

# Diplomarbeit

---

## **Ultraschall in der TNM-Klassifikation**

eingereicht von

**Georg Willenig**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für allgemeine radiologische Diagnostik**

unter der Anleitung von

**A.o.Univ.-Prof.Dr. Helmut Schöllnast  
DDr. Carmen Salvan-Schaschl**

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Helmut Schöllnast der sich als Diplomarbeitbetreuer zur Verfügung gestellt hat und mich auch mich Daten versorgt hat. Ebenso möchte ich mich bei Frau OA Universitätsassistentin DDr. Salvan Schaschl bedanken die mir bei der Umsetzung zur Seite stand und permanent für mich erreichbar war.

Desweiteren möchte ich mich herzlich bei meiner Familie bedanken, die mich durch mein gesamtes Studium begleitet, gestützt und motiviert hat.

## Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Wertigkeit des Ultraschalls in Bezug auf das TNM Staging, von einigen der häufigsten Tumoren zu beleuchten. Grund dafür ist die steigende Zahl an CT- und MR-Untersuchungen. Ein positiver Ausgang, nämlich dass der Ultraschall sehr wohl kompetitiv gegenüber den anderen Modalitäten ist, hätte einen großen wirtschaftlichen Nutzen, da der US im Vergleich die kostengünstigere Variante darstellt. Zudem ist er überall schnell zugänglich.

## Methodik

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Literaturrecherche, die die Ergebnisse vieler Studien vergleicht um eine möglichst allgemein gültige Aussage zum US - TNM - Staging treffen zu können. Für die Literatursuche dienten Pubmed sowie die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz.

Stichworte: TNM, Staging, MR, MRI, CT, Ultraschall, Kolonkarzinom, Prostatakarzinom, Pankreaskarzinom, Nierenzellkarzinom, Hepatozelluläres Karzinom, endorektaler Ultraschall, transabdominelle Sonographie, transrektaler Ultraschall.

## Resultate

Der Ultraschall hat einen hohen Stellenwert, geht es um das Staging von Hepatozellulärem Karzinom, Kolorektalem Karzinom, und auch beim Pankreas Karzinom. Bei den Karzinomen von Prostata und auch der Niere besteht noch Verbesserungsbedarf um den Ultraschall auch hier zu einer kostengünstigen kompetitiven Alternative zu machen.

## Schlussfolgerung

Der Ultraschall hat unter Beweis gestellt, dass er eine sehr kompetitive Modalität für das TNM Staging maligner Tumore darstellt. Eine wichtige Voraussetzung ist, dass das Ausführen von routinierten Händen übernommen wird, da sonst eine generelle Verschlechterung von Sensitivität und auch Spezifität nachgewiesen werden kann. Weitere limitierenden Faktoren des US sind unter anderem eine beschränkte Eindringtiefe, adipöse Patienten, Gasüberlagerungen, anatomische Hindernisse (transrektaler US) und fehlende Compliance der Patienten (vermehrte Sphinkterkontraktionen transrektaler US).

## Abstract

The aim of this study was to elucidate the significance of ultrasound in relation to the TNM staging of some of the most common tumors. The reason for this is, that the numbers of CT- and MRI-examination are constantly rising. A positive outcome, namely that the ultrasound is quite competitive compared to the other modalities, has a great economic benefit, since the US is the most cost-effective option. It is also easily accessible everywhere.

## Methods

This work is a literature review that compares the results of many studies and tries to create a general statement to the US - TNM - staging.

As database pubmed as well as the library of the medical university of Graz were used.

Key words: TNM, Staging, MR, MRI, CT, ultrasound, colon carcinoma, prostate carcinoma, pancreatic carcinoma, renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, endorectal ultrasound, transabdominal sonography, transrectal ultrasound.

## Results

Ultrasound is a very valuable tool for staging of hepatocellular carcinoma, colorectal carcinoma, and also pancreatic carcinoma. For prostate and kidney carcinoma, there is still the need to improve the ultrasound to make it a cost-competitive alternative.

## Conclusion

Ultrasound has definitely proved that it is a very competitive modality for the TNM staging of malignant tumors. An important requirement is that the execution is carried out by experienced hands, otherwise a general deterioration of sensitivity and specificity is traceable. Other limiting factors in US include a limited depth of penetration, obese patients, gas overlays, anatomical obstacles (transrectal US) and lack of patient compliance (increased sphincter contractions transrectal US).

## **Inhaltsverzeichnis:**

Danksagung .....	3
Zusammenfassung .....	4
Methodik .....	4
Resultate .....	4
Schlussfolgerung .....	5
Abstract .....	5
Methods .....	5
Results .....	6
Conclusion .....	6
Glossar und Abkürzungen .....	9
Abbildungsverzeichnis .....	10
Tabellenverzeichnis .....	10
1. Die TNM - Klassifikation: .....	11
1.1 T - Primärtumor: .....	11
1.2 N - Regionäre Lymphknoten: .....	12
1.3 M - hämatogene Fernmetastasen: .....	13
1.4 Weitere TNM-Kürzel: .....	13
2. Methodik .....	15
3. Hepatozelluläres Karzinom: .....	16
3.1 Allgemeines zum HCC: .....	16
3.2 Das TNM-Staging von primären Lebertumoren: .....	17
3.3. Sonographie: .....	19
3.3.2 Endosonographie: .....	22
3.3.3 Intraoperativer US: .....	22
3.4. Detektionsfähigkeit: .....	23
4. Kolorektales Karzinom: .....	24
4.1 Allgemeines zum kolorektalen Karzinom: .....	24
4.2 Screening und Diagnose: .....	26
4.3 Staging: .....	27
4.3.1 Endoskopische US Untersuchung: .....	29

4.3.2 Gegenüberstellung US mit CT und MR:.....	30
4.4 Zusammenfassung:.....	32
5. Pankreas Karzinom .....	35
5.1 Allgemeines zu Pankreas Karzinom .....	35
5.2 Staging.....	36
5.3 Radiologisches Staging .....	37
5.3.1 Endosonographie .....	40
5.3.3.1 Vaskuläre Infiltration .....	42
5.3.3.2 Lymphknoten Infiltration .....	43
5.4 Ergebnis.....	43
6. Prostata Karzinom .....	44
6.1 Allgemeines zum Prostata Karzinom .....	44
6.2 Staging.....	45
6.3 Aufgaben der Staging Modalitäten .....	47
6.4 Ergebnisse .....	49
6.4.1 MR-Diffusion .....	51
7. Nierenzellkarzinom .....	53
7.1 Allgemeines zum Nierenzellkarzinom .....	53
7.2 Staging.....	53
7.3 Anwendung der Modalitäten .....	55
7.4 Sonographie.....	57
Diskussion .....	58
Literaturverzeichnis.....	61

## Glossar und Abkürzungen

AFP	alpha-Fetoprotein
CEUS	kontrastverstärkter Ultraschall
CRC	Kolorektales Karzinom
CT	Computertomografie
CTAP	CT während arterieller Portographie
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangio-Pancreaticographie
ERUS	endorektaler Ultraschall
EUS	Endosonographie
FNA	Feinnadelbiopsie
FOBT	okkultes Blut Test
HCC	hepatozelluläres Karzinom
LK	Lymphknoten
MR	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
TAS	transabdominelle Sonographie
TRUS	transrektaler Ultraschall
US	Ultraschall

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Diagnostischer Ablauf bei HCC [41] (bearbeitet von Georg Willenig)

## Tabellenverzeichnis

Tab.1: Lencioni R, et al Journal of Hepatology 2008 (September 2011) [43]

Tab.2: Pathologic staging of rectal cancer.(bearbeitet von Georg Willenig) [12]

Tab.3: Modified Dukes classification of colonic carcinoma (bearbeitet von Georg Willenig)  
[12]

Tab.4: Genauigkeit in Bezug auf die Eindringtiefe CT, MRT, ERUS (bearbeitet von Georg Willenig) [19]

Tab.5: ERUS in Bezug zur Diagnose, Tumorstadium T1-T4 (bearbeitet von Georg Willenig)  
[22]

Tab.6: Datenübersicht von ERUS, CT, MRT (bearbeitet von Georg Willenig) [18]

Tab.7: Datenvergleich von EUS und CT (bearbeitet von Georg Willenig) [25]

Tab.8: Datenvergleich US, mit und ohne Kontrastmittel (bearbeitet von Georg Willenig) [27]

## 1. Die TNM - Klassifikation:

Ein sehr wichtiger, wenn nicht der wichtigste Parameter für eine prognostische Vorhersage sowie die Behandlungsplanung, ist die Ausbreitung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnostizierung.

Das hierfür am meisten verwendete Schema ist die TNM - Klassifikation.

Hierbei wird (T) die lokale Ausbreitung, (N) die regionären Lymphknotenmetastasen und (M) die hämatogenen Fernmetastasen mit einbezogen. [1,2]

### 1.1 T - Primärtumor:

Tis/Ta = präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ)

Die Tumoren haben die Basalmembran noch nicht infiltriert, ihre Prognose ist im Allgemeinen günstig

T0 = es wurde kein histologischer Beweis für einen Primärtumor im untersuchten Resektat gefunden. Kann vorkommen wenn z.B. vor einer OP der Tumor mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelt wurde

T1, T2, T3, T4 = Evidenz der zunehmenden Ausdehnung des Primärtumors  
Die Einteilung in die T-Stadien richtet sich nach Art des Tumors sowie dessen Lokalisation.

Tx = es kann keine Aussage über die genaue Ausbreitung des Tumors gegeben werden.

Zu Ta ist ergänzend noch zu erwähnen diese Bezeichnung gibt es nur bei bestimmten Organen (Nierenbecken und Harnleiter, Harnblase, Harnröhre, Penis)

## 1.2 N - Regionäre Lymphknoten:

- N0 = kein Anzeichen für den Befall regionärer Lymphknoten
- N1, N2, N3 = Nachweis für den zunehmenden Befall regionärer Lymphknoten abhängig von der Lokalisation bzw. Größe (HNO) des Primärtumors. Die Einteilung kann nach ipsi- oder kontralateralem Befall, Beweglichkeit sowie Lokalisation im Vergleich zum Primärtumor stattfinden.
- N4 = Evidenz für den Befall juxtraregionärer Lymphknoten
- Nx = keine Aussage über den Lymphknotenbefall möglich

Das Aufspüren von Lymphknotenmetastasen ist prognostisch wie therapeutisch von großer Bedeutung. Je nach befallenen Organsystem, muss eine gewisse Mindestanzahl an Lymphknoten auf Metastasen untersucht worden sein. Als Beispiel bei einem primären Dickdarmkarzinom sind es 12. Erst dann kann mit entsprechender Sicherheit eine Klassifikation stattfinden. Häufig wird aus diesem Grund auch der N - Kategorie die Zahl der betroffenen Lymphknoten beigefügt. Z.B. N0 (0/12)

Heute wird bei manchen Karzinomen auch nur ein Lymphknoten untersucht, der sogenannte Wächterlymphknoten oder auch Sentinel-Lymphknoten, so z.B. beim Mammakarzinom. Dies ist der erste Lymphknoten (können auch mehrere sein), der die Lymphe aus der vom Tumor befallenen Region abtransportiert. Findet sich in ihm kein Hinweis auf eine Metastasierung, so ist die Chance in den nachgeschalteten Lymphknoten Metastasen zu finden gering. Ebenso gilt aber auch der Umkehrschluss, finden sich im Wächterlymphknoten Nachweise für eine

Metastasierung, so müssen die nachfolgenden Lymphknoten um so genauer untersucht werden.

Wurde nach dieser Methode untersucht so wird die N - Kategorie mit (sn) ergänzt, wobei N1(sn) den Befall des Wächterlymphknotens bedeutet.

### 1.3 M - hämatogene Fernmetastasen:

M0	= kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	= Evidenz für Fernmetastasen
MX	= ein Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht bestimmt werden

Zusätzlich kann hier durch Abkürzungen aus dem Englischen die Lage der Tumormetastase angegeben werden. OSS für Knochen, PUL für Lunge, HEP für Leber, BRA für Gehirn, SKI für Haut, LYM für Lymphknoten, MAR für Knochenmark, PLE für Pleura, Per für Peritoneum, ARD für Nebenniere, OTH für andere Lokalisationen.

Beispiel: M1OSS eine vorhandene Knochenmetastase.

Es wird des Weiteren zwischen einer klinischen TNM - Klassifikation ( cTNM ) und einer pathologischen TNM - Klassifikation ( pTNM ) unterschieden.

### 1.4 Weitere TNM-Kürzel:

Bei der cTNM werden Daten aufgrund klinischer Untersuchungen zur Einteilung herangezogen wie z.B. bildgebende Verfahren US, CT, MRT, Endoskopie, Biopsie oder chirurgische Explorate. Je nach verwendeter diagnostischer Methode wird eine Skala von C1 bis C5 angegeben (Das C bedeutet in diesem Fall Certainty).

C1: Verwendung von allgemeinen Untersuchungsmethoden wie klinische Befunde oder Standardröntgen.

C2: Spezifische Methode wie eine Computertomographie oder Magnetresonanz etc.

C3: Ergebnisse nach Biopsie, Zytologie oder chirurgischer Entnahme.

C4: Daten nach chirurgischem Eingriff sowie histopathologischer Untersuchung.

C5: Setzt eine Autopsie und histopathologische Untersuchung voraus.

Die pTNM beschränkt sich auf die Angabe der Tumorausbreitung anhand der chirurgischen Tumorsektate und an den resezierten Lymphknoten oder aber auch im Rahmen einer Autopsie.

L0/1: Diese Ergänzung wird zur Beschreibung der Invasion oder Tumorzelemboli in Lymphgefäße verwendet.

V0/1/2: Invasion in Venen

Pn0/1: Bedeutet perineurale Invasion

SX0-3: Diese Angabe findet nur bei bösartigen Hodentumoren Anwendung, da Serumentumormarker erfasst werden. Wobei gilt: SX = nicht verfügbar, S0 = normal, S1-3 zumindest ein Marker erhöht.

R0/1/2: Gibt Auskunft über den Resektionsrand nach einer erfolgten Therapie. Wobei gilt: R0 = Es ist kein Tumorrest nachweisbar. R1 = Mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor, R2 = Makroskopischer Tumor oder Metastasen.

G1-4: (Abkürzung für Grading) Gibt den Differenzierungsgrad eines Tumors an.

G1 = gut differenzierter Tumor. Dies bedeutet, das Tumorgewebe kann dem Ursprungsgewebe zugeordnet werden.

G4 = undifferenziert. aDs Tumorgewebe ist makro - und mikroskopisch keinem Ursprungsgewebe zuzuordnen. Dies ist nur mehr über ultrastrukturelle oder immunhistochemische Untersuchungen möglich.

Da aus diesen vielen Möglichkeiten einen Tumor zu beschreiben, viele verschiedene Kombinationen von T, N und M möglich sind, gibt es in Abhängigkeit vom Tumortyp Kombinationen, die zu sogenannten UICC-Stadien zusammengefasst sind. [1-10]

## **2. Methodik**

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Literaturrecherche, die die Ergebnisse vieler Studien vergleicht um eine möglichst allgemein gültige Aussage zum US - TNM - Staging treffen zu können. Für die Literatursuche dienten Pubmed sowie die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz.

Stichworte: TNM, Staging, MR, MRI, CT, Ultrasound, Kolonkarzinom, Prostatakarzinom, Pankreaskarzinom, Nierenzellkarzinom, Hepatozelluläres Karzinom, endorektaler Ultraschall, transabdominelle Sonographie, transrektaler Ultraschall.

### 3. Hepatozelluläres Karzinom:

#### 3.1 Allgemeines zum HCC:

In ca.90% aller primären Leberkarzinome handelt es sich um Karzinome mit hepatozellulärer Differenzierung. Risikofaktoren für das hepatozelluläre Karzinom sind das Vorliegen von einer chronischen Hepatitis-B oder -C, einer Zirrhose und einer Reihe von Karzinogenen wie Aflatoxine (Pilzgift), Thorotrast, Alkohol, Stoffwechselerkrankungen und Steroiden. 80% der HCC entstehen jedoch auf Basis einer Leberzirrhose. Das HCC ist das fünfthäufigste Karzinom und die dritthäufigste tumorbezogene Todesursache weltweit, wobei Männer im Verhältnis 6 : 1 häufiger betroffen sind als Frauen.

Der Tumor hat eine große Tendenz in Gefäße einzubrechen, sowie intra- und extrahepatisch zu metastasieren. Betroffen sind v.a. Lunge, Knochen und Haut.

Derzeit geht man davon aus, dass während der Entstehung eines HCC in einem Regeneratknoten Zellatypien entstehen. Bei ihnen kann es sich um entweder low-grade dysplastic nodules oder um high-grade dysplastic nodules handeln, wobei der Übergang von einem high-grade dysplastic nodule zum HCC fließend und nicht genau definiert ist. HCCs bilden meist lokal Satellitenmetastasen, sie sind arteriell hypervaskularisiert und entsprechend hyperperfundiert, was zur Detektion ausgenützt wird.

Die zwei häufigsten Genmutationen treten im Tumorsuppressorgen TP53 auf (25-40%), in Abhängigkeit vom Tumorstadium, sowie im Gen für  $\beta$  Catenin CTNNB1 (in 25% der Fälle, überwiegend in HCV vergesellschafteten HCCs). [1,41]

Die Bestimmung von Leberfunktionsparametern fällt für die Tumordiagnostik aus, da sie keine hilfreichen Daten liefern kann. Dies beruht darauf dass z.B.: der Tumormarker alpha-Fetoprotein bei ca. 80-90% aller HCC-Patienten erhöht ist, jedoch nicht in den Frühstadien. Somit kann es für die Früherkennung nicht herangezogen werden. Überdies hinaus kann das AFP neben HCC auch bei chronischen Hepatitiden sowie Zirrhosen ohne HCC erhöht sein. Daher bleibt nur eine adäquate bildgebende Diagnostik zur Früherkennung von HCC über. [1]

Wegweisend welches der bildgebenden Verfahren angewendet wird, ist eine spezifische Fragestellung der jeweils zuweisenden Station. Dies kann ein laborchemischer oder klinischer Verdacht auf Lebertumor, oder HCC-Screening bei Leberzirrhose sein. [1]

### 3.2 Das TNM-Staging von primären Lebertumoren:

Für das Staging vom HCC sollten vier Grundaspekte gelten:

- 1) Das Tumorstadium
- 2) Grad der Leberfunktion
- 3) Der Allgemeinzustand des Patienten
- 4) Effektivität der Behandlung

Prognosesysteme wie das TNM gehen jedoch nur auf einen dieser Aspekte ein.

Es gab 5 verschiedene neue Anläufe ein geeignetes System zu entwickeln, jedoch gibt es nach wie vor keine einheitlich anerkannte weltweite Klassifikation.

Primärtumor:

Tx	= Primärtumor nicht beurteilbar
T0	= kein Anhalt für Primärtumor
T1	= Tumor $\leq 2$ cm, ohne Gefäßinvasion
T2	= Tumor $\leq 2$ cm, mit Gefäßinvasion oder multiplen Tumoren $\leq 2$ cm in einem Lappen, ohne Gefäßinvasion oder solitärer Tumor $> 2$ cm, ohne Gefäßinvasion

T3 = Solitärer Tumor > 2 cm, mit Gefäßinvasion oder multiple Tumoren ≤ 2 cm  
in einem Lappen, mit Gefäßinvasion oder multiplen Tumoren in einem Lappen, davon einer ≥ 2 cm

T4 = Multiple Tumoren in mehr als einem Lappen oder Befall eines größeren Astes der V. portae oder der Vv. hepaticae

#### Regionäre Lymphknoten:

Nx = Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar

N0 = Keine regionären Lymphknoten

N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

Bei Primären Lebertumoren werden die Lymphknoten an der Leberpforte als regionäre Lymphknoten bezeichnet. Bei einem Malignitätskriterium, Größe > 1 cm, weisen alle Schnittbildverfahren eine geringe Trefferchance auf. Dies folgt daraus, dass viele Patienten mit chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen vergrößerte Lymphknoten aufweisen (bis zu 2 cm). Aus diesem Grund ist mit dem Befund vergrößerte abdominelle Lymphknoten bei HCC und Leberzirrhose vorsichtig umzugehen.

#### Fernmetastasen:

Mx = Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar

M0 = Keine Fernmetastasen

M1 = Fernmetastasen

[11]

### 3.3. Sonographie:

Bei Verdacht auf fokale Lebererkrankungen ist die transabdominelle Sonographie die bildgebende Methode der Wahl. Ihr großer Vorteil ist, ein rascher und nahezu ubiquitärer Zugang sowie geringe Kosten. Als Nachteil ist der TAS jedoch eine hohe Untersucherabhängigkeit anzukreiden. Bei einem geübten und adäquat ausgebildeten untersuchenden Arzt, liegt die Sensitivität der Sonographie beim Nachweis von Lebermetastasen bzw. fokalen Veränderungen bei 39-50% bei niedriger Spezifität. Für das HCC-Screening ist die transabdominelle Sonographie ungeeignet, da ihre Sensitivität zwischen 45-50% liegt.

Auch beim Verdacht auf Lebermetastasen sollte die TAS nicht Grundlage für Therapieentscheidungen sein, da ebenso hier nur eine Sensitivität von unter 50% besteht. Wird eine suspektae Läsion während einer US Untersuchung gefunden so ist weiterhin der Einsatz von CT oder MR für das Staging des HCC dringend notwendig. [41,42]

US Kontrollen sollten bei Risikopatienten mit Verdacht auf ein HCC in Intervallen von 6 oder 12 Monaten durchgeführt werden. Ein dreimonatiges Intervall hat zwar dazu geführt, dass mehr kleine Knoten gefunden wurden, es hat jedoch nicht zu einer höheren Überlebensrate geführt. Ebenso hat eine zweimal jährliche Kontrolle bessere Resultate erbracht als eine Kontrolle alle 12 Monate. Sehr wichtig beim HCC ist die frühe Detektion und der sofortige Beginn der Behandlung. [41,53]

Des Weiteren, ist der US gewöhnlich das Mittel der Wahl bei Biopsien von suspekten Läsionen.

Die Farbkodierte Dopplersonographie ist als Methode der Wahl zur Tumordetektion nicht geeignet, sie ermöglicht es jedoch eine verbesserte Beurteilbarkeit in Bezug auf Perfusion der Pfortader, ihrer Ästen und der Leberarterien zu erreichen. Dies ist besonders beim hepatozellulären Karzinom von entscheidender Bedeutung, da es häufig zu Gefäßeinbrüchen kommt. [41,42]

Mittlerweile sind auf dem europäischen Markt auch intravenös applizierbare Ultraschallkontrastmittel erhältlich. Durch den contrast-enhanced ultrasound (CEUS) ergibt sich eine höhere Trefferquote, eine Verbesserung der Detektion, sowie erleichterte Charakterisierung von Tumoren in der Leber, gegenüber dem US ohne Kontrastmittel. Des Weiteren wird die Evaluierung der Perfusion von Leberläsionen, in der arteriellen-, portalen- und spät-venösen Phase in Echtzeit ermöglicht. Der CEUS hat auf Grund dieser Eigenschaften eine additive Rolle in der Charakterisierung von Läsionen der Leber zum CT und MR eingenommen.

Für eine Darstellung der gesamten Leber etwa in der arteriellen Phase sind MR und MDCT besser geeignet, es dauert nur wenige Sekunden und ist automatisiert. Mit dem US hingegen ist es auch nach mehreren Kontrastmittelgaben nicht garantiert, die gewünschte Bildqualität bzw. Aussagekraft zu erreichen. [41,42 54]

Das HCC sowie auch Metastasen zeigen vor allem in der arteriellen Phase eine Anflutung des Kontrastmittels, während Regeneratknoten üblicher Weise keine frühe Aufnahme zeigen.

In der Spätphase ist das Kontrastmittel jedoch wieder aus den tumorösen Geweben ausgewaschen, auch als "wash out" bezeichnet. Bei zirrhotischen Patienten hat der CEUS eine Spezifität von 82% in der Detektion von arteriellen hypervascularisierten Knoten über 2cm Größe, sowie eine positive Vorhersage von 92% für die Diagnose eines HCC.

Im Endeffekt muss man jedoch anerkennen, dass der CEUS nicht zu einer Steigerung der Sensitivität in der Detektion kleiner HCCs oder multiplen Läsionen geführt hat. Er unterliegt denselben Limitationen wie US ohne Kontrastmittel. [53]

Die Sinnhaftigkeit Patienten mit erhöhtem Risiko für ein HCC auf Grund von Hepatitis B, Zirrhose, etc. zu kontrollieren wurde durch eine Studie aus China belegt. 18816 Patienten mit Hep. B wurden in dieser Studie untersucht. Eine Gruppe wurde zwei Mal im Jahr mit Ultraschall kontrolliert und es wurde das AFP gemessen. Die zweite Gruppe erhielt keine Kontrolluntersuchungen.

Die überwachte Gruppe hatte eine Überlebensrate von 66% nach einem Jahr, 53% nach drei Jahren und 46% nach fünf Jahren. Im Vergleich dazu waren die entsprechenden Überlebensraten ohne regelmäßige Kontrollen 31%, 7%, und 0%. [41,42]

Schema für US-Kontrollen bei suspekten Läsionen in der Leber.

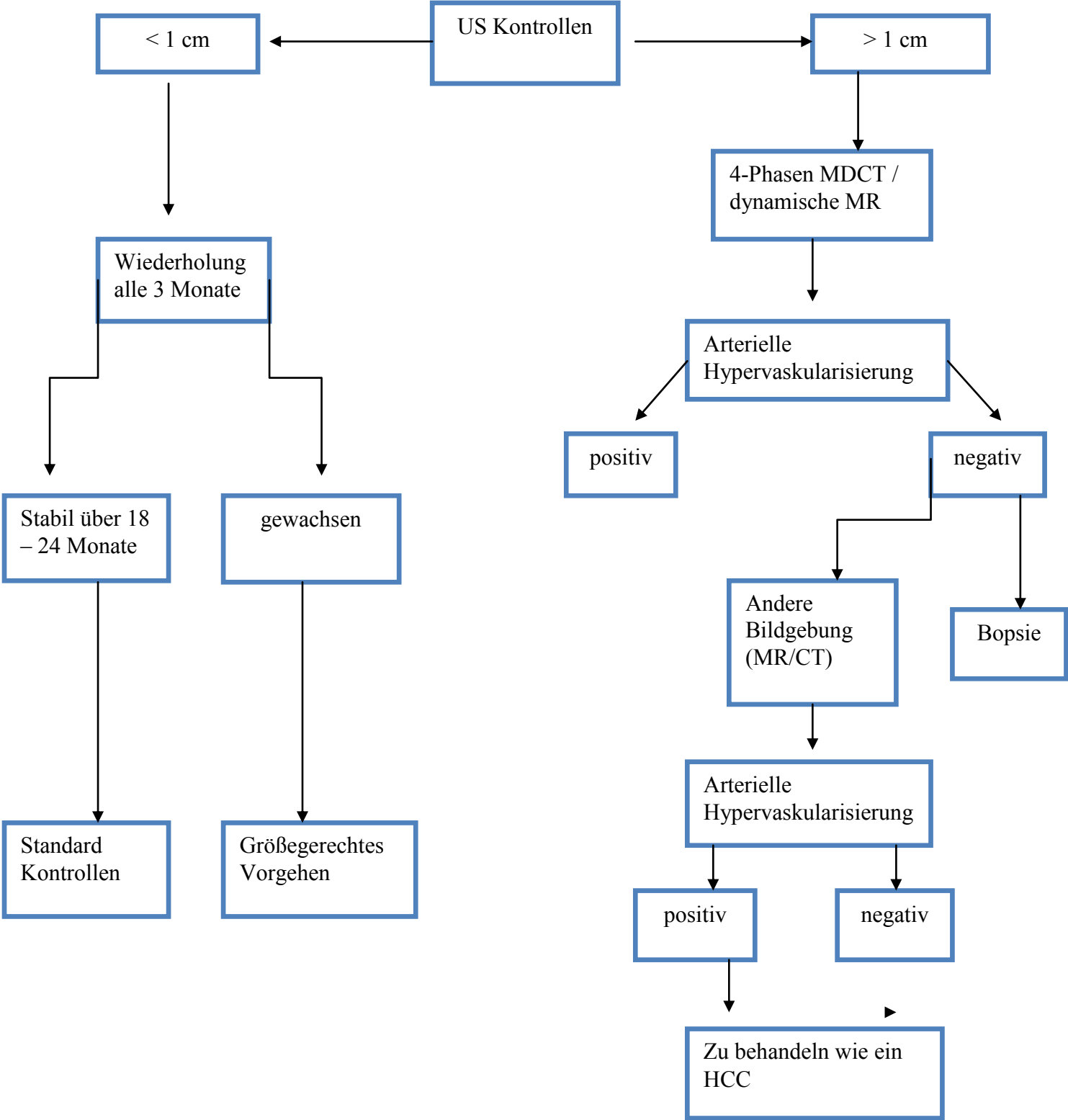


Abb.1: Diagnostischer Ablauf bei HCC [41]

### **3.3.2 Endosonographie:**

Sie besitzt eine sehr hohe Genauigkeit, wenn es um die Beurteilung von eventuellen Gefäßeinbrüchen geht, was für das präoperative Staging von erheblicher Bedeutung ist. Allerdings bringt es der Hochfrequenzschallkopf nur auf eine eingeschränkte Eindringtiefe und somit nicht zu einer ausreichenden Beurteilbarkeit der Leber. [41,42]

### **3.3.3 Intraoperativer US:**

Sehr vielversprechende, ist die Möglichkeit während einer Operation mit Hilfe eines Ultraschalls erneut nicht eindeutig beurteilbare Läsionen zu begutachten. Der Schallkopf wird dabei direkt an der Organoberfläche aufgesetzt, dies ermöglicht eine Genauigkeit die selbst Computertomographie und Kernspintomographie übertrifft.

Spezielle Sonden die über eine erhöhte Beweglichkeit und Größe verfügen ermöglichen den intraoperativen Einsatz des US auch bei laparoskopischen Eingriffen ohne Eröffnung des Bauchraumes.

In erster Linie wird diese Methode in der Leberchirurgie angewendet, sie findet jedoch auch Verwendung bei Operationen an Magen, Gallenwegen und dem Pankreas

### 3.4. Detektionsfähigkeit:

Die Detektionsrate von Lebermetastasen mit CEUS kann mit deren von CT und MR konkurrieren, in Abhängigkeit von der Größe. Die besten Resultate konnte der CEUS bei Läsionen mit einer Größe von 2-3 cm erzielen.

Tab.1:[43]

	No. Lesions	Lesion size	CE-US (%)	CT / MRI (%)
Gaiani et al. 2004	103	2.8 ± 1.3	91	CT, 100
Bolondi et al. 2005	41	1-2	61	CT, 49
	31	2-3	97	CT, 87
Forner et al. 2008	60	0.5-2	78	MRI, 85

Einige Studien zeigen, dass die Fähigkeit des kontrastverstärkten US HCC zu diagnostizieren sich derer der optimierten Multidetektor CT sowie der dynamischen MR annähert.

Das Verwenden des kontrastverstärkten US zum Auffinden nodulärer Läsionen in Zirrhosenlebern wurde von der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biologie sowie der American Association for the Study of Liver Diseases in die klinischen Guidelines aufgenommen. [53]

## 4. Kolorektales Karzinom:

### 4.1 Allgemeines zum kolorektalen Karzinom:

Die kolorektalen Karzinome gehören zu den häufigsten Karzinomen, sie stellen die zweihäufigste tumorbedingte Todesursache dar. Der Häufigkeitsgipfel findet sich zwischen dem 7. und 8. Lebensjahrzehnt. Über 90% der kolorektalen Karzinome (CRC) bilden sich auf dem Boden eines Adenoms (sog. Adenom-Karzinom-Sequenz).

Adenome sind immer als Vorstufe zum Karzinom anzusehen, eine frühe Detektion und angemessene Therapie sind daher sehr wichtig für die Prävention des kolorektalen Karzinoms. Man unterscheidet zwischen drei Varianten von Adenomen, tubulös, tubulovillös und villös. Es besteht eine Malignitätsrate von 9,5% bei Adenomen mit einer Größe von unter 1cm, diese steigert sich allerdings auf 52,5% bei Adenomen größer als 2cm. Befindet sich zudem noch ein villöser Anteil in der Läsion, steigert dies die Wahrscheinlichkeit auf Malignität bei gleicher Größe noch weiter. [11]

Risikofaktoren für das CRC sind generell, eine bestehende genetische Prädisposition, das autosomal dominant vererbte familiär adenomatös-polypöse Syndrom (FAPS), Lynch Syndrom, sowie chronisch entzündliche Prozesse wie ulzeröse Kolitiden oder adenomatöse Polypen

Die Überlebensrate des CRC ist in erster Linie abhängig von der so genannten Tumorpenetration, dem Lymphknotenbefall und dem Bestehen von Fernmetastasen.

Die Rezidivrate des CRC konnte durch neue operative Methoden und präoperative Radiotherapie gesenkt werden, somit ist auch der Stellenwert des präzisen präoperativen Tumorstagings gestiegen. Hierzu werden Modalitäten wie Colonoskopie, Endosonographie, CT-Colonographie, PET-CT und MR Rektum verwendet, die ein Staging wie auch eine [VerdachtsDiagnose](#) ermöglichen. Für follow up Untersuchungen sind ebenso die topographischen Bildtechniken am besten geeignet.

Der aussagekräftigste Prognosefaktor ist die Tumorausbreitung (TNM).

Primärtumor:

TX	nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert die Submukosa
T2	Tumor infiltriert die Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert die Subserosa bzw. das nicht peritonealisiert parakolische bzw. pararektale Gewebe.
T4	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum und/oder infiltriert direkt andere Organe.

Regionale Lymphknoten:

NX	nicht beurteilbar
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 parakolischen bzw. pararektalen Lymphknoten.
N2	Metastasen in 4 oder mehr parakolischen bzw. pararektalen Lymphknoten.

Fernmetastasen:

MX	Vorliegen kann nicht beurteilt werden
M0	nicht vorhanden
M1	Fernmetastasen

[1]

Die Verantwortung des Radiologen betrifft drei Bereiche.

- 1) Diagnose und Screening
- 2) Staging
- 3) Follow up Untersuchungen

Das Staging wie auch die follow up Untersuchungen werden mittels transrektalen Ultraschall sowie CT und MR durchgeführt. [12]

Die Früherkennung und das Frühstaging sind bei Rektalen Karzinomen sehr wichtig da, sollte der Tumor durch die Submukosa brechen, sich der Operationsweg verändert. [18]

## **4.2 Screening und Diagnose:**

Durch das Screening wurde die Rate der in der Frühphase detektierten CRC erhöht. Auch viele Vorstufen, Adenome werden gefunden und können je nach Ausmaß und Lage therapiert werden. Wenn Patienten das Screening durchlaufen, wird im Schnitt bei einem aus 450 bzw. einem aus 1000 ein Karzinom gefunden. [13,14]

Zum Screening werden okkultes Blut Test (FOBT), flexible Sigmoidoskopie oder Koloskopie, sowie die CT-Colonographie verwendet.

1) Der okkulte Bluttest wurde lange verwendet, aufgrund geringer Kosten und Nichtinvasivität. Jedoch der große Nachteil ist, dass 95% der asymptomatischen Tumoren und Adenome nicht bluten und nicht ulzerieren. Dadurch sind sie auf diese Art nicht nachzuweisen. Dementsprechend niedrig ist die Sensitivität wie auch die Spezifität der FOBT beim CRC.

2) Die Sigmoidoskopie reduziert die Karzinomzahl durch gute Früherkennung, jedoch sind 40-50% der Tumoren im rechten und transversalen Segment zu finden wo diese Methode sie nicht erreichen kann. Betreffend die Koloskopie ist aufzuzeigen, dass in 10-15% das Kolon nicht vollständig begutachtet werden kann. In diesen Fällen ist die CT-Colonographie indiziert.

3) Zur Detektion intraluminaler Karzinome werden Endoskopie und CT-Colonographie verwendet.

Der Nachteil bei der Koloskopie ist, dass sie invasiver ist und die Risiken, wie zum Beispiel eine Perforation bedeutend höher sind. Jedoch ist die Koloskopie sensitiver beim Auffinden von Kolonpolypen als die Bariumeinläufe und CT-Colonographie.

Die Vorteile der CT-Colonographie sind, die Möglichkeit das ganze Kolon darzustellen, kürzere Dauer und bessere Toleranz der Patienten.

### 4.3 Staging:

Betreffend das kolorektale Karzinom gibt es verschiedene Klassifizierungsmodelle wie Dukes oder TNM.

Tab.2: [12] Eine reine TNM-Staging Tabelle:

Astler-Coller	TNM	Ausbreitung
Stage A	T1 N0 M0	Der Tumor ist auf Mukosa und Submukosa begrenzt, keine metastatischen LK.
Stage B1	T2 N0 M0	Invasion von Muskularis propria, keine metastatischen LK.
Stage B2	T3 N0 M0	Invasion des perirektalen Fettgewebes, keine metastatischen LK.
Stage C1	T2 N1 M0	Tumor auf die Rektalwand limitiert, metastasierte LK.
Stage C2	T3 N1 M0	Invasion des perirektalen Fettgewebes, metastasierte LK.
Stage D	T4 M1	Fernmetastasen in Organe.

Stadium	Charakteristik
T1	Tumor bis Submukosa
T2	Tumor bis Muskularis propria
T3	Tumor bis Serosa oder Fettgewebe
T4	Invasion anderer Organe und Strukturen
N0	Kein Lymphknotenbefall
N1	1-3 regionäre Lymphknoten
N2	> 3 regionäre Lymphknoten
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

[24]

Die Hauptpunkte des Stagings sind somit extraluminale Expansion, regionale Invasion und Fernmetastasen. Diese Informationen sind für den Operateur präoperativ am wichtigsten. Die Überlebensrate hängt von der Eindringtiefe in die Kolonwand ab sowie von der Zahl bzw. dem Vorhandensein von LK-Metastasen und Fernmetastasen in Leber, Peritoneum oder Lunge.

Die 5 Jahresüberlebensrate:

Tab.: 3 [12]

Modified stage	Tiefe der Invasion	5 Jahresüberleben ( in % der Patienten)
Karzinom in situ	Kein Eindringen in die Muskularis mucosa	100
A	Invasion in die Submukosa	95-100
B1	Invasion in die Muskularis propria	85
B2	Invasion in die Serosa oder perikolisches Fettgewebe	80-85
C	Regionale LK-Metastasen	50-70
D	Fernmetastasen	5-15

Das Ausmaß der Tumorausbreitung in die Wandschichten bzw. darüber hinaus wird per endoskopischen Ultraschall, CT und MR evaluiert.

#### **4.3.1 Endoskopische US Untersuchung:**

Der endoskopische US wird für die Darstellung der Rektumwand und des perirektalen Gewebes verwendet. Die Rektumwand ist 2-3mm dick und hat 5-8 Schichten. Um diese optimal darzustellen muss der Schallkopf in der Mitte des Lumens verbleiben. [12]

Axiale Bilder der umgebenden Strukturen der oberen Anteile des Rektums können als Lymphadenopathie fehlinterpretiert werden. Morphologische Veränderungen durch Peristaltik oder zentrale Echogenität sind hilfreich für die Unterscheidung von Darmschlingen und vergrößerten Lymphknoten.

Karzinome sind normalerweise in der Endosonographie hypoechogen. Frühe rektale Karzinome sind hypoechogen, scharf umrissen und klar abgrenzbar und können lobulär in den Wandschichten angeordnet sein.

Der Transrektale Ultraschall hat eine Sensitivität von 50-90% und eine Spezifität von 76-97% bei der Detektion von perirektalen Fettgewebsinvasionen. [15,16]

Die Genauigkeit von endoskopischen US-Untersuchungen ist in Bezug auf Tumorinvasion überlegen gegenüber rektalen Untersuchungen und anderen präoperativen bildgebenden Modalitäten. In Bezug auf das Staging liegt die Genauigkeit bei 75-94% [15,16]

In Bezug auf die Wandinvasion bei 94,5% und in der Diagnostik der perirektalen metastasierten Lymphknoten bei 68,9%. [17] Eine Schwäche des endorektalen US ist die Beurteilung von LK-Metastasen, hier ist er nicht so gut geeignet wie für die Eindringtiefe. Der ERUS eignet sich auch zum Auffinden von Rezidiven auf den Anastomosen.[18]

Es gibt jedoch einige limitierende Faktoren, einerseits ist das Ergebnis stark abhängig vom ausführenden Arzt und seiner Erfahrung, andererseits limitieren massive lumenale Strikturen die Untersuchung. Es besteht oftmals mangelnde Toleranz von Seiten der Patienten und die Reichweite des Schallkopfs ist ebenfalls limitiert. Starre Sonden erschweren zudem die

Zugänglichkeit. Es kommt beim ERUS eher zu einem "overstaging" als zu einem "understaging" dies ist meist bedingt durch inflammatorische Veränderungen. [12,18]

#### 4.3.2 Gegenüberstellung US mit CT und MR:

Das CT hat beim Staging des kolorektalen Karzinom einen großen Stellenwert. Bei der Detektion des CRC, kann es jedoch mit der Endoskopie und dem ERUS nicht konkurrieren. Jedoch ist es beim Staging eine etablierte Methode, wenn zusätzlich eine Fragestellung zum Status der Leber besteht bzw. wenn der Tumor eine periluminale Ausweitung hat. Die Genauigkeit des CT beim Staging von Tumoren mit perirektaler Fettgewebsinvasion wird mit 55 - 61% angegeben. Bei der Abklärung von LK-Adenopathien beträgt die Sensitivität 73% und die Spezifität 58%.

Des weiteren liegt die Trefferquote bei LK-Metastasen bei 26 - 73% und bei Fernmetastasen bei 73 - 79% [12]

Das 3D Spiral CT kombiniert mit virtueller Endoskopie scheint eine potente alternative Screeningmethode zur Koloskopie für die Detektion von polypoiden Läsionen im Kolon zu sein.

Der endoskopische US ist somit beim Detektieren von lokalen frühen Tumorstadien überlegen, während das CT seine Stärken beim Auffinden von Fernmetastasen und lokaler Invasion hat.

Seit dem Verwenden von endorektalen Spulen, hat das MR einen Wert von 72-100% im Tumorstaging erreicht. [12] Nachdem das MR die Signalunterschiede zwischen weichen Geweben und Fett besser darstellen kann, hat es einen hohen Stellenwert beim Beurteilen von der lokalen Tumorausbreitung erhalten.

T1 Gewichtung ist geeigneter für die Eindringtiefe des Tumors in Bezug auf das umgebende Fettgewebe.

T2 Gewichtung ist für die Invasion in die Darmwandschichten besser geeignet. Jedoch scheint diese Modalität weniger effizient zu sein als der endoskopische US in Bezug auf Staging.

Beim Detektieren von transmuralen Tumorinfiltrationen liegen die Methoden Kopf an Kopf, jedoch ermöglicht das MR zusätzlich genauere Identifikation von nodaler Beteiligung. [12]

Eine englisch-schwedische Studie hat 2002 mit einer prospektiven Studie begonnen, es handelt sich dabei um die diagnostische Genauigkeit der MR im Vergleich zur Histopathologie. Bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom lässt sich der Erfolg einer neoadjuvanten Behandlung schon vor der Operation aus MR-Bildern ablesen.

Von 111 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom erhielten 81 eine neoadjuvante Radio- oder Radio-Chemotherapie. Grund dafür war, dass sich im MR eine Ausdehnung des Tumors auf den geplanten Resektionsrand gezeigt hatte. Nach der durchgeführten Behandlung war der Anteil der Patienten, deren Tumor in den Resektionsrand hineinragte auf 47 (43%) gesunken. Wurde im MR zusätzlich eine Fibrose im Tumorbereich festgestellt, so hat sich auch die Prognose signifikant verbessert. Patienten mit schlechter Tumorregression in den MR-Bildern, waren nach 5 Jahren nur noch zu 27% am Leben, Patienten mit gutem Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie zu 72%. [51]

Anhand dieser Studie wurden sogenannte M.E.R.C.U.R.Y. Stadien erarbeitet.

Grad 1	Intaktes Mesorektum mit nur geringen Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche.  kein Defekt > 5mm  kein Coning
Grad 2	Mäßige Menge von Mesorektum mit Unregelmäßigkeiten an der Mesorektumoberfläche.  mäßiges Coning  Muscularis propria nicht sichtbar (außer am Ansatz der Levatormuskulatur)
Grad 3	Wenig Mesorektum mit Defekten bis zur Muscularis propria.

[52]

#### 4.4 Zusammenfassung:

- 1) Der transrektale US sowie das CT sind manuellen Untersuchungen, Barium Einläufen und endoskopischen Eingriffen in Bezug auf das Staging klar überlegen.
- 2) Transrektaler US und MR sind am potentesten bei der genauen Bestimmung der Eindringtiefe des Tumors in die rektalen Wandschichten. Mit diesen Modalitäten sind des weiteren perirektale, lymphogene und lokale Invasion des frühen rektalen Karzinoms sehr gut zu beurteilen.
- 3) Expansive Invasion und Fernmetastasen sind mittels CT und MR am besten nachzuweisen.

Gegenüberstellung CT und ERUS 80 Patienten waren an der Studie beteiligt, alle hatten ein neu diagnostiziertes Rektumkarzinom.

T-Staging Genauigkeit	ERUS	91%
T-Staging Genauigkeit	CT	71%
N-Staging Genauigkeit	ERUS	82%
N-Staging Genauigkeit	CT	76%

Genauigkeit in Bezug auf die Eindringtiefe:

Tab. 4: Ad [19]

ERUS	80 - 95%
Ad [20,21] ERUS	69-97%
MR	75 - 85%
CT	65 - 75%

Der ERUS ist im Staging von oberflächlichen Rektumkarzinomen sehr zuverlässig. Nimmt man alle Studien 1980 bis 2012, so zeigt sich im Schnitt eine Genauigkeit von **88-95%**. [18]

ERUS in Bezug zur Diagnose, Tumorstadium T1-T4:

Tab. 5: Ad [22]

T1 Sens.	87,8%
T1 Spez.	98,3%
T2 Sens.	80,5%
T2 Spez.	95,6%
T3 Sens.	96,4%
T3 Spez.	90,6%
T4 Sens.	95,4%
T4 Spez.	98,3%

Als "outcome" dieser Studie kann man zusammenfassen, dass es Einbußen bei der Zuverlässigkeit im T2-Stadium gibt. Ein Erklärungsversuch ist, dass es Schwierigkeiten mit sich bringt, zwischen Tumoren zu unterscheiden, die eine Eindringtiefe bis in die muscularis propria haben oder bereits Mikroinvasionen in das perirektale Fett aufweisen. Wichtig ist diese Tatsache für den weiteren Therapieverlauf, da T3 Tumoren präoperativ eher eine Radiotherapie erhalten als T2 Tumore.

Mit Hilfe des ERUS lässt sich auch eine Unterscheidung zwischen frühen und älteren Läsionen treffen. Die Sensitivität beträgt 96%, die Spezifität 85% bei einer Genauigkeit von 94%. [23]

Der ERUS kann auch verwendet werden um Tumorresiduen in der Rektumwand zu bestimmen. In einer retrospektiven Studie wurden 60 Patienten mit Residuen nach OP untersucht. Der ERUS erzielte eine Genauigkeit von 54%. Nach dieser Studie, wurde die

Frage in den Raum gestellt, ob ERUS hilfreicher sei als morphologische bzw. histologische Kriterien um Residuen aufzufinden. [18]

In Bezug auf die Fähigkeit LK-Metastasen zu beurteilen, ist der ERUS weniger genau als bei der Beurteilung der Eindringtiefe. Eine Metaanalyse von 35 Studien von Puli et al. die 2700 Patienten beinhaltet, hat eine Sensitivität des ERUS in der Diagnostik von LK-Metastasen beim Rektumkarzinom von 73,2% ergeben. Die Spezifität wurde mit 75,8% angegeben. [18]

Für die Bestätigung von LK-Metastasen gibt es jedoch bei allen Modalitäten eine große Spannweite.

Tab. 6: [18]

ERUS	62 - 87%
MR	39 - 95%
CT	22 - 73%

Die Sensitivität des ERUS beim Auffinden von LK-Metastasen ist somit vergleichbar mit den Werten der CT und MR. Mithilfe des ERUS ist es sehr schwer kleine LK aufzufinden, jedoch beherbergen 18% der LK unter 5mm Metastasen. [18]

Präoperative Behandlungen können die Staginggenauigkeit negativ beeinflussen, es kommt meistens zu einem "Overstaging". Die Präzision des T-Staging beträgt bei Patienten die direkt chirurgisch versorgt wurden 86%, nach vorhergehender neoadjuvanter Radiotherapie 46%. Der Grund dafür ist, dass nach einer Radiotherapie im ERUS die Ausdehnung der Fibrosierung sichtbar wird, was zur Verwechslung mit einer Tumordinfiltration führen kann. Jedoch wurde bewiesen, dass sich der Tumor stets innerhalb der Fibrose befand, nie außerhalb. [18]

Zusammenfassend kann man sagen, dass der ERUS eine sichere und genaue Technik für lokales rektales Karzinom-Staging mit hoher Genauigkeit für T- und N-Staging ist. Desweiteren ist er sehr hilfreich im Nachweisen von Rezidiven rektaler Tumoren und beim Evaluieren von subendothelialen Gewächsen.

## 5. Pankreas Karzinom

### 5.1 Allgemeines zu Pankreas Karzinom

Das Pankreaskarzinom stellt in der westlichen Welt die viert- bis fünfhäufigste Karzinomtodesursache dar.

Trotz Fortschritte in der Bildgebung, bleiben Früherkennung und präoperatives Staging, eines der Hauptprobleme für Therapie und Management. Zusätzlich erschwert wird die Früherkennung dadurch, dass es keine spezifischen frühen Symptome gibt. Zudem weiß das ductale Pankreas Karzinom einen rasch progredienten Verlauf auf. Mittlerweile ist es möglich auf Grund verschiedener Modalitäten kurable und inkurable Patienten zu unterscheiden.

Damit kann den Patienten je nach Diagnose geholfen werden, sei es durch einen chirurgischen Eingriff (zumeist radikaler Eingriff) oder palliative Therapie. [11,44]

Der am häufigsten anzutreffende maligne Pankreastumor, ist das duktales Adenokarzinom.

Neben ihm gibt es noch muzinös-zystische Tumoren, intraduktale papillär-muzinöse Tumoren sowie Azinuszellkarzinome.

Bei dem duktales Adenokarzinom handelt es sich um einen hochmalignen epithelialen Tumor, der in Form und Funktion die kleinen und mittelgroßen Pankreasgänge imitiert.

Männer sind in der Regel etwas häufiger betroffen als Frauen. Weitere Risikofaktoren sind unter anderem Diabetes Mellitus, Rauchen, Übergewicht, familiäre Prädisposition, BRCA1 Träger und chronische Pankreatitis. [45]

Die Prognose dieser Tumoren ist generell schlecht, sie sind mit einer sehr hohen Mortalität verbunden. Zudem kommt erschwerend hinzu, dass nur etwa 10-15% der Tumoren bei Diagnosestellung operabel sind und nur 1-2% der operierten Patienten überleben fünf Jahre. Als Risikofaktoren gelten Rauchen, eine fett- und proteinreiche Nahrung sowie langjährige chronische Pankreatitis. Die typische Lokalisation ist zu 60-70% im Pankreaskopf. [1]

## 5.2 Staging

Das TNM-Staging von pankreatischen Adenokarzinomen

Primärtumor:

Tx	nicht beurteilbar
T0	keine Anhalt für einen Primärtumor
T-is	Carzinoma in situ
T1	der Tumor ist auf das Pankreas limitiert und nicht größer als 2cm
T2	der Tumor ist auf das Pankreas limitiert und größer als 2 cm
T3	Tumorausbreitung über das Pankreas hinaus auf Duodenum, Gallengänge und/oder peripankreatisches Gewebe
T4	Tumorausbreitung in Magen, Milz, Kolon und/oder große Gefäße

Regionäre Lymphknoten:

Nx	regionäre LK nicht beurteilbar
N0	kein befall regionärer LK
N1	regionäre LK-Metastasen

Fernmetastasen:

Mx Vorliegen von Fernmetastasen nicht beurteilbar

M0 keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

[11]

Stage 0 Tis, No, M0

Stage IA T1, N0, M0

Stage IB T2, N0, M0

Stage IIA T3, N0, M0

Stage IIB T1, N1, M0 oder T2, N1, M0 oder T3, N1, M0

Stage III T4, N0/N1, M0

Stage IV T1-T4, N0/N1, M1

[25]

### 5.3 Radiologisches Staging

Die transabdominelle-perkutane Sonographie ist nur bedingt geeignet. Sollte die Tumorausdehnung über das Pankreas hinaus in Magen oder Duodenum ragen, ist diese nicht sicher zu diagnostizieren. Sie ist jedoch erste bildgebende Methode der Wahl um Patienten mit Verdacht auf Pankreaskarzinom zu untersuchen. Vor allem bei neu aufgetretenem Ikterus kann die Ursache, so sie nicht ohnehin tumorös ist (z.B.: Choledocholithiasis) direkt detektiert werden. Pankreas Kopf wie Körper sind nach Vorbereitung des Patienten meist gut einsehbar, während der Schwanz oftmals von Darmgas überlagert und somit nicht beurteilbar ist. Orale Kontrastmittel können die Beurteilbarkeit verbessern.[11]

Ein wichtiges Kriterium ist, dass bei sonographischen Untersuchungen des Pankreas die Echotexturen fokaler Pankreatitiden durch chronische Pankreatitis, sehr denen von Pankreaskarzinomen ähneln. Dieser Umstand betrifft jedoch auch das CT.

Die kontrastmittelverstärkte CT, nach Gabe von negativem oralem Kontrastmittel (Wasser) auch als "Hydro-CT" bezeichnet, lässt den Primärtumor gut abgrenzen. Auch wenn peripankreatische Gewebe involviert sind. Schwierig für beide Modalitäten wird es, wenn auszuschließen ist, ob das Karzinom bereits in die Magenhinterwand eingedrungen ist. Diese Information ist jedoch prognostisch sehr wichtig, da sie wenn positiv, eine Nonresektabilitätskriterium darstellt.

Das Spiral-CT eignet sich auch gut um die Infiltration in große Gefäße, wie A. und V. mesenterica superior, V. portae, A. hepatica oder Truncus coeliacus, nachzuweisen. Ein Einbruch in arterielle Gefäße stellt eine absolute chirurgische Kontraindikation dar, eine Venenwandinfiltration kann dagegen unter Umständen radikal reseziert werden.

Um eine hohe Aussagekraft der CT zu gewährleisten, muss eine Dünnschicht-Spiral-CT mit 3-5 mm Schichtdicke und engem Rekonstruktionsintervall durchgeführt werden. Studien haben belegt, dass die Spiral-CT der konventionellen Angiographie in der Diagnose einer Gefäßinfiltration zumindest gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen ist. [11]

Die organspezifische Kontrastmittel MR bringt, vor allem in Bezug auf kleine Pankreastumoren, Vorteile gegenüber der CT mit sich. Da das MR über einen höheren Gewebekontrast verfügt, der durch ein Kontrastmittel (Mangafodipir) noch verstärkt werden kann, ist das MR dem CT überlegen. Jedoch gelten bezüglich dem Vorliegen einer Gefäßwandinfiltration für beide Modalitäten die gleichen Kriterien.

Die ERCP hat beim Staging des Pankreaskarzinoms keine Bedeutung. Stenosen sind darstellbar, jedoch tragen sie nichts zur Aussage über die Resektabilität des Tumors bei. Allerdings ist es mittels ERCP möglich, eine Histologie des Tumors zu gewinnen, was hilfreich sein kann um differentialdiagnostisch zwischen Adenokarzinom und einer fokalen Pankreatitis zu unterscheiden.

Die Endosonographie besitzt eine sehr hohe Sensitivität von 89-96% in der Detektion von Pankreaskarzinomen. [11] Allerdings ist die Aussagekraft für die genaue Ausdehnung größerer

Karzinome limitiert. Neuere Studien zeigen jedoch, dass die Endosonographie in den Händen eines erfahrenen Arztes, der CT im Nachweis von Gefäßinfiltrationen zumindest gleichwertig ist.

Das N-Stadium im Staging des Pankreaskarzinoms ist bezüglich der Operabilität zu vernachlässigen, ist jedoch andererseits sehr wichtig für die Prognosestellung, da bei Vorliegen von LK-Metastasen die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich sinkt. Zu vernachlässigen ist es für die regionären Lymphknoten, da diese bei einem chirurgischen Eingriff standartmäßig mit entfernt werden, somit ändert die präoperative Diagnostik nichts an der Operationsindikation.

Da als radiologisches Kriterium für eine Tumorerkrankung eines LK nur die Größe (> 10 mm im Querdurchmesser) zur Verfügung steht, erzielen sowohl Sonographie, CT, MRT als auch Endosonographie dieselbe limitierte Sensitivität und Spezifität.

Von Bedeutung ist die präoperative Diagnose entfernterer metastatisch veränderter Lymphknoten, da sie als M1-Stadium (Fernmetastasen) zu werten sind.

Zur Fernmetastasierung ist zu sagen, dass bei den meisten Patienten die ersten Fernmetastasen in der Leber auftreten. Das präoperative Staging schließt daher auch immer die Leber mit ein, da das Vorliegen hepatischer Metastasen eine absolute Kontraindikation für chirurgische Eingriffe darstellt. Die transabdominelle Sonographie, wie auch die Endosonographie sind nicht dazu geeignet präoperativ das Vorliegen von Fernmetastasen mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Derzeit sind das biphasische Spiral-CT und die kontrastverstärkte MR die Modalitäten der Wahl, wobei weiter zu erwähnen ist, dass mittels Mangafodipir-verstärkter MR kleine Lebermetastasen besser dargestellt und nachgewiesen werden können als mit dem Spiral-CT. Allerdings sind auch durch diese Methode Metastasen unter 5 mm Durchmesser nicht nachweisbar.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Spiral-CT zusammen mit der Endosonographie die meistverwendeten bildgebenden Methoden zur Detektion und zum Staging von Pankreaskarzinomen darstellten. [11]

### 5.3.1 Endosonographie

Die Sensitivität von EUS bei benignen Tumoren beträgt 96%, im Durchschnitt zwischen 85 und 100%. Bei malignen Tumoren ist die Sensitivität immer noch sehr hoch und anderen Modalitäten klar überlegen.

Tab. 7:

EUS	98%
CT	77%

[25]

Der Unterschied bleibt auch für das Spiral-CT bestehen.

Eine Studie mit 81 Patienten die mit multidetector-row-CT bzw EUS untersucht wurden zeigte, dass auch hier der EUS dem CT überlegen ist.

EUS Sensitivität	94%
CT Sensitivität	77%

[25]

Die gleiche Studie wurde unabhängig mit 120 Patienten durchgeführt und die Ergebnisse blieben unverändert.

EUS Sensitivität	98%
CT Sensitivität	86%

[25]

70 Patienten wurden im Zeitraum von 2007 bis 2011 einer radikalen Operation bei bestehendem Pankraskopf Karzinom unterzogen (Pankreaskopfresektion).

Retrospektiv wurde die Genauigkeit des T-Staging von EUS sowie CT untersucht.

In 21 Fällen (30%) zeigte die CT keine Pathologie im Pankeaskopf. Die Aussagekraft der CT ließ vor allem bei kleineren Tumoren nach. In 88% der negativen CT Ergebnisse wurde mittels EUS eine pathologische Veränderung festgestellt.

Der EUS konnte eine Genauigkeit von 96%, die CT nur eine von 68% aufweisen. Ein zutreffendes Staging Ergebnis wurde vom EUS in 42% von der CT in 18,2% erbracht.

Am Ende dieser Gegenüberstellung kam man zum Ergebnis, dass der EUS dem CT im Auffinden von Pankreaskopf Karzinomen überlegen ist. [44]

Der EUS kann mittels Feinnadelbiopsien noch optimiert werden und stellt damit die sensitivste nicht operative Methode dar um benigne und maligne Pankreastumore nachzuweisen.

23 Studien wurden zusammengefasst und haben insgesamt 1096 Patienten über einen Zeitraum von 21 Jahren begleitet. Der EUS kommt bei den durchgeführten Untersuchungen auf eine Sensitivität von 85 bis 100%. [47]

Die Genauigkeit des T- sowie N-Stagings wurde im Zuge dieser Studien ebenso evaluiert und brachte folgende Erkenntnisse. (Zahlen vom AJAA, American Joint Committee for Cancer)

T-Staging Sensitivität	63-94%
N-Staging Sensitivität	41-86%

[46]

Der EUS ist hier der CT klar überlegen. [48]

Der EUS in Kombination mit FNA bringt zudem exakte Gewebdiagnosen bei Patienten deren Tumor als inoperabel eingestuft wurde. Es können auch geplante Resektionsränder gestanzt werden, um wenn notwendig eine präoperative Therapie durchführen zu können.

[46]

Wo der EUS wirklich seine ganze Stärke ausspielen kann, ist das Identifizieren von kleinen pankreatischen Tumoren. Hierbei haben andere Modalitäten nur durchschnittliche Zahlen nachzuweisen.

Tumoren zwischen 15 und 35 mm wurden mit EUS wie auch mit Spiral-CT zu 100 % (14 von 14) nachgewiesen. Jedoch bei Tumoren kleiner als 15 mm wurden mit der EUS 6 , mit der Spiral-CT nur 4 aufgefunden. [25]

Eine weitere Studie zum Auffinden kleiner Tumore (< 3 cm) mit 17 Patienten ist zu dem Ergebnis gekommen: EUS 100%, CT 94% [49]

Die Studien haben gezeigt, dass der EUS pankreatische Läsionen detektieren kann die mittels Spiral-CT oder MR nicht klar erkannt werden können und er war in 65% der Fälle im Stande zwischen Adenokarzinom, Metastasen und endokrinem Tumor zu unterscheiden.

Der EUS ist auch sehr präzise wenn es um den Ausschluss eines Pankreaskarzinoms geht. Eine Studie hat 80 Patienten mit klinischem Verdacht auf Pankreaskarzinom untersucht, sie alle waren im EUS normal (nicht kanzerös) eingestuft worden. Nach 24 Monaten wurde ein Follow Up durchgeführt. Kein Patient mit normalem EUS-Befund hatte nach der Kontrolle ein Karzinom. Nur ein Patient mit diagnostizierter chron. Pankreatitis war nach der Operation kanzerös. [50]

Zusammenfassend ist der EUS dem CT überlegen bei Tumoren unter 3 cm Durchmesser.

#### **5.3.3.1 Vaskuläre Infiltration**

Die Genauigkeit der Bestimmung einer Gefäßinvasion mit dem EUS beträgt 40 bis 100%. Die Sensitivität und Spezifität des EUS bei maligner Gefäßinvasion liegt in einer Spannweite von 42 bis 91% bzw. zwischen 89 und 100%.

Vergleicht man wiederum den EUS mit der CT so ist das Ergebnis divergierend. Einige Studien zeigen den EUS im Vorteil andere die CT Untersuchung. Die MR zeigt vergleichbare Ergebnisse wie der EUS. [25]

Bei der venöser Invasion ist EUS und CT Kopf an Kopf bei einer durchschnittlichen Genauigkeit von 56 und 50 %. Jedoch bei der Abklärung der Portalvene steigt die Sensitivität des EUS auf 60-100%. Dieses Ergebnis wurde in allen Studien bestätigt.

Gilt es die Invasion von A. und V. mesenterica superior oder Truncus coeliacus zu bestimmen sinkt die Sensitivität des EUS auf 17-83% ab und das Spiral-CT erzielt bessere Ergebnisse.

Eine Meta-Analyse mit 29 Studien zur Invasion von Milzarterien zeigte wieder um das Bild, dass der EUS in diesem Setting sehr gut einsetzbar ist, mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 90,2%. [25]

### 5.3.3.2 Lymphknoten Infiltration

Die wichtigsten LK-Stationen die beim Pankreaskarzinom untersucht werden müssen sind die perigastrischen, periduodenalen, zöliakalen Stationen sowie die LK am Hilus hepaticus. Die mediastinalen LK sollten ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden, da zumindest 5% der Patienten mit Pankreaskarzinom Metastasen in dieser Ebene aufweisen.

Die Genauigkeit für das Auffinden von Metastasen beträgt für den EUS 64 bis 82%. Obwohl eine gute Zuverlässigkeit gegeben ist hat der EUS Probleme zwischen malignen und entzündlichen Veränderungen zu unterscheiden. Daher ist eine EUS gestützte Feinnadelbiopsie in vielen Situationen notwendig. [25]

## 5.4 Ergebnis

Fasst man die Ergebnisse der verschiedenen Anwendungsbereiche zusammen, so kann man sagen, dass der EUS beim Staging kleiner lokaler Tumoren (T) die Methode der Wahl darstellt. Ebenso bei der Evaluierung von portalen und splenischen Gefäßen. [46]

Kommt es zum LK-Staging und zur Beurteilung der Gefäßinvasion mit der Fragestellung nach Resektabilität so sind CT und EUS gleichermaßen anwendbar. Es ist aber wiederum wichtig darauf einzugehen, dass der EUS sehr Benutzerabhängig ist und somit die Zahlen je nach ausführendem Arzt variieren können. In erfahrenen Händen ist der EUS auf jeden Fall eine sehr präzise Modalität, es gibt jedoch für jeden Benutzer limitierende Faktoren wie Gasüberlagerungen oder Adipositas. Somit ist es wichtig den Patienten suffizient vorzubereiten, um Gasüberlagerungen im Bereich des Magens sowie des Kolons zu vermindern. Das multidetector-row CT kann bei der Genauigkeit mit dem EUS mithalten.

## 6. Prostata Karzinom

### 6.1 Allgemeines zum Prostata Karzinom

Entsprechend einer lokalen Studie an der ostamerikanischen Küste erhielten dort 2010 laut Untersuchungen 217,730 Männer die Diagnose Prostata Karzinom. Rund 32.000 verstarben daran. Laut offiziellen Zahlen ist das Prostata Karzinom die zweithäufigste tumoröse Todesursache bei Männern. Dies ist einerseits durch seine Aggressivität, aber auch durch die hohe Zahl an Betroffenen zu erklären (70% der über 65 jährigen Männer sind betroffen). Die Hauptlokalisation ist zu 80% in der peripheren Zone, zu 15% in der Überganszone und zu 5% im Zentrum. Es handelt sich zu 95% um Adenokarzinome. Durch die Einführung der PSA-Wert Kontrollen bei Männern, wurde jedoch schon ein Schritt in die richtige Richtung gesetzt. Diese werden normalerweise ab dem 50. Lebensjahr durchgeführt. Vor dieser Routineuntersuchung waren Prostata Karzinome bei Diagnosestellung meist tastbar und bereits symptomatisch.

Man hat durch die PSA-Wert Bestimmung die Möglichkeit die Karzinome in therapierbaren Stadien aufzufinden, durch bildgebende Verfahren einzustufen und sie entsprechend zu therapieren. Grenzwerte für den PSA-Wert sind altersspezifisch unterschiedlich und sprechen nicht zwanghaft für Malignität.

Alter	PSA-Wert
bis 45	< 0,7
bis 55	< 0,9
bis 65	< 1,3
bis 75	< 1,6

Das Staging ist daher sehr wichtig für das Management des Prostata Karzinoms.

[1,26,27]

## 6.2 Staging

Die Tumoren sind mit konventionellen US nicht ausreichend darstellbar, daher werden Biopsien durchgeführt. Im Allgemeinen werden CT, MR und US sowie Skelettszintigraphie zur Evaluierung herangezogen. Diese Modalitäten erleichtern das Abgrenzen derer, die von einer lokalen Therapie einen Benefit erwarten können, von jenen die eine palliativ Therapie erhalten.

Die wichtigen Eckpunkte der Bildgebung sind

- 1) Diagnose
- 2) Wahl der Behandlung
- 3) Follow-Up Untersuchungen

In erster Linie ist ein genaues Einstufen des Primärtumors von großer Wichtigkeit für die weitere Behandlung.

Die wichtigsten Parameter sind hierbei

- 1) Größe
- 2) Lokalisation
- 3) Extension des Primärtumors

Diese Informationen sind deshalb so wichtig, da ein auf die Prostata begrenzter Tumor eine viel bessere Prognose hat. Desweiteren ist eine genaue Eingrenzung wichtig für eine nachfolgende Behandlung, seien es chirurgische oder radiotherapeutische Maßnahmen.

Für die Prognose ist das Vorhandensein von Metastasen maßgeblich, da es großen Einfluss auf die Behandelbarkeit bzw. das Behandlungsmanagement hat. Die am häufigsten metastatisch befallenen Gewebe sind Knochen (hier vor allem Wirbelsäule, Becken, Rippen, Schädel, axiale Knochen). In etwa 90% der fortgeschrittenen Prostata Karzinome zeigen Knochenmetastasen, dieses Ausbreitungsmuster ist unheilbar und kann nur mehr palliativ behandelt werden. [1,26]

Das TNM-Staging von Prostata Karzinomen

Primärtumor:

Tx	nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	klinisch unauffälliger Tumor (weder palpabel noch visuell darstellbar)

T1a	tumoröse Histologie < 5% des entnommenen Gewebes
T1b	tumoröse Histologie > 5% des entnommenen Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie identifiziert
T2	Tumor auf die Prostata beschränkt
T2a	Tumor betrifft bis zu einer Hälfte eines Lappens
T2b	Tumor betrifft mehr als die Hälfte eines Lappens jedoch nicht den zweiten
T2c	Tumor involviert beide Lappen
T3	Tumor breitet sich durch die Prostatakapsel hindurch aus
T3a	extrakapsuläre Ausbreitung (unilateral oder bilateral)
T3b	Tumor involviert die Samenblase(n)
T4	Der Tumor betrifft auch andere Gewebe als die Prostata und die Samenblasen.

Regionäre Lymphknoten:

Nx	nicht beurteilbar
N0	Regionäre Lymphknoten nicht befallen
N1	Metastasen in regionären Lymphknoten

Fernmetastasen:

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionaler LK-Befall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Gewebe mit oder ohne Knochenmetastasen

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC cancer staging manual, 7th ed. New York, NY: Springer, 2010: 457–468 [26]

Zur Darstellung der Tumoren der Prostata ist die multimodale MR (T2-gewichtete Bilder, Perfusion, Diffusion und Spektroskopie) die Modalität mit der höchsten Genauigkeit und den anderen überlegen. CT wird eher für die Beurteilung der Lymphknoten herangezogen.

### 6.3 Aufgaben der Staging Modalitäten

Transrektaler Ultraschall der Prostata (TRUS)

Fragestellung:

- 1) Prostata Dimensionierung (Länge, Weite, Höhe)
- 2) Das Volumen
- 3) Vorhandensein einer Protrusion in die Blase. Dies hat besondere Bedeutung bei Protrusion mit Symptomatik beim Harn lassen und im Frühstadium des Prostatakarzinoms. Bei signifikantem Vorhandensein spricht dies für ein wahrscheinlich schlechtes Ansprechen auf Therapie, sowie eine erhöhtes Risiko für Urinretention.
- 4) Vorhanden sein hypoechogener Läsionen in der peripheren Zone.
- 5) Frage nach Bestehen von Asymmetrie der Prostatakapsel.
- 6) Asymmetrie zwischen den Samenblasen.
- 7) Gezielte Biopsien

Der TRUS wird für mehrerlei Zwecke eingesetzt. Für US - gesteuerte Biopsien, US - gesteuerte Eingriffe wie Cryotherapie, Brachytherapie oder "high - intensity focused US". Durch kontrastverstärkten TRUS sowie kontrastverstärkte 3D Power-Doppler-Angiographie konnten die erzielten Ergebnisse verbessert werden.[26] Man kann durch diese Modalitäten auch Biopsien bei Patienten mit niedrigen PSA-Werten durchführen.

Der Kontrastverstärkte Doppler US hat einen Vorteil dadurch, dass Prostatakarzinome häufig durch Neubildung eine hohe Dichte an vorwiegend kleinen, uniformen Gefäßen haben. Die Möglichkeit kleine Blutströme sichtbar zu machen und somit Tumore besser begrenzen zu können, gelingt durch eine hohe "signal-to-noise ratio". Dieser Effekt wird durch

Kontrastmittel weiter verstärkt. Ein konventioneller US kann diese Mikrogefäßformationen nicht darstellen.

CT

Fragestellung:

- 1) Prostata Dimensionierung
  - 2) Protrusionen in die Harnblase
  - 3) Asymmetrie der Prostata
  - 4) Abklärung von Lymphadenopathien im Becken oder aortal und Ausmessung derer.
- Obwohl Lymphknoten unter 1 cm nicht spezifisch für ein tumoröses Geschehen sind, ist deren Aufzeichnung wichtig für weitere onkologische Behandlungen sowie Follow-Up Untersuchungen.

MR

Fragestellung

- 1) Detektion von Lymphknoten
- 2) Evaluierung von Hochrisikopatienten mit Gefahr auf Knochenbeteiligung. Das MR erzielt hierbei eine Sensitivität von 100% wie eine Spezifität von 88%, was markant höher ist als bei der Knochenszintigraphie mit 46% bzw. 32%

[26]

Für die direkte Evaluierung von Prostata Karzinomen, wird das MR herangezogen bei,

- 1) Dimensionierung
- 2) Protrusionen
- 3) Asymmetrie der Konturen
- 4) Abnormale, Signalintensitäten in der Peripherie der Prostata
- 5) Verlust des periprostatatischen Fettgewebes
- 6) Vesikale Signalanhebung mit Verlust von Symmetrie
- 7) Bestehen von Lymphadenopathien
- 8) Vermutete Knochenmetastasen

Das MR, wie auch das CT, sind nicht Mittel der Wahl bei Patienten mit niedrigem Risiko. Im Vergleich zum CT bringt das MR eine bessere Beurteilung der Weichteile mit sich, jedoch reicht die Genauigkeit nicht aus um eine Routine mäßige Evaluierung der lokalen Ausbreitung des Primärtumors zu gewährleisten.

#### Knochenscan mit $^{99m}\text{Tc}$

Dies ist für gewöhnlich der erste Schritt wenn es um die Abklärung von Knochenmetastasen geht. Laut NCCN indiziert bei jedem Hochrisikopatient, z.B.: PSA > 20ng/ml, Gleason > 8, T > 3

(ad Gleason: Der Gleason-Score ermöglicht eine histologische Beurteilung des Prostatakarzinoms, es geht um den Entdifferenzierungsgrad der häufigsten und zweithäufigsten Zellpopulation des Tumors. Dabei werden für beide Zellpopulationen Werte von 1 - 5 vergeben und anschließend addiert. Je höher der Wert, desto höher der Grad der Entdifferenzierung.)

## 6.4 Ergebnisse

Im Vorhinein sei erwähnt, dass bei Männern mit einem PSA von 4-20 durch Biopsien in 20-23% ein Karzinom gefunden wird, jedoch müssen 20% der Patienten mehrfach biopsiert werden. Man hat die Anzahl der Zylinder von 10 auf 24 erhöht, damit allerdings keine signifikante Verbesserung erzielen können.

Das MR kann auch zur Tumorauffindung, sowie lokalem und peripherem Staging verwendet werden, es wird jedoch eher eingesetzt nachdem ein Tumor durch EUS und Feinnadelbiopsie vermutet wird. Um das MR optimal für die Prostata spezifisch einzusetzen, benötigt man eigene endorektale Spulen in Verbindung mit einer Becken-Phased-Array-Spule auf einem Mittel- bis Hochfeldmagneten. Es werden 3 mm dünne Schichten in bis zu 14 cm großen Feldern aufgenommen. Eine Studie hat gezeigt, dass das MR beim auffinden von Tumoren in der Übergangszone eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 87% aufwies. Die

Ergebnisse haben sich weiter verbessert sobald der Tumor ein Volumen von  $0,77\text{cm}^3$  oder größer besaß. [28]

Eine Studie mit 17 Patienten wurde durchgeführt um die Genauigkeit des kontrastverstärkten Farbdoppler bei Patienten mit erhöhtem PSA zu testen. Die Korrelation von Biopsien und kontrastverstärktem Farbdoppler Abnormitäten zeigten eine Sensitivität von 54% und eine Spezifität von 78%. Eine positive Vorhersage in Bezug auf ein tumoröses Geschehen konnte in 61% gegeben werden und in Bezug auf eine negative Vorhersage betrug die Genauigkeit 72%. Drei der richtig positiven Tumore waren bei bereits im Vorjahr durchgeführten transrektalen US-Untersuchungen mit Biopsie negativ gewesen. [27]

Eine weitere Studie verglich anhand von 230 Patienten die Farbdoppler gezielte Biopsie mit US gezielten systematischen Biopsien ohne Verwendung eines Farbdopplers (verwendetes Kontrastmittel war Levovist). Bei 69 der Patienten wurde ein Karzinom festgestellt. Die Farbdoppler Biopsie konnte 56 Patienten identifizieren (24,4%), die systemische Biopsie war bei 52 Patienten (22,6%) erfolgreich. Durch die gezielte Biopsie alleine wurden 17 Tumore gefunden (7,4%), durch die systemische nur 13 (5,6%). Die Detektionsrate in Bezug auf die einzelnen Zylinder war ebenfalls bei den gezielten Biopsien besser. 118 von 1,139 (10,4%) waren positiv, hingegen bei der systemischen Biopsie nur 123 aus 2,300 (5,3%) der Zylinder. Als Endaussage wurde angegeben, dass das Auffinden eines Tumors mit einer Farbdoppler gezielten Biopsie 2,6 mal so wahrscheinlich ist, als mit einer systemischen Biopsie. [27]

In einer, 380 Patienten mit einem PSA-Wert von 4-10 umfassenden Studie, mit der selben Fragestellung erzielten beide Modalitäten zusammen ein Ergebnis von 143 gefundenen Karzinomen (37,6%), wobei die Farbdoppler gezielten Biopsien eine 3,1 fach höhere Auffindungswahrscheinlichkeit hatten, als die systemisch durchgeführten Biopsien. [27]

Tab.8: 85 Patienten umfassende Studie. Es ging darum herauszufinden ob der Farbdoppler mit und ohne Kontrastmittel die gleichen Ergebnisse erzielen kann, also auf ein Kontrastmittel verzichtet werden kann. [27]

	Sensitivität	Spezifität
Mit KM	93%	79%
Ohne KM	54%	87%

Eine weitere Verbesserung der Auswertung verhoffte man sich durch das hinzufügen der dritten Dimension. Eine Studie mit kontrastverstärktem Farbdoppler wurde durchgeführt. Aufnahmen wurden je vor und nach Kontrastmittelgabe (Levovist) gemacht. Ein Karzinom wurde in 13 von 18 Patienten aufgefunden. Die Gefäße wurden in 6 Patienten als abnorm eingestuft, 5 davon waren auch maligne.

Die Sensitivität des kontrastverstärkten Farbdopplers liegt bei 85% bei einer Spezifität von 80%. Für den nicht verstärkten Farbdoppler liegt die Sensitivität bei 38%, die Spezifität ebenfalls bei 80%. Der konventionelle TRUS brachte es auf eine Sensitivität von 77% bei einer Spezifität von 60%. [27]

Die momentan überlegene Modalität scheint der kontrastverstärkte 3D Farbdoppler zu sein.

#### 6.4.1 MR-Diffusion

Die Diffusions-MR erzielt in Kombination mit MR-Spektroskopie und Perfusions-MR sehr gute Ergebnisse in puncto Früherkennung von Prostatakarzinomen. Dies gelingt durch die Kombination der diagnostischen Möglichkeiten der einzelnen Untersuchungen.

So ist es möglich die chemische Zusammensetzung von gesundem wie krankem Prostatagewebe, die ortsspezifische Durchblutung innerhalb der Prostata, sowie die Gewebestruktur mit Zelldichte und -größe darzustellen. [39]

Diese Modalität kommt vor allem ergänzend nach negativen Stanzbiopsien zum Einsatz. In 13 Original- und 2 Übersichtsstudien kam heraus, dass die Prostatakarzinome eine Einschränkung der freien Teilchenbewegung der Wasserstoffmoleküle sowie eine erhöhte

Zelldichte aufweisen. Diese signifikanten Eigenschaften sind qualitativ in Bild und quantitativ durch den "apparent diffusion coefficient" (ADC) darstellbar. [40]

Auf Grund der guten Ergebnisse bei der Früherkennung von klein und kleinsten Karzinomen wird über das Einführen als Screening, ähnlich dem BIRADS der Mamma, nachgedacht.

## 7. Nierenzellkarzinom

### 7.1 Allgemeines zum Nierenzellkarzinom

Die bösartigen Nierentumoren sind entweder Primärtumoren oder aber metastatisch aus anderen Primärtumoren stammend. Das Nierenzellkarzinom zählt mit zu dem wichtigsten primären Tumoren der Niere. Es handelt sich um einen malignen, epithelialen, langsam wachsenden Tumor. Er breitet sich infiltrierend aus und kann in die Nierenkapsel, -becken und -venen einbrechen. Es handelt sich bei dem Nierenzellkarzinom um den häufigsten malignen Nierentumor. Er macht 3% aller malignen Neoplasien aus.

Männer sind in der Regel etwa zwei bis dreimal so oft betroffen wie Frauen. In etwa 80 % der Nierenzellkarzinome treten zwischen 40 und 69 auf. [1,29]

### 7.2 Staging

TNM-Staging Einteilung:

Primärtumor:

Tx	nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Tumor ist auf die Niere beschränkt und < 2,5cm
T2	Tumor ist auf die Niere beschränkt und > 2,5cm
T3a	Der Tumor breitet sich in der perirenale Fett oder ipsilaterale Nebenniere aus , bleibt aber innerhalb der Gerota Faszie.
T3b	Tumorthrombus in Nierenvenen eingedrungen
T3c	Tumorthrombus in VCI
T4	Tumorausbreitung in benachbarte Organe

Regionäre Lymphknoten:

Nx	nicht beurteilbar
N0	Regionäre Lymphknoten nicht befallen
N1-3	Lymphknotenbefall

Fernmetastasen:

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Prognostisch hängt das Nierenzellkarzinom besonders von der Tumorgröße, Differenzierungsgrad und Tumorstadium ab. Es werden für das Staging zwei Systeme verwendet. Neben dem TNM-System das in Europa gebräuchlich ist, gibt es noch das Robson-Klassifikationssystem, das in den USA verbreitet Anwendung findet.

Das präoperative Staging von Nierenzellkarzinomen ist sehr wichtig und wird routinemäßig mittels bildgebenden Modalitäten durchgeführt. 42% der Patienten, die die Diagnose Nierenzellkarzinom erhalten, werden im Stadium I und II diagnostiziert. In etwa 25% werden im Stadium III und 33% im Stadium IV primär diagnostiziert. Eine diagnostisch sehr knifflige Aufgabe ist der Unterschied zwischen Stadium I und II. Hierbei geht es darum, dass nachgewiesen werden muss, ob eine Nierenkapselinvasion besteht oder nicht. Dies ist sowohl mit Spiral-CT, US, als auch mit MR sehr schwer anzugeben.[29]

Die Robson Stadien sind wie folgt eingeteilt:

Stadium I	Tumor ist auf die Niere beschränkt und < 2,5cm Tumor ist auf die Niere beschränkt und > 2,5cm
Stadium II	Der Tumor breitet sich in der perirenale Fett oder ipsilaterale Nebenniere aus, bleibt aber innerhalb der Gerota Faszie.
Stadium IIIA	Tumorthrombus in Nierenvenen eingedrungen oder in VCI

Stadium IIIB	Lokale Lymphknotenmetastasen
Stadium IIIC	Tumor breitet sich in benachbarte Gefäße und Lymphknoten aus
Stadium IVA	Tumorausbreitung in angrenzende Organe (ausgenommen ist hierbei die ipsilaterale Nebenniere)
Stadium IVB	Fernmetastasen vorhanden

### 7.3 Anwendungen der Modalitäten

Bei Spiral-CT wie auch MR sind besonders zu beachten:; Tumorgroße, -begrenzung, -form, Ausbreitung in andere Organe oder über die Nierengrenzen hinaus, Vaskularisation (hierbei geht es um die mögliche Kontrastmittelaufnahme), Lymphknotenbefall, Mitbeteiligung großer Gefäße sowie der Nebenniere und mögliche Fernmetastasen.

Auch von tumorspezifischen Faktoren wie Verkalkung und Durchblutung hängt die Prognose ab. Hypovaskularisierte Tumoren metastasieren in der Regel nicht. [29]

Als Standard werden zur Diagnostik von Nierenzellkarzinomen Spiral - CT und MR verwendet. In erster Linie kommt das Mehrphasen-Abdomen-CT in Kombination mit einem Thoraxröntgen zum Einsatz.

Bei unklarem CT, besonders bei fraglichem venösem Einbruch findet das Kontrastmittel-MRT seine Verwendung. Das MR kann bei Vorliegen einer kompensierten renalen Insuffizienz auch als primäre Bildgebung durchgeführt werden.

Die Unterscheidung zwischen dem Stadium II und III ist von chirurgischer Wichtigkeit, es geht um die Präsenz bzw. das Fehlen einer Invasion in die Nierenvenen, oder der Vena cava inferior. Darüber hinaus beeinflusst zusätzlich die Größe des Tumorthrombus das weitere chirurgische Vorgehen. Das Vorliegen großer Thromben macht oftmals das Anlegen von Gefäßbypässen oder Gefäßinterponaten notwendig.

Um diese Thrombenausdehnung festzustellen werden je nach Klinikum farbkodierte Dopplersonographie, kontrastmittelverstärktes Spiral-CT oder die MR genutzt.

Durch eine weitreichende Verfügbarkeit, sowie eine hohe Zuverlässigkeit hat sich das Spiral-CT in dieser Fragestellung als Standard durchgesetzt. Die Sensitivität wurde von verschiedenen Institutionen zwischen 60 und 100% angegeben. [30-34]

Bei unklarem CT stellt das MR mit multiplanarer Schnittführung eine Alternative dar. Mit einer Sensitivität von 90 bis 100% können supradiaphragmale Tumorenthrombus-Ausdehnungen dargestellt werden. [35]

Bei der Beurteilung von Lymphknotenmetastasen, dies betrifft das Stadium IIIB, ist das Spiral-CT dem MR geringgradig überlegen. Beide Modalitäten sind jedoch dem Ultraschall signifikant überlegen.

Als Verdacht erregende Kriterien für eine Beteiligung der Lymphknoten gilt eine LK-Größe von über 1,5 cm sowie ein Längs- zu Querdurchmesser - Verhältnis von 1:1. Dies wird auch als pathologisch entrundeter Lymphknoten bezeichnet. Desweiteren Ansammlungen von oft normal großen Lymphknoten und inhomogene Kontrastmittelanreicherung bei bestehender zentraler Nekrose. [33]

Fernmetastasen des Nierenzellkarzinoms betreffen in erster Linie die Lunge, Knochen, Leber und Gehirn. Daher ist ein Thoraxröntgen wichtig für das präoperative Staging. Ein Spiral-CT des Thorax wird bei suspektem Röntgen durchgeführt.[32]

Die Invasion in Nachbarorganen (Stadium IVA) ist, in Bezug auf die Planung, ebenfalls von großer chirurgischer Wichtigkeit. Bevorzugt werden Leber, Zwerchfell, Darm, Pankreas sowie der M. psoas befallen. Modalitäten der Wahl sind auch hier MR und multiplanar reformatierte Spiral - CT. Die Sensitivität beträgt sowohl bei MR als auch bei CT 90% bei einer Spezifität von 75%.

## 7.4 Sonographie

Die Sonographie hat eher einen Screeningcharakter wenn es um Nierenzellkarzinom Abklärung geht. Dies begründet sich darin, dass Tumoren, besonders kleine, sehr leicht übersehen werden können, etwa in eingeschränkt einsehbaren Bereichen wie den Nierenpolen. Nierenzellkarzinome können im US auch isoechogen imponieren und auf diesem Wege übersehen werden, ebenso können sie echoreich sein und mit einem Angiomyolipom verwechselt werden. Des Weiteren ist die US-Untersuchung stark vom anwendenden Arzt, als auch vom Patienten (Adipositas) abhängig.

Die Echogenität alleine, ist kein sicheres Untersuchungskriterium um zwischen Angiomyolipom und Nierenzellkarzinom unterscheiden zu können.

In einer Studie von Forman waren ca. 66% der kleinen und echoreichen Nierenläsionen Nierenzellkarzinome.

Hochspezifische sonographische Anzeichen für ein Nierenzellkarzinom sind:

- 1) dorsaler Schallschatten
- 2) zystische Areale
- 3) hypoechogener Randsaum

Die Sensitivität dieser sonographisch erfassbaren Zeichen, ist jedoch sehr gering, da der Fehler dieser Merkmale ein Nierenzellkarzinom nicht ausschließt. Die Differenzierung zum Angiomyolipom durch die Detektion von kleinen Fettanteilen ist mittels MR und Spiral-CT mit hoher Spezifität und Sensitivität möglich. [36,37,38]

## Diskussion

Wie zu erwarten, hat der Ultraschall nicht für alle Organe bzw. ihre Tumoren dieselben Resultate geliefert. Nicht zuletzt auf Grund ihrer unterschiedlichen topographischen Lage, ebenso durch eine limitierte Eindringtiefe und andere spezifische einschränkende lokale Faktoren.

Bei dem HCC sind die Resultate von CEUS, CT und MR sehr ähnlich.

Der CEUS hat eine Genauigkeit in Abhängigkeit von der Größe der Läsion von 61 - 97%, beim CT sind es 49 - 100% und für das MR 85%.

Eher ungeeignet ist der Ultraschall (TAS) in Bezug auf die Leber, wenn es um suspekte Läsionen geht, sowie um Verdacht auf Lebermetastasen. Hier werden nach wie vor CT und MR durchgeführt. Auch für ein HCC Screening ist der Ultraschall nicht geeignet mit einer Sensitivität zwischen 45-50%.

Betreffend das CRC schließt der Ultraschall durchwegs positiv ab. Mit der flexiblen Sigmoidoskopie stellt der US eine sehr gute Früherkennung dar, jedoch sind 40 - 50% der Tumoren, nämlich die im rechten und transversalen Segment, nicht einsehbar.

Der transrektale Ultraschall hat eine Sensitivität von 50 - 90% bei einer Spezifität von 76 bis 97%. Uneingeschränktes Mittel der Wahl ist der endoskopische US, mit einer Genauigkeit von 80 - 95% bzw. 69 - 97% geht es um die Invasionstiefe. Hier weisen MR mit 75 - 85% und CT mit 65 - 75% schlechtere Ergebnisse auf.

Probleme für den US bestehen bei der Beurteilung von Lymphknotenbeteiligung (68,9%) und vor allem bei deren Prognose. Hier erzielt das MRT bessere Ergebnisse: MR 39 - 95%, ERUS 62 - 87%, CT 22 - 73%.

In Bezug auf das Staging ist der Ultraschall wiederum dem CT voraus. Die Genauigkeit, für das T - Staging beträgt beim ERUS 91%, beim CT 71%; die Genauigkeit für das N - Staging beträgt beim ERUS 82%, beim CT 76%.

Das Pankreaskarzinom kann durch den EUS sehr gut dargestellt und diagnostiziert werden.

Bei benignen Pankreasläsionen hat der EUS eine Genauigkeit von 96% (durchschnittlich zwischen 85 und 100%). Auch bei malignen Läsionen ist die Genauigkeit sehr hoch.

Konkurrenz bekommt der Ultraschall hier vor allem durch das Spiral CT. Zwei Studien, eine

mit 81 Patienten und eine mit 120 zeigten folgende Zahlen. Die Sensitivität von EUS betrug 94 bzw. 98% die des CT 77 bzw. 86%. [25]

Auch bei der Erkennung kleinerer Tumoren ist der EUR besser geeignet. Bei 14 Tumoren zwischen 15 und 35mm konnten mit EUS, wie auch mit der CT alle diagnostiziert werden. Waren die Tumoren kleiner als 15mm konnte der EUS noch 6, das CT nur mehr 4 erkennen. [25] Eine weitere Studie mit 17 Tumoren unter 3cm zeigte für den EUR eine Trefferquote von 100%, hingegen für das CT 94%. [25]

Die Genauigkeit des EUS bei Gefäßinvasion beträgt 40 bis 100%. Die Sensitivität und Spezifität des EUS bei maligner Gefäßinvasion liegt zwischen 42 bis 91% bzw. 89 und 100%. Vergleicht man wiederum den EUS mit der CT so gehen die Meinungen und Ergebnisse auseinander. Einige Studien zeigen den EUS im Vorteil andere die CT Untersuchung. Die MR zeigt vergleichbare Ergebnisse wie der EUS. [25]

Zur Darstellung der Tumoren der Prostata ist die multimodale MR (T2-Gewichtet) die Modalität mit der höchsten Genauigkeit und den anderen somit überlegen. Das MR kann auch zur Tumorauffindung, sowie lokalem und peripherem Staging verwendet werden, es wird jedoch eher eingesetzt nachdem ein Tumor durch EUS und Feinnadelbiopsie vermutet wird. Mit Hilfe des MR können Tumoren in der Übergangszone gut dargestellt werden mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 87%. Ist der Tumorumfang größer  $0,77\text{cm}^3$  so verbessern sich die Ergebnisse weiter.

Zwei Studien zu gezielten bzw. systemisch durchgeführten Biopsien haben einen klaren Vorteil der gezielten Biopsien ergeben. Einmal eine 2,6 fache (230 Patienten) einmal eine 3,1 fache (380) höhere Wahrscheinlichkeit einen Tumor aufzufinden.[27]

Der Farbdoppler kann mit und ohne Kontrastmittel eingesetzt werden. Das Kontrastmittel beeinflusst die Sensitivität positiv, die Spezifität jedoch negativ.

Geht es um Nierenzellkarzinomabklärung hat die Sonographie eher einen Screeningcharakter. Dies begründet sich darin, dass Tumoren, besonders kleine, aus verschiedenen Gründen sehr leicht übersehen werden können.

Als Standard werden daher zur Diagnostik von Nierenzellkarzinomen Spiral - CT und MR verwendet.

Meine persönliche Meinung zu den verschiedenen Modalitäten bzw. ihren Anwendungsgebieten ist eigentlich eine sehr einfache. Wenn eine Modalität eine sehr hohe Zuverlässigkeit in Bezug auf meine Fragestellung verspricht, liegt es nahe diese zur Diagnostik heranzuziehen.

Geht es um generelle Abklärung ohne bestehenden Verdacht auf eine Läsion, würde ich auch die Kosten im Auge haben. Wenn eine Veränderung darstellbar ist, kann immer noch die Modalität für genauere Aussagen gewechselt werden.

Ich persönlich denke, dass der Ultraschall eine sehr gute Modalität ist, nicht zuletzt durch seine schnelle Verfügbarkeit und geringeren Kosten, sondern auch wie in dieser Arbeit aufgezeigt, durch seine überzeugende Leistung in geübten Händen.

In meinen Augen ist ein wichtiger Punkt der beim US zu beachten ist der, dass man nicht automatisch wie bei CT und MR eine einheitliche Aufnahme bekommt. Der Untersuchende muss das jeweilige Organ gezielt betrachten und sollte dabei das gesamte Organ einsehen. Multiple Läsionen dürfen nicht übersehen werden. Sollte das Organ von Läsionen übersät sein bzw. Läsionen auf mehrere Organe verstreut sein, würde ich zu einer übersichtlicheren Aufnahme mit CT oder MR neigen.

## Literaturverzeichnis

- 1) Böcker W., Denk H., Heintz Ph. U. - Pathologie 2.Auflage Urban & Fischer Verlag, München Jena 2001 ISBN 3-437-42380-0
- 2) Dudeck J., Wagner G., Grundmann E. (Hrsg.): Basisdokumentation für Tumorkranke. Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis. 5., rev. Auflage. Zuckschwerdt, München 1999, ISBN 3-88603-678-2
- 3) Fritz A., Percy C., Jack A., Shanmugaratnam K., Sobin L., Parkin D. M., Whelan S. (Hrsg.): International Classification of Diseases for Oncology. 3. Auflage. WHO, Genf 2000, ISBN 92-4-154534-8
- 4) Wittekind Ch., Meyer H. J., Bootz F. (Hrsg.): UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York 2002, ISBN 3-540-43664-2
- 5) Wittekind Ch., Meyer H. J.: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010, ISBN 978-3-527-32759-1
- 6) Sobin L. H., Gospodarowicz M. K., Wittekind Ch.: UICC: TNM classification of malignant tumors. 7th edition, Wiley-Blackwell, Oxford 2009, ISBN 978-1-4443-3241-4
- 7) Wittekind Ch., Klimpfinger M., Sobin L. H. (Hrsg.): UICC: TNM Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York 2005, ISBN 3-540-00042-9
- 8) Wittekind Ch., Hutter R. V. P., Henson D. E.: UICC: TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use. 3. Auflage. Wiley & Sons, New York 2003, ISBN 0-471-46666-2
- 9) American joint committee on cancer: AJCC Cancer staging handbook, 7. Auflage. Springer 2010, ISBN 978-0-387-88442-4
- 10) <http://de.wikipedia.org/wiki/TNM-Klassifikation>

- 11) Schima W. Ba-Ssalamah A., Staging von Leber- und Pankreasmalignomen Radiologe Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Wien Radiologisches 1999;39:568-577 Springer-Verlag
- 12) Elmas N., Killio R.M., Sever A., Colorectal carcinoma: radiological diagnosis and staging, European Journal of Radiology 2002;42 :206-223
- 13) Hastings JB., Mass Screening for colorectal cancer. Am J. Surg 1974;127:228-233
- 14) Miller M.P., Stanley T.V., Result of a mass screening program for colorectal cancer. Arch Surg 1988;123:63-65
- 15) Glaser E.F, Schlag P., Herfarth C.H., Endorectal ultrasonography of the assessment of invasion of rectal tumors and lymph node involvement. Br J Surg 1990;77:883-887.
- 16) Rifkin M.D., Ehrlich S.M., Marks G., Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal US and CT. Radiology 1989;170:319-322.
- 17) Korkut M.A., Killi R., Kara E., Erhan Y., Tuncyürek M., Osmanolu H., Role of endorectal ultrasonography in preoperative evaluation of rectal cancer. Asian J Surg 1997;20:38-36.
- 18) Kav T, Bayraktar Y. How useful is rectal endosonography in the staging of rectal cancer? World J Gastroenterol. 2010;16:691-697
- 19) Gleeson F.C., Clain J.E., Papachristou G.I., Rajan E., Topazian M.D., Wang K.K., Levy M.J., Prospective assessment of EUS criteria for lymphadenopathy associated with rectal cancer. Gastrointest Endosc 2009;69:896-903
- 20) Garcia-Aguilar J., Pollack J., Lee S.H., Hernandez de Anda E., Mellgren A., Wong W.D., Finne C.O., Rothenberger D.A., Madoff R.D., Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. Dis Colon Rectum 2002;45:10-15

- 21) Gualdi G.F., Casciani E., Guadalaxara A., d'Orta C., Poletini E., Pappalardo G., Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum* 2000;43:338-345
- 22) Puli S.R., Bechtold M.L., Reddy J.B., Choudhary A., Antillon M.R., Brugge W.R., How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2009;16:254-265
- 23) Kulig J., Richter P., Gurda-Duda A., Gach T., Klek S., The role and value of endorectal ultrasonography in diagnosing T1 rectal tumors. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:469-472
- 24) Maier A., Funovics M., Fuchsjäger M., Lechner G., Preoperative staging of colorectal carcinoma *Radiologe* 1999 39:562–567
- 25) Iglesias García J., Lariño Noia J., Domínguez Muñoz J. E., Endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer, Gastroenterology Department. *REV ESP ENFERM DIG* 2009 101. , 631-638,
- 26) Tabatabaei S, Saylor PJ, Coen J, Dahl DM. . , Genitourinary Imaging, Review Prostate Cancer Imaging: What Surgeons, Radiation Oncologists, and Medical Oncologists Want to Know 2011 *AJR*:196: 1263-1266
- 27) Pallwein L., Mitterberger M., Pelzer A., Bartsch G., Strasser H., Pinggera G.M., Aigner F., Gradl J., Zur Nedden D., Frauscher F., Ultrasound of prostate cancer: recent advances *Eur Radiol* 2008 18:707–715
- 28) Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT., Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology.* 2007;243:28-53
- 29) Szolar D.H., Zebedin D, Unger B., Pummer K., Ranner G., Radiologic staging of renal cell carcinoma 1999 39: 584–590
- 30) Benson M.A., Haaga J.R., Resnick M.I., Staging renal cancer:what is sufficient? 1989 *Arch Surg* 124:71–73

31) Constantanides C., Recker F., Bruehlmann W., Accuracy of MR imaging compared to CT and selective angiography in staging renal cell carcinoma 1991, Urol Int 47:181–185

32) Lim D.J., Carter M.R., Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. 1993 J Urol 150:1112–1114

33) London NJ, Messios N, Kinder RB, Smart JG, Osborn DE, Watkin EM, Flynn JT,, A prospective study of the value of conventional CT, dynamic CT, ultrasonography and arteriography for staging renal cell carcinoma. 1989 Br J Urol 64: 209–217

34) Ueda T., Nihitani H., Kudo H., Comparison of angiography and computed tomography using new morphologic criteria in staging of renal cell carcinoma. 1988 Urology 32:459–464

35) Amendola M.A., King C., Pollak H.M., Staging of renal cancer using MR imaging at 1,5 T. Cancer (1990) 66:40–44

36) Zebedin D., Kammerhuber F., Uggowitz M.M., Szolar D.H., Sonographische Differenzierungskriterien von kleinen Angiomolipomen (≤3 cm) und Nierenzellkarzinomen. 1998 RöFo 169:627–632

37) Siegel C.L., Middleton W.D., Teffey S.A., McClennan B.L., Angiomyolipoma and renal cell carcinoma: US differentiation. 1996 Radiology 198:789–793

38) Silverman S.G., Pearson G.D.N., Seltzer S.E., Polger M., Tempany C.M.C., Adams D.F., Brown D.L., Judy P.F., Small (≤3 cm) hyperechoic renal masses: comparison of helical and conventional CT for diagnosing angiomyolipoma 1996 AJR 167:877–881

39)

<http://diagnostik.martinikonsult.de/bildgebendeverfahren/magnetresonanztomographie.html?L=3>

40) Mueller-Lisse U.G., Mueller-Lisse U.L., Zamecnik P., Schlemmer H. P. W., Scherr M. K., Diffusionsgewichtete MRT der Prostata Der Radiologe 2011 , 51: 205-214

- 41) Forner A., Ljovet J.M., Burix J., Hepatocellular carcinoma, published online 2012 Lancet 379:1245-55 20,
- 42) Lencioni R., Piscaglia F., Bolondi L., Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma Journal of Hepatology 48 2008 848–857
- 43) Lencioni R., Journal of Hepatology 2008 Acad Radiol. 2002;9:S371–S374
- 44) Lovecek M., Kliment M., Skalicky P., Kols D., Angelo IT., Kovala P., Havlik R., The importance of endosonographie in preoperative management of patients with pancreatic head carcinoma. Rozhl Chir. 2012;91:608-613
- 45) Bussom S., Wasif Saif M., Methods and Rationale for the Early Detection of Pancreatic Cancer. JOP. 2010;11:128-130
- 46) Al-Haddad M., A Eloubeidi M., Interventional EUS for the Diagnosis and Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. Jop.J Pancreas (online) 2010;11: 1-7
- 47) Eloubeidi MA., Tamhane A., EUS-guided FNA of solid pancreatic masses; a learning curve with 300 consecutive procedures. Gstrointest Endosc 2005; 61:700-708.
- 48) Agarwal B., Abu-Hamda E., Molke KL., Correa AM., Ho L., Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2004; 99:844-850
- 49) Ardengh JC., de Paulo GA., Ferrari AP., Pancreatic Carcinomas smaller than 3.0 cm: endosonographie (EUS) in diagnosis, staging and prediction of respectability. HPB 2003;5:226-230.
- 50) Catanzaro A., Richarson S., Veloson H., Isenberg GA., Wong RC., Sivak MV. Jr., Long-term follow-up of patients with clinical indetermine suspicion of pancreatic cancer and normal EUS. Gastrointest Endosc 2003;58:836-840
- 51) Fülde J., Rektumkarzinom: MRT-Untersuchung zur Diagnosestellung? Fokus Medizin 2011 (J Clin Oncol 2011 online first)

52) Dr. Turzynski, Prof.

Pathologie Lübeck 2001-2011

53) Lencioni R., Piscaglia F., Bolondi L., Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma; Journal of Hepatology 2008; 48:848-857

54) Larsen LPS., Role of contrast enhanced ultrasonography in the assessment of hepatic metastases: A review. World J Hepatol, 2010; 2: 8-15