

Multiorgan Screening

Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Phys. W. Luboldt
Multiorgan Screening Stiftung

Eine Bündelung diverser organspezifischer Früherkennungsuntersuchungen zu einer leistungsstarken Gesamtuntersuchung ist anzustreben (Tab. 1). Multiorgan Screening mittels Kombination aus PET/CT¹⁻⁹ und Laborwerten deckt die Früherkennung der meisten Erkrankungen ab.

Tab. 2: Screening and Incidental-findings with out-dated PET or PET/CT technology											
	Period	Age	N	FN*		FP		RP (total)		Colorectal Cancer/Adenoma	
Agress et al. ¹	2000-2002	-	1.750	-	-	12	0.69%	30	1.71%	21	1.20%
Shen et al. ²	2001-2002	51±11	1.283	-	-	20	1.56%	19	1.48%	8	0.62%
Ishimori et al. ³	2001-2003	59±14	1.912	-	-	18	0.94%	22	1.15%	4	0.21%
Kojima et al. ⁴	2002-2003	55±11	4.881	15	0.31%	-	-	36	0.74%	7	0.14%
Nishizawa et al. ⁵	2003-2004	47±8	1.197	11	0.92%	-	-	11	0.92%	0	0%
Choi et al. ⁶	2003-2004	61±11	547	-	-	14	2.56%	23	4.20%	3	0.55%
Even-Sapir et al. ⁷	2003-2004	66±11	2.360	-	-	52	2.20%	51	2.16%	18	0.76%
Ide et al. ⁸	1994-2005	52±10	9.357	155	1.66%	-	-	141	1.51%	31	0.33%
Minamimoto et al. ⁹	2005	-	43.996	105	0.24%	-	-	452	1.03%	159	0.36%
Total	1994-2005		67.283	286	0.48%	116	1.48%	785	1.17%	251	0.37%

*FN: prostate>thyroid>lung>stomach>colorectal>breast>renal cell>urinary bladder>hepatocellular>pancreas carcinoma

Neben dieser einzigartig allumfassenden Leistung ist zu erwarten, dass die methodischen Vorteile der PET/CT wie z. B. Nicht-Invasivität (auch keine Darmvorbereitung), kurze Untersuchungsdauer (< 5 Minuten) und Automatisierbarkeit weiter die Genauigkeit, Effektivität und Akzeptanz verbessern und damit zugleich auch die Bereitstellung der PET/CT erhöhen. Dies verbessert letztlich wiederum die Patientenversorgung, weil die PET/CT in bis zu 36.5% der Fälle zu einer Änderungen des Vorgehens führt.¹⁰

Prinzip

Die PET/CT ist insbesondere zur Früherkennung onkologisch-kardiovaskulärer Erkrankungen prädestiniert. Die Bösartigkeit eines Tumors wird über ungehinderte Zellteilung definiert. Der Erfolg der PET/CT in der onkologischen Diagnostik beruht auf dem Prinzip, dass die Energie, die zur erhöhten Zellteilung benötigt wird, meistens aus Zucker gewonnen wird. Mit dem Zuckeranalogon FDG als Trägersubstanz (Tracer) kann dieser erhöhte Zuckerbedarf hoch sensitiv dargestellt werden. Die PET/CT bildet somit die Rate der Zellproliferation ab und kann deshalb Tumore schon im frühen Stadium erkennen, bevor sie durch Symptome klinisch auffallen. Die CT-Komponente in der PET/CT erlaubt eine anatomische Zuordnung auffälliger PET-Befunde und liefert das morphologische Korrelat. Darüber hinaus kann die CT komplementär primär diagnostisch genutzt werden. Auch ohne Verwendung von Kontrastmittel lassen sich mit ihr u.a. Lungenrundherde, Lymphknoten, Herzvergrößerung, Gefäßverkalkungen (z. B. Calcium-Scoring der Koronararterien), Gefäßaussackungen (z. B. Bauchortenaneurysma)¹¹ und auch Tumore anhand von Formabweichungen oder unterschiedlicher CT-Dichte erkennen.

PET/CT oder PET/MRT?

Die CT-Komponente in der PET/CT kann durch MRT ersetzt werden. Dies würde die Diagnostik von Hirn, Brust (unter Verwendung von Kontrastmittel (Abb. 1)), Pankreas, Prostata und ableitenden Harnwegen verbessern. Will man aber die Information über Verkalkungen der Koronar- und Halsarterien zur Prophylaxe von Herz- und Hirninfarkt sowie die Genauigkeit der CT in der Lungendiagnostik nicht aufgeben, sollte man im onkologisch-kardiovaskulären Ansatz die PET/CT nicht durch PET/MRT mit momentan noch schlechterer PET-Komponente ersetzen. Anstatt dessen sollte man bei Frauen lieber noch zusätzlich eine Mammographie oder Mamma-MRT durchführen, wenn hier denn die PET versagen sollte (Abb. 1) und bei Männern den PSA-Wert bestimmen.¹²

All-in-one?

Der Leistungsumfang der PET/CT ist in der Tabelle skizziert. Es ist aber einfacher aufzuzählen, was der PET zumindest mit FDG als Tracer verborgen bleiben könnte. Da der Tracer FDG sich physiologisch im Hirn anreichert und über die Nieren ausgeschieden wird, ist die Erkennung von Tumoren im Hirn und in den ableitenden Harnwegen prinzipiell schlecht möglich. Magentumore oder Tumore mit geringer Zellularität wie mucinöse Tumore sind meistens FDG-negativ.

Die anderen Tumorentitäten, die in der Regel FDG-negativ sind (Prostata-, medulläre Schilddrüsen-, Leberzell- und Neuroendokrine Tumore) können aber, komplementär durch erhöhte Tumormarker (PSA, Calcitonin, AFP oder Chromogranin A) erkannt werden.

Noch weiter zu erforschen bleibt die Genauigkeit der PET/CT in der Früherkennung des Pankreas- und Mammakarzinoms sowie der Vorstufen des kolorektalen Karzinoms.

Wenn die PET/CT beim Mammakarzinom und kolorektalen Karzinom schon klinisch in der Ausbreitungsdiagnostik (Abb. 2), zur Therapiekontrolle sowie in der Nachsorge eingesetzt wird,¹³ kann man davon ausgehen, dass die PET/CT auch in der Früherkennung erfolgreich sein muss (Abb. 3, 4) – insbesondere wenn durch technischen Fortschritt räumliche und zeitliche Mittelungsartefakte (Partialvolumenartefakte) weiter minimiert und die Detektorempfindlichkeit und -ausbeute weiter optimiert wurden und werden.

Ausblick

Aufgrund der Empfindlichkeit auf molekularer Ebene ist die PET/CT der optischen Empfindlichkeit - sei es in der Endoskopie oder Mikroskopie - prinzipiell überlegen. Die hohe Sensitivität der PET/CT, die insbesondere in der spezifischen Rezeptordarstellung¹² zum Tragen kommt, übertrifft mit 10^{-11} - 10^{-12} mol/L bei Weitem auch die Nachweisempfindlichkeit der MRT (10^{-3} - 10^{-5} mol/L).¹⁴

Auch die Spezifität der PET/CT ist hoch und verbessert insbesondere beim Lungenrundherd deutlich die Spezifität der CT, ¹⁵so dass man auch lieber gleich ein PET/CT Multiorgan anstatt nur ein CT Lungen Screening anbieten sollte.¹⁶

Die radiopharmazeutische Entwicklung steht aber erst am Anfang, so dass die PET kombiniert mit CT oder MRT von allen bildgebenden Verfahren das größte Zukunftspotential haben sollte. Insofern ist Multiorgan Screening mit PET/CT eine Methode, die naturentsprechend des allumfassenden Charakters und der radiopharmazeutisch-technischen Möglichkeiten, das größte Anwendungs- und Entwicklungspotential von allen organspezifischen Methoden hat.

Auch mit Fortentwicklung laborchemischer und gentechnischer Methoden zur Krankheitsfrüherkennung ist eine molekular-morphologische Bildgebung erforderlich zur Bestätigung, Ausbreitungsdiagnostik und Therapiebeurteilung, so dass die Bedeutung der PET/CT zukünftig eher zu- als abnehmen wird.

Risiken und Nebenwirkungen

*Die Strahlenexposition (ca. 3.2 mSv bei Verwendung von 200 MBq Aktivität)¹⁷ liegt heute schon unter der von zwei Jahren natürlicher Hintergrundstrahlung (2.4 mSv/Jahr)¹⁸ und beträgt weniger als ein Sechstel der gesetzlich zugelassenen Grenzdosis (20 mSv/Jahr) für beruflich strahlenexponierte Personen. Da der Mensch mit Hintergrundstrahlung aufgewachsen ist und im Bereich < 200 mSv¹⁹ bzw. sogar < 500 mSv²⁰ keine Strahlenschäden nachgewiesen wurden, kann die PET/CT als nebenwirkungsfrei angesehen werden. - Ist man aber trotzdem geneigt, zu bilanzieren, muss man das hypothetische „worst-case“ Risiko, in 0.016% (0.005%/mSv*3.2 mSv)²⁰ in 15-20 Jahren einen strahleninduzierten Tumortod zu verursachen, gegen den potentiellen „best-case“ Nutzen aufwiegen, 70% der Bevölkerung vor einer onkologisch-kardiovaskulären Todesursache zu bewahren.²¹ Unverträglichkeitsreaktionen oder gar eine allergische Reaktion auf die Trägersubstanz FDG sind nicht bekannt und möglicherweise auch aufgrund der geringen Konzentration (im nmol-Bereich) nicht möglich.*

Forschung

Das Koloskopie-Screening wird derzeit in den USA, Schweiz, Polen, Italien, Hong Kong und Deutschland erprobt.²² In Deutschland sind derzeit schätzungsweise ca. 4 Millionen Screening Koloskopien durchgeführt wurden. Die bisherige Analyse bis einschließlich 2008 ergibt bei 2.821.392 Screening-Koloskopien ist in der Tabelle zusammengefasst:

Tab. 2: Schwerwiegendster histologischer Befund im Koloskopie-Screening von 2003-2008								
Screening	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Σ 2003-2008	
Teilnehmer	303.050	537.221	506.519	529.916	478.433	466.253	2.821.392	100%
mit Interventionen	72.898	142.295	144.259	158.716	165.355	172.067	851.025	30.2%
Hyperplastischer Polyp	22.322	44.510	43.924	48.026	51.009	57.386	267.177	9.5%
Adenom	tubullär	37.750	74.288	75.491	84.681	88.691	450.651	16.0%
	tubulovillös	9.275	17.288	17.745	17.876	15.963	93.663	3.3%
	villös	921	1.429	1.247	1.222	904	6.497	0.2%
schwere Dysplasie	868	1.523	2.023	2.434	4.152	4.076	15.076	0.5%
CA	1.762	3.257	3.829	4.477	4.636	4.565	17.961	0.6%

In 30.2% der Teilnehmer wurde mindestens eine Intervention (Polypektomie/Biopsie) durchgeführt. Es wurde nur das schwerwiegendste histologische Resultat pro Person ausgewertet – nicht das von zusätzlichen Biopsien oder Polypektomien. Das schwerwiegendste histologische Resultat ergab in 0.6% ein Karzinom und in 9.5% Schleimhaut. Das histologische Ergebnis der weniger schwerwiegenden Resultate weiterer Interventionen pro Person wurde nicht ausgewertet. - Bei 30.2% Intervention mit 0.6% Karzinom und 9.5% Schleimhaut liegt die Rate der unnötigen Interventionen ("Fehlbehandlungen") demnach zwischen 9.5-29.6%. Darüber hinaus ist die Screening-Koloskopie mit 0,217% Komplikationen behaftet. Um einen relevanten Effekt auf die kolorektale Karzinominzidenz oder –mortalität zu erzielen, wird eine Beteiligung von mindestens 25% der berechtigten Bevölkerung als erforderlich angesehen.²³ Diese Voraussetzung ist aber mit einer Beteiligung von <5% bundesweit²² bzw. 1.5% in Bayern²⁴ nicht erreicht. Hingegen scheint beim CT Lungen Screening zumindest bei Rauchern eine Reduktion der Mortalität von 20% erwiesen.^{16, 25}

Die PET/CT ist aufgrund des Multiorgan Screening Charakters und Wegfalls jeglicher Invasivität inklusive der Darmvorbereitung²⁶ attraktiver als die Koloskopie. Beim Multiorgan Screening Ansatz kann man von einer Entdeckungsrate von 5% relevanter Zufallsbefunde ausgehen,⁶ die mit zunehmendem Alter noch steigt. Somit werden ca. 5-mal mehr relevante Befunde außerhalb des Darmes als im Darm selbst erwartet. Aufgrund der hohen Spezifität der PET/CT sind selbst im ganzen Körper weniger falsch positive Befunde (< 2.6%)^{1-3, 6, 7} zu erwarten als Fehlbehandlungen in der Koloskopie (9.5-29.6%).²²

Falsch Positive (FP)

Die schlimmste Nebenwirkung eines falsch positiven Darmbefundes in der PET/CT wäre auch nur eine Koloskopie. Prinzipiell ist die PET/CT aber basierend auf dem Nachweis auf molekularer Ebene der üblichen Mikroskop-Histologie überlegen – und das sogar in vivo, so dass hier die Dignität bzw. Relevanz von kolorektalen Schleimhauthyperplasien und

Adenomen neuartig(!) definiert werden kann über den Zucker-Energieverbrauch, der die Wachstumsrate widerspiegelt. Die FDG-PET/CT verspricht somit, nur relevante d.h. proliferative und damit polypektomie-/biopsiewürdige Befunde mit erhöhtem Zuckerstoffwechsel anzuzeigen, so dass unnötige Koloskopien mit Darmreinigungen, Sedierungen, Polypektomien, histologische Untersuchungen und engmaschige Kontrollen, etc. vermieden werden können.

Falsch Negative (FN)

Für eine negative Koloskopie gibt es keinen Goldstandard. Es gibt Studien mit einer Zweitkoloskopie, die gezeigt haben, dass auch die Koloskopie falsch negativ sein kann. Die Sensitivität der Koloskopie ist abhängig (a) von der Güte der Darmreinigung, (b) von der Anatomie des Darmes, (c) von dem Gelingen, das Coecum zu erreichen, und (d) vom Untersucher.

Bei der PET/CT hängt die Sensitivität nur von den intrinsischen Faktoren, Größe und FDG-Aufnahme des Tumors, ab. Wie vom Melanom her bekannt ist, kann die Größe durch entsprechende FDG-Aufnahme kompensiert werden („hot-spot“ Phänomen). Läsionen unter 5 mm gehen aber bei der Auflösung jetziger Geräte in der räumlichen und zeitlichen Mittelung unter. Es kann aber auch an der geringen Proliferationsrate liegen, dass ein Adenom FDG-negativ.

Die klinische Relevanz von Läsionen unter 5 mm und ohne Zuckerumsatz, d.h. ohne Zellproliferation, geht mit zunehmendem Alter, zunehmender Komorbidität und/oder Verkürzung des Screening-Intervalls gegen Null, und ist somit relativ.

Sollte sich - bei der geringen Wahrscheinlichkeit der malignen Transformation (0.25%)^{27, 28} - aus PET-okkulten Adenomen, d.h. aus Adenomen ohne erhöhten Zuckerstoffwechsel überhaupt ein Karzinom in 10 Jahren entwickeln, sollte dieses im Intervall-Screening dann beim nächsten Mal der PET/CT bei 100% Detektionsrate nicht entgehen und immer noch heilbar sein.²⁹

Die PET/CT erscheint aufgrund des Multiorgan Screening Ansatzes „alternativlos“. - Trotzdem ist zu erforschen, ob die PET/CT wie die CT-Colonographie³⁰⁻³² neben dem Hämoccult-Test zur Früherkennung des kolorektalen Karzinoms in Leitlinien³³ empfohlen werden kann.

So ist anhand der Histologie mit einer normierten 5 Stufenklassifikation³⁴ zu ermitteln, ob (a) eine negative PET/CT eine zusätzliche Screening-Koloskopie überflüssig macht oder ob (b)

das kolorektale Screening-Programm bzgl. Intervall und Modalität entsprechend zu ändern ist. Denkbar ist auch, mit 55 Jahren eine Koloskopie und mit 65 Jahren eine PET/CT durchführen zu lassen.

Vorarbeiten sind vielversprechend (Abb. 5),^{26,35-46} so dass nach der retrospektiven Pilotstudie²⁶ nun auch prospektive Studien an asymptomatischen Personen mit der PET/CT als Weiterentwicklung der CT gerechtfertigt erscheinen – so wie sie auch zahlreich und hochrangig für die CT-Colonographie publiziert³⁰⁻³² und auch vom Bundesamt für Strahlenschutz sogar mit höherer Dosis (4.5 mSv vs. 3.2 mSv) zur Medizinischen Forschung genehmigt wurden.⁴⁷

Spenden möglich unter:

Stiftung Multiorgan Screening
Walhallastr. 2
80639 München
www.multiorganscreening.org

Deutsche Bank München
BLZ: 700 700 24
Kto: 211 1193 60
IBAN: DE0470070024 0211119360
BIC: DEUTDEDBMUC

Tab. 1: PET/CT: Leistungsumfang in der Früherkennung (Konvergenz statt Diversifizierung)						
kardiovaskulär	Herzmuskel			Kardiologe		
	Kammergröße			Kardiologe		
	Pleuraerguß			Kardiologe		
	Arteriosklerose	Aorta abdominalis		Radiologe		
	Verkalkung	Herzkranzgefäße		Kardiologe Radiologe		
		A. Carotis		Hausarzt		
		Beckengefäße		Hausarzt		
		Nierenarterien		Internist		
Aneurysma	Hauptschlagader		Hausarzt			
onkologisch	Organ	Haut	Melanom	Dermatologe Hausarzt		
		HNO	Zunge	HNO-Arzt		
			Mundhöhle	HNO-Arzt		
			Oropharynx	HNO-Arzt		
			Nasopharynx	HNO-Arzt		
			Hypopharynx	HNO-Arzt		
			Larynx	HNO-Arzt		
		Schilddrüse		Hausarzt Internist Nuklearmediziner		
		Lunge		Radiologe		
		Pleura		Radiologe		
		Gallengangssystem		Hausarzt		
		Bauchspeicheldrüse		Gastroenterologe		
		Lymphsystem		Internist		
		Niere (bedingt im CT)		Urologe		
		Gastrointestinal-Trakt	Speiseröhre	Gastroenterologe		
			Magen (bedingt)	Gastroenterologe		
			Dünndarm	Radiologe		
			Dickdarm	Gastroenterologe		
			Mastdarm	Hausarzt		
		Skelett		Nuklearmediziner		
		gynäkolog. Tumore	Brust*	Gynäkologe Radiologe		
			Eierstock	Gynäkologe		
			Gebärmutter	Gynäkologe		
			Cervix	Gynäkologe		
			Vagina	Gynäkologe		
		urologische Tumore	Prostata*	Urologe		
			Hoden	Urologe		
		Weichteiltumore	Sarkome	Onkologe		
		allgemeinen	Schmerz	Gelenksarthrosen	Schulter	Orthopäde
					Facettengelenke	Orthopäde
					Hüftgelenke	Orthopäde
				Knochen/Bandscheibe	Halswirbelsäule	Hausarzt
Lendenwirbelsäule	Orthopäde					
Prädisposition	Divertikel			Divertikulitis	Gastroenterologe	
	Gallenblasensteine		Pankreatitis	Hausarzt		
	Osteoporose		Frakturen	Hausarzt		

*PSA-Wert- Bestimmung und Mammographie, wenn nicht durch PET schon abgedeckt, sind in gleicher Sitzung noch extra vorzunehmen

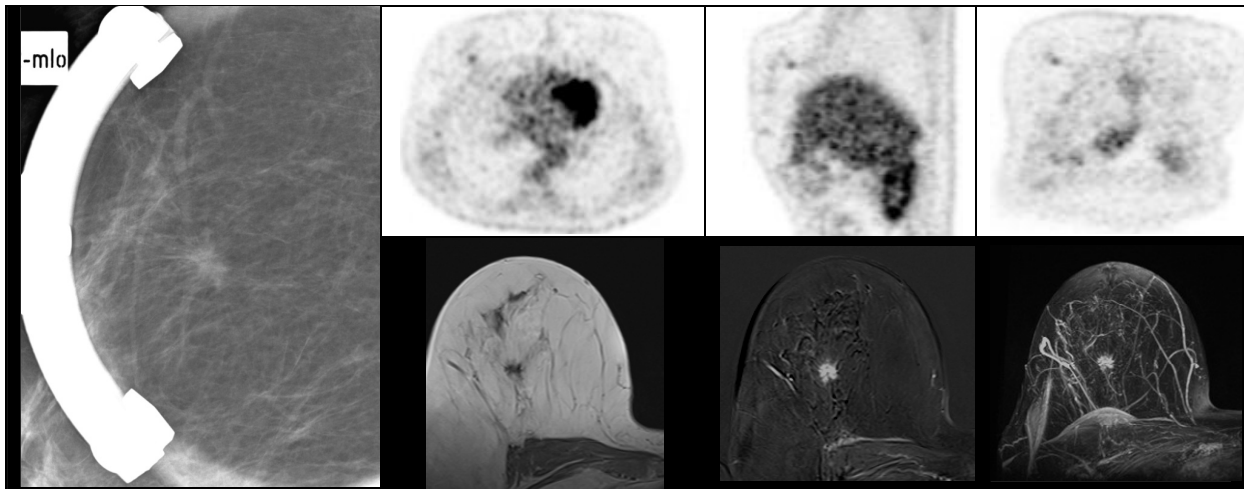


Abb. 1: Frühkarzinom der Mamma: PET vs. MRT

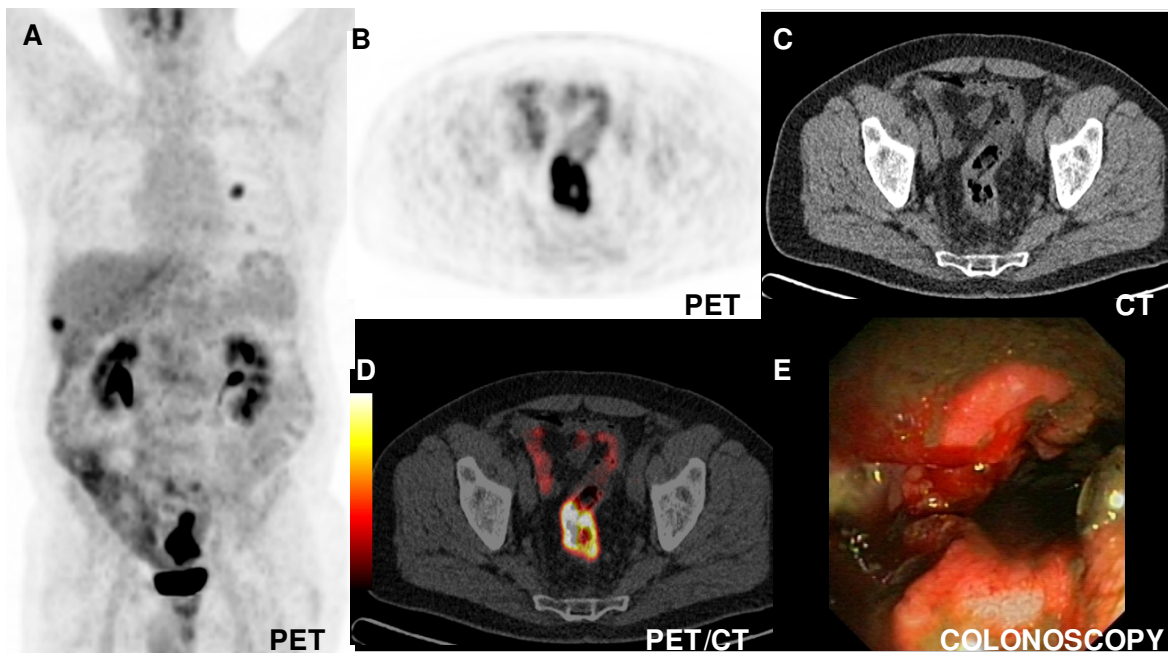


Abb. 2: Kolorektales Karzinom mit Lungen- und Leberfiliae.

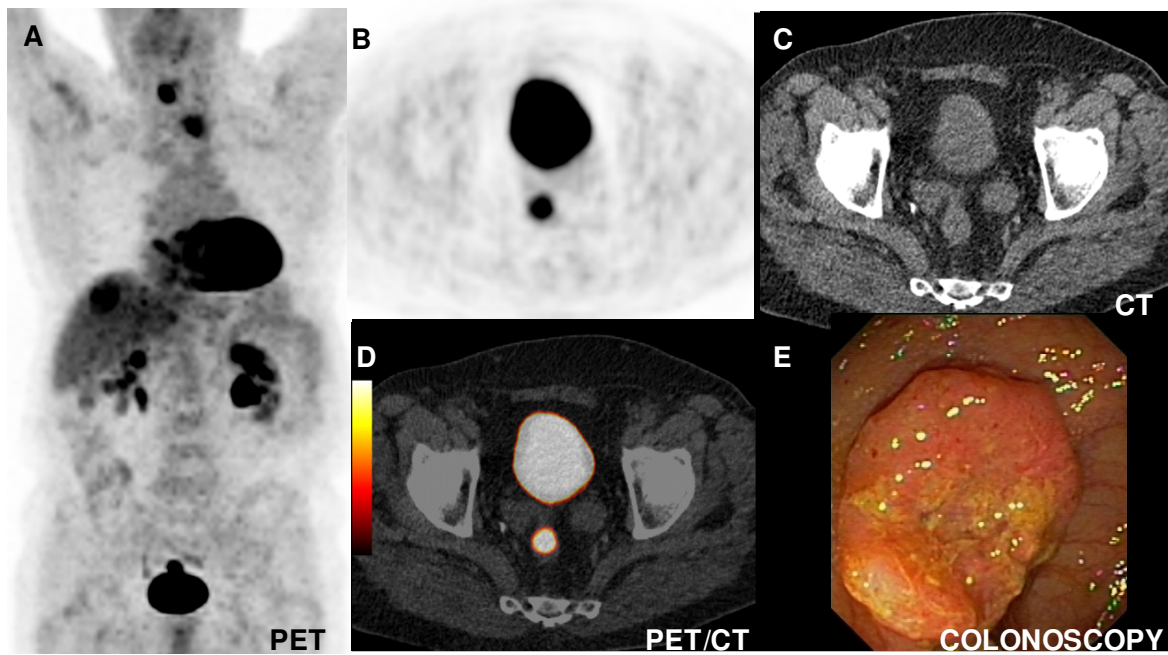


Abb. 3: Kolorektales Karzinom als Zufallsbefund eines Patienten mit reseziertem Ösophaguskarzinom mit neuen Lymphknotenmetastasen und neuer Lebermetastase.

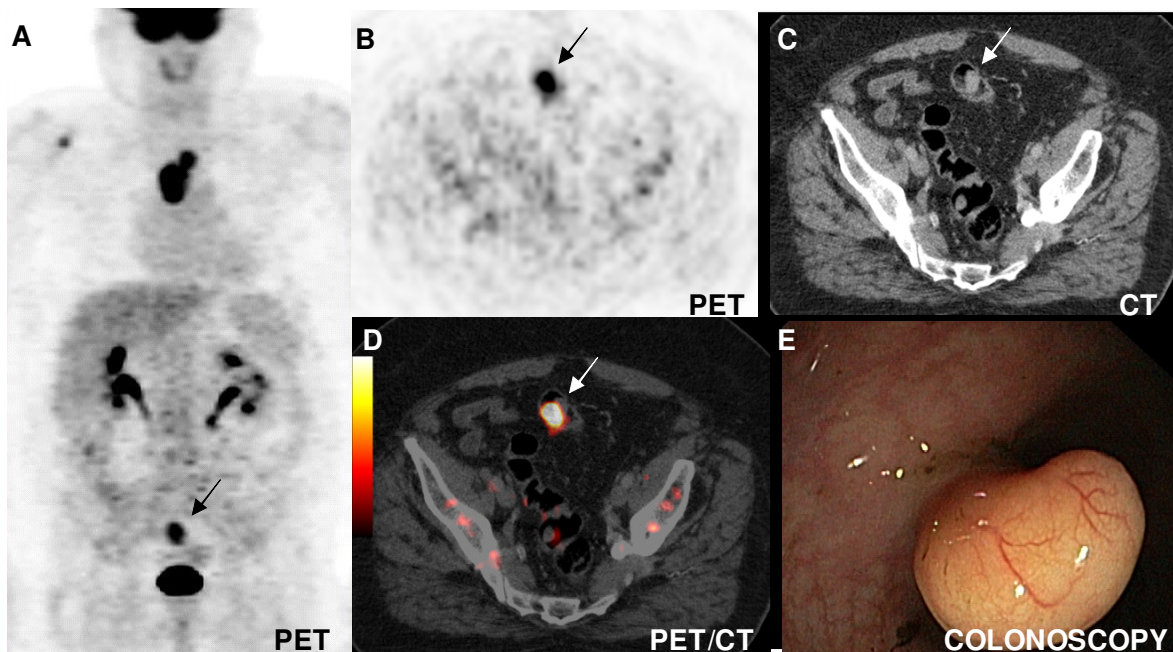


Abb. 4: Adenom (mit niedriggradiger Dysplasie) im Sigma als Zufallsbefund bei einem Patienten mit Ösophaguskarzinom und lokoregionären Lymphknotenmetastasen.

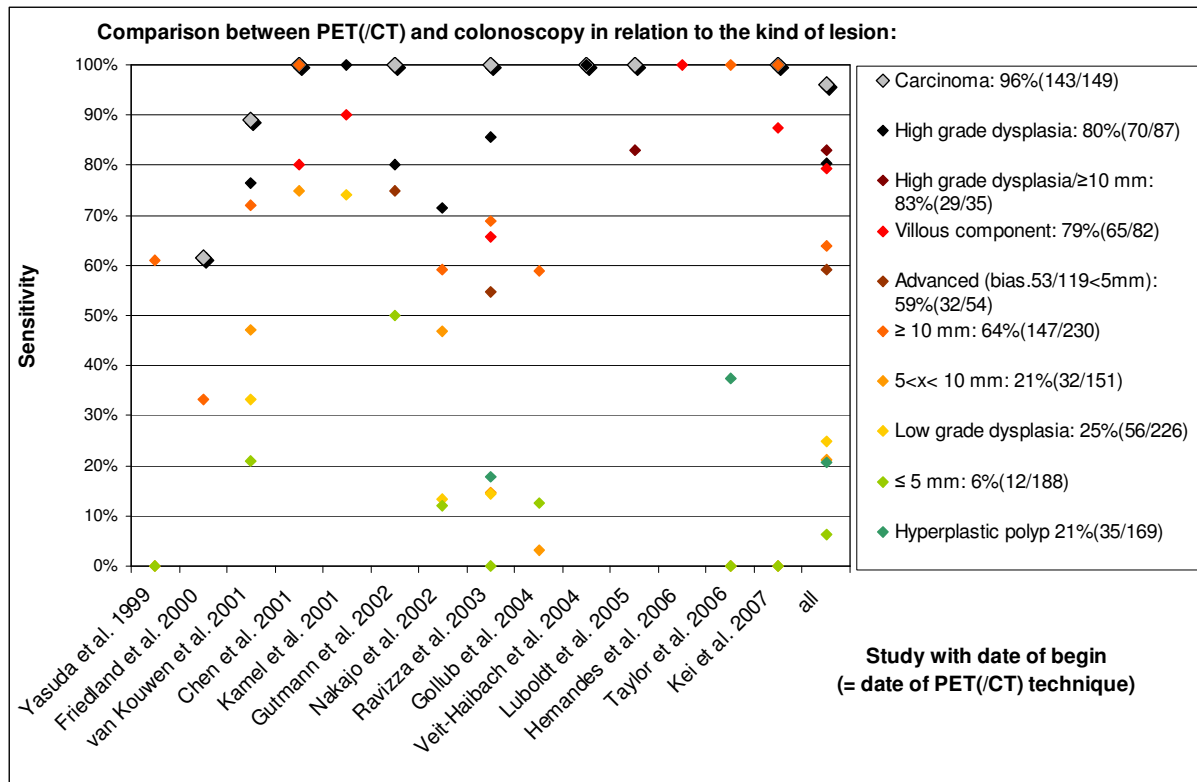


Abb. 5: PET(/CT) Sensitivität in Abhängigkeit von der technischen Entwicklung (1999-2007) und der Histologie bzw. Größe des Befundes.^{26,35-46} Eine Vereinheitlichung des Histologiebefundes nach zu einer 5-stufen Skala nach Wien-Klassifikation erscheint vorteilhaft.³⁴

Literatur

1. Agress H, Jr., Cooper BZ. Detection of clinically unexpected malignant and premalignant tumors with whole-body FDG PET: histopathologic comparison. *Radiology*. 2004; 230:417-22.
2. Shen YY, Su CT, Chen GJ, Chen YK, Liao AC, Tsai FS. The value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with the additional help of tumor markers in cancer screening. *Neoplasma*. 2003; 50:217-21.
3. Ishimori T, Patel PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J Nucl Med*. 2005; 46:752-7.
4. Kojima S, Zhou B, Teramukai S, et al. Cancer screening of healthy volunteers using whole-body 18F-FDG-PET scans: The Nishidai clinic study. *Eur J Cancer*. 2007; 43:1842-8.
5. Nishizawa S, Kojima S, Teramukai S, et al. Prospective evaluation of whole-body cancer screening with multiple modalities including [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a healthy population: a preliminary report. *J Clin Oncol*. 2009; 27:1767-73.
6. Choi JY, Lee KS, Kwon OJ, et al. Improved detection of second primary cancer using integrated [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for initial tumor staging. *J Clin Oncol*. 2005; 23:7654-9.
7. Even-Sapir E, Lerman H, Gutman M, et al. The presentation of malignant tumours and pre-malignant lesions incidentally found on PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33:541-52.
8. Ide M. Cancer screening with FDG-PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 50:23-7.
9. Minamimoto R, Senda M, Uno K, et al. Performance profile of FDG-PET and PET/CT for cancer screening on the basis of a Japanese Nationwide Survey. *Ann Nucl Med*. 2007; 21:481-98.
10. Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, et al. The impact of positron emission tomography (PET) on expected management during cancer treatment: findings of the National Oncologic PET Registry. *Cancer*. 2009; 115:410-8.
11. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360:1531-9.
12. Luboldt HJ, Fornara P, Weissbach L, Wirth M, Lorenz W, Rubben H. Systematic development of a guideline for early detection of prostate cancer: the German way in the evidence gap. *Eur Urol*. 2004; 46:725-30.
13. 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; 53:224-44.
14. Loeffler W. PET/CT: From the idea to High-Definition-PET. 6 Berliner PET/CT Symposium, 2008, (12), 1910-2.
15. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet*. 2003; 362:593-7.
16. Russi EW. Lung cancer screening has the potential to save lives, but shall we do it? *Swiss Med Wkly* 1318; 2011:13185.
<http://www.smw.ch/content/smw-2011-13185/> (accessed: 06.06.2011)
<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/noteworthy-trials/nlst> (accessed: 06.06.2011)
17. Hays MT, Watson EE, Thomas SR, Stabin M. MIRD dose estimate report no. 19: radiation absorbed dose estimates from (18)F-FDG. *J Nucl Med*. 2002; 43:210-4.
18. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation;. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, With Scientific Annexes. New York, NY: United Nations, 2007. <http://www.unscear.org/> (accessed: 06.06.2011)
19. Heidenreich WF, Paretzke HG, Jacob P. No evidence for increased tumor rates below 200 mSv in the atomic bomb survivors data. *Radiat Environ Biophys*. 1997; 36:205-7.

20. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res.* 2003; 160:381-407.
21. Becker N, Wahrendorf J. *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990.* Springer, Berlin Heidelberg New York 1998.
http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_2.html (accessed: 06.06.2011)
22. Central Institute of Ambulatory Health Care in Germany Scientific evaluation of screening colonoscopy in Germany, 6th annual report [in German].
http://www.zi-berlin.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/Darmkrebsfrueherk_Bericht.pdf (accessed: 06.06.2011).
23. Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Sturmer T. Reduction of clinically manifest colorectal cancer by endoscopic screening: empirical evaluation and comparison of screening at various ages. *Eur J Cancer Prev.* 2005; 14:231-7.
24. Mansmann U, Crispin A, Henschel V, et al. Epidemiology and quality control of 245 000 outpatient colonoscopies. *Dtsch Arztebl Int.* 2008; 105:434-40.
25. Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology.* 2010; 258:243-53.
<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/noteworthy-trials/nlst> (accessed: 06.06.2011)
26. Luboldt W, Volker T, Wiedemann B, et al. Detection of relevant colonic neoplasms with PET/CT: promising accuracy with minimal CT dose and a standardised PET cut-off. *Eur Radiol* 2010; 20:2274-85.
<http://www.springerlink.com/content/bn8608v3m765m423/fulltext.pdf> (accessed: 06.06.2011)
27. Eide TJ. Natural history of adenomas. *World J Surg.* 1991; 15:3-6.
28. Nusko G, Mansmann U, Partzsch U, et al. Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. *Endoscopy.* 1997; 29:626-31.
29. Desch CE, Benson AB, 3rd, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2005; 23:8512-9.
30. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med.* 2003; 349:2191-200.
31. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2007; 357:1403-12.
32. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med.* 2008; 359:1207-17.
33. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology.* 2008; 134:1570-95.
<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0016-5085/PIIS0016508508002321.pdf> (accessed: 06.06.2011)
34. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut.* 2000; 47:251-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1728018/pdf/v047p00251.pdf> (accessed: 06.06.2011)
35. Yasuda S, Ide M, Fujii H, et al. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Br J Cancer.* 2000; 83:1607-11.
36. Friedland S, Soetikno R, Carlisle M, Taur A, Kaltenbach T, Segall G. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography has limited sensitivity for colonic adenoma and early stage colon cancer. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61:395-400.
37. van Kouwen MC, Nagengast FM, Jansen JB, Oyen WJ, Drenth JP. 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects clinical relevant adenomas of the colon: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2005; 23:3713-7.
38. Chen YK, Kao CH, Liao AC, Shen YY, Su CT. Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: the role of FDG PET scan. *Anticancer Res.* 2003; 23:4357-61.

39. Kamel EM, Thumshirn M, Truninger K, et al. Significance of incidental 18F-FDG accumulations in the gastrointestinal tract in PET/CT: correlation with endoscopic and histopathologic results. *J Nucl Med.* 2004; 45:1804-10.
40. Gutman F, Alberini JL, Wartski M, et al. Incidental colonic focal lesions detected by FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2005; 185:495-500.
41. Nakajo M, Jinnouchi S, Tashiro Y, Shirahama H, Sato E, Koriyama C. Effect of clinicopathologic factors on visibility of colorectal polyps with FDG PET. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192:754-60.
42. Ravizza D, Bartolomei M, Santoro L, et al. Positron emission tomography for the detection of colorectal adenomas. *Dig Liver Dis* 2009; 42:185-90.
43. Gollub MJ, Akhurst T, Markowitz AJ, et al. Combined CT colonography and 18F-FDG PET of colon polyps: potential technique for selective detection of cancer and precancerous lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188:130-8.
44. Veit-Haibach P, Kuehle CA, Beyer T, et al. Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography. *Jama.* 2006; 296:2590-600.
45. Hemandas AK, Robson NK, Hickish T, Talbot RW. Colorectal tubulovillous adenomas identified on fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography scans. *Colorectal Dis.* 2008; 10:386-9.
46. Taylor SA, Bomanji JB, Manpanzure L, et al. Nonlaxative PET/CT colonography: feasibility, acceptability, and pilot performance in patients at higher risk of colonic neoplasia. *J Nucl Med* 2010; 51:854-61.
47. Graser A, Stieber P, Nagel D, et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut.* 2009; 58:241-8.