

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
und
Der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie,
Bundeswehr Zentralkrankenhaus Koblenz,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

Retrospektive Evaluation von gastrointestinalen Stoffwechselerhöhungen im PET-CT
und Korrelation mit den histologischen Ergebnissen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Nina Margit Kühler aus Köln

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Förstermann
1. Gutachter: PD Dr. med. Arnulf Willms
2. Gutachter: PD Dr. med. [REDACTED]

Tag der Promotion: 06. Dezember 2022

Ich widme diese Arbeit den Menschen, die mich auf all meinen Lebenswegen immer bedingungslos unterstützen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	8
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	9
1.1 Das kolorektale Karzinom	9
1.2 (FDG)-PET-CT	12
1.3 Zielsetzung	13
2 Literaturdiskussion	13
2.1 Kolorektales Karzinom.....	13
2.1.1 Adenom-Karzinom-Sequenz	14
2.1.2 Beeinflussbare Risikofaktoren.....	15
2.1.3 Nicht beeinflussbare Risikofaktoren	16
2.2 Leitlinien-basierte (Vorsorge-)Diagnostik des kolorektalen Karzinoms.....	18
2.3 Stuhltestung.....	18
2.3.1 Test auf occultes Blut im Stuhl.....	18
2.3.2 M2-PK-Test	19
2.4 Koloskopie als Goldstandard zur Karzinom-Früherkennung	19
2.5 Indikation des (FDG)-PET-CTs.....	21
2.5.1 (FDG-)PET-CT und SUVmax-Wert	21
2.5.2 Indikation (FDG-)PET-CT beim kolorektalen Karzinom.....	23
2.5.3 Weitere radiologische Verfahren zur Früherkennung kolorektaler Karzinome.....	24
2.5.4 Kosten-Nutzen-Verhältnis Screeningprogramme	25
2.5.5 Staging-Diagnostik	26
2.6 Stadienabhängige Therapie kolorektales Karzinom	27
2.6.1 TNM-Klassifikation + UICC-Stadieneinteilung.....	27
2.6.2 Behandlungsmöglichkeiten.....	28
3 Patienten und Methodik.....	31
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien bei der Datenerfassung	32
3.2 Auswertung der retrospektiven Daten	32
3.3 Beschreibung FDG-PET-CT und erhobene Parameter	33
3.4 Koloskopie und histologische Aufarbeitung	34
3.5 Statistische Auswertung	34
3.6 Literaturrecherche.....	35
4 Ergebnisse.....	35
4.1 Retrospektive Datenerhebung	35

4.2	Beschreibung des Studienkollektivs (140 Patienten).....	37
4.3	Indikation (FDG-)PET-CT	38
4.4	(FDG-)PET-CT Befunde	38
4.4.1	Nuklearmedizinische Auswertung SUVmax-Werte	38
4.4.2	Kolorektale Befunde.....	39
4.5	Abgleich (FDG-)PET-CT Befunde mit der Koloskopie	39
4.5.1	Auswertung der Histologie	40
4.5.2	Berechnung der SUVmax-Werte unterschiedlicher Gruppen	41
4.6	Statistische Auswertung der gebildeten Gruppen.....	42
4.6.1	Gruppenvergleich	42
4.6.2	Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für CUT-Off 4,2	43
4.6.3	Idealer Cut-off-Wert für Gruppe MGK und Gruppe MGHGK.....	44
5	Diskussion	47
5.1	Bedeutung (FDG-)PET-CT für die Diagnostik kolorektaler Befunde.....	48
5.1.1	Zufällige SUVmax-Erhöhungen im Kolon / Rektum	48
5.1.2	Hauptaussagen dieser Arbeit.....	50
5.1.3	Studienlage maligner kolorektaler Prozesse / high grade Adenome im Vergleich.....	52
6	Schlussfolgerung	61
6.1	Zusammenfassung	61
6.2	Ausblick	62
7	Abstract	64
8	Literaturverzeichnis.....	66
9	Anhang	79
9.1	Tabellen.....	79
10	Danksagung.....	82
11	Lebenslauf	83

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Et. al	und andere
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
FDG	[18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose
PET	Positronenemissionstomographie
SUVmax	Standardized Uptake Value (SUV)
SSA	sessilen-serratierten-Adenom
BRAF	B-rapidly accelerated fibrosarcoma
TSA	traditionelle serratierte Adenom
KRAS-Protein	Kirsten Rat Sarcoma
HNPCC	hereditäres nicht-polypöses-Kolonkarzinom-Syndrom
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
DM	Diabetes mellitus
VEGF	vascular endothelial growth factor
et al.	et alii (lat. und andere)
etc.	et cetera (lat. und so weiter)
ICD-10	International Classification of Diseases
ns	nicht signifikant ($p \geq 0,05$)
OP	Operation
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzniveau ($p < 0,05$)
SD	Standardabweichung
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
W	Woche(n)
z.B.	zum Beispiel
HNPCC	hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom-Syndrom
FAP	familliäre adenomatöse Polyposis
M2-PK-Test	M2-Pyruvatkinase-Test

UICC	Union internationale contre le cancer
u.a	unter anderem
APC	Adenomatous-Coli-Tumorsuppressorgen
ROI	Region of interest
i.v	intravenös
HNPCC	Hereditär-nicht polyposis assoziiertes kolorektales Karzinom
TNM	tumor / nodes / metastases
UICC	Union of international cancer control
CEA	Carcinoembryonales Antigen
pCR	pathologische vollständige Remission
AAPC	Attenuierte familiäre Adenomatöse Polyposis
STK11-Gen	Serine / Threonine Kinase 11- Gen
PTEN-Gen	Phosphatase and tensin homolog
iFOBT	immunologischer fäkaler Okkultbluttest
M2-PK-Test	Pyruvatkinase M2 – Test
MRT	Magnetresonanztomogramm
CT	Computertomographie
n.	nach

Abbildungsverzeichnis

- I. Tumorlokalisierung kolorektales Karzinom
- II. Koloskopie mit Darstellung eines Kolonkarzinoms BWZK Koblenz Abteilung Endoskopie (Klinik I Innere)
- III. PET-CT BWZK Koblenz Abt. Nuklearmedizin
- IV. Endoskopieturm mit Endoskop BWZK Koblenz
- V. PRISMA-Flussdiagramm: Identifikation des Patientenkollektives
- VI. Kreisdiagramm Indikation (FDG-)PET-CT
- VII. Balkendiagramm Lokalisation der Anreicherung von FDG im Kolon
- VIII. Balkendiagramm Nuklearmedizinisches Votum Kolonbefund
- IX. Kreisdiagramm Histologische Aufschlüsselung der Koloskopie
- X. Boxplot SUVmax der einzelnen Gruppen
- XI. ROC + AUC der Gruppe BGK vs. Gruppe MGK
- XII. Idealer Cut-off-Wert der Gruppe BGK vs. Gruppe MGK
- XIII. ROC + AUC der Gruppe BGK vs. Gruppe MGHGK
- XIV. Idealer Cut-off-Wert der Gruppe BGK vs. Gruppe MGHGK

Tabellenverzeichnis

- I. Physiologische SUV-Werte angegeben als Mittelwert (Richtwert)
- II. Stadieneinteilung kolorektales Karzinom
- III. Klassifikation des Rektumkarzinoms nach UICC (S3-Leitlinie)
- IV. Zusammenfassung Therapie Kolonkarzinom (S3-Leitlinie) + 5-Jahres-Überlebensrate
- V. Zusammenfassung Therapie Rektumkarzinom (S3-Leitlinie) + 5-Jahres-Überlebensrate
- VI. Häufigkeit benigner Nebendiagnosen
- VII. Häufigkeit maligner Nebendiagnosen
- VIII. Youdens Index Gruppe MGK (Cut-off-Wert)
- IX. Youdens Index Gruppe MGHGK (Cut-off-Wert)
- X. Studienvergleich
- XI. Vierfeldertafel Beispielrechnung Kunawudhi et. al. (Blutpoolaktivität)

1 Einleitung / Ziel der Dissertation:

1.1 Das kolorektale Karzinom

Kolorektale Karzinome gehören zu den häufigsten malignen Entitäten des Darmes. Unter dem Begriff der kolorektalen Karzinome werden alle Karzinome des Dickdarms (>16cm oral der Anokutanlinie) und des Rektums (<16cm der Anokutanlinie) erfasst (1, 2).

Mit über 60.000 Neuerkrankungen und ca. 25000 Todesfällen pro Jahr (Stand 2018) ist es in Deutschland einer der häufigsten malignen Tumoren (3).

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bleibt auch weltweit trotz vermehrter Screening-Methoden hoch und ist somit eine der führenden Krebsarten (4).

Es zeigen sich im internationalen Vergleich erhebliche Unterschiede in der Inzidenz. Während Neuerkrankungen in Ländern der 3. Welt sehr gering sind, sieht man eine enorme Steigung der Inzidenz in Ländern zunehmender sozioökonomischer Entwicklung (5, 6).

Im weltweiten Vergleich der Verteilung von Krebserkrankungen für das Jahr 2020 zeigte sich, dass Europa mit 20-25,3% der Dickdarmkarzinome bei den Männern und 14-16,4% bei den Frauen auf den vorderen Rängen liegt. Die niedrigste Rate konnte in den afrikanischen Ländern detektiert werden. Bei den Rektumkarzinomen zeigt sich ein vergleichbares Bild mit jedoch insgesamt niedrigen Inzidenzen (Männer: 13,3-16,9%; Frauen: 6,8-8,9%) (7).

In Deutschland ist das kolorektale Karzinom die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern (8).

Insgesamt handelt es sich um eine Erkrankung des höheren Lebensalters, bei dem 50% der Patienten vor dem 75 Lebensjahr und nur etwa 10% vor dem 55 Lebensjahr betroffen sind. Bei Frauen liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 75 Jahren, bei Männern bei 72 Jahren (3, 9).

Hinsichtlich des Verteilungsmusters innerhalb des Kolons bestehen einige Unterschiede sowohl regional wie auch geschlechterabhängig (10).

Bezogen auf die Verteilung der kolorektalen Karzinome in Deutschland stellen Rektumkarzinome mit rund 40% bei Männern und 32% bei Frauen die häufigste Manifestation dar (10).

In einer neueren Studie von Cardoso et al, bezogen auf die Inzidenz und Mortalität des proximalen und distalen kolorektalen Karzinoms in Deutschland, konnte gezeigt werden, dass die Verteilung abweichend von den vorher genannten Zahlen war. Es konnten die meisten kolorektalen Karzinome im Rektum (34,5%), gefolgt von kolorektalen Karzinomen im proximalen (proximal der linken Flexur) (27,7%) und distalen Kolon (25,1%) nachgewiesen werden (siehe Abbildung I). Die weiteren Karzinome traten entweder überlappend auf oder konnten keiner Seite zugeordnet werden. (3)

Insgesamt treten im rechten Hemi-Kolon in Deutschland deutlich weniger Karzinome auf im Vergleich zum linken Hemikolon (20-25% vs. 75-80%) (8).

Jedoch gehen die rechtsseitigen Tumore bei Diagnosestellung mit einem höheren TNM-Stadium einher, was im Ganzen mit einem kürzeren Überleben vergesellschaftet ist (8, 11).

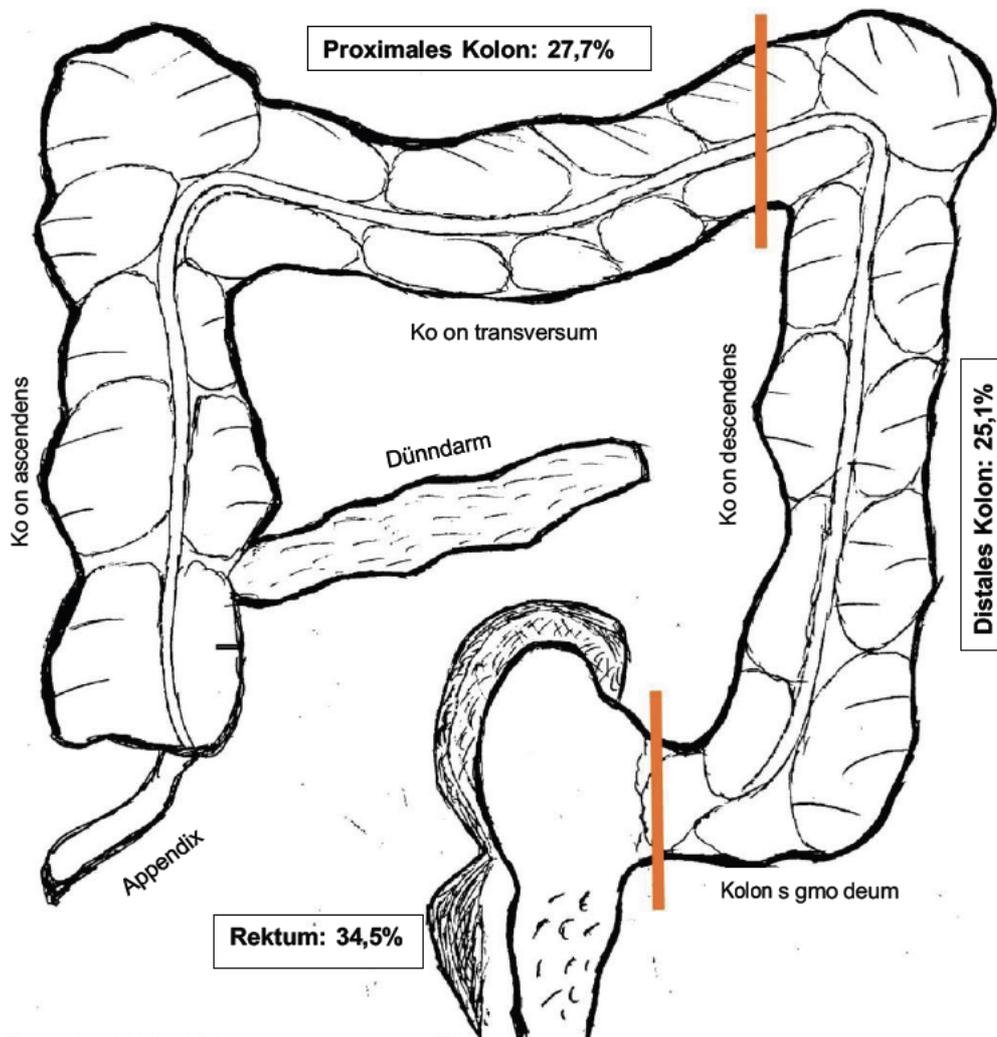


Abbildung I: Tumorlokalisation kolorektales Karzinom (eigene Zeichnung) (3)

Das Auftreten kolorektaler Karzinome wird mit einigen Risikofaktoren in Verbindung gebracht.

Es handelt sich hierbei sowohl um beeinflussbare Faktoren wie die Ernährung, der Alkoholkonsum oder das Rauchen und unbeeinflussbare Faktoren wie das männliche Geschlecht, das Lebensalter oder eine positive Familienanamnese.

Die meisten kolorektalen Karzinome gehen aus der Adenom-Karzinom-Sequenz hervor.

Die Adenom-Karzinom-Sequenz beschreibt die Entstehung von Tumoren aus gutartigen Vorstufen über Vorläuferläsionen.

Circa 70-85% der sporadischen kolorektalen Karzinome entstehen aus der Adenom-Karzinom-Sequenz (12, 13).

Die Mortalität und Inzidenz des kolorektalen Karzinoms nimmt in Deutschland in den letzten Jahre kontinuierlich ab (3). Dies kann auf verbesserte Maßnahmen für Prävention, Screening, Therapie und Nachsorge zurückgeführt werden.

Bereits Kuipers et al. beschrieben einen höheren Einfluss der Screening-Methoden innerhalb der nächsten 15 Jahre (Stand 2015) was sich im Ganzen auf die Inzidenz und die Mortalität von kolorektalen Karzinomen auswirken werde. Sie vermuteten, dass trotz vermehrter Behandlungsoptionen des kolorektalen Karzinoms (laparoskopische Entfernung des Primarius, Resektion von Metastasen, Strahlentherapie bei Rektumkarzinomen und Neoadjuvante- sowie adjuvante Chemotherapie) diese nur eine begrenzte Auswirkung auf die Heilungsrate und im Resultat auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat. (14)

Die zunehmende Wichtigkeit der Screeningprogramme sei zudem der Tatsache geschuldet, dass das Wissen über die Entstehung des kolorektalen Karzinoms aus polypoiden Vorstufen vorhanden ist (14).

Der genaue Zusammenhang zwischen Polypen bzw. der Adenom-Karzinom-Sequenz und der gezielten Unterbrechung durch Screeningprogramme wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit näher erörtert.

In der aktuellen S3-Leitlinie des kolorektalen Karzinoms wird den Screening-Verfahren (u.a Test auf okkultes Blut im Stuhl, flexible Sigmoidoskopie und Koloskopie) eine hohe Bedeutung beigemessen (15).

Für diese Verfahren konnte bereits in mehreren Studien (randomisierte- und Beobachtungsstudien) gezeigt werden, dass sie die Inzidenz und Mortalität von kolorektalen Karzinomen deutlich senken können (16-19).

Die Vorsorge- und Früherkennung kolorektaler Karzinome beginnt in Deutschland ab einem Lebensalter von 50 Jahren für Männer und ab 55 Jahren für Frauen, da 90% der kolorektalen Karzinome nach dem 50 Lebensjahr diagnostiziert werden (9, 20).

Sie dient zur Detektion und Identifikation von Menschen mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome und zur Unterbrechung der Adenom-Karzinom-Sequenz (z.B durch die Koloskopie).

Ausnahmen dieser Regelung betreffen Menschen mit erhöhter familiärer bzw. genetischer Disposition.

Hierzu zählen definierte genetische Krankheitsbilder wie zum Beispiel das hereditäre kolorektale Karzinom (HNPCC, Lynch-Syndrom) mit Mutationen im MSH2, MLH1 und PMS1-Gen), die FAP mit Keimbahnmutation im APC-Gen, die AAPC mit Keimbahnmutation im 5' Ende des APC-Gens und kompletten Funktionsverlust, das Peutz-Jeghers-Syndrom mit Keimbahnmutation im STK11-Gen, sowie das Cowden-Syndrom mit Keimbahnmutation im PTEN-Gen.

Auch eine anamnestisch erhöhte Vorbelastung hinsichtlich des kolorektalen Karzinoms eines / mehrere Verwandter 1. Grades vor dem 50. Lebensjahr führt zur Abweichung der regulären Screening-Methode.

Die für die Vorsorgeuntersuchung verwendeten Untersuchungsverfahren zur Darmkrebsfrüherkennung werden in zwei unterschiedliche Rubriken unterteilt.

Zur vorrangigen Detektion von kolorektalen Karzinomen stehen der iFOBT, eine genetische Stuhltestung, die Digital-rektale Untersuchung und der M2-PK-Test zur Verfügung.

Bei den invasiven Methoden zur sicheren Detektion von Adenomen und kolorektalen Karzinomen stehen die Koloskopie, die Sigmoidoskopie, die CT-Kolongraphie und die Kapselendoskopie zur Verfügung (15).

Der Goldstandard zum Nachweis kolorektaler Neoplasien ist die Koloskopie (15).

Durch die gleichzeitige Möglichkeit der direkten Abtragung auffälliger Polypen kann sie zudem die Entstehung von Karzinomen effektiv verhindern (21).

Das (FDG-)PET-CT hat aktuell noch keine Verwendung in der Primärdiagnostik kolorektaler Karzinome und wird bisher nur bei bekannten kolorektalen Lebermetastasen, gezielt zur Vermeidung einer Operation genutzt (15).

1.2 (FDG-)PET-CT

Bei der (FDG-)PET-CT Untersuchung handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Kombinationsverfahren aus Positronen Emissions Tomographie (PET) und der Computertomographie (CT). Mit Hilfe der PET-Komponente können durch Applikation von radioaktiv markierten Substanzen Stoffwechseleigenschaften des Gewebes, gemeinsam mit den anatomischen Strukturen, die durch das CT erhoben werden, in einem Bild zusammengefügt werden.

Dadurch können frühzeitige Transformationen maligne entarteter Zellen, teils noch bevor morphologisch nachweisbare Zell- oder Gewebeveränderungen eingetreten sind, detektiert werden (22).

Sie integriert somit morphologische und funktionelle Informationen.

Bei der (FDG-)PET-CT wird als Tracer [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG), ein D-Glucoseanalogon verwendet, welches von metabolisch aktiven Zellen wie D-Glucose aufgenommen und dort zu [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-6-phosphat phosphoryliert wird. Anschließend akkumuliert es in den Zellen und durchläuft einen radioaktiven Zerfall. Die unterschiedliche FDG-Anreicherung der Zelltypen bzw. Gewebetypen kann dann in der PET-CT-Untersuchung zur Differenzierung unterschiedlicher Glukosemuster der betrachteten Gewebe genutzt werden.

Nach Berechnung des PET-Scans kann die metabolische Aktivität ermittelt werden, wodurch unterschiedliche Prozesse semiquantitativ miteinander verglichen werden können. Dies erfolgt über die standardized uptake value (SUVmax-Wert).

Für das kolorektale Karzinom spielt es in der Primärdiagnostik bislang noch keine Rolle. Es existieren nur wenige Daten zum Aufnahmeverhalten von FDG in kolorektalen Läsionen.

Grundsätzlich unterscheiden sich kolorektale maligne Entitäten jedoch in ihrem Aufnahmeverhalten von den benignen Entitäten (23).

Bei der Interpretation sind aber stets mögliche falsch positive und falsch negative Befunde zu berücksichtigen.

Die Studienlage bzgl. der Sensitivität und Spezifität der im (FDG-)PET-CT erfassten kolorektalen Befunde ist aktuell noch nicht umfänglich genug, weswegen auffällige Befunde weiterhin mit einer Koloskopie bestätigt bzw. ausgeschlossen werden (24).

Kolorektale benigne Veränderungen mit erhöhter FDG-Aufnahme beinhalten unter anderem infektiöse Geschehen (z. B. eine pseudomembranöse Kolitis nach Antibiotikaeinnahme (25, 26) oder laufender Chemotherapie) sowie entzündliche Erkrankungen (27) (z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie M. Crohn (28) oder Colitis ulcerosa, Analfissuren, Hämorrhoiden (25) (29)

Aktuell liegen kaum wissenschaftliche Ergebnisse vor, welche einen validen diagnostischen Grenzwert für die Differenzierung zwischen benignen und malignen kolorektalen Raumforderungen ermöglicht.

In der Literatur werden bei kolorektalen Prozessen zur Differenzierung zwischen benigne und malignen kolorektalen Raumforderungen SUVmax-Werte $< 9,1$ (benigne) und $> 9,1$ (maligne) diskutiert (30).

Die kaum vorhandene Datenlage liegt vermutlich daran, dass die (FDG-)PET-CT-Untersuchung allgemein seit ihrer Etablierung bisher wenig Verwendung in der Primär- und Ausbreitungsdiagnostik kolorektaler Raumforderungen gefunden hat.

In der aktuell gültigen Leitlinie wird eine PET-CT-Diagnostik lediglich bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms, mit dem Ziel der Vermeidung einer unnötigen Laparotomie, empfohlen (Empfehlungsgrad 0) (15).

Durch die aber allgemein vermehrte Etablierung und Verwendung des (FDG-)PET-CTs in den unterschiedlichen Bereichen wie zum Beispiel der Detektion von Lungenrundherden, Lymphomen oder CUP-Syndrom wurden in den letzten Jahren jedoch viele auffällige Zufallsbefunde vor allem im Dickdarm detektiert (31).

Die kaum vorhandene Studienlage macht die Unterscheidung verschiedener Entitäten und die Abgrenzung von malignen Befunden schwierig. Es bedarf aktuell bei auffälliger fokaler Mehranreicherung, insbesondere im kolorektalen Bereich, einer endoskopischen Abklärung zum Ausschluss oder zur Bestätigung eines interventionswürdigen Befundes (24).

1.3 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die in der (FDG-)PET-CT gewonnenen SUVmax-Werte mit den Ergebnissen der histologischen Aufarbeitung der in der Koloskopie abgeklärten Befunde zu korrelieren und somit das diagnostische Potential der SUVmax-Werte im Hinblick auf das kolorektale Karzinom und Hochrisiko-Präkanzerosen zu evaluieren.

Darauf aufbauend soll die Arbeit dann für die Zukunft eine Einordnung von erhöhten Stoffwechselaktivitäten im Kolon und Rektum (erhöhten SUVmax-Werten) erleichtern und die Bewertung des (FDG-)PET-CT anhand der SUVmax-Werte in Bezug auf das kolorektale Karzinom ermöglichen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Kolorektales Karzinom

Das klinische Bild des kolorektalen Karzinoms und dessen Vorstufen ist variabel.

Es präsentiert sich meistens asymptomatisch oder mit unspezifischen Allgemeinsymptomen.

Lokale Symptome können unter anderem eine Änderung der Stuhlgewohnheiten, Schmerzen und Krämpfe bei der Defäkation, unspezifische Bauchschmerzen und eine Ileussyndromatik sein (32). Die Ileussyndromatik ist eines der späteren Symptomen und tritt vor allem im fortgeschrittenen Tumorstadium auf.

Des Weiteren werden vor allem paradoxe Stuhlgänge beschrieben, bei denen es sich aufgrund einer Stenose um ein Wechselspiel zwischen Obstipation und Durchfällen handelt.

Das kolorektale Karzinom kann sich zudem durch rektalen Blutabgängen bemerkbar machen (33).

Ebenso werden unspezifische Allgemeinsymptome wie ein ungewollter Gewichtsverlust, ein Leistungseinbruch oder Symptome der Anämie in der Literatur beschrieben.

Weitere Symptome treten eher bei bereits fortgeschrittenem Tumorleiden auf. Hier werden vor allem die vom kolorektale Karzinom ausgehenden Metastasen symptomatisch.

Bei den kolorektalen Karzinomen entstehen Fernmetastasen am häufigsten in der Leber über das Abflussgebiet der Vena portae und Metastasen in die Lunge oder das Peritoneum (34).

Die Lungenmetastasen treten häufiger beim Rektumkarzinom auf und gehen insgesamt mit einer schlechteren Prognose einher (35).

Bei symptomatischen Metastasen kann sich dies als Ikterus, als Zeichen einer Lebersynthesestörung, sowie Husten und Dyspnoe bei pulmonaler Metastasierung präsentieren.

2.1.1 Adenom-Karzinom-Sequenz

Bei der Adenom-Karzinom-Sequenz handelt es sich um ein von Morson (36) pathologisch, und von Fearon et al. (37) molekularbiologisch beschriebenes Modell zur Entstehung kolorektaler Karzinome.

Adenome beschreiben gutartige, polypöse epitheliale Tumore der Dickdarmschleimhaut, die sich im Laufe der Zeit über eine Veränderung ihres Dysplasiegrades in ein kolorektales Karzinom umwandeln können (6).

Polypen bezeichnen zunächst jede Erhabenheit über das Schleimhautniveau hinaus. Neoplastisch veränderte Polypen zeigen im Vergleich zu den nicht neoplastisch veränderten Polypen Zeichen der Dysplasie. Anhand des Dysplasiegrades kann zwischen leichtgradiger, mittelgradiger und hochgradiger intraepithelialer Neoplasie unterschieden werden (38).

Histologisch identifizierte Adenome lassen sich anhand ihrer Wachstumsform und Morphologie unterscheiden.

Histologisch werden die klassischen Adenome in den tubulären, tubulovillösen und villösen Subtyp unterteilt (38) (39).

Die zweite Gruppe der prämaligen Neoplasien stellt die Gruppe der serratierten Adenome dar. Diese werden histologisch in sessil-serratiert, traditionell-serratiert und die Mischform unterteilt (40).

Die histologische Unterscheidung des Feinbaus ist von klinischer Relevanz, da sich ein prozentuales Entartungsrisiko ableiten lässt.

Das Entartungsrisiko hängt hierbei von der Größe, dem histologischen Typ und dem Grad der Dysplasie / intraepithelialen Neoplasie der Adenome ab (41).

Bei den villösen Adenomen besteht laut Literatur ein ca. 50% Entartungsrisiko, während bei den tubulären Adenomen ein sehr geringes Entartungsrisiko von ca. 4% beschrieben wird (42).

Nicht nur anhand des histologischen Typs kann ein Entartungsrisiko prognostiziert werden, sondern auch anhand der Adenomgröße.

So besteht laut Literatur ab einer Größe von > 1cm ein erhöhtes Entartungsrisiko eines Polypen bzw. Adenoms mit resultierender Interventionsbedürftigkeit, wobei das Entartungsrisiko mit zunehmendem Durchmesser ansteigt (43, 44). Insgesamt gilt, je

größer und je öfters ein Adenom vorkommt, desto höher ist die Gefahr einer malignen Entartung.

Auch von dem im Weiteren durch den Pathologen definierten Grading der Adenome (intraepitheliale Neoplasie niedrigen, mittleren und hohen Grades) kann ein mögliches Entartungsrisiko abgeleitet werden.

So konnte in einer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie von B. Click et al. aus dem Jahr 2018 eine signifikant höhere Entartungstendenz in ein kolorektales Karzinom bei einem high grade Adenom im Vergleich zu einer intraepithelialen Neoplasie niedrigen Grades bzw. im Vergleich zu Patienten ohne Hinweis für ein Adenom, nachgewiesen werden (45).

Es gibt eine Reihe unterschiedlicher Faktoren, die zur Entstehung von kolorektalen Adenomen und im Verlauf Karzinomen führen können. Hierbei handelt es sich sowohl um umweltbedingten wie auch konstitutionelle Faktoren (41, 46).

Wichtige Faktoren in der Entwicklung vom Adenom zum Karzinom sind kritische genetische Veränderungen in den Genen der Zellregulation, der Zellproliferation und der Zelldifferenzierung (47).

Die Schlüsselmutation der Adenom-Karzinom-Sequenz betrifft das APC-Gen. Die zentrale Rolle des APC-Proteins beruht auf der Beteiligung an wichtigen Regulationsvorgängen insbesondere der Proliferation und Differenzierung sowie Zellzykluskontrolle und Apoptose im β -Catenin-Signalweg (48). Mutationen in diesem Gen sorgen dafür, dass betroffene Zellen durch den vermehrt vorhandenen Transkriptionsfaktor β -Catenin, einen Proliferationsvorteil haben (48).

Neben diesem Entstehungspfad existieren weitere Modelle zur Entstehung sporadischer kolorektaler Karzinome.

Es gibt die sogenannte „serratierte Karzinogenese“ aus deren Vorläuferläsionen die Entität des „sessilen-serratierten-Adenoms (SSA)“ hervorgeht.

Hierbei liegt die Schlüsselmutation im BRAF-Gen. Mutationen in diesem Gen sorgen für eine verstärkte Aktivität im RAS-/RAF-/ERK-Signalweg. Durch diese Mutation wird die Proliferation bereits geschädigter Zellen begünstigt (49, 50).

Des Weiteren existiert ein Entstehungsweg zwischen Adenom-Karzinom-Sequenz und der serratierten Karzinogenese. Die Vorläuferläsion könnte das „traditionelle serratierte Adenom (TSA) oder villöses Adenom sein (51, 52).

Schlüsselenzym dieses Mischtyps ist das KRAS-Protein, welches vor allem für zelluläre Proliferations- und Differenzierungsvorgänge verantwortlich ist. Eine Mutation in diesem Protein sorgt für ein permanentes Wachstumssignal und resultierend eine gesteigerte Proliferation (53).

Alle Wege haben gemeinsam, dass das eigentliche Tumorwachstum durch Störung des Signalwegs mutierter Zellen eintritt (54).

2.1.2 Beeinflussbare Risikofaktoren

Für das kolorektale Karzinom sind verschiedene präventive Faktoren und Risikofaktoren beschrieben.

Viele Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms einhergehen sind modifizierbar.

Hierbei handelt es sich vor allem um den Genuss hoher Mengen von Alkohol sowie das Rauchen, die die Entstehung negativ beeinflussen können (55). Übergewicht und Fettleibigkeit, durch vermehrte ungesunde Nahrungsaufnahme wirkt sich ebenfalls negativ auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit aus (56, 57).

Die ungesunde Nahrungsaufnahme bewirkt vor allem eine Zunahme des viszeralen Fettgewebes. Im Verlauf besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms, mit Begünstigung der Karzinogenese für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms (56).

Prospektive Kohortenstudien haben den Einfluss erhöhter körperlicher Aktivität, Taillenumfang, Rauchen, Alkoholkonsum und Ernährung auf die Auswirkung zur Entstehung kolorektaler Karzinome untersucht (58, 59).

Hierbei zeigten sich bereits weniger Adenome und ein bis zu 30% niedrigeres Karzinomrisiko bei einer täglichen körperlichen Aktivität von 30-60min. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass vor allem eine stammbetonte Adipositas das Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms um das 2-3fache steigert (58, 59).

Der übermäßige Konsum von rotem Fleisch sowie durch die Industrie verarbeitete Fleischprodukte, wie Wurst, erhöhen das Risiko für ein kolorektales Karzinom (60). Hierbei gelten vor allem Nitrosamine, die bei der Produktion dieser Fleischprodukte verwendet werden, sowie der erhöhte Hämoglobingehalt in rotem Fleisch als proinflammatorisch bzw. karzinogen (61, 62).

Das erhöhte Hämoglobin speziell sorgt unter anderem dafür, dass es in Verbindung mit freiem Eisen Radikale bilden kann, was dann zu einer Schädigung der DNA in der Zelle führt und somit das Zellwachstum von Tumoren begünstigt (63).

Eine lange Raucheranamnese bei Frauen und Männern ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung kolorektaler Karzinome assoziiert. Die Abstinenz führt zu einer Risikoreduktion (64).

Rauchen sorgt vor allem für eine erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit adenomatöser Polypen (65).

Ein besonders hohes Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms liegt in der Kombination aus Rauchen und Alkohol (66).

2.1.3 Nicht beeinflussbare Risikofaktoren

Zu den unbeeinflussbaren, aber gesicherten Risikofaktoren gehören das männliche Geschlecht, ein höheres Lebensalter, sowie eine positive Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades mit bestätigtem kolorektalen Karzinom (10, 55).

In der Literatur werden eine Reihe prädisponierender Faktoren zur Entstehung eines kolorektalen Karzinoms definiert, welche genetisch determiniert (familiäre Polyposis-Syndrome, familiäre Disposition, HNPCC) bzw. mit anderen Erkrankungen (kolorektale Adenome, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)) assoziiert sind.

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen M. Crohn und Colitis ulcerosa gehen beide mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung kolorektaler Karzinome einher.

Das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken ist um das 2-5 fache höher als bei gleichaltrigen Kontrollgruppen ohne chronisch entzündliche Darmerkrankung (67).

Es wird angenommen, dass eine anhaltende chronische Entzündung, das Alter bei Erstdiagnose, die Krankheitsdauer und das Ausmaß der Erkrankung zu den wichtigen

Risikofaktoren gehört, die die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms begünstigen (68).

Die Colitis ulcerosa hat insgesamt in Bezug auf die Bevölkerung ein 2,4-fach erhöhtes Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken (69). Bei einer Erkrankungsdauer von 30 Jahren steigt das Risiko für eine Karzinomentstehung bereits auf 18% an (70). Aus diesem Grund wird auch in der aktuellen S3-Leitlinie eine regelmäßige Überwachungskoloskopie empfohlen, da hierdurch die colitisassoziierte Kolonkarzinom mortalität gesenkt werden kann (15).

Im Vergleich zu den sporadischen kolorektalen Karzinomen geht die Crohn-Erkrankungen insgesamt mit einem ähnlichen Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms einher (71, 72).

Das höchste Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms besteht bei gleichzeitigem Vorhandensein einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung und einer primär sklerosierenden Cholangitis. Der genaue Pathomechanismus ist bisher nicht eindeutig geklärt (73).

Die familiären Darmkrebserkrankungen lassen sich grob in zwei unterschiedliche Krankheitsbilder unterscheiden.

Die häufigste Form des erblichen Darmkrebes (5%) ist das HNPCC (hereditäres, nicht-polypöses Kolonkarzinom). Bei Verwandten, auch in folgenden Generationen, ist das Risiko an einem HNPCC zu erkranken zum Teil mit über 40% beschrieben (74, 75).

Die Mutation beim HNPCC liegt im MLH 1 und MSH2 Gen (76). Durch die Mutation sind Reparaturmechanismen in der DNA gestört (77, 78).

Bei der familiären Adenomatösen-Polyposis (FAP) handelt es sich um eine seltene erbliche Erkrankung. Betroffene bilden bereits im jungen Alter multiple Polypen im Kolon aus. Aus diesem Grund haben sie bereits im jungen Alter ein hohes Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Die Ursache der genetischen Pathologie liegt im APC-Gen.

Unter den erblichen bedingten Darmkrebserkrankungen macht die FAP nur etwa 1% aus. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, bei Vorliegen der Pathologie im APC-Gen, an Gewissheit grenzender Wahrscheinlichkeit (79).

Das APC-Gen (Adenomatous-polyposis-coli-Protein) wirkt als Tumorsuppressor und verhindert dadurch, dass sich die Zellen zu schnell oder unkontrolliert teilen oder wachsen kann. So sorgt dieses Gen dafür, dass nach Abschluss der Zellteilung innerhalb einer Zelle die richtige Anzahl an Chromosomen vorhanden ist (80).

Eines der wichtigsten Proteine, welches an der Regulation des APC-Gens beteiligt ist, ist das β -Catenin.

Die Mutation oder der Funktionsverlust des APC-Gens sorgt dafür, dass β -Catenin nicht vollständig abgebaut werden kann, was dazu führt, dass es akkumuliert und eine unkontrollierte Proliferation der Zelle bewirkt. Bei der FAP sorgt es für eine extreme Bildung von Polypen im Kolon (81).

Ein zusätzlicher Aspekt der Forschung, für die Entstehung maligner Entartungen sowie Präkanzerosen im kolorektalen Bereich, ist die mikrobielle Kolonisation des Darms.

Das Mikrobiom der Darmschleimhaut besteht sowohl aus Bakterien, die die Schleimhaut dauerhaft besiedeln, wie auch aus transienten Bakterien, die ausgeschieden werden (82).

Den Bakterien wird hierbei teils eine protektive, teils eine prokanzerogene Wirkung zugeschrieben (83). Der Grund scheint in den unterschiedlichen Stoffwechselprodukten und der unterschiedlichen Bakterienaktivität zu liegen (84). Ein in der Forschung beleuchteter Aspekt ist, dass die Besiedlung durch nicht kommensalische Bakterien eine inflammatorische Reaktion im Körper auslöst und dies wiederum die Freisetzung reaktiver Metabolite fördert die eine Zellschädigung oder den Zustand einer chronischen Entzündung fördern (83, 85).

2.2 Leitlinien-basierte (Vorsorge-)Diagnostik des kolorektalen Karzinoms

Die Prävention des kolorektalen Karzinoms in Deutschland ist Leitlinien-basiert verankert.

Die weiterhin hohe Inzidenz und die Erkenntnis, dass das kolorektale Karzinom aus gutartigen Vorstufen entstehen kann, belegen die Bedeutung eines effektiven Screening-Programmes für die Bevölkerung.

Dabei wird die Früherkennung für Patienten ohne relevante Risikofaktoren und die für Patienten mit Risikofaktoren für die Entstehung einer Neoplasie unterteilt.

Die zur Verfügung stehenden Untersuchungen sind für eine Gesamtpopulation bestimmt, um vor allem asymptomatische, aber erkrankte Personen zu identifizieren und möglichst kurativ zu behandeln.

Ziel der Primärprävention ist die Unterbrechung der Adenom-Karzinom-Sequenz.

Die reguläre Früherkennung der asymptomatischen Bevölkerung beginnt in Deutschland ab dem 50 Lebensjahr.

Hierbei wird bei Männern und Frauen, in der Art der Vorsorgeuntersuchung, unterschieden.

Bei Männern beginnt bereits ab dem 50 Lebensjahr die gesetzliche Möglichkeit einer Vorsorgekoloskopie. Bei Frauen ist ab dem 50 Lebensjahr ein jährlicher Test auf okkultes Blut (iFOBT) möglich. Die Vorsorgekoloskopie beginnt bei den Frauen in Deutschland ab einem Alter von 55 Jahren.

Grundsätzlich stehen mehrere Verfahren zur Darmkrebsfrüherkennung / -vorsorge zur Verfügung.

Es handelt sich hierbei um nicht invasive Verfahren wie Tests zur Erkennung von okkultem Blut und den M2-PK-Test sowie invasive Verfahren wie endoskopische Verfahren in Form einer Koloskopie, Sigmoidoskopie oder die Kapsel-Koloskopie.

Des Weiteren steht eine CT-Kolonographie zur Verfügung.

Das (FDG-)PET hat in der Darmkrebsfrüherkennungsdiagnostik keinen Stellenwert.

2.3 Stuhltestung

2.3.1 Test auf occultes Blut im Stuhl

Bei den Tests auf occultes Blut im Stuhl handelt es sich um chemische Nachweismethoden, die klinisch nicht sichtbare Blutungen im Stuhl nachweisen können.

Unterschieden werden sie in den gFOBT (Guajak-basiert) und den iFOBT (immunchemische Nachweismethode für Hämoglobin) Test.

Grundlage dieser Testverfahren ist das Wissen darüber, dass kolorektale Karzinome vulnerabler als normale Darmmukosa sind und aus diesem Grund leichter bluten können (86).

Im Alter von 50-54 Jahren steht Frauen und Männern gesetzlich ein jährlicher immunologischer Test (iFOBT) auf okkultes Blut zu (15, 20).

Ab einem Alter von 55 Jahren haben beide Geschlechter alle 2 Jahre einen Anspruch auf diesen Test (iFOBT), solange noch keine Früherkennungskoloskopie in Anspruch genommen wurde.

Vorteil dieser nicht invasiven Früherkennungsuntersuchungen sind vor allem die leichte Durchführbarkeit und die geringen Kosten. Insgesamt führen die Tests auf occultes Blut im Stuhl zu einer Verringerung der Inzidenz und der Sterblichkeit kolorektaler Karzinome (87).

Vor allem die Verwendung dieser Testverfahren als jährlicher oder zweijährlicher Test können die Inzidenz von Darmkrebs signifikant reduzieren (88).

Es konnte gezeigt werden, dass selbst die Einnahme von Aspirin und die Einnahme einer Antikoagulation den positiven prädiktiven Wert des iFOBTs, hinsichtlich der Detektion kolorektaler Karzinome, nicht negativ beeinflussen (89).

Eine Studie von Levi et al, konnte zeigen, dass lediglich die Sensitivität durch die Einnahme von Aspirin und Antikoagulanzen leicht erhöht war, jedoch legten sie nahe, dass es nicht notwendig sei, die Medikamente vor Durchführung eines iFOBT-Tests abzusetzen (90).

Bei einem positivem Test auf occultes Blut sollte eine Kontroll-Koloskopie erfolgen (91). Auch hier besteht in Deutschland ein gesetzlicher Anspruch, der von den Krankenkassen übernommen wird.

Die erläuterte Regelung greift in Deutschland seit dem 01. Oktober 2018.

2.3.2 M2-PK-Test

Der M2-PK-Test zählt ebenfalls zu den Stuhltestungen und weist die Pyruvatkinase Isoenzym Typ M2 im Stuhl nach, welche vermehrt von (Tumor-) Zellen exprimiert wird, die eine hohe Teilungsrate haben (92). Dieser Test hat gezeigt, dass er sowohl eine gute Sensitivität wie auch Spezifität zum Nachweis eines kolorektalen Karzinoms aufweist (93).

2.4 Koloskopie als Goldstandard zur Karzinom-Früherkennung

Die komplette Koloskopie gilt als Standardverfahren zur Detektion kolorektaler Karzinome (Abbildung II) und dessen Vorstufen (15).

Sie wird in Deutschland bei Menschen ohne Hinweis auf Risikofaktoren für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms ab einem Alter von 50 Jahren (Männern) und 55 Jahren (Frauen) empfohlen und angeboten (15, 94).

Das begründet sich aus der Tatsache, dass 95% der kolorektalen Karzinome nach dem 50. Lebensjahr auftreten (3).

Der unterschiedliche Beginn der in Deutschland verankerten Früherkennungsmaßnahmen des kolorektalen Karzinoms begründet sich zudem auf das statistisch unterschiedliche mittlere Erkrankungsalter der beiden Geschlechter. Bei Männern liegt es bei 72 Jahren und bei Frauen bei 75 Jahren (3, 9).

In Deutschland wird die diagnostische Vorsorge-Koloskopie seit dem Jahr 2002 als primäre Screening-Untersuchung von den gesetzlichen Krankenkassen angeboten und die Kosten dafür übernommen.

Entsprechend der S3-Leitlinie des kolorektalen Karzinoms soll im Falle einer Ablehnung der Vorsorgekoloskopie alternativ eine Sigmoidoskopie und bzw. ein jährlicher iFOBT durchgeführt werden (15).

In einer systematischen Überprüfung von randomisierten kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien über eine Dekade, konnte gezeigt werden, dass die Screeningsigmoidoskopie und Screeningkoloskopie die meisten Todesfälle durch (distale) kolorektale Karzinome verhindern kann (19).

Die Koloskopie hat zum Nachweis kolorektaler Karzinome insgesamt eine Sensitivität von etwa 95% (95).

Der besondere Vorteil der Koloskopie ist die direkte Möglichkeit der Intervention in Form einer Abtragung oder Histologiegewinnung von makroskopisch auffälligen Läsionen (siehe Abbildung II).

Anhand des in der Koloskopie erhobenen Befundes, also der erfolgten Polypektomie, wird anschließend das Intervall zur Kontrollkoloskopie festgelegt.

So sollte zum Beispiel bei Nachweis von 1-2 adenomatösen Polypen tubulärer Histologie < 1cm und ohne höhergradige intraepitheliale Neoplasie eine Kontrollkoloskopie erst in 10 Jahren erfolgen.

Bei einem großen Adenom, welches in piece-meal-Technik abgetragen wurde, sollte aufgrund der hohen Rezidivrate eine Kontrollkoloskopie in unter 6 Monaten erfolgen.

Bei Nachweis von > 5 Adenomen sollte zudem eine genetische Ursache streng überprüft werden und eine Kontrollkoloskopie in einem Zeitraum von maximal 3 Jahren durchgeführt werden. (15)

Im Jahr 2018 wurde bei 34% der Männer (70.183) und 22,8% (54.376) der Frauen ein Adenom entdeckt (96).

In einer Studie von Chen et al. aus dem Jahr 2018 wurde die Auswirkung der darmkrebsbedingten Sterberate in Hinblick auf die Vorsorgekoloskopien in Deutschland und in den USA untersucht. In Deutschland konnten demnach 36,6% aller Todesfälle auf eine fehlende Inanspruchnahme der Vorsorgekoloskopie zurückgeführt werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass in einem Zeitraum von 10 Jahren 30,7% dieser Fälle theoretisch vermeidbar gewesen wären. (97)

Bei Patienten mit genetisch bedingtem erhöhten Risiko für ein kolorektales Karzinom weicht die zeitliche Durchführung der Vorsorgekoloskopie von der allgemeingültigen Regelung ab.

HNPCC-Patienten mit genetischer Bestätigung sollten 1x/Jahr koloskopiert werden.

In Deutschland wird bei Risikopersonen für HNPCC / Lynch-Syndrom mit Erreichen der Einwilligungsfähigkeit, jedoch mindestens vor dem 25 Lebensjahr, eine genetische Beratung empfohlen (15). Sobald eine Mutation genetisch ausgeschlossen werden konnte, gelten die allgemeinen Krebsvorsorgemaßnahmen.

Bei Patienten mit genetisch bestätigtem FAP-Syndrom wird eine partielle Koloskopie ab dem 10. Lebensjahr empfohlen. Bei Nachweis von Adenomen sollte jedoch eine komplette Koloskopie durchgeführt werden. (15)

Bei den nicht adenomatösen Polyposis-Syndromen (Peutz-Jeghers-Syndrom, Cowden-Syndrom) gibt es derzeit keine Empfehlung bezüglich der Vorsorgeuntersuchung, da ihre Inzidenz zu gering ist (15).

Das Risiko von Komplikationen ist bei der Koloskopie durch die Möglichkeit der direkten Intervention auffälliger Läsionen gegeben. Das höchste Risiko besteht bei der Entnahme von Biopsien und der Polypektomie (98).

In Zusammenschau der Literatur ist das Risiko sehr gering (Perforation: 0,1%, Blutung: 0,01%, Sterberate 0,01-0,03%) (99, 100).

Des Weiteren wird die Koloskopie unter Sedierung bzw. Analgesie durchgeführt, was ebenfalls mit Nebenwirkungen verbunden sein kann (98).

Als weiteres endoskopisches Verfahren beziehungsweise als Erweiterung der Koloskopie steht die Kapsel-Koloskopie zur Verfügung.

Sie ist laut aktueller S3Leitlinie, vor allem aufgrund mangelnder Studienlage, nicht für die Darmkrebs-Vorsorgeuntersuchung vorgesehen und sollte bei der asymptomatischen Bevölkerung nicht eingesetzt werden (15).

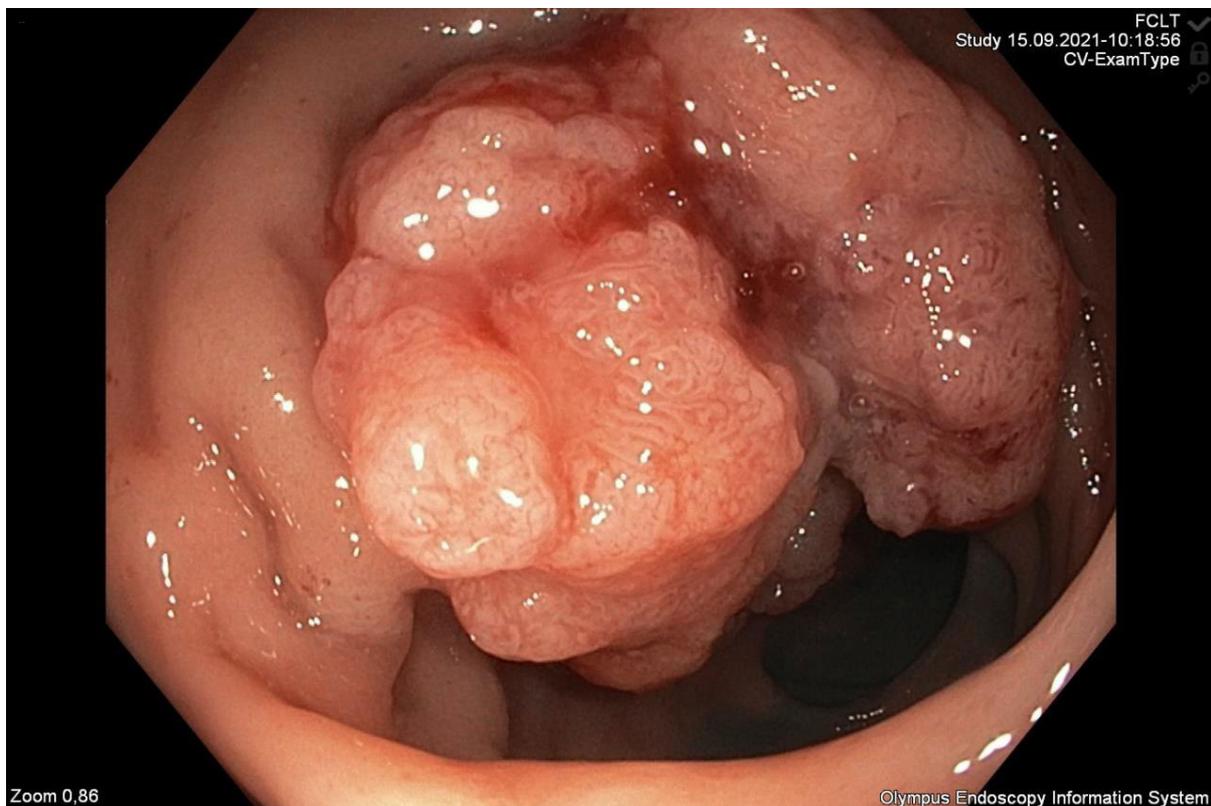


Abbildung II: Koloskopie mit Darstellung eines Kolonkarzinoms BWZK Koblenz Abteilung Endoskopie (Klinik I Innere)

2.5 Indikation des (FDG)-PET-CTs

2.5.1 (FDG-)PET-CT und SUVmax-Wert

In der nuklearmedizinischen Diagnostik können mit Hilfe des (FDG-)PET-CTs unterschiedliche Erhöhungen des Glucosestoffwechsel verschiedener bösartiger und entzündlicher Erkrankungen sichtbar gemacht werden.

Durch die Aufnahme einer schwach radioaktiven Glukose, die wie normale Glukose in die Zelle aufgenommen wird, können vor allem stoffwechselaktive Gewebeareale detektiert werden.

Als Messparameter welcher den Glucosestoffwechsel in Strukturen des Körpers, zur Befundcharakterisierung und Dignitätsbeurteilung, in der PET-CT-Diagnostik ausdrückt, dient der SUVmax-Wert (101, 102).

Bei dem SUVmax-Wert handelt es sich um eine semiquantitative, nicht-invasive und beobachter-unabhängige Messmethode, die als dimensionslose Zahl angegeben wird (103).

Es handelt sich hierbei um den in der PET-Diagnostik meist verwendeten Parameter. Bei der Bezeichnung der SUVmax steht der Suffix „max“ für die maximal berechnete Aktivitätskonzentration innerhalb eines Zielbereichs, der sogenannten region of interest (ROI) (104, 105).

Der Wert berechnet sich aus der Aktivitätskonzentration (Bg/ml) x Normierungswert /applizierte Aktivität (Bg) und stellt somit das Verhältnis physiologischer Radioaktivität zu applizierter Aktivität dar. Anders ausgedrückt errechnet sich der SUV-Wert aus dem Produkt der Aktivitätskonzentration und der Masse der untersuchten Region, dividiert durch die applizierte Aktivität. (104, 105)

Die Masse kann hierbei sowohl das gesamte Körpergewicht wie auch einzelne Organgewichte oder vorher definierte Volumina wie zum Beispiel die ROI betragen. Würde sich die Radioaktivität innerhalb einer Masse gleichmäßig verteilen, würde die SUV einen Wert von 1 annehmen.

Das FDG wird jedoch im Körper unterschiedlich aufgenommen und verstoffwechselt. Der Normbereich der SUV-Werte beträgt zwischen 1,0 und 2,0. Bei Werten deutlich höher als 2,0 handelt es sich meistens um Gewebestrukturen mit erhöhtem Glucosestoffwechsel, wie es z. B in tumorösen Geweben oder entzündlich veränderten Geweben der Fall ist (106).

In Organen wie der Niere, Blase, Herz und im Gehirn können die SUV-Werte aufgrund einer hier vorherrschenden physiologischen Glukoseanreicherung erhöht sein (siehe Tabelle I) (107, 108).

Ausgeschieden wird es über den Urin, was zu einer intensiven Anreicherung im Bereich der Nieren, ableitenden Harnwege und Harnblase führt (109).

Bei kleinen Läsionen < 1cm kann die Aktivitätskonzentration nicht detektiert werden und somit auch der SUV-Wert nicht korrekt bestimmt werden (110, 111).

Gewebetyp	SUVmax (Richtwert)
Myokard	8,6
Leber	3,14
Subkutanes Fettgewebe	0,43
Knochenmark	2,35
Lunge	0,56
Blut	2,58
Maligne Neoplasien (allgemein)	2,0-20,0

Tabelle I: Physiologische SUV-Werte angegeben als Mittelwert (Richtwert) (108, 112)

Andere SUV-Definitionen setzen die Aktivitätskonzentration mit der fettfreien Körpermasse („lean body mass“) oder der Körperoberfläche („body surface area“) in Relation.

Zusammenfassend dient der SUVmax-Wert dazu, eine Vorstellung über die metabolische Aktivität einer bestimmten Region zu erlangen und ermöglicht so eine Vergleichbarkeit verschiedener Werte, sowie unterschiedlicher Läsionen, miteinander.

Der SUVmax-Wert kann zudem suffizient zwischen einzelnen Instituten verglichen werden (113).

Das (FDG-)PET-CT hat bereits seit mehreren Jahren einen Stellenwert in der Diagnostik sowie Therapieplanung unterschiedlicher Tumorentitäten. Es findet Anwendung im Bereich der onkologischen Bildgebung zur Diagnosestellung, Staging und dem Re-Staging.

Vor allem in der Diagnostik von Bronchialkarzinomen, Lymphomen, Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches, Melanomen, Nicht Iod-speichernden Schilddrüsenkarzinomen, CUP sowie Fieber unklarer Genese, hat das (FDG-)PET-CT einen festen Bestandteil (114).

Im Vergleich zu den bereits vorhandenen bildgebenden Verfahren wie MRT oder CT hat die (FDG-)PET-CT-Untersuchung die Möglichkeit auch Vorgänge darzustellen und zu beurteilen, die auf physiologische und biochemische Ursachen zurückzuführen sind.

Fonti et al. beschreiben, dass durch spezifische Traceranreicherungen Informationen über die biologischen Merkmale von Tumorerkrankungen wie Stoffwechsel, Hypoxie und Proliferation, die strahlenresistente Region identifiziert werden kann und dies im weiteren Verlauf sogar zu einer Optimierung von Behandlungsplänen genutzt werden kann (115).

Bei Karzinomzellen handelt es sich um sehr schnell proliferierende Zellen, die durch ihren Grundumsatz eine gesteigerte Aufnahme der FDGs zeigen.

Der gesteigerte Grundumsatz sei laut Grosse et. al. auf eine hohe Rate anaerober Glykolyse in proliferierenden Tumorzellen zurückzuführen (116).

So lassen sich auch Tumorzellen nachweisen, die noch kein morphologisches Korrelat aufweisen.

Des Weiteren ist die FDG-Aufnahme von den unterschiedlichen Tumorentitäten und der Größe der Tumore abhängig (111, 117, 118).

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die die Aktivitätsanreicherung im Zielgewebe beeinflussen (Auszug) (119).

- Menge der verabreichten Dosis
- Durchblutung / Vaskularisation des Zielgewebes
- Körperkonstitution des Patienten (Größe, Gewicht, Fettanteil)
- Endogene Substrate / Transmitter-Konkurrenz
- Bestimmung des Zeitpunkts der Aufnahme n. Verabreichung des Tracers

Benigne Entitäten zeigen eher eine geringere Aufnahme des FDGs. Sowohl maligne wie auch entzündliche Prozesse können vermehrt FDG aufnehmen, was in der Interpretation und der Unterscheidung zu diagnostischen Schwierigkeiten führen kann.

2.5.2 Indikation (FDG-)PET-CT beim kolorektalen Karzinom

Die meisten kolorektalen Befunde zeigen sich in der (FDG-)PET-CT-Untersuchung eher als Zufallsbefunde.

Allerdings konnte bereits gezeigt werden, dass es sich in bei bis zu 88% der Fälle bei im (FDG-)PET-CT zufällig entdeckter fokaler Mehranreicherung im

Gastrointestinaltrakt, um eine im Anschluss endoskopisch gesicherte prä-maligne oder maligne Läsion handelte (24).

Dabei zeigen bereits Kolonpolypen einen deutlich gesteigerten Glukosestoffwechsel (120). Mit zunehmender Polypengröße steigt die Sensitivität der PET-CT-Untersuchung in diesem Bereich an (111, 121).

Auch Karzinomzellen weisen einen gesteigerten Glukosemetabolismus auf.

Die hohe Aufnahme der radioaktiven Glukose beruht auf einer hohen Proliferationsrate und enzymatischen Veränderung in Krebszellen. Auch geringgradige metabolische Veränderungen können so theoretisch frühzeitig erkannt werden (122).

In der Literatur wird eine Erhöhung der Glukosetransporter an der Zellmembran maligne entarteter Zellen für dieses Phänomen verantwortlich gemacht. Es handelt sich hierbei vor allem um eine Überexpression des Glukosetransporters GLUT1, der für eine gesteigerte Akkumulation von Glukose sorgt (123). Die Auswirkung auf den Glukosetransporter hat direkten Einfluss auf die Anreicherung des FDGs (118).

Eine normale physiologische Anreicherung im Kolon bzw. Rektum basiert ebenfalls auf einem variablen Glukosemetabolismus. Für eine physiologische, nicht karzinombedingte FDG-Aufnahme sind vor allem die Glukosetransporter GLUT2 und GLUT5 verantwortlich (116).

Des Weiteren wird das Vorhandensein von VEGF (vascular endothelial growth factor) in Tumorzellen als Ursache für eine höhere FDG-Aufnahme angenommen (124).

Bei VEGF handelt es sich um Proteine, die als Signalmoleküle unterschiedliche Aufgaben erfüllen.

Sie haben einen zentralen Stellenwert in der Angiogenese, bei der Bildung von neuem Endothel in Blutgefäßen.

Die Angiogenese ist für die Entwicklung und das Wachstum von Karzinomzellen unerlässlich.

Vor allem durch VEGF, kommt es zur Bildung neuer Blutgefäße, die sich in abnormaler Struktur und Funktion um den Tumor bilden.

Dadurch, dass sie nicht wie physiologische Venen, Arterien und Kapillare organisiert sind, haben sie keinen optimalen Blutfluss, was in der Konsequenz zur Hypoxie im Tumorgewebe führt. Die Hypoxie im Tumorgewebe führt zur weiteren Produktion von VEGF und somit zum Wachstum des Tumors (125).

Als zentrales Schlüsselenzym wird der Faktor HIF-1 α gesehen. Dieser sorgt dafür, dass im Falle der im Tumor bestehenden Hypoxie, VEGF und GLUT1 (126) moduliert werden (127, 128). Es konnte weiter gezeigt werden, dass sowohl GLUT1, wie auch VEGF, einen starken Einfluss auf den Glukosestoffwechsel und somit auch auf die FDG-Anreicherung im PET-CT hat (129).

Aus diesem Grund ist es sehr wahrscheinlich, dass die FDG-Kinetik ebenfalls von der Aktivität des VEGFs abhängig ist (126).

Bisher hat das (FDG-)PET-CT keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik kolorektaler Karzinome. Lediglich bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms kann es durchgeführt werden (15).

2.5.3 Weitere radiologische Verfahren zur Früherkennung kolorektaler Karzinome

Weitere radiologische Verfahren sind eine CT- oder MR-Kolonographie.

Bei der CT-Kolonographie zum Nachweis eines kolorektalen Karzinoms beträgt die Sensitivität ca. 95%, was im Vergleich zu der Koloskopie (92%) günstig ist (130-132).

Die CT-Kolonographie wurde bereits aufgrund der hohen Sensitivität zum Nachweis kolorektaler Raumforderungen, sowie ihrer Verträglichkeit und Kosteneffektivität, in das Screening-Programm der US Preventive Services Task Force aufgenommen (133).

Die Datenlage reicht in Deutschland allerdings aktuell noch nicht aus, sie als effektive Screeninguntersuchung der Bevölkerung einzusetzen (15).

Bei der MR-Kolonographie, zum Nachweis eines kolorektalen Karzinoms, beträgt laut mehreren Studien die Sensitivität, in Abhängigkeit der Adenomgröße ca. 87-97%, was im Vergleich zu der Koloskopie (92%) ebenfalls günstig ist (134).

Die MR-Kolonographie zeigt sich im direkten Vergleich somit der CT-Kolonographie ebenbürtig (135), findet jedoch bisher, aufgrund weniger Studien mit nicht ausreichender Aussagekraft und einer teils heterogenen Studienlage, noch keine Anwendung als Screeningtool (134).

Die Datenlage reicht auch hier in Deutschland aktuell noch nicht aus um sie als effektive Screeninguntersuchung einzusetzen (15).

2.5.4 Kosten-Nutzen-Verhältnis Screeningprogramme

Im Gesundheitswesen findet bei einer Kosten-Nutzen-Analyse eine Bewertung der Kosten einer medizinischen Behandlung und dem bringenden Nutzen für den Patienten oder die Gesellschaft statt.

Die Anwendung solcher Analysen findet vor allem bei begrenzten Ressourcen, wie zum Beispiel Screening-Programmen, statt, um diese gezielt nutzen zu können und sie effizient für beide Parteien einsetzen zu können.

Es gibt unzählige Studien, die verschiedene Vorsorgeuntersuchungen auf ihre Wirtschaftlichkeit untersucht haben.

Brenner et al. konnten durch ihrer Daten zeigen, dass in einem Zeitraum von 2003-2012 schätzungsweise 180.000 Darmkrebsfälle auf Grund der deutschen Screeningprogramme hätten verhindert werden können und rund 40.000 Fälle früher hätten erkannt werden können (136).

Schneider et al. untersuchten die Wirtschaftlichkeit der Vorsorgekoloskopie hinsichtlich ihrer Kosten und Nutzen.

Hierbei zeigte sich, dass die Vorsorgekoloskopie relativ geringe Kosten, im Verhältnis zu den enormen Therapiekosten für ein kolorektales Karzinom, aufwies. Vor allem bei Patienten mit familiären Karzinomen zeigte sich ein besonders günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis. (137)

Die Kosten für eine Vorsorgekoloskopie in Deutschland, ohne Intervention, liegen zwischen 200 und 300€. Ärzte haben hier einen gewissen Handlungsspielraum, weswegen die Kosten in der Literatur nur grob geschätzt werden.

Die Kosten werden bei Männern ab 50 Jahre und bei Frauen ab einem Alter von 55 Jahren von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen.

Als ein wesentlicher Faktor des Nutzens der Präventionsdiagnostik werden die durch Vorsorgemaßnahmen vermeidbaren Folgekosten angesetzt.

Folgekosten bedeuten hier vor allem Therapiekosten in Form von Chemotherapie, Operation, Palliativ-Therapie sowie sozioökonomische Folgen wie zum Beispiel eine einhergehende Arbeitsunfähigkeit.

Die Behandlungskosten müssen zum einem für Personen betrachtet werden, die an einem kurativ therapiebedürftigen kolorektalen Karzinom erkrankt sind und jene, die eine palliative Therapie bei infauster Prognose eines kolorektalen Karzinoms benötigen.

Neubauer et al. zeigten, dass sich die Therapiekosten bei einem kurativ behandelbaren kolorektalen Karzinom auf 15.400 € pro Person belaufen.

Die Kosten für Patienten, die eine palliative Therapie erhielten, waren deutlich höher und lagen bei 100.000€ pro Person (138).

Bezugnehmend auch die resultierenden Therapiekosten eines kolorektalen Karzinoms im Sinne einer Chemotherapie, konnten Lansdorp-Vogelaar et al, zeigen, dass mit steigenden Chemotherapie-Kosten, des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms, die meisten Früherkennungsstrategien kostensparender sind.

Weiter wird in dieser Studie postuliert, dass die Investition in Screeninguntersuchungen ein wünschenswerter Ansatz ist, die Therapiekosten des kolorektalen Karzinoms zu reduzieren. (139)

Das Ziel der französischen Studie von Lucidarme et al. war es zu untersuchen, welche Früherkennungsstrategie das effizientestes Kosten-Nutze-Modell hat. Dies wurde anhand eines Zehn-Jahres-Simulationsmodelles einer asymptomatischen Bevölkerung mit durchschnittlichem Risiko für ein kolorektales Karzinom bewertet.

Dabei wurden die gängigen Kontrolluntersuchungen eingehalten (10 Jahre nach unauffälliger Koloskopie bzw. 3-5 Jahre bei auffälligen Adenomen, iFOBT alle 2 Jahre bzw. Bestätigung bei auffälliger Koloskopie)

Es zeigte sich, dass die kostengünstigste Variante die Stuhluntersuchung war, wohingegen die effektivste Variante die CT-Kolongraphie war (140).

In dieser Studie war die Koloskopie die am wenigsten kosteneffektivste Strategie und nur von moderater Wirksamkeit (140).

Alle Voruntersuchungen zur Prävention kolorektaler Karzinome zeigen in Zusammenschau ein günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis im Vergleich zu Patienten ohne Screening (139, 141).

Folgekosten können durch gezielte Screeninguntersuchung deutlich reduziert werden.

Das (FDG-)PET-CT wird derzeit aufgrund fehlender qualitativer Belege für den Nutzen in der Primärdiagnostik des kolorektalen Karzinoms nicht als kosteneffektiv angesehen (142).

2.5.5 Staging-Diagnostik

Jegliche Therapie des kolorektalen Karzinoms beginnt mit einer Ausbreitungsdiagnostik (Staging), mit nachfolgender Vorstellung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz führt verschiedene Fachdisziplinen zusammen, um die bestmögliche Therapie für den jeweiligen Patienten festzulegen.

Das Staging dient dazu, das Stadium der Tumorerkrankung exakt zu definieren und die Therapie stadiengerecht zu beginnen.

Das Staging umfasst sowohl beim Kolonkarzinom wie auch beim Rektumkarzinom die komplette Koloskopie, die Bestimmung des Tumormarkers CEA, die Abdomensonographie und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme (15).

Im Falle eines unklaren Befundes in der vorher beschriebenen bildgebenden Diagnostik, bei Verdacht auf Fernmetastasen oder Infiltration in benachbarte Organe, sollte zudem ein Mehrzeilen-CT des Abdomens und Beckens beziehungsweise bei Verdacht auf Lungenmetastasen eine CT-Thorax-Untersuchung ergänzend durchgeführt werden (15).

Zusätzlich wird beim Rektumkarzinom zum Staging eine starre Rektoskopie, eine MRT- oder CT-morphologische Untersuchung des Beckens, mit Angabe des Abstandes des Tumors zur mesorektalen Faszie, sowie eine rektale Endosonographie bei lokal begrenztem Tumor durch die Leitlinie empfohlen (15).

Die Bestimmung des Tumormarkers CEA dient nicht der Früherkennung bzw. Primärdiagnostik, sondern eher als Verlaufsparemeter, da er auch bei gutartigen Erkrankungen und bei Rauchern physiologisch erhöht sein kann. Allerdings konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter prä-operativer Serum-CEA-Wert im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigen Wert wahrscheinlich mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium und einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert ist (143).

2.6 Stadienabhängige Therapie kolorektales Karzinom

Die Studienlage zur Therapie des kolorektalen Karzinoms ist sehr umfangreich.

In Deutschland ist die Therapie in der S3-Leitlinie verankert.

In dieser Arbeit sollen die therapeutischen Möglichkeiten in einer kurzen Übersicht dargestellt werden.

2.6.1 TNM-Klassifikation + UICC-Stadieneinteilung

Beschrieben werden bei der TNM-Klassifikation die Tiefe der Infiltration des Karzinoms in die Darmwand, mit möglicher Ausbreitung in benachbarte Strukturen / Organe, das Ausmaß des Lymphknotenbefalls und das Vorhandensein von Fernmetastasen des Primarius.

Der Buchstabe T steht hierbei für die Ausbreitung des Primarius. Die T-Klassifikation beginnt mit dem Stadium T0, ohne Hinweis für einen Primärtumor und reicht bis Stadium T4, bei dem der Primarius bereits das viszerale Peritoneum infiltriert bzw. in umliegende Organe infiltrierend gewachsen ist (S3-Leitlinie).

Das N-Stadium beschreibt den Lymphknotenbefall. N0 bedeutet, dass keinerlei Lymphknotenbefall vorliegt, während bei N2 bereits mehr als 4 lokale Metastasen nachweisbar sind

Zuletzt wird in der Klassifikation das M-Stadium beschrieben. Hierbei wird das Vorhandensein möglicher Fernmetastasen beschrieben. M0 bedeutet, dass keinerlei Fernmetastasen vorliegen, während M1 das Vorhandensein von Fernmetastasen beschreibt. (15)

Die UICC führt diese Klassifikation weiter (Tabelle II), indem sie die verschiedenen Parameter der TNM-Klassifikation zusammenführt und verschiedene Stadien definiert. Anhand der UICC-Kriterien kann zudem die 5-Jahresüberlebenschance annäherungsweise prognostiziert werden.

So liegt sie (bezogen auf die USA) im Stadium I nach UICC bei ca. 91% und verringert sich bis zum Stadium IV auf eine Überlebensrate von nur noch ca. 12% (144).

Stadium nach UICC	TNM-Klassifikation	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	TIS	N0	M0
I	T1 + T2	N0	M0
IIA	T3 A: <1mm B: 1-5mm C: 5-15mm D: < 15mm	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
IIIB	T3-4	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
IIIA	T1-2	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
IIIB	T3-4	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
IIIC	jedes T	N2 (> 4 betroffene LK)	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle II: Stadieneinteilung kolorektales Karzinom (S3-Leitlinie) (15)

Bei den Rektumkarzinomen erfolgt eine zusätzlich Einteilung abhängig der Lokalisation des Primarius zur Anokutanlinie (Tabelle III).

Klassifikation Rektumdrittel	UICC
Unteres	< 6cm
Mittleres	> 6-12cm
Oberes	> 12-16cm

Tabelle III: Klassifikation des Rektumkarzinoms nach UICC (S3-Leitlinie) (15)

2.6.2 Behandlungsmöglichkeiten

Der Beginn einer Behandlung erfolgt nach stattgehabter interdisziplinärer Tumorkonferenz stadienbasiert.

Vor Behandlungsbeginn ist der Wunsch des Patienten und dessen Allgemeinzustand bezüglich einer anstehenden Operation, Chemo- oder Strahlentherapie zu evaluieren. Die körperliche Konstitution eines Patienten sollte vor einer anstehenden Therapie bestmöglich optimiert werden.

Es wird weiterhin vermutet, dass die Nahrungsaufnahme, der Ernährungszustand und die körperliche Konstitution eines Patienten nicht nur mit der Pathogenese von kolorektalen Karzinomen einhergeht, sondern auch, dass eine schlechte Konstitution mit schlechteren Therapieergebnissen einhergeht. Diese Zusammenhänge sind eine in der Erforschung befindliche Frage der Wissenschaft (145).

Es gibt verschiedene Optionen der Behandlung eines kolorektalen Karzinoms (Tabelle IV u. Tabelle V), welche hier nur oberflächlich beleuchtet werden sollen.

Die Hauptpfeiler der therapeutischen Möglichkeiten umfassen eine Operation, eine Chemotherapie, eine Strahlentherapie (nur bei Rektumkarzinom), eine Immuntherapie oder eine zielgerichtete Medikation.

In den meisten Fällen kommt es zu einer Kombination aus verschiedenen therapeutischen Optionen.

Im Rahmen der Therapie gibt es sowohl neoadjuvante Regime, welche vor einer definitiven operativen Versorgung erfolgen und adjuvante Regime, bei der eine Chemo- / Bestrahlungstherapie nach einer Operation erfolgt.

Es gibt einige Unterschiede in den Therapieregimen zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen.

Vor allem in Bezug auf eine neoadjuvante Behandlung unterscheiden sich die Therapien.

Während bei Rektumkarzinomen (Tabelle V) eine neoadjuvante Therapie in den unterschiedlichen UICC-Stadien empfohlen wird, ist dies bei Kolonkarzinomen nicht indiziert (15).

Das Ziel der neoadjuvanten Therapie besteht darin, ein Downsizing des Tumors zu bewirken.

So konnte eine Studie von Y. Yuan et al, 2021 zeigen, dass bei Patienten mit einem Rektumkarzinom im Stadium IV eine gleichzeitige neoadjuvante Radiochemotherapie zu einem günstigeren pCR (pathologische Komplettremission) und R0-Resektion (Entfernung des Tumors im Gesunden) führte (146).

Bei den Kolonkarzinomen gibt es bisher nur wenig Studien, die den Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie retrospektiv evaluiert haben.

Niu et al, 2021 untersuchten retrospektiv die Durchführbarkeit und Wirksamkeit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Sigmakarzinom. Insgesamt 72 Patienten wurden in diese Studie aufgenommen. 65 Patienten mit anfänglich inoperablem Tumor konnten durch die neoadjuvante Therapie in ein operables Stadium überführt werden. Als Fazit konnte gezogen werden, dass die neoadjuvante Therapie vor einer nachfolgenden Operation zu einer erhöhten Überlebensrate führen kann (147).

Die Operation stellt sowohl beim Kolon- wie auch beim Rektumkarzinom die einzige finale kurative Behandlungsoption dar.

Die meisten Vorstufen des kolorektalen Karzinoms lassen sich bereits endoskopisch, im Rahmen der Koloskopie, entfernen.

Bei Karzinomen, die bereits das Vorstufen-Stadium überschritten haben, kommt die chirurgische Operation zur Anwendung. Hierbei wird der tumortragende Anteil chirurgisch, unter Einhaltung definierter Sicherheitsabstände, im Gesunden exzidiert und die im Abflussgebiet befindlichen Lymphknoten entfernt.

Als operative Möglichkeit kommt sowohl die klassische, offene Entfernung des tumortragenden Dickdarmes, wie auch die am häufigsten durchgeführte laparoskopische, minimalinvasive Entfernung des Tumors (148) zur Anwendung. Auch die robotisch, minimalinvasive Entfernung des Tumors ist eine operative Möglichkeit (149).

Die adjuvante Therapie des kolorektalen Karzinoms dient dazu, die Rezidivrate und die Mortalität zu senken.

Vor allem Patienten mit Hochrisikomerkmale profitieren vom Einsatz einer adjuvanten Therapie. Sie gewährt keine Verbesserung des Gesamtüberlebens, sondern das krankheitsfreie Überleben des Patienten kann signifikant gesteigert werden (150).

Die Chemotherapie bewirkt, dass Karzinomzellen nicht mehr proliferieren können oder ein frühzeitiger Zelltod induziert wird (151).

Die adjuvante Chemotherapie beim Kolonkarzinom sollte zügig nach erfolgter Operation begonnen werden.

Ab Stadium II nach UICC der Kolontumore kann eine adjuvante Therapie im Anschluss an die Operation durchgeführt werden. Hierzu wird meistens eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen empfohlen, während im Stadium III nach UICC eine Kombination mit Oxaliplatin angestrebt wird (FOLFOX-Schema) (15).

Stadium nach UICC	Therapieoption	Therapieanspruch	5-Jahres-Überlebensrate
0	Komplette endoskopische Resektion	kurativ	> 96%
I	Komplette chirurgische Resektion	kurativ	96%
II	Komplette chirurgische Resektion ggf. adjuvante Therapie	kurativ	85%
III	Komplette chirurgische Resektion adjuvante Therapie (Oxaliplatin-haltige Therapie)	kurativ	68%
IV	Metastasen primär resektabel + adjuvante Therapie Metastasen nicht resektabel: systemische Therapie + sekundäre Resektion / Fortsetzung systemische Therapie	kurativ	14%

Tabelle IV: Zusammenfassung Therapie Kolonkarzinom (S3-Leitlinie) (15) + 5-Jahres-Überlebensrate (152)

Die bei Rektumkarzinomen zusätzlich zum Einsatz kommende Strahlentherapie erfolgt entweder als Kurzzeitbestrahlung (5x5 Gy) oder als konventionell fraktionierte Radiochemotherapie (45 – 50,4Gy + 5-FU i.v oder Capecitabin p.o) mit einer anschließenden operativen Versorgung innerhalb von 6-8 Wochen (15). Dieses Regime wird vor allem bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen zum Downsizing angewendet (153).

Stadium nach UICC	Therapieoption	Therapieanspruch	5-Jahres-Überlebensrate
O	Lokale Exzision (low risk) Rektumresektion (high risk) Keine Neoadjuvante Therapie	kurativ	>95%
I	Rektumresektion Keine neoadjuvante Therapie	kurativ	93%
II (mittleres u. unteres Drittel)	Rektumresektion Neoadjuvante Radiochemotherapie / Radiotherapie	kurativ	81%
II (oberes Drittel)	Rektumresektion primär Adjuvante Chemotherapie (Therapie wie Kolonkarzinom)	kurativ	81%
III	siehe UICC Stadium II	kurativ	70%
IV	Individuell	palliativ / kurativ	17%

Tabelle V: Zusammenfassung Therapie Rektumkarzinom (S3-Leitlinie) (15) + 5-Jahres-Überlebensrate (152)

3 Patienten und Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten retrospektiv erfasst, die im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2020 in der Abteilung Nuklearmedizin des Bundeswehrzentralkrankenhauses (BWZK) Koblenz eine (FDG-)PET-Untersuchung erhalten haben sowie eine Koloskopie in der Endoskopie der Funktionsdiagnostik der Klinik für Innere Medizin des BWZKs. Die Koloskopie musste hierbei im zeitlichen Zusammenhang von höchstens 12 Monaten mit der (FDG-)PET-CT-Untersuchung durchgeführt worden sein.

Anschließend wurden die Patienten auf eine in der Koloskopie gewonnene Histologie überprüft.

Die retrospektiv erfassten Daten wurden durch Durchsicht der digitalen Patientenakte und dem Archiv der Nuklearmedizin im BWZK Koblenz im oben genannten Zeitraum aufgearbeitet.

Ein Ethikvotum war aufgrund der rein retrospektiv, anonym ausgewerteten Daten, ohne Erfassung zusätzlicher neuer Daten nicht erforderlich. (s. Richtlinie Land Rheinland-Pfalz:

<http://www.laek-rlp.de/ausschuesse-kommissionen/ethikkommission/> (aufgerufen am 05.06.2022))

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien bei der Datenerfassung

Einschlusskriterien:

- Vorhandensein einer Ganzkörper (FDG-)PET-CT Untersuchung und einer Koloskopie in einem Zeitraum von maximal 12 Monaten
- Eine in der Koloskopie gewonnene Histologie
- Einschluss von Untersuchungen an Patienten mit Primarius unabhängig der Lokalisation.

Ausschlusskriterien:

- Patienten deren Untersuchungszeitraum zwischen FDG-PET-CT und Koloskopie maximal 12 Monate betrug

3.2 Auswertung der retrospektiven Daten

Folgende Parameter wurden erfasst und ausgewertet:

- Alter
- Geschlecht
- Diagnose des Primarius
- Indikation zum PET-CT
- SUVmax des kolorektalen Befundes
- Lokalisation der SUV-Anreicherung im Kolon
- Nuklearmedizinisches Votum der SUV-Anreicherung im Kolon
- SUVmax Primarius
- Histologie der Koloskopie (maligne, benigne, benigne + entzündlich)
- Exakte Histologie (unauffällige Schleimhaut, Divertikulose, Polyp, entzündlich, Adenom (leichtgradig, mittelgradig, hochgradig) Karzinom, alles Weitere)
- Bildung zweier Zielvariablen: maligne (Gruppe MGK) und maligne + highgrade Adenome (Gruppe MGHGK)
- Nebenerkrankungen (benigne und maligne)

Des Weiteren wurde die Etablierung eines Cut-off Wertes angestrebt. Es erfolgte die Bildung mehrere Subgruppen:

- Gruppe BGK: Benigne kolorektale Befunde
- Gruppe MGK: Maligne kolorektale Befunde
- Gruppe MGHGK: Maligne kolorektale Befunde + high-grade Adenome
- Gruppe EZK: Entzündlich

Zielvariablen:

- Gruppe MGK
- Gruppe MGHGK

3.3 Beschreibung FDG-PET-CT und erhobene Parameter



Abbildung III: PET-CT BWZK Koblenz Abt. Nuklearmedizin

Alle (FDG-)PET-CTs wurden an einem Siemens Biograph 64 Truepoint (True V HD) (Abbildung III) der Abteilung Nuklearmedizin des BWZK-Koblenz durchgeführt.

Alle Patienten waren vor der Untersuchung 4-6 Stunden nüchtern. Es erfolgte die Applikation von 20mg Butylscopolaminbromid und dem Radiopharmakon 2-[¹⁸F]-Fluor-2-Deoxy-D-Glucose (FDG). Nach kurzer Ruhephase folgte die Abgabe des Urins mit anschließender PET-CT-Aufnahme als Ganzkörperaufnahme vom proximalen Oberschenkel bis zur Schädelkalotte.

Gleichzeitig wurde ein diagnostisches CT des Körperstamms zur Transmissionskorrektur und anatomischen Zuordnung angefertigt. Es erfolgte die iterative Rekonstruktion und Dokumentation axialer, sagittaler und coronaler Schichten.

Erfasst wurden von den (FDG-)PET-CT-Befunden die Lokalisation und die SUVmax des Primarius, die ggf. ausgewiesene SUVmax eines kolorektalen Befundes mit Lokalisationsbeschreibung im Kolon und die Befundung durch den Nuklearmediziner.

3.4 Koloskopie und histologische Aufarbeitung



Abbildung IV: Endoskopietaurm mit Endoskop BWZK Koblenz

Alle Untersuchungen wurden in der Endoskopie der Funktionsdiagnostik der Klinik für Innere Medizin des BWZK-Koblenz als Ileokoloskopie durchgeführt. Die Spiegelung wurde mit einem Video-Koloskop Olympus CF-H180AL (Abbildung IV) in Seitenlage des Patienten durchgeführt.

Den Patienten wurde regelhaft eine Sedierung mittels Propofol verabreicht. Es erfolgte die Überwachung der Kreislaufparameter während der Untersuchung mittels Pulsoxymetrie und Blutdruckmessung.

Die durch die Koloskopie gewonnene Histologie wurde durch die Pathologie im BWZK-Koblenz aufgearbeitet und histologisch klassifiziert.

3.5 Statistische Auswertung

Die Erhebung der Daten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmont, Washington USA). Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics 28.0 (IBM, Armonk, New York, USA). Des Weiteren wurde GraphPad Prism 9 64-Bit für Windows, Version 9.3.1 (471) Stand 02. Dezember 2021 verwendet.

Bei der deskriptiven Datenanalyse wurden Häufigkeiten als absolute Werte und Prozentwerte angegeben. Metrische Variablen wurden durch den Mittelwert, Minimum und Maximum sowie der Standardabweichung angegeben.

Zur Signifikanztestung beobachteter Gruppenunterschiede wurde in Abhängigkeit der statistischen Verteilung (Kolmogorov-Smirnof-Test) der Mann-Whitney-U-Test (nicht-normal verteilt) oder der t-Test (normalverteilt) bei zwei unabhängigen Stichproben unterschiedlicher Gruppen verwendet.

Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Die Bestimmung der Sensitivität und Spezifität sowie des positiven und negativen prädiktiven Werts erfolgte hinsichtlich des SUVmax der Zielvariablen (Gruppe MGK (maligne kolorektale Befunde) und Gruppe MGHGK (maligne kolorektale Befunde und high-grade-Adenome)).

Zur Bestimmung eines Cut-off-Werts der SUVmax hinsichtlich der beiden Zielvariablen (Gruppe MGK und Gruppe MGHGK) erfolgte eine ROC-Analyse (receiver operating characteristics). Dabei wurde die AUC (area under curve) als Maß der Modellgüte angegeben.

Der Cut-off wurde für beide Zielvariablen mittels Maximierung von Youden's J ($J = \text{Sensitivität} + (\text{Spezifität} - 1)$) ermittelt.

Die ROC-Analyse zeigt hierbei die Sensitivität und Spezifität eines logistischen Regressionsmodells und dient zur Findung des bestmöglichen Wertes eines Parameters (154).

Der Cut-off wurde für beide Zielvariablen mittels Maximierung von Youden's J ($J = \text{Sensitivität} + (\text{Spezifität} - 1)$) ermittelt.

3.6 Literaturrecherche

Bei der systematischen Literaturrecherche wurden die PubMed Datenbank verwendet. Als Zeitraum wurden die Jahre 2000-2022 definiert. Es wurde unter anderem nach den Suchbegriffen „colorectal cancer“, „colon-metabolism“ „(FDG-)PET-CT“ „SUV“ „Screening“ „Polyp“ „Adenom“ „FDG-Uptake“, „colonoscopy“ gesucht.

In die Analyse wurden Originalartikel und Reviews in englischer und deutscher Sprache eingeschlossen.

4 Ergebnisse

4.1 Retrospektive Datenerhebung

Es wurden insgesamt 8663 Patientenfälle im Zeitraum 01.01.2011 - 31.12.2020 auf das Vorliegen der oben genannten Einschlusskriterien untersucht. Insgesamt 140 Patienten hatten hierbei eine oder mehrere kolorektale Anreicherungen im (FDG-)PET-CT. Insgesamt bestand das Patientenkollektiv somit aus 252 kolorektalen Anreicherungen und 140 Patienten (siehe Abbildung V).

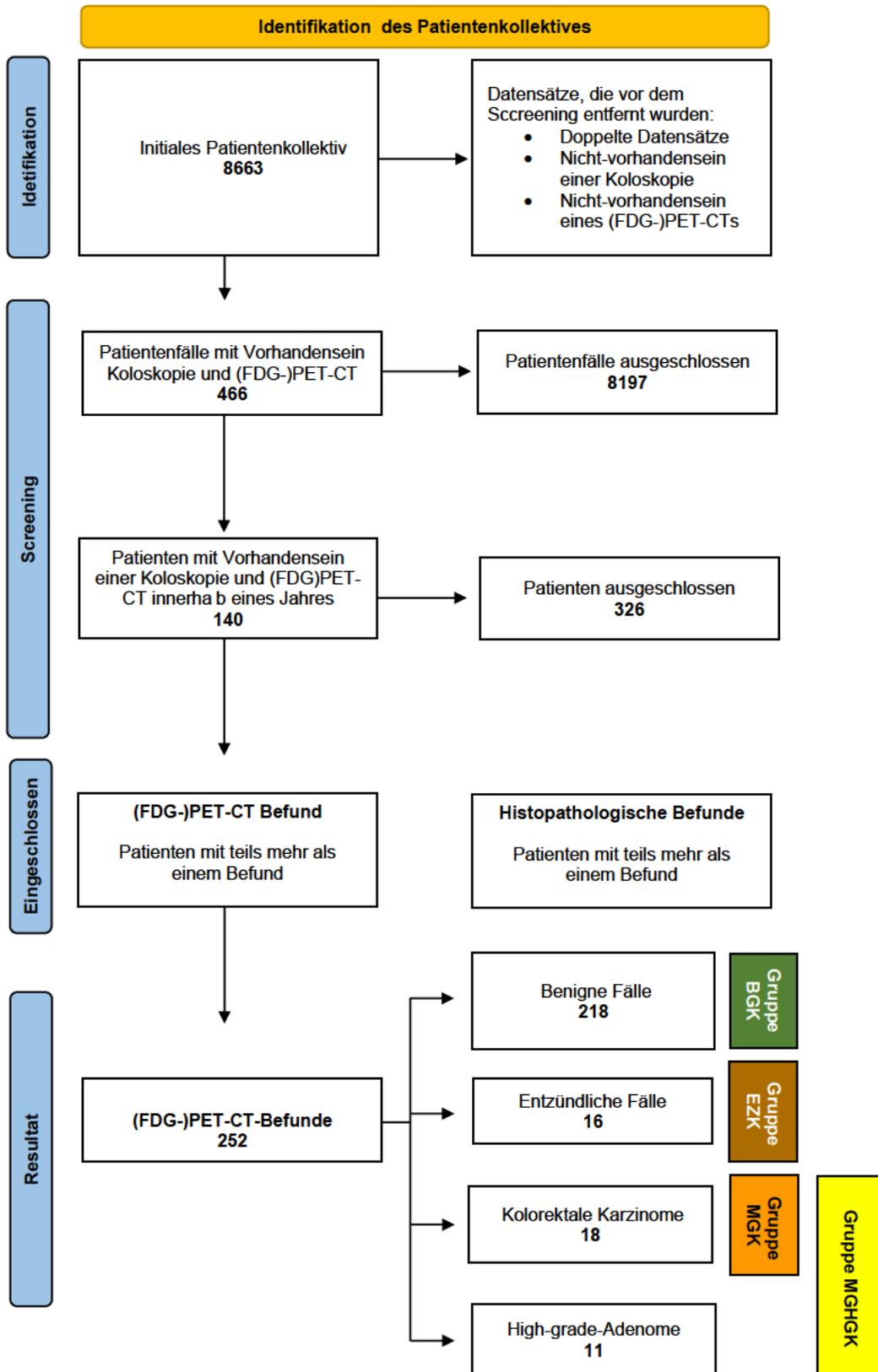


Abbildung V: PRISMA-Flussdiagramm: Identifikation des Patientenkollektives (155)

4.2 Beschreibung des Studienkollektivs (140 Patienten)

In die Studie wurden insgesamt 140 Patienten aufgenommen, die eine oder mehrere Auffälligkeiten im (FDG-)PET-CT aufwiesen.

Dabei handelt es sich um 35 Frauen (25%) und 105 Männer (75%). Das Durchschnittsalter bei der Untersuchung lag bei 66 Jahren (21 bis 91 Jahre).

Die Patienten zeigten eine Reihe gutartiger Nebenerkrankungen (Tabelle VI). So hatten 120 Patienten (85,7%) mindestens eine zusätzliche benigne Nebenerkrankungen, währenddessen nur 32 Patienten (22,9%) unter mindestens einer malignen Nebenerkrankungen litten.

Die meisten Patienten litten zusätzlich an einer Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems (58 Patienten, 41,4%) gefolgt von Stoffwechselerkrankungen (30 Patienten, 21,4%). Unter Stoffwechselerkrankungen wurden die Erkrankungsbilder Diabetes mellitus (führend Typ II), Hypercholesterinämie und Adipositas zusammengefasst.

Nebendiagnosen	Häufigkeit	Prozent
Lunge	30	21,4
Herz	58	41,4
C2 / Nikotin	9	6,4
Stoffwechsel	30	21,4
Niereninsuffizienz	13	9,3
Schilddrüse	16	11,4
Divertikulose / -itis	8	5,7
Magen	23	16,4
ZNS	6	4,3
Sonstige	16	11,4

Tabelle VI: Häufigkeit benigner Nebendiagnosen

Bei den malignen Nebenerkrankungen (Tabelle VII) waren vor allem die Lungenkarzinome (6 Patienten, 4,3%) in der Vorgeschichte führend. In der Gruppe maligne Nebenerkrankungen „Sonstige“ wurden Seminome, Plattenepithelkarzinome aus dem HNO-Bereich und myeloproliferative Erkrankungen zusammengeschlossen (10 Patienten, 7,1%).

Nebendiagnosen	Häufigkeit	Prozent
Sonstige	10	7,1
Lungenkarzinom	6	4,3
Mammakarzinom	6	4,3
Urothel- / Nierenkarzinom	4	2,9
Prostata-Karzinom	2	1,4
Magenkarzinom	2	1,4
Malignes Melanom	1	0,7
Rektum / Kolonkarzinom	1	0,7
Pankreaskarzinom	0	0,0

Tabelle VII: Häufigkeit maligner Nebendiagnosen

4.3 Indikation (FDG-)PET-CT

Die Indikation zum (FDG-)PET-CT wurde in drei Rubriken aufgeteilt.

Die Indikation zur Durchführung eines (FDG-)PET-CTs wurde bei 86 Patienten (61,4%) im Rahmen des Stagings durchgeführt.

Bei 27 Patienten (19,3%) bestand die Indikation zum (FDG-)PET-CT zur Nachsorge bei stattgehabter maligner Erkrankung und bei weiteren 27 Patienten (19,3%) wurde das (FDG-)PET-CT bei unklarem Primarius (CUP) zur Primärbefundsuche durchgeführt.

Bei dem Primärbefund, der die Indikation zum (FDG-)PET-CT war, zeigte sich eine große Bandbreite unterschiedlicher Erkrankungen (Abbildung VI).

Führende Erstdiagnosen stellten dabei maligne Geschehnisse im Thorax bzw. der Lunge (33 Patienten 23,6%) sowie maligne Erkrankungen des Kolons (14 Patienten, 10%) und Erkrankungen der Haut (11 Patienten, 7,9%) dar.

Unter der großen Rubrik „Sonstige“ wurden maligne Erkrankungen aus dem HNO-Bereich, embolische Ereignisse, unklare Leberraumforderungen und Vaskulitiden zusammengefasst (35 Patienten, 25%).

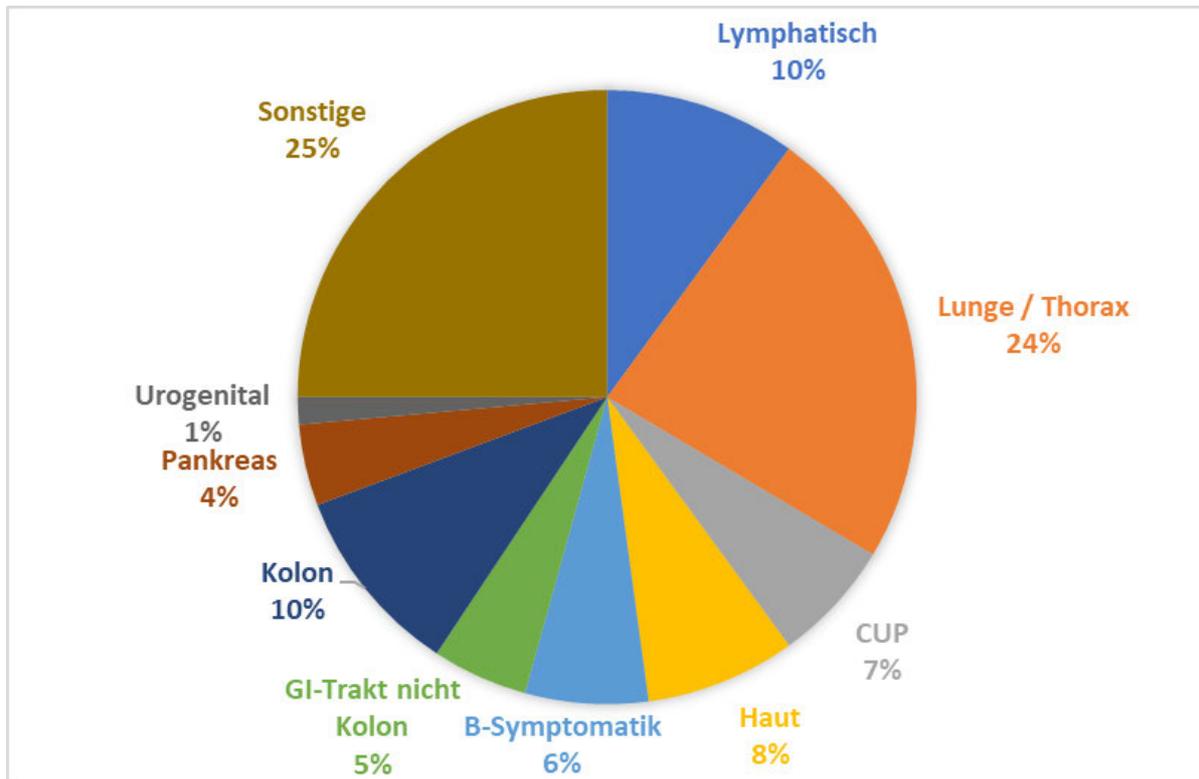


Abbildung VI: Indikation (FDG-)PET-CT

4.4 (FDG-)PET-CT Befunde

4.4.1 Nuklearmedizinische Auswertung SUVmax-Werte

Der allgemeine mittlere SUVmax-Wert des Hauptbefundes, der die Indikation zum (FDG-)PET-CT war, lag bei 10 +/- 7,8 (Minimum: 0,30, Maximum: 47,90)

4.4.2 Kolorektale Befunde

Insgesamt konnten bei 140 Patienten 252 (FDG-)PET-CT Befunde detektiert werden. Im Kolon bzw. Rektum zeigten sich 112 negative (44,4%) und 140 positive (FDG-)PET-CT Befunde.

Die führende Lokalisation, bei der sich eine vermehrte Anreicherung zeigte, war im Bereich des Rektums (41 Fälle, 16,3%) gefolgt vom Kolon Sigmoidum (40 Fälle, 15,9%).

Die gesamte Häufigkeitsverteilung der FDG-Anreicherung im Kolon bzw. Rektum ist in Abbildung VII dargestellt.

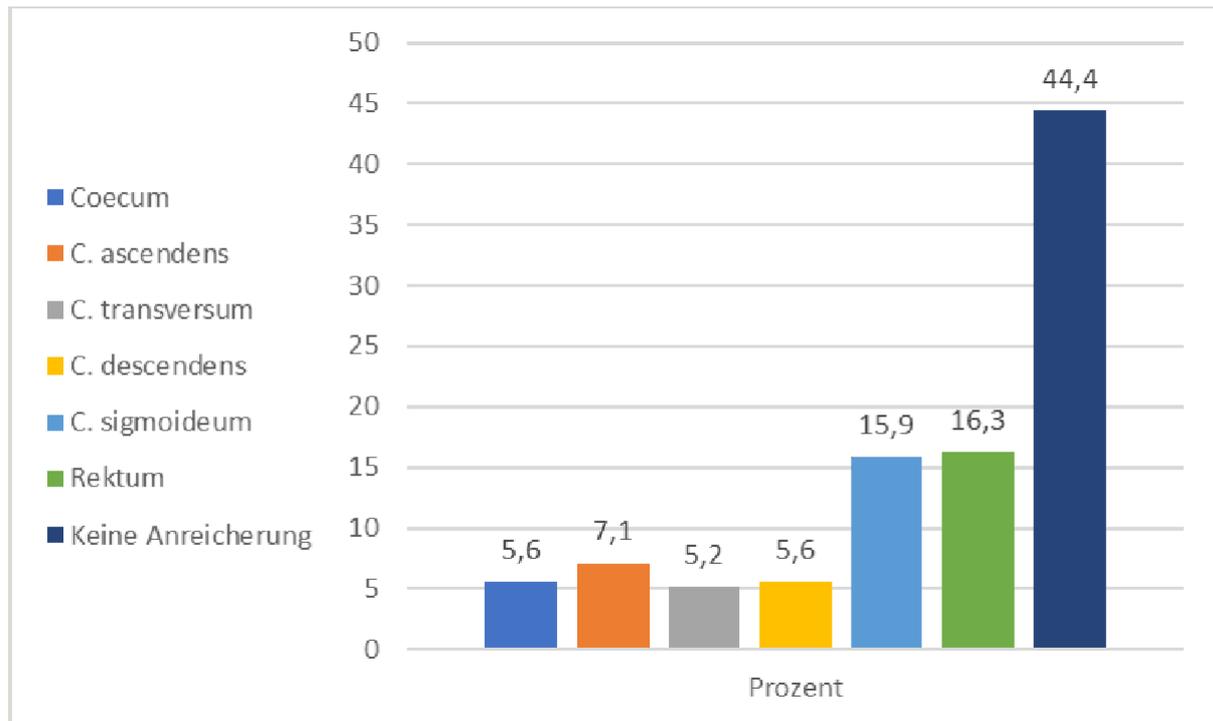


Abbildung VII: Lokalisation der Anreicherung von FDG im Kolon

4.5 Abgleich (FDG-)PET-CT Befunde mit der Koloskopie

Nach nuklearmedizinischer Auswertung der FDG-Anreicherung im Kolon bzw. Rektum wurden 75 Befunde (29,8%) als maligne bzw. malignitätsverdächtig eingestuft, 17 Befunde (6,7%) als rein benigne und nicht entzündlich, 32 Befunde (12,7%) als benigne und entzündlich und insgesamt 16 Befunde (6,3%) erhielten kein abschließendes Votum (Abbildung VIII).

Insgesamt 112 Befunde (44,5%) hatten keine Anreicherung im kolorektalen Bereich.

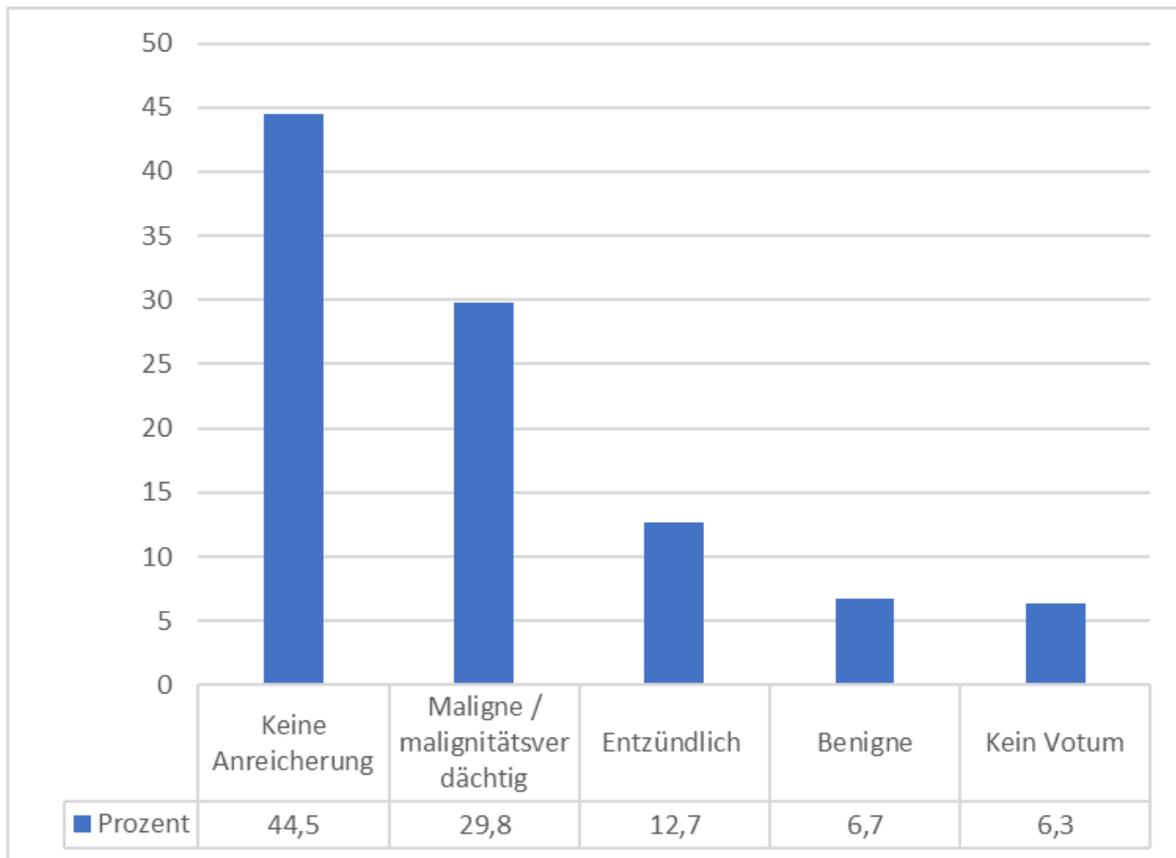


Abbildung VIII: Nuklearmedizinisches Votum Kolonbefund

4.5.1 Auswertung der Histologie

Nach histologischer Sicherung, durch Probenentnahme in der Koloskopie, stellten sich 18 Prozesse (7,1%) als maligne, 218 Prozesse (86,5%) waren benigne und nicht entzündlich und 16 Prozesse (6,3%) stellten sich als entzündlich dar.

Nach weiterer Aufschlüsselung der Histologie (Abbildung IX) konnten 18 Karzinome (7,1%) detektiert werden. Die abgetragenen Adenome wurden in leicht-, mittel- und hochgradige Dysplasie unterteilt. Es zeigten sich 55 Fälle (21,8%) mit leichtgradigen Adenomen, 2 Fälle mit mittelgradigen Adenomen (0,8%) und 11 Fälle (4,4%) mit hochgradigen Adenomen.

Der führende Anteil histologischer Befunde zeigte eine unauffällige Schleimhaut (57 Fälle, 22,6%) sowie Polypen (48 Fälle, 19,0%) und entzündliche Prozesse (28 Fälle, 11,1%).

Unter der Rubrik „Sonstige“ (14 Fälle, 5,6%) wurden kontaktvulnerable Schleimhäute, Anastomosenresektate, Lymphfollikel, oberflächliche Erosionen und Fibroseareale zusammengefasst.

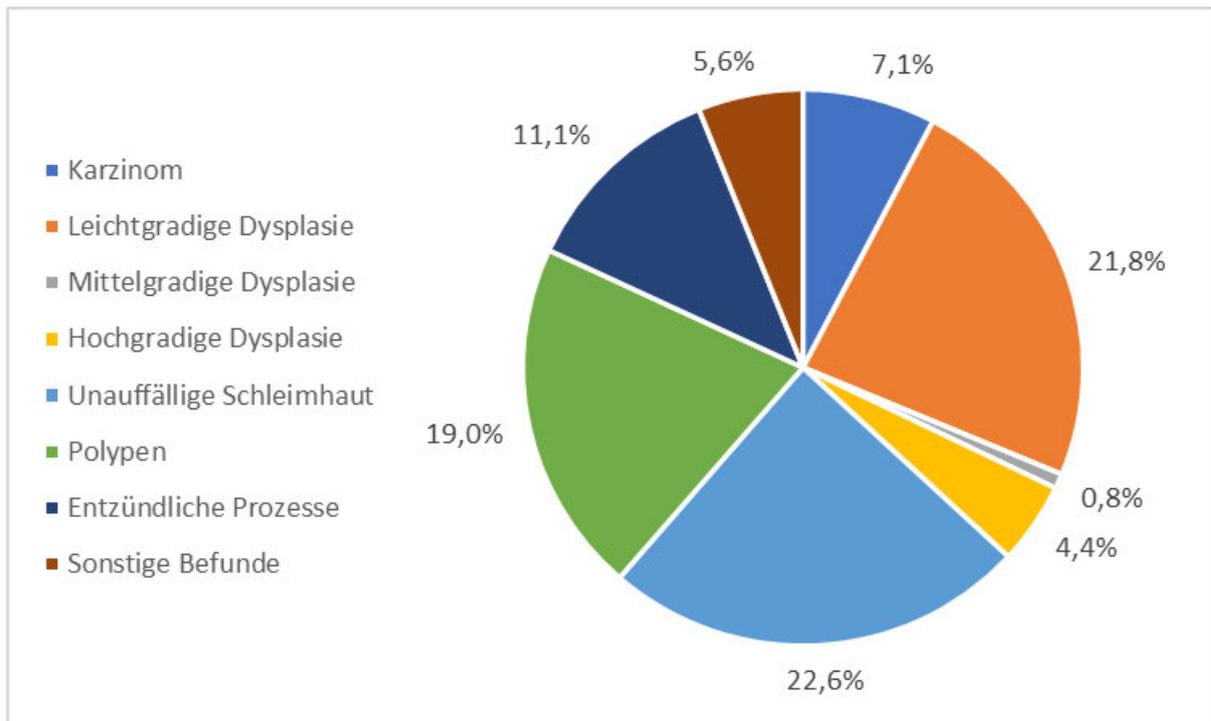


Abbildung IX: Histologische Aufschlüsselung der histologischen Befunde in der Koloskopie

4.5.2 Berechnung der SUVmax-Werte unterschiedlicher Gruppen

Insgesamt wurden 252 (FDG-)PET-CT positive Befunde mittels Koloskopie nach den oben beschriebenen Anforderungen erfasst.

Alle 252 Befunde haben durch den Pathologen eine histologische Befundsicherung der in der Koloskopie gewonnenen Histologie erhalten.

140 Fälle (55,5%) der 252 hatten hierbei zudem eine im (FDG-)PET-CT bestehende Auffälligkeit im Kolon, ausgedrückt durch den SUVmax-Wert.

Der mittlere SUVmax Wert der kolorektalen Befunde betrug insgesamt $4,2 \pm 4,6$.

Anhand dieses Mittelwertes wurde im weiteren Verlauf einer von zwei potenziellen Cut-Off-Werten auf seine diagnostische Aussagefähigkeit untersucht.

Der zweite Cut-off-Wert wurde im Weiteren statistisch mit dem Youden-Index errechnet.

Gruppe BGK:

Bei den benignen nicht entzündlichen histologischen Befunden (216 Fälle, 85,7% (inklusive leicht- und mittelgradige Adenome)) lag der mittlere SUVmax-Wert bei $3,8 \pm 4,4$ (Minimum 0; Maximum 23,6). (Siehe Abbildung X)

Gruppe MGK:

Bei den malignen histologischen Befunden (18 Fälle, 7,1%) lag der mittlere SUVmax-Wert bei $7,5 \pm 4,8$ (Minimum 0; Maximum 14,9). (Siehe Abbildung X)

Gruppe MGHGK:

Bei den malignen Befunden und High-grade-Adenomen (29 Fälle, 11,5%) lag der mittlere SUVmax-Wert bei $6,5 \pm 5,9$ (Minimum 0; Maximum 23,6). (Siehe Abbildung X)

Gruppe EZK:

Bei den benignen, entzündlichen Befunden (16 Fälle, 6,3%) lag der mittlere SUVmax-Wert bei $6,2 \pm 5,2$ (Minimum 0; Maximum 20,7). (Siehe Abbildung X)

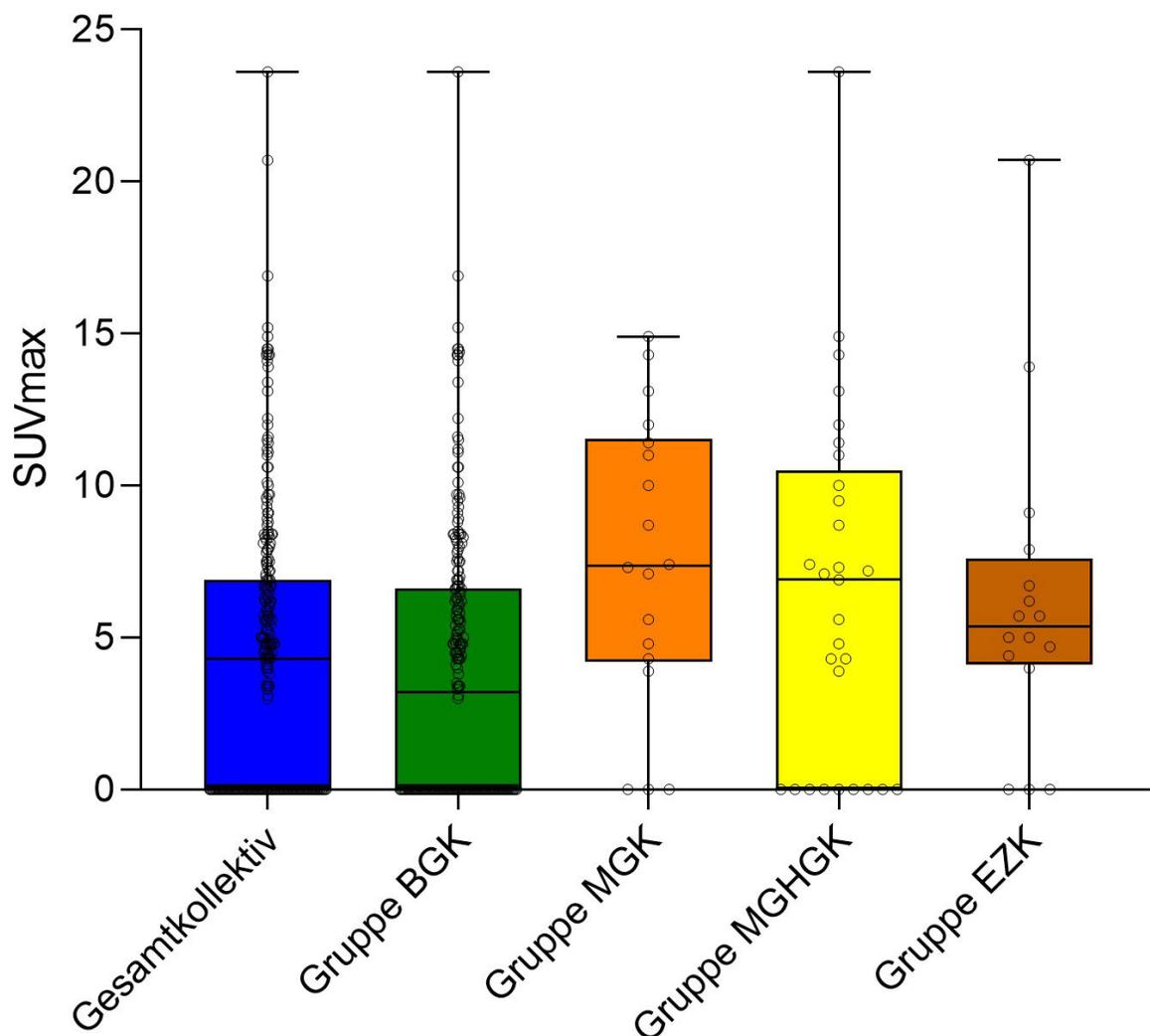


Abbildung X: Boxplot SUVmax der einzelnen Gruppen

4.6 Statistische Auswertung der gebildeten Gruppen

4.6.1 Gruppenvergleich

Der Unterschied zwischen Gruppe BGK und Gruppe MGK der mittleren SUVmax-Werte war höchst signifikant im Mann-Whitney-U-Test ($p=0,0007$)

Der Unterschied zwischen Gruppe BGK und Gruppe MGHGK der mittleren SUVmax-Werte war signifikant im Mann-Whitney-U-Test (**p=0,0108**)

Der Unterschied zwischen benigne und high-grade Adenomen der mittleren SUVmax-Werte war im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant (p=0,9872).

Der Unterschied zwischen Gruppe BGK und Gruppe EZK der mittleren SUVmax-Werte war nicht signifikant im Mann-Whitney-U-Test (**p=0,0528**)

Der Unterschied zwischen Gruppe MGK und Gruppe EZK der mittleren SUVmax-Werte war nicht signifikant im Mann-Whitney-U-Test (**p=0,2994**)

4.6.2 Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für CUT-Off 4,2

Gruppe MGK: maligne kolorektale Befunde ohne Präkanzerosen (18Fälle)

Bei dem im Gesamtkollektiv errechneten mittleren SUVmax-Wert von 4,2 ($\pm 4,6$) ergibt sich eine Sensitivität zur Detektion maligner kolorektaler Prozesse von 77,7%, eine Spezifität von 53,7%, ein positiver prädiktiver Wert von 12,3% und ein negativer prädiktiver Wert von 96,6%.

Gruppe MGHGK: Maligne + High-grade-Adenome (29 Fälle)

Bei dem im Gesamtkollektiv errechneten mittleren SUVmax-Wert von 4,2 ($\pm 4,6$) ergibt sich eine Sensitivität zur Detektion maligner kolorektaler Prozesse + High-grade Adenome von 65,5%, eine Spezifität von 53,7%, ein positiver prädiktiver Wert von 16,0% und ein negativer prädiktiver Wert von 92,1%.

4.6.3 Idealer Cut-off-Wert für Gruppe MGK und Gruppe MGHGK

Gruppe MGK:

Bei den malignen kolorektalen Befunden (18 Fälle) konnte eine AUC (Area under the curve) von 0,722 berechnet werden (Abbildung XI).

ROC Kurve: Gruppe BGK (Benigne) vs. Gruppe MGK (Maligne)

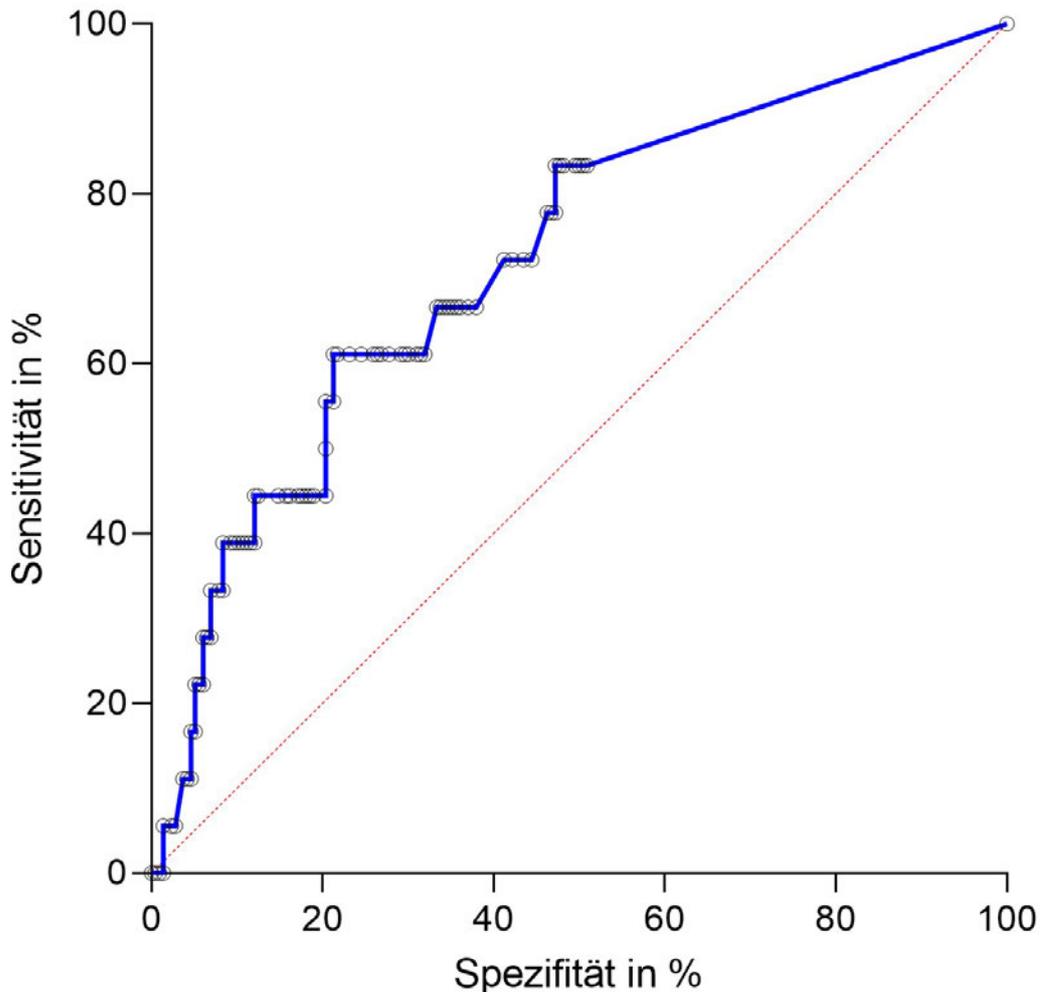


Abbildung XI: ROC + AUC der Benigen vs. malignen Befunden

Die höchste Sensitivität (61,1%) und Spezifität (78,7%) konnte in dieser Gruppe bei einem **SUVmax-Wert von 7 (7,05)** (höchstes Youden's J (Tabelle VIII im Anhang)) erzielt werden (Abbildung XII).

In dieser Gruppe konnte ein positiver prädiktiver Wert von 19,3% und ein negativer prädiktiver Wert von 96,0% detektiert werden.

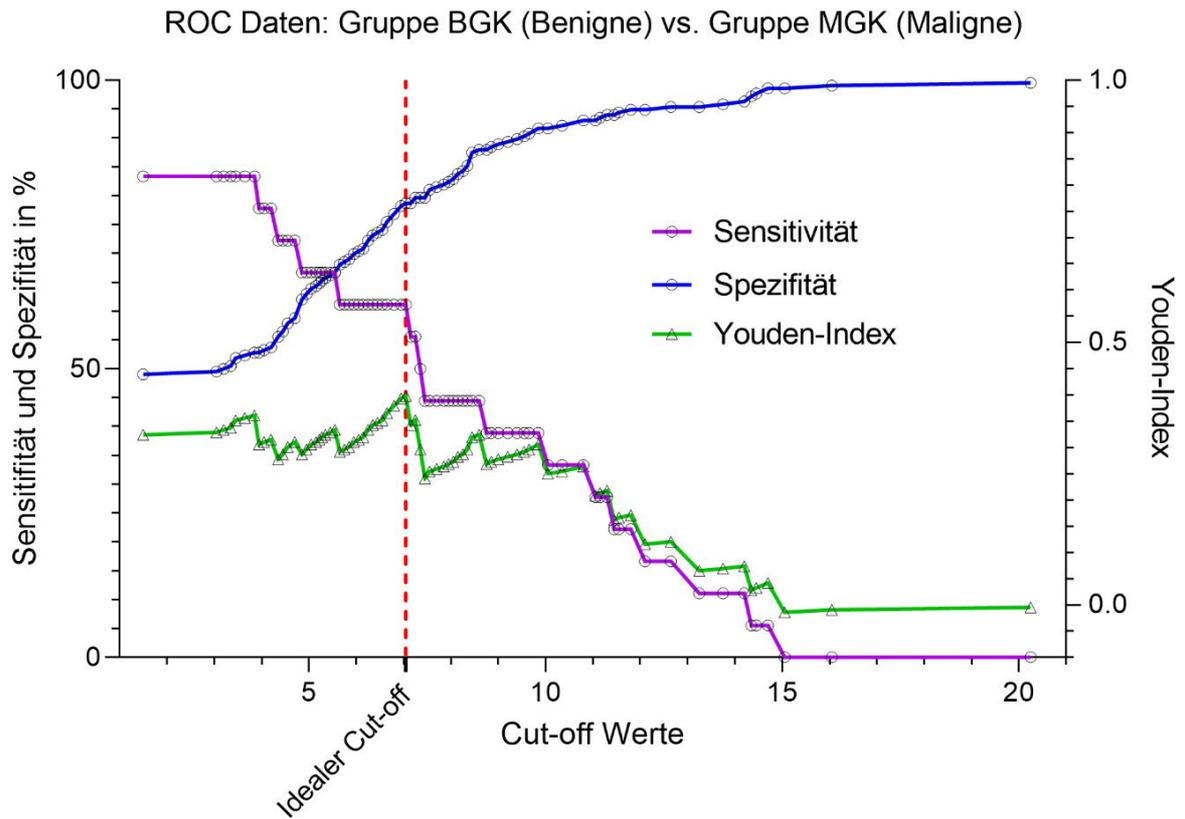


Abbildung XII: Idealer Cut-off-Wert der Gruppe benigne vs. maligne

Gruppe MGHGK:

Bei den malignen kolorektalen Befunden + high-grade Adenomen (29 Fälle) konnte eine AUC (Area under the curve) von 0,637 berechnet werden (Abbildung XIII).

ROC Kurve: Gruppe BGK (Benigne) vs. Gruppe MGHGK (Maligne + High-grade)

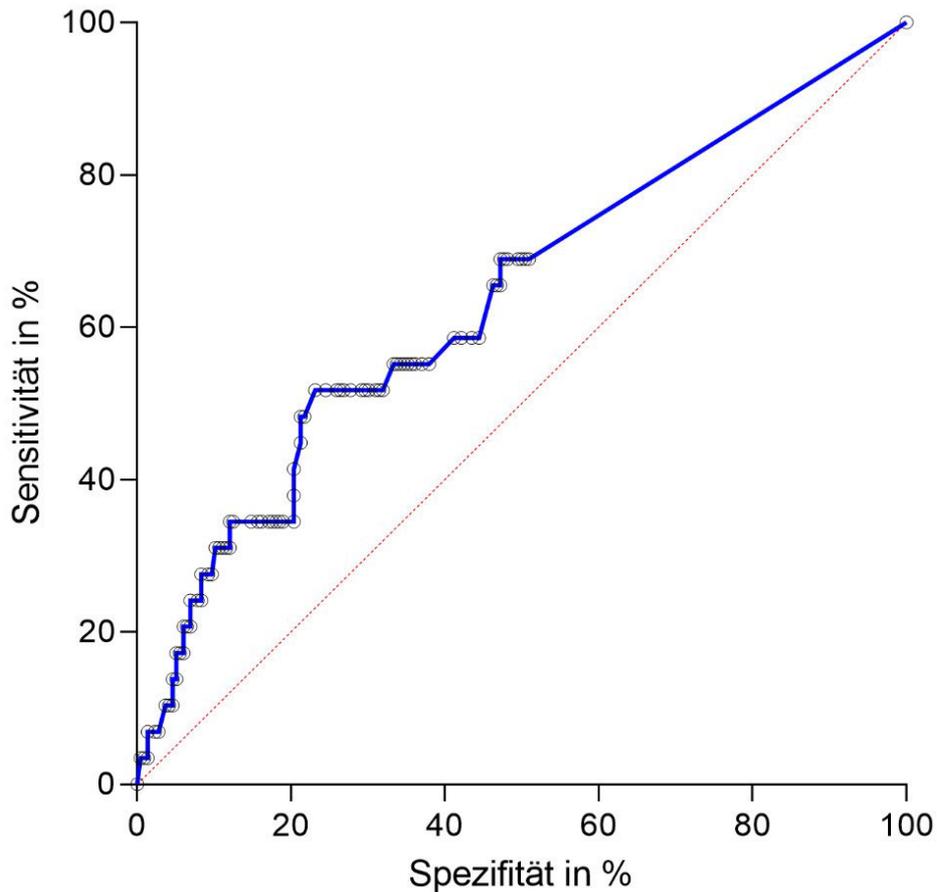


Abbildung XIII: ROC + AUC der Benigen vs. Maligne + High-grade Adenome

Die höchste Sensitivität (51,7%) und Spezifität (76,6%) konnte in dieser Gruppe bei einem **SUVmax-Wert von 6,8** (höchstes Youden's J (Tabelle IX im Anhang)) erzielt werden (Abbildung XIV).

In dieser Gruppe konnte ein positiver prädiktiver Wert von 23,1% und ein negativer prädiktiver Wert von 92,2 % detektiert werden.

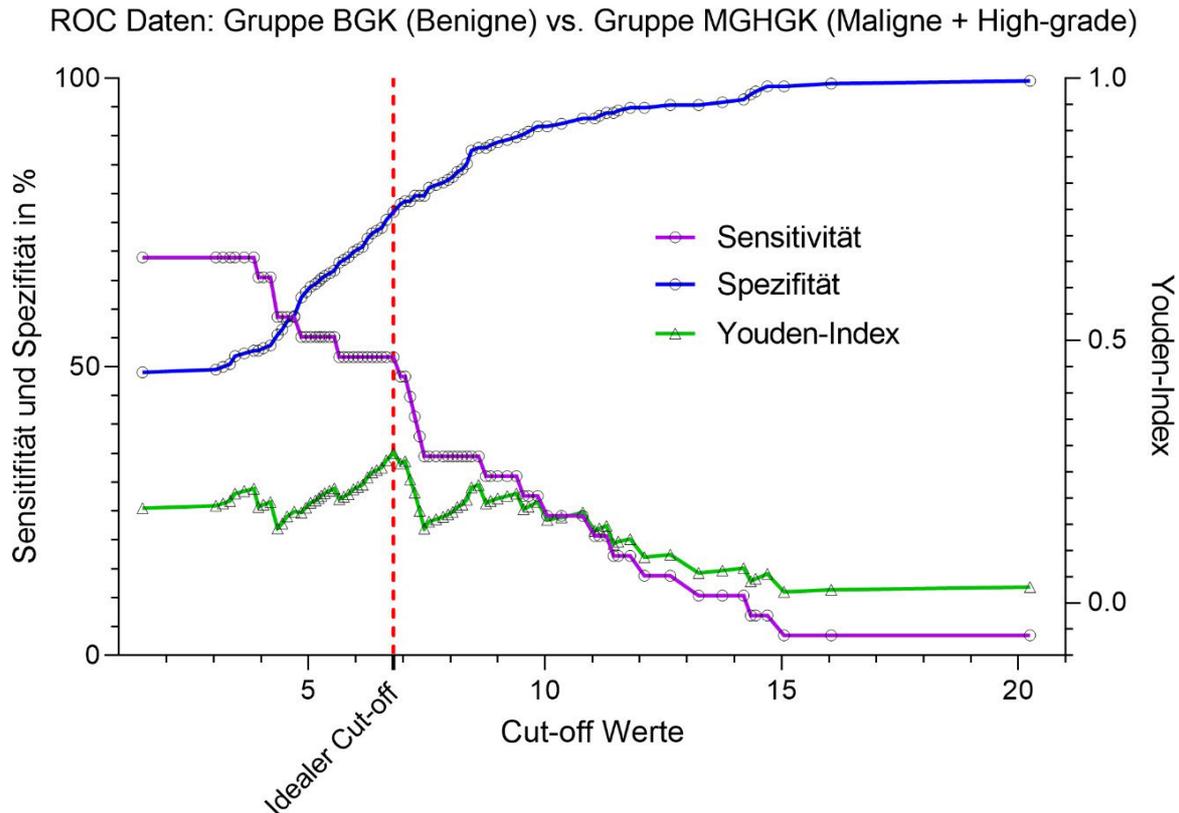


Abbildung XIV: Idealer Cut-off-Wert der Gruppe benigne vs. maligne + high-grade Adenome

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die in der (FDG-)PET-CT gewonnenen SUVmax-Werte mit den Ergebnissen der histologischen Aufarbeitung, der in der Koloskopie abgeklärten Befunde, zu korrelieren und somit das diagnostische Potential der SUVmax-Werte im Hinblick auf das kolorektale Karzinom und Hochrisiko-Präkanzerosen zu evaluieren.

Darauf aufbauend sollte die Arbeit dann für die Zukunft eine Einordnung von erhöhten Stoffwechselaktivitäten im Kolon und Rektum (erhöhten SUVmax-Werten) erleichtern und die Bewertung des (FDG-)PET-CT anhand der SUVmax-Werte in Bezug auf das kolorektale Karzinom ermöglichen.

In dieser Arbeit wurden 140 Patienten in die retrospektive Betrachtung mit aufgenommen. Insgesamt konnten 252 FDG-Anreicherungen detektiert werden, ausgedrückt durch die SUVmax.

Die weiterhin hohe Inzidenz kolorektaler Tumore und das Wissen über die Entstehung dieser Tumore über meist gutartige Vorstufen, zeigt die Bedeutung eines gezielten Screeningprogramms der Bevölkerung zur frühen Detektion kolorektaler Karzinome und Hochrisiko-Präkanzerosen (156).

Die Akzeptanz der Screeninguntersuchung, vor allem der Koloskopie, ist in den letzten Jahren in Deutschland zunehmend. So konnte in Deutschland eine Steigerung der durchgeführten Vorsorgekoloskopie von 2018 auf 2019 von 14,4% (2018: 447.840, 2019: 512.428) beobachtet werden.

Zurückzuführen sei dies auf fest etablierte Einladungsverfahren sowie die Absenkung des Alters der männlichen Bevölkerung auf 50 Jahre. (<https://www.zi.de/presse/presseinformationen/10-juli-2020> (aufgerufen am 05.06.2022))

Zu den Herausforderungen der Screeninguntersuchungen zählt, trotz bereits sichtbarem Anstieg der Teilnehmerate der Vorsorgekoloskopie, diese weiter zu steigern und für Ablehner gute Alternativverfahren zu etablieren.

5.1 Bedeutung (FDG-)PET-CT für die Diagnostik kolorektaler Befunde

Seit der Etablierung des (FDG-)PET-CTs findet es zunehmende Verwendung in der Diagnostik unterschiedlicher maligner Tumore.

Die Zunahme der (FDG-)PET-CT-Untersuchung, vor allem in der onkologischen Bildgebung, mit Etablierung valider diagnostischer Grenzwerte, legt nahe, dies für das kolorektale Karzinom, als eines der häufigsten Karzinome weltweit, ebenfalls zu realisieren.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt die Durchführung eines (FDG-)PET-CTs bisher nur bei bereits detektiertem kolorektalen Karzinom mit resektablen Lebermetastasen zur Vermeidung einer operativen Intervention (15).

Die Studienlage diskutiert sehr kontrovers über die diagnostische Wertigkeit des (FDG-)PET-CTs in Bezug auf die primäre Identifikation kolorektaler Karzinome. Dies liegt zum einen an der hohen Anzahl falsch positiver kolorektaler Befunde, a.e aufgrund physiologischer Speicherung im Darm und zum anderen an der großen Streubreite der SUVmax Werte (31, 157, 158).

5.1.1 Zufällige SUVmax-Erhöhungen im Kolon / Rektum

Im Darm wird bisweilen eine lokalisierte, physiologische Mehranreicherung von FDG beobachtet.

Gründe hierfür sind die metabolisch aktive Darmschleimhaut, die Aktivität der glatten Muskulatur, intramurales lymphatisches Gewebe sowie Nahrungsreste (109).

Die Dichte an lymphatischem Gewebe ist im Bereich des Coecums und im rektosigmoidalen Übergang am höchsten. Dies könnte eine potenzielle Erklärung dafür sein, warum auch in dieser Arbeit hier die höchste Dichte an aufgenommener radioaktivmarkierter Glucose detektiert wurde (16,3% im Rektum, 15,9% im Sigma) ohne gleichzeitiges Vorhandensein eines entsprechenden histologischen Befundes.

Ein weiterer Grund für die vermehrte Aufnahme von FDG kann die deutlich höhere Peristaltik, mit gleichbedeutender vermehrter Muskelaktivität im rektosigmoidalen Bereich sein, da hier die Fäzes bereits eingedickter ist und mehr Peristaltik zum Transport benötigt wird (159).

Die physiologischen Gegebenheiten können zu diagnostischen Schwierigkeiten führen und eine Beurteilung der Dignität schwierig machen.

Sone et. al. untersuchten, retrospektiv anhand von Fallberichten, die diagnostische Fähigkeit des (FDG-)PET-CTs zur Detektion frühzeitiger zufälliger Krebserkrankungen (31).

Sowohl eine geringe fokale Aufnahme wie auch eine abnormale Aufnahme von FDG im PET-CT wurde als Hinweis für ein Karzinom gewertet. Hauptaugenmerk lag hierbei

auf den morphologischen Veränderungen in durchgeführten CT-Bildern von Läsionen mit abnormaler Aufnahme.

In dieser Studie konnten die meisten falsch positiven Befunde von „Incidental Cancer“ im Colon nachgewiesen werden (31). Als falsch positiv wurden Befunde gewertet, die histologisch als gutartig eingestuft wurden oder in der klinischen Nachsorge nicht als maligne bestätigt werden konnten.

Zurückzuführen sei dies, laut Sone et. al., auf die unterschiedliche FDG-Avidität gutartiger, bösartiger und physiologischer Gegebenheiten einzelner Organe (31).

Eine normale physiologische Anreicherung der radioaktiv markierten Glucose im Darm basiert auf einem variablen Glukosemetabolismus. Im Kolon bzw. Rektum sind hierfür vor allem die Transporter GLUT2 und GLUT5 verantwortlich (116).

In der Literatur wird eine diffuse FDG-Aufnahme im PET-CT eher als physiologisch, entzündlich oder infektiös betrachtet (25, 160), während eine fokale Aufnahme mit prämaligen und malignen Läsionen in Verbindung gebracht wird (27).

Um die physiologischen Artefakte bzw. falsch-positive Befunde zu minimieren, sollten vorbereitende Maßnahmen ergriffen werden.

Die Patienten sollen vor der Untersuchung mindestens 4-6h keine Nahrung oder Getränke, mit Ausnahme von Wasser, zu sich nehmen um den physiologischen Blutzuckerspiegel zu senken und einen niedrigen Insulinspiegel zu erzielen (114).

Des Weiteren wird in vielen Protokollen zur prädiagnostischen Vorbereitung eines (FDG-)PET-CTs die Verwendung von Buscopan, zur Verringerung der physiologischen Anreicherung des FDGs im Kolon, durchgeführt. Vermutet wird, dass die antiperistaltische Wirkung dieses Medikamentes die intestinale FDG-Aufnahme verringert und somit die Beurteilbarkeit des (Magen-)Darmtraktes erleichtert, was zu einer Reduktion von falsch positiven Befunden beitragen kann.

Die Studienlage ist sich über die Effizienz dieser Maßnahme uneinig.

A. Stahl et. al. untersuchten dies und stellten fest, dass die Gabe von Buscopan die intestinale Aufnahme reduzieren kann. Eine grundlegende Empfehlung konnte aufgrund ausstehender klinischer Datenlage nicht gegeben werden (161).

In einer Studie von Ramli et. al. konnte keine signifikante Wirkung von Buscopan zur Verringerung der physiologischen Aufnahme im Darm detektiert werden (162).

Diese Tatsache erklärt, warum Buscopan nicht in jedem Protokoll als Standardmedikament zur Reduktion der ungewollten FDG-Aufnahme etabliert ist.

Im vorliegenden Kollektiv wurde allen Patienten 20mg Butylscopolaminbromid verabreicht.

Ebenso ist auch der Zeitpunkt der (FDG-)PET-CT Untersuchung entscheidend um mögliche Fehlerquellen von vorneherein zu detektieren und zu verhindern.

Eine zu frühe Bildgebung, zur Verlaufskontrolle nach stattgehabter antitumoröser Therapie, kann zu einer vermehrten Aufnahme der radioaktiv-markierten Glukose führen und letztendlich zu falsch positiven Befunden.

So sorgt zum Beispiel eine Strahlen-, Chemo oder chirurgische Therapie für einen inflammatorischen Prozess, der zu einer erhöhten Aufnahme der radioaktiv-markierten Glukose in Makrophagen und somit zu einer veränderten Anreicherung des FDGs führt. Dies kann eine adäquate Auswertung und spezifische Zuordnung teils nicht möglich machen (163-166).

In diesem Patientenkollektiv hatte nur ein Patient (0,7%) ein Kolon- bzw. Rektumkarzinom in der Vorgeschichte was in Bezug auf die reine Betrachtung des

Magendarmtraktes falsch positive Befunde aufgrund vorheriger systemischer Therapie eher ausschließt.

Auf der anderen Seite können onkologische Therapieregime sekundär Einfluss auf den (FDG-)PET-CT-Befund des Kolons bzw. Rektums und kolorektale Karzinome haben.

Zum aktuellen Zeitpunkt sollte das (FDG-)PET-CT jedoch nicht zur Verlaufsbeobachtung und Beurteilung des Therapieansprechens verwendet werden (167, 168)

5.1.2 Hauptaussagen dieser Arbeit

In dieser Arbeit konnten anhand eines retrospektiv erfassten Kollektivs von 140 Patienten mit insgesamt 252 FDG-Auffälligkeiten 18 kolorektale Karzinome detektiert werden.

Der mittlere SUVmax-Wert der malignen kolorektalen Befunde (7,5 +/- 4,8) war hierbei signifikant höher als die der ebenfalls erfassten benignen Entitäten mit einem SUVmax-Wert von 3,8 +/- 4,4 ($p=0,0007$).

Dies macht eine Unterscheidung grundsätzlich möglich.

Des Weiteren wurde eine zweite Gruppe aus malignen kolorektalen Befunden und High-grade-Adenomen gebildet (Gruppe MGHGK).

Hierdurch sollte die Möglichkeit die entartungsreichsten Präkanzerosen bzw. die interventionsbedürftigen Befunde durch das (FDG-)PET-CT zu detektieren untersucht werden. Es konnte gezeigt werden, dass eine Unterscheidung dieser Gruppe in Bezug auf die benignen Befunde statistisch ebenfalls signifikant war ($p=0,0108$).

Sowohl die Unterscheidung zwischen benignen und entzündlichen Befunden und die Unterscheidung zwischen malignen und entzündlichen Befunden war statistisch nicht signifikant ($p=0,0528$; $p=0,2994$).

Das Hauptaugenmerk lag auf der Etablierung zweier diagnostisch valider Grenzwerte für die Gruppe MGK (maligne kolorektale Befunde) und die Gruppe MGHGK (maligne kolorektale Befunde u. high-grade-Adenome).

Hierzu wurden zwei unterschiedliche Cut-Off-Werte gebildet und auf ihre Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativ prädiktiver Wert (NPV) hin untersucht.

Der erste Cut-off-Wert wurde bei einem angenommenen Wert von 4,2, dem Mittelwert aller hier erfassten kolorektalen Befunde im (FDG-)PET-CT, gebildet.

Bei der Anwendung dieses Grenzwertes für die Gruppe MGK (im Vergleich zu den benignen kolorektalen Befunden (Gruppe BGK)) konnte eine Sensitivität von 77,7% eine Spezifität von 53,7%, ein PPV von 12,3% und ein NPV von 96,6 % erhoben werden.

Bei einer Sensitivität von 77,7% bei einem gewählten Cut-off-Wert von 4,2 werden somit knapp 8/10 Patienten durch den Test als tatsächlich krank erkannt. Ein Test mit hoher Sensitivität ist nützlich, um möglichst wenig Erkrankte zu übersehen. Jedoch zeigt sich in dieser Berechnung begleitend vor allem ein sehr niedriger PPV-Wert, der die Wahrscheinlichkeit angibt, wie viele Personen auch tatsächlich erkrankt sind, wenn der Test positiv ausfällt. Der PPV-Wert hängt maßgeblich von der Prävalenz einer Erkrankung ab. Im betrachteten Kollektiv konnten nur 18 Karzinome detektiert werden, was insgesamt eine niedrige Prävalenz bedeutet. Dies scheint eine Erklärung zu sein, warum der PPV trotz tolerierbarer Sensitivität so gering ausfällt.

Bei einer Spezifität von nur 53,7% werden viele Patienten fälschlicherweise durch den Test als Krank klassifiziert, obwohl sie gesund sind.

Dies lässt darauf schließen, dass ein sehr niedrig gewählter Grenzwert zwar viele Kranke erfasst, jedoch viele Gesunde fälschlicherweise als krank markiert werden.

In dieser Arbeit wurde ergänzend zum vorher aus dem Gesamtkollektiv berechnetem Cut-off-Wert der Youdens Index angewendet, um einen Cut off Wert zu bestimmen, ab dem statistisch die höchste diagnostische Potenz in Bezug auf Sensitivität und Spezifität erreicht wird.

Unter Verwendung des Youdens-Index konnte für den zweiten Cut-off-Wert ein Wert von 7,05 für die Gruppe MGK ermittelt werden.

Bei der Anwendung dieses Grenzwertes für die Gruppe MGK (im Vergleich zu den benignen kolorektalen Befunden (Gruppe BGK)) konnte eine Sensitivität von 61,1%, eine Spezifität von 78,7% ein PPV von 23,1% und ein NPV von 92,2% erhoben werden. Auffallend war hierbei, dass nach Anwendung des Youdens Index vor allem die Sensitivität deutlich geringer ausfiel.

Dies würde im klinischen Alltag dafür sorgen, dass weniger maligne Befunde auch tatsächlich durch den Test als krank (maligne) detektiert werden würden und somit erkrankte Personen fälschlicherweise als gesund eingestuft werden würden. Auf der anderen Seite sorgt der deutlich höhere SUVmax-Wert von 7,05 dafür, dass der Test an Spezifität dazugewinnt.

Im klinischen Alltag könnten mehr Gesunde (benigne Befunde), die auch tatsächlich gesund sind, erfasst werden.

Grundsätzlich muss jedoch erwähnt werden, dass ein SUVmax-Wert von >7 sehr hoch gewählt ist, wenn man im Vergleich die durchschnittliche Blutpoolaktivität nimmt, die bei einem Wert um 2,5 liegt und von anderen, vergleichbaren Studien als Grenzwert gewählt wurde (169-172).

Hier wird bereits deutlich, dass die Diskrepanz zwischen klinischem Denken und reiner statistischer Auswertung bei einem Parameter wie der SUVmax zu deutlichen Abweichungen führen kann.

Zudem muss ebenfalls erwähnt werden, dass die Sensitivität und der PPV bei beiden Cut-Off-Werten für die Gruppe MGK sehr niedrig ausfällt. Dies mag an der geringen Anzahl kolorektaler Karzinome liegen, die in diesem Kollektiv detektiert wurden und der im Ganzen doch kleineren Studiengröße, jedoch würde dies im klinischen Alltag dafür sorgen, dass viele maligne Befunde nicht detektiert werden würden.

Bei einem angenommenen Grenzwert von 4,2, dem Mittelwert aller hier erfassten kolorektalen Befunde im (FDG-)PET-CT, konnte für die Gruppe MGHGK ((im Vergleich zu den benignen kolorektalen Befunden (Gruppe BGK)) eine Sensitivität von 65,5%, eine Spezifität von 53,7%, ein positiver prädiktiver Wert von 16,0% und ein negativer prädiktiver Wert von 92,1% erhoben werden.

Unter Hinzuziehen der high-grade Adenome zeigt sich, dass ein Cut-off-Wert von 4,2 zur sicheren Detektion maligner kolorektaler Karzinome und high-grade Adenomen vor allem eine Steigerung des PPV-Wertes (im Vergleich zur Gruppe MGK) in dem hier betrachteten Kollektiv bewirkt, jedoch die Sensitivität noch niedriger ausfällt. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem positiven Testergebnis ein interventionsbedürftiger kolorektaler Befund tatsächlich vorliegt, steigt zwar in dieser Gruppe bei einem Cut-off-Wert von 4,2, jedoch werden in dieser Gruppe durch die niedrige Sensitivität noch mehr pathologische kolorektale Befunde übersehen. Des Weiteren ist auch der hier erzielte PPV-Wert sehr niedrig, was aber vor allem durch das kleine Kollektiv und der wenigen pathologischen Befunde erklärbar ist.

Unter Verwendung des Youdens-Index für die Gruppe MGHGK (im Vergleich zu den benignen kolorektalen Befunden (Gruppe BGK)) konnte für den zweiten Cut-off-Wert ein Wert von 6,8 bestimmt werden.

Bei der Anwendung dieses Grenzwertes für die Gruppe MGHGK konnte eine Sensitivität von 51,7%, eine Spezifität von 76,6%, ein PPV von 23,1% und ein NPV von 92,2% erhoben werden.

Die Vermutung, dass die Sensitivität durch Hinzuziehen weiterer Präkanzerosen im Vergleich zur reinen Betrachtung der Gruppe MGK deutlich zunehmen würde, konnte insgesamt nicht bestätigt werden.

Ein Grund hierfür könnte sein, dass die High-grade-Adenome nicht signifikant von den benignen kolorektalen Entitäten abzugrenzen waren ($p=0,9872$).

5.1.3 Studienlage maligner kolorektaler Prozesse / high grade Adenome im Vergleich

Die meisten Studien zur Evaluation der Verwendung des (FDG-)PET-CTs zur primären Detektion kolorektaler Raumforderungen beschäftigen sich eher mit dem Auffinden von kolorektalen Inzidentalomen (gepoolte Prävalenz: 3,6% (173)) oder zufälliger erhöhter FDG-Aufnahme im Kolon bzw. Rektum.

Der Haupt-Konsens der aktuellen Studienlage sagt aus, dass eine zufällige fokale Mehranreicherungen von FDG im Kolon bzw. Rektum in den meisten Fällen die Durchführung einer Koloskopie zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss eines kolorektalen Karzinoms rechtfertigt (174).

Von einer reinen Betrachtung anhand des SUVmax-Wertes wird in der aktuellen Studienlage abgesehen (23, 158, 175), jedoch gibt es einige Empfehlungen bzgl. diverser CUT-off-Werte, ab dem mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem malignen bzw. interventionsbedürftigen Befund auszugehen ist.

Studie / Autor / Erscheinungsjahr	Studiengröße	SUVmax maligne	SUVmax High-grade Adenome	SUVmax benigna	Bestätigung (FDG-/PET-/CT-Befund)	Einschränkungen / Besonderheiten	Vorgeschlagener Cut-off
The Correlation between 18F-FDG PET/CT Imaging SUVmax of Preoperative Colon Cancer Primary Lesions and Clinicopathological Factors Li et al. 2021	88 Pat. mit Kolonkarzinome	21,32 +/- 9,76	x	x	Operation / Koloskopie innerhalb 14d	Bereits diagn. Kolorektales Karzinom	x
Accuracy of FDG-PET/CT for Detection of Incidental Pre-malignant and Malignant Colonic Lesions - Correlation with Colonoscopic and Histopathologic Findings Kunawudhi et al. 2016	Kollektiv: 9545 157 Patienten	7,25	x	x	Koloskopie n. 6 Monaten	Vergleichbares Kollektiv 4 Karzinome (4/44) 27% Sensitivität TP & FP nicht signifikant (p=0,96) Signifikant TP & no focal Blutpoolaktivität Vergleich mit Blutpoolaktivität Sens: 23%, Spezi 96%/NPV 90%, PPV 48%	x
Focal Colonic FDG Activity with PET/CT: Guidelines for recommendation of Colonoscopy T. Liu et al. (2015)	133 Patienten mit Kolo + PET	3,9-18,4	x	1,6 - 13,3	Koloskopie (innerhalb 3 Monate)	Retrospektive Betrachtung (FDG-)PET-CT Vergleich mit Blutpoolaktivität Sens: 100%, Spez: 89% PPV: 42%, NPV: 100%	> 3,9
Incidental colonic focal FDG uptake on PET/CT: can the maximum standardized uptake value (SUVmax) guide us in the timing of colonoscopy? Hoeijt et al. 2015	359 Patienten 404 colon-FDG-Uptake 242 Läsionen + Kolo	12-20,8	7,2-12,6	5,9-10,1	Koloskopie n. 120d	Median verwendet Signifikanz zw. Benigne und Karzinom AUC maligne vs. Benigne 0,888 (Cut-off 11,4) PPV: 34%, NPV 98%; Sens: 80%, Spezi 82%	>11,4
The Clinical Meaning of Benign Colon Uptake in 18F-FDG PET: Comparison with Colonoscopic Findings Roh et al. (2012)	3540 Patienten 43 mit benignem Befund	9,6 +/- 3,4 gut diff. 6,6 +/- 2,0 schlecht diff.	12,9 +/- 4,2	x	Koloskopie	Karzinome (N=64) Hoher Cut-off-Wert Maligne (N=44 (gut diff) N=4: schlecht diff) kleines Kollektiv high grade (N=2)	4,95
Detection of incidental colorectal tumours with 18F-labelled 2-fluoro-2-deoxy glucose position emission tomography/computed tomography scans: results of a prospective study J. Peng et al. 2011	10978 scans 148 Patienten 136 mit Koloskopie	9,7 (3,1-28)	x	6,1 (2,5-28)	Koloskopie n. 30d	Prospektive Studie	>2,5
Ability of integrated positron emission and computed tomography to detect significant colonic pathology: the experience of a tertiary cancer center Weston et al. 2010	Initial: 330 Patienten Gruppe A: 58 Pat. mit 60 Herden Gruppe B: 272 ohne Auffälligkeit	22,7 (13,2) Range: 5,6-45,2	High-grade: 14,2 (7,2) Range: 5,8-40,8	11,7 (8,3) Range 4,7-40,8	Koloskopie n. 90d	Maligne: Karzinome + Adenome >10mm Läsionen <10mm nicht betrachtet Sens: 53%, Spezi: 93%, PPV 65%, NPV 89%	> 3,5
Assessment of quantitative FDG PET data in primary colorectal tumours: which parameters are important with respect to tumour detection? Strauss et al. 2007	22 Pat. mit Kolonkarzinom	7,85 +/- 4,89	x	0,88-2,60	Operation	kleine Studiengröße (N=22 maligne) stark variierend (1,76 - 19,45) bereits diagn. Kolorekt. CA	1,2
Incidental colonic focal lesions detected by FDG PET/CT Gutmann et al. 2005	1716 PET-CTs 20 Patienten (21 Befunde)	15 +/- 11,6 (N=3) 5,74 +/- 2,26	High-grade: 12 +/- 3,7	7,1 +/- 3,3	Koloskopie/ Operation	15 benigne (Vergleich) kleines Kollektiv nicht signifikant PPV 67% (14/21)	x

Tabelle X: Studienvergleich

In der zusammenfassenden Tabelle (siehe Tabelle X) soll ein Querschnitt der aktuellen wissenschaftlichen Studienlage dargestellt werden, auf die im weiteren Verlauf näher eingegangen wird.

In der aktuellsten Studie von Li et. al., aus dem Jahr 2021 (172) wurde die Korrelation zwischen (FDG-)PET-CT-Bildgebung, mit erhobenem SUVmax präoperativer Primärläsionen bei Darmkrebs und klinisch-pathologischen Faktoren wie Geschlecht, Alter, Tumorlokalisierung, Läsionslänge, klinisches Stadium sowie pathologischer Gewebetyp und Tumordifferenzierung untersucht.

Hierzu wurden 88 bereits histopathologisch bestätigte kolorektale Karzinome über einen Zeitraum von einem Jahr (2014-2015) gesichert und retrospektiv aufgearbeitet. Die Studie nannte keinen diagnostischen Grenzwert zur sicheren Detektion kolorektaler Prozesse, sondern verglich das prä-operative PET/CT-Staging und das pathologische Staging.

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Geschlecht, Alter und Tumorlokalisierung zur SUVmax der kolorektalen Auffälligkeit gezeigt werden ($p > 0,05$) jedoch wurde deutlich, dass die Länge der Läsion, das klinische Stadium (TNM) und der histologische Typ sowie der Grad der Tumordifferenzierung signifikant korrelierten ($p < 0,01$).

Durch eine Unterscheidung der verschiedenen UICC Stadien konnte durch Li et al gezeigt werden, dass die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV bei Karzinomen im Stadium IV bei 100 % liegt, bei bereits vordiagnostizierten kolorektalen Karzinomen. Jedoch konnten sie auch signalisieren, dass je geringer das Tumorstadium war, die Sensitivität abnahm.

Im UICC-Stadium II konnten sie nur noch eine Sensitivität von 50%, eine Spezifität von 97,2%, einen PPV von 80% und einen NPV von 89,7% nachweisen.

Aufgrund der nicht durchgeführten Differenzierung, anhand der UICC-Klassifikation, in unserer Arbeit kann dadurch jedoch trotzdem angenommen werden, dass ein geringeres Tumorstadium ggf. mit einer geringeren Sensitivität einhergeht.

Ein Grund hierfür könnte die geringere Aufnahme des FDGs in frühen Tumorstadien und bei kleineren Läsionen sein, was für das Erkennen von Präkanzerosen (High-grade Adenomen) hinderlich wäre (176).

Auch Yasuda et al. konnten zeigen, dass die Sensitivität des (FDG-)PET-CTs zur Detektion kolorektaler Adenome vor allem mit zunehmender Adenomgröße ansteigt (111).

In geringeren UICC Stadien gleichen sich die erhobenen Werte von Li et al (Sensitivität und Spezifität) unserer Studie wieder an.

Dies lässt vermuten, dass die von uns etablierten Grenzwerte keine ideale diagnostische Potenz haben und die Möglichkeit einer sicheren Unterscheidung zwischen benigne, maligne und den relevanten Präkanzerosen erst bei fortgeschrittener Ausbreitung maligner Erkrankung möglich ist.

Des Weiteren zeigten sich bei Li et al, bei Adenokarzinomen SUVmax-Mittelwerte von 21.32 (+/- 9,76) und bei muzinösen Karzinomen SUVmax-Mittelwerte von 8,75 (+/- 3.54) (172).

Der Grund für die deutlich niedrigeren SUVmax-Werte bei den muzinösen Adenokarzinomen ist in der Tatsache begründet, dass sie aufgrund der vermehrten Schleimproduktion weniger FDG aufnehmen als klassische (vor allem schlecht differenzierte) Adenokarzinome (172, 177).

Im Vergleich zu den hier erfassten Daten fällt auf, dass die Mittelwerte für die Adenokarzinome deutlich höher ausfallen und die Mittelwerte der muzinösen Adenokarzinome sich unseren erhobenen SUVmax-Mittelwerten anpassen.

In dem hier erfassten Kollektiv lagen die Mittelwerte der kolorektalen malignen Raumforderungen bei 7,5 (+/- 4,8).

Die deutlich unterschiedlichen Mittelwerte könnten dadurch erklärbar sein, dass Li et al ausschließlich bereits vordiagnostizierte kolorektale Karzinome in ihre Studie aufgenommen haben und eine histologische Bestätigung sowie histologische Klassifizierung bereits vorlag.

Zum anderen wurden hier die SUVmax-Werte von 88 Karzinomen verwendet, was eine deutlich höhere Fallzahl im Vergleich zu den hier erfassten Befunden bedeutet (18 Karzinome).

Abschließend deuten die unterschiedlichen SUVmax-Mittelwerte jedoch darauf hin, dass eine Aufschlüsselung des histologischen Typus relevant zu sein erscheint.

A. Kunawudhi et. al. (171) untersuchten an einem Kollektiv, bestehend aus 157 Patienten, die Genauigkeit des (FDG-)PET-CTs zum Nachweis zufälliger prämaligener und bösartiger Kolonläsionen anhand der Korrelation mit dem histopathologischen Befund.

Jegliche Aufnahme oberhalb der Blutpoolaktivität bzw. der Leberaktivität wurde als auffällig gewertet.

Von 44 Patienten mit auffälligem FDG-Verhalten im Kolon hatten 25 eine wahrhaft positive Aufnahme (PPV 48%).

Es konnten 4 Adenokarzinome detektiert werden. Die Sensitivität lag bei 23 %, die Spezifität bei 96% und der NPV bei 90%.

Es handelt sich bei der Studie von Kunawudhi et al um ein sehr kleines Kollektiv. Vor allem die malignen kolorektalen Befunde waren hier kaum vorhanden, was die Bewertung bzw. den Vergleich mit den hier erfassten Werten schwierig macht.

Zudem wurde jede FDG-Aufnahme als pathologisch gewertet, wenn sie oberhalb der Blutpoolaktivität war.

Nach Durchsicht der Literatur liegt die durchschnittliche Blutpoolaktivität bei 2-3 was einen deutlich niedrigen Grenzwert, im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, bedeutet (169, 170).

Unter Verwendung dieses potenziellen Grenzwertes für das hier erhobene Kollektiv würde die Sensitivität bei 83,3% und die Spezifität bei 49,1% für die Gruppe MGK liegen (siehe Vierfeldertafel (Tabelle XI im Anhang)). Der positive prädiktive Wert würde dann nur bei 12% liegen.

Klinisch würde das bedeuten, dass mehr Kranke (positive) durch diesen niedrigen SUVmax-Wert zwar detektiert werden würden, jedoch die Wahrscheinlichkeit eines tatsächlich malignen Befundes wäre sehr gering. Zudem würden mehr Menschen mit einem positiven Befund konfrontiert werden, die jedoch keine maligne Erkrankung haben und somit fälschlicherweise von diesem Befund ausgehen würden.

Grundsätzlich dienen Screeningverfahren vor allem dazu, potenziell maligne Befunde nicht zu übersehen. Deswegen wird bereits hier deutlich, dass der SUVmax-Cut-off-Wert nicht zu hoch ausfallen sollte.

Korrelieren zu Kunawudhi et al. lässt sich in unserer Studie, dass der mittlere SUVmax-Wert der malignen kolorektalen Befunde ähnlich dem hier erhobenen ist (7,25, vs. 7,5) und das oben durchgeführte Rechen-Beispiel mit der Anwendung der Blutpoolaktivität als Grenzwert mit den hier vorliegenden Daten vergleichbar ist.

Schlussfolgernd lässt sich beim Vergleich der beiden Studien zusammenfassen, dass ein Grenzwert >2,50 in unserem Kollektiv zwar dafür sorgen würde, dass die

Sensitivität ansteigen würde, jedoch der positive prädiktive Wert gering ausfällt und somit auch mehr Gesunde fälschlicherweise als positiv detektiert werden würden.

Liu et al, (175) untersuchten in ihrer Studie die klinische Bedeutung der fokalen FDG-Aufnahme im Kolon bzw. Rektum, um einige Richtlinien zur Empfehlung einer anschließenden Koloskopie zu geben.

In einem retrospektiv erfassten onkologischen Patientenkollektiv hatten die Patienten innerhalb von 3 Monaten nach der (FDG-)PET-CT-Untersuchung eine Koloskopie. Bei 109 Patienten konnte keine fokale Auffälligkeit im Kolon und auch keine Auffälligkeit in der Histologie detektiert werden. Es konnten 24 positive (FDG-)PET-CT-Befunde im Kolon detektiert werden, 10 (42%) hatten ein Malignom. Die anderen 14 (58%) hatten eine unauffällige Koloskopie.

Genau wie bei Kunawudhi et al. wurde eine fokale Aktivität im Dickdarm als positiv gewertet, wenn der SUVmax-Wert über der Blutpoolaktivität lag. Dieser lag bei Liu et al, bei einem Wert von 1,6.

Dies ergab eine Sensitivität von 100% (10/10), eine Spezifität von 89% (109/123), einen positiven prädiktiven Wert von 42% (10/24) und einen negativen prädiktiven Wert von 100% (109/109).

Im Vergleich zu unserer Studie fällt hier besonders die hohe Sensitivität und der vergleichsweise hohe positive prädiktive Wert auf, der sich vor allem durch den niedrig gewählten Cut-off-Wert erklären lässt. In unserer Studie hätten wir aufgrund der Tatsache, dass der geringste SUVmax-Wert, der bei den malignen kolorektalen Befunden bei 0 lag, sowohl mit unserem Grenzwert wie auch dem Grenzwert von 1,6 Karzinome fälschlicherweise als gesund detektiert hätte.

Die Heterogenität der SUVmax-Werte zeigt auch hier, dass selbst eine so deutliche Absenkung des Grenzwertes, wie Liu et al es durchgeführt haben, in unserem Kollektiv dazu führen würde, Karzinome zu übersehen.

Die Heterogenität der SUVmax-Anreicherungen ist ein Hauptproblem bei der Etablierung eines validen diagnostischen Grenzwertes.

So konnten Liu et. al. in ihrer Studie ein breites Streufeld der SUVmax-Werte von 3,9-18,4 bei den malignen kolorektalen Befunden beobachten. Was von der Spannweite der Werte in unserem Kollektiv entspricht (0-14,9).

Der im Weiteren durch Liu et al begründete Cut-off Wert wurde auf Grundlage des niedrigsten malignen SUVmax-Wertes der malignen kolorektalen Befunde bei 3,9 gebildet.

Dieser Wert gleicht sich unserem vorgeschlagenen Grenzwert von 4,2 an und scheint eine Möglichkeit zu sein zumindest auch ausreichend Gesunde durch den Test vorselektieren zu können.

Van Hoeij et. al., (157) untersuchten den Zeitpunkt bzw. die Dringlichkeit der Koloskopie anhand der zufällig in der (FDG-)PET-CT aufgefallenen FDG-Anreicherung (SUVmax) im Kolon in einem großen Patientenkollektiv von 7318 Fällen. Zudem war es das Ziel, die Nützlichkeit des SUVmax-Wertes zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Auffälligkeiten zu bewerten.

In ihrem Kollektiv konnten sie 66 Karzinome detektieren.

Der optimale Cut-off-Wert in dieser Studie wurde auf Grundlage einer ROC-Kurve bei $\geq 11,4$ gebildet. Unter Verwendung dieses Grenzwertes zeigte sich im Kollektiv von Van Hoeij et al eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 82%, ein PPV von 34% und ein NPV von 98% (AUC = 0,868).

Bei reinem Vergleich mit den hier erhobenen Werten zur Detektion maligner kolorektaler Raumforderungen durch das (FDG-)PET-CT fällt auf, dass bei dem hier

gewählten Cut-off-Wert von 4,2 die Werte nahezu ähnlich der hier zu vergleichenden Studie sind. Sowohl die Sensitivität und Spezifität ähneln sich sehr.

Auffallend ist jedoch der deutlich abweichende positive prädiktive Wert (34% vs. 12,3%).

Dies mag an der doch deutlich unterschiedlichen Anzahl der kolorektalen Karzinome liegen, die durch Van Hoeji et. al. detektiert wurden.

Durch die hohe Streubreite der benignen SUVmax-Werte in dem hier erarbeiteten Kollektiv (bis 23,6) liegen sehr viele Werte über dem Cut-off-Wert von 4,2 was dazu führt, dass der PPV für die Gruppe MGK vergleichsweise schlecht ausfällt.

Auf der anderen Seite muss jedoch erwähnt werden, dass ein Wert von >11,4 wie er von Van Hoeij et. al. gewählt wurde, nach Durchsicht der aktuellen Studienlage, mit Abstand der höchste ist, was eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien und auch dieser sehr schwierig macht.

In dieser Arbeit hätte ein zu hoch gewählter SUVmax Cut-off dazu geführt, dass viele maligne Befunde übersehen worden wären, da der höchste Wert der malignen Befunde bei einem SUVmax-Wert von 14,9 lag und somit der Sinn und Zweck eines Screeningverfahrens verfehlt werden würde.

Van Hoeij et. al. führten zudem eine dezidierte Aufschlüsselung der Adenome durch und konnten zeigen, dass eine Unterscheidung zwischen benignen Läsionen und High grade Adenomen signifikant möglich war ($p=0,03$), was bei uns nicht der Fall war ($p=0,9872$) als auch, dass leichtgradigen Adenome signifikant von den Karzinomen unterschieden werden konnten ($p=0.0001$).

In der vorliegenden Studie wurden die unterschiedlichen Adenome nicht alle einzeln in ihrem Aufnahmeverhalten betrachtet. Die leichtgradigen und mittelgradigen Adenome, die hier koloskopisch detektiert werden konnten, wurden in der Gruppe BGK zusammengefasst während die hochgradigen Adenome in der Gruppe MGHGK integriert wurden.

Was jedoch gezeigt werden konnte ist, dass die Gruppe MGHGK (maligne kolorektale Befunde + high-grade Adenome) signifikant ($p=0,0108$) von den benignen Fällen unterschieden werden konnten.

Eine Aufschlüsselung der histologisch unterschiedlichen Adenome scheint jedoch sinnvoll zu sein, da die Entartungsgefahr von leichtgradigen Adenomen zu hochgradigen Adenomen deutlich zunimmt und die Vorstufen suffizient von benignen Läsionen abgrenzbar sein sollten, um die Notwendigkeit einer folgenden Intervention verlässlich prüfen zu können (176).

Roh et. al. erfassten retrospektiv ein Patientenkollektiv mit Initial 3540 Patienten, mit letztendlich 43 Probanden mit gutartiger Kolonaufnahme und Koloskopie und untersuchten die Bedeutung einer gutartigen FDG-Aufnahme im Kolon im Vergleich mit dem histologischen Ergebnisses in der Koloskopie (23).

28 Patienten zeigten ein diffuses, 15 Patienten eine fokale FDG-Aufnahme im Kolon. Von den 15 Patienten mit fokalem FDG-Aufnahmeverhalten konnten 2 Adenokarzinome detektiert werden.

Roh et al, konnten anhand ihrer Daten einen Cut-off-Wert von 4,95 identifizieren, ab dem eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Befunde möglich war.

Der Cut-off-Wert wurde auf Grundlage der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung maligner kolorektaler Befunde von benignen kolorektalen Befunden gewählt.

Basierend auf dem gewählten Grenzwert von 4,95 konnten Roh et al eine Sensitivität von 90,7% eine Spezifität von 68,4%, und einen PPV von 46,7% für eine fokale kolorektale Aufnahme detektieren. Der NPV-Wert wurde nicht schriftlich niedergelegt.

Ein Cut-off-Wert von 4,95 ist ähnlich zu einem der hier vorgestellten Werte von 4,2. Der hohe PPV Wert von Roh et al lässt sich hier am ehesten mit der besseren Datenverteilung begründen, jedoch ist die Aussagenkraft bei dem kleinen Kollektiv eingeschränkt.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten insgesamt mit Mehranreicherung im Kolon bzw. Rektum betrachtet. Eine Unterscheidung zwischen den beiden Aufnahmeverhaltensmuster scheint jedoch äußerst sinnvoll, da gezeigt werden konnte, dass vor allem physiologische Gegebenheiten (Peristaltik) aber auch Entzündungen eher ein diffuses Aufnahmemuster der FDG zeigen und fokale Anreicherungen eher bei malignen Befunden auftreten (27, 29).

Kolon- bzw. Rektumkarzinome zeigen eher ein fokales FDG-Aufnahmeverhalten, weswegen vor allem fokale Mehranreicherungen im weiteren Verlauf koloskopisch abgeklärt werden sollten (163).

Eine Unterscheidung zwischen benignen und entzündlichen Befunden war in dieser Arbeit nicht signifikant ($p=0,0528$) und somit könnte die Betrachtung des reinen Aufnahmemusters ggf. ein guter diagnostischer Schritt sein, hier eine vorab Unterscheidung vorzunehmen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Vergleich zu den hier erfassten Daten ein Cut-off-Wert $>4,2$ als malignitätsverdächtig gewertet werden könnte, jedoch eine Vergleichbarkeit aufgrund der unterschiedlichen Kollektivgrößen eingeschränkt ist.

Peng et. al. (178) untersuchten die klinische Bedeutung zufällig aufgetretener FDG-Aufnahme im Kolon bzw. Rektum.

In einem Zeitraum von zwei Jahren wurde bei Patienten mit zufällig aufgefallener FDG-Aufnahme im Kolon eine anschließende Koloskopie mit Biopsieentnahme durchgeführt.

Der Cut-off-Wert ab dem Befunde als positiv gewertet wurden lag bei $> 2,5$. Dieser Wert wurde auf Grundlage des niedrigsten SUVmax-Wertes im Studienkollektiv gewählt.

Sowohl die Sensitivität und Spezifität wie auch der PPV und NPV wurden für diesen Cut-off-Wert durch Peng et. al. nicht bestimmt.

Eine Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen ist aus diesem Grund schwierig.

Peng et. al. untersuchten die Signifikanz des SUVmax-Wertes, mit der eine Unterscheidung zwischen den einzelnen kolorektalen Befunden möglich ist.

Kolorektale Karzinome hatten in ihrer Studie einen signifikant erhöhten SUVmax-Wert von 9,7 (3,1-28) im Vergleich zu benignen Befunden (6,1 (2,5 – 28)) ($p=<0,001$).

Nicht nur die große Spannweite der malignen kolorektalen Befunde ist in beiden Studien vorhanden, sondern auch, dass sich die malignen und benignen SUVmax-Werte überschneiden.

Es zeigt sich ein breiter Streuungsbereich der „malignen“-kolorektalen Befunde in unserer Arbeit von 0-14,9 und noch unspezifischer bei den benignen Befunden (0-23,6).

Die Heterogenität der SUVmax-Werte maligner kolorektaler Prozesse wird hier deutlich, da vor allem die benignen und nicht interventionspflichtigen Befunde zu einem falsch positiven Ergebnis führen könnten. Dies führt im klinischen Alltag dazu, dass mehr Befunde koloskopisch (invasiv) abgeklärt werden müssen, was ebenfalls ein Risiko für die Patienten darstellt.

Auch wenn die Risiken einer Koloskopie überschaubar sind, handelt es sich hierbei um eine Intervention, die dem Patienten schaden könnte.

Weston et. al., (158) untersuchten ein retrospektiv erfasstes Patientenkollektiv (330 Patienten) auf die Möglichkeit der (FDG-)PET-CT-Diagnostik zur Detektion signifikanter Dickdarmläsionen, unter Bildung zweier Subgruppen (Gruppe A: 58 Patienten mit FDG-Aktivität im Kolon, Gruppe B: 272 Patienten ohne Auffälligkeit im Kolon).

Die Befunde wurden histologisch mittels Koloskopie innerhalb von 90 Tagen gesichert. Weston et. al. (158) fassten die malignen kolorektalen Befunde und die high-grade Adenome, genau wie in unserer Studie, zusammen. Sie erfassten 25 high grade Adenome und 5 kolorektale Karzinome.

Der Cut-off-Wert wurde bei $>3,5$ aufgrund institutioneller Erfahrungen gebildet.

Für die Erkennung von Karzinomen und high-grade-Adenomen konnten Weston et. al. bei dem gewählten Grenzwert eine Sensitivität von 72%, eine Spezifität von 90%, einen PPV von 45% und einen NPV von 96% erzielen.

Es wird deutlich, dass auch bei Weston et. al. eine Sensitivität von nur knapp über 70% erreicht werden konnte.

Die Spezifität ist bei der Gruppe MGHGK, bei einem Cut-off-Wert von 4,2, noch deutlich geringer (53,7%) als bei Weston et al. Ein Grund hierfür könnten die teilweise überschneidenden SUVmax-Werte bei der Gruppe BGK und der Gruppe MGHGK sein, was die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses bei Patienten ohne Erkrankung absenkt. Jedoch konnte statistisch eine signifikante Unterscheidung zwischen der Gruppe BGK und MGHGK beobachtet werden.

Eine weitere relevante Unterscheidung zu unserer Studie zeigt sich in den mittleren SUVmax-Werten.

Weston et. al. konnten mittlere SUVmax-Werte von $22,7 \pm 13,2$ für maligne kolorektale Befunde und mittlere SUVmax-Werte von $14,2 \pm 7,2$ für highgrade Adenome verzeichnen.

Die malignen kolorektalen Befunde hatten bei Weston et. al. deutlich höhere mittlere SUVmax-Werte, auch im direkten Vergleich zu den highgrade Adenomen.

Bei unseren erfassten Werten lag der mittlere SUVmax-Wert der Gruppe MGK bei $7,5 \pm 4,8$ und in der Gruppe MGHGK bei $6,5 \pm 5,9$.

Die Werte liegen insgesamt deutlich enger zusammen, was sich auch in einer vergleichsweisen niedrigen Sensitivität (65,5%) und PPV Wert (16,0) zeigt.

Insgesamt betrachtet wird auch hier nochmal deutlich, dass die Diskrepanz der Sensitivitäten zwischen den hier ermittelten Cut-off-Werten und der Studienlage darauf hinweist, dass für ein ideales Screeningprogramm, zur Detektion einer potenziell tödlichen Erkrankung, die diagnostische Potenz hinsichtlich der Sensitivität limitiert ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Etablierung eines diagnostischen Grenzwertes, zur Unterscheidung maligner kolorektaler Befunde (Gruppe MGK) bzw. maligne kolorektale Befunde und High grade Adenome (Gruppe MGHGK) von benignen Auffälligkeiten (Gruppe BGK) ausschließlich die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV des reinen SUVmax-Wertes betrachtet.

Unsere Arbeit hat gezeigt, dass eine Unterscheidung zwischen den Gruppen BGK und MGK sowie BGK und MGHGK signifikant möglich ist ($p=0,0007$ bzw. $p=0,0108$) jedoch sollte erwähnt werden, dass der SUVmax Wert nur ein Teil der nuklearmedizinischen Befundung darstellt.

Jede Auffälligkeit im (FDG-)PET-CT wird durch einen Nuklearmediziner erfasst und in Zusammenschau mehrere Befunde bewertet. Dem Nuklearmediziner stehen dabei ergänzend, klinische Berichte, Vorbefunde, bereits durchgeführte Bildgebung etc. zur Verfügung.

Das nuklearmedizinische Votum der hier gesichteten kolorektalen Befunde wurde nur allgemein erfasst und nicht spezifisch auf jeden einzelnen kolorektalen Befund bezogen.

Insgesamt wurden 75 Anreicherungen im Kolon (29,8%) als maligne bzw. malignitätsverdächtig von den Nuklearmediziner bewertet. In der Gruppe der durch die Koloskopie histologisch bestätigten Karzinome bzw. Präkanzerosen (Gruppe MGHGK) konnten insgesamt 29 Fälle erfasst werden.

Auch wenn hier das nuklearmedizinische Votum nicht für jeden kolorektalen Befund einzeln statistisch erfasst wurde, zeigt dies, dass mehr Befunde durch den Nuklearmediziner als pathologisch interpretiert werden, als nach der histologischen Sicherung detektiert werden können.

Die Kenntnis weiterer Befunde könnte die Aussagefähigkeit der SUVmax-Werte im Kolon bzw. Rektum sowohl positiv wie auch negativ beeinflussen.

Bei der Befundung durch den Nuklearmediziner fließt nicht nur der reine SUVmax-Wert mit ein, sondern darüber hinaus auch die Information über das Verteilungsmuster, sowie rein morphologische Informationen über Größe und Form der Raumforderung im Kolon bzw. Rektum.

Die Gefahr eines Bias bei Betrachtung aller zusätzlicher Informationen durch den Nuklearmediziner kann jedoch dazu führen, dass Befunde eher bewertend auf bestehenden Informationen betrachtet werden und eine Verfälschung verursachen.

Auch Kunawudhi et al, (171) führten die Suche nach einem diagnostischen Grenzwert allein in Bezug auf die SUVmax bzw. morphologische Anreicherung im (FDG-)PET-CT durch. In ihrer Studie hatten die auswertenden Nuklearmediziner keine zusätzlichen Befunde vor der Sichtung des (FDG-)PET-CTs (171).

Von 44 Patienten mit auffälligem FDG-Verhalten im Kolon hatten nur 25 eine wahrhaft positive Aufnahme was auch hier zeigt, dass vermutlich mehr Läsionen als abklärungsbedürftig identifiziert werden als histologisch auffällig sind, wenn Vorabinformationen nicht vorhanden sind.

Bei Li et. al. wurde bei Patienten mit bereits diagnostiziertem kolorektalen Karzinom das (FDG-)PET-CT durchgeführt (172). Hierbei konnte vor allem eine Differenzierung der SUVmax-Werte unterschiedlicher UICC-Stadien erzielt werden, sowie eine Unterscheidung zwischen Adenokarzinom und muzinösen Adenokarzinom im Vorfeld getätigt werden. Die könnte für die Bewertung durch den Nuklearmediziner von Wert sein, um vor allem auch die niedrigeren UICC Stadien sowie histologisch schlechter FDG aufnehmenden Karzinome suffizient zu detektieren.

In Zusammenschau der betrachteten Studien wird vor allem die deutliche Heterogenität der mittleren SUVmax-Werte und die hohe Spannbreite der Werte für alle Entitäten ersichtlich.

Dies bestätigt die Annahme, dass die reine Betrachtung des mittleren SUVmax-Wertes unterschiedlicher Kollektive, eine sichere Detektion maligner kolorektaler Befunde, aufgrund der enormen Variabilität der Werte, schwierig macht und ein Cut-off-Wert unabdingbar ist.

6 Schlussfolgerung

6.1 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde deutlich, dass die Nachfrage eines diagnostischen Grenzwertes zur Unterscheidung maligner kolorektaler Raumforderungen und den malignen Vorstufen von benignen Befunden eine wichtige Fragestellung der aktuellen Wissenschaft ist.

Das (FDG-)PET-CT, was in den letzten Jahren vor allem in der onkologischen Bildgebung einen großen Stellenwert erhalten hat, hat im Bereich des kolorektalen Karzinoms bisher nur eine Verwendung in der Diagnostik bei bekannten Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms (15).

Bei zunehmender fachübergreifender Verwendung bleibt die Etablierung eines diagnostischen Grenzwertes weiterhin wichtige Aufgabe der Forschung.

Anhand dieser Arbeit und in Zusammenschau mit der aktuellen Wissenschaft scheint ein SUVmax-Cut-off von $>4,2$ mit einer erhöhten Gefahr für Malignität bzw. interventionsbedürftiger Präkanzerosen einherzugehen und sollte weiter durch eine histologische Sicherung (Koloskopie) überprüft werden.

Vor allem bei Patienten die vor Durchführung eines (FDG-)PET-CTs kein Hinweis für ein kolorektales Karzinom haben muss das Bewusstsein über die erhöhte Aufnahme geschärft werden.

Die durch den Youden's Index berechneten Cut-off-Werte von $>7,05$ (Gruppe MGK) bzw. $>6,8$ (Gruppe MGHGK) scheinen nicht für ein Screeningverfahren geeignet zu sein, da die Sensitivität noch deutlich geringer war und die Gefahr, maligne kolorektale Raumforderungen zu übersehen, sehr groß ist.

Diese Arbeit hat gezeigt, dass vor allem die große Variabilität der SUVmax-Werte insgesamt, sowohl bei den benignen als auch bei den malignen Entitäten im Kolon bzw. Rektum, die Identifikation bzw. die Empfehlung eines diagnostischen Grenzwertes schwierig gestaltet hat.

Die große Spannweite der SUVmax-Werte bei jeder Entität, mit gleichzeitiger Überschneidung der Werte untereinander bestätigt die Annahme, dass die reine Betrachtung des mittleren SUVmax-Wertes unterschiedlicher Kollektive, eine sichere Detektion maligner kolorektaler Befunde und Präkanzerosen, schwierig macht und ein Cut-off-Wert unabdingbar ist.

Signifikante Unterscheidungen zwischen den Entitäten sind möglich, jedoch können sie nicht einheitlich in der aktuellen Wissenschaft bestätigt und reproduziert werden. Hierfür scheinen zu viele Faktoren eine wichtige Rolle zu spielen, die nicht einheitlich erfasst wurden.

Zum einen müssen physiologischen Gegebenheiten der FDG-Aufnahme im Darm bedacht werden. Der Darm nimmt physiologisch hohe Konzentrationen der radioaktiv-markierten Glucose auf, was mit deutlich variierenden Mittelwerten einhergeht. Vor allem aufgrund nicht einheitlicher Studienprotokolle, insbesondere in Hinblick auf die Verwendung von Buscopan zur Reduktion der enteralen Peristaltik, führt vermutlich dazu, dass die physiologische Darmaktivität unterschiedliche Auswirkungen auf die SUVmax-Werte hat und macht einen Vergleich der Studienlage schwierig.

Des Weiteren spielt der histologische Typ wohl eine entscheidende Rolle. Bekannt ist bereits, dass kolorektale Karzinome über Vorstufen entstehen. Anhand des

Dysplasiegrades der Vorstufen kann zudem eine Entartungstendenz abgeleitet werden, die mit Fortschreiten des Dysplasiegrades steigt (45).

Ebenso ist bereits bekannt, dass gut differenzierte Karzinome ein anderes SUVmax-Aufnahmeverhalten haben als schlecht differenzierte Karzinome. Muzinöse Karzinome nehmen aufgrund ihrer Schleimproduktion kaum FDG auf (179).

Durch die Tatsache, dass manche Karzinome schlechter anreichern als andere (Tumorstoffwechsel) und auch andere Pathologien sowie physiologische Vorgänge zu einer Mehranreicherung führen können (171, 173), ist die Gefahr groß, durch das (FDG-)PET-CT Karzinome zu übersehen.

Es bedarf dahingehend größerer Studien, um die unterschiedlichen histologischen Typen hinsichtlich des Aufnahmeverhaltens zu klassifizieren.

Bezüglich des FDG-Aufnahmeverhaltens konnte in der Literatur ein diffuses Aufnahmeverhalten von einem fokalen Aufnahmeverhalten unterschieden und beschrieben werden. Während in diesem Kollektiv die Mehranreicherung von FDG im Ganzen betrachtet wurde, konnte in der aktuellen Wissenschaft gezeigt werden, dass maligne Entitäten eher ein fokales Aufnahmeverhalten zeigen, während entzündliche Veränderungen vor allem diffus anreichern.

Eine frühzeitige Unterscheidung des reinen FDG-Aufnahmемusters könnte ein guter diagnostischer Schritt sein, eine vorab Unterscheidung der unterschiedlichen Entitäten vorzunehmen um.

Diese Arbeit bestätigt, dass das (FDG-)PET-CT ein ergänzender Baustein in der Diagnostik kolorektaler Raumforderungen ist, jedoch eine histologische Sicherung bisher noch unabdingbar ist.

Für ein reines Screeningverfahren scheint das (FDG-PET)-CT aktuell noch nicht sensitiv genug zu sein, jedoch sollte evaluiert werden, inwieweit das Votum des Nuklearmediziners, der mehrere zusätzliche Informationen in seine Befundung integrieren kann, die Aussagekraft der SUVmax-Werte im Kolon bzw. Rektum beeinflussen kann.

Hierzu würden sich multizentrische prospektive randomisierte Studien anbieten, um einen Bias auszuschließen.

In Zusammenschau der hier gewonnen Daten und der aktuellen Wissenschaft rechtfertigt eine auffällige Mehranreicherung von FDG im Kolon bzw. Rektum die Durchführung einer Koloskopie zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss eines kolorektalen Karzinoms.

Ebenso bleibt es aufgrund der aktuellen noch großen Variabilität der SUVmax-Werte im Kolon bzw. Rektum, was multifaktoriell bedingt ist, schwierig den SUVmax-Wert als alleinigen Wert zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen kolorektalen Befunden sowie Präkanzerosen zu betrachten.

Der hier definierte Cut-off-Wert von 4,2 kann jedoch, nach Durchsicht der aktuellen Literatur, als Richtwert für einen potenziell malignen Befund gesehen werden und bei der grundsätzlichen Einordnung eines auffälligen Befundes helfen.

6.2 Ausblick

Die Etablierung eines diagnostischen Grenzwertes für die Detektion maligner kolorektaler Raumforderungen und relevanter Präkanzerosen wird auch in Zukunft ein wichtiger Baustein der Wissenschaft sein.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten insgesamt mit Mehranreicherung im Kolon bzw. Rektum betrachtet. Eine Unterscheidung zwischen den

Aufnahmeverhaltensmustern scheint jedoch äußerst sinnvoll zu sein, da gezeigt werden konnte, dass vor allem physiologische Gegebenheiten (Peristaltik) aber auch Entzündungen eher ein diffuses Aufnahmemuster der FDG zeigen und fokale Anreicherungen eher bei malignen Befunden auftreten (27, 29).

Eine Aufschlüsselung des Aufnahmeverhaltens sollte auch für das hier erfasste Kollektiv in Zukunft noch realisiert werden. Genau wie die Aufschlüsselung anhand des Aufnahmeverhaltens sollten für dieses Kollektiv die Adenome (Vorstufen zur Entstehung kolorektaler Karzinome) ebenfalls vollends aufgeschlüsselt werden und auf ihre Signifikanz untersucht werden.

Eine Unterscheidung der histologisch unterschiedlichen Adenome scheint sinnvoll zu sein, da die Entartungsgefahr von leichtgradigen Adenomen zu hochgradigen Adenomen deutlich zunimmt und die Vorstufen suffizient von benignen Läsionen abgrenzbar sein sollten (176).

Zudem könnten die bereits erfassten Nebendiagnosen erneut untersucht werden und die Auswirkungen auf die FDG-Anreicherung (SUVmax-Wert) genauer beleuchtet werden.

Dies könnte auch nach Generierung weiterer Daten an diesem Kollektiv vorgenommen werden.

Des Weiteren könnten die hier allgemein erfassten Voten der Nuklearmediziner auf die einzelnen kolorektalen Auffälligkeiten bezogen werden. Möglicherweise zeigt die komplette Befundung durch einen Nuklearmediziner bessere diagnostische Werte als dieser rein auf den semiquantitativen SUVmax-Wert fokussierte Untersuchungsansatz. Grundsätzlich bedarf es größerer, einheitlicherer Studienkollektive mit höheren Fallzahlen, um eine besserer Vergleichbarkeit der SUVmax-Werte im kolorektalen Bereich zu schaffen.

Vor allem bedarf es einheitlicher Kollektive bzw. Studiendesigns um den SUVmax-Wert valider miteinander vergleichen zu können und somit klare Kriterien formulieren zu können, ab welchem Grenzwert von einem interventionsbedürftigen bzw. malignen Befund mit Sicherheit auszugehen ist.

Multizentrische randomisierte Studien könnten nicht nur besser vergleichbare SUVmax-Werte etablieren, sondern auch weitere Faktoren evaluieren, die Einfluss auf den SUVmax-Wert im Allgemeinen und im kolorektalen Bereich haben.

Zudem könnte die Etablierung verschiedener tumorspezifischer Marker, wie es zum Beispiel bereits beim F18-PSMA-PET-CT beim Prostatakarzinom vorhanden ist oder die Kombination mehrere Verfahren in einem, das optimale Screeningprogramm für kolorektale Karzinome schaffen.

7 Abstract

Arbeitstitel:

Retrospektive Evaluation von gastrointestinalen Stoffwechselerhöhungen im PET-CT und Korrelation mit den histologischen Ergebnissen.

Hintergrund:

Das kolorektale Karzinome hat mit 60.000 Neuerkrankungen und ca. 25.000 Todesfälle pro Jahr (Stand 2018) eine hohe Inzidenz.

Laut der aktuellen S3-Leitlinie bleibt der Goldstandard in der Screening und Primärdiagnostik nach wie vor die Koloskopie.

Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bleibt auch trotz vermehrter Früherkennungsmethoden hoch.

Die (FDG-)PET-CT-Untersuchung hat für kolorektale Karzinome wenig Verwendung in der Primär- u. Ausbreitungsdiagnostik (S3-Leitlinie).

Es gibt aktuell kaum wissenschaftliche Ergebnisse eines validen diagnostischen Grenzwertes (SUVmax) zur Differenzierung zwischen benignen und malignen kolorektalen Raumforderungen.

Durch die zunehmende Verwendung des (FDG-)PET-CTs, vor allem in anderen Fachrichtungen, konnten in den vergangenen Jahren viele kolorektale Zufallsbefunde detektiert werden. Unklar ist allerdings die Bedeutung und damit die Einordnung dieser Befunde.

Ziel:

Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand der Korrelation der im (FDG-)PET-CT gewonnenen SUVmax-Werte mit den Ergebnissen der Koloskopie (Histologie), das diagnostischen Potentials des SUVmax-Wertes im Hinblick auf das kolorektale Karzinom oder relevante Präkanzerosen zu evaluieren.

Material und Methoden:

Retrospektive Erfassung eines Patientkollektives im Zeitraum 01.01.2011 - 31.12.2020 in der Abteilung für Nuklearmedizin des Bundeswehrzentralkrankenhauses (BWZK) Koblenz.

Erhoben wurden alle Patienten, bei denen eine (FDG-)PET-CT-Untersuchung sowie eine Koloskopie in der Klinik für Innere Medizin, Abteilung Endoskopie, des BWZKs in einem Zeitfenster von maximal 12 Monaten, im angegebenen Zeitintervall, durchgeführt wurde.

Anschließend wurden die Patienten auf eine in der Koloskopie gewonnene Histologie überprüft. Voraussetzung für den Studieneinschluss war ein histologischer Befund.

Anhand der Histologie erfolgte die Bildung dreier Subgruppen (maligne, maligne und high-grade Adenome, entzündlich) wobei die Zielvariablen die Gruppen maligne und maligne + High grade Adenome waren. Anhand der Zielvariablen erfolgte die Bestimmung der nachfolgenden Werte.

Resultate:

Insgesamt erfolgte die Erfassung von 140 Patienten mit N=252 Kolonbefunden. Der SUVmax für das Gesamtkollektiv lag bei $4,2 \pm 4,6$.

Bei den Malignome (N=18) lag der SUVmax bei $7,5 \pm 4,8$, Für SUVmax > Mittel gesamt zeigte sich eine Sensitivität von 77,7 und eine Spezifität von 53,7%. Positiver prädiktiver Wert: 12,3%, Negativer prädiktiver Wert: 96,6%. ROC-Analyse: SUVmax-Grenzwert von 7,05 (höchstes Youden's J)

In der Gruppe maligne + high-grade Adenome (N=29) zeigte sich eine SUVmax von $6,5 \pm 5,9$ Für SUVmax > Mittel gesamt: Sensitivität: 65,5%, Spezifität 53,7%, Positiver prädiktiver Wert: 16,0%, Negative prädiktive Wert 92,1%. ROC-Analyse: SUVmax-Grenzwert von 6,8 (höchstes Youden's J)

In der Gruppe der entzündlichen kolorektalen Befunde (N=16) zeigte sich ein SUVmax von $6,2 \pm 5,2$. Für SUVmax > Mittel gesamt: Sensitivität 75%, Spezifität 53,7% Positiver prädiktiver Wert: 10,7% Negative prädiktive Wert 96,6%.

Schlussfolgerung:

Das (FDG)-PET-CT ist ein ergänzender Baustein in der Diagnostik kolorektaler Raumforderung. Bei zunehmender Verwendung des (FDG)-PET-CTs bleibt die Etablierung eines diagnostischen Grenzwertes weiterhin wichtige Aufgabe der Forschung. Die Koloskopie bleibt weiterhin zur Bestätigungsdiagnostik unverzichtbar.

8 Literaturverzeichnis

1. Wittekind C. [2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]. *Pathologe*. 2010;31(5):331-2.
2. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927):1490-502.
3. Cardoso R, Zhu A, Guo F, Heisser T, Hoffmeister M, Brenner H. Incidence and Mortality of Proximal and Distal Colorectal Cancer in Germany—Trends in the Era of Screening Colonoscopy. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(16):281-7.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
5. Sharma R, Abbasi-Kangevari M, Abd-Rabu R, Abidi H, Abu-Gharbieh E, Acuna JM, et al. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022.
6. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020;158(2):291-302.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
8. Siegmund-Schultze N. Kolorektale Karzinome: Die Lage des Primarius zählt. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(5):-20-.
9. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut; 2021.
10. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, et al. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLoS One*. 2013;8(7):e68077.
11. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz HJ. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*. 2017;84:69-80.
12. Strum WB. Colorectal Adenomas. *N Engl J Med*. 2016;375(4):389-90.
13. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1).

14. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL,, (2019).
16. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whynes DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut*. 2012;61(7):1036-40.
17. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-Term Mortality after Screening for Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(12):1106-14.
18. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1541-9.
19. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014;348(apr09 1):g2467-g.
20. Schmidt A, Quante M. [Colorectal carcinoma: from prevention to endoscopic diagnosis and therapy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021;146(22):1447-55.
21. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*. 2001;48(6):812-5.
22. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2001;28(11):1707-23.
23. Roh SH, Jung S-A, Kim S-E, Kim H-I, Lee MJ, Tae CH, et al. The Clinical Meaning of Benign Colon Uptake in 18F-FDG PET: Comparison with Colonoscopic Findings. *Clinical Endoscopy*. 2012;45(2):145.
24. Goldin E, Mahamid M, Koslowsky B, Shteingart S, Dubner Y, Lalazar G, et al. Unexpected FDG-PET uptake in the gastrointestinal tract: endoscopic and histopathological correlations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(15):4377-81.
25. Kamel EM, Thumshirn M, Truninger K, Schiesser M, Fried M, Padberg B, et al. Significance of incidental 18F-FDG accumulations in the gastrointestinal tract in PET/CT: correlation with endoscopic and histopathologic results. *J Nucl Med*. 2004;45(11):1804-10.
26. Hannah A, Scott AM, Akhurst T, Berlangieri S, Bishop J, McKay WJ. Abnormal colonic accumulation of fluorine-18-FDG in pseudomembranous colitis. *J Nucl Med*. 1996;37(10):1683-5.
27. Gordon BA, Flanagan FL, Dehdashti F. Whole-body positron emission tomography: normal variations, pitfalls, and technical considerations. *American Journal of Roentgenology*. 1997;169(6):1675-80.

28. Saboury B, Salavati A, Brothers A, Basu S, Kwee TC, Lam MG, et al. FDG PET/CT in Crohn's disease: correlation of quantitative FDG PET/CT parameters with clinical and endoscopic surrogate markers of disease activity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(4):605-14.
29. Castellucci P, Nanni C, Farsad M, Alinari L, Zinzani P, Stefoni V, et al. Potential pitfalls of 18F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: prevalence and scan interpretation. *Nucl Med Commun*. 2005;26(8):689-94.
30. Oh JR, Min JJ, Song HC, Chong A, Kim GE, Choi C, et al. 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(6):e134-40.
31. Sone Y, Sobajima A, Kawachi T, Kohara S, Kato K, Naganawa S. Ability of 18-fluodeoxyglucose positron emission tomography/CT to detect incidental cancer. *Br J Radiol*. 2014;87(1042):20140030.
32. Márquez-Villalobos FO, Ambriz-González G, Romo-Sandoval HV, Velázquez-Ramírez GA, Alvarez-Villaseñor AS, González-Ojeda A. [Clinical predictors of staging in colorectal cancer]. *Cir Cir*. 2008;76(4):311-5.
33. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, Katelaris PH, Irwig L. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:65.
34. Thomassen I, van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH. Incidence, prognosis, and treatment options for patients with synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal origin. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(12):1373-80.
35. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010;59(10):1383-8.
36. Morson BC. Precancerous lesions of the colon and rectum. Classification and controversial issues. *Jama*. 1962;179:316-21.
37. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
38. Tischoff I, Tannapfel A. [Precancerous colorectal tumors]. *Internist (Berl)*. 2013;54(6):691-8.
39. Butterly LF, Chase MP, Pohl H, Fiarman GS. Prevalence of Clinically Important Histology in Small Adenomas. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(3):343-8.
40. Finlay A, Macrae GPY. Neoplastic and Nonneoplastic Polyps of the Colon and Rectum. In: *Textbook of Gastroenterology*: Blackwell Publishing Ltd. 2011: 1611-39.2011.
41. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Sandler RS, Haile RW, Jacobson JS, et al. Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(7):622-9.

42. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1990;98(2):371-9.
43. Halfter K, Bauerfeind L, Schlesinger-Raab A, Schmidt M, Schubert-Fritschle G, Hölzel D, et al. Colonoscopy and polypectomy: beside age, size of polyps main factor for long-term risk of colorectal cancer in a screening population. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(9):2645-58.
44. Pickhardt PJ, Pooler BD, Kim DH, Hassan C, Matkowskyj KA, Halberg RB. The Natural History of Colorectal Polyps: Overview of Predictive Static and Dynamic Features. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(3):515-36.
45. Click B, Pinsky PF, Hickey T, Doroudi M, Schoen RE. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. *JAMA*. 2018;319(19):2021.
46. Aksoy N, Akinci OF. Mucin macromolecules in normal, adenomatous, and carcinomatous colon: evidence for the neotransformation. *Macromol Biosci*. 2004;4(5):483-96.
47. Heavey PM, McKenna D, Rowland IR. Colorectal cancer and the relationship between genes and the environment. *Nutr Cancer*. 2004;48(2):124-41.
48. Phelps RA, Chidester S, Dehghanizadeh S, Phelps J, Sandoval IT, Rai K, et al. A two-step model for colon adenoma initiation and progression caused by APC loss. *Cell*. 2009;137(4):623-34.
49. Fu X, Zhang X. BRAF mutation as a potential marker to identify the proximal colon serrated polyps with malignant potential. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(11):7319-22.
50. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2059-72.
51. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007;50(1):113-30.
52. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, Batts KP. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol*. 2005;124(3):380-91.
53. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(6):459-65.
54. Fearon ER, Hamilton SR, Vogelstein B. Clonal analysis of human colorectal tumors. *Science*. 1987;238(4824):193-7.
55. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer — Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(2):78-85.
56. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013;62(6):933-47.

57. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e53916.
58. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ*. 2010;341(oct26 2):c5504-c.
59. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. 2010;11(1):19-30.
60. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer*. 2008;60(2):131-44.
61. Kim NH, Seol JE, Kim J, Lee BH, Hwang DY, Jeong J, et al. Red meat intake, CYP2E1 and PPAR γ polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 2019;28(4):304-10.
62. Allam O, Bahuaud D, Taché S, Naud N, Corpet DE, Pierre FH. Calcium carbonate suppresses haem toxicity markers without calcium phosphate side effects on colon carcinogenesis. *Br J Nutr*. 2011;105(3):384-92.
63. Ishikawa SI, Tamaki S, Arihara K, Itoh M. Egg yolk protein and egg yolk phosphatidylcholine inhibit calcium, magnesium, and iron absorptions in rats. *J Food Sci*. 2007;72(6):S412-9.
64. Chao A. Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study II. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(23):1888-96.
65. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(23):2765-78.
66. Poschl G. ALCOHOL AND CANCER. *Alcohol and Alcoholism*. 2004;39(3):155-65.
67. Burke KE, Naylor J, Campbell EJ, Ananthakrishnan AN, Khalili H, Richter JM. Interval Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: The Role of Guideline Adherence. *Dig Dis Sci*. 2020;65(1):111-8.
68. Triantafyllidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res*. 2009;29(7):2727-37.
69. Lopez A, Pouillon L, Beaugerie L, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Colorectal cancer prevention in patients with ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;32-33:103-9.
70. Eaden JA. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35.
71. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal Inflammation and Cancer. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1807-16.e1.
72. Lennerz JK, van der Sloot KWJ, Le LP, Batten JM, Han JY, Fan KC, et al. Colorectal cancer in Crohn's colitis is comparable to sporadic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(5):973-82.

73. Mertz A, Nguyen NA, Katsanos KH, Kwok RM. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: an update of the evidence. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(2):124-33.
74. Voskuil DW, Vasen HF, Kampman E, van't Veer P. Colorectal cancer risk in HNPCC families: development during lifetime and in successive generations. National Collaborative Group on HNPCC. *Int J Cancer*. 1997;72(2):205-9.
75. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *Jama*. 2011;305(22):2304-10.
76. Papadopoulos N, Lindblom A. Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes. *Hum Mutat*. 1997;10(2):89-99.
77. Thompson BA, Spurdle AB, Plazzer JP, Greenblatt MS, Akagi K, Al-Mulla F, et al. Application of a 5-tiered scheme for standardized classification of 2,360 unique mismatch repair gene variants in the InSiGHT locus-specific database. *Nat Genet*. 2014;46(2):107-15.
78. Stoffel EM, Turgeon DK, Stockwell DH, Zhao L, Normolle DP, Tuck MK, et al. Missed Adenomas during Colonoscopic Surveillance in Individuals with Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). *Cancer Prevention Research*. 2008;1(6):470-5.
79. Carr S, Kasi A. Familial Adenomatous Polyposis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
80. Aoki K, Taketo MM. Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene. *J Cell Sci*. 2007;120(Pt 19):3327-35.
81. Senda T, Shimomura A, Iizuka-Kogo A. Adenomatous polyposis coli (Apc) tumor suppressor gene as a multifunctional gene. *Anatomical Science International*. 2005;80(3):121-31.
82. Momozawa Y, Deffontaine V, Louis E, Medrano JF. Characterization of Bacteria in Biopsies of Colon and Stools by High Throughput Sequencing of the V2 Region of Bacterial 16S rRNA Gene in Human. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e16952.
83. Gao Z, Guo B, Gao R, Zhu Q, Qin H. Microbiota dysbiosis is associated with colorectal cancer. *Front Microbiol*. 2015;6:20.
84. Moore WE, Moore LH. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol*. 1995;61(9):3202-7.
85. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and Colon Cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2101-14.e5.
86. Layer G, Riemann JF. Screening des kolorektalen Karzinoms. *Der Radiologe*. 2008;48(1):26-32.
87. van Ballegooijen M, Habbema JDF, Boer R, Zauber AG, Brown ML. AHRQ Technology Assessments. A Comparison of the Cost-Effectiveness of Fecal Occult Blood Tests with Different Test Characteristics in the Context of Annual Screening in the Medicare Population. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2003.

88. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The Effect of Fecal Occult-Blood Screening on the Incidence of Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(22):1603-7.
89. Mandelli G, Radaelli F, Paggi S, Terreni N, Gola G, Gramegna M, et al. Anticoagulant or aspirin treatment does not affect the positive predictive value of an immunological fecal occult blood test in patients undergoing colorectal cancer screening: results from a nested in a cohort case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(4):323-6.
90. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, et al. Sensitivity, but not specificity, of a quantitative immunochemical fecal occult blood test for neoplasia is slightly increased by the use of low-dose aspirin, NSAIDs, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):933-8.
91. Forbes N, Hilsden RJ, Martel M, Ruan Y, Dube C, Rostom A, et al. Association Between Time to Colonoscopy After Positive Fecal Testing and Colorectal Cancer Outcomes: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1344-54.e8.
92. Sithambaram S, Hilmi I, Goh KL. The Diagnostic Accuracy of the M2 Pyruvate Kinase Quick Stool Test--A Rapid Office Based Assay Test for the Detection of Colorectal Cancer. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131616.
93. Dabbous HK, Mohamed YAE, El-Folly RF, El-Talkawy MD, Seddik HE, Johar D, et al. Evaluation of Fecal M2PK as a Diagnostic Marker in Colorectal Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2019;50(3):442-50.
94. Brenner H, Zwink N, Ludwig L, Hoffmeister M. Should Screening Colonoscopy Be Offered From Age 50? *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(6):94-100.
95. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, Von Wagner C, Edwards R, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2013;381(9873):1194-202.
96. Kretschmann J, Mahi CE, Lichtner F, Hagen DB. Früherkennungskoloskopie-Jahresbericht-2018. 2020.
97. Chen C, Stock C, Hoffmeister M, Brenner H. Public health impact of colonoscopy use on colorectal cancer mortality in Germany and the United States. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;87(1):213-21.e2.
98. Mansmann U, Crispin A, Henschel V, Adrion C, Augustin V, Birkner B, et al. Epidemiology and quality control of 245 000 outpatient colonoscopies. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(24):434-40.
99. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology*. 2012;23(10):2479-516.

100. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2016;27(8):1386-422.
101. Basu S, Alavi A. Partial volume correction of standardized uptake values and the dual time point in FDG-PET imaging: should these be routinely employed in assessing patients with cancer? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2007;34(10):1527-9.
102. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med*. 2004;45(9):1519-27.
103. Moloney F, Ryan D, McCarthy L, McCarthy J, Burke L, Henry MT, et al. Increasing the accuracy of 18F-FDG PET/CT interpretation of "mildly positive" mediastinal nodes in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol*. 2014;83(5):843-7.
104. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1:11s-20s.
105. Laffon E, Lamare F, De Clermont H, Burger IA, Marthan R. Variability of average SUV from several hottest voxels is lower than that of SUVmax and SUVpeak. *European Radiology*. 2014;24(8):1964-70.
106. Ozaslan E, Kiziltepe M, Addulrezzak U, Kula M, Bozkurt O, Kut E, et al. Is SUVmax of (18)F-FDG PET/CT Predictive Factor for Malignancy in Gastrointestinal Tract? *Niger J Clin Pract*. 2021;24(8):1217-24.
107. Brock CS, Meikle SR, Price P. Does fluorine-18 fluorodeoxyglucose metabolic imaging of tumours benefit oncology? *European Journal of Nuclear Medicine*. 1997;24(6):691-705.
108. Heusch P, Buchbender C, Beiderwellen K, Nensa F, Hartung-Knemeyer V, Lauenstein TC, et al. Standardized uptake values for [¹⁸F] FDG in normal organ tissues: comparison of whole-body PET/CT and PET/MRI. *Eur J Radiol*. 2013;82(5):870-6.
109. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics*. 1999;19(1):61-77; quiz 150-1.
110. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med*. 2004;45(9):1431-4.
111. Yasuda S, Fujii H, Nakahara T, Nishiumi N, Takahashi W, Ide M, et al. 18F-FDG PET detection of colonic adenomas. *J Nucl Med*. 2001;42(7):989-92.
112. Lucignani G, Paganelli G, Bombardieri E. The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective. *Nucl Med Commun*. 2004;25(7):651-6.
113. Lindholm H, Staaf J, Jacobsson H, Brolin F, Hatherly R, Sanchez-Crespo A. Repeatability of the Maximum Standard Uptake Value (SUVmax) in FDG PET. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2014;23(1):16-20.

114. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, et al. [FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]. *Nuklearmedizin*. 2007;46(6):291-301.
115. Fonti R, Conson M, Del Vecchio S. PET/CT in radiation oncology. *Semin Oncol*. 2019;46(3):202-9.
116. Grosse J, Menhart K, Hellwig D. FDG-PET/CT: Spektrum physiologischer Normvarianten der Traceraufnahme. *Der Nuklearmediziner*. 2015;38(04):259-74.
117. Tagliabue L, Del Sole A. Appropriate use of positron emission tomography with [(18)F]fluorodeoxyglucose for staging of oncology patients. *Eur J Intern Med*. 2014;25(1):6-11.
118. Gu J, Yamamoto H, Fukunaga H, Danno K, Takemasa I, Ikeda M, et al. Correlation of GLUT-1 overexpression, tumor size, and depth of invasion with 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake by positron emission tomography in colorectal cancer. *Dig Dis Sci*. 2006;51(12):2198-205.
119. Huang SC. Anatomy of SUV. Standardized uptake value. *Nucl Med Biol*. 2000;27(7):643-6.
120. Kleiner S, Weber W. [Importance of FDG-PET/computed tomography in colorectal cancer]. *Radiologe*. 2019;59(9):812-9.
121. Agress H, Jr., Cooper BZ. Detection of clinically unexpected malignant and premalignant tumors with whole-body FDG PET: histopathologic comparison. *Radiology*. 2004;230(2):417-22.
122. Nguyen VX, Nguyen BD, Ram PC. Occult colon cancer with initial cutaneous metastatic manifestation: PET/CT detection. *Clin Nucl Med*. 2012;37(5):506-8.
123. Kurokawa T, Yoshida Y, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, et al. Expression of GLUT-1 glucose transfer, cellular proliferation activity and grade of tumor correlate with [F-18]-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in epithelial tumors of the ovary. *International Journal of Cancer*. 2004;109(6):926-32.
124. Strauss LG, Koczan D, Klippel S, Pan L, Cheng C, Willis S, et al. Impact of Angiogenesis-Related Gene Expression on the Tracer Kinetics of ¹⁸F-FDG in Colorectal Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(8):1238-44.
125. Carmeliet P. VEGF as a Key Mediator of Angiogenesis in Cancer. *Oncology*. 2005;69(3):4-10.
126. Pedersen MW, Holm S, Lund EL, Højgaard L, Kristjansen PE. Coregulation of glucose uptake and vascular endothelial growth factor (VEGF) in two small-cell lung cancer (SCLC) sublines in vivo and in vitro. *Neoplasia*. 2001;3(1):80-7.
127. Maxwell PH, Dachs GU, Gleadle JM, Nicholls LG, Harris AL, Stratford IJ, et al. Hypoxia-inducible factor-1 modulates gene expression in solid tumors and influences both angiogenesis and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(15):8104-9.

128. Airley RE, Mobasheri A. Hypoxic Regulation of Glucose Transport, Anaerobic Metabolism and Angiogenesis in Cancer: Novel Pathways and Targets for Anticancer Therapeutics. *Chemotherapy*. 2007;53(4):233-56.
129. Tian M, Yu L, Zhang Y, Gao X. Correlations between SUVmax and expression of GLUT1 and growth factors inducing lymphangiogenesis. *Acad Radiol*. 2012;19(4):420-6.
130. Sabanli M, Balasingam A, Bailey W, Eglinton T, Hider P, Frizelle FA. Computed tomographic colonography in the diagnosis of colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2010;97(8):1291-4.
131. Pyenson B, Pickhardt PJ, Sawhney TG, Berrios M. Medicare cost of colorectal cancer screening: CT colonography vs. optical colonoscopy. *Abdominal Imaging*. 2015;40(8):2966-76.
132. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FAR, et al. Screening for Colorectal Cancer. *JAMA*. 2016;315(23):2564.
133. Pooler BD, Baumel MJ, Cash BD, Moawad FJ, Riddle MS, Patrick AM, et al. Screening CT colonography: multicenter survey of patient experience, preference, and potential impact on adherence. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(6):1361-6.
134. van der Paardt MP, Stoker J. Current Status of Magnetic Resonance Colonography for Screening and Diagnosis of Colorectal Cancer. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(5):737-49.
135. Haykir R, Karakose S, Karabacakoglu A, Sahin M, Kayacetin E. Three-dimensional MR and axial CT colonography versus conventional colonoscopy for detection of colon pathologies. *World J Gastroenterol*. 2006;12(15):2345-50.
136. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Prevention, Early Detection, and Overdiagnosis of Colorectal Cancer Within 10 Years of Screening Colonoscopy in Germany. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(4):717-23.
137. Schneider R, Mühlencoert T, Berken M, Ommer A. Gesundheitsökonomische Analyse der Vorsorgekoloskopie bei sporadischem, familiärem und hereditärem Darmkrebs. *coloproctology*. 2019;41(6):429-36.
138. Neubauer G, Minartz C. Kosten und Nutzen der Darmkrebsprävention. *Der Onkologe*. 2010;16(10):981-91.
139. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Habbema JD, Kuipers EJ. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(20):1412-22.
140. Lucidarme O, Cadi M, Berger G, Taieb J, Poynard T, Grenier P, et al. Cost-effectiveness modeling of colorectal cancer: computed tomography colonography vs colonoscopy or fecal occult blood tests. *Eur J Radiol*. 2012;81(7):1413-9.
141. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;137(2):96-104.

142. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2011;15(35).
143. Chapman M, Buckley D, Henson D, Armitage N. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 1998;78(10):1346-9.
144. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(5):363-85.
145. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. 2019;11(1):164.
146. Yuan Y, Xiao W-W, Xie W-H, Cai P-Q, Wang Q-X, Chang H, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with unresectable radically locally advanced colon cancer: a potential improvement to overall survival and decrease to multivisceral resection. *BMC Cancer*. 2021;21(1).
147. Niu SQ, Li RZ, Yuan Y, Xie WH, Wang QX, Chang H, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with unresectable locally advanced sigmoid colon cancer: clinical feasibility and outcome. *Radiat Oncol*. 2021;16(1):93.
148. Bonjer HJ, Deijen CL, Haglind E, Group CIS. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):194.
149. Schrembs D, Rosenberg R. [Principles of modern oncologic surgery]. *Ther Umsch*. 2019;76(4):199-207.
150. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(3):Cd005390.
151. Aschele C, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Tagliagambe A, Artale S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(18_suppl):CRA4008-CRA.
152. Richter M, Sonnow L, Mehdizadeh-Shrifi A, Richter A, Koch R, Zipprich A. German oncology certification system for colorectal cancer - relative survival rates of a single certified centre vs. national and international registry data. *Innov Surg Sci*. 2021;6(2):67-73.
153. Feeney G, Sehgal R, Sheehan M, Hogan A, Regan M, Joyce M, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4850-69.
154. Kallner A. Bayes' theorem, the ROC diagram and reference values: Definition and use in clinical diagnosis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28(1):010101.
155. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021:n71.

156. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016;11:967-76.
157. Van Hoeij FB, Keijsers RGM, Loffeld BCAJ, Dun G, Stadhouders PHGM, Weusten BLAM. Incidental colonic focal FDG uptake on PET/CT: can the maximum standardized uptake value (SUVmax) guide us in the timing of colonoscopy? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42(1):66-71.
158. Weston BR, Iyer RB, Qiao W, Lee JH, Bresalier RS, Ross WA. Ability of integrated positron emission and computed tomography to detect significant colonic pathology. *Cancer*. 2010;116(6):1454-61.
159. Miraldi F, Vesselle H, Faulhaber PF, Adler LP, Leisure GP. Elimination of artifactual accumulation of FDG in PET imaging of colorectal cancer. *Clin Nucl Med*. 1998;23(1):3-7.
160. Tatlidil R, Jadvar H, Bading JR, Conti PS. Incidental colonic fluorodeoxyglucose uptake: correlation with colonoscopic and histopathologic findings. *Radiology*. 2002;224(3):783-7.
161. Stahl A, Weber WA, Avril N, Schwaiger M. Effect of N-butylscopolamine on intestinal uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in PET imaging of the abdomen. *Nuklearmedizin*. 2000;39(8):241-5.
162. Mohd Fahmi Shukur Ramli FHMZA. The Effectiveness of Hyoscine-N-Butylbromide (Buscopan) in Reducing Physiological Bowel Uptake in 18F-FDG PET/CT. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences* (eISSN 2636-9346). 12/2018.
163. Servente L, Gigirey V, García Fontes M, Alonso O. Incidental focal colonic uptake in studies (18)F-FDG PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2018;37(1):15-9.
164. Kousgaard SJ, Thorlacius-Ussing O. Incidental colorectal FDG uptake on PET/CT scan and lesions observed during subsequent colonoscopy: a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2017;21(7):521-9.
165. Salaun PY, Grewal RK, Dodamane I, Yeung HW, Larson SM, Strauss HW. An analysis of the 18F-FDG uptake pattern in the stomach. *J Nucl Med*. 2005;46(1):48-51.
166. Berger P, Vaartjes I, Scholtens A, Moll FL, De Borst GJ, De Keizer B, et al. Differential FDG-PET Uptake Patterns in Uninfected and Infected Central Prosthetic Vascular Grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50(3):376-83.
167. Correa-Gallego C, Gavane S, Grewal R, Cercek A, Klimstra DS, Gewirtz AN, et al. Prospective evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients receiving hepatic arterial and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2015;17(7):644-50.
168. Lee M, Yeum TS, Kim JW, Oh S, Lee SA, Moon HR, et al. Recent chemotherapy reduces the maximum-standardized uptake value of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in colorectal cancer. *Gut Liver*. 2014;8(3):254-64.
169. Bektor RR, Walker G, Stacey R, Gledhill S, Pitman AG. Reference range for inpatient variability in blood-pool and liver SUV for 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2013;54(5):677-82.

170. Sarikaya I, Sarikaya A, Sharma P. Assessing the Effect of Various Blood Glucose Levels on (18)F-FDG Activity in the Brain, Liver, and Blood Pool. *J Nucl Med Technol.* 2019;47(4):313-8.
171. Kunawudhi A, Wong AK, Alkasab TK, Mahmood U. Accuracy of FDG-PET/CT for Detection of Incidental Pre-Malignant and Malignant Colonic Lesions - Correlation with Colonoscopic and Histopathologic Findings. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(8):4143-7.
172. Li D, Wang Y, Liu W, Chen Q, Cai L, Xing X, et al. The Correlation between 18F-FDG PET/CT Imaging SUVmax of Preoperative Colon Cancer Primary Lesions and Clinicopathological Factors. *Journal of Oncology.* 2021;2021:1-7.
173. Treglia G, Taralli S, Salsano M, Muoio B, Sadeghi R, Giovanella L. Prevalence and malignancy risk of focal colorectal incidental uptake detected by ¹⁸F-FDG-PET or PET/CT: a meta-analysis. *Radiology and Oncology.* 2014;48(2):99-104.
174. Gutman F, Alberini JL, Wartski M, Vilain D, Le Stanc E, Sarandi F, et al. Incidental colonic focal lesions detected by FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185(2):495-500.
175. Liu T, Behr S, Khan S, Osterhoff R, Aparici CM. Focal Colonic FDG Activity with PET/CT: Guidelines for Recommendation of Colonoscopy. *World J Nucl Med.* 2015;14(1):25-30.
176. Minamimoto R, Senda M, Jinnouchi S, Terauchi T, Yoshida T, Inoue T. Detection of colorectal cancer and adenomas by FDG-PET cancer screening program: results based on a nationwide Japanese survey. *Ann Nucl Med.* 2014;28(3):212-9.
177. Borello A, Russolillo N, Lo Tesoriere R, Langella S, Guerra M, Ferrero A. Diagnostic performance of the FDG-PET/CT in patients with resected mucinous colorectal liver metastases. *Surgeon.* 2021;19(5):e140-e5.
178. Peng J, He Y, Xu J, Sheng J, Cai S, Zhang Z. Detection of incidental colorectal tumours with 18F-labelled 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography scans: results of a prospective study. *Colorectal Dis.* 2011;13(11):e374-8.
179. Yun M, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, Cheong JH, Bong JK, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med.* 2005;46(10):1582-8.

9 Anhang

9.1 Tabellen

	Sensitivity%	95% CI	Specificity%	95% CI	Likelihood rat	Youden-Index
>1.500	83 33	60,78% to 94	49 07	42,48% to 55	1 636	0 324
>3.050	83 33	60,78% to 94	49 54	42,94% to 56	1 651	0 3287
>3.200	83 33	60,78% to 94	50	43,39% to 56	1 667	0 3333
>3.350	83 33	60,78% to 94	50 46	43,85% to 57	1 682	0 3379
>3.450	83 33	60,78% to 94	51 85	45,21% to 58	1 731	0 3518
>3.650	83 33	60,78% to 94	52 31	45,67% to 58	1 748	0 3564
>3.850	83 33	60,78% to 94	52 78	46,13% to 59	1 765	0 3611
>3.950	77 78	54,79% to 91	52 78	46,13% to 59	1 647	0 3056
>4.050	77 78	54,79% to 91	53 24	46,59% to 59	1 663	0 3102
>4.200	77 78	54,79% to 91	53 7	47,05% to 60	1 68	0 3148
>4.350	72 22	49,13% to 87	55 56	48,89% to 62	1 625	0 2778
>4.450	72 22	49,13% to 87	56 48	49,81% to 62	1 66	0 287
>4.550	72 22	49,13% to 87	57 87	51,20% to 64	1 714	0 3009
>4.700	72 22	49,13% to 87	58 8	52,13% to 65	1 753	0 3102
>4.850	66 67	43,75% to 83	62 04	55,41% to 68	1 756	0 2871
>4.950	66 67	43,75% to 83	62 96	56,35% to 69	1 8	0 2963
>5.050	66 67	43,75% to 83	63 89	57,29% to 70	1 846	0 3056
>5.150	66 67	43,75% to 83	64 35	57,76% to 70	1 87	0 3102
>5.225	66 67	43,75% to 83	64 81	58,24% to 70	1 895	0 3148
>5.275	66 67	43,75% to 83	65 28	58,71% to 71	1 92	0 3195
>5.350	66 67	43,75% to 83	65 74	59,19% to 71	1 946	0 3241
>5.450	66 67	43,75% to 83	66 2	59,66% to 72	1 973	0 3287
>5.550	66 67	43,75% to 83	66 67	60,14% to 72	2	0 3334
>5.650	61 11	38,62% to 79	68 06	61,57% to 73	1 913	0 2917
>5.750	61 11	38,62% to 79	68 52	62,05% to 74	1 941	0 2963
>5.850	61 11	38,62% to 79	68 98	62,53% to 74	1 97	0 3009
>5.950	61 11	38,62% to 79	69 91	63,49% to 75	2 031	0 3102
>6.050	61 11	38,62% to 79	70 37	63,97% to 76	2 063	0 3148
>6.150	61 11	38,62% to 79	70 83	64,45% to 76	2 095	0 3194
>6.250	61 11	38,62% to 79	72 22	65,90% to 77	2 2	0 3333
>6.350	61 11	38,62% to 79	73 15	66,87% to 78	2 276	0 3426
>6.450	61 11	38,62% to 79	73 61	67,36% to 79	2 316	0 3472
>6.550	61 11	38,62% to 79	74 07	67,85% to 79	2 357	0 3518
>6.650	61 11	38,62% to 79	75 46	69,31% to 80	2 491	0 3657
>6.800	61 11	38,62% to 79	76 85	70,79% to 81	2 64	0 3796
>6.950	61 11	38,62% to 79	78 24	72,27% to 83	2 809	0 3935
>7.050	61 11	38,62% to 79,	78 7	72,77% to 83,	2 87	0 3981
>7.150	55 56	33,72% to 75	78 7	72,77% to 83	2 609	0 3426
>7.250	55 56	33,72% to 75	79 63	73,76% to 84	2 727	0 3519
>7.350	50	29,03% to 70	79 63	73,76% to 84	2 455	0 2963
>7.450	44 44	24,56% to 66	79 63	73,76% to 84	2 182	0 2407
>7.550	44 44	24,56% to 66	81 02	75,26% to 85	2 341	0 2546
>7.700	44 44	24,56% to 66	81 48	75,77% to 86	2 4	0 2592
>7.850	44 44	24,56% to 66	81 94	76,27% to 86	2 462	0 2638
>7.950	44 44	24,56% to 66	82 41	76,78% to 86	2 526	0 2685
>8.050	44 44	24,56% to 66	82 87	77,28% to 87	2 595	0 2731
>8.150	44 44	24,56% to 66	83 8	78,30% to 88	2 743	0 2824
>8.250	44 44	24,56% to 66	84 26	78,81% to 88	2 824	0 287
>8.350	44 44	24,56% to 66	85 19	79,83% to 89	3	0 2963
>8.450	44 44	24,56% to 66	87 5	82,42% to 91	3 556	0 3194
>8.600	44 44	24,56% to 66	87 96	82,95% to 91	3 692	0 324
>8.750	38 89	20,31% to 61	87 96	82,95% to 91	3 231	0 2685
>8.850	38 89	20,31% to 61	88 43	83,47% to 92	3 36	0 2732
>9.000	38 89	20,31% to 61	88 89	84,00% to 92	3 5	0 2778
>9.200	38 89	20,31% to 61	89 35	84,53% to 92	3 652	0 2824
>9.400	38 89	20,31% to 61	89 81	85,06% to 93	3 818	0 287
>9.550	38 89	20,31% to 61	90 28	85,60% to 93	4	0 2917
>9.650	38 89	20,31% to 61	90 74	86,13% to 93	4 2	0 2963
>9.850	38 89	20,31% to 61	91 67	87,21% to 94	4 667	0 3056
>10.05	33 33	16,28% to 56	91 67	87,21% to 94	4	0 25
>10.35	33 33	16,28% to 56	92 13	87,76% to 95	4 235	0 2546
>10.80	33 33	16,28% to 56	93 06	88,86% to 95	4 8	0 2639
>11.05	27 78	12,50% to 50	93 06	88,86% to 95	4	0 2084
>11.15	27 78	12,50% to 50	93 52	89,42% to 96	4 286	0 213
>11.30	27 78	12,50% to 50	93 98	89,98% to 96	4 615	0 2176
>11.45	22 22	9,001% to 45	93 98	89,98% to 96	3 692	0 162
>11.55	22 22	9,001% to 45	94 44	90,54% to 96	4	0 1666
>11.80	22 22	9,001% to 45	94 91	91,11% to 97	4 364	0 1713
>12.10	16 67	5,837% to 39	94 91	91,11% to 97	3 273	0 1158
>12.65	16 67	5,837% to 39	95 37	91,69% to 97	3 6	0 1204
>13.25	11 11	1,974% to 32	95 37	91,69% to 97	2 4	0 0648
>13.75	11 11	1,974% to 32	95 83	92,27% to 97	2 667	0 0694
>14.20	11 11	1,974% to 32	96 3	92,86% to 98	3	0 0741
>14.35	5 556	0,2850% to 2	97 22	94,07% to 98	2	0 02776
>14.45	5 556	0,2850% to 2	97 69	94,70% to 99	2 4	0 03246
>14.70	5 556	0,2850% to 2	98 61	96,00% to 99	4	0 04166
>15.05	0	0,000% to 17	98 61	96,00% to 99	0	-0 0139
>16.05	0	0,000% to 17	99 07	96,69% to 99	0	-0 0093
>20.25	0	0,000% to 17	99 54	97,42% to 99	0	-0 0046

Tabelle VIII: Youdens Index Gruppe MGK (Cut-off-Wert)

	Sensitivity%	95% C	Speci icity%	95% CI	Likelihood rat	Youden- ndex
>1 500	68 97	50 77% to 82	49 07	42 48% to 55	1 354	0 1804
>3 050	68 97	50 77% to 82	49 54	42 94% to 56	1 367	0 1851
>3 200	68 97	50 77% to 82	50	43 39% to 56	1 379	0 1897
>3 350	68 97	50 77% to 82	50 46	43 85% to 57	1 392	0 1943
>3 450	68 97	50 77% to 82	51 85	45 21% to 58	1 432	0 2082
>3 650	68 97	50 77% to 82	52 31	45 67% to 58	1 446	0 2128
>3 850	68 97	50 77% to 82	52 78	46 13% to 59	1 46	0 2175
>3 950	65 52	47 35% to 80	52 78	46 13% to 59	1 387	0 183
>4 050	65 52	47 35% to 80	53 24	46 59% to 59	1 401	0 1876
>4 200	65 52	47 35% to 80	53 7	47 05% to 60	1 415	0 1922
>4 350	58 62	40 74% to 74	55 56	48 89% to 62	1 319	0 1418
>4 450	58 62	40 74% to 74	56 48	49 81% to 62	1 347	0 151
>4 550	58 62	40 74% to 74	57 87	51 20% to 64	1 391	0 1649
>4 700	58 62	40 74% to 74	58 8	52 13% to 65	1 423	0 1742
>4 850	55 17	37 55% to 71	62 04	55 41% to 68	1 453	0 1721
>4 950	55 17	37 55% to 71	62 96	56 35% to 69	1 49	0 1813
>5 050	55 17	37 55% to 71	63 89	57 29% to 70	1 528	0 1906
>5 150	55 17	37 55% to 71	64 35	57 76% to 70	1 548	0 1952
>5 225	55 17	37 55% to 71	64 81	58 24% to 70	1 568	0 1998
>5 275	55 17	37 55% to 71	65 28	58 71% to 71	1 589	0 2045
>5 350	55 17	37 55% to 71	65 74	59 19% to 71	1 61	0 2091
>5 450	55 17	37 55% to 71	66 2	59 66% to 72	1 632	0 2137
>5 550	55 17	37 55% to 71	66 67	60 14% to 72	1 655	0 2184
>5 650	51 72	34 43% to 68	68 06	61 57% to 73	1 619	0 1978
>5 750	51 72	34 43% to 68	68 52	62 05% to 74	1 643	0 2024
>5 850	51 72	34 43% to 68	68 98	62 53% to 74	1 668	0 207
>5 950	51 72	34 43% to 68	69 91	63 49% to 75	1 719	0 2163
>6 050	51 72	34 43% to 68	70 37	63 97% to 76	1 746	0 2209
>6 150	51 72	34 43% to 68	70 83	64 45% to 76	1 773	0 2255
>6 250	51 72	34 43% to 68	72 22	65 90% to 77	1 862	0 2394
>6 350	51 72	34 43% to 68	73 15	66 87% to 78	1 926	0 2487
>6 450	51 72	34 43% to 68	73 61	67 36% to 79	1 96	0 2533
>6 550	51 72	34 43% to 68	74 07	67 85% to 79	1 995	0 2579
>6 650	51 72	34 43% to 68	75 46	69 31% to 80	2 108	0 2718
>6 800	51 72	34 43% to 68	76 85	70 79% to 81	2 234	0 2857
>6 950	48 28	31 39% to 65	78 24	72 27% to 83	2 219	0 2652
>7 050	48 28	31 39% to 65	78 7	72 77% to 83	2 267	0 2698
>7 150	44 83	28 41% to 62	78 7	72 77% to 83	2 105	0 2353
>7 250	41 38	25 51% to 59	79 63	73 76% to 84	2 031	0 2101
>7 350	37 93	22 69% to 56	79 63	73 76% to 84	1 862	0 1756
>7 450	34 48	19 94% to 52	79 63	73 76% to 84	1 693	0 1411
>7 550	34 48	19 94% to 52	81 02	75 26% to 85	1 817	0 155
>7 700	34 48	19 94% to 52	81 48	75 77% to 86	1 862	0 1596
>7 850	34 48	19 94% to 52	81 94	76 27% to 86	1 91	0 1642
>7 950	34 48	19 94% to 52	82 41	76 78% to 86	1 96	0 1689
>8 050	34 48	19 94% to 52	82 87	77 28% to 87	2 013	0 1735
>8 150	34 48	19 94% to 52	83 8	78 30% to 88	2 128	0 1828
>8 250	34 48	19 94% to 52	84 26	78 81% to 88	2 191	0 1874
>8 350	34 48	19 94% to 52	85 19	79 83% to 89	2 328	0 1967
>8 450	34 48	19 94% to 52	87 5	82 42% to 91	2 759	0 2198
>8 600	34 48	19 94% to 52	87 96	82 95% to 91	2 865	0 2244
>8 750	31 03	17 28% to 49	87 96	82 95% to 91	2 578	0 1899
>8 850	31 03	17 28% to 49	88 43	83 47% to 92	2 681	0 1946
>9 000	31 03	17 28% to 49	88 89	84 00% to 92	2 793	0 1992
>9 200	31 03	17 28% to 49	89 35	84 53% to 92	2 915	0 2038
>9 400	31 03	17 28% to 49	89 81	85 06% to 93	3 047	0 2084
>9 550	27 59	14 70% to 45	90 28	85 60% to 93	2 837	0 1787
>9 650	27 59	14 70% to 45	90 74	86 13% to 93	2 979	0 1833
>9 850	27 59	14 70% to 45	91 67	87 21% to 94	3 31	0 1926
>10 05	24 14	12 22% to 42	91 67	87 21% to 94	2 897	0 1581
>10 35	24 14	12 22% to 42	92 13	87 76% to 95	3 067	0 1627
>10 80	24 14	12 22% to 42	93 06	88 86% to 95	3 476	0 172
>11 05	20 69	9 846% to 38	93 06	88 86% to 95	2 979	0 1375
>11 15	20 69	9 846% to 38	93 52	89 42% to 96	3 192	0 1421
>11 30	20 69	9 846% to 38	93 98	89 98% to 96	3 438	0 1467
>11 45	17 24	7 598% to 34	93 98	89 98% to 96	2 865	0 1122
>11 55	17 24	7 598% to 34	94 44	90 54% to 96	3 103	0 1168
>11 80	17 24	7 598% to 34	94 91	91 11% to 97	3 386	0 1215
>12 10	13 79	5 497% to 30	94 91	91 11% to 97	2 708	0 087
>12 65	13 79	5 497% to 30	95 37	91 69% to 97	2 979	0 0916
>13 25	10 34	3 581% to 26	95 37	91 69% to 97	2 234	0 0571
>13 75	10 34	3 581% to 26	95 83	92 27% to 97	2 483	0 0617
>14 20	10 34	3 581% to 26	96 3	92 86% to 98	2 793	0 0664
>14 35	6 897	1 225% to 21	97 22	94 07% to 98	2 483	0 04117
>14 45	6 897	1 225% to 21	97 69	94 70% to 99	2 979	0 04587
>14 70	6 897	1 225% to 21	98 61	96 00% to 99	4 966	0 05507
>15 05	3 448	0 1769% to 1	98 61	96 00% to 99	2 483	0 02058
>16 05	3 448	0 1769% to 1	99 07	96 69% to 99	3 724	0 02518
>20 25	3 448	0 1769% to 1	99 54	97 42% to 99	7 448	0 02988

Tabelle IX: Youdens-Index Gruppe MGHGK (Cut-off-Wert)

	Test positiv	Test negativ	
Maligne	15	3	18
Benigne	110	106	216
	139	113	
Sensitivität	0,83333333		
Spezifität	0,49074074		
PPV	0,12		
NPV	0,97247706		

Tabelle XI: Vierfeldertafel Beispielrechnung Kunawudhi et. al. (Blutpoolaktivität)

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Entstehung und Verwirklichung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. med. Arnulf Willms und meinem Betreuer Dr. med. Sebastian Schaaf sowie meinem Chef Prof. Dr. med. Robert Schwab für die ausgezeichnete und hervorragende Betreuung und enorme Unterstützung bei der Umsetzung meiner gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Philipp Händle bedanken, der mich im Rahmen meiner Arbeit unterstützt, beraten und immer motiviert hat und somit ein wichtiger Teil dieses Projektes war.

Nicht zuletzt danke ich den Kollegen der Inneren Medizin Abteilung Endoskopie und den Kollegen der Nuklearmedizin im Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz für das kollegiale Entgegenkommen und die Bereitstellung der Daten und Bildmaterialien.

Vor allem meiner Mutter danke ich für ihre liebevolle Unterstützung in jeglicher Lebenslage

11 Lebenslauf