Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin-Großhadern

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. P. Bartenstein

Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit der kombinierten Positronenemissions- und Computertomographie beim Restaging des Kolorektalen Karzinoms

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Martin Sebastian Reiser

aus

München

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Stefan Dresel
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Julia Seiderer-Nack
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Bernhard Scher
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	28.10.2010

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1
2. Zielsetzung 3
3. Grundlagen 4
3.1 Technische Grundlagen 4
3.1.1 Positronenemissionstomographie 4
3.1.2 Computertomographie 15
3.1.3 PET/CT 20
3.2 Klinisch-pathologische Grundlagen 24
3.2.1 Makro-Anatomie des Kolons und Rektums 24
3.2.2 Wandaufbau des Dickdarms 25
3.2.4 Das kolorektale Karzinom 28
4. Material und Methoden 30
4.1 Patientenkollektiv: 30
4.2 Einschlusskriterien 31
4.3 Ausschlusskriterien 31
4.4 Indikationen 32
4.5 Primärtumoren 32
4.5.1 Lokalisation 32
4.5.2 UICC Stadien 32
4.5.3 Grading 33
4.6 Untersuchungsverfahren 33
4.6.1 Patientenvorbereitung 33
4.6.2 Tracerapplikation und medikamentöse Vorbehandlung 33
4.6.3 Technischer Untersuchungsablauf 34
4.6.4 Datenrekonstruktion 34
4.7 Auswertung 35
4.7.1 Quantitative Auswertung 36
4.7.2 Qualitative Auswertung 37
4.8 Datenpräsentation und Statistik 38
4.9 Referenzstandard 39
5. Ergebnisse 41
5.1 Quantitative Ergebnisse 41
5.1.1 Lokalrezidivdiagnostik 41

5.1.2 Lymphknotenmetastasen 42
5.1.3 Fernmetastasen 43
5.2 Qualitative Ergebnisse 45
5.2.1 Lokalrezidivdiagnostik 45
5.2.2 Diagnostik von Lymphknotenmetastasen 49
5.2.3 Diagnostik von Fernmetastasen 51
5.3 Vergleichende Statistik der SUVmax-Werte 52
5.3.1 Vergleich der SUVmax-Werte in Bezug auf das Grading 52
5.3.2 Vergleich der SUVmax-Werte bei den UICC-Gruppen I und II 52
5.3.3 Vergleich der SUVmax-Werte von Adenokarzinomen und muzinösen Karzinomen 52
5.3.4 Vergleich des SUVmax der richtig und falsch positiven Ergebnisse 53
5.4 Vergleich einer getrennten Auswertung der PET- und CT-Daten 53
5.4.1 Auswertung der PET- und CT-Daten bei den Lokalrezidiven 53
5.4.2 Auswertung der PET- und CT-Daten bei den Lymphknotenmetastasen 55
5.4.3 Auswertung der PET- und CT-Daten bei den Fernmetastasen 56
6. Diskussion 58
6.1 Lokalrezidivdiagnostik 62
6.2 N-staging 63
6.3 M-Staging 64
6.4 Zusammenfassende Beurteilung 65
7. Schlussfolgerungen 66
8. Zusammenfassung 67
9. Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Abkürzungen 69
9.1 Abbildungen 69
9.2 Tabellen 71
9.3 Abkürzungen 73
10. Literaturverzeichnis 76
11. Erklärung 86
12. Danksagung 87

1. Einleitung

Bei der gemeinsamen Betrachtung beider Geschlechter stellt das kolorektale Karzinom das häufigste Malignom in der westlichen Welt dar.
In Deutschland treten jährlich etwa 57000 Neuerkrankungen auf. Insgesamt sterben 32 von 100000 Männern und 21 von 100000 Frauen aufgrund dieser Tumorerkrankung (1).
Bei weit mehr als einem Drittel der überlebenden Patienten tritt in den ersten beiden Jahren nach der initialen Behandlung ein Tumorrezidiv auf. Eine gezielte und konsequente Nachsorge ermöglicht beim kolorektalen Karzinom mit der entsprechenden Diagnostik eine effektive Erkennung und in der Folge die Behandlung von Lokalrezidiven, Metastasen und etwaigen Zweittumoren.
Die Basis der diagnostischen Maßnahmen bilden eine umfassende Anamnese, die gründliche körperliche Untersuchung, die Sonographie, die Kontrolle des CEA und gegebenenfalls des CA 19-9 Wertes bei CEA negativen Tumoren.
Als weiteres diagnostisches Mittel wird häufig routinemäßig die CT eingesetzt.
All diese Methoden weisen jedoch hinsichtlich der Sensitivität und der Spezifität zum Teil erhebliche Mängel auf.
Bei der Bestimmung des CEA-Wertes spielt das Vorhandensein eines individuellen Basiswertes eine große Rolle. Eine relativ sichere diagnostische Aussage ist zudem erst bei einem Anstieg des CEA-Levels im hohen zweistelligen Prozentbereich möglich. Darüber hinaus spielen Einflussfaktoren wie eine veränderte Leber- oder Nierenfunktion bei dem Patienten eine Rolle. Auch diagnostische Maßnahmen wie eine Koloskopie oder auch Tabakrauchen des Patienten können zu einer Änderung des CEA-Spiegels führen und so die sichere Interpretation des Untersuchungsergebnisses beeinträchtigen.
Die Koloskopie weist unzweifelhaft das größte diagnostische Vermögen bei der Detektion von Veränderungen im Rahmen eines Lokalrezidivs oder einer metachronen Zweitneoplasie im Darm auf. Ihre Aussagekraft bleibt jedoch auf vom Darmlumen aus einsehbare Veränderungen beschränkt. Die Diagnostik von Fernmetastasen ist so nicht möglich.
Für die weitere Therapieplanung ist jedoch analog zur Vorgehensweise beim Primärstaging eine genaue Kenntnis des Ganzkörperstagingbefundes unerlässlich.

Nur so kann die Entscheidung zu therapeutischem oder palliativem Vorgehen auf einer ausreichend sicheren Grundlage getroffen werden.

Ein großes Problem der hierzu üblicherweise herangezogenen Computertomographie, die eine Untersuchung auf anatomisch morphologische Veränderungen darstellt, ist beispielsweise die oft mangelnde Fähigkeit zwischen bloßem Narbengewebe und einem etwaigen Rezidivtumor zu unterscheiden.

Das alleinige Feststellen einer morphologischen Veränderung im Untersuchungsgebiet reicht aber häufig noch nicht zur abschließenden Befundfestlegung aus.

Hier kann eine Untersuchung wie die PET, die eine Aussage hinsichtlich der funktionellen Stoffwechselmerkmale des fraglichen Gewebes ermöglicht, wichtige Zusatzinformationen liefern. Die mangelnde räumliche Auflösung dieses Untersuchungsverfahrens kann jetzt durch die Kombination mit den CT-Daten im Rahmen einer PET/CT-Untersuchung ausgeglichen werden.

Durch die Kombination der spezifischen Stärken der beiden Untersuchungsmodalitäten sollte so ein präzises und effizientes diagnostisches Verfahren in der Nachsorge beim Kolorektalen Karzinom geschaffen werden.

2. Zielsetzung

An einem größeren Kollektiv von Patienten mit Verdacht auf Vorliegen eines Kolorektalen Karzinom-Rezidivs sollte prospektiv untersucht werden, welche diagnostische Leistungsfähigkeit die [F-18]FDG PET/CT bei der Lokalrezidiv-diagnostik und der Metastasensuche aufweist.

Unter größtmöglicher Beibehaltung klinischer Bedingungen wurden zu diesem Zweck nacheinander die PET und die CT-Untersuchung getrennt diagnostisch beurteilt und dann anhand der fusionierten Daten der PET/CT ein zusammenfassender Befund im Konsens erhoben.

Hauptziel dieser Studie war nicht der Intermodalitätenvergleich zwischen PET, CT und PET/CT. Das Hauptaugenmerk bei der Auswertung der PET/CT Daten war in erster Linie auf die funktionellen durch die PET gelieferten Informationen gerichtet. Die CT diente letztlich zur exakten anatomisch-morphologischen Korrelation der so gewonnenen Befunde.

Eine wichtige Vorgabe bei der Durchführung dieser Studie bestand darin, die Ergebnisse weitgehend auf den klinischen Alltag übertragen zu können. Untersuchung und Auswertung wurden soweit als möglich unter klinischen Bedingungen durchgeführt.

3. Grundlagen

3.1 Technische Grundlagen

3.1.1 Positronenemissionstomographie

Die Positronen Emissions Tomographie (PET) ist ein funktionelles, nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren mit der Fähigkeit, nichtinvasiv biochemisch-metabolische Abläufe in Geweben und Zellen im lebenden Organismus darzustellen und semiquantitativ auszuwerten.
Grundlage für das Verfahren sind mit einem Positronenstrahler markierte Substanzen, die in den Blutkreislauf injiziert werden. Anschließend kann die aus dem radioaktiven Zerfall resultierende, aus dem Körper austretende Strahlung mittels externer Detektoren nachgewiesen werden. Mathematische Verfahren ermöglichen schließlich aus der resultierenden Zählrate die Rekonstruktion von Schnittbildern, welche die Verteilung des Tracers im Körper abbilden.
Die Intensität und der Zeitverlauf der Aktivitätskonzentration im Gewebe ist abhängig vom jeweiligen untersuchten physiologischen Prozess.

3.1.1.1 Einsatzmöglichkeiten

Die seit etwa 30 Jahren in der Diagnostik beim Menschen eingesetzte Positronenemissionstomographie hat sich nach zuerst hauptsächlicher Anwendung in der neurologischen, kardiologischen und onkologischen Forschung in zunehmendem Maße in der Klinik durchgesetzt (2).
Mittlerweile liegt ihr Haupteinsatzgebiet in der Onkologie (3). Aber auch in der Diagnostik bei muskulo-skelettalen benignen Erkrankungen (4), der chirurgischen Diagnostik und Nachsorge (5-7) sowie in der Rheumatologie (8-10) findet diese Untersuchungsmodalität ein breites Anwendungsgebiet, da sie das sensitivste und spezifischste Mittel zur bildlichen Darstellung von molekularen Prozessen und Interaktionen im menschlichen Gewebe darstellt (11).

3.1.1.2 Physikalische Grundlagen

An Protonen reiche Atomkerne befinden sich in einem instabilen Zustand. Durch Emission eines Positrons (positiv geladenes Elektron) und eines Neutrinos gelangen sie in einen stabileren Zustand. Abhängig von dem jeweiligen Ausgangsnuklid besitzt das ausgesandte Positron eine kinetische Energie, zu deren Abbau es erst nach einer bestimmten Wegstrecke durch Wechselwirkung mit der umgebenden Materie wie Ionisations- und Anregungsprozesse kommt.
Zumeist nachdem das Positron zur Ruhe gekommen ist, verbindet es sich mit einem im Körpergewebe ubiquitär vorhandenen Elektron (negative Ladung) zu einem sehr instabilen Positroniumatom mit äußerst kurzer Lebenszeit.
Im sogenannten Annihilationsprozess werden die Massen beider Teilchen nach kurzer Strecke in Energie umgewandelt und zwei diametral in einem Winkel von idealerweise 180° auseinanderstrebende γ-Quanten zu je 511 keV emittiert. Dieser Winkel kann um bis zu 0,5° variieren, da der beschriebene Vorgang nicht immer unter Ruhebedingungen stattfindet.

3.1.1.3 Detektorsystem in der PET

Der Nachweis eines Positronenzerfalls gelingt mittels zweier sich gegenüberliegender Detektoren, die beide Gammaquanten mit einer Koinzidenzauswertung einem einzelnen solchen Ereignis zuordnen können. Koinzidenzbedingung ist, dass beide Detektoren in einem definierten Zeitintervall (ca. 8 bis 15 Nanosekunden) Gammaquanten im Energiefenster von 511 keV registrieren. Auf der Verbindungslinie zwischen den beiden wird der Positronenzerfall lokalisiert, wobei die Summe der auf dieser sog. Koinzidenzlinie erfassten Ereignisse der Projektion der unter diesem Winkel erfassten Ereignisse entspricht. Durch die physikalischen Gegebenheiten bei der Koinzidenzmessung ist es möglich auf eine mechanische Kollimation zu verzichten, die einen hohen Intensitätsverlust zur Folge hätte. Dies führt zu einer großen Empfindlichkeit des Verfahrens. Nachgewiesen wird der Vernichtungsort und nicht der Ort der Entstehung des Positrons.
Hierbei ist zu beachten, dass die mittlere Reichweite des Positrons im Gewebe und die oben beschriebene Variation des Emissionswinkels eine untere physikalische Grenze des Auflösungsvermögens bedingt, die, abhängig von der kinetischen

Energie des emittierten Positrons, je nach verwendetem Radionuklid, bis zu 3 mm betragen kann.

3.1.1.4 Technische Umsetzung

Technisch erfolgt der Nachweis der Vernichtungsstrahlung mit Szintillationskristallen (Szintillator) und Sekundärelektronenvervielfachern (SEV, Photomultiplier). In der Intensität proportional zur Energie der im Kristall absorbierten Gammaquanten werden dort Lichtblitze (Szintillationen) erzeugt.
Beim Auftreffen dieser Lichtblitze auf die Photokathode des SEV werden Elektronen e^- freigesetzt. In einem Verstärkersystem wird dann im SEV eine Elektronenlawine erzeugt, die über eine nachgeschaltete Messelektronik als Impuls registriert wird.
Dies wird in der folgenden Abbildung schematisch aufgezeigt.

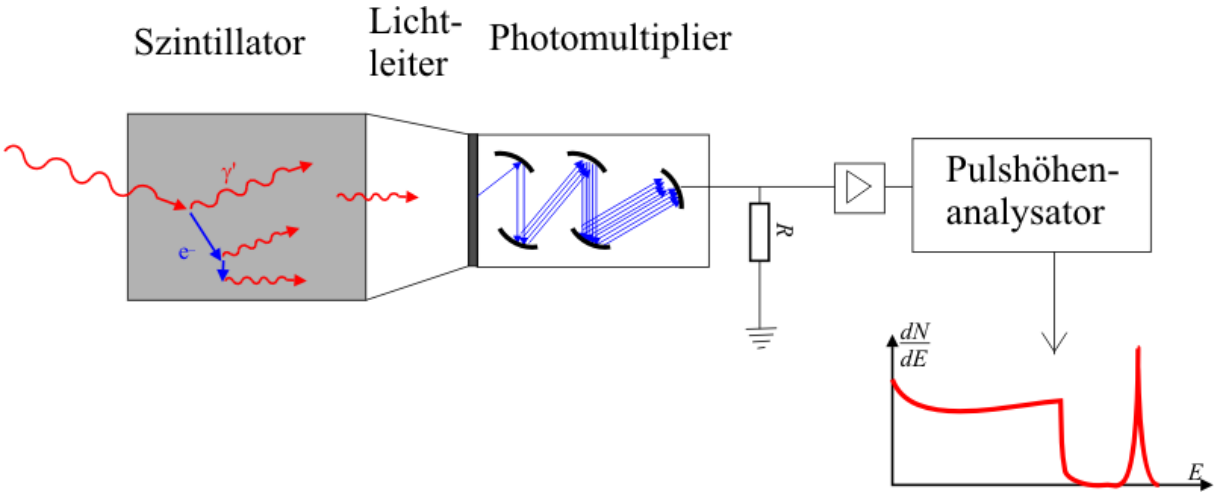

Abbildung 3-1: Schematischer Aufbau des Systems (mit Genehmigung von J. Krieger)

Der dedizierte PET-Scanner besteht aus einer Anordnung mehrerer Detektorringe, die sich aus Blöcken zusammensetzen. Als Grundeinheit nutzt der Blockdetektor das sog. Anger-Prinzip zur Lokalisation eines Ereignisses in der Anordnung der Kristalle. Es handelt sich hierbei um ein Verfahren, bei dem das frei werdende Szintillationslicht durch ein Dispersерglas über mehrere miteinander verschaltete Photomultiplier verteilt und dort nachgewiesen wird, was die Genauigkeit durch abgestufte Ausgangsimpulsraten erhöht.

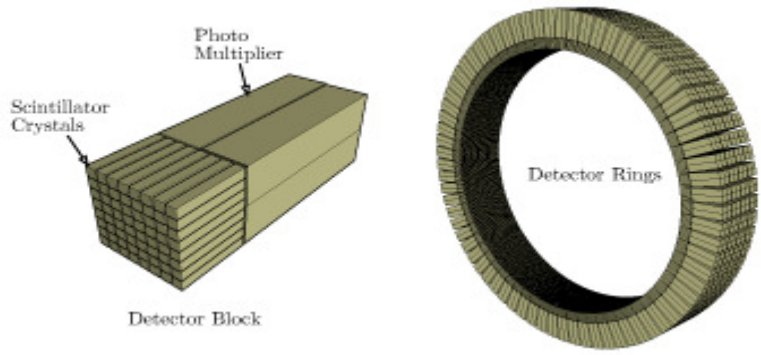

Abbildung 3-2: Anordnung der Szintillationskristalle bei einem Vollringdetektor

An die Szintillationskristalle sind bei der PET für einen effizienten Nachweis der hochenergetischen Strahlung hohe Ansprüche zu stellen.
Um für die Photoabsorption bei 511 keV einen hohen Wechselwirkungsquerschnitt zu erzielen, müssen sie über eine hohe Dichte und Ordnungszahl verfügen.
Von großer Bedeutung ist auch eine kurze Abklingzeit des Lichtes, was bessere Zeitauflösung und gutes Zählratenverhalten bedeutet. Dadurch werden enge Koinzidenzzeitfenster möglich, was die Zahl der zufälligen Koinzidenzen verringert.
Derzeit werden Detektoren beispielsweise mit Kristallen aus Bismutgermanat, Lutetiumyttriumorthosilikat, Lutetiumoxyorthosilikat und Germanium-Orthosilikat eingesetzt.
Gegenüber allen anderen Schnittbildverfahren besitzt die PET nachfolgende entscheidende Vorteile:

- die Möglichkeit der nichtinvasiven Darstellung biochemischer Prozesse im lebenden Organismus
- große räumliche und zeitliche Auflösung, da es zu einer Trennung von räumlich oder zeitlich benachbarten Signalen kommt
- (absolute) Quantifizierung mit Angabe von Stoffwechsel- oder Flussraten durch spezielle Auswertealgorithmen unter Berücksichtigung der Absorption.

3.1.1.5 Messfehler und Probleme

Streuung

Ein Messfehler, der zu einem verringertem Bildkontrast führt, kann dadurch entstehen, dass es zu einer Richtungsänderung eines der beiden bei der Annihilation entstandenen Gammaquanten durch Streuung im Körpergewebe kommt.
Erleidet er hierbei nur einen geringen Energieverlust, kann auch diese gestreute Strahlung fälschlicherweise als koinzident auf einer Verbindungslinie zwischen den Detektoren lokalisiert werden, und es kommt zur Berechnung eines inkorrekt lokalisierten Vernichtungsortes mit der Folge von Bildkontrastminderung.

Zufallskoinzidenzen

Eine weitere Möglichkeit für Fehlmessungen liefern die sogenannten Zufallskoinzidenzen. Hier werden nahezu gleichzeitig auf beiden gegenüberliegenden Detektoren zwei singuläre Ereignisse gemessen und ein errechneter Entstehungsort auf der Verbindungslinie zwischen den beiden Messungen lokalisiert, was eine Verringerung des Kontrastes in den PET-Schnittbildern zur Folge hat.
Eine nachträgliche Unterscheidung dieser Zufallskoinzidenzen von echten Koinzidenzen ist nicht möglich, so dass der Verringerung der Zahl ihres Auftretens durch kurze zeitliche Koinzidenzfenster und der Ausblendung von Aktivität außerhalb des Messvolumens eine große Bedeutung zukommt.

Schwächung

Die Abschwächung der Strahlung beim Passieren des Körpergewebes hat zur Folge, dass Koinzidenzen vor Erreichen des Detektors absorbiert werden. In der Folge weist das ohne Korrektur rekonstruierte Bild nicht unerhebliche Verzerrungen auf. Aufgrund eines Missverhältnisses zuungunsten der randfernen Aktivität kommt es zu einer ungleichen Darstellung gleicher Aktivitätskonzentrationen am Körperrand und im Körperinneren. Auf Methoden zum Ausgleich dieses Fehlers wird in Kapitel 3.1.1.7.1 auf Seite 9 eingegangen.

3.1.1.6 2D-und 3D-Aufnahmemodus

Bei der PET kann man zwischen einem sog. 2D-Modus, der die in einer Ebene senkrecht zur Körperlängsachse gemessen Daten berücksichtigt und einem 3D-Modus unterscheiden. Dieser enthält zusätzlich Daten, die aus anderen, schrägen Achsen resultieren.

3.1.1.7 Bildrekonstruktion, quantitative Auswertung, SUV

Um die angesprochene Möglichkeit der Quantifizierung von Stoffwechselfunktionen möglich zu machen, müssen die ermittelten PET-Daten, also die summarische Aufzählung von Koinzidenzereignissen und die Werte der Blutradioaktivität, mit Hilfe geeigneter biochemisch-physiologischer Modelle und Berechnungen in den zu untersuchenden Stoffwechselparameter umgerechnet werden.
Um hier eine möglichst große Genauigkeit zu erzielen, ist auch die Berücksichtigung von Effekten der Schwächung und Streuung im Gewebe von Bedeutung.

3.1.1.7.1 Schwächungskorrektur

Die Beziehung zwischen den detektierten Messwerten und der unbekannten Radioaktivitätsverteilung im Körper wird durch eine Gleichung ausgedrückt, die die ebenfalls unbekannte Strahlenschwächung beim Gewebedurchtritt im Körper mittels Einbezug der sog. Schwächungsfaktoren berücksichtigt. Diese werden bei der PET aus Transmissionsmessungen ermittelt, bei deren Durchführung eine positronenstrahlende Quelle (z.B ^{68}Ge oder ^{68}Ga) um den Patienten rotiert und diesen von außen mit 511 keV Photonen durchstrahlt, woraufhin die so ermittelten Transmissionsdaten auf eine vorhergehende sog. Leermessung ohne Patient bezogen werden. Diese Messung nimmt im Allgemeinen etwa 10-20 Minuten in Anspruch. Bei der PET/CT kann hierzu auch auf die CT-Daten zur Schwächungs-korrektur zurückgegriffen werden.

3.1.1.7.2 Gradifizierung der FDG-Aufnahme (SUV)

Um das „letztendliche Ziel von PET-Messungen mit FDG“ (12), die Messung der Glukoseverbrauchsrate zu realisieren, ist für eine quantitative Auswertung der Daten die Kenntnis bestimmter Konstanten, welche die Glukoseverbrauchsraten der verschiedenen Gewebetypen beschreiben, nötig. Deren Bestimmung ist jedoch im klinischen Einsatz aus verschiedenen Gründen nicht zu realisieren. Um trotzdem eine quantitative Aussage bei der Messung der Glukoseverbrauchsrate mit der PET treffen zu können, wird eine semiquantitative Auswertungen der Daten oft unter Zuhilfenahme des Uptakeparameters SUV („standard uptake value“) (13) durchgeführt. Der SUV stellt die auf das Körpergewicht des Patienten normierte Aktivitätskonzentration in einer umschriebenen Region, bezogen auf die injizierte Aktivität unter Annahme einer gleichmäßigen Tracerverteilung, im gesamten Körpervolumen dar (14).

SUV = (Aktivitätskonzentration in Bq/g) * Körpergewicht in g / (applizierte Aktivität in Bq)

Ein erhöhter SUV in einer umschriebenen Region (ROI; region of interest) zeigt die erhöhte metabolische Aktivität des Gewebes an.
Nimmt man eine exakte Gleichverteilung des Tracers im Körper an, würde der SUV den Wert 1 aufweisen. Im Normalfall kommt es im Körper jedoch nicht zu einer Gleichverteilung. Werte zwischen 1 und 2 sind für die meisten Organe typisch.

3.1.1.7.3 Patientenvorbereitung

Bei der Anwendung der SUV-Methode müssen für die Untersuchung streng kontrollierte Protokolle eingehalten werden, die einen nüchternen Ernährungszustand des Patienten und exakt terminierte Messzeiten nach der Aktivitätsapplikation voraussetzen, da die Glukosekonzentration im Blut Einfluss auf die Tracerverteilung im Gewebe nimmt (12).

Das Fasten vor der Untersuchung hat eine Erniedrigung des Insulinspiegels zum Ziel, was die Glukoseverbrauchsrate normaler Gewebe senkt und den Kontrast zu den von der hormonellen Regulation unabhängigeren malignen Zellen erhöht (14).

3.1.1.8 In der PET verwendete Positronenstrahler

In der Tabelle 3-1 sind die am häufigsten in der PET verwendeten Positronenstrahler mit ihren Eigenschaften aufgeführt.

	$T_{1/2}$ (min)	E_{max} (MeV)	R_{avg} (mm Wasser)
^{11}C	20,40	0,97	0,3
^{13}N	9,90	1,19	1,4
^{15}O	2,05	1,72	1,5
^{18}F	109,70	0,64	0,2

Tabelle 3-1: Häufig verwendete Positronenstrahler, radioaktive Halbwertszeit T1/2, maximale Positronenenergie Emax und mittlere Reichweite Ravg in Wasser (nach Wieler (12))

Die kurzen Halbwertszeiten der aufgeführten Positronenstrahler lassen erkennen, dass sie möglichst nahe am Ort der Untersuchung produziert werden sollten. Hauptsächlich geschieht dies in einem Zyklotron über Kernreaktionen mittels beschleunigter Teilchen.

3.1.1.9 PET mit ^{18}F markierten Tracern

Vor allem in der Onkologie kommt dem ^{18}F mit seiner physikalischen Halbwertszeit von ca. 110 Minuten eine besondere Bedeutung zu.

Diese verhältnismäßig lange Halbwertszeit ermöglicht bei entsprechend gegebener Infrastruktur ein Verteilersystem, bei dem Herstellungs- und Anwendungsort innerhalb bestimmter Grenzen differieren können.
Fluor, das zur 17. Gruppe des chemischen Periodensystems, also zu den Halogenen zählt, kann als Wasserstoffsubstitut zahlreiche biochemisch bedeutsame Verbindungen eingehen.
Möglich ist dies, da ihm gleich den anderen Halogenen wie Chlor, Brom, Iod und dem aufgrund seiner Radioaktivität äußerst seltenen und auch weitgehend unerforschten Astat nur ein einziges Valenzelektron zur Vollbesetzung seiner Valenzschale fehlt.
Dadurch ist die hohe Reaktionsfreudigkeit der Halogene im atomaren Zustand begründet, wobei aufgrund der relativ instabilen Halogen-Halogen-Bindung auch die Molekülform heftig reagiert.

3.1.1.9.1 Grundlagen der [F-18]FDG PET

Als ein für die Nuklearmedizin bedeutsames Beispiel ist die Verbindung von Fluor mit Deoxyglukose (DG) zu nennen. Diesem Glukosemolekül fehlt an der C2-Ringposition eine Hydroxylgruppe (-OH). Stattdessen wird an dieser Position ein ^{18}F-Atom eingefügt. In der nuklearmedizinischen Diagnostik ist die so gewonnene 2-[Fluor-18]-fluoro-2-deoxy-D-glukose (2-[F-18])FDG bzw. FDG der am häufigsten eingesetzte Tracer.
Die Blutbahn führt genauso wie Glukose auch 2-Deoxyglukosen an die Endothel- und Zellmembranen heran. Nach der glukosetransportervermittelten Aufnahme in das Zellinnere folgt die analoge Metabolisierung, soweit die Strukturabweichung von den beteiligten Enzymen des Glukosestoffwechsels akzeptiert wird. Beim Schritt der Phosphorylierung entstehen so zwei 2-Deoxyglukose-6-Phosphate.
Wegen der fehlenden Hydroxylgruppe in der Ringposition C2 kann allerdings der nächste durch die Glukose-6-Phosphat Isomerase ausgeführte Stoffwechselschritt nicht mehr durchgeführt werden. Es kommt zu einer Anreicherung der phosphorylierten FDG-Produkte im Zellinneren, proportional zur Menge der vitalen malignen Zellen und ihrem Glukoseverbrauch (15, 16).

3.1.1.9.2 Ursachen für unterschiedliches Glukosespeicherverhalten

Unterschiede in der Speicherintensität ergeben sich aus der erhöhten Glukosetransport- und Glykolyserate neoplastischer Zellen (17, 18).
Ursache hierfür ist eine erhöhte Aktivität der Hexokinase und eine Abnahme der Aktivität der Glukose-6-phosphatase in malignem Tumorgewebe sowie eine größere Anzahl und Expression von Glukosetransportern (v.a. GLUT 1) auf der Zelloberfläche (17).

3.1.1.9.3 Tracerkinetik und SUV verschiedener Gewebe

Bei einer angenommenen ausgeglichenen Verteilung des Tracers über das gesamte Körpergewebe würde sich ein für alle Regionen gleicher SUV-Wert einstellen.
Unter realen Bedingungen weisen Weichgewebe oftmals einen SUV unter 1,0 auf (normal um 0,8). Die Werte malignen Gewebes hingegen können abhängig von der Tumorentität zwischen 2- 20 variieren. Eine Stunde nach Injektion des Tracers ergibt sich für die Leber etwa ein Wert von 2,5, während die Nierenrinde schon einen Wert um 3,5 aufweist. Die Werte des Blutpools liegen dann etwa bei 1,5–2,0 (19). Hirntumore und cerebrale Metastasen können auch durch einen relativen Hypometabolismus auffällig und nachweisbar sein (20).

3.1.1.9.4 SUV beeinflussende Faktoren

Eine Reihe von Faktoren müssen beachtet werden, um die Vergleichbarkeit von SUV-Angaben verschiedener Studien und die Genauigkeit beim Arbeiten mit dem SUV zu gewährleisten.
Das Gewicht des Patienten spielt aufgrund der niedrigeren Glukoseaufnahmerate des Fettgewebes eine Rolle. Es ergibt sich eine positive Korrelation zwischen dem SUV vieler Gewebe und dem Gewicht des Patienten, was zu einer Überbewertung der Traceraufnahme bei gewichtigeren Patienten führen kann (21, 22).
Der Zeitraum zwischen Verabreichung des Tracers und der diagnostischen Aufnahme (uptake Periode) nimmt ebenso wie der Blutglukosespiegel zum Unter-

suchungszeitpunkt erheblichen Einfluss auf die Glukoseaufnahmerate (12, 23) und damit auf den SUV. Auch eine Vorbehandlung des Patienten, z.B mittels einer Radiochemotherapie, kann hier zu Abweichungen führen (24).

3.1.1.9.5 Patientenvorbereitung

Die im vorangehenden Absatz angesprochenen Faktoren machen die Notwendigkeit von einheitlichen, streng uniformen Untersuchungsprotokollen zum Erzielen vergleichbarer und korrekter Ergebnisse deutlich.
Der Patient sollte sich in nüchternem Ernährungszustand befinden und die Zeit zwischen Tracerapplikation und Messung von einheitlicher Dauer sein.
Das Fasten vor der Untersuchung hat eine Erniedrigung des Insulinspiegels zum Ziel, was die Glukoseverbrauchsrate normaler Gewebe senkt und den Kontrast zu den von der hormonellen Regulation unabhängigeren malignen Zellen erhöht (14).

3.1.1.9.4 Spezifische Probleme der FDG-Diagnostik

Da physiologisch betrachtet sowohl normale als auch neoplastisch entartete Zellen über einen in den grundlegenden metabolischen Abläufen identischen Glukose-metabolismus verfügen, stellt die FDG in biochemischer Hinsicht keinen idealen selektiven Tracer dar.
Ein wichtiges Problem, das häufig zu falsch positiven Aussagen in der Diagnostik führt, stellt die Traceraufnahme durch Leukozyten und Makrophagen in akut oder chronisch inflammatorisch veränderten Geweben dar (25).
Die FDG-Exkretion erfolgt über den Urin. Auch hierdurch ergeben sich zwangsläufig erhöhte uptake-Werte des Nierengewebes und auch im Bereich der Uretheren und der Blase, was diesen Tracer für die Diagnostik von Blasen- und Prostatatumoren und lokalen Lymphknotenmetastasen in diesem Bereich eingeschränkt brauchbar macht (26).

3.1.2 Computertomographie

Im Jahr 1967 vom englischen Physiker HOUNSFIELD (Nobelpreis 1979) entwickelt, wurde das Verfahren der Computertomographie (CT), bei dem es sich um ein Röntgenschichtverfahren mit Bildaufbau mittels Computer handelt, Anfang der 1970er Jahre in die Praxis eingeführt.
Der menschliche Körper wird in der CT in Querschnittbildern dargestellt. Anders als in der konventionellen Röntgenaufnahme, bei der es zu einer Übereinanderprojektion von Strukturen im Untersuchungsareal kommt, gelingt so die projektionsfreie Darstellung der Organe. Durch diese kommt es beim Passieren durch den menschlichen Körper zu einer unterschiedlichen Schwächung der Röntgenstrahlung. Die Darstellung in der CT beruht ebenso wie das konventionelle Röntgen auf der Detektion und bildlichen Darstellung dieser unterschiedlich geschwächten Strahlung.

3.1.2.1 Technische Entwicklung und Geräteklassen

Bei den Geräten der ersten und zweiten Generation handelt es sich um sogenannte Translations-Rotations-Scanner bei denen die Röntgenröhre und der Detektor mechanisch verbunden sind. Die einzelne Aufnahme entsteht durch eine Verschiebe- und Drehbewegung der Röhre und des Detektors. Geräte der zweiten Generation unterscheiden sich durch die Verwendung von bis zu zehn Röntgenstrahlen von denen der ersten Generation, die nur einen verwenden.
Die dritte Entwicklungsgeneration der Computertomographen verwendet einen Fächer von Strahlen, welcher den zu untersuchenden Bereich durchleuchtet. Bei der Drehung um den Patienten nimmt ein auf der gegenüberliegenden Seite befindliches Kreissegment von Detektorzellen die Strahlung auf (Rotate-Rotate-Geräte).
Bei den Geräten der vierten Generation bilden die Detektoren schließlich einen geschlossenen Ring um den Patienten. Lediglich die Röntgenröhre rotiert bei der Datenakquisition (Rotate-Stationary-Geräte).

3.1.2.2 Technische Grundlagen

Der Patient liegt heute bei der Computertomographie auf einem millimetergenau positionierbaren, kontinuierlich oder schrittweise verschiebbaren Untersuchungstisch. Dadurch kann das zu untersuchende Patientenvolumen in der Aufnahmeebene des Gerätes platziert werden. Die sich in einer Kreisbahn um den Patienten drehende Röntgenröhre und die Detektoren sind mechanisch starr gekoppelt.

3.1.2.3 Mehrzeilen Computertomographie

In der weiteren Geräteentwicklung kam es durch gleichzeitige Verwendung mehrer Detektoren zur Entwicklung der sog. Multislice-Computertomographie.
Heute sind bis zu 320 solcher simultanen Messungen möglich. In diesem Zusammenhang wird oft auch von sog. Zeilen gesprochen und die Geräte dann als x-Zeiler bezeichnet. Bei Rotationszeiten im Bereich von 0,5-2 Sekunden und Schichtdicken zwischen 1-8 mm wird pro Winkelgrad einer vollständigen Rotation ein fächerförmig auf die Detektorbreite und die Untersuchungsschicht kollimierter Röntgenstrahl gepulst. Bei einer Rotationszeit von einer Sekunde werden so bei einem Gerät mit vier Detektorzeilen während einer Umdrehung vier Bilder erzeugt.

3.1.2.4 Spiral-Computertomographie

Bei der heute vorwiegend eingesetzten Spiralcomputertomographie wird der Untersuchungstisch, auf dem der Patient zum Liegen kommt, in der Körperlängsachse kontinuierlich verschoben, während die Röntgenröhre ebenfalls kontinuierlich (z.B. einmal pro Sekunde) um den Patienten kreist. Mittels einer speziellen Projektion kann dann der so eigentlich gewonnene Volumendatensatz wieder in Querschnittbilder zurückgerechnet werden.
Es ist aber ebenso möglich, aus den gewonnenen Daten ein dreidimensionales lückenloses Bild mit hoher Auflösung zu erstellen, was die Grundlage für mehrdimensionale Rekonstruktionen am Skelettsystem, aber auch für die Darstellung von Gefäßen (CT-Angiographie) darstellt.

Wichtige Begriffe für den Umgang mit der Spiral-CT sind:

- Schichtkollimation (mm), welche die primäre Einblendung der Röntgenstrahlung bezeichnet
- Tischvorschub pro Röhrenrotation (mm)
- „Virtuelle“ Schichtdicke (mm) entsprechend dem Rekonstruktionsintervall
- Increment oder Rekonstruktionsintervall, welches den Abstand zweier benachbarter, aus den Rohdaten rekonstruierter Schichten beschreibt, unabhängig von deren Schichtdicke (Überlappung der rekonstruierten Schichten zu 50% bei einem Increment von 50% der Schichtdicke, Repräsentation jeder Volumeneinheit in zwei direkt benachbarten Schichten)
- Pitch-Faktor, der das Verhältnis von Tischvorschub pro Rotation der Röhre zur Schichtkollimation bezeichnet

  (Wahl des Pitch-Faktors unter 1 bedeutet überlappende Abtastung des Patienten mit einer entsprechenden ungerechtfertigten Strahlenbelastung; Idealwert zwischen 1,5 und 2, da es bei Werten über 2 zu einer abnehmenden Ortsauflösung in der Längsachse kommt)

3.1.2.5 Bildberechnung und Bearbeitung

Wie schon bei der PET-Technik beschrieben, erfolgt auch bei der CT die Umsetzung der im Detektor auftreffenden Röntgenstrahlen in elektrische Impulse mit Hilfe von Szintillationskristallen oder einer Ionisationskammer. Anschließend werden diese Impulse dann elektronisch verstärkt. Das Detektorsystem misst nach der Durchstrahlung des Objektes für jeden Röntgenpuls ein Intensitätsprofil. Aus diesem errechnet der Computer nach der digitalen Umwandlung ein Rasterbild, welches aus Millionen von Absorptionswerten für die jeweiligen kleinen Volumenelemente des Körpers (Voxel) besteht.

Ebenso werden aus der Gesamtheit der räumlich definierten Intensitätsprofile individuelle Absorptionswerte für die einzelnen Bildelemente der Wiedergabematrix errechnet (Pixel). Typische Matrixgrößen beinhalten 256^2, 512^2 und 1024^2 Pixel.

Diese erscheinen umso heller, je größer die Dichte der von der Strahlung durchdrungenen Strukturen ist. Über 2000 verschiedene Dichtewerte sind so unterscheidbar, die in der sogenannten Hounsfieldskala beschrieben werden. Aufgrund des Unvermögens des menschlichen Auges, so viele Graustufen zu

differenzieren, erfolgt jedoch die Abbildung in etwa 20 Graustufen, da sonst ein kontrastarmes Bild die Auswertung der Untersuchung erheblich erschweren würde.
Dies wird technisch so umgesetzt, dass nur ein Ausschnitt der Hounsfieldskala auf die Gesamtgrauwertskala projiziert wird. Die Breite dieses Fensters (window) definiert den Umfang des Dichtebereichs, wobei die Position des Mittelwertes des eingegrenzten Dichtebereichs auf der Hounsfieldskala als Fensterlage (center) bezeichnet wird.

Organ bzw. Substanz	**Dichtewert in Hounsfieldeinheiten**
Knochen: Kompakta	**300 - 1000**
Knochen: Spongiosa	100 - 300
Blut geronnen	80 ± 10
Blut fließend	55 ± 5
Milz	40 - 60
Leber	**55 ± 60**
Muskulatur	45 ± 5
graue Hirnsubstanz	**35 - 45**
weiße Hirnsubstanz	20 - 35
Nebenniere	5 - 20
Exsudat Eiweiß>3g/l	20 - 30
Transsudat	10 - 20
Liquor	7
Zysteninhalt	5 -10
Wasser	**0**
Fettgewebe	- 65 ± 5
Lunge	-400 - 175
Luft	-1000

Tabelle 3-2: Dichtewerte verschiedener Gewebe in Hounsfieldeinheiten
nach Kauffmann et al. Radiologie (27)

3.1.2.6 Untersuchungstechnik

Es existiert eine Vielzahl an verschiedenen Techniken und Untersuchungsprotokollen zur Durchführung einer CT-Untersuchung, die ständig weiterentwickelt und verfeinert werden. Auf die im Rahmen dieser Arbeit bedeutsamen soll hier kurz eingegangen werden.

3.1.2.6.1 Native CT

Als Native CT wird die Durchführung einer CT ohne Gabe von Kontrastmitteln bezeichnet. Oft wird diese Technik z. B in der Skelettdiagnostik und der Notfallmedizin zum Ausschluss von Gehirnläsionen wie z.b. Kontusionen oder anderen intracraniellen Blutungen eingesetzt. In Bezug auf die Diagnostik von malignen Prozessen in Weichgeweben ergeben sich jedoch Probleme. Hier reicht der Läsionskontrast zum umliegenden Gewebe oftmals nicht aus, was zum Übersehen wichtiger Befunde führen kann.

3.1.2.6.2 Kontrastunterstützte CT

Bei diesem Untersuchungsmodus wird ein jodhaltiges, wasserlösliches Kontrastmittel mittels einer Injektionspumpe intravenös mit einer bestimmten Flußrate verabreicht.
Um das Ziel einer Erhöhung der Absorptionsunterschiede zwischen vaskularisierten Organbereichen und durchbluteten Gefäßen und dem umliegenden geringer oder nicht durchbluteten Gewebe zu erreichen, benötigt ein Erwachsener 1,5ml/kg Körpergewicht.
In der onkologischen Diagnostik nutzt man die Tatsache, dass Ansammlungen maligne entarteter Zellen mit erhöhter Teilungs- und Stoffwechselrate über eine vom umgebenden Gewebe differierende Blutversorgung und Kontrastmittelanreicherung verfügen.

3.1.2.7 Kontrastmittel in der Computertomographie

Die Verwendung von Kontrastmitteln darf heute bei der Untersuchung des Abdomens als Standard angesehen werden. Wichtig v. a. bei der Untersuchung des Darmes ist die Unterscheidung zwischen oraler Kontrastierung mittels Barium-Sulfat und intravasaler Kontrastierung mittels jodhaltigem Kontrastmittel.
Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen ist die letztgenannte Methode von Bedeutung. Generell kann man zwei Kontrastmittelgruppen unterscheiden:
Ionische und nicht-ionische jodhaltige Kontrastmittel.
Da die ersteren osmotisch wirksam sind und zudem zu einer erhöhten Zahl von Nebenwirkungen wie Schwindel, Erbrechen und Übelkeit führen, wird den nicht-ionischen Kontrastmitteln der Vorzug gegeben. Als Beispiele für Vertreter dieser Substanzklasse sind die Jodmonomere Iopentol (Imagopaque 300) der Fa. Nycomed (Konstanz, Germany) oder Iotrolan (Isovist 240/300) der Fa. Schering (Berlin, Germany) und die Dijoddimerverbindungen Iodixanol (Visipaque 270, Nycomed) oder Iotrolan (Isovist 240/300, Schering) anzuführen.

3.1.3 PET/CT

Die Positronen Emissions Tomographie (PET) als funktionelles Verfahren mit der Fähigkeit, biochemische Abläufe in Geweben und Zellen darzustellen und zu quantifizieren (28), bietet einen Ansatz zur Darstellung der metabolischen Abläufe beispielsweise in Tumorzellen, was eine genauere Differenzierung hinsichtlich des Tumors und des ihn umgebenden normalen Gewebes (29) ermöglicht.
Sie stellte bereits bei einer Vielzahl von Tumorentitäten ihre grundsätzliche Eignung und teilweise ihre Überlegenheit beim TNM-Staging unter Beweis (3). Ein Nachteil dieses Verfahrens besteht allerdings in der mangelnden räumlichen Auflösung.
Im Gegensatz hierzu liefert die Computertomographie eine sehr genaue pathologisch-anatomische Darstellung der zu untersuchenden Regionen. Es fehlt ihr jedoch an der Möglichkeit, eine differenzierte Beurteilung der den Läsionen zugrundeliegenden zellulären Veränderungen vorzunehmen.
So ist beispielsweise die sichere Differenzierung zwischen unspezifisch vergrößerten Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen nicht immer möglich. Darüber hinaus

kann oft der Grad der Invasivität eines Tumors aufgrund mangelnden Kontrastes zum umgebenden normalen Gewebe nicht richtig beurteilt werden (29).
Abhilfe kann hier die Kombination der beiden Verfahren in einem Untersuchungsgang schaffen. Die Schwächen der einzelnen Verfahren können hierdurch kompensiert werden und die Genauigkeit der Befundung profitiert von den jeweiligen individuellen Vorzügen. Das ist gut daran zu erkennen, dass mit der Anwendung der kombinierten PET/CT die Anzahl der nur unsicher zu beurteilenden Läsionen im PET anhand der gleichzeitig vorliegenden anatomischen Information reduziert werden kann (28, 30, 31). Auf der anderen Seite wird auch die Effizienz in der Auswertung der CT-Befunde erhöht (32). Aufgrund der kombinierten Betrachtung der zellulären Funktion und des strukturellen Korrelats vergrößert sich die Genauigkeit im Prozess des primären Stagings und auch in der Diagnostik von Rezidiven (33). Das hat natürlich auch Auswirkungen auf Art und Qualität der Behandlung bei den einzelnen Patienten. Schoder et al.(33) gehen in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2004 von einer möglichen Veränderung im Patientenmanagement in 10-20 % der Fälle bei bestimmten Tumorentitäten aus. Auch neuere Daten belegen die Überlegenheit der PET/CT beim Primärstaging sowie bei der Behandlungsplanung im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen (34, 35). Insgesamt kommt es durch die Anwendung der PET/CT-Technologie zu einer gesteigerten Genauigkeit der Diagnostik von Läsionen beim Tumorpatienten, vor allem im Vergleich zur unabhängig durchgeführten PET und anderen, morphologisch orientierten Untersuchungen (30), die dann in der Zusammenschau ausgewertet werden.

3.1.3.1 Entwicklung

Um die angesprochenen Defizite der beiden Untersuchungsmethoden auszugleichen, behalf man sich über viele Jahre in den entsprechenden Fällen mit der getrennten Auswertung der beiden zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhobenen Datensätze. In der Zusammenschau der Befunde konnte dann Aussage getroffen werden, die beide Informationen berücksichtigte.
In einem nächsten Schritt wurde versucht, die beiden Datensätze softwarebasiert zu fusionieren. Bei diesen Ansätzen ergaben sich jedoch aufgrund der unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkte und der Schwierigkeit, eine exakt gleiche Lage des

Patienten bei beiden Untersuchungen zu gewährleisten, vor allem bei Thorax- und Abdomenaufnahmen erhebliche Probleme bei der retrospektiven Fusion (36).

3.1.3.2 Technische Grundlagen

Bei der Entwicklung von PET/CT-Scannern wurde von den meisten Herstellern wie Siemens und General Electric die PET- und CT-Technik in einer nun etwas tieferen Gantry kombiniert.
Der Hersteller Philips (Hamburg/Germany) setzt bei seinem aus einem Vollring-PET-Scanner und einem Spiral-CT-Scanner bestehenden PET/CT System Gemini auf zwei hintereinander positionierte, getrennte Gantries, durch die sich der Untersuchungstisch hindurchbewegt.
Vorteil dieser Konstruktion soll zum einen das verminderte Risiko des Auftretens von Angstgefühlen seitens der Patienten in der Röhre sein. Zum anderen kann das Gerät so auch besser zu interventionellen Eingriffen wie z.B bildgesteuerten Punktionen in der Diagnostik und Therapie herangezogen werden.

Abbildung 3-3: PET/CT System Gemini, Philips (Hamburg/Germany) am Klinikum Großhadern, München

Anders als bei der singulären PET kann in der Kombination mit der CT auf eine Transmissionsmessung zur Schwächungskorrektur mittels einer zusätzlichen Strahlenquelle verzichtet werden. Die Transmissionsdaten eines Computer-

tomogramms, das zu Beginn der PET/CT-Untersuchung in low dose Technik zur Erstellung eines Körpertopogramms für die Untersuchungsplanung durchgeführt wird, können hierzu herangezogen werden.

3.1.3.3 Ablauf einer PET/CT-Untersuchung

Der Teil der apparativen Untersuchung beginnt bis 2h 30 min nach der intravenösen Applikation des Tracers. Als erster Schritt wird eine low dose CT-Untersuchung zur Akquisition der Daten für die Schwächungskorrektur und für eingeschränkte diagnostische Zwecke durchgeführt. Hierbei wird ein niedriges mAs-Produkt angewandt, wodurch die applizierte Strahlendosis gering gehalten wird.
Der Untersuchungstisch mit dem Patienten wird dann automatisch in die richtige Position für das Scannen der PET-Daten gebracht. Nach Abschluss der PET-Untersuchung wird dann ggf. noch das diagnostische Computertomogramm angefertigt. Dieses kann zudem auch zur Planung einer etwaigen Bestrahlungsbehandlung herangezogen werden. Während der gesamten Untersuchungszeit (etwa 40 min) bleibt der Patient in einer Position auf der Liege, was Bewegungsartefakte minimiert.

3.2 Klinisch-pathologische Grundlagen

3.2.1 Makro-Anatomie des Kolons und Rektums

Der etwa 1,5 Meter lange Dickdarm (lat. intestinum crassum) weist etwa einen Durchmesser von sechs Zentimetern auf. Seine Hauptfunktion besteht in der Rückresorption von Wasser (v.a. im Kolon), der Speicherung des Stuhlinhaltes und der Resorption von Elektrolyten wie Vitaminen, Salzen und Mineralien ins Blut.

Er gliedert sich in drei Abschnitte:

- Caecum (Blinddarm) mit Appendix vermiformis
- Colon (sog. Grimmdarm); im Folgenden „Kolon“ bezeichnet
- Rectum (Mastdarm)

Der Begriff Kolon bezeichnet den rund 1 Meter langen Hauptteil des Dickdarms zwischen Caecum (1 in Abb. 3.4) und Rektum (8 in Abb. 3.4).
Nach der Lage und den Peritonealverhältnissen kann dieser Teil wiederum in vier Abschnitte gegliedert werden, die in der Abbildung 3-4 mit Nummern gekennzeichnet sind.

- Kolon ascendens (2) zwischen Caecum (1) und rechter Kolonflexur (3); sekundär retroperitoneale Lage
- Kolon transversum (4); intraperitoneal zwischen linker (5) und rechter Flexur
- Kolon descendens (6); sekundär retroperitoneal zwischen linker Kolonflexur und dem Mesokolon sigmoideum (etwa Höhe der linken Spina iliaca anterior superior)
- Kolon sigmoideum (7); intraperitoneal zwischen Kolon descendens und Rektum(8)

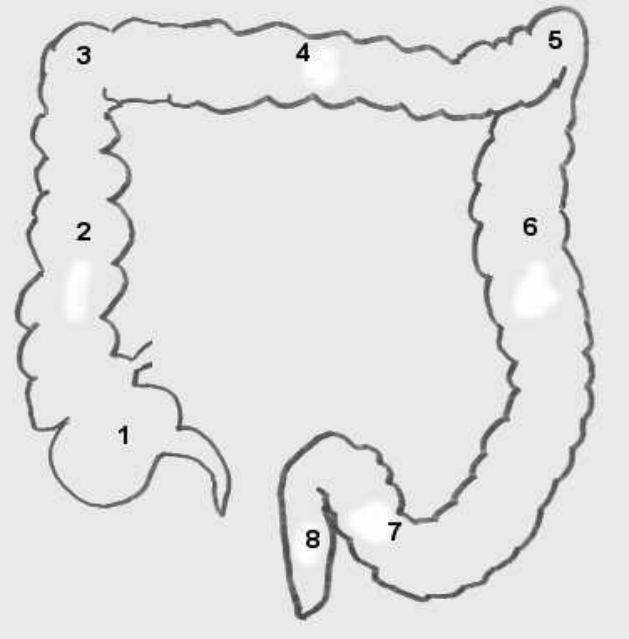

Abbildung 3-4: Gliederung des menschlichen Dickdarms

Das Rektum (8) stellt den aboral an das Kolon Sigmoideum (7) angrenzenden Dickdarmabschnitt dar und dient als Speicher für den Kot. Es weist wie das Sigmoid eine s-förmige Krümmung auf.
„Mit dem Magen hat das Rectum die häufige Erkrankung an Krebs gemeinsam. Dies könnte mit der Speicheraufgabe in Zusammenhang stehen: Krebserregende Stoffe in der Nahrung können so viel länger auf die Schleimhaut einwirken als in anderen Darmabschnitten mit rascher Passage“ (37).

3.2.2 Wandaufbau des Dickdarms

Die Wand des Dickdarms weist den typischen fünfschichtigen Aufbau des Magen-Darm-Kanals auf.
Von Innen nach Außen:

- Schleimhaut (Tunica mucosa) mit Krypten, Lymphknötchen und Becherzellen
- Submukosa (Tela submukosa), die eine lockere Verschiebeschicht zwischen Lamina muscularis mucosae und der Muskelwand darstellt
- Muskelwand (Tunica muscularis)
- Subseröse Schicht (Tela subserosa) unter dem Peritoneum, wo vorhanden
- Peritoneum (Tunica serosa), wo vorhanden

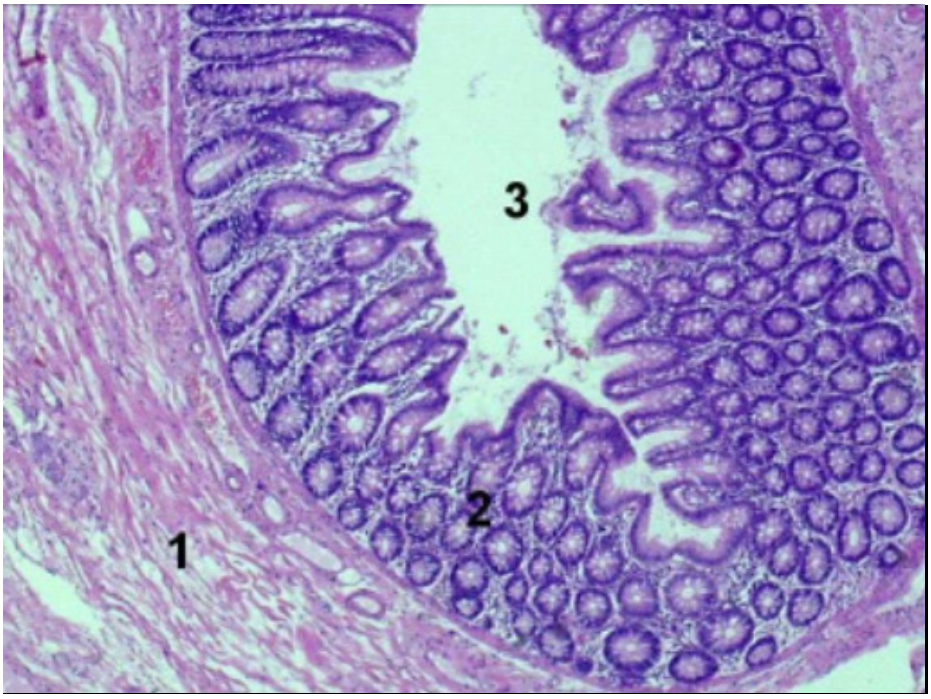

Abbildung 3-5: Histologischer Aufbau des Dickdarms im Querschnitt (Reiser)
(1 = Submukosa; 2 = Drüsen in den Krypten; 3 = Darmlumen)

3.2.3 Gutartige Tumoren des Dickdarms

Im Dickdarm dominieren bei den tumorartigen Läsionen ebenso wie im Dünndarm die Schleimhautpolypen, bei denen vom Charakter her dysontogenetische, entzündliche und neoplastische Formen unterschieden werden können. Ein multiples Auftreten ist ebenso wie ein familiär gehäuftes Auftreten und ein Ineinander-übergehen der verschiedenen Formen möglich (38).

3.2.3.1 Neoplastische Polypen des Dickdarms

Diese Polypen werden als kolorektale Adenome bezeichnet, was ihren Tumorcharakter unterstreicht. Sie gehen vom Schleimhautepithel des Darmes aus, wachsen exophytisch und weisen verschiedenartige Dysplasiegrade auf. Es handelt sich hier jedoch noch um gutartige monoklonale Tumoren, die durch eine Ausweitung der Proliferationszone der Schleimhautzellen von den Krypten auf die Schleimhautoberfläche entstehen.

Es kann eine familiäre und eine sporadische Form unterschieden werden. Ursächlich für beide Formen der Polypose, die eine Prädisposition für kolorektale Karzinome darstellen, ist der Verlust eines Allels des Chromosoms 5q21. Dies bedeutet den Verlust des Tumorsupressorgens FAP (familiäre adenomatöse Polypose) (38).

3.2.3.2 Entartungsrisiko sporadischer kolorektaler Adenome

Nach Riede und Schäfer (38) beträgt das kumulative Risiko für das Entstehen eines Karzinoms an der Stelle eines Adenoms 2,5% nach fünf Jahren. Bei Betrachtung nach zehn Jahren liegt es bei 7,5% und nach 20 Jahren bei 25%. Eine positive Familienanamnese erhöht das Risiko der Karzinomentwicklung wiederum um den zwei- bis dreifachen Wert.

3.2.3.3 Entartungsrisiko bei der familiären adenomatösen Polypose

Bei der familiären adenomatösen Polypose handelt es sich um eine hereditäre Erkrankung. Ursächlich ist eine autosomal-dominant vererbliche Mutation im APC-Gen. Es kommt zur Entwicklung von mehr als hundert noch gut differenzierter Polypen ubiquitär im Kolon. Durch sporadisch hinzukommende genetische Ereignisse kommt es zu einem Fortschreiten der Veränderungen und zur Entwicklung größerer Tumoren und in hohem Maße dysplastischer Epithelkomplexe.
Riede und Schäfer (38) geben die durchschnittliche Zeit von der ersten Manifestation kleiner Adenome bis zum invasiven Karzinom mit durchschnittlich 20 Jahren an. Die kumulative Inzidenz für ein Karzinom beträgt bei unbehandelten Patienten nach mehr als 35 Jahren nahezu 100%.

3.2.4 Das kolorektale Karzinom

3.2.4.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom gehört in den Ländern der westlichen Welt zu den häufigsten Krebserkrankungen mit der höchsten Inzidenz in Nord-Amerika.
In der Europäischen Union folgt es bei der Frau dem an erster Stelle stehenden Mammakarzinom auf Platz zwei der Häufigkeit mit 8% Anteil an den bösartigen Erkrankungen.
Beim Mann steht es mit ca. 6% an dritter Stelle nach dem Bronchial- und Prostatakarzinom. Bei der Zusammenschau der beiden Geschlechter stellt das kolorektale Karzinom die häufigste Tumorentität dar. Das Auftreten vor dem 40. Lebensjahr ist selten. Danach ist aber ein steiler Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen. Bei einem Vergleich zwischen den Ländern der Europäischen Union steht bei beiden Geschlechtern die Inzidenz in Deutschland an erster Stelle, wohingegen sich innerhalb der EU die niedrigsten Erkrankungsraten in Spanien, Finnland und Griechenland finden (39, 40).
In Deutschland erkranken an einem Kolonkarzinom ca. 70 von 100.000 Menschen und am Rektumkarzinom ca. 50 pro 100.000 neu. Das mittlere Erkrankungsalter wird für Männer mit 67 Jahren und für Frauen mit 72 Jahren angegeben. Das Risiko während der gesamten Lebenszeit an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken liegt für die Allgemeinbevölkerung bei 6%. Bei den Männern liegt die Mortalitätsrate bei 32, bei den Frauen bei 21 pro 100000 Einwohner, wobei das Kolonkarzinom hier etwa zwei Drittel der Fälle ausmacht (1, 41).
Bei den Männern kann die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit 48% und bei den Frauen mit einem nur geringfügig höheren Wert von 51% angegeben werden. Der durchschnittliche Verlust an Lebenserwartung durch die Erkrankung beträgt bei beiden Geschlechtern etwa 6 Jahre (39). Insgesamt zeigen die Länder der sogenannten Dritten Welt niedrigere Inzidenzzahlen, was ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Ernährung und der Inzidenz sein könnte. So ist bei beiden Geschlechtern ein dosisabhängiger Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Kolon- und Rektumkarzinomen und der Aufnahme von gesättigten Fettsäuren beobachtet worden (42). Keine Risikozunahme war hingegen durch die Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu verzeichnen (43).

Bekannt ist weiterhin ein epidemiologischer Zusammenhang zwischen dem Konsum von rotem Fleisch und einer Risikozunahme für das Auftreten eines Kolorektalen Karzinoms, während gezeigt werden konnte, dass ein hoher Konsum von Gemüse und Früchten sowie von Vollkornprodukten protektiv wirken kann (44-46). Auch Bewegungsmangel kann eine Ursache für das Entstehen von Darmkrebs darstellen (47). Zu den sehr seltenen Risikofaktoren für den Darmkrebs gehören erblich bedingte Adenomatosen (FAP) oder das erbliche, nicht-polypöse, kolorektale Krebssyndrom (HNPCC), das mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits in jüngeren Jahren zu einer Darmkrebserkrankung führen kann sowie eine Reihe weiterer seltener genetischer Erkrankungen (48-51). Daneben gibt es chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, die das Krebsrisiko erhöhen können. Hier ist beispielsweise die Colitis ulcerosa zu nennen.

Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv beim Rektumkarzinom nach der initialen Therapie wird mit 30-52% (52) angegeben, und es tritt zumeist in den ersten beiden Folgejahren auf (52). Beim Kolonkarzinom wird in der Literatur ein Auftreten eines Rezidivs in 40% der Fälle beschrieben (53).

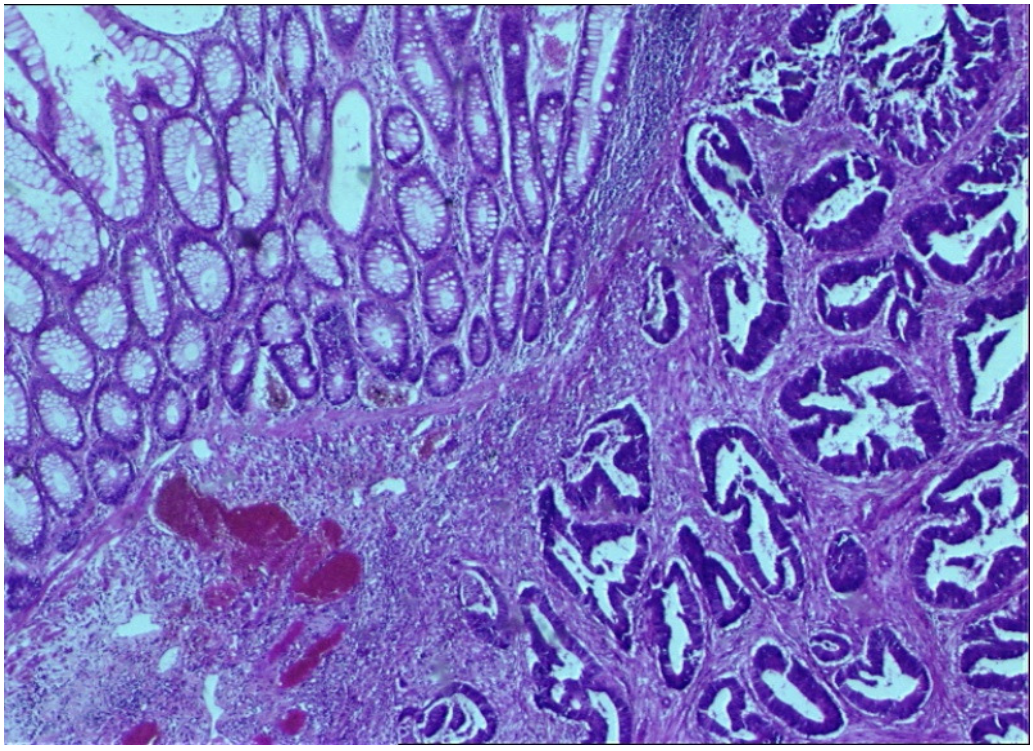

Abbildung 3-6: Histologische Darstellung normaler und karzinomatös veränderter Schleimhaut
Links oben: normale Darmschleimhaut mit Krypten
Rechts unten: Tumorzellverbände eines Adenokarzinoms (Reiser)

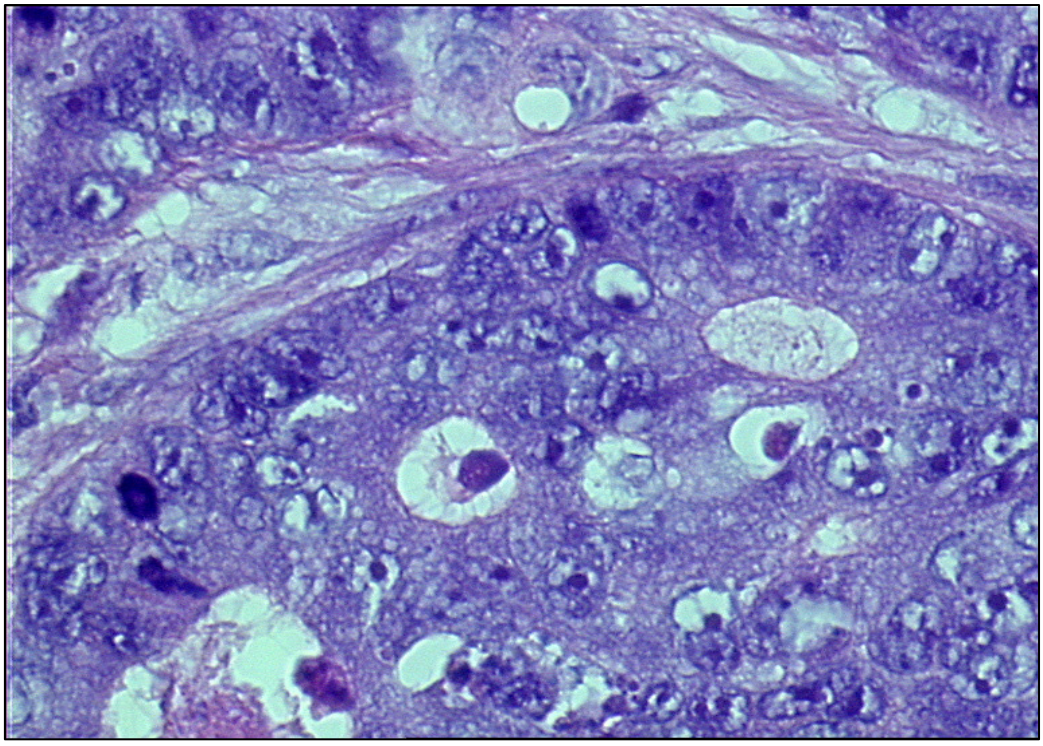

Abbildung 3-7: Zellen eines Dickdarmadenokarzinoms bei 40-facher Vergrößerung (Reiser)

4. Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv:

In die Studie wurden 50 Patienten (19 weiblich, 31 männlich), die in der Vorgeschichte wegen eines kolorektalen Karzinoms mit kurativem Ansatz operativ versorgt worden waren, konsekutiv aufgenommen.

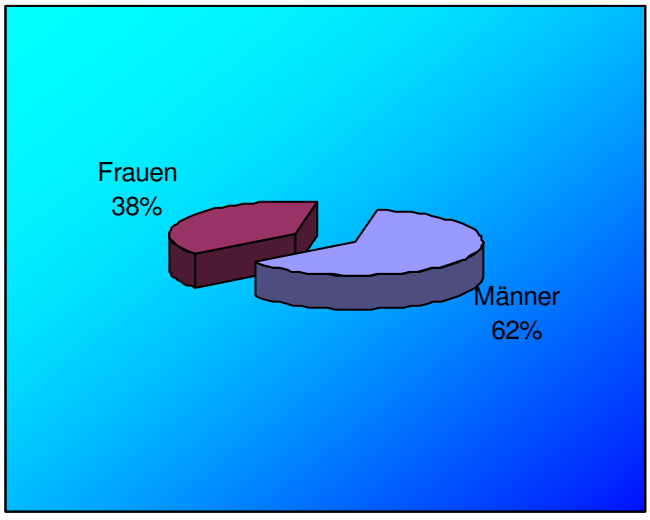

Abbildung 4-1: Geschlechtsverteilung in der Patientengruppe

	Anzahl Patienten	Alters-minimum	Alters-maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Patientenalter	50	25.5	78.7	60.4	10.3556

Tabelle 4-1: Altersstruktur der Studienpatienten

Wie in Tabelle 4-1 ersichtlich betrug das mittlere Patientenalter zum Untersuchungszeitpunkt 60,43 Jahre ± 10,36 Jahre (Spannweite 53,2 J.). Das Altersminimum lag bei 25,5 und das Maximum bei 78,7 Jahren. Alle Patienten wurden in einem Zeitraum zwischen dem 23.10.2003 und dem 24.02.2006 zum ersten Mal mit diesem Verfahren untersucht.

4.2 Einschlusskriterien

Voraussetzung zum Einschluss in die Studie war die Einwilligung des Patienten zur Verwendung seiner Daten zu Studienzwecken. Bei allen Patienten musste eine Erkrankung an einem Kolorektalen Karzinom in der Vorgeschichte vorliegen. Es wurden keine Untersuchungen zum Zwecke des Primärtumorstagings eingeschlossen. Bei allen Patienten war zudem der Primärtumor unter kurativen Gesichtspunkten operativ therapiert worden.

4.3 Ausschlusskriterien

Die fehlende Einwilligung des Patienten zur Verwendung seiner Daten zu den Studienzwecken führte zum Ausschluss aus der Studie. Des Weiteren führte auch eine in der Vorgeschichte durchgeführte ablative Behandlung von Lebermetastasen z.B. mittels Radiofrequenzablation oder die Behandlung von Lymphknotenmetastasen zum Ausschluss aus der Studie. Darüber hinaus wurden Untersuchungen, bei denen aus technischen Gründen (z.B. Ausfall des CT) nur ein unvollständiger Datensatz vorlag, nicht zu Studienzwecken herangezogen.

4.4 Indikationen

Bei 23 Patienten (46%) erfolgte die Untersuchung primär zur Abklärung des Auftretens eines Lokalrezidivs bei klinischem Verdacht.
Bei weiteren 23 Patienten erfolgte die Untersuchung im Rahmen des Restaging als Therapiekontrolle nach der Behandlung des Primärtumors zum Ausschluss eines Lokalrezidivs und von Metastasen.
Die verbleibenden vier Patienten wurden aufgrund labormedizinischer Kontroll-untersuchungen wegen steigender Tumormarker und dem Verdacht auf lokale Progredienz der Grunderkrankung oder dem Auftreten von Metastasen untersucht.

	Anzahl	Prozent
Lokalrezidivverdacht	23	46.0
Restaging	23	46.0
Tumormarkeranstieg	4	8.0
Gesamtzahl	50	100.0

Tabelle 4-2: Indikationen zur Untersuchungsdurchführung

4.5 Primärtumoren

4.5.1 Lokalisation

Hauptlokalisation der Primärtumoren bei den untersuchten Patienten war mit 54% das Rektum (27 Fälle). Weitere 22% (11 Fälle) waren im Kolon sigmoideum, 18% (9 Fälle) im Kolonrahmen (Kolon ascendens bis descendens) und 6% (3 Fälle) an anderer Stelle lokalisiert.

4.5.2 UICC Stadien

Bei 42 Patienten konnte das UICC Stadium (Union Internationale contre le Cancer/International Union Against Cancer, 1997) des Primärtumors festgestellt werden.

Demnach befanden sich 50% (21 Fälle) der Primärtumoren zum Operationszeitpunkt im Stadium UICC 3. Jeweils 21,4% (9 Fälle) entfielen auf die Gruppe UICC 2 und 4 und nur 7,1% (3 Fälle) wiesen das Stadium UICC 1 auf.

4.5.3 Grading

Bei 35 Patienten konnte das Grading der Primärtumoren festgestellt werden. Lediglich bei einem Patienten (2,9%) bestand demnach das Stadium G1 zum Zeitpunkt der histologischen Untersuchung. Bei 15 Patienten (42,9%) bestand das Stadium G2 während bei 19 Patienten (54,3%) ein G3-Stadium vorlag.

4.6 Untersuchungsverfahren

4.6.1 Patientenvorbereitung

Alle PET/CT-Untersuchungen wurden unter normoglykämischen Grundvoraussetzungen durchgeführt, d.h. die Glukoseserumkonzentration lag unter 120 mg/dl (6,7 mmol/l). Alle Patienten hatten über einen Zeitraum von mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung keine Nahrung mehr zu sich genommen.

4.6.2 Tracerapplikation und medikamentöse Vorbehandlung

Nach der intravenösen Injektion von [F-18]FDG (200 MBq) wurden den Patienten zur Anregung der renalen Elimination des Tracers 20 mg Furosemid i.v. verabreicht. Darüber hinaus wurden den Patienten 20 mg Butylscopolamin i.v. zur Relaxation der Muskulatur des Gastrointestinaltraktes und damit einhergehend zur verminderten bewegungsbedingten [F-18]FDG Aufnahme in die Muskulatur des Darmes appliziert.
Alle Patienten erhielten einen Blasenverweilkatheter, um Urinansammlung und damit verminderte Darstellbarkeit der Beckenregion durch die hohe Tracerkonzentration in diesem Bereich zu vermeiden. Zudem führt diese Vorgehensweise zu einer

Angleichung der anatomischen Verhältnisse. Dies verbessert die Genauigkeit der morphologischen Zuordnung der Strukturen im PET, in der CT sowie in der PET/CT.

4.6.3 Technischer Untersuchungsablauf

60 Minuten nach der Applikation des Tracers wurde ein low-dose CT (20 mA, 140kV, 512x512 Matrix), das den Körper von der Schädelbasis bis zu den proximalen Oberschenkeln umfasste, angefertigt.
Entsprechend dem klinischen Standard der Klinik für Nuklearmedizin am Klinikum Großhadern wurde diese Aufnahme zur Schwächungskorrektur herangezogen, um auf diese Weise mögliche, durch ein intravenöses Kontrastmittel bedingte, Artefakte zu vermeiden. Als nächster Schritt wurde die Emissionsmessung in einem dreidimensionalen Modus in caudokranialer Richtung mit einer Matrix von 144x144 durchgeführt. Es wurden 10-12 Bettpositionen mit einer darstellbaren Feldgröße (field of view) von 155 mm und einer Scan-Zeit von jeweils drei Minuten erfasst. Nach dem Emissionsscan folgte dann die Anfertigung eines diagnostischen zweizeiligen Spiral-Computertomogramms des Thorax, Abdomens und Beckens mit einem axialen field of view von 600 mm und einer Matrix von 512x512 mit kontinuierlicher Akquisition bei 120 kV und 145 mA. Die Schichtdicke betrug 5,0 mm, das Inkrement 2,5 mm/s, die Rotationszeit 0,5 Sekunden bei einem pitch-Index von 1. Hierzu wurden intravenös 120ml (2,5 ml/s) eines jodhaltigen Kontrastmittels (Ultravist 300; Schering; Berlin, Germany) appliziert. Um die venöse Phase darzustellen, erfolgte die Aufnahme mit einer Zeitverzögerung von 50 Sekunden. Die durchschnittliche Gesamtuntersuchungszeit betrug etwa 40 Minuten.

4.6.4 Datenrekonstruktion

Nach Korrektur von Streuung und Dämpfung erfolgte die iterative Rekonstruktion der Daten sowohl mit als auch ohne Schwächungskorrektur
Zudem wurde eine Reorientierung in axialer, sagittaler und coronarer Schnittführung vorgenommen.
Die Rekonstruktion der Daten erfolgte durch die Philips PETView Software (Version 7,8) (Philips; Hamburg, Germany) unter Anwendung eines dreidimensionalen

Rekonstruktionsalgorithmus basierend auf dem row action maximum likelihood Algorithmus (Ramla-3D). Nach dem Routineprotokoll der Klinik wurden zwei Iterationen und ein Relaxationsparameter von 0,0035 verwendet. Zusätzlich erfolgte die Rekonstruktion der CT Daten ebenfalls in den drei genannten Ebenen.

4.7 Auswertung

Die Auswertung der Untersuchungsdaten erfolgte nicht nur hinsichtlich einer rein qualitativ orientierten Fragestellung bezüglich der diagnostischen Leistungsfähigkeit des angewandten Untersuchungsverfahrens, sondern auch im Hinblick auf quantitative Parameter.
Zu diesem Zweck wurden neben der Bestimmung qualitativer Daten wie Sensitivität und Spezifität als quantitativer Wert der maximale SUV (SUVmax) der diagnostizierten Läsionen bestimmt.
Darüber hinaus wurden folgende Parameter dokumentiert:

- Staging und Grading mit Lokalisation der Primärtumoren sowie die Klassifikation nach UICC
- der histologische Subtyp des Primärtumors
- die Art der Befundverifikation zur Etablierung der endgültigen Diagnosen
- die subjektive diagnostische Sicherheit der Befunder nach einem Score-System
- Zeitpunkt der Erstdiagnose und Operation
- Chemotherapiezeiträume
- Alter und Geschlecht der Patienten

Zur Erfassung dieser Daten wurde in der Klinik für Nuklearmedizin am Klinikum Großhadern eine Datenbank mit dem Programm Access (Microsoft; Redmond, USA) erstellt. Die Dokumentation und Verwaltung der während des Studienzeitraums akquirierten Daten erfolgte mit der Software Excel 2003 (Microsoft; Redmond, USA).

4.7.1 Quantitative Auswertung

Zur Quantifizierung des Traceruptakes wurde der SUVmax der detektierten Läsionen bestimmt. Dies erfolgte mittels manueller Definition von polymorphen regions of interest (ROI) in den schwächungskorrigierten PET-Bildern in allen axialen Schichten, in denen eine Läsion abgrenzbar war. Hierzu und zur qualitativen Bildanalyse wurde die Software Syntegra (Philips; Hamburg, Germany) verwendet. Der SUVmax jeder erfassten Läsion wurde in einer Excel-Datenbank (Microsoft; Redmond, USA) dokumentiert. Bei multiplen Metastasen wurden die zwei Lymphknotenmetastasen und die drei Fernmetastasen mit dem höchsten SUVmax-Wert dokumentiert und in die Auswertung eingeschlossen.

Die Abbildung 4-2 zeigt die Benutzeroberfläche der Syntegra Software beim Arbeitsschritt der SUVmax-Bestimmung. Im Bereich der Leber sind zwei ROIs (grün, rot) erkennbar. Das eingeblendete Fenster zeigt die vom Programm durchgeführte Analyse bezüglich des SUV an. Angegeben werden neben dem Maximum und Minimum auch der Durchschnittswert und die Standardabweichung.

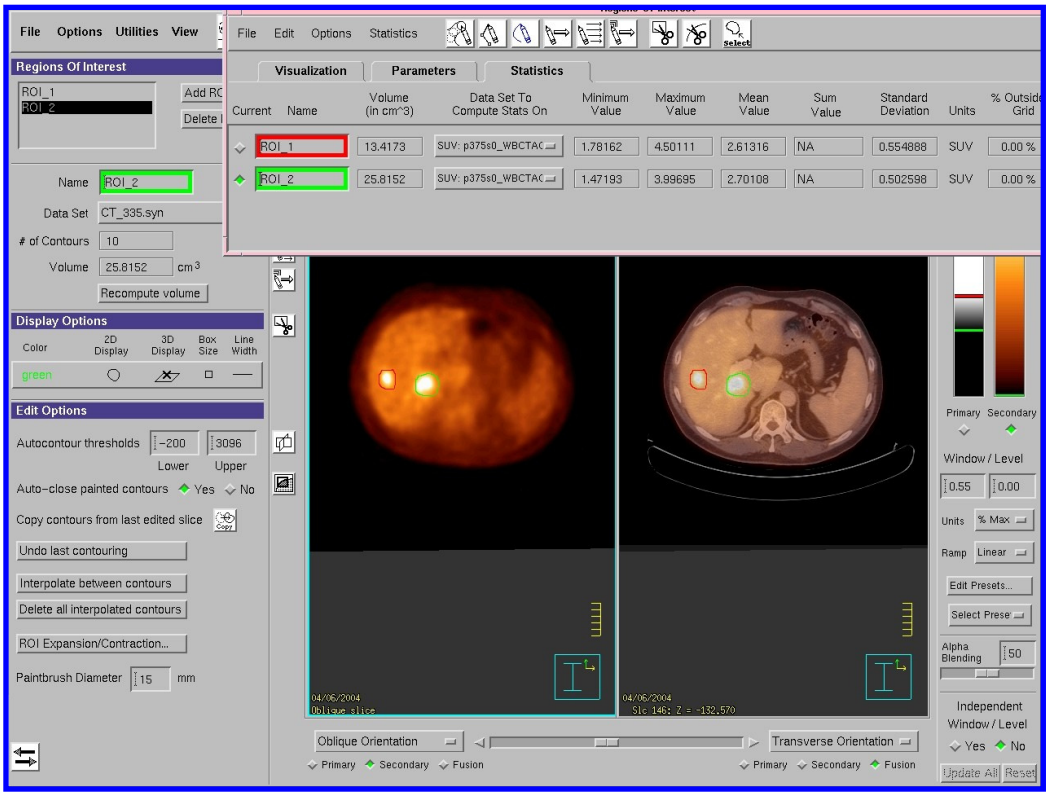

Abbildung 4-2: SUV Bestimmung mit der Syntegra Software der Fa. Philips (Hamburg, Germany)

4.7.2 Qualitative Auswertung

Alle PET/CT-Untersuchungen wurden jeweils einem in der Ganzkörperdiagnostik erfahrenen Nuklearmediziner und Radiologen zur qualitativen Auswertung vorgelegt. Beide Untersucher kannten das Grundleiden des Patienten, waren jedoch gegenüber Ergebnissen anderer bildgebender Verfahren wie MRT-Untersuchungen oder klinischer Informationen wie vorangegangene Arztbriefkorrespondenz mit Ergebnissen extern durchgeführter Untersuchungen geblindet. Die Diagnosezuweisung erfolgte hierbei im Konsensus.

Detektierbarkeit einer Läsion:	1 = sicher maligne
	2 = eher maligne
	3 = eher benigne
	4 = sicher benigne / kein pathologischer Befund

Tabelle 4-3: Score-System zur Erfassung der diagnostischen Sicherheit

Als „sicher maligne“ wurde eine Läsion eingestuft, wenn PET und CT gleichermaßen einen pathologischen Befund aufwiesen. Die Bewertung „eher maligne“ wurde verwendet, wenn die PET Untersuchung eindeutig einen als pathologisch zu wertenden Traceruptake zeigte, sich in der CT-Untersuchung jedoch keine eindeutige morphologische Veränderung nachweisen ließ. Als eher benigne wurde eine CT-morphologisch verdächtige Struktur ohne erhöhte Glukoseutilistion in der PET eingestuft. Ergab sich in beiden Teiluntersuchungen kein Hinweis auf pathologische Veränderungen, so wurde die Läsion als „sicher benigne“ gewertet. Bei der qualitativen Auswertung überwog also bei der Diagnosezuweisung der Beitrag der PET-Untersuchung immer den der CT Untersuchung. Die CT lieferte die Information zur anatomischen Korrelation der PET Daten.

4.8 Datenpräsentation und Statistik

Als Tabellenkalkulationsprogramm kam die Software Excel 2003 (Microsoft; Redmond, USA) zur Anwendung. Folgende Berechnungen wurden zur statistischen Auswertung der akquirierten Daten durchgeführt:

Häufigkeit (%) =	100 x Merkmal n / Grundgesamtgesamtheit N_0
Sensitivität =	rp / (rp + fn)
Spezifität =	rn / (rn + fp)
positiver prädiktiver Wert =	rp / (rp + fp)
negativer prädiktiver Wert =	rn / (rn + fn)
Genauigkeit =	(rp + rn) / (rp + rn + fp + fn)

Tabelle 4-4: Statistische Auswertung (rp = richtig positiv, fp = falsch positiv, rn = richtig negativ, fn = falsch negativ)

Die Berechnungen zur statistischen Auswertung der Daten wurden mit der Software SPSS 14.0 (Statistical Product and Service Solution) der Firma SPSS Inc. (Chicago, USA) computergestützt durchgeführt. Die Berechnungen der Sensitivität, Spezifität, des positiven und negativen prädiktiven Wertes sowie der Genauigkeit wurden jeweils bezüglich der Lokalrezidivdiagnostik, des Lymphknotenstatus (N) und der Diagnostik der Fernmetastasen (M) durchgeführt.
Für Signifikanzberechnungen wurde der Mann-Whitney U-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Die Berechnungen sowie die quantitativen und qualitativen Daten wurden, je nachdem welche Darstellungsmethode am geeignetsten erschien, unter Verwendung von Zahlenwerten, Tabellen und Grafiken präsentiert.

4.9 Referenzstandard

Die Diagnosesicherung erfolgte mittels histologischer Untersuchungsergebnisse und weiterer diagnostischer Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren (z.B CT, MRT, PET/CT-Nachuntersuchungen). Darüber hinaus wurde über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten der klinische Verlauf dokumentiert. Hierzu wurden auch Telefonate mit den Patienten selbst, mit Hausärzten und vorbehandelnden Kliniken geführt, deren Ergebnisse in den Studienunterlagen protokolliert wurden. Nötig war dies vor allem bei Patienten, die von externen Zuweisern zur Untersuchung in der Klinik für Nuklearmedizin am Klinikum Großhadern überwiesen worden waren und über die keine schriftlichen Verlaufsaufzeichnungen vorlagen.
Die Diagnosesicherung bezüglich des T-Status gelang in 38% der Untersuchungen (19 Fälle) durch histologische Untersuchung in der Pathologie, operative Folgeeingriffe mit Inspektion des Lokalsitus (z.B. Rückverlagerung eines Ileostomas bei Hartmannsituation nach Primärtumorentfernung) sowie endoskopische Untersuchungen, auch mit Endosonographie. Weitere 48% der Befunde (24 Fälle) konnten durch die Folgebildgebung unter Einbezug von erneuten PET/CT-Untersuchungen verifiziert werden. Bei 14% der Patienten (7 Fälle) basierte der Referenzstandard auf dem klinischen Verlauf. Hinsichtlich des N-Status gelang in 14% der Untersuchungen (sieben Fälle) die Diagnosesicherung durch die Histologie. In 36% der Untersuchungen (18 Fälle) gelang die Sicherung der Diagnosen durch die Ergebnisse der Folgebildgebung und in 50% der Untersuchungen (25 Fälle) durch eine Validierung des klinischen Verlaufs. Bei der Diagnosesicherung bezüglich einer Fernmetastasierung wurden 22% (25 Fälle) der Untersuchungsergebnisse histologisch gesichert, 36% (18 Fälle) durch Folgebildgebung und 42% (21 Fälle) durch den klinischen Verlauf.

T-Referenzstandard	Häufigkeit	Prozent
Histologie/OP/Sono	19	38
Folgebildgebung + PET/CT	24	48
Klinik / Verlauf	7	14
Gesamtpatientenzahl	50	100
N-Referenzstandard		
Histologie	7	14
Folgebildgebung	18	36
Klinik / Verlauf	25	50
Gesamtpatientenzahl	50	100
M-Referenzstandard		
Histologie	11	22
Folgebildgebung	18	36
Klinik / Verlauf	21	42
Gesamtpatientenzahl	50	100

Tabelle 4-5: Etablierung der Diagnosen

5. Ergebnisse

5.1 Quantitative Ergebnisse

5.1.1 Lokalrezidivdiagnostik

Bei 23 Patienten wurde bei der Auswertung der Untersuchungsdaten im Bereich des Operationsgebietes des Primärtumors ein als pathologisch zu wertender PET/CT-Befund mit erhöhter Glukoseutilisation im Untersuchungsbereich detektiert.
Die SUVmax-Werte der Läsionen lagen in einem Bereich zwischen 2,7 und 10,1 mit einem Mittelwert von 5,2. Die Standardabweichung betrug 1,9.

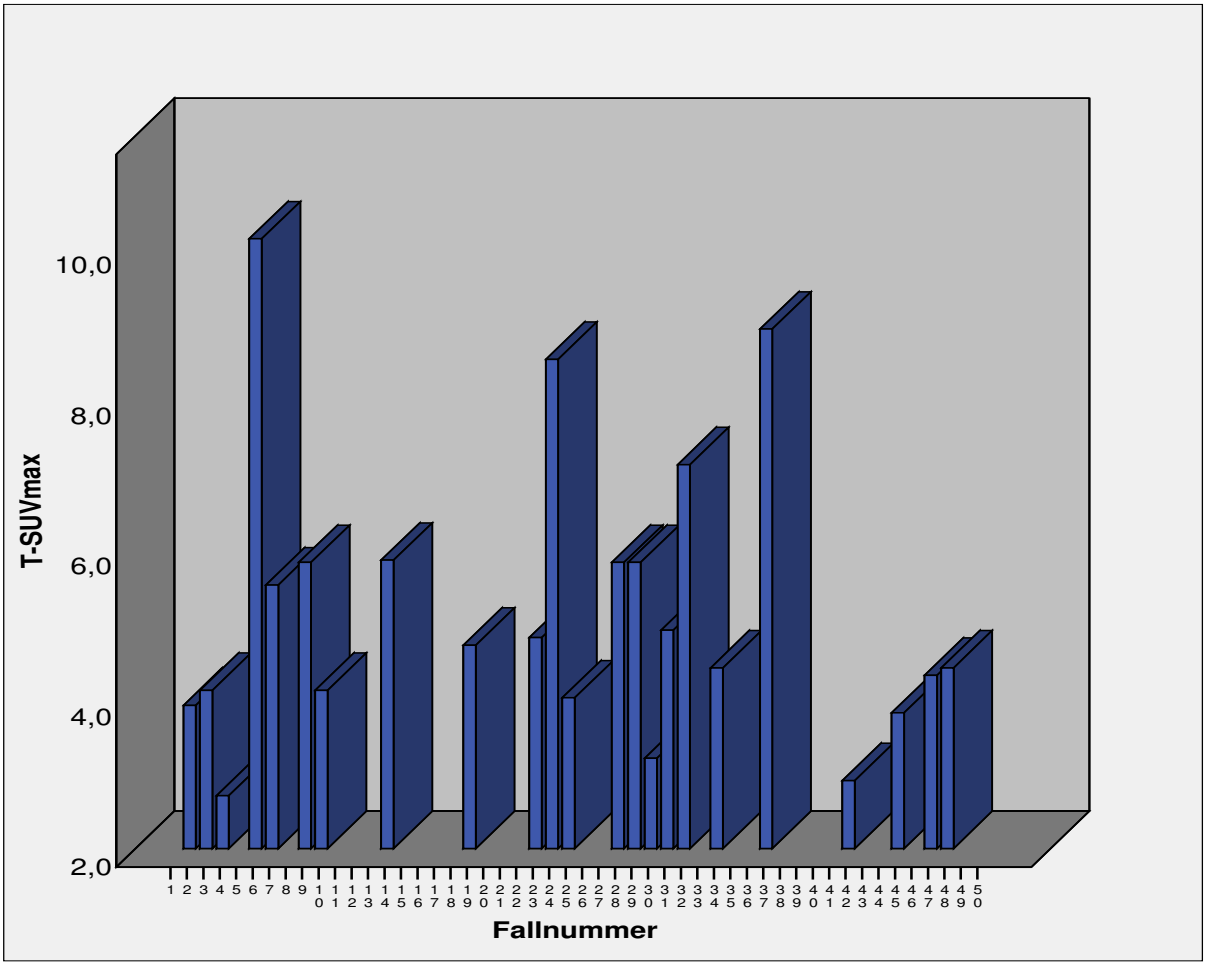

Abbildung 5-1 SUVmax Werte der Lokalrezidive in Diagrammform

5.1.2 Lymphknotenmetastasen

Bei 8 Patienten wurden Lymphknotenmetastasen detektiert. Insgesamt wurden 12 Einzelläsionen erfasst.
Die SUVmax-Werte lagen in einem Bereich zwischen 2,5 und 15,1. Der Mittelwert betrug 7,4 und die Standardabweichung lag bei 4,4.

Lokalisation	Anzahl	Spannweite	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianz
Thorax/ Mediastinum	1			11.2			
Abdomen/ Mesenterium	6	7.8	2.5	10.3	5.312	2.9369	8.625
Paraaortale Lymphknoten	4	12.2	2.9	15.1	9.625	6.1597	37.943
Becken	1			7.8			

Tabelle 5-1: Übersicht über Anzahl und Speicherverhalten in verschiedenen Lymphknotenregionen (Höchster und niedrigster Wert rot markiert)

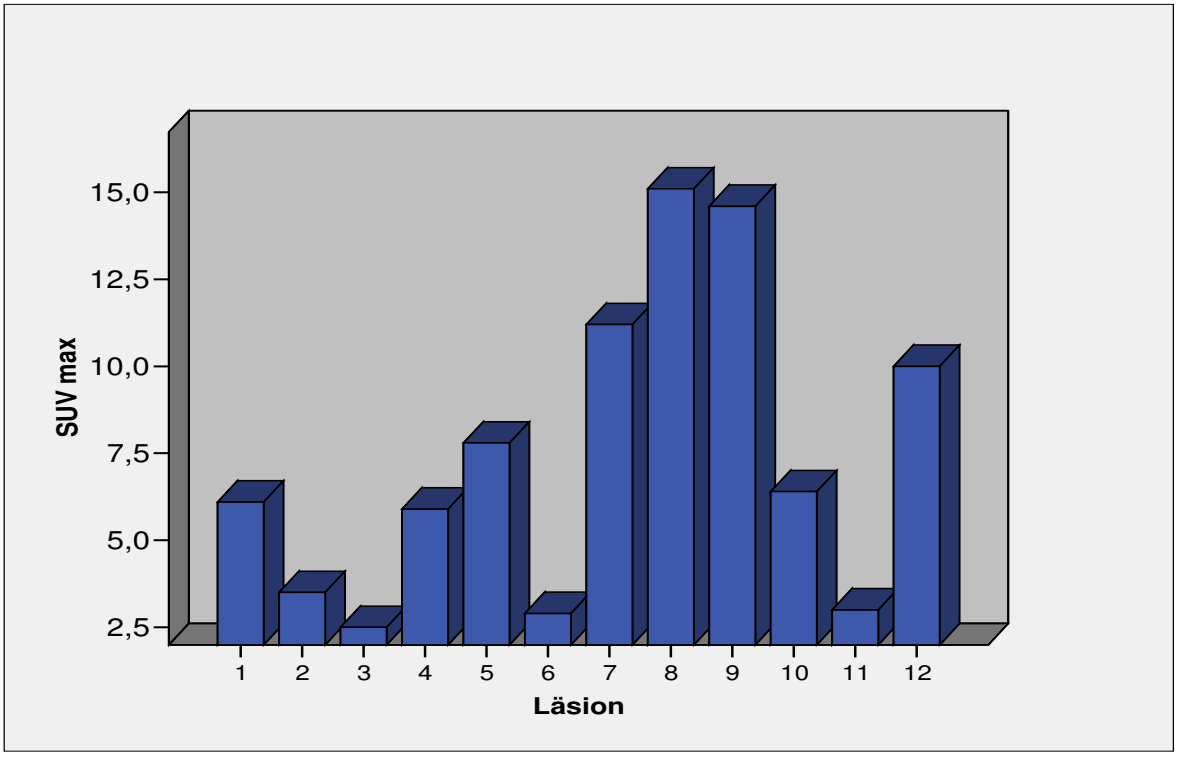

Abbildung 5-2: SUVmax-Werte der Lymphknotenmetastasen in Diagrammform

5.1.3 Fernmetastasen

Es wurden 41 Fernmetastasen bei 25 Patienten erfasst. Die Spannweite aller gemessenen SUVmax-Werte der als Fernmetastasen gewerteten Läsionen betrug 11,9. Das Minimum lag bei 1,5 bei einer Lungenmetastase und das Maximum bei 13,4 bei einer retrosymphysären Weichteilläsion im Beckenbereich. Der Mittelwert aller gemessenen Werte lag bei 5,2. Die Standardabweichung bestimmte sich zu 2,8.

Metastasen	Anzahl	Spannweite	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung	Varianz
	41	11.9	1.5	13.4	5.212	2.8050	7.868

Tabelle 5-2: SUVmax-Werte der Fernmetastasen

Für die Übersicht in Tabelle 5-3 wurde eine Gliederung der Lokalisationen in verschiedenen Regionen vorgenommen. Die Läsionen im Thoraxbereich sind alle in der Lunge lokalisiert.

Im Abdomenbereich fanden sich Metastasen in der Leber und an der Bauchwand, gelegentlich auch im Bereich des Operationszugangsweges. Bei einem Patienten wurde eine Milzmetastase mit einem SUVmax von 2,3 detektiert.

Lokalisation	Anzahl	Spannweite	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab-weichung	Varianz
Thorax	8	10.5	1.5	12.0	5.288	4.0105	16.084
Abdomen/ Leber	19	7.4	3.0	10.4	5.486	2.1362	4.563
Abdomen/ Bauchwand	7	5.7	2.2	7.9	4.000	1.8385	3.380
Milz	1			2.3			
Knochen	3	3.1	4.2	7.3	5.500	1.6093	2.590
Becken	3	11.2	2.2	13.4	6.590	5.9793	35.752

Tabelle 5-3: Übersicht über Anzahl und SUVmax-Werte der Fernmetastasen in verschiedenen Regionen. (Höchster und niedrigster Wert rot markiert)

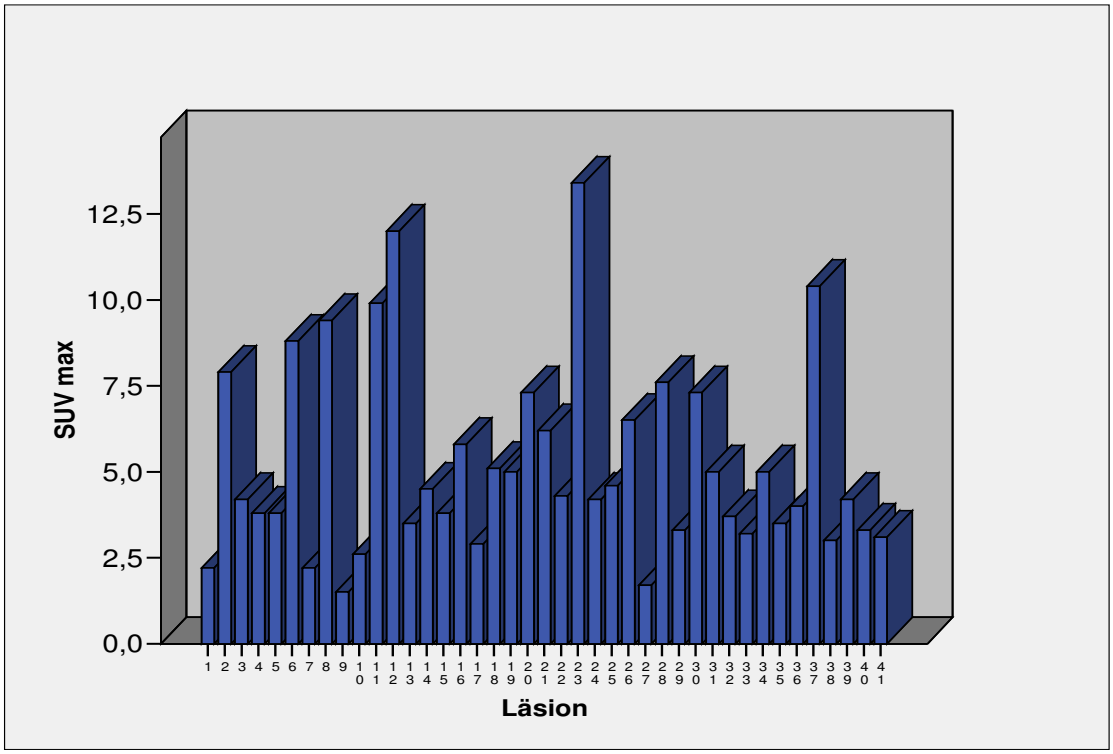

Abbildung 5-3: SUVmax-Werte der Fernmetastasen im Diagramm

5.2 Qualitative Ergebnisse

Bei insgesamt 40 der untersuchten Patienten lagen ein oder mehrere als pathologisch bewertete Veränderungen im untersuchten Ganzkörper vor.
Im Folgenden wird die diagnostische Leistungsfähigkeit der PET/CT in der Lokalrezidivdiagnostik sowie bei der Suche nach Lymphknoten- und Fernmetastasen präsentiert.

5.2.1 Lokalrezidivdiagnostik

Bei 23 Patienten wurde basierend auf der PET/CT die Diagnose eines Lokalrezidivs gestellt. Bei neun Patienten war diese falsch positiv. Bei sieben der neun falsch positiven Diagnosen gelang der Nachweis mittels histologischer Untersuchungsergebnisse. Es zeigten sich in allen diesen Fällen teils ulzerierende, teils fibrinös eitrige, granulierende chronische Entzündungsprozesse. Teilweise lag im untersuchten Gebiet ein fibrotischer Gewebeumbau vor, was die morphologischen Veränderungen in der CT erklärt. Bei den übrigen zwei falsch positiven Befunden gelang die Diagnosesicherung mittels Folgeuntersuchungen anderer bildgebender Verfahren sowie Koloskopie, welche keinen als pathologisch zu wertenden Befund ergaben.

	Anzahl/Untersuchungen	**Häufigkeit %**
richtig positiv	14	28,0
richtig negativ	27	54,0
falsch positiv	9	18,0
Gesamt	50	100,0

Tabelle 5-4: PET/CT-Diagnosen in der Lokalrezidivdiagnostik

Bei 27 Patienten ergab die Untersuchung keinen Hinweis auf ein Lokalrezidiv. In allen genannten Fällen konnte eine richtig negative Diagnose gestellt werden. Es gab keine falsch negativen Befunde.
Bei neun Patienten lag ein Verlaufs-PET/CT vor, in sechs Fällen noch mit weiteren zusätzlichen Untersuchungen wie CT oder MRT in kurzem zeitlichem Abstand.
Bei fünf Patienten erfolgte die Validierung nach mehr als sechs Monaten mittels telefonischer Nachfrage. Bei einem Patienten wurde daraufhin das Ergebnis einer extern durchgeführten CT-Untersuchung des Abdomens übersandt.
Bei sieben Patienten erfolgte die Validierung mittels zeitnah nach der PET/CT durchgeführter Folgeuntersuchungen mittels CT (5 Fälle) und MRT (2 Fälle).

Bei fünf Patienten konnte ein Lokalrezidiv im Rahmen von Folgeeingriffen sowie anhand des klinischen Verlaufs ausgeschlossen werden. Bei davon zwei Patienten wurde eine rektoskopisch/proktoskopische Untersuchung auch mit Endosonographie durchgeführt, bei zwei der restlichen Patienten wurde wegen anderer suspekter Befunde wie Lymphknotenveränderungen im Verlauf eine explorative Laparotomie vorgenommen. In einem Fall wurde der Lokalsitus im Rahmen der Rückverlagerung eines Ileostomas (postoperative Hartmann-Situation nach Entfernung des Primarius) inspiziert.

%	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV	Genauigkeit
Lokalrezidivdiagnostik	100,0	75,0	100,0	60,9	82,0

Tabelle 5-5: Diagnostische Leistungsfähigkeit bei der Lokalrezidivdiagnostik

Die folgende Tabelle 5-6 gibt einen detaillierten Überblick über die Referenzmodi in Bezug zum Diagnostikresultat bei den Lokalrezidiven.

Anzahl		T-Referenz			Gesamt
		Histologie/ OP/Sono	Folgebild-gebung + PET/CT	Klinik/Verlauf	
T-Diagnostik-resultat	richtig positiv	9	5	0	14
	richtig negativ	5	17	5	27
	falsch positiv	5	2	2	9
Gesamt		19	24	7	50

Tabelle 5-6: Detailreferenznachweis bei der Lokalrezivdiagnostik

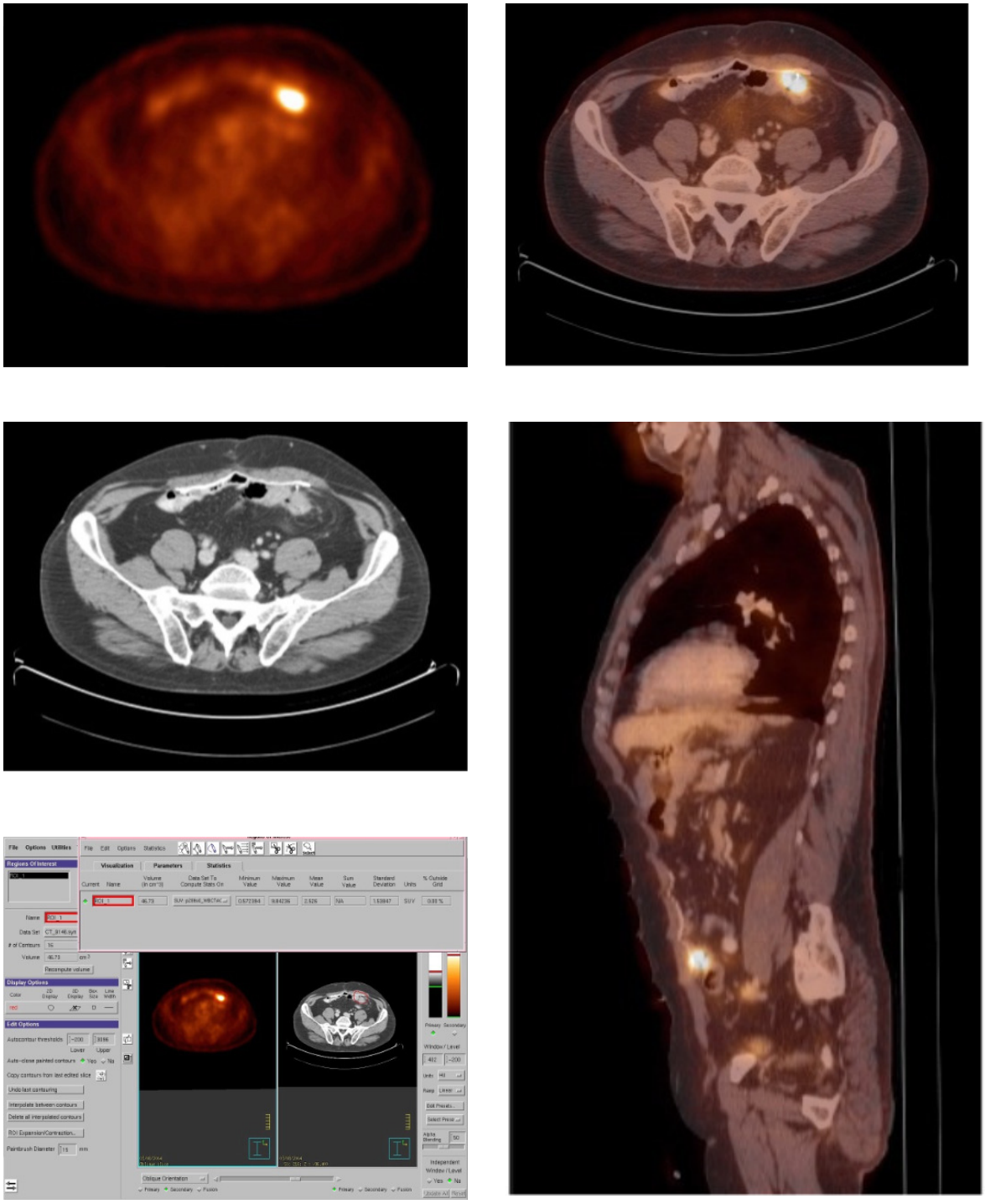

Abbildung 5-4: PET, CT, PET/CT und Bearbeitungsfenster bei Lokalrezidiv eines Kolonkarzinoms

Die folgende Abbildung 5-5 zeigt einen falsch positiven Befund. Bei diesem Patienten lag eine chronisch granulomatöse Entzündung vor. Es sind neben dem deutlich erhöhten Traceruptake auch die morphologischen Veränderungen im CT im Sinne einer Weichteilvermehrung im fraglichen Gebiet (Kreuzmarkierung) zu erkennen.

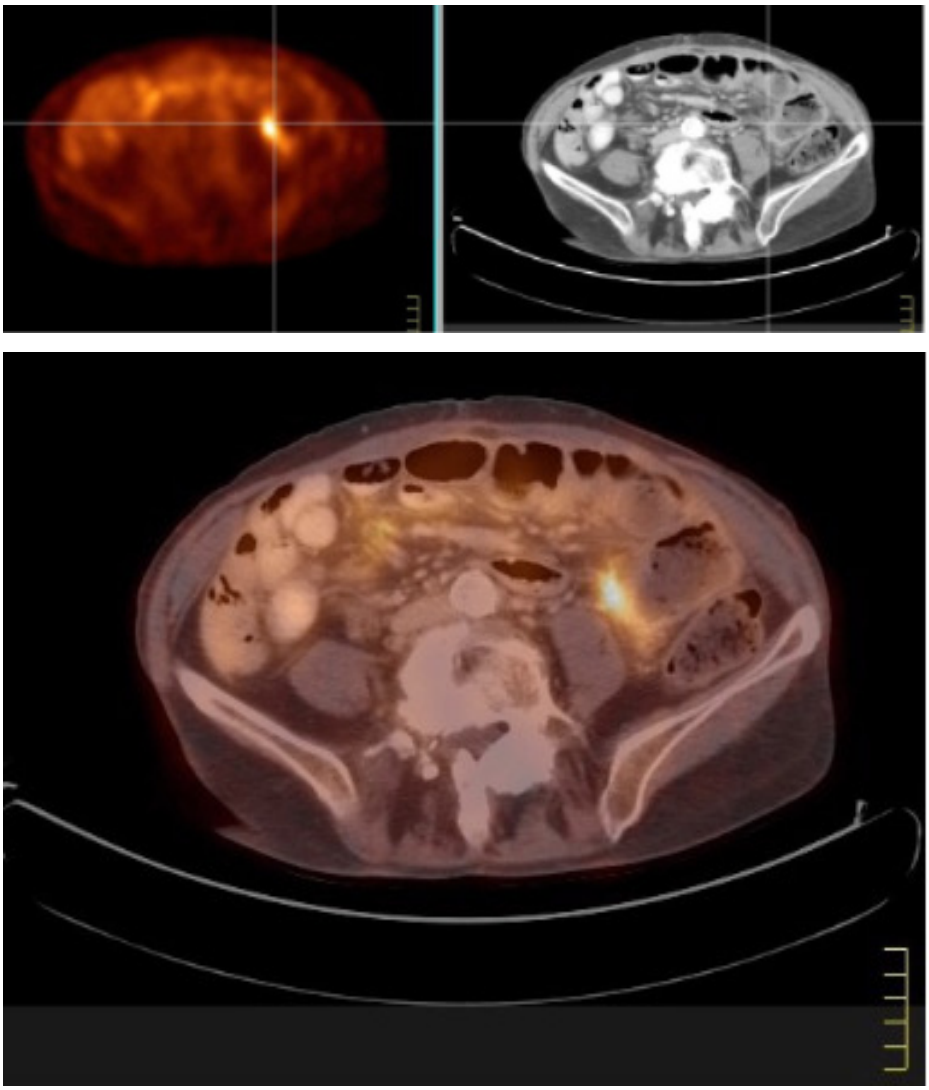

Abbildung 5-5: Falsch positiver Befund eines Lokalrezidivs aufgrund einer chronisch-granulomatösen Entzündung (oben links PET; oben rechts CT; unten fusioniertes Bild)

5.2.2 Diagnostik von Lymphknotenmetastasen

Es wurden insgesamt 12 Lymphknotenmetastasen bei neun Patienten erfasst. Eine Läsion war im Mediastinum, vier paraaortal abdominell, sechs im übrigen Abdomen und eine im Beckenbereich lokalisiert.

	Anzahl/Untersuchungen	**Häufigkeit %**
richtig positiv	7	14,0
richtig negativ	41	82,0
falsch positiv	1	2,0
falsch negativ	1	2,0
Gesamt	50	100,0

Tabelle 5-7 : Diagnostik der Lymphknotenmetastasen

Bei 41 Patienten wurden keine pathologisch veränderten Lymphknoten festgestellt.
Bei sieben Patienten konnte eine Lymphknotenmetastasierung gesichert werden.
Bei einem Patienten wurde fälschlicherweise eine Metastasierung in mediastinalen Lymphknoten mittels PET/CT diagnostiziert. Der höchste SUVmax in dieser Region bestimmte sich zu 11,2. Histologisch konnte jedoch nach einer Mediastinoskopie keine Malignität nachgewiesen werden. Vielmehr zeigten sich Veränderungen im Rahmen einer Sarkoidose.
Die koronaren Rekonstruktionen in Abbildung 5-6 zeigen den fälschlicherweise als Lymphknotenmetastasierung im Mediastinum interpretierten Befund.

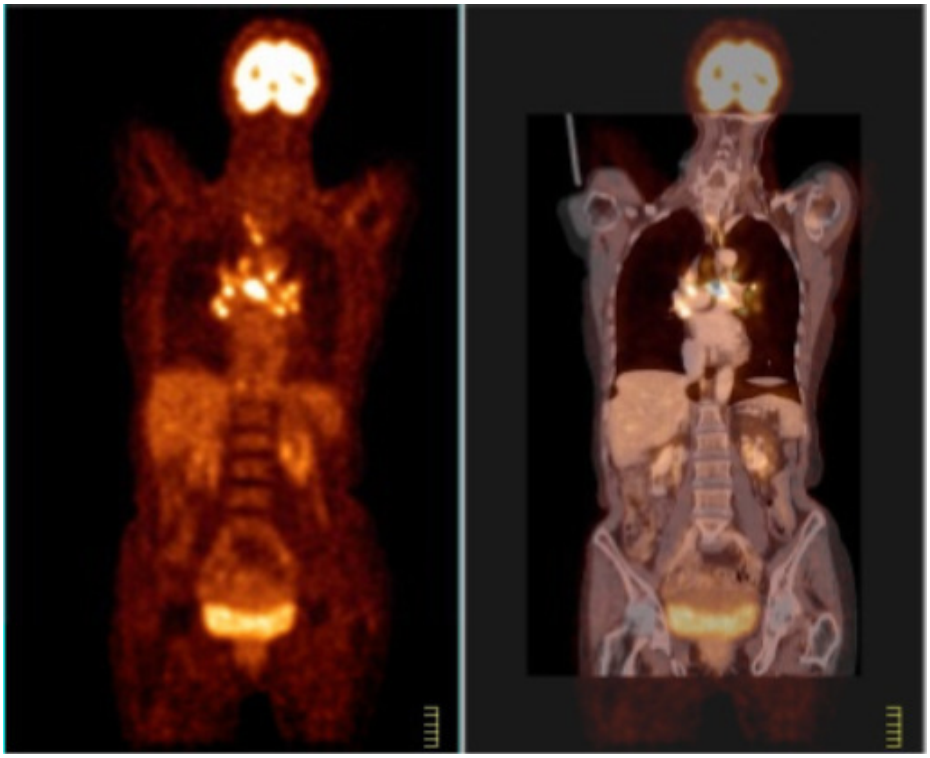

Abbildung 5-6: Falsch positiver PET/CT-Befund im Mediastinum

In einem Fall wurde das Vorhandensein der Lymphknotenmetastasierung im Mesenterium nicht erkannt. Der Patient war in einem Zeitraum von weniger als vier Wochen vor der Untersuchung chemotherapeutisch behandelt worden. Die Lymphknoten wiesen im Untersuchungsbereich keine pathologisch veränderte Glukoseutilisation auf und auch CT-morphologisch wurden sie mit Durchmessern von unter einem Zentimeter als nicht maligne eingestuft.
Bei einer CT-Folgeuntersuchung in einem Abstand von vier Wochen konnte dann eine deutliche Zunahme an Zahl und Größe von deutlich maligne veränderten Lymphknoten festgestellt werden.

%	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV	Genauigkeit
Lymphknotenmetastasen	87,5	97,6	97,6	87,5	96,0

Tabelle 5-8: Diagnostische Leistungsfähigkeit bezüglich der Lymphknotenmetastasen

Die folgende Tabelle 5-9 gibt einen detaillierten Überblick über den Referenzstandard bei der Lymphknotenmetastasendiagnostik.

Anzahl		N-Referenz			Gesamt
		Histologie	Folgebild-gebung	Klinik/Verlauf	
N-Diagnostikresultat	richtig positiv	4	3	0	7
	richtig negativ	2	15	24	41
	falsch positiv	1	0	0	1
	falsch negativ	0	1	0	1
Gesamt		7	19	24	50

Tabelle 5-9: Detailreferenznachweis bei den Lymphknotenmetastasen

5.2.3 Diagnostik von Fernmetastasen

Insgesamt wurden Fernmetastasen bei 25 Patienten richtig positiv erfasst. Bei weiteren 24 Patienten konnte keine Fernmetastasierung nachgewiesen werden. In einem Fall war die PET/CT falsch-negativ. In diesem Fall wurde aufgrund eines zusätzlich vorliegenden Lokalrezidivs eine operative Therapie vorgenommen. Dabei konnte histologisch der Nachweis einer Metastasierung im operativen Zugangsweg im Bereich der lateralen Abdomenwand rechts erbracht werden. Es handelte sich in diesem Fall um die Metastase eines verschleimenden Adenokarzinoms.

	Anzahl/Untersuchungen	**Häufigkeit %**
richtig positiv	25	50,0
richtig negativ	24	48,0
falsch negativ	1	2,0
Gesamt	50	100,0

Tabelle 5-10: Diagnostik der Fernmetastasen

%	**Sensitivität**	**Spezifität**	**NPV**	**PPV**	**Genauigkeit**
Fernmetastasen	96,2	100,0	96,0	100,0	98,0

Tabelle 5-11: Diagnostische Leistungsfähigkeit bezüglich der Fernmetastasen

Die Tabelle 5-12 gibt im Folgenden einen detaillierten Überblick über den Referenzstandard und das Resultat der Diagnostik bei Fernmetastasen.

Anzahl		**M-Referenz**			**Gesamt**
		Histologie	Folgebild-gebung	Klinik/Verlauf	
M-Diagnostikresultat	richtig positiv	9	12	4	25
	richtig negativ	1	7	16	24
	falsch negativ	1	0	0	1
Gesamt		11	19	20	50

Tabelle 5-12: Detailreferenznachweis bei den Fernmetastasen

5.3 Vergleichende Statistik der SUVmax-Werte

5.3.1 Vergleich der SUVmax-Werte in Bezug auf das Grading

Die SUVmax-Werte der Lokalrezidive wurden zwei Gruppen zugeordnet. Eine Gruppe umfasst alle Läsionen mit einem Primärtumor vom Grad eins und zwei. Die zweite Gruppe umfasst jene, deren Primärtumoren Grad drei und vier zugeordnet waren. Die Läsionen mit einem Grad eins und zwei Primärtumor wiesen einen SUVmax von 4,99 ± 1,72 auf. Die Läsionen mit Primärtumoren des Grades drei und vier zeigten einen SUVmax von 5,26 ± 1,81. Bei der Berechnung mit dem Mann-Whitney U-Test für zwei unabhängige Stichproben ergibt sich hier kein signifikanter Unterschied ($p = 0,884$). Auch bei dem Vergleich der SUVmax-Werte der Lymphknoten- und Fernmetastasen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

5.3.2 Vergleich der SUVmax-Werte bei den UICC-Gruppen I und II

Es wurden die SUVmax-Werte der Lokalrezidive mit einem UICC Stadium 1 (T1; T2) mit dem Stadium 2 nach UICC (T3; T4) verglichen. Der Mann-Whitney U-Test für zwei unabhängige Stichproben ergibt auch hier keinen signifikanten Unterschied der SUVmax Werte ($p = 0,064$). Auch bei den Lymphknoten- und Fernmetastasen konnte kein signifikanter Unterschied des SUVmax festgestellt werden.

5.3.3 Vergleich der SUVmax-Werte von Adenokarzinomen und muzinösen Karzinomen

Verglichen wurden die SUVmax-Werte der als Lokalrezidiv gewerteten Läsionen sowie die SUVmax-Werte der Lymphknoten- und Fernmetastasen.
Bei den als Lokalrezidiv gewerteten Läsionen ergab sich nach Untersuchung mit dem Mann-Whitney U-Test für zwei unabhängige Stichproben kein Hinweis auf einen signifikant unterschiedlichen Uptake ($p = 0,502$).
Auch bei den Lymphknoten- und Fernmetastasen konnte hier kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

5.3.4 Vergleich des SUVmax der richtig und falsch positiven Ergebnisse bei den Lokalrezidiven

Bei einem Vergleich der richtig positiv und der falsch positiv diagnostizierten Lokalrezidive bezüglich des SUVmax ergibt sich unter Anwendung des Mann-Whitney U-Tests kein signifikanter Unterschied ($p = 0,130$).

5.4 Vergleich einer getrennten Auswertung der PET- und CT-Daten

5.4.1 Auswertung der PET- und CT-Daten bei den Lokalrezidiven

Insgesamt wurde anhand des PET/CT bei 23 der untersuchten Patienten (46%) die Diagnose eines Lokalrezidivs gestellt. Davon erwiesen sich letztlich 14 Fälle (61%) als richtig positiv. Bei getrennter Betrachtung der CT- und der PET- Daten zeigt sich, dass davon in acht Fällen (35%) gleichermaßen in PET und CT ein Rezidiv befundet wurde (sicher maligne). Bei sechs Fällen (26%) lag in der CT ein negativer Befund vor (eher maligne), nur das PET zeigte einen erhöhten Glukosestoffwechsel. Als falsch positiv erwiesen sich in der PET/CT neun Befunde (39%). Davon wurde bei getrennter Betrachtung der CT und der PET Daten in vier Fällen (17%) in PET und CT ein Rezidiv befundet (sicher maligne). Bei fünf Patienten (22%) zeigte nur das CT einen negativen Befund (eher maligne).

PET-Befund	**Anzahl/Untersuchungen**	**Häufigkeit %**
richtig positiv	14	28,0
falsch positiv	9	18,0
richtig negativ	27	54,0
falsch negativ	0	0
Gesamt	50	100,0

Tabelle 5-13: Alleinige Auswertung der PET-Daten bei der Lokalrezidivdiagnostik

CT-Befund	Anzahl/Untersuchungen	Häufigkeit %
richtig positiv	8	16,0
falsch positiv	6	12,0
richtig negativ	30	60,0
falsch negativ	6	12,0
Gesamt	50	100,0

Tabelle 5-14: Alleinige Auswertung der CT-Daten bei der Lokalrezidivdiagnostik

Bei alleiniger Betrachtung der PET-Untersuchung hätte sich hinsichtlich der als Lokalrezidiv gewerteten Befunde keine Änderung ergeben. Dies dürfte in dem oben beschriebenem Befundungsmodus begründet sein, da bei der qualitativen Auswertung und der Diagnosezuweisung der Beitrag der PET-Untersuchung immer den der CT Untersuchung überwog und die CT letztlich die Information zur anatomischen Korrelation der PET-Daten lieferte.

Die solitäre Auswertung der CT zeigt bei acht der insgesamt 50 Patienten (16%) einen richtig positiven Befund, wohingegen in sechs Fällen (12%) ein falsch positives Ergebnis erbracht wurde. Bei insgesamt 11 Patienten (48%) hätte sich anhand der CT im Hinblick auf das Lokalrezidiv eine Einstufung als Normalbefund ergeben sowie in sechs Fällen (26%) eine Einstufung als falsch negativ und in 5 Fällen (22%) eine Einstufung als richtig negativ. Einen Überblick über die diagnostische Leistungsfähigkeit der CT und PET bei getrennter Betrachtung gibt die Tabelle 5-15. Lediglich bei der Spezifität ist hier die CT mit 83,3% gegenüber 75,0% bei PET und PET/CT überlegen.

%	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV	Genauigkeit
Lokalrezidivdiagnostik					
PET/CT	100,0	75,0	100,0	60,9	82,0
PET	100,0	75,0	100,0	60,9	82,0
CT	57,1	83,3	83,3	57,1	76,0

Tabelle 5-15: Diagnostische Leistungsfähigkeit der PET/CT, PET und CT bezüglich der Fernmetastasen im Vergleich

5.4.2 Auswertung der PET- und CT-Daten bei den Lymphknotenmetastasen

In der vorliegenden Studie wurden 12 Lymphknotenmetastasen bei neun Patienten erfasst, während bei 41 Patienten hier kein pathologischer Befund erhoben wurde.
Der Vergleich zwischen PET und CT zeigt eine mit 87,5% identische Sensitivität. Bei Spezifität, NPV, PPV und Genauigkeit zeigt die CT mit 95,2%, 97,5%, 77,8% und 94,0% deutlich niedrigere Werte als die PET mit 97,6%, 97,6%, 87,5% sowie 96,0% auf. Hervorgehoben werden muss hier ein Patient, bei dem ein insgesamt falsch negativer Befund aufgrund fehlenden Traceruptakes gestellt wurde. In der CT imponierten in dem Fall Lymphknoten mit einem Durchmesser von etwas mehr als einem Zentimeter. Der Befund war als eher benigne gewertet worden. Histologisch konnte jedoch im Rahmen einer explorativen Laparotomie ein Konglomerat von Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden.
Bei einem weiteren Patienten mit einem als eher benigne gewerten PET/CT zeigten die CT-morphologisch als maligne einzustufenden Lymphknoten keinen Traceruptake. Letztlich konnte im Verlauf keine Lymphknotenmetastasierung nachgewiesen werden. In einem weiteren Fall war ein richtig positiver PET/CT-Befund erhoben worden. Wegen nachgewiesen erhöhtem Traceruptake in der PET, jedoch fehlendem Korrelat in der CT war eine Einstufung als eher maligne vorgenommen worden. Ebenfalls im Rahmen einer Operation konnte dann histologisch eine Metastasierung in mesenterialen Lymphknoten gesichert werden.
Die folgenden Tabellen 5-16 - 5-18 geben einen Überblick über die Unterschiede bei der getrennten Betrachtung der PET- und CT-Daten.

PET-Befund	**Anzahl/Untersuchungen**	**Häufigkeit %**
richtig positiv	7	14,0
falsch positiv	1	2,0
richtig negativ	41	82,0
falsch negativ	1	2,0
Gesamt	50	100,0

Tabelle 5-16: Alleinige Auswertung der PET-Daten bei den Lymphknotenmetastasen

CT-Befund	Anzahl/Untersuchungen	Häufigkeit %
richtig positiv	7	14,0
falsch positiv	2	4,0
richtig negativ	40	80,0
falsch negativ	1	2,0
Gesamt	50	100,0

Tabelle 5-17: Alleinige Auswertung der CT-Daten bei den Lymphknotenmetastasen

%	Sensitivität	Spezifität	NPV	PPV	Genauigkeit
Lokalrezidivdiagnostik					
PET/CT	87,5	97,6	97,6	87,5	96,0
PET	87,5	97,6	97,6	87,5	96,0
CT	87,5	95,2	97,5	77,8	94,0

Tabelle 5-18: Diagnostische Leistungsfähigkeit der PET/CT, PET und CT bezüglich der Lymphknotenmetastasen im Vergleich

5.4.3 Auswertung der PET- und CT-Daten bei den Fernmetastasen

In der vorliegenden Studie wurden im PET/CT bei 25 Patienten Fernmetastasen korrekt nachgewiesen. In einem Fall erwies sich der PET/CT Befund als falsch negativ.

Beim Vergleich der getrennt beurteilten PET und CT Daten mit der PET/CT zeigte sich eine deutliche Abstufung der Werte in Hinsicht auf die Sensitivität.

Die PET/CT erwies sich hier mit 96,2% als eindeutig überlegen, gefolgt von der PET mit 92,3% und zuletzt der CT mit nur 88,4%. Bei der Spezifität konnte bei allen drei Modalitäten ein Wert von 100% erzielt werden. Hinsichtlich NPV, PPV und Genauigkeit ergibt sich folgende Verteilung der Werte: PET/CT 96,0%, 100,0% und 98,0%, PET 92,3%, 100,0% und 96,0% sowie CT mit 88,9%, 100,0% und 94,0%.

In Zusammenhang mit dem M-Staging soll ein Patient erwähnt werden, bei dem das Vorliegen einer Lungenmetastase gesichert wurde. Im PET/CT war der Befund als maligne eingestuft worden. In der PET konnte hier kein erhöhter Traceruptake festgestellt werden. Da der Befund in der CT morphologisch jedoch eindeutig zu werten war, erging die Diagnosezuweisung als maligne.

Bei einem weiteren Patienten war weder anhand der PET noch der CT ein pathologischer Befund nachweisbar. Im Rahmen einer operativen Maßnahme konnte jedoch histologisch der Beweis für das Vorliegen einer Bauchwandmetastase im Bereich des Zugangsweges der Primäroperation erbracht werden. Die folgenden Tabellen 5-19 - 5-21 geben einen Überblick über die Unterschiede bei der getrennten Betrachtung der PET- und CT-Daten.

PET-Befund	**Anzahl/Untersuchungen**	**Häufigkeit %**
richtig positiv	24	48,0
falsch positiv	0	0
richtig negativ	24	48,0
falsch negativ	2	4,0
Gesamt	50	100,0

Tabelle 5-19: Alleinige Auswertung der PET-Daten bei den Fernmetastasen

CT-Befund	**Anzahl/Untersuchungen**	**Häufigkeit %**
richtig positiv	23	44,0
falsch positiv	0	0
richtig negativ	24	48,0
falsch negativ	3	6,0
Gesamt	50	100,0

Tabelle 5-20: Alleinige Auswertung der CT-Daten bei den Fernmetastasen

%	**Sensitivität**	**Spezifität**	**NPV**	**PPV**	**Genauigkeit**
Lokalrezidivdiagnostik					
PET/CT	96,2	100,0	96,0	100,0	98,0
PET	92,3	100,0	92,3	100,0	96,0
CT	88,4	100,0	88,9	100,0	94,0

Tabelle 5-21: Diagnostische Leistungsfähigkeit der PET/CT, PET und CT bezüglich der Fernmetastasen im Vergleich

6. Diskussion

Nach der in kurativer Absicht durchgeführten operativen Therapie des kolorektalen Karzinoms muss in einer Größenordnung von etwa 30-50% mit einem Lokalrezidiv oder einem späteren Auftreten von Fernmetastasen gerechnet werden (53-58). Bis zu 30% der initial operativ versorgten Patienten entwickeln Lebermetastasen und ca. 15% Lungenmetastasen (59). Etwa 10-15% der Patienten können erneut einer operativen Therapie in kurativer Absicht zugeführt werden (53-55, 60). Bei mit konventionellen radiologischen (z.B. Kontrasteinlauf) und computertomographischen Untersuchungen selektionierten Patienten mit einem rezidivierenden kolorektalen Karzinom konnten nach einer erneuten Operation Fünfjahresüberlebensraten zwischen 25%-47% erreicht werden (61-63).

Durch die stetige Weiterentwicklung hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten und der Operationstechniken beim Rezidiv des kolorektalen Karzinoms gewinnt auch die Notwendigkeit von Methoden zur sicheren und vor allem frühzeitigen Entdeckung der pathologischen Veränderungen mehr und mehr an Bedeutung. Das sichere Erkennen des Rezidivs und daraus resultierend die chirurgische Therapie beim Einzelherd oder die systemische Therapie bei multiplen Metastasen kann die Prognose verbessern (52). In ihren Studien aus den Jahren 1989 und 1991 geben Saenz et al. sowie Steele et al. die Zahl der Patienten, die aufgrund der lokalen Tumorausbreitung oder wegen Fernmetastasen nicht erneut operiert werden können, mit bis zu 75% an (64). Neuere Studien jedoch zeigen, dass auch beim Vorliegen von Fernmetastasen zunehmend eine kurative operative Therapie möglich sein kann (65, 66).

Die Überprüfung der Durchführbarkeit anhand der Bildgebung und die so besser mögliche Operationsplanung hilft, die postoperative Morbidität beim Patienten zu verringern und Kosten zu vermeiden bzw. zu minimieren (67). Entscheidend für die Überlebenszeitverlängerung und Lebensqualität des Patienten sind genaue Kenntnisse bezüglich Lokalisation und Ausbreitung des Tumorgeschehens. Benötigt wird daher eine Untersuchung mit hoher Sensitivität und Spezifität, da sich die therapeutische Vorgehensweise bei lokal begrenzter Metastasierung mit potentiell kurativem Ansatz ganz entscheidend von dem zumeist palliativen Behandlungsansatz bei einer multilokulären Metastasierung unterscheidet. Ebenso spielen Erkenntnisse über die lokoregionäre Ausbreitung und den Grad der

Invasivität des Tumorgeschehens zur Planung einer operativen Therapie des Lokalrezidivs eine entscheidende Rolle.

Zur Umsetzung dieser Anforderungen stehen auf verschiedenen Ansätzen basierende bildgebende Verfahren zur Verfügung. Zu den morphologisch abbildenden Verfahren zählen hierbei die Ultraschall-, CT- und MRT-Diagnostik. Daneben hat sich bei vielen onkologischen Fragestellungen die funktionelle Bildgebung mittels PET zur Darstellung von Stoffwechselprozessen (11) auf zellulärer Ebene bewährt. Hierbei wird in den meisten Fällen das radioaktiv markierte Glukose-Analogon Fluorodesoxyglukose [F-18]FDG verwendet. Der Nachteil dieses Verfahrens ist jedoch die begrenzte räumliche Auflösung. Welche der genannten Modalitäten idealerweise eingesetzt werden sollte, wird immer noch teilweise kontrovers diskutiert, auch weil bisher der Nutzen der diagnostischen Bildgebung im Hinblick auf Überlebenszeit und Heilungsraten noch nicht zweifelsfrei feststeht (68).

Bei der isolierten Betrachtung der lokalen Infiltrationstiefe der Darmwand beim T-staging wird der transrektale Ultraschall oft anderen Verfahren vorgezogen (69). Bei der Untersuchung des Lymphknotenstatus liefern MRT und CT auf Größenkriterien basierende Aussagen zu einer möglichen lymphogenen Metastasierung. Eine Differenzierung insbesondere kleinerer Lymphknoten kann allerdings mit diesen Verfahren schwierig sein (69). Auch die [F-18]FDG-PET liefert in diesen Fällen nicht immer eine zufriedenstellende diagnostische Sicherheit, da Läsionen, welche einen maximalen Durchmesser von deutlich unter einem Zentimeter aufweisen oder einen nur gering erhöhten Glukosestoffwechsel zeigen, oftmals nicht gegen die Umgebung abgrenzbar sind. Kantorova et al. (70) beschreiben in einem Artikel aus dem Jahr 2003 für die PET eine hohe Rate von falsch negativen Befunden beim N-staging des Kolorektalen Karzinoms. Hier lag die Spezifität bei 88% und die Sensitivität bei nur 29%. Bei der Untersuchung der Leber vor geplanter Metastasenresektion konnten Ruers et al. (71) einen Zusatznutzen der ergänzend zu konventionellen Verfahren erfolgten PET-Diagnostik zeigen. In einer Studie von Delbeke et al. (72) an 110 Patienten konnten 100% der Metastasen von Adenokarzinomen in der Leber nachgewiesen werden. Topal et al. (73) konnten zudem in 11% der Fälle bei Patienten mit bekannter Lebermetastasierung zusätzlich eine bis zum dem Zeitpunkt nicht bekannte extrahepatische Metastasierung feststellen. Die in hohem Maße auf morphologischen Kriterien basierende Computertomographie weist hier bei häufig bereits voroperierten Patienten aufgrund der deshalb nur erschwert zu beurteilenden anatomischen Verhältnisse in vielen Fällen nur eine geringe Sensitivität auf, welche

von Selzner et al. (74) mit 53% angegeben wird. Demgegenüber wird hier die Sensitivität der [F-18]FDG PET von den Autoren mit 93% angegeben (74).
Auch Steele et al. beschreiben für die CT zur Beurteilung der Resektabilität von Lebermetastasen nur einen geringen Vorhersagewert (75).
Bei der Diagnostik von pulmonalen Metastasen konnten Lowe et al. bei der PET eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 90% nachweisen (76). Patz et al. zeigten in einer Untersuchung an 51 Patienten mit auffälligen Befunden in der konventionellen Thorax-Aufnahme eine Spezifität der [F-18]FDG PET von 100% und eine Sensitivität von 89% (77). In einer anderen Studie von Nakamoto et al. zeigte die CT im Bereich der Lunge bei der Beurteilung von Weichteilvermehrungen und Lymphknoten oftmals falsch negative Ergebnisse (78). Bei der Untersuchung einer möglichen Peritonealkarzinose zeigten Turlakow et al. (79) einen Erkenntnisgewinn durch die zusätzlich zur CT durchgeführte [F-18]FDG PET-Untersuchung.
Bei der Diagnostik des Rezidivs im Beckenbereich sowie in der Leber konnten Ogunbiyi et al. (80) die Überlegenheit bezüglich Sensitivität und Spezifität der [F-18]FDG PET gegenüber der CT (91% und 100% vs. 52% und 80%) sowie (95% und 100% vs. 74% und 85%) aufzeigen. Keogan et al. (81) geben in einer anderen Studie zur Lokalrezidivdiagnostik des Rektumkarzinoms die Sensitivität der PET mit 92,3% sowie die Spezifität mit 80% an. Die PET wird hinsichtlich der diagnostischen Leistungsfähigkeit und der Kosteneffektivität von mehreren Autoren zum Rezidivstaging des Kolorektalen Karzinoms als der Computertomographie überlegen beschrieben (70, 82, 83). Eine Metaanalyse von Huebner et al., welche insgesamt 11 Einzelstudien umfasst, zeigte eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 76% für die [F-18]FDG PET-Ganzkörperuntersuchung beim Kolorektalen Karzinom (84). Im direkten Vergleich war die PET hierbei der CT in den meisten Fällen überlegen.
Einen Nachteil der PET stellt neben der begrenzten räumlichen Auflösung die geringe anatomische Information des Verfahrens dar. Dies hat eine verhältnismäßig schlechte Abgrenzbarkeit des Tumorgeschehens zu umgebenden Strukturen und eine eingeschränkte Lokalisierbarkeit detektierter Läsionen zur Folge (29). Bei diesen Fragestellungen bietet die CT intrinsische Vorteile und liefert wichtige Zusatzinformationen bei pathologischen PET-Befunden im Bereich des Beckens und Abdomens (70). Die CT wie auch die Kernspintomographie bieten eine sehr gute räumliche Auflösung, mit der sich anatomische Strukturen mit einem hohen Maß an Genauigkeit darstellen lassen. Dadurch sind diese Verfahren stark auf die Detektion von strukturell auffälligen Veränderungen hin ausgerichtet. Oftmals kommt es jedoch

zur unkorrekten Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung, da der Kontrast zwischen Tumor und normalem Gewebe in manchen Fällen nicht ausreichend hoch ist (29).
Ein weiteres Problem bei der CT ist die oft problematische Unterscheidung zwischen postoperativem Narbengewebe und einem Lokalrezidiv (85).
Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sowohl die funktionelle Darstellung mittels PET als auch die anatomisch morphologische Bildgebung mittels CT und MRT bei singulärer Betrachtung Schwächen aufweisen. Abhilfe kann hier die Kombination der Modalitäten PET und CT im Rahmen der zunehmend verfügbaren PET/CT-Kombinationsgeräte schaffen. Die PET/CT scheint hierbei die Schwächen der jeweiligen Einzelmodalitäten zu kompensieren und hat sich, wie in einer Arbeit von Hicks et al. aufgezeigt, insbesondere zur Detektion systemischer Metastasen bewährt (86). Cohade et al. zeigten bei einer Vergleichsstudie zwischen PET und PET-CT beim kolorektalen Karzinom, welche sowohl Primärstaging als auch Restaging beinhaltete, eine Zunahme der Detektionsrate mittels der PET/CT im Vergleich zur singulären PET um 9% (87).
Es konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden, dass PET/CT die Genauigkeit bei der Untersuchung von teils verborgenen Tumorrezidiven steigert und infolgedessen oft entscheidenden Einfluss auf das weitere therapeutische Vorgehen nimmt (88-92).
So zeigten Paskeviciute und Kollegen in einer retrospektiven Studie den Einfluss der PET/CT auf Stadieneinteilung und Bestrahlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom im Vergleich zum Vorgehen nach alleiniger kontrastmittelverstärkter CT-Untersuchung. Bei 8% der Patienten ergab sich eine Änderung der Gesamtbehandlungsstrategie, bei 46% der Untersuchten resultierte eine Änderung der Betrahlungszielvolumina (35).
Die Literaturdaten legen nahe, dass die PET/CT bei zahlreichen Fragestellungen der alleinigen PET oder CT sowie der Ganzkörper-MRT-Diagnostik überlegen ist (90, 92, 93). In einer Studie aus dem Jahr 2009 bestätigen Schmidt et al. die Überlegenheit der PET/CT gegenüber der Ganzkörper-MRT beim Restaging des kolorektalen Karzinoms (94).
In einer weiteren Studie mit 170, am Kolorektalen Karzinom vorerkrankten Patienten vergleichen Katajima et al. (95) in einer patientenbasierten Analyse die Ergebnisse der PET/CT mit CT-Kontrastmittelgabe mit der PET/CT ohne Kontrastierung sowie mit der solitären kontrastunterstützten CT-Untersuchung. Es zeigt sich im Hinblick auf Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit die deutliche Überlegenheit der PET/CT

mit CT-Kontrastmittel gegenüber der PET/CT ohne Kontrast und dem alleinigen kontrastgestützten CT (93,2, 95,8 und 94,7, vs. 89,2, 94,8 und 92,4, vs. 79,7, 93,8, und 87,6). Herbertson und Kollegen geben in ihrer Übersichtsarbeit anhand einer Literaturrecherche zur Rolle der PET/CT beim Management des Kolorektalen Karzinoms die Gesamtsensitivität mit 97% sowie die Spezifität mit 76% an (96).
Ziel dieser prospektiven klinischen Studie war es nun, die Wertigkeit der PET/CT bei Verdacht auf ein Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms an einem größeren Patientenkollektiv unter realistischen klinischen Bedingungen zu untersuchen.
Als einzige Ausnahme davon muss die Unkenntnis der Auswerter über die klinische Situation des Patienten gewertet werden.
Es wurde die diagnostische Leistungsfähigkeit sowohl bei der Detektion eines Lokalrezidivs, als auch beim N- und M-staging bestimmt.

6.1 Lokalrezidivdiagnostik

Bei Patienten mit einem Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms erbrachte schon die alleinig angewandte PET-Untersuchung einen Zusatznutzen in Bezug auf das weitere therapeutische Vorgehen (70, 82, 97-99). Selzner et al. (74) beschreiben in ihrer Studie, welche den Einfluss der PET/CT auf das weitere therapeutische Vorgehen bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen untersuchte, eine Sensitivität von 93% bei der Detektion des Lokalrezidivs.
Dieser Wert konnte in der vorliegenden Studie mit einer Sensitivität von 100% übertroffen werden. Die Spezifität bei der Lokalrezidivdiagnostik betrug jedoch lediglich 75%. Bei einer getrennten Auswertung der CT Daten liegt, bei einer Sensitivität von nur 57,1%, der entsprechende Wert bei 83,3. Als limitierender Faktor bei PET und PET/CT ist hierbei in erster Linie der nicht tumorspezifische Anreicherungsmechanismus von FDG zu nennen. Es ist bekannt, dass auch entzündliche Prozesse und Gewebe in der Phase der posttraumatischen Regeneration eine erhöhte FDG-Akkumulation aufweisen können (19, 26, 100-102). Bei den in dieser Studie als falsch positiv klassifizierten Befunden handelte es sich auch um überwiegend histologisch gesicherte, granulomatös-entzündliche Veränderungen im Bereich des primären Operationsareals. In diesem Zusammenhang berichten Lim et al., dass falsch positive Befunde in der [F-18]FDG

PET/CT durch reaktiv-entzündliche Veränderungen noch Monate nach einer Operation auftreten können (103). Auch Soyka et al. berichten anhand ihrer PET/CT-Studie zum Restaging beim Kolorektalen Karzinom mit 54 Patienten von zwei falsch positiven Befunden aufgrund von granulomatösen Entzündungen (92).
Bei der vorliegenden Studie wurde in neun Fällen die Diagnose eines Lokalrezidivs falsch positiv gestellt, da sich sowohl morphologische Auffälligkeiten oder ein Kontrastmittelenhancement in der CT als auch eine fokal erhöhte [F-18]FDG Akkumulation in der PET nachweisen ließen.
Bei genauerer Betrachtung der Daten zeigte sich, dass nur bei einem Patienten der Zeitpunkt der letzten Operation ca. eineinhalb Monate vor dem Untersuchungstermin lag. Bei allen anderen falsch positiven Befunden lag dieser Zeitpunkt mehr als sechs Monate zurück. Der statistische Vergleich zwischen den SUVmax-Werten der als falsch positiv eingestuften und der richtig positiven Läsionen erbrachte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,130$).

6.2 N-staging

Bei der Untersuchung des Lymphknotenstatus könnte der bereits in der Literatur beschriebene erhöhte FDG-Uptake in reaktiv-entzündlich veränderten Lymphknoten ebenfalls die Artzuweisung erschweren (25, 104). Als besonders problematisch erweist sich hierbei in der PET/CT ein durch reaktive Vorgänge zusätzlich pathologisch vergrößerter, jedoch nicht metastatisch durchsetzter Lymphknoten. Die zusätzliche Verwendung der CT kann somit in einigen Fällen die falsch positive Klassifikation eines PET-positiven Lymphknotens nicht ausschließen, insbesondere bei Entzündungsprozessen mit hoher [F-18]FDG-Akkumulation. So wurden in der vorliegenden Studie im Rahmen einer Sarkoidose veränderte mediastinale Lymphknoten falsch positiv im Sinne einer lymphogenen Metastasierung eingestuft.
Insgesamt lag die Spezifität bei der Beurteilung einer lymphogenen Metastasierung mit 97,6% jedoch erfreulich hoch. Dies lässt den Schluss zu, dass der PET/CT reaktiv veränderte Lymphknoten weniger Schwierigkeiten bei der Artzuweisung bereiten als postoperative Veränderungen. Dagegen war, auch im Vergleich zur Lokalrezidivdiagnostik, die Sensitivität bei der Lymphknotenmetastasendetektion mit 87,5% etwas niedriger. Hierzu trug ein falsch negativer Befund eines nicht speichernden, mesenterialen Lymphknotens mit einem Durchmesser von etwa 1,3cm

bei. Möglicherweise war das durch den, bereits in der Literatur vorbeschriebenen, die Sensitivität mindernden Einfluss einer Chemotherapie bedingt (105). Da es sich bei der PET um ein funktionelles Verfahren handelt, können Therapieformen, welche metabolische Prozesse beeinflussen, die Detektionsrate inaktiver jedoch noch vitaler Tumorreste reduzieren (106). Im aktuellen Fall war die Untersuchung in einem Abstand von ca. vier Monaten zu einer vorangegangenen Radiochemotherapie bei Lebermetastasierung durchgeführt worden.
Im Vergleich hierzu konnte in mehreren Studien zum Staging beim Rektumkarzinom die im Vergleich nur eingeschränkte Genauigkeit der Kernspintomographie im Hinblick auf die Detektion von Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden (107-109). Urban und Kollegen zeigten in einer prospektiven Studie an 61 Patienten eine Sensitivität von 68% sowie eine Spezifität von nur 24% (108).

6.3 M-Staging

Bei der Diagnostik von Fernmetastasen zeigte die PET/CT in der vorliegenden Studie bei einer patientenbasierten Betrachtung mit einer Sensitivität von 96,2% und einer Spezifität von 100% eine hohe diagnostische Leistungsfähigkeit. Bei insgesamt sieben Patienten wurde eine Metastasierung in der Bauchwand korrekt erkannt. Dieses Teilergebnis deckt sich mit der Studie von Goshen et al. (110), welche die PET/CT als ein sehr sensitives Verfahren zur Detektion von Bauchwandmetastasen beschreibt. In einem Fall wurde eine histologisch gesicherte solitäre Metastase eines muzinösen Adenokarzinoms, die im Bereich des operativen Zugangsweges an der rechten ventrolateralen Bauchwand lokalisiert war, nicht richtig erkannt. In dem Zusammenhang beschreiben Whiteford et. al. (111) sowie Kamel et al. (112) eine geringere [F-18]FDG-Speicherintensität bei Adenokarzinomen vom muzinösen Typ. Interessanterweise zeigte sich bei dieser Entität zwischen dem SUVmax der Fernmetastasen und der Lokalrezidive kein statistisch signifikanter Unterschied
($p = 0,502$) zu den nicht muzinösen Adenokarkarzinomen. Zudem wurden bei neun Patienten insgesamt 19 Lebermetastasen detektiert und erfasst. Sämtliche Läsionen wurden richtig positiv befundet.
Zahlreiche Studien beschreiben den Einfluss der zusätzlich zu den herkömmlichen Verfahren gewonnenen Informationen einer solitären PET-Untersuchung bezüglich

Veränderungen im Therapiemanagement bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen (113-115). Auch im Hinblick auf die PET/CT belegen Studien von Selzner et al. (74) sowie von Kong und Kollegen (116) bei 21% und 17% der Patienten mit bekannten Lebermetastasen ein durch die Untersuchungsergebnisse begründetes Upstaging sowie eine signifikante Änderungen der Therapieansätze.
Auch eine im Jahr 2009 veröffentlichten Studie von Grassetto et al. über den zusätzlichen Nutzen der PET/CT-Diagnostik bei solitären Lebermetastasen verschiedener Tumorentitäten bestätigt die Überlegenheit der PET/CT gegenüber der kontrastverstärkten CT hinsichtlich der Sensitivität bei der Lebermetastasensuche und der Diagnostik von extrahepatischen Läsionen. Die PET/CT führte hier bei allen Patienten mit dem sicheren Nachweis einer solitären resektablen Lebermetastase zu einer hochgradigen Beeinflussung der Prognose und der krankheitsfreien Überlebenszeit (91). Beim Vergleich von Sensitivität, NPV sowie der Genauigkeit bestätigt diese Studie die eindeutige Überlegenheit der PET/CT (96,2, 96,0 und 98,09) im Vergleich zu den einzelnen Untersuchungsmodalitäten PET (92,3, 92,3 und 96,0) und CT (88,4, 88,9 und 94,0) bei singulärer Befundung, wobei die CT hier deutlich an dritter Stelle zu nennen ist, während hinsichtlich Spezifität und PPV alle drei Verfahren in dieser Arbeit gleichauf bei 100,0% liegen.

6.4 Zusammenfassende Beurteilung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die PET/CT bei der Lokalrezidivdiagnostik als ein Verfahren mit sehr hoher Sensitivität erwies. Demgegenüber zeigen sich jedoch Defizite bei der Spezifität, bedingt durch die limitierte Möglichkeit, sicher zwischen postoperativ-entzündlichen und malignen Veränderungen zu differenzieren. Für die Lymphknoten- und Fernmetastasen-diagnostik stellt die PET/CT ein ausreichend sensitives und auch spezifisches Verfahren dar. Der limitierende Faktor ist somit hauptsächlich die eingeschränkte diagnostische Sicherheit bei der Beurteilung eines möglichen Lokalrezidivs. Gemäß den Ergebnissen der vorliegenden Studie wird die [F-18]FDG PET/CT bei der Lokalrezidivdiagnostik des Kolorektalen Karzinoms den Anforderung einer gleicher-maßen sensitiven wie spezifischen Untersuchungsmodalität nicht gänzlich gerecht. Problematisch kann dies beispielsweise dann werden, wenn bei Patienten ohne

weitere pathologische Befunde fälschlicherweise ein Lokalrezidiv diagnostiziert wird. Die Folge können unnötige therapeutische Eingriffe sein, die zu einer iatrogen bedingten Zunahme der Morbidität führen.

7. Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie bestätigt mit einem Wert von 100% die hohe Sensitivität der PET/CT hinsichtlich der Lokalrezidivdiagnostik und übertrifft im Vergleich den von Selzner et al. beschriebenen Wert von 93% (74). Somit ist sie in der Lage, bei einem negativen Befund mit höchstmöglicher Sicherheit ein Tumorrezidiv auszuschließen.
Die Spezifität von lediglich 75% entspricht annähernd dem Ergebnis einer PET-Studie zur Lokalrezidivdiagnostik von Keogan et al. (81). Sie kann in der aktuellen Untersuchung vor allem durch den nicht tumorspezifischen Anreicherungsmechanismus des verwendeten Tracers [F-18]FDG bei entzündlichen Veränderungen erklärt werden. Votrubova et al. (117) berichten über eine Sensitivität und Spezifität von 100% bei der Rezidivdiagnostik beim Rektumkarzinom. Wie die Autoren jedoch schon beschreiben, kann dieses Ergebnis zum Teil darauf zurückgeführt werden, dass es bei keinem der zehn untersuchten Patienten zu postoperativen Komplikationen wie Fisteln und Abszessen gekommen war.
Die vorliegende Studie umfasste sowohl Kolon- als auch Rektumkarzinompatienten. Die Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass bei einem aufgrund der PET/CT-Untersuchung geäußertem Verdacht auf Vorliegen eines Lokalrezidivs vor dem Erwägen einer erneuten operativen Therapie eine weitere z.B bioptische Abklärung indiziert sein könnte, um unnötige Morbidität durch eine Operation zu vermeiden.
Die Stärke der PET/CT als Ganzkörper-Untersuchungsverfahren liegt in der Abklärung des Lymphknotenstatus und der Fernmetastasierung. Dies kann die aktuelle Studie in Übereinstimmung mit den Daten von Votrubova et al. (117) bestätigen.
Somit kann diese Untersuchung wichtige Erkenntnisse mit Auswirkung auf das weitere therapeutische Vorgehen bei fehlender oder bestätigter Ganzkörpermetastasierung liefern. Insbesondere bei der Untersuchung der Leber zeigte die Studie die hohe Leistungsfähigkeit der PET/CT. Es konnten alle Läsionen richtig diagnostiziert und bei den anderen Patienten eine Metastasierung sicher ausgeschlossen werden.

Nach den Erkenntnissen dieser Studie liefert die PET/CT ausreichende Informationen zum Ausschluss eines Lokalrezidivs. Daneben scheint das Verfahren besonders gut geeignet zur Therapieplanung, abhängig vom Metastasierungsgrad im Ganzkörper, weil hier sehr sensitive und spezifische Aussagen über die Tumorausbreitung möglich sind.

8. Zusammenfassung

Ziel dieser prospektiven klinischen Studie war es, an einem größeren Kollektiv von Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms zu untersuchen, welche diagnostische Leistungsfähigkeit die [F-18]FDG PET/CT bei der Lokalrezidivdiagnostik und der Metastasensuche aufweist. Zu diesem Zweck wurde unter größtmöglicher Beibehaltung klinischer Bedingungen nacheinander die PET- und die CT-Untersuchung getrennt diagnostisch beurteilt sowie dann anhand der fusionierten Daten der PET/CT ein zusammenfassender Befund erhoben.
Es sollte kein Intermodalitätenvergleich zwischen PET, CT und PET/CT angestellt werden. Das Hauptaugenmerk lag bei der Auswertung der PET/CT-Daten auf den funktionellen durch die PET gelieferten Informationen. Die CT diente letztlich zur exakten anatomisch-morphologischen Korrelation der so gewonnenen Befunde.

Es wurden 50 Patienten (19 weiblich, 31 männlich), die in der Vorgeschichte wegen eines kolorektalen Karzinoms einer kurativen operativen Therapie unterzogen worden waren, im Zeitraum von Oktober 2003 bis Februar 2006 mit der [F-18]FDG-PET/CT untersucht. Das mittlere Patientenalter zum Untersuchungszeitpunkt lag bei 60,4 Jahren ± 10,4 Jahren. Zum Einsatz kam ein Zweizeilen-Gemini-PET/CT System der Firma Philips (Philips, Hamburg/Germany).
Es wurde ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll verwendet.
So wurden 200 MBq [F-18] FDG intravenös verabreicht. Alle Patienten erhielten einen Blasenspülkatheter zur Vermeidung von Aktivitätsüberlagerungen durch die Blase. Neben der Bestimmung der Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV, und der Genauigkeit wurden auch subjektive und objektive Eindrücke der Befunder bezüglich der diagnostischen Sicherheit ausgewertet. Für Signifikanzberechnungen kam der Mann-Whitney U-Test für zwei unabhängige Stichproben zur Anwendung. Der

Referenzstandard wurde mittels Histologie, bildgebender Folgeuntersuchungen und klinischen Verlaufs etabliert.

Bei der Lokalrezidivdiagnostik betrug die Sensitivität 100%, die Spezifität 75,0%, der NPV 100%, der PPV 60,9% und die Genauigkeit 82,8%. Beim N-Staging betrug die Sensitivität 87,5%, die Spezifität 97,6%, NPV 97,6%, PPV 87,5%, Genauigkeit 96,0%. Beim M-staging lag die Sensitivität bei 96,2%, die Spezifität betrug 100%, der NPV 96,0%, der PPV 100,00% und die Genauigkeit 98,0%.

PET/CT ist bei der Rezidivdiagnostik des Kolorektalen Karzinoms in der Lage, bei Vorliegen eines negativen Befundes mit höchstmöglicher Sicherheit ein Tumorrezidiv auszuschließen.

Die Stärke des Untersuchungsverfahrens liegt vor allem in der Abklärung des Lymphknotenstatus und der Fernmetastasierung.

In diesem Zusammenhang scheint das Verfahren besonders gut geeignet zur Therapieplanung abhängig vom Metastasierungsgrad im Ganzkörper, weil sehr sensitive und spezifische Aussagen über die Tumorausbreitung möglich sind.

9. Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Abkürzungen

9.1 Abbildungen

Abbildung 3-1:	schematischer den Aufbau des PET Systems (mit Genehmigung von J.Krieger)
Abbildung 3-2:	Anordnung der Szintillationskristalle bei einem Vollringdetektor
Abbildung 3-3:	PET/CT System Gemini, Philips (Hamburg/Germany) am Klinikum Großhadern, München
Abbildung 3-4:	Gliederung des menschlichen Dickdarms
Abbildung 3-5:	Histologischer Aufbau des Dickdarms im Querschnitt (Reiser)
Abbildung 3-6:	Histologische Darstellung normaler und karzinomatös veränderter Schleimhaut (Reiser)
Abbildung 3-7:	Zellen eines Dickdarmadenokarzinoms bei 40-facher Vergrößerung (Reiser)
Abbildung 4-1:	Geschlechterverteilung in der Patientengruppe
Abbildung 4-2:	SUV-Bestimmung mit der Syntegra-Software der Fa. Philips (Hamburg, Germany)
Abbildung 5-1:	SUVmax-Werte der Lokalrezidive in Diagrammform
Abbildung 5-2:	SUVmax-Werte der Lymphknotenmetastasen in Diagrammform

Abbildung 5-3: SUVmax-Werte der Fernmetastasen im Diagramm

Abbildung 5-4: PET, PET/CT und Bearbeitungsfenster bei Lokalrezidiv eines Kolonkarzinoms

Abbildung 5-5: Falsch positiver Befund eines Lokalrezidivs aufgrund einer chronisch-granulomatösen Entzündung

Abbildung 5-6: Falsch positiver PET/CT Befund im Mediastinum

9.2 Tabellen

Tabelle 3-1:	Häufig verwendete Positronenstrahler, radioaktive Halbwertszeit T1/2, maximale Positronenenergie Emax und mittlere Reichweite Ravg in Wasser (nach Wieler (12))
Tabelle 3-2:	Dichtewerte verschiedener Gewebe in Hounsfieldeinheiten (nach Kauffmann et al. Radiologie (27))
Tabelle 4-1:	Altersstruktur der Studienpatienten
Tabelle 4-2:	Indikationen zur Untersuchungsdurchführung
Tabelle 4-3:	Score-System zur Erfassung der diagnostischen Sicherheit
Tabelle 4-4:	Statistische Auswertung (rp = richtig positiv, fp = falsch positiv, rn = richtig negativ, fn = falsch negativ)
Tabelle 4-5:	Etablierung der Diagnosen
Tabelle 5-1:	Übersicht über Anzahl und Speicherverhalten in verschiedenen Lymphknotenregionen. (Höchster und niedrigster Wert rot markiert)
Tabelle 5-2:	SUVmax-Werte der Fernmetastasen
Tabelle 5-3:	Übersicht über Anzahl und SUVmax-Werte der Fernmetastasen in verschiedenen Regionen.
Tabelle 5-4:	PET/CT Diagnosen in der Lokalrezidivdiagnostik
Tabelle 5-5:	Diagnostische Leistungsfähigkeit bei der Lokalrezidivdiagnostik
Tabelle 5-6:	Detailreferenznachweis bei der Lokalrezivdiagnostik
Tabelle 5-7:	Diagnostik der Lymphknotenmetastasen
Tabelle 5-8:	Diagnostische Leistungsfähigkeit bezüglich der Lymphknotenmetastasen
Tabelle 5-9:	Detailreferenznachweis bei den Lymphknotenmetastasen

Tabelle 5-10: Diagnostik der Fernmetastasen

Tabelle 5-11: Diagnostische Leistungsfähigkeit bezüglich der Fernmetastasen

Tabelle 5-12: Detailreferenznachweis bei den Fernmetastasen

Tabelle 5-13: Alleinige Auswertung der PET-Daten bei der Lokalrezidivdiagnostik

Tabelle 5-14: Alleinige Auswertung der CT-Daten bei der Lokalrezidivdiagnostik

Tabelle 5-15: Diagnostische Leistungsfähigkeit der PET/CT, PET und CT bezüglich der Fernmetastasen im Vergleich

Tabelle 5-16: Alleinige Auswertung der PET-Daten bei den Lymphknotenmetastasen

Tabelle 5-17: Alleinige Auswertung der CT-Daten bei den Lymphknotenmetastasen

Tabelle 5-18: Diagnostische Leistungsfähigkeit der PET/CT, PET und CT bezüglich der Lymphknotenmetastasen im Vergleich

Tabelle 5-19: Alleinige Auswertung der PET-Daten bei den Fernmetastasen

Tabelle 5-20: Alleinige Auswertung der CT-Daten bei den Fernmetastasen

Tabelle 5-21: Diagnostische Leistungsfähigkeit der PET/CT, PET und CT bezüglich der Fernmetastasen im Vergleich

9.3 Abkürzungen

^{68}GA	Isotop des Elements Gallium
^{68}Ge	Isotop des Elements Germanium
APC	Adenomatous Polyposis of the Colon-Gen
Bq	Becquerel
CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CEA	Carcino embryonales Antigen
CT	Computertomographie
DG	Desoxyglukose
e^-	negativ geladenes Elementarteilchen / Elektron
et al.	lateinisch für „und andere“; et alii (Maskulinum), et aliae (Femininum), et alia (Neutrum)
^{18}F	Isotop des Elements Fluor
Fa.	Firma
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FDG	Fluordeoxyglukose
fn	falsch negativ
fp	falsch positiv
g	Gramm
G	Grade
GLUT-1	transmembranöses Glukosetransportermolekül
HNPCC	hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom
i.v.	intravenös
J.	Jahre
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm

KV	Kilovolt
lat.	lateral
mA	Milliampere
mAs	Milliamperesekunde
MeV	Megaelektronenvolt
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
n	bestimmtes Merkmal
N0	Grundgesamtheit
NPV	negative predictive value
OH	Hydroxylgruppe
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Kombinierte Positronenemissions-Computertomographie
PPV	positive predictive value
RAMLA 3-D	dreidimensionaler row action maximum likelihood Algorithmus
Ravg	Verteilung in Wasser
rn	richtig negativ
ROI	region of interest
rp	richtig positiv
s	Sekunde
SEV	Sekundärelektronenvervielfacher
sog.	sogenannt
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUV	standard uptake value
SUVmax	maximum standard uptake value
T1/2	Halbwertszeit
TNM	Klassifikation aus der Medizin; Tumor, Nodus, Metastase

UICC	Union internationale contre le cancer
γ	Gamma; atomkernspezifische Proportionalitätskonstante

10. Literaturverzeichnis

1. A. Schalhorn FK, C. Tympner, et alii. Manual gastrointestinale Tumoren: Tumorzentrum München; W. Zuckschwerdt Verlag München, 2006.

2. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucl Med 2001; 42:1S-93S.

3. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001; 28:1707-1723.

4. Crymes WB, Jr., Demos H, Gordon L. Detection of musculoskeletal infection with 18F-FDG PET: review of the current literature. J Nucl Med Technol 2004; 32:12-15.

5. Pugh KW, Seligson D, Turbiner E. Positron emission tomography in orthopedics. J Ky Med Assoc 2004; 102:259-261.

6. Cremerius U, Mumme T, Reinartz P, Wirtz D, Niethard FU, Bull U. [Analysis of (18)F-FDG uptake patterns in PET for diagnosis of septic and aseptic loosening after total hip arthroplasty]. Nuklearmedizin 2003; 42:234-239.

7. Aigner RM, Schultes G, Wolf G, Yamashita Y, Sorantin E, Karcher H. 18F-FDG PET: early postoperative period of oro-maxillo-facial flaps. Nuklearmedizin 2003; 42:210-214.

8. Akin E, Coen A, Momeni M. PET-CT findings in large vessel vasculitis presenting as FUO, a case report. Clin Rheumatol 2009; 28:737-738.

9. Ju JH, Kang KY, Kim IJ, et al. Visualization and localization of rheumatoid knee synovitis with FDG-PET/CT images. Clin Rheumatol 2008; 27 Suppl 2:S39-41.

10. Henes JC, Muller M, Krieger J, et al. [18F] FDG-PET/CT as a new and sensitive imaging method for the diagnosis of large vessel vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26:S47-52.

11. Jones T. The imaging science of positron emission tomography. Eur J Nucl Med 1996; 23:807-813.

12. Wieler HJ. PET in der klinischen Onkologie. Darmstadt, 1999.

13. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. J Nucl Med 1991; 32:623-648; discussion 649-650.

14. Schiepers CH, C.K. Diagnostic nuclear medicine. Heidelberg: Springer, 2000.

15. Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. In vitro assessment of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, L-methionine and thymidine as agents to monitor the early response of a human adenocarcinoma cell line to radiotherapy. J Nucl Med 1993; 34:773-779.

16. Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake. J Nucl Med 1993; 34:414-419.

17. Smith TA. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: a review. Nucl Med Commun 1998; 19:97-105.

18. Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, Messa C, Hoh CK, Phelps ME. Quantitating tumor glucose metabolism with FDG and PET. J Nucl Med 1992; 33:339-344.

19. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. Radiographics 1999; 19:61-77; quiz 150-151.

20. Atkinson M, Juhasz C, Shah J, et al. Paradoxical imaging findings in cerebral gliomas. J Neurol Sci 2008; 269:180-183.

21. Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction. J Nucl Med 1994; 35:164-167.

22. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. Radiology 1993; 189:847-850.

23. Langen KJ, Braun U, Rota Kops E, et al. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. J Nucl Med 1993; 34:355-359.

24. Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, Choi NC, Babich JW, Fischman AJ. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? J Nucl Med 1994; 35:1308-1312.

25. Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. Eur J Nucl Med 1996; 23:1409-1415.

26. Sanchez Salmon A, Barandela Salgado J, Ruibal Morell A. PET in abdominal pathology: advantages and limitations. Abdom Imaging 2006; 31:174-181.

27. Kauffmann GW, Moser, E. , Sauer, R. Radiologie. Erlangen, Freiburg, Heidelberg: Urban & Fischer, 2001.

28. Schoder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30:1419-1437.

29. Stahl A, Wieder H, Wester HJ, et al. PET/CT molecular imaging in abdominal oncology. Abdom Imaging 2004.

30. Pelosi E, Messa C, Sironi S, et al. Value of integrated PET/CT for lesion localisation in cancer patients: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31:932-939.

31. Ravizzini GC, Wagner M, Borges-Neto S. Positron emission tomography detection of metastatic penile squamous cell carcinoma. J Urol 2001; 165:1633-1634.

32. Ell PJ, von Schulthess GK. PET/CT: a new road map. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29:719-720.

33. Schoder H, Larson SM, Yeung HW. PET/CT in oncology: integration into clinical management of lymphoma, melanoma, and gastrointestinal malignancies. J Nucl Med 2004; 45 Suppl 1:72S-81S.

34. Pifarre-Montaner P, Fernandez-Leon A, Dejuan R, et al. [Impact of (18)F-FDG PET/CT on the therapeutic management in the initial staging of the esophageal cancer.]. Rev Esp Med Nucl 2009; 28:101-105.

35. Paskeviciute B, Bolling T, Brinkmann M, et al. Impact of (18)F-FDG-PET/CT on staging and irradiation of patients with locally advanced rectal cancer. Strahlenther Onkol 2009; 185:260-265.

36. Wahl RL, Quint LE, Cieslak RD, Aisen AM, Koeppe RA, Meyer CR. "Anatometabolic" tumor imaging: fusion of FDG PET with CT or MRI to localize foci of increased activity. J Nucl Med 1993; 34:1190-1197.

37. Lippert H. Lehrbuch Anatomie. München: Urban&Fischer, 2003.

38. Riede UN. Allgemeine und spezielle Pathologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1999.

39. W.U. Batzler JK, J. Bertz et al. Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends. In. Saarbrücken: Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002.

40. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. Eur J Cancer 1990; 26:1167-1256.

41. Weise AHK. Chirurgie Schnitt für Schnitt. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2004.

42. Palmer S. Diet, nutrition, and cancer. Prog Food Nutr Sci 1985; 9:283-341.

43. Howe GR, Miller AB, Jain M, Cook G. Dietary factors in relation to the etiology of colorectal cancer. Cancer Detect Prev 1982; 5:331-334.

44. Turner F, Smith G, Sachse C, et al. Vegetable, fruit and meat consumption and potential risk modifying genes in relation to colorectal cancer. Int J Cancer 2004; 112:259-264.

45. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE. Colorectal cancer and diet in an Asian population--a case-control study among Singapore Chinese. Int J Cancer 1989; 43:1007-1016.

46. Hill MJ. Mechanisms of diet and colon carcinogenesis. Eur J Cancer Prev 1999; 8 Suppl 1:S95-98.

47. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. Med Sci Sports Exerc 2001; 33:S530-550; discussion S609-510.

48. Lynch HT, Albano WA, Lynch JF, Ruma TA. Recognition of the cancer family syndrome. Gastroenterology 1983; 84:672-673.

49. Lynch HT, Albano WA, Ruma TA, Schmitz GD, Costello KA, Lynch JF. Surveillance/management of an obligate gene carrier: the cancer family syndrome. Gastroenterology 1983; 84:404-408.

50. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. Gastroenterology 1993; 104:1535-1549.

51. McKusick VA. Genetics and large-bowel cancer. Am J Dig Dis 1974; 19:954-958.

52. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. Br J Surg 1996; 83:293-304.

53. Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, et al. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 1992; 174:27-32.

54. Olson RM, Perencevich NP, Malcolm AW, Chaffey JT, Wilson RE. Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. Cancer 1980; 45:2969-2974.

55. Cass AW, Million RR, Pfaff WW. Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. Cancer 1976; 37:2861-2865.

56. Arriola E, Navarro M, Pares D, et al. Imaging techniques contribute to increased surgical rescue of relapse in the follow-up of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2006; 49:478-484.

57. Abir F, Alva S, Longo WE, Audiso R, Virgo KS, Johnson FE. The postoperative surveillance of patients with colon cancer and rectal cancer. Am J Surg 2006; 192:100-108.

58. Fernandes LC, Kim SB, Saad SS, Matos D. Value of carcinoembryonic antigen and cytokeratins for the detection of recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. World J Gastroenterol 2006; 12:3891-3894.

59. Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch A, Antoch G. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. Eur J Radiol 2009; 70:382-392.

60. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. Cancer 1984; 53:1354-1362.

61. Wanebo HJ, Gaker DL, Whitehill R, Morgan RF, Constable WC. Pelvic recurrence of rectal cancer. Options for curative resection. Ann Surg 1987; 205:482-495.

62. Suzuki K, Dozois RR, Devine RM, et al. Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum 1996; 39:730-736.

63. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. Ann Surg Oncol 2006; 13:668-676.

64. Saenz NC, Cady B, McDermott WV, Jr., Steele GD, Jr. Experience with colorectal carcinoma metastatic to the liver. Surg Clin North Am 1989; 69:361-370.

65. Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. Surg Oncol 2007; 16:71-83.

66. Inoue M, Ohta M, Iuchi K, et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg 2004; 78:238-244.

67. Zubeldia JM, Bednarczyk EM, Baker JG, Nabi HA. The economic impact of 18FDG positron emission tomography in the surgical management of colorectal cancer with hepatic metastases. Cancer Biother Radiopharm 2005; 20:450-456.

68. Schaefer O, Langer M. Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT. Eur Radiol 2007.

69. Gore RM. Lower gastrointestinal tract tumours: diagnosis and staging strategies. Cancer Imaging 2005; 5:99-102.

70. Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O, Visokai V, Trubac M, Schneiderova M. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. J Nucl Med 2003; 44:1784-1788.

71. Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N, et al. Value of positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. J Clin Oncol 2002; 20:388-395.

72. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK, Jr., Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. Arch Surg 1998; 133:510-515; discussion 515-516.

73. Topal B, Flamen P, Aerts R, et al. Clinical value of whole-body emission tomography in potentially curable colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2001; 27:175-179.

74. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? Ann Surg 2004; 240:1027-1034; discussion 1035-1026.

75. Steele G, Jr., Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. J Clin Oncol 1991; 9:1105-1112.

76. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. J Clin Oncol 1998; 16:1075-1084.

77. Patz EF, Jr., Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. Radiology 1993; 188:487-490.

78. Nakamoto Y, Chin BB, Cohade C, Osman M, Tatsumi M, Wahl RL. PET/CT: artifacts caused by bowel motion. Nucl Med Commun 2004; 25:221-225.

79. Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, Macapinlac HA, Larson SM. Peritoneal carcinomatosis: role of (18)F-FDG PET. J Nucl Med 2003; 44:1407-1412.

80. Ogunbiyi OA, Flanagan FL, Dehdashti F, et al. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of positron emission tomography and computed tomography. Ann Surg Oncol 1997; 4:613-620.

81. Keogan MT, Lowe VJ, Baker ME, McDermott VG, Lyerly HK, Coleman RE. Local recurrence of rectal cancer: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET imaging. Abdom Imaging 1997; 22:332-337.

82. Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. J Nucl Med 1997; 38:1196-1201.

83. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, et al. Whole-body PET imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. Arch Surg 1999; 134:503-511; discussion 511-503.

84. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. J Nucl Med 2000; 41:1177-1189.

85. Mendez RJ, Rodriguez R, Kovacevich T, Martinez S, Moreno G, Cerdan J. CT in local recurrence of rectal carcinoma. J Comput Assist Tomogr 1993; 17:741-744.

86. Hicks RJ, Ware RE, Lau EW. PET/CT: will it change the way that we use CT in cancer imaging? Cancer Imaging 2006; 6:S52-62.

87. Cohade C, Osman M, Leal J, Wahl RL. Direct comparison of (18)F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. J Nucl Med 2003; 44:1797-1803.

88. Israel O, Mor M, Guralnik L, et al. Is 18F-FDG PET/CT useful for imaging and management of patients with suspected occult recurrence of cancer? J Nucl Med 2004; 45:2045-2051.

89. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. J Nucl Med 2003; 44:1200-1209.

90. Dirisamer A, Halpern BS, Flory D, et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the staging and restaging of colorectal cancer: Comparison with PET and enhanced CT. Eur J Radiol 2009.

91. Grassetto G, Fornasiero A, Bonciarelli G, et al. Additional Value of FDG-PET/CT in Management of "Solitary" Liver Metastases: Preliminary Results of a Prospective Multicenter Study. Mol Imaging Biol 2009.

92. Soyka JD, Veit-Haibach P, Strobel K, et al. Staging pathways in recurrent colorectal carcinoma: is contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT the diagnostic tool of choice? J Nucl Med 2008; 49:354-361.

93. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, Kuhl H. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT. Abdom Imaging 2006; 31:25-35.

94. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, et al. Whole-body MRI at 1.5 T and 3 T compared with FDG-PET-CT for the detection of tumour recurrence in patients with colorectal cancer. Eur Radiol 2009; 19:1366-1378.

95. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Performance of integrated FDG PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: Comparison with integrated FDG PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36:1388-1396.

96. Herbertson RA, Scarsbrook AF, Lee ST, Tebbutt N, Scott AM. Established, emerging and future roles of PET/CT in the management of colorectal cancer. Clin Radiol 2009; 64:225-237.

97. Selvaggi F, Cuocolo A, Sciaudone G, Maurea S, Giuliani A, Mainolfi C. FGD-PET in the follow-up of recurrent colorectal cancer. Colorectal Dis 2003; 5:496-500.

98. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. J Clin Oncol 2004; 22:4357-4368.

99. Hustinx R. PET imaging in assessing gastrointestinal tumors. Radiol Clin North Am 2004; 42:1123-1139, ix.

100. Rosenbaum SJ, Lind T, Antoch G, Bockisch A. False-positive FDG PET uptake--the role of PET/CT. Eur Radiol 2006; 16:1054-1065.

101. Gorospe L, Raman S, Echeveste J, Avril N, Herrero Y, Herna Ndez S. Whole-body PET/CT: spectrum of physiological variants, artifacts and interpretative pitfalls in cancer patients. Nucl Med Commun 2005; 26:671-687.

102. Cook GJ, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. Semin Nucl Med 2004; 34:122-133.

103. Lim JW, Tang CL, Keng GH. False positive F-18 fluorodeoxyglucose combined PET/CT scans from suture granuloma and chronic inflammation: report of two cases and review of literature. Ann Acad Med Singapore 2005; 34:457-460.

104. Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. J Nucl Med 1994; 35:1647-1649.

105. Vriens D, de Geus-Oei LF, van der Graaf WT, Oyen WJ. Tailoring therapy in colorectal cancer by PET-CT. Q J Nucl Med Mol Imaging 2009; 53:224-244.

106. Moore HG, Akhurst T, Larson SM, Minsky BD, Mazumdar M, Guillem JG. A case-controlled study of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of pelvic recurrence in previously irradiated rectal cancer patients. J Am Coll Surg 2003; 197:22-28.

107. Heriot AG, Grundy A, Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. Br J Surg 1999; 86:17-28.

108. Urban M, Rosen HR, Holbling N, et al. MR imaging for the preoperative planning of sphincter-saving surgery for tumors of the lower third of the rectum: use of intravenous and endorectal contrast materials. Radiology 2000; 214:503-508.

109. Blomqvist L, Rubio C, Holm T, Machado M, Hindmarsh T. Rectal adenocarcinoma: assessment of tumour involvement of the lateral resection margin by MRI of resected specimen. Br J Radiol 1999; 72:18-23.

110. Goshen E, Davidson T, Aderka D, Zwas ST. PET/CT detects abdominal wall and port site metastases of colorectal carcinoma. Br J Radiol 2006; 79:572-577.

111. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2000; 43:759-767; discussion 767-770.

112. Kamel IR, Cohade C, Neyman E, Fishman EK, Wahl RL. Incremental value of CT in PET/CT of patients with colorectal carcinoma. Abdom Imaging 2004; 29:663-668.

113. Huguet EL, Old S, Praseedom RK, Balan KK, Gibbs P, Jamieson NV. F18-FDG-PET evaluation of patients for resection of colorectal liver metastases. Hepatogastroenterology 2007; 54:1667-1671.

114. Sorensen M, Mortensen FV, Hoyer M, Vilstrup H, Keiding S. [Value of FDG-PET scan before treatment of liver metastases from colorectal cancer--a secondary publication]. Ugeskr Laeger 2008; 170:1364-1366.

115. Sorensen M, Mortensen FV, Hoyer M, Vilstrup H, Keiding S. FDG-PET improves management of patients with colorectal liver metastases allocated for local treatment: a consecutive prospective study. Scand J Surg 2007; 96:209-213.

116. Kong G, Jackson C, Koh DM, et al. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases--comparison with CT and liver MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35:1323-1329.

117. Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, et al. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33:779-784.

11. Erklärung

Hiermit erkläre ich, Martin Sebastian Reiser, geboren am 25.04.1978 in München, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt habe und mich außer der angegebenen Hilfsmittel keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Diese hier vorgelegte Dissertation wurde von mir nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

München, den 07.05.2010

Martin Sebastian Reiser

12. Danksagung

Für die Möglichkeit der Erstellung dieser Dissertation an der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität
möchte ich Herrn Prof. Dr. med. K. Hahn herzlichst danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. S. Dresel für die Überlassung dieses Themas und die umfassende Einführung in die PET/CT-Diagnostik.
Weiterer herzlicher Dank gilt Herrn Dr. med. B. Scher für die Mitarbeit bei der Befundung sowie die zahlreichen Anregungen bei der Auswertung der Daten sowie beim Schreiben. Seine intensive und hilfsbereite Betreuung trug wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.
Daneben danke ich auch Herrn Dr. med. M. Priebe für die Mitarbeit bei der Befundung.
Für die Unterstützung während der gesamten Durchführung der Studie danke ich meiner Familie und insbesondere meiner Frau Maria.

München, im Mai 2010 Martin Sebastian Reiser