab sich ein Studienkollektiv von insgesamt 155 Patienten. Von diesen 155 Patienten wurden 30 Patienten ausgeschlossen, bei denen die Koloskopie aufgrund mangelnder Vorbereitung der Patienten und damit fehlender Aussagekraft abgebrochen wurde. Insgesamt wurden also 125 Patienten in die endgültige Analyse eingeschlossen, von denen 53 Frauen und 72 Männer in einem Altersbereich von 33 bis 82 Jahren waren. Das Durchschnittsalter betrug $62,9 \pm 10,6$ Jahre.

Bei 39 der Patienten waren gastrointestinale Tumore (primäres Staging und Nachsorge) der Grund für die ^{18}F -FDG-PET/CT Untersuchung. Weitere Indikationen waren: Krebs

unbekannter Herkunft (CUP) bei 19 Patienten, Lungenkrebs bei 14 Patienten, Lymphome und Fieber unklarer Genese bei jeweils neun Patienten, das Vorliegen von Melanomen bei sieben Patienten, Pankreaskarzinome bei drei Patienten sowie andere Indikationen bei den weiteren 25 Patienten.

Die die Endoskopie durchführenden Untersucher waren hinsichtlich der Ergebnisse der PET/CT-Untersuchungen unverblindet.

2.3 PET/CT Protokoll

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden mit einem Biograph mCT PET/CT 128 (Siemens Healthcare GmbH, Deutschland) untersucht. Alle Patienten erhielten 70 Sekunden nach intravenöser Verabreichung von 100 ml eines jodierten Kontrastmittels (Accupaque 300; GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, Deutschland) eine full-dose Ganzkörper PET/CT-Untersuchung. Um die Strahlenexposition zu verringern, wurden die vom Hersteller gelieferten Dosisreduktionslösungen CareKV und CareDose 4D verwendet. Die folgenden Voreinstellungen wurden für die Bildaufnahme festgelegt: 120 kV, 210 mAs, Kollimation $128 \times 0,6$ mm, Abstand 0,8, Schichtdicke 5 mm.

Die PET-Daten wurden in jeder der bis zu sieben Bettpositionen (axiales Sichtfeld 21,8 cm, Matrixgröße 256×256) mit zwei Minuten Scanzeit akquiriert. Die iterative Bildrekonstruktion unter Verwendung der geordneten Teilmengenerwartungsmaximierung (OSEM) wurde mit drei Iterationen, 21 Teilmengen und einem 4 mm Gauß-Filter durchgeführt.

2.4 Koloskopie

Alle final in diese Studie eingeschlossenen Patienten erhielten nach spezifischer Darmvorbereitung eine Endoskopie des gesamten Kolon-Rahmens sowie des terminalen Ileums. Bei verdächtigen bzw. auffälligen Befunden erfolgte eine Probenentnahme, gefolgt von einer histopathologischen Aufarbeitung der jeweiligen Proben.

Es erfolgte zuvor eine adäquate Darmreinigung des Kolons mit nicht resorbierbaren Elektrolytlösungen (Polyethylenglykol) oder Natriumphosphatlösungen für die detaillierte Beurteilung des Kolons. Zudem erfolgte in einigen Fällen eine perianale Schnellreinigung mit Klysmen oder Hebe-Senk-Einläufen für die Sigmoidoskopie.

2.5 Auswertung

Die ^{18}F -FDG-PET/CT-Datensätze wurden unabhängig voneinander von zwei Radiologen, die eine mehrjährige (drei- und neunjährige) Erfahrung im Umgang mit der Befundung von PET/CT-Untersuchungen hatten, auf einer syngo.via-Workstation (*Siemens Healthcare GmbH*, Deutschland) ausgewertet und analysiert. Dafür überprüften sie den ^{18}F -FDG-PET-Datensatz als Suchsequenz auf eine erhöhte ^{18}F -FDG-Aufnahme im Kolon. Sofern dies der Fall war, wurden das Muster (fokal, diffus oder segmental) und der Grad der Kolonaufnahme bewertet und lokalisiert (terminales Ileum, Coecum, Colon ascendens, Leberflexur, Colon transversum, Milzflexur, Colon descendens, Sigmoid, Rektum, Anus oder ganzes Kolon).

Das Muster der ^{18}F -FDG-Aufnahme auf nicht schwächungskorrigierten Bildern wurde definiert als (1) fokal: einzelne Herde mit intensiver Aufnahme im Kolon, (2) segmental: anhaltender Aufnahmebereich ohne scharfe Grenzen, (3) diffus: Bereich der Aufnahme ist größer als einer der vordefinierten Bereiche.

Anschließend wurden die maximalen standardisierten Aufnahmewerte (SUVmax) in diesen Regionen gemessen. Für die Messungen wurden ROIs manuell in axialen Schichten eingezeichnet und von der Software automatisch an ein 3D Volume-of-Interest (VOI) mit einem Schwellenwert von 40% angepasst. Der feste Schwellenwert entsprach daher 40 % des maximalen standardisierten Aufnahmewerts (SUVmax) in der Läsion.

Entsprechend der Lokalisation der FDG-Aufnahme wurden die CT-Befunde überdies folgend bewertet: (1) Wandverdickung, (2) intraluminaler Knoten und (3) Kontrastmittelanreicherung. Der maximale Durchmesser der verdächtigen Läsionen wurde in der Rekonstruktion gemessen, die den Tumor bestmöglich darstellte. Im Rahmen einer Konsenslesung wurden entsprechende Diskrepanzen behoben.

Die endoskopischen und histopathologischen Eigenschaften der benignen, prä- und malignen Läsionen wurden anhand der standardmäßigen histopathologischen Malignitätskriterien und der klinischen Auswirkungen bezogen auf Änderungen im Bereich der Nachsorge in drei Gruppen kategorisiert (129): Die erste Gruppe umfasste benigne Tumore, wie zum Beispiel Adenome ohne oder mit geringgradigen intraepithelialen Neoplasien, Lipome, hyperplastische Polypen und uncharakteristische

Schleimhautläsionen. Die zweite Gruppe enthielt prämaligne Läsionen, die zu einer erneuten Resektion oder einem verkürzten Intervall für die Nachsorgekoloskopie führten. Dazu gehören zum Beispiel oligotubuläre Adenome, serratierte Adenome, sessile Adenome und tubulovillöse Adenome, Adenome/Polypen mit hochgradigen intraepithelialen Neoplasien. Die dritte Gruppe bestand aus malignen Läsionen, die eine sofortige weitere onkologische Therapie erforderten. Diese Gruppen dienten als Referenzstandard für die weiteren Auswertungen.

Zur Bewertung der Auswirkungen der aus der kontrastmittelgestützten CT abgeleiteten morphologischen Informationen wurde in einem zweistufigen Verfahren die Korrelation zwischen den ^{18}F -FDG-PET/CT-Befunden und dem Referenzstandard ermittelt: Zunächst wurde die Aufnahme von fokalen Tracern untersucht. Ein richtig-positiver Befund wurde definiert als fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme mit korrespondierender maligner oder prämaligener Läsion bei der Koloskopie in demselben Abschnitt oder derselben Region. Ein falsch-positiver Befund wurde als fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme ohne korrespondierende oder benigne Läsion bei der Koloskopie definiert. Ein falsch-negativer Befund wurde als segmentale, diffuse oder keine ^{18}F -FDG-Aufnahme bei relevantem koloskopischen Befund definiert.

Anschließend wurde die kombinierte Analyse der fokalen Tracer-Aufnahme im PET und der CT-Befunde untersucht. Ein richtig-positiver Befund wurde als fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme mit korrelierenden CT-Befunden (Wandverdickung, intraluminaler Knoten, Kontrastmittelanreicherung) und einer korrespondierenden malignen oder prämaligen Läsion bei der Koloskopie im selben Abschnitt oder in derselben Region definiert. Hierbei mussten alle drei pathologischen Veränderungen (Wandverdickung, intraluminaler Knoten, Kontrastmittelanreicherung) im CT vorhanden sein. Ein falsch-positiver Befund wurde in der Koloskopie als fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme mit korrelierenden CT-Befunden ohne korrespondierende oder benigne Läsionen (benigne Tumorkläsionen wie Adenome sowie benigne Veränderungen wie Erosionen, Narben oder Atrophien) definiert. Ein falsch-negativer Befund wurde definiert als segmentale, diffuse oder keine ^{18}F -FDG-Aufnahme oder eine fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme ohne oder mit nur einem oder zwei korrelierenden CT-Befunden bei relevanten Koloskopie-Befunden.

2.6 Statistik

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung von IBM SPSS Version 22 (IBM Inc., Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Die Datenanalyse erfolgte sowohl patientenbezogen als auch läsionsbezogen. Eine deskriptive Analyse wurde durchgeführt, wobei die Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt wurden. Zur Bestimmung der Signifikanz von Unterschieden in der Genauigkeit zwischen beiden Bewertungen wurde der McNemar-Test verwendet. Die Unterschiede im SUVmax zwischen den vier Untergruppen (maligne, prä-maligne, benigne und falsch-positive Läsionen) wurden mittels 1-way-ANOVA auf die statistische Signifikanz untersucht. Zusätzlich wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet. Ein $p < 0.05$ wurde als Signifikanzniveau festgelegt.

3 Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse zum Nutzen morphologischer Informationen aus der kontrastmittelgestützten CT-Untersuchung zur weiteren Charakterisierung der inzidentellen fokalen Tracer-Aufnahme im Bereich der Kolonwand bei ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen dargestellt.

3.1 ^{18}F -FDG-Aufnahmeverteilung und -lokalisierung

Bei 38,4% (48/125) der Patienten wurde eine fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme im Kolon innerhalb von 67 Läsionen beobachtet, während bei 14,4% (18/125) aller Patienten eine segmentale und bei 29,6% (37/125) der Patienten eine diffuse ^{18}F -FDG-Aufnahme festgestellt wurde.

3.2 Koloskopiebefunde

Im Rahmen der Koloskopie wurden bei diesen 125 Patienten insgesamt 322 Läsionen festgestellt. Während darunter 125 benigne, nicht polypoide und nicht entzündliche Läsionen diagnostiziert wurden, waren weitere 66 Läsionen entzündlich (z.B. Ischämie, Kolitis, Erosionen, Ulzera). Insgesamt wurden 99 polypoide Läsionen endoskopisch nachgewiesen, darunter 66 Adenome mit geringgradiger Dysplasie, 13 tubulovillöse Adenome, zehn hyperplastische Polypen, vier sessile Adenome, vier serratierte Adenome und zwei oligotubuläre Adenome. Maligne Läsionen waren in Form von acht neu diagnostizierten Adenokarzinomen, zwei rezidivierenden Analkarzinomen und einem lymphatischen Tumor durch ein bekanntes Tonsillen-Lymphom, folglich bei insgesamt 9% (11/125) der Patienten endoskopisch vorhanden. In fünf Fällen wurde bei der Koloskopie die Graft-versus-Host-Krankheit, sowie weitere drei Läsionen, diagnostiziert.

3.3 Korrelation ^{18}F -FDG-Aufnahme und Koloskopie

Die angeführten diagnostizierten malignen Läsionen wurden in 82% (9/11) der Fälle durch die fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme festgestellt. In einem Fall wurde ein kleines (5 mm), im Colon ascendens lokalisiertes Siegelringzellkarzinom aufgrund fehlender ^{18}F -FDG-Aufnahme übersehen. In einem anderen Fall wurde ein lymphatischer Tumor im terminalen Ileum und Coecum aufgrund einer diffusen ^{18}F -FDG-Aufnahme im gesamten Kolon nicht entdeckt (Abb. 13).

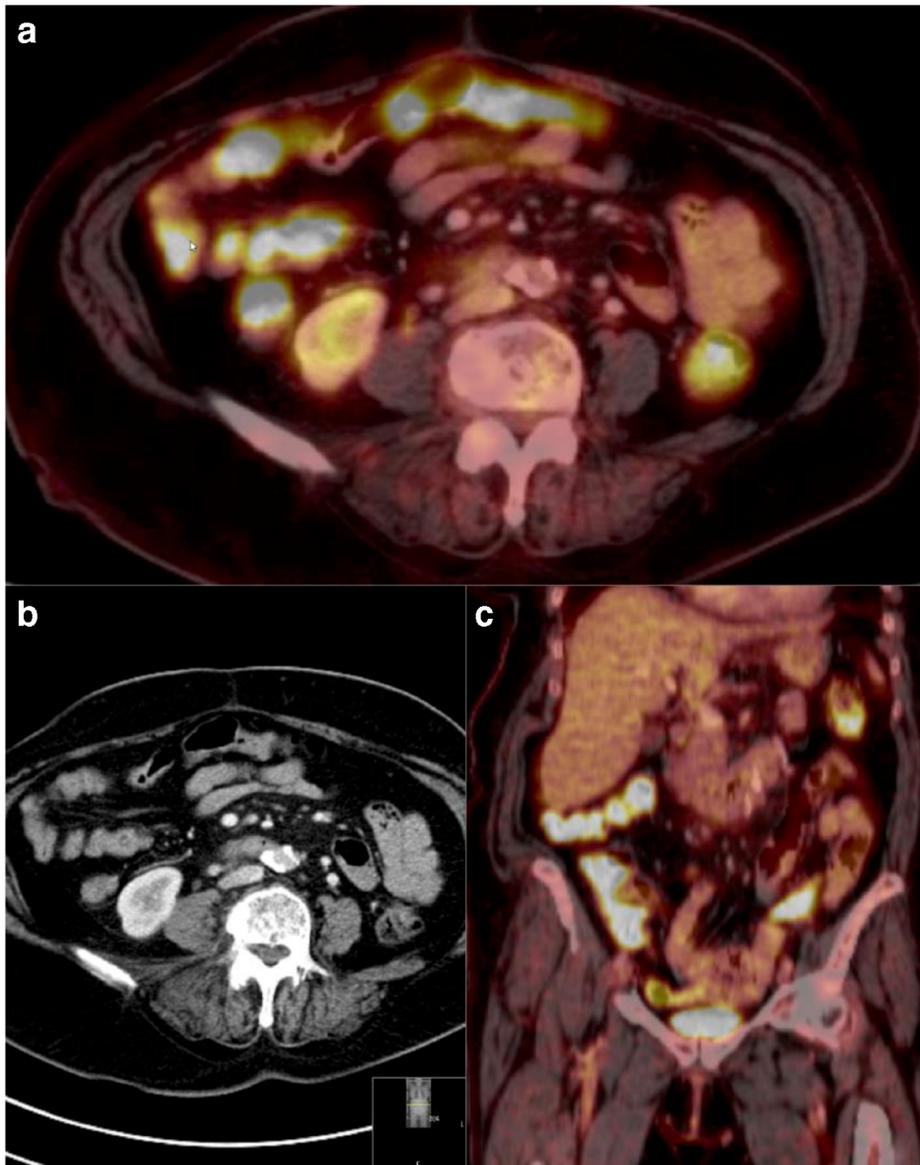


Abb. 13: Eine 70-jährige Patientin mit Lungenkrebs und Lymphomen in der Vorgeschichte. Ein lymphatischer Tumor im terminalen Ileum und Zökum wurde aufgrund einer diffusen ^{18}F -FDG-Aufnahme im gesamten Kolon durch die Bildgebung nicht entdeckt (a und c). Orale Hypoglykämie-Medikamente wie Metformin könnten der Grund für das Vorhandensein einer diffusen Aufnahme sein, da sie bekanntermaßen die FDG-Aufnahme im Kolon erhöhen. Außerdem wurden im CT keine verdächtigen Befunde festgestellt (b). Endoskopisch wurde bei der Ileokoloskopie ein lymphatischer Tumor des terminalen Ileums und des Kolons (siehe Ergebnisse) festgestellt und histopathologisch nachgewiesen.

Insgesamt wurden 23 präkanzeröse Läsionen endoskopisch detektiert, von denen 39% (9/23) durch die fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme nachgewiesen wurden. 14 prämaligene Läsionen mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie wurden übersehen, darunter tubulovillöse Adenome (n = 6), serratierte Adenome (n = 4), sessile Adenome (n = 3) und ein oligotubuläres Adenom (n = 1).

Somit wurden 54% (18/34) aller Läsionen mit Auswirkungen auf das kurz- oder langfristige Patientenmanagement allein durch die fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme nachgewiesen, was zu einer Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Genauigkeit von 54%, 69%, 29%, 85% und 65% führte. Die durchschnittliche Größe der entdeckten prämaligen Läsionen betrug $21,25 \text{ mm} \pm 13,56 \text{ mm}$, während die durchschnittliche Größe der nicht entdeckten prämaligen Läsionen $14,72 \text{ mm} \pm 9,24 \text{ mm}$ betrug.

3.4 Korrelation ^{18}F -FDG-Aufnahme mit CT-Informationen und Koloskopie

Die durch die fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme entdeckten malignen Läsionen zeigten bei der kontrastmittelgestützten CT-Untersuchung eine Wandverdickung, intraluminalen Knoten und eine vermehrte Kontrastmittelanreicherung auf. (Abb. 14).

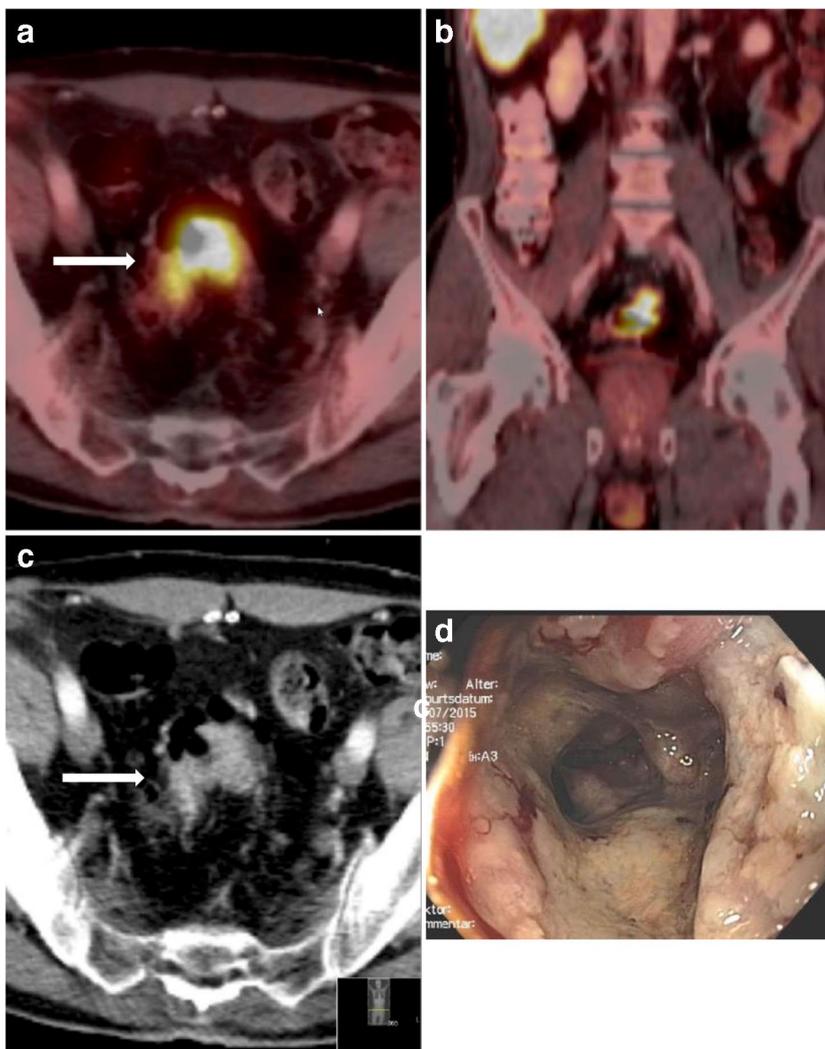


Abb. 14: Ein 75-jähriger Patient mit einem Sigmakarzinom (weißer Pfeil). Das Karzinom zeigt eine starke ^{18}F -FDG-Aufnahme (a und c) mit korrelierenden CT-Befunden wie Wandverdickung, intraluminaler Knoten, Kontrastmittelanreicherung (b). Das Karzinom ist in der Koloskopie deutlich sichtbar (d).

Von den neun präkanzerösen Läsionen, die durch die fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme entdeckt wurden, wurden drei aufgrund fehlender CT-Befunde als falsch-negativ eingestuft (Abb. 15), was zu einer Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Genauigkeit der fokalen ^{18}F -FDG-Aufnahme mit korrelierenden CT-Befunden von 38%, 90%, 50%, 86% und 80% führte. Die Unterschiede zwischen den beiden Algorithmen waren statistisch signifikant ($p = 0,0001$).

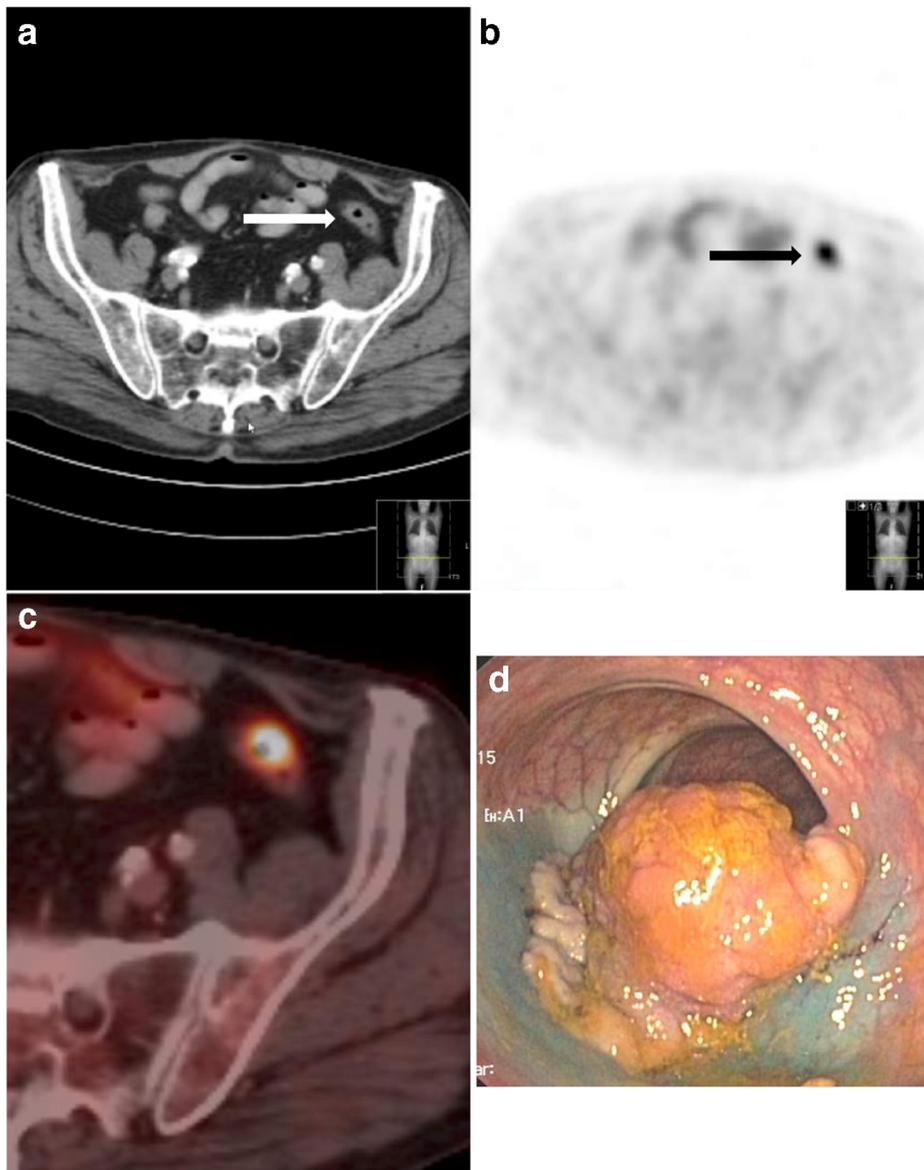


Abb. 15: Ein 72-jähriger Patient mit einem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich. Eine fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme ist im Bereich des absteigenden Kolons/Sigmoids zu sehen (b und d). Im CT zeigt sich die Darmwand unauffällig (a), aber bei der Koloskopie wurde an dieser Stelle ein tubulo-zottenförmiges Adenom entdeckt (d).

3.5 Größe und SUVmax der Läsionen

Der SUVmax bei malignen Läsionen betrug $15,22 \pm 10,9$, $9,36 \pm 4,92$ bei prämaligen Läsionen und $6,95 \pm 4,5$ bei benignen Läsionen. Bei falsch-positiven Läsionen lag der SUVmax bei $6,68 \pm 2,63$ (Abb. 16). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den vier Untergruppen (maligne, prämaligne, benigne und falsch-positive Läsionen) festgestellt.

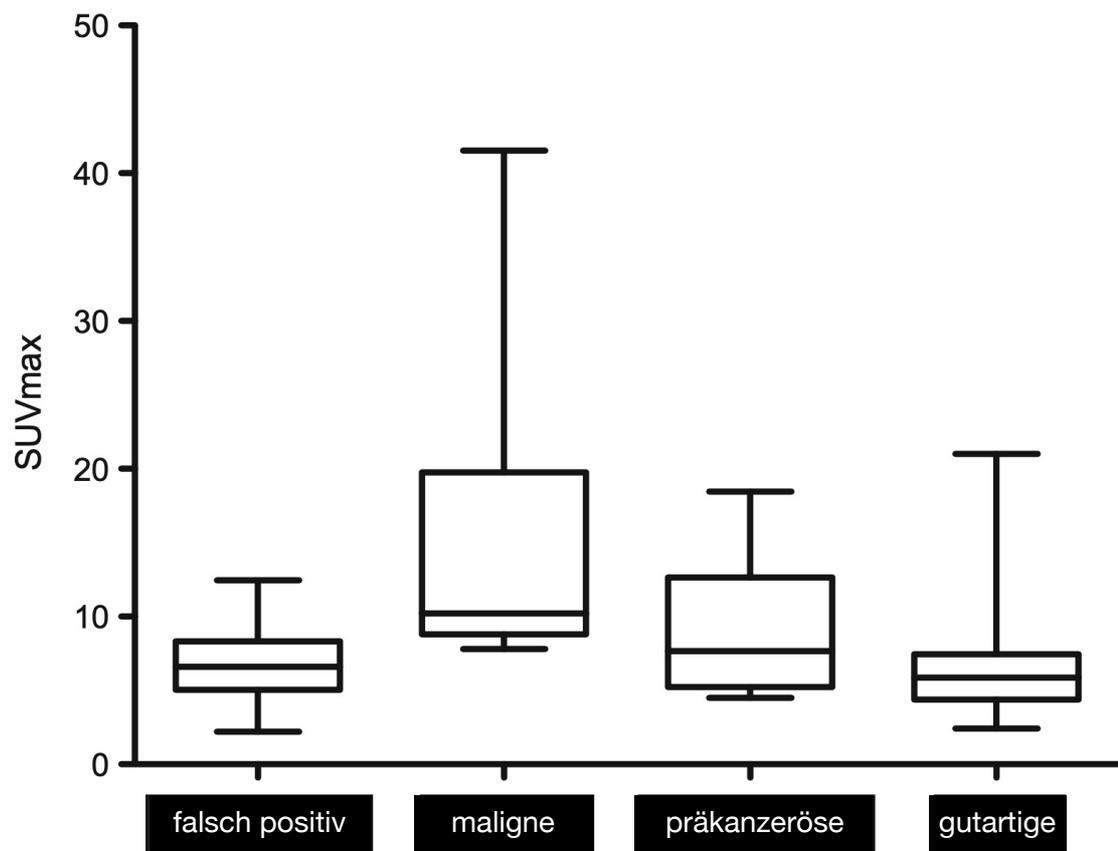


Abb. 16: Inzidentelle ^{18}F -FDG-Aufnahme in den Untergruppen der falsch-positiven Fälle, der malignen, prämaligen und benignen Fälle. Zwischen den verschiedenen Gruppen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen ^{18}F -FDG-Aufnahme festgestellt.

4 Diskussion

Abschließend werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie über den Nutzen morphologischer Informationen aus der kontrastmittelgestützten CT-Untersuchung zur Charakterisierung der inzidentellen fokalen Kolonaufnahme bei ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchungen diskutiert. Die Ergebnisse zeigen, dass die kontrastmittelgestützte CT-Untersuchung der PET/CT Untersuchung die Spezifität für die Charakterisierung von malignen und prämaligen Kolonläsionen auf Kosten der Sensitivität erhöht. Bei jedem Patienten mit fokaler ^{18}F -FDG-Aufnahme im Kolon sollte daher eine zusätzliche Koloskopie durchgeführt werden.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Charakterisierung der inzidentellen ^{18}F -FDG-Aufnahme im Kolon erweist sich im klinischen Alltag als äußerst schwierig. So kann eine ausgeprägte fokale Aufnahme eine Malignität vortäuschen, eine hohe diffuse Aufnahme kann hingegen die Erkennung relevanter Läsionen behindern. Bezüglich der Detektion von Läsionen im Kolon zeigten die Ergebnisse, dass die Koloskopie dem PET/CT nach wie vor überlegen ist. Bei insgesamt 125 Patienten wurden 99 prä maligne und elf maligne Läsionen endoskopisch nachgewiesen. Im Ergebnis konnte bei 38,4% (48/125) der Patienten in 67 Läsionen eine fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme festgestellt werden. Bei elf Patienten wurden maligne Läsionen endoskopisch und histopathologisch diagnostiziert, neun von diesen wurden durch die fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme nachgewiesen. Insgesamt wurden 34 Läsionen, entweder prä- oder maligne, mit Auswirkungen auf das kurz- oder langfristige Patientenmanagement festgestellt. Von den prämaligen wurden 14, von den malignen Läsionen zwei übersehen. Die Sensitivität betrug 54%, die Spezifität konnte mit 69% festgestellt werden. Der PPV, NPV und die diagnostische Genauigkeit für die alleinige ^{18}F -FDG-Aufnahme für diese kombinierte Gruppe betragen 29%, 85% und 65%. Entsprechende Ergebnisse für die fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme mit korrelierenden CT-Befunden waren 38%, 90%, 50%, 86% und 80%. Dies führte zu einem statistisch signifikanten Unterschied für die diagnostische Genauigkeit ($p = 0,0001$). Durch die Analyse zusätzlicher morphologischer Informationen aus der kontrastmittelgestützten CT-Bildgebung kann die Spezifität der fokalen ^{18}F -FDG-Aufnahme im Kolon für präkanzeröse und kanzeröse Läsionen zwar gesteigert werden, führt jedoch gleichzeitig

zu einem nicht unerheblichen Verlust an Sensitivität. Daher sollte jede fokale ¹⁸F-FDG-Aufnahme im Bereich des Kolons ergänzend mit Hilfe der Koloskopie überprüft werden. Neben der rein visuellen Komponente hat die zusätzliche Koloskopie den Vorteil, dass von visuell auffälligen Befunden unmittelbar Proben entnommen werden können. Diese können in der Folge weiter histopathologisch untersucht werden. Dabei hängt die Qualität der Koloskopie von verschiedenen Faktoren ab, wie zum Beispiel der Erfahrung des Untersuchers, der Darmvorbereitung oder der Gerätetechnik.

4.2 Vergleich mit gegenwärtigen Studien

Auch im Vergleich mit anderen Studien zeigt sich, dass die Koloskopie generell eine hohe Sensitivität für die Detektion von Läsionen im Kolon hat. So fand sich in der Studie von Rex et al., in der die Sensitivität zur Erkennung von kolorektalen Karzinomen zwischen der Koloskopie und dem Bariumeinlauf verglichen wurde, bei der Koloskopie eine Sensitivität von 95 % (130). In einer Studie von Nowicki et al., welche die Untersuchungen Koloskopie und PET/CT zur Diagnose des kolorektalen Karzinoms vergleicht, wurde bei der Koloskopie eine Sensitivität von 80 % erreicht, während das PET/CT bei der Diagnose des kolorektalen Karzinoms nur eine Sensitivität von 65 % aufwies (131). In der bereits zuvor genannten Studie von Rex et al. lag die Sensitivität für die Koloskopie bei kolorektalen Karzinomen, die durch einen Gastroenterologen durchgeführt wurde, bei 97,3 %, während die Sensitivität bei Nicht-Gastroenterologen bei 87 % lag (130). Gleichzeitig waren die Risiken der Koloskopie, wie zum Beispiel Nach-/Blutungen oder Darmperforation gering.

Um die Effizienz der Screening Koloskopie für kolorektale Karzinome grundsätzlich zu bewerten und zu prüfen, sammelten Bokemeyer et al. im Rahmen ihrer Studie in einem bundesweiten Online-Register Daten über einem Zeitraum von 39 Monaten. Dabei wurden insgesamt 269.144 Koloskopien von asymptomatischen Patienten im Alter von 55 bis 99 Jahren ausgewertet (132). Tubulovillöse Adenome wurden zum Beispiel in 3,5 % des Patientenkollektivs gefunden. Hingegen wurden in der vorliegenden Studie 10,4 % tubulovillöse Adenome festgestellt. In der Studie von Bokemeyer et al. wurden insgesamt bei etwa 20% der Patienten Neoplasien im Kolon entdeckt (132) – in der vorliegenden Studie war die Anzahl der daran erkrankten Patienten deutlich höher; es wurden etwa 88 % identifiziert. Der Grund für die deutlich höhere Anzahl an Patienten

mit neuentdeckten Neoplasien im Kolon in der vorliegenden Studie könnte zum einem an dem höheren Durchschnittsalter der Patienten (62,9) liegen und zum anderen durch unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien bedingt sein. So wurden in der Studie von Bokemeyer et al. die Patienten aus 280 verschiedenen Praxen rekrutiert und Teilnehmer wurden ausgeschlossen, wenn sie frühere operative Eingriffe am Darm aufwiesen.

4.3 Klinische Relevanz

Zu den Indikationen für die ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung in der vorliegenden Studie gehörten gastrointestinale Tumore (primäres Staging und Nachsorge), Krebs unbekannter Herkunft (CUP), Lungenkrebs, Lymphome, Fieber unklarer Genese, Melanome, Pankreaskarzinome. Sie spiegeln damit die verbreiteten Indikationen in den USA und Europa für ^{18}F -FDG-PET-Untersuchungen in der Onkologie sowie bei infektiösen und entzündlichen Erkrankungen wider. (8–10).

Obwohl die Koloskopie ein sicheres Verfahren ist und die Screening-Koloskopie mit Resektion von adenomverdächtigen Läsionen nachweislich die Inzidenz und Mortalität kolorektaler Karzinome verringert, sind der Patientenkomfort und die Akzeptanz eher gering (133–135). Während die Koloskopie eine höhere Sensitivität bei der Identifizierung von Adenomen aufweist, insbesondere wenn die Läsionen <10 mm groß sind, waren im Vergleich zur Koloskopie mehr Personen bereit, sich einer CT-Kolonographie zu unterziehen (51). Die Gründe sind insbesondere die geringere Invasivität, da eine endoskopische Passage durch den gesamten Darm bei der CT-Kolonographie nicht notwendig ist. Überdies kann eine sich an eine ^{18}F -FDG-PET/CT anschließende Koloskopie die eigentlich erforderliche Behandlung verzögern. So etwa, wenn bei der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung, die für andere Indikationen als bei einem kolorektalem Karzinom durchgeführt wurde, zufällig Läsionen im Kolon festgestellt werden. Demzufolge ist die Diskussion über Vorteile und Nachteile der Durchführung einer Koloskopie nach inzidenteller Aufnahme von ^{18}F -FDG im Kolon in der täglichen klinischen Praxis ein häufiger Grund für Kontroversen zwischen Nuklearmedizinern / Radiologen und den überweisenden Ärzten.

Die aktuelle Studie betont die Schwierigkeit einer Auswertung der fokalen ^{18}F -FDG-Aufnahme im Kolon, selbst wenn morphologische CT-Parameter hinzugezogen werden.

Die Aufnahme von fokalen Tracern im Kolon weist eine geringe Spezifität und Sensitivität für prä-maligne und maligne Läsionen auf. Dies ist die erste Studie, die den Stellenwert der kontrastmittelgestützten CT als zusätzliche Informationsquelle für die inzidentelle fokale ^{18}F -FDG Kolonaufnahme untersucht.

Der Stellenwert der ^{18}F -FDG-PET/CT für das Staging, die Erkennung eines Rezidivs und/oder der Metastasierung eines kolorektalen Karzinoms ist bekannt und anerkannt (136) und ihre Aussagekraft beruht auf dem Fehlen falsch-negativer Befunde. In unserer Kohorte wurde jedoch bei der ^{18}F -FDG-PET/CT ein sehr kleines Karzinom (5 mm) übersehen. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die unzureichende Aufnahme bei kleinen Läsionen und die physiologische Darmmotilität zurückzuführen, ein Phänomen, das auch bei kleinen Läsionen der Lunge oder der Leber, häufig aufgrund von Atemartefakten beobachtet wird. Ein zweiter Tumor wurde durch das ^{18}F -FDG-PET/CT aufgrund einer starken, diffusen ^{18}F -FDG-Aufnahme, welche die maligne Läsion verdeckte, nicht erkannt.

In Bezug auf die Sensitivität von ^{18}F -FDG (PET/CT) bei der Erkennung von malignen und prä-malignen Läsionen im Gastrointestinaltrakt sind in der Literatur nur wenige, zudem widersprüchliche Ergebnisse zu finden. Dabei ist generell zu beachten, dass die Sensitivität für Bronchialkarzinome und Lymphome im PET/CT deutlich höher ist als die Sensitivität für gastrointestinale Tumore (12). Die Sensitivität in der vorliegenden Studie liegt für prä-maligne und maligne Läsionen im Kolon bei 38 % und die Spezifität bei 90%. Im Vergleich dazu ergab sich zum Beispiel in einer Studie von *Kim et al.* eine Sensitivität von 97 % bei einer Spezifität von 85 % für pulmonale Läsionen im PET-CT (137). In einer Studie von *Domenico Albano et al.* zeigte sich eine Sensitivität von 83 % im ^{18}F -FDG-PET/CT für primäre Lymphome im Gehirn (138). Dabei sind das morphologische Muster und die Tumorgröße entscheidende Parameter für die gute ^{18}F -FDG-Aufnahme und eine hohe Sensitivität bei primären Hirnlymphomen im PET/CT (138).

In einer anderen früheren Studie, welche die Fähigkeit von ^{18}F -FDG-PET/CT zur Erkennung einer synchronen Kolonpathologie des Kolons bei Magenkrebspatienten untersuchte, wurde eine Sensitivität von 14,8% angegeben (139). Dabei wurden insgesamt 239 Magenkrebspatienten eingeschlossen, die sich präoperativ einer PET/CT und Koloskopie unterzogen. FDG-Aufnahmemuster der PET/CT wurden klassifiziert als

(1) Gruppe A: fokal, (2) Gruppe B: diffus, und (3) Gruppe C: keine Aufnahme. Die PET/CT-Befunde wurden mit den Ergebnissen der gleichzeitigen Koloskopie verglichen (139).

Im Gegensatz zu dieser Studie berichteten *Keyzer et al.*, dass 61% der FDG-Aufnahmefoci einer Läsion bei der Koloskopie entsprachen (61). Es wurde jedoch nicht zwischen malignen und benignen Läsionen differenziert. Ziel ihrer Studie war es, die Art der FDG-aviden und nicht-FDG-aviden Läsionen zu untersuchen, die bei der Koloskopie bei Patienten mit inzidentellem fokalen, kolonalen FDG-Uptake in der PET/CT entdeckt wurden. Von 9.073 Patienten, die sich über einen Zeitraum von 4 Jahren einer PET/CT unterzogen, hatten 82 Patienten ohne Vorgeschichte einer Kolonerkrankung fokale FDG-Aufnahmen im Kolon und unterzogen sich einer Koloskopie. Die Bilder dieser PET/CT wurden ausgewertet. Die Lokalität der fokalen FDG-Aufnahmen im Kolon und die damit verbundenen CT-Anomalien wurden bestimmt. Des Weiteren wurde der SUVmax und das metabolische Volumen (MV) gemessen. Die Messungen wurden zweimal durchgeführt – das erste Mal ohne und das zweite Mal mit Kenntnis der Läsionslokalisation bei der Koloskopie. Die endgültige Diagnose basierte auf den koloskopischen Befunden und den histopathologischen Ergebnissen, die in maligne, prä-maligne oder benigne kategorisiert wurden. Es wurden 107 Herde mit FDG-Aufnahme im Kolon bei der PET/CT und 150 Läsionen bei der Koloskopie festgestellt. Von den 107 FDG-Aufnahmeherden entsprachen 65 (61 %) einer Läsion bei der Koloskopie (richtig-positive Befunde) und 42 (39 %) nicht (falsch-positive Befunde). Von den 150 bei der Koloskopie gefundenen Läsionen waren 85 (57 %) falsch-negative Befunde. Das MV der richtig-positiven Befunde war geringer als die der falsch-positiven Befunde ($4,0 \pm 0,4$ cm³ vs. $6,2 \pm 0,7$ cm³; $p = 0,006$), aber der SUVmax unterschied sich nicht ($7,4 \pm 0,5$ vs. $7,7 \pm 0,5$; $p = 0,649$). Unter Berücksichtigung der histopathologischen Kategorien der Läsionen und der falsch-positiven Befunde gab es keinen Unterschied in SUVmax ($p = 0,103$), aber das MV war bei prä-malignen Läsionen niedriger als bei falsch-positiven Befunden ($p = 0,005$). Die Autoren schlussfolgerten somit, dass eine fokale FDG-Aufnahme im Kolon auf das Vorhandensein einer benignen, prä-malignen oder malignen Läsion hinweisen kann. Die anschließende Koloskopie sollte jedoch nicht auf die Lokalität der FDG-Aufnahme im Kolon beschränkt sein (61).

In der vorliegenden Studie wurde eine vergleichbar niedrige Sensitivität für maligne und präkanzeröse Läsionen von 54% festgestellt. Die geringe Sensitivität von ^{18}F -FDG-PET/CTs im Kolon ist wahrscheinlich auf kleine maligne Läsionen oder prämaligne Läsionen zurückzuführen, die im Vergleich zum Nachbargewebe nur eine geringe Stoffwechselaktivität aufzeigen. Solche Läsionen werden in der Regel aufgrund der Darmtätigkeit bei physiologischer Tracer-Aufnahme durch die Kolonwand verdeckt. Außerdem sind die das Ausmaß und Muster der ^{18}F -FDG-Aufnahme beeinflussenden Faktoren noch unklar. Einige Autoren berichteten, dass eine intensive Aufnahme von ^{18}F -FDG mit fokalen Mustern im Kolon häufiger in Verbindung mit Obstipation beobachtet wird, während Metformin bekanntermaßen die diffuse Aufnahme im Kolon erhöht (140).

Darüber hinaus ergab die vorliegende Studie, dass besonders kleinere prämaligne Läsionen im Rahmen der ^{18}F -FDG-PET übersehen werden könnten. Maruyama et al. berichteten, dass ein invasives Karzinom in der Doppelkontrastuntersuchung erkannt werden kann, wenn eine Läsion mindestens 10 mm misst (142). In ihrer Studie wurde anhand von 119 invasiven Karzinomen des Kolons, die über einen Zeitraum von 9 Jahren (1989-1997) am Cancer Institute Hospital in Tokio chirurgisch und koloskopisch behandelt wurden, die Möglichkeit der radiologischen Diagnose von Karzinomen mit submuköser Beteiligung (invasive Karzinome) diskutiert. Von diesen Läsionen waren 38 invasive Karzinome vom oberflächlichen Typ, was 31,9 % (38/119) aller invasiven Kolorektalkarzinome ausmachte, darunter 36 Läsionen (94,7 %, 36/38) vom Typ IIa und IIaIc und 2 Läsionen (5,3 %, 2/38) vom Typ IIcIIa. Es wurde kein reiner Typ IIc gesehen. Die erhaltenen radiologischen Bilder (Doppelkontrastuntersuchung) wurden mit den makroskopischen Befunden verglichen und hinsichtlich der Visualisierung der Läsionskontur, der zentralen Vertiefung, der konvergierenden Falten und der basalen Einbuchtung analysiert. Die definitive Diagnose eines oberflächlichen invasiven Karzinoms konnte radiologisch gestellt werden, wenn die Läsion 10 mm groß war und eine mäßige bis starke basale Vertiefung aufwies. Insgesamt schlussfolgerten die Autoren, dass auf das Vorhandensein von fortgeschrittenen Karzinomen vom oberflächlichen Typ mit einer Größe von 10 mm oder weniger geachtet werden sollte, was in Japan nicht selten vorkommt. Das polypoide invasive Karzinom konnte auf die gleiche Weise mit viel größerer Sicherheit diagnostiziert werden als der oberflächliche Typ, da nur wenige polypoide fortgeschrittene Karzinome kleiner als 20 mm sind. Die Größe und die basale Vertiefung waren hierbei die wichtigsten Indikatoren für die

Diagnose eines invasiven Karzinoms (142). Die Ergebnisse zeigen, dass zumindest für die Doppelkontrastuntersuchung die Grenze für invasive Karzinome bei 10mm liegen könnte.

Moderne klinische PET-Scanner haben eine Auflösungsgrenze von 4 mm, was dem Nachweis von Tumoren mit einem Volumen von 0,2 ml (7 mm Durchmesser) entspricht. In der Studie von Reddy et al. (143) hatte der kleinste physiologisch durch PET/CT identifizierbare Tumor basale Abmessungen von 3×5,9 mm und eine apikale Höhe von 2,9 mm. Im Rahmen unserer Studie wurde ein Befund mit 5 mm übersehen, der in etwa diesen Dimensionen entspricht (141). Im Gegensatz zu der ¹⁸F-FDG-PET können bei der Koloskopie Läsionen mit einem Durchmesser von nur ca. 1 mm nachgewiesen werden (144). Dies zeigt, dass die PET/CT der Koloskopie bei der Erkennung von malignen und prämaligen Läsionen unterlegen ist und nicht als Ersatzverfahren angewendet werden sollte.

In der klinischen Praxis stellt die geringe Sensitivität der ¹⁸F-FDG-PET/CT Untersuchung zur Differenzierung von benignen und prämaligen/ malignen Läsionen im Kolon ein weiteres Problem dar. Mehrere Autoren haben zur Unterscheidung von benignen und malignen oder prämaligen Läsionen vorgeschlagen, die Intensität der Traceraufnahme zu untersuchen und zu bewerten (44,45,49). Allerdings ist der Zusammenhang zwischen SUVmax und histopathologischen Merkmalen von Kolonläsionen umstritten. Einige Autoren haben Unterschiede in der SUVmax in Abhängigkeit von histopathologischen Merkmalen aufgezeigt, insbesondere im Rahmen der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen sowie zwischen malignen und nicht vorhandenen Läsionen (12,44,45,49). Luboldt et al. schlugen einen SUVmax-Grenzwert von fünf für Karzinome und Adenome mit hochgradiger Dysplasie vor (60). Basierend auf den Ergebnissen der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie sollte dieser Grenzwert mit Vorsicht betrachtet werden, da es eine relevante Überlappung der SUVmax-Werte zwischen benignen und malignen/prämaligen Läsionen gab. Bei zwei Patienten mit prämaligen Läsionen, einer mit einem serratiertem Adenom und einer mit einem sessilem Adenom, wurden SUVmax-Werte von drei bzw. vier beobachtet. Darüber hinaus zeigten viele der falsch-positiven Befunde eine Aufnahme von mehr als fünf. Diese Befunde gehen einher mit den Ergebnissen von Keyzer et al., die ebenfalls prämalige Läsionen mit einer Aufnahme von weniger als fünf feststellten (61). Folglich kann nicht empfohlen werden, den SUVmax zu verwenden, um eine Malignität der inzidentellen ¹⁸F-FDG-Tracer-

Aufnahme im Kolon festzustellen. Eine zuverlässige Bewertung der Kolonläsion ist somit nicht mit Hilfe des SUVmax möglich.

Durch Berücksichtigung der morphologischen CT-Befunde in Bezug auf Wandverdickung, intraluminalen Knoten und Kontrastverstärkung kann die Spezifität von 69% auf 90% im Vergleich zur alleinigen ^{18}F -FDG-PET -Untersuchung erhöht werden. Es wird jedoch keine alleinige kombinierte Analyse der fokalen Tracer-Aufnahme und der CT-Befunde empfohlen, da der Anstieg der Spezifität mit einem relevanten Sensitivitätsverlust von 54% auf 38% verbunden ist (61).

Da derzeit weder die Durchführung eines ^{18}F -FDG-PETs noch ^{18}F -FDG-PET/CTs ausreicht, um die Koloskopie als Screening Methode zu ersetzen, sollte die Identifizierung von zufälligen Kolonläsionen durch eine fokale Tracer-Aufnahme in der ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung zu einer koloskopischen Abklärung führen.

4.4 Limitationen

Die vorliegende Studie ist nicht ohne Limitationen. Erstens ist die Aufnahme von fokalen ^{18}F -FDG-Tracern im Kolon in der vorliegenden Kohorte überrepräsentiert: Während in anderen Studien bei etwa 1,3 bis 3% der Patienten, die sich einer PET/CT unterzogen haben, eine fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme im Kolon festgestellt wurde (12,60), wurde hier eine fokale ^{18}F -FDG-Aufnahme von 38,4% beobachtet. Dies könnte durch einen Stichprobenfehler verursacht sein, da Patienten mit einer fokalen ^{18}F -FDG-Aufnahme häufiger zur Koloskopie überwiesen wurden und daher die für die vorliegende Studie bestehenden Einschlusskriterien erfüllten. Die erhöhte Inzidenz der Aufnahme von fokalen Tracern im Kolon hat jedoch keinen Einfluss auf die Berechnungen der Sensitivität und Spezifität und sollte die ausgeführten Schlussfolgerungen nur unwesentlich beeinflussen.

Zweitens wurde keine orale Kontrastmittelgabe oder spezielle gastrointestinale Vorbereitung der Patienten durchgeführt. Obwohl dies die Beurteilung der CT-Bilder beeinträchtigt, werden bei der PET/CT den Patienten orale Kontrastmittel regelmäßig nicht vergeben. Daher spiegelt die Studie den täglichen klinischen Alltag wider.

5 Schlussfolgerung

Dies ist die erste Studie, die den Stellenwert der kontrastmittelgestützten CT als zusätzliche Informationsquelle für die inzidentelle Aufnahme von fokalem ^{18}F -FDG im Kolon untersucht. Basierend auf den Ergebnissen sollte jeder Patient mit fokaler ^{18}F -FDG-Aufnahme im Kolon – unabhängig von morphologischen Veränderungen – einer Koloskopie zugeführt werden. Der Grund dafür ist eine zu geringe Sensitivität bei prämaligen und malignen Läsionen. ^{18}F -FDG-PET/CT ist als alleiniges Screening-Instrument für Neoplasien im Kolon ungeeignet. Dennoch hatte die ^{18}F -FDG-PET/CT bei eindeutig malignen Läsionen eine relativ hohe Sensitivität von $> 80\%$.

VII. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9–29. doi: 10.3322/caac.21208. Cited: in: : PMID: 24399786.
2. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, et al. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015;10. doi: 10.25646/3174.
3. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann K-M, et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer: interdisciplinary guideline of the German Respiratory Society and the German Cancer Society. *Pneumologie.* 2011;65:39–59. doi: 10.1055/s-0030-1255961. Cited: in: : PMID: 21157688.
4. Wolff K-D, Follmann M, Nast A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:829–835. doi: 10.3238/arztebl.2012.0829. Cited: in: : PMID: 23248713.
5. Rancea M, Engert A, von Tresckow B, Halbsguth T, Behringer K, Skoetz N. Hodgkin's Lymphoma in Adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110:177–183. doi: 10.3238/arztebl.2013.0177. Cited: in: : PMID: 23555321.
6. Sobic-Saranovic D. The utility of 18F-FDG PET/CT for diagnosis and adjustment of therapy in patients with active chronic sarcoidosis. *J Nucl Med.* 2012;53:1543–1549.
7. Meller J and S CO and K, A. Scheel, 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med.* 2007;48:35–45.
8. Belhocine T. 18FDG PET in oncology: the best and the worst (Review. *Int J Oncol.* 2006;28:1249–1261.
9. Chrapko BE. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory and infectious vascular disease. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19:28–36.
10. Jamar F. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med.* 2013;54:647–658.
11. Fuchs SG and N Eckhardt and H, Busse and R, Wild and C. PET/PET-CT evidence for needs-based planning in Germany and Austria: Update 2018. 2018;
12. Antoch G. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology.* 2003;229:526–533.
13. Antoch G. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA.* 2003;290:3199–3206.
14. Bar-Shalom R. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med.* 2003;44:1200–1209.

-
15. Lardinois D. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med.* 2003;348:2500–2507.
 16. Jadvar H, Colletti PM, Delgado-Bolton R, Esposito G, Krause BJ, Iagaru AH, Nadel H, Quinn DI, Rohren E, Subramaniam RM, et al. Appropriate Use Criteria for ¹⁸F-FDG PET/CT in Restaging and Treatment Response Assessment of Malignant Disease. *J Nucl Med.* 2017;58:2026–2037. doi: 10.2967/jnumed.117.197988.
 17. Rankin S. PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer. *Cancer Imaging.* 2008;8:S27–S31. doi: 10.1102/1470-7330.2008.9006.
 18. Shim SS, Lee KS, Kim B-T, Chung MJ, Lee EJ, Han J, Choi JY, Kwon OJ, Shim YM, Kim S. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology.* 2005;236:1011–1019. doi: 10.1148/radiol.2363041310. Cited: in: : PMID: 16014441.
 19. Pandey M. Primary lymphoma of the colon: report of two cases and review of literature. *World J Surg Oncol.* 2019;17:18.
 20. Pennant M and T Y and Pennant, L. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess.* 2010;14:1–103.
 21. Champion L and B E and Giraudet, AL. Breast cancer recurrence diagnosis suspected on tumor marker rising: value of whole-body ¹⁸F-FDG-PET/CT imaging and impact on patient management. *Cancer.* 2011;117:1621–1629.
 22. Dirisamer A and H BS and Flory, D. Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer. *Eur J Radiol.* 2010;73:294–299.
 23. Schabel C. Improving CT-Based PET Attenuation Correction in the Vicinity of Metal Implants by an Iterative Metal Artifact Reduction Algorithm of CT Data and Its Comparison to Dual-Energy-Based Strategies: A Phantom Study. *Invest Radiol;* 2017. p. 65.
 24. Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, Rydzak CE, Maclean CC, McClellan MB, Owens DK. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med.* 2003;138:724–735. doi: 10.7326/0003-4819-138-9-200305060-00009. Cited: in: : PMID: 12729427.
 25. Groheux D, Giacchetti S, Delord M, de Roquancourt A, Merlet P, Hamy AS, Espié M, Hindié E. Prognostic impact of ¹⁸F-FDG PET/CT staging and of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:377–385. doi: 10.1007/s00259-014-2941-1. Cited: in: : PMID: 25432784.
 26. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, Ricaud M, Bourbouloux E, Doutriaux I, Clouet M, et al. Monitoring of early response to

-
- neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2006;24:5366–5372. doi: 10.1200/JCO.2006.05.7406. Cited: in: : PMID: 17088570.
27. Riedl CC, Pinker K, Ulaner GA, Ong LT, Baltzer P, Jochelson MS, McArthur HL, Gönen M, Dickler M, Weber WA. Comparison of FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT for monitoring therapy response in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1428–1437. doi: 10.1007/s00259-017-3703-7. Cited: in: : PMID: 28462446.
 28. Ben-Haim S and G S and Israel, O. Cardiovascular infection and inflammation. *Semin Nucl Med*; 2009. p. 14.
 29. Cho ZH, Chan JK, Ericksson L, Singh M, Graham S, MacDonald NS, Yano Y. Positron ranges obtained from biomedically important positron-emitting radionuclides. *J Nucl Med*. 1975;16:1174–1176. Cited: in: : PMID: 1194970.
 30. Beyer T. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000;41:1369–1379.
 31. 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. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90753-6. Cited: in: : PMID: 7967988.
 32. Marom EM. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology*; 1999. p. 9.
 33. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JHAM, Schreurs AJM, Stallaert RALM, van Velthoven PCM, Comans EFI, Diepenhorst FW, Verboom P, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1388–1393. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08352-6. Cited: in: : PMID: 11978336.
 34. Rossi F, Aizzuddin Abd Rahni A. Joint Segmentation Methods of Tumor Delineation in PET – CT Images: A Review. *IJET*. 2018;7:137. doi: 10.14419/ijet.v7i3.32.18414.
 35. Israel O. PET/CT detection of unexpected gastrointestinal foci of 18F-FDG uptake: incidence, localization patterns, and clinical significance. *J Nucl Med*. 2005;46:758–762.
 36. Even-Sapir E. The presentation of malignant tumours and premalignant lesions incidentally found on PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:541–552.
 37. Agress Jr H and Cooper, BZ. Detection of clinically unexpected malignant and premalignant tumors with whole-body FDG PET: histopathologic comparison. *Radiology*. 2004;230:417–422.

-
38. Kei PL. Incidental finding of focal FDG uptake in the bowel during PET/CT: CT features and correlation with histopathologic results. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:401–406.
 39. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM, Spaulding MB. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology.* 1998;206:755–760. doi: 10.1148/radiology.206.3.9494497. Cited: in: : PMID: 9494497.
 40. Gupta NC, Falk PM, Frank AL, Thorson AM, Frick MP, Bowman B. Pre-operative staging of colorectal carcinoma using positron emission tomography. *Nebr Med J.* 1993;78:30–35. Cited: in: : PMID: 8441482.
 41. Tatlidil R. Incidental colonic fluorodeoxyglucose uptake: correlation with colonoscopic and histopathologic findings. *Radiology.* 2002;224:783–787.
 42. Kamel EM. Significance of incidental 18F-FDG accumulations in the gastrointestinal tract in PET/CT: correlation with endoscopic and histopathologic results. *J Nucl Med.* 2004;45:1804–1810.
 43. Zhang Q, Gao X, Wei G, Qiu C, Qu H, Zhou X. Prognostic value of MTV, SUVmax and the T/N ratio of PET/CT in patients with glioma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer.* 2019;10:1707.
 44. Albano D. Clinical and prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in the restaging process of recurrent cutaneous melanoma. *Curr Radiopharm;* 2019.
 45. Takada K. 18F-FDG uptake in PET/CT is a potential predictive biomarker of response to anti-PD-1 antibody therapy in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2019;9:13362.
 46. Kouwen MC. 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects clinical relevant adenomas of the colon: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2005;23:3713–3717.
 47. Treglia G. Clinical significance of incidental focal colorectal (18F)fluorodeoxyglucose uptake: our experience and a review of the literature. *Colorectal Dis.* 2012;14:174–180.
 48. Gutman F. Incidental colonic focal lesions detected by FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:495–500.
 49. Liu DD. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis from (1)(8)F-FDG PET/CT in lymph node metastases and risk stratification of endometrial carcinoma. *J Gynecol Oncol.* 2019;30:89.
 50. Heinzl A. 68Ga-PSMA PET/CT for monitoring response to (177)Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:1054–1062.

-
51. Moses WW. Fundamental Limits of Spatial Resolution in PET. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*. 2011;
 52. Cook GJR and F I and Maisey, MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography scanning: potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med*. 1996;26:308–314.
 53. Prabhakar HB and S DV and Fischman, AJ and Mueller, PR and Blake, MA. Bowel hot spots at PET-CT. *Radiographics*. 2007;27:145–159.
 54. Kostakoglu L and H R and Mirtcheva, R and Goldsmith, SJ. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. *Radiographics*. 2004;24:1411–1431.
 55. Zhuang H and H M and Chacko, TK and Duarte, PS and Nakhoda, KZ and Feng, Q. Incidental detection of colon cancer by FDG positron emission tomography in patients examined for pulmonary nodules. *Clin Nucl Med*. 2002;27:628–632.
 56. Vansteenkiste JF and S SG. The role of positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology. *Eur Respir J*. 2001;17:802–820.
 57. Putora PM and M J and Borovicka, J and Plasswilm, L and Schmidt, F. Relevance of incidental colorectal FDG-PET-CT-enhanced lesions. *Onkologie*. 2013;36:200–204.
 58. Drenth JP and N FM and Oyen, WJ. Evaluation of (pre-)malignant colonic abnormalities: endoscopic validation of FDG-PET findings. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:1766–1769.
 59. Oh JR. A stepwise approach using metabolic volume and SUVmax to differentiate malignancy and dysplasia from benign colonic uptakes on 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2012;37:134–140.
 60. Luboldt W. Detection of relevant colonic neoplasms with PET/CT: promising accuracy with minimal CT dose and a standardised PET cutoff. *Eur Radiol*. 2010;20:2274–2285.
 61. Keyzer C. Colonoscopic Findings in Patients With Incidental Colonic Focal FDG Uptake. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204:586–591.
 62. Rigo P. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med*. 1996;23:1641–1674.
 63. Bar-Shalom R and V AY and Blaufox, MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med*; 2000. p. 85.
 64. Ganguly BN, Mondal NN, Nandy M, Roesch F. Some physical aspects of positron annihilation tomography: A critical review. *J Radioanal Nucl Chem*. 2009;279:685–698. doi: 10.1007/s10967-007-7256-2.

-
65. Shukla AK, Kumar U. Positron emission tomography: An overview. *J Med Phys.* 2006;31:13–21. doi: 10.4103/0971-6203.25665. Cited: in : PMID: 21206635.
 66. depts.washington.edu.
https://depts.washington.edu/imreslab/from%20old%20SITE/pet_intro/intro_src/section2.html. Accessed on 27 January 2023. 2022.
 67. Minn H, Soini I. [18F]Fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med.* 1989;15:61–66. doi: 10.1007/BF00702620.
 68. Strauss LG, Clorius JH, Schlag P, Lehner B, Kimmig B, Engenhardt R, Marin-Grez M, Helus F, Oberdorfer F, Schmidlin P. Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation. *Radiology.* 1989;170:329–332. doi: 10.1148/radiology.170.2.2783494. Cited: in : PMID: 2783494.
 69. Wahl RL, Kaminski MS, Ethier SP, Hutchins GD. The potential of 2-deoxy-2[18F]fluoro-D-glucose (FDG) for the detection of tumor involvement in lymph nodes. *J Nucl Med.* 1990;31:1831–1835. Cited: in : PMID: 2230996.
 70. Wikipedia. https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Fluorodeoxyglucose_skeletal.svg. Accessed on 27 January 2023. 2022.
 71. Thorens B and M M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298:141–145.
 72. Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med.* 2013;34:121–138. doi: 10.1016/j.mam.2012.07.001. Cited: in : PMID: 23506862.
 73. Abdelbaky A, Tawakol A. Noninvasive Positron Emission Tomography Imaging of Coronary Arterial Inflammation. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2011;4:41–49. doi: 10.1007/s12410-010-9062-4.
 74. Grosse J, Menhart K, Hellwig D. FDG-PET/CT: Spektrum physiologischer Normvarianten der Traceraufnahme. *Nuklearmedizin.* 2015;38:259–274. doi: 10.1055/s-0035-1564176.
 75. Chung JK. Comparison of [18F]fluorodeoxyglucose uptake with glucose transporter-1 expression and proliferation rate in human glioma and non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun.* 2004;25:11–17.
 76. Gallagher BM. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med.* 1978;19:1154–1161.
 77. Minn H. Uptake of 2-fluoro-2-deoxy-D-[U-14C]-glucose during chemotherapy in murine Lewis lung tumor. *Int J Rad Appl Instrum B.* 1992;19:55–63.
 78. Nelson CA. The interaction among glucose transport, hexokinase, and glucose-6-phosphatase with respect to 3H-2-deoxyglucose retention in murine tumor models. *Nucl Med Biol.* 1996;23:533–541.

-
79. Zhuang H. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med.* 2001;42:1412–1417.
 80. Blautzik J. What and how should we measure in paediatric oncology FDG-PET/CT? Comparison of commonly used SUV metrics for differentiation between paediatric tumours. *EJNMMI Res.* 2019;9:115.
 81. Krak NC. Measuring [(18)F]FDG uptake in breast cancer during chemotherapy: comparison of analytical methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:674–681.
 82. Graham MM and P LM and Hayward, RM. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. *Nucl Med Biol.* 2000;27:647–655.
 83. Boellaard R. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:328–354.
 84. Wahl RL. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;
 85. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, Pruim J, Price P. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer.* 1999;35:1773–1782. doi: 10.1016/s0959-8049(99)00229-4. Cited: in : PMID: 10673991.
 86. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, Paone G, Talbot J-N, Rahmouni A, Meignan M. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med.* 2007;48:1626–1632. doi: 10.2967/jnumed.107.042093. Cited: in : PMID: 17873129.
 87. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Véra P, Tilly H, Siegel BA, Gallamini A, Casasnovas R-O, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1312–1320. doi: 10.1007/s00259-013-2435-6. Cited: in : PMID: 23649463.
 88. Yamamoto T. Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;170:223–230.
 89. Brock CS and M SR and Price, P. Does fluorine-18 fluorodeoxyglucose metabolic imaging of tumours benefit oncology? *Eur J Nucl Med.* 1997;24:691–705.
 90. Kaneta T. Evaluation of the relationship between physiological FDG uptake in the heart and age, blood glucose level, fasting period, and hospitalization. *Ann Nucl Med.* 2006;20:203–208.

-
91. documentation.clearcanvas.ca.
https://documentation.clearcanvas.ca/Documentation/UsersGuide/Personal/13_1/index.html?suv.htm. Accessed on 27 January 2023. 2022.
 92. Farina FA. Metabolic regulation and enzyme alterations in the Morris hepatomas. *Cancer Res.* 1968;28:1897–1900.
 93. Vanderhoek M and P SB and Jeraj, R. Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response. *J Nucl Med.* 2012;53:4–11.
 94. Keyes J JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med.* 1995;36:1836–1839.
 95. Stroobants S and G J and Seegers, M. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer.* 2003;39:2012–2020.
 96. Hutchings M and L A and Hansen, M. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107:52–59.
 97. Kidd EA and S BA and Dehdashti, F and Grigsby, PW. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer.* 2007;110:1738–1744.
 98. Benz MR and A-A MS and Eilber, FC. Combined assessment of metabolic and volumetric changes for assessment of tumor response in patients with soft-tissue sarcomas. *J Nucl Med.* 2008;49:1579–1584.
 99. Tiling R and L R and Untch, M. 18F-FDG PET and 99mTc-sestamibi scintimammography for monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a comparative study. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:711–720.
 100. Shankar LK and H JM and Bacharach, S. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med.* 2006;47:1059–1066.
 101. Krak NC and B R and Hoekstra, OS and Twisk, JW and Hoekstra, CJ and Lammertsma, AA. Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:294–301.
 102. Choi NC and F AJ and Niemierko, A. Dose-response relationship between probability of pathologic tumor control and glucose metabolic rate measured with FDG PET after preoperative chemoradiotherapy in locally advanced nonsmall-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:1024–1035.
 103. Brun E and K E and Tennvall, J. FDG PET studies during treatment: prediction of therapy outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2002;24:127–135.

-
104. Campbell JM and W CO and Muzik, O and Marples, B and Joiner, M and Burmeister, J. Early dose response to yttrium-90 microsphere treatment of metastatic liver cancer by a patient-specific method using single photon emission computed tomography and positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:313–320.
 105. Hong D and L S and Kim, EE. Value of baseline positron emission tomography for predicting overall survival in patient with nonmetastatic esophageal or gastroesophageal junction carcinoma. *Cancer.* 2005;104:1620–1626.
 106. Hawkins DS and S SM and Butrynski, JE. 18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23:8828–8834.
 107. Ott K and W WA and Lordick, F. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2006;24:4692–4698.
 108. Townsend DW. Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR.* 2008;29:232–235.
 109. Beyer T. *Grundlagen. PET/CT-Atlas* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006 [cited 2023 Jan 27]. p. 11–42. Available from: http://link.springer.com/10.1007/3-540-31215-3_2.
 110. Mohnike W, Hör G. *PET/CT-Atlas: Ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006 [cited 2023 Jan 27]. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/3-540-31215-3>.
 111. Lonsdale MN, Beyer T. Dual-modality PET/CT instrumentation-today and tomorrow. *Eur J Radiol.* 2010;73:452–460. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.12.021. Cited: in: : PMID: 20096520.
 112. Carney JPJ, Townsend DW, Rappoport V, Bendriem B. Method for transforming CT images for attenuation correction in PET/CT imaging. *Med Phys.* 2006;33:976–983. doi: 10.1118/1.2174132. Cited: in: : PMID: 16696474.
 113. Lee T-C, Alessio A, Miyaoka R, Kinahan P. Morphology supporting function: attenuation correction for SPECT/CT, PET/CT, and PET/MR imaging. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of.* 2016;60:25–39.
 114. Marino-Enriquez A, Fletcher CDM. Shouldn't we care about the biology of benign tumours? *Nat Rev Cancer.* 2014;14:701–702. doi: 10.1038/nrc3845.
 115. Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, Tanaka K, Muraoka M, Onda A, Okumura Y, Kishi N, Iwama T, Mori T, Koike M, et al. Molecular nature of colon tumors in hereditary nonpolyposis colon cancer, familial polyposis, and sporadic colon

-
- cancer. *Gastroenterology*. 1996;111:307–317. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8690195. Cited in : PMID: 8690195.
116. Iino H, Fukayama M, Maeda Y, Koike M, Mori T, Takahashi T, Kikuchi-Yanoshita R, Miyaki M, Mizuno S, Watanabe S. Molecular genetics for clinical management of colorectal carcinoma. 17p, 18q, and 22q loss of heterozygosity and decreased DCC expression are correlated with the metastatic potential. *Cancer*. 1994;73:1324–1331. doi: 10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1324::aid-cncr2820730503>3.0.co;2-w. Cited in : PMID: 7906606.
 117. Calderwood AH, Lasser KE, Roy HK. Colon adenoma features and their impact on risk of future advanced adenomas and colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8:826–834. doi: 10.4251/wjgo.v8.i12.826. Cited in : PMID: 28035253.
 118. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi DJ, John A, Lim YC, Kibria KMK, Mohiuddin AKM, Ming LC, et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1732. doi: 10.3390/cancers14071732. Cited in : PMID: 35406504.
 119. Haumaier F and S W and Vieth, M. Histological and molecular classification of gastrointestinal polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*; 2017. p. 379.
 120. Kubota K. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med*. 1990;31:1927–1932.
 121. Messmann H, editor. *Lehratlas der Koloskopie: Das Referenzwerk zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation [Internet]*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015 [cited 2023 Jan 27]. p. b-002-96283. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-96283>.
 122. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel)*. 2021;13:2025. doi: 10.3390/cancers13092025. Cited in : PMID: 33922197.
 123. Leslie A. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*. 2002;89:845–860.
 124. Ambe PC, Jansen S, Zirngibl H. New trend in colorectal cancer in Germany: are young patients at increased risk for advanced colorectal cancer? *World J Surg Oncol*. 2017;15:159. doi: 10.1186/s12957-017-1227-z.
 125. Marmol I. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18.
 126. Krebsdaten.de. https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Cancer_sites/Colorectal_cancer/colorectal_cancer_node.html#:~:text=About%20one%20in%20eight%20incident,co%20lorectal%20cancer%20during%20their%20lifetimes. Accessed on 27 January 2023. 2022.

-
127. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, editors. AJCC cancer staging manual. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM- Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
 128. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-007OL1_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf. Accessed on 27 January 2023. 2022.
 129. Strum WB. Colorectal Adenomas. *N Engl J Med.* 2016;374:1065–1075. doi: 10.1056/NEJMra1513581. Cited in: : PMID: 26981936.
 130. Rex DK. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology.* 1997;112:17–23.
 131. Nowicki A and K Z and Dobrzyn, P. Clinical value of colonoscopy and positron emission tomography with computed tomography for colorectal cancer diagnosis. *Pol Przegl Chir;* 2019. p. 9.
 132. Bokemeyer B. Screening colonoscopy for colorectal cancer prevention: results from a German online registry on 269000 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:650–655.
 133. Stoop EM. Participation and yield of colonoscopy versus noncathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol;* 2012.
 134. Schoen RE. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med.* 2012;366:234557.
 135. Nishihara R. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med.* 2013;369:1095–1105.
 136. Chin BB and L R. Wahl, 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of gastrointestinal malignancies. *Gut.* 2003;
 137. Kim SK. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med.* 2007;48:214–220.
 138. Albano D. 18F-FDG PET/CT in primary brain lymphoma. *J Neurooncol.* 2018;136:577–583.
 139. Shim JH. Clinical significance of incidental colonic 18F-FDG uptake on PET/CT images in patients with gastric adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1847–1853.
 140. Kim S. Relationship between Gastrointestinal F-18fluorodeoxyglucose Accumulation and Gastrointestinal Symptoms in Whole-Body PET. *Clin Positron Imaging;* 1999. p. 279.

-
141. Erdi YE. Limits of Tumor Detectability in Nuclear Medicine and PET. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2012;21:23–28. doi: 10.4274/Mirt.138. Cited: in: : PMID: 23486256.
 142. Maruyama M. Radiographic diagnosis of early colorectal cancer, with special reference to the superficial type of invasive carcinoma. *World J Surg.* 2000;24:1036–1046.
 143. Reddy S. PET/CT imaging: detection of choroidal melanoma. *British Journal of Ophthalmology.* 2005;89:1265–1269. doi: 10.1136/bjo.2005.066399.
 144. Klein JL. Distribution, size and shape of colorectal adenomas as determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate: Influence of age, sex and colonoscopy indication. *United European Gastroenterol J;* 2016. p. 48.