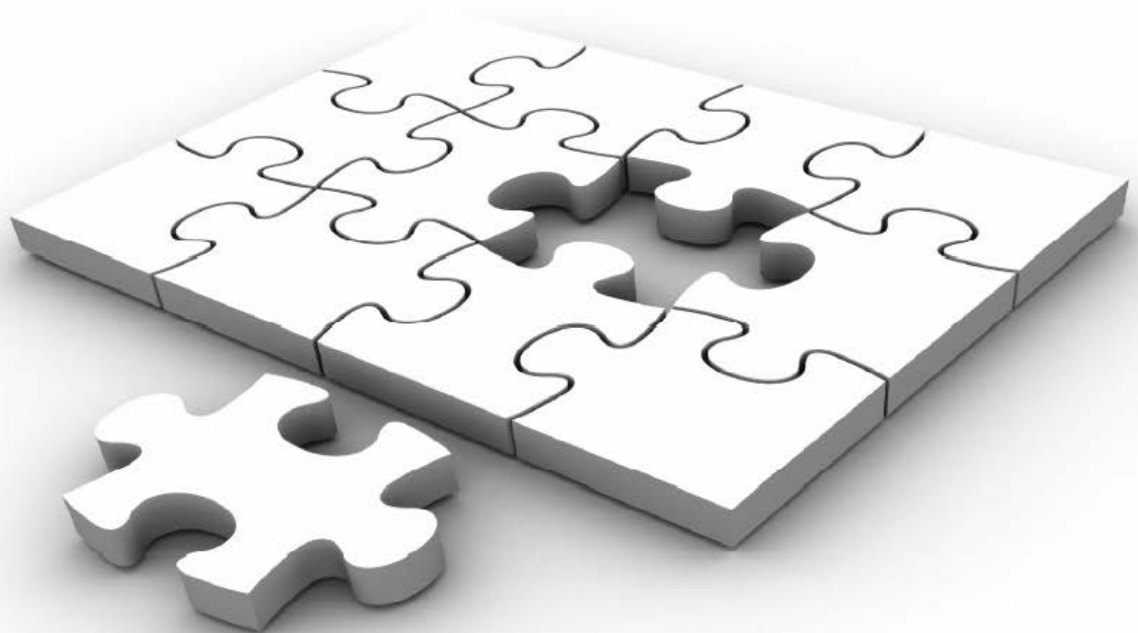


# Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Magenkarzinom

Version 1.01 – September 2011



© 2011 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin



# Impressum

## **Auftraggeber**

PD Dr. Markus Möhler, Johannes Gutenberg Universität Mainz

Leitlinienkoordinator der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs

## **Titel**

*Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Magenkarzinom*

## **Autoren/Bearbeitung**

- Dr. Monika Nothacker, MPH, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin
- Dipl. Soz. Thomas Langer, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin
- Dana Rütters, Informationswissenschaftlerin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin
- Beate Weikert, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin
- Dr. Susanne Weinbrenner, MPH, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin

## **Anschrift des Herausgebers**

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)  
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108  
10623 Berlin

Tel.: 030 4005-2500

E-Mail: [mail@azq.de](mailto:mail@azq.de)

Internet: <http://www.azq.de>

DOI: 10.6101/AZQ/000059

# Inhaltsverzeichnis

<b>Impressum</b> .....	<b>1</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>7</b>
<b>Hintergrund und Auftrag</b> .....	<b>11</b>
<b>Teil 1: Stellenwert des Stagings mit Computertomografie im Vergleich zu einem Staging mit Röntgenthorax und Sonografie bei Patienten mit primärem Magenkarzinom</b> .....	<b>12</b>
1.1 Hintergrund .....	13
1.2 Fragestellung .....	13
1.3 Methodik .....	13
1.3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	13
1.3.2 Literaturrecherche: Datenbanken und Suchstrategien .....	13
1.3.3 Zielgrößen .....	14
1.3.4 Bewertung der Evidenz .....	14
1.4 Ergebnisse .....	15
1.4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche .....	15
1.4.2 Aufbereitete Evidenz .....	17
1.4.3 Evidenz von Einzelstudien .....	20
1.5 Fazit .....	24
1.6 Evidenztabelle .....	26
1.6.1 Eingeschlossene Studien .....	26
1.6.2 Ausgeschlossene Studien .....	48
1.7 Literatur .....	50
<b>Teil 2: Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie bei Karzinomen des Magens im Stadium T2N0</b> .....	<b>54</b>
2.1 Hintergrund .....	55
2.2 Fragestellung .....	55
2.3 Methodik .....	55
2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien: .....	55
2.3.2 Literaturrecherche: Datenbanken und Suchstrategien .....	56
2.3.3 Leitlinien .....	56
2.3.4 Zielgrößen .....	56
2.3.5 Bewertung der Evidenz .....	56
2.4 Ergebnisse .....	57
2.4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche .....	57
2.4.2 Aufbereitete Evidenz .....	58
2.4.3 Evidenz von Einzelstudien .....	60

---

2.5	Fazit.....	63
2.6	Evidenztabellen .....	64
2.6.1	Eingeschlossene Studien .....	64
2.6.2	Ausgeschlossene Studien .....	75
2.7	Literatur .....	76
<b>Teil 3: Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Magenkarzinom.....</b>		<b>78</b>
3.1	Hintergrund.....	79
3.2	Fragestellung .....	79
3.3	Methodik .....	79
3.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien: .....	79
3.3.2	Literaturrecherche: Datenbanken und Suchstrategien.....	80
3.3.3	Zielgrößen .....	80
3.3.4	Bewertung der Evidenz .....	80
3.4	Ergebnisse.....	81
3.4.1	Ergebnisse der Literaturrecherche .....	81
3.4.2	Aufbereitete Evidenz .....	82
3.4.3	Evidenz von Einzelstudien .....	83
3.5	Fazit.....	86
3.6	Evidenztabellen .....	88
3.6.1	Eingeschlossene Studien .....	88
3.6.2	Ausgeschlossene Studien .....	103
3.7	Literatur .....	106
<b>Anhang.....</b>		<b>110</b>

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in PubMed und Embase	16
Tabelle 2:	Leitlinien	26
Tabelle 3:	Aufbereitete Evidenz zum Staging beim Magenkarzinom	28
Tabelle 4:	Primärliteratur zum T- und N-Staging	34
Tabelle 5:	Studien zum M-Staging (Detektion von Fernmetastasen)	39
Tabelle 6:	Ausgeschlossene Reviews aus der systematischen Literaturrecherche zum Staging beim Magenkarzinom	48
Tabelle 7:	Ausgeschlossene Einzelstudien aus der systematischen Literaturrecherche zum Staging beim Magenkarzinom	49
Tabelle 8:	Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in PubMed und Embase	58
Tabelle 9:	Leitlinien	64
Tabelle 10:	Systematische Reviews/Metaanalysen	66
Tabelle 11:	Primärliteratur	70
Tabelle 12:	Ausgeschlossene Reviews aus der systematischen Literaturrecherche zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Magenkarzinom	75
Tabelle 13:	Ausgeschlossene Volltexte aus der systematischen Literaturrecherche zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Magenkarzinom	75
Tabelle 14:	Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in PubMed und Embase	81
Tabelle 15:	Leitlinien	88
Tabelle 16:	Systematische Reviews	90
Tabelle 17:	Primärliteratur	94
Tabelle 18:	Ausgeschlossene Reviews aus der systematischen Literaturrecherche zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Magenkarzinom	103
Tabelle 19:	Ausgeschlossene Volltexte aus der systematischen Literaturrecherche zu neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Magenkarzinom	104

# Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoro-Uracil
ACP	American College of Physicians
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin
CBM	Chinese Biomedical Literature Database
CEUS	Contrast-enhanced ultrasound (Kontrastmittelultraschall)
CJFD	Chinese Journal Full-text Database
CSJD	Chinese Scientific Journal Full-text Database
CT	Computertomografie
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
Embase	Excerpta Medica Database
EUS	endoskopischer Ultraschall (Syn. Endosonografie)
FDG	Fluordesoxyglucose
FNA	Feinnadel-Aspiration
FNAC	Feinnadel-Aspirations-Cytologie
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
LK	Lymphknoten
MDCT	Multi-Detektor-Computertomografie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomografie
PET	Positronenemissionstomografie
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

---

ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristic-Kurve (Grenzwertoptimierungskurve)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNM	Tumor, Nodes (Lymphknoten), Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer
US	Ultraschall
WHO	World Health Organization

---

---

# Zusammenfassung

## I Hintergrund und Auftrag

Die Erstellung einer S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms wurde als eines der ersten Projekte des Leitlinienprogramms Onkologie (Träger: Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF)) auf den Weg gebracht.

Im Rahmen der Leitlinienerstellung wurde das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) durch den Koordinator der S3-Leitlinie beauftragt, einen Evidenzbericht zu drei Fragestellungen aus den Bereichen Diagnostik und Therapie zu erstellen.

## II Fragestellungen

Zu folgenden Fragestellungen erfolgten systematische Evidenzrecherchen und Evidenzbewertungen:

1. Welchen Stellenwert hat das Staging mit CT im Vergleich zu einem Staging mit Röntgenthorax und Sonografie bei Patienten mit primärem Magenkarzinom?
2. Welche Studienergebnisse liegen zu Nutzen bzw. Risiken einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Magenkarzinomen T2N0 vor?
3. Welchen Stellenwert hat die neoadjuvante Radiochemotherapie beim Magenkarzinom?

## III Methodik

Für jede Fragestellung erfolgte eine systematische Literaturrecherche von 01.01.2000 bis 09.2009 (Recherchen erfolgten zwischen 4.9. und 15.9.) in den folgenden Datenbanken:

- PubMed (Internetportal der National Library of Medicine) (<http://www.pubmed.org>);
- Embase (Excerpta Medica Database) (Internetportal des Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information) (<http://www.dimdi.de>)
- Datenbanken der Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com>).

Es erfolgte ein Abstract- und Volltextscreening. Eingeschlossen wurden für alle Fragestellungen systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, die Studien mit Patienten mit primärem Adenokarzinom des Magens oder primärem Karzinom des gastroösophagealen Übergangs beinhalteten.

Für Fragestellung 1 wurden zusätzlich Primärstudien jeglichen Studiendesigns mit mindestens 50 Patienten eingeschlossen, die Aspekte des TNM-Stagings untersuchten. Für Fragestellung 2 und 3 wurden zusätzlich kontrollierte Primärstudien zur Intervention „neoadjuvante Chemotherapie“ (Fragestellung 2) oder „neoadjuvante Radiochemotherapie“ (Fragestellung 3) eingeschlossen. Für jede Fragestellung wurden prospektiv weiterhin Ausschlusskriterien festgelegt.



Die Studien wurden mit den Evidenzbewertungssystemen nach SIGN und nach Oxford bewertet.

Die zu untersuchenden Zielgrößen wurden ebenfalls prospektiv festgelegt. Für Fragestellung 1 waren dies die Testgüteparameter Sensitivität, Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert, für die Fragestellungen 2 und 3 die Endpunkte Remission, Progression, kurative Resektion, Rezidivfreiheit, Überleben und Nebenwirkungen.

#### IV Ergebnisse und Fazit

##### Teil 1: Ergebnisse und Fazit zum Staging mit Computertomografie im Vergleich zu einem Staging mit Röntgenthorax und Sonografie

###### *Zum T- Staging*

In der aggregierten Evidenz bis 2006 werden für das T-Staging Raten richtig erkannter T-Stadien von 65-92,1 % (Median 85 %) aufgrund der Endosonografie und von 77-89 % (Median 83,3 %) für die CT-Untersuchung ausgewiesen. Für die neueren Studien beträgt die diagnostische Testgüte richtig erkannter T-Stadien 61-94 % für die Endosonografie und 73-92 % für die CT- Untersuchung. Durch 3D-CT konnte in einer Studie die CT-Testgüte von 73 % auf 89 % richtiger T-Kategorien gesteigert werden.

###### *Zum N-Staging*

Für das N-Staging zeigen die Ergebnisse der aggregierten Evidenz bis 2008 für die CT-Untersuchung eine Sensitivität von 62,5 %-91,9 % (Median 80 %) und eine Spezifität von 50-78,9 % (Median 77,8 %). Nur in einer Einzelstudie aus der Update-Recherche werden Angaben zu Sensitivität und Spezifität des N-Staging beim CT gemacht: diese betragen 86,3 % und 76,2 %. Demgegenüber weist die Endosonografie in der aggregierten Evidenz eine im Median schlechtere Sensitivität von 16,7 % bis 96,8 % (Median 68 %) auf, bei jedoch höherer Spezifität von 48,8 %-100 % (Median 84,6 %). Zu Sensitivität und Spezifität der EUS liegen keine Angaben aus der Recherche nach Einzelstudien ab 2008 vor. Mit der Abdomensonografie wurden v. a. bezüglich der Sensitivität schlechtere Werte erreicht als mit der EUS.

###### *Zum M-Staging*

Die Ergebnisse aggregierter Evidenz bis 2000 zeigen keine eindeutige Überlegenheit der CT-Untersuchung gegenüber der Abdomensonografie für die Detektion von Lebermetastasen. Die Unterschiede zwischen Spiral-CT versus Nicht-Spiral-CT zeigten sich nicht als statistisch signifikant.

Die Studien ab 2000 zeigen für die CT-Untersuchung eine Sensitivität von 45 %-100 % (Median 89,9 %) und eine Spezifität von 86,5 %-99 % (Median 90,5 %) für die Entdeckung von Lebermetastasen, dabei konnte in einer Studie der Vorteil einer Schichtdicke von 1 mm versus 10 mm gezeigt werden. In einer weiteren Studie zeigte sich unter Einsatz von 3D-Rekonstruktion eine verbesserte diagnostische Güte für die Detektion von Fernmetastasen generell.

Für die Sonografie weist die Abdomensonografie eine Sensitivität von 71,4 % für die Erkennung von Lebermetastasen auf und für EUS + FNAC eine Sensitivität von 92 %. Die Spezifität wird nur in der Studie EUS + FNAC mit 100 % angegeben.

Supraklavikuläre Lymphknoten konnten durch Sonografie + FNAC richtiger diagnostiziert werden als durch CT. In Bezug auf Peritonealmetastasen werden für das CT eine Sensitivität von 6 %-100 % (Median 50,6 %) sowie eine Spezifität von 60-100 % berichtet und für die EUS eine Sensitivität von 60,7 %-100 % (Median 75 %) sowie eine Spezifität von 99,4 %-100 % (zum Teil in Kombination mit FNAC).

Die diagnostische Sicherheit des TNM-Stagings scheint für Tumore des ösophagogastralen Übergangs und große Tumoren (> 2 cm bzw. > 5 cm) erschwert.

### Fazit

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen keine eindeutige Überlegenheit der CT-Untersuchung gegenüber (endo-)sonographischen Verfahren für T- und N-Staging. In Bezug auf die Erkennung von Fernmetastasen erreichten weder Sonografie noch CT in den Studien eine durchgehend ausreichende diagnostische Treffsicherheit, um präoperativ die Operabilität sicher festzulegen. Studien zu neueren technischen Entwicklungen (z. B. 3D-CT, kontrastverstärkte Sonografie) deuten darauf hin, dass diese Verfahren die diagnostische Testgüte erhöhen können.

Bei der Beurteilung der Evidenz sind die jeweiligen diagnostischen Kriterien und die Untersucherabhängigkeit (auch bei CT-Untersuchung) zu beachten. Dementsprechend müssen Qualitätskriterien für die Durchführung und Befundung der Untersuchungen festgelegt werden.

Aufgrund der Gesamtergebnisse scheint ein Staging-Algorithmus CT-Endosonografie ebenso wie ein Staging-Algorithmus Endosonografie-CT anwendbar.

### Teil 2: Ergebnisse und Fazit zu Nutzen bzw. Risiken einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Magenkarzinomen des Stadiums T2N0

Zur Fragestellung einer neoadjuvanten Chemotherapie beim Magenkarzinom wurden drei systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen und vier RCTs eingeschlossen. Lediglich eine der Primärstudien weist eine ausreichende Powerkalkulation auf. In dieser Studie wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des 5-Jahres-Überlebens um ca. 13% (36% vs 23%;  $p < 0,004$ ) mit neoadjuvanter Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Operation erreicht, bei nicht signifikantem Anstieg der Morbidität. Eine Schwäche der Studie ist die ungenügende Charakterisierung der Primärtumoren im Hinblick auf das Tumorstadium. In den Quellen aggregierter Evidenz wurde unter Einbeziehung weiterer Primärstudien für die neoadjuvante Chemotherapie beim Magenkarzinom insgesamt keine signifikante Verbesserung hinsichtlich Morbidität und Mortalität nachgewiesen. Der Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie beim Magenkarzinom wird demzufolge nicht außerhalb von Studien empfohlen.

In einem systematischen Review, der sich mit Tumoren des gastroösophagealen Übergangs beschäftigt, wird eine neoadjuvante Chemotherapie für diese Tumoren empfohlen, wenn sie fortgeschritten sind. Hierzu werden die Ergebnisse der oben genannten Primärstudie herangezogen sowie Studienergebnisse, die vorwiegend bei Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus erzielt wurden. Von diesen wies eine Studie bei Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie ein signifikant verbessertes Überleben nach (16,6 vs 13,3 Mo  $p = 0,004$  unter neoadjuvanter Chemotherapie). Eine weitere Studie, die nur als Abstract vorlag, zeigte

ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil (medianes Überleben 54 vs 22 Monate,  $p < 0,002$ ), eine dritte Studie wies jedoch keine signifikanten Unterschiede auf.

Die Beantwortung der Frage nach einer Indikationsstellung der neoadjuvanten Therapie bei der spezifischen Gruppe der Patienten mit lokal begrenzten T2N0-Tumoren ist aufgrund der vorliegenden Daten nicht möglich, da diese Patientengruppe nicht gesondert ausgewiesen wurde.

### **Fazit**

Da T2-Tumore und nodal-negative Tumore lediglich postoperativ ausgewiesen wurden und als Subgruppe nur jeweils ca. ein Drittel der untersuchten Karzinome ausmachen, liegt für eine Beurteilung des Nutzens einer neoadjuvanten Therapie bei T2N0-Tumoren aus methodischer Sicht keine ausreichende Datengrundlage vor. Zur Beantwortung der Frage sind ggf. weitere klinische Studien mit hochwertiger präoperativer Diagnostik erforderlich, in denen Karzinome präoperativ nach cT- und cN-Kategorie klassifiziert sind.

Eine neoadjuvante Chemotherapie wird weder für T2N0 Magenkarzinome noch für Karzinome des gastroösophagealen Übergangs empfohlen.

### **Teil 3: Ergebnisse und Fazit zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Magenkarzinom**

Eingeschlossen wurden fünf Quellen aggregierter Evidenz und 11 Primärstudien, davon nur ein RCT. In zwei systematischen Übersichtsarbeiten wurden für den Recherchzeitraum bis 2000 keine RCTs zu der Fragestellung identifiziert.

Die Autoren einer Metaanalyse von 2008 zeigen für Adenokarzinome des Ösophagus aus den vorliegenden RCTs sowohl für die zusätzlich präoperative Chemotherapie (eine Studie) als auch für die zusätzliche präoperative Radiochemotherapie (drei Studien, davon zwei aus Subgruppenanalysen berücksichtigt) einen statistisch signifikanten Effekt in Bezug auf die Senkung der Mortalität (Hazard Ratio für präoperative Chemotherapie 0,78 [95 % KI 0,64-0,95], Hazard Ratio für die Radiochemotherapie 0,75 [95 % KI 0,59-0,95], Überlebensvorteil nach zwei Jahren betrug jeweils 7%; die relative Risikoreduktion 22 % und 25 %). Die Autoren empfehlen für Karzinome des ösophagogastralen Übergangs für Stadium II und III eine präoperative Chemotherapie. Die präoperative Radiochemotherapie wird nicht empfohlen. Als Begründung wird eine Unsicherheit in Bezug auf eine höhere Rate an Nebenwirkungen gegeben. Zwei andere systematische Reviews von 2006 und 2007 beziehen sich ausschließlich auf das Magenkarzinom und beschrieben für diese Fragestellung insgesamt eine ungenügende Evidenz bzw. (noch) keine konkrete Indikationsstellung.

An Primärstudien zur Fragestellung liegt unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien der bereits in der Metaanalyse eingeschlossene RCT vor, dessen Ergebnisse nicht valide sind, da die erforderliche Patientenzahl nicht erreicht wurde. In diesem RCT wird die neoadjuvante Chemotherapie für Karzinome vom Siewert-Typ I-III als Standard vorausgesetzt, d. h. die Radiochemotherapie wird gegen diesen Standard getestet. Der RCT zeigt Verbesserungen für zwei Surrogatparameter (pN0 + pathologische Komplettremission) und einen Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben. Die vorliegenden Fallserien erlauben aufgrund der unterschiedlichen applizierten Radiochemotherapie-Schemata, der mangelnden Kontrollgruppen und der kleinen Fallzahlen keine valide Aussage bezüglich des

Einsatzes der neoadjuvanten Radiochemotherapie im Hinblick auf große Karzinome des übrigen Magens.

### **Fazit**

Auf Basis der vorliegenden Daten ist keine Empfehlung zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Magenkarzinom gerechtfertigt. Dies gilt insbesondere unter Berücksichtigung der Progressionsraten unter Therapie und der beschriebenen Nebenwirkungen (einschließlich Todesfällen), wobei die Rate an Nebenwirkungen sowohl von der eingesetzten Chemotherapiedosis als auch von der Strahlendosis sowie von der zeitlichen Abfolge der Therapien abhängig ist.

## Hintergrund und Auftrag

Die Erstellung einer S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms wurde als eines der ersten Projekte im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie auf den Weg gebracht.

Im Rahmen der Leitlinienerarbeitung wurde das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin durch den Koordinator der S3-Leitlinie beauftragt, einen Evidenzbericht zu drei Fragestellungen aus den Bereichen Diagnostik und Therapie zu erstellen.

## **Teil 1: Stellenwert des Stagings mit Computertomografie im Vergleich zu einem Staging mit Röntgenthorax und Sonografie bei Patienten mit primärem Magenkarzinom**

## 1.1 Hintergrund

Die Testgüte bildgebender Diagnostik zur Beurteilung der lokalen und distanten Tumorausdehnung ist im Hinblick auf die Frage der Resektabilität von entscheidender Bedeutung. Verschiedene Verfahren werden z. T. konkurrierend eingesetzt.

## 1.2 Fragestellung

Im Rahmen der Erstellung der S3-Leitlinie zum Magenkarzinom wurde folgende Schlüsselfrage formuliert:

„Welchen Stellenwert hat das Staging mit CT im Vergleich zu einem Staging mit Röntgenthorax und Sonografie?“

## 1.3 Methodik

### 1.3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

#### a) Einschlusskriterien

- Patientenkollektiv: Patienten mit primärem (histologisch gesichertem) Adenokarzinom des Magens oder primären Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs
- Studientypen: Einschluss von Studien jeglichen Studiendesigns mit mindestens 50 Patienten zum TNM-Staging
- Intervention und Vergleichsintervention: Computertomografie (vorzugsweise ‚Multi-detector-Row‘-CT), abdominale Sonografie, endoskopische Sonografie, Röntgenthorax
- Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch, Italienisch

#### b) Ausschlusskriterien

- Patientenkollektiv: überwiegend Patienten mit Ösophaguskarzinom einschließlich Siewert I, Patienten mit rezidiviertem Karzinom
- Studientypen: Einzelfallberichte
- Intervention: PET, PET-CT, MRT
- Doppelpublikationen (Dubletten)

Als Referenzstandard wurde die histologische bzw. zytologische Diagnosesicherung festgelegt.

### 1.3.2 Literaturrecherche: Datenbanken und Suchstrategien

Folgende Datenbanken wurden für die systematische Suche genutzt:

- PubMed (Internetportal der National Library of Medicine)  
(<http://www.pubmed.org>);

- Embase (Excerpta Medica Database) (Internetportal des Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information)  
(<http://www.dimdi.de>)
- Datenbanken der Cochrane Library  
(<http://www.thecochranelibrary.com>).

Folgende Suchstrategie wurde gewählt:

- für PubMed:
  - Suche nach systematischen Reviews/Metaanalysen (Suchstrategie I):  
(gastric OR stomach OR gastroesophageal) AND (cancer OR adenocarcinoma) AND ((endoscopic AND ultrasound) OR (endoscopic AND ultrasonography) OR EUS OR endosonography OR (computed AND tomography) OR CT OR CAT OR MDCT) AND ((systematic AND review) OR metaanalysis OR meta-analysis)
  - Suche nach Primärliteratur (Suchstrategie II):  
(gastric OR stomach OR gastroesophageal) AND (cancer OR adenocarcinoma) AND (ultrasound OR sonography OR ultrasonography OR (endoscopic AND ultrasound) OR (endoscopic AND ultrasonography) OR EUS OR endosonography OR (computed AND tomography) OR CT OR CAT OR MDCT) AND (staging OR metastasis OR metastases)
- für Embase:
 

(gastric OR stomach OR gastroesophageal) AND (cancer OR adenocarcinoma) AND (ultrasound OR sonography OR ultrasonography OR (endoscopic AND ultrasound) OR (endoscopic AND ultrasonography) OR EUS OR endosonography OR (computed AND tomography) OR CT OR CAT OR MDCT) AND (staging OR metastasis OR metastases)
- für die Cochrane Library:
 

(gastric OR stomach OR gastroesophageal) and (cancer OR adenocarcinoma) and (endoscopic Ultrasound OR EUS OR endosonography OR computed OR CT OR MDCT)

### **Berücksichtigung von Leitlinien**

Da eine separate Leitlinienrecherche für die S3-Leitlinie zum Magenkarzinom bereits erfolgt war, wurde auf eine Leitlinienrecherche für die Evidenzberichte verzichtet.

Berücksichtigt sind im Folgenden die Empfehlungen der drei Quell-Leitlinien (KCE 2008 (Belgien), SIGN 2006 (Schottland) und FNCLCC 2004 (Frankreich)) [1-3] zum Thema.

### **1.3.3 Zielgrößen**

Folgende Zielgrößen wurden geprüft:

Sensitivität, Spezifität; positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert.

### **1.3.4 Bewertung der Evidenz**

Die vorliegenden Studien wurden zunächst mit dem Evidenzgraduierungs-System nach SIGN bewertet [4]. Dabei ist zu beachten, dass das SIGN-Schema nicht explizit auf

Diagnose-Studien ausgerichtet ist. Da Diagnosestudien zum Ziel haben, diagnostische Verfahren zu vergleichen und zu werten, wurde ein LoE von 2 dann vergeben, wenn zwei verschiedene Verfahren miteinander verglichen wurden – ähnlich einer Kohortenstudie. Studien, die nur ein diagnostisches Verfahren analysierten, erhielten bei retrospektivem Studiendesign eine Bewertung mit 3. Prospektive Fallserien wurden mit 2-3 bewertet, ebenso wie retrospektive vergleichende Studien. Da nach Fertigstellen der Berichte die Festlegung des Evidenzgraduierungssystems auf das Oxford-System erfolgte, wurden die entsprechenden Evidenzgrade ergänzt (siehe Anhang 7.1).

## 1.4 Ergebnisse

### 1.4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

#### *Recherche in den Datenbanken der Cochrane Library*

Folgende Ergebnisse wurden in der Cochrane Library erzielt:

Cochrane Reviews: n = 36, andere Reviews n = 2 (DARE-Datenbank). Nach Abstract-Screening und Ausschluss der Dubletten zu den in Pubmed identifizierten Reviews/Metaanalysen wurde keiner der Reviews aus der Recherche in der Cochrane Library als relevant gewertet.

#### *Recherche in den Datenbanken PubMed und Embase*

Die Suche in Pubmed erfolgte zunächst nach aufbereiteter Evidenz mit Suchstrategie I. Für das T- und N-Staging konnten jeweils hochwertige systematische Reviews identifiziert werden, es erfolgte für T- und N-Staging deshalb eine Update-Recherche ausgehend vom Rechercheschlussdatum der Reviews: 08/06 für das T-Staging, 07/08 für das N-Staging.

Für das M-Staging erfolgte die Suche nach Primärliteratur ab 01/2000.

Für Suchstrategie II wurde für die Treffer in Pubmed ein Titel- und ein Abstract-Screening durchgeführt. Studien mit weniger als 50 Patienten wurden anhand des Abstracts ausgeschlossen.

Für die Treffer in Embase wurde im ersten Schritt nur ein Titel-Screening durchgeführt. Soweit anhand der Titel beurteilbar, wurden Reviews ohne Ausweis einer systematischen Suchstrategie beim Titel-Screening ausgeschlossen. Potentiell relevante Titel wurden im Volltext bestellt. Bei den im Volltext bestellten Embase-Treffern wurden, wenn vorhanden, im nächsten Schritt die Abstracts geprüft.



Tabelle 1: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in PubMed und Embase

<b>a. Recherche in PubMed</b>	
<b>PubMed-Gesamtergebnisse Suchstrategie I</b> (systematische Reviews/Metaanalysen) 1.1.2000-15.9.2009	n = 53
Nach Screening der Abstracts geprüfte Volltexte systematisch aufbereiteter Evidenz	n = 8
Eingeschlossene systematische Reviews/Metaanalysen	n = 4
<b>PubMed-Gesamtergebnisse Suchstrategie II</b> 1.1.2000-20.9.2009	n = 1413
Ausgewählte Abstracts	n = 146
Nach Screening der Abstracts geprüfte Volltexte	n = 38
Eingeschlossene Volltexte	n = 28
Davon systematische Reviews	n = 1
Davon Einzelstudien	n = 27
<b>b. Recherche in Embase</b>	
Embase-Ergebnisse gesamt 1.1.2000-22.9.2009	n = 1076
Ergebnisse nach Dubletten-Abgleich mit PubMed	n = 645
Ausgewählte Titel	n = 20
Nach Screening der Abstracts geprüfte Volltexte	n = 8
Davon Reviews	n = 5
Davon eingeschlossens systematische Reviews/Metaanalysen	n = 0
Einzelstudien	n = 3
Einzelstudien, die die Einschlusskriterien erfüllen	n = 2
Embase-Ergebnisse gesamt 1.1.2000-22.9.2009	n = 1076

## 1.4.2 Aufbereitete Evidenz

### **Empfehlungen der Quell-Leitlinien**

In den Leitlinien [1-3] wird die CT-Untersuchung (mit i.v. Kontrast und Magendistension) als Standard empfohlen und in den beiden neueren Leitlinien [2; 3] die Endosonografie bei kurativer Intention zur weiteren Differenzierung des Tumors.

### **Systematische Reviews**

Von neun Quellen aufbereiteter Evidenz zum Thema wurden nach Volltextesichtung n = 5 eingeschlossen. Zur Begründung der ausgeschlossenen Arbeiten siehe Tabelle 6.

Von den eingeschlossenen Reviews/Metaanalysen behandeln vier ausschließlich oder in einem spezifischen Abschnitt die Entität Magenkarzinom [5-8] und ein Review bezieht sich auf gastrointestinale Karzinome generell [9]. Alle Reviews gaben eine systematische Suchstrategie mit Nennung der Datenbanken und der Suchbegriffe sowie Ein- und Ausschlusskriterien an.

### *Zum T-Staging*

Kwee et Kwee publizierten 2007 [5] einen systematischen Review zum lokalen Staging (= Bestimmung der T-Kategorie) beim Magenkarzinom. Sie verglichen die bildgebenden Verfahren endoskopischer Ultraschall (Endosonografie - EUS), Computertomografie und Magnetresonanztomografie.

Eingeschlossen wurden Publikationen bis August 2006. Aufgrund der prospektiv festgelegten, stringenten Einschlusskriterien wurden aus den Jahren 1990-2006 n = 23 Studien zum endoskopischen Ultraschall, n = 5 zur Computertomografie (nur ‚Multidetector-Row‘-Computertomografie eingeschlossen) und n = 3 zur Magnetresonanztomografie (Ergebnisse hier nicht aufgeführt) berücksichtigt. Die Autoren bewerteten die methodische Güte der eingeschlossenen Serien mit einer Liste aus 13 Kriterien zur internen und externen Validität, die sich an die Kriterien der Cochrane Group für systematische Reviews zu diagnostischen Tests anlehnt. Keine der Studien wurde in Bezug auf die interne und die externe Validität mit der vollen Punktzahl bewertet. Lediglich eine Studie verglich den endoskopischen Ultraschall direkt mit dem Multidetector-CT. Das methodische Niveau der Studien ist insgesamt als mäßig-moderat einzuschätzen.

Die Studien zur Endosonografie weisen eine diagnostische Güte („diagnostic accuracy“) von 65 %-92,1 % (Median 85 %) auf. Die Überschätzung der T-Kategorie liegt zwischen 2,0 % und 25 % (median 10,6 %), eine Unterschätzung der T-Kategorie wird in 1,5 %-12,2 % (median 7,6 %) angegeben. Die Sensitivität für die korrekte Diagnose einer Serosa-Beteiligung ist im Median 93,2 %, die Spezifität im Median 88,1 %.

Ergänzend sind Informationen aus der Metaanalyse von Puli et al., 2008 [7] zur Testgüte der Endosonografie zu nennen, die mit einer systematischen Suche bis 2006 überwiegend die gleichen Studien analysieren wie Kwee et Kwee, 2007 [5]. Die Autoren zeigen stratifiziert nach T-Kategorie, dass die Sensitivität für die Erkennung der T4-Kategorie im Vergleich zur T1-Kategorie höher ist. Bei einer weiteren Stratifizierung in drei Publikationszeiträume wird evident, dass sich seit den frühen 90er Jahren die Sensitivität für die T1-Kategorie im Mittel verbesserte, nicht jedoch für die anderen T-Kategorien.

Van Vliet et al., 2007 [8] geben in ihrer Arbeit (systematische Suche bis 2006) eine gepoolte diagnostische Güte („diagnostic accuracy“) der EUS für die T-Kategorien insgesamt von 80 % an. Die Stratifizierung nach Jahr der Publikation, Journal (Impact Factor) oder Studiengröße (kleiner oder größer 60 Patienten) korrelierte nicht statistisch signifikant mit der Testgüte.

Für die Studien zur Computertomografie weisen Kwee et Kwee, 2007 [5] eine diagnostische Güte („diagnostikc accuracy“) von 77 %-88,9 % aus, im Median 83,3 %. Die Überschätzung der T-Kategorie liegt zwischen 7,3 %-16 % (im Median bei 9,4 %), die Unterschätzung bei 0-8,6 % (median 6,7 %). Die Sensitivität für eine korrekte Diagnose der Beteiligung der Serosa ist 90 % im Median, die Spezifität 93,6 %. Eine Stratifizierung nach T-Stadien wird bei Kwee et Kwee, 2007 [5] nicht vorgenommen.

Zusammenfassend erreicht die Endosonografie im Vergleich zum ‚Multidetector-Row‘-CT eine vergleichbare diagnostische Güte in Bezug auf die korrekte präoperative Diagnose der T-Kategorie bzw. der Serosa-Beteiligung. Die Ergebnisse der endosonographischen Untersuchungen weisen dabei eine etwas höhere Variabilität auf als die CT-Untersuchungen.

### *Zum N-Staging*

In Bezug auf die bildgebende Festlegung des Lymphknotenstatus (= Vergabe der N-Kategorie) kommen Kwee et Kwee, 2009 [6] in einem weiteren systematischen Review zu einem gleichlautenden Ergebnis in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Testgüte der bildgebenden Verfahren Ultraschall und Computertomografie.

Die systematische Recherche für Studien zum Lymphknotenstatus erfolgte bis Juli 2008. Es wurden neben Studien zur Endosonografie auch Studien zur Abdomensonografie, dem CT sowie zum MRT, FDG-PET und FDG-PET-CT analysiert. Hier werden nur die Ergebnisse der nach prospektiv festgelegten Kriterien eingeschlossenen Studien zu Endosonografie (n = 30), Abdomensonografie (n = 6) und ‚Multidetector-Row‘-CT (n = 10) dargestellt.

Die identifizierten Studien wurden wiederum nach den 13 Kriterien für interne und externe Validität methodisch bewertet, für jedes Verfahren lagen Studien hoher wie auch niedriger methodischer Güte vor. Es wurde jeweils geprüft, ob die Testgüteparameter von Studien hoher methodischer Qualität von denen niedriger methodischer Qualität abwichen. Dies war jedoch für die genannten Verfahren Abdomensonografie, Endosonografie und ‚Multidetector-Row‘-CT nicht der Fall.

Die Sensitivität der Abdomensonografie (verwendete Schallkopffrequenz 3,5-6,9 Mhz) liegt im Median bei 39,9 % (12,2 %-80,0 %), die Spezifität bei 65,3 %-100 % (Median 81,8 %). Für die Erkennung suspekter Lymphknoten gibt es bisher keine einheitlichen Kriterien, sondern es werden in Bezug auf die Größe der Lymkhknoten bzw. die Sonomorphologie heterogene Kriterien angewendet. Bei den erzielten Testgüteergebnissen sind die unterschiedlichen sonographischen Kriterien für suspekter Lymphknoten zu beachten. Eine hohe Spezifität wurde bei einem cut-off des Längsdurchmessers von > 1 cm erreicht, eine hohe Sensitivität bei einem cut-off > 5 mm.

Die Sensitivität der Endosonografie (verwendete Schallkopffrequenz 5-20 Mhz, vorwiegend 7,5 und 12 Mhz) variiert zwischen 16,7 % und 96,8 % (Median 70,8 %), die Spezifität zwischen 48,4 % und 100 % (Median 84,6 %). Die beste Testgüte wurde mit ‚Radial-Array‘-Echo-Endoskopen mit einer Frequenz von 7,5 und 12 Mhz erreicht, wenn die Echogenität

bzw. das Verhältnis von Längs- zu Querdurchmesser der untersuchten Lymphknoten als Kriterium für einen suspekten Lymphknoten herangezogen wurde.

Puli et al., 2008 [7] differenzieren in ihrer Analyse nach N1- und N2-Kategorie und bestimmen eine gepoolte Sensitivität von 58,2 % bzw. 64,8 % und eine gepoolte Spezifität von 87,2 % und 92,4 %. Auch wenn gezeigt wird, dass die Testgüte bei ausgedehntem Lymphknotenbefall besser ist, reichen die Werte auch hier nicht für eine verlässliche Bestimmung aus.

Van Vliet et al., 2007 [8] geben in ihrer Analyse eine gepoolte Sensitivität von 68 % (0 %-97 %) und eine gepoolte Spezifität von 86 % für das EUS N-Staging an. Die Stratifizierung nach Jahr der Publikation, Journal (Impact Factor) oder Studiengröße (kleiner oder größer 60 Patienten) korrelierte in der Aufarbeitung von van Vliet et al., 2007 [8] nicht statistisch signifikant mit der Testgüte.

Die Sensitivität der CT-Untersuchung variiert zwischen 62,5 % und 91,9 % (median 80 %), die Spezifität wurde mit 50 %-78,9 % (median 77,8 %) angegeben. Für diese Studien wurde überwiegend ein Lymphknotendurchmesser > 8 mm als Positivitätskriterium angegeben.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit keinem der drei bildgebenden Verfahren eine durchgehend hohe Sensitivität und Spezifität erreicht wird. Die Sensitivität liegt beim CT im Median höher, jedoch wird im Vergleich zur Endosonografie eine im Median niedrigere Spezifität erreicht. Umgekehrt verhält es sich bei den sonographischen Verfahren. Dabei weisen die endosonographischen Untersuchungen im Median eine wesentlich höhere Sensitivität auf als die Abdomensonografie.

#### *Zum M-Staging*

Für die Diagnostik von Fernmetastasen wurde kein systematischer Review speziell zum Magenkarzinom identifiziert. Im Folgenden werden die Ergebnisse einer Metaanalyse von 2002 [9] dargestellt, in der bildgebende Verfahren für die Diagnose von Lebermetastasen aufgrund gastrointestinaler Karzinome analysiert werden. Der Metaanalyse liegt eine systematische Literaturrecherche von 1985-2000 zugrunde.

Auch hier wurden prospektiv Einschlusskriterien an die Studien angelegt. Berücksichtigt wurden neun Studien zur externen Sonografie, 25 Studien zum CT, 11 Studien zum MRT und neun Studien zum PET. Die gepoolte Sensitivität der Diagnosen ist nicht signifikant unterschiedlich für Sonografie und CT (66 % versus 70 %). Auch die Rate falsch-positiver Befunde ist – bei jeweils breiter Streuung – vergleichbar. Bei einer hohen Spezifität von mindestens 85 % ist die Sensitivität der CT-Untersuchung höher (72 %) als die der Sonografie (55 %). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Damit ist zumindest für die Studien bis 2000 keine Überlegenheit der CT-Untersuchung gegenüber der Abdomensonografie für die Diagnostik von Lebermetastasen belegt.

Für die Endosonografie liegt eine Auswertung von vier Studien von Puli et al., 2008 [7] vor. Diese Studien wurden zwischen 1993 und 1996 publiziert. Sie zeigen eine gepoolte Sensitivität für die Detektion von Fernmetastasen von 73,2 % und eine gepoolte Spezifität von 88,6 %. Der Metaanalyse ist die Metastasenlokalisation nicht zu entnehmen.

In Bezug auf die Beurteilung bildgebender Verfahren für die Diagnose von Peritonealmetastasen oder Lungenmetastasen wurden in den Quellen aggregierter Evidenz keine spezifischen Daten identifiziert.

### **1.4.3 Evidenz von Einzelstudien**

#### ***Studien- und Publikationsqualität***

Eingeschlossen wurden acht Studien zum T- oder N-Staging und 19 Studien zum M-Staging. Zu den ausgeschlossenen Studien siehe Tabelle 7.

#### ***Studienqualität – methodische Bewertung***

Von den vorliegenden Studien sind sechs prospektive, konsekutive Kohortenstudien, d. h. es werden zwei bildgebende Verfahren verglichen [10-15]. Diese Studien wurden mit einem Evidenzgrad von 2+ bewertet.

Prospektive Fallserien – ohne Vergleich mit einem anderen bildgebenden Verfahren – wurden ebenso wie retrospektive nicht konsekutive jedoch vergleichende Studien mit einem Evidenzgrad von 2-3 bewertet, dies traf für sieben Studien zu [16-22]. Mit einem Evidenzgrad von 3 wurden retrospektive Fallserien und Studien bewertet, in denen der Referenzstandard nicht durchgängig angewendet wurde.

#### ***Vergleich der Intervention mit einem Referenzstandard***

In den eingeschlossenen Studien ist der Referenzstandard in der Regel die histologische Sicherung, für Aszites auch die zytologische Sicherung. Dieser Referenzstandard ist bei drei Studien nicht durchgängig eingehalten [22-25].

#### ***Publikationsqualität***

Die Publikationsqualität der eingeschlossenen Studien ist insgesamt als mäßig einzustufen.

In der Mehrzahl der Studien ist die sogenannte ‚Diagnostic Accuracy‘ in Prozent angegeben, d. h. die Rate richtig positiver und negativer Befunde insgesamt. Angaben zur Sensitivität und zur Spezifität sind nicht in allen Studien explizit ausgewiesen, weiterhin fehlen häufig Konfidenzintervalle.

#### ***Inhaltliche Ergebnisse***

##### **Gruppe untersuchter Patienten**

In die Studien sind überwiegend Patienten mit Magenkarzinom eingeschlossen. Bei Barbour et al., 2007 [26] sind ausschließlich Patienten mit Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs eingeschlossen, ebenso bei Heeren et al., 2004 [27] und bei van Vliet et al., 2007 [22] dort wurden zusätzlich Ösophaguskarziome untersucht.

##### **Eingesetzte Techniken**

Bei den Studien kommt überwiegend das ‚Multidetector-Row‘-CT (4-16 Row) zum Einsatz.

Eine eigene Gruppe von Studien bilden diejenigen, in denen verschiedene CT-Techniken verglichen werden: Spiral-CT versus Multidetector-Row oder Multidetector-Row versus 3D CT [13; 16; 18]. Die CT-Untersuchungen erfolgten grundsätzlich mit Magendistension und Gabe von i.v. Kontrastmittel.

Die Endosonografie wurde mit 7,5 Mhz und 12 Mhz fast ausschließlich mit radiären Schallköpfen durchgeführt. Für die Abdomensonografie wurden Schallköpfe mit 3,5-6 Mhz verwendet. In einer Studie wurde eine kontrastmittelverstärkte Sonografie eingesetzt [24].

#### *Zum T-Staging*

Es konnte eine Studie aus 2009 identifiziert werden, die EUS mit einem ‚Multidetector-Row‘-CT verglich (n = 448) [10]. Zu beachten ist, dass bei 88 % der Patienten T1-Tumore diagnostiziert wurden und bei 89 % kein Lymphknotenbefall nachzuweisen war. Die diagnostische Testgüte von CT und EUS für das T-Staging war vergleichbar mit einer korrekten T-Kategorie von 92 % (CT) und 94 % (EUS). Bei der korrekten Diagnose von tumorfreien Lymphknoten zeigte sich ein positiver Trend für die EUS mit 90,1 % gegenüber der CT-Untersuchung von 83,6 %. Gründe für ein Understaging (Diagnose einer zu niedrigen T-Kategorie) waren bei beiden Verfahren die Lokalisation des Tumors im oberen Magendrittel sowie Karzinome > 2 cm.

Es wurden weiterhin 3 Studien zu Bildgebung mit CT im Hinblick auf die Testgüte für das T-Staging ausgewertet [12; 13; 21]. Die Rate richtiger T-Kategorien lag jeweils zwischen 73 % und 74 %. Chen, C.Y. et al., 2007 [13] konnten durch Einsatz einer 3D-Rekonstruktion eine statistisch signifikante Steigerung der Testgüte von 73 % auf 89 % ( $p < 0,001$ ) erreichen.

Drei weitere Studien zur Bildgebung mit EUS gaben die Rate richtig diagnostizierter T-Kategorien mit 61 % bis 85,7 % an [26; 28; 29]. Die schlechteste Testgüte für die EUS findet sich bei Ang et al., 2006 [29] hier wurden nur Karzinome des ösophagogastralen Übergangs ausgewertet.

#### *Zum N-Staging*

Im Hinblick auf die Festlegung des Nodal-Status gaben – ab August 2008 – zwei Studien Ergebnisse zur CT-Untersuchung an [10; 21]. Die Rate richtiger Diagnosen (d. h. richtig erkannter positiver und negativer Befunde) lag bei 75,2 % [10] und 83,6 % [21]. Die Sensitivität für das N-Staging ist nur bei Yan et al., 2009 [21] angegeben und betrug 86,2 % bei einer Spezifität von 76,2 %.

Zur EUS konnten in Bezug auf das N-Staging nur Angaben aus einer Studie entnommen werden [10]. Die Rate richtiger Diagnosen lag bei 83,6 %.

#### *Zum M-Staging*

Es wurden insgesamt 20 Studien zum M-Staging eingeschlossen.

#### *Leber- oder Weichteilmetastasen*

Es wurden zwei Vergleichsstudien identifiziert, in denen die Erkennung von Lebermetastasen bei Patienten mit Magenkarzinom untersucht wird [15; 24]. In der Studie von Singh et al., 2009 [15] werden die Verfahren CT (Spiral-CT 10 mm Schichtdicke) und Endosonografie plus Feinnadelpunktion (FNAC) verglichen. Bei einer Prävalenz von 19,7 %

(26/132) Patienten mit Lebermetastasen zeigte die EUS + FNAC eine diagnostische Genauigkeit („diagnostic accuracy“) von 98 % und die CT-Untersuchung wies 92 % richtige Diagnosen („diagnostic accuracy“) aus. Die Sensitivität war für EUS + FNAC 92 % und für CT 96 %, die Spezifität für EUS + FNAC 100 % und für CT 96 %. Der positive Trend für EUS + FNAC in Bezug auf die Treffsicherheit der Diagnosestellung ist nicht statistisch signifikant.

Piscaglia et al., 2007 [24] verglichen die Abdomensonografie mit der CT-Untersuchung. Bei n = 109 Patienten mit einer hohen Prävalenz von Lebermetastasen (59,6 %) wies die CT-Untersuchung mit 90,8 % eine signifikant höhere Sensitivität auf als die Abdomensonografie (76,9 %). Bei Anwendung von kontrastverstärkter Sonografie konnte die Sensitivität allerdings auf 95,4 % erhöht werden. Eine Schwäche der Studie ist, dass nur in wenigen Fällen eine histologische Sicherung der in der Bildgebung diagnostizierten Metastasen erfolgte, da die CT-Untersuchung auch als Referenzstandard benutzt wurde. Die Verbesserung der Sensitivität durch kontrastverstärkte Sonografie kann demzufolge nur Hinweischarakter haben.

Drei der Studien zur CT-Untersuchung weisen Detektionsraten für Lebermetastasen aus [16; 20; 30].

Blackshaw et al., 2005 [16] zeigen für die CT-Untersuchung mit einer Schichtdicke von 1 mm eine verbesserte Sensitivität zur Erkennung von Lebermetastasen im Vergleich zu einer Schichtdicke von 10 mm (80 % versus 45 %) bei fast gleichbleibender Spezifität mit 90 % bzw. 91 %. Shinohara et al., 2005 [20] weisen bei einer Prävalenz von 5,3 % Lebermetastasen (6/112) eine 100%ige Sensitivität für die Lebermetastasen aus, die Spezifität ist nicht angegeben. D’Elia et al., 2000 [30] geben bei einer Prävalenz von 6,5 % (7/107) eine Sensitivität von 87,5 % und eine Spezifität von 99 % an.

Cereceda Perez et al., 2002 [17] geben ohne Angabe der Metastasenlokalisierung eine Sensitivität von 88,9 % (95 % KI: 56-98) und eine Spezifität von 86,5 % (95 % KI: 72-94) für die Erkennung von Fernmetastasen an. Kim et al., 2009 [18] erreichten mit 3D-Rekonstruktion eine statistisch signifikant bessere diagnostische Testgüte für die Erkennung von Weichteilmetastasen als mit einer konventionellen CT-Untersuchung.

Es wurden keine Studien zur Endosonografie identifiziert, die die Erkennung von Lebermetastasen untersuchten. Liao et al., 2004 [31] erreichten mit der Abdomensonografie (3,5 -6 Mhz) eine Sensitivität von 71,4 % für Lebermetastasen. Die Sensitivität für Kolon- oder Duodenummetastasen war dagegen deutlich schlechter.

Zur Detektion von suspekten supraklavikulären bzw. Halslymphknoten wurden zwei Studien identifiziert [22; 23]. Van Vliet et al., 2007 [22] verglichen an einem Kollektiv mit 37 % Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs die Sonografie (mit 7 Mhz) plus Feinnadelaspiration (FNAC) mit der CT-Untersuchung zur Erkennung supraklavikulärer Metastasen. Bei einer Prävalenz von 6 % wurde für die CT-Untersuchung eine Sensitivität von 25 % erreicht gegenüber 72 % bei Sonografie plus FNAC. Die Spezifität der CT-Untersuchung betrug 99 % versus 100 % bei Sonografie plus FNAC.

Bhatia et al., 2009 [23] werteten Halssonografien + Feinnadelaspirationen aus (Untersuchung mit 5-12 bzw. bis 13 Mhz linearen Schallköpfen), die bei Patienten mit histologisch gesichertem Magenkarzinom durchgeführt wurden. Bei einer Prävalenz von 3 % metastasierter Halslymphknoten (7/233) erreichte die Kombination der Sonografie plus Feinnadelbiopsie eine diagnostische Treffsicherheit von 85,7 %.

### *Peritonealmetastasen*

Die Korrelation des Aszitesnachweises mit einer Peritonealkarzinose wurde sowohl für die CT- als auch für die EUS-Untersuchung in Studien untersucht. Yajima et al., 2006 [32] wiesen in der CT-Untersuchung bei 15,3 % der Patienten Aszites (gleich welchen Volumens) nach. Die Sensitivität, aufgrund dieses Befunds Peritonealmetastasen zu detektieren, betrug 50,6 %, die Spezifität 96,8 %. Chang et al., 2005 [33] fanden eine Korrelation zwischen dem Volumen des Aszites und der Nachweisrate von Peritonealkarzinose. Bei Aszites bis 50 ml war der Anteil an Patienten mit Peritonealkarzinose nur 25 %, bei einer Aszitesmenge von 300 ml jedoch hatte jeder Patient eine Peritonealkarzinose (Sensitivität 100 %). 9,5 % der Patienten mit Peritonealkarzinose wiesen keinen Aszites auf.

Für die EUS fanden Sultan et al., 2008 [25] bei Nachweis von (low volume) Aszites ohne Nachweis sonstiger Fernmetastasen (6,5 %) eine Sensitivität von 75 % für Nachweis von organüberschreitendem Wachstum bzw. Kategorie M1.

Chu et al., 2004 [34] geben bei Aszites-Nachweis in der EUS eine Sensitivität von 60,7 % und eine Spezifität von 99,4 % für eine Peritonealkarzinose an. Chen et al., [35] erreichten bei einer Prävalenz von 39 % Peritonealmetastasen für die EUS eine Sensitivität und Spezifität von 100 % für den Nachweis von Peritonealkarzinose bei Aszitesdiagnose, d. h. die Diagnose Aszites in der EUS bedeutete in jedem Fall auch, dass eine Peritonealkarzinose vorlag.

Ohne Angaben bezüglich Aszites werden für die CT-Untersuchung in den Studien weiterhin folgende Angaben zur Testgüte für Peritonealkarzinose gemacht: Sensitivität 6-76 % (median 40 %), Spezifität 91,6-100 %.

Für die EUS-Untersuchung geben Willis et al., 2000 [36] 75 % Sensitivität und 100 % Spezifität zum Nachweis einer Peritonealkarzinose an.

### ***Abhängigkeit der Testgüte vom Untersucher***

Die Abhängigkeit der Testgüte der CT vom Untersucher wird bei Blackshaw et al., 2005 [16] thematisiert, der eine Steigerung der Testgüte bei einem Befunder im Zeitverlauf nachweist (Stratifizierung erste 25 Pat./letzte 25 Pat. bei insgesamt n = 100).

Auch Barry et al., 2002 [11] zeigen in einer prospektiven Fallserie eine fünfmal höhere Sensitivität für die Diagnose von Metastasen aufgrund der CT-Untersuchung, wenn diese von einem Spezialisten aus einem multidisziplinären Team befundet wurde. Für die Erkennung von Fernmetastasen insgesamt wurde eine Sensitivität von 25 % erreicht im Vergleich zu 5 % bei Befundung durch einen Nicht-Spezialisten. Die Spezifität war mit 95 % und 93 % vergleichbar hoch.

Für die sonographischen Untersuchungen fand sich keine Studie zu dieser Fragestellung.



## 1.5 Fazit

### *Zum T-Staging*

In der aggregierten Evidenz bis 2006 werden für das T-Staging Raten richtig erkannter T-Stadien von 65-92,1 % (Median 85 %) aufgrund der Endosonografie und von 77-89 % (Median 83,3 %) für die CT-Untersuchung ausgewiesen. Für die neueren Studien beträgt die diagnostische Testgüte richtig erkannter T-Stadien 61-94 % für die Endosonografie und 73-92 % für die CT-Untersuchung. Durch 3D-CT konnte in einer Studie die CT-Testgüte von 73 % auf 89 % richtiger T-Kategorien gesteigert werden.

### *Zum N-Staging*

Für das N-Staging zeigen die Ergebnisse der aggregierten Evidenz bis 2008 für die CT-Untersuchung eine Sensitivität von 62,5 %-91,9 % (Median 80 %) und eine Spezifität von 50-78,9 % (Median 77,8 %). Nur in einer Einzelstudie aus der Update-Recherche werden Angaben zu Sensitivität und Spezifität des N-Staging beim CT gemacht: diese betragen 86,3 % und 76,2 %. Demgegenüber weist die Endosonografie in der aggregierten Evidenz eine im Median schlechtere Sensitivität von 16,7 % bis 96,8 % (Median 68 %) auf, bei jedoch höherer Spezifität von 48,8 %-100 % (Median 84,6 %). Zu Sensitivität und Spezifität der EUS liegen keine Angaben aus der Recherche nach Einzelstudien ab 2008 vor. Mit der Abdomensonografie wurden v. a. bezüglich der Sensitivität schlechtere Werte erreicht als mit der EUS.

### *Zum M-Staging*

Die Ergebnisse aggregierter Evidenz bis 2000 zeigen keine eindeutige Überlegenheit der CT-Untersuchung gegenüber der Abdomensonografie für die Detektion von Lebermetastasen. Die Unterschiede zwischen Spiral-CT versus Nicht-Spiral-CT zeigten sich nicht als statistisch signifikant.

Die Studien ab 2000 zeigen für die CT-Untersuchung eine Sensitivität von 45 %-100 % (Median 89,9 %) und eine Spezifität von 86,5 %-99 % (Median 90,5 %) für die Entdeckung von Lebermetastasen, dabei konnte in einer Studie der Vorteil einer Schichtdicke von 1 mm versus 10 mm gezeigt werden. In einer weiteren Studie zeigte sich unter Einsatz von 3D-Rekonstruktion eine verbesserte diagnostische Güte für die Detektion von Fernmetastasen generell.

Für die Sonografie weist die Abdomensonografie eine Sensitivität von 71,4 % für die Erkennung von Lebermetastasen auf und für EUS + FNAC eine Sensitivität von 92 %. Die Spezifität wird nur in der Studie EUS + FNAC mit 100 % angegeben.

Supraklavikuläre Lymphknoten konnten durch Sonografie + FNAC richtiger diagnostiziert werden als durch CT. In Bezug auf Peritonealmetastasen werden für das CT eine Sensitivität von 6 %-100 % (Median 50,6 %) sowie eine Spezifität von 60-100 % berichtet und für die EUS eine Sensitivität von 60,7 %-100 % (Median 75 %) sowie eine Spezifität von 99,4 %-100 % (zum Teil in Kombination mit FNAC).

Die diagnostische Sicherheit des TNM-Stagings scheint für Tumore des ösophagogastralen Übergangs und große Tumoren (> 2 cm bzw. > 5 cm) erschwert.

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen keine eindeutige Überlegenheit der CT-Untersuchung gegenüber (endo-)sonographischen Verfahren für T- und N-Staging. In Bezug auf die Erkennung von Fernmetastasen erreichten weder Sonografie noch CT in den Studien eine durchgehend ausreichende diagnostische Treffsicherheit, um präoperativ die Operabilität sicher festzulegen. Studien zu neueren technischen Entwicklungen (z. B. 3D-CT, kontrastverstärkte Sonografie) deuten darauf hin, dass diese Verfahren die diagnostische Testgüte erhöhen können.

Bei der Beurteilung der Evidenz sind die jeweiligen diagnostischen Kriterien und die Untersucherabhängigkeit (auch bei CT-Untersuchung) zu beachten. Dementsprechend müssen Qualitätskriterien für die Durchführung und Befundung der Untersuchungen festgelegt werden.

Aufgrund der Gesamtergebnisse scheint ein Staging-Algorithmus CT-Sonografie ebenso wie ein Staging-Algorithmus Sonografie-CT anwendbar.

## 1.6 Evidenztabelle

### 1.6.1 Eingeschlossene Studien

#### a) Aufbereitete Evidenz: Quell-Leitlinien

Tabelle 2: Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
KCE, 2008 [3]	In patients with gastric cancer, CT scan of the chest and abdomen with IV contrast and gastric distension with oral contrast or water should be performed routinely. The liver should at least be imaged in the arterial and portal venous phase.	n.a.	1C	
	Endoscopic ultrasonography with or without fine-needle aspiration cytology can be considered in patients to be treated with curative intent based on clinical presentation and/or CT.		1C	
	The following examinations can be considered for specific indications (as explained in the text above): PET scan, Magnetic Resonance Imaging, laparoscopy.		1C	
SIGN, 2006 [2]	In patients with oesophageal or gastric cancer CT scan of the chest and abdomen with intravenous contrast and gastric distension with oral contrast or water should be performed routinely. The liver should be imaged in the portal venous phase.	B	2++  4	Guidance on Commissioning Cancer Services, 2001 Kamel, 2004 Gollub, 2005
	Patients with oesophageal or oesophagogastric junction cancers who are candidates for any curative therapy should have their tumours staged with endoscopic ultrasound +/- fine needle aspiration.	B	1+ 2++	Kelly et al., 2001 Vazquez-Sequeiros et al., 2004

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
FNCLCC, 2004 [1]	<p>Die Wertigkeit der Sonografie ist nicht ausreichend, um ihre systematische Verwendung im Rahmen der Primär- und Ausbreitungsdiagnostik von Adeno-Ca. des Magens zu empfehlen.</p> <p>Das MRT scheint dem CT (Evidenzlevel C) nicht überlegen zu sein und hat eine Bedeutung in der lokoregionären Diagnostik.</p> <p>Die diagnostische Wertigkeit des Barium- Breischluck ist mittelmäßig im Vergleich zur Endosonografie, aber entsprechend der Meinung der Experten kann diese Untersuchung für die topographische Lokalisation des Tumors sinnvoll sein.</p> <p>Der Stellenwert der PET in der Therapie des Magenkarzinoms muss in prospektiven Studien festgelegt werden.</p> <p>Das Thorax – CT scheint indiziert bei cardialer Beteiligung zur Identifikation paraösophagealer LK im unteren Mediastinum (Expertenmeinung)</p> <p>Die untersucherabhängige Abdomensonografie wird durch das CT ergänzt im Rahmen der primären Ausbreitungsdiagnostik. Sie kann einen Stellenwert behalten in der Charakterisierung von hepatischen Läsionen, die im CT nicht definiert werden können.</p>	n. a.	C	<p>Akahoshi, 1991  Botet, 1991  Caletti, 1993  Dittler, 1993  Grimm, 1993  Hunerbein, 1996  Massari, 1996  Murata, 1988  Perng, 1996  Saito, 1991  Shimizu, 1994  Tio, 1989  Ziegler, 1993  Mancino, 2000  Willis, 2000  Tseng, 2000</p>

## b) Aufbereitete Evidenz: Systematische Reviews/Metaanalysen

Tabelle 3: Aufbereitete Evidenz zum Staging beim Magenkarzinom

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach SIGN und nach Oxford (in Klammern)	Literaturbelege
Systematischer Review	Kwee et Kwee, 2009 [6]	systematische Recherche in Pubmed/Embase bis 07/2008 Referenzstandard: ausschließlich postoperative pathologische Diagnosesicherung Nur Studien zu Adenokarzinomen und die Erstellung einer 2 x 2 Kreuztabelle ermöglichen wurden berücksichtigt. Nur englischsprachige Artikel berücksichtigt. Ausschluss von Studien zu Karzinomen spezifischer Magenregionen (gastroösophagealer Übergang) sowie mit < 10 Patienten	Diagnostische Güte von abdominalem Ultraschall, Endosonografie, MDCT, MRT, FDG-PET und FDG-PET/CT zur Bestimmung des <b>Lymphknotenstatus</b> (N- Staging) beim Magenkarzinom	Keine der untersuchten Technologien zeigt konsistent gute Ergebnisse bzgl. Sensitivität und Spezifität. <b>Abdominaler Ultraschall (6 Studien 1996-2006):</b> Sensitivität: Schwach (< 60 %) bis hoch ( $\geq$ 80 %), Spezifität: Schwach (< 60 %) bis hoch ( $\geq$ 80 %) <b>Endosonografie (30 Studien, 1990- 2008):</b> Sensitivität: Schwach (< 60 %) bis hoch ( $\geq$ 80 %), Spezifität: Schwach (< 60 %) bis hoch ( $\geq$ 80 %) <b>MDCT (10 Studien, 2003-2008)</b> Sensitivität: Moderat (60 %-80 %) bis hoch ( $\geq$ 80 %), Spezifität: Schwach (< 60 %) bis hoch ( $\geq$ 80%) <b>MRT (3 Studien, 2000-2006)</b> Sensitivität: Schwach (< 60 %) bis hoch ( $\geq$ 80 %), Spezifität: Schwach (< 60 %) bis hoch ( $\geq$ 80 %) <b>FDG-PET (4 Studien, 1998-2006)</b> Sensitivität: Schwach (< 60 %) bis Moderat (60 %-80 %), Spezifität: hoch ( $\geq$ 80 %) <b>FDG-PET/CT (1 Studie, 2008)</b> Sensitivität: 54,7 % (95 % KI 42,6-66,3) Spezifität: 92,9 % (95 % KI 68,5-98,7)	Ergebnisse der Studien wurden aufgrund von methodischen Schwächen der Studien und Heterogenität der Studienprotokolle nicht gepoolt. Nur englischsprachige Literatur berücksichtigt. Verschiedene Referenzstandards in den Studien verwendet.  Für die Bewertung der Studien nach der Oxford- Klassifikation wurde die Heterogenität der Studiendesigns berücksichtigt. Deshalb sind in der Bewertung die LoEs der Einzelstudien angegeben	2-3  (2b-3b)	<b>AbdomUltra:</b> Ozmen, 2006 Liao, 2004 Lee, 2001 Düx, 1997 Kim, 1997 Stell, 1996 <b>Endosono:</b> Lok, 2008 Bentrem, 2007 Tan, 2007 Arocena, 2006 Ganpathi, 2006, Tsendsuren, 2006 Potrc, 2006 Ang, 2006 Polkowski, 2004 Bhandari, 2004 Javaid, 2004 Habermann, 2004 Xi, 2003 Chen, 2002 Willis, 2000 Tseng, 2000 Mancino, 2000 Akahoshi, 1998 Hunerbein, 1998 Wang, 1998 Hamada, 1998 Hunerbein, 1996 Francois, 1996 Perng, 1996

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach SIGN und nach Oxford (in Klammern)	Literaturbelege
							Smith, 1993 Ziegler, 1993 Grimm, 1993 Dittler und Siewert, 1993 Botet, 1991 Tio, 1990 <b>MDCT</b> Kim, 2008 Chamadol, 2008 Yang, 2008 Chen, 2007 Chen, 2007 Yang, 2007 Kim, 2005 Shinohara, 2005 Bhandari, 2004 Stabile lanora, 2003 <b>MRT:</b> Arocena, 2006 Kim, 2000 Kang, 2000 <b>FDG-PET</b> Mukai, 2006 Yun, 2005 Tian, 2004 Yeung, 1998 <b>FDG-PET/CT</b> Yang, 2008

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach SIGN und nach Oxford (in Klammern)	Literaturbelege
Meta- analyse	Puli et al., 2008 [7]	systematischer Review und Metaanalyse in Medline, Pubmed, Ovid journals, Cumulative Index for Nursing & Allied Health Literature, ACP journal club, DARE, International Pharmaceutical Abstracts, old Medline, Medline nonindexed citations, OVID Healthstar, and Cochrane Control Trial Registry. Suchbegriffe: endoscopic ultrasound, EUS, ultrasound, gastric cancer, nodal invasion, staging, surgery, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value. Suchzeitraum bis 2006, Studien prospektiv oder konsekutiv	Diagnostische Güte der Endosonografie zum Staging (TNM) beim Magenkarzinom	<p><b>T-Kategorie (22 Studien)</b> gepoolte Sensitivität und Spezifität (1986-2006): T1: Sens. 88,1 % (95 % KI: 84,5-91,1) Spez. 100 % (95 % KI: 99,7-100) T2: Sens. 82,3 % (95 % KI: 78,2-86,0) Spez: 95,6 % (95 % KI: 94,4-96,6) T3: Sens: 89,7 % (95 % KI: 87,1-92,0) Spez: 94,7 % (95 % KI: 93,3-95,9) T4 Sens: 99,2 % (95 % KI: 97,1-99,9) Spez: 96,7 % (95 % KI: 95,7-97,6)</p> <p>Chi<sup>2</sup>-Heterogenitätstest für gepoolte Werte jeweils p &gt; 0,1 Random-Modell mit ähnlichen Werten</p> <p>gepoolte Sensitivität und Spezifität in 3 Zeiträumen (1986-1994, 1995- 1999, 2000-2006): Sensitivität/Spezifität verbesserte sich statistisch signifikant nur für die Erkennung der T1-Kategorie, nicht für T-Kategorie gesamt</p> <p><b>N-Kategorie: (22 Studien)</b> N1: Sens: 58,2 % (95 % KI: 53,5-62,8) Spez: 87,2 % (95 % KI: 89,9-94,4) N2: Sens: 64,9 % (95 % KI: 53,5-62,8) Spez: 92,4 % (95 % KI: 89,9-94,4)</p> <p>Chi<sup>2</sup>-Heterogenitätstest für gepoolte Werte jeweils p &gt; 0,1 Random-Modell mit ähnlichen Werten</p> <p><b>M-Kategorie (4-Studien mit</b></p>		2-3 (3a)	Grimm, 1993 Francois, 1996 Shimizu, 1994 Dittler, 1993 Ziegler, 1993 Botet, 1991 XiWD, 2003 Caletti, 1993 Akahoshi, 1991 Tio, 1989 Massari, 1996 Saito, 1991 Murata, 1988 Hunerbein, 1996 Perng, 1996 Tio, 1989 Tio, 1986 Shimoyama, 2004 Willus, 2000 Rosch, 1992 Javaid, 2004 Lee, 2005

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach SIGN und nach Oxford (in Klammern)	Literaturbelege
				<p>*gekennzeichnet bei Literaturbelegen, publiziert zwischen 1993 und 1996) M1: Sens: 73,2 %(95 % KI 63,2-81,7) Spez: 88,6 %(95 % KI 84,8-91,7)</p> <p>Diagnostische Odds Ratio: 60,9 % (95 % KI:8,2-463,7)</p>			
Systematischer Review	Kwee et Kwee, 2007 [5]	systematische Recherche in Pubmed/Embase bis 08/2006 Referenzstandard: ausschließlich postoperative pathologische Diagnosesicherung. Nur englischsprachige Literatur berücksichtigt. Ausschluss von Studien zum Staging einzelner Stadien und zu Karzinomen spezifischer Magenregionen sowie mit < 10 Patienten	Diagnostische Güte der bildgebenden Verfahren Endosonografie MDCT MRT zum T-Staging des Magenkarzinoms	<p><b><u>Diagnostische Güte T-Staging:</u></b> <b><u>Endosonografie (23 Studien)</u></b> Accuracy: 65 %-92,1 %, Understaging: 2-25 % Overstaging: 1,5 %-12,2 % Beurteilung der Infiltration der Serosa: Sensitivität: 77,8 %-100 %, Spezifität: 67,9 %-100 % <b><u>Multi-Row-Detector-CT (6 Studien)</u></b> Treffgenauigkeit (Accuracy) T-Staging: 77,1 %-88,9 %, Beurteilung der Infiltration der Serosa: Sensitivität: 82,8 %-100 %, Spezifität: 80 %-96,8 % <b><u>MRT (3 Studien)</u></b> Treffgenauigkeit (Accuracy) T-Staging: 71,4 %-82,6 %, Beurteilung der Infiltration der Serosa: Sensitivität: 89,5 %-93,1 %, Spezifität: 94,1 %- 100 %</p>	Ergebnisse der Studien wurden aufgrund von methodischen Schwächen der Studien und Heterogenität der Studienprotokolle nicht gepoolt. Die Evidenzbewertung nach Oxford trägt dem Rechnung und gibt die Güte der Einzelstudien an.	2-3 2b-3b	<b>Sonografie</b> Ganpathi 2006, Tsendsuren 2006, Potrc 2006, Bhandari 2004, Javaid 2004, Habermann 2004, Xi 2004, Chen 2002, Willis 2000, Tseng 2000, Hunerbein 1998, Akahoshi 1997, Hunerbein 1996, Massari 1996, Smith 1993, Ziegler 1993, Grimm 1993, Dittler 1993, Caletti 1993, Botet 1991, Akahoshi 1991, Saito, 1991, Tio, 1990 <b>MDCT</b> Hur, 2006, Kumano, 2005, Shimizu, 2005, Kim, 2005, Bhandari, 2004, Stabile lanora, 2003 MRT nicht aufgef.



Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach SIGN und nach Oxford (in Klammern)	Literaturbelege
Systematischer Review	van Vliet et al., 2007 [8]	Suche in Medline mit Angabe von Suchbegriffen nach Studien bis 1/2006 zum Ösophagus/Magen- und Pankreaskarzinom	Diagnostische Treffsicherheit der EUS zum T+N-Staging,  Untersuchung auf Abhängigkeit der Ergebnisse vom Journal, Anzahl der eingeschlossenen Patienten, Jahr der Publikation	Hier nur Ergebnisse für Studien mit Magenkarzinom-Patienten dargestellt (n = 43 Studien) Die Ergebnisse wurden gepoolt <b>1. T-Staging</b> Accuracy: 80 % (55 %-92 %) <b>2. N-Staging</b> Accuracy: 74 % (63 %-90 %) Sensitivität: 68 % (0-97 %) Spezifität: 86 % (47 %-100 %) <b>3. Stratifikation nach Jahr der Publikation:</b> Accuracy T- und N-Staging war nicht signifikant korreliert mit Jahr der Publikation <b>4. Stratifikation nach Anzahl der eingeschlossenen Patienten &lt; 60 versus &gt; 60</b> Es bestand keine signifikante Korrelation zu den Ergebnissen Ebenso bestand keine Korrelation zum publizierten Journal und zum Impact- Faktor		3 (3a)	Literaturzitate nicht angegeben (angefragt)
Meta- analyse	Kinkel et al., 2002 [9]	Suche in MEDLINE mit folgenden Suchbegriffen: "liver metastasis" and/or "liver metastases"; "hepatic metastasis" and/or "hepatic metastases"; "ultra- sonography," "sonography," "ultrasound," and/or "US"; "computed tomography" and/or "CT"; "magnetic resonance imaging," "magnetic resonance," "MRI," and/or "MR"; and	Diagnostische Treffsicherheit für Lebermetastasen von gastrointestinalen Tumoren (54 Studien eingeschlossen, 9 US, 25 CT, 11 MRI, 9 PET, zum großen Teil Fallserien, zum Teil vergleichende Studien)  (nur Befunde für US und	<b>1. Ultraschall (abdominal):</b> Sensitivität gesamt: 66 % (95 % KI 0,54-0,77) Sensitivität bei Spezifität $\geq$ 85 %: 55 % (95 % KI 0,41-0,68) <b>2. Computertomografie:</b> Sensitivität gesamt: 70 % (95 % KI 0,63-0,77) Sensitivität bei Spezifität $\geq$ 85 %: 72 % (95 % KI 0,63-0,80)  CT zeigt bei höherer Spezifität einen	Metaanalyse weist auch Ergebnisse zu MRT und PET aus. PET (PET am besten mit Spez. > 85 % und Sens. bei 90 %).	2-3 (2b-4)	Ohlsson, 1993 Lehn, 1995 Carter, 1996 Zerhouni, 1996 Strotzer, 1997 Abdel-Nabi, 1998 Whiteford, 2000 Tempero, 1986 Grace, 1987 Watt, 1989 Soyer, 1992 Stell, 1996 Freeny, 1986

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Evidenz- graduierung nach SIGN und nach Oxford (in Klammern)	Literaturbelege
		“positron emission tomography” and/or “PET.” 12/ 1985 bis 12/2000 englisch, deutsch, französisch, italienisch, spanisch. Definierte Einschlusskriterien	CT dargestellt)	nicht signifikanten Trend zu besserer Sensitivität  Spiral-CT versus Nicht-Spiral CT zeigt keine signifikanten Unterschied			Balthasar, 1988 Freitag, 1989 Chapuis, 1989 Acunas, 1990 Cance, 1991 Winzelberg, 1992 März, 1993 Adachi, 1997 Davies, 1997 Debelke, 1997 Valls, 1998 Ward, 1999 Soyer, 1993 Peterson, 1996 Said, 2000 Boykin, 1999 Imdahl, 2000 Franke, 2000 Valk, 1999

## c) Primärliteratur

Tabelle 4: Primärliteratur zum T- und N-Staging

Anmerkung: Der Referenzstandard ist grundsätzlich der histologische Befund, falls nicht anders angegeben.

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichs-intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau nach SIGN und nach Oxford (in Klammern)
<b>1. Vergleichsstudien Sonografie versus CT</b>									
<b>2. Studien zur CT</b>									
Yan et al., 2009 [21]	prospektive Fallserie	n = 790	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom an einer Klinik 10/2000-3/2008 n = 135 mit frühem MagenCa und n = 655 mit fortgeschrittenem MagenCa	CT mit 4-Detector CT 100 ml i.v. Kontrast, 5 mm dicke Schnitte, 2,5 mm Intervalle	keine	Diagnostische Güte des CT in Bezug auf T- und N-Staging stratifiziert für frühes und fortgeschrittenes MagenCA	<b>T-Staging</b> Accuracy Tges. 73,8 % T1 45,93 % T2 53,03 % T3 86,49 % T4 85,79 % <b>N-Staging</b> <b>a. frühes MagenCa</b> Accuracy Nges 80,74 % (109/135) N0 82,3 % N1 64,71 % N2 60,0 % Sensitivität ges.: 72,73 % (16/22) Spezifität ges: 82,3 % (93/113) Sensitivität bei < 4 bef. LK: 64,7 % Sensitivität bei > 4 bef. LK: 100 %	Auswertung verblindet durch 2 Radiologen  Kriterium suspekter LK: Durchmesser der kurzen Achse > 6 mm bei perigastrischen LK und > 8 mm bei extragastrischen LK oder zentrale Nekrose oder LK-Cluster ab 3 LK	2-3 (2b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl der Patienten	Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau nach SIGN und nach Oxford (in Klam- mern)
							<p>Spezifität bei Karzinomen im unteren Drittel des Magens mit 86 % sign. höher als bei Karzinomen im mittleren oder oberen Drittel</p> <p><b>b. alle MagenCA</b> Accuracy 75,22 % N0 76,17 % N1 68,81 % N2 80,63 % Sensitivität ges: 86,26 % Spezifität ges: 76,17 % Sensitivität bei &gt; 4 bef. LK 94,5 %</p> <p>Multivariate Analyse: Sensitivität war positiv korreliert mit Tumorgröße, T-Stadium, N-Stadium diff. Tumortyp Gründe CT weibl. Geschlecht, Lok. oberes Drittel, &gt; 2 cm</p>		
Espin Alvarez et al., 2009 [37]	retrospektive Fallserie	n = 62 von n = 148 im Zeitraum	alle Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom und kurativer OP-Intention und präop. CT im Zeitraum 1996-2006 med. Alter 65,1 J	Spiral CT, Hispeed CT, GE 120 ml i.v. Kontrast 7 mm Collimation 7 mm Intervall	keine	diagnostische Testgüte zum N-Staging	<p>1. Prävalenz befallener LK: 54,8 % (34/62)</p> <p>2. Sensitivität: 43 % (18/34)</p> <p>3. Spezifität: 96 % (18/19)</p> <p>4. PPV: 93 %</p> <p>5. NPV: 58 %</p> <p>Accuracy: 55 %</p>	<p>zeitl. Abstand zwischen Diagnose und Untersuchung 10-20 Tage</p> <p>Kriterium für suspekten LK: <math>\geq 10</math> mm</p>	3 (2b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl der Patienten	Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau nach SIGN und nach Oxford (in Klam- mern)
Chen B.B. et al., 2007 [12]	prospek- tive, konse- kutive Serie	n = 64	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom	3D 16 Row Multidetector CT 1,2 mm Schichtdicke, 2,5 mm Rekonstruktions- intervall 100 ml i.v. Kontrast	Barium – Breischluck (Ergebnisse hier nicht dargestellt)	Vergleich der diagnosti- schen Testgüte von 3D-CT und Barium Breischluck	<b>1. T-Staging</b> Accuracy für T-Stadien gesamt: 73 % T1: 18/24 T2: 10/12 T3: 15/23 T4: 4/5 Understaging mehr bei T1 Overstaging mehr bei T3  <b>2. N-Staging</b> Accuracy: 69 % (44/64) Sensitivität: 88 % Spezifität: 80 %	Kriterium für positiven Lymphknoten: kurze Achse > 1 cm oder Cluster > 3 LK	2+ (2b)
Chen C.Y. et al., 2007 [13]	prospek- tive Serie	n = 55	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom 6/03-11/04 ohne Nachweis von Fernmetastasen im konventio- nellen CT Mittl. Alter 63 J	Konventionelles 16 Row Multidetector CT Lightspeed GE 5 mm Schichtdicke für transverse CT- Bilder 100 ml i.v. Kontrast Ultravist	3D 16 Row Multidetector CT 1,25 mm Schichtdicke 0,9 mm Rekonstruktions- intervall 100 ml i.v. Kontrast Ultravist + virtuelle Gastroskopie	Vergleich der diagnosti- schen Testgüte von a) transver- sen CT Schnitten mit b) multiplana- rer Rekon- struktion/vir- tueller Gastroskopie	<b>1. T-Staging</b> 47 % pT1 und pT2, 53 % pT3 und pT4 Accuracy a. transverses CT: 73 % (40/55) b. 3D-CT: 89 % (49/55) p < 0,01 Overstaging: beide Verfahren 5 % Understaging: a. transverses CT: 12 % b. 3D-CT: 5 % 3D v. a. besser bei T1 und T2. <b>2. N-Staging</b> 33 % pN0, 67 % pN1-3 Accuracy a. transverses CT: 71 % (39/55)		2+ (2b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl der Patienten	Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau nach SIGN und nach Oxford (in Klam- mern)
							b. 3D-CT: 78 % (43/55) n.s. Richtig positiv: a. 86 % b. 92 % beide Verfahren beste Ergebnisse bei N3: Accuracy: a. 98 % b. 100 % <b>3. M-Staging</b> a. 83,6 % b. 94,5 % keine statistische Signifikanz ausgerechnet. Understaging: a. transverses CT in 9 Fällen b. 3D-CT in 3 Fällen		
<b>3. Studien zur Endosonografie</b>									
Joksimovic et al., 2008 [28]	retro- spektive Fallserie	n = 64	Pat. mit hist. gesichertem Magenkarzinom	EUS 12 Mhz	keine	diagn, Güt in Bezug auf T-Stadium	Accuracy T1: 85,7 % (14/16) T2: 93,3 % (14/15) T3: 97,1 % (34/35)		3 (3b)
Barbour et al., 2007 [26]	retro- spektive Fallserie	n = 209	Pat. mit hist. ges. Karzinom des ösophagogastralen Übergangs (Siewert I-III, 69 % II+III) 7/1985-11/2003 med. Alter 65 J	EUS 7,5 Mhz und 12 Mhz radiärer Schallkopf	keine	diagn. Güte in Bezug auf T- und N-Staging	<b>1. T-Staging</b> Accuracy ges. 61 % (128/209) Understaging: v. a. bei T0 (57 %) und T1a Overstaging: bei T2 (48 %) und T3 (27 %)  <b>2. N-Staging:</b> Accuracy: 75 % (154/206) Sensitivität: 73 %		3 (3b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl der Patienten	Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichs- intervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau nach SIGN und nach Oxford (in Klam- mern)
							Spezifität: 77 % Sensitivität für N+ bei uT1 0 % Sensitivität für N+ bei uT3 83 % Spezifität für N+ bei uT1 90 % Spezifität für N+ bei uT3 55 %  <b>3.TNM</b> Accuracy gesamt: 58 %  <b>4. Stratifizierung in früh (T0-2, N0) und fortge- schritten (T3/4, oder N+)</b> Accuracy gesamt: 83 % (173/209) 14 x Understaging 22 xOverstaging		
Ang et al., 2006 [29]	retro- spektive Fallserie	n = 57	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom und Operation med. Alter 62 J	EUS 7,5 Mhz und 12 Mhz, radiärer Schallkopf	keine	diagn. Güte in Bezug auf T- und N- Staging	<b>1.T-Staging</b> Accuracy: 77 % Understaging: 17,5 % Overstaging: 5,3 % T1: 92,9 % T2: 57,1 % T3: 81,8 % T4 n. a. <b>2. N-Staging</b> Accuracy:59,6 % Understaging:26,3 % Overstaging: 14 %  stat. sign. besser als CT: Accuracy 43,9 %		3 (3b)

Tabelle 5: Studien zum M-Staging (Detektion von Fernmetastasen)

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau nach SIGN und nach Oxford
<b>Vergleichsstudien Sonografie-CT</b>									
Singh et al., 2009 [15]	prospektive Kohortenstudie	n = 132	Pat. mit neudiagn. gastrointestinalen Karzinomen mittl. Alter 67 J	Endosonografie (EUS) curved Linear-Array ggf. + Feinnadelaspiration 7,5 Mhz 22 G	Abdomen Spiral-CT (Model PQ 5000) 10 mm Schnitte  Omnipaque 300 100 ml i.v. in 112 (85 %)	Diagnostische Güte der Testverfahren	<b>0.</b> Anzahl Pat. mit Lebermetastasen: 19,7 % n = 26 <b>1.</b> Diagnostische Accuracy: EUS: 97 % [95 % KI 92-99] EUS/FNA: 98 % [93-99] CT: 92 % [86-96] <b>p = 0,0578</b> <b>2.</b> Sensitivität: EUS: 100 % EUS/FNA: 92 % CT: 96 % <b>3.</b> Spezifität: EUS: 96 % EUS/FNA: 100 % CT: 92 % <b>4.</b> PPV: EUS: 87 % EUS/FNA: 96 % CT: 73 % <b>5.</b> NPV: EUS: 100 % EUA/FNA: 98 % CT: 99 % keine Komplikationen durch FNA	EUS: 1 Untersucher  nicht dargestellt, ob Auswertung verblindet erfolgte	2+ (2b)



Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl der Patienten	Patienten- merkmale	Inter- vention	Vergleichsin- tervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz- Niveau nach SIGN und nach Oxford
Piscaglia et al., 2007 [24]	prospektive, konsekutive Kohortenstudie	n = 109 v. 120	Pat. mit Kolon- (n = 92) oder Magenkarzinom med. Alter 66 J nicht mehr als 4 Metastasen im konv. US	Kontrastverstärkte Abdomensonografie (CEUS) 3,5 Mhz i.v. Kontrastmittel ‚Sonovue‘ + entspr. Software	CT , 4-Detector multirow (ca. 70 %) oder Single-Detector Spiral-CT alle mit i.v. Kontrastmittel	Diagnostische Testgüte von CEUS versus CT	<b>Prävalenz Lebermetastasen:</b> 59,6 % (65/109) <b>1. Sensitivität:</b> US: 76,9 % CEUS: 95 % CT: 90,8 % <b>2. Spezifität</b> n. a.	Schwäche der Studie: Referenzstandard nur dann Histologie, wenn die Metastase kein eindeutiges Bild im CT bot (9 x, davon nur 4 x Pathologie, sonst Follow up)  CT-SONO verblindet, CT durch Einweiser	3 (3b)
Lee et al., 2005 [14]	prospektive, konsekutive Kohortenstudie	n = 241 v. 301	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom	EUS 7,5 und 12 Mhz	Abdomensonografie + Spiral-CT (nur n = 99 mit CT)	Diagnostische Testgüte für Aszites und Peritonealmetastasen	<b>1. Aszites</b> Ergebnisse nicht dargestellt, da unklar, wie die Befunde objektiviert wurden.  <b>2. Peritonealmetastasen</b> aufgrund der Diagnose Aszites EUS: Sensitivität: 73 % Spezifität: 84 % PPV: 64 % NPV: 89 % Accuracy: 81 %  Abd. Sono + CT: Sens: 19 % Spez: 99 % PPV: 87 % NPV: 75 % Accuracy: 76 %	EUS durch 1 Untersucher Abd. Sono und CT durch erfahrene Radiologen Peritonealmetastasen histologisch oder zytologisch bestätigt	2+ (2b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichsin-tervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau nach SIGN und nach Oxford
<b>Studien zur CT</b>									
Kim et al., 2009 [18]	retro-spektive Kohortenstudie	n = 149	Pat. mit path. oder chirurgisch bestätigten T3 oder T4 Magenkarzinomen und Fernmetastasen mittl. Alter 61,1 J 110 pT3 39 pT4	3D-CT mit multiplanarer Reformation (MPR) 4 mm Schichtdicke	konventionelle CT-Untersuchung	diagnostische Testgüte konvent. CT versus 3D-CT ROC-Kurven und Kappa-Statistik	1. Prävalenz Fernmetastasen: 39 Kolon/Mesokolon 16 Pankreas 4 Zwerchfell 3 Leber 1 Milz  Accuracy AUC bei 3D-CT stat. sign. besser: 0,95 versus 0,88 konv. CT p < 0,01  Übereinstimmung der beiden Befunder für Organbefunde konv. CT: kappa = 0.43 3DCT: kappa = 0.67)	Re-Beurteilung von 2 erfahrenen Radiologen +3D-Auswertung nach 10 Wo	2-3 (2b-3b)
Lim et al., 2006 [19]	retro-spektive Kohortenstudie	n = 112	Pat. mit hist. ges. MagenCa 1/03-1/04	Single-Section Spiral-CT (HiSpeedCTI, GE oder 4 oder 16 Row Multidetector CT, Siemens) 0,7-7 mm Schichtdicke, 3-7 mm Rekonstruktionsintervall	F-FDG-PET (hier nicht näher beschrieben)	diagnostische Güte der Verfahren zur Detektion von Peritonealmetastasen	<b>0. Prävalenz gesamt:</b> 15,2 % (17/112) <b>Detektion von Peritonealmetastasen</b> <b>1. CT</b> Sensitivität: 76,5 % (13/17) Spezifität: 91,65 % (87/95) Accuracy: 89,3 % <b>2. PET</b> Sensitivität: 35,3 % (6/17) Spezifität: 98,9 % (94/95) Accuracy: 89,3 %	retrospektive Bewertung des CT durch 3 erfahrene Radiologen verblindet zu anderen Befunden	2+ (2b)
Yajima et al., 2006 [32]	retro-spektive Fallserie	n = 293	Pat. mit Magenkarzinom cT2-cT4, die zwischen	präoperatives CT mit i.v. Kontrastmittel, 10 mm Slides	keine	diagnostische Güte für Detektion von M1 bei	<b>0.15,3 % (n = 45) mit Aszites</b> <b>1. Testgüte für CT, aufgrund Aszitesdiagnose Peritonealmetastasen zu</b>	Beurteilung durch ,expert radiologists' verblindet zu	3 (3b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichsin-tervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau nach SIGN und nach Oxford
			1988 + 2002 operiert wurden med. Alter 64 J	benutzte Geräte: CT8800 W1000 Lemage Supreme Light Speed QX/i (keine explizite Angabe zu MDCT)		Diagnose nur von Aszites: egal wie großer Flüssigkeits-nachweis im Douglas oder subphrenisch R-Status	<b>detektieren</b> <b>a. Sensitivität</b> 50,6 % (38/75) <b>b. Spezifität</b> 96,8 % (211/218) <b>c. Accuracy gesamt:</b> 85 % <b>2. R-Status nach OP</b> 98 % (44/45) mit R1 oder R2-Status nach OP	anderen Befunden	
Blackshaw et al., 2005 [16]	retrospektive Fallserie	n = 100	Pat. mit hist. gesichertem Magenkarzinom und Operation med. Alter 70 J 7/1997-4/2004	SpiralCT (n = 73) Siemens Somatom+4 10 mm Schichtdicke, Rekonstruktions-index 5 mm und 8 mm	Multislice-CT (n = 27) 1 mm Schichtdicke mit Intervall 1 mm	Diagnostische Testgüte der beiden CT-Systeme für TNM	<b>1. SpiralCT</b> M-Staging Leber Sens. 45 %/Spez. 90 % M-Staging Peritoneal Sens. 6 %/Spez. 100 % <b>2. Multislice-CT</b> M-Staging Leber Sens. 80 %/Spez. 91 % M-Staging Peritoneal Sens. 25 %/Spez. 100 % <b>3. Erfahrung des Radiologen</b> (diagn. Güte pro 25 Pat. im Zeitverlauf) Verbesserung der Performance durch Erfahrung des Radiologen stat. sign, für T-Kategorie N-Kategorie, nicht für M-Staging	alle Untersuchungen wurden von einem spezialisierten Radiologen durchgeführt	2-3 (2b-3b)
Chang et al., 2005 [33]	retrospektive Fallserie	n= 106 v. 118 konsekutiven Pat.	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom und Operation	Spiral-CT, plus 4-Scanner, Siemens Schichtdicke 1 cm	keine	diagnostische Testgüte von CT-Diagnose Aszites minimal (bis 50 ml) und	<b>1. T-Stadienverteilung</b> 27,4 % T1-2, N0 72,6 % T3-4 oder N+ <b>2. Prävalenz Aszites</b> 20,7 % (n = 22) 12 x minimal		3 (2b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichsin-tervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau nach SIGN und nach Oxford
						mild (50-300 ml) für die Detektion von Peritonealmetastasen oder positive Zytologie	10 x mild 20 x Peritonealkarzinose 17 x Fernmetastasen (4 x plus Peritonealkarzinose) <b>3. Anteil Peritonealkarzinose</b> CT ohne Aszites: 9,5 % CT mit Aszites bis 50 ml: 25 % CT mit Aszites bis 300 ml: 100 %		
Shinohara et al., 2005 [20]	prospektive, konsekutive Fallserie	n = 112	Pat. mit hist. ges. lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom med. Alter 62 J	CT, Multidetector-4-Row 2,4 mm Schichtdicke und Rekonstruktionsintervall	keine	diagnostische Testgüte für TNM (Leber+ Peritonealmetastasen), hier nur M-Staging dargestellt	<b>1. Lebermetastasen</b> Sensitivität: 100 % (6/6) Spezifität: n. a. <b>2. Peritonealmetastasen</b> Sensitivität: 40 % (6/15) Spez: n.a.	Untersuchung innerhalb 2 Wo nach ED	3 (2b)
Barry et al., 2002 [11]	prospektive Fallserie	n = 110	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom	Spiral CT+4 10 mm Schichtdicke, 8 mm Rekonstruktionsindex Untersucher: Spezialist eines multidisziplinären Teams	SpiralCT+4 10 mm Schichtdicke 8 mm Rekonstruktionsindex Untersucher: kein Spezialist	Diagnostische Testgüte CT in Abhängigkeit vom Untersucher	<b>1. Spezialist multidisziplinäres Team</b> M1 Sens. 25 %/Spez. 95 % PPV 67 %/ NPV 78 % <b>2. Kontrolluntersucher</b> M1 Sens. 5 %/Spez. 93 % PPV 33 % NPV 60 % p < 0,019		3 (2b-3b)
Cereceda Perez et al., 2002 [17]	prospektive Fallserie	n = 92	Pat. mit V. a. Magenpathologie	Spiral-CT Schichtdicke 5 mm Intervall 2,4 mm	keine	Diagnostische Testgüte TNM, hier nur M-STaging dargestellt	<b>0. hist. Diagnose MagenCa: n = 49</b> <b>1. M-Staging</b> Sens. 88,9 % (56-98)/Spez. 86,5 % (72-94) PPV: 61,5 % (35-82) NPV		3 (2b-3b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichsin-tervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau nach SIGN und nach Oxford
							97 % (85-99)		
D'Elia et al., 2000 [30]	prospektive, konsekutive Fallserie	n = 107	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom und Operation (keine ausgedehnte Metastasierung im CT, n = 20 mit ausgedehnter Leber/Peritonealmetastasierung ausgeschlossen, da nicht operiert)	Dynamisches CT, CT Sitec 3000 10 mm, 5 mm falls Karzinom < 3 cm 200 ml i.v. Kontrast	keine	Diagnostische Testgüte für Lebermetastasen und Peritonealmetastasen bei operierten Patienten.	<b>1. Lebermetastasen</b> Prävalenz: 6,5 % (7/107) Sensitivität: 87,5 % (5/7) Spezifität: 99 % 1 x falsch positiv bei Zyste (Größe nicht angegeben)  <b>2. Peritonealmetastasen</b> Prävalenz: 9,3 % (10/107) Sensitivität: 30 % (3/10) Spezifität: 99 % 1 x falsch positiv bei postentzündlich verdicktem Peritoneum		3 (2b)
<b>Studien zur Endosonografie</b>									
Sultan et al., 2008 [25]	retrospektive Fallserie	n = 802	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom oder ösophago-gastraler Übergang	EUS 7,5 Mhz	keine	diagn. Güte des Aszites zum Nachweis von Fernmetastasen	1. 6,5 % (52/802) mit low-volume-Aszites ohne Nachweis sonstiger Fernmetastasen nur im EUS, 2. Davon 21 x Staging-Laparskopie: 52 % (n = 11) inoperabel 10 x Laparotomie: 50 % R1 oder R2-Resektion d. h. insgesamt nur 25 % mit R0	Schlussfolgerung der Autoren: Nachweis von minimalem Aszites im EUS ist ein wichtiger Prädiktor für Resektabilität	3 (2b-3b)
Chu et al., 2004 [34]	retrospektive Fallserie	n = 402	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom und Laparoskopie oder Laparotomie	EUS, radiärer Schallkopf 7,5 und 12 Mhz	keine	diagnostische Testgüte von EUS-Aszites für Peritonealkarzinose	<b>1a. Prävalenz Aszites</b> EUS n = 36 (9 %) OP n = 56 (13 %)  <b>1b. Prävalenz Peritonealkarzinose</b>		3 (2b-3b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichsin-tervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau nach SIGN und nach Oxford
							n = 66 (16,4 %) <b>2. Testgüte EUS-Aszites für Peritonealkarzinose</b> Sens: 60,7 %/Spez: 99,4 % PPV: 94,4 %, NPV: 94 % EUS-Aszites signifikant korreliert mit Peritonealkarzinose p < 0,001		
Heeren et al., 2004 [27]	retrospektive Fallserie	n = 96	Pat. mit hist. ges. Karzinoms des ösophagogastralen Übergangs oder des Ösophagus und Operation	EUS, radiärer Sektorscanner 7,5 und 12 Mhz, Olympus	keine	diagnostische Testgüte M-Staging	<b>1. M-Staging Karzinome des ösophagogastralen Übergangs</b> Accuracy: 63 % (45/72) (95 % KI 51-74) <b>2. M-Staging Karzinome des Ösophagus</b> Accuracy 93 % (67/72) (95 % KI 87-99) TNM-Staging für Tumor < 5 cm stat. signifikant besser (alle > 80 %) als für Tumor > 5 cm!	alle Untersuchungen wurden von einem erfahrenen Endoskopiker vorgenommen	3 (2b-3b)
Chen et al., 2002 [35]	retrospektive Fallserie	n = 57, konsekutiv	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinoms und Operation	EUS 7,5 und 12 Mhz	keine	Diagnostische Testgüte TNM-Staging	Hier nur Ergebnisse für EUS-Aszites dargestellt <b>1. Prävalenz:</b> 39 % (n = 22) Sens: 100 %/Sepz. 100 % Aszites war nicht stat. signifikant korreliert mit makroskopischer Peritonealkarzinose (14 %)	alle Untersuchungen innerhalb von 7 Tagen nach Diagnosestellung durch den gleichen Untersucher	3 (2b-3b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichsin-tervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau nach SIGN und nach Oxford
Willis et al., 2000 [36]	prospektive konsekutive Fallserie	n = 114 von 130, 16 ausgeschlossen, da Echoendoskopie nicht möglich	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom	EUS, radiärer Schallkopf Olympus 7,5 und 12 Mhz	keine	Diagnostische Testgüte für TNM, bei M nur Peritonealmetastasen angegeben R0-Resektion	<b>1. Peritonealmetastasen</b> Accuracy: 66 % Sensitivität: 75 % (6/8) Spezifität: 100 % (6/6) <b>2. R0-Resektion</b> Sensitivität: 94 % (87/93) Spezifität: 83 % (19/23)		3 (2b)
<b>Studien zur externen Sonografie</b>									
Bhatia et al., 2009 [23]	retrospektive nicht-konsequente Fallserie	n = 233	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom 12/1998-6/2004 die präoperativ Abdomen- und Halssonografie erhielten	Sonografie des Halses mit 5-12 Mhz oder 5-13 Mhz linearen Schallköpfen + Dopplersonografie und Feinnadelaspiration	keine	Testgüte für Halslymphknoten-Metastasen	<b>1. Prävalenz</b> 3 % (7/233) Aufgrund begleitender anderer Metastasen änderte sich das Tumorstadium nur in 2 Fällen (0,9 %) <b>2. Sonographisch suspekt</b> 2,5 % (6/233) Accuracy: 85,7 % 8 x reaktiv verändert 1 x falsch negativ FNAC bestätigt sonographische Verdachtsdiagnose in 12 Fällen Schlussfolgerung der Autoren: Halslymphknoten sind selten metastatisch befallen und beeinflussen das Tumorstadium kaum, da meist bereits eine massive Metastasierung vorhanden ist.	Kriterien für suspektes LK: Längsachse > 7 mm, im Jugulum kurze Achse > 10 mm + Echogenität	3 (3b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Vergleichsin-tervention	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau nach SIGN und nach Oxford
Liao et al., 2004 [31]	retro-spektive Fallserie	n = 198	Pat. mit hist. ges. Magenkarzinom	Abdomensonogra- fie, Toshiba, 3,5-6 Mhz	keine	Diagnos- tische Testgüte TNM,	<b>hier nur Testgüte für M- Staging dargestellt:</b> Detektionsrate für Pankreas- Metastasen; 77,4 % (24/31) Detektionsrate für Lebermetastasen: 71,4 % (5/7) Kolon Transversum: 33 % (1/3) Diaphragma 0 % (0/2) Duodenum 44,4 % (4/9)		3 (3b)
van Vliet et al., 2007 [22]	retro-spektive Kohor- tenstudie	n = 567, davon n = 211 (37 %)	Pat. mit hist. ges. Ösophaguskarzinom oder Karzinom des ösophagogastralen Übergangs (n = 211, 37 %)	Sonografie + FNAC 7 Mhz	CT	diagnostische Güte für Detektion von supraklavikulären LK-Metastasen	<b>1. Prävalenz</b> 6 % (13/211) bei Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs, 7 % (5/71) bei Kardiakarzinomen <b>2. Sensitivität für LK+:</b> US 75 % US/FNA 72 % US+CT 80 % US+FNA+CT: 79 % CT: 25 % p < 0,001 <b>3. Spezifität für LK+</b> US 91 % US/FNA 100 % US+CT 91 % US+FNA+CT: 99 % CT: 99 % p < 0,001	Kriterien für suspekte LK: > 7 mm und morphologische Kriterien (Rand) Echogenität  Goldstandard: zytologische Sicherung n = 122 Histologie n = 43 Klinisches Follow up: 402	3 (3b)



## 1.6.2 Ausgeschlossene Studien

**Tabelle 6: Ausgeschlossene Reviews aus der systematischen Literaturrecherche zum Staging beim Magenkarzinom**

Autor, Jahr	Inhalt	Grund für Ausschluss
Chang et al., 2009 [38]	systematischer Review zur Staging Laparoskopie bei intraabdominalen Karzinomen	Zwar Vergleich der Laparoskopie beim Magenkarzinom mit Sonografie und CT, aber nur eine Literaturstelle von 1996 genannt, Datenbasis nicht ausreichend
Kwee et Kwee, 2008 [39]	systematischer Review zur diagnostischen Güte der Endosonografie für die Diagnose von Karzinomen mit Serosabeteiligung	keine Aussage zum (T-)Staging insgesamt, spezielle Fragestellung, zum großen Teil in Kwee et Kwee 2007 enthalten
Ponsaing et al., 2007 [40]	systematischer Review zur erforderlichen Diagnostik für submuköse Karzinome	keine Aussage zum (T-)Staging insgesamt, spezielle Fragestellung
Kelly et al., 2001 [41]	systematischer Review zur diagnostischen Güte des endoskopischen Ultraschalls bei Magen- oder Ösophaguskarzinomen. Literatursuche bis 1996	Aktualität, keine Zusatzinformation zu Kwee et Kwee, 2007 bzw. zu Puli et al., 2008
Chang et al., 2009 [38]	systematischer Review zur Staging Laparoskopie bei intraabdominalen Karzinomen	Zwar Vergleich der Laparoskopie beim Magenkarzinom mit Sonografie und CT, aber nur eine Literaturstelle von 1996 genannt, Datenbasis nicht ausreichend
Kwee et Kwee, 2008 [39]	systematischer Review zur diagnostischen Güte der Endosonografie für die Diagnose von Karzinomen mit Serosabeteiligung	keine Aussage zum (T-)Staging insgesamt, spezielle Fragestellung, zum großen Teil in Kwee et Kwee 2007 enthalten
Ponsaing et al., 2007 [40]	systematischer Review zur erforderlichen Diagnostik für submuköse Karzinome	keine Aussage zum (T-)Staging insgesamt, spezielle Fragestellung

**Tabelle 7: Ausgeschlossene Einzelstudien aus der systematischen Literaturrecherche zum Staging beim Magenkarzinom**

Autor, Jahr	Inhalt/ggf. Ergebnisse	Grund für Ausschluss
Pan et al., 2009 [42]	n = 350 Pat. mit Magenkarzinom Diagnostische Güte von Multidetector-Row Accuracy T1 94,4 % N2 87,3 % PPV für M > 96,6 %	Volltext nicht verfügbar
Power et al., 2009 [43]	n = 94, Wahrscheinlichkeit für M1 bei Klassifizierung der EUS-Befunde in low risk (T1-2, N0) und high risk (T3-4, N+)	kein direktes M-Staging
Moschetta et al., 2009 [44]	n = 53 Pat mit Magenkarzinom Diagn. Testgüte des T-Staging mit Multidetector-Row und Vessel Probe Reconstruction	Volltext nicht verfügbar
van Vliet et al., 2008 [45]	Retrospektive Auswertung von CT-Aufnahmen bei Pat. mit Magenkarzinom/Ösophaguskarzinom durch Experten und Nicht-Experten	keine klinische Studie
van Vliet et al., 2007 [46]	Vergleich der diagn. Güte von CT/Abdomensonno/EUS/Rö-Thorax und deren Kombination zu Detektion von Fernmetastasen zusätzl. ökonomische Analyse	von 53,6 % der Patienten fehlen die Angaben über eines der Untersuchungsverfahren, < 70 % histologische Sicherung der Befunde.
Kikuchi et al., 2006 [47]	Feasibility-Studie zur Diagnose von Magenkarzinom durch 32 Row-Multidetektor-CT und virtueller Gastroskopie	Studie zur Primärdiagnose, nicht zum Staging
Matthes et al., 2006 [48]	RCT n = 43 Vergleich EUS linearer Schallkopf versus transverser Schallkopf zur diagn. Güte T+N 38/43 mit Ösophaguskarzinom	N < 50 (Power) Zielgruppe v. a. Pat. mit Ösophaguskarzinom
Clements et al., 2004 [49]	Diagnostische Testgüte Staging CT, EUS	Zahlen zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, Accuracy nicht zuordenbar
Kienle et al., 2002 [50]	Vergleich der Testgüte von Endoskopie, EUS (n = 117) und CT (n = 36 mit CT) bei Ösophagus- und Kardiakarzinomen	Vergleich nur für n < 50 möglich, Zielgruppe v. a. Pat. mit Ösophaguskarzinom

## 1.7 Literatur

1. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Recommandations pour la pratique clinique: Standards, Options et Recommandations 2003 pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac (cancer du cardia, autres types histologiques exclus) (rapport intégral). Paris: FNCLCC; 2004.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006.
3. Peeters M, Lerut T, Vlayen J, Mambourg F, Ectors N, Deprez P, Boterberg T, De Mey J, Flamen P, Van Laethem JL, Neyns B, Pattyn P. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van slokdarm- en maagkanker. Brüssel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg; 2008. (KCE reports; 75A).
4. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323(7308):334-6.
5. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2107-16.
6. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12(1):6-22.
7. Puli SR, Batapati Krishna RJ, 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;14(25):4011-9.
8. van Vliet EP, Eijkemans MJ, Kuipers EJ, Poley JW, Steyerberg EW, Siersema PD. Publication bias does not play a role in the reporting of the results of endoscopic ultrasound staging of upper gastrointestinal cancers. *Endoscopy* 2007;39(4):325-32.
9. 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;224(3):748-56.
10. Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, Kim SG, Im JP, Kim SH, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009;99(1):20-7.
11. Barry JD, Edwards P, Lewis WG, Dhariwal D, Thomas GV. Special interest radiology improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Clin Radiol* 2002;57(11):984-8.
12. Chen BB, Liang PC, Liu KL, Hsiao JK, Huang JC, Wong JM, Lee PH, Shun CT, Ming-Tsang Y. 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;106(11):943-52.
13. Chen CY, Hsu JS, Wu DC, Kang WY, Hsieh JS, Jaw TS, Wu MT, Liu GC. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT--correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007;242(2):472-82.
14. Lee YT, Ng EK, Hung LC, Chung SC, Ching JY, Chan WY, Chu WC, Sung JJ. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut* 2005;54(11):1541-5.

15. Singh P, Mukhopadhyay P, Bhatt B, Patel T, Kiss A, Gupta R, Bhat S, Erickson RA. Endoscopic ultrasound versus CT scan for detection of the metastases to the liver: results of a prospective comparative study. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(4):367-73.
16. Blackshaw GR, Stephens MR, Lewis WG, Boyce J, Barry JD, Edwards P, Allison MC, Thomas GV. Progressive CT system technology and experience improve the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005;8(1):29-34.
17. Cereceda Perez CN, Urbasos Pascual MI, Romero Castellanos C, Carreira Gomez C, Pinto Varela JM. Helical CT of the stomach: differentiation between benign and malignant pathologies, together with the staging of gastric carcinoma. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94(10):601-12.
18. Kim YH, Lee KH, Park SH, Kim HH, Hahn S, Park dJ, Lee HS. Staging of T3 and T4 gastric carcinoma with multidetector CT: added value of multiplanar reformations for prediction of adjacent organ invasion. *Radiology* 2009;250(3):767-75.
19. Lim JS, Kim MJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JH, Hwang HS, Park MS, Cha SW, Lee JD, Noh SH, Yoo HS, Kim KW. Comparison of CT and 18F-FDG pet for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma. *Korean J Radiol* 2006;7(4):249-56.
20. Shinohara T, Ohyama S, Yamaguchi T, Muto T, Kohno A, Ogura T, Kato Y, Urashima Y. Preoperative TNM Staging of Advanced Gastric Cancer with Multi-Detector Row Computed Tomography. *Jpn Med Assoc J* 2005;48(4):175-82.
21. Yan C, Zhu ZG, Yan M, Zhang H, Pan ZL, Chen J, Xiang M, Chen MM, Liu BY, Yin HR, Lin YZ. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009;100(3):205-14.
22. van Vliet EP, van der LA, Kuipers EJ, Tilanus HW, van der GA, Hermans JJ, Siersema PD. 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;96(3):200-6.
23. Bhatia KS, Griffith JF, Ahuja AT. Stomach cancer: prevalence and significance of neck nodal metastases on sonography. *Eur Radiol* 2009;19(8):1968-72.
24. Piscaglia F, Corradi F, Mancini M, Giangregorio F, Tamberi S, Ugolini G, Cola B, Bazzocchi A, Righini R, Pini P, Fornari F, Bolondi L. Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. *BMC Cancer* 2007;7:171.
25. 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;95(9):1127-30.
26. Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, Bains MS, Rusch VW, Brennan MF, Coit DG. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg* 2007;205(4):593-601.
27. Heeren PA, van Westreenen HL, Geersing GJ, van Dullemen HM, Plukker JT. Influence of tumor characteristics on the accuracy of endoscopic ultrasonography in staging cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Endoscopy* 2004;36(11):966-71.
28. Joksimovic N, Serafimoski V. Pre-operative staging of gastric carcinoma. *Prilozi* 2008;29(1):11-20.
29. Ang TL, Ng TM, Fock KM, Teo EK. Accuracy of endoscopic ultrasound staging of gastric cancer in routine clinical practice in Singapore. *Chin J Dig Dis* 2006;7(4):191-6.

30. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol* 2000;10(12):1877-85.
31. Liao SR, Dai Y, Huo L, Yan K, Zhang L, Zhang H, Gao W, Chen MH. Transabdominal ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10(23):3399-404.
32. Yajima K, Kanda T, Ohashi M, Wakai T, Nakagawa S, Sasamoto R, Hatakeyama K. Clinical and diagnostic significance of preoperative computed tomography findings of ascites in patients with advanced gastric cancer. *Am J Surg* 2006;192(2):185-90.
33. Chang DK, Kim JW, Kim BK, Lee KL, Song CS, Han JK, Song IS. Clinical significance of CT-defined minimal ascites in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11(42):6587-92.
34. Chu KM, Kwok KF, Law S, Wong KH. A prospective evaluation of catheter probe EUS for the detection of ascites in patients with gastric carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2004;59(4):471-4.
35. 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;35(4):321-7.
36. Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc* 2000;14(10):951-4.
37. Espin Alvarez F, Bianchi CA, Pulido ML, Feliu CJ, Moreno LA, Fantova Coscolluela MJ. [Value of spiral computed tomography for the preoperative detection of lymph node involvement in gastric cancer]. *Med Clin (Barc)* 2009;132(6):214-6.
38. Chang L, Stefanidis D, Richardson WS, Earle DB, Fanelli RD. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. *Surg Endosc* 2009;23(2):231-41.
39. Kwee RM, Kwee TC. The accuracy of endoscopic ultrasonography in differentiating mucosal from deeper gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008;103(7):1801-9.
40. Ponsaing LG, Kiss K, Hansen MB. Classification of submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2007;13(24):3311-5.
41. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, Gathercole L, Smith MA. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001;49(4):534-9.
42. Pan Z, Zhang H, Yan C, Du L, Ding B, Song Q, Ling H, Huang B, Chen K. Determining gastric cancer resectability by dynamic MDCT. *Eur Radiol* 2009.
43. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, Brenner B, Markowitz AJ, Capanu M, Coit DG, Brennan M, Kelsen DP, Shah MA. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2009;208(2):173-8.
44. Moschetta M, Stabile Ianora AA, Anglani A, Marzullo A, Scardapane A, Angelelli G. Preoperative T staging of gastric carcinoma obtained by MDCT vessel probe reconstructions and correlations with histological findings. *Eur Radiol* 2009.
45. van Vliet EP, Hermans JJ, De WW, Eijkemans MJ, Steyerberg EW, Faasse C, van Helmond EP, de Leeuw AM, Sikkenk AC, de Vries AR, de Vries EH, Kuipers EJ, Siersema PD. Radiologist experience and CT examination quality determine metastasis detection in patients with esophageal or gastric cardia cancer. *Eur Radiol* 2008;18(11):2475-84.

46. van Vliet EP, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Kuipers EJ, Siersema PD. Detection of distant metastases in patients with oesophageal or gastric cardia cancer: a diagnostic decision analysis. *Br J Cancer* 2007;97(7):868-76.
47. Kikuchi S, Futawatari N, Sakuramoto S, Watanabe M, Kubota K, Sasaki M, Murata K, Kida M. Pre-operative tumor assessment of patients with gastric cancer based on virtual endoscopy using multidetector-row computer tomography. *Anticancer Res* 2006;26(6C):4641-5.
48. Matthes K, Bounds BC, Collier K, Gutierrez A, Brugge WR. EUS staging of upper GI malignancies: results of a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2006;64(4):496-502.
49. Clements DM, Bowrey DJ, Havard TJ. The role of staging investigations for oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(3):309-12.
50. Kienle P, Buhl K, Kuntz C, Dux M, Hartmann C, Axel B, Herfarth C, Lehnert T. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion* 2002;66(4):230-6.

**Teil 2:**  
**Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie  
bei Karzinomen des Magens im Stadium T2N0**

## 2.1 Hintergrund

In der westlichen Welt werden Magenkarzinome häufig erst in lokal fortgeschrittenen Stadien entdeckt. Die Rezidivraten nach Operation sind hoch, adjuvante und neoadjuvante Therapien sollen dazu beitragen, diese zu senken.

Bei T2-Tumoren liegt noch keine karzinomatöse Infiltration der Serosa vor. Wenn auch keine Lymphknotenbeteiligung (T2N0) vorliegt, sind die Rezidivraten für diese Karzinome, die dem UICC-Stadium I zugerechnet werden, wesentlich niedriger als für Karzinome des UICC-Stadiums II oder III, die den Hauptteil der erstdiagnostizierten Karzinome ausmachen. Es soll geprüft werden, inwieweit der Einsatz einer zusätzlichen systemischen Therapie auch für diese Gruppe zu einer Verbesserung der Prognose führt.

## 2.2 Fragestellung

Im Rahmen der Erstellung der S3-Leitlinie zum Magenkarzinom wurde folgende Schlüsselfrage formuliert:

„Welche Studienergebnisse liegen zum Nutzen bzw. zu Risiken einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Magenkarzinomen T2N0 vor?“

## 2.3 Methodik

### 2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien:

#### ***Recherche nach kontrollierten Studien zur neoadjuvanten Therapie beim Magenkarzinom oder Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs***

a) Einschlusskriterien:

- Patientenkollektiv: Patienten mit primärem Adenokarzinom des Magens oder primären Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs (Siewert Typ II+III);
- Studientypen: Einschluss von kontrollierten Studien jeglichen Studiendesigns mit mindestens 10 Patienten sowie Einschluss systematischer Reviews oder Metaanalysen mit systematischer Suchstrategie;
- Intervention: neoadjuvante Chemotherapie;
- Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch, Italienisch

b) Ausschlusskriterien:

- Patientenkollektiv: überwiegend Patienten mit Ösophaguskarzinom einschließlich Tumore vom Typ Siewert I;
- Studientypen: Einzelfallberichte; Fallserien
- Intervention: neoadjuvante Chemoradiotherapie;
- Studien ohne Angaben zu Chemotherapieschemata.
- Doppelpublikationen (Dubletten).



Als Referenzstandard wurde die Operation oder die Operation + adjuvante Therapie festgelegt.

Die identifizierten Studien wurden geprüft hinsichtlich ihres Anteils an Patienten mit T2N0-Karzinomen (UICC-Stadium I).

### 2.3.2 Literaturrecherche: Datenbanken und Suchstrategien

Folgende Datenbanken wurden für die systematische Suche genutzt:

- PubMed (Internetportal der National Library of Medicine) (<http://www.pubmed.org>);
- Embase (Excerpta Medica Database) (Internetportal des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information) (<http://www.dimdi.de>)
- Datenbanken der Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com>).

Folgende Suchstrategie wurde für alle Datenbanken gewählt:

(gastric OR stomach OR gastroesophageal) AND (cancer OR adenocarcinoma) AND (neoadjuvant OR preoperative) AND chemotherapy

### 2.3.3 Leitlinien

Da eine separate Leitlinienrecherche für die S3-Leitlinie zum Magenkarzinom bereits erfolgt war, wurde auf eine Leitlinienrecherche für die Evidenzberichte verzichtet.

Berücksichtigt sind im Folgenden die Empfehlungen der 3 Quell-Leitlinien (KCE 2008 (Belgien), SIGN 2006 (Schottland) und FNCLCC 2004 (Frankreich)) [1-3] zum Thema.

### 2.3.4 Zielgrößen

Folgende Zielgrößen wurden geprüft:

Remission, Progression, kurative Resektion, Rezidivfreiheit, Überleben, Nebenwirkungen

### 2.3.5 Bewertung der Evidenz

Die vorliegenden Studien wurden mit dem Evidenzgraduierungs-System nach SIGN bewertet [4]. Da nach Fertigstellen der Berichte die Festlegung des Evidenzgraduierungssystems auf das Oxford-System erfolgte, wurden die entsprechenden Evidenzgrade ergänzt [5].

## 2.4 Ergebnisse

### 2.4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

#### ***Recherche in den Datenbanken der Cochrane Library***

Die Suche in den Datenbanken der Cochrane Library am 4.9.2009 ergab folgende Treffer:

Cochrane Reviews: n = 2, andere Reviews n = 1 (DARE-Datenbank), davon war ein systematischer Review zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Magenkarzinom [6]. Dieser Cochrane Review wurde im Oktober 2007 zurückgezogen (Autoren wegen Begründung angeschrieben).

Clinical Trials: n = 66

Von den Studien wurde nach Abstract-Screening und Ausschluss von Dubletten zu den in Pubmed gefundenen Studien keine Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie bei T2N0-Tumoren als relevant identifiziert.

#### ***Recherche in den Datenbanken Pubmed und Embase***

Für Pubmed wurde nach Erhalt der Treffer ein Abstract-Screening durchgeführt. Nicht-kontrollierte Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie wurden entsprechend der Einschlusskriterien bereits auf der Abstract-Ebene ausgeschlossen. Für Embase wurde im ersten Schritt nur ein Titel-Screening durchgeführt. Soweit anhand der Titel beurteilbar, wurden Reviews ohne Ausweis einer systematischen Suchstrategie beim Titel-Screening ausgeschlossen. Interessierende Titel wurden im Volltext bestellt. Bei den im Volltext bestellten Embase-Treffern wurden, wenn vorhanden, im nächsten Schritt die Abstracts geprüft.

**Tabelle 8: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in PubMed und Embase**

<b>a. Recherche in PubMed</b>	
PubMed – Ergebnisse gesamt 1.1.2000-4.9.2009	n = 744
Ausgewählte Abstracts	n = 30
Nach Screening der Abstracts geprüfte Volltexte	n = 12
Davon systematische Reviews zum Thema	n = 7
Davon eingeschlossene systematische Reviews/Metaanalysen	n = 3
Einzelstudien	n = 5
Davon Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten	n = 4
<b>b. Recherche in Embase</b>	
Embase-Ergebnisse gesamt 1.1.2000-20.9.2009	n = 529
Ergebnisse nach Dubletten-Abgleich mit PubMed	n = 232
Ausgewählte Titel	n = 12
Nach Screening der Abstracts geprüfte Volltexte	n = 5
Davon Reviews	n = 4
Davon eingeschlossens systematische Reviews/Metaanalysen	n = 0
Einzelstudien	n = 0
Andere (Brief/Editorial)	n = 1

## 2.4.2 Aufbereitete Evidenz

### *Empfehlungen der Quell-Leitlinien*

In keiner der drei Leitlinien [1-3] wird eine neoadjuvante Chemotherapie als Standard-Therapieoption beim resektablen Magenkarzinom empfohlen, angeraten werden jedoch weitere prospektive Studien zu dieser Fragestellung. Lediglich in der belgischen Leitlinie [3] wird eingeräumt, dass die neoadjuvante Chemotherapie eine Therapieoption darstellt, die im multidisziplinären Team geprüft werden soll.

Eine Differenzierung in T- oder N-Kategorien wird in den Leitlinien nicht vorgenommen.

## **Systematische Reviews**

Es wurden insgesamt sieben systematische Reviews identifiziert (von n = 189 Reviews gesamt). Vier systematische Reviews [7-11] wurden ausgeschlossen, weil sie – publiziert zwischen 2002 und 2005 – im Hinblick auf die neueren Reviews keine Zusatzinformationen bieten. Eingeschlossen wurden eine Metaanalyse aus 2008 [12] und ein systematischer Review aus 2008 [13] sowie ein systematischer Review aus 2002 [14].

Der systematische Review von Earle C. et al., 2002 [14], wurde eingeschlossen, um kontrollierte Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Magenkarzinom vor 2000 zu erfassen (Suchzeitraum bis 2001). Earle C. et al., 2002 [14] nennen eine umfassende systematische Suchstrategie ohne sprachliche Einschränkungen. Es wurden nur RCTs eingeschlossen. Die Autoren identifizierten drei relevante Publikationen, davon zwei Studien, die nur als Abstract publiziert sind [15; 16]. Darüberhinaus wurde eine frühe Publikation der Studie von Hartgrink et al berücksichtigt [17] (FAMTX-Studie) ([18]. Keine der Studien ergab einen statistisch signifikanten Vorteil der neoadjuvanten Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Operation für Magenkarzinome, die FAMTX-Studie zeigte sogar negative Ergebnisse (Progression, aber keine Remission). Die Autoren sprechen daher keine Empfehlung für eine neoadjuvante Chemotherapie außerhalb klinischer Studien aus.

Weiterhin wurde als Quelle aufbereiteter Evidenz eine Metaanalyse eingeschlossen [12]. Diese Metaanalyse ist auf Chinesisch verfasst, enthält aber ein englisches Abstract sowie auf Englisch verfasste Tabellen und Abbildungen. Es ist eine umfassende Suchstrategie angegeben, allerdings mit sprachlicher Einschränkung (nur englisch und chinesisch). Es wurden nur vollpublizierte Studien berücksichtigt. Eingeschlossen wurden fünf RCTs, davon einer vor 2000 ([19], n = 55). Die eingeschlossenen Studien, die nach 2000 publiziert wurden, wurden auch im Rahmen der Primärliteratursuche identifiziert: Cunningham et al, 2006 [20], Hartgrink et al., 2004 [17], Nio et al., 2004 [21] und Wang et al., 2000 [22]. Die Metaanalyse weist zwar positive Trends, aber insgesamt keine statistisch signifikanten Vorteile für die zusätzliche neoadjuvante Chemotherapie für die Endpunkte Resektionsrate, Heilungsrate und Überleben beim Magenkarzinom auf. Anzumerken ist, dass die eingeschlossenen Studien unterschiedliche Chemotherapieschemata aufweisen. Die Güte einer solchen Metaanalyse in Bezug auf Heterogenität ist zu prüfen, dazu konnte der Publikation keine Angaben entnommen werden.

Die Autoren sprechen entsprechend dem Ergebnis der Metaanalyse keine Empfehlung für eine neoadjuvante Chemotherapie beim Magenkarzinom aus.

Die dritte Arbeit aufbereiteter Evidenz ist ein französischer Review zu Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs mit Angaben einer systematischen Suche, allerdings keinen Angaben zur Suchstrategie [13] (beim Autor angefragt). Angegeben wird der Einschluss von Studien hoher methodischer Qualität. Fokussiert auf Karzinome des ösophagogastralen Übergangs wurden vier Studien eingeschlossen, davon eine französische Studie, die bislang nur als Abstract publiziert wurde [23]. Drei der vier Studien zeigen ein statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben oder medianes Überleben bei neoadjuvanter Chemotherapie im Vergleich zu keiner neoadjuvanten Therapie. Aufgrund der vier eingeschlossenen Studien sprechen die Autoren folgende Empfehlung für die neoadjuvante Therapie bei Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs aus:

- Operation für Tumoren des UICC-Stadiums I;

- 2-3 Zyklen einer präoperativen Chemotherapie mit Cisplatin und 5 FU bei initial als resektabel beurteilten Tumoren des UICC-Stadiums II und III. Nach Resektion ggf. postoperative Radiochemotherapie nach Macdonald bei pT3/T4 Tumoren mit pN2-3, Kapselruptur oder bei inkompletter Resektion.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die neoadjuvante Chemotherapie für T2N0-Tumoren, die dem UICC-Stadium I entsprechen, in den systematischen Reviews weder bei Magenkarzinomen noch bei Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs empfohlen wird.

### 2.4.3 Evidenz von Einzelstudien

#### **Studien- und Publikationsqualität**

##### **Studienqualität – methodische Bewertung**

Aus einer Trefferzahl von  $n = 744$  erfüllten nur  $n = 4$  Primärstudien das Einschlusskriterium ‚kontrollierte Studie‘ [17; 20-22]. Eine retrospektive Fall-Kontrollstudie [24] wurde nicht eingeschlossen, da nicht ausgewiesen war, ob bei den eingeschlossenen Patienten mit Ösophaguskarzinomen und Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs (Siewert Typ I+II) ein relevanter Anteil an Patienten mit Siewert Typ II gegeben war.

Drei Studien [17; 20; 22] sind RCTs.

Zwei RCTs sind aufgrund sehr kleiner Patientenzahlen nicht ausreichend statistisch gepowert, um einen Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nachzuweisen. Cunningham et al., 2006 [20], (MAGIC-TRIAL) ( $n = 503$ ) erreichten eine Patientenzahl, die eine 70%ige Power zur Entdeckung eines Überlebensvorteils von 10 % zuließ, bei einer beidseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%. Das Ergebnis in Bezug auf das Überleben ist statistisch signifikant mit einem P-Wert  $<0,05$ . Dieser RCT wurde deshalb mit einem Evidenzgrad von 1+ bewertet.

Ein niederländischer RCT von Hartgrink et al., 2004 [17] ( $n = 56$ ) wurde vorzeitig wegen mangelnder Rekrutierung und einem für die neoadjuvanten Chemotherapie ungünstigen Zwischenergebnis geschlossen. Methodisch ist er aufgrund der geringen Teilnehmerzahl mit 1- zu bewerten.

Auch der RCT von Wang et al., 2000 [22] ist mit  $n = 60$  Patienten deutlich unterpowert und wurde ebenfalls mit einem Evidenzgrad von 1- bewertet.

Nio et al., 2004 [21] ( $n = 295$ ), publizierten Ergebnisse einer Studie, in der die Patienten zunächst randomisiert zugeteilt wurden, dann aber die Gruppenzugehörigkeit noch selbst bestimmen konnten und die insofern die Kriterien eines klassischen RCTs nicht mehr erfüllt. Die Studie wurde mit 1- bewertet.

#### **Vergleich der Intervention mit einem Referenzstandard**

Alle Studien vergleichen die Intervention mit dem Referenzstandard der Operation bzw. der Operation mit einer adjuvanten Chemotherapie.

**Publikationsqualität**

Lediglich für Nio et al., 2004 [21] liegt eine präoperative klinische Stadieneinteilung vor.

Cunningham et al., 2006 [20] geben als Ausgangsparameter lediglich die Tumorgröße, nicht die Infiltrationstiefe an. Bei der postoperativen Angabe fehlt eine Verknüpfung der T-Kategorie mit der N-Kategorie. Hartgrink et al., 2004 [17] sowie Wang et al., 2000 [22] geben ebenfalls T- Kategorien, nicht aber die dazugehörigen N-Kategorien an.

In Bezug auf das Berichten über Nebenwirkungen geben Hartgrink et al., 2004 [17] lediglich Therapieabbruch aufgrund von Toxizität an.

**Inhaltliche Ergebnisse****Gruppe untersuchter Patienten**

Die Patienten der vorliegenden Studien wurden alle als primär operabel eingeschätzt.

Von den vorliegenden Studien sind bei Cunningham et al., 2006 [20] postoperativ 36 % der Interventionsgruppe und 28,5 % der Kontrollgruppe als Patienten mit T2-Tumoren ausgewiesen. Insgesamt 31,1 % bzw. 26,9 % der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe waren nach der neoadjuvanten Behandlung nodalnegativ. Es ist aus den Angaben nicht zu entnehmen, wie viele der Patienten klinisch einen T2N0-Tumor hatten, d. h. als Stadium I gewertet wurden.

In Bezug auf die Lokalisation des Karzinoms weist die Studie zu 74 % Magenkarzinome, zu ca. 11,5 % Karzinome des ösophagogastralen Übergangs und zu ca. 14,5 % Karzinome des unteren Ösophagus in Interventions- und Kontrollgruppe auf.

Hartgrink et al., 2004 [17] geben 22 % vs. 35 % (Interventions- und Kontrollgruppe) T2-Tumoren an. In die Studie wurden nur Patienten mit Magenkarzinom aufgenommen.

Nio et al., 2004 [21] geben in der Interventionsgruppe 46,1% Patienten und in der Kontrollgruppe 63,7% mit Stadium I an. Es handelt sich in dieser Studie ausschließlich um Magenkarzinome.

Bei Wang et al., 2000 [22] wurden Patienten mit Kardiakarzinom analysiert, die Autoren geben bei 90 % der Patienten eine Serosainfiltration (damit UICC-Stadium III) an.

**Eingesetzte Chemotherapie-Schemata**

Cunningham et al., 2006 [20] setzten eine Kombination aus Epirubicin, Cisplatin und 5-Fluoruracil ein. Hartgrink et al., 2004 [17] kombinierten 5 Fluoruracil mit Methotrexat und Leucovorin, Nio et al., 2004 [21] und Wang et al., 2000 [22] verabreichten eine orale Medikation mit Tegafur plus Uracil bzw. liposomalem 5 Fluoruracil ein.

**Nebenwirkungen der neoadjuvanten Chemotherapie**

In der Cunninham-Studie [20] verstarben zwei Patienten an kardialen Problemen innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn. Die postoperativen Komplikationen waren in der Interventionsgruppe nicht statistisch signifikant erhöht. Die Nebenwirkungen wurden entsprechend der Einteilung des National Cancer Institutes (Common Toxicity Criteria)

berichtet. Die hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3 + 4 lagen bei bis zu 23,8 %, nichthämatologische Nebenwirkungen Grad 3 + 4 lagen alle unter 10 %. Nio et al., 2004 [21] geben nur für Anorexie (keine Grad-Einteilung) 13,7 %, für weitere Nebenwirkungen Werte < 5 % (nach WHO). Hartgrink et al., 2004 [17] berichten über 7,4 % Therapieabbruch aufgrund von Toxizität. Wang et al., 2000 [22] berichten von keinen schweren Nebenwirkungen.

### **Remission/Progression**

Cunningham et al., 2006 [20] geben keine Remissions- oder präoperative Progressionsraten an, allerdings wurden in der Interventionsgruppe 4,8 % weniger Patienten einer Operation zugeführt als in der Kontrollgruppe. Es ist der Publikation nicht zu entnehmen, inwieweit dies durch Progression, Toxizität, Tod oder Patientenwunsch bedingt war. Die Tumordurchmesser der operierten Patienten waren in der Interventionsgruppe statistisch signifikant kleiner (3 cm versus 5 cm).

Hartgrink et al., 2004 [17] berichten von n = 7 Fällen mit Progression (25,9 %) und weisen unter neoadjuvanter Chemotherapie keine Remissionsrate aus.

Nio et al., 2004 [21] geben 33 % Remission an, davon 2 Fälle mit Komplettremission, Wang et al., 2000 [22] machen keine Aussage zu Remissions-/Progressionsraten, berichten aber über eine statistisch signifikant niedrigere Tumorgöße bei Operation in der Interventionsgruppe ( $p < 0,001$ ).

### **Kurative Resektion/Rezidivfreies Überleben**

Cunningham et al., 2006 [20] geben für das progressionsfreie Überleben der Interventionsgruppe im Vergleich zu Kontrollgruppe nach vier Jahren eine statistisch signifikante Hazard Ratio von 0,66 [95 % KI 0,53-0,81] an. Das heißt, in der Interventionsgruppe (mit neoadjuvanter Therapie behandelt) war die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bzw. einer Progression nach 4 Jahren um 34% niedriger. Die Raten an kurativ resezierten Patienten waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Hartgrink et al., 2004 [17] geben eine Rezidivfreiheit von 3 % bzw. 4 % in der Interventions- und der Kontrollgruppe nach 6,9 Jahren an. Bei Nio et al., 2004 [21] und Wang et al., 2000 [22] finden sich zu diesen Aspekten keine Angaben.

### **Gesamtüberleben**

In der Studie von Cunningham et al., 2006 [20] zeigt sich nach vier Jahren eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 7,4 % und eine extrapolierte Verbesserung des Gesamtüberlebens nach fünf Jahren um 12,5 % (36 % vs. 23 %). Die Hazard Ratio für Tod ist in der Interventionsgruppe statistisch signifikant niedriger mit 0,75 % [95 % KI 0,6-0,93]  $p = 0,009$ , d.h. die Patienten in der Interventionsgruppe hatten eine 25% höhere Wahrscheinlichkeit zu überleben.

Hartgrink et al., 2004 [17] weisen dagegen nach fünf Jahren eine um 13 % niedrigere Überlebensrate in der Interventionsgruppe aus (21 % vs 34 % in der Kontrollgruppe). Nio et al., 2004 [21] und Wang et al., 2000 [22] zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben. Wang et al [22] berichteten von einem positiven Trend (40% Überleben in der Interventionsgruppe vs 23% in der Kontrollgruppe  $p=0,17$ ).

Nio et al., 2004 [21] erhielten bei Stratifizierung nach Stadien in der Untergruppe Stadium II+III zusammen einen statistisch signifikanten Vorteil für die neoadjuvante Chemotherapie ( $p = 0,048$ ).

## 2.5 Fazit

Aus methodischer Sicht sind die in den Studien erzielten Ergebnisse insgesamt nicht als sicher belegt zu betrachten. Auch die größte Einzelstudie mit dem entsprechenden Studiendesign von Cunningham et al., 2006 [20] hat methodische Schwächen. Die anderen Studien sind aufgrund der kleinen Patientenzahlen (von Hartgrink et al., 2004 [17] und Wang et al., 2000 [22]) oder des Studiendesign (Nio et al., 2004 [21]) grundsätzlich nicht geeignet, einen statistisch signifikanten Vorteil durch die neoadjuvante Chemotherapie nachzuweisen und liefern deshalb zu der spezifischen Fragestellung keine verlässlichen Daten.

Die Beantwortung der Frage nach einer Indikationsstellung der neoadjuvanten Therapie bei T2N0-Tumoren fällt aufgrund der vorliegenden Daten schwer, da diese Patientengruppe in der Studie von Cunningham et al. nicht gesondert ausgewiesen wurde. Im Hinblick darauf, dass postoperativ T2-Tumore und nodal-negative Tumore nur jeweils ca. ein Drittel der untersuchten Karzinome in der Studie von Cunningham et al. ausmachen und in Anbetracht der Nebenwirkungen der Therapie liegt für eine generelle Empfehlung zur neoadjuvanten Therapie bei T2N0-Tumoren aus methodischer Sicht keine ausreichende Datengrundlage vor. Hier sind weitere klinische Studien mit hochwertiger präoperativer Diagnostik erforderlich, in denen Karzinome nach cT- und cN-Kategorie ausgewiesen sind.



## 2.6 Evidenztabelle

### 2.6.1 Eingeschlossene Studien

#### a) Aufbereitete Evidenz: Quell-Leitlinien

Tabelle 9: Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
FNCLCC, 2004 [1]	<p><u>Neoadjuvante Chemotherapie beim nicht resektablen Magenkarzinom:</u></p> <p><b>Schlussfolgerung:</b> Im Fall von lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen Magenkarzinomen ist der Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie in Bezug auf das Überleben nicht belegt (Evidenzlevel C)</p> <p><b>Kommentare:</b> Der Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie im Fall von lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen Magenkarzinomen ist sehr wahrscheinlich. Auch in Abwesenheit einer randomisierten Studie wird von der Mehrzahl der Experten diese Indikation anerkannt, weil die Prognose unbehandelter Patienten katastrophal ist. Diese Entscheidung sollte im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz gefällt werden. Die Möglichkeit einer sekundären Tumorresektion muss im Falle eines Tumoransprechens in jedem Fall erneut beurteilt werden.</p> <p><b>Option:</b> Eine neoadjuvante Chemotherapie kann im Falle eines lokal fortgeschrittenen Tumors vorgeschlagen werden, wenn die Resektabilität des Tumors unmöglich oder unsicher ist.</p> <p><b>Empfehlung:</b> Es wird empfohlen, weitere klinische Studien durchzuführen, in denen die neoadjuvante Chemotherapie mit der primären Chirurgie verglichen wird. Beim Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie soll die Resektabilität des Tumors neu beurteilt werden.</p>	Nicht angegeben	C	<p>Wilke, 1989</p> <p>Kato, 1990</p> <p>Plukker, 1991</p> <p>Bamias, 1996</p> <p>Cascinu, 1998</p> <p>Gallardorincon, 2000</p> <p>Cascinu, 2002</p>

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad- u- ierung	Literaturbelege
	<p><u>Neoadjuvante Chemotherapie beim potentiell resektablen Magenkarzinom:</u>  <b>Schlussfolgerung:</b>  Die verfügbaren Ergebnisse ermöglichen es nicht, den Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie bei potentiell resektablen Tumoren zu etablieren (Evidenzlevel C). Entsprechende Studien werden zurzeit in Europa durchgeführt.</p> <p><b>Option:</b>  Keine.</p> <p><b>Empfehlung:</b>  Es wird empfohlen, weitere klinische Studien durchzuführen, in denen die neoadjuvante Chemotherapie mit der primären Chirurgie verglichen wird.</p>	Nicht angegeben	C	Songun, 1999 Kang, 1996 Fujji, 1999 Allum, 2003 Allum, 1989
SIGN, 2006 [2]	<p><u>Neoadjuvante (perioperative) Behandlung des Magenkarzinoms:</u>  <b>Empfehlung:</b>  Der neoadjuvante Einsatz einer Chemo- oder Radiotherapie bei Patienten mit Magenkarzinom wird außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen.</p>	A	1+	Janunger, 2002 Earle, 2003
	<p><u>Downstaging eines Ösophagus- oder Magenkarzinoms:</u>  <b>Empfehlung:</b>  Bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Tumor sollte das Ansprechen auf eine Chemotherapie/Chemoradiotherapie hinsichtlich der Bedeutung für eine mögliche Operabilität des Tumors bewertet werden. Spricht der Patient auf die Therapie an, sollte ein erneutes Tumorstaging erfolgen und die Rolle chirurgischer Maßnahmen erneut in einem multidisziplinären Team evaluiert werden.</p>	D	1+ 4	Ross, 1996 Wilke, 1995

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgradierung	Literaturbelege
KCE, 2008 [3]	<p><b>Behandlung eines über die Mukosa hinausgehenden Tumors (treatment of cancer beyond the mucosa):</b></p> <p><b>Empfehlung 1:</b> Neoadjuvante Behandlung (neoadjuvante Chemotherapie, neoadjuvante Radiotherapie und neoadjuvante Immunotherapie) ist nicht routinemäßig indiziert bei Patienten mit Magenkarzinom, aber sie stellt eine Therapieoption dar, welche in einem multidisziplinären Team zu diskutieren ist.</p> <p><b>Empfehlung 2:</b> Die Erhebung prospektiver Daten zum klinischen Outcome und den Nebenwirkungen einer kombinierten Behandlungsstrategie (neoadjuvante Therapie und Chirurgie) wird empfohlen.</p>	2A	Hoch Moderat  - Hoch Moderat	Wu, 2007 Cunningham, 2006 Boige, 2007 Earle, 2003 Romano, 2004
		Expertenmeinung		

### b. Aufbereitete Evidenz: Systematische Reviews/Metaanalysen

Tabelle 10: Systematische Reviews/Metaanalysen

Studientyp	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Level of Evidence nach SIGN und nach Oxofd (in Klammern)	Literaturbelege
Metaanalyse	He et al, 2008 [12]	Systematische Recherche englischer und chinesischer Studien in der Cochrane Library (clinical trials) PubMed, Embase, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Chinese Scientific Journal Full-text Database (CSJD) und Chinese Journal Full-text Database (CJFD), zusätzliche Handsuche Unabhängige Doppelbewertung	RCTs zu neoadjuvanter Chemotherapie + Operation versus Operation allein <u>beim Magenkarzinom</u>	n = 838 Pat. aus 5 Studien eingeschlossen aus 5 RCTs: 1 aus UK 1 aus den Niederlanden 2 aus Japan 1 aus China n = 373 mit Intervention (neoadjuvante Chemotherapie + Operation) n = 465 Kontrollen (nur Operation) 1 Studie verblindet und 1 Studie randomisiert mit Allocation Concealment  Metaanalyse: <u>keine statistisch</u>	Schlussfolgerung der Autoren: 'The efficacy of neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer is not better than that of surgery alone. Therefore, neoadjuvant chemotherapy should not be recommended as a regular treatment for gastric cancer before obtaining evidences of its certain efficacy on gastric cancer.'	1++  (1a)	Cunningham et al., 2006 Hartgrink et al., 2004 Nio et al., 2004 Wang et al., 2000 Yonemura et al., 1993

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Level of Evidence nach SIGN und nach Oxofd (in Klammern)	Literatur- belege
		Metaanalyse aus Ergebnissen homogener Studien mit RevMan 4.2.10 software.		<u>signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe gefunden</u> a) in der <u>Resektionsrate</u> OR = 1.09 [95 % KI 0.67-1.77] b) in der <u>Heilungsrate</u> OR = 1.25 [95 % KI 0.85-1.84] c) im <u>1J-Überleben</u> OR = 1.61 [95 % KI 0.9-2.90] und im <u>5J-Überleben</u> OR = 1.13 [95 % KI 0,83-1,53]			

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Level of Evidence nach SIGN und nach Oxofd (in Klammern)	Literatur- belege
Systematischer Review	Cré- hange et al., 2008 [13]	Angabe systematischer Suche keine Angabe von Datenbanken, Suchstrategie; Einschluss von ‚data with high level evidence‘	perioperative Behandlung resektabler Adeno-Karzinome des ösophagogastralen Übergangs	Einschluss von 4 Arbeiten: alle 2-3 Zyklen Cisplatin und 5Fu- haltige präoperative Chemotherapie <b>1. Kelsen et al, 2002 (USA):</b> zeigt kein stat. sign. Ergebnis für das mediane Überleben nach 4,58 J für 3 Zyklen Chemotherapie (n = 440 Ösophaguskarzinome, 54 % Adenokarzinome) Nichtoperabel nach Chemotherapie 20 % vs 4 % in Kontrollgruppe <b>2. Medical research Council Trial 2002 (UK)</b> n = 802, 66 % Adenokarzinome 2 Zyklen Chemotherapie, schwächer dosiert als bei Kelsen et al, 2002 nach ca. 3 J Nachverfolgung stat. sign. besseres medianes Überleben (16,6 vs 13,3 Mo p = 0,004) <b>3. Magic Trial (UK)</b> n = 503, 3 Zyklen präoperative Chemotherapie zusätzl. Epirubicin über 80 % AdenoCa, stat. sign. besseres Gesamtüberleben (5 J): 36 % vs 23 % p = 0,009 <b>4. RCT: FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 (Frankreich)</b> Boige et al, 2007, als ASCO-Abstract) 2-3 Zyklen Chemotherapie n = 224 nur Adenokarzinome nach 5,7 J stat. sign. medianes Überleben: 54 vs 22 Mo p = 0,02	<u>Empfehlung der Autoren:</u> Tumoren Stadium I : Operation Tumoren Stadium II-III : 2-3 Zyklen einer präoperativen Chemotherapie mit Cisplatin und 5 FU) bei initial als resektabel beurteiltem Tumor Nach Resektion ggf. postoperative Radiochemotherapie nach Macdonald bei pT3/T4 Tumoren mit pN2-3, Kapselruptur oder bei inkompletter Resektion	1++ (1a)	Kelsen et al., 2002 MRC Trial, 2002 Cunning- ham et al., 2006 Boige et al., 2007 (abstract)

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Level of Evidence nach SIGN und nach Oxofd (in Klammern)	Literatur- belege
Systematischer Review	Earle et al., 2002 [14]	Systematische Suche nach Leitlinien, Metaanalysen und RCTs in MEDLINE (1966-2002), CANCELIT (1983-2002) und Cochrane Library (2002) ohne sprachliche Einschränkung. Außerdem Sichtung von Kongressberichten der ASCO <sup>1</sup> (1996-2001) und ASTRO <sup>2</sup> (1999-2001) Suchstrategie angegeben	neoadjuvante oder adjuvante Therapie bei operablem Magenkarzinom	Hinsichtlich der neoadjuvanten Chemotherapie wurden 3 RCTs identifiziert. Nur zu einem RCT lag eine vollständige Publikation vor: FAMTX-Studie, Songun et al., 1999 (Update siehe Hartgrink 2004). Ergebnisse der zwei anderen Arbeiten nur als Abstracts publiziert Fujiii et al., 1999, Kang et al., 1996. Keiner der RCTs zeigte stat. signifikanten Nutzen in Bezug auf das Überleben.	Umfangreiche sensitive Recherche ohne sprachliche Einschränkungen zu RCTs vor dem Jahr 2000	1++ (1a)	Songun et al., 1999 Fujiii et al., 1999, Kang et al., 1996

<sup>1</sup> American Society of Clinical Oncology

<sup>2</sup> Society for Therapeutic Radiology and Oncology

## c. Primärliteratur

Tabelle 11: Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Cunningham et al., 2006 [20]	RCT, 'MAGIC-TRIAL', multizentrisch (> 50 Institutionen v. a. im UK)	n = 503 n = 250 Intervention (Daten von n = 246 vorhanden)	rekrutiert 7/94-4/2002 med. Alter 62 J WHO Perform. Status 0 oder 1 74 % MaCa (n = 372) 11,2 % Ca des Ösophagogastralen Übergangs 14,5 % Ca des unteren Ösophagus mediane Größe 5 cm [Interquartilen 3-7 cm] keine cT- Stadienverteilung angegeben postoperativ Intervention 36 % T2 31,1 % N0 Kontrolle 28,5 % T2 26,9 % N0	jew. 3 Zyklen prä- und postoperative Chemotherapie a 21 die (Epirubicin 50 mg/m <sup>2</sup> /Tag1, Cisplatin 60 mg/m <sup>2</sup> /Tag1, + kont. i.v. 5 Fluoruracil 200 mg/m <sup>2</sup> 21-tägig)  + Operation (3-6 Wo nach Chemo)	nur Operation bis zu 6 Wo nach Randomisierung  Lymphknoten-dissektion nicht standardisiert	med. 4 J	primärer Endpunkt: Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte: progressionsfreies Überleben Nebenwirkungen med. Tumordurchmesser	<b>0. Drop out-Rate Intervention/Operabilität:</b> 14 % (215/250 beendeten 3 Zyklen präoperative Chemotherapie) 83,6 % (209/250) mit präoperativer Chemotherapie wurden operiert 54,8 % (137/250) begannen die postoperative Chemotherapie 41,6 % (104/250) beendeten die postoperative Chemotherapie Operation gesamt in Interventionsgruppe: 91,4 % in Kontrollgruppe: 96,4 %  <b>1a. Gesamtüberleben nach 4 J:</b> <b>absolute Differenz: 7,6 %</b> Interventionsgruppe: 40,4 % (149/250 verstorben) Kontrollgruppe: 32,8 % (170/253 verstorben) HR 0,75 [95 % KI 0,6-0,93] p = 0,009 <b>1b. Gesamtüberleben nach 5 J:</b> <b>absolute Differenz: 12,5 %</b> Interventionsgruppe: 36,3 % Kontrollgruppe: 23,8 % <b>2. progressionsfreies Überleben</b>	1. Studie formal 1+(1b) (70%ige Power, um einen 10%igen Unterschied zu entdecken 5% Irrtumswahrscheinlichkeit beidseitig) 2. inhaltlich folgende Schwächen: – sehr viele Zentren für Rekrutierung, lange Rekrutierungszeit, auch ÖsophagusCa eingeschl. – präoperative Diagnostik + Operationsverfahren entspricht nicht durchgängig Goldstandard, v. a. Ausmass der Resektion + LK-Dissektion	1+ (1b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichsin-tervention	Nach-ver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evi-denz-Niveau (SIGN)
								<p>HR 0,66 [95 % KI 0,53-0,81]  <math>p &lt; 0,001</math></p> <p><b>3. kurative Resektion n.s.</b>  Interventionsgruppe: 69,3 %  Kontrollgruppe: 66,4 %</p> <p><b>3. Nebenwirkungen:</b>  Tod: 2 Pat. verstarben an kardialen Problemen innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn  postoperativer Tod innerhalb 30 Tagen n.s. (5,6 % vs 5,9 %)  postoperative Komplikationen n.s. (beide 45 %)  Grad 3/4 hämatologische NW: bis zu 23,8 %  Grad 3/4 nicht hämatologische Nebenwirkungen: (Übelkeit/ Erbrechen 6,4 %, sonst alle - neurologische NW; Haut NW; Stomatitis, Diarrhö- &lt; 5 %)</p> <p><b>4. med. Tumordurchmesser bei OP:</b>  Interventionsgruppe 3 cm  Kontrollgruppe 5 cm <math>p &lt; 0,001</math></p> <p><b>5. T-N-Kategorien-Verteilung bei OP:</b>  Interventionsgruppe T1/T2: 51,7 %  Kontrollgruppe: T1/T2: 36,8 %  <math>p = 0,002</math>  Interventionsgruppe N0/N1: 84,4 %  Kontrollgruppe N0/N1: 70,5 %  <math>p = 0,01</math></p> <p><b>6. Heterogenität n.s.</b>  multivariate Analyse n.s. bei</p>		



Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl der Patienten	Patienten- merkmale	Inter- vention	Ver- gleichsin- tervention	Nach- ver- folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evi- denz- Niveau (SIGN)
								99 % Niveau, wohl aber bei 95 % Niveau in Bezug auf Alter (Vorteil < 60 J) + WHO Performance-Status 0		
Hartgrink et al., 2004 [17]	RCT	n = 56 auswertbar von 59 rekrutierten Pat.	Pat. mit Adenokarzinom des Magens < 75 Jahre keine T1- Tumoren oder Kardiakarzinom potentiell operabel 9/1993-6/1999 rekrutiert T2: 22 % Intervention 35 % Kontrollgruppe N-Kategorie n. a.	n = 27 auswertbar 4 Zyklen präoperative Chemotherapie alle 28Tage Tag 1 Hydratation Tag 2 Methotrexat 1500 mg/m <sup>2</sup> + 5FU 1500 mg/m <sup>2</sup> , Tag 3+4 Leucovorin 30 mg alle 6 h, bei entspr. Methotrexat- Spiegel 60 mg alle 6 h Tag 15 Doxorubicin 30mg/m <sup>2</sup> ggf. Prophylaktisch GCSF	n = 29 auswertbar nur Operation	83 Monate	Überleben, sekundär: – Zeit bis zur Operation – Drop out	<b>1. Überleben</b> Todesfälle Interventionsgruppe: 89 % (24/27) Kontrollgruppe: 69 % (20/29) mediane Überlebenszeit: Interventionsgruppe: 18,2 Monate Kontrollgruppe: 30,3 Monate 5J-Überleben Interventionsgruppe: 21 % [95 % KI 0,05-0,37] Kontrollgruppe: 34 % [95 % KI 0,17-0,52]. <b>2. Zeit bis zu Operation</b> Interventionsgruppe: 113 Tage Kontrollgruppe: 11 Tage <b>3. Drop out präoperative Chemotherapie:</b> 44 % (n = 12) erhielten nicht 4 Zyklen, n = 5 wegen Nebenwirkungen, n = 7 wegen Progression <b>4.Rezidivfreies Überleben:</b> n.s. 4 % Interventionsgruppe 3 % Kontrollgruppe	Schlussfolgerung der Autoren: eine unverzögliche Operation ist einer neoadju- vanten Chemo- therapie überlegen  Die Studie ist unterpower, für einen Nachweis eines 15%igen Unterschieds mit 90%iger Power (zweiseitiges alpha 0,05) wären n = 225 Pat. in jedem Arm erforderlich gewesen, Studie wurde wegen mangelnder Rekrutierung und keinem Effektnachweis (Anteil Resekt- abilität unter neoadjuvanter Chemotherapie schlechter) 1996 gestoppt.	1- (1b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien- typ	Anzahl der Patienten	Patienten- merkmale	Inter- vention	Ver- gleichsin- tervention	Nach- ver- folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evi- denz- Niveau (SIGN)
Nio et al., 2004 (Japan) [21]	RCT, unizen- trisch, nach Rando- misie- rung Grup- pen- einteil- lung nach Wunsch der Pati- en- ten, da Ethik- kommit- tee RCT abge- lehnt hatte	n = 295	Patienten mit Magenkarzino- m, mittl. Alter 63,5 J bzw. 65 J T-Stadium: Interventions- gruppe: 46 % Stadium I, 14,7 % Stadium II 14,7 % Stadium III 24,5 % Stadium IV Kontrollgruppe: 63,7 % Stadium I 9,3 % Stadium II 13 % Stadium III 14 % Stadium IV	n = 102 mit neoadjuvanter Chemotherapie mit UFT (Tegafur +Uracil) 8 mg/kg/Tag, bzw. 6 mg/kg/Tag bei über 70jährigen im Mittel 20,8 +/- 8Tage + anschlie- ßende Operation + adjuvante Chemotherapie	n = 195 nur mit Operation + adjuvante Chemo- therapie	median 83 Monate	Neben- wirkungen Ansprechrate Überleben Multivariate Analyse	<b>0.</b> In Behandlungsgruppe statistisch signifikant höhere Tumorstadien und höheres Grading <b>1.Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie</b> Anorexie: 13,7 % massive Blutung des MaCas: 2,9 % Leukopenie (<3000/mm <sup>3</sup> ): 2,9 % GOT > 100 IU/L 2 % bei n = 14 Patienten erfolgte eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen = 13,7 %) postoperative Komplikations- raten (bei n = 15, 14,7 %) Nahtinsuffizienz, Perforative Peritonitis, MRSA-Enteritis, Leberdysfunktion) höher als ohne neoadj. Therapie <b>2.Ansprechraten</b> (ausgewertet bei N = 87) = 33,3 % kein Progress, 2 x komplette Remission 27 x partielle Remission <b>3.Überleben</b> in Gesamtgruppe nicht stat. signifikant, aber stat. signifikant bei Stratifizierung nach Stadien für Stadium II und III (p = 0,048), nicht stat. signifikant für Stratifizierung nach T-Stadien. <b>4. multivariate Analyse</b> neoadjuvante Therapie stat.	Randomisierung aufgrund des Designs nicht gegeben, da Patienten nach Randomisierung Gelegenheit hatten, die Gruppe zu wechseln. Studie nicht ausreichend gepowert	1- (1b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichsin-tervention	Nach-ver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evi-denz-Niveau (SIGN)
								sign. Faktor für Überleben, wie T, N, M.		
Wang et al, 2000 [22]	RCT	n = 60, n = 30 Intervention	Patienten mit Kardia-karzinom, unbehandelt und potentiell operabel, 10 bzw. 23 % Frauen, mittl. Alter ca. 54 Jahre, ca. 90% mit Infiltration der Serosa, ca. 73 % bzw. 90 % mit Siewert Typ II/III	30 Pat. mit Fluorouracil polyphase liposome composita oral (FPLC) 2 x 20 ml/tag über 12.5 Tage, Gesamtdosis 500 ml (2 g 5-FU), + potentiell kurative Resektion nach 10-14 Tagen	30 Pat. mit potentiell kurativer Resektion	5 Jahre	Tumorgröße, Anzahl der Tumorembolien, Intensität der CD44 Expression, Zelldegeneration, Nekrosen, nm23 Expression, 5-Jahres Überleben	<p><b>Tumorgröße</b> Intervention vs. Kontrolle statistisch signifikant kleine (<math>p &lt; 0,001</math>)</p> <p><b>5-Jahres-Überleben</b> Intervention 40 % (12/30) vs. Kontrolle 23 % (7/30), <math>p = 0.17</math> n.s.</p> <p><b>Nebenwirkungen</b> In beiden Gruppen: Keine schweren Nebenwirkungen während und nach den Operationen</p>	Keine Angaben zum primären Endpunkt und Umgang mit multiplen Testen. Keine näheren Angaben zu Randomisierung und Verblindung. Bestenfalls Hinweis auf Nutzen der Intervention ableitbar.	1-(1b)

## 2.6.2 Ausgeschlossene Studien

**Tabelle 12: Ausgeschlossene Reviews aus der systematischen Literaturrecherche zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Magenkarzinom**

Autor, Jahr	Inhalt	Grund für Ausschluss
<b>a. Pubmed</b>		
Chadha et al., 2005 [7]	Chadha et al., 2005 [7]	Chadha et al., 2005 [7]
Lordick et al., 2005 [8]	Lordick et al., 2005 [8]	Lordick et al., 2005 [8]
Berardi et al., 2004 [9]	Berardi et al., 2004 [9]	Berardi et al., 2004 [9]
Janunger et al., 2001, 2002 [10; 11]	Janunger et al., 2001, 2002 [10; 11]	Janunger et al., 2001, 2002 [10; 11]
<b>b. Embase</b>		
Lagarde et al., 2007 [25]	Lagarde et al., 2007 [25]	Lagarde et al., 2007 [25]
Samalin, Ychou, 2008 [26]	Samalin, Ychou, 2008 [26]	Samalin, Ychou, 2008 [26]
Wilke et al., 2008 [27]	Wilke et al., 2008 [27]	Wilke et al., 2008 [27]
Shahi et al., 2008 [28]	Shahi et al., 2008 [28]	Shahi et al., 2008 [28]

**Tabelle 13: Ausgeschlossene Volltexte aus der systematischen Literaturrecherche zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Magenkarzinom**

Autor, Jahr	Inhalt/ggf. Ergebnisse	Grund für Ausschluss
Sakurai et Ujama, 2009 [29]	Stellungnahme zu einem Review zu adjuvanter und neoadjuvanter Chemotherapie beim Magenkarzinom	Brief
Halliday et al., 2007 [24]	Retrospektive Fall-Kontrollstudie. Patienten mit Ösophaguskarzinom und Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs (Typ1 + 2) T3 und/oder N1 Vergleich einer Therapie mit neoadjuvanter Chemotherapie + Operation versus Operation allein. Keine signifikanten Unterschiede der 1- und 2-Jahres-Überlebensrate	Patientenkollektiv unklar, wie viele Siewert Typ 2, keine T2N0.

## 2.7 Literatur

1. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Recommandations pour la pratique clinique: Standards, Options et Recommandations 2003 pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac (cancer du cardia, autres types histologiques exclus) (rapport intégral). Paris: FNCLCC; 2004.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006.
3. Peeters M, Lerut T, Vlayen J, Mambourg F, Ectors N, Deprez P, Boterberg T, De Mey J, Flamen P, Van Laethem JL, Neyns B, Pattyn P. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van slokdarm- en maagkanker. Brüssel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg; 2008. (KCE reports; 75A).
4. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323(7308):334-6.
5. Centre for Evidence Based Medicine (CEBM). Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). 2009 [cited: 2010 Mär 18]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
6. Wu AW, Xu GW, Wang HY, Ji JF, Tang JL. WITHDRAWN: Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005047.
7. Chadha MK, Kuvshinoff BW, Javle MM. Neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005;19(9):1219-27.
8. Lordick F, Siewert JR. Recent advances in multimodal treatment for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005;8(2):78-85.
9. Berardi R, Scartozzi M, Romagnoli E, Antognoli S, Cascinu S. Gastric cancer treatment: a systematic review. *Oncol Rep* 2004;11(4):911-6.
10. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001;40(2-3):309-26.
11. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 2002;168(11):597-608.
12. He LF, Yang KH, Tian JH, Bai ZG. [Meta analysis of clinical effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer] - Chinesisch. *Ai Zheng* 2008;27(4):407-12.
13. Crehange G, Bonnetain F, Chauffert B, Rat P, Bedenne L, Maingon P. [Resectable adenocarcinoma of the oesophagogastric junction care: which perioperative treatment?]. *Cancer Radiother* 2008;12(5):365-73.
14. Earle CC, Maroun J, Zuraw L. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer? A practice guideline. *Can J Surg* 2002;45(6):438-46.
15. Fujii M, Kosaki G, Tsuchiya S, Kimura K, Suzuki H, Nakajima T, Awane Y, Kitamura M, Kitamura Y, Suzuki K, Nishiyama K, Wakasugi J, Kochi M, Nakashima M. Randomized trial of preoperative adjuvant chemotherapy using oral 5-FU in operable gastric cancer [abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999;18:272a.
16. Kang YK, Choi DW, Im YH, Kim CM, Lee JI, Moon NM. A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for

- locally advanced stomach cancer [abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996;15:215.
17. Hartgrink HH, Van d, V, Putter H, Songun I, Tesselaa ME, Kranenbarg EK, de Vries JE, Wils JA, van der BJ, van Krieken JH. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(6):643-9.
  18. Songun I, Keizer HJ, Hermans J, Klementsich P, de Vries JE, Wils JA, van der BJ, van Krieken JH, Van d, V. Chemotherapy for operable gastric cancer: results of the Dutch randomised FAMTX trial. The Dutch Gastric Cancer Group (DGCG). *Eur J Cancer* 1999;35(4):558-62.
  19. Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K, Matsuki N, Fushida S, Tanaka S, Ohoyama S, Takashima T, Kimura H, Kamata T, . Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. *World J Surg* 1993;17(2):256-61.
  20. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van d, V, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC TP. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
  21. Nio Y, Koike M, Omori H, Hashimoto K, Itakura M, Yano S, Higami T, Maruyama R. A randomized consent design trial of neoadjuvant chemotherapy with tegafur plus uracil (UFT) for gastric cancer - a single institute study. *Anticancer Res* 2004;24(3b):1879-87.
  22. Wang XL, Wu GX, Zhang MD, Guo M, Zhang H, Sun XF. A favorable impact of preoperative FPLC chemotherapy on patients with gastric cardia cancer. *Oncol Rep* 2000;7(2):241-4.
  23. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil(F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower oesophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(18):Abstract 4510.
  24. Halliday BP, Skipworth RJ, Wall L, Phillips HA, Couper GW, de Beaux AC, Paterson-Brown S. Neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the oesophagus and oesophago-gastric junction: a six-year experience. *Int Semin Surg Oncol* 2007;4:24.
  25. Lagarde S, Scaglia E, Bouché O. Chimiothérapie néoadjuvante des cancers gastriques résécables. *Hépatogastro* 2007;14(1):47-53.
  26. Samalin E, Ychou M. Le point sur les traitements adjuvants et néoadjuvants des adénocarcinomes oesogastriques. *Oncologie* 2008;10(3):175-81.
  27. Wilke H, Willich N, Meyer HJ, Stahl M. Neoadjuvante und perioperative Therapie des Magenkarzinoms. *Der Onkologe* 2008;14(4):370-80.
  28. Shahi PK, Peron Y, Alfonso PG, Manga GP. Treatment of Localized Gastric Adenocarcinoma. *Gastric & Breast Cancer* 2008;7(2):74-9.
  29. Sakurai Y, Uyama I. Neoadjuvant and postoperative adjuvant anticancer chemotherapy in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;16(5):1444-5.

## **Teil 3: Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Magenkarzinom**

## 3.1 Hintergrund

In der westlichen Welt werden Magenkarzinome in der Regel erst in fortgeschrittenen Stadien entdeckt. Die Rezidivraten nach Operation sind hoch. Adjuvante und neoadjuvante Konzepte sollen eine Verbesserung der Rezidiv- und Überlebensraten ermöglichen.

## 3.2 Fragestellung

Im Rahmen der Erstellung der S3-Leitlinie zum Magenkarzinom wurde folgende Schlüsselfrage formuliert:

„Welche Ergebnisse liegen zum Nutzen bzw. zu Risiken einer neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Kardiakarzinom bzw. bei großen Tumoren des übrigen Magens vor?“

## 3.3 Methodik

### 3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien:

a) Einschlusskriterien:

- Patientenkollektiv: Patienten mit primärem Adenokarzinom des Magens oder primären Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs Siewert II+III
- Studientypen: aufgrund der zu erwartenden wenigen Studien (nach orientierender Recherche) Einschluss von Studien jeglichen Studiendesigns mit mindestens zehn Patienten des geforderten Patientenkollektivs sowie systematische Reviews oder Metaanalysen
- Intervention: neoadjuvante Radiochemotherapie + anschließende Operation
- Sprachen: Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch, Italienisch

b) Ausschlusskriterien:

- Patientenkollektiv: überwiegend Patienten mit Ösophaguskarzinom/ Siewert Typ I
- Studientypen: Einzelfallberichte
- Intervention: neoadjuvante Chemotherapie + intraoperative Strahlentherapie, postoperative Radiochemotherapie
- Studien ohne Angaben zum Bestrahlungs- oder Chemotherapieschema
- Doppelpublikationen

Als Referenzstandard wurde die Operation oder die Operation + adjuvante Therapie festgelegt. Aufgrund der zu erwartenden wenigen Studien wurde der Referenzstandard nicht als verbindliches Einschlusskriterium gewertet.

#### Anmerkung:

Der Bericht wurde im November 2009 überarbeitet, da von den klinischen Experten die Eingabe kam, dass Ergebnisse zum Adenokarzinom des Ösophagus unabhängig von der Lokalisation auf das Kardiakarzinom übertragen werden könnten und unter dieser Voraussetzung Literatur zu Adenokarzinomen des Ösophagus nicht gewürdigt wurde. Die ursprüngliche Suchstrategie wurde für die Überarbeitung nicht verändert. Ergebnisse des



identifizierten systematischen Reviews zu Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs [1] wurden jedoch ausführlicher dargestellt und das Fazit wurde entsprechend geändert. Alle Änderungen sind grau unterlegt.

### 3.3.2 Literaturrecherche: Datenbanken und Suchstrategien

Folgende Datenbanken wurden für die systematische Suche genutzt:

- PubMed (Internetportal der National Library of Medicine) (<http://www.pubmed.org>);
- Embase (Excerpta Medica Database) (Internetportal des Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information) (<http://www.dimdi.de>)
- Datenbanken der Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com>).

Folgende Suchstrategie wurde für alle Datenbanken gewählt:

(gastric OR stomach OR gastroesophageal) AND (cancer OR adenocarcinoma) AND ((radiation AND chemotherapy) OR radiochemotherapy OR chemoradiation);

#### ***Berücksichtigung von Leitlinien***

Da eine separate Leitlinienrecherche für die S3-Leitlinie zum Magenkarzinom bereits erfolgt war, wurde auf eine Leitlinienrecherche für die Evidenzberichte verzichtet.

Berücksichtigt sind im Folgenden die Empfehlungen der drei Quell-Leitlinien (KCE 2008 (Belgien), SIGN 2006 (Schottland) und FNCLCC 2004 (Frankreich)) [2-4] zum Thema.

### 3.3.3 Zielgrößen

Folgende Zielgrößen wurden geprüft:

Operabilität/Resektabilität, Progression, Remission, Rezidivfreiheit, Überleben, Nebenwirkungen

### 3.3.4 Bewertung der Evidenz

Die vorliegenden Studien wurden mit dem Evidenzgraduierungs-System nach SIGN bewertet [5]. Da nach Fertigstellen der Berichte die Festlegung des Evidenzgraduierungssystems auf das Oxford-System erfolgte, wurden die entsprechenden Evidenzgrade ergänzt [6].

## 3.4 Ergebnisse

### 3.4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

#### *Recherche in den Datenbanken der Cochrane Library*

Die Suche in den Datenbanken der Cochrane Library ergab sieben Treffer (zwei Studien zu adjuvanter Radiochemotherapie beim Magenkarzinom), es wurden keine Studien zu neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Magenkarzinom identifiziert.

#### *Recherche in den Datenbanken PubMed und Embase*

Für Pubmed wurde nach Erhalt der Treffer ein Titel- und ein Abstract-Screening durchgeführt. Für Embase wurde im ersten Schritt nur ein Titel-Screening durchgeführt. Soweit anhand der Titel beurteilbar, wurden Reviews ohne Ausweis einer systematischen Suchstrategie beim Titel-Screening ausgeschlossen. Interessierende Titel wurden im Volltext bestellt. Bei den im Volltext bestellten Embase-Treffern wurden, wenn vorhanden, im nächsten Schritt die Abstracts geprüft.

**Tabelle 14: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in PubMed und Embase**

<b>a. Recherche in PubMed</b>	
PubMed – Ergebnisse gesamt 1.1.2000-7.9.2009	n = 628
Ausgewählte Abstracts	n = 58
Nach Screening der Abstracts geprüfte Volltexte	n = 35
Davon Reviews zum Thema	n = 12
Davon eingeschlossene systematische Reviews	n = 3
Einzelstudien	n = 23
Davon Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten	n = 10
<b>b. Recherche in Embase</b>	
Embase-Ergebnisse gesamt 1.1.2000-15.9.2009	n = 679
Ergebnisse nach Dubletten-Abgleich mit PubMed	n = 304

<b>a. Recherche in PubMed</b>	
Ausgewählte Titel	n = 26
Nach Screening der Abstracts geprüfte Volltexte	n = 6
Davon Reviews	n = 5
Davon eingeschlossens systematische Reviews/Metaanalysen	n = 2
Einzelstudien	n = 1
Davon Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten	n = 0

### 3.4.2 Aufbereitete Evidenz

#### **Empfehlungen der Quell-Leitlinien**

In keiner der drei Leitlinien [2-4] wird eine neoadjuvante Radiochemotherapie als Standard-Therapieoption beim resektablen Magenkarzinom empfohlen. Eingeräumt wird in der französischen Leitlinie ein möglicher Nutzen für Kardiakarzinome, diese werden in der Leitlinie jedoch nicht behandelt. Bei primär inoperablen Karzinomen wird die neoadjuvante Radiochemotherapie als eine Behandlungsmöglichkeit empfohlen.

#### **Systematische Reviews**

##### **Publikationsqualität**

Die Autoren von fünf der insgesamt im Volltext beurteilten 19 Reviews gaben eine systematische Literaturrecherche an und enthielten Ergebnisse zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Magenkarzinom bzw. Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs [1; 7-10]. Die übrigen Reviews sind narrative Reviews, die ausgeschlossen wurden (siehe Tabelle 4). Die Reviews von Ychou et al., 2004 [7] und Earle et al., 2002 [8] wurden v. a. dazu verwendet, RCTs vor 2000 zu identifizieren, beide gaben eine sehr vollständige Suchstrategie einschließlich der Suchbegriffe an. In beiden Arbeiten wird angegeben, dass keine RCTs zur neoadjuvanten Radiochemotherapie identifiziert wurden. Créhange et al., 2008 [1] behandeln speziell die Frage der perioperativen Therapie bei Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs, Sullivan et al., 2006 [9] stellen adjuvante und neoadjuvante Therapien beim Magenkarzinom vor und Valentini et al., 2007 [10] behandeln umfassend strahlentherapeutische Optionen beim Magenkarzinom, dabei berücksichtigen sie auch Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie. Créhange et al., 2008 [1] und Valentini et al., 2007 [10] geben beide keine Datenbanken und Suchstrategien an (jeweils angefragt).

##### **Inhaltliche Ergebnisse**

Unter Berücksichtigung der Metaanalyse von GebSKI et al, 2007 [11] und der Arbeit von Stahl et al., 2009 [12] empfehlen Créhange et al., 2008 [1] für Karzinome im Stadium II+III aufgrund der vorliegenden Daten insgesamt 2-3 Zyklen einer präoperativen Chemotherapie

mit 5 FU und Cisplatin, nicht jedoch eine Radiochemotherapie. Die Metaanalyse von GebSKI erbrachte für Adenokarzinome des Ösophagus sowohl für die neoadjuvante Chemotherapie als auch für die neoadjuvante Radiochemotherapie einen statistisch signifikanten Benefit in Bezug auf die Gesamtmortalität. Die Hazard Ratio für die Chemotherapie betrug 0,78 [95 % KI 0,64-0,95] d. h. es wurde eine 22 % relative Risikoreduktion erreicht. Der Überlebensvorteil nach zwei Jahren betrug 7% (absolute Risikoreduktion).

Die Hazard Ratio für die Radiochemotherapie betrug 0,75 [95 % KI 0,59-0,95] d. h. es wurde eine 25 % relative Risikoreduktion erzielt. Der Überlebensvorteil nach zwei Jahren betrug 7% (absolute Risikoreduktion). Dabei wurde für die neoadjuvante Chemotherapie eine Studie ausgewertet (MRC-Trial) [13], für die neoadjuvante Radiochemotherapie lagen Ergebnisse aus 3 vollpublizierten Studien vor, davon wurden aus 2 Studien Subgruppenanalysen herangezogen [14-16]. Die Ergebnisse beziehen sich jeweils generell auf Adenokarzinome des Ösophagus, in der Metaanalyse wird keine Spezifizierung der Lokalisation gegeben.

Sullivan et al., 2006 [9] fordern weitere Studien, um Indikationsstellung und Abfolge einer multimodalen Therapie zu validieren und geben damit auch keine Empfehlung für eine neoadjuvante Radiochemotherapie.

Valentini et al., 2007 [10] beurteilen die präoperative Strahlentherapie generell als vielversprechende Option in Kombination mit der Chemotherapie ohne konkrete Indikationsstellungen zu nennen.

### 3.4.3 Evidenz von Einzelstudien

#### **Studien- und Publikationsqualität**

Für den Zeitraum vom 1.1.2000 bis 7.9.2009 wurden 25 Einzelstudien identifiziert. Von diesen erfüllten zehn die Einschlusskriterien. Eine Studie [17] ist eine Langzeitauswertung des Kollektivs von [18].

#### **Studienqualität – methodische Bewertung**

Insgesamt wurde nur eine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert (n = 159) [12]. Diese multizentrische Studie (Teilnahme von 19 Kliniken) wurde nach 5jähriger Rekrutierungszeit mit deutlich zu geringer Patientenzahl geschlossen. Für den Nachweis einer 10 % besseren Überlebensrate wäre eine Teilnehmerzahl von n = 354 erforderlich gewesen, erreicht wurde die Teilnahme von 126 Patienten, davon waren 119 auswertbar. Aufgrund der nicht ausreichenden Power wurde die Studie methodisch mit dem Evidenzgrad 1- bewertet.

Bei den anderen Studien handelt es sich um Fallserien im Sinne von Machbarkeitsstudien, davon wird in sechs kenntlich gemacht, dass es sich um prospektive Phase I oder Phase II Studien handelt [17-22], die anderen drei Serien wurden als retrospektive Erhebungen gewertet [23-25].

Von den Fallserien ist eine als Langzeitnachbeobachtung einer Phase I-Studie [18] ausgewiesen (n = 19; [17]). Die Studie war ursprünglich dafür angelegt, die maximal tolerierte Strahlendosis bei neoadjuvanter Radiochemotherapie zu ermitteln. Die anderen Studien sind Phase II-Studien, davon eine Dosisfindungsstudie für die Chemotherapie bei der neoadjuvanten RChT (n = 33; [21]). Zwei weitere Serien (n = 43 und n = 41) sind multizentrische Studien zur Überprüfung des Therapiekonzepts mit unterschiedlichen

Induktionschemotherapieschemata [19; 20]. Die übrigen Fallserien (n = 16 bis n = 149) sind jeweils unizentrisch, dabei fallen zum Teil lange Erhebungszeiträume auf [22-25]. Die Behandlungsprotokolle dieser Serien wurden zum Teil im Zeitverlauf geändert. Alle vorliegenden Serien wurden bei fehlenden Kontrollgruppen und kleinen Fallzahlen, die eine valide multivariate Analyse nicht ermöglichen, mit dem Evidenzgrad 3 bewertet.

### ***Vergleich der Intervention mit einem Referenzstandard***

In keiner der identifizierten Studien wurde die neoadjuvante Radiochemotherapie und nachfolgende Operation mit einer Operation allein oder mit einer Operation gefolgt von einer adjuvanten (Radio-)chemotherapie verglichen.

In der deutschen randomisierten kontrollierten Studie [12] wird die neoadjuvante Radiochemotherapie mit einer neoadjuvanten Chemotherapie jeweils gefolgt von einer Operation verglichen.

### ***Publikationsqualität***

Die Publikationsqualität der Studien ist im Hinblick auf die Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten, die Behandlungsprotokolle und die erreichten Ergebnisse als gut einzustufen. Bei Reed et al., 2006 [23] fehlt jedoch die Dokumentation der Nebenwirkungen und der Progression unter der Behandlung. Samel et al., 2001 [22] weisen nicht den Allgemeinzustand der Patienten zu Behandlungsbeginn aus.

### ***Inhaltliche Ergebnisse***

#### **Gruppe untersuchter Patienten**

In acht der Studien wurden Patienten mit primär als operabel eingeschätzten Adenokarzinomen des Magens oder des ösophagogastralen Übergangs eingeschlossen, die klinisch/bildgebend T3 und T4 Tumoren ohne Nachweis von Fernmetastasen entsprachen. Stahl et al., 2009 führten zum Ausschluss von Fernmetastasen zusätzlich zur Bildgebung eine diagnostische Laparoskopie durch [12]. Lediglich Klautke et al., 2004 schlossen explizit primär nicht operable lokal fortgeschrittene Tumore (ohne Nachweis von Fernmetastasen) ein [25].

Das mediane Alter der Patienten ist mit 55 J-65 J angegeben. Der Allgemeinzustand der Patienten ist mit unterschiedlichen Skalen (WHO-Performance-Status, Zubrod-Performance Status, Karnofsky-Index) jeweils mit 0-1 angegeben (keine oder leichte körperliche Einschränkungen).

6 Studien enthalten zwischen 10,5 % [23] und 81 % [25] Patienten mit Kardiakarzinomen. Ajani et al., 2004 [26] und 2005 [20] sowie Roth et al., 2003/Allal et al., 2005 [17; 18] weisen keine Patienten mit Kardiakarzinomen aus.

Für den RCT von Stahl et al., 2009 wurden 45 % Patienten mit Tumoren der Siewert-Klasse II und III rekrutiert und 55 % mit Tumoren der Siewert-Klasse I [12].

Die Serien enthalten neben Kardiakarzinomen weitere Adenokarzinome der verschiedenen Regionen des Magens oder des ösophagogastralen Übergangs. Eine gesonderte Auswertung in Bezug auf das Ansprechen von Kardiakarzinomen auf die neoadjuvante RCHT erfolgte in keiner Studie.

### **Eingesetzte Radiochemotherapie-Schemata**

Überwiegend (n = 6/9) wurde in den Studien zunächst eine Induktionschemotherapie verabreicht und danach eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie.

Die eingesetzten Chemotherapie-Schemata enthalten alle 5-Fluouracil (in unterschiedlicher Dosierung) und überwiegend Cisplatin (in unterschiedlicher Dosierung).

Auch Leucovorin, Paclitaxel und in einer Studie Docetaxel kommen zum Einsatz. Es werden im Mittel zwischen ein und drei Zyklen der Induktionschemotherapie angegeben.

Bei der anschließenden Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie wurden ebenfalls verschiedene Chemotherapieschemata verabreicht (5 FU-Monotherapie oder 5 FU in Kombination mit Etoposid oder Cisplatin oder Paclitaxel).

Die Strahlentherapie erfolgte überwiegend nach 3D-Bestrahlungsplanung. Die verabreichte Gesamtdosis ist in vier Studien mit 45 Gy angegeben, weiterhin mit 45 Gy + 5,4 Gy und mit 38,4 Gy im Mittel. Stahl et al., 2009 applizierten 30Gy. Die Fraktionierung erfolgte jeweils mit 1,8-2 Gy an fünf Tagen der Woche [12].

### **Nebenwirkungen der neoadjuvanten Therapie**

In zwei der eingeschlossenen Studien [12; 20] wird von einem Todesfall unter Induktionschemotherapie berichtet. Kim et al., 2008 berichten von zwei Todesfällen aufgrund der Radiochemotherapie [24].

Stahl et al., 2009 [12] geben eine postoperative Mortalität von 10,8 % in der Interventionsgruppe und von 3,8% in der Kontrollgruppe ohne neoadjuvante Strahlentherapie an. Dieser Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant.

Samel et al., 2001 geben perioperativ zwei Todesfälle durch sepsisbedingtes Multiorganversagen an und eine postoperative 30-Tagesmortalität von 21% (n=3/14). Die propektive Serie wurde aufgrund dieser Todesfälle und der Nebenwirkungen insgesamt nach zwei Jahren beendet.

Gastrointestinale Nebenwirkungen Grad 3 + 4 werden in 5 % [12] – 21 % [20] während der Induktionschemotherapie/Radiochemotherapie angegeben (Einteilung der Nebenwirkungen jeweils nach National Cancer Institut Common Toxicity Criteria).

Hämatologische Nebenwirkungen werden bei Stahl et al., 2009 [12] mit 12 % Grad 3 und 5 % Grad 4 Leuko- und Thrombozytopenie während der Radiochemotherapie angegeben.

In den Fallserien werden Raten von 21 %-89 % Grad 3 + 4 hämatologische Nebenwirkungen (nach WHO) angegeben, abhängig von der Dosierung von 5 FU und Cisplatin und der Hinzunahme von Paclitaxel. Ajani et al., 2005 [20] geben 66 % Fatigue Grad 3 oder 4 an. Das günstigste Nebenwirkungsprofil in Bezug auf hämatologische und gastrointestinale akute Nebenwirkungen weisen Stahl et al., 2009 [12] und Ajani et al., 2006 auf [19]. Allal et al., 2005 [17] fanden nach im Mittel 8 J keine späten Nebenwirkungen Grad 3 + 4.

**Resektabilität/Progression**

In dem RCT von Stahl et al., 2009 [12] war die Rate an Operationen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zu der Gruppe, die nur eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten 82 % versus 86 %. Die Resektabilität wurde durch die Kombinationstherapie nicht erhöht, die Rate an R0-Resektionen war vergleichbar.

Die Rate resektabler Karzinome wird in den Serien ohne Kontrollen und bei Einschluss primär als operabel eingeschätzten Karzinomen mit 76,2 % [24] bis 84 % [21] angegeben.

Klautke et al., 2004 geben bei primär als inoperabel eingeschätzten Karzinomen eine Resektionsrate von 58 % an [25].

Während der mindestens fünf (-15) Wochen dauernden präoperativen Therapie kam es in den Serien bei 8-17 % der Patienten zu einer Progression.

**Remissionsraten**

Die Rate an erzielten pathologischen Komplettremissionen lag zwischen 0 % [22] und 26 % [19].

**Rezidivfreies Überleben**

Das (lokal-)rezidivfreie Überleben nach drei Jahren wird bei Reed et al., 2008 mit 87 % angegeben [23].

Allal et al., 2005 geben nach 5J eine lokale Kontrolle von 85 % bei einer Rezidivrate von 49 % an [17].

**Gesamtüberleben**

Stahl et al., 2009 [12] berichten einen nicht signifikanten Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben nach neoadjuvanter Radiochemotherapie nach drei Jahren im Vergleich zu neoadjuvanter Chemotherapie allein (47,7 % versus 27,7 %  $p = 0,07$ ).

Aus den Fallserien sind folgende Angaben zu entnehmen. 1-Jahres-Überleben mit pathologischer Komplettremission 82 %, ohne pathologische Komplettremission 69 % [19], 2J-Überleben 61,2 % [22], 2J-Überleben 42 %, 3J-Überleben 68 % [20], 5J-Überleben 35 % [17].

**3.5 Fazit**

Aus den Quellen aufbereiteter Evidenz berichten Créhange et al, 2008 [1] von der Metaanalyse von Gebski et al, 2007 [11]. Gebski et al. zeigen in der Metaanalyse für Adenokarzinome des Ösophagus aus den vorliegenden RCTs sowohl für die zusätzlich präoperative Chemotherapie als auch für die zusätzliche präoperative Radiochemotherapie einen statistisch signifikanten Effekt in Bezug auf die Senkung der Mortalität (relative Risikoreduktion 22 % und 25 %). Die Autoren empfehlen unter Einbeziehung des RCTs von Stahl et al. für Karzinome des ösophagogastralen Übergangs für Stadium II und III eine präoperative Chemotherapie. Eine präoperative Radiochemotherapie wird nicht empfohlen. Als Begründung wird eine Unsicherheit in Bezug auf die höhere Rate an Nebenwirkungen

gegeben. Die beiden anderen systematischen Reviews beziehen sich ausschließlich auf das Magenkarzinom und beschrieben für diese Fragestellung insgesamt eine ungenügende Evidenz [7-9] bzw. (noch) keine konkrete Indikationsstellung [10].

An Einzelstudien zur Fragestellung unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien liegt ein RCT [12] vor, dessen Ergebnisse nicht valide sind, da die erforderliche Patientenzahl nicht erreicht wurde. In diesem RCT wird die neoadjuvante Chemotherapie für Karzinome vom Siewert-Typ I-III als Standard vorausgesetzt, d. h. die Radiochemotherapie wird gegen diesen Standard getestet. Der RCT zeigt Verbesserungen für zwei Surrogatparameter (pN0 + pathologische Komplettremission) und einen Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben. Aufgrund der mangelnden Power und der Nebenwirkungen (einschließlich einem Trend zu einer erhöhten postoperativen Mortalität) kann aus methodischer Sicht die neoadjuvante Radiochemotherapie bei Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs nicht als Standardtherapie empfohlen werden. Dies gilt auch, wenn die Ergebnisse der Metaanalyse von Gebski et al. [11] einbezogen werden, da der positive Effekt (Senkung der Mortalität) in Bezug auf Adenokarzinome des Ösophagus wesentlich auf zwei (nicht geplanten) Subgruppenanalysen und einer Studie mit sehr geringer Lebenserwartung in der Kontrollgruppe beruhen.

Die vorliegenden Fallserien erlauben aufgrund der unterschiedlichen applizierten Radiochemotherapie-Schemata, der mangelnden Kontrollgruppen und der kleinen Fallzahlen keine valide Aussage bezüglich des Einsatzes der neoadjuvanten Radiochemotherapie im Hinblick auf große Karzinome des übrigen Magens.

Auf Basis der vorliegenden Daten ist keine Empfehlung zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Magenkarzinom gerechtfertigt. Dies gilt insbesondere unter Berücksichtigung der Progressionsraten unter Therapie und der beschriebenen Nebenwirkungen (einschließlich Todesfällen), wobei die Rate an Nebenwirkungen sowohl von der eingesetzten Chemotherapiedosis als auch von der Strahlendosis als auch von der zeitlichen Abfolge der Therapien abhängig ist.

Im Hinblick auf primär inoperable Patienten ohne Nachweis von Fernmetastasen fehlen valide Studien mit vergleichender Beurteilung einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit neoadjuvanter Chemotherapie.



## 3.6 Evidenztabelle

### 3.6.1 Eingeschlossene Studien

#### a) Aufbereitete Evidenz: Quell-Leitlinien

Tabelle 15: Leitlinien

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literaturbelege
FNCLCC, 2004 [2]	<p><u>Präoperative Radiochemotherapie beim Magenkarzinom:</u>  <b>Schlussfolgerungen:</b>            Keine Studie konnte den Nutzen einer präoperativen Radiochemotherapie nachweisen (Evidenzlevel D).            Die präoperativen Radiochemotherapie hat keinen Stellenwert in der Behandlung des Magenkarzinoms mit Ausnahme der Karzinome der Kardie, auf deren Behandlung im Rahmen dieser Empfehlungen nicht eingegangen wird.</p> <p><b>Empfehlung:</b>            Es wurde keine Empfehlung formuliert.</p>	Nicht angegeben	D	Roith, 2003
	<p><b>Behandlungsstrategien:</b>  <u>Behandlung der lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen, nicht metastasierten Erkrankung:</u>  <b>Option:</b>            Eine Radiochemotherapie im Rahmen von klinischen Studien, eine neoadjuvante Chemotherapie oder eine primäre Chirurgie können vorgeschlagen werden. Im Falle des Ansprechens auf die neoadjuvante Behandlung, soll die Behandlung des Tumors und der Lymphknotenregionen entsprechend der Empfehlungen bei resektablen Tumoren durchgeführt werden.</p> <p><b>Empfehlung:</b>            Bei fehlendem Ansprechen nach neoadjuvanter Therapie soll eine palliative Behandlung vorgeschlagen werden.</p>	Nicht angegeben	-	-

Quelle	Fazit/Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgraduierung	Literaturbelege
SIGN, 2006 [3]	Keine Aussagen in Bezug auf das Magenkarzinom. (Radiochemotherapie sollte bei Patienten mit Ösophaguskarzinom in Betracht gezogen werden, die einen lokal fortgeschrittenen Tumor haben, die nicht operationsfähig sind oder die eine chirurgische Intervention ablehnen.)	-	-	-
	<u>Downstaging eines Ösophagus- oder Magenkarzinoms:</u> <b>Empfehlung:</b> Bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor sollte das Ansprechen auf eine Chemotherapie/Radiochemotherapie hinsichtlich der Bedeutung für eine mögliche Operabilität des Tumors bewertet werden. Spricht der Patient auf die Therapie an, sollte ein erneutes Tumorstaging erfolgen und die Rolle chirurgischer Maßnahmen erneut in einem multidisziplinären Team evaluiert werden.	D	1+ 4	Ross, 1996 Wilke, 1995
KCE, 2008 [4]	Keine Aussagen in Bezug auf das Magenkarzinom. (Eine neoadjuvante Therapie ist bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom nicht routinemäßig indiziert (2A). Der Nutzen einer neoadjuvanten Therapie sollte in einer multidisziplinären Konferenz diskutiert werden (Expertenmeinung). Die Erhebung von prospektiven Daten zu klinischem Outcome und Nebenwirkungen kombinierter Therapiestrategien wird empfohlen. (Expertenmeinung)).	-	-	-

**b. Aufbereitete Evidenz: Systematische Reviews**

Für die systematischen Reviews sind jeweils nur die Ergebnisse für Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie des Magenkarzinoms oder Karzinome des gastroösophagealen Übergangs dargestellt.

Anmerkung: Die stärker grau unterlegten Passagen wurden bei der Aktualisierung im November 2009 ergänzt.

**Tabelle 16: Systematische Reviews**

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Level of Evidence nach SIGN und nach Oxford (in Klammern)	Literatur- belege
Systema- tischer Review/ Leitlinie	Créhan- ge et al., 2008 [1]	Angabe systematischer Suche keine Angabe von Datenbanken+ Suchstrategie (nachgefragt) Einschluss von, data with high level evidence'	perioperative Behandlung resektabler Adeno-Karzinome des ösophagogastralen Übergangs	<b>Folgendes Vorgehen wird empfohlen:</b> <b>Bei Karzinomen des Stadium I : nur Operation.</b> <b>Bei Karzinomen im Stadium II und III: 2-3 Zyklen einer präoperativen 5FU- und cisplatinhaltigen Chemotherapie, wenn der Tumor als operabel eingeschätzt wird.</b>  Die Autoren ziehen dafür folgende Literatur in Betracht: <b>a. neoadjuvante Radiochemotherapie</b> Ergebnisse aus 3 vollpublizierten RCTs und einem Abstract zur neoadjuvanten Radiochemotherapie plus Operation versus Operation allein und der Metaanalyse zur neoadjuvanten Radiochemotherapie plus Operation versus der neoadjuvanten Chemotherapie des Ösophagus- karzinoms (GebSKI et al, 2007) sowie des RCTs von Stahl et al. 2008.		(1-)-3 (1b-4)	<b>neoadj. Chemo. +OP :</b> Kelsen et al, 1998 MRC-Trial, 2002, Cunninham et al, 2006 (Magic- Trial) Boige et al, 2007 (abstract) <b>neoadj. RadioChe mo. + OP:</b> Walsh et al, 1996 Urba et al, 2001 Burmeister et al, 2005 Krasna et

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Level of Evidence nach SIGN und nach Oxford (in Klammern)	Literatur- belege
				<p>Zur Metaanalyse von GebSKI werden folgende Ergebnisse aufgeführt: Die Radiochemotherapie senkte die Mortalität sowohl für die Patienten mit SCC (Hazard Ratio 0,84 [95%KI 0,71-0,99] p=0,04) als auch für Patienten mit Adenokarzinom (Hazard Ratio 0,75 [95% KI 0,59-0,95] p=0,02. Die Senkung der Mortalität nach 2 Jahren lag absolut bei 13%. Im Vergleich dazu lag der absolute Benefit für die neoadjuvante Chemotherapie in Bezug auf die Mortalitätssenkung bei 7%, die Hazard Ratio bei 0,78 [0,64-0,95]. Für die Studie von Walsh et al. wird angegeben, dass die Überlebensrate in der Kontrollgruppe insgesamt sehr gering ist.</p> <p>Die Autoren werten die Studien zur neoadjuvante Radiochemotherapie in Bezug auf die Angabe von Nebenwirkungen als unsicher und potentiell im Vergleich zur keiner Strahlentherapie erhöht.</p> <p><b>b. neoadjuvante Chemotherapie</b> Vergleich mit den Ergebnissen von 3 vollpublizierten RCTs zur neoadjuvanten Chemotherapie plus Operation versus Operation allein. (Ergebnisse nicht dargestellt)</p>			<p>al, 2006 (abstract) GebSKI et al, 2007 Stahl et al., 2008</p> <p>Lit. zu postoperativer Therapie nicht aufgeführt</p>

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Level of Evidence nach SIGN und nach Oxford (in Klammern)	Literatur- belege
Systematischer Review	Valentini et Cellini et al., 2007 [10]	Angabe systematischer Suche, keine Angabe von Datenbanken + Suchstrategie (nachgefragt)	Strahlentherapie beim Magenkarzinom	Perioperative Mortalität in den Studien: 3 x keine 1 x 4,3 % 1 x 13,2 % Überlebensraten in den Studien 2 J 71 % und 45,6 % 3 J 59 % 5 J 46 % und 35 % 10 J 36 % Die Autoren werten die präoperative Strahlentherapie generell als vielversprechende Methode		3 (4)	Skoropad et al., 2003, Roth et al., 2003, Balandraud et al., 2004, Allal et al., 2005, Ajani et al., 2006, Rohatgi et al., 2006
Systematischer Review	Sullivan et al., 2006 [9]	Datenbank Medline und Cancerlit sowie Handsuche, keine Angabe der Suchstrategie	adjuvante und neoadjuvante Therapie des Magenkarzinoms	Für neoadjuvante Therapie generell wird keine explizite Empfehlung ausgesprochen, Effekt für lokal begrenzt Karzinom wird als fraglich dargestellt, weitere Studien werden als erforderlich betrachtet, um optimale Indikation und Abfolge einer multimodalen Therapie zu bestimmen		3 (4)	Mansfield et al., 2000, (ASCO- Abstract) Ajani et al., 2004
Systematischer Review/ Leitlinie	Ychou et al., 2004 [7]	Datenbank Medline bis 1/2002, Studien in englisch oder französisch eingeschlossen wurden systematische Reviews, Metaanalysen, RCTs und Leitlinien	Strahlentherapie bei Kardiakarzinomen	Es wurden keine RCTs zum Thema identifiziert, Eingeschlossen wurde die prospektive Serie von Roth et al., 2003 Statement: Es gibt keine Studie, die einen eindeutigen Benefit der präoperativen Radiochemotherapie beim Kardiakarzinom zeigt.	Review wurde verwendet, um RCTs vor 2000 zu identifizieren	3 (4)	Roth et al., 2003

Studien- typ	Autoren, Jahr	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Behandlungen wurden geprüft	Befunde in Bezug auf Therapie- wirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Level of Evidence nach SIGN und nach Oxford (in Klammern)	Literatur- belege
Systematischer Review/ Leitlinie	Earle et al., 2002 [8]	Datenbanken: Medline (1966-1/2002), CANCELIT (1983-10/2001) und Cochrane Library (Ausgabe 1, 2002) PDQ clinical database, 2001, ASCO proceedings 1996-2001, ASTRO meetings 1999-2001 Suchstrategie angegeben, eingeschlossen wurden Metaanalysen, RCTs und Practice Guidelines, alle Sprachen	neoadjuvante oder adjuvante Therapie bei operablem Magenkarzinom	Es wurde keine RCT zum Thema identifiziert Schlussfolgerung der Autoren: 'There is insufficient evidence from randomized trials to recommend neoadjuvant chemotherapy, or neoadjuvant or adjuvant radiotherapy or immunotherapy, either alone or in combination, outside a clinical trial'.	Review wurde verwendet, um RCTs vor 2000 zu identifizieren	1++ (1a)	-

## c) Primärliteratur

Tabelle 17: Primärliteratur

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-inter-vention	Nach-ver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evi-denz-Niveau (SIGN)
Stahl et al., 2009 [12]	RCT	n = 119 von 126 eingeschlossenen	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des unteren Ösophagus oder mit Kardiakarzinom uT3-4NxM0 (Siewert 1-3) mit diagnostischer Laparaskopie	n = 60 12 Wochen Chemotherapie gefolgt von 3 Wochen Radiochemotherapie gefolgt von Operation  Chemotherapie schema: 2,5 Zyklen 6Wo 5FU 24h Infusion 2g/m <sup>2</sup> 1xwö+Leucovorin in 2h i.v. 500mg/m <sup>2</sup> alle 2Wo Cisplatin 50mg/m <sup>2</sup>  Dann 3 Wo Strahlentherapie 30 Gy (a 2.0 Gy jeweils 5+Wo) kombiniert mit Cisplatin 50mg/m <sup>2</sup> Tag 1+8	n = 59 15 Wochen Chemotherapie gefolgt von Operation	median 46 Monate	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rate an Operationen</li> <li>– Progression</li> <li>– R0-Resektion</li> <li>– Rate an pathologischer kompletter Remission</li> <li>– Rate pN0</li> <li>– Gesamtüberleben</li> <li>– postoperative Mortalität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Operabilität:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Interventionsgruppe: 82 %</li> <li>– Kontrollgruppe: 86 %</li> </ul> </li> <li>– <b>Resektabilität:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Interventionsgruppe: 75 %</li> <li>– Kontrollgruppe: 83 %</li> </ul> </li> <li>– <b>Progression:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Interventionsgruppe: 8 %</li> <li>– Kontrollgruppe: 3 %</li> </ul> </li> <li>– <b>R0-Resektion:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Interventionsgruppe: <b>71,5 %</b></li> <li>– Kontrollgruppe: <b>69,5 %</b></li> </ul> </li> <li><b>2. path. Komplettremission p &lt; 0,05</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interventionsgruppe: <b>15,6 %</b></li> <li>Kontrollgruppe: <b>2 %</b></li> </ul> </li> <li><b>3. pN0 p &lt; 0,05</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interventionsgruppe: <b>64,4 %</b></li> <li>Kontrollgruppe: <b>37,7 %</b></li> </ul> </li> <li><b>4. 3J-Gesamtüberleben n. s. (p = 0,07)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interventionsgruppe <b>47,4 %</b></li> <li>Kontrollgruppe: <b>27,7 %</b></li> </ul> </li> <li><b>5. postoperative Mortalität: n. s. (p = 0,26)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interventionsgruppe: <b>10,2 %</b></li> </ul> </li> </ul>	Die Studie ist unterpower, wurde wegen mangelnder Rekrutierung vorzeitig geschlossen, für den Nachweis einer 10 % besseren Überlebensrate (35 % statt 25 %) wären 354 Pat. erforderlich gewesen	1- (1b)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-inter-vention	Nach-ver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evi-denz-Niveau (SIGN)
								Kontrollgruppe: <b>3,8 %</b> – <b>Nebenwirkungen:</b> 1 Todesfall (Chemotherapie) Grad 3+4 jeweils 5 % während Chemo Radiochemo: 12 % Grad 3 + 5 % Grad 4 Leuko- und Thrombozytopenie		
Reed et al., 2008 [23]	retro-spektive Fallserie	n = 109 mit R0-Resektion von insgesamt 149, behandelt zwischen 1994-2004	Patienten mit histologisch gesichertem Magenkarzinom medianes Alter 59 10,5 % Kardiakarzinom 36,2 % ösophago-gastraler Übergang 49,5 % Korpus- oder Antrum 14,2 % T2 77,1 % T3 Rest T4 oder Tx 49,5 % N1	präoperative Radiochemotherapie: als Chemotherapie gefolgt (5FU, Cisplatin, Paclitaxel n = 33 oder 5 FU, Cisplatin, Leocovorin n = 30) von Radiochemotherapie oder Radiochemotherapie (5 FU 300 mg/m <sup>2</sup> /Tag 5 x proWoche oder 5 FU + Paclitaxel 45 mg/m <sup>2</sup> oder Irinotecan 1x/Wo 65 mg/m <sup>2</sup> 96 % 5 FU basierte Chemotherapie, mittl. Strahlendosis 45Gy	keine Ver-gleichs-inter-vention	median 35 Monate	– Anzahl R0-Resektionen – Lokalrezidivrate nach 3J (stratifiziert nach Lokalisierung – innerhalb oder außerhalb des Bestrahlungsfelds) – Rate an pathologischer Komplettremission – multivariate analyse Prognosefaktor für lokale Kontrolle	<b>1. Anzahl R0: 70,5 %</b> (105/149) davon n = 65 (62 %) mit präoperativer Chemotherapie gefolgt von Chemoradiotherapie und n = 40 (38 %) mit präoperativer Chemoradiotherapie  <b>2. Lokalrezidivrate nach 3 J: 13 %</b> davon 64% innerhalb des Bestrahlungsfelds n=4 marginales Rezidiv, 2 davon mit ungenügender Bestrahlung der Lymphabflusswege  <b>3. Rate an pathologischer Komplettremission: 23%</b>  <b>4. Einziger unabhängiger Faktor für lokale Kontrolle:</b> Vorliegen einer pathologischen Komplettremission	Schlussfolgerung der Autoren: die niedrige Rate an Lokalrezidiven sollte in einem RCT überprüft werden	2-3  (2b-4)



Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Kim et al., 2008 [24]	retrospektive Fallserie	n = 39 behandelt zwischen 1996 und 2004 ohne anschließende Operation von n = 164 (23,8 %)	Patienten mit potentiell operablem Magenkarzinom 33 (85 %) T3-T4 27 (69 %) N+	präoperative Radiochemotherapie 5 FU basierte Chemotherapie (56 % nur 5FU, 33 % 5FU+Paclitaxel) + Strahlendosis 45Gy 21 Pat. zusätzlich mit Induktionstherapie 5FU, Leucovorin, Cisplatin im med. 2,1Mo.	keine Vergleichsintervention	median 8 Monate (1-95 Mo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Grund für Inoperabilität</li> <li>– lokale Kontrolle</li> <li>– distante Kontrolle</li> <li>– Gesamtüberleben</li> </ul>	<p><b>0. Resektabilität: 76,2 %</b></p> <p><b>1. Grund für Inoperabilität:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Auftreten von Fernmetastasen (n = 28) 72 % v. a. peritoneal (n = 18) 46 %</li> <li>– schlechter AZ (n = 5) 13 %</li> <li>– Patientenwunsch (n = 4) 10 %</li> <li>– Tod aufgrund der Behandlung (n = 2) 5 %</li> </ul> <p><b>2. lokale Kontrolle nach 1J:</b> 46% mittl. Zeitraum für lokale Kontrolle = 11 Monate</p> <p><b>3. distante Kontrolle (kein Auftreten von Fernmetastasen):</b> 12 % mittl. Zeitraum für distale Kontrolle = 10 Mo</p> <p><b>4. Gesamtüberleben nach 1 J:</b> 36 %</p>	peritoneale Progression ist der Hauptgrund für Inoperabilität nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (CRT) die klinischen Ergebnisse bei Inoperabilität nach CRT sind denen einer alleinigen Chemotherapie vergleichbar CRT erbringt lokale Kontrolle für die überwiegende restliche Lebenszeit	3 (4)
Ajani et al., 2006 [19]	prospektive Fallserie (Phase II Studie)	n = 43 von 49 gesamt aus 20 Institutionen	med. Alter 55 J Patienten mit lokal begrenztem Adenokarzinom des Magens und (tumor-)negativer Laparoskopie aus 20 Institutionen 12 % T1b 37 % T2	2 Zyklen Induktionstherapie a 3 Wo (5 FU 200 mg/m <sup>2</sup> /Tag Tag 1-21, Leukovorin, Cisplatin 20 mg/m <sup>2</sup> /Tag Tag1-5) anschließend	keine	median 21,6 Monate	<ul style="list-style-type: none"> <li>– R0-Resektion</li> <li>– pathologische Komplettremission</li> <li>– Gesamtüberleben nach 1 J</li> <li>– Nebenwirkungen/Toxizität</li> </ul>	<p><b>0. Resektabilität: 83,7 %</b> <b>Progression: n = 7</b></p> <p><b>1. Rate an R0-Resektion:</b> 77 %</p> <p><b>2. Rate pathologischer Komplettremission:</b> 26%</p> <p><b>3. Gesamtüberleben nach 1 J:</b> a. mit path. Komplettremission 82 %</p>		3 (4)

Artikel (Autor, Jahr)	Studien-typ	Anzahl der Patienten	Patienten-merkmale	Inter-vention	Ver-gleichs-inter-vention	Nach-ver-folgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evi-denz-Niveau (SIGN)
			52 % T3	45 Gy (25 x1,8Gy) 3DCRT Strahlentherapie kombiniert Chemotherapie mit 5 FU (300 mg/m <sup>2</sup> 5x/Wo) und wöchentlich Paclitaxel (45 mg/m <sup>2</sup> 1x/Wo) für 5 Wochen			– Anteil Behandlung nach Protokoll	b. ohne path. Komplettremission: 69 % <b>4. Nebenwirkungen:</b> 21 % Grad 4 gastrointestinale NW <b>5. Behandlung nach Protokoll:</b> Chemotherapie 98 % Strahlentherapie 44 % (17 von 18 Protokoll-abweichungen waren L3-4 nicht in Strahlenfeld eingeschlossen) Operation 63 % (D2 Resektion in 50 %)		
Allal et al., 2005 (Update der Serie von Roth et al., 2003) [17]	prospektive Fallserie (Phase I-Studie)	n = 19	Patienten mit Magenkarzinom T3-4 oder N+ alle primär als operabel eingeschätzt, alle in der Folge mit subtotaler oder totaler Gastrektomie nach Intervention (mit D2 Lymphknotenresektion)	2 Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin 100 mg/m <sup>2</sup> Tag 1,5 FU 800 mg/m <sup>2</sup> Tag 1-4, Leucovorin 60 mg 2 + tgl. Tag 1-4; ein Zyklus vor Strahlentherapie, ein Zyklus während Strahlentherapie + hyperfraktionierte Strahlentherapie im Median 38,4 Gy (31,2-45,6) anschließend Operation	keine	mittl. 8 J	– lokale Kontrolle nach 5 J – Rezidivfreiheit nach 5 J – Gesamtüberleben – häufigste Metastasenlokalisation – Nebenwirkungen	18 Pat. beendeten die neoadjuvante Therapie <b>0 Komplettremission:</b> 5 % <b>1. lokale Kontrolle nach 5 J:</b> 85 % <b>2. Rezidivfreiheit nach 5 J:</b> 41 % <b>3. Gesamtüberleben nach 5 J:</b> 35 % <b>4. Häufigste Metastasenlokalisation:</b> Peritoneum <b>5. Nebenwirkungen:</b> keine Grad 3 + 4 (RTOG) späten Nebenwirkungen nach 5 J	Ergebnisse sollen in weiteren Studien überprüft werden	3 (4)

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Ajani et al., 2005 [20]	prospektive Fallserie	n = 41	med. Alter 59 J Patienten mit histologisch bestätigtem operablem Magenkarzinom oder ösophago-gastralen Ca T-Kategorie mit EUS diagn, 83 % (n = 34) proximaler Magen 85 % (n = 35) cT3 15 % (n = 6) cT1+2 56 % (n = 25) cN+  alle mit laparoskopischem Staging zum Ausschluss M1	Induktionschemotherapie 2 Zyklen (bei Progress nur 1 Zyklus) mit Fluoruracil Tag 1-5 750 mg/m <sup>2</sup> /Tag + Cisplatin 15 mg/m <sup>2</sup> /Tag + Paclitaxel Tag 1 200 g/m <sup>2</sup> /Tag GCSF Tag 1-6  anschließend (nach mind. 28 Tagen) 45 Gy (a 1,8 Gy) in 3 DCRT + 300 mg/m <sup>2</sup> Fluoruracil per Pumpe Tag 1-5 + 45 mg/m <sup>2</sup> Paclitaxel Tag 1 i.v. 1/Wo	keine	median 3 J	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ansprechen auf Induktionschemo</li> <li>– Ansprechen auf Radiochemotherapie</li> <li>– Anteil R0-Resektion</li> <li>– Anteil pathologische Komplettre.</li> <li>– Gesamtüberleben</li> <li>– Nebenwirkungen</li> </ul>	<p><b>1. Ansprechen auf Induktionschemo:</b> kein Progress, subj. Besserung von Symptomen bei 49 % 1 Pat. verstarb während Zyklus 1 der Induktionschemotherapie an einem Herzinfarkt</p> <p><b>2. Ansprechen auf Radiochemotherapie:</b> subj. Besserung von Symptomen 100 %</p> <p><b>3. Anteil R0 Resektion:</b> 78 % (n = 32) in 80 % (n = 33) Gastrektomie durchgeführt. 7 Pat. wiesen zum Zeitpunkt der OP Fernmetastasen auf, davon 4 intraoperativ intraperitoneale</p> <p><b>4. Anteil pathologische Komplettremission</b> 20 % (n = 8) Teilremission 15 % (n = 6)</p> <p><b>5. Überleben nach 3 J</b> 68 % (n = 28) 12 Patienten verstarben an MaCa</p> <p><b>6. Grad 3+4 Nebenwirkungen Induktionschemo</b> 66 % Fatigue 32 % Granulozytopenie 27 % Übelkeit und Erbrechen</p>	multivariate Analysen nicht dargestellt, Studie dafür unterpower	2-3 (2b-4)

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								<b>7. Grad 3+4 Nebenwirkungen Radiochemo</b> 38 % Fatigue 30 % Übelkeit und Erbrechen 13 % Schmerzen beim Essen		
Pedrazzani et al., 2005 [21]	prospektive Fallserie, Dosisfindungsstudie	n = 33	Patienten mit ösophago-gastralem Adenokarzinom Siewert Typ 1+2	Chemoradiotherapie mit wöchentlich Docetaxel und Cisplatin sowie kont. Fluoruracil + Strahlentherapie Da Dosisfindungsstudie wurde Dosierung im Verlauf gesteigert	keine	n. a.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Beendigung Induktionstherapie</li> <li>– Resektabilität</li> <li>– R0-Resektabilität</li> <li>– pathologische Komplettremission</li> <li>– postoperative KH-Mortalität</li> </ul>	<p><b>1. 97 % beendeten die Induktionstherapie</b></p> <p><b>2. Resektabilität:</b> 84 % 30 Patienten wurden operiert, bei 2 wurde aufgrund von Lebermetastasen keine Gastrektomie durchgeführt – 2 Pat. wurden wegen präop. Fernmetastasen-Nachweis nicht operiert – 1 Pat. wurde wegen Chemotherapie-Nebenwirkungen nicht operiert</p> <p><b>3. R0-Resektabilität</b> 75,8 % 3 Patienten mit inkompletter OP</p> <p><b>4. pathologische Komplettremission</b> 23,3 % (n = 7) Teilremission 16,7 % (n = 5)</p>		3 (4)
Klautke et al., 2004 [25]	retrospektive Fallserie	n = 21	Pat. mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom medianes Alter 61 J	Radiochemotherapie mit n = 10 5-Fluoruracil 800 mg/m <sup>2</sup>	keine	median 39 Monate	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Toxizität und Machbarkeit</li> <li>– Resektabilität, Lokalrezidiv-</li> </ul>	<b>1. Machbarkeit</b> Induktionstherapie konnte bei allen Pat. durchgeführt werden		3 (4)

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
			n = 17 mit Kardiakarzinom n=4 mit Korpuskarzinom 7cT3 14cT4 18N+ alle cM0	Tag 1-5 und 29-33 und Cisplatin 20 mg/m <sup>2</sup> Tag 1-5 und 29-33 oder n = 11 Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> Tag 1 und Tag 29 und Cisplatin 20 mg/m <sup>2</sup> Tag 1-5 und 29-33 + Strahlentherapie 45+5,4 Gy a 1,8 Gy ‚shrinking field-Technik‘  OP 4-6 Wo nach Abschluss			rate – Remissionsrate – Fernmetastasen – Überleben	<p><b>2. Nebenwirkungen</b> aufgrund der kontinuierlichen Gabe von 5 HT3-Antagonisten trat höhergradige Übelkeit/ Erbrechen nicht auf. 48 % wiesen Leukopenie Grad 3 auf (nach CTC) 24 % wiesen Thrombozytopenie Grad 3 auf</p> <p><b>3. Resektabilität</b> 58 % (n = 12)</p> <p><b>4. R0-Resektion</b> 92 % (11/12) der operierten Patienten</p> <p><b>5. Remission</b> 14 % (3/21) Komplettremission 62 % (13/21) Partialremission 14 % (3/21) keine Änderung</p> <p><b>6. Progression</b> 10 % (2/21)</p> <p><b>7. Überleben</b> bei R0: median 18 Monate 2 J-Überleben 42 %  bei R1/nicht operiert: median 10 Monate 2 J Überleben 0 % p = 0,035</p> <p><b>8. Lokale Kontrolle bei R0</b> nach 4 Jahren 89 %</p>		

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
Roth et al., 2003 [18]	prospektive Fallserie, konsekutiv	n = 19	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens (T2-4, Nx oder Tx, N+) 5 Stadium II 10 Stadium IIIa 2 Stadium IIIb 2 Stadium IV potentiell resektabel	Chemotherapie Cisplatin Tag 1+22 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tag 1-4 und Tag 22-25 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> und Leucovorin 2 + 60 mg  + Strahlentherapie dosis- eskaliert jeweils früherer Beginn  1) n = 6 ab Tag 22: 31,2 Gy in 13 Tagen jeweils 2x1,2 Gy 2) n = 9 ab Tag 16: 38,4 Gy in 16 Tagen 3) n = 4 ab Tag 11: 45,6 Gy in 19 Tagen	keine	81 Monate	– Machbarkeit – Nebenwirkungen – Resektabilität – Remission – rezidivfreies Überleben – Gesamtüberleben	<b>1. Machbarkeit</b> – 31,2 Gy: 83 % (5/6) zeitgerecht – 38,4 Gy: 33 % zeitgerecht (6 Pat. hatten 2. Chemozyklus um 1-2 Wo verzögert) – 45,6 Gy: 25 % zeitgerecht (2 Verzögert, 1 abgelehnt)  <b>2. Nebenwirkungen</b> – Grad 3 u. 4 hämatologische Toxizität bei 89 % der Paz. (1 fieberhafte neutropenische Episode) – Grad 3 u. 4 Mukositis: 31,2 Gy: 33 % 38,4 Gy: 22 % 45,6 Gy: 75 % – Fatigue Grad 3 bei insgesamt 3 Pat. – Übelkeit/Erbrechen Grad 3 bei 1 Pat. – aufgrund der Nebenwirkungen werden 38,4 Gy und Chemotherapie im Abstand von 4 Wochen als geeignetes Schema empfohlen!  <b>3. Resektabilität</b> 100 %, 3 Pat. hatten peritoneale Metastasen intraoperativ entdeckt  <b>4. Remission:</b> 1 Komplettremission (5 %) 8 Partialremissionen (42 %)	Dosisfindungsstudie für Strahlentherapie	3 (4)

Artikel (Autor, Jahr)	Studientyp	Anzahl der Patienten	Patientenmerkmale	Intervention	Vergleichsintervention	Nachverfolgung	Outcomes	Ergebnisse	Bemerkungen	Evidenz-Niveau (SIGN)
								<b>5. Rezidivfreies Überleben</b> nach 2 J 57 % (95 % CI 35-77) nach 3 J 50 % (95 % CI 26-71)		
								<b>6. Gesamtüberleben</b> nach 2 J 71 % (95 % CI 47-87) nach 3 J 59 % (95 % CI 36-79)		
Samel et al., 2001 [22]	prospektive Fallserie	n = 16	Pat. mit hist. ges. lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom (T3/T4 oder N+) des ösophagogastralen Übergangs mittl Alter 57 J Siewert I 56,25 % Siewert II 37,5 % Siewert III 12,5 % 14 mit Komorbidität	Chemotherapie: 2 Zyklen 5Fluoruracil (15 mg/kg/Tag) an Tag 1-5 und Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> Tag 8 2. Zyklus Beginn Tag 36  Strahlentherapie: zeitgleich mit 1. Zyklus frakt. Bestr. Insgesamt 40 Gy	keine	21 Mo	Ansprechrate Remission/ Progression  Resektabilität Nebenwirkungen Rezidiv Überleben	<b>1. Ansprechrate</b> 62,5 % (10/16) <b>2. Remissionsrate</b> 9 Partialremission 1 Tumor komplett, aber LK-Metastasen <b>3. Resektabilität</b> 87,5 % (14/16) <b>4. Nebenwirkungen</b> perioperative Todesfälle (septisches Multiorganversagen) 30-Tages-Mortalität 25,4 % (3/14) hämatologische, nephrologische oder gastrointestinale NW aufgrund von Chemotherapie 37,5 % aufgrund von Strahlentherapie 12,5 % <b>5. Rezidiv</b> 37,5 % (6/16), 1xlokoregionär, 5x Fernmetastasen <b>6. Überleben</b> 2J-Überlebenswahrscheinlichkeit 61,2 %	Studie wurde wegen fehlender kompletter histopathologischer Remission und hoher perioperativer Morbiditätsrate abgebrochen. Protokoll wurde modifiziert	3 (4)

### 3.6.2 Ausgeschlossene Studien

**Tabelle 18: Ausgeschlossene Reviews aus der systematischen Literaturrecherche zur neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Magenkarzinom**

Autor, Jahr	Inhalt	Grund für Ausschluss
<b>a. Pubmed</b>		
Willet et Czito, 2009 [27]	systematische Recherche, Übersicht über Radiochemotherapie bei verschiedenen gastrointestinalen Tumoren	Magenkarzinom wird nicht behandelt, Abschnitt zu Ösophaguskarzinom nicht differenziert nach Tumoren des ösophagogastralen Übergangs
Quiros et al., 2009 [28]	Diskussion verschiedener multidisziplinärer Behandlungsstrategien beim Magenkarzinom	Narr. Review
Ng et al., 2007 [29]	Review über adjuvante und neoadjuvante Behandlungskonzepte beim Magenkarzinom	Narr. Review
Hazard et al., 2006 [30]	Review über die Bedeutung der Strahlentherapie beim Adenokarzinom des Magens	Narr. Review
Hartgrink et al., 2005 [31]	Review zur Behandlung des Magenkarzinoms auf der Grundlage der niederländischen Studien	Narr. Review
Xiong et al., 2003 [32]	Radiochemotherapie beim operablem Magenkarzinom	Narr. Review
Roth, 2003 [33]	Kurative Behandlung beim Magenkarzinom, Diskussion multidisziplinärer Therapieansätze mit dem Fokus, Gründe für das Scheitern dieser Therapieansätze zu analysieren und Lösungen zu finden	Narr. Review
Maingon et al., 2001 [34]	Adenokarzinoms des distalen Ösophagus und Kardiakarzinome: nichtchirurgisches Vorgehen	Narr. Review
Stein et al., 2000, [35]	Review zum multidisziplinären Vorgehen beim Magenkarzinom	Narr. Review
<b>b. Embase</b>		
Gerber, 2004 [36]	Review zur Strahlentherapie beim Magenkarzinom	Narr. Review
Hervas et al., 2004 [37]	Review zum klinischen Nutzen der Radiochemotherapie bei Magenkarzinomen	Narr. Review
Lordick et Siewert, 2005 [38]	Review zur neoadjuvanten Therapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom	Narr. Review
Kollmansberger et al., 2005 [39]	Review zur systemischen Therapie und Strahlentherapie beim resektablen Kardial- oder Magenkarzinom	Narr. Review



**Tabelle 19: Ausgeschlossene Volltexte aus der systematischen Literaturrecherche zu neoadjuvanter Radiochemotherapie beim Magenkarzinom**

Autor, Jahr	Inhalt/ggf. Ergebnisse	Grund für Ausschluss
<b>a. Pubmed</b>		
Ohmura et al., 2007 [40]	Fallbericht eines Patienten mit Diagnose eines frühen Kardiakarzinoms, inoperabel aufgrund kardiovaskulärer Multimorbidität. Nach 3 J Beobachtung Progression zum cT2-Tumor, daraufhin 5 Wochen Radiochemotherapie mit Docetaxel 20 mg/m <sup>2</sup> 5x/Woche und 1,8 Gy 5x/Woche (45 Gy) NW: Diarrhö Grad 3, Serum Kreatinin-Erhöhung Grad 2, Ösophagus Kandidiasis. Bei Kontrolle nach 1 Mo und 2 Monaten Komplettremission	Einzelfallbericht
Vokurka et al., 2007, Tschechien [41]	Fallserie mit 92 Patienten und Magenkarzinom (40 Stadium 0-II, 55 % Stadium II-IV), operative und adjuvante, keine neoadjuvante Therapie	keine neoadjuvante Radiochemotherapie beschrieben
Rohatgi et al., 2006 [42]	retrospektive Auswertung von 2 prospektiven Fallserien zur Prüfung der Hypothese, ob das pathologische Tumorstadium nach neoadjuvanter Chemotherapie der besserer Prädiktor für Überleben im Vergleich zum ursprünglich klinisch eingeschätzten Tumorstadium ist, in der retrospektiven Auswertung bestätigt sich diese Hypothese (stat. signifikant)	Auswertung der Studienkollektive von Ajani et al., 2005 und 2006
Gaca et al., 2006 [43]	n = 101 konsekutiv eingeschlossenen Patienten, von denen nur 13 % ein Ca der Kardia und 87 % ein ÖsophagusCa hatten. Ziel der Untersuchung war es, Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie zu untersuchen und Prädiktoren für das rezidivfreie Überleben und das Überleben gesamt zu identifizieren. Für alle Patienten lag der Median des Überlebens Gesamt bei 25 Monaten und der Median des rezidivfreien Überlebens bei 16 Monaten. In einer univariaten und multivariaten Analyse zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Variable des pathologischen N-Status und des rezidivfreien Überlebens (p = 0,03).	Nur 13 % mit einem Karzinom der Kardia; Untersuchung von Prädiktoren für eine bessere Gesamtüberlebenszeit und einer tumorfreien Überlebenszeit
Milano et al., 2006 [44]	Vergleich einer IMRT-Technik zur Bestrahlungsplanung mit AP/PA und konventioneller 3D-Bestrahlung insgesamt n = 7 Patienten, davon n = 1 mit neoadjuvanter Radiochemotherapie (RChT), Schema: 5FU+Leucovorin + (geplant ) 50,4 Gy a 1,8 Gy 1. Strahlendosis Umgebungsgewebe (Niere, Leber): p < 0,05: mit IMRT signifikant weniger Überschreitung der kritischen Dosis für Leber und mind. einer Niere 2. Erreichen der Zieldosis im Bestrahlungsfeld: mit IMRT größerer Prozentsatz mit Erreichen der	Einzelfallbericht

Autor, Jahr	Inhalt/ggf. Ergebnisse	Grund für Ausschluss
	Zieldosis (100 %) aber auch mit Dosis > 110 %. 3. Nebenwirkungen: keine gastrointestinalen Nebenwirkungen Grad 3 medianer Gewichtsverlust 5.8 % (0-12 %).	
Ajani et al., 2004, USA [26]	multizentrische Studie zur präoperativen Radiochemotherapie beim operablem Magenkarzinom n = 33	Doppelpublikation: Patientenkollektiv in der Auswertung von 2005 enthalten
Takahashi et al., 2003 [45]	76j Pat. mit Kardiakarzinom Stadium 4 (cT4, cN2, cP0, cH0, cM0), LK+. Chemotherapie mit S1 100 mg/m <sup>2</sup> oder 60 mg/m <sup>2</sup> Tag 1-21 und niedrig dosiertes Cisplatin 10mg/Tag oder 6mg/Tag an Tag 1-5, 8-12 u. 15-19. 1. Zyklus Chemotherapie: no change. 2. Zyklus Chemotherapie kombiniert mit Strahlentherapie bis 45 Gy, 2 Gy/Tag 5x/Woche, Cisplatin wurde auf 7,5 mg/Tag reduziert (Grad 3 Thrombozytopenie und Grad 2 Leukozytopenie). Partielle Remission, sekundäre Operation (D2- Resektion) – histopathologisch Komplettremission	Einzelfallbericht
Leong et al., 2003 [46]	primäre und adjuvante Radiochemotherapie bei 26 Patienten mit Magenkarzinom, von n = 8 mit primärer Therapie wurden n = 3 operiert	zu kleine Fallzahl
Ota et al., 2001 [47]	Pilotstudie zur neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Magenkarzinom	Editorial
Komaki et al., 2000 [48]	Dosisfindungsstudie für Irinotecan bei Radiochemotherapie n = 18 Patienten mit Ösophagus oder Magenkarzinom, alle nicht operabel	kein neoadjuvantes Therapiekonzept, keine Operation beschrieben
Weese et al., 2000 [49]	n = 15 Patienten mit Stadium III oder IV Adenokarzinoms des Magens mit neoadjuvanter Chemotherapie und Gastrektomie + intraoperativer Strahlentherapie	intraoperative Strahlentherapie als Ausschlusskriterium festgelegt
Safran et al., 2000 [50]	n = 27 Patienten mit primärem oder rezidiertem Adenokarzinom T2-4 mit Paclitaxel und Strahlentherapie, davon n = 13 in der Folge operiert	nicht ausgewiesen, wie viele Patienten ein Rezidiv hatten, unklare Anzahl Primärerkrankungen
Henning et al., 2000 [51]	n = 60 Patienten, davon n = 28 mit primär inoperablem Ca, weitere mit inkompletter Resektion oder Rezidiv mit alleiniger perkutaner oder intraoperativer Bestrahlung + Chemotherapie, nur 2 mit neoadjuvanter Konzept, insgesamt nur 7 operiert.	zu kleine Fallzahl für neoadjuvante Radiochemotherapie, intraoperative Strahlentherapie als Ausschlusskriterium festgelegt
<b>b. Embase</b>		
Staley et al., 2004 [52]	neoadjuvante Induktionschemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie bei Karzinomen des Gastrointestinaltrakts n=37, Phase I-Studie	nur n=5 mit Magenkarzinom, sonst Kolon, Pankreas, Rektum

### 3.7 Literatur

1. Crehange G, Bonnetain F, Chauffert B, Rat P, Bedenne L, Maingon P. [Resectable adenocarcinoma of the oesophagogastric junction care: which perioperative treatment?]. *Cancer Radiother* 2008;12(5):365-73.
2. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). *Recommandations pour la pratique clinique: Standards, Options et Recommandations 2003 pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes de l'estomac (cancer du cardia, autres types histologiques exclus) (rapport intégral)*. Paris: FNCLCC; 2004.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline*. Edinburgh: SIGN; 2006.
4. Peeters M, Lerut T, Vlayen J, Mambourg F, Ectors N, Deprez P, Boterberg T, De Mey J, Flamen P, Van Laethem JL, Neyns B, Pattyn P. *Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van slokdarm- en maagkanker*. Brüssel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg; 2008. (KCE reports; 75A).
5. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323(7308):334-6.
6. Centre for Evidence Based Medicine (CEBM). *Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009)*. 2009 [cited: 2010 Mär 18]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
7. Ychou M, Gory-Delabaere G, Blanc P, Bosquet L, Duffour J, Giovannini M, Guillemin F, Lemanski C, Marchal F, Masson B, Merrouche Y, Monges G, Adenis A, Bosset JF, Bouche O, Conroy T, Pezet D, Triboulet JP. [Clinical practice guidelines: 2004 Standards, Options and Recommendations for the management of patient with adenocarcinoma of the stomach--radiotherapy.]. *Cancer Radiother* 2004;8(5):322-35.
8. Earle CC, Maroun J, Zuraw L. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer? A practice guideline. *Can J Surg* 2002;45(6):438-46.
9. Sullivan RN, Findlay MP, Zalcborg J. Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Gastric Carcinoma: An Evidence-Based Review. *American Journal of Cancer* 2006;5(2):111-21.
10. Valentini V, Cellini F. Radiotherapy in gastric cancer: a systematic review of literature and new perspectives. *Expert review of anticancer therapy* 2007;7(10):1379-93.
11. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcborg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8(3):226-34.
12. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Konigsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27(6):851-6.
13. 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):1727-33.

14. 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;335(7):462-7.
15. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(2):305-13.
16. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6(9):659-68.
17. Allal AS, Zwahlen D, Brundler MA, de PR, Morel P, Huber O, Roth AD. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1286-9.
18. Roth AD, Allal AS, Brundler MA, de PR, Mermillod B, Morel P, Huber O. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol* 2003;14(1):110-5.
19. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, Greskovich JF, Anne PR, Bradley JD, Willett C, Rich TA. 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;24(24):3953-8.
20. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, Janjan N, Feig B, Faust J, Yao JC, Nivers R, Morris J, Pisters PW. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1237-44.
21. Pedrazzani C, Pasini F, Giacomuzzi S, Bernini M, Gabbanini M, Grandinetti A, Tomezzoli A, Ruzzenente A, Guglielmi A, de MG. [Preliminary results of neoadjuvant treatment of adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction]. *Chir Ital* 2005;57(1):9-14.
22. Samel S, Hofheinz R, Hundt A, Sturm J, Knoll MR, Wenz F, Queisser W, Post S. Neoadjuvant radio-chemotherapy of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Onkologie* 2001;24(3):278-82.
23. Reed VK, Krishnan S, Mansfield PF, Bhosale PR, Kim M, Das P, Janjan NA, Delclos ME, Lowy AM, Feig BW, Pisters PW, Ajani JA, Crane CH. Incidence, natural history, and patterns of locoregional recurrence in gastric cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(3):741-7.
24. Kim MM, Mansfield PF, Das P, Janjan NA, Badgwell BD, Phan AT, Delclos ME, Maru D, Ajani JA, Crane CH, Krishnan S. Chemoradiation therapy for potentially resectable gastric cancer: clinical outcomes among patients who do not undergo planned surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(1):167-72.
25. Klautke G, Foitzik T, Ludwig K, Ketterer P, Klar E, Fietkau R. Neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2004;180(11):695-700.
26. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivers R, Cohen DS, Gunderson LL. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2774-80.
27. Willett CG, Czito BG. Chemoradiotherapy in gastrointestinal malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21(7):543-56.

28. Quiros RM, Bui CL. Multidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer. *Surg Clin North Am* 2009;89(1):79-96, viii.
29. Ng K, Meyerhardt JA, Fuchs CS. Adjuvant and neoadjuvant approaches in gastric cancer. *Cancer J* 2007;13(3):168-74.
30. Hazard L, O'Connor J, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2006;12(10):1511-20.
31. Hartgrink HH, Van d, V. [The treatment of patients with gastric carcinoma based on the results of Dutch studies]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149(5):238-45.
32. Xiong HQ, Gunderson LL, Yao J, Ajani JA. Chemoradiation for resectable gastric cancer. *Lancet Oncol* 2003;4(8):498-505.
33. Roth AD. Curative treatment of gastric cancer: towards a multidisciplinary approach? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46(1):59-100.
34. Maingon P, Manfredi S. [Adenocarcinomas of the distal esophagus and gastric cardia: non-surgical management]. *Cancer Radiother* 2001;5 Suppl 1:98s-106s.
35. Stein HJ, Sendler A, Fink U, Siewert JR. Multidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80(2):659-82.
36. Gerber E. Magenkarzinom: Strahlentherapie. *Der Onkologe* 2004;10(1 Suppl):S8-S10.
37. Hervas A, Morera R, Montero A. Impacto clínico de la radioquimioterapia en tumores gástricos. *Oncología* 2004;27(6):376-9.
38. Lordick F, Siewert JR. Neoadjuvante Therapie beim lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom. *Der Onkologe* 2005;11:640-9.
39. Kollmannsberger C, Gerber E, Budach W, BC. Rolle der systemischen Therapie ± Radiotherapie beim resektablen Kardia-/Magenkarzinom. *Onkologie* 2005;11:650-7.
40. Ohmura Y, Fujitani K, Yamasaki H, Hirao M, Yasui M, Masuda N, Kashiwazaki M, Ikenaga M, Miyazaki M, Takami K, Mishima H, Nakamori S, Tsujinaka T. [A case report of inoperable gastric cancer demonstrating a clinical CR after chemo-radiation therapy employing weekly DOC]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007;34(12):2147-9.
41. Vokurka J, Kabela M, Ciernik J. Current multidisciplinary treatment of gastric cancer. *Bratisl Lek Listy* 2007;108(4-5):218-22.
42. Rohatgi PR, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Sunder PK, Ross WA, Morris JS, Pisters PW, Feig BW, Gunderson LL, Ajani JA. Surgical pathology stage by American Joint Commission on Cancer criteria predicts patient survival after preoperative chemoradiation for localized gastric carcinoma. *Cancer* 2006;107(7):1475-82.
43. Gaca JG, Petersen RP, Peterson BL, Harpole DH, Jr., D'Amico TA, Pappas TN, Seigler HF, Wolfe WG, Tyler DS. Pathologic nodal status predicts disease-free survival after neoadjuvant chemoradiation for gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13(3):340-6.
44. Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, Farrey K, Rash C, Heimann R, Jani AB. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. *Br J Radiol* 2006;79(942):497-503.
45. Takahashi T, Saikawa Y, Kubota T, Akiba Y, Shigematsu N, Yoshida M, Otani Y, Kumai K, Hibi T, Kitajima M. Histological complete response in a case of advanced gastric cancer treated by chemotherapy with S-1 plus low-dose cisplatin and radiation. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(11):584-8.

46. Leong T, Michael M, Foo K, Thompson A, Lim JD, Weih L, Ngan S, Thomas R, Zalcborg J. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer using epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil (ECF) and alternative regimens before and after chemoradiation. *Br J Cancer* 2003;89(8):1433-8.
47. Ota DM. A pilot study of preoperative chemoradiation for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8(6):482-3.
48. Komaki R, Janjan NA, Ajani JA, Lynch PM, Fairweather JS, Rajiman I, Blumenshein GR, Ho L, Pisters PW, Feig BW, Walsh GL, Pazdur R. Phase I study of irinotecan and concurrent radiation therapy for upper GI tumors. *Oncology (Williston Park)* 2000;14(12 Suppl 14):34-7.
49. Weese JL, Harbison SP, Stiller GD, Henry DH, Fisher SA. Neoadjuvant chemotherapy, radical resection with intraoperative radiation therapy (IORT): improved treatment for gastric adenocarcinoma. *Surgery* 2000;128(4):564-71.
50. Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, Akerman P, Ianitti D, Cioffi W, DiPetrillo T, Wolf B, Koness J, McAnaw R, Moore T, Chen MH, Radie-Keane K. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(4):889-94.
51. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, Gunderson LL. Results of irradiation or chemoirradiation for primary unresectable, locally recurrent, or grossly incomplete resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(1):109-18.
52. Staley CA, Harris WB, Landry J, Small W, Kooby D, Gillespie TW, Meyers M, Bhalla KN. Neoadjuvant induction chemotherapy followed by chemoradiation: a phase I trial of gemcitabine, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced pancreatic/gastrointestinal malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2004;13(4):697-709, x.

# Anhang

## Oxford - Levels of Evidence (March 2009)

Level 1A	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	1a SR (with homogeneity*) of RCTs SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
Level 1b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡) Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR† validated in a single population Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre Prospective cohort study with good follow-up**** Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
Level 1c	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	All or none§ All or none case series Absolute SpPins and SnNouts†† All or none case-series Absolute better-value or worse-value analyses ††††
Level 2a	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	SR (with homogeneity*) of cohort studies SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies SR (with homogeneity*) of 2b and better studies SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
Level 2b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm  Prognosis Diagnosis  Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% followup) Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split sample §§§ only Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases Retrospective cohort study, or poor follow-up Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses

Level 2c	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	"Outcomes" Research; Ecological studies "Outcomes" Research Ecological studies Audit or outcomes research
Level 3a	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	SR (with homogeneity*) of case-control studies SR (with homogeneity*) of 3b and better studies SR (with homogeneity*) of 3b and better studies SR (with homogeneity*) of 3b And better studies
Level 3b	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Individual Case-Control Study Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards Non-consecutive cohort study, or very limited population Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses Incorporating clinically sensible variations.
Level 4	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Case-series (and poor quality cohort and casecontrol studies§§) Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***) Case-control study, poor or nonindependent reference standard Case-series or superseded reference standards Analysis with no sensitivity analysis
Level 5	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm Prognosis Diagnosis Differential diag/symptom prevalence Economic and decision analyses	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

## NOTES

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because:

EITHER a single result with a wide Confidence Interval

OR a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.



*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
†	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
‡	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and nonexposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
††	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules out the diagnosis.
‡‡	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
†††	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
††††	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.

---

***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic).

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009) (for definitions of terms used see glossary at <http://www.cebm.net/?o=1116>)

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.