

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel

Systematischer Review und Metaanalyse über die Wertigkeit von  
CT, EUS, MRT und PET-CT zur Beurteilung von Lymphknotenmetastasen bei  
Patienten mit Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom  
unter Mitanalyse des eigenen Patientenguts

Dissertation

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

vorgelegt von  
Maximilian Maria Rieband

2018

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Daniel Vallböhmer

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Matthias Schauer

# Widmung

*Ich widme diese Arbeit meinen Eltern  
Dr. Heinz Christian Rieband und Dr. Gabriele Luise Rieband.*

# Zusammenfassung

Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom haben einen hohen Anteil an den Krebssterbefällen in Deutschland. Da sie zu einer frühen lymphatischen Metastasierung neigen, spielt gerade der Lymphknotenstatus eine entscheidende Rolle für das therapeutische Prozedere und die Prognose des Patienten. Entsprechend erhalten Patienten in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus ein multimodales Therapiekonzept oder werden primär operiert. Die bisherigen *Staging*untersuchungen zur prätherapeutischen Detektion von Lymphknotenmetastasen erscheinen bei allen drei Tumorentitäten bislang unbefriedigend.

In diesem systematischen Review und dieser Metaanalyse geht es um die Wertigkeit von CT, EUS, PET-CT und MRT zur Beurteilung von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom unter Mitanalyse eines eigenen Patientenguts.

Es wurden Studien der Jahre 2000-2014 aus *PubMed* ausgewertet und auf ihre Relevanz hin untersucht. Goldstandard stellte die postoperative Histologie dar. Zur genaueren Einordnung der Ergebnisse wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Außerdem wurden Patientendaten der Uniklinik Düsseldorf ausgewertet und mit der Metaanalyse verglichen.

Beim Ösophaguskarzinom ergab die Metaanalyse jeweils für CT, EUS und PET-CT eine Sensitivität von 55%, 74%, und 49% und eine Spezifität von 69%, 73,5%, und 86%. Im Vergleich dazu lagen nach Auswertung der Patientendaten eine Sensitivität von 70%, 73%, und eine Spezifität von 65%, 54%, für jeweils CT und EUS vor.

Die Metaanalyse beim Magenkarzinom zeigte für CT, EUS und PET-CT eine *gepoolte* Sensitivität von jeweils 72%, 68% und 48% sowie Spezifität von 82,5%, 81% und 92%. Die Patientendaten liefern Daten zu CT und EUS. Die Sensitivität zu den beiden Methoden beträgt 65% und 68% und die Spezifität 61,5% und 50%.

Die *gepoolte* Sensitivität für jeweils CT, EUS und MRT lauten beim Rektumkarzinom 60%, 60%, 77% und die jeweilige Spezifität 65%, 81%, 66%. Bei den Daten aus Düsseldorf zeigt sich eine Sensitivität für jeweils CT, EUS und MRT von 60%, 43%, 38% sowie eine Spezifität von jeweils 73,5%, 73% und 74%.

Die Ergebnisse sind für alle bildgebenden Verfahren schlecht bis moderat. In der Subgruppenanalyse wurde keine Steigerung der diagnostischen Wertigkeit der Verfahren im Verlauf der Zeit festgestellt.

Die Metaanalyse zeigt, dass es bisher keinen Fortschritt der bildgebenden Verfahren in der Beurteilung von Lymphknotenmetastasen gibt. Entsprechend sollten die bisherigen Verfahren optimiert werden. Zudem wären Untersuchungen in Hinblick auf die Kombination von bildgebenden Verfahren sinnvoll. Schließlich könnten Biomarker eine weitere Alternative darstellen.

## Abstract

Esophageal, gastric and rectal carcinomas account for a high proportion of cancer deaths in Germany. Since they are prone to early lymphatic metastasis, it is precisely the lymph node status that plays a crucial role in the patient's therapeutic procedure and prognosis. Accordingly, depending on the lymph node status, patients receive a multimodal therapy concept or are primarily operated on. The previous staging examinations for pretherapeutic detection of lymph node metastases appear to be unsatisfactory in all three tumor entities.

This systematic review and meta-analysis examines the value of CT, EUS, PET-CT, and MRI to assess lymph node metastases in patients with esophageal, gastric, and rectal carcinoma with co-analysis of their own patient population.

Studies from the years 2000-2014 from PubMed were evaluated and examined for their relevance. Gold standard represented postoperative histology. Subgroup analyzes were performed to better classify the results. In addition, patient data from the University of Düsseldorf were evaluated and compared with the meta-analysis.

For esophageal carcinoma, the meta-analysis revealed a sensitivity of 55%, 74%, and 49%, and a specificity of 69%, 73.5%, and 86% for CT, EUS, and PET-CT, respectively. By comparison, the patient data showed a sensitivity of 70%, 73%, and a specificity of 65%, 54%, for each CT and EUS.

Gastric cancer meta-analysis showed a pooled sensitivity of 72%, 68%, and 48% for each of CT, EUS, and PET-CT, as well as 82.5%, 81%, and 92% specificity, respectively. The patient data provide data on CT and EUS. The sensitivity to the two methods is 65% and 68% and the specificity 61.5% and 50%.

The pooled sensitivity for each CT, EUS and MRI for rectal cancer is 60%, 60%, 77% and the specificity 65%, 81%, 66%. The data from Dusseldorf shows a sensitivity for CT, EUS and MRI of 60%, 43%, 38% and a specificity of 73.5%, 73% and 74%, respectively.

The results are poor to moderate for all imaging modalities. Subgroup analysis showed no increase in the diagnostic value of the procedures over time.

The meta-analysis shows that so far there is no progress of the imaging techniques in the evaluation of lymph node metastases. Accordingly, the previous methods should be optimized. In addition, investigations with regard to the combination of imaging techniques would be useful. Finally, biomarkers could be another alternative.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung	<b>MDCT</b>	Multidetector-CT
<b>Acc</b>	<i>Accuracy</i>	<b>miRNS</b>	mikrosomale Ribonukleinsäure
<b>APR:</b>	Abdominoperineale Resektion	<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>AUC</b>	<i>Area under the curve</i>	<b>MSCT</b>	Multislice-CT
<b>c</b>	klinisch präoperativ	<b>MTA1</b>	<i>Metastasis-associated gene 1</i>
<b>CEA</b>	<i>carcinoembryonic antigen</i>	<b>MUC-2</b>	Muzin 2
<b>CEACAM7-2</b>	<i>carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules 7-2</i>	<b>N-Stadium</b>	Lymphknotenstatus
<b>CK20</b>	Zytokeratin 20	<b>NPV</b>	Negativer prädiktiver Wert
<b>CT</b>	Computertomographie	<b>NY-ESO-1</b>	<i>New York esophageal squamous cell carcinoma-1</i>
<b>DNS</b>	Desoxy- ribonukleinsäure	<b>p</b>	histologisch postoperativ
<b>DOR</b>	<i>Diagnostic odds ratio</i>	<b>PETCT</b>	Positronen-Emissions-Tomographie- Computertomographie
<b>EMR</b>	Endoskopische Mukosaresektion	<b>PPV</b>	Positiver prädiktiver Wert
<b>ESD</b>	Endoskopische Submukosadissektion	<b>Se</b>	Sensitivität
<b>EUS</b>	Endoskopischer Ultraschall	<b>Sp</b>	Spezifität
<b>FAP</b>	Familiäre adenomatöse polyposis	<b>SROC</b>	<i>Summary receiving operating characteristics</i>
<b>FN</b>	Falsch negativer Wert	<b>T-Stadium</b>	Tumorstadium
<b>FNA</b>	Feinnadelaspiration	<b>TEM</b>	Transanale endoskopische Mikrochirurgie
<b>FP</b>	Falsch positiver Wert	<b>TIS</b>	Carcinoma in situ
<b>G1-4</b>	<i>Grading</i>	<b>TN</b>	Richtig negativer Wert
<b>GABA</b>	$\gamma$ -Aminobuttersäure	<b>TP</b>	Richtig positiver Wert
<b>HNPCC</b>	hereditäres non-poly- pöses Kolonkarzinom	<b>UKD</b>	Uniklinikum Düsseldorf
<b>LYVE-1</b>	<i>lymphatic endothelial hyaluronan receptor-1</i>	<b>USPIO</b>	<i>Ultrasmall Superpara magnetic Iron Oxide</i>
<b>M-Stadium</b>	Fernmetastasenstadium		

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Ösophaguskarzinom .....	1
1.1.1	Überblick.....	1
1.1.2	Klassifikation und Prognose .....	3
1.1.3	Diagnostik und <i>Staging</i> .....	5
1.1.4	Therapie.....	6
1.1.5	Zusammenfassung .....	7
1.2	Magenkarzinom .....	8
1.2.1	Überblick.....	8
1.2.2	Klassifikation und Prognose .....	10
1.2.3	Diagnostik und <i>Staging</i> .....	12
1.2.4	Therapie.....	14
1.2.5	Zusammenfassung .....	16
1.3	Rektumkarzinom.....	17
1.3.1	Überblick.....	17
1.3.2	Klassifikation und Prognose .....	19
1.3.3	Diagnostik und <i>Staging</i> .....	21
1.3.4	Therapie.....	22
1.3.5	Zusammenfassung .....	23
1.4	Hinführung zur Fragestellung .....	23
1.5	Fragestellung .....	25
2	Material und Methoden .....	26
2.1	Metaanalyse und Systematischer Review .....	26
2.1.1	Suchstrategie und Studienauswahl .....	26
2.1.2	Datengewinnung .....	27
2.1.3	Statistische Analyse .....	27
2.2	Patientenkollektiv Universitätsklinikum Düsseldorf .....	30
2.2.1	Patientenauswahl .....	30
2.2.2	Datengewinnung .....	30
2.2.3	Statistische Analyse .....	30

3	Ergebnisse .....	31
3.1	Metaanalyse .....	31
3.1.1	Studienauswahl und Charakteristika .....	31
3.1.2	Qualität der Studien.....	44
3.1.3	Diagnostische Wertigkeit .....	45
3.1.4	Subgruppenanalyse .....	68
3.2	Patientenkollektiv Universitätsklinikum Düsseldorf .....	74
3.2.1	Patientenauswahl und Charakteristika .....	74
3.2.2	Diagnostische Wertigkeit.....	80
3.3	Gegenüberstellung von Metaanalyse und Patientenkollektiv .....	86
3.3.1	Metaanalyse .....	95
3.3.2	Patientendaten .....	99
4	Diskussion .....	102
4.1	Ösophaguskarzinom .....	103
4.2	Magenkarzinom .....	106
4.3	Rektumkarzinom.....	109
5	Schlussfolgerungen .....	112
6	Literatur .....	113

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Studiencharakteristika Ösophaguskarzinom Teil 1 .....	32
Tabelle 2 Studiencharakteristika Ösophaguskarzinom Teil 2 .....	33
Tabelle 3 Studiencharakteristika Magenkarzinom Teil 1 .....	36
Tabelle 4 Studiencharakteristika Magenkarzinom Teil 2 .....	38
Tabelle 5 Studiencharakteristika Rektumkarzinom Teil 1.....	41
Tabelle 6 Studiencharakteristika Rektumkarzinom Teil 2.....	42
Tabelle 7 Ösophaguskarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen prospektiven und retrospektiven Studien bei CT und EUS .....	68
Tabelle 8 Ösophaguskarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen Studien aus Asien und Studien aus dem Rest der Welt bei CT und EUS .....	69
Tabelle 9 Ösophaguskarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen Studien aus den Jahren 2007-2014 und Studien aus den Jahren 2000-2006 bei CT und EUS .....	69
Tabelle 10 Magenkarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen prospektiven und retrospektiven Studien bei CT und EUS .....	70
Tabelle 11 Magenkarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen Studien aus Asien und Studien aus dem Rest der Welt bei CT und EUS .....	71
Tabelle 12 Magenkarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen Studien aus den Jahren 2007-2014 und Studien aus den Jahren 2000-2006 bei CT und EUS .....	71
Tabelle 13 Rektumkarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen prospektiven und retrospektiven Studien bei CT, EUS und MRT .....	72
Tabelle 14 Rektumkarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen Studien aus Asien und Studien aus dem Rest der Welt bei EUS und MRT .....	73
Tabelle 15 Rektumkarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen Studien aus den Jahren 2007-2014 und Studien aus den Jahren 2000-2006 bei EUS und MRT .....	73
Tabelle 16 Patientencharakteristika der Patienten mit Ösophaguskarzinom .....	75
Tabelle 17 Patientencharakteristika der Patienten mit Magenkarzinom .....	77
Tabelle 18 Patientencharakteristika der Patienten mit Rektumkarzinom .....	79
Tabelle 19 Übersicht Ösophaguskarzinom .....	87
Tabelle 20 Übersicht Magenkarzinom.....	89
Tabelle 21 Übersicht Rektumkarzinom .....	91
Tabelle 22 <i>Gepoolte</i> Daten Metaanalyse und Patientendaten im Vergleich als Übersicht Teil 1.....	93
Tabelle 23 <i>Gepoolte</i> Daten Metaanalyse und Patientendaten im Vergleich als Übersicht Teil 2.....	94

# Abbildungsverzeichnis

Endoskopisches Bild eines Ösophaguskarzinoms .....	2
TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach UICC 2010 .....	3
Stadieneinteilung der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach UICC 2010 .....	4
Darstellung der verschiedenen Felder der Lymphadenektomie und der Lokalisation von Lymphknoten bei der Ösophagektomie .....	7
Endoskopisches Bild eines Magenkarzinoms .....	9
TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms nach UICC 2010 .....	11
Stadieneinteilung des Magenkarzinoms nach UICC 2010 .....	12
Lymphknotenstationen des Magenkarzinoms nach der <i>Japanese Gastric Cancer Association</i> .....	15
Endoskopisches Bild eines Rektumkarzinoms .....	18
TNM-Klassifikation des Rektumkarzinoms nach UICC 2010 .....	19
Stadieneinteilung der kolorektalen Karzinome nach UICC 2010 .....	20
Entstehung von Lymphknotenmetastasen .....	24
Vierfeldertafel .....	28
Flussdiagramm zur Metaanalyse beim Ösophaguskarzinom.....	31
Flussdiagramm zur Metaanalyse beim Magenkarzinom .....	35
Flussdiagramm zur Metaanalyse beim Rektumkarzinom.....	40
<i>Risk of Bias</i> der Studien zum Ösophaguskarzinom .....	44
<i>Risk of Bias</i> der Studien zum Magenkarzinom .....	44
<i>Risk of Bias</i> der Studien zum Rektumkarzinom .....	44
Sensitivität der CT beim Ösophaguskarzinom .....	46
Sensitivität des EUS beim Ösophaguskarzinom.....	46
Sensitivität der PET-CT beim Ösophaguskarzinom .....	47
Spezifität der CT beim Ösophaguskarzinom.....	47
Spezifität des EUS beim Ösophaguskarzinom .....	48
Spezifität der PET-CT beim Ösophaguskarzinom.....	48
<i>Diagnostic odds ratio</i> der CT beim Ösophaguskarzinom .....	49
<i>Diagnostic odds ratio</i> des EUS beim Ösophaguskarzinom.....	49
<i>Diagnostic odds ratio</i> der PET-CT beim Ösophaguskarzinom .....	50
<i>Summary receiver operating characteristics</i> Kurve der CT beim Ösophaguskarzinom.....	50
<i>Summary receiver operating characteristics</i> Kurve des EUS beim Ösophaguskarzinom .....	51
<i>Summary receiver operating characteristics</i> Kurve der PET-CT beim Ösophaguskarzinom.....	51
Sensitivität der CT beim Magenkarzinom.....	52
Sensitivität des EUS beim Magenkarzinom .....	53
Sensitivität der PET-CT beim Magenkarzinom .....	53
Sensitivität der MRT beim Magenkarzinom .....	54
Spezifität der CT beim Magenkarzinom .....	54
Spezifität des EUS beim Magenkarzinom .....	55
Spezifität der PET-CT beim Magenkarzinom .....	55
Spezifität der MRT beim Magenkarzinom .....	56
<i>Diagnostic odds ratio</i> der CT beim Magenkarzinom.....	56
<i>Diagnostic odds ratio</i> des EUS beim Magenkarzinom .....	57
<i>Diagnostic odds ratio</i> der PET-CT beim Magenkarzinom .....	57
<i>Diagnostic odds ratio</i> der MRT beim Magenkarzinom .....	58
<i>Summary receiver operating characteristics</i> Kurve der CT beim Magenkarzinom .....	58

<i>Summary receiver operating characteristics</i> Kurve des EUS beim Magenkarzinom.....	59
<i>Summary receiver operating characteristics</i> Kurve der PET-CT beim Magenkarzinom .....	59
<i>Summary receiver operating characteristics</i> Kurve der MRT beim Magenkarzinom.....	60
Sensitivität der CT beim Rektumkarzinom .....	61
Sensitivität des EUS beim Rektumkarzinom .....	61
Sensitivität der MRT beim Rektumkarzinom .....	62
Spezifität der CT beim Rektumkarzinom .....	62
Spezifität des EUS beim Rektumkarzinom.....	63
Spezifität der MRT beim Rektumkarzinom.....	63
<i>Diagnostic odds ratio</i> der CT beim Rektumkarzinom .....	64
<i>Diagnostic odds ratio</i> des EUS beim Rektumkarzinom.....	64
<i>Diagnostic odds ratio</i> der MRT beim Rektumkarzinom.....	65
<i>Summary receiver operating characteristics</i> Kurve der CT beim Rektumkarzinom .....	65
<i>Summary receiver operating characteristics</i> Kurve des EUS beim Rektumkarzinom .....	66
<i>Summary receiver operating characteristics</i> Kurve der MRT beim Rektumkarzinom .....	67
Flussdiagramm Patienten mit Ösophaguskarzinom vom UKD im Zeitraum 2005-2015 .....	74
Flussdiagramm Patienten mit Magenkarzinom vom UKD im Zeitraum 2005-2015.....	76
Flussdiagramm Patienten mit Rektumkarzinom vom UKD im Zeitraum 2005-2015 .....	78
Sensitivität bei Patienten des UKD mit Ösophagus-,Magen- und Rektumkarzinom.....	80
Spezifität bei Patienten des UKD mit Ösophagus-,Magen- und Rektumkarzinom .....	81
<i>Diagnostic odds ratio</i> bei Patienten des UKD mit Ösophagus-,Magen- und Rektumkarzinom ..	81
SROC Kurve bei Patienten des UKD mit Ösophagus-,Magen- und Rektumkarzinom .....	82
Übersicht zu Se, Sp, PPV, NPV und Acc bei den Patienten des UKD mit Ösophaguskarzinom...	83
Übersicht zu Se, Sp, PPV, NPV und Acc bei den Patienten des UKD mit Magenkarzinom .....	84
Übersicht zu Se, Sp, PPV, NPV und Acc bei den Patienten des UKD mit Rektumkarzinom.....	85
<i>Gepoolte</i> Sensitivität aus der Metaanalyse für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom.....	96
<i>Gepoolte</i> Spezifität aus der Metaanalyse für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom.....	96
<i>Gepoolter</i> PPV aus der Metaanalyse für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom.....	97
<i>Gepoolter</i> NPV aus der Metaanalyse für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom.....	97
<i>Gepoolte Accuracy</i> aus der Metaanalyse für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom.....	98
Sensitivität aus der Analyse der Patientendaten des UKD für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom.....	99
Spezifität aus der Analyse der Patientendaten des UKD für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom.....	100
PPV aus der Analyse der Patientendaten des UKD für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom.....	100
NPV aus der Analyse der Patientendaten des UKD für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom.....	101
<i>Accuracy</i> aus der Analyse der Patientendaten des UKD für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom.....	101
Vierfeldertafel .....	102

# 1 Einleitung

## 1.1 Ösophaguskarzinom

### 1.1.1 Überblick

Das Ösophaguskarzinom hat eine Inzidenz von ca. 8/100.000/Jahr, wobei insbesondere Männer betroffen sind (5:1). Beim Ösophaguskarzinom wird vor allem in zwei verschiedene histologische Subtypen differenziert: Das Adeno- und das Plattenepithelkarzinom. Früher kam das Plattenepithelkarzinom deutlich häufiger vor als das Adenokarzinom (85%:15%). Allerdings steigt seit 1970, insbesondere in Westeuropa und den USA, die Inzidenz des Adenokarzinoms und des Barrett-Ösophagus' stark an (1,2,3,4,5). Dadurch hat sich in einigen Ländern Westeuropas das Verhältnis sogar umgekehrt. Teilweise stellt das Adenokarzinom den größeren Anteil am Ösophaguskarzinom dar (1,2,3). Auch in Deutschland liegen ebenfalls steigende Inzidenzen des Adenokarzinoms und Barrett-Ösophagus' vor. Allerdings repräsentiert in Deutschland zurzeit noch das Plattenepithelkarzinom den häufigsten Subtyp des Ösophaguskarzinoms (5,6).

Der Altersgipfel beim Adenokarzinom liegt bei ungefähr 55 Jahren. Es entsteht in über 90% in Folge einer Zylinderepithelmetaplasie (Barrett-Ösophagus). Hauptlokalisation ist in ca. 95% das untere Drittel des Ösophagus. Hauptursache hierfür ist eine chronische Refluxkrankheit (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13). Das Plattenepithelkarzinom kommt eher im höheren Alter (ca.65Jahre) vor. Dieses kann sich in allen Abschnitten (zervikales, mittleres und distales Drittel) des Ösophagus entwickeln (4,5). Hauptrisikofaktoren stellen vor allem exogene Noxen wie Alkohol und Rauchen dar (14,15,16,17,18,19,20). Nach WHO werden neben den hauptsächlich vorkommenden epithelialen Tumoren (Plattenepithel- und Adenokarzinom) auch mesenchymale Tumore (Leiomyosarkom) und andere Tumore wie Melanome und kleinzellige Karzinome differenziert.

Bei Männern stellt der Speiseröhrenkrebs in Deutschland die 9.häufigste Krebstodesursache dar (4,5). Das Ösophaguskarzinom hat eine hohe Neigung zur frühen lymphogenen Metastasierung (4,21,22). Hierbei metastasiert das Plattenepithelkarzinom vor allem in mediastinale Lymphknoten und das Adenokarzinom parakardial und entlang der kleinen Magenkurvatur. Der Lymphknotenbefall korreliert mit dem T-Stadium (4,23,24). Eine genaue Erkennung des Lymphknotenstatus spielt eine entscheidende Rolle für die Therapieplanung und Prognose.

Die Klinik ist unspezifisch mit Symptomen wie Gewichtsverlust, retrosternalen Schmerzen mit Ausstrahlung in den Rücken und Schluckbeschwerden. Bei Patienten über 40 Jahren mit Schluckbeschwerden sollte ein Ösophaguskarzinom ausgeschlossen werden (4,25,26). Abbildung 1 zeigt ein endoskopisches Bild eines Ösophaguskarzinoms.



**Abb. 1 Endoskopisches Bild eines Ösophaguskarzinoms (27)**

## 1.1.2 Klassifikation und Prognose

<b>T-Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, Zwerchfell
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
<b>N-Regionäre Lymphknoten</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
<b>M-Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Abb. 2 TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach UICC 2010 (4,28)**

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1,T2	N1	M0
IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1,T2	N2	M0
IIIB	T3	N2	M0
IIIC	T4a	N1,N2	M0
	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
IV			M1

**Abb. 3 Stadieneinteilung der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach UICC 2010 (4,28)**

Abbildung 2 zeigt die 7. Auflage der TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms, einschließlich der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs (4, 28). Beim Karzinom des ösophagogastralen Übergangs wird das Karzinom nach der genauen Lokalisation eingeteilt. So differenziert man nach der Siewert-Klassifikation das Adenokarzinom des distalen Ösophagus (Barrett-Ösophagus/AEG1), das Kardiakarzinom (AEG2) und einen Tumor des proximalen Magendrittels, subkardiales Magenkarzinom (AEG3) (5,29). Beim Patienten vom Typ AEG1 findet man in der Regel eine Refluxanamnese (8,9,10,11,29). AEG2- und AEG3-Tumore sind häufig mit einer *Helicobacter pylori* Infektion assoziiert und schlecht differenziert (G3, 4) (29, 30,31). Je nach Typ wird unterschiedlich operiert.

Wichtigster Prognosefaktor für das Ösophaguskarzinom stellt die postoperative Stadieneinteilung dar (Abb.3). Das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung korreliert sowohl beim Plattenepithel- als auch beim Adenokarzinom mit zunehmender Infiltrationstiefe (6). Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen sowohl beim Plattenepithel- als auch beim Adenokarzinom stadienunabhängig ca. 10-20 %. Differenziert ergibt sich im Stadium 0 >95 %, im Stadium I 50-80 %, im Stadium IIA 30-40 %, im Stadium IIB 10-30 %, im Stadium III 10-15 % und im Stadium IV <5 %. Somit spielt die pN-Kategorie eine bedeutende prognostische Rolle. Wichtig zur Prognose könnte auch das Verhältnis aus metastatisch befallenen Lymphknoten zu der Gesamtzahl der untersuchten Lymphknoten sein (4,23,,32,33,34,35). Insgesamt hat das Ösophaguskarzinom mit einer 5-Jahresüberlebensrate von ungefähr 20% eine schlechte Prognose (4,5,21). Grund hierfür ist, dass der Großteil in einem bereits fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Letzteres resultiert aus der frühen lymphogenen Metastasierungsneigung von

Speiseröhrenkrebs (4,6,21). Viele präoperative T2-T3 N0 –Tumore waren postoperativ bereits in die Lymphknoten metastasiert (4,22). Umso wichtiger ist eine genaue Bildgebung beim *Staging*.

### 1.1.3 Diagnostik und *Staging*

Bei Verdacht auf eine Neoplasie wird eine Ösophagogastrroduoskopie durchgeführt. Sie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von Malignitäten im oberen Gastrointestinaltrakt und wird zur Diagnosestellung verwendet. Zusätzlich sollte die Entnahme von mindestens zehn histologischen Proben aus den suspekten Läsionen erfolgen. Beim Barrett-Ösophagus kommt eine 4-Quadrantenbiopsie dazu. Verschiedene auffällige Areale werden einzeln histologisch untersucht (4,36,37).

Nach Diagnosestellung findet das *Staging* des Tumors statt. Dieses beinhaltet standardmäßig einen endoskopischen Ultraschall (EUS), eine Multidetektor-Computertomographie (MDCT) von Hals, Thorax und Abdomen, so wie einen Ultraschall der Leber und des Abdomens.

Zur Beurteilung der T- und N-Kategorie eines Ösophaguskarzinoms wird die Endosonographie eingesetzt. Mithilfe des EUS lässt sich am genauesten die Infiltrationstiefe und der Lymphknotenstatus erheben (4,38,39,40,). EUS und MDCT sollten standardmäßig komplementär zueinander laufen (4,41). Ein Problem beim EUS sind hochgradig stenosierende Tumore, die einer Diagnostik nicht zugänglich sind. Bei Tumoren diesen Ausmaßes liegt in der Regel mindestens ein T3- Stadium und damit meist assoziiert eine Lymphknotenmetastasierung vor (4).

Die Multidetektor-CT von Hals, Thorax und Abdomen ist die Standarduntersuchung zur Beurteilung von Fernmetastasen. Die Distension der Ösophaguswand sollte mit Wasser (oralem negativem Kontrastmittel) und außerdem intravenösem (i.v.) Kontrastmittel durchgeführt werden. Das Gerät sollte mit mindestens 16 Zeilen und multiplanaren Rekonstruktionen arbeiten. Liegt eine Kontraindikation für eine CT vor (zum Beispiel eine Kontrastmittelallergie) besteht alternativ die Möglichkeit zum *Staging* eine MRT durchzuführen. Die CT ist kostengünstiger, schneller und meist in jedem Krankenhaus verfügbar (4,21,42,43,,44,45,46,47).

Die PET-CT gehört nicht zu den Standardverfahren im Rahmen des *Stagings*. Allerdings ist eine PET-CT bei höhergradigen Tumorstadien (cT 2-4 und cN+) noch in Ergänzung zur Beurteilung des M-Status zu erwägen. Es sollte aber eine kurative Therapieoption möglich sein und das Ergebnis sollte eine klinische Konsequenz nach sich ziehen (4,40,41,46).

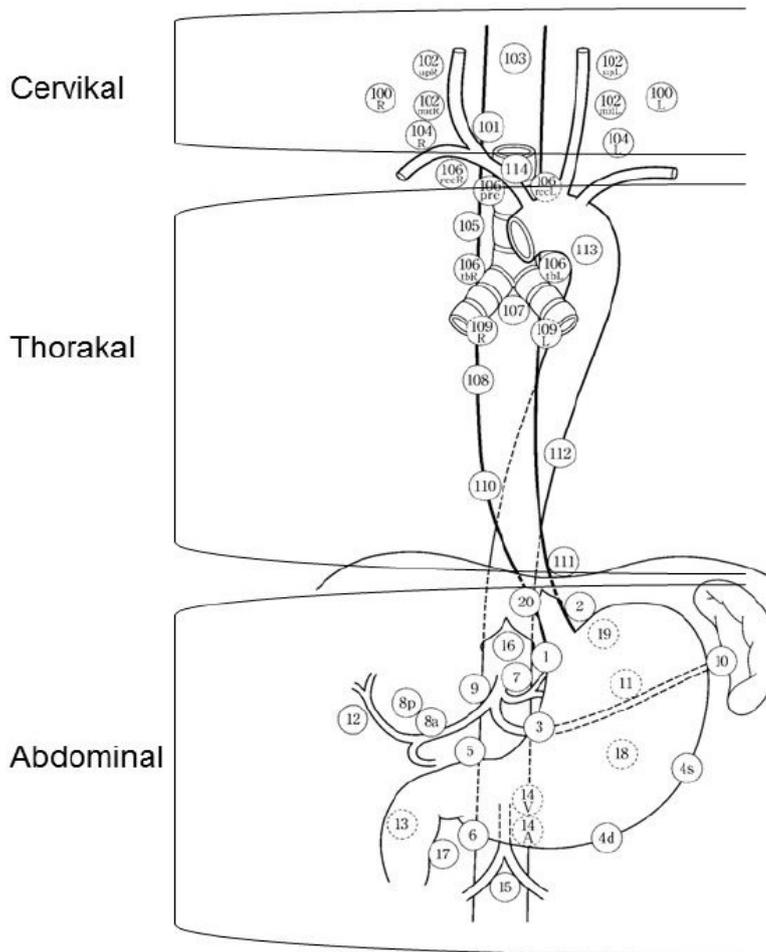
#### 1.1.4 Therapie

Nach Durchführung des *Stagings* soll dem Patienten eine stadiengerechte Therapieempfehlung gegeben werden. Diese wird innerhalb eines interdisziplinären Tumorboards besprochen und basiert auf den Informationen des *Stagings*, den Komorbiditäten des Patienten, dem Ernährungsstatus und der Patientenmeinung. Bei der Entscheidungsfindung für eine adäquate Therapie geht es insbesondere darum, welche Patienten nur mit einer Operation, mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und Operation oder einer definitiven alleinigen Radiochemotherapie behandelt werden sollen. Darüber hinaus existiert noch die Patientengruppe für die lediglich eine palliative Chemotherapie eine Option darstellt (4,6).

Niedriggradige, nur auf die Mukosa beschränkte Tumore T1a (N0, M0) können mit einer endoskopischen Resektion therapiert werden. Hierbei führt man entweder eine endoskopische Mukosaresektion (EMR) oder eine endoskopische Submukosadisektion (ESD) durch (4,,48,49). Bei Patienten mit höhergradigen Tumorstadien (T1bN0 und T2N0) wird eine radikale Operation vorgenommen. Das bedeutet, dass bereits bei Infiltration der Submukosa eine radikale Resektion der endoskopischen Resektion vorgezogen wird, weil im Stadium T1b, in dem die Submukosa betroffen ist, oft bereits Lymphknotenmetastasen vorliegen (mehr als 20% der Fälle). Eine Ausnahme stellt beim Adenokarzinom der Fall einer wenig tiefen Submukosainfiltration dar (Sm1). Hier kann eine endoskopische Resektion erwogen werden (4,50,51,52,53).

Bei der Resektion soll der Tumor mit Sicherheitsabstand nach oral, aboral sowie zur Umgebung (Zirkumferenz) und die regionären Lymphknoten entfernt werden. Bei dem Ausmaß der Lymphadenektomie, der Entfernung der regionären Lymphknoten orientiert man sich an der Lokalisation des Primarius. Man differenziert wie in Abbildung 4 zu sehen in drei Felder (abdominal, thorakal, zervikal). Standardmäßig wird eine D2- (zwei Felder) Lymphadenektomie empfohlen, die das abdominelle und thorakale Feld enthält (4,54). Bei Patienten mit Karzinomen in einem präoperativen Stadium T3-4 oder vorhandenen Lymphknotenmetastasen wird eine neoadjuvante Therapie empfohlen. (4,,55,56,57,58,59,60,61,62,,63,64,65,66,67).

Werden bei einem Patienten Fernmetastasen festgestellt, wird keine Operation durchgeführt. Ein solcher Patient stellt einen Palliativfall dar und wird in der Regel mit einer systemischen Chemotherapie behandelt (4,68,69,70,71).



**Abb. 4 Darstellung der verschiedenen Felder der Lymphadenektomie und der Lokalisation von Lymphknoten bei der Ösophagektomie (4,72)**

### 1.1.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend gibt es viele Aspekte, weshalb der Lymphknotenstatus im *Staging* eine hohe Relevanz besitzt. Ein Punkt ist die bestehende Korrelation des Lymphknotenstatus mit der Infiltrationstiefe. So besitzt ein gering infiltrativ wachsender Tumor, bei dem nur die Mukosa betroffen ist, eine eher geringe Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung und kann meist mit einer im Gegensatz zu einer Operation weniger invasiven endoskopischen Resektion entfernt werden. Ist allerdings bereits die Submukosa infiltriert steigt die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung deutlich (4,24,32,33). Daraus resultiert, dass man sich in diesem Stadium in der Regel für eine radikal chirurgische Operation entscheidet. Zum Anderem machen die Therapiealgorithmen für das Adeno- und Plattenepithelkarzinom deutlich, wie entscheidend der N-Status für die Therapieentscheidung ist. Patienten mit einem T1b oder T2 Stadium ohne Metastasierung in die Lymphknoten erhalten in der Regel eine alleinige Operation. Bei Vorliegen einer Lymphknotenmetastasierung wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie vor der Operation empfohlen.

## 1.2 Magenkarzinom

### 1.2.1 Überblick

Das Magenkarzinom stellt das 5.häufigste Karzinom und die 3.häufigste Krebstodesursache weltweit dar. Die Inzidenzen in den USA und Westeuropa nehmen stetig ab. Die momentane Inzidenz liegt für Westeuropa zwischen 7-13:100000/Jahr. Allerdings sind hohe Inzidenzen in Japan, China, Chile, Kolumbien, Venezuela und Finnland besonders auffällig (5,29,73). Über 50% der Magenkarzinome werden erst in einem schon fortgeschrittenen Stadium mit ungünstiger Prognose diagnostiziert. Der Häufigkeitsgipfel liegt bei beiden Geschlechtern über 50 Jahre, wobei die männlichen Patienten ca. doppelt so häufig betroffen sind wie die weiblichen. Außerdem gibt es einen kleinen Häufigkeitsgipfel von ca.10% der Fälle im Alter zwischen 30-40Jahren (5,6,29).

Hauptursache für die Entstehung eines Magenkarzinoms scheint eine Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* zu sein. Über 90% der Magenfrühkarzinome lassen sich auf eine *Helicobacter pylori*-Gastritis (Typ B) zurückführen (29,30,31,74,75,76,77,78,79,80,81). Weitere Faktoren stellen die Ernährung und die Genetik mit Erkrankungen wie familiäre adenomatöse polyposis (FAP) oder das hereditäre nicht polypöse Kolonkarzinom (HNPCC) dar (29,82,83,84,85,86). Die Lokalisationen sind unterschiedlich. Am häufigsten findet man Magenkarzinome im Antrum- Pylorusbereich. Danach folgen die kleine Kurvatur, die Kardial- und weitere Areale (6,29). Die Klinik fehlt oft oder ist unspezifisch. Symptome können eine akute Magenblutung, eine ungewollte Gewichtsabnahme, Brechreiz oder ein Druckgefühl im Oberbauch sein. Ansonsten kann auch eine Magenausgangsstenose oder Tumorkachexie vorhanden sein. Im fortgeschrittenen Stadium lässt sich der Tumor im Oberbauch tasten. Bereits gestreute Magenkarzinomzellen können als Metastasen weitere Symptome auslösen. So können eine Hepatomegalie, Aszites oder Virchow-Lymphknoten (Lymphknoten links supraklavikulär) vorliegen (6,29,87).

Beim Magenkarzinom kommt es zu einer frühen Metastasierung über mehrere Wege. Insbesondere die lymphogene Ausbreitung spielt eine wichtige Rolle. Betroffen sind zunächst die regionären Lymphknoten. Dazu zählen die paraaortalen und mesenterialen Lymphknoten, die Lymphknoten im Bereich der großen und kleinen Kurvatur sowie in der Umgebung des Truncus coeliacus. Bei Diagnosestellung haben ca. 70% bereits Lymphknotenmetastasen. Diese entstehen selten im Stadium T1a. Allerdings liegen bei Infiltration der Submukosa im Stadium T1b bereits in ca. 30% der Fälle Metastasen in den Lymphknoten vor (29,88,89,90). Der Tumor kann sich auch hämatogen über das Blut ausbreiten. Hierbei erfolgt die Streuung insbesondere in Leber und Lunge. Bei sehr weit fortgeschrittenen Tumor können Metastasen auch in Knochen und Gehirn entstanden sein. Weitere Formen sind die Metastasierung „per continuitatem“, „per contiguitatem“ und Abtropfmetastasen. „Per continuitatem“ stellt einen Weg dar, bei dem der Tumor kontinuierlich in benachbarte Strukturen metastasiert. So können Metastasen in Nachbarorganen wie Ösophagus, Duodenum, Kolon und

Pankreas entstehen. Außerdem kann sich ein Tumor „per contiguitatem“ ausbreiten. Hierbei kommen benachbarte Strukturen in Kontakt, die normalerweise durch einen Spalt getrennt sind. Beispiel hierfür ist die Entstehung einer Peritonealkarzinose oder Aszites mit malignen Zellen. Eine sehr seltene Form der Metastasierung sind die Abtropfmetastasen. Das sind Abkömmlinge vom Primarius, die in einer Körperhöhle durch kaudale Wanderung der Schwerkraft folgend in einem anderen Organ Metastasen bilden. Typischerweise entstehen diese im Rahmen eines Siegelringkarzinoms in den Ovarien. Die Metastase wird auch als Krukenberg-Tumor bezeichnet (29,91). In Abbildung 5 ist ein endoskopisches Bild eines Magenkarzinoms zu sehen.



**Abb. 5 Endoskopisches Bild eines Magenkarzinoms (27)**

### 1.2.2 Klassifikation und Prognose

Es gibt unterschiedliche Einteilungen des Magenkarzinoms. Die Unterteilung nach Lauren klassifiziert das Magenkarzinom nach dem Wachstumsmuster und spielt eine Rolle bei der Entscheidung des Resektionsausmaßes. Man unterscheidet einen intestinalen, einen diffusen und einen Mischtyp (5,29). Der intestinale Typ wächst polypös und gut begrenzt. Dagegen liegt beim diffusen Typ ein infiltratives Wachstum ohne gute Begrenzung mit einer hohen Neigung zur frühen Lymphknotenmetastasierung vor (29,92,93,94,95).

Man kann das Magenkarzinom auch nach seiner Wachstumsform in vier verschiedene Typen nach Borrmann unterteilen. Es gibt ein polypöses (Typ1), ein ulzerierendes (Typ2 und 3) und ein diffus infiltrierendes Wachstumsmuster (Typ4) (6). Eine weitere Einteilung nimmt die WHO vor. Sie differenziert das Magenkarzinom nach histologischen Gesichtspunkten. Die hauptsächlich vorkommenden Adenokarzinome (90%) werden in ein papilläres, tubuläres und muzinöses Karzinom unterteilt. Seltener Formen sind das Siegelringkarzinom, welches prognostisch schlecht ist, Plattenepithelkarzinome, adenosquamöse Karzinome, das kleinzellige Karzinom und das undifferenzierte Karzinom (5,6,29).

Man unterscheidet beim Magenkarzinom unterschiedliche Differenzierungsgrade, wobei man auch vom *Grading* (G1-G4) spricht. G1 bedeutet, dass der Tumor hoch, G2 mittel, G3 gering differenziert ist und beim G4-Tumor liegt keine Differenzierung vor (5,29). Die TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms wird in Abbildung 6 dargestellt. Außerdem lässt sich das Magenkarzinom in Stadien einteilen (Abb.7).

Patienten mit einem Frühkarzinom haben mit einem 5-Jahresüberleben zwischen 70%-100% eine gute Prognose. Im Detail sind die Überlebensraten bei einem Tumor im Stadium 0:100%, im Stadium Ia: 90% und im Stadium Ib: 70% (4,5). Bei fortgeschrittenen Stadien ist die Prognose schlecht. In diesen Stadien sind meist auch die Lymphknoten betroffen. Hier kommt es insbesondere auf die R-Klassifikation an. Bei R-0 resezierten Tumoren liegt das 5-Jahresüberleben immerhin noch bei 45%. Bei R1- oder R2-Resektaten hingegen überlebt nahezu kein Patient die folgenden fünf Jahre (29,96,97,98).

<b>T-Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert in die Subserosa ohne Invasion des viszerale Peritoneums oder benachbarter Strukturen.
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder das viszerale Peritoneum
T4a	Tumor infiltriert das viszerale Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
<b>N-Regionäre Lymphknoten</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
<b>M-Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Abb. 6 TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms nach UICC 2010 (28,29)**

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0,N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2,N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

**Abb. 7 Stadieneinteilung des Magenkarzinoms nach UICC 2010 (28,29)**

### 1.2.3 Diagnostik und *Staging*

Die Prognose eines Magenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium ist schlecht (4,5,6). Daher kommt es beim Magenkarzinom insbesondere auf eine frühe Diagnose an. Bei Verdacht auf eine Malignität im Magen sollte zur Diagnosestellung eine Endoskopie mit Biopsieentnahmen durchgeführt werden (29,99). Alarmsymptome sind Symptome wie Dysphagie, rezidivierendes Erbrechen, Inappetenz, Gewichtsverlust oder eine gastrointestinale Blutung (6,29). Die Endoskopie stellt das Standardverfahren zur Sicherung der Diagnose dar. Die Biopsien sollen aus allen suspekten Veränderungen entnommen werden, mindestens acht Proben aus jeder suspekten Läsion, bei großen Läsionen mindestens 10 plus 4 weitere (2 aus Antrum und 2 aus Corpus) (6,29,99). Ist mithilfe der Endoskopie und Biopsien keine Diagnose sicher zu stellen, kann zur primären Diagnosestellung ein EUS hinzugezogen werden (29,100,101,102,103,104).

Nach gestellter Diagnose erfolgt das *Staging*. Standardverfahren zur Erfassung des T- und N-Status ist der EUS. Hiermit lassen sich die Infiltrationstiefe des Karzinoms sowie eine Beteiligung der Lymphknoten beurteilen. Zur Differenzierung der Dignität sollte eine Histologie hinzugezogen werden. Allerdings sind die Ergebnisse des EUS

beim Lymphknotenstaging nicht zufriedenstellend (29,105,106,107). Fakultativ kann der EUS durch eine Feinnadelaspiration (FNA) ergänzt werden. Dadurch lässt sich insbesondere die Sensitivität anheben (29,108,109,110). Weitere Vorteile des EUS sind die Möglichkeit des Nachweises geringer Aszitesmengen und das Aufdecken von okkulten, in der CT nicht sichtbaren, Metastasen in der Leber (29,111,112,113,114,115). Mithilfe des EUS kann man zwei Patientengruppen diskriminieren. Anhand des EUS kann man eine Prognose für einen Patienten abschätzen. Bei Patienten, bei denen man mithilfe des EUS eine gute Prognose abschätzt, wird mit hoher Wahrscheinlichkeit auch eine R0-Resektion möglich sein. Bei dieser Gruppe liegen auch gute 5-Jahresüberlebensraten vor. Dagegen kann man bei der Patientengruppe, bei der man anhand des EUS eine eher schlechte Prognose vermutet, eher keine R0-Resektion durchführen. Die 5-Jahresüberlebensraten dieser Gruppe sind weniger gut (29,97,98,116).

Fernmetastasen sollen mit einem Ultraschall und einer CT von Thorax und Abdomen festgestellt werden (29, 117,118). Die CT gehört neben dem EUS zur präoperativen Standarduntersuchung. Es wird vor allem zum Ausschluss von Fernmetastasen verwendet. Insbesondere bei der Detektion kleiner Rundherde in der Lunge ist die CT-Thorax sehr genau und ist dem konventionellen Röntgen-Thorax vorzuziehen (29,119,120). Sie sollte als Multidetektorcomputertomographie (MDCT) mit einer Schichtdicke von mindestens 3mm oder kleiner durchgeführt werden. Bei der CT wird ein intravenöses Kontrastmittel und zur Distension der Magenwand Wasser als negatives orales Kontrastmittel empfohlen. Beim T-*Staging* erreicht die CT eine gute Sensitivität und Spezifität, ist aber nicht so präzise bezüglich des Lymphknotenstatus (29,117). Allerdings liefern auch andere Methoden wie EUS und MRT nicht zufriedenstellende Ergebnisse wie in Kwees Metaanalyse dargestellt (29,105,117). Um die Patientengruppe herauszufiltern, die von einer perioperativen Therapie profitieren kann, soll eine Kombination aus CT und EUS im Rahmen des *Stagings* durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Kombination sind denen der einzelnen Methoden überlegen (29,105,106).

Die B-Bild-Sonographie wird zum Ausschluss von Lebermetastasen eingesetzt (29,118 ,121). Bei klinischen Verdacht auf ein Magenkarzinom kann und bei AEG-Tumoren sollte eine Sonographie des Halses durchgeführt werden (29,122,123).

Die MRT findet beim Magenkarzinom in der routinemäßigen präoperativen Diagnostik eher selten Anwendung. Die MRT sollte bei Patienten, bei denen keine CT durchgeführt werden kann beziehungsweise als ergänzende Methode bei fraglichem EUS und CT Ergebnissen angewendet werden (29,105,124). Falls eine MRT erforderlich ist, sollte es mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla und in den Standardgewichtungen T1 und T2 durchgeführt werden. Die Schichtdicke soll wie bei der CT sein (6,29).

Die PET-CT sollte nicht routinemäßig beim Magenkarzinom verwendet werden. Eine PET-CT kann bei Patienten mit einem Adenokarzinom im ösophagoastralen

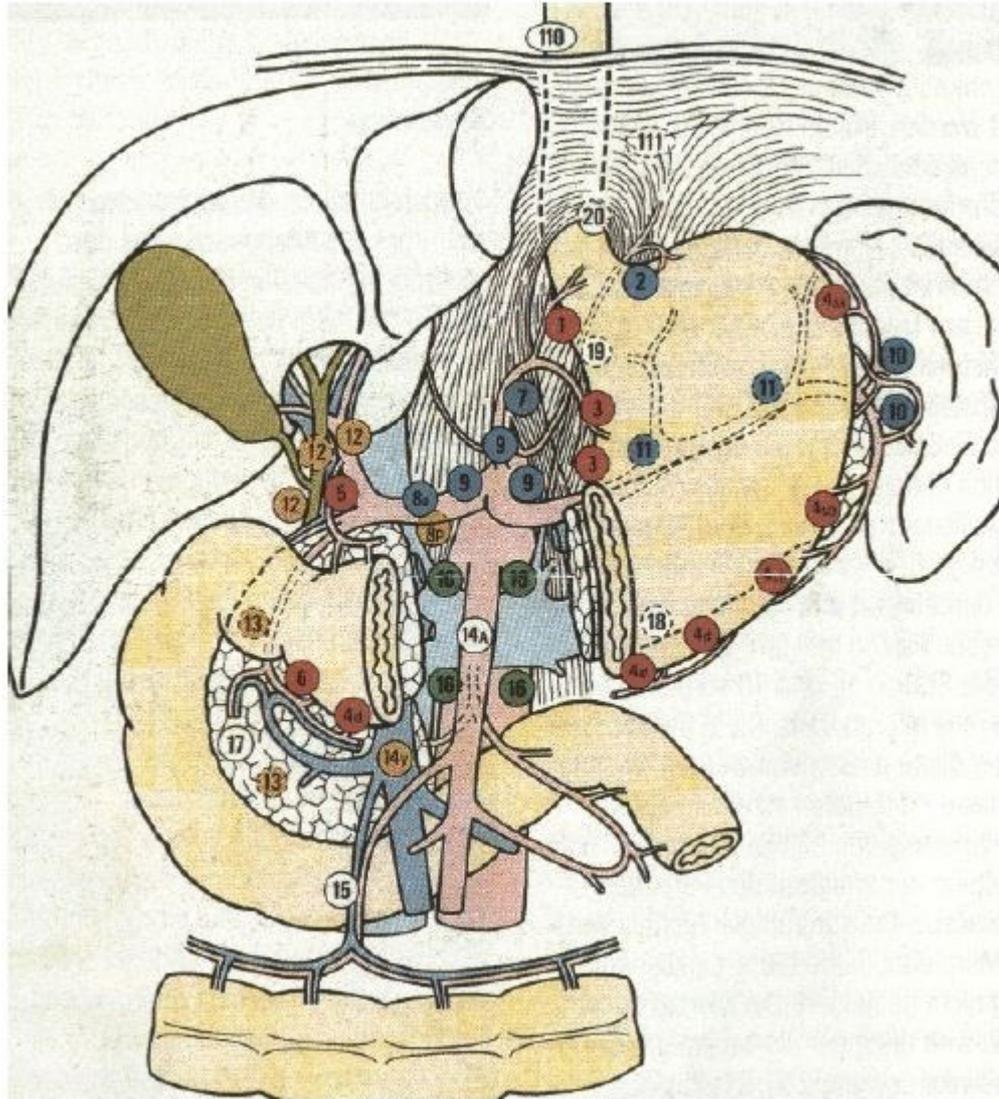
Übergang oder fortgeschrittenen Magenkarzinom zum Ausschluss lokoregionärer Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen angewandt werden. Dadurch kann die Möglichkeit einer kurativen Therapieoption eröffnet werden. Die Kombination aus PET und CT erreicht eine höhere Sensitivität und Spezifität als die CT allein in Hinblick auf die genannten Aspekte und kann daher in fraglichen Fällen ergänzend durchgeführt werden (29,105,117).

#### 1.2.4 Therapie

Die Therapie soll stadiengerecht und nach Besprechung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen. So ist grundsätzlich eine R0-Resektion anzustreben (29,99). Patienten mit einem Magenfrühkarzinom im Stadium T1a (N0M0), das lediglich auf die Mukosa beschränkt ist, können durch eine endoskopische Resektion behandelt werden. Diese sollte als eine R0-Resektion und en-bloc stattfinden (29,125,126). Hierbei stellen die endoskopische Mukosaresektion (EMR) und endoskopische Submukosadisektion die operativen Verfahren dar. Der Tumor sollte allerdings nicht ulzeriert sein und ein *Grading* von maximal G1/G2 haben. Ansonsten fallen diese Tumore unter die Kategorie der operativen Therapie (29,99).

Standardverfahren für alle potentiell resektablen Magenkarzinome stellt eine chirurgische R0-Resektion dar. Hierbei sollen der Tumor mit Sicherheitsabstand nach oral, aboral und zur Umgebung sowie die regionären Lymphknoten entfernt werden. Das Resektionsausmaß orientiert sich nach Tumorlokalisierung, TNM und histologischer Klassifikation. So beträgt beim intestinalen Typ nach Lauren zum Beispiel der Sicherheitsabstand 5cm und beim diffusen Typ 8cm (29,99,127,128). Operiert werden soll in Kliniken mit hoher Fallzahl, da dort die perioperative Letalität am geringsten ist (29,99,129,130,131). Standardausmaß der Lymphadenektomie stellt die D2-Methode dar (29,99,132,133,134,135,136,137). Hierbei werden unterschieden:

D1-Lymphadenektomie:umfasst die regionären LK direkt am Magen (Kompartiment I mit den LK-Stationen 1-6).Die D2-Lymphadenektomie umfasst zusätzlich zu den LK von Kompartiment I (D1) die LK im Kompartiment II mit den Stationen 7-11. Die einzelnen Lymphknotenstationen sind in Abbildung 8 dargestellt.



**Abb. 8 Lymphknotenstationen des Magenkarzinoms nach der *Japanese Gastric Cancer Association* (29,138)**

Patienten mit einem T1b oder T2N0 erhalten in der Regel eine alleinige Operation. Tumoren im Stadium T2 sind in ca. 60% der Fälle frei von Lymphknotenmetastasen (29,6). Ab Stadium T3 und 4a oder positivem Lymphknotenstatus wird beim Magenkarzinom ein multimodales Therapiekonzept vorgeschlagen. Insbesondere Patienten mit einem niedrigen Lymphknotenmetastasenstadium, also lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom, profitieren von einem neoadjuvanten Therapieansatz. Hierbei soll/sollte eine perioperative Chemotherapie, das bedeutet prä- und postoperativ durchgeführt werden (29,139,140,141). Beim Magenkarzinom soll auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie verzichtet werden (29,142,143). Dagegen soll/sollte bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs(AEG) im Stadium T3/4a entweder eine perioperative Chemotherapie oder eine neoadjuvante Radiochemotherapie angewendet werden (29,139,140,141,144,145,146).

Beim multimodalen Therapiekonzept gibt es keinen Konsens darüber, mit welchem Empfehlungsgrad die Leitlinie angegeben werden soll. Hierbei unterscheidet man den höheren Empfehlungsgrad A, der mit „soll“, und den niedrigeren Empfehlungsgrad B, der mit „sollte“, ausgedrückt wird (29,139,144,147,148). Eine alleinige adjuvante Chemotherapie wird bei Patienten mit primärer R0-Resektion und mit adäquater D2-Lymphadenektomie nicht empfohlen. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom, insbesondere bei positivem Lymphknotenbefall, und bei unzureichenden *Staging* ohne präoperative Therapie kann eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden (29,139,149,150,151). Bei einer R1- oder R2-Resektionen soll zunächst eine kurative Nachresektion erwogen werden. Falls dies nicht möglich ist, kann nach Besprechung im Tumorboard eine postoperative Radiochemotherapie in Betracht gezogen werden (29,99,152). Bei Patienten mit palliativer Situation wird eine alleinige Chemotherapie empfohlen. Das betrifft Patienten mit inoperablen Tumoren T4b oder mit Fernmetastasierungen (29,153,154,155,156).

### 1.2.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend ändert sich bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen die Prognose zum Negativen. Außerdem hängt die Therapieentscheidung vom Lymphknotenstatus ab. Patienten mit T1b oder T2 Stadium ohne Lymphknotenmetastasen werden in der Regel nur operativ behandelt (6,29,99). Aufgrund der prognostischen Wertigkeit von Lymphknotenmetastasen ist man im Laufe der Zeit immer mehr zur neoadjuvanten Therapie gekommen. So profitieren Patienten mit Lymphknotenbefall von einer neoadjuvanten oder gar perioperativen Therapie mit Operation. Bei diesem multimodalen Ansatz lässt sich ein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten nachweisen gegenüber der alleinigen Operation ohne neoadjuvante Therapie (29,139,140,141).

## 1.3 Rektumkarzinom

### 1.3.1 Überblick

Eine Entfernung von ca.16cm von der Anokutanlinie aus, mit einem starren Rektoskop gemessen, gilt als Grenze zwischen Kolon- und Rektumkarzinom. Die Rektumkarzinome werden entsprechend ihrem Abstand von der Anokutanlinie in Karzinome des oberen Rektumdrittels (12 - 16 cm), des mittleren Rektumdrittels (6 - <12 cm) und des unteren Rektumdrittels (< 6 cm) unterteilt (6,157,158,159,160).

Jedes Rektumkarzinom soll bereits vor Einleitung einer Therapie einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden (157,161). Das Rektum ist der häufigste Ort einer Malignität im Darmtrakt (ca. 50%). Danach folgen das Sigma, das Zökum und der übrige Dickdarm. In Deutschland stellt das kolorektale Karzinom die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern nach dem Lungenkarzinom dar, bei Frauen die 3.häufigste. Altersgipfel sind die über 50 Jahre alten Patienten (5, 6,157). Ätiologisch ist die Entstehung multifaktoriell. So spielen genetische und damit oft familiär bedingte Faktoren eine besondere Rolle (157,162,163). Patienten mit einer familiären adenomatösen Polyposis coli (FAP) oder einem hereditären non-polypösen Kolonkarzinom (HNPCC) haben ein deutlich erhöhtes Risiko. Auch bei Patienten mit Verwandten 1.Grades, die an einem kolorektalem Karzinom leiden, besteht ein erhöhtes Risiko selbst daran zu erkranken (5,157,164,165,166,167,168,169,170,171). Eine weitere bedeutende Ursache ist ein Leiden an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wie insbesondere der Colitis ulcerosa (5,157,172,173,174,175). Ein zusätzlicher Risikofaktor kann eine ballaststoffarme, fettreiche und fleischreiche Ernährung sein (6,157,176,177,178,179). Weitere Aspekte sind ein höheres Alter, langjähriges Rauchen und hoher Alkoholkonsum (6,157,180,181,182,183,184,185,186).

Den Hauptteil der kolorektalen Karzinome stellen mit 85-90% die Adenokarzinome dar. Hier differenziert man tubuläre, papilläre, azinöse oder cribiforme Unterformen. Des Weiteren gibt es das muzinöse Adenokarzinom, Siegelringkarzinom, Plattenepithelkarzinom, adenosquamöse und undifferenzierte Karzinom (6,157). Man unterteilt histologisch das Rektumkarzinom in *low-* und *high-grade*. Hierbei sind G1 gut und G2 mäßig differenzierte Karzinome. Zu den *high-grade* Karzinomen gehören schlecht differenzierte muzinöse und nichtmuzinöse Adenokarzinome (G3), Siegelringkarzinome, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome (G4) (6,157,187,188). Diese Unterteilung hat insofern Bedeutung, da *high-grade*-Karzinome eine besonders frühe lymphogene Metastasierung aufweisen (157,189,190,191,192). Hierbei nimmt das Rektumkarzinom abhängig von der Tumorrhöhenlokalisation drei verschiedene Wege. Tumore im oberen Rektumdrittel metastasieren in die paraaortalen Lymphknoten. Bei im mittleren Rektumdrittel gelegenen Karzinomen sind zusätzlich die Lymphknoten der Beckenwand befallen. Liegt die Malignität im unteren Rektumdrittel, sind drei Metastasenstraßen betroffen. Der Krebs streut in die paraaortalen Lymphknoten, in die der Beckenwand und in die inguinalen Lymphknoten. Eine hämatogene Verteilung ist

auch möglich. Hier folgt die Absiedlung von Tumorzellen dem venösen Abfluss, entweder über die Vena portae in die Leber oder bei Karzinomen im distalen (unteren) Rektumdrittel direkt in die Lunge. Demnach sind vor allem Leber und Lunge die Ziele.

Die Klinik ist wie schon bei Ösophagus- und Magenkarzinom sehr uncharakteristisch. Oft liegt Blut im Stuhl vor. Weitere Symptome sind Gewichtsverlust und Leistungsminderung. Spätzeichen kann ein Ikterus sein (6,157). Auf Abbildung 9 wird ein Rektumkarzinom im Rahmen einer Endoskopie dargestellt.



**Abb. 9 Endoskopisches Bild eines Rektumkarzinoms (27)**

### 1.3.2 Klassifikation und Prognose

Bei der TNM-Klassifikation, dargestellt in Abbildung 10, zählt ein auf die Mukosa beschränktes Karzinom im Gegensatz zum Ösophagus und Magenkarzinom noch zu einem Carcinoma in situ (28,157).

<b>T-Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert in die Subserosa oder in nicht peritonealisierte perirektales/perikolisches Gewebe
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder das viszerale Peritoneum
T4a	Tumor infiltriert das viszerale Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
<b>N-Regionäre Lymphknoten</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
<b>M-Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**Abb. 10 TNM-Klassifikation des Rektumkarzinoms nach UICC 2010 (28,157)**

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3, T4	N1	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
IVB	jedes T	jedes N	M1b

**Abb. 11 Stadieneinteilung der kolorektalen Karzinome nach UICC 2010(28,157)**

Bei der Stadieneinteilung nach der UICC des Rektumkarzinoms ist wichtig, dass bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen der Patient sich bereits in Stadium 3 befindet (Abb.11). Ohne Lymphknotenmetastasen entspricht ein T4-Stadium immer noch einem UICC Stadium 2 (28,157). Das hat in Hinblick auf die Prognose eine hohe Relevanz. Die 5-Jahresüberlebensraten des Rektumkarzinoms variieren stark in Hinblick auf Lymphknotenmetastasen. So beträgt die Überlebensrate in Stadium 1 bis zu 95% und in Stadium 2 noch bis 85%. In Stadium 3, also bei Auftreten von Lymphknotenmetastasen, beträgt sie nur noch bis zu 55%. Bei Vorliegen von Fernmetastasen, also im Stadium 4, überleben die 5 Jahre nur noch ca. 5% (157,193). Die Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit eines Screenings. So sollen alle Patienten ohne Risikoprofil ab dem 50.Lebensjahr in 10 Jahresabständen eine Koloskopie erhalten. Risikopatienten sollten je nach Risikokonstellation schon vor dem 50.Lebensjahr eine Koloskopie bekommen. Ein weiterer Screeningtest stellt der Hämoccult-Test da (6.157. 182,183, 194).

### 1.3.3 Diagnostik und *Staging*

Obligate Bestandteile der Ausbreitungsdiagnostik des Rektumkarzinoms sind eine digital-rektale Untersuchung, eine komplette Koloskopie mit Biopsieentnahmen, ein Röntgen-Thorax, der Tumormarker CEA und eine Abdomensonographie. Dies gilt sowohl für das Kolon- als auch für das Rektumkarzinom. Beim Rektumkarzinom gehören noch eine starre Rektoskopie zur Höhenangabe des Tumorrands, eine MRT oder gegebenenfalls eine CT des Beckens mit Angabe des Abstands des Tumors zur mesorektalen Faszie und eine rektale Endosonographie bei lokal begrenztem Tumor dazu (6,157,195,196,197). Bei nicht passierbaren Tumoren aufgrund einer Stenose kann eine CT/MR- Kolonographie erwogen werden. Postoperativ soll bei diesen Tumoren allerdings eine komplette Koloskopie gemacht werden. Kann der Tumor aus anderen Gründen (zum Beispiel Adhäsionen) nicht passiert werden, sollte eine CT/MR Kolonographie durchgeführt werden (157,198). Die Multislice-Computertomographie (MSCT) kann beim kolorektalen Karzinom die Infiltrationstiefe mit einer hohen Sensitivität und Spezifität darstellen. Zur Erfassung des nodalen Status ist die Sensitivität geringer (157,199). Beim Rektumkarzinom ist zum lokalen *Staging* insbesondere eine MRT, aber auch eine Endosonographie indiziert. Die MRT sollte zum lokalen *Staging* vorzugsweise verwendet werden (157,200,201). Es hat die höchste Sensitivität zur Darstellung der mesorektalen Faszie und dem Abstand des Tumors zu ihr (157,202). Insbesondere für ein vermutliches T1-Karzinom sollte eine Endosonographie durchgeführt werden (157,200,201).

Bezüglich des Lymphknotenstatus sind nach bisheriger Erkenntnis alle bildgebenden Verfahren unsicher. Gründe dafür sind, dass es zu reaktiven Lymphknotenvergrößerungen kommen kann und auch Metastasen kleiner gleich 5mm vorhanden sein können. Daher ist eine Indikation zur neoadjuvanten Therapie sehr zurückhaltend zu stellen, wenn sie alleine auf der Darstellung suspekter Lymphknoten beruht (157,200,201).

Zur Erfassung von Fernmetastasen werden standardmäßig eine Abdomensonographie und ein Röntgen-Thorax verwendet. Bei unklarem Befund oder bestehendem Verdacht sollten eine CT vom Abdomen und vom Becken so wie bei Verdacht auf Lungenmetastasen eine CT des Thorax erfolgen (157,203,204,205,206). Die PET-CT spielt keine Rolle beim *Staging* des Rektumkarzinoms (157,207,208,209). Eine Ausnahme stellen Patienten mit resektablen Lebermetastasen dar, bei denen eine Laparotomie gegebenenfalls vermieden werden kann (157,210,211). Ansonsten gibt es im Vergleich zur CT keinen signifikanten Vorteil sowohl bei der Diagnostik der Tumorausdehnung, dem nodalen Status als auch bezüglich der Fernmetastasen (157,207,208,209).

### 1.3.4 Therapie

*Low-risk* T-1 (G1 und G2 N0) Tumore können endoskopisch entfernt werden. Alternativ verwendet man die Transanale Lokalexzision (TEM=Transanale endoskopische Mikrochirurgie) (157,212,213,214,215). Patienten im Stadium 1, also mit Karzinomen mit einer TNM-Klassifikation T1/2 und N0, erhalten keine neoadjuvante Therapie, sondern lediglich eine alleinige radikale Resektion (157,216,217). Bei *high-risk* T1 und T2-Karzinomen liegen bei 10-20% der Fälle Lymphknotenmetastasen vor. Daher wird ab diesem Stadium eine radikale chirurgische Operation empfohlen (157,189,190,218,219,220). Diese beinhaltet die Entfernung des Primärtumors und die totale oder partielle Entfernung des Mesorektums und damit des regionären Lymphabflussgebietes. Mindestens 12 Lymphknoten sollen zur histologischen Untersuchung entfernt werden (28,157). Bei Karzinomen im mittleren und unterem Drittel soll das Mesorektum komplett, im oberen Drittel nur partiell entfernt werden (157,158,159,221,222). Das Risiko für Fernmetastasen und Lokalrezidive ist in Stadium 1 gering (157,216,217). Als operative Optionen stehen die tiefe anteriore Rektumresektion mit totaler Mesorektumexzision (TME) und die abdominoperineale Rektumexstirpation (APR) zur Verfügung. Die TME wird vor allem bei Tumoren im oberen und mittleren Rektumdrittel angewendet, im unterem Drittel nur wenn ein distaler Sicherheitsabstand gewährleistet ist, die APR dagegen bei Karzinomen im unterem Rektumdrittel, bei denen kein distaler Sicherheitsabstand gegeben ist. Zu beachten ist außerdem, dass eine Operation, wenn möglich, sphinktererhaltend durchgeführt werden soll (6,157,223,224).

Im UICC Stadium 2 und 3 ist eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit nachfolgender Operation angezeigt. Diese Patienten profitieren von einer neoadjuvanten Radiochemotherapie. Dadurch verbessert sich die Prognose in diesem Stadium und die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs wird deutlich gesenkt (157,225,226). Patienten mit einer größeren Zahl entfernter und untersuchter Lymphknoten haben eine verbesserte Prognose im UICC-Stadium 2 und 3 (157,227,228,229). Grundsätzliches Problem bei einer neoadjuvanten Therapie ist das *Overstaging* und somit eine Überbehandlung von Patienten, da die bildgebenden Verfahren im Rahmen des Lymphknotenstaging unsicher sind (157,200,201). Außerdem sind die Nebenwirkungen einer neoadjuvanten Therapie nicht unbedenklich (157,230,231). T1/2 Stadien stellen mit fraglichem Lymphknotenbefall einen Sonderfall dar. Hier ist eine primäre Operation mit gegebenenfalls adjuvanter Therapie bei postoperativ positivem Nodalbefall angezeigt (157,200,201,230,231). Auch eine systematische Dissektion der lateralen Lymphknoten soll ohne Metastasenverdacht nicht angewendet werden, da diese die perioperative Morbidität erhöht (157,232,233).

Patienten im Stadium 4, also mit Fernmetastasen, erhalten keine Operation. Falls sie asymptomatisch in Bezug auf den Primärtumor sind, kann eine alleinige Chemotherapie durchgeführt werden (157,234,235,236). Eine adjuvante Chemotherapie ist bei Patienten in Stadium 3 mit Lymphknotenmetastasen indiziert, da diese das 5-

Jahresüberleben um bis zu 20% anheben kann (157,237,238,239). Bei Patienten im Stadium 2 ist eine adjuvante Chemotherapie nur mit Risikokonstellation (T4-Tumor, Notfall-OP) vorgesehen (157,238,240,241,242). Bei Patienten ohne Risiko kann eine adjuvante Therapie angezeigt sein (157,239,243,244,245,246).

### 1.3.5 Zusammenfassung

Beim Rektumkarzinom entscheidet sich anhand des Lymphknotenstatus wie bei den anderen beiden Tumorarten Ösophagus und Magen auch das Therapiekonzept. Patienten mit pathologischen Lymphknoten profitieren in der Regel von einer neoadjuvanten Therapie (157,225,226). Bei einem N0-Status kommt es auf das *Grading* des Tumors an, ob eine radikal chirurgische oder endoskopische Operation durchgeführt werden kann (157,189,190,212,213,216). Insbesondere beim Rektumkarzinom ist die Bedeutung des Lymphknotenstatus als Prognosefaktor entscheidend. Patienten ohne betroffene Lymphknoten haben ein vergleichsweise deutlich besseres 5-Jahresüberleben mit bis zu 85%. Dem gegenüber haben Patienten mit Metastasen in den Lymphknoten nur eine Überlebenschance von bis zu 55% (157,193).

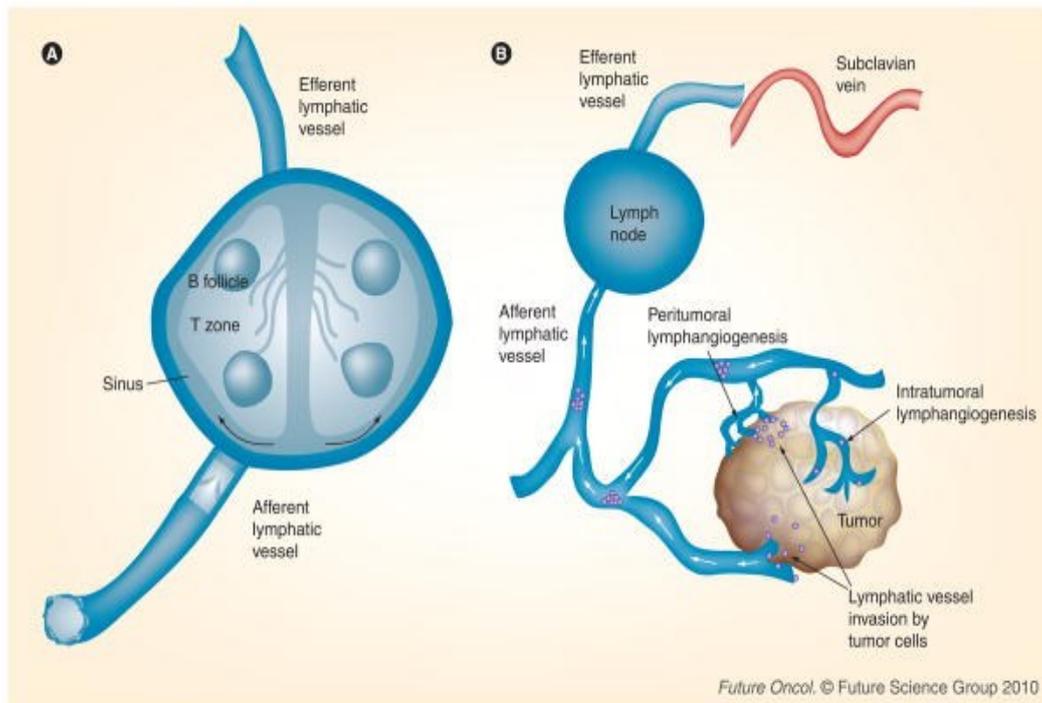
## 1.4 Hinführung zur Fragestellung

Alle drei Tumorentitäten Ösophagus, Magen und Rektumkarzinom stellen zusammen einen großen Teil der soliden Tumore dar und haben einen hohen Anteil an krebsbedingten Todesursachen. Zusammen machen sie in Deutschland bei den Männern fast ein Fünftel der Inzidenzen aller Karzinome aus. Bei den krebsbedingten Todesursachen machen alle drei zusammen ebenfalls knapp 20% bei den Männern aus. Beim weiblichen Geschlecht sind diese Zahlen nur minimal niedriger (ca.16% und 17%) (4,5,29,157).

Aufgrund der hohen Relevanz dieser drei Tumore ist ein präzises *Staging* wichtig. Eine besondere Rolle spielt die Erkennung von Lymphknotenmetastasen mithilfe bildgebender Verfahren.

Von einem soliden Tumor können maligne Zellen in den Körper streuen und sich dort ansiedeln. Sie können sich entweder über die Blutgefäße oder die Lymphbahnen verbreiten. Tumorzellen besitzen keine Zelladhäsionsproteine wie Catenine und Cadherine auf ihrer Zelloberfläche. Dadurch lösen sie sich leichter aus dem Zellverband des Tumors, um dann die Blut-oder Lymphbahnen zu erreichen. Sie verwenden Proteasen, proteinauflösende Enzyme, mithilfe derer sie durch die Basalmembran des Tumors gelangen können. Außerdem können sie andere Zellen dazu veranlassen, ebenfalls vermehrt Proteasen zu produzieren. Die Basalmembran stellt die wichtige Grenze dar, die typischerweise von malignen Tumorzellen durchbrochen wird. Gesunde Zellen besitzen ein Apoptose-Programm. Dieses wird in der Regel aktiviert, falls sie sich aus einem Zellverband oder der Basalmembran lösen. Bei malignen Zellen existiert dieses nicht mehr, beziehungsweise wird blockiert. Hierdurch wandern diese Zellen in benachbarte Gewebe, so zum Beispiel über die extrazelluläre Matrix hinweg entweder in

Blut- oder Lymphgefäße. Über das Blut gelangen die losgelösten Tumorzellhaufen in ein anderes Organ, siedeln sich dort an und bilden Tochtergeschwülste (Abb.12). Beim lymphogenen Weg sind allerdings die Lymphknoten primäres Ziel. Diese sind in den Lymphbahnen quasi als Filter zwischengeschaltet. Die abgesiedelten Tumorzellen müssen diese zuerst passieren. Somit verzögern sie eine sofortige Streuung des Tumors im Körper. Anhand der Lymphknoten kann man Rückschluss auf den Fortschritt eines Tumors ziehen. Kommt es zur Invasion von bösartigen Zellen in die regionalen Lymphknoten, entstehen dort Tochtergeschwülste des Primärtumors. Diese bezeichnet man als „Lymphknotenmetastasen“ (247).



**Abb. 12 Entstehung von Lymphknotenmetastasen (247)**

Aufgrund einer bestehenden Korrelation zwischen Lymphknotenstatus und Prognose lässt sich anhand des Lymphknotenstaging eine Aussage über die Prognose treffen. So beträgt das 5-Jahresüberleben beispielsweise von einem Patienten mit Rektumkarzinom ohne betroffene Lymphknoten bis zu 85%. Im Gegensatz dazu fällt bei einem Patienten mit Rektumkarzinom mit pathologischen Lymphknoten das 5-Jahresüberleben bereits auf ca.55% (157,193). Außerdem hängt das Therapiekonzept bei allen drei Tumorarten stark vom Lymphknotenstatus ab. So erhalten Patienten ohne Lymphknotenmetastasen in der Regel keine neoadjuvante Therapie, wohingegen Patienten mit Metastasen in den Lymphknoten meist von einer neoadjuvanten profitieren. Eine genaue Diskriminierung zwischen positivem und negativem Lymphknotenstatus ist wichtig. Patienten sollte eine möglicherweise überflüssige neoadjuvante Therapie erspart bleiben, da eine neoadjuvante Behandlung Nebenwirkungen hat. Darüber hinaus ist eine genaue Erfassung des Lymphknotenstatus von Bedeutung, da Patienten mit niedriggradigen

Karzinomen ohne pathologische Lymphknoten oft mit einer endoskopischen Intervention behandelt werden, während Patienten mit Lymphknotenmetastasen eine neoadjuvante Therapie erhalten (4,6,29,157).

### 1.5 Fragestellung

Die oben erwähnten Aspekte zeigen die hohe Relevanz eines präzisen Lymphknotenstaging. Allerdings zeigen die bisherigen Studien keine zufriedenstellenden Ergebnisse der bildgebenden Verfahren hinsichtlich der Genauigkeit. Mithilfe der Metaanalyse wollen wir versuchen, die Genauigkeit der bildgebenden Verfahren zu beurteilen und eventuell Auskunft für den klinischen Alltag zu geben. Somit beschäftigt sich dieser systematische Review und diese Metaanalyse mit der Wertigkeit von CT, EUS, PET-CT und MRT zur Beurteilung von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom. Die Ergebnisse werden verglichen mit einer Analyse des eigenen Patientenguts.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Metaanalyse und Systematischer Review

#### 2.1.1 Suchstrategie und Studienauswahl

Es wurde eine umfassende Onlinerecherche nach Studien, die für die Metaanalyse relevant sind, durchgeführt. Dazu wurden folgende Suchbegriffe verwendet: *Rectal or rectum, esophageal or oesophagus, gastric or stomach and tumor or tumour or neoplasm or carcinoma or cancer or malignancy and lymph node metastasis or lymph node metastases or LNM and PET-CT or positron emission tomography computed tomography or CT or computed tomography or MRI or magnetic resonance or EUS or endoscopic ultrasonography or endosonography or endoluminal ultrasound.*

Es wurde zunächst unabhängig vom Datum gesucht. Für die Metaanalyse wurden im weiteren Vorgehen nur Studien aus den Jahren 2000-2014 betrachtet. Außerdem war die Sprache zunächst kein limitierender Faktor, wohingegen bei der späteren Volltextanalyse in der Regel englischsprachige Artikel ausgewählt wurden. Referenzlisten und Metaanalysen wurden gesondert nach weiteren relevanten Artikeln untersucht. Zwei Gutachter Herr Prof. D. Vallböhrer und Herr M. Rieband überprüften unabhängig voneinander *Abstracts* und Volltexte auf Relevanz. Bei fraglichen Entscheidungen wurde ein Konsens gesucht. Nach Untersuchung geeigneter Artikel anhand der *Abstracts* aus der initialen Suche in *PubMed* sowie der Ergänzung von potenziell geeigneten Volltexten aus Referenzlisten und Metaanalysen wurden die Volltexte analysiert. Es wurden folgende Einschlusskriterien verwendet:

- Die Artikel stammen aus den Jahren 2000-2014,
- die Studien sind in der Regel englischsprachig,
- die Tumorsubtypen entsprechen Plattenepithel- oder Adenokarzinomen bzw. weitere Subtypen wurden explizit aufgeführt,
- es wurde ein EUS und /oder eine CT und/oder eine PETCT und/oder eine MRT ohne neoadjuvante Therapie durchgeführt bzw. diese wurde gegebenenfalls explizit genannt,
- die Referenz bei der Analyse zur diagnostischen Wertigkeit der jeweiligen Methode stellt die Histologie dar bzw. die Kombination aus operativen Funden und der Histologie wurde ausdrücklich benannt,
- aus den Daten der Studien kann eine 2x2 Tabelle mit den Werten "richtig positiv", "richtig negativ", "falsch positiv" und "falsch negativ" erstellt werden,
- die Zahlen beziehen sich auf eine "pro Patient" Analyse,
- die Metaanalyse enthält keine Doppelpublikationen
- es wurden nur Texte eingeschlossen, die einen Volltext zur Verfügung hatten.

Mithilfe dieser Kriterien wurden die für die Metaanalyse geeigneten Volltexte selektiert.

### 2.1.2 Datengewinnung

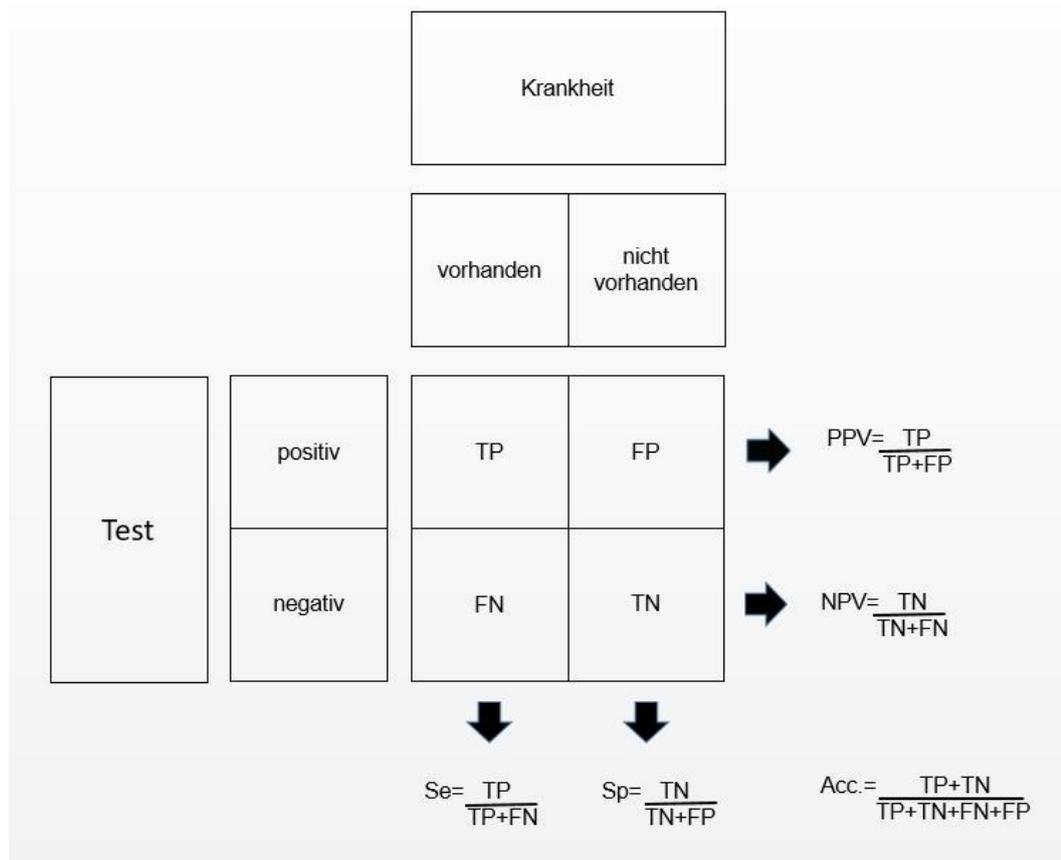
Die zwei Prüfer untersuchten die geeigneten Studien auf relevante Daten hin. Bei Unterschieden erfolgte eine Entscheidung im Konsens. Folgende Daten wurden extrahiert:

Autor, Jahr der Arbeit, Ursprungsland, Studiendesign, Testmethode, Referenz, Anzahl der Patienten, Anteil der männlichen Patienten, die Tumorhistologie, die TNM-Klassifikation.

Die Werte zu Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert und *Accuracy* wurden anhand der Rohdaten der Studien ausgerechnet. Hierbei wurde in dieser Analyse zwischen N0 und N+ unterschieden. Das bedeutet, dass zum Beispiel N1 und N2 zusammen als N+ betrachtet wurden.

### 2.1.3 Statistische Analyse

Um eine Aussage darüber fällen zu können, wie gut ein Testverfahren ist, gibt es verschiedene Parameter. Besonderes Augenmerk liegt auf der Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren. Außerdem spielen auch die *Diagnostic odds ratio* (DOR) und die *area under the curve* (AUC) eine wichtige Rolle. Der positive prädiktive Wert (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV) sind vor allem entscheidende Werte im Hinblick darauf eine Aussage über ein Testverfahren für den klinischen Alltag zu treffen. Die *Accuracy* ist ein ebenso wichtiger Parameter und wurden ebenfalls betrachtet. Grundlage zur Berechnung der Parameter stellt die Vierfeldertafel mit ihren Rohdaten bestehend aus den Werten Richtig Positiv (TP), Falsch Positiv (FP), Falsch Negativ (FN) und Richtig Negativ (TN) (248). Abbildung 13 zeigt eine solche exemplarische Vierfeldertafel.



**Abb. 13 Vierfeldertafel**

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; PPV=Positiver prädiktiver Wert

NPV=Negativer prädiktiver Wert; Acc=Accuracy

TP=Richtig positiver Wert; FP=Falsch positiver Wert

FN=Falsch negativer Wert; TN=Richtig negativer Wert

Die Sensitivität beschreibt, wie viele von den tatsächlich Kranken auch als solche vom Test erfasst wurden. Die Spezifität dagegen bezeichnet den Anteil der vom Test erfassten Gesunden an allen tatsächlich Gesunden. Die *Accuracy* ist Ausdruck der Ergebnisse von Sensitivität und Spezifität. Sie gibt an, wie viele Patienten vom Test richtig erkannt wurden. Das bedeutet, alle richtig positiven und alle richtig negativen zusammengenommen in Relation zur Gesamtanzahl an Untersuchten. Der PPV weist das Verhältnis von richtig positiven Patienten zu allen vom Test als positiv deklarierten Patienten an. Der NPV hingegen bildet den richtig negativen Anteil an allen vom Test negativ Eingestuften. Die DOR ist das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit eines positiven Testes bei einem betroffenen Patienten zu der Wahrscheinlichkeit eines positiven Testes bei einem Gesunden. Der Wert kann zwischen 0 und unendlich liegen. Anhand der DOR lässt sich eine Aussage darüber treffen, wie gut das Testverfahren zwischen einem Kranken und Gesunden diskriminieren kann. Liegt der Wert beispielsweise bei 1, kann der Test gar nicht unterscheiden ob ein Patient krank oder gesund ist. Bei der SROC wird von jeder einzelnen Studie die Sensitivität gegenüber „1-Spezifität“ aufgetragen. Durch

grobe Verbindung dieser Werte entsteht eine Kurve, die SROC Kurve. Die Kurve sollte möglichst weit links oben von einer gedachten Diagonalen entfernt verlaufen. Diese Diagonale ist eine Gerade, die vom Schnittpunkt der y-Achse mit der x-Achse in einem  $45^\circ$  Winkel nach rechts oben zieht. Je näher die SROC Kurve an der Diagonalen verläuft, desto eher spricht das Ergebnis für einen Zufallsprozess. Dies wird in dem Parameter AUC ausgedrückt. Sein Wert geht von 0-1, wobei 0,5 einem Zufallsprozess entsprechend wär, da dies der Fläche unter der Diagonalen entspricht. Die AUC sollte daher zwischen 0,5 und 1 liegen und gibt an wie geeignet ein Verfahren ist. Der Wert drückt die Wahrscheinlichkeit aus, mit der ein bildgebendes Verfahren ein korrektes Ergebnis liefert. Mithilfe des *I-square* lässt sich die Heterogenität zwischen den Studien ausdrücken. Hierbei spricht eine hohe Prozentzahl für eine hohe Heterogenität. Ein *forest plot* bildet die Streuung der einzelnen Studien in Bezug auf einen Parameter, wie zum Beispiel Sensitivität, ab (248,249).

Zur Berechnung des „Risk of Bias“ wurde mit dem Quadas-2 Fragentool gearbeitet. Zur Erstellung der Abbildungen wurde das Programm Review Manager verwendet. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm „MetaDisc“. Hiermit wurden „*forest plots*“ bezüglich Sensitivität (Se), Spezifität (Sp) und *diagnostic odds ratio* (DOR) mit jeweils 95%-Konfidenzintervall sowie eine *summary receiving operating characteristics* (SROC) Kurve mit der *area under the curve* (AUC) erstellt. Die Darstellung enthält neben der Ergebnisse zu den Einzelstudien auch die *gepoolten* Ergebnisse. Darüber hinaus wurden anhand der Rohdaten die Ergebnisse zu Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert und *Accuracy* der einzelnen Studien berechnet. Außerdem wurden mithilfe der Rohdaten die *gepoolten* Werte zu Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert und *Accuracy* für die jeweiligen Untersuchungen CT, EUS, PET-CT und MRT beim entsprechenden Karzinom berechnet. Die so erhaltenen Werte wurden in Excel eingespeist. Mithilfe von Excel wurden daraus Tabellen und Abbildungen erstellt.

## 2.2 Patientenkollektiv Universitätsklinikum Düsseldorf

### 2.2.1 Patientenauswahl

In dieser Analyse wurden aus der Uniklinik Düsseldorf (UKD) Patienten mit Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom im Zeitraum von 2005-2015 retrospektiv herausgesucht. Dazu wurden mithilfe der Datenbank des Tumorboards des Universitätsklinikums Düsseldorf gearbeitet. Zur Auswahl von geeigneten Patienten wurden folgende Kriterien verwendet:

- Es wurden ausschließlich Patienten mit gängigen histologischen Subtypen eingeschlossen,
- ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen keine Informationen zu dem präoperativen Lymphknotenstatus vorlagen,
- es wurden in der Regel Patienten mit einem Primärtumor berücksichtigt; falls bei Patienten Doppeltumore oder Carcinoma in situ vorlagen, wurde dies explizit genannt,
- Patienten mit einem Rezidiv wurden ausgeschlossen,
- bei den Patienten musste ein histologisch bestätigter TNM-Status vorliegen,
- Patienten wurden nur inkludiert, wenn sie keine neoadjuvante Therapie erhalten haben.

### 2.2.2 Datengewinnung

Mithilfe des Medicosystems der Uniklinik Düsseldorf wurden Daten zu Patienten mit Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom aus der Uniklinik Düsseldorf zusammengestellt. Hierbei wurden folgende Patientendaten extrahiert:

Anzahl der Patienten, der Anteil an männlichen Patienten, das Alter der Patienten, die jeweiligen Operationsmethoden, die Tumorhistologie, die histologische TNM-Klassifikation sowie der präoperative Lymphknotenstatus.

Alle Patientennamen wurden unter Berücksichtigung des Ethikvotums in der Auswertung anonymisiert. Das Aktenzeichen des Ethikvotums vom 25.März 2015 lautet 5022.

### 2.2.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm „MetaDisc“. Das Programm kalkulierte *forest plots* bezüglich Sensitivität, Spezifität und *diagnostic odds ratio* sowie eine SROC Kurve. Anhand der Rohdaten wurden die Werte Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert und *Accuracy* ausgerechnet. Diese wurden in Excel eingegeben. Mit Excel wurden aus den Daten Tabellen und Balkendiagramme erstellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Metaanalyse

#### 3.1.1 Studienauswahl und Charakteristika

##### 3.1.1.1 Ösophaguskarzinom

Die Abbildung 14 zeigt das Procedere der Studienauswahl beim Ösophaguskarzinom. Die Onlinesuche ergab 815 Abstracts. Davon wurden 666 Artikel anhand der Abstracts ausgeschlossen, da diese keine notwendigen Informationen für die Metaanalyse lieferten. Danach folgte ein Abgleich mit Referenzlisten und anderen Metaanalysen auf weitere potenzielle Arbeiten. Hierbei wurden 9 weitere Studien ergänzt. Dementsprechend wurden 158 Volltexte auf Eignung hin untersucht. Für die Metaanalyse konnten beim Ösophaguskarzinom 33 Studien verwendet werden. Angaben zu den einzelnen Studien finden sich in den Tabellen 1 und 2.

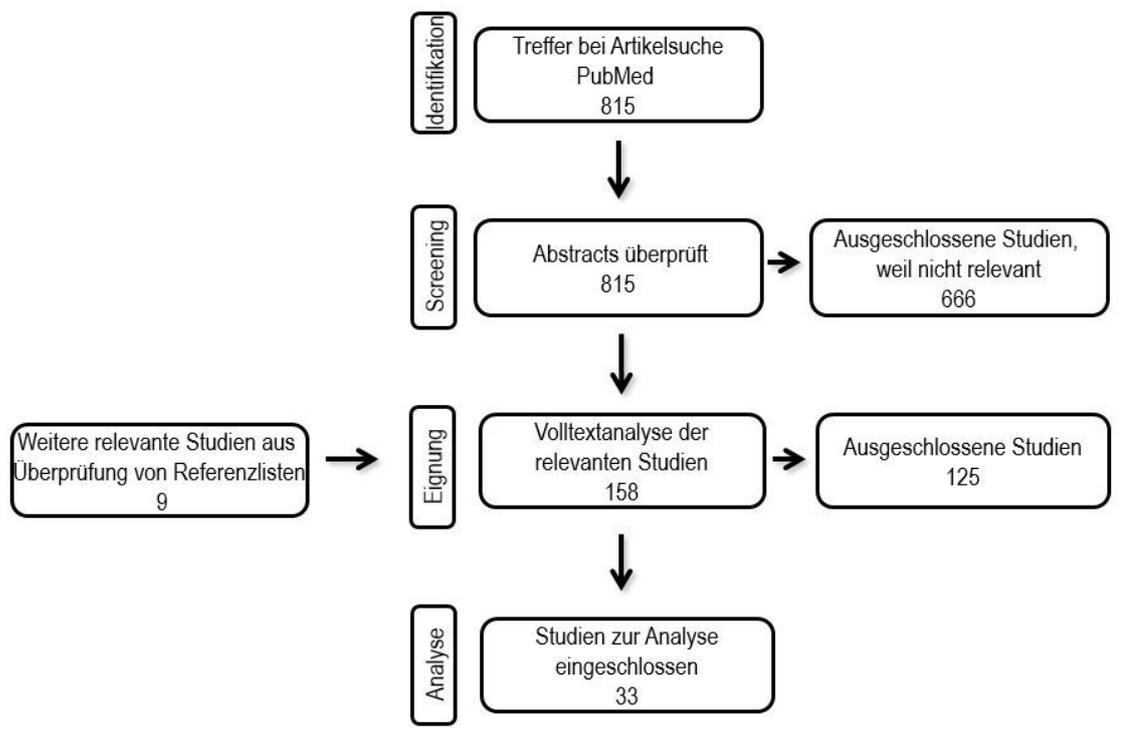


Abb. 14 Flussdiagramm zur Metaanalyse beim Ösophaguskarzinom

**Tabelle 1 Studiencharakteristika Ösophaguskarzinom Teil 1**

Autor	Jahr	Land	Studien design	Test	Referenz	Anzahl Patienten	Alter (ø in Jahren)	♂-Anteil
Karashima et al.	2014	Japan	Retrospektiv	PETCT CT	Histo	67	40<70 27≥70	59/67
Yamada et al.	2013	Japan	Retrospektiv	PETCT	Histo	258	65-67 (Median)	204/258
Kim et al.	2012	Korea	Retrospektiv	PETCT	Histo	17	66,1	16/17
Yen et al	2011	China	Retrospektiv	EUS PETCT	Histo	27/28 11/28	60,5 (Median)	27/28
Shum et al	2010	Taiwan	Retrospektiv	PETCT	Histo	26	60,4	26/26
Smith et al *1	2010	USA	Retrospektiv	EUS	Histo	71 (8)	65,7	61/71
Sohda et al	2010	Japan	Retrospektiv	CT	Histo	21	65,9 (Median)	18/21
Shimizu et al	2009	Japan	Prospektiv	CT EUS	Histo	20	61	15/20
Hsu et al.	2009	Taiwan	Retrospektiv	PETCT	Histo	45	60,8 (Median)	39/45
Sakurada et al.*2	2009	Japan	Prospektiv	MRT	Histo	24(3)	65	20/24
Kato et al.	2008	Japan	Retrospektiv	PETCT CT	Histo	50/167 117/167	64	48/50 106/117
Cen et al	2008	USA	Retrospektiv	EUS	Histo	87	65 (Median)	69/87
Katsoulis et al.	2007	UK	Prospektiv	CT	Histo	10/22	65 (Median)	18/22
Lok et al	2007	China	Retrospektiv	EUS	Histo	59/180	65,8	146/180
van Westreenen et al	2005	Niederlande	Prospektiv	EUS CT	OP + Histo	9	62,4	7/9
De Witt et al	2005	USA	Retrospektiv	EUS	Histo	102	61	84/102
Pedrazzani et al	2005	Italien	Retrospektiv	EUS	Histo	51/115	68 (Median)	98/115
Sihvo et al	2004	Finnland	Prospektiv	CT PETCT EUS	Histo	43	61,4	33/43
Buskens et al	2004	Niederlande	Retrospektiv	EUS	Histo	75/77	67 (Median)	69/77
Choi et al.	2004	Korea	Prospektiv	CT	Histo	69	63	64/69
Shimoyama et al.	2004	Japan	Retrospektiv	EUS	Histo	45	67	37/45
Siemsen et al	2003	Dänemark	Prospektiv	EUS	OP + Histo	57/104	64	84/104
Räsänen et al	2003	Finnland	Prospektiv	CT EUS	Histo	32/42	o.A.	o.A.
Paul et al	2003	Japan	Prospektiv	CT	Histo	9/22	64	
Wu et al.	2003	China	Retrospektiv	MRT CT EUS	Histo	41/86 45/86 31/86	62	56/86

Yoon et al	2002	Korea	Prospektiv	CT	Histo	74 /81	63	78/81
Kienle et al.	2002	Deutschland	Prospektiv	EUS CT	Histo	117/117 36/117	o.A.	o.A.
Natsugoe et al	2001	Japan	Prospektiv	EUS	Histo	329	63,7	307/329
Lerut et al	2000	Belgien	Prospektiv	EUS CT	Histo	34/42 39/42	58,5	35/42
Meltzer et al.	2000	USA	Retrospektiv	CT	Histo	37/47	63	39/47
Shinkai	2000	Japan	Retrospektiv	EUS	Histo	102/113	60	99/113
Choi et al	2000	Korea	Prospektiv	EUS	Histo	48	46-77	45/48
Richards et al.	2000	Groß- britannien	Retrospektiv	EUS	Histo	69/124	64,5	86/124

\*1=neoadjuvante Patienten enthalten, Anzahl in Klammern bei „Anzahl Patienten“

\*2=Doppeltumore enthalten, Anzahl in Klammern bei „Anzahl Patienten“;

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall;

PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie

MRT=Magnetresonanztomographie; OP= Operation; Histo=Histologie

T0= Carcinoma in situ; T= T-Stadium; N=N-Stadium; M=M-Stadium

o.A. =ohne Angabe

**Tabelle 2 Studiencharakteristika Ösophaguskarzinom Teil 2**

Autor	Histologie	T	N	M	Quelle
Karashima et al.	55 Plattenepithelkarzinom 12 Andere	≤T1:40 ≥T2:17	N0:37 N+:30	M0:66 M1:1	250
Yamada et al.	258 Plattenepithelkarzinom	T1:90 T3:130 T2:31 T4:7	N0:100 N+:158	M0:258 M1:0	251
Kim et al.	17 Plattenepithelkarzinom	o.A.	N0:8 N+:9	o.A.	252
Yen et al.	28 Plattenepithelkarzinom	EUS PETCT T0:0 T0:0 T1:14 T1:7 T2:7 T2:1 T3:6 T3:3 T4:0 T4:0	EUS PETCT N0:22 N0:8 N+:5 N+:3	o.A.	253
Shum et al.	26 Plattenepithelkarzinom	T1:4 T3:15 T2:3 T4:4	N0:16 N+:10	M0:18 M1:8	254
Smith et al.*1	9 Plattenepithelkarzinom 62 Adenokarzinom	T0:7 T3:32 T1:19 T2:13	N0:43 N+:28	o.A.	255
Sohda et al.	21 Plattenepithelkarzinom	T1:9 T3:8 T2:4	N0:6 N+:15	M0:20 M1:1	256
Shimizu et al.	20 Plattenepithelkarzinom	o.A.	N0:6 N+:14	M0:20 M1:0	257
Hsu et al.	45 Plattenepithelkarzinom	T1:9 T3:29 T2:5 T4:2	N0:24 N+:21	M0:34 M1:11	258
Sakurada et al.*2	23 Plattenepithelkarzinom 1 Adenokarzinom	T1:11 T3:8 T2:4 T4:1	N0:12 N+:12	o.A.	259
Kato et al.	167 Plattenepithelkarzinom	PETCT CT T1:21 T1:55 T2:5 T2:8 T3:22 T3:47 T4:2 T4:7	PETCT CT N0:21 N0:60 N+:29 N+:57	PETCT CT M0:40 M0:97 M1:10 M1:20	260
Cen et al.	81 Adenokarzinom 6 Plattenepithelkarzinom	T1:65 T3: 12 T2: 8 T4: 2	N0:66 N+:21	o.A.	261
Katsoulis et al.	16 Adenokarzinom 6 Plattenepithelkarzinom	T1:1 T3:5 T2:3 T4:1	N0:3 N+:7	M0:9 M1:1	262

Lok et al.	o.A.	T1:2 T3:41 T2:12 T4:4	N0:23 N+:36	o.A.	263
van Westreenen et al.	2 Plattenepithelkarzinom 7 Adenokarzinom	T2:1 T3:6 T4:2	N0:1 N+:8	M0:8 M1:0 Mx:1	264
De Witt et al.	90 Adenokarzinom 12 Plattenepithelkarzinom	T1-2:36 T3-4:66	N0:36 N+:66	o.A.	265
Pedrazzani et al.	115 Adenokarzinom	T1:8 T3:18 T2:22 T4:3	N0:14 N+:37	o.A.	266
Sihvo et al.	43 Adenokarzinom	o.A.	N0:17 N+:26	M0:36 M1:19	267
Buskens et al.	13 <i>High-grade Dysplasie</i> 64 Adenokarzinom	T0:13 T1:64	N0:63 N+:12	o.A.	268
Choi et al.	4 Carcinoma in situ 60 Plattenepithelkarzinom 5 Sonstige (Basaloid,...)	o.A.	N0:26 N+:43	M0:40 M1:29	269
Shimoyama et al.	45 Adenokarzinom	T1:21 T3:8 T2:16	N0:25 N+:20	o.A.	270
Siemsen et al.	62 Adenokarzinom 39 Plattenepithelkarzinom 3 undifferenziert	T1:4 T3:33 T2:9 T4:14	N0:15 N+:42	M0:54 M1:7	271
Räsänen et al.	42 Adenokarzinom	T1:5 T3:19 T2:8 T4:0	N0:13 N+:19	M0:27 M1:15	272
Paul et al.	22 Plattenepithelkarzinom	o.A.	N0:4 N+:5	M0:5 M1:4	273
Wu et al.	81 Plattenepithelkarzinom 4 Adenokarzinom 1 Adenoakanthom	MRT CT EUS T1:0 T1:2 T1: 4 T2:5 T2:3 T2: 8 T3:20 T3:14 T3:34 T4:20 T4:22 T4:40	MRT CT EUS N0:19 N0:19 N0:12 N+:22 N+:26 N+:19	o.A.	274
Yoon et al.	79 Plattenepithelkarzinom 2 Carcinoma in situ	T0:2 T3:42 T1:13 T4:2 T2:22	N0:35 N+:39	M0:74 M1:7	275
Kienle et al.	o.A.	EUS CT T0:9 T0:5 T1:19 T1:1 T2:33 T2:19 T3:54 T3:11 T4:2 T4:0	EUS CT N0:52 N0:17 N+:65 N+:19	o.A.	276
Natsugoe et al.	309 Plattenepithelkarzinom 20 Sonstige (Basaloid,...)	T1:128 T3:134 T2:35 T4:61	N0:128 N+:201	M0:244 M1:85	277
Lerut et al.	10 Plattenepithelkarzinom 32 Adenokarzinom	T0:1 T3:28 T1:5 T2:5	EUS CT N0:12 N0:12 N+:22 N+:27	M0:26 M1:13	278
Meltzer et al.	37 Adenokarzinom 10 Plattenepithelkarzinom	o.A.	N0:7 N+:30	M0:29 M1:7	279
Shinkai et al.	113 Plattenepithelkarzinom	T1:53 T3/4:42 T2:18	N0:48 N+:54	o.A.	280
Choi et al.	48 Plattenepithelkarzinom	o.A.	N0:16 N+:32	o.A.	281
Richards et al.	84 Adenokarzinom 26 Plattenepithelkarzinom 14 Sonstige	T0:5 T3:45 T1:7 T4:4 T2:8	N0:27 N+:42	o.A.	282

\*1=neoadjuvante Patienten enthalten, Anzahl in Klammern bei „Anzahl Patienten“

\*2=Doppeltumore enthalten, Anzahl in Klammern bei „Anzahl Patienten“

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall;

PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie;

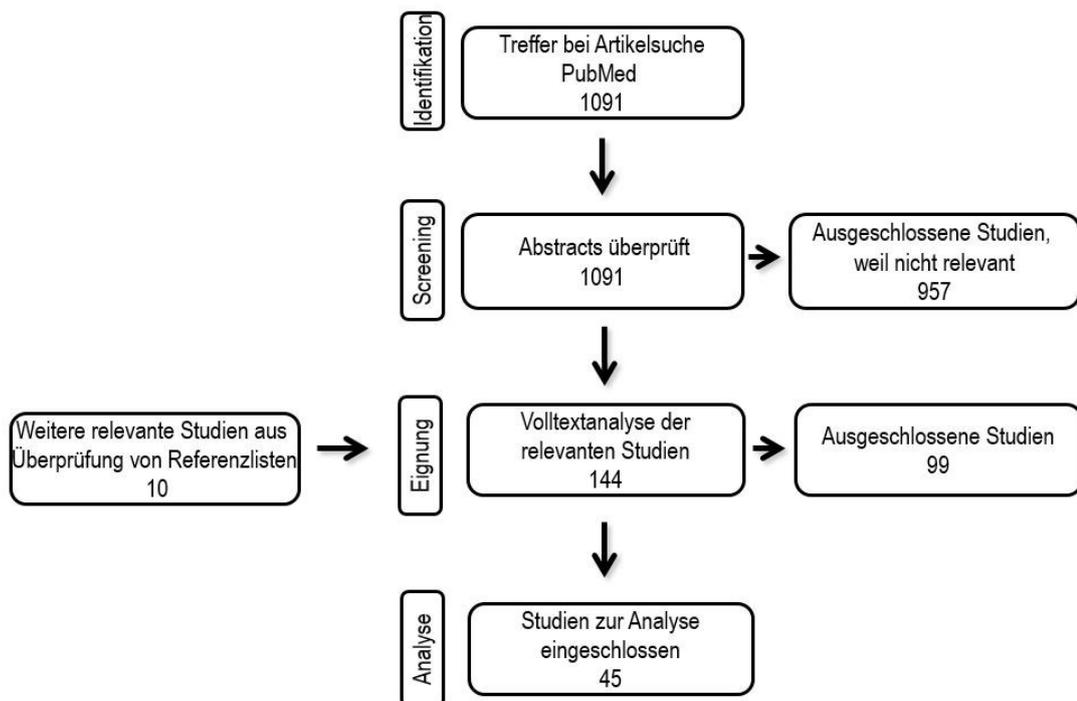
MRT=Magnetresonanztomographie; OP= Operation; Histo=Histologie

T0= Carcinoma in situ; T= T-Stadium; N=N-Stadium; M=M-Stadium

o.A. =ohne Angabe

### 3.1.1.2 Magenkarzinom

In der Abbildung 15 wird das Vorgehen bei der Studiensuche beim Magenkarzinom gezeigt. Hierbei ergab die Artikelsuche bei PubMed zunächst 1091 Treffer. Von diesen konnten 957 anhand der Abstracts ausgeschlossen werden. Nach Ergänzung von möglicherweise geeigneten Studien aus Referenzlisten und anderen Metaanalysen wurden 144 Volltexte überprüft, ob diese für diese Metaanalyse geeignet sind. 99 Arbeiten waren aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien ungeeignet. So wurden beim Magenkarzinom 45 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Angaben zu den einzelnen Studien finden sich in den Tabellen 3 und 4.



**Abb. 15 Flussdiagramm zur Metaanalyse beim Magenkarzinom**

Tabelle 3 Studiencharakteristika Magenkarzinom Teil 1

Autor	Jahr	Land	Studien design	Test	Referenz	Anzahl Patienten	Alter (ø in Jahren)	♂-Anteil
Choi et al.	2014	Korea	Retrospektiv	PETCT CT	Histo	155/156	60	104/156
Zhou et al.	2013	China	Retrospektiv	CT	Histo	175	59,8	125/175
Kim et al.	2013	Korea	Retrospektiv	CT	Histo	171	62,9	105/171
Namikawa et al.	2013	Japan	Retrospektiv	PETCT	Histo	90	72 (Median)	70/90
Staniuk et al.	2013	Polen	Prospektiv	PETCT	Histo	21/50	62,5	21/50
Jeong et al.	2012	Korea	Prospektiv	PETCT	Histo	101	59	66/101
Hasegawa et al.	2012	Japan	Prospektiv	CT	Histo	315	65 (Median)	215/315
Youn et al.*1	2012	Korea	Retrospektiv	PETCT	Histo	391/396 (2)	59	278/396
Ha et al.	2011	Korea	Retrospektiv	CT PETCT	Histo	78	61 (Median)	53/78
Blank et al.	2011	Deutschland	Retrospektiv	CT	Histo	229/368	63 (Median)	241/368
Ghita et al.	2011	Rumänien	Prospektiv	EUS CT	Histo	15/119	o.A.	o.A.
Yan et al.	2010	China	Retrospektiv	CT	Histo	305	59	185/305
Kim et al.	2010	Korea	Retrospektiv	PETCT CT	Histo	71/78	58	53/78
Pan et al.	2010	China	Prospektiv	CT	Histo	307 von 350	52	220/350
Yan et al.	2009	China	Prospektiv	CT	Histo	670/790	58	503/790
Ahn et al.	2009	Korea	Prospektiv	CT EUS	Histo	434/434 71/434	55,9	278/434
Chamadol et al.	2008	Thailand	Retrospektiv	CT	Histo + OP	28	54	15/28
Chen et al.	2007	Taiwan	Prospektiv	CT	Histo	64/79	63	46/79
Bentrem et al.	2007	USA	Prospektiv	EUS	Histo	218/225	o.A.	o.A.
Yang et al.	2007	Südkorea	Retrospektiv	CT	Histo	44	57	34/44
Chen et al.	2007	Taiwan	Retrospektiv	CT	Histo	55	63	38/55
Tan et al.	2007	China	Prospektiv	EUS	Histo	63	58,4	37/63
Lok et al.	2007	China	Retrospektiv	EUS	Histo	75/123	67,5	91/123
Ozmen et al.	2006	Türkei	Prospektiv	EUS CT	Histo	50	61 (Median)	38/50
Potrc̃ et al.	2006	Slowenien	Prospektiv	EUS	Histo	82	o.A.	o.A.
Ganpathi et al.	2006	Singapur	Retrospektiv	EUS	Histo	99/126	63	72/126
Tsendsuren et al.	2006	China	Prospektiv	EUS	Histo	41	57	29/41
Ang et al.	2006	Singapur	Prospektiv	EUS	Histo	57/77	62,8	54/77
Arocena et al.	2006	Spanien	Prospektiv	MRT EUS	Histo + OP	17/19	70	14/19
Yun et al.	2005	Korea	Retrospektiv	CT	Histo	81	56,6	53/81
Kim et al.	2005	Korea	Prospektiv	CT	Histo	106	56	72/106
Shinohara et al.	2005	Japan	Prospektiv	CT	Histo	188/278	59,76	192/278

Chen et al.	2004	Korea	Prospektiv	CT	Histo	68	54,8	49/68
Polkowski et al.	2004	Polen	Prospektiv	EUS CT	Histo	60/88	56	56/88
Javaid et al.	2004	Indien	Prospektiv	EUS	Histo	112	55,6	60/112
Habermann et al.	2004	Germany	Prospektiv	CT EUS	Histo	51	62	34/51
Bhandari et al.	2004	Korea	Prospektiv	EUS CT	Histo	48/63	61	40/63
Xi et al.	2003	China	Prospektiv	EUS	Histo	32/35	61,7	25/35
Chen et al.	2002	Taiwan	Retrospektiv	EUS	Histo	57	65	36/57
Lee et al.	2001	Südkorea	Retrospektiv	CT	Histo	180	56	113/180
Elia et al.	2000	Italien	Prospektiv	CT	Histo	107	64	73/107
Kim et al.	2000	Korea	Prospektiv	CT	Histo	21	55,4	15/21
Willis et al.	2000	Deutschland	Prospektiv	EUS	Histo	116/130	63	72/130
Kang et al.	2000	Korea	Prospektiv	MRT	Histo	46	54	34/46
Kim et al.	2000	Korea	Prospektiv	MRT	Histo	26	56	17/26

\*1=neoadjuvante Patienten enthalten, Anzahl in Klammern bei „Anzahl Patienten“

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie

MRT=Magnetresonanztomographie; OP= Operation; Histo=Histologie

T0= Carcinoma in situ; T= T-Stadium; N=N-Stadium; M=M-Stadium

o.A.=ohne Angabe

**Tabelle 4 Studiencharakteristika Magenkarzinom Teil 2**

<b>Autor</b>	<b>Histologie</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Quelle</b>	
Choi et al.	151 Adenokarzinom 5 Sonstige	T0:5 T1:89 T2:16	T3:23 T4:23	N0:102 N+:53	M0:145 M1:11	283
Zhou et al.	175 Adenokarzinom	o.A.		N0:41 N+:134	o.A.	284
Kim et al.	171 Adenokarzinom	T1:103 ≥T2:68		N0:106 N+:65	M0:160 M1:11	285
Namikawa et al.	90 Adenokarzinom	T1:17 T2:8	T3:18 T4:47	N0:28 N+:62	M0:31 M1:59	286
Staniuk et al.	44 Adenokarzinom 6 Sonstige	o.A.		N0:6 N+:15	o.A.	287
Jeong et al.	101 Adenokarzinom	T1:50 T2:11	T3:17 T4:23	N0:62 N+:39	o.A.	288
Hasegawa et al.	315 Adenokarzinom	T1:192 T2:57	T3:61 T4:5	N0:218 N+:97	M0:315	289
Youn et al.*1	396 Adenokarzinom	T1:218 T2:56	T3:49 T4:69	N0 266 N+ 125	M0:383 M1:13	290
Ha et al.	78 Adenokarzinom	T1:37 T2:27	T3:11 T4:3	N0:45 N+:33	o.A.	291
Blank et al.	261 Adenokarzinom	T0:1 T1:48 T2:134	T3:60 T4:18	N0:72 N+:157	M0:243 M1:37	292
Ghita et al.	15 Adenokarzinom	T1:1 T2:4	T3:6 T4:4	N0:5 N+:10	M0:13 M1:2	293
Yan et al.	305 Adenokarzinom	T1:79 T2:67	T3:126 T4:33	N0:143 N+:162	M0:260 M1:45	294
Kim et al.	72 Adenokarzinom 6 Sonstige	T1:0 T2:36	T3:32 T4:3	N0:12 N+:59	M0:60 M1:11	295
Pan et al.	350 Adenokarzinom	T1:48 T2:62	T3:135 T4:105	N0:120 N+:187	M0:315 M1:35	296
Yan et al.	790 Adenokarzinom	T1:135 T2:131	T3:321 T4:83	N0:277 N+:393	o.A.	297
Ahn et al.	434 Adenokarzinom	T1:382 T2-3:52		N0:387 N+:47	M0:434 M1:0	298
Chamadol et al.	28 Adenokarzinom	T1:0 T2:2	T3:7 T4:19	N0:2 N+:26	M0:11 M1:17	299
Chen et al.	64 Adenokarzinom	T1:24 T2:12	T3:23 T4:5	N0:30 N+:34	o.A.	300
Bentrem et al.	225 Adenokarzinom	T0:7 T1:67 T2:71	T3:73 T4:5	N0:108 N+:110	o.A.	301
Yang et al.	44 Adenokarzinom	T1:20 T2-4:24		N0:25 N+:19	o.A.	302
Chen et al.	55 Adenokarzinom	T1:9 T2:17	T3:27 T4:2	N0:18 N+:37	o.A.	303
Tan et al.	63 Adenokarzinom	T: 8 T2:15	T3:27 T4:13	N0:25 N+:38	o.A.	304
Lok et al.	75 Adenokarzinom	T1:13 T2:14	T3:36 T4:12	N0:26 N+:49	o.A.	263
Ozmen et al.	50 Adenokarzinom	T1:10 T2:33	T3:7	N0:16 N+:34	o.A.	305
Potrc̃ et al.	64 Adenokarzinom.	T1:24 T2:12	T3:23 T4:5	N0:24 N+:58	o.A.	306
Ganpathi et al.	102 Adenokarzinom	T1:19 T2:23	T3:49 T4:11	N0:35 N+:64	o.A.	307

Tsendsuren et al.	41 Adenokarzinom	T1:12 T2:20	T3:5 T4:4	N0:17 N+:24	o.A.	308
Ang et al.	77 Adenokarzinom	T1:14 T2:7	T3:33 T4:3	N0:26 N+:31	o.A.	309
Arocena et al.	19 Adenokarzinom	T1:1 T2:7	T3:3 T4:6	N0:6 N+:13	o.A.	310
Yun et al.	80 Adenokarzinom 1 Sonstige	T1:17 T2:6	T3:55 T4:3	N0:28 N+:53	o.A.	311
Kim et al.	106 Adenokarzinom	T1:45 T2:32	T3:27 T4:2	N0:60 N+:46	o.A.	312
Shinohara et al.	278 Adenokarzinom	o.A.		N0:258 N+:20	o.A.	313
Chen et al.	68 Adenokarzinom	Unbekannt:7 T1:8 T2:2	T3:50 T4:1	N0:13 N+:55	M0:43 M1:25	314
Polkowski et al.	88 Adenokarzinom	T1:11 T2:9	T3:50 T4:18	N0:14 N+:46	o.A.	315
Javaid et al.	127 Adenokarzinom	T1:19 T2:23	T3:43 T4:37	N0:32 N+:80	o.A.	316
Habermann et al.	51 Adenokarzinom	T1:0 T2:29	T3:19 T4:3	N0:19 N+:31	o.A.	317
Bhandari et al.	63 Adenokarzinom	T1:31 T2:2	T3:14 T4:1	N0:28 N+:20	o.A.	318
Xi et al.	35 Adenokarzinom	T1:2 T2:7	T3:18 T4:5	N0:19 N+:13	o.A.	319
Chen et al.	57 Adenokarzinom	T1:7 T2:6	T3:43 T4:3	N0:15 N+:42	o.A.	320
Lee et al.	180 Adenokarzinom	T1:70 T2:33	T3:73 T4:4	N0:85 N+:95	o.A.	321
Elia et al.	107 Adenokarzinom	T0:0 T1:15 T2:35	T3:41 T4:16	N0:35 N+:72	o.A.	322
Kim et al.	21 Adenokarzinom.	T0:0 T1:8 T2:6	T3:7	N0:13 N+ 8	o.A.	323
Willis et al.	130 Adenokarzinom	T1:10 T2:46	T3:37 T4:23	N0:62 N+:54	o.A.	324
Kang et al.	46 Adenokarzinom	T1:4 T2:13	T3:19 T4:10	N0:12 N+:34	o.A.	325
Kim et al.	26 Adenokarzinom	T1:0 T2:15	T3:11 T4:0	N0:10 N+:16	o.A.	326

\*1=neoadjuvante Patienten enthalten, Anzahl in Klammern bei „Anzahl Patienten“

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall;

PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie

MRT=Magnetresonanztomographie; OP= Operation; Histo=Histologie

T0= Carcinoma in situ; T= T-Stadium; N=N-Stadium; M=M-Stadium

o.A.=ohne Angabe

### 3.1.1.3 Rektumkarzinom

Die Artikelsuche zum Rektumkarzinom lieferte, wie in Abbildung 16 dargestellt, zunächst 692 Ergebnisse. Anhand der Abstracts wurden 583 Arbeiten aussortiert, weil die keine zu der Metaanalyse passenden Informationen lieferten. Der Abgleich mit Referenzlisten und anderen Metaanalysen auf weitere potenzielle Studien ergab 21 weitere Arbeiten. Daraufhin wurden 158 Studien anhand des Volltextes auf Eignung hin untersucht. Für die Metaanalyse zum Rektumkarzinom konnten 36 Studien benutzt werden. In den Tabellen 5 und 6 finden sich die Charakteristika der einzelnen Studien.

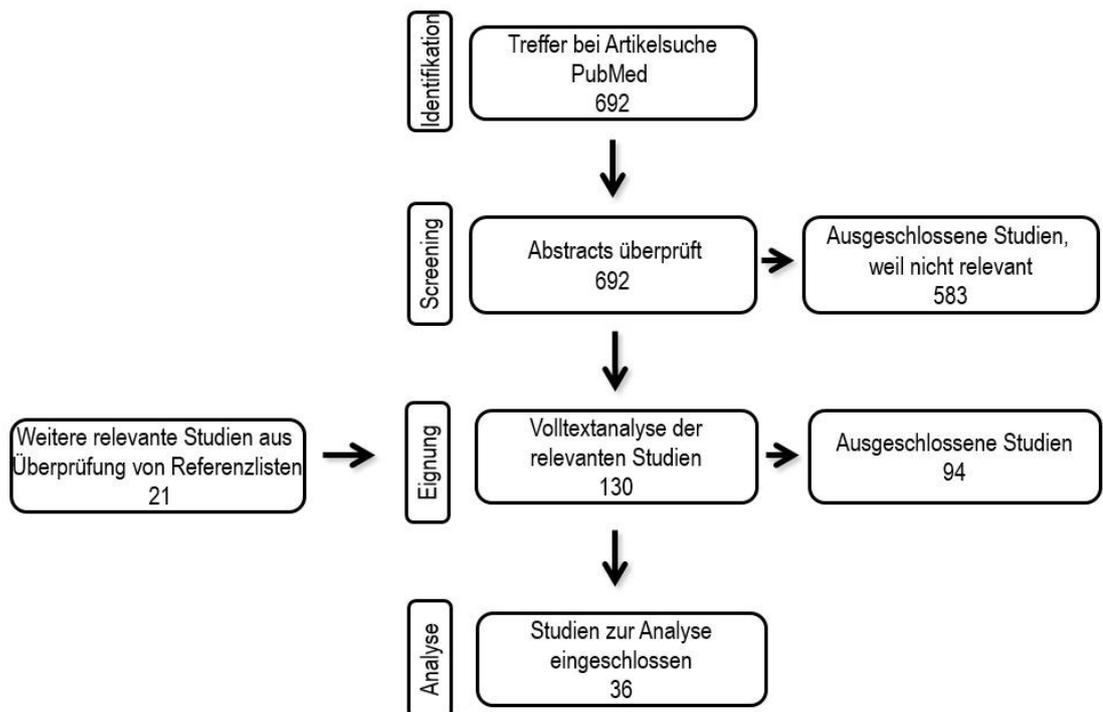


Abb. 16 Flussdiagramm zur Metaanalyse beim Rektumkarzinom

**Tabelle 5 Studiencharakteristika Rektumkarzinom Teil 1**

Autor	Jahr	Land	Studien design	Test	Referenz	Anzahl Patienten	Alter (ø in Jahren)	♂-Anteil
Yang et al.	2014	China	Prospektiv	CT	Histo	40	57,5	23/40
Kobayashi et al.	2014	Japan	Retrospektiv	CT	Histo	77	66	48/77
Dar et al.	2014	Indien	Prospektiv	CT	Histo	44/52	51	24/52
Zhou et al.	2014	China	Prospektiv	CT MRT	Histo	52	63,5	29/52
Park et al.	2014	Korea	Prospektiv	MRT	Histo	27	62,5	17/27
Heijnen et al.	2013	Niederlande	Prospektiv	MRT	Histo	13/71	66 (Median)	54/71
Uçar et al.	2013	Türkei	Retrospektiv	MRT	Histo	30	65,9	18/30
Halefoglu et al.	2013	Türkei	Prospektiv	MRT	Histo	93	60,5	57/93
Yimei et al.	2012	China	Prospektiv	MRT EUS	Histo	69/129 60/129	62	77/129
Cui et al.	2011	China	Prospektiv	CT	Histo	228	58	140/228
Ravizza et al.	2011	Italien	Retrospektiv	EUS	Histo	88/92	64,5 (Median)	56/92
Lambregts et al. *3	2011	Niederlande	Prospektiv	MRT	Histo	26/68 (20)	70 (Median)	48/68
Kim et al.	2011	Korea	Retrospektiv	MRT PETCT	Histo	30	62	21/30
Kim et al.	2010	Korea	Retrospektiv	MRT	Histo	109	58,4	68/109
Ju et al.	2009	China	Retrospektiv	EUS CT	Histo	78	61	42/78
Akasu et al.	2009	Japan	Retrospektiv	MRT	Histo	104	58	82/104
Wolberink et al. *3	2009	Niederlande	Prospektiv	CT	Histo	236/250(250)	66,5 (Median)	144/250
Juchems et al.	2009	Deutschland	Retrospektiv	CT	Histo	29	64,1	19/29
Kim et al.	2009	Korea	Prospektiv	MRT	Histo	66	62 (Median)	38/66
Halefoglu et al.	2008	Türkei	Prospektiv	MRT EUS	Histo	34	58,7	15/34
Tateishi et al.	2007	Japan	Retrospektiv	PETCT	Histo	53	61	32/53
Yano et al. *1	2007	Japan	Prospektiv	CT	Histo	99/109(2)	64 (Median)	70/109
Strassburg et al.	2007	Deutschland	Retrospektiv	MRT	Histo	43/45	65	32/45
Kim et al. *1	2006	Korea	EUS retro. CT prosp.	EUS CT	Histo	86 (6)	57	61/86
Maor et al.	2006	Israel	Prospektiv	EUS	Histo	66	68	37/66
Ferri et al.	2005	Italien	Retrospektiv	MRT	Histo	29/33	66	23/33
Burton et al.	2005	Großbritannien	Prospektiv	MRT	Histo	57/75	65 (Median)	41/75
Oberholzer et al.	2005	Deutschland	Prospektiv	MRT	Histo	17/43	60	29/43
Kim et al.	2005	Korea	Prospektiv	MRT	Histo	30/35	57	20/35

Matsuoka et al.	2004	Japan	Retrospektiv	MRT	Histo	51	62	26/51
Branagan et al.	2004	Großbritannien	Retrospektiv	MRT	Histo	40/72	68,9	39/72
Bali et al.	2004	Griechenland	Prospektiv	EUS	Histo	29/31	70	22/31
Matsuoka et al.	2003	Japan	Prospektiv	CT	Histo	21	64,3	14/21
Mackay et al.	2003	Australien	Prospektiv	EUS	Histo	263/356	o.A.	?
Hsieh et al.	2003	China	Retrospektiv	EUS	Histo	59/67	o.A.	?
Gagliardi et al.	2002	USA	Retrospektiv	MRT	Histo	26/28	63	18/28

\*1=neoadjuvante Patienten enthalten, Anzahl in Klammern bei „Anzahl Patienten“

\*3= Patienten mit Kurzzeitbestrahlung enthalten, Anzahl in Klammern bei „Anzahl Patienten“

Retro=Retrospektiv; Prosp=Prospektiv

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie

MRT=Magnetresonanztomographie; OP= Operation, Histo=Histologie

T0= Carcinoma in situ; T= T-Stadium; N=N-Stadium; M=M-Stadium

o.A.=ohne Angabe

**Tabelle 6 Studiencharakteristika Rektumkarzinom Teil 2**

Autor	Histologie	T	N	M	Quelle
Yang et al.	40 Adenokarzinom	T1:2 T3:28 T2:10	N0:20 N+:20	M0:36 M1:4	327
Kobayashi et al.	77 Adenokarzinom	T0:2 T3:45 T1:6 T4:6 T2:18	N0:38 N+:39	o.A.	328
Dari et al.	44 Adenokarzinom.	T1-2:15 T3:24 T4:5	N0:30 N+:14	o.A.	329
Zhou et al.	52 Adenokarzinom.	o.A.	N0:29 N+:23	o.A.	330
Park et al.	27 Adenokarzinom	T1:2 T3:17 T2:8 T4:0	N0:18 N+:9	o.A.	331
Heijnen et al.	o.A.	o.A.	N0:6 N+:7	o.A.	332
Uçar et al.	30 Adenokarzinom	T1:7 T3:12 T2:4 T4:7	N0:18 N+:12	o.A.	333
Halefoglu et al.	93 Adenokarzinom	T1:4 T3:51 T2:26 T4:12	N0:48 N+:45	o.A.	334
Yimei et al.	128 Adenokarzinom 1 Plattenepithelkarzinom	MRT EUS T1:6 T1:15 T2:21 T2:16 T3:25 T3:16 T4:17 T4:13	MRT EUS N0:35 N0:40 N+:34 N+:20	o.A.	335
Cui et al.	228 Adenokarzinom.	o.A.	N0:153 N+:75	o.A.	336
Ravizza et al.	68 Adenokarzinom 24 Adenom	T0-1:43 T3:20 T2:28 T4:1	N0:66 N+:22	o.A.	337
Lambregts et al.* <sup>3</sup>	26 Adenokarzinom	o.A.	N0:19 N+:7	o.A.	338
Kim et al.	30 Adenokarzinom	T1:6 T3:16 T2:4 T4:4	N0:12 N+:18	o.A.	339
Kim et al.	109 Adenokarzinom	T1:13 T3:63 T2:26 T4:7	N0:57 N+:52	o.A.	340

Ju et al.	78 Adenokarzinom.	T1:7 T3:33 T2:25 T4:13	N0:45 N+:33	o.A.	341
Akasu et al.	103 Adenokarzinom 1 Linitis plastica	T1:15 T3:50 T2:25 T4:14	N0 50 N+ 54	o.A.	342
Wolberink et al.*3	250 Adenokarzinom	T0:2 T3:158 T1:9 T4:27 T2:54	N0:97 N+:139	M0:190 M1:60	343
Juchems et al.	29 Adenokarzinom	T1:5 T3:17 T2:6 T4:1	N0:16 N+:13	M0:27 M1:2	344
Kim et al.	66 Adenokarzinom.	T1:8 T3:44 T2:14	N0:15 N+:51	o.A.	345
Halefoglu et al.	34 Adenokarzinom	T1:1 T3:21 T2:9 T4:3	N0:19 N+:15	o.A.	346
Tateishi et al.	53 Adenokarzinom	o.A.	N0:23 N+:30	M0:53 M1:0	347
Yano et al.*1	99 Adenokarzinom	o.A.	N0:52 N+:47	o.A.	348
Strassburg et al.	45 Adenokarzinom	T1:7 T3:21 T2:14 T4:3	N0:32 N+:11	o.A.	349
Kim et al.*1	86 Adenokarzinom	T1:9 T3:52 T2:23 T4:2	N0:46 N+:40	o.A.	350
Maor et al.	66 Adenokarzinom.	T1:11 T3:40 T2:14 T4:1	N0:45 N+:21	o.A.	351
Ferri et al.	29 Adenokarzinom	T1:4 T3:20 T2:3 T4:2	N0:19 N+:10	o.A.	352
Burton et al.	57 Adenokarzinom.	T1-2:19 T3:28 T4:10	N0:34 N+:23	o.A.	353
Oberholzer et al.	19 Adenokarzinom	T1:1 T3:9 T2:7 T4:2	N0:9 N+:8	o.A.	354
Kim et al.	35 Adenokarzinom	T1:8 T3:20 T2:7 T4:0	N0:19 N+:11	o.A.	355
Matsuoka et al.	51 Adenokarzinom	o.A.	N0:22 N+:29	o.A.	356
Branagan et al.	40 Adenokarzinom	T1:3 T3:18 T2:17 T4:2	N0:23 N+:17	o.A.	357
Bali et al.	29 Adenokarzinom	T1:0 T3:25 T2:4 T4:0	N0:17 N+:12	o.A.	358
Matsuoka et al.	21 Adenokarzinom	T2:4 T3:15 T4:2	N0:12 N+:9	o.A.	359
Mackay et al.	356 Adenokarzinom	T1:84 T3:139 T2:96 T4:37	N0:168 N+:95	o.A.	360
Hsieh et al.	67 Adenokarzinom	T0:5 T3:29 T1:3 T4:4 T2:26	N0:26 N+:33	o.A.	361
Gagliardi et al.	28 Adenokarzinom	T1-2:10 T3-4:18	N0 14 N+ 12	o.A.	362

\*1=neoadjuvante Patienten enthalten, Anzahl in Klammern bei „Anzahl Patienten“

\*3= Patienten mit Kurzzeitbestrahlung enthalten, Anzahl in Klammern bei „Anzahl Patienten“

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie

MRT=Magnetresonanztomographie; OP= Operation; Histo=Histologie

T0= Carcinoma in situ; T= T-Stadium; N=N-Stadium; M=M-Stadium

o.A.=ohne Angabe

### 3.1.2 Qualität der Studien

Um die Qualität der Studien zu überprüfen, wurde jede einzelne Studie mithilfe von QUADAS-2 analysiert (363). Bei Quadas-2 handelt es sich um ein Tool, mit dem das Risiko von *Bias* und mögliche Bedenken zur Eignung von Einzelstudien geprüft werden. Das Risiko von *Bias* wird anhand von 4 Kategorien abgeschätzt: Patientenselektion, Untersuchungsmethode, Standardreferenz und „Flow and Timing“. Ob es Bedenken bezüglich der Eignung der Einzelstudien gibt, wird anhand von 3 Rubriken beurteilt: Patientenselektion, Untersuchungsmethode und Standardreferenz. Die jeweiligen Unterkategorien werden in hohes, unklares oder geringes Risiko eingestuft. Das Quadas-2-Fragetool wurde mit dem Programm Review Manager durchgeführt. Die Abbildungen 17 bis 19 zeigen die Ergebnisse unterteilt nach Tumorentität. Bei allen drei Tumorarten ist das Risiko für *Bias* sehr gering. Außerdem sind mögliche Bedenken, dass eine eingeschlossene Studie nicht geeignet wäre, ebenfalls sehr gering.

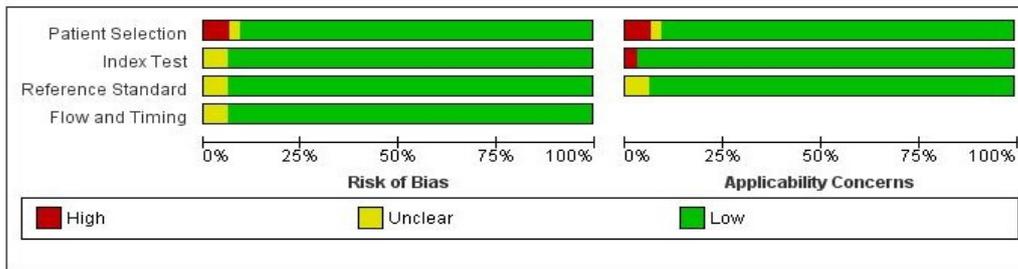


Abb. 17 *Risk of Bias* der Studien zum Ösophaguskarzinom

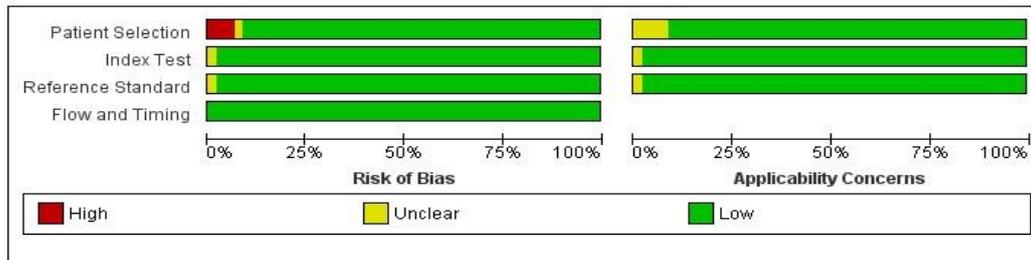


Abb. 18 *Risk of Bias* der Studien zum Magenkarzinom

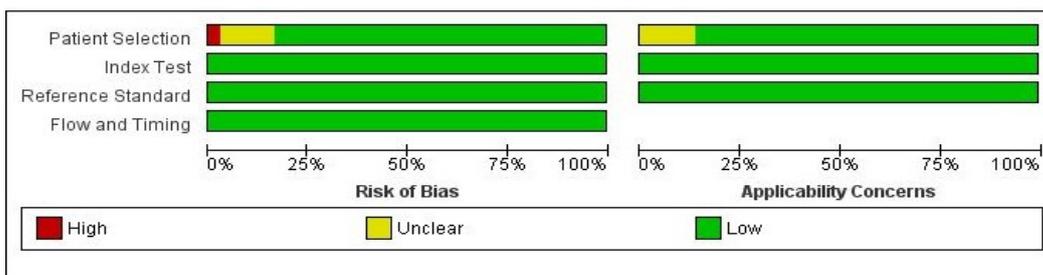


Abb. 19 *Risk of Bias* der Studien zum Rektumkarzinom

### 3.1.3 Diagnostische Wertigkeit

Im Folgenden werden Analysen zur Beurteilung der Wertigkeit von CT, EUS, PET-CT und MRT bezüglich des Lymphknotenstatus bei Patienten mit Ösophagus-, Magen und Rektumkarzinom durchgeführt. Hierbei wurden für jede Untersuchungsmethode die Sensitivität, Spezifität, *diagnostic odds ratio* sowie die *summary receiver operating characteristics* (SROC) Kurve mit *area under the curve* (AUC) untersucht. Die Ergebnisse werden vergleichend dargestellt. Das bedeutet, dass die Abbildungen so angeordnet sind, dass zunächst die Sensitivität aller Untersuchungsmethoden dargestellt wird. Darauf folgen die Spezifität, *diagnostic odds ratio* und SROC aller Testverfahren. Die Sensitivität, Spezifität und *diagnostic odds ratio* werden als *forest plots* dargestellt. Hierbei zeigen die Abbildungen die Ergebnisse der Einzelstudien und die *gepoolten* Ergebnisse mit jeweils 95%-Konfidenzintervall.

#### 3.1.3.1 Ösophaguskarzinom

Die Abbildungen 20 bis 22 zeigen die Sensitivität der einzelnen Studien und die *gepoolte* Sensitivität für die jeweiligen Untersuchungsmethoden CT, EUS und PET-CT. Die *gepoolte* Sensitivität für die CT, den EUS und die PETCT beträgt jeweils 0,55(0,50-0,61), 0,74 (0,71-0,77) und 0,49 (0,43-0,55). Auf den Abbildungen 23 bis 25 wird die Spezifität CT, EUS und PET-CT gezeigt. Die *gepoolte* Spezifität für CT, EUS und PET-CT beträgt jeweils 0,69 (0,63-0,74), 0,74 (0,70-0,77) und 0,86 (0,81-0,90). Die *diagnostic odds ratios* von CT, EUS und PET-CT sind auf den Abbildungen 26 bis 28 zu sehen. Die *gepoolte* DOR von CT, EUS und PET-CT beträgt jeweils 2,82 (1,91-4,16), 7,43 (4,95-11,15) und 6,66 (3,48-12,74). Für die bildgebenden Verfahren CT, EUS und PET-CT wurden auch die *summary receiver operating characteristics* Kurve mit *area under the curve* erstellt (Abb.29-31). Die AUC für die CT beträgt ca.0,65, für den EUS ca.0,80 und für die PET-CT ebenfalls ca.0,80. Bei den Studien liegt eine Heterogenität zwischen 60% und 80% vor (364).

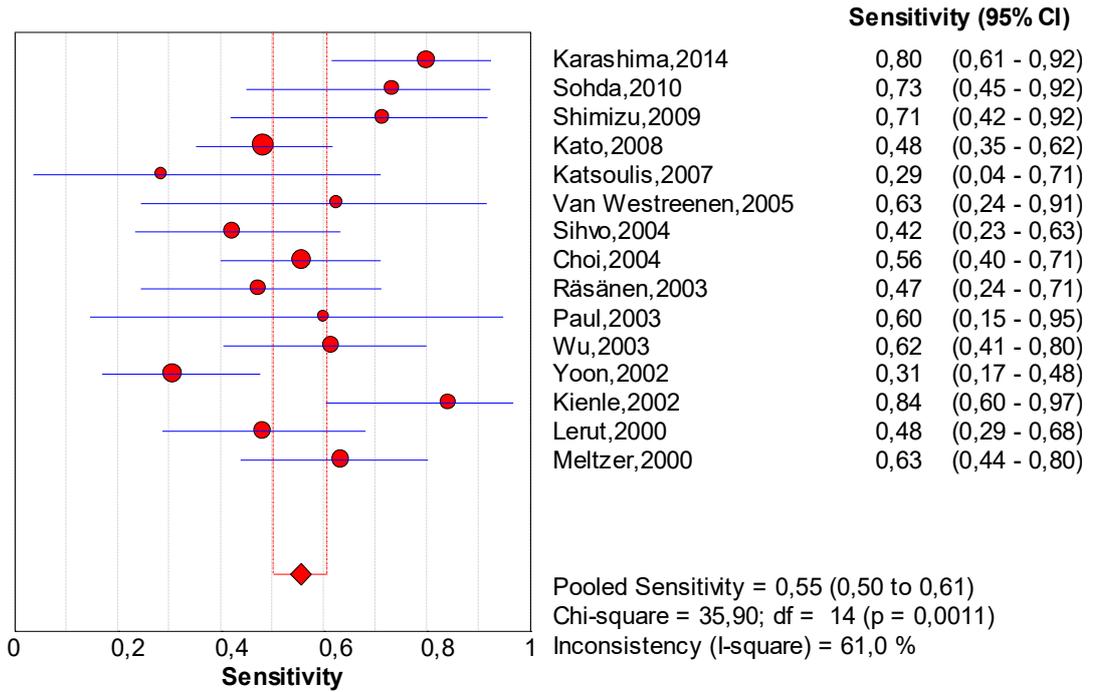


Abb. 20 Sensitivität der CT beim Ösophaguskarzinom

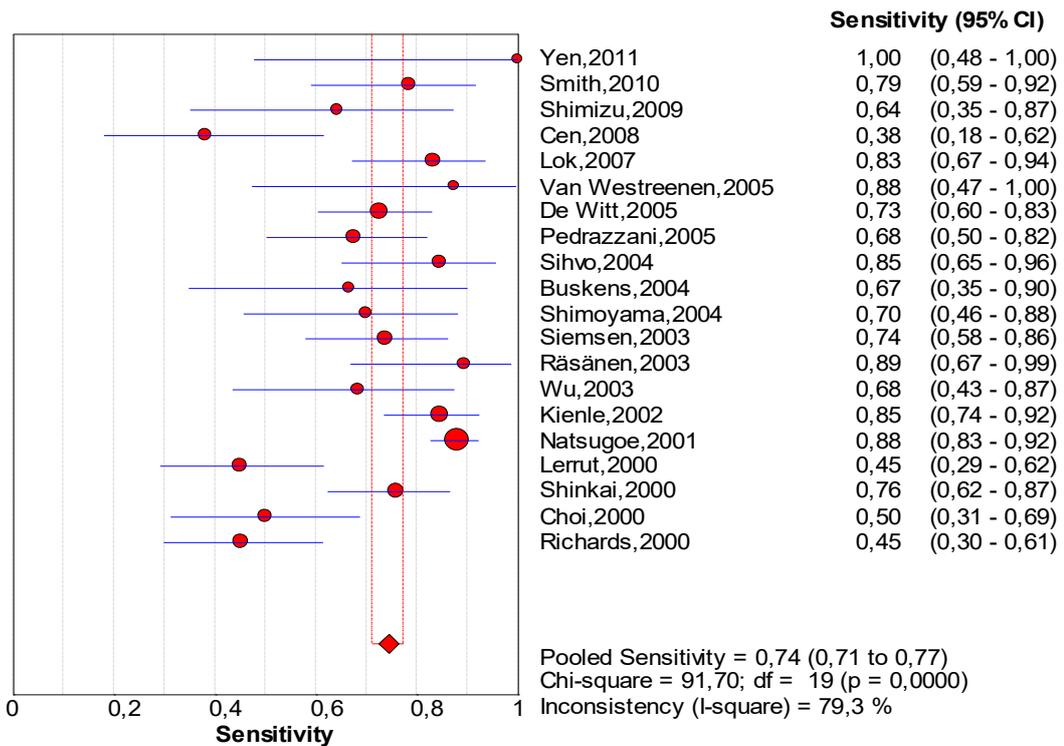


Abb. 21 Sensitivität des EUS beim Ösophaguskarzinom

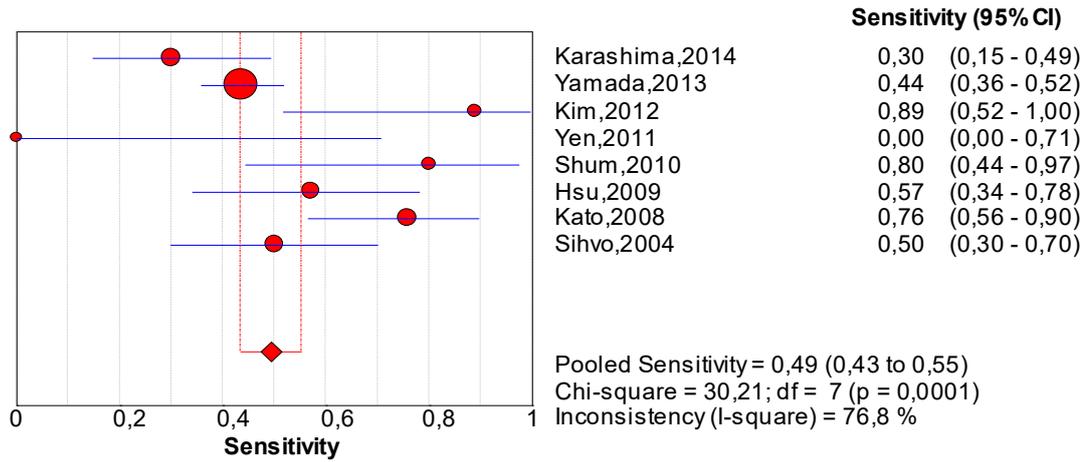


Abb. 22 Sensitivität der PET-CT beim Ösophaguskarzinom

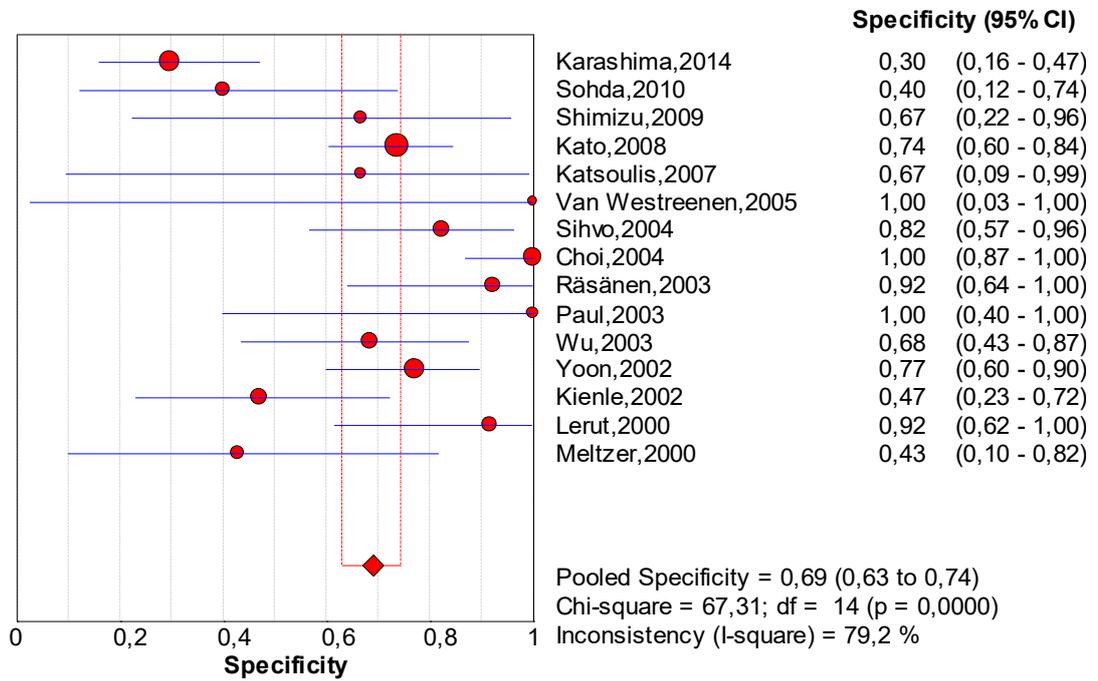


Abb. 23 Spezifität der CT beim Ösophaguskarzinom

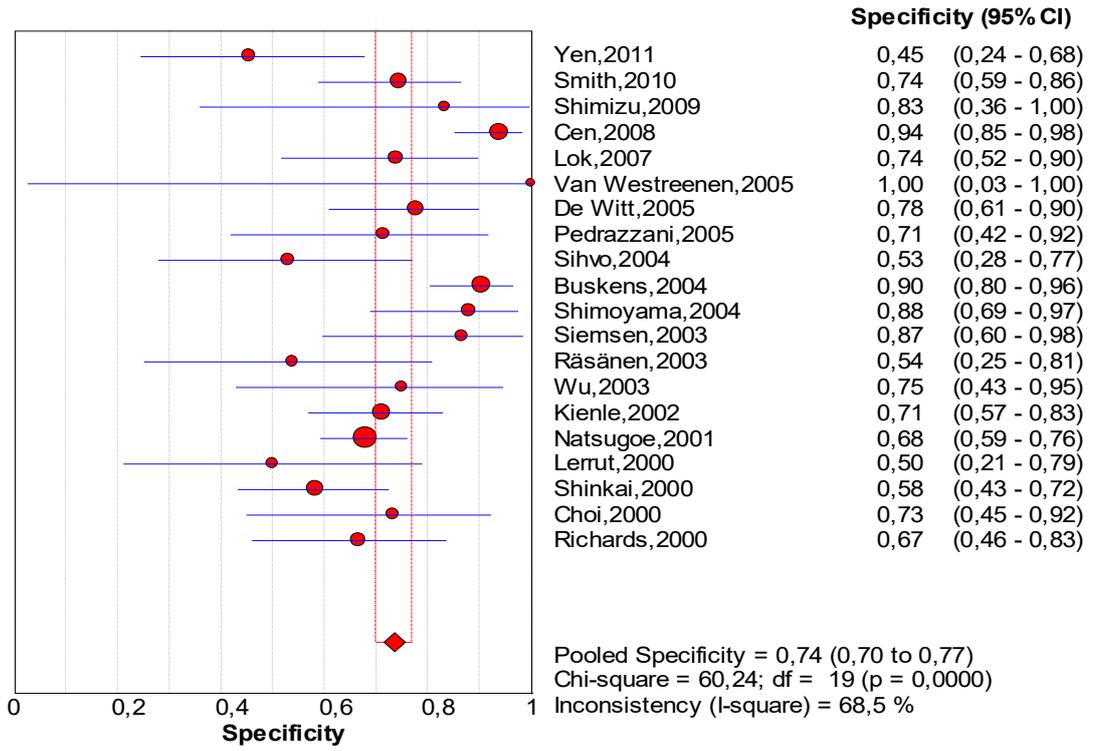


Abb. 24 Spezifität des EUS beim Ösophaguskarzinom

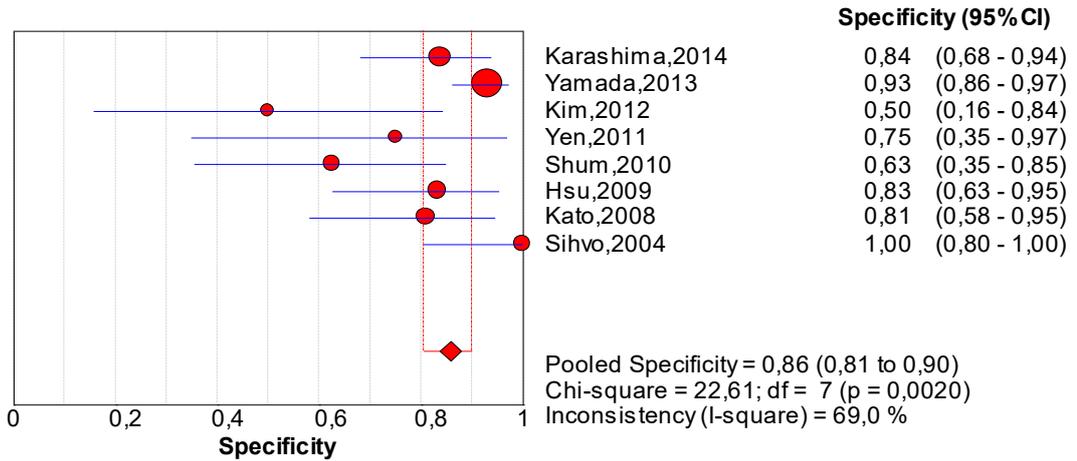


Abb. 25 Spezifität der PET-CT beim Ösophaguskarzinom

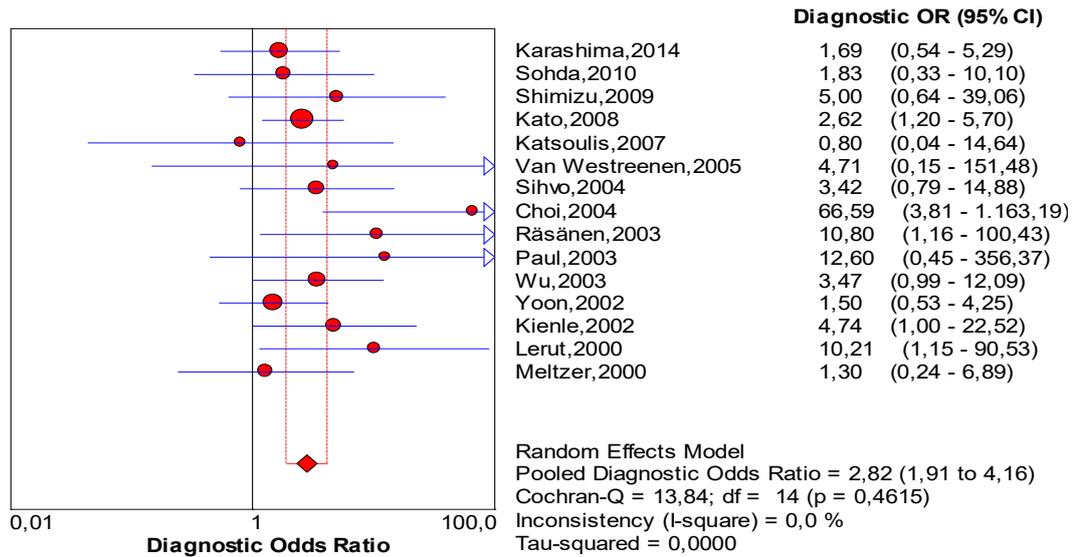


Abb. 26 Diagnostic odds ratio der CT beim Ösophaguskarzinom

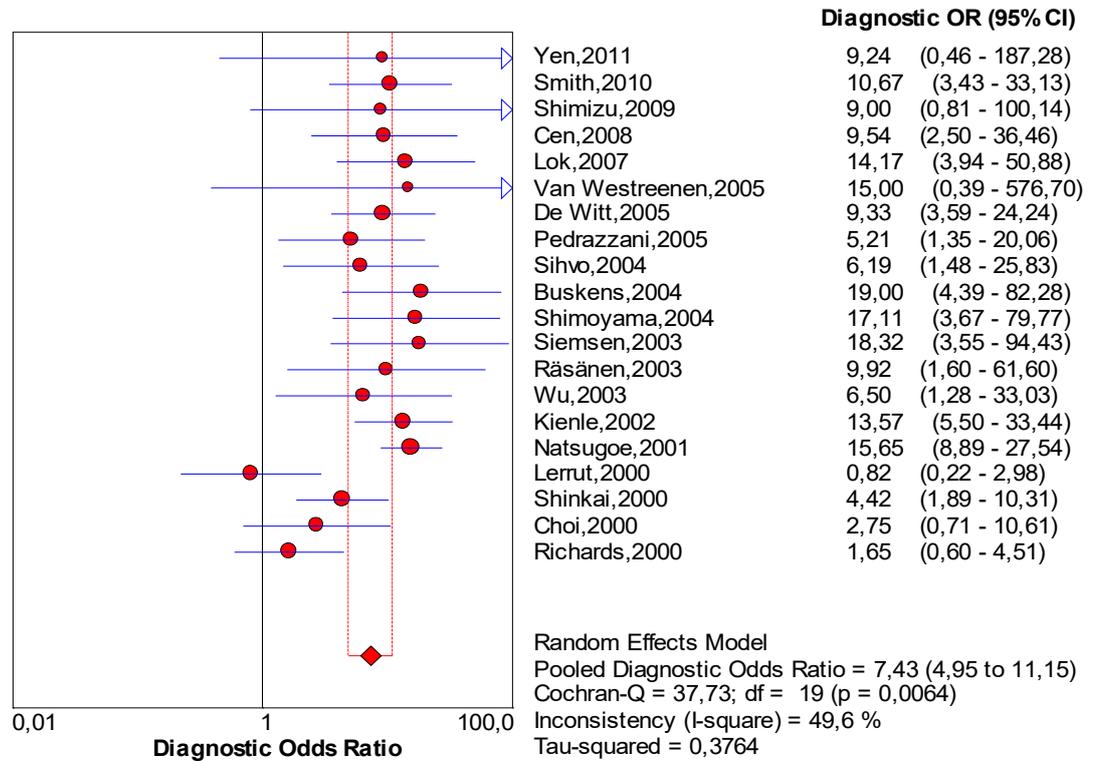


Abb. 27 Diagnostic odds ratio des EUS beim Ösophaguskarzinom

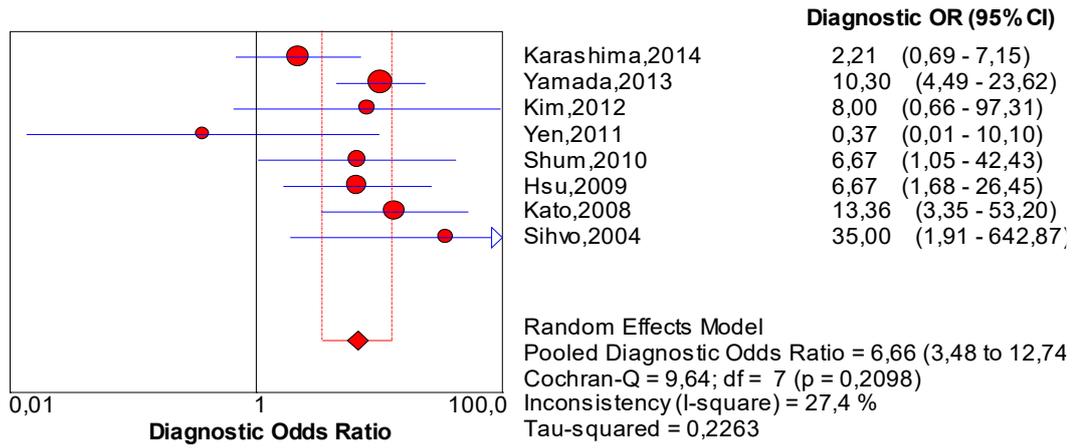


Abb. 28 Diagnostic odds ratio der PET-CT beim Ösophaguskarzinom

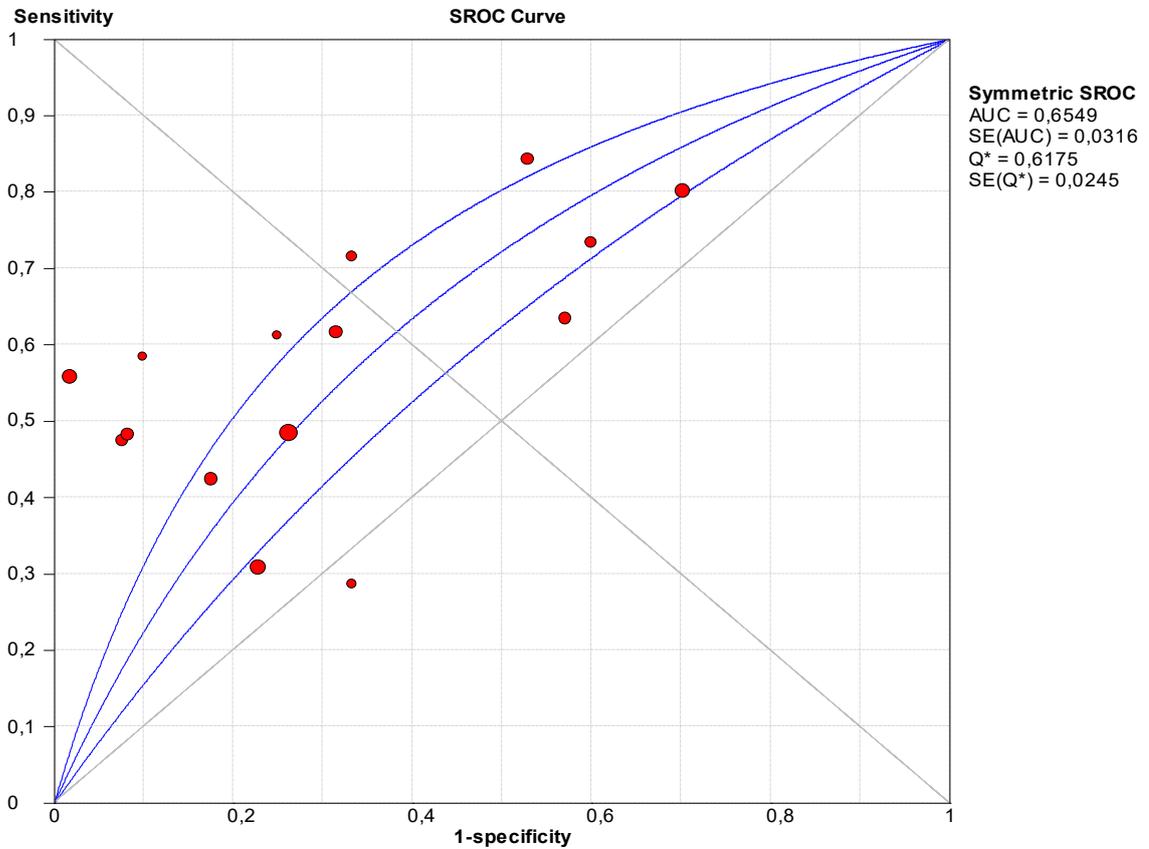
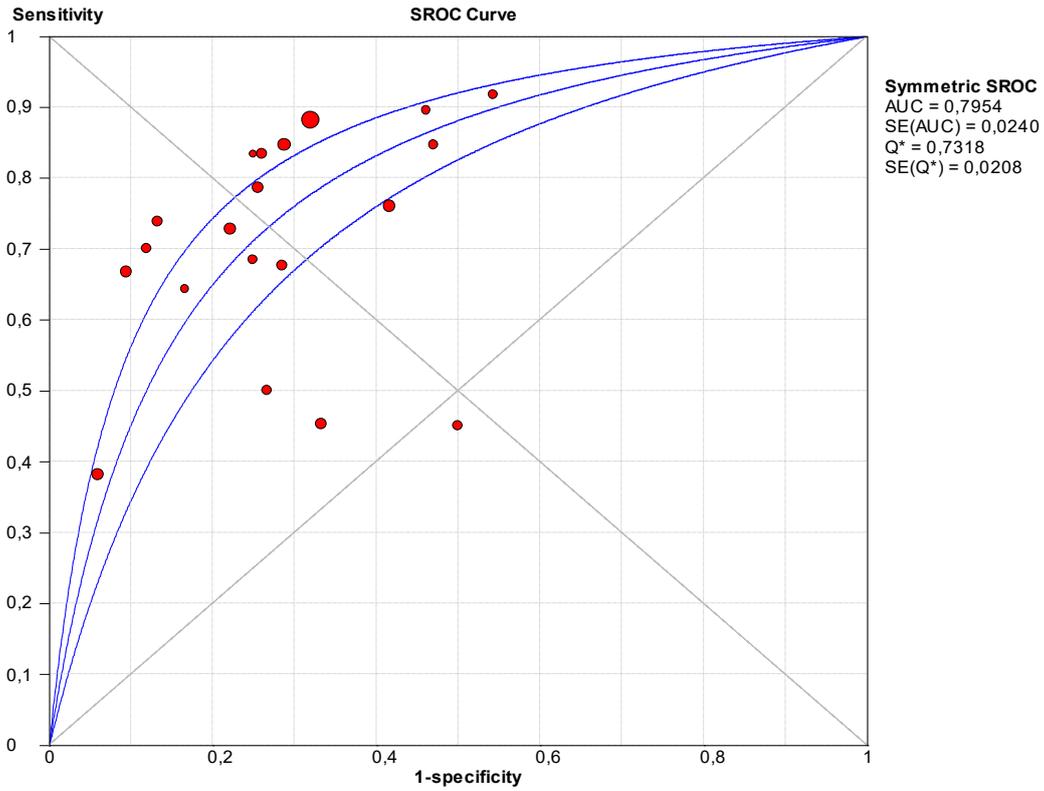
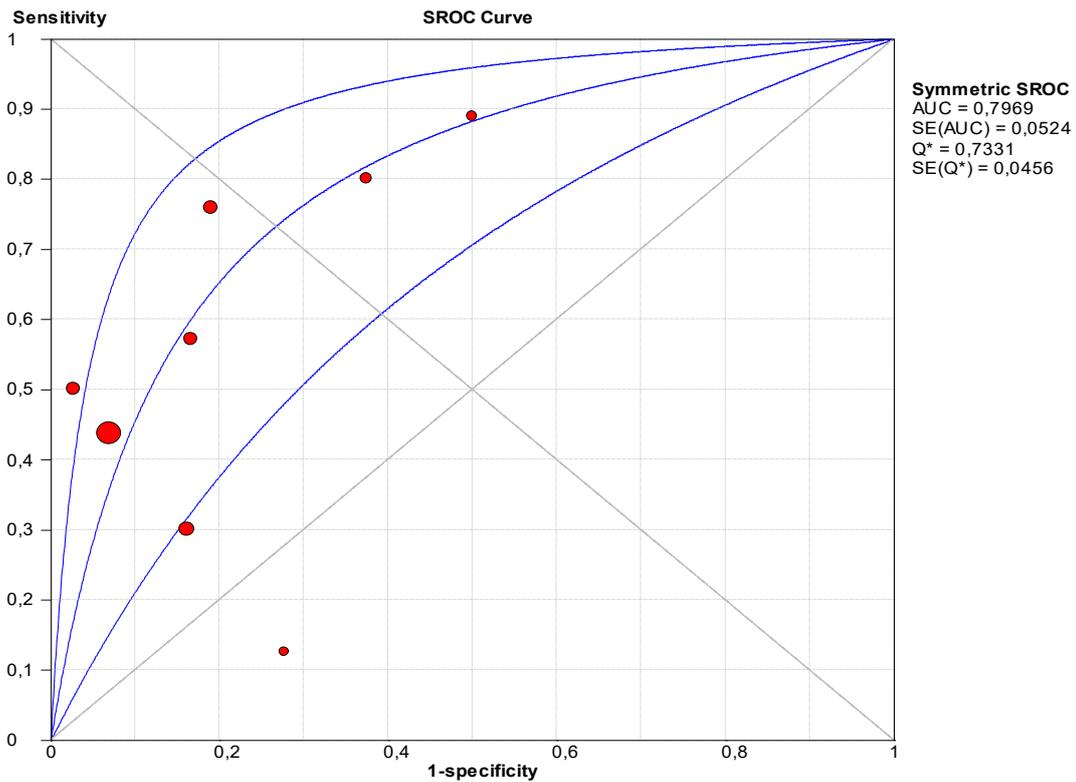


Abb. 29 Summary receiver operating characteristics Kurve der CT beim Ösophaguskarzinom



**Abb. 30** Summary receiver operating characteristics Kurve des EUS beim Ösophaguskarzinom



**Abb. 31** Summary receiver operating characteristics Kurve der PET-CT beim Ösophaguskarzinom

### 3.1.3.2 Magenkarzinom

Die Abbildungen 32 bis 35 zeigen die Verteilung der Sensitivität der einzelnen Studien für die bildgebenden Verfahren CT, EUS, PET-CT und MRT. Die *gepoolte* Sensitivität beträgt jeweils 0,72 (0,70-0,74), 0,68 (0,64-0,71), 0,48 (0,43-0,53) und 0,75 (0,63-0,86). In den Abbildungen 36 bis 39 ist die Spezifität von CT, EUS, PET-CT und MRT als *forest plot* dargestellt. Die Analysen ergaben jeweils eine *gepoolte* Spezifität von 0,82 (0,81-0,84), 0,91 (0,88-0,93) und 0,79 (0,59-0,92). Die DOR von CT, EU, PET-CT und MRT wird in den Abbildungen 40 bis 43 abgebildet. Diese sind jeweils 9,79 (6,97-13,76), 9,41 (4,94-17,91), 8,59 (5,87-12,56) und 8,51 (1,08-66,91). Die AUC für CT ist 0,83, für EUS 0,84, für PET-CT 0,81 und für MRT 0,79. Diese Werte sind den Abbildungen 44 bis 47 zu entnehmen, die die jeweilige SROC der Untersuchungen zeigen. Betrachtet man die Heterogenität der Studien, liegt diese über alle Verfahren hinweg zwischen 56% und 90%, wobei ein Großteil 80% oder mehr beträgt (364).

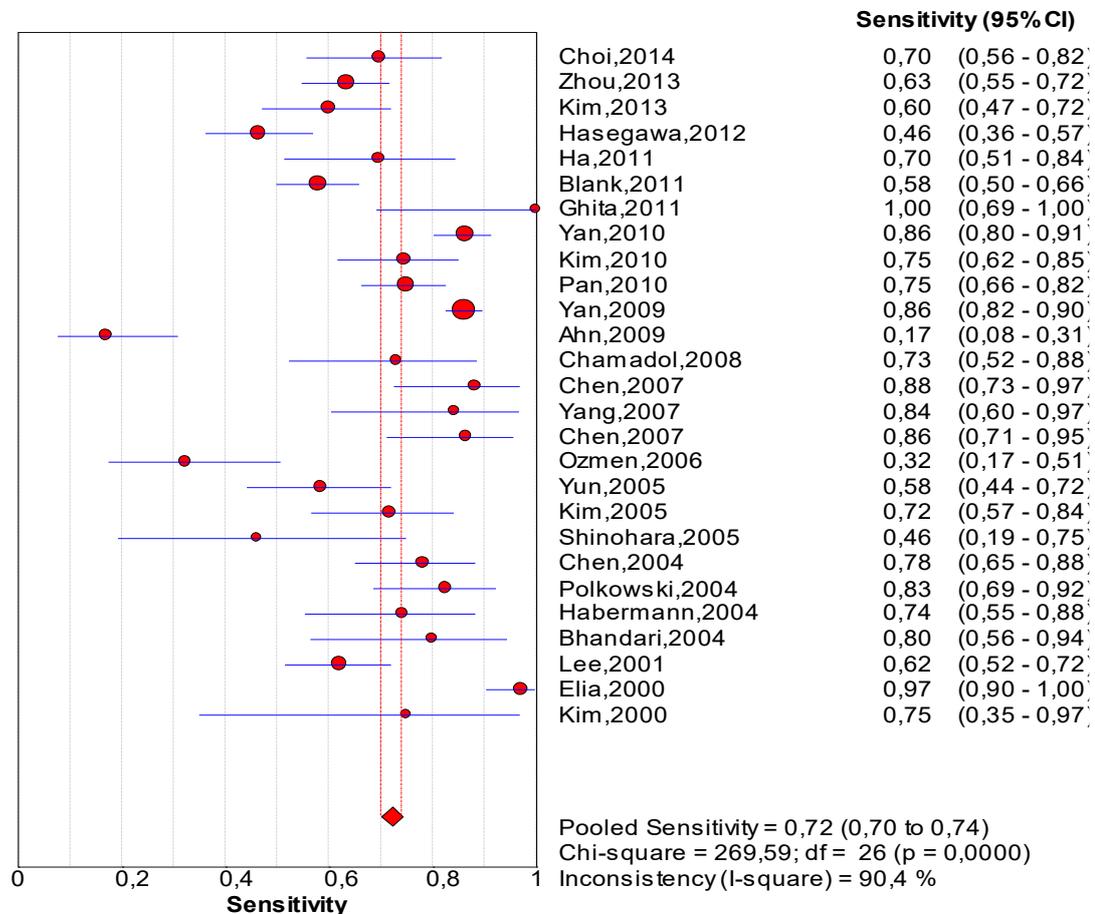


Abb. 32 Sensitivität der CT beim Magenkarzinom

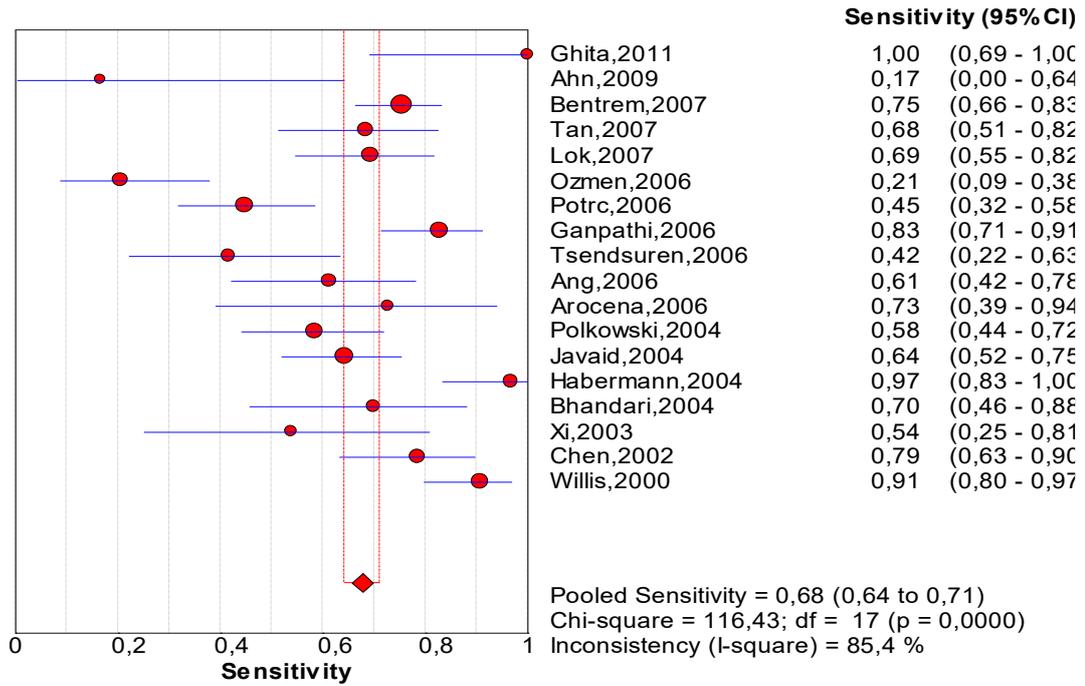


Abb. 33 Sensitivität des EUS beim Magenkarzinom

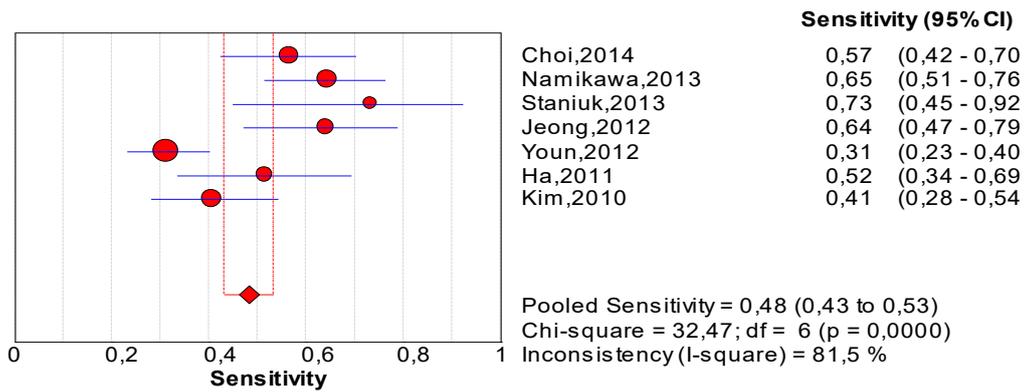


Abb. 34 Sensitivität der PET-CT beim Magenkarzinom

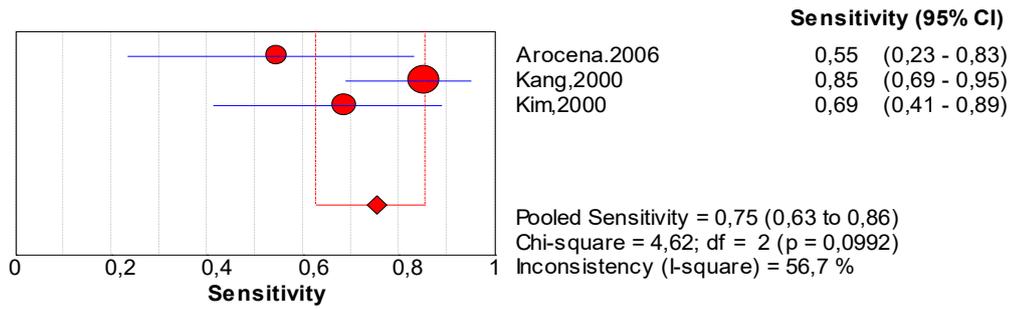


Abb. 35 Sensitivität der MRT beim Magenkarzinom

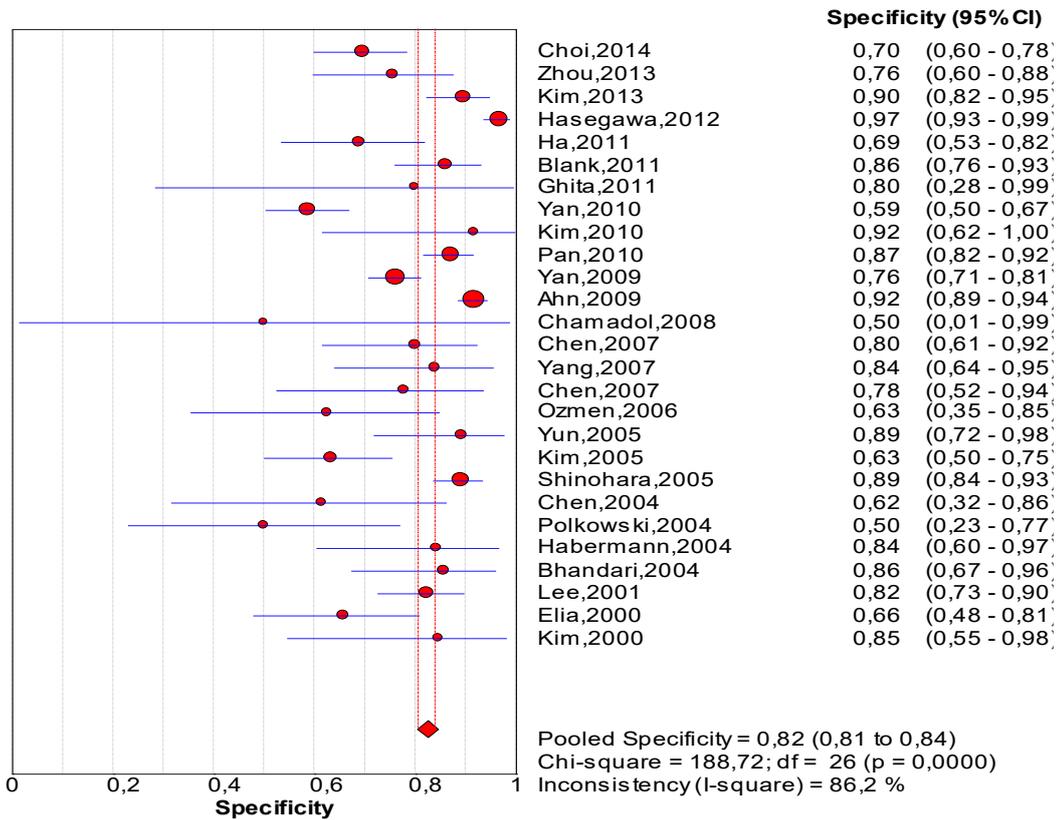


Abb. 36 Spezifität der CT beim Magenkarzinom

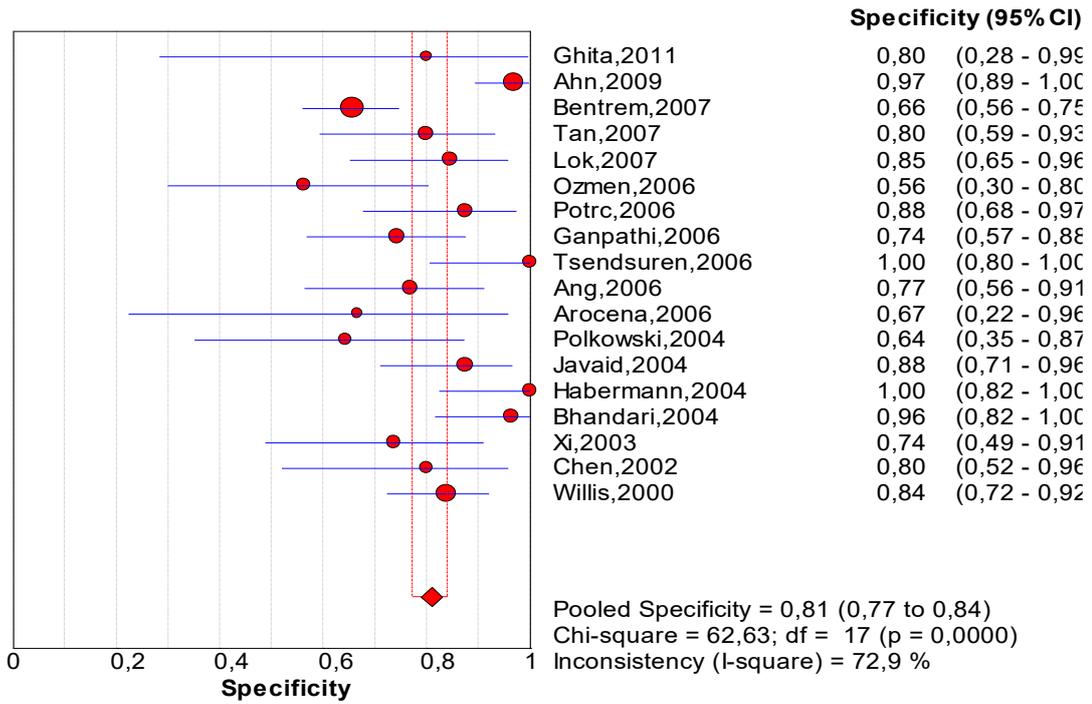


Abb. 37 Spezifität des EUS beim Magenkarzinom

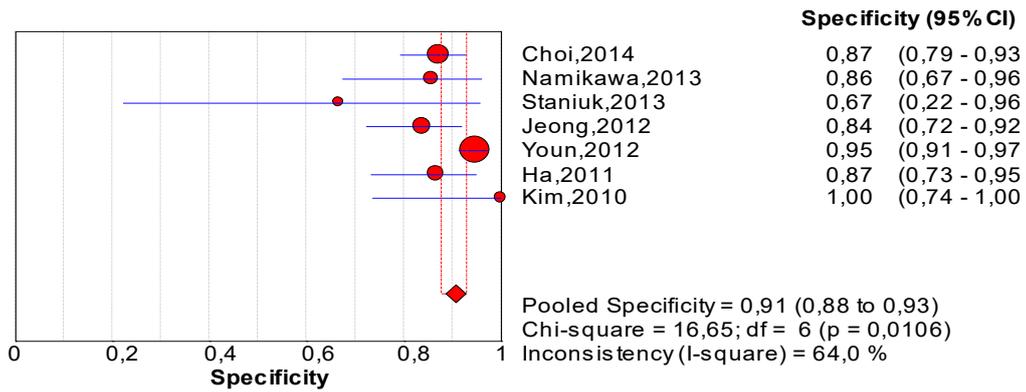


Abb. 38 Spezifität der PET-CT beim Magenkarzinom

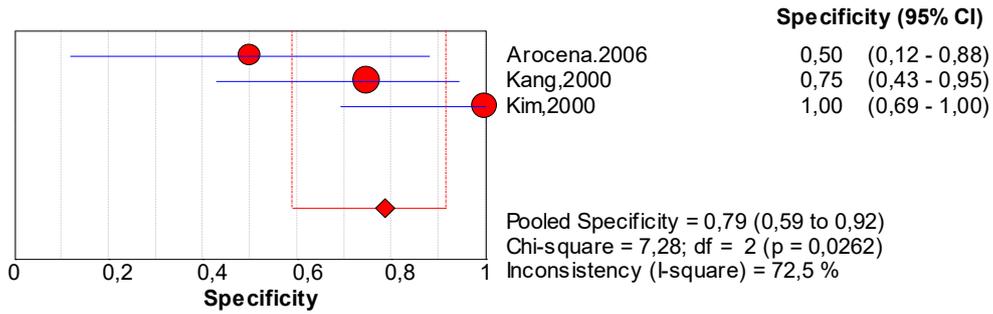


Abb. 39 Spezifität der MRT beim Magenkarzinom

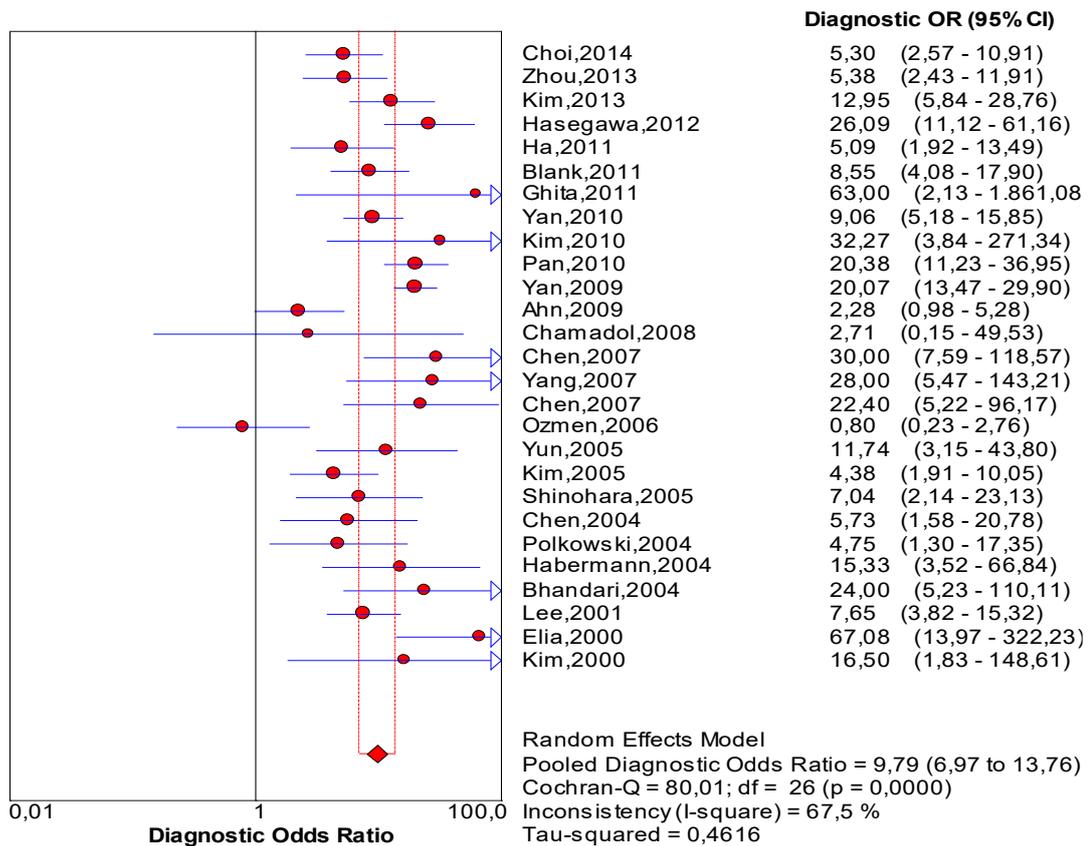


Abb. 40 Diagnostic odds ratio der CT beim Magenkarzinom

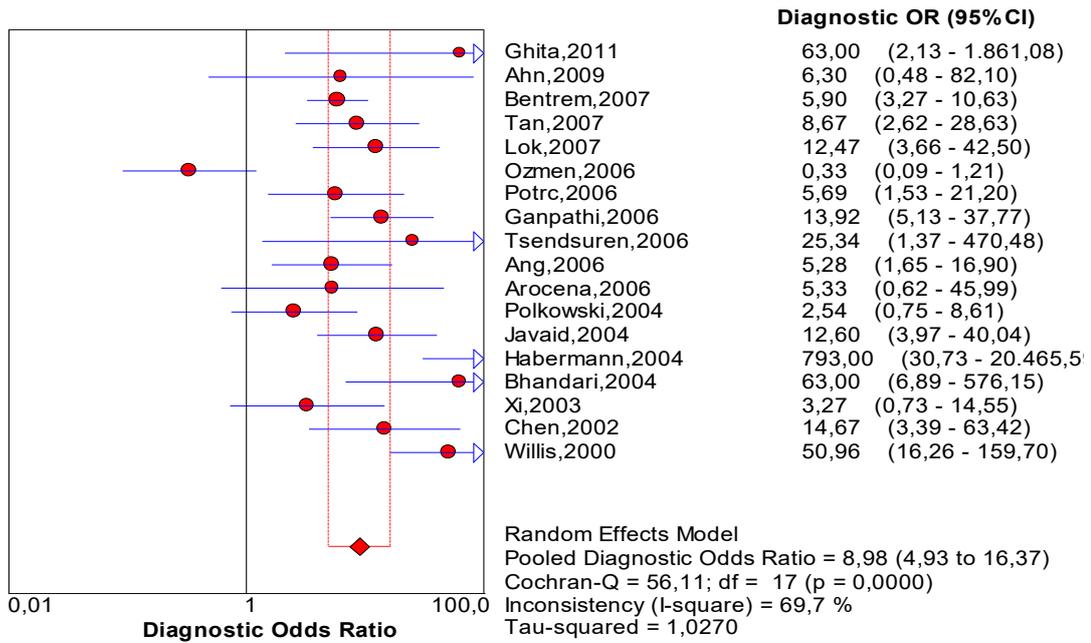


Abb. 41 Diagnostic odds ratio des EUS beim Magenkarzinom

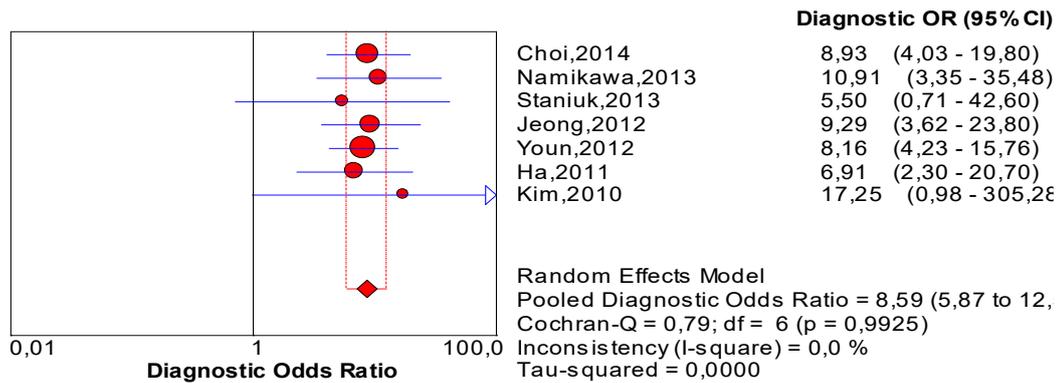


Abb. 42 Diagnostic odds ratio der PET-CT beim Magenkarzinom

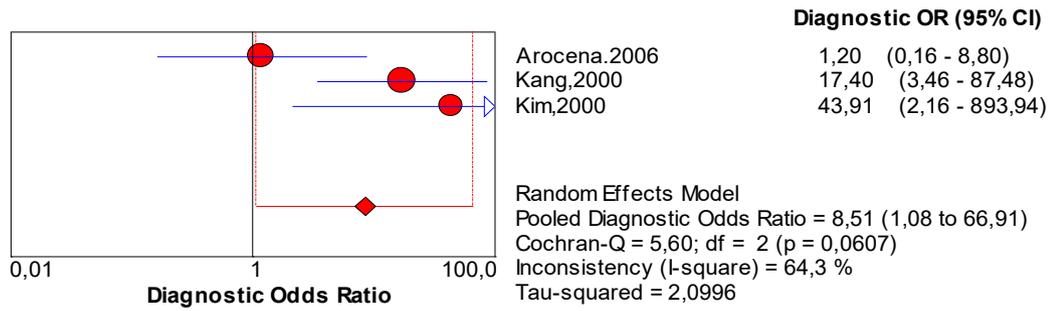


Abb. 43 Diagnostic odds ratio der MRT beim Magenkarzinom

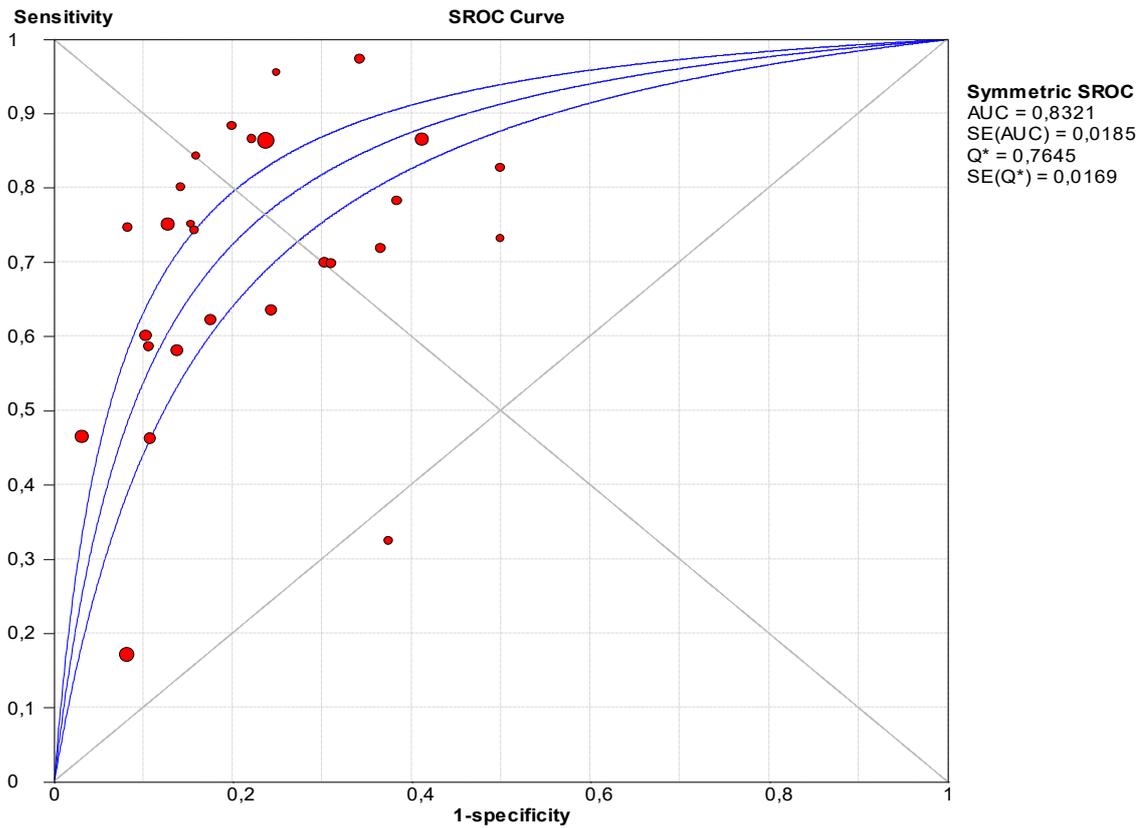


Abb. 44 Summary receiver operating characteristics Kurve der CT beim Magenkarzinom

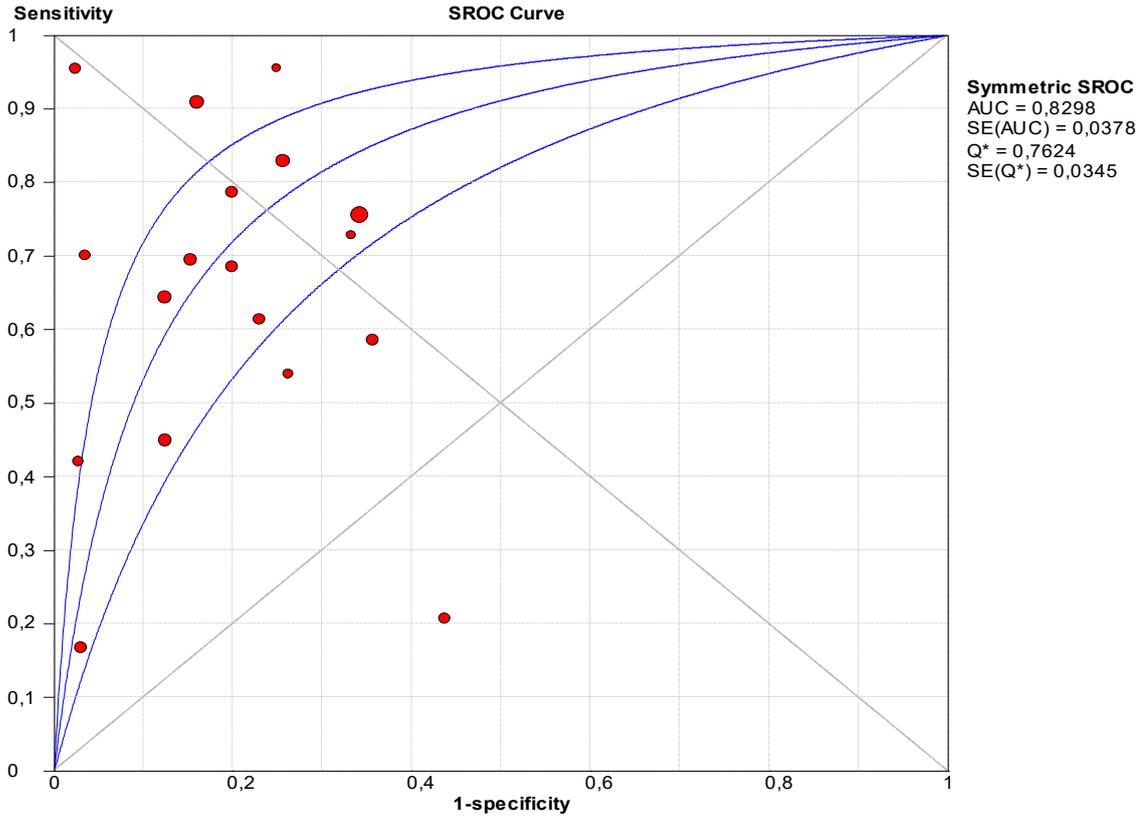


Abb. 45 Summary receiver operating characteristics Kurve des EUS beim Magenkarzinom

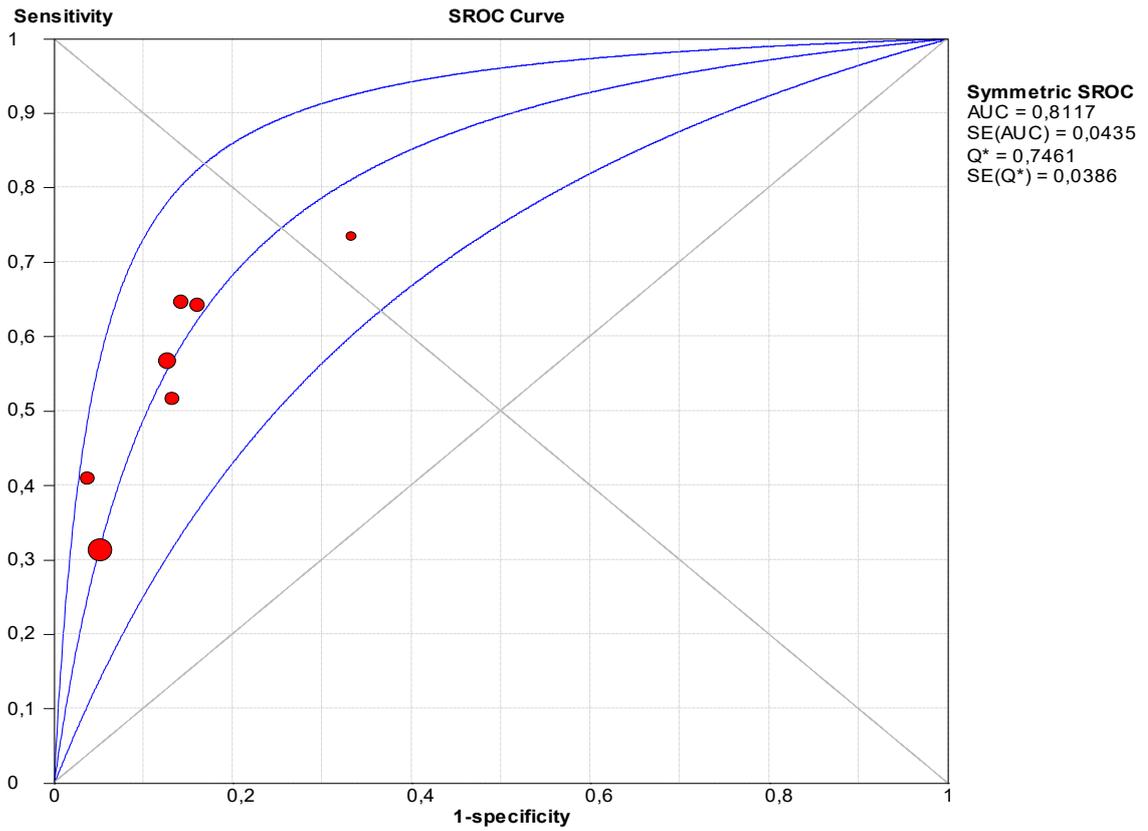
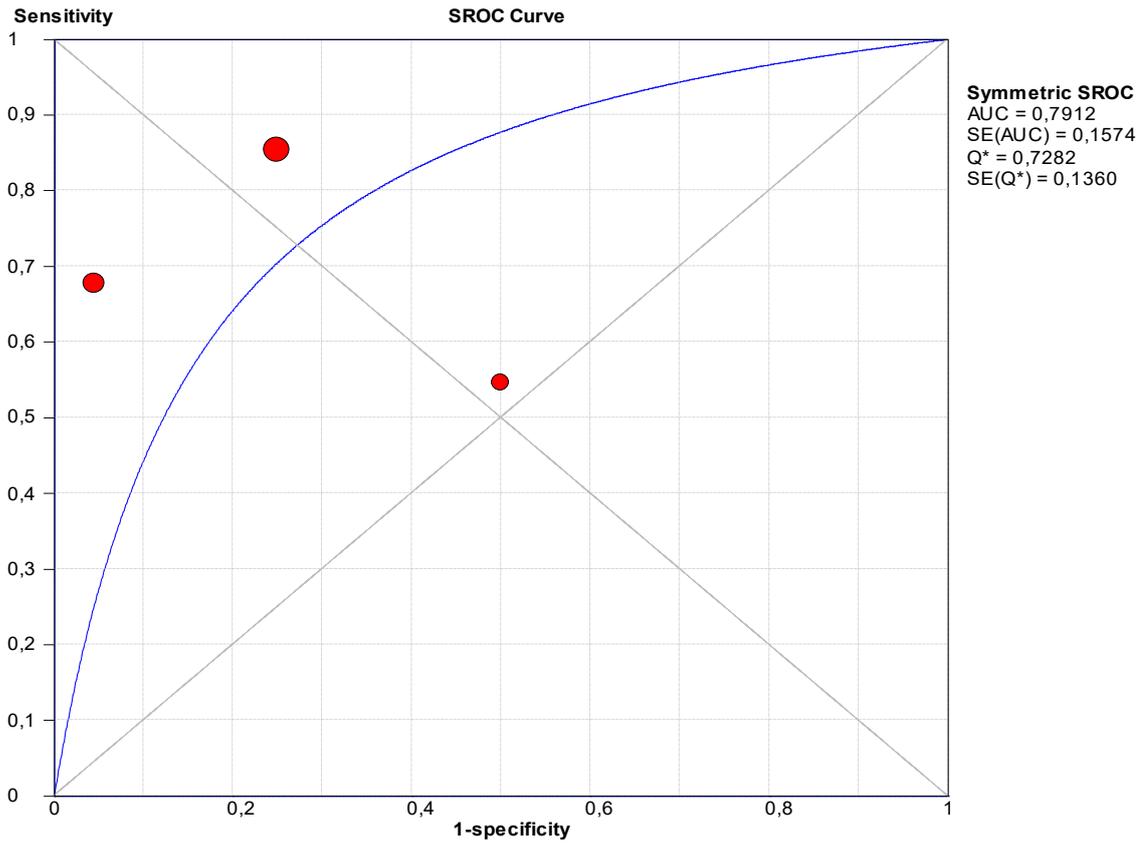


Abb. 46 Summary receiver operating characteristics Kurve der PET-CT beim Magenkarzinom



**Abb. 47** Summary receiver operating characteristics Kurve der MRT beim Magenkarzinom

### 3.1.3.3 Rektumkarzinom

Die Sensitivität der bildgebenden Verfahren CT, EUS und MRT ist in den Abbildungen 48 bis 50 dargestellt. Aus der Analyse ließ sich eine *gepoolte* Sensitivität von jeweils 0,60 (0,56-0,65), 0,60 (0,54-0,66) und 0,77 (0,73-0,81) ablesen. Abbildungen 51 bis 53 zeigen die Spezifität von CT, EUS und MRT. Die *gepoolte* Spezifität beträgt jeweils 0,65 (0,61-0,69), 0,81 (0,77-0,84) und 0,66 (0,62-0,70). Die DOR von CT, EUS und MRT wird in den Abbildungen 54 bis 56 abgebildet und lauten jeweils 3,20 (2,91-4,48), 4,63 (2,31-9,31) und 7,09 (4,82-10,41). Die AUC für die CT beträgt 0,68, für den EUS 0,67 und für die MRT 0,79 (Abb.57-59). Die Heterogenität der Studien beträgt beim Rektumkarzinom 25% bis 86%, wobei der Großteil bei mindestens 70% liegt (364).

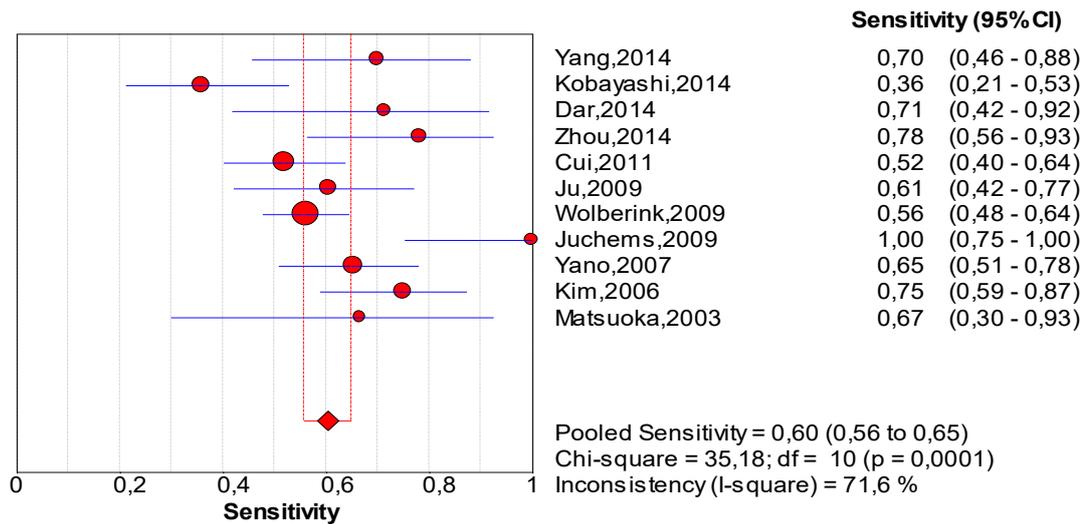


Abb. 48 Sensitivität der CT beim Rektumkarzinom

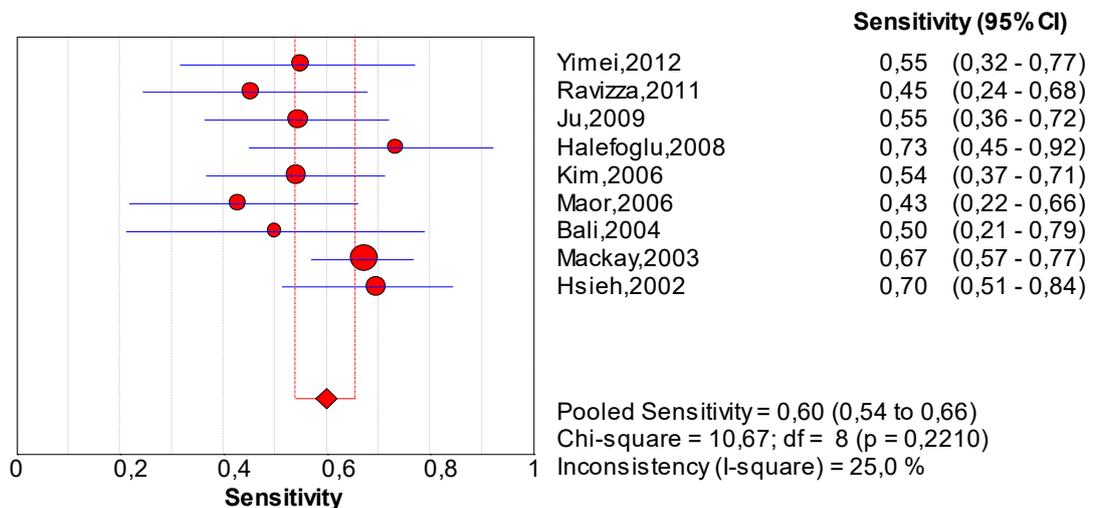


Abb. 49 Sensitivität des EUS beim Rektumkarzinom

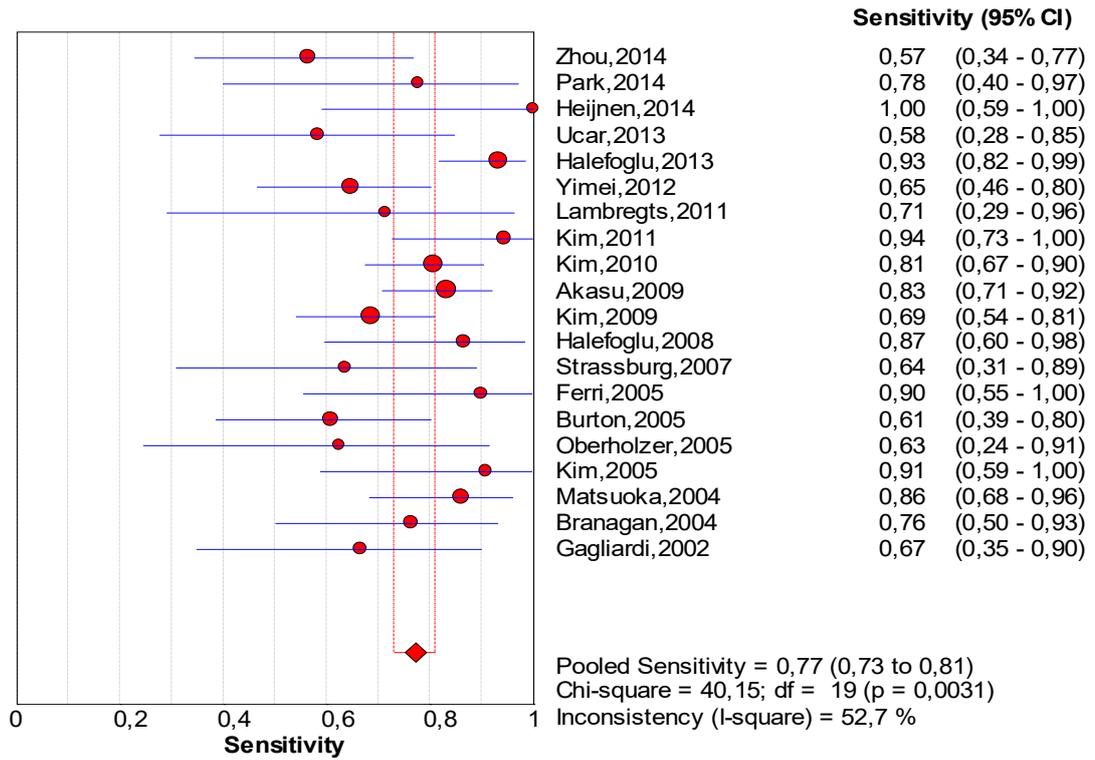


Abb. 50 Sensitivität der MRT beim Rektumkarzinom

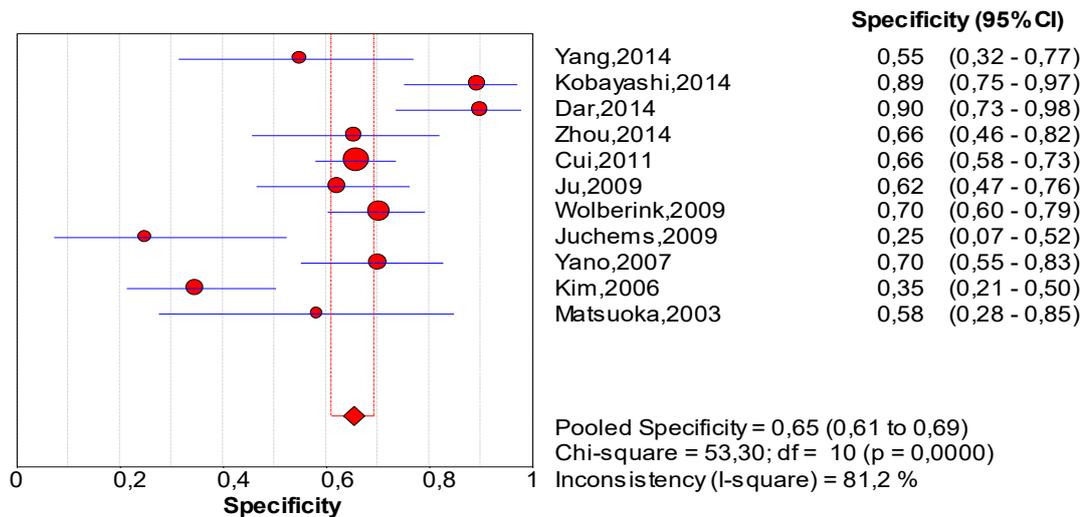


Abb. 51 Spezifität der CT beim Rektumkarzinom

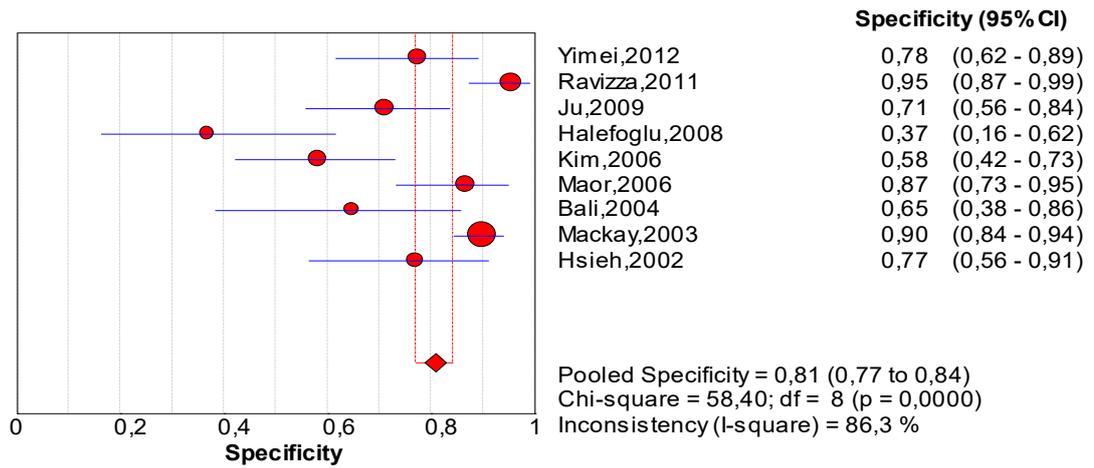


Abb. 52 Spezifität des EUS beim Rektumkarzinom

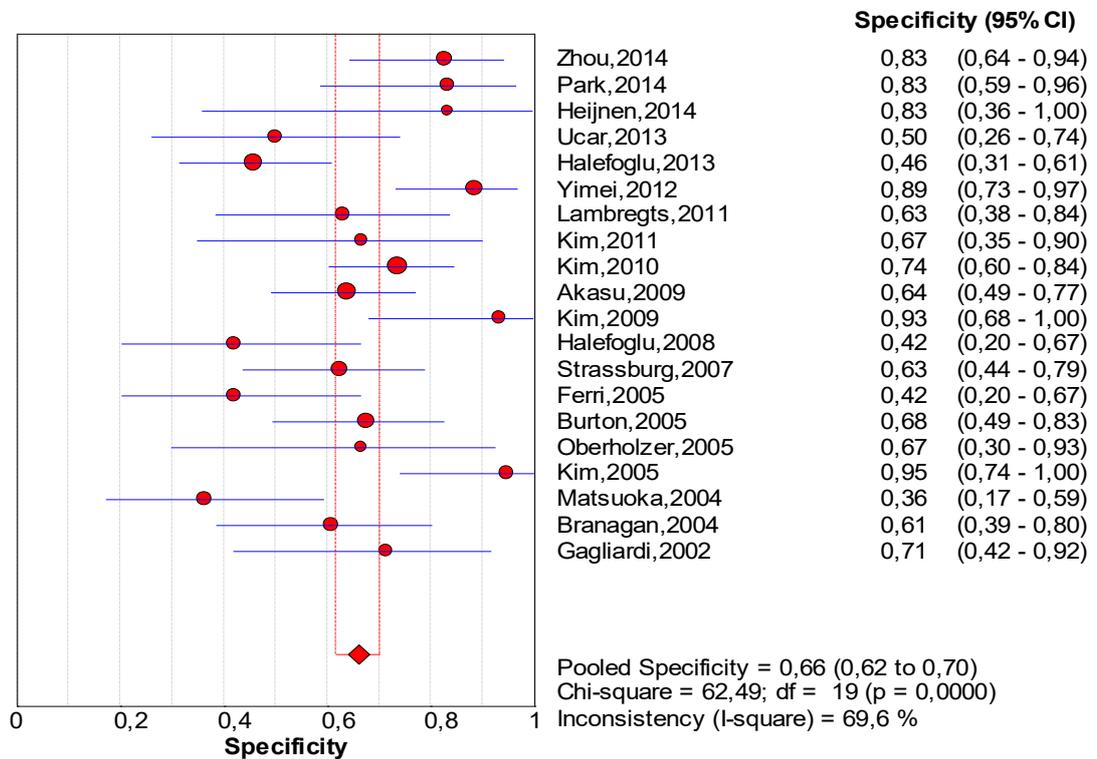


Abb. 53 Spezifität der MRT beim Rektumkarzinom

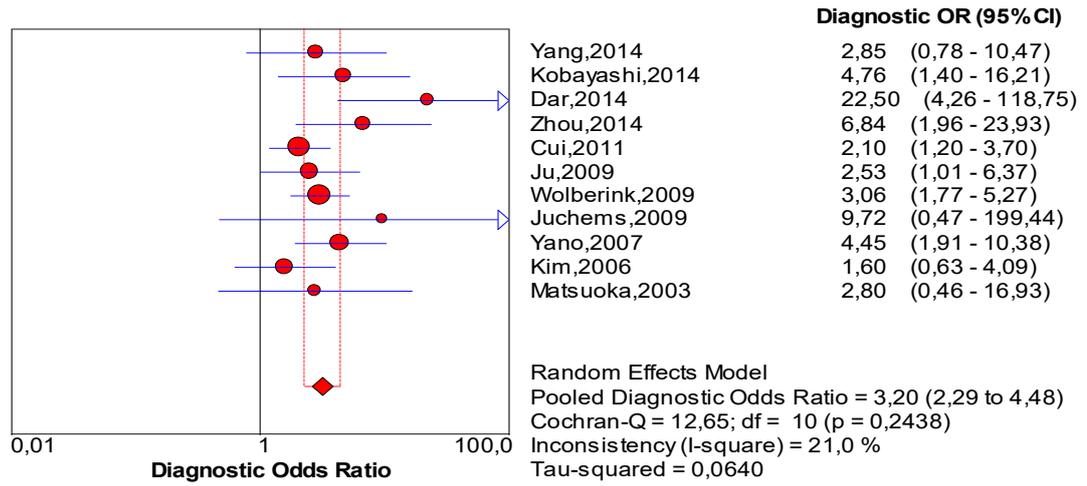


Abb. 54 Diagnostic odds ratio der CT beim Rektumkarzinom

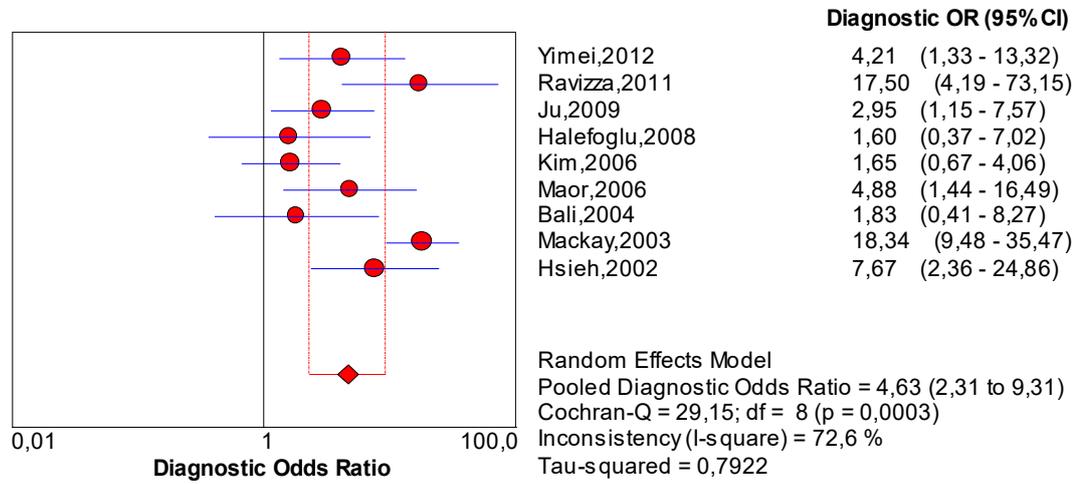


Abb. 55 Diagnostic odds ratio des EUS beim Rektumkarzinom

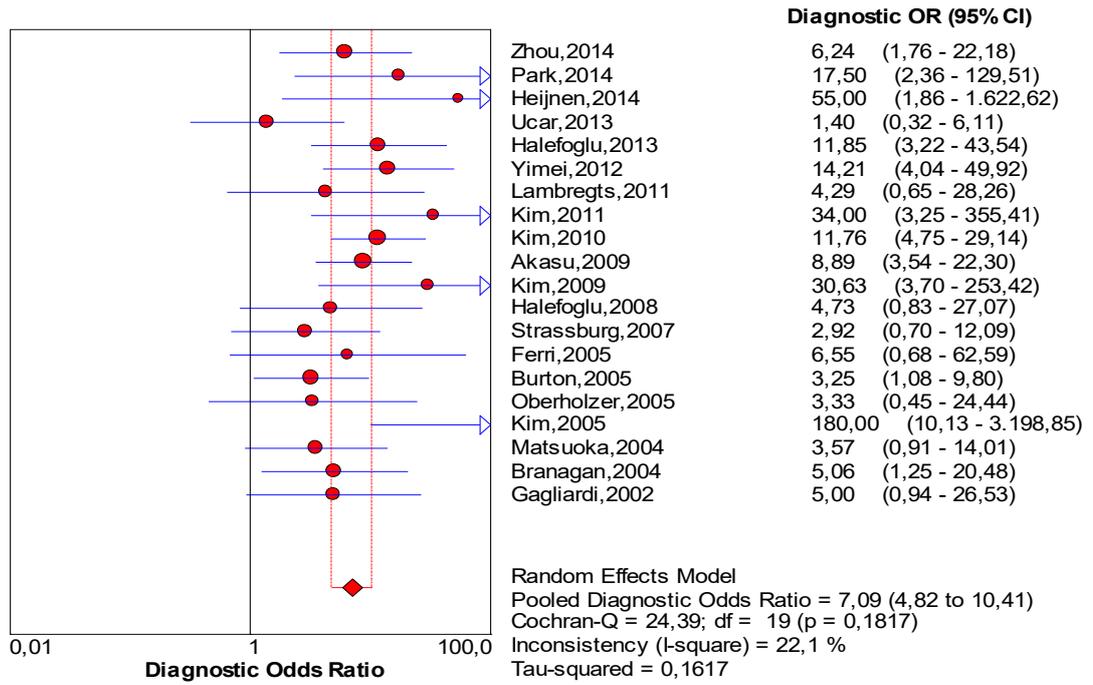


Abb. 56 Diagnostic odds ratio der MRT beim Rektumkarzinom

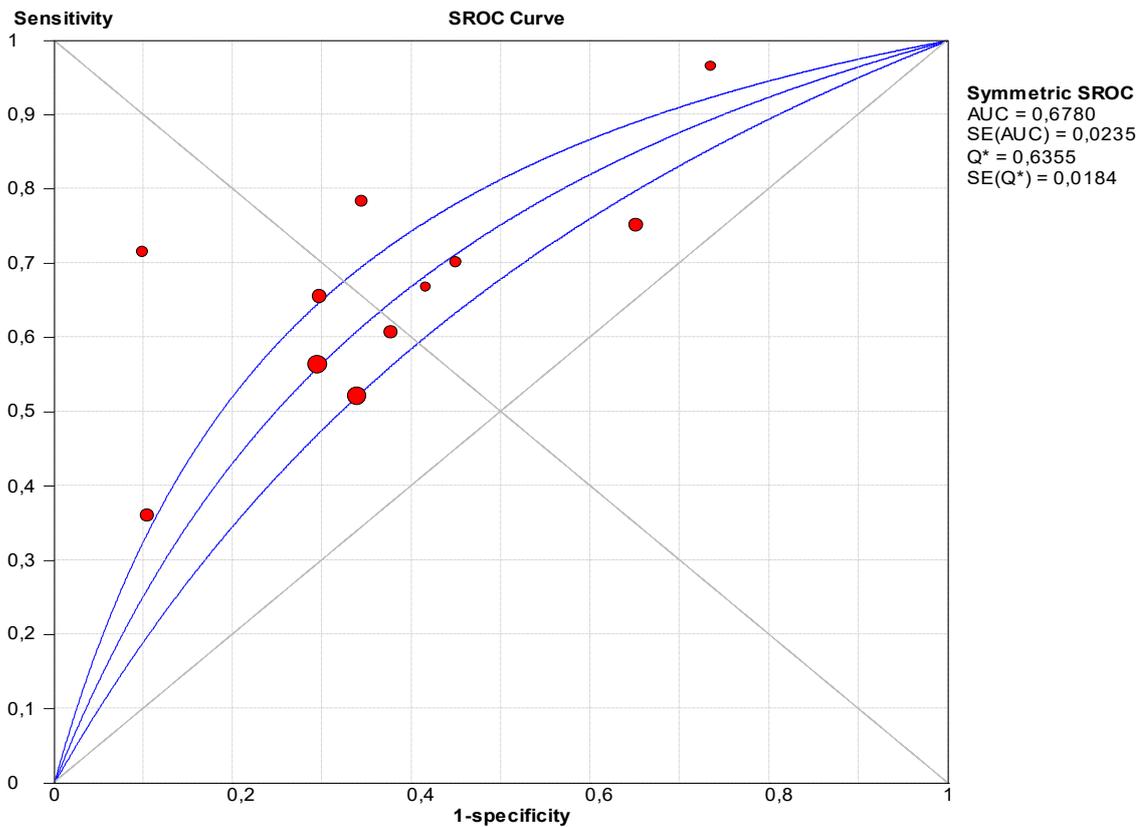
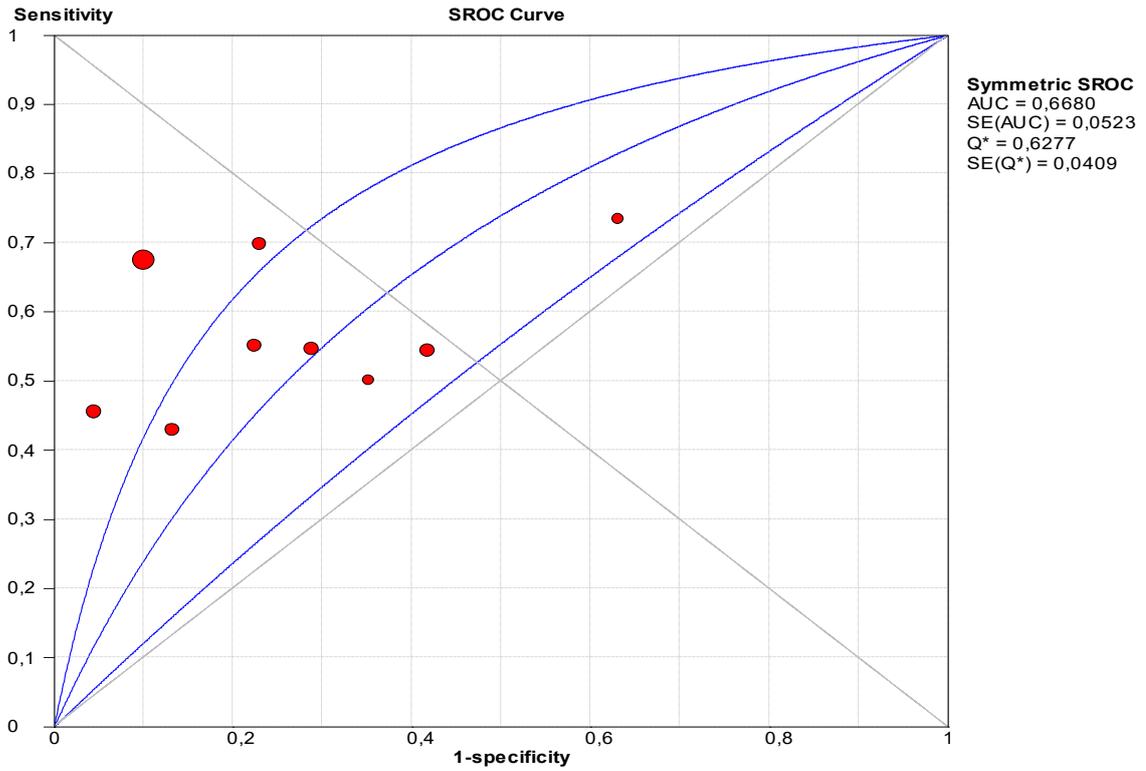
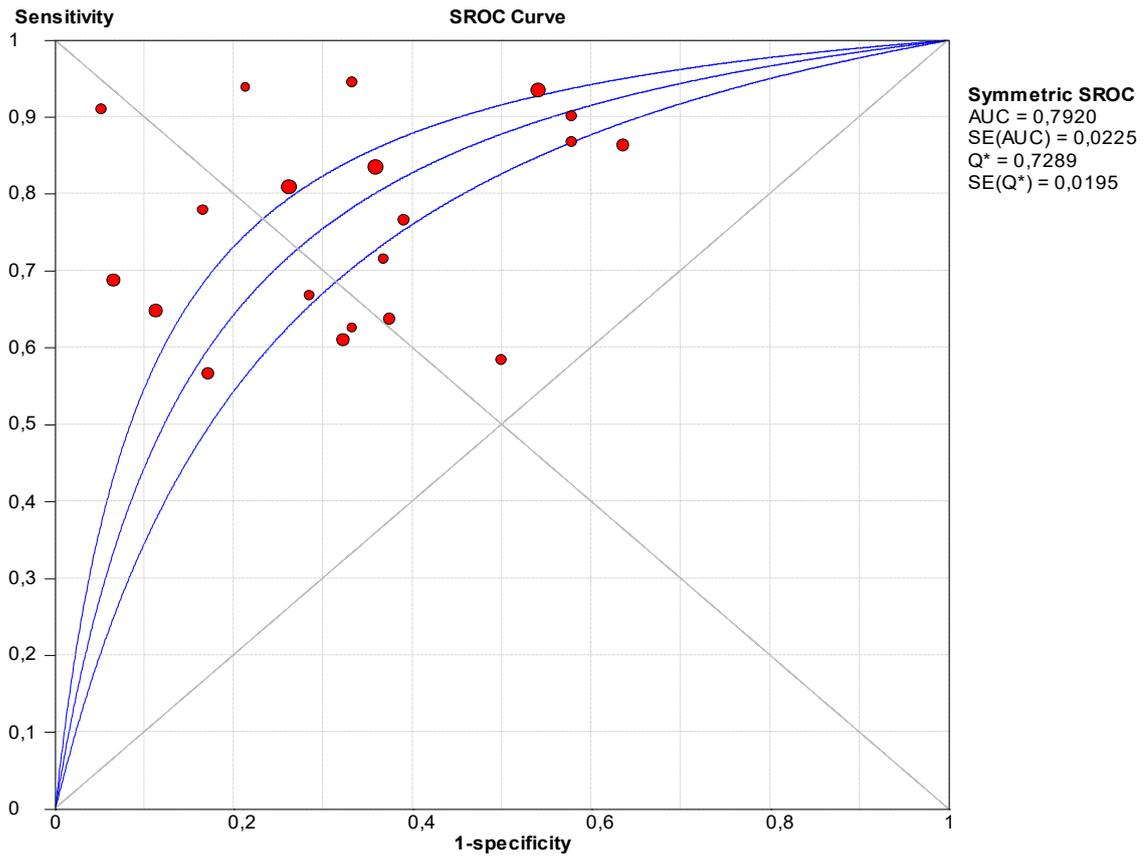


Abb. 57 Summary receiver operating characteristics Kurve der CT beim Rektumkarzinom



**Abb. 58 Summary receiver operating characteristics Kurve des EUS beim Rektumkarzinom**



**Abb. 59 Summary receiver operating characteristics Kurve der MRT beim Rektumkarzinom**

### 3.1.4 Subgruppenanalyse

Im Folgenden wurden die Daten aus der Metaanalyse nochmals unter verschiedenen Aspekten betrachtet. So erfolgte eine Subgruppenanalyse. Es wurden folgende Subgruppen betrachtet:

- Prospektiv vs. Retrospektiv
- Asien vs. Rest der Welt
- 2007-2014 vs. 2000-2006...

#### 3.1.4.1 Ösophaguskarzinom

Zur PET-CT kann wegen zu geringer Studienanzahl keine Subgruppenanalyse durchgeführt werden. In den Tabellen 7-9 sind die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen beim Ösophaguskarzinom dargestellt. Vergleicht man die prospektiven mit den retrospektiven Studien anhand der AUC-Werte, so findet man bei der CT 71% zu 64% und beim EUS 77% zu 79% vor. Bei den asiatischen Studien im Vergleich zu den Studien aus dem Rest der Welt findet man bei der CT AUC-Werte von 65% zu 68% und beim EUS 80% zu 79% vor. In der Subgruppe 2007-2014 vs. 2000-2006 liest man AUC-Werte bei der CT von 63% zu 68% und beim EUS 84% zu 79%. Die Studien weisen innerhalb ihrer Subgruppe eine Heterogenität auf. Ein Großteil liegt, wie aus den Tabellen 7-9 zu entnehmen, bei mindestens 60% Heterogenität (364).

**Tabelle 7 Ösophaguskarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen prospektiven und retrospektiven Studien bei CT und EUS**

<b>Ösophagus- karzinom</b>	<b>CT</b>	<b>Prospektiv(10)</b>	<b>Retrospektiv(5)</b>
	<b>Se</b>	51%	61%
	<b>Sp</b>	81%	56%
	<b>AUC</b>	71%	64%
	<b>Heterogenität</b>	58-66%	60-80%
<b>Ösophagus- karzinom</b>	<b>EUS</b>	<b>Prospektiv(9)</b>	<b>Retrospektiv(11)</b>
	<b>Se</b>	79%	69%
	<b>Sp</b>	68%	77%
	<b>AUC</b>	77%	79%
	<b>Heterogenität</b>	13-84%	66-77%

Anzahl der Studien jeweils in Klammern

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; AUC=Area under the curve

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

**Tabelle 8 Ösophaguskarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen Studien aus Asien und Studien aus dem Rest der Welt bei CT und EUS**

<b>Ösophagus- karzinom</b>	<b>CT</b>	<b>Asien(9)</b>	<b>Rest der Welt(6)</b>
	<b>Se</b>	55%	57%
	<b>Sp</b>	69%	69%
	<b>AUC</b>	65%	68%
	<b>Heterogenität</b>	66-86%	59-60%
<b>Ösophagus- karzinom</b>	<b>EUS</b>	<b>Asien(9)</b>	<b>Rest der Welt(11)</b>
	<b>Se</b>	80%	68%
	<b>Sp</b>	67%	79%
	<b>AUC</b>	80%	79%
	<b>Heterogenität</b>	48-74%	69-78%

Anzahl der Studien jeweils in Klammern

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; AUC=Area under the curve

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

**Tabelle 9 Ösophaguskarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen Studien aus den Jahren 2007-2014 und Studien aus den Jahren 2000-2006 bei CT und EUS**

<b>Ösophagus- karzinom</b>	<b>CT</b>	<b>2007-2014(5)</b>	<b>2000-2006(10)</b>
	<b>Se</b>	60%	53%
	<b>Sp</b>	56%	79%
	<b>AUC</b>	63%	68%
	<b>Heterogenität</b>	70-80%	56-72%
<b>Ösophagus- karzinom</b>	<b>EUS</b>	<b>2007-2014(5)</b>	<b>2000-2006(15)</b>
	<b>Se</b>	71%	75%
	<b>Sp</b>	79%	72%
	<b>AUC</b>	84%	78%
	<b>Heterogenität</b>	77-84%	57-81%

Anzahl der Studien jeweils in Klammern

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; AUC=Area under the curve

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

### 3.1.4.2 Magenkarzinom

Da zur PET-CT zu wenige Studien für die Subgruppenanalyse vorliegen, liegt keine Subgruppenanalyse zur PET-CT vor. Beim Vergleich der prospektiven Studien gegenüber der retrospektiven Studien sieht man bei der CT AUC-Werte von 83% zu 80% und beim EUS 82% zu 86% (Tabelle 10). In der Subgruppe Asien vs. Rest der Welt liegen die AUC- Werte bei der CT bei 82% zu 85% und beim EUS 80% zu 86%. ( Tabelle 11) Betrachtet man die Studien aus den Jahren 2007.2014 gegenüber denen aus 2000-2006 erkennt man AUC-Werte von 84% zu 81% bei der CT und 79% zu 83% beim EUS (Tabelle 12). Die Studien sind innerhalb der Subgruppen wie in der Hauptanalyse heterogen verteilt (364). Die meisten Studien zeigen eine Heterogenität von ca. 80% oder mehr (Tabelle 10-12).

**Tabelle 10 Magenkarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen prospektiven und retrospektiven Studien bei CT und EUS**

<b>Magen- karzinom</b>	<b>CT</b>	<b>Prospektiv(15)</b>	<b>Retrospektiv(12)</b>
	<b>Se</b>	75%	69%
	<b>Sp</b>	85%	76%
	<b>AUC</b>	83%	80%
	<b>Heterogenität</b>	87-93%	78-80%
<b>Magen- karzinom</b>	<b>EUS</b>	<b>Prospektiv(15)</b>	<b>Retrospektiv(3)</b>
	<b>Se</b>	65%	77%
	<b>Sp</b>	81%	79%
	<b>AUC</b>	82%	86%
	<b>Heterogenität</b>	77-87%	0-30%

Anzahl der Studien jeweils in Klammern

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; AUC=Area under the curve

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

**Tabelle 11 Magenkarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen Studien aus Asien und Studien aus dem Rest der Welt bei CT und EUS**

<b>Magen- karzinom</b>	<b>CT</b>	<b>Asien(22)</b>	<b>Rest der Welt(5)</b>
	<b>Se</b>	72%	73%
	<b>Sp</b>	83%	77%
	<b>AUC</b>	82%	85%
	<b>Heterogenität</b>	88-90%	65-93%
<b>Magen- karzinom</b>	<b>EUS</b>	<b>Asien(11)</b>	<b>Rest der Welt(7)</b>
	<b>Se</b>	64%	72%
	<b>Sp</b>	85%	76%
	<b>AUC</b>	80%	86%
	<b>Heterogenität</b>	70-82%	72-89%

Anzahl der Studien jeweils in Klammern

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; AUC=Area under the curve

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

**Tabelle 12 Magenkarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen Studien aus den Jahren 2007-2014 und Studien aus den Jahren 2000-2006 bei CT und EUS**

<b>Magen- karzinom</b>	<b>CT</b>	<b>2007-2014(16)</b>	<b>2000-2006(11)</b>
	<b>Se</b>	72%	71%
	<b>Sp</b>	83%	80%
	<b>AUC</b>	84%	81%
	<b>Heterogenität</b>	90-92%	73-86%
<b>Magen- karzinom</b>	<b>EUS</b>	<b>2007-2014(5)</b>	<b>2000-2006(13)</b>
	<b>Se</b>	72%	66%
	<b>Sp</b>	79%	82%
	<b>AUC</b>	79%	83%
	<b>Heterogenität</b>	74-86%	63-88%

Anzahl der Studien jeweils in Klammern

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; AUC=Area under the curve

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

### 3.1.4.3 Rektumkarzinom

Aufgrund zu geringer Studienzahl gibt es beim Vergleich Asien vs. Rest der Welt und 2000-2006 vs. 2007-2014 jeweils für die CT keine Subgruppenanalyse. Die Tabellen 13-15 zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalyse beim Rektumkarzinom. Die Subgruppe Prospektiv vs. Retrospektiv liefert AUC-Werte zu CT, EUS und MRT. Bei der CT sind es 69% zu 69%, beim EUS 65% zu 70% und bei der MRT 81% zu 74%. Bei der MRT in der Subgruppe Asien vs. Rest der Welt liegt eine Differenz von 12 Prozentpunkten in den AUC-Werten von 83% zu 71%. Beim EUS liegt in der gleichen Subgruppe die Differenz in den AUC-Werten von 65% zu 66% bei einem Prozentpunkt. Im Vergleich der Studien aus den Jahren 2007-2014 zu denen aus den Jahren 2000-2006 betragen die AUC-Werte beim EUS 65% zu 66% und beim MRT 81% zu 75%. Die Verteilung der Studien ist in den jeweiligen Subgruppen inhomogen (Tabelle 13-15).

**Tabelle 13 Rektumkarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen prospektiven und retrospektiven Studien bei CT, EUS und MRT**

<b>Rektum- karzinom</b>	<b>CT</b>	<b>Prospektiv(8)</b>	<b>Retrospektiv(3)</b>
	<b>Se</b>	62%	55%
	<b>Sp</b>	65%	67%
	<b>AUC</b>	69%	69%
	<b>Heterogenität</b>	43-77%	90-91%
<b>Rektum- karzinom</b>	<b>EUS</b>	<b>Prospektiv(6)</b>	<b>Retrospektiv(3)</b>
	<b>Se</b>	61%	58%
	<b>Sp</b>	80%	84%
	<b>AUC</b>	65%	70%
	<b>Heterogenität</b>	29-88%	43%-86%
<b>Rektum- karzinom</b>	<b>MRT</b>	<b>Prospektiv(11)</b>	<b>Retrospektiv(9)</b>
	<b>Se</b>	74%	80%
	<b>Sp</b>	71%	61%
	<b>AUC</b>	81%	74%
	<b>Heterogenität</b>	63-77%	26-44%

Anzahl der Studien jeweils in Klammern

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; AUC=Area under the curve

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall;

MRT=Magnetresonanztomographie

**Tabelle 14 Rektumkarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen Studien aus Asien und Studien aus dem Rest der Welt bei EUS und MRT**

<b>Rektum- karzinom</b>	<b>EUS</b>	<b>Asien(6)</b>	<b>Rest der Welt(3)</b>
	<b>Se</b>	58%	62%
	<b>Sp</b>	71%	90%
	<b>AUC</b>	65%	66%
	<b>Heterogenität</b>	14-75%	54-81%
<b>Rektum- karzinom</b>	<b>MRT</b>	<b>Asien(12)</b>	<b>Rest der Welt(8)</b>
	<b>Se</b>	79%	72%
	<b>Sp</b>	68%	63%
	<b>AUC</b>	83%	71%
	<b>Heterogenität</b>	62-80%	0-21%

Anzahl der Studien jeweils in Klammern

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; AUC=Area under the curve

EUS= Endoskopischer Ultraschall; MRT=Magnetresonanztomographie

**Tabelle 15 Rektumkarzinom: Vergleich von Sensitivität, Spezifität und AUC zwischen Studien aus den Jahren 2007-2014 und Studien aus den Jahren 2000-2006 bei EUS und MRT**

<b>Rektum- karzinom</b>	<b>EUS</b>	<b>2007-2014(4)</b>	<b>2000-2006(5)</b>
	<b>Se</b>	56%	62%
	<b>Sp</b>	78%	82%
	<b>AUC</b>	65%	66%
	<b>Heterogenität</b>	0-91%	41-84%
<b>Rektum- karzinom</b>	<b>MRT</b>	<b>2007-2014(13)</b>	<b>2000-2006(7)</b>
	<b>Se</b>	78%	76%
	<b>Sp</b>	68%	62%
	<b>AUC</b>	81%	75%
	<b>Heterogenität</b>	62-70%	31-72%

Anzahl der Studien jeweils in Klammern

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; AUC=Area under the curve

EUS= Endoskopischer Ultraschall; MRT=Magnetresonanztomographie

### 3.2 Patientenkollektiv Universitätsklinikum Düsseldorf

#### 3.2.1 Patientenauswahl und Charakteristika

##### 3.2.1.1 Ösophaguskarzinom

Am Uniklinikum Düsseldorf wurden im Zeitraum von 2005-2015 127 Patienten mit Ösophaguskarzinom behandelt. Von diesen waren 51 Patienten ungeeignet für die Metaanalyse. Bei 29 von den übrigen 76 Patienten fehlten im Medicosystem Informationen zu einem präoperativen *Staging*. So wurden 47 Patienten vom UKD mit Ösophaguskarzinom in die endgültige Analyse mit eingeschlossen (Abb.60).

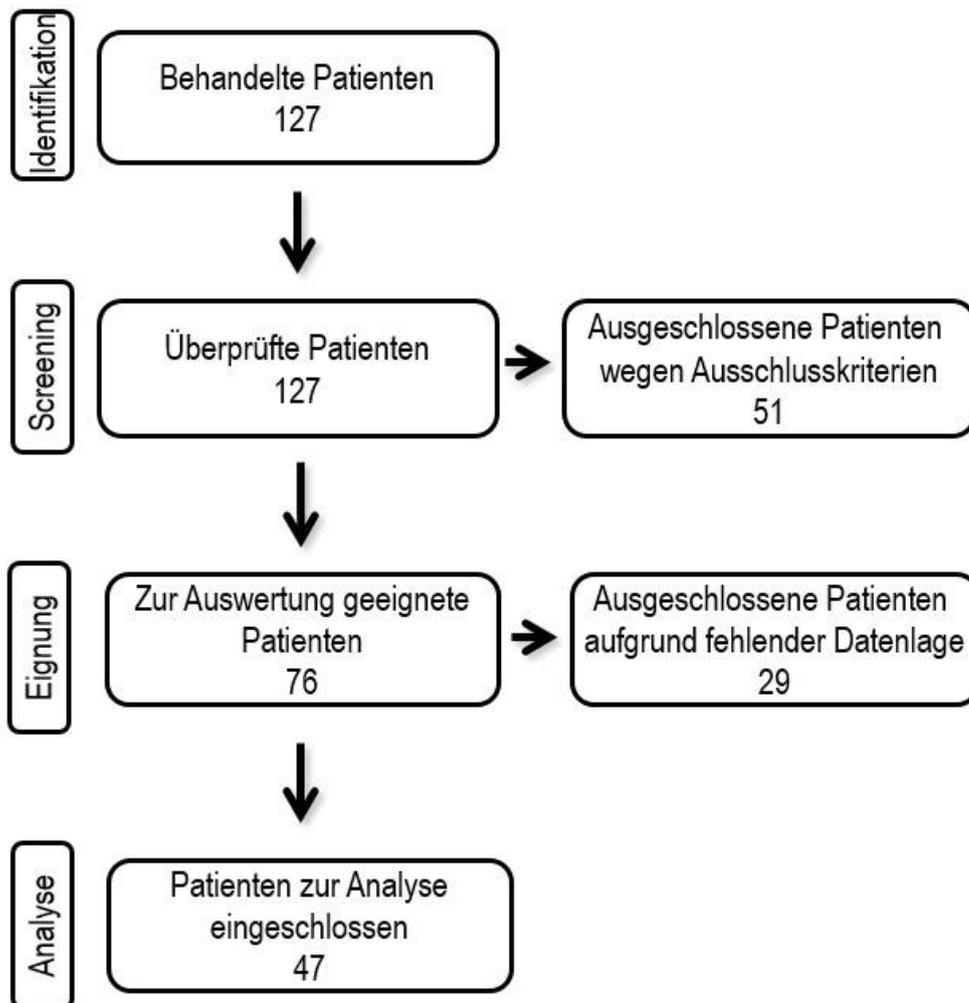


Abb. 60 Flussdiagramm Patienten mit Ösophaguskarzinom vom UKD im Zeitraum 2005-2015

Unter den 76 Patienten mit Ösophaguskarzinom haben 26 ein Plattenepithel- und 28 Adenokarzinom. Der männliche Anteil beträgt ca. 72%. Ein Großteil erhielt eine thorakoabdominelle Ösophagektomie. Vorwiegend hatten die Patienten postoperativ ein T1 oder T3 Stadium mit Grad 2 oder 3. Das präoperative Lymphknotenstaging ergab einen höheren Anteil an nodal positiven Patienten im Vergleich zu dem tatsächlichen Anteil an Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Hauptuntersuchungsmethoden stellten der EUS und die CT dar. Weitere Angaben zu den Patienten ist der Tabelle 16 zu entnehmen.

**Tabelle 16 Patientencharakteristika der Patienten mit Ösophaguskarzinom**

<b>Anzahl Patienten</b>	76	<b>T-Stadium</b>	T0=3
<b>Anteil männlicher Patienten</b>	75% (57/76)		T1=22
<b>Alter (ø in Jahren)</b>	66J.		T2=14
<b>Therapie</b>	Thorakoabdominelle Ösophagusresektion 47		T3=32
	Transhiatal erweiterte Gastrektomie 13		T4=5
<b>Histologie</b>	Adenokarzinom 48	<b>N-Stadium</b>	N0=33
	Plattenepithelkarzinom 28		N+=43
		<b>M-Stadium</b>	M0=68
			M+=8

### 3.2.1.2 Magenkarzinom

Im Zeitraum von 2005-2015 wurden am UKD insgesamt 272 Magenkarzinompatienten behandelt. Zur weiteren Überprüfung waren 125 Patienten geeignet. In die endgültige Analyse gingen aufgrund fehlender Datenlage 93 von den 125 Patienten mit ein (Abb.61).

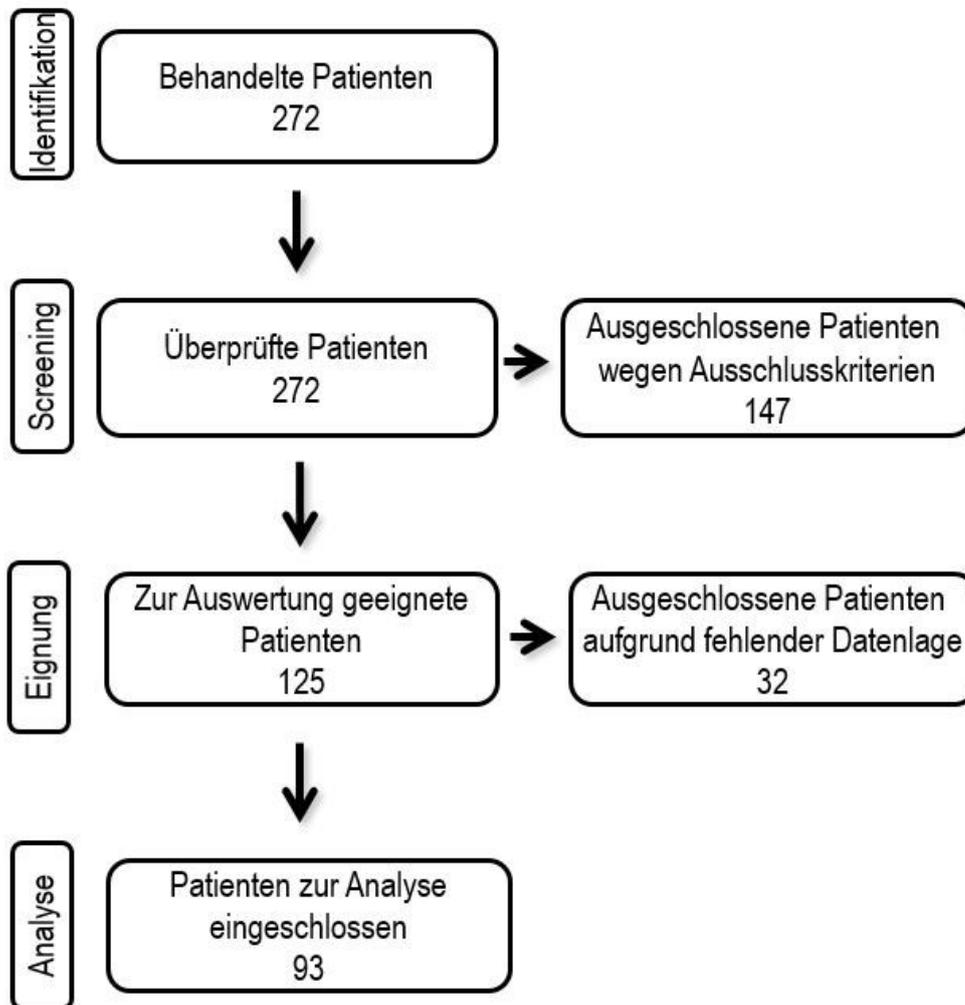


Abb. 61 Flussdiagramm Patienten mit Magenkarzinom vom UKD im Zeitraum 2005-2015

Bei mehr als der Hälfte der 70 Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens lagen Lymphknotenmetastasen vor. Hauptsächlich lagen beim vorwiegend männlichen Patientenkollektiv Grad 2-3 Tumore vor. Der Lymphknotenstatus wurde wie bereits beim Ösophaguskarzinom vorwiegend mithilfe von EUS und CT erfasst. Die Tabelle 17 enthält weitere Informationen zu den ausgewählten Patienten.

**Tabelle 17 Patientencharakteristika der Patienten mit Magenkarzinom**

<b>Anzahl Patienten</b>	125	<b>T-Stadium</b>	T0=0
<b>Anteil männlicher Patienten</b>	69,6% (87/125)		T1=28
<b>Alter (ø in Jahren)</b>	66J.		T2=36
<b>Therapie</b>	Gastrektomie 112		T3=42
	Ösophagogastrektomie 9		T4=19
<b>Histologie</b>	Adenokarzinom 125	<b>N-Stadium</b>	N0=43
			N+=82
		<b>M-Stadium</b>	M0=102
			M+=23

### 3.2.1.3 Rektumkarzinom

Von den 402 Patienten vom UKD mit Rektumkarzinom standen nach Ausschluss aufgrund von Ausschlusskriterien 117 Patienten zur Auswertung zur Verfügung. In die Analyse wurden wegen fehlender Datenlage 88 Patienten eingeschlossen. Die Abbildung 62 zeigt das genaue Vorgehen bei der Auswahl.

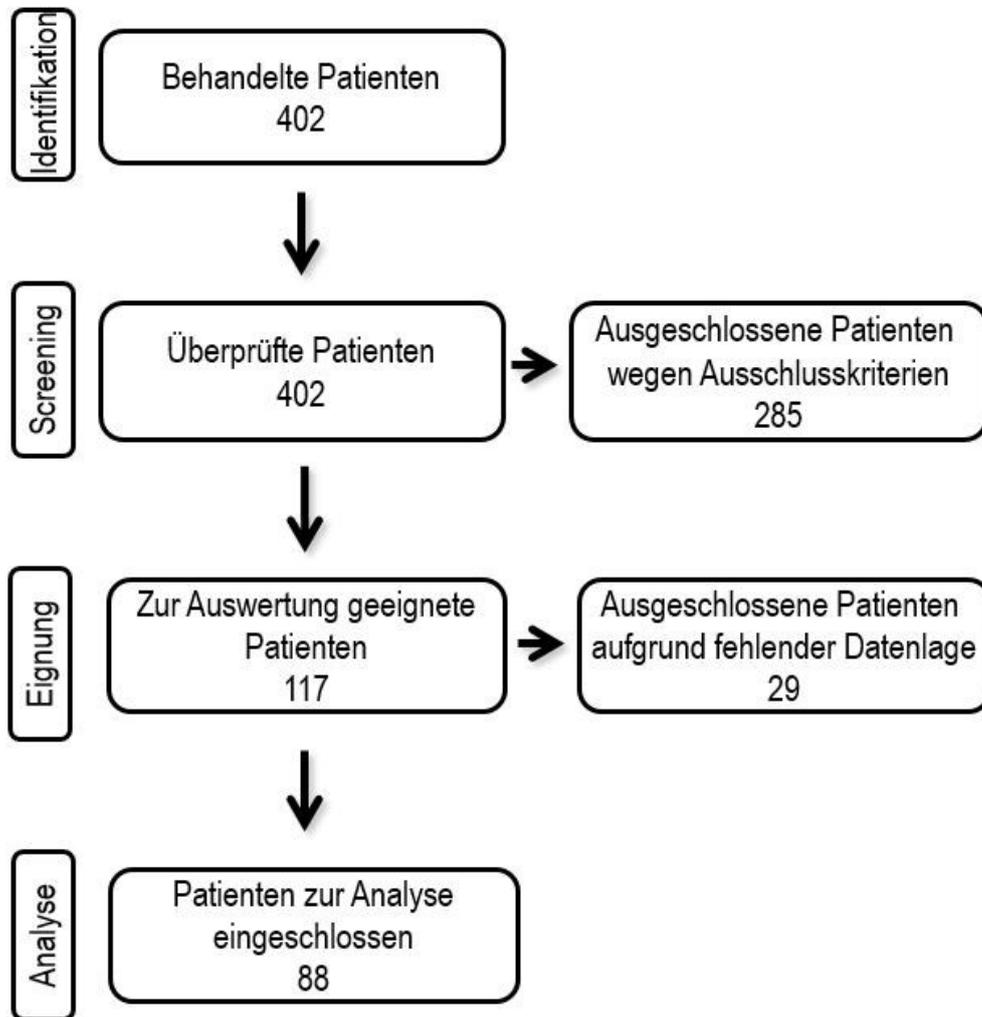


Abb. 62 Flussdiagramm Patienten mit Rektumkarzinom vom UKD im Zeitraum 2005-2015

Bei den Patienten mit Rektumkarzinom wurden die Wertigkeit der Methoden CT, EUS und MRT analysiert. Bei den 112 untersuchten Patienten war der Geschlechteranteil relativ ausgeglichen bei aber ebenfalls höherem Männeranteil. Hauptoperationsmethode war die tiefe anteriore Rektumresektion. Wie unter anderem die Tabelle 18 wiedergibt, war das vorwiegende Tumorstadium ein T3-Stadium.

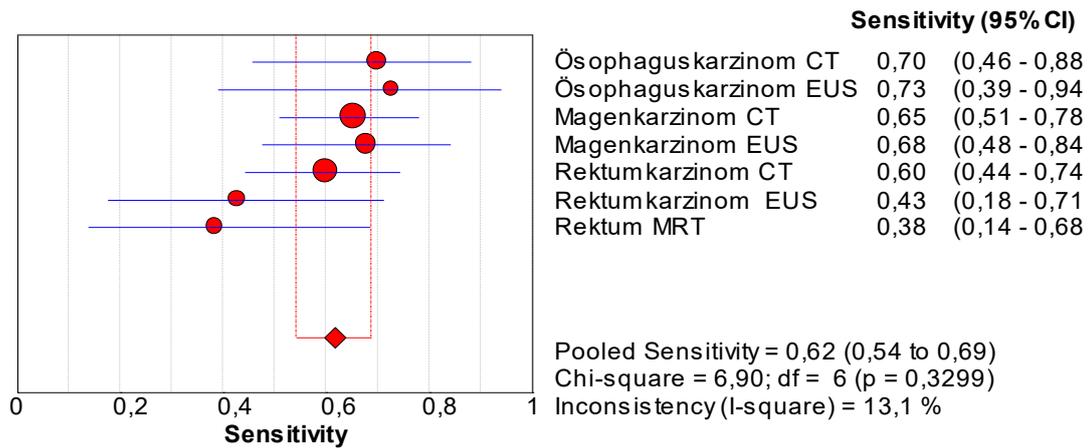
**Tabelle 18 Patientencharakteristika der Patienten mit Rektumkarzinom**

<b>Anzahl Patienten</b>	118	<b>T-Stadium</b>	T0=1
<b>Anteil männlicher Patienten</b>	55,93% (66/118)		T1=20
<b>Alter (ø in Jahren)</b>	65J.		T2=23
<b>Therapie</b>	Tiefe anteriore Rektumresektion 89		T3=60
	Abdominale Rektumresektion 10		T4=14
	Sigma-und Rektumresektion 6	<b>N-Stadium</b>	N0=60
	Proktokolektomie 3		N+=58
	Transanale Rektumresektion 3	<b>M-Stadium</b>	M0=90
	Sonstige* <sup>1</sup> 6		M+=28
<b>Histologie</b>	Adenokarzinom 116		
	Plattenepithelkarzinom 2		

\*<sup>1</sup> totale Mesorektumexzision:2; Totale Kolektomie und Proktokolektomie:1; Hemikolektomie und Rektumresektion:1; Magenteil- und Rektosigmoidalresektion:1; Totale Kolektomie 1

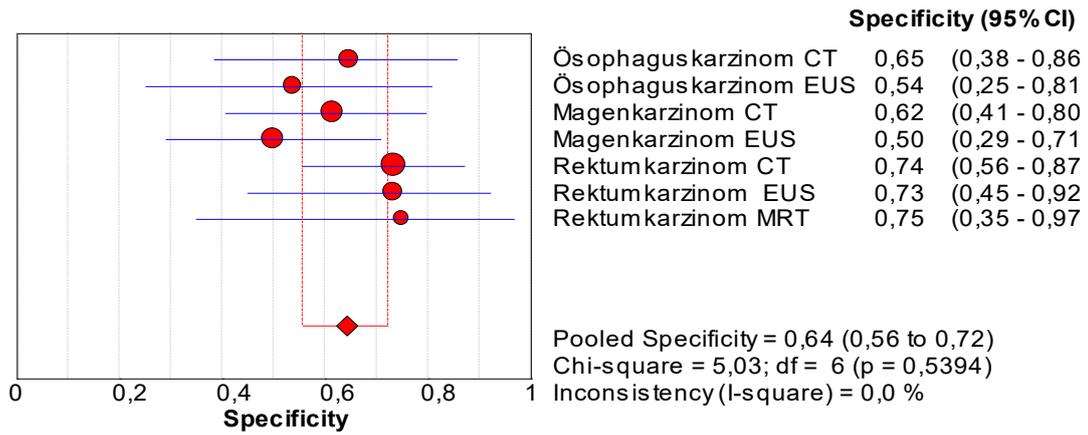
### 3.2.2 Diagnostische Wertigkeit

Beim Ösophagus- und Magenkarzinom wurde die diagnostische Wertigkeit von CT und EUS und beim Rektumkarzinom noch zusätzlich von der MRT ausgewertet. Die anderen Methoden konnten aufgrund geringer Patientenzahl nicht ausgewertet werden. Dazu wurden *forest plots* von den genannten Untersuchungen bei den jeweiligen Tumorentitäten erstellt und in den Abbildungen 63 bis 66 zusammengefasst. Die Sensitivität ist, wie in Abbildung 63 zu erkennen, beim Ösophaguskarzinom mit 70% bei der CT und 73% beim EUS am höchsten. Dagegen zeigt Abbildung 64, dass die Spezifität beim Rektum mit 74% bei der CT, 73% beim EUS und 75% bei der MRT am größten ist. In den Abbildungen 65 und 66 werden alle Methoden noch mithilfe der *diagnostic odds ratio* und SROC Kurve abgebildet. Die DOR liegt bei der MRT beim Rektumkarzinom am niedrigsten mit 1,88 und am höchsten bei der CT beim Ösophaguskarzinom mit 4,28.



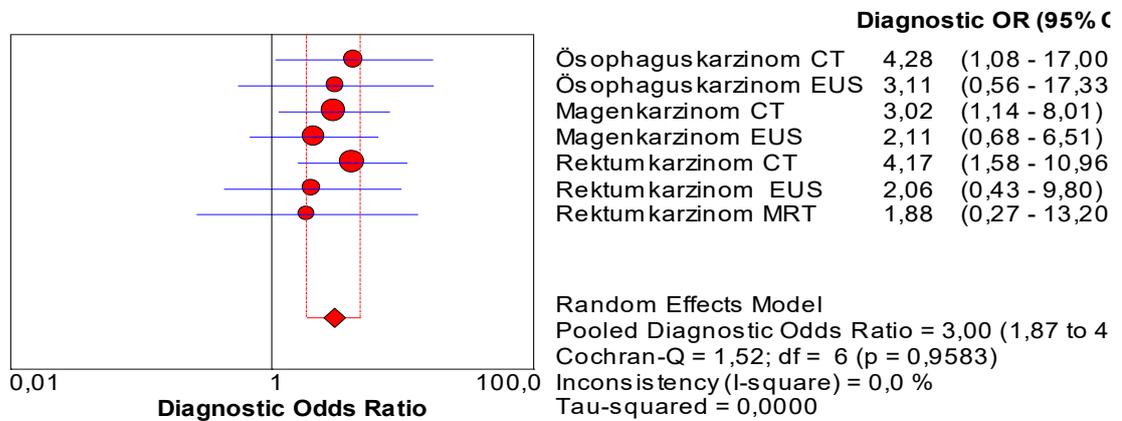
**Abb. 63 Sensitivität bei Patienten des UKD mit Ösophagus-,Magen- und Rektumkarzinom**

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall;  
MRT=Magnetresonanztomographie



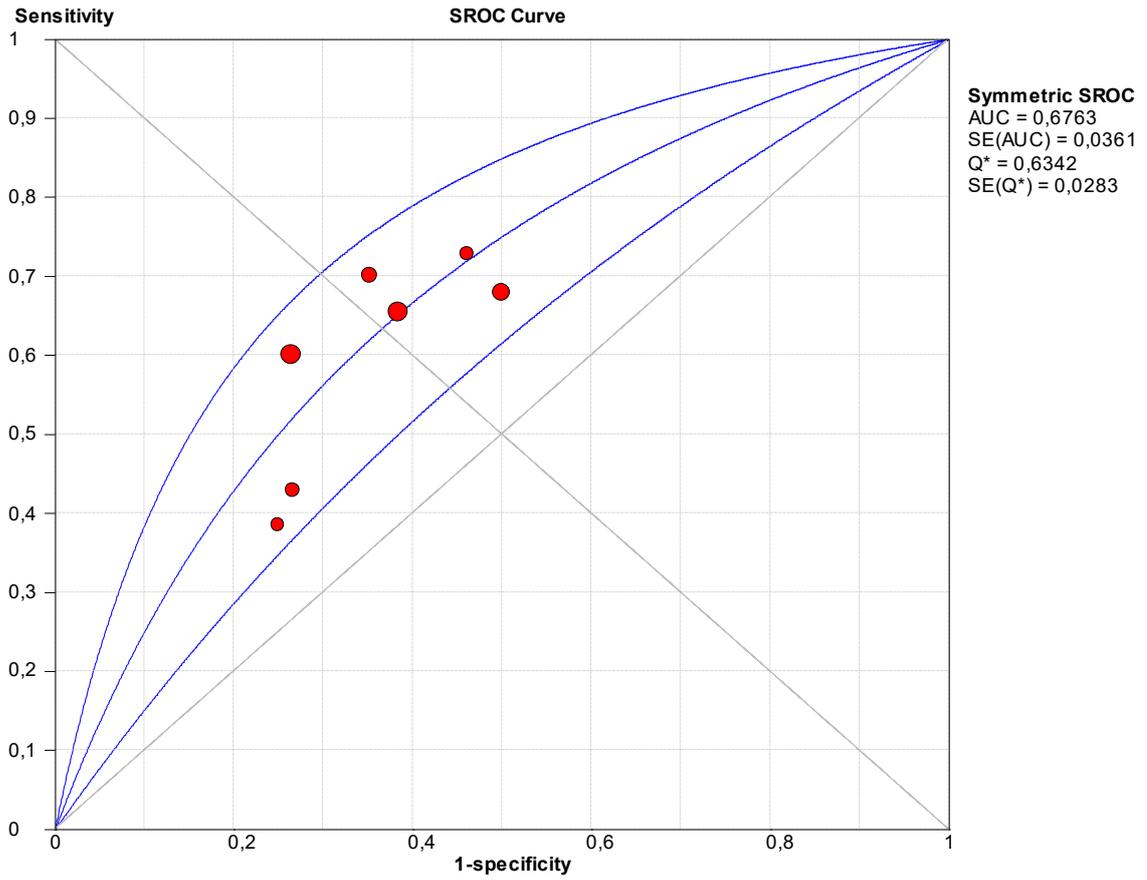
**Abb. 64 Spezifität bei Patienten des UKD mit Ösophagus-,Magen- und Rektumkarzinom**

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall;  
MRT=Magnetresonanztomographie



**Abb. 65 Diagnostic odds ratio bei Patienten des UKD mit Ösophagus-,Magen- und Rektumkarzinom**

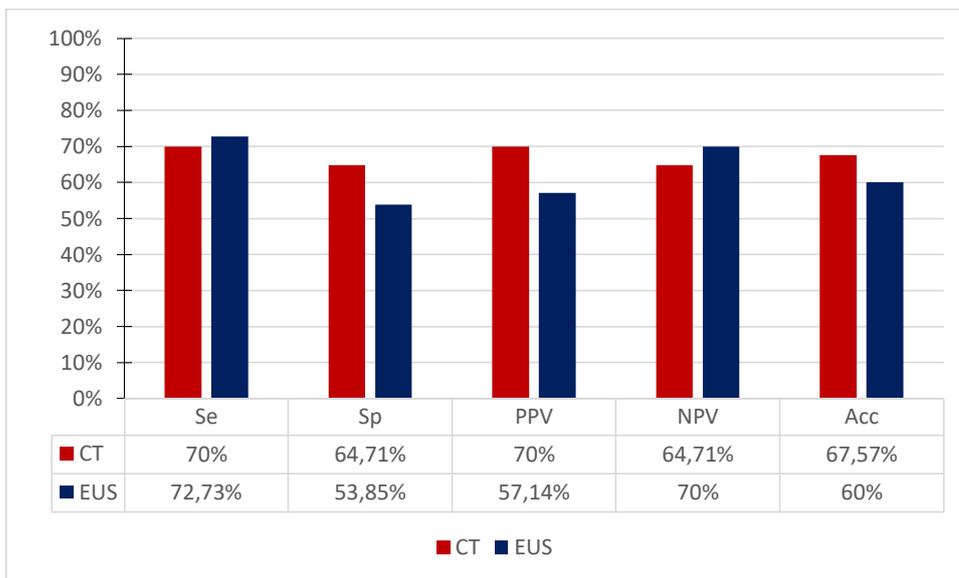
CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall;  
MRT=Magnetresonanztomographie



**Abb. 66 SROC Kurve bei Patienten des UKD mit Ösophagus-,Magen- und Rektumkarzinom**

### 3.2.2.1 Ösophaguskarzinom

Abbildung 67 stellt eine Übersicht zu Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert und *Accuracy* dar. Die *Accuracy* ist bei der CT höher als beim EUS mit ca. 67% zu 60%. PPV liegt bei der CT bei 70% und ist hier höher als beim EUS. Dagegen liegt der NPV beim EUS über den bei der CT mit 70% zu 65%. Der EUS weist bei Spezifität und PPV Werte von ca. 54% und 57% auf. Die Sensitivität ist bei CT als auch EUS relativ gleich und liegt bei ca. 70%. und 73%.

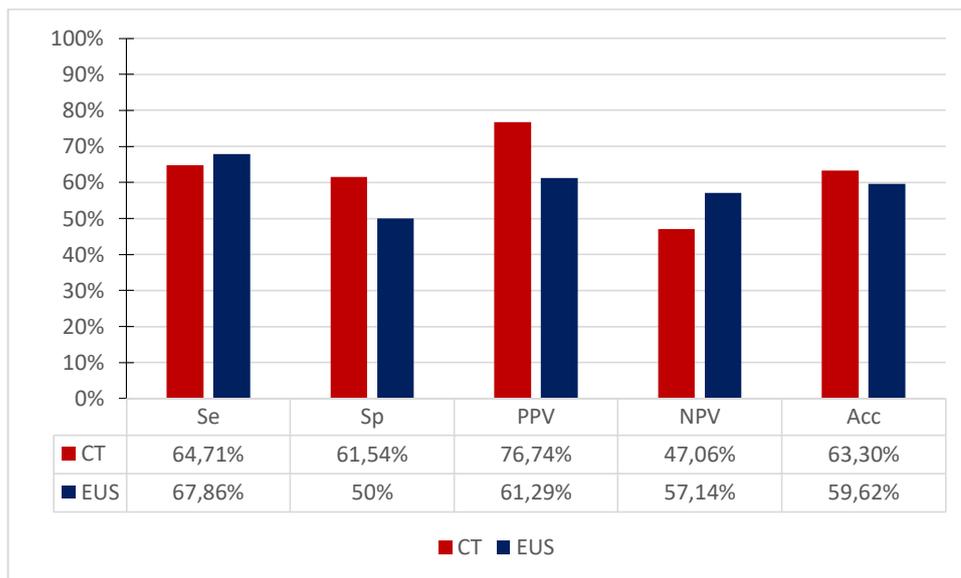


**Abb. 67 Übersicht zu Se, Sp, PPV, NPV und Acc bei den Patienten des UKD mit Ösophaguskarzinom**

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; PPV=Positiver prädiktiver Wert  
 NPV=Negativer prädiktiver Wert; Acc=*Accuracy*  
 CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

### 3.2.2.2 Magenkarzinom

In Abbildung 68 wird eine Übersicht zu Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert und *Accuracy* bei den Patienten des UKD mit einem Magenkarzinom. Die Sensitivität ist ähnlich wie beim Ösophaguskarzinom ausgeglichen mit einem Wert um die 65%. Die CT übertrifft die EUS in der Spezifität um mehr als 10 Prozentpunkte. Das gilt ebenfalls für den PPV. Die *Accuracy* pendelt sich bei beiden Methoden bei ca. 60% ein.

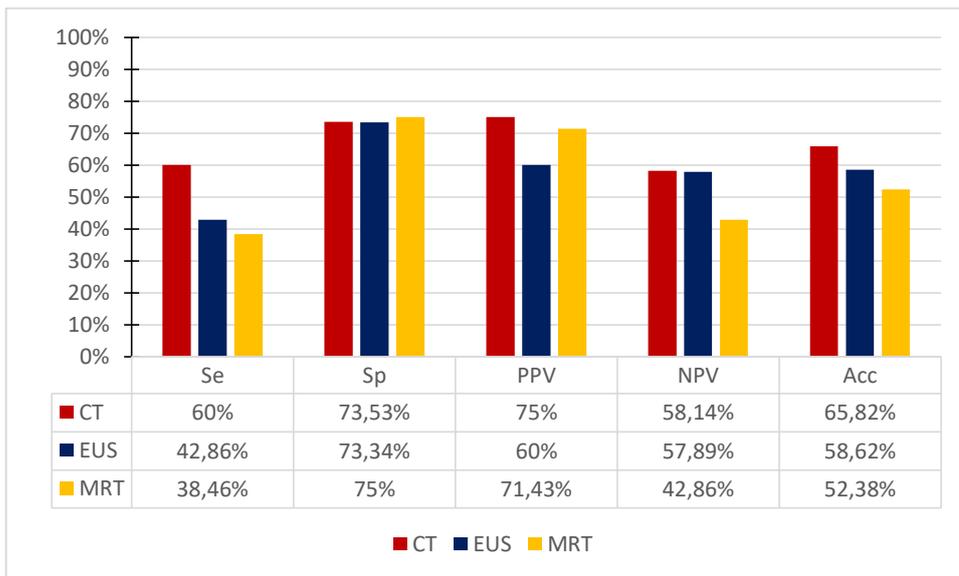


**Abb. 68 Übersicht zu Se, Sp, PPV, NPV und Acc bei den Patienten des UKD mit Magenkarzinom**

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; PPV=Positiver prädiktiver Wert  
 NPV=Negativer prädiktiver Wert; Acc=*Accuracy*  
 CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

### 3.2.2.3 Rektumkarzinom

Abbildung 69 stellt eine Übersicht zu Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert und *Accuracy* bei den Patienten des UKD mit Rektumkarzinom dar. In Puncto Sensitivität weist die CT den höchsten Wert mit 60% auf. Alle drei Methoden zeigen eine ähnliche Spezifität mit ca.74%. Vergleicht man den PPV stechen CT mit 75% und MRT mit 71% heraus. Dagegen erkennt man beim NPV bei allen drei Methoden Werte unter 60%. Die *Accuracy* bei der CT ist mit 66% am höchsten.



**Abb. 69 Übersicht zu Se, Sp, PPV, NPV und Acc bei den Patienten des UKD mit Rektumkarzinom**

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; PPV=Positiver prädiktiver Wert;  
 NPV=Negativer prädiktiver Wert; Acc=*Accuracy*  
 CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall  
 MRT=Magnetresonanztomographie

### 3.3 Gegenüberstellung von Metaanalyse und Patientenkollektiv

Die Tabellen 19-21 stellen für die 3 Tumorarten Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom eine Übersichtstabelle dar. Die Tabellen beinhalten jeweils die Ergebnisse der einzelnen Studien aus der Metaanalyse sowie die der Analyse anhand der Patienten vom UKD. Bei den Tabellen 22-23 handelt es sich um eine 3x4 Tabelle. Zu jeder der drei Tumorentitäten Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom sind jeweils die Ergebnisse zu den vier Staginguntersuchungen aufgetragen. Die Werte sind die *gepoolten* Daten aus der Metaanalyse und die Ergebnisse aus der Mitanalyse des eigenen Patientenguts.

Es fällt unter anderem beim Ösophaguskarzinom auf, dass die CT an der Uniklinik Düsseldorf mit 70% zu 55% sensitiver ist als im Durchschnitt. So liegt der auch der negativer prädiktive Wert mit 65% zu 53% überdurchschnittlich. Beim EUS sieht das allerdings anders aus. Hierbei liegen insbesondere die Spezifität und der positive prädiktive Wert aus der Patientenanalyse unter den Werten der Metaanalyse.

Beim Magenkarzinom liegt die *Accuracy* bei der CT und EUS im Schnitt bei 77% und 73%. Die Patientenergebnisse liegen bezüglich der *Accuracy* bei der CT bei 63% und beim EUS bei 60%. Dagegen ist die Sensitivität zwischen Metanalyse und der Patientenanalyse relativ ähnlich mit 72% zu 64%. Vor allem beim EUS ist die Sensitivität mit 67% auf beiden Seiten ausgeglichen.

Die Ergebnisse beim Rektumkarzinom zeigen bei der MRT, dass die Zahlen aus der Patientenanalyse in Bezug auf den positiven prädiktiven Wert leicht über dem Durchschnitt sind. Bei der Metaanalyse liegt die *Accuracy* mit 71% zu 52% über den Werten der Patientenanalyse. Beim EUS liegt die *Accuracy* ebenfalls in der Metaanalyse mit 73% über den Zahlen aus Düsseldorf. Allerdings sind bei der CT die Ergebnisse aus dem Uniklinikum Düsseldorf überdurchschnittlich. So weist die CT in Düsseldorf zum Beispiel einen positiven prädiktiven Wert von 75% auf, dagegen stehen im Schnitt 60%.

Tabelle 19 Übersicht Ösophaguskarzinom

Autor	Jahr	Test	TP	FP	FN	TN	Se	Sp	PPV	NPV	Acc
UKD	2015	CT	14	6	6	11	70%	64,71%	70%	64,71%	67,57%
		EUS	8	6	3	7	72,73%	53,85%	57,14%	70%	60%
Karashima et al.	2014	PETCT	9	6	21	31	30%	83,78%	60%	59,61%	59,7%
		CT	24	26	6	11	80%	29,73	48%	64,71%	52,22%
Yamada et al.	2013	PETCT	69	7	89	93	43,67%	93%	90,79%	51,10%	62,79%
Kim et al.	2012	PETCT	8	4	1	4	88,88%	50%	66,66%	80%	70,59%
Yen et al.	2011	EUS	5	12	0	10	100%	45,45%	29,41%	100%	55,56%
		PETCT	0	2	3	6	0%	75%	0%	66,67%	54,55%
Shum et al.	2010	PETCT	8	6	2	10	80,00%	62,50%	57,14%	83,33%	69,23%
Smith et al.	2010	EUS	22	11	6	32	78,57%	74,42%	66,67%	84,21%	76,06%
Sohda et al.	2010	CT	11	6	4	4	73,33%	66,66%	84,61	50%	71,43%
Shimizu et al.	2009	CT	10	2	4	4	71,43%	66,67%	83,33%	50%	70%
		EUS	9	1	5	5	64,29%	83,33%	90%	50%	70%
Hsu et al.	2009	PETCT	12	4	9	20	57,14%	83,33%	75%	68,97%	71%
Sakurada et al.	2009	MRT	11	8	1	4	91,67%	33,33%	57,89%	80%	62,5%
Kato et al.	2008	PETCT	22	4	7	17	75,86%	80,95%	84,61%	70,84%	78%
		CT	29	15	31	42	48,34%	73,68	65,91%	57,53%	60,68%
Cen et al.	2008	EUS	8	4	13	62	38,10%	93,94%	66,67%	82,67%	80,46%
Katsoulis et al.	2007	CT	2	1	5	2	28,57	66,67%	66,67%	28,57%	40%
Lok et al.	2007	EUS	30	6	6	17	83,33%	73,91%	83,33%	73,91%	79,66%
van Westreenen et al.	2005	EUS	7	0	1	1	87,5%	100%	100%	50%	88,89%
		CT	5	0	3	1	62,5%	100%	100%	25%	66,67%
De Witt et al.	2005	EUS	48	8	18	28	72,73%	77,78%	85,71%	60,87%	74,51%
Pedrazzani et al.	2005	EUS	25	4	12	10	67,57%	71,43%	86,21%	45,45%	68,63%
Sihvo et al.	2004	CT	11	3	15	14	42,31%	82,35%	78,57%	48,28	58,14%
		PETCT	13	0	13	17	50,00%	100%	100%	56,67%	69,77%
		EUS	22	8	4	9	84,62%	52,94%	73,34%	69,23%	72,10%
Buskens et al.	2004	EUS	8	6	4	57	66,67%	90,48%	57,14%	93,44%	86,67%
Choi et al.	2004	CT	24	0	19	26	55,81%	100%	100%	57,78%	72,46%
Shimoyama et al.	2004	EUS	14	3	6	22	70%	88%	82,35%	78,57%	80%
Siemsen et al.	2003	EUS	27	2	15	13	64,29%	86,67%	93,10%	46,43%	70,18%
Räsänen et al.	2003	CT	9	1	10	12	47,37%	92,31%	90%	54,55%	65,63%
		EUS	17	6	2	7	89,47%	53,85%	73,91%	77,78%	75%
Paul et al.	2003	CT	3	0	2	4	60%	100%	100%	66,67%	77,78%

Wu et al.	2003	MRT	17	4	5	15	77,27%	78,95%	80,95%	75%	78,05%
		CT	16	6	10	13	61,54%	68,42%	72,73%	56,52%	64,44%
		EUS	13	3	6	9	68,42%	75,00%	81,25%	60%	70,97%
Yoon et al.	2002	CT	12	8	27	27	30,77%	77,14%	60%	50%	52,70%
Kienle et al.	2002	EUS	55	15	10	37	84,62%	71,15%	78,57%	78,72%	78,63%
		CT	16	9	3	8	84,21%	47,06%	64%	72,72%	66,67%
Natsugoe et al.	2001	EUS	177	41	24	87	88,06%	67,97%	81,19%	78,38%	80,24%
Lerut et al.	2000	EUS	18	6	22	6	81,82%	50,00%	75%	60%	70,59%
		CT	13	1	14	11	48,14%	91,67%	92,86%	44%	61,54%
Meltzer et al.	2000	CT	19	4	11	3	63,33%	42,86%	82,61%	21,43%	59,46%
Shinkai et al.	2000	EUS	41	20	13	28	75,93%	58,34%	67,21%	68,29%	67,65%
Choi et al.	2000	EUS	15	4	15	11	50%	73,33%	78,95%	42,31%	57,78%
Richards et al.	2000	EUS	19	9	23	18	45,24%	66,67%	67,86%	43,90%	53,62%

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; PPV=Positiver prädiktiver Wert

NPV=Negativer prädiktiver Wert; Acc=Accuracy

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie

MRT=Magnetresonanztomographie

TP=Richtig positiver Wert; FP=Falsch positiver Wert;

FN=Falsch negativer Wert; TN=Richtig negativer Wert

UKD=Uniklinik Düsseldorf

Tabelle 20 Übersicht Magenkarzinom

Autor	Jahr	Test	TP	FP	FN	TN	Se	Sp	PPV	NPV	Acc
UKD	2015	CT	34	10	18	16	64,71%	61,54%	76,74%	47,06%	63,30%
		EUS	19	12	9	12	67,86%	50%	61,29%	57,14%	59,62%
Choi et al.	2014	PETCT	30	13	23	89	56,60%	87,25%	69,77%	79,46%	76,77%
		CT	37	31	16	71	69,81%	69,61%	54,41%	81,61%	69,68%
Zhou et al.	2013	CT	85	10	49	31	63,43%	75,61%	89,47%	38,75%	66,29%
Kim et al.	2013	CT	39	11	26	95	60%	89,62%	78%	78,51%	78,36%
Namikawa et al.	2013	PETCT	40	4	22	24	64,52%	85,71%	90,91%	52,17%	71,11%
Staniuk et al.	2013	PETCT	11	2	4	4	73,33%	66,67%	84,62%	50%	71,43%
Jeong et al.	2012	PETCT	25	10	14	52	64,10%	83,87%	71,43%	78,79%	76,24%
Hasegawa et al.	2012	CT	45	7	52	211	46,39%	96,79%	86,54%	80,23%	81,27%
Youn et al.	2012	PETCT	39	14	86	252	31,2	94,74%	73,58%	74,56%	74,42%
Ha et al.	2011	CT	23	14	10	31	69,70%	68,89%	62,16%	75,61%	69,23%
		PETCT	17	6	16	39	51,52%	86,67%	73,91%	70,91%	71,79%
Blank et al.	2011	CT	91	10	66	62	57,96%	86,11%	90,10%	48,44%	66,81%
Ghiță et al.	2011	EUS	10	1	0	4	100%	80%	90,91%	100%	93,33%
		CT	10	1	0	4	100%	80%	90,91%	100%	93,33%
Yan et al.	2010	CT	140	59	22	84	86,42%	58,74%	70,35%	79,25%	73,44%
Kim et al.	2010	PETCT	24	0	35	12	40,68%	100%	100%	25,53%	50,70%
		CT	44	1	15	11	74,58%	91,67%	97,78%	42,31%	77,46%
Pan et al.	2010	CT	90	24	30	163	75%	87,17%	78,95%	84,46%	82,41%
Yan et al.	2009	CT	339	66	54	211	86,26%	76,17%	83,70%	79,62%	82,09%
Ahn et al.	2009	CT	8	32	39	355	17,02%	91,73%	20%	90,10%	83,64%
		EUS	1	2	5	63	16,67%	96,92%	33,3%	92,65%	90,14%
Chamadol et al.	2008	CT	19	1	7	1	73,07%	50%	95%	12,50%	71,43%
Chen et al.	2007	CT	30	6	4	24	88,24%	80%	83,33%	85,71%	84,38%
Bentrem et al.	2007	EUS	83	37	27	71	75,45%	65,74%	69,17%	72,45%	70,64%
Yang et al.	2007	CT	16	4	3	21	84,21%	84%	80%	87,50%	84,10%
Chen et al.	2007	CT	32	4	5	14	86,49%	77,78%	88,89%	73,68%	83,64%
Tan et al.	2007	EUS	26	5	12	20	68,42%	80%	83,87%	62,50%	73,02%
Lok et al.	2007	EUS	34	4	15	22	69,39%	84,62%	89,47%	59,46%	74,67%
Ozmen et al.	2006	EUS	7	7	27	9	20,59%	56,25%	50%	25%	32%
		CT	11	6	23	10	32,35%	62,5%	64,71%	30,30%	42%
Potrc̃ et al.	2006	EUS	26	3	32	21	44,83%	87,50%	89,66%	39,62%	57,32%
Ganpathi et al.	2006	EUS	53	9	11	26	82,81%	74,29%	85,48%	70,27%	79,80%
Tsendsuren et al.	2006	EUS	10	0	14	17	41,67%	100%	100%	54,84%	65,85%
Ang et al.	2006	EUS	19	6	12	20	61,29%	76,92%	76%	62,00%	68,42%

Arocena et al.	2006	MRT	6	3	5	3	54,55%	50%	66,67%	37,5%	52,94%
		EUS	8	2	3	4	72,73%	66,67%	80%	57,14%	70,59%
Yun et al.	2005	CT	31	3	22	25	58,49%	89,29%	91,18%	53,19%	69,14%
Kim et al.	2005	CT	33	22	13	38	71,74%	63,33%	60%	74,51%	66,98%
Shinohara et al.	2005	CT	6	19	7	156	46,15%	89,14%	24%	95,71%	86,17%
Chen et al.	2004	CT	43	5	12	8	78,18%	61,54%	89,58%	40%	75%
Polkowski et al.	2004	EUS	31	5	22	9	67,39%	64,29%	86,11%	37,5%	66,67%
		CT	38	7	8	7	82,61%	50%	84,44%	46,67%	75%
Javaid et al.	2004	EUS	45	4	25	28	64,29%	87,5%	52,83%	91,84%	71,57%
Habermann et al.	2004	CT	23	3	8	16	74,19%	84,21%	88,46%	66,67%	78%
		EUS	30	0	1	19	96,77%	100%	100%	95%	98%
Bhandari et al.	2004	EUS	14	1	6	27	70%	96,43%	93,44%	81,82%	85,42%
		CT	16	4	4	24	80%	85,71%	80%	85,71%	83,33%
Xi et al.	2003	EUS	7	5	6	14	53,85%	73,68%	58,33%	70%	65,63%
Chen et al.	2002	EUS	33	3	9	12	78,57%	80%	91,67%	57,14%	78,95%
Lee et al.	2001	CT	59	15	36	70	62,11%	82,35%	79,73%	66,04%	71,67%
Elia et al.	2000	CT	70	12	2	23	97,22%	65,71%	85,37%	92%	86,92%
Kim et al.	2000	CT	6	2	2	11	75%	84,62%	75%	84,62%	80,95%
Willis et al.	2000	EUS	49	10	5	52	90,74%	83,87%	83,05%	91,23%	87,07%
Kang et al.	2000	MRT	29	3	5	9	85,29%	75%	90,63%	64,29%	82,61%
Kim et al.	2000	MRT	11	0	5	10	68,75%	100%	100%	66,67%	80,77%

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; PPV=Positiver prädiktiver Wert

NPV=Negativer prädiktiver Wert; Acc=Accuracy

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie

MRT=Magnetresonanztomographie

TP=Richtig positiver Wert; FP=Falsch positiver Wert

FN=Falsch negativer Wert; TN=Richtig negativer Wert

UKD=Uniklinik Düsseldorf

Tabelle 21 Übersicht Rektumkarzinom

Autor	Jahr	Test	TP	FP	FN	TN	Se	Sp	PPV	NPV	Acc
UKD	2015	CT	14	6	6	11	60%	73,53%	75%	58,14%	65,82%
		EUS	8	6	3	7	42,86%	73,34%	60%	57,89%	58,62%
		MRT	5	2	8	6	38,46%	75%	71,43%	42,86%	52,38%
Yang et al.	2014	CT	14	9	6	11	70%	55%	60,87%	64,71%	62,50%
Kobayashi et al.	2014	CT	14	4	25	34	35,9%	89,47%	77,78%	57,63%	62,34%
Dar et al.	2014	CT	10	3	4	27	71,43%	90,00%	76,92%	87%	84,09%
Zhou et al.	2014	CT	18	10	5	19	78,26%	65,52%	64,29%	79,17%	71,15%
		MRT	13	5	10	24	56,52%	82,76%	72,22%	70,59%	71,16%
Park et al.	2014	MRT	7	3	2	15	77,78%	83,33%	70%	88,24%	81,48%
Heijnen et al.	2013	MRT	7	1	0	5	100%	83,33%	87,5%	100%	92,31%
Uçar et al.	2013	MRT	7	9	5	9	58,33%	50%	43,75%	64,29%	53,33%
Halefoglu et al.	2013	MRT	42	26	3	22	93,33%	45,83%	61,76%	88%	68,82%
Yimei et al.	2012	MRT	22	4	12	31	64,71%	88,57%	84,62%	72,09%	76,81%
		EUS	11	9	9	31	55%	77,5%	55%	77,5%	70%
Cui et al.	2011	CT	39	52	36	101	52%	66,01%	42,86%	73,72%	61,40%
Ravizza et al.	2011	EUS	10	3	12	63	45,45%	95,45%	76,92%	84%	82,95%
Lambrechts et al.	2011	MRT	5	7	2	12	71,43%	63,16%	41,67%	85,71%	65,38%
Kim et al.	2011	MRT	17	4	1	8	94,44%	66,67%	80,95%	88,89%	83,33%
		PETCT	11	2	7	10	61,11%	83,33%	84,62%	58,82%	70%
Kim et al.	2010	MRT	42	15	10	42	80,77%	73,68%	73,68%	80,77%	77,06%
Ju et al.	2009	EUS	18	13	15	32	54,45%	71,11%	58,06%	68,09%	64,10%
		CT	20	17	13	28	60,61%	62,22%	54,05%	68,29%	61,54%
Akasu et al.	2009	MRT	45	18	9	32	83,33%	64%	71,43%	78,05%	74,04%
Wolberink et al.	2009	CT	81	29	63	69	56,25%	70,41%	73,64%	52,27%	61,98%
Juchems et al.	2009	CT	13	12	0	4	100%	25%	52%	100%	58,62%
Kim et al.	2009	MRT	35	1	16	14	68,63%	93,33%	97,22%	46,67%	74,24%
Halefoglu et al.	2008	MRT	13	11	2	8	86,67%	42,11%	51,17%	80%	61,76%
		EUS	11	12	4	7	73,33%	36,84%	74,83%	63,64%	52,94%
Tateishi et al.	2007	PETCT	27	5	3	18	90%	78,26%	84,38%	85,71%	84,91%
Yano et al.	2007	CT	34	14	18	33	65,38%	70,21%	70,83%	64,71%	67,68%
Strassburg et al.	2007	MRT	7	12	4	20	63,64%	62,50%	36,84%	83,33%	60%
Kim et al.	2006	EUS	19	18	16	25	54,29%	58,14%	51,35%	60,98%	56,41%
		CT	30	30	10	16	75%	34,78%	50%	61,54%	53,49%
Maor et al.	2006	EUS	9	6	12	39	42,86%	86,67%	60%	76,47%	72,73%
Ferri et al.	2005	MRT	9	11	1	8	90%	42,11%	45%	88,89%	58,62%

Burton et al.	2005	MRT	14	11	9	23	60,87%	67,65%	56%	71,88%	64,91%
Oberholzer et al.	2005	MRT	5	3	3	6	62,50%	66,67%	62,50%	66,67%	64,71%
Kim et al.	2005	MRT	10	1	1	18	90,91%	94,74%	90,91%	94,74%	93,33%
Matsuoka et al.	2004	MRT	25	14	4	8	86,21%	36,36%	64,10%	66,67%	64,71%
Branagan et al.	2004	MRT	13	9	4	14	76,47%	60,87%	59,09%	77,78%	67,50%
Bali et al.	2004	EUS	6	6	6	11	50%	64,71%	50%	64,71%	58,62%
Matsuoka et al.	2003	CT	6	5	3	7	66,67%	58,33%	54,55%	70%	61,90%
Mackay et al.	2003	EUS	64	17	31	151	67,37%	89,88%	79,01%	82,97%	81,75%
Hsieh et al.	2003	EUS	23	6	10	20	69,70%	76,92%	79,31%	66,67%	72,88%
Gagliardi et al.	2002	MRT	8	4	4	10	66,67%	71,43%	66,67%	71,43%	69,23%

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; PPV=Positiver prädiktiver Wert

NPV=Negativer prädiktiver Wert; Acc=Accuracy

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie

MRT=Magnetresonanztomographie

TP=Richtig positiver Wert; FP=Falsch positiver Wert

FN=Falsch negativer Wert; TN=Richtig negativer Wert

UKD=Uniklinik Düsseldorf

**Tabelle 22 Gepoolte Daten Metaanalyse und Patientendaten im Vergleich als Übersicht  
Teil 1**

	TP	FP	FN	TN	
<b>Ösophagus- karzinom</b>	CT	204	82	164	182
	Pat	14	6	6	11
	EUS	580	169	205	469
	Pat	8	6	3	7
	PETCT	141	33	145	198
	Pat	n	n	n	n
	MRT	28	12	6	6
	Pat	n	n	n	n
<b>Magen- karzinom</b>	CT	1384	379	535	1777
	Pat	34	10	18	16
	EUS	486	104	232	438
	Pat	19	12	9	12
	PETCT	186	49	200	472
	Pat	n	n	n	n
	MRT	46	6	15	22
	Pat	n	n	n	n
<b>Rektum- karzinom</b>	CT	279	185	183	349
	Pat	27	9	18	25
	EUS	171	90	115	379
	Pat	6	4	8	11
	PETCT	38	7	10	28
	Pat	n	n	n	n
	MRT	346	169	102	329
	Pat	5	2	8	6

Pat=Ergebnis der Patientenanalyse in Bezug auf den jeweils darüberstehenden Wert  
n=nicht vorhanden

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; PPV=Positiver prädiktiver Wert

NPV=Negativer prädiktiver Wert; Acc=Accuracy

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie

MRT=Magnetresonanztomographie

TP=Richtig positiver Wert; FP=Falsch positiver Wert

FN=Falsch negativer Wert; TN=Richtig negativer Wert

**Tabelle 23 Gepoolte Daten Metaanalyse und Patientendaten im Vergleich als Übersicht  
Teil 2**

		Se	Sp	PPV	NPV	Acc
<b>Ösophagus- karzinom</b>	CT	55,43%	68,94%	71,33%	52,60%	61,08%
	Pat	70%	64,71%	70%	64,71%	67,57%
	EUS	73,89%	73,51%	77,44%	69,58%	73,72%
	Pat	72,73%	53,85%	57,14%	70%	60%
	PETCT	49,30%	85,71%	81,03%	57,73%	65,57%
	Pat	n	n	n	n	n
	MRT	n	n	n	n	n
	Pat	n	n	n	n	n
<b>Magen- karzinom</b>	CT	72,12%	82,42%	78,50%	76,86%	77,57%
	Pat	64,71%	61,54%	76,74%	47,06%	63,30%
	EUS	67,69%	80,81%	82,37%	65,37%	73,33%
	Pat	67,86%	50%	61,29%	57,14%	59,62%
	PETCT	48,19%	91,94%	79,15%	70,24%	72,55%
	Pat	n	n	n	n	n
	MRT	n	n	n	n	n
	Pat	n	n	n	n	n
<b>Rektum- karzinom</b>	CT	60,39%	65,36%	60,13%	65,60%	63,05%
	Pat	60%	73,53%	75%	58,14%	65,82%
	EUS	59,80%	80,81%	65,52%	76,72%	72,85%
	Pat	42,86%	73,34%	60%	57,89%	58,62%
	PETCT	n	n	n	n	n
	Pat	n	n	n	n	n
	MRT	77,23%	66,06%	67,18%	76,33%	71,35%
	Pat	38,46%	75%	71,43%	42,86%	52,38%

Pat=Ergebnis der Patientenanalyse in Bezug auf den jeweils darüberstehenden Wert

n=nicht vorhanden

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; PPV=Positiver prädiktiver Wert

NPV=Negativer prädiktiver Wert; Acc=Accuracy

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall

PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie

MRT=Magnetresonanztomographie

### 3.3.1 Metaanalyse

Hier sind die Ergebnisse aus der Metaanalyse zusammengefasst dargestellt. Hierbei werden die Rubriken Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert und *Accuracy* für alle Tumorentitäten und den dazugehörigen *Staging*untersuchungen in jeweils einer Grafik abgebildet (Abb.70-74).

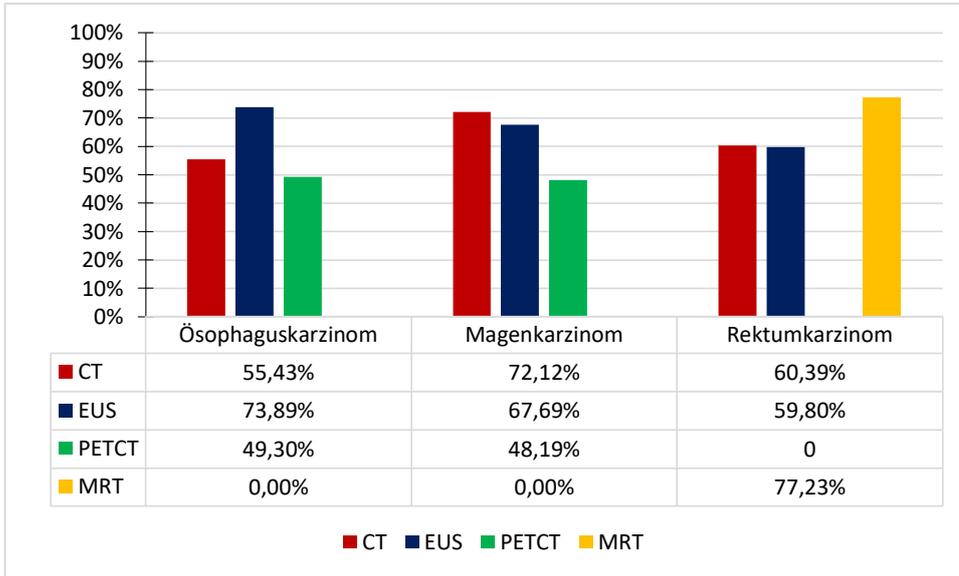
Beim Ösophaguskarzinom besitzt der EUS die höchste Sensitivität mit 74%. Dagegen kann beim Magenkarzinom die CT die größte Sensitivität mit 72% aufweisen. Mit einem Wert von 77% ist beim Rektumkarzinom die MRT die sensitivste Methode.

In Puncto Spezifität weist die PET-CT beim Ösophaguskarzinom den höchsten Wert mit 86% auf. Beim Magenkarzinom ist die PET-CT ebenfalls führend mit 92%. Die spezifischste Methode beim Rektumkarzinom stellt der EUS mit 81% dar.

Der positive prädiktive Wert beim Ösophaguskarzinom bewegt sich von 81% beim PET-CT, 77% beim EUS bis zu der CT mit 71%. In der Abbildung 72 erkennt man wie ausgeglichen CT, EUS und PET-CT bezüglich des positiven prädiktiven Wertes sind mit einem Wert um die 80%. Beim Rektumkarzinom ist die MRT mit 67% beim positiven prädiktiven Wert führend.

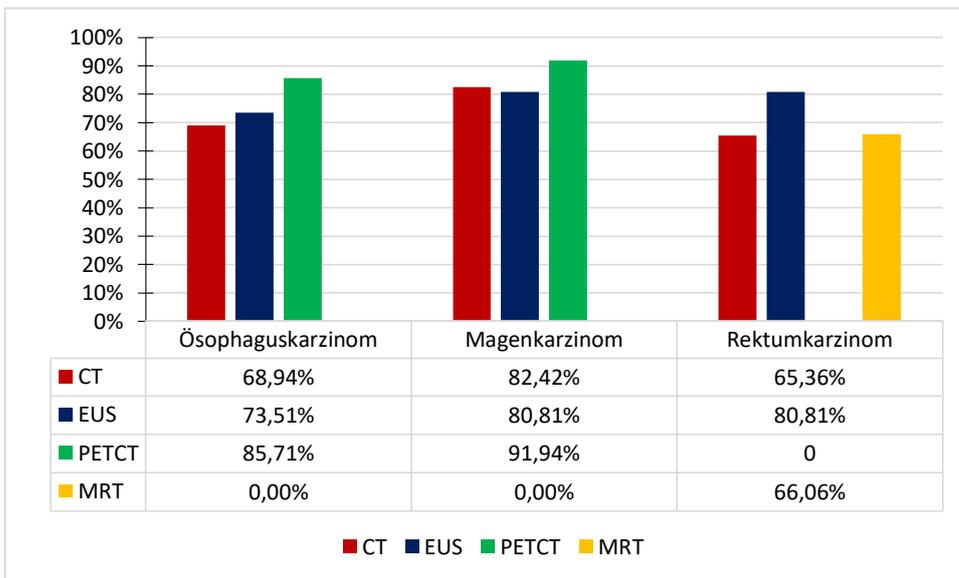
Bei den *Staging*untersuchungen für Patienten mit Ösophaguskarzinom zeigt der EUS den höchsten negativen prädiktiven Wert mit fast 70%. Hingegen beim Magenkarzinom ist die CT mit einem Wert von 77% die Methode mit dem höchsten negativen prädiktiven Wert. Die Untersuchungsmethoden MRT und EUS liegen diesbezüglich beim Rektumkarzinom mit ca.77% gleich auf.

Schaut man sich die Werte für die *Accuracy* im Vergleich an, erkennt man in Abbildung 74, dass der EUS beim Ösophaguskarzinom die höchste *Accuracy* besitzt. Die drei Untersuchungsmethoden CT, EUS und PET-CT unterscheiden sich beim Magenkarzinom nur geringfügig, wobei die CT mit 77% gegenüber den anderen beiden Methoden mit ca.73% hervorsteht. Betrachtet man die Ergebnisse beim Rektumkarzinom, sieht man, dass EUS und MRT bezüglich *Accuracy* mit rund 72% gleich auf sind.



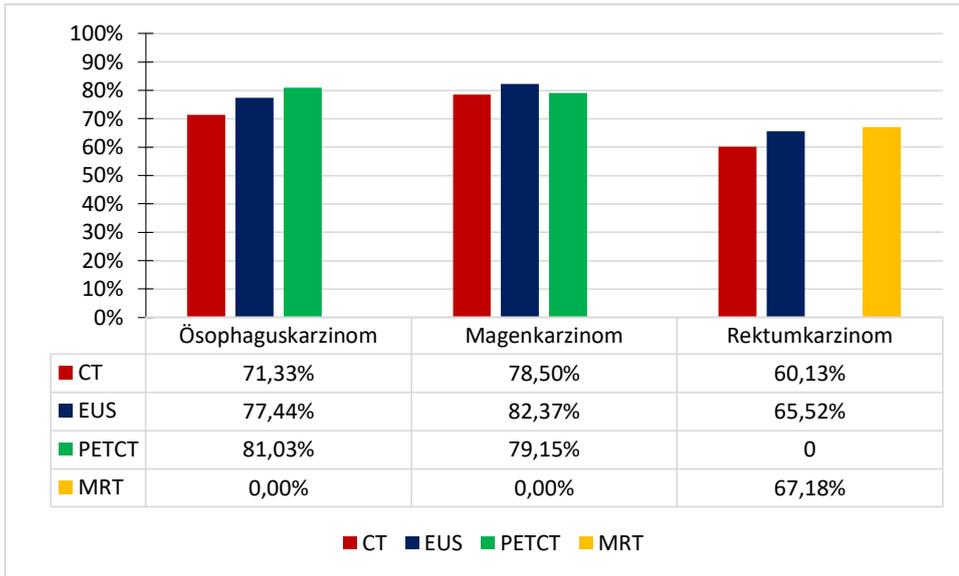
**Abb. 70 Gepoolte Sensitivität aus der Metaanalyse für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom**

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall;  
 PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie  
 MRT=Magnetresonanztomographie



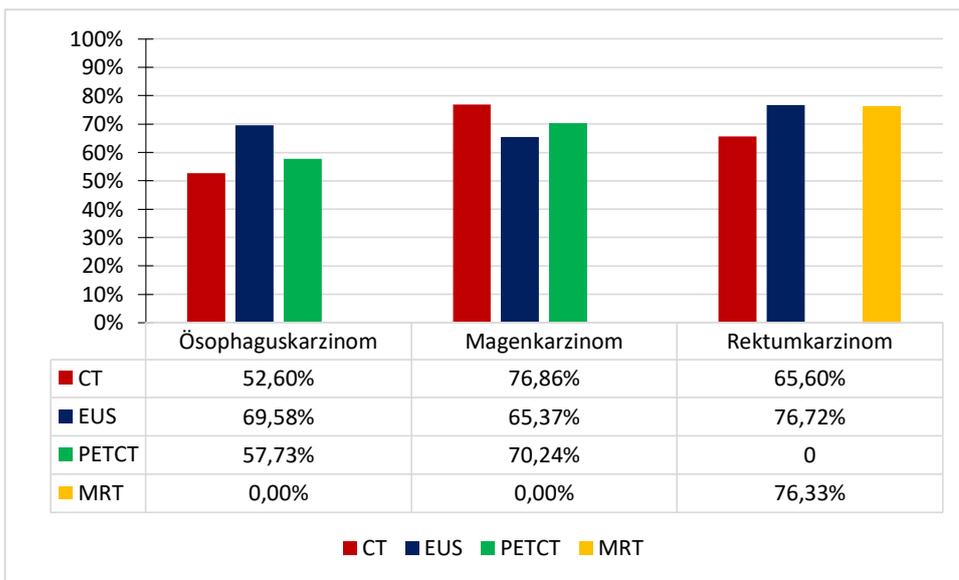
**Abb. 71 Gepoolte Spezifität aus der Metaanalyse für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom**

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall  
 PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie  
 MRT=Magnetresonanztomographie



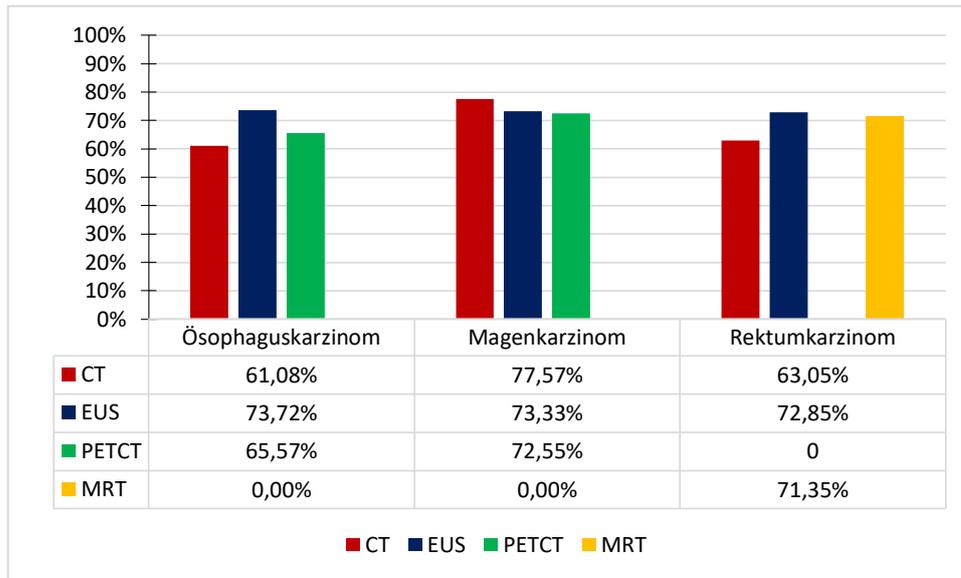
**Abb. 72 Gepoolter PPV aus der Metaanalyse für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom**

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall  
 PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie  
 MRT=Magnetresonanztomographie



**Abb. 73 Gepoolter NPV aus der Metaanalyse für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom**

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall  
 PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie  
 MRT=Magnetresonanztomographie

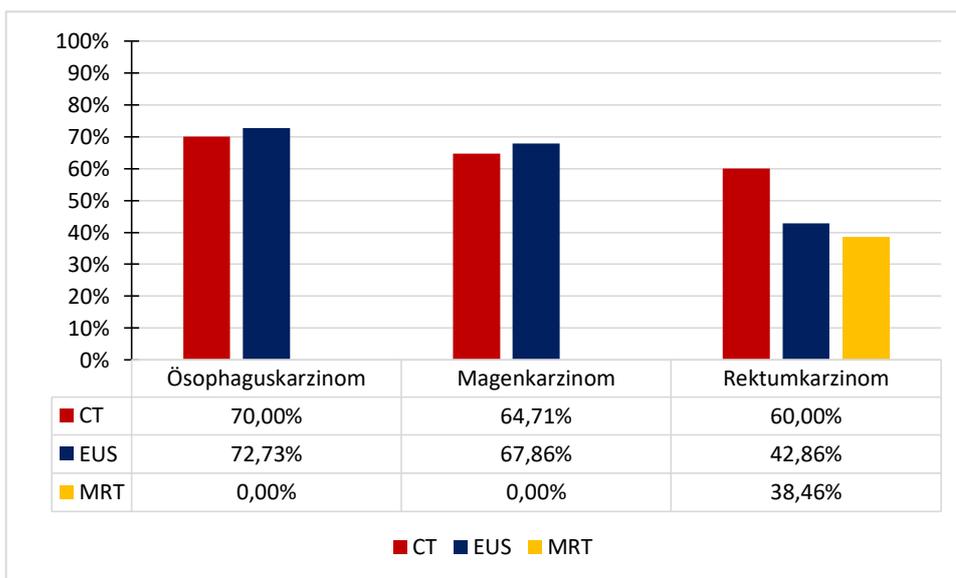


**Abb. 74 Gepoolte Accuracy aus der Metaanalyse für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom**

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall  
 PETCT=Positronenemissionstomographie-Computertomographie  
 MRT=Magnetresonanztomographie

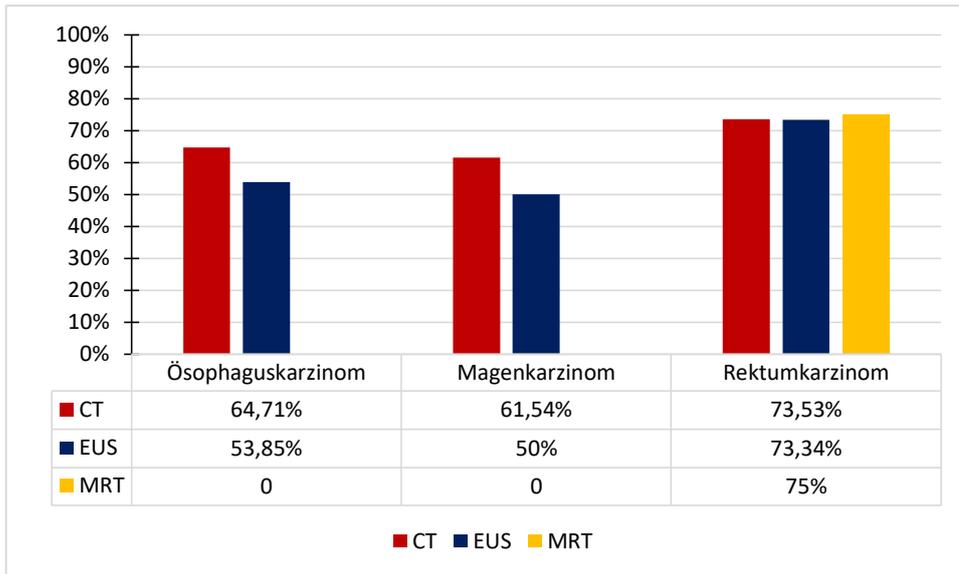
### 3.3.2 Patientendaten

Im Folgenden sind die Ergebnisse aus der Analyse der Patientendaten an der Uniklinik Düsseldorf zusammengefasst dargestellt. Dazu werden die Aspekte Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert und *Accuracy* für alle Tumorentitäten und den entsprechenden Testmethoden in jeweils einer Grafik abgebildet (Abb.75-79). Im direkten Vergleich liegen sowohl beim Ösophagus- mit ca.70%, als auch beim Magenkarzinom mit knapp 65%, die Werte für die Sensitivität bei den jeweiligen bildgebenden Verfahren gleich auf. Beim Rektumkarzinom setzt sich die CT mit 60% durch. Die CT ist die spezifischste Methode unter den *Staging*untersuchungen beim Ösophaguskarzinom mit fast 65%. Gleiches gilt beim Magenkarzinom für die CT mit einem Wert von ca.62%. In Abbildung 76 erkennt man, dass CT, EUS und MRT zur Beurteilung des Lymphknotenstatus beim Rektumkarzinom gleiche Ergebnisse liefern mit rund 74% Spezifität. Bei allen drei Tumorentitäten kann die CT den höchsten positiven prädiktiven Wert aufweisen mit 70%,77% und 75% jeweils für das Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom. Bezüglich des negativen prädiktiven Wertes besitzt der EUS für alle drei Tumorentitäten die größten Werte. Beim Ösophaguskarzinom sind es 70%, beim Magenkarzinom 57% und beim Rektumkarzinom 58%. Bei letzterem kann die MRT einen gleich hohen Wert von ebenfalls 58% zeigen. Die CT besitzt bei der Analyse der Patientendaten unter allen Methoden bei den drei untersuchten Tumorarten jeweils die höchste *Accuracy*. Von Ösophagus-, über Magen- bis zum Rektumkarzinom liegen die Werte bei ca.66%,63% und 66%.



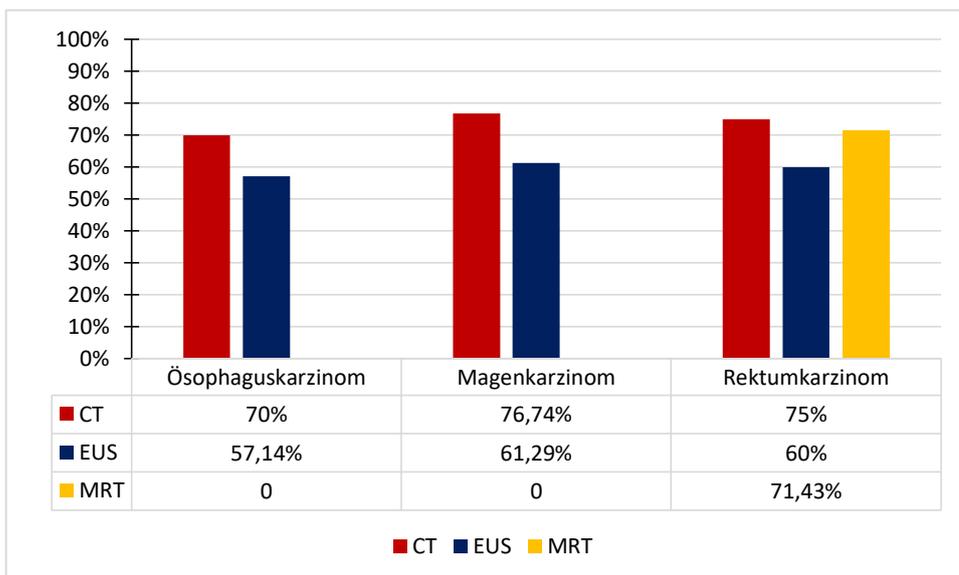
**Abb. 75 Sensitivität aus der Analyse der Patientendaten des UKD für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom**

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall  
MRT=Magnetresonanztomographie



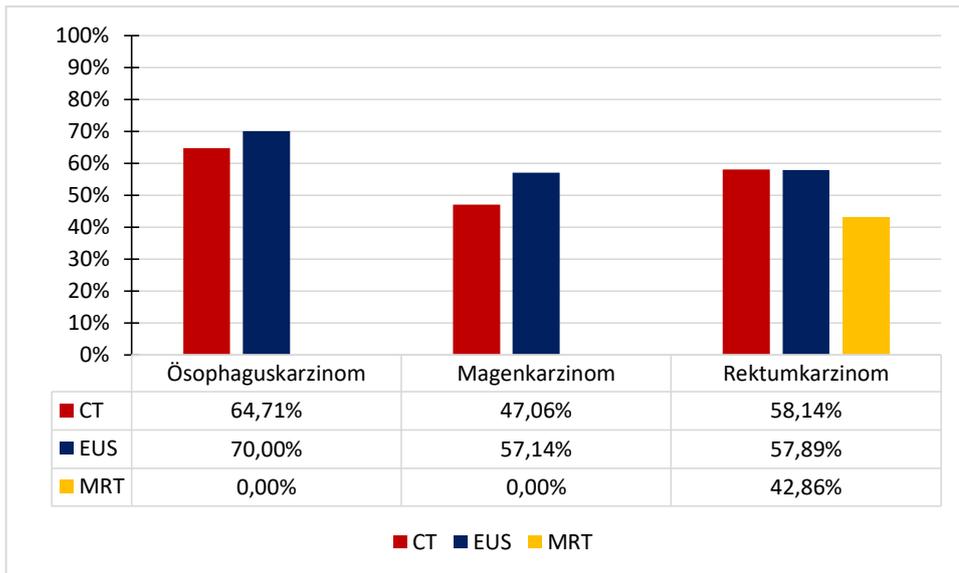
**Abb. 76 Spezifität aus der Analyse der Patientendaten des UKD für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom**

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall  
MRT=Magnetresonanztomographie



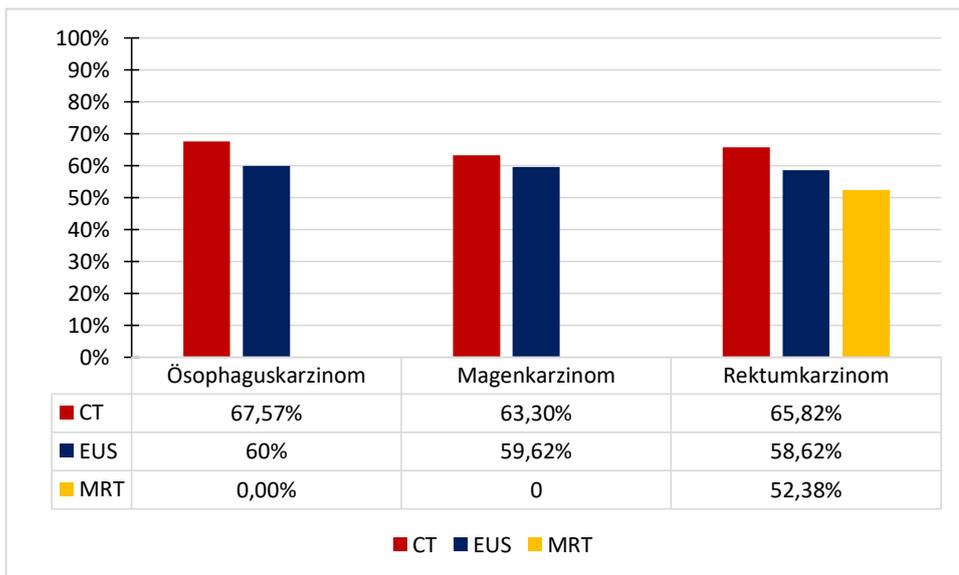
**Abb. 77 PPV aus der Analyse der Patientendaten des UKD für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom**

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall  
MRT=Magnetresonanztomographie



**Abb. 78 NPV aus der Analyse der Patientendaten des UKD für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom**

CT=Computertomographie; EUS= Endoskopischer Ultraschall  
MRT=Magnetresonanztomographie

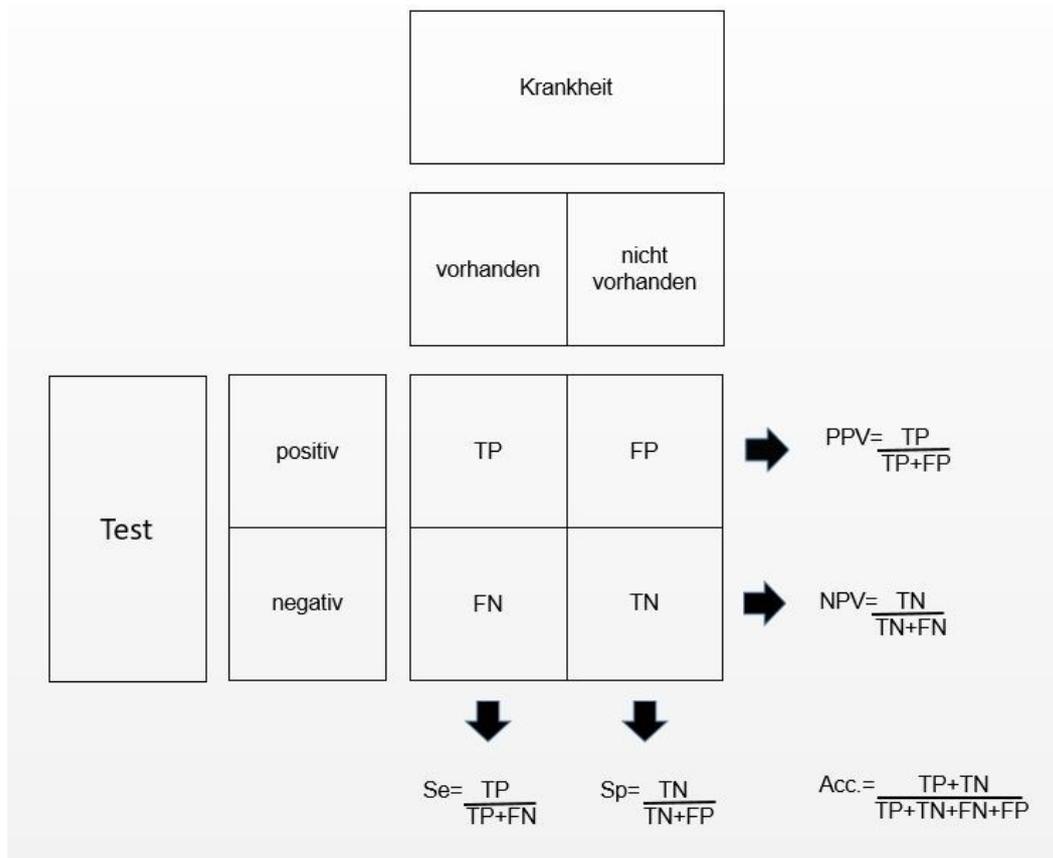


**Abb. 79 Accuracy aus der Analyse der Patientendaten des UKD für CT,EUS,PET-CT und MRT für die jeweilige Tumorentität Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinom**

CT=Computertomographie; EUS=Endoskopischer Ultraschall  
MRT=Magnetresonanztomographie

## 4 Diskussion

Zum Verständnis der folgenden Diskussion sind die Begriffe Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert, *diagnostic odds ratio*, *area under the curve* und *I-square* von Bedeutung. Die Definitionen der Parameter finden sich in Kapitel 2.1.3 und in Abbildung 80.



**Abb. 80 Vierfeldertafel**

Se=Sensitivität; Sp=Spezifität; PPV=Positiver prädiktiver Wert  
 NPV=Negativer prädiktiver Wert; Acc=Accuracy  
 TP=Richtig positiver Wert; FP=Falsch positiver Wert  
 FN=Falsch negativer Wert; TN=Richtig negativer Wert

#### 4.1 Ösophaguskarzinom

Beim Ösophaguskarzinom ist zur Erkennung von Lymphknotenmetastasen der EUS das Verfahren der Wahl. So beschreiben van Vliet et al. der EUS als Verfahren mit einer hohen Sensitivität mit 80%. Die *gepoolte* Spezifität beträgt 70%. Dagegen kann die CT lediglich 50% bei der Sensitivität, aber bei der Spezifität 83% aufweisen (40). Die Metaanalyse von Puli et al., die wie die von van Vliet et al. aus dem Jahre 2008 stammt, zeigt eine ähnliche Sensitivität für der EUS mit 85%. Hier ist die Spezifität aber auch hoch mit einem Wert von 85% (39). Schaut man neuere Metaanalysen an, gibt es eine leichte abfallende Tendenz bei der Sensitivität des EUS. Sgourakis et al. aus dem Jahr 2011 zeigen beim EUS eine Sensitivität von 76,4% und eine Spezifität von 72,4%. Bei der CT bestätigen Sgourakis et al. mehr oder weniger die Ergebnisse von van Vliet mit 51,7% und 80,3% für Sensitivität und Spezifität (365).

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind mögliche Biasquellen zu berücksichtigen. Werden in Studien neoadjuvant behandelte Patienten inkludiert, kann dies zu einem gewissen *Bias* in den Ergebnissen führen (255). Manche Studien enthalten zu einem geringen Anteil weitere für das Karzinom unübliche histologische Subtypen (250,269,277). Ein weiterer Aspekt, der zu einem *Bias* führen könnte, ist der Einschluss von Patienten mit Doppeltumoren (259). Diese wurden, falls vorhanden, benannt und stellen in den entsprechenden Studien nur einen kleinen Anteil an der Gesamtanzahl der Patienten dar.

Die bisherigen Ergebnisse der bildgebenden Verfahren sind einerseits schwankend und andererseits unbefriedigend in der Wertigkeit zur Erkennung von Lymphknotenmetastasen. Außerdem schließen größere Metaanalysen wie die von van Vliet et al. oder Puli et al. nur Zahlen bis zum Jahre 2005 ein. Auf unter anderem diesen Zahlen beruhen die aktuellen Leitlinien (4,39,40). In dieser Metaanalyse soll mit Daten bis zum Jahre 2014 untersucht werden, wie gut die bildgebenden Verfahren CT, EUS, MRT und PETCT zur Untersuchung der Lymphknoten bei Patienten mit Ösophaguskarzinom sind. Beim Ösophaguskarzinom ist die Datenlage zu der MRT als Stagingmethode des Lymphknotenstatus so gering, dass eine ordentliche Analyse nicht möglich war.

Diese Metaanalyse ergab für den EUS eine *gepoolte* Sensitivität und Spezifität von jeweils rund 74% (Tabelle 23). Sgourakis et al. haben sehr ähnliche Werte mit 76% und 72% für Sensitivität und Spezifität (365). Im Vergleich zu vorherigen Metaanalysen zeigt diese Metaanalyse somit keine gravierenden Unterschiede, sondern liegt nahe bei den Werten der bisherigen. Die Analyse der Patientendaten weist eine Sensitivität auf, die sich mit 73% im gleichen Rahmen bewegt. Die Spezifität ist mit 54% niedrig (Tabelle 23). Dieser Wert muss allerdings relativiert werden, da zur Auswertung des EUS bei den Patientendaten am UKD lediglich 24 Patienten zur Verfügung standen. Aufgrund dieser kleinen Zahl sind die Ergebnisse des EUS mit einer gewissen Zurückhaltung zu werten.

Die CT in dieser Metaanalyse schneidet ähnlich ab wie in den vorherigen Metaanalysen. So hat sich, wie in Tabelle 23 zu erkennen, die Sensitivität von ca.50% auf 55% verbessert, allerdings ist die Spezifität von 83% auf 69% gesunken (39,40,365). Die gegenläufige Tendenz von Sensitivität und Spezifität könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Kriterien für einen malignen Lymphknoten sich zugunsten der Sensitivität verändert haben. Ein weiterer Aspekt für die sinkende Spezifität ist eine höhere Falsch-positiv-Rate. Diese könnte dadurch entstehen, dass man als Untersucher ein fragliches Ergebnis eher als positiv wertet, da laut Leitlinie ein nodal-positiver Patient eine neoadjuvante Therapie erhält und postoperativ sehr wahrscheinlich keine befallenen Lymphknoten mehr hat. Ob dies daran liegt, dass die neoadjuvante Therapie angeschlagen hat oder ob der Patient vielleicht gar keine Lymphknotenmetastasen hatte, lässt sich nicht erkennen. Die Situation sieht anders aus, wenn der Untersucher bei fraglichen Lymphknotenstatus sich für einen negativen Befund ausspricht. In diesem Fall erhält der Patient in der Regel eine primäre Operation. Findet man im postoperativen Präparat befallene Lymphknoten, muss der Patient zusätzlich adjuvant behandelt werden und dies fällt negativ auf den Untersucher der CT zurück. Diese Tendenz wird zum Beispiel von den Patientendaten des UKD bestärkt. Hier liegt eine relativ hohe Sensitivität von 70% vor. Die Spezifität dagegen liegt, wie aus Tabelle 23 zu entnehmen, bei ca.65% und damit nahe bei dem Wert dieser Metaanalyse, aber deutlich unter der Spezifität der Metaanalyse von van Vliet et al. mit 83% (39).

Die Studien weisen eine relativ hohe Heterogenität mit 60%-80% auf, die in den Abbildungen 20-25 dargestellt wird (364). Das bedeutet, dass teils große Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien vorliegen. Man kann also schwer einschätzen, in welchem Bereich die wirkliche Wertigkeit der einzelnen Verfahren durchschnittlich liegt. Darüber hinaus scheinen große individuelle Unterschiede je nach Untersucher im Erkennen von Lymphknotenmetastasen vorzuliegen.

In der Subgruppenanalyse wurden mögliche geographische, zeitliche oder Studiendesign bedingte Unterschiede untersucht. Es liegen in den einzelnen Subgruppen keine großen Unterschiede vor. Dies lässt sich vor allem beim Vergleich der AUC-Werte erkennen. Die einzelnen Subgruppen haben demnach keinen nennenswerten Einfluss auf die Gesamtergebnisse. Wie in der Hauptanalyse herrscht in den Subgruppen eine Heterogenität vor (364). Die ist ein Indiz, dass die Subgruppen keinen *Bias* auf die Gesamtanalyse haben (Tabelle 7-9).

In der Analyse der Wertigkeit von bildgebenden Verfahren sind Sensitivität und Spezifität von großer Bedeutung. Allerdings spielen die prädiktiven Werte für die alltägliche Praxis eine sehr wichtige Rolle. Wie sicher kann man sich sein, dass man bei einem positiven Befund auch wirklich betroffene Lymphknoten hat? Umgekehrt, wie sicher kann man sein, bei einem negativen Ergebnis tatsächlich gesund zu sein? Diese Fragen beantworten der positive und negative prädiktive Wert. Diese betragen in dieser Metaanalyse für den EUS 77% und 70% (Tabelle 23). Das bedeutet, dass der EUS von 1000 positiv getesteten Patienten 770 als richtig krank identifiziert werden, aber 230

fälschlicherweise. Da nodal-positive Patienten neoadjuvant therapiert werden, bedeutet das in der Konsequenz, dass 230 der 1000 eine überflüssige präoperative Chemotherapie mit entsprechenden Nebenwirkungen erhalten. Dagegen haben von 1000 vom EUS als gesund deklarierten Patienten 300 doch positive Lymphknoten. Bei 300 von 1000 gelingt kein Ausschluss von Lymphknotenmetastasen.

Der EUS gilt laut Leitlinie als die beste Untersuchung zur Erkennung des Lymphknotenstatus (4). Dazu muss man erwähnen, dass aktuelle Leitlinienempfehlungen teilweise auf alten Zahlen basieren. Bei den aktuellen Zahlen bleibt daher die Frage, ob die Methode verlässlich genug ist. Nach dieser Metaanalyse ist der EUS durchaus das führende bildgebende Verfahren. Allerdings sind die Werte nicht zufrieden stellend. Daher muss die Genauigkeit im Lymphknotenstaging für Patienten mit Ösophaguskarzinom verbessert werden. Die bisherigen bildgebenden Verfahren müssen durch saubere Analysen weiterhin überprüft werden. Studien mit neoadjuvant behandelten Patienten bringen einen gewissen *Bias* mit sich. Solche Störfaktoren sollten bei weiteren Studien zur gegebenen Fragestellung vermieden werden. Dazu gehört, dass man die zu untersuchenden Patienten primär operativ behandelt, um keine verfälschten postoperativen Ergebnisse zu erhalten.

In Frage käme als Alternative theoretisch die PET-CT. Diese aufwendige und kostspielige Methode weist zwar eine hohe Spezifität mit 86% auf. Betrachtet man allerdings einmal den PPV vom EUS im Vergleich zu der PET-CT, ergibt sich kein besonders großer Vorteil der PET-CT. Der NPV liegt von der PET-CT sogar deutlich unter dem des EUS (Tabelle 23). Außerdem ist die Datenlage zu der PET-CT zum *Staging* von Lymphknoten nicht so breit aufgestellt wie beim EUS oder CT. Daher ist die Aussagekraft der Ergebnisse der PET-CT schwächer als bei den anderen beiden Verfahren.

Eine weitere Alternative stellt die Kombination aus EUS und CT dar. Beide Verfahren fließen in die Entscheidungsfindung ein. In einigen Studien konnte eine Überlegenheit der Kombination gegenüber der einzelnen Methode gezeigt werden (119,123).

In Studien wird außerdem eine Überlegenheit des EUS in Kombination mit einer Feinnadelaspiration gezeigt (120,366). Eine obligate Ergänzung im Gegensatz zu der zurzeit fakultativen Ergänzung durch die Feinnadelaspiration wäre als Alternative denkbar (4).

Darüber hinaus kommt eine Anwendung von Biomarkern zur Erkennung von Lymphknotenmetastasen infrage. In der Arbeit von Jin et al. wurden anhand von Blutproben verschiedene Metabolite bei Patienten mit Ösophaguskarzinom mit und ohne Lymphknotenmetastasen untersucht (367). Die einzelnen Marker besitzen in der Regel entweder eine hohe Sensitivität oder eine hohe Spezifität, aber nicht beides. Durch eine kombinierte Auswertung mehrere Metaboliten wurde diesem Problem entgegengewirkt. Mithilfe einer kombinierten Analyse der drei Marker Valin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)

und Pyrrol-2-carbonsäure konnte eine Sensitivität von bis zu ca. 90% und eine Spezifität von bis zu ca. 97% erreicht werden (367). Eine weitere Möglichkeit könnte sich auf molekularer Ebene befinden. Eine Überexpression des *Metastasis-associated gene 1* (MTA1) könnte einen molekularen Marker zur Erfassung von Lymphknotenmetastasen darstellen. Mithilfe dieses Parameters wird in der Arbeit von Liu et al. eine Sensitivität von ca. 81% erzielt, wobei die Spezifität jedoch lediglich ca. 53% beträgt (368).

#### 4.2 Magenkarzinom

Zur Detektion von Lymphknotenmetastasen gilt wie beim Ösophaguskarzinom der EUS als führende Standarduntersuchung. In der Metaanalyse von Puli et al. wurde bei den Patienten mit nodal-positivem Status zwischen N1- und N2-Status differenziert. Entsprechend lag eine Sensitivität zwischen 58%-64% und eine Spezifität von 87%-92% vor (106). Kwee gibt mediane Werte von 71% und 85% für Sensitivität und Spezifität für den EUS an. Hier wird aber insbesondere auf die große Schwankung zwischen den einzelnen Studien aufmerksam gemacht. So variieren die Werte für die Sensitivität von 16% bis 97%, für die Spezifität zwischen 54% und 100%. Ähnliches gilt für die CT. Hier schwanken die Ergebnisse für die Sensitivität zwischen 69%-92% und für die Spezifität zwischen 50%-80% mit medianen Werten von jeweils 80% und 78% (107,369). Da eine so große Spannbreite an Werten vorliegt, sind die Ergebnisse mit Zurückhaltung und einer gewissen Unsicherheit zu bewerten. Die Metaanalysen Puli et al. und Kwee et al. stammen aus den Jahren 2008 und 2007 (106,107). Eine etwas neuere Metaanalyse aus dem Jahre 2011 analysierte ebenfalls den EUS im Rahmen des Lymphknotenstaging. Mocellin wies eine *gepoolte* Sensitivität von 69% und eine Spezifität von 84% auf (370). Somit ist allen Analysen eine relativ hohe Spezifität bei jedoch geringer Sensitivität gemeinsam. Außerdem muss Augenmerk auf die große Heterogenität der Studien gelegt werden (364). Diese werden in den Abbildungen 32 bis 39 aufgezeigt. Bei drei eingeschlossenen Arbeiten dieser Metaanalyse finden sich jeweils Widersprüche zwischen den in den Tabellen präsentierten Rohdaten und den von den Verfassern ausgerechneten Werten. So werden bei Arocena et al. Sensitivität als NPV und Spezifität als PPV dargestellt und umgekehrt (310). In der Studie von Ha et al. wurde die Spezifität falsch aus den Rohdaten berechnet und statt 68,9% mit 75,6% angegeben (291). Xi et al. unterliegen ebenfalls ein Rechenfehler. Geht man davon aus, dass Sensitivität und Spezifität richtig angewandt wurden, stimmt die Spezifität annähernd mit 73,3% statt der wahren 73,7%. Jedoch wird die Sensitivität mit 66,7% statt der wirklichen 62,5% angegeben. Hier wurden anders als in dieser Metaanalyse die drei nicht operierten Patienten mit eingerechnet (319). Daher ist zu bemerken, dass jede Studie auf ihre Richtigkeit zu prüfen ist. In den hier erwähnten Metaanalysen wie auch in dieser wurden die anhand der Rohdaten zu errechnenden richtigen Werte angegeben.

Bestimmte Faktoren können einen *Bias* ausüben. Berücksichtigt werden müssen hierbei Studien, die Patienten mit einer neoadjuvanten Therapie eingeschlossen haben (290). Hierdurch besteht die Möglichkeit eines *Bias*. Eine weitere Quelle für einen *Bias*

könnten Patienten mit unüblichen histologischen Subtypen eines Karzinoms darstellen, die in Arbeiten inkludiert wurden (283,287,297).

Die Untersuchungen beim *Staging* der Lymphknoten entscheiden mitunter über das Procedere der Therapie. Sind die Verfahren schlecht, werden auf der einen Seite Patienten notwendige präoperative Therapien vorenthalten und auf der anderen Seite aber auch manchen Patienten eine Belastung durch eine überflüssige neoadjuvante Therapie zugemutet. Diese Metaanalyse zeigt aktuelle Zahlen für die Wertigkeit der bildgebenden Verfahren CT, EUS, PET-CT und MRT im Rahmen des Lymphknotenstaging bei Magenkarzinompatienten auf. Anhand dieser Zahlen wird man sehen, auf welcher Grundlage Empfehlungen der Leitlinie beruhen und damit verbunden auf welcher Basis therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden oder eben auch nicht. Zu der MRT gab es zu wenige Studien, als dass eine Auswertung sinnvoll gewesen wäre.

Wie man anhand der bisherigen Ergebnisse erkennt, stellt der EUS zwar das Standardverfahren zum *Staging* von Lymphknoten dar, doch beruht diese Auffassung auf schwankenden Zahlen (29,106,107). Diese Erkenntnis setzt sich in dieser Metaanalyse fort. Tabelle 23 zeigt beim EUS für die Sensitivität Werte von 17%-100% und für die Spezifität von 56%-100%, ähnlich wie bei Kwee (107). Die *gepoolten* Ergebnisse für den EUS beim Magenkarzinom lauten für die Sensitivität 68% und für die Spezifität 80% (Tabelle 23). Somit deckt sich diese Metaanalyse gut mit den Ergebnissen seiner Vorgänger, insbesondere mit der Metaanalyse von Mocellin et al.. Hier sieht man für den EUS *gepoolte* Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität von 69% und 84% (370). Die Daten vom UKD liegen beim EUS in der Sensitivität mit 68% auf gleicher Höhe mit der von dieser Metaanalyse. Die Düsseldorfer Zahlen weisen eine Spezifität von 50% auf (Tabelle 23). Die Metaanalyse zeigt eine große Streuung der Werte zwischen den einzelnen Studien. So beträgt die Heterogenität, dargestellt in den Abbildungen 32-39, über alle Untersuchungen hinweg zwischen 56% und 90%, wobei ein Großteil 80% oder höhere Werte erreicht (364). Deshalb unterliegen die Zahlen des UKD insbesondere beim Magenkarzinom, wie auch die Zahlen der anderen Metaanalysen hierzu, einer ziemlichen Unsicherheit.

Vergleicht man die Werte dieser Metaanalyse aus Tabelle 23 von der CT mit denen von Kwee et al., erkennt man ebenfalls ähnliche Ergebnisse. So liegen die Werte von Kwee et al. gegenüber dieser Metaanalyse bei der Sensitivität bei 80% zu 78% und bei der Spezifität 72% zu 82,5%. (107). Aufgrund der großen Varianz der Studienergebnisse, sind auch die etwas niedrigeren Werte der Patientenanalyse mit 65% und 62% für Sensitivität und Spezifität bei der CT zu relativieren (Tabelle 23). Die Heterogenität, wie in den Abbildungen 32-39 aufgezeigt, liegt größtenteils bei mindestens 80% (364). Das unterstützt die These, dass es große Unterschiede in der diagnostischen Wertigkeit abhängig vom Untersucher gibt. Außerdem ist es schwer einen Wert für die durchschnittliche Wertigkeit der bildgebenden Verfahren festzulegen.

Es wurden die Subgruppen Asia vs. Rest der Welt, Arbeiten aus den Jahren 2000-2006 vs. 2007-2014 und prospektive Studien vs. retrospektive Studien untersucht. Die Subgruppen weisen keine Unterschiede auf. Vielmehr zeigen die Tabellen 10-12 eine jeweils hohe Heterogenität in den Subgruppen auf (364). Somit kann man davon ausgehen, dass sie keinen nennenswerten *Bias* in Bezug auf die Gesamtanalyse verursachen.

Eine weitere untersuchte Methode in dieser Metaanalyse ist die PET-CT. Wie in Tabelle 23 abzulesen, zeigt es eine niedrige Sensitivität von ca.50% bei einer hohen Spezifität von ca. 92%.

Alle drei Methoden CT, EUS und PET-CT differieren in den einzelnen Werten für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV. Vergleicht man aber die *Accuracy* aller Methoden, erkennt man, dass die Methoden insgesamt sehr ähnlich sind. Daher sind EUS und CT aufgrund Praktikabilität und geringerer Kosten der PET-CT vorzuziehen. Zu überlegen wäre eine Kombination aus CT und EUS und ob diese einer einzelnen Methode signifikant überlegen ist. So konnte in Studien nachgewiesen werden, dass eine vergleichende und interdisziplinäre Auswertung von EUS und CT die *Stagingaussage* verbessern. Damit führt die Kombination beider Methoden zu einer verbesserten therapeutischen Entscheidungsfindung (307,371,372). Aufgrund der großen Streuung der Werte bei allen drei Methoden sind diese jedoch mit besonderer Vorsicht zu betrachten und zu bewerten (Abb.32-39). Dies stellt die Zuverlässigkeit des präoperativen *Stagings* beim Magenkarzinom erheblich infrage.

Um eine Aussage für den klinischen Alltag treffen zu können, stehen neben Sensitivität und Spezifität vor allem der positive und negative prädiktive Wert zur Verfügung. Die Werte zeigt Tabelle 23. So besitzt der EUS einen hohen PPV mit 82%, worunter aber der NPV leidet mit lediglich 65%. Die CT weist moderate Werte für PPV und NPV mit 79% und 77% auf. Trotzdem muss man sich vor Augen halten, dass diese Werte nicht ausreichend gut sind. So sind von 1000 Patienten mit negativen Ergebnissen, bei 350 doch die Lymphknoten befallen. Somit ist der EUS zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen bei einem Patienten eher ungeeignet.

Die wenig zufriedenstellenden Ergebnisse geben Anlass nach Alternativen zu suchen. Eine Möglichkeit stellt die Kombination aus EUS und Feinnadelaspiration (FNA) dar. Die EUS-FNA besitzt eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität in der Erkennung von Lymphknotenmetastasen (373,374). So zeigen Wiersema et al. zum Beispiel eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 93% für die Kombination aus EUS und FNA (374).

Außerdem könnte das Kombinieren von bildgebenden Verfahren eine Verbesserung bringen. Die aktuelle Datenlage ist dahingehend eher gering und wenig aussagekräftig (375). Es würden sich weitere Studien zur Untersuchung dieser Fragestellung anbieten.

Biomarker könnten zur Erfassung von Metastasen in den regionären Lymphknoten eine alternative Methode darstellen. Hierzu gibt es verschiedene Möglichkeiten der Untersuchung. Es wird unter anderem auf molekularer Ebene mikrosomale RNS (miRNS) analysiert. Ein potentieller Vertreter zur Vorhersage von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Magenkarzinom stellt miRNS-1207-5p dar (376). Weitere Biomarker können auch mittels Immunhistochemie identifiziert werden. Hierzu gehören unter anderem der Antikörper gegen den *lymphatic endothelial hyaluronan receptor-1* (LYVE-1) oder das Protein 14-3-3 $\beta$ . Beide könnten mögliche Marker sein, Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Magenkarzinom vorauszusagen (377,378).

### 4.3 Rektumkarzinom

Bisher kristallisiert sich keine bevorzugte Untersuchung zur Erhebung des Lymphknotenstatus heraus. Die Ergebnisse sind methodenübergreifend nicht präzise genug. Bipat et al. haben die gängigen bildgebenden Verfahren beim *Staging* des Rektumkarzinom genauer untersucht. Dazu gehören EUS, CT und MRT. Die jeweilige Sensitivität betrug 67%, 55% und 66%. Auf der anderen Seite steht die jeweilige Spezifität mit 78%, 74% und 76% (200). Neuere Metaanalysen weisen ähnliche Werte wie die aus dem Jahr 2004 von Bipat et al. stammenden Daten auf. So zeigen Puli et al. im Jahr 2009 für den EUS eine *gepoolte* Sensitivität von 73% und eine *gepoolte* Spezifität von 76%. Die Sensitivität ist im Laufe der Zeit leicht gestiegen, dafür ist die Spezifität gering gesunken (201). Eine ähnliche Beobachtung lässt sich beim MRT verfolgen. Al-Sukhni et al. liefern in ihrer Metaanalyse für das MRT eine etwas gesteigerte Sensitivität von 77% und gesunkene Spezifität von 71% (379). Man sieht, dass die Ergebnisse der verschiedenen Verfahren keine großen Unterschiede untereinander aufweisen. Insgesamt handelt es sich bei den Daten um schlechte bis moderate Werte. In der Arbeit von Hsieh et al. wird die Sensitivität mit der Spezifität und der PPV mit dem NPV vertauscht (361). In dieser, wie auch in den hier zum Vergleich herangezogenen Metaanalysen, wurden aber die korrekten Werte verwendet. Dennoch ist eine Überprüfung der Werte mithilfe der Rohdaten von Wichtigkeit.

Ein präzises präoperatives *Staging* der Lymphknoten bei Patienten mit Rektumkarzinom ist von großer Bedeutung. Mitunter entscheidet sich, ob die Patienten eine neoadjuvante Therapie erhalten sollen. Die bisherigen Daten weisen schwache Werte auf. Um aktuelle Ergebnisse der bildgebenden Verfahren beim *Staging* von Lymphknoten zu erhalten, wurde diese Metaanalyse durchgeführt.

In dieser Metanalyse zeigt Tabelle 23 die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren EUS, CT und MRT in Bezug auf das Lymphknotenstaging beim Rektumkarzinom. Ordnet man die Ergebnisse dieser Metaanalyse in die der vorherigen ein, findet man keine großen Unterschiede. Auffallend ist auf der einen Seite die niedrige Sensitivität von 60% beim EUS im Vergleich zu 67% bei Bipat et al. und 73% bei Puli et al.. Auf der anderen Seite fällt aber auch eine entsprechend hohe Spezifität von 81% dieser

Metaanalyse auf, die aus Tabelle 23 ablesbar ist, im Vergleich zu 78% und 76% (200,201). Die höheren Spezifitäten im Gegensatz zu den Sensitivitäten könnten erkennen lassen, dass der EUS verstärkt zum Ausschluss von malignen Lymphknoten gewertet wird. Außerdem könnten die Zahlen das Problem beschreiben, kleinere pathologische Lymphknoten mit dem EUS nicht erkennen zu können. Die dazu ausgewerteten Patientendaten zeigen ebenfalls, dass der EUS insbesondere zugunsten der Spezifität durchgeführt wird mit einer Sensitivität von 43% und Spezifität von 73% (Tabelle 23). Aufgrund der geringen Patientenzahl sind diese Zahlen allerdings mit Zurückhaltung zu behandeln.

Die Sensitivität und Spezifität bei der CT in dieser Metaanalyse von 60% und 65%, die Tabelle 23 zeigt, passen in den Rahmen der bisherigen von 55% und 74% (200,201). Die Daten aus Düsseldorf sind denen der Metaanalyse von Bipat et al. ähnlich. So zeigt Tabelle 23, dass das UKD für die CT eine etwas höhere Sensitivität von 60% und eine fast gleich große Spezifität von 73,5% hat (200).

Bei der MRT lässt sich ein Trend zur steigenden Sensitivität, aber auch gleichzeitig sinkenden Spezifität erkennen (Tabelle 23). So beträgt die Sensitivität dieser Metaanalyse, wie bereits die von Al-Sukhni et al. 77%, jedoch auch eine etwas niedrigere Spezifität von 66% (379). Die Daten aus Düsseldorf ergeben ein Resultat, das der Datenlage von Bipat et al. entspricht mit einer eher niedrigen Sensitivität und hohen Spezifität (200). Die Analyse der Patientendaten zeigt eine Sensitivität von 39% bei einer hohen Spezifität von 75% (Tabelle 23). Allerdings müssen die Ergebnisse aufgrund der niedrigen Patientenzahl relativiert werden. Um eine Analyse für die PET-CT zum Erkennen von Lymphknotenmetastasen beim Rektumkarzinom durchzuführen, liegen zu wenige Studien vor.

Es wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, bei der mögliche Unterschiede in Geographie, Zeit und Studiendesign untersucht wurden. In den Subgruppen lassen sich keine großen Unterschiede feststellen mit Ausnahme des Ergebnisses bei der MRT in der Subgruppe Asien vs. Rest der Welt mit 83% zu 71% bei den AUC-Werten (Tabelle 14). Innerhalb der Subgruppen, die in den Tabellen 13-15 dargestellt sind, besteht wie in der Gesamtanalyse beim Rektumkarzinom eine inhomogene Verteilung der Studien. Das heißt, dass es keine Unterschiede zwischen Subgruppe im Vergleich zu der Gesamtanalyse gibt. Daraus lässt sich ableiten, dass die Subgruppe wahrscheinlich keinen bis nur einen geringen *Bias* mit sich bringt.

Die hohe Heterogenität der Studien insgesamt verstärkt aber den Gesamteindruck, dass die bildgebenden Verfahren unsicher sind. Die Verfahren hängen möglicherweise stark vom Untersucher ab. Studien, die neoadjuvant behandelte Patienten mit einschließen, können zu einem gewissen *Bias* in den Ergebnissen führen (348). Eine mögliche Einschränkung in der Beurteilbarkeit der Ergebnisse könnte die beim Rektumkarzinom in zwei Studien durchgeführte präoperative Kurzzeitbestrahlung darstellen, obwohl eine präoperative Kurzzeitbestrahlung bei Patienten mit einem

Rektumkarzinom keinen Einfluss auf ein mögliches „*Downstaging*“ haben soll (338,380). Außerdem enthalten manche Studien zu einem marginalen Anteil weitere histologische Subtypen abgesehen von den innerhalb der Tumorentität üblichen Subtypen. Hier besteht ebenfalls die Möglichkeit eines *Bias* (342).

Vergleicht man von EUS, CT und MRT die jeweilige *Accuracy* sieht man, dass EUS und MRT mit jeweils 73% und 72% gleich auf und deutlich vor der CT mit 63% rangieren. Gleiche Beobachtungen lassen sich für EUS und MRT für PPV und NPV machen (Tabelle23).

Allerdings besitzt der EUS die höhere Spezifität mit 81% und dient daher eher dem Ausschluss von Lymphknotenmetastasen. Die MRT mit einer höheren Sensitivität von 77% ist eher zum Erkennen von Metastasen in Lymphknoten geeignet. Auf Basis der Zahlen dieser Metaanalyse könnte zur Beurteilung eine kombinatorische Bildgebung aus EUS und MRT zum Lymphknotenstaging sinnvoll sein (Tabelle23). Dies müsste in weiteren Studien untersucht werden.

Ein Problem der aktuell schlechten Ergebnisse der bildgebenden Verfahren stellt unter anderem die Tatsache dar, dass die bisherigen Methoden auf morphologischen Kriterien wie Größe und Form der Lymphknoten beruhen. So ist es schwierig kleine (<5mm) Lymphknotenmetastasen zu detektieren. Die Differenzierung zu lediglich reaktiv vergrößerten Lymphknoten stellt eine Herausforderung dar. Daher würde als Alternative ein *Staging* der Lymphknoten mithilfe der MRT in Kombination mit „ultrasmall superparamagnetic iron oxide“ (USPIO) Kontrastmittel infrage kommen. Dadurch könnte anhand der metabolischen Gegebenheiten von Lymphknotenveränderung eine verbesserte Differenzierung zwischen malignen und benignen Veränderungen der Lymphknoten vorgenommen werden (381). Mit Ausnahme der Spezifität beim EUS liegen bei allen drei Methoden die Ergebnisse der Metaanalyse zwischen 58% und 77%. Somit stellen die Daten zum Rektumkarzinom schlechte bis moderate Ergebnisse dar (Tabelle 23). Unter anderem wird anhand des Lymphknotenstatus entschieden, ob ein Patient eine mit starken Nebenwirkungen behaftete neoadjuvante Therapie erhalten soll. Allerdings lassen die Zahlen an der Sinnhaftigkeit dieses Vorgehens zweifeln. Die Entscheidung zu einer neoadjuvanten Therapie anhand des Lymphknotenstatus sollte aufgrund vorliegender Zahlen mit Zurückhaltung gestellt werden.

Die Kombination der bisherigen Methoden könnte eine weitere Möglichkeit zu einer verbesserten Erfassung von Lymphknotenmetastasen darstellen. Zur Beantwortung dieser Frage liegen zurzeit allerdings zu wenige Daten vor.

Ein alternatives *Procedere* könnte es sein, Patienten auf molekulare Marker hin zu untersuchen. Es wird beispielsweise die Anzahl von Kopien bestimmter mikrosomale Ribonukleinsäuren (RNS) in metastasierten Lymphknoten mit denen in nicht betroffenen Lymphknoten von Patienten mit kolorektalem Karzinom verglichen. So zeigen Ohlsson et al., dass vier molekulare Marker möglicherweise in der Lage sind, bei Patienten mit

kolorektalem Karzinom zwischen metastasierten und nicht befallenen Lymphknoten zu differenzieren. Bei den vier Markern handelt es sich um miRNS der Proteine carcinoembryonic antigen (CEA), carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules 7-2 (CEACAM7-2), Zytokeratin 20 (CK20) und Muzin 2 (MUC-2). Entscheidend ist die Menge an Kopien der entsprechenden miRNS. Ab einem bestimmten Grenzwert wird ein Lymphknoten als pathologisch eingestuft (382).

## 5 Schlussfolgerungen

Diese Arbeit zeigt, dass es keinen Fortschritt der bildgebenden Verfahren CT, EUS, MRT und PET-CT in der Beurteilung von Lymphknotenmetastasen gibt. Sowohl die Metaanalyse als auch die Analyse des eigenen Patientenguts weisen schlechte bis moderate Ergebnisse auf.

Die bisherigen Methoden zur Erfassung von Lymphknotenmetastasen sind zu verbessern. Dazu könnten beispielsweise neue Kontrastmittel beisteuern (381). Außerdem könnte die Kombination von bildgebenden Verfahren eine Steigerung der Wertigkeit bringen (119,123,375). Biomarker könnten ebenfalls eine alternative Methode zur Erfassung des Lymphknotenstatus sein (367,368,376,377,378,382). Allerdings sind zur Untersuchung von Biomarkern oft teure und aufwendige Verfahren notwendig. Eine potentielle Überlegenheit der genannten Alternativen gegenüber den bisherigen bildgebenden Verfahren ist in weiteren Studien zu untersuchen.

## 6 Literatur

- 1 Edgren G, Adami H.O, Weiderpass E, Nyrén O: A global assessment of the oesophageal adenocarcinoma epidemic. *Gut* 2013;62:1406-14.
- 2 Pohl H., Welch H.G., The Role of Overdiagnosis and Reclassification in the Marked Increase of Esophageal Adenocarcinoma Incidence, *Journal of the National Cancer Institute*, 2005, Vol. 97, No. 2
- 3 Labenz J, Koop H, Tannapfel A, Kiesslich R, Hölscher AH: The epidemiology, diagnosis and treatment of Barrett carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:224-34.
- 4 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 1.0, 2015
- 5 Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015
- 6 Riemann J.F., Fischbach W., Galle P.R., Mössner J., *Gastroenterologie*, Georg Thieme Verlag 2010.
- 7 Pandeya, N., et al., Gastro-oesophageal reflux symptoms and the risks of oesophageal cancer: are the effects modified by smoking, NSAIDs or acid suppressants? *Gut*, 2010. 59(1): p. 31-8.
- 8 Lagergren, J., et al., Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 1999. 340(11): p. 825-31.
- 9 Velanovich, V., et al., Relationship of gastroesophageal reflux disease with adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. *Dig Surg*, 2002. 19(5): p. 349-53.
- 10 Wu, A.H., C.C. Tseng, and L. Bernstein, Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer*, 2003. 98(5): p. 940-8
- 11 Chak, A., et al., Gastroesophageal reflux symptoms in patients with adenocarcinoma of the esophagus or cardia. *Cancer*, 2006. 107(9): p. 2160-6.
- 12 Rubenstein, J.H. and J.B. Taylor, Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010. 32(10): p. 1222-1227.
- 13 Koop, H., et al., S2k guideline: gastroesophageal reflux disease guided by the German Society of Gastroenterology: AWMF register no. 021-013. *Z Gastroenterol*, 2014. 52(11): p. 1299-346
- 14 Tramacere, I., V.C. La, and E. Negri, Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis. *Epidemiology*, 2011. 22(3): p. 344-349.
- 15 Lee, C.H., et al., Anatomical subsite discrepancy in relation to the impact of the consumption of alcohol, tobacco and betel quid on esophageal cancer. *Int J Cancer*, 2007. 120(8): p. 1755-62.
- 16 Islami, F., et al., Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2011. 129(10): p. 2473-2484.
- 17 Bagnardi, V., et al., Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann. Oncol.*, 2012, 24(2):301-8
- 18 Freedman, N.D., et al., Alcohol intake and risk of oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. *Gut*, 2011. 60(8): p. 1029-37
- 19 Pandeya, N., et al., Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*, 2009. 136(4): p. 1215-24, e1-2.
- 20 Tramacere, I., et al., A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann. Oncol.*, 2012. 23(2): p. 287-297.
- 21 Takizawa, K., et al., Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: a comparative study of endoscopic ultrasonography versus computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009. 24(10): p. 1687-91.
- 22 Stiles, B.M., et al., Clinical T2-T3N0M0 esophageal cancer: the risk of node positive disease. *Ann Thorac Surg*, 2011. 92(2): p. 491-6; discussion 496-8.
- 23 Kodama, M. and T. Kakegawa, Treatment of superficial cancer of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery*, 1998, 123(4):432-9

- 24 Bollschweiler, E., et al., Staging of esophageal carcinoma: length of tumor and number of involved regional lymph nodes. Are these independent prognostic factors? *J Surg Oncol*, 2006. 94(5): p. 355-63.
- 25 Weimann, A., et al., Significance of preoperative weight loss for perioperative metabolic adaptation and surgical risk in patients with tumors of the upper gastrointestinal tract. *Langenbecks Arch Chir*, 1992. 377(1): p. 45-52.
- 26 Saito, T., et al., Factors related to malnutrition in patients with esophageal cancer. *Nutrition*, 1991. 7(2): p. 117-21.
- 27 Dr.H.C.Rieband, Evangelisches Krankenhaus Bergisch Gladbach
- 28 Wittekind, C., 2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors. *Pathologe*, 2010. 31(5): p. 331-2.
- 29 Moehler, M., et al., S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ . *Z Gastroenterol*, 2011. 49(04): p. 461-531.
- 30 Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med*, 2009 Jul 21;151(2):121-8.
- 31 Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*, 1998 Jun;114(6):1169-79.
- 32 Kato, H., et al., Evaluation of the new (1987) TNM classification for thoracic esophageal tumors. *Int J Cancer*, 1993. 53(2): p. 220-3.
- 33 Enzinger, P.C. and R.J. Mayer, Esophageal cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349(23): p. 2241-52.
- 34 HJ, S. and R.B. von, Esophageal cancer. In: *Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin LH (eds.) Prognostic Factors in Cancer*. Wiley-Liss, New York, 2006. 3rd ed.: p. pp. 125-128.
- 35 Roder, J.D., et al., Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg*, 1994. 81(3): p. 410-3.
- 36 Palmer, J.B., J.C. Drennan, and M. Baba, Evaluation and treatment of swallowing impairments. *Am Fam Physician*, 2000. 61(8): p. 2453-62
- 37 Behrens, A., et al., How safe is sedation in gastrointestinal endoscopy? A multicentre analysis of 388,404 endoscopies and analysis of data from Prospektiv registries of complications managed by members of the Working Group of Leading Hospital Gastroenterologists (ALGK). *Z Gastroenterol*, 2013. 51(5): p. 432-6
- 38 Thosani, N., et al., Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest.Endosc.*, 2012. 75(2): p. 242-253.
- 39 Puli, S.R., et al., Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a metaanalysis and systematic review. *World J Gastroenterol.*, 2008. 14(10): p. 1479-1490.
- 40 van Vliet, E.P., et al., Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br.J Cancer*, 2008. 98(3): p. 547-557
- 41 Allum, W.H., et al., Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*, 2011. 60(11): p. 1449-1472.
- 42 Makarawo, T.P., et al., Water as a contrast medium: a re-evaluation using the multidetectorrow computed tomography. *Am Surg*, 2013. 79(7): p. 728-33
- 43 Kamel, I.R. and E.K. Fishman, Recent advances in CT imaging of liver metastases. *Cancer J*, 2004. 10(2): p. 104-20.
- 44 Gollub, M.J., et al., Pelvic CT in patients with esophageal cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. 184(2): p. 487-90
- 45 Ba-Ssalamah, A., et al., Accuracy of hydro-multidetector row CT in the local T staging of oesophageal cancer compared to postoperative histopathological results. *Eur Radiol*, 2011. 21(11): p. 2326-35
- 46 Choi, J., et al., Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc*, 2010. 24(6): p. 1380-6.
- 47 Lowe, V.J., et al., Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol*, 2005. 7(6): p. 422-30.
- 48 Pech, O., et al., Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg*, 2011. 254(1): p. 67-72.

- 49 Prasad, G.A., et al., Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 2009. 137(3): p. 815-23.
- 50 Feith, M., H.J. Stein, and J.R. Siewert, Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer. *World J Surg*, 2003. 27(9): p. 1052-7.
- 51 Holscher, A.H., et al., Prognostic impact of upper, middle, and lower third mucosal or submucosal infiltration in early esophageal cancer. *Ann Surg*, 2011. 254(5): p. 802-7; discussion 807-8.
- 52 Zemler, B., et al., Early Barrett's carcinoma: the depth of infiltration of the tumour correlates with the degree of differentiation, the incidence of lymphatic vessel and venous invasion. *Virchows Arch*, 2010. 456(6): p. 609-14.
- 53 Westertep, M., et al., Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch*, 2005. 446(5): p. 497-504.
- 54 Wu, J., et al., Prognostic significance of positive circumferential resection margin in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg*, 2014. 97(2): p. 446-53.
- 55 Schwer, A.L., et al., Survival effect of neoadjuvant radiotherapy before esophagectomy for patients with esophageal cancer: a surveillance, epidemiology, and end-results study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 73(2): p. 449-55.
- 56 Ychou, M., et al., Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin.Oncol.*, 2011. 29(13): p. 1715-1721.
- 57 Cunningham, D., et al., Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N.Engl.J Med*, 2006. 355(1): p. 11-20.
- 58 Kelsen, D.P., et al., Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N.Engl.J Med*, 1998. 339(27): p. 1979-1984.
- 59 Boonstra, J.J., et al., Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC.Cancer*, 2011. 11: p. 181.
- 60 Allum, W.H., et al., Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin.Oncol.*, 2009. 27(30): p. 5062-5067
- 61 Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002. 359(9319): p. 1727-33.
- 62 Law, S., et al., Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a Prospektiv randomized trial. *J Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1997. 114(2): p. 210-217.
- 63 Sjoquist, K.M., et al., Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.*, 2011. 12(7): p. 681-692.
- 64 Fiorica, F., et al., Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, 2004. 53(7): p. 925-30.
- 65 Burmeister, B.H., et al., Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol.*, 2005. 6(9): p. 659-668
- 66 Lee, J.L., et al., A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann.Oncol.*, 2004. 15(6): p. 947-954.
- 67 Tepper, J., et al., Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*, 2008. 26(7): p. 1086-92.
- 68 Moehler, M., et al., German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer". *Z Gastroenterol*. 49(4): p. 461-531.
- 69 Cunningham, D., et al., Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 2008. 358(1): p. 36-46
- 70 Ross, P., et al., Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*, 2002. 20(8): p. 1996-2004
- 71 Van Cutsem, E., et al., Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*, 2006. 24(31): p. 4991-7.

- 72 Guidelines for Clinical and Pathologic Studies of Carcinoma of the Esophagus. Jap. Soc. for Esophageal Diseases, Tokyo, 2001
- 73 Torre et al., Global cancer statistics, 2012, CA Cancer J Clin. 2015 Mar;65(2):87-108
- 74 Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Megraud F, Xiao SD, et al. Helicobacter pylori eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. Am J Gastroenterol, 2005 Sep;100(9):2100-15.
- 75 Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med, 2001 Sep 13;345(11):784-9.
- 76 HaCCG. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within Prospective Gut, 2001((3)):347-53
- 77 Meining A, Stolte M. Close correlation of intestinal metaplasia and corpus gastritis in patients infected with Helicobacter pylori. Z Gastroenterol, 2002 Aug;40(8):557-60.
- 78 Miehke S, Hackelsberger A, Meining A, Hatz R, Lehn N, Malfertheiner P, et al. Severe expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer patients infected with Helicobacter pylori. Br J Cancer, 1998 Jul;78(2):263-6
- 79 Meining AG, Bayerdorffer E, Stolte M. Helicobacter pylori gastritis of the gastric cancer phenotype in relatives of gastric carcinoma patients. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1999 Jul;11(7):717-20.
- 80 Roderick P, Davies R, Raftery J, Crabbe D, Pearce R, Patel P, et al. Cost-effectiveness of population screening for Helicobacter pylori in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. J Med Screen, 2003;10(3):148-56.
- 81 Shin CM, Kim N, Yang HJ, Cho SI, Lee HS, Kim JS, et al. Stomach Cancer Risk in Gastric Cancer Relatives: Interaction Between Helicobacter pylori Infection and Family History of Gastric Cancer for the Risk of Stomach Cancer. J Clin Gastroenterol, 2009 Jun 24.
- 82 Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001 Oct;10(10):1055-62.
- 83 Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer, 2009 Nov;45(16):2867-73.
- 84 Lagergren J, Ye W, Lindgren A, Nyren O. Heredity and risk of cancer of the esophagus and gastric cardia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000 Jul;9(7):757-60.
- 85 Park YJ, Shin KH, Park JG. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. Clin Cancer Res, 2000 Aug;6(8):2994-8.
- 86 Gylling A, Abdel-Rahman WM, Juhola M, Nuorva K, Hautala E, Jarvinen HJ, et al. Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. Gut, 2007 Jul;56(7):926-33.
- 87 Lee YT, Ng EK, Hung LC, Chung SC, Ching JY, Chan WY, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. Gut, 2005 Nov;54(11):1541-5.
- 88 Catalano MF, Sivak MV, Jr., Rice T, Gragg LA, Van Dam J. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. Gastrointest Endosc, 1994 Jul-Aug;40(4):442-
- 89 Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer, 2000 Dec;3(4):219-25.
- 90 Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, Honda S, Nozawa F, Toyama E, et al. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. Gastric Cancer, 2007;10(1):35-8.
- 91 Ummugul Uyeturk, Serife Hulya Arslan, Oznur Bal, Ulku Yalcintas Arslan Omur Berna Cakmak Oksuzoglu, Isolated ovarian metastasis of gastric cancer: Krukenberg tumor, Contemp Oncol (Pozn) 2013; 17 (6): 515–519
- 92 Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, Kim SG, Im JP, Kim SH, et al. Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. J Surg Oncol, 2009 Jan 1;99(1):20-7.
- 93 Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. J Clin Oncol 2005 Jul 10;23(20):4490-8.
- 94 Hermanek P. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. World J Surg, 1995 Mar-Apr;19(2):184-90.

- 95 Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Crose N, et al. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*, 1997 Nov;226(5):613-20
- 96 Chen CH, Yang CC, Yeh YH. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: the prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound. *J Clin Gastroenterol*, 2002 Oct;35(4):321-7.
- 97 Sultan J, Robinson S, Hayes N, Griffin SM, Richardson DL, Preston SR. Endoscopic ultrasonography-detected low-volume ascites as a predictor of inoperability for oesophagogastric cancer. *Br J Surg*, 2008 Sep;95(9):1127-30
- 98 Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, Bains MS, Rusch VW, Brennan MF, et al. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg*, 2007 Oct;205(4):593-601
- 99 SIGN SIGN. Management of oesophageal and gastric cancer. Edinburgh. SIGN clinical practice guidelines 2006;87.
- 100 Aithal GP, Anagnostopoulos GK, Kaye P. EUS-guided Trucut mural biopsies in the investigation of unexplained thickening of the esophagogastric wall. *Gastrointest Endosc*, 2005 Oct;62(4):624-9.
- 101 Carter JE, Nelson JJ, Eves M, Boudreaux C. Diagnosis of linitis plastica-type gastric adenocarcinoma by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: a case report. *Acta Cytol*, 2008 Nov-Dec;52(6):725-8.
- 102 Vander Noot MR, 3rd, Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun I, Jhala D, Jhala N, et al. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer*, 2004 Jun 25;102(3):157-63
- 103 Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*, 1997 Apr;112(4):1087-95.
- 104 Thomas T, Kaye PV, Ragunath K, Aithal GP. Endoscopic-ultrasound-guided mural trucut biopsy in the investigation of unexplained thickening of esophagogastric wall. *Endoscopy* 2009 Apr;41(4):335-9.
- 105 Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007 May 20;25(15):2107-16.
- 106 Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008 Jul 7;14(25):4011-9.
- 107 Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2009;12(1):6-22
- 108 Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*, 1997 Apr;112(4):1087-95.
- 109 Chen VK, Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is superior to lymph node echofeatures: a Prospective evaluation of mediastinal and peri-intestinal lymphadenopathy. *Am J Gastroenterol*, 2004 Apr;99(4):628-33.
- 110 Yasuda I, Tsurumi H, Omar S, Iwashita T, Kojima Y, Yamada T, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. *Endoscopy*, 2006 Sep;38(9):919-24.
- 111 Lee YT, Ng EK, Hung LC, Chung SC, Ching JY, Chan WY, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut* 2005 Nov;54(11):1541-5.
- 112 Nguyen PT, Chang KJ. EUS in the detection of ascites and EUS-guided paracentesis. *Gastrointest Endosc*, 2001 Sep;54(3):336-9.
- 113 McGrath K, Brody D, Luketich J, Khalid A. Detection of unsuspected left hepatic lobe metastases during EUS staging of cancer of the esophagus and cardia. *Am J Gastroenterol*, 2006 Aug;101(8):1742-6.
- 114 Nguyen P, Feng JC, Chang KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest Endosc*, 1999 Sep;50(3):357-61.
- 115 Prasad P, Schmulewitz N, Patel A, Varadarajulu S, Wildi SM, Roberts S, et al. Detection of occult liver metastases during EUS for staging of malignancies. *Gastrointest Endosc*, 2004 Jan;59(1):49-53.

- 116 Chen CH, Yang CC, Yeh YH. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasound: the prognostic usefulness of ascites detected by endoscopic ultrasound. *J Clin Gastroenterol*,2002 Oct;35(4):321-7.
- 117 Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*,2002 Sep;224(3):748-56.
- 118 Piscaglia F, Corradi F, Mancini M, Giangregorio F, Tamberi S, Ugolini G, et al. Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. *BMC Cancer*,2007;7:171.
- 119 van Vliet EP, van der Lugt A, Kuipers EJ, Tilanus HW, van der Gaast A, Hermans JJ, et al. Ultrasound, computed tomography, or the combination for the detection of supraclavicular lymph nodes in patients with esophageal or gastric cardia cancer: a comparative study. *J Surg Oncol*,2007 Sep 1;96(3):200-6.
- 120 van Vliet EP, Eijkemans MJ, Poley JW, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging of esophageal carcinoma in a low-volume EUS center compared with reported results from high-volume centers. *Gastrointest Endosc*,2006 Jun;63(7):938-47.
- 121 Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, Danse E, Fessl R, Bunk A, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol*2006 Mar 21;12(11):1699-705.
- 122 Schreurs LM, Verhoef CC, van der Jagt EJ, van Dam GM, Groen H, Plukker JT. Current relevance of cervical ultrasonography in staging cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *Eur J Radiol*.,2008 Jul;67(1):105-11.
- 123 Van Overhagen H, Lameris JS, Berger MY, Tilanus HW, Van Pel R, Klooswijk AI, et al. Improved assessment of supraclavicular and abdominal metastases in oesophageal and gastro-oesophageal junction carcinoma with the combination of ultrasound and computed tomography. *Br J Radiol*, 1993 Mar;66(783):203-8.
- 124 Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, Di Paolo P, Zini C, Cavallo Marincola B, et al. Diagnostic performance of 64-MDCT and 1.5-T MRI with high-resolution sequences in the T staging of gastric cancer: a comparative analysis with histopathology. *Radiol. Med*, 2009 Oct;114(7):1065-79.
- 125 Yamaguchi N, Isomoto H, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Akiyama M, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer by indication criteria. *Digestion*,2009;80(3):173-81.
- 126 Hitomi G, Watanabe H, Tominaga K, Yoshitake N, Suzuki M, Maeda M, et al. Endoscopic submucosal dissection in 100 lesions with early gastric carcinoma, *Hepatogastroenterology*, 2009 Jan-Feb;56(89):254-60.
- 127 Hornig D, Hermanek P, Gall FP. The Significance of the Extent of Proximal Margins of Clearance in Gastric Cancer Surgery. *Scnad J Gastroenterol*,1987(22):69-71
- 128 Hermanek P. pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg*,1995 Mar-Apr;19(2):184-90.
- 129 Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med*,2002 Sep 17;137(6):511-20.
- 130 Killeen SD, O'Sullivan MJ, Coffey JC, Kirwan WO, Redmond HP. Provider volume and outcomes for oncological procedures. *Br J Surg*2005 Apr;92(4):389-402
- 131 Meyer HJ. The influence of case load and the extent of resection on the quality of treatment outcome in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*,2005 Aug;31(6):595-604.
- 132 Wagner PK, Ramaswamy A, Ruschoff J, Schmitz-Moormann P, Rothmund M. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg*,1991 Jul;78(7):825-7
- 133 Edwards P, Blackshaw GR, Lewis WG, Barry JD, Allison MC, Jones DR. Prospective comparison of D1 vs modified D2 gastrectomy for carcinoma. *Br J Cancer*,2004 May 17;90(10):1888-92
- 134 Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer*,2004 May 4;90(9):1727-32.
- 135 Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*,2004 Jun 1;22(11):2069-77.
- 136 Hartgrink HH, van de Velde CJ. Status of extended lymph node dissection: locoregional control is the only way to survive gastric cancer. *J Surg Oncol*,2005 Jun 1;90(3):153-65.

- 137 Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*,2010 May;11(5):439-49
- 138 Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie -3Auflage*,2010(541):Abb.40.12
- 139 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*,2006 Jul 6;355(1):11-20
- 140 Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol*,2009 Oct 20;27(30):5062-7
- 141 Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*,1998 Dec 31;339(27):1979-84
- 142 Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol*,2006 Aug 20;24(24):3953-8.
- 143 Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, Akerman P, Ianitti D, Cioffi W, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2000 Mar 1;46(4):889-94.
- 144 Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*,2007 Mar;8(3):226-34.
- 145 Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*,1996 Aug 15;335(7):462-7.
- 146 Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*,2008 Mar 1;26(7):1086-92
- 147 Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*,1998 Oct;228(4):449-61
- 148 Schurr PG, Yekebas EF, Kaifi JT, Lasch S, Strate T, Kutup A, et al. Lymphatic spread and microinvolvement in adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *J Surg Oncol*,2006 Sep 15;94(4):307-15
- 149 Biffi R, Fazio N, Luca F, Chiappa A, Andreoni B, Zampino MG, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 2010;16(7):868-74.
- 150 Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*,1993 Aug;11(8):1441-7.
- 151 Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*1999 Jul;35(7):1059-64.
- 152 Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, et al. Results of irradiation or chemoirradiation for primary unresectable, locally recurrent, or grossly incomplete resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2000 Jan 1;46(1):109-18.
- 153 Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*,2008 Jan 3;358(1):36-46
- 154 Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*,1997 Feb; 8(2):163-8.
- 155 Pyrhonen S, Valavaara R, Modig H, Pawlicki M, Pienkowski T, Gundersen S, et al. Comparison of toremifene and tamoxifen in post-menopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the 'nordic' phase III study. *Br J Cancer*,1997;76(2):270-7.
- 156 Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*,2008 Mar;9(3):215-21.
- 157 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014

- 158 Fielding, L.P., et al., Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol*, 1991. 6(4): p. 325-44.
- 159 Soreide, O., et al., International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer., in *Rectal cancer surgery. Optimisation - standardization - documentation.*, O. Soreide and J. Norstein, Editors., Springer: Berlin Heidelberg New York, 1997. p. 405-45.
- 160 UICC, TNM Classification of Malignant Tumours. 6th Edition ed, ed. L.H. Sobin and C. Wittekind, , New York: John Wiley & Sons, 2002
- 161 Burton, S., et al., MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer*, 2006. 94(3): p. 351-7.
- 162 Andrieu, N., et al., Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. *Eur J Cancer*, 2003. 39(13): p. 1904-11.
- 163 Johns, L.E. and R.S. Houlston, A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(10): p. 2992-3003.
- 164 Vasen, H.F., et al., MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol*, 2001. 19(20): p. 4074-80.
- 165 Aarnio, M., et al., Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer*, 1995. 64(6): p. 430-3.
- 166 Umar, A., et al., Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*, 2004. 96(4): p. 261-8.
- 167 Edelstein, D.L., et al., Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011. 9(4): p. 340-3.
- 168 Vasen, H.F., et al., Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet*, 2007. 44(6): p. 353-62.
- 169 Bulow, S., Clinical features in familial polyposis coli. Results of the Danish Polyposis Register. *Dis Colon Rectum*, 1986. 29(2): p. 102-7.
- 170 De Cosse, J.J., et al., Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group. *Br J Surg*, 1992. 79(12): p. 1372-5.
- 171 Vasen, H.F., et al., Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*, 2008. 57(5): p. 704-13.
- 172 Dignass, A., et al., [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Z Gastroenterol*, 2011. 49(9): p. 1276-341.
- 173 Collins, P.D., et al., Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(2): p. CD000279.
- 174 Rutter, M.D., et al., Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2006. 130(4): p. 1030-8.
- 175 Lutgens, M.W., et al., High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2008. 57(9): p. 1246-51.
- 176 Dahm, C.C., et al., Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102(9): p. 614-26.
- 177 Park, Y., et al., Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of Prospective cohort studies. *JAMA*, 2005. 294(22): p. 2849-57.
- 178 Robertson, D.J., et al., Fat, fiber, meat and the risk of colorectal adenomas. *Am J Gastroenterol*, 2005. 100(12): p. 2789-95.
- 179 Sansbury, L.B., et al., The effect of strict adherence to a high-fiber, high-fruit and -vegetable, and low-fat eating pattern on adenoma recurrence. *Am J Epidemiol*, 2009. 170(5): p. 576-84.
- 180 Kirkegaard, H., et al., Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a Prospective Danish cohort study. *BMJ*, 2010. 341: p. c5504.
- 181 Terry, M.B., et al., Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002. 11(7): p. 622-9.
- 182 Birkner, B.R., [Evidence-based prevention of colorectal carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2003. 128(49): p. 2598-603.
- 183 Winawer, S.J., et al., Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*, 1997. 112(2): p. 594-642
- 184 Cho, E., et al., Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*, 2004. 140(8): p. 603-13
- 185 Moskal, A., et al., Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer*, 2007. 120(3): p. 664-71

- 186 Mizoue, T., et al., Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies. *Am J Epidemiol*, 2008. 167(12): p. 1397-406
- 187 Hamilton S.R., Aaltonen L.A. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. IARC Press: Lyon 2000
- 188 Burton, S., et al., Reliability of pre-operative biopsies in the histological Grading of colorectal adenocarcinomas. *Ann R Coll Surg Engl*, 2003. 85(1): p. 23-5.
- 189 Hassan, C., et al., Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum*, 2005. 48(8): p. 1588-96.
- 190 Ueno, H., et al., Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*, 2004. 127(2): p. 385-94
- 191 The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*, 2003. 58(6 Suppl): p. S3-43.
- 192 Nascimbeni, R., et al., Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*, 2002. 45(2): p. 200-6.
- 193 Majek O, Gondos A, Jansen L et al.: Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. *Br J Cancer*, 2012, 106:1875-1880.
- 194 Bekanntmachungen: Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen („Krebsfrüherkennungs-Richtlinien“)\*. *Dtsch Arztebl Int*, 2002. 1(11): p. 518
- 195 Barillari, P., et al., Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand*, 1990. 156(2): p. 163-6.
- 196 Faivre, J., [Endoscopic monitoring after excision of colorectal cancer]. *J Chir (Paris)*, 1997. 134(7-8): p. 283-5.
- 197 Chen, H.S. and S.M. Sheen-Chen, Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum*, 2000. 43(8): p. 1093-9
- 198 Neri, E., et al., Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology*, 2002. 223(3): p. 615-9.
- 199 Dighe, S., et al., Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. *Clin Radiol*, 2010. 65(9): p. 708-19.
- 200 Bipat, S., et al., Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*, 2004. 232(3): p. 773-83.
- 201 Puli, S.R., et al., Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*, 2009. 16(5): p. 1255-65
- 202 Purkayastha, S., et al., Magnetic resonance colonography vs computed tomography colonography for the diagnosis of colorectal cancer: an indirect comparison. *Colorectal Dis*, 2007. 9(2): p. 100-11.
- 203 Floriani, I., et al., Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*, 2010. 31(1): p. 19-31.
- 204 Rafaelsen, S.R. and A. Jakobsen, Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a Prospective, blinded, patient-by-patient analysis. *Colorectal Dis*, 2011. 13(4): p. 420-5
- 205 Quaa, E., et al., Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol*, 2006. 16(7): p. 1599-609.
- 206 Niekel, M.C., S. Bipat, and J. Stoker, Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of Prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*, 2010. 257(3): p. 674-84
- 207 Akiyoshi, T., et al., Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. *Colorectal Dis*, 2009. 11(5): p. 464-9.
- 208 Furukawa, H., et al., Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut*, 2006. 55(7): p. 1007-11.
- 209 Tateishi, U., et al., Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007. 34(10): p. 1627-34.

- 210 Ruers, T.J., et al., Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med*, 2009. 50(7): p. 1036-41.
- 211 Moulton, C.A., An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized controlled trial (RCT) assessing FDG PET/CT in resectable liver colorectal adenocarcinoma metastases (CAM). *J Clin Oncol*, 2011(suppl): p. abstr 3520.
- 212 Ptok, H., et al., Oncological outcome of local vs radical resection of low-risk pT1 rectal cancer. *Arch Surg*, 2007. 142(7): p. 649-55; discussion 656.
- 213 You, Y.N., et al., Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg*, 2007. 245(5): p. 726-33.
- 214 Moore, J.S., et al., Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses. *Dis Colon Rectum*, 2008. 51(7): p. 1026-30; discussion 1030-1
- 215 Sgourakis, G., et al., Transanal endoscopic microsurgery for T1 and T2 rectal cancers: a meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes. *Am Surg*, 2011. 77(6): p. 761-72.
- 216 Kapiteijn, E., et al., Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, 2001. 345(9): p. 638-46
- 217 Rodel, C. and R. Sauer, Neoadjuvant radiotherapy and radiochemotherapy for rectal cancer. *Recent Results Cancer Res*, 2005. 165: p. 221-30
- 218 Kikuchi, R., et al., Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*, 1995. 38(12): p. 1286-95
- 219 Bach, S.P., et al., A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg*, 2009. 96(3): p. 280-90
- 220 Hahnloser, D., et al., Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise? *Dis Colon Rectum*, 2005. 48(3): p. 429-37
- 221 Heald, R.J., E.M. Husband, and R.D. Ryall, The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*, 1982. 69(10): p. 613-6.
- 222 Bokey, E.L., et al., Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg*, 1999. 86(9): p. 1164-70.
- 223 West, N.P., et al., Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg*, 2010. 97(4): p. 588-99.
- 224 Nagtegaal, I.D., et al., Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol*, 2005. 23(36): p. 9257-64
- 225 Frykholm, G.J., B. Glimelius, and L. Pahlman, Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum*, 1993. 36(6): p. 564-72.
- 226 Sauer, R., et al., Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351(17): p. 1731-40
- 227 Caplin, S., et al., For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer*, 1998. 83(4): p. 666-72.
- 228 Chen, S.L. and A.J. Bilchik, More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg*, 2006. 244(4): p. 602-10.
- 229 Le Voyer, T.E., et al., Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*, 2003. 21(15): p. 2912-9
- 230 Marijnen, C.A., et al., Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*, 2005. 23(9): p. 1847-58.
- 231 Peeters, K.C., et al., Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol*, 2005. 23(25): p. 6199-206.
- 232 Georgiou, P., et al., Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2009. 10(11): p. 1053-62.
- 233 Koch, M., et al., Is the lateral lymph node compartment relevant? *Recent Results Cancer Res*, 2005. 165: p. 40-5
- 234 Koopman, M., et al., Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 370(9582): p. 135-42.

- 235 Schmoll, H.J. and D. Sargent, Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? *Lancet*, 2007. 370(9582): p. 105-7.
- 236 Seymour, M.T., et al., Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 370(9582): p. 143-52.
- 237 Francini, G., et al., Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology*, 1994. 106(4): p. 899-906
- 238 O'Connell, M.J., et al., Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol*, 1997. 15(1): p. 246-50.
- 239 Gill, S., et al., Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*, 2004. 22(10): p. 1797-806
- 240 de Gramont A., C.B., M. Navarro, J. Tabernero, T. Hickish, C. Topham, A. Bonetti, P. Clingan, C. Lorenzato and T. André, Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 4007
- 241 Moertel, C.G., et al., Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol*, 1995. 13(12): p. 2936-43.
- 242 Morris, M., et al., Population-based study of prognostic factors in stage II colonic cancer. *Br J Surg*, 2006. 93(7): p. 866-71.
- 243 Quasar Collaborative, G., et al., Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*, 2007. 370(9604): p. 2020-9.
- 244 Figueredo, A., et al., Adjuvant therapy for stage II colon cancer after complete resection. Provincial Gastrointestinal Disease Site Group. *Cancer Prev Control*, 1997. 1(5): p. 379-92
- 245 Merkel, S., et al., High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer*, 2001. 92(6): p. 1435-43.
- 246 Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol*, 1999. 17(5): p. 1356-63.
- 247 Kaustubh Datta, Michael Muders, Heyu Zhang, and Donald J Tindall, Mechanism of lymph node metastasis in prostate cancer, *Future Oncology*, 2010 May ,Vol. 6, No. 5 , Pages 823-836
- 248R. Bender , S. Lange, Die Vierfeldertafel *Dtsch med Wochenschr* 2007; 132: e12-e14
- 249 R.Bender Interpretation von Effizienzmaßen der Vierfeldertafel für Diagnostik und Behandlung, *Med Klin*. 2001;96:116-21
- 250 Karashima R. et al., Advantages of FDG-PET/CT over CT alone in the preoperative assessment of lymph node metastasis in patients with esophageal cancer, *Surg Today* ,2015, 45:471–477
- 251 Yamada H. et al., Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT for lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma, *Surg Today* ,2014, 44:1258–1265
- 252 Kim S. H. et al., Hounsfield units upon PET/CT are useful in evaluating metastatic regional lymph nodes in patients with oesophageal squamous cell carcinoma, *The British Journal of Radiology* ,2012,85: 606–612
- 253 Yen T.-J. et al., Comparative study between endoscopic ultrasonography and positron emission tomography-computed tomography in staging patients with esophageal squamous cell carcinoma, *Diseases of the Esophagus* ,2012,25, 40–47
- 254 Shum W.-Y. et al., Clinical usefulness of dual-time FDG PET–CT in assessment of esophageal squamous cell carcinoma, *European Journal of Radiology* ,2012,81: 1024– 1028
- 255 Smith B.R. et al., Staging Accuracy of Endoscopic Ultrasound Based on Pathologic Analysis after Minimally Invasive Esophagectomy, *The American Surgeon*; Nov 2010; 76(11):1228-31
- 256 Sohda M. et al., 18F-FAMT-PET Is Useful for the Diagnosis of Lymph Node Metastasis in Operable Esophageal Squamous Cell Carcinoma, *Ann Surg Oncol* ,2010, 17:3181–3186
- 257 Shimizu S. et al., Can hybrid FDG-PET/CT detect subclinical lymph node metastasis of esophageal cancer appropriately and contribute to radiation treatment planning? A comparison of image-based and pathological findings, *Int J Clin Oncol* ,2009, 14:421–425
- 258 Hsu W.-H. et al., Positron Emission Tomography–Computed Tomography in Predicting Locoregional Invasion in Esophageal Squamous Cell Carcinoma, *Ann Thorac Surg* , 2009;87:1564–8

- 259 Sakurada A. et al., Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in esophageal cancer, *Eur Radiol* ,2009, 19: 1461–1469
- 260 Kato H. et al., The additional value of integrated PET/CT over PET in initial lymph node staging of esophageal cancer, *ONCOLOGY REPORTS*, 2008, 20: 857-862
- 261 Cen P. et al., Value of Endoscopic Ultrasound Staging in Conjunction With the Evaluation of Lymphovascular Invasion in Identifying Low-Risk Esophageal Carcinoma, *American Cancer Society*, 2008, 112(3):503-10
- 262 Katsoulis I.E. et al., Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative staging of thoracic oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer: A Prospective study, *International Journal of Surgery* ,2007, 5: 399-403
- 263 Lok K.-H. et al., Current utilization and performance status of endoscopic ultrasound in a community hospital, *Journal of Digestive Diseases* 2008; 9; 41–47
- 264 Van Westreenen H.I. et al., Comparison of 18F-FLT PET and 18F-FDG PET in Esophageal Cancer, *the journal of nuclear medicine* , 2005 March, Vol. 46 No. 3
- 265 De Witt J. et al., Endoscopic ultrasound for esophageal and gastroesophageal junction cancer: Impact of increased use of primary neoadjuvant therapy on preoperative locoregional staging accuracy, *Diseases of the Esophagus* ,2005, 18, 21–27
- 266 Pedrazzani C. et al., Evaluation of Siewert Classification in Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma: What Is the Role of Endoscopic Ultrasonography?, *Journal of Surgical Oncology* 2005;91:226–231
- 267 Sihvo E.I.T. et al., Adenocarcinoma of the Esophagus and the Esophagogastric Junction: Positron Emission Tomography Improves Staging and Prediction of Survival in Distant but Not in Locoregional Disease, *The Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 2004, 8(8):988-96
- 268 Buskens C.J. et al., Prediction of appropriateness of local endoscopic treatment for high-grade dysplasia and early adenocarcinoma by EUS and histopathologic features, *the American Society for Gastrointestinal Endoscopy*, 2004, 0016-5107
- 269 Choi J.Y. et al., 18F-FDG PET in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma Undergoing Curative Surgery: Prognostic Implications, *J Nucl Med* ,2004; 45:1843–1850
- 270 Shimoyama S. et al., Accuracy of linear-array EUS for preoperative staging of gastric cardia cancer, *Gastrointest Endosc* ,2004;60:50-5
- 271 Siemsen M. et al., A Prospective randomized comparison of curved array and radial echoendoscopy in patients with esophageal cancer, *Gastrointest Endosc* ,2003;58:671-6
- 272 Räsänen J.V. et al., Prospective Analysis of Accuracy of Positron Emission Tomography, Computed Tomography, and Endoscopic Ultrasonography in Staging of Adenocarcinoma of the Esophagus and the Esophagogastric Junction, *Annals of Surgical Oncology*,2003, 10(8):954–960
- 273 Paul A.K. et al., Gamma camera coincidence imaging with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose in the pretreatment evaluation of patients with oesophageal cancer, *Nuclear Medicine Communications*, 2003,24:963-970
- 274 Wu L.F. et al., Preoperative TN staging of esophageal cancer: Comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI, *World J Gastroenterol* ,2003;9(2):219-224
- 275 Yoon Y.C. et al., Metastasis to Regional Lymph Nodes in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma: CT versus FDG PET for Presurgical Detection—Prospective Study1, *Radiology* ,2003; 227:764–770
- 276 Kienle P. et al., Prospective Comparison of Endoscopy, Endosonography and Computed Tomography for Staging of Tumours of the Oesophagus and Gastric Cardia, *Oncology* , 2002;66:230–236
- 277 Natsugoe S. et al., Number of Lymph Node Metastases Determined by Presurgical Ultrasound and Endoscopic Ultrasound Is Related to Prognosis in Patients With Esophageal Carcinoma, *annals of surgery*,2001, Vol. 234, No. 5, 613–618
- 278 Lerut T. et al., Histopathologic Validation of Lymph Node Staging With FDG-PET Scan in Cancer of the Esophagus and Gastroesophageal Junction A Prospective Study Based on Primary Surgery With Extensive Lymphadenectomy, *annals of surgery*,2000, Vol. 232, No. 6, 743–752
- 279 Meltzer C. C. et al., Whole-Body FDG Positron Emission Tomographic Imaging for Staging Esophageal Cancer Comparison with Computed Tomography, *clinical nuclear medicine*,2000, Volume 25, Number 11, pp 882–887
- 280 Shinkai M. et al., Evaluation of prognosis of squamous cell carcinoma of the oesophagus by endoscopic ultrasonography, *Gut* 2000;47:120–125

- 281 Choi J.Y. et al., Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET, *The Journal of Nuclear Medicine*; May 2000; 41, 5
- 282 Richards D.G. et al., Endoscopic ultrasound in the staging of tumours of the oesophagus and gastro-oesophageal junction, *Ann R Coll Surg Engl* ,2000; 82: 311-317
- 283 Choi J.Y. et al., The Clinical Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake on Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Predicting Regional Lymph Node Metastasis and Non-curative Surgery in Primary Gastric Carcinoma, *Korean J Gastroenterol* 2014;64:340-347
- 284 Zhou Z.-G. et al., An evidential reasoning based model for diagnosis of lymph node metastasis in gastric cancer, *BMC Medical Informatics and Decision Making* ,2013, 13:123
- 285 Kim S.H. et al., Preoperative N Staging of Gastric Cancer by Stomach Protocol Computed Tomography, *J Gastric Cancer* 2013;13(3):149-156
- 286 Namikawa T. et al., Assessment of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in the preoperative management of patients with gastric cancer, *Int J Clin Oncol* ,2014, 19:649–655
- 287 Staniuk T. et al., Evaluation of FLT-PET/CT usefulness in diagnosis and qualification for surgical treatment of gastric cancer , *Wspolczesna Onkol* 2013; 17 (2): 165–170
- 288 Jeong J. et al., Evaluation of hybrid PET/CT gastrography in gastric cancer , *Nuklearmedizin* ,2013; 52: 107–112
- 289 Hasegawa S. et al., A Prospective Validation Study to Diagnose Serosal Invasion and Nodal Metastases of Gastric Cancer by Multidetector-row CT, *Ann Surg Oncol* ,2013, 20:2016–2022
- 290 Youn S.H. et al., 18F-2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose Positron Emission Tomography: Computed Tomography for Preoperative Staging in Gastric Cancer Patients, *J Gastric Cancer* ,2012;12(3):179-186
- 291 Ha T.K. et al., F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography is not accurate in preoperative staging of gastric cancer, *J Korean Surg Soc* ,2011;81:104-110
- 292 Blank S. et al., Impact of pretherapeutic routine clinical staging for the individualization of treatment in gastric cancer patients, *Langenbecks Arch Surg* ,2012, 397:45–55
- 293 GHITĂ D. et al., Invasion assessment in gastric carcinoma – imagistic and histopathologic combined study, *Rom J Morphol Embryol* ,2011, 52(1 Suppl):349–361
- 294 Yan C. et al., Size of the Largest Lymph Node Visualized on Multi-detector-row Computed Tomography (MDCT) is Useful in Predicting Metastatic Lymph Node Status of Gastric Cancer, *The Journal of International Medical Research*,2010; 38: 22 – 33
- 295 Kim E.Y. et al., The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: Comparison with contrast-enhanced CT, *European Journal of Radiology* 79 ,2011, 183–188
- 296 Pan Z. et al., Determining gastric cancer resectability by dynamic MDCT, *Eur Radiol* ,2010, 20: 613–620
- 297 Yan C. et al., Value of Multidetector-Row Computed Tomography in the Preoperative T and N Staging of Gastric Carcinoma: A Large-Scale Chinese Study, *Journal of Surgical Oncology* ,2009;100:205–214
- 298 Ahn H.S. et al., Diagnostic Accuracy of T and N Stages With Endoscopy, Stomach Protocol CT, and Endoscopic Ultrasonography in Early Gastric Cancer, *Journal of Surgical Oncology* ,2009;99:20–27
- 299 Chamadol N. et al., Accuracy of Spiral CT in Preoperative Staging of Gastric Carcinoma: Correlation with Surgical and Pathological Findings , *J Med Assoc Thai* , 2008; 91 (3): 356-63
- 300 Chen B.-B. et al., Preoperative Diagnosis of Gastric Tumors by Three-dimensional Multidetector Row CT and Double Contrast Barium Meal Study: Correlation with Surgical and Histologic Results, *J Formos Med Assoc* , 2007 , Vol 106 No 11
- 301 Bentrem D. et al., Clinical Correlation of Endoscopic Ultrasonography with Pathologic Stage and Outcome in Patients Undergoing Curative Resection for Gastric Cancer, *Annals of Surgical Oncology* , 2007, 14(6):1853–1859
- 302 Yang D.M. et al., 64 Multidetector-Row Computed Tomography for Preoperative Evaluation of Gastric Cancer: Histological Correlation, *J Comput Assist Tomogr* , 2007;31:98-103
- 303 Chen C.-Y. et al., Gastric Cancer: Preoperative Local Staging with 3D Multi-Detector Row CT—Correlation with Surgical and Histopathologic Results1, *Radiology* , 2007 February, Volume 242: Number 2

- 304 Tan S.-Y. et al., Relationship between preoperative staging by endoscopic ultrasonography and MMP-9 expression in gastric carcinoma, *World J Gastroenterol*, 2007 April 14; 13(14): 2108-2112
- 305 Ozmen M.M. et al., Lymphoscintigraphy in detection of the regional lymph node involvement in gastric cancer, *Ann R Coll Surg Engl*, 2006; 88: 632–638
- 306 Potrc S. et al., Does endoscopic ultrasound staging already allow individual treatment regimens in gastric cancer, *Wien Klin Wochenschr*, 2006, 118 [Suppl 2]: 48–51
- 307 Ganpathi I.S. et al., Endoscopic ultrasonography for gastric cancer Does it influence treatment?, *Surg Endosc*, 2006, 20: 559–562
- 308 Tsendsuren T. et al., Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer, *World J Gastroenterol*, 2006 January 7; 12(1): 43-47
- 309 Ang T.L. et al., Accuracy of endoscopic ultrasound staging of gastric cancer in routine clinical practice in Singapore, *Chinese Journal of Digestive Diseases*, 2006; 7; 191–196
- 310 Arocena M.G. et al., MRI and endoscopic ultrasonography in the staging of gastric cancer, *Rev Esp Enferm Dig*, 2006; 98: 582-590.
- 311 Yun M.Y. et al., Lymph Node Staging of Gastric Cancer Using 18F-FDG PET: A Comparison Study with CT, the journal of nuclear medicine, October 2005, Vol. 46 No. 10
- 312 Kim H.J. et al., Gastric Cancer Staging at Multi-Detector Row CT Gastrography: Comparison of Transverse and Volumetric CT Scanning1, *Radiology*, 2005; 236:879–885
- 313 Shinohara T. et al., Clinical value of multidetector row computed tomography in detecting lymph node metastasis of early gastric cancer, *EJSO*, 2005, 31, 743–748
- 314 Chen J. et al., Improvement in Preoperative Staging of Gastric Adenocarcinoma with Positron Emission Tomography, *Cancer*, 2005;103:2383–90
- 315 Polkowski M. et al., Endosonography Versus Helical Computed Tomography for Locoregional Staging of Gastric Cancer, *Endoscopy*, 2004; 36(7):617-623
- 316 Javaid G. et al., Role of endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric carcinoma, *ANZ J. Surg.*, 2004;74: 108–111
- 317 Habermann C.R. et al., Preoperative Staging of Gastric Adenocarcinoma: Comparison of Helical CT and Endoscopic US1, *Radiology*, 2004; 230:465–471
- 318 Bhandari S. et al., Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology, *Gastrointest Endosc* 2004;59:619-26
- 319 Xi W.-D. et al., Endoscopic ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer: determination of tumor invasion depth, nodal involvement and surgical resectability, *World J Gastroenterol*, 2003;9(2):254-257
- 320 Chen C.H. et al., Preoperative Staging of Gastric Cancer by Endoscopic Ultrasound, *J Clin Gastroenterol*, 2002;35(4):321–327.
- 321 Lee D.H. et al., Spiral CT of gastric carcinoma: Staging and enhancement pattern, *Journal of Clinical Imaging*. 2001. 25:32-37
- 322 Elia F. et al., Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A Prospective study of 107 cases, *Eur.Radiol.*, 2000, 10:1877-1885
- 323 Kim H.S. et al., Preoperative evaluation of gastric cancer: value of spiral CT during gastric arteriography (CTGA), *Abdom Imaging*, 2001, 26:123–130
- 324 Willis S. et al., Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer, *Surg Endosc*, 2000, 14:951-954
- 325 Kang B.C. et al., Value of the dynamic and delayed MR sequence with Gd-DTPA in the T-staging of stomach cancer: correlation with the histopathology, *Abdom Imaging*, 2000, 25:14–24
- 326 Kim A.Y. et al., MRI in staging advanced gastric cancer: is it useful compared with spiral CT? , *J Comput Assist Tomogr.*, 2000 May-Jun;24(3):389-94
- 327 Yang Y. et al., The comparison of miR-155 with computed tomography and computed tomography plus serum amyloid A protein in staging rectal cancer, *journal of surgical research*, 2015, 193:764-771
- 328 Kobayashi H. et al., Diagnostic Performance of Multidetector Row Computed Tomography for Assessment of Lymph Node Metastasis in Patients with Distal Rectal Cancer, *Ann Surg Oncol*, 2015, 22:203–208
- 329 Dar R.A. et al., Pre-operative staging of rectal cancer using multi-detector row computed tomography with multiplanar reformations: Single center experience, *Indian Journal of Cancer*, April–June 2014, Volume 51, Issue 2

- 330 Zhou J. et al., Prediction of Nodal Involvement in Primary Rectal Carcinoma without Invasion to Pelvic Structures: Accuracy of Preoperative CT, MR, and DWIBS Assessments Relative to Histopathologic Findings, *PLoS ONE*, 2014, 9(4): e92779
- 331 Park J.S. et al., Accuracy of Preoperative MRI in Predicting Pathology Stage in Rectal Cancers: Node-for- Node Matched Histopathology Validation of MRI Features, *Dis Colon Rectum* ,2014; 57: 32–38
- 332 Heijnen L.A. et al., Performance of gadofosveset-enhanced MRI for staging rectal cancer nodes: can the initial promising results be reproduced?, *Eur Radiol* ,2014, 24:371–379
- 333 Uçar A. et al., Efficacy of High Resolution Magnetic Resonance Imaging in Preoperative Local Staging of Rectal Cancer, *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy* 2012;22(2): 42-48
- 334 Halefoglu A.M. et al., Accuracy of Thin-Section Magnetic Resonance Imaging With a Pelvic Phased-Array Coil in the Local Staging of Rectal Cancer, *J Comput Assist Tomogr* ,2013;37: 58-64
- 335 Yimei J. et al., A comparison between the reference values of MRI and EUS and their usefulness to surgeons in rectal cancer, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2012; 16: 2069-2077
- 336 Cui C. et al., Quantitative analysis and prediction of regional lymph node status in rectal cancer based on computed tomography imaging, *Eur Radiol* ,2011, 21:2318–2325
- 337 Ravizza D. et al., Linear array ultrasonography to stage rectal neoplasias suitable for local treatment, *Digestive and Liver Disease* ,2011,43: 636– 641
- 338 Lambregts D.M.J. et al., Accuracy of Gadofosveset-enhanced MRI for Nodal Staging and Restaging in Rectal Cancer, *Ann Surg* ,2011;253:539–545
- 339 Kim D.J. et al., Nodal Staging of Rectal Cancer: High-Resolution Pelvic MRI Versus 18F-FDG PET/CT, *J Comput Assist Tomogr* ,2011;35: 531-534
- 340 Kim H. et al., Rectal Cancer: Comparison of Accuracy of Local-Regional Staging with Two- and Three-dimensional Preoperative 3-T MR Imaging 1, *Radiology*, 2010, February, Volume 254: Number 2
- 341 Ju H. et al., Comparison between endoluminal ultrasonography and spiral computerized tomography for the preoperative local staging of rectal carcinoma, *BioScience Trends*. ,2009; 3(2):73-76
- 342 Akasu T. et al., Accuracy of High-Resolution Magnetic Resonance Imaging in Preoperative Staging of Rectal Cancer, *Ann Surg Oncol* ,2009, 16:2787–2794
- 343 Wolberink S.V.R.C. et al., Multislice CT as a Primary Screening Tool for the Prediction of an Involved Mesorectal Fascia and Distant Metastases in Primary Rectal Cancer: A Multicenter Study, *Dis Colon Rectum*, 2009; 52: 928-934
- 344 Juchems M.S. et al., Value of MDCT in Preoperative Local Staging of Rectal Cancer for Predicting the Necessity for Neoadjuvant Radiochemotherapy, *Fortschr Röntgenstr* ,2009; 181: 1168–1174
- 345 Kim Y.-W. et al., Factors Related to Preoperative Assessment of the Circumferential Resection Margin and the Extent of Mesorectal Invasion by Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer: A Prospective Comparison Study, *World J Surg* ,2009, 33:1952–1960
- 346 Halefoglu A.M. et al., Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer, *World J Gastroenterol* ,2008 June 14; 14(22): 3504-3510
- 347 Tateishi U. et al., Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for nodal staging of rectal cancer, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* ,2007, 34:1627–1634
- 348 Yano H. et al., Prediction of lateral pelvic node involvement in low rectal cancer by conventional computed tomography, *British Journal of Surgery* ,2007; 94: 1014–1019
- 349 Stassburg J. et al., Optimised surgery (so-called TME surgery) and high-resolution MRI in the planning of treatment of rectal carcinoma, *Langenbecks Arch Surg* ,2007, 392:179–188
- 350 Kim J.C. et al., Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging, *The American Journal of Surgery* ,2006, 192: 89–97
- 351 Maor Y. et al., Endoscopic ultrasound staging of rectal cancer: Diagnostic value, before and following chemoradiation, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* ,2006, 21, 454–458
- 352 Ferri M. et al., Pre-operative assessment of extramural invasion and sphincteral involvement in rectal cancer by magnetic resonance imaging with phased-array coil, *Colorectal Disease*, 2005, 7, 387–393

- 353 Burton S. et al., MRI identified prognosis features of tumors in distal sigmoid,rectosigmoid and upper rectum: Treatment with radiotherapy and chemotherapy, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*,2006, Vol. 65, No. 2, pp. 445–451
- 354 Oberholzer K. et al., Local Staging of Rectal Carcinoma and Assessment of the Circumferential Resection Margin With High- Resolution MRI Using an Integrated Parallel Acquisition Technique, *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING*, 2005,22:101–108
- 355 Kim C.K. et al., Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging, *Eur Radiol* ,2006, 16: 972–980
- 356 Matsuoka H. et al., MRI Diagnosis of Mesorectal Lymph Node Metastasis in Patients with Rectal Carcinoma. What is the Optimal Criterion?, *ANTICANCER RESEARCH*, 2004, 24: 4097-4102
- 357 Branagan G. et al., Can Magnetic Resonance Imaging Predict Circumferential Margins and TNM Stage in Rectal Cancer?, *Dis Colon Rectum*, 2004; 47: 1317–1322
- 358 Bali C. et al., Assessment of local stage in rectal cancer using endorectal ultrasonography (EUS), *Tech Coloproctol* (2004) 8:S170–S173
- 359 Matsuoka H. et al., A Prospective comparison between multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of rectal carcinoma, *The American Journal of Surgery* 185 ,2003, 556–559
- 360 Mackay S.G. et al., Assessment of the accuracy of transrectal ultrasonography in anorectal neoplasia, *British Journal of Surgery* ,2003; 90: 346–350
- 361 Hsieh P.-S. et al., Comparing Results of Preoperative Staging of Rectal Tumor Using Endorectal Ultrasonography and Histopathology, *Chang Gung Med J*, 2003;26:474-8
- 362 Gagliardi G. et al., Preoperative Staging of Rectal Cancer Using Magnetic Resonance Imaging With External Phase-Arrayed Coils, *Arch Surg.* ,2002;137:447-451
- 363 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*,2011;155:529–36
- 364 Higgins J.P.T. and Thompson S.G., Quantifying heterogeneity in a meta-analysis, *Statist. Med.* 2002; 21:1539–1558
- 365 Sgourakis G. et al., Detection of lymph node metastases in esophageal cancer, *Expert Rev. Anticancer Ther.*,2011, 11(4), 601–612
- 366 Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wang KK, Affi A, Allen M, Deschamps C, Miller D, Salomao D, Wiersema MJ, Impact of EUS guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* ,2011, 53: 751–757
- 367 Jin H, Qiao F, Chen L, Lu C, Xu L, Gao X, Serum metabolomic signatures of lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma, *J Proteome Res.* ,2014 Sep 5;13(9):4091-103
- 368 Liu T, Yang M, Yang S, Ge T, Gu L, Lou G, Metastasis-associated protein 1 is a novel marker predicting survival and lymph nodes metastasis in cervical cancer., *Hum Pathol.* 2013 Oct;44(10):2275-81
- 369 Polkowski M., Endosonographic staging of upper intestinal malignancy, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*,2009, 23 649–661
- 370 Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 73(6): 1122-1134
- 371 Davies AR, Deans DA, Penman I, Plevris JN, Fletcher J, Wall L, et al. The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer. *Dis Esophagus*2006;19(6):496-503
- 372 Meining A, Dittler HJ, Wolf A, Lorenz R, Schusdzarra V, Siewert JR, et al. You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut*2002 May;50(5):599-603
- 373 Yasuda I, Tsurumi H, Omar S, Iwashita T, Kojima Y, Yamada T, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. *Endoscopy*2006 Sep;38(9):919-24
- 374 Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*1997 Apr;112(4):1087-95
- 375Li B, Zheng P, Zhu Q, Lin J., Accurate preoperative staging of gastric cancer with combined endoscopic ultrasonography and PET-CT., *Tohoku J Exp Med.* 2012;228(1):9-16
- 376 Huang K.H. et al., The correlation between miRNA and lymph node metastasis in gastric cancer, *Biomed Res Int.*, 2015;2015:543163

- 377 Morita H, Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, Akasaka Y, Nishimura C, Igarashi Y, Miki K, Ishii T. Histopathological predictor for regional lymph node metastasis in gastric cancer, *Virchows Arch.* 2009 Feb;454(2):143-51
- 378 Ma Y, Li YF, Wang T, Pang R, Xue YW, Zhao SP, Identification of proteins associated with lymph node metastasis of gastric cancer, *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014 Oct;140(10):1739-49
- 379 Al-Sukhni E. et al., Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category, Lymph Node Metastases, and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients with Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis, *Ann Surg Oncol* ,2012, 19:2212–2223
- 380 Marijnen CAM, Nagtegaal I.D., Klein Kranenbarg E, et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2001;7:1976–1984.
- 381 Bellin MF, Roy C, Kinkel K, et al. Lymph node metastases: safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles initial clinical experience. *Radiology* 1998; 207:799 –808
- 382 Ohlsson L, Hammarström ML, Israelsson A, Näslund L, Oberg A, Lindmark G, Hammarström S., Biomarker selection for detection of occult tumour cells in lymph nodes of colorectal cancer patients using real-time quantitative RT-PCR., *Br J Cancer.* 2006 Jul 17;95(2):218-25

## Danksagung

*Ich möchte Herrn Prof. Vallböhrer für eine herausragende Betreuung danken.  
Außerdem danke ich Herrn Prof. Krieg für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.*

*Für die Anregungen danke ich meinem Eltern  
Dr. Heinz Christian Rieband und Dr. Gabriele Luise Rieband.*