Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns
Arbeitsgruppe Versorgungsforschung
Leiter: Prof. Dr. med. Franz Porzsolt

„Vergleich internationaler Leitlinien zur Behandlung des Kolonkarzinoms“

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Georgia Tzoulaki
Stuttgart
2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Franz Porzsolt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Karl-Heinz Orend

Tag der Promotion: 20.10.2016

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS III

1 EINLEITUNG 1

1.1 Erklärung des Begriffes „Leitlinie“ 1

1.1.1 Entwicklung einer Leitlinie 2

1.2 Der Begriff „Evidence-Based Medicine“ 3

1.3 Überblick: Kolonkarzinom 4

1.4 Ziel dieser Arbeit 5

2 MATERIAL UND METHODEN 6

2.1 Systematische Literaturrecherche 6

2.2 Vergleich der Leitlinien 7

2.3 Bewertung der Homogenität 8

3 ERGEBNISSE 9

3.1 Literaturergebnisse 9

3.2 Ergebnisse der Leitlinienanalyse 10

3.2.1 Empfehlungen für das Stadium 0 11

3.2.2 Empfehlungen für das Stadium I 12

3.2.3 Empfehlungen für die Stadien II und III 16

3.3 Bewertung der Homogenität der Empfehlungen 27

3.3.1 Bewertung der Homogenität der Empfehlungen für die Stadien II und III 28

3.4 „High-Risk“ - Definitionen 34

3.5 Darlegung wissenschaftlicher Evidenzen 36

3.5.1 Adjuvante Chemotherapie in den Stadien II und III 37

3.5.2 Medikation im Stadium II 46
3.5.3 Medikation im Stadium III 51
3.5.4 Adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie in den Stadien II b, III b und III c 56
3.5.5 Definition der High-Risk-Faktoren 58
4 DISKUSSION 63
4.1 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen 64
4.2 Konsequenzen und Ausblick 68
4.3 Selbstkritische Betrachtung 71
5 ZUSAMMENFASSUNG 72
6 LITERATURVERZEICHNIS 74
7 DANKSAGUNG 99

Abkürzungsverzeichnis

5-FU/FS	5-Fluorouracil und Folinsäure
Abb.	Abbildung
adj. CT	adjuvante Chemotherapie
adj. RT/RCT	adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie
Anm. d. Verf.	Anmerkung des Verfassers
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin
bzw.	beziehungsweise
CA	Canada
ca.	circa
CapeOx	Capecitabin plus Oxaliplatin
CEA	Carcinoembryonales Antigen
cm	Zentimeter
DE	Deutschland
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
EbM	Evidenzbasierte Medizin/ Evidence-based Medicine
ES	Spanien (España)
ESMO	European Society for Medical Oncology
et al.	et alii
EU	Europäische Union
e. V.	eingetragener Verein
evtl.	eventuell
FLOX	5-Fluorouracil und Folinsäure mit Oxaliplatin
Fluoropyr.	Fluoropyrimidine
FOLFOX	5-Fluorouracil und Folinsäure in Kombination mit Oxaliplatin; weitere Schemata sind: FOLFOX4, mFOLFOX6

Forts.	Fortsetzung
FS	Folinsäure
ggf.	gegebenenfalls
HTA	Health Technology Assessment
JP	Japan
JSCCR	Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum
k. A.	keine Angabe
klin. Studie	klinische Studie
LK	Lymphknoten
LV	Leucovorin
lymphat.	lymphatisch
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NL	Niederlande
NZ	New Zealand
perineur.	perineural
pos.	positiv
präop.	präoperativ
prim. OP	primäre operative Resektion des Tumors
S.	Seite
s.	siehe
SCO	Schottland
St.	Stadium
TNM	Tumor, Node, Metastasis
s. o.	siehe oben
sog.	sogenannte
s. u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
UFT+LV	Tegafur-Uracil plus Leucovorin
UK	United Kingdom
USA	United States of America
v. a.	vor allem

vaskul.	vaskulär
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel
ZFA	Zeitschrift für Allgemeinmedizin

1 Einleitung

1.1 Erklärung des Begriffes „Leitlinie“

Die Aufgaben einer Leitlinie werden vom US-amerikanischen Institute of Medicine definiert als: „[…] systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances“. [37, S. 8]
Hierauf basieren weitere Begriffserläuterungen, wie etwa im Leitlinien-Manual der AWMF und ÄZQ, in dem die Leitlinien definiert werden als „[...] systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen [...]“. [4, S. 5] Diese Definition wird, auch in leicht abgewandelter Form, in weiteren Publikationen verwendet. [77] [11] [132] [114]

Der Prozess der Leitlinienerstellung wurde initiiert, um eine Optimierung und Qualitätssicherung in der Gesundheitsversorgung zu erreichen. [149] [77] [56] Es wird angenommen, dass durch die Erstellung, aber auch durch die Anwendung der Leitlinien der Versorgungsstandard gesichert oder sogar verbessert werden kann. Dabei sollen durch die Umsetzung der Vorgaben medizinische Leistungen effektiv und rational erbracht werden. [56] „Medizinische Leitlinien sind Instrumente, mit deren Hilfe man Entscheidungen in der medizinischen Versorgung auf eine rationalere Basis stellen kann. Ihr Ziel ist es, die Qualität der Versorgung zu verbessern und die Stellung des Patienten zu stärken. Zudem tragen sie im Idealfall zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen bei.“ [36, S. 15]

Wichtig ist, den Unterschied zwischen Leitlinien und Richtlinien festzulegen. Während Leitlinien eine Orientierung vorgeben sollen und „[…] im Sinne von ‚Handlungs- und Entscheidungskorridoren‘ […]“ [11, S. A-2154] [4, S. 5] die Therapiefreiheit des Arztes nicht einschränken sollen, sind Richtlinien Normen für Handlungen, die von einer rechtlich legitimierten Institution bestimmt werden. Sie sind verbindlich und bei Nichtbeachtung kann die zuständige Person dafür belangt werden. [56]

1.1.1 Entwicklung einer Leitlinie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) ist eine im Jahre 1962 gegründete Organisation. Derzeit vertritt sie ca. 200 000 Mitglieder und befasst sich mit übergreifenden Aufgabenbereichen in der wissenschaftlichen Medizin. Ihr kommt ein wichtiger Teil bei der Erstellung und der Koordination von Leitlinien zu. [64] Die AWMF und das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin einigten sich im Jahre 2000 auf eine gemeinsame Leitlinienmethodik, die im Leitlinien-Manual niedergeschrieben wurde. Dieses Manual ist im Internet zugänglich. Es beschreibt die aufwendige Erstellung einer Leitlinie. In Kapitel zwei dieses Manuals ist eine Zusammenfassung der Leitlinienentwicklung zu finden. Es findet sich der Verweis auf die „DEGAM - Herausgeberschaft/Organisation der Leitlinien-Entwicklung“. [8] [45] [33]

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Köln. Herstellung: Geschäftsstelle Leitlinienverbreitung und -Implementierung der DEGAM

Zehnstufenplan der DEGAM zur Leitlinien-Entwicklung:

1. *Beauftragung eines „koordinierenden Zentrums“*
2. *Konstituierung einer themenbezogenen Arbeitsgruppe mit interdisziplinärer Besetzung und Durchführung eines Literatur-Reviews*
3. *Erstellung eines „Erstentwurfs“*
4. *Strukturierte Stellungnahme eines „Ärztepanels“ (ca. 25 Allgemeinärzte aus Forschung, Lehre, Praxis)*
5. *Resultierender „Zweitentwurf“ wird mit externen Experten diskutiert: ggf. ein modifizierter „Drittentwurf“ erarbeitet*
6. *Diskussion mit Fachgesellschaften, Berufsverbänden, Patienten- bzw. Verbraucherorganisationen: ggf. Erstellung eines „Viertentwurfs“*
7. *„Praxistest“ in Qualitätszirkeln, Allgemeinpraxen, Praxisnetzen*
8. *Erstellung eines „Fünftentwurfs“ und formale Überprüfung (u.a. anhand der Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“)*
9. *Präsentation durch die Autorengruppe und Autorisierung als Leitlinie der DEGAM*
10. *Erstveröffentlichung der Leitlinie im „Forum Qualität“ der ZFA – Zeitschrift für Allgemeinmedizin*

Abb. 1: Zehnstufenplan der DEGAM zur Leitlinienentwicklung [5]
c.a. = circa; **ggf.** = gegebenenfalls; **bzw.** = beziehungsweise

Dies ist nur ein summarischer Überblick über die komplexe und zeitaufwendige Herstellung von Leitlinien. Das „koordinierte Zentrum“, welches mit der Erstellung der Leitlinie beauftragt wird, besteht aus einer zusammengesetzten Expertengruppe der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft. [5] [104] Sie nimmt ausschlaggebenden Einfluss auf die Qualität der Leitlinie, da sie für die Identifizierung, die Analyse und die kritische Bewertung der wissenschaftlichen Evidenzen zuständig ist. [6]

Um dem internationalen Qualitätsstandard zu entsprechen, müssen Leitlinien evidente und nachvollziehbare Empfehlungen beinhalten. Das setzt eine systematische und präzise Literaturrecherche voraus, die den aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft berücksichtigt. [7] „Sobald eine Publikation als mögliche Evidenzquelle ausgewählt wurde, muss ihre Qualität bewertet werden. […] keine Evidenzbewertung [ist, Anm. d. Verf.] vollständig objektiv, vielmehr hat diese ein mehr oder weniger ausgeprägtes subjektives Element.“. [7, S. 43]
Dies ist ein wichtiger Aspekt in der Auswertung der Ergebnisse und der Diskussion dieser Arbeit.

1.2 Der Begriff „Evidence-Based Medicine“

In der Publikation des Internisten David Sackett et al. wird die Evidenzbasierte Medizin (EbM) definiert als: „the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence-based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external evidence from systematic research.“ [126, S. 71] Hiermit wurde die Grundlage vieler Definitionen der EbM geschaffen. [78] [127] [84] Nach Lauterbach KW et al. soll durch Praktizierung der EbM die vorhandene interne Information, also die klinische Erfahrung, mit der besten verfügbaren externen Information, wie z. B. Studien oder Metaanalysen, kombiniert werden. [84]

Nach den Angaben des Deutschen Cochrane Zentrums stützt sich die evidenzbasierte Medizin auf drei Säulen, die gebildet werden aus der individuellen klinischen Erfahrung, den Werten und Wünschen des Patienten und dem aktuellen Stand der klinischen Forschung. „Das Vorgehen in der EbM gliedert sich in fünf Schritte: 1. Übersetzung des klinischen Problems in eine Fragestellung, die durch wissenschaftliche Untersuchungen zu beantworten ist 2. Systematische Literaturrecherche nach geeigneten Studien 3. Kritische Evidenzbewertung über alle identifizierten Studien hinweg 4. Anwendung der gewonnenen Einsichten in Abwägung der konkreten klinischen Situation 5. Selbstkritische Evaluation und ggf. Anpassung der bisherigen Vorgehensweise“. [29]

1.3 Überblick: Kolonkarzinom

Darmkrebs ist die am häufigsten auftretende Krebserkrankung des Gastrointestinaltraktes. Die überwiegende Mehrzahl der bösartigen Tumoren manifestiert sich dabei im Bereich des Kolons. [71] Weltweit betrachtet ist das Kolonkarzinom der vierthäufigste Tumor. [51] Die Morbidität ist unterschiedlich: In Südafrika, Asien und Südamerika findet sich die niedrigste Inzidenz. Die größte findet sich in den westlichen Industrieländern mit stetig steigender Tendenz. [85] In Deutschland ist das kolorektale Karzinom bei beiden Geschlechtern die zweithäufigste maligne Erkrankung. [85] [63] [96] Jährlich kommen in Deutschland ca. 27.000 Neuerkrankungen bei Männern und 30.000 bei Frauen hinzu. [71]

Die Bestimmung der optimalen Therapiemaßnahmen erfolgt u. a. anhand des Ausbreitungsstadiums des Tumors, das vor Therapiebeginn genau festgestellt wird. [71] Dies beeinflusst die Prognose und die Therapie entscheidend. [51] Für die Klassifikation des Tumors findet in der Regel das TNM-System Verwendung. [71] Das T (=Tumor) beschreibt die Ausdehnung und die Größe des Primärtumors, das N (=Node) steht für die Anzahl regionärer Lymphknotenmetastasen und das M (=Metastasis) beschreibt das Vorhandensein von Fernmetastasen. [71] [151] [35] Durch eine operative Resektion des Tumors und zusätzlich des Lymphabflussgebietes wird in der Regel nur in frühen Stadien eine Heilung erzielt. [71] „Doch selbst bei primär kurativer Resektion kommt es bei etwa 50 % der Patienten zu einer Metastasierung der Erkrankung.“ [51, S. 876] Die adjuvante Chemotherapie ist ein renommiertes Verfahren bei der Behandlung von Kolonkarzinomen. Sie erfolgt stadienabhängig und sollte frühzeitig begonnen werden. [71] Dabei gibt es verschiedene Substanzen, die in der medikamentösen Tumortherapie eingesetzt werden können, wie etwa Fluoropyrimidine, 5-Fluorouracil mit Folinsäure in Kombination mit Oxaliplatin (=FOLFOX) oder Capecitabin zusammen mit Oxaliplatin.

1.4 Ziel dieser Arbeit

Der Nutzen von Leitlinien, deren Qualität und Validität, ist ein ständiges Thema in der heutigen Medizin. Deren Aufgaben und Ziele werden in zahlreichen Definitionen festgehalten. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der Rationalisierung der medizinischen Versorgung und der Sicherung einer hohen Qualität zu. Dies ist ein realisierbares Ziel, das aber nur dann erreicht werden kann, wenn zwei Aspekte in gleichem Maße beachtet werden. Einerseits sollten die in den Leitlinien enthaltenen Empfehlungen von klinisch tätigen Ärzten befolgt werden. Andererseits muss gewährleistet sein, dass die Empfehlungen auf valider und evidenter wissenschaftlicher Grundlage basieren und keine Ungewissheiten bestehen. Es ist kaum zu ermitteln, inwieweit die Leitlinien von praktizierenden Ärzten im Alltag beachtet werden. Es ist jedoch möglich, die Validität der Leitlinien zu untersuchen und diese auf internationaler Ebene zu vergleichen. Aus diesem Grund wurde eine „Leitliniengruppe“ mit insgesamt vier Mitgliedern gegründet. Jedes dieser Mitglieder hat ein anderes Krankheitsbild zugeteilt bekommen. Es wurden alle verfügbaren internationalen Leitlinien erfasst und nach folgenden Anhaltspunkten systematisch verglichen: Befinden sich internationale Leitlinien auf einer wissenschaftlichen Ebene bzw. sind sie in ihren Empfehlungen einheitlich, sodass internationale Vorgehensweisen auf einen kongruierenden Nenner gebracht werden können? Welche wissenschaftlichen Evidenzen liegen den Empfehlungen zu Grunde? Welche Konsequenzen folgen, falls kein Konsens besteht?
Ziel meiner Dissertation ist es, zugängliche internationale Leitlinien zur Behandlung des Kolonkarzinoms zu vergleichen und ihre Validität in Hinblick auf die eben genannten Aspekte zu analysieren.

2 Material und Methoden

2.1 Systematische Literaturrecherche

Für die systematische Literaturrecherche wurden innerhalb der Leitliniengruppe einheitliche Vergleichskriterien festgelegt, um eine standardisierte Basis für die Recherche zu schaffen. Kriterien für die Auswahl waren: Die Leitlinien sollen in deutscher oder englischer Sprache geschrieben sein. Die Leitlinien sollten innerhalb der letzten fünf Jahre erschienen sein. Damit möchten wir sichergehen, dass veraltete Leitlinien ausgeschlossen werden. Die Leitlinien sollen durch Expertengruppen international anerkannter Organisationen erstellt worden sein und auf wissenschaftlich evidenzbasierten Publikationen aufbauen.

Ich habe zunächst via Ovid in folgenden medizinischen Datenbanken nach Literatur gesucht: EBM (Evidence-Based Medicine), Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase, Ovid MEDLINE® und Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations. Hierfür wurden die Suchbegriffe „colon cancer“ und „guideline“ verwendet und durch Boolesche Operatoren („and“, „or“) verknüpft. Das Jahr 2006 wurde als ältester Publikationszeitpunkt gewählt, um eine größere Auswahl an Literaturergebnissen zu erzielen und mir in Hinblick auf unsere oben genannten Vergleichskriterien einen Spielraum von zwei Jahren zu verschaffen. Anschließend wurden die Duplikate entfernt. Die Auswertung der Suchergebnisse erfolgte manuell, wobei ich mich an den Überschriften und Abstracts bzw. Volltexten orientiert habe. Ergänzend dazu habe ich mit den Suchbegriffen „colon cancer“ , „Kolonkarzinom“ und „Kolorektales Karzinom“ folgende Recherchedienste im World Wide Web genutzt: www.leitlinien.de, www.g-i-n.net, www.guideline.gov, www.awmf.org. Hierbei galten ebenso die oben aufgeführten Suchkriterien.

Die kanadische Leitlinie wurde zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Dissertation überarbeitet, weshalb sie im Internet nicht verfügbar war. Sie wurde mir jedoch durch die Kontaktaufnahme mit einem Mitglied der „Gastrointestinal Cancer Disease Site Group“ per E-Mail zur Verfügung gestellt. Vor der endgültigen Fertigstellung dieser Arbeit wurde überprüft, ob die Leitlinien seit Beginn der Recherche aktualisiert wurden. Dies traf auf die

amerikanische und die deutsche Leitlinie zu, sodass die überarbeiteten Versionen berücksichtigt wurden. Insgesamt fanden sich zehn geeignete Leitlinien, welche die vorgegebenen Kriterien erfüllen und in dieser Arbeit analysiert werden sollen.

Weitere Literatur konnte ich mithilfe meines Betreuers Prof. Dr. med. Franz Porzsolt beschaffen. Einige seiner Publikationen und Buchbeiträge haben sich mit dieser Thematik (Leitliniendiskussion und EbM) befasst. Diese habe ich nach Abwägung ihrer Relevanz ausgesucht. Die wiederum darin enthaltenen Quellenangaben habe ich nach Wichtigkeit und Zusammenhang bezüglich dieser Arbeit gefiltert und ebenso teilweise miteinbezogen. Weitere Literaturbeschaffung erfolgte mit Hilfe der Suchmaschine „Google Scholar“, dem Bibliotheksonlinekatalog der Universität Ulm und dem Onlinekatalog der Deutschen Nationalbibliothek. Dabei verwendete ich die Suchwörter: „Leitlinien“, „guidelines“, „Kolonkarzinom“, „Kolorektales Karzinom“, „colon cancer“, „evidence-based medicine“ und „evidenzbasierte Medizin“.

2.2 Vergleich der Leitlinien

Um die Therapieempfehlungen der verschiedenen Leitlinien nach einer einheitlichen Strategie bewerten zu können, haben wir auch hierfür innerhalb unserer Leitliniengruppe einheitliche Kriterien festgelegt. Um diesen Vergleich anschaulich gestalten zu können, haben wir uns für eine Farbkodierung entschieden. Für den Fall, dass keine oder keine eindeutige Therapieempfehlung genannt ist, wird ein schwarzer Punkt (•) zugeordnet. Sobald eine Therapieoption als Therapie erster Wahl empfohlen wird, bewerten wir dies mit einem grünen Punkt (•). Ein orangener Punkt (•) wird zugewiesen, sobald eine Therapieart durchgeführt werden kann bzw. wenn sie die zweite Wahl bildet. Die Ablehnung einer Therapieart wird mit einem roten Punkt (•) bewertet.

Um eine eindeutige Gegenüberstellung der Empfehlungen zu ermöglichen, habe ich die Einteilung des TNM-Systems übernommen. Dabei diente die sechste Edition als Vorlage [135]. Falls die Einteilung in den Leitlinien nicht nach derselben TNM-Edition erfolgte, habe ich diese abgeglichen. Somit konnte eine eindeutige Vergleichbarkeit gewährleistet werden. Um den Vergleich der Leitlinien anschaulich zu gestalten, habe ich schließlich die genannten Therapieoptionen und deren zugehörige Empfehlungen in die definierte Farb-

kodierung übersetzt und in eine tabellarische Form gebracht. Um Übertragungsfehler zu vermeiden, habe ich zusammen mit Fachexperten der Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Ulm die Tabelle auf Vollständigkeit überprüft. Dabei fokussierten wir uns vor allem auf widersprüchliche Aussagen.

2.3 Bewertung der Homogenität

Zusätzlich zur Auswertung der Leitlinienempfehlungen sollte auch deren Homogenität dargestellt werden. Somit habe ich für die Stadien II und III Tabellen entworfen, in welchen die Homogenität dieser Empfehlungen dargestellt wird.

Dabei musste festgelegt werden, wie die Homogenität definiert sein soll. Als homogen wird betrachtet, wenn mindestens sieben von zehn Leitlinien dieselbe Empfehlungen aussprechen. Da, entsprechend der Anzahl der Leitlinien, maximal zehn Empfehlungen gegeben sein können, würde dies größer oder gleich 70% entsprechen.

Es besteht das Risiko, dass Interpretationsfehler auftreten können, wenn in 70% aller Leitlinien keine Empfehlung enthalten ist. Die korrekte Interpretation besagt natürlich nicht, dass die Empfehlungen homogen sind, sondern, dass in der Mehrzahl der Fälle keine Empfehlung abgegeben wurde. Daraus lässt sich Homogenität nicht ableiten. Somit gibt es drei Interpretationsmöglichkeiten: 1.) homogen, wenn sieben oder mehr Leitlinien dieselbe Empfehlungen aussprechen; 2.) nicht homogen, wenn weniger als sieben Leitlinien dieselbe Empfehlungen aussprechen; 3.) nicht beurteilbar, wenn sieben oder mehr Leitlinien keine Empfehlung abgeben.

3 Ergebnisse

3.1 Literaturergebnisse

Die Literaturrecherche ergab zehn Leitlinien, die die vorgegebenen Kriterien erfüllen. Diese sind mit ihren Titeln, den zuständigen Organisationen, den Erscheinungsjahren und den Länderkürzel in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tab. 1: Ergebnisse der Leitlinienrecherche

Land	Titel	Organisation	Jahr	Länder-kürzel
Deutschland	S3- Leitlinie Kolorektales Karzinom	AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V.	2013	DE [124]
Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland	Colorectal cancer. The diagnosis and management of colorectal cancer	National Institute for Health and Clinical Excellence	2011	UK [106]
Niederlande	Colon cancer	Association of Comprehensive Cancer Centres	2008	NL [107]
Europäische Union	Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow up	European Society for Medical Oncology	2010	EU [80]
Spanien	Colorectal cancer OncoGuia	Federation of Spanish Oncology Societies	2010	ES [146]
Vereinigte Staaten von Amerika	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer	National Comprehensive Cancer Network	2014	USA [105]
Kanada	Adjuvant Systemic Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection	Cancer Care Ontario, Program in Evidence-based Care	2008	CA [70]
Neuseeland	Management of Early Colorectal Cancer–Evidence-based Best Practice Guideline	New Zealand Guidelines Group	2011	NZ [108]
Japan	Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer	Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum	2012	JP [148]
Schottland	Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	2011	SCO [133]

AWMF = Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; **ESMO** = European Society for Medical Oncology; **e.V.** = eingetragener Verein; **NCCN** = National Comprehensive Cancer Network

3.2 Ergebnisse der Leitlinienanalyse

In diesem Abschnitt werden die Empfehlungen der Leitlinien bezüglich der Behandlung des Kolonkarzinoms in den Stadien 0, I, II a, II b, III a, III b und III c dargestellt und verglichen.

Die Stadieneinteilung erfolgt entsprechend der sechsten TNM-Edition. TNM steht hierbei für „**T**umor“ (= Ausbreitung des Primärtumors), „**N**ode“ (= Anzahl befallener Lymphknoten) und „**M**etastasis“ (= evtl. vorhandene Fernmetastasen). [135]
Die sechste TNM-Edition bildet die Grundlage in der spanischen und europäischen Leitlinie, während die britische und niederländische Leitlinie die fünfte Edition verwendet haben. Die deutsche, amerikanische und neuseeländische Leitlinie beziehen sich auf die siebte Edition des Staging des „American Joint Committee on Cancers“. In der kanadischen, schottischen und japanischen Leitlinie werden keine Angaben zur genauen Edition gegeben. Die kanadische Leitlinie enthält jedoch eine Tabelle, in der die Stadieneinteilung erklärt wird und auch die schottische Leitlinie gibt die TNM-Einteilung an.
Der Gebrauch der unterschiedlichen TNM-Editionen wurde beim Vergleich der Empfehlungen berücksichtigt und abgeglichen, sodass dieselbe Einteilung gilt.
Diese lautet wie folgt:

Tis	= Karzinom in situ
T1	= Tumor dringt in die Submukosa ein (Ausdehnung max. 2 cm)
T2	= Tumor dringt in die Lamina muscularis propria (Ausdehnung über 2 cm aber max. 5 cm)
T3	= Tumor durchdringt die Muscularis propria bis in die Serosa (Ausdehnung über 5 cm)
T4	= Tumour penetriert andere Organe und Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum
N0	= keine Metastasen in regionalen Lymphknoten
N1	= Metastasen in 1–3 regionalen Lymphknoten
N2	= Metastasen in ≥4 regionalen Lymphknoten
M0	= es sind keine Fernmetastasen vorhanden
M1	= es sind Fernmetastasen vorhanden

Stadium 0 = Tis, N0, M0

Stadium I = T1-2, N0, M0

Stadium II a = T3, N0, M0

Stadium II b = T4, N0, M0

Stadium III a = T1-2, N1, M0

Stadium III b = T3-4, N1, M0

Stadium III c = T1-4, N2, M0

3.2.1 Empfehlungen für das Stadium 0

Wird das Stadium 0 in das TNM-System übersetzt, so entspricht es den Abkürzungen Tis, N0 und M0. Das „Tis“ (=Tumor in situ) bedeutet, dass die Tumorzellen noch nicht in die Submukosa eingedrungen sind.

Nachfolgend ist eine Tabelle erstellt worden, die die Leitlinienempfehlungen zum Stadium 0 darstellt.

Tab. 2: Auswertung der Leitlinienempfehlungen für das Stadium 0

Leitlinien / Therapieformen	DE	UK	NL	EU	ES	USA	CA	NZ	JP	SCO
Therapie für das Stadium 0: lokale Abtragung	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Leitlinien: DE = Deutschland; **CA** = Canada; **ES** = Spanien (España); **EU** = Europäische Union; **JP** = Japan; **NL** = Niederlande; **NZ** = New Zealand; **SCO** = Schottland; **UK** = United Kingdom; **USA** = United States of America.
Farbkodierung (entspricht der Empfehlungen der Leitlinien): •**(grün)** = wird empfohlen, •**(schwarz)** = keine Empfehlung enthalten

In der deutschen Leitlinie wird die Therapie dieser „sog. Mukosakarzinome oder sog. intraepitheliale[n, d. Verf.] Karzinome (pTis)“ nicht näher erläutert. [124, S. 91] Es bestehe keine Gefahr der Metastasierung und eine ausreichende Behandlung sei durch eine lokale Abtragung gewährleistet. [124]

Auch nach Angaben der europäischen Leitlinie besteht im Stadium 0 die Option einer lokalen Exzision des Polypen. [80]

Nach Angaben der spanischen Leitlinie sollte bei kolorektalen Adenomen die endoskopische Polypektomie die präferierte Therapie sein. [146]

Gemäß der japanischen Leitlinie gilt ein intramukosales Karzinom (=Tis-Tumor) als Indikation für eine endoskopische Resektion. [148]

Die britische, niederländische, kanadische, neuseeländische und schottische Leitlinien enthalten zu diesem Stadium keine Empfehlung. [106] [107] [70] [108] [133]

Entsprechend der amerikanischen Leitlinie besteht bei Tis-Tumoren kein Risiko von Metastasen, da sie nicht zu den bösartigen Polypen zählen. Es wird nicht auf die Therapie der Tis-Tumore eingegangen. [105]

Sechs der zehn Leitlinien geben keine Empfehlung für die Therapie im Stadium 0 ab. Die weiteren vier Leitlinien sind sich einig darüber, dass eine lokale Ektomie ausreichend ist.

3.2.2 Empfehlungen für das Stadium I

Im Stadium I wird in eine High-Risk- und in eine Low-Risk-Situation unterteilt. Die nachfolgende Tabelle stellt dar, welche Kriterien, laut der Empfehlungen der Leitlinien, für die Einordnung in die High-Risk-Kategorie entscheidend sind.

Tab. 3: High-Risk-Kriterien für das Stadium I

Leitlinien / Kriterien	DE	UK	NL	EU	ES	USA	CA	NZ	JP	SCO
histologischer Differenzierungsgrad G3 oder G4	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Keine angiolymphatische Invasion	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Positiver Resektionsrand (≠R0)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Leitlinien: **DE** = Deutschland; **CA** = Canada; **ES** = Spanien (España); **EU** = Europäische Union; **JP** = Japan; **NL** = Niederlande; **NZ** = New Zealand; **SCO** = Schottland; **UK** = United Kingdom; **USA** = United States of America.
Farbkodierung (entspricht der Empfehlungen der Leitlinien): •**(grün)** = Kriterium enthalten, •**(schwarz)** = keine Empfehlung enthalten;
Kriterien: **G3** = schlecht differenziert; **G4** = undifferenziert**; R0** = Entfernung im Gesunden

Laut der deutschen Leitlinie resultiert das Vorgehen bei T1-Tumoren aus der histologischen Untersuchung eines endoskopisch R0-entfernten Polypen. Ergibt sie einen T1-, N0-, M0-Tumor, soll im Falle einer Low-Risk-Situation und einer histologisch karzinomfreien Polypenbasis (=R0) auf eine onkologische Nachresektion verzichtet werden. Ist jedoch die Abtragung inkomplett, soll eine endoskopische oder lokale chirurgische Entfernung erfolgen. In einer High-Risk-Situation ist eine radikal chirurgische Behandlung erforderlich. High-Risk wird wie folgt definiert: histologischer Differenzierungsgrad G3 (=schlecht differenziert), G4 (=undifferenziert) und/oder Lymphgefäßeinbrüche (=L1). Low-Risk hingegen entspricht dem histologischen Differenzierungsgrad G1 (=gut differenziert) oder G2 (=mäßig differenziert) ohne Lymphgefäßeinbrüche (=L0). Es wird angegeben, dass für einen Patienten mit kurativ reseziertem Kolonkarzinom im Stadium I eine adjuvante Therapie nicht indiziert ist. Wissenschaftliche Grundlage dieser Empfehlungen sind die Publikationen von Hermanek, R. 1983 [62], Kukuchi, R. et al. 1995 [73], Okuyama, T. et al. 2002 [113], Frühmorgen, P. et al. 2000 [42] und Frühmorgen, P. et al. 2003 [43]. [124]

Gemäß der britischen Leitlinie kann ein Tumor im Stadium I nach einer histologischen Untersuchung eines endoskopisch resezierten malignen Polypen identifiziert werden. Eine vollständige Resektion entspricht einer kurativen Entwicklung, jedoch wird darauf hingewiesen, dass die weitere Vorgehensweise ungenügend wissenschaftlich erwiesen ist und keine eindeutigen Vorgaben existieren. Um eine optimale Behandlung gewährleisten zu können, sollte eine klinische Studie durchgeführt werden. [106]

Die niederländische Leitlinie enthält zum Stadium I keine Empfehlung. [107]

Nach Angaben der europäischen Leitlinie besteht bei einem T1-, N0-, M0-Tumor die Therapieoption einer Polypektomie. Im Falle invasiver Polypen sollen histologische Kriterien untersucht werden. In ungünstigen Konstellationen (lymphatische oder venöse Invasion, Differenzierungsgrad 3, Invasionslevel 4 (=Invasion der Submukosa), positive Resektionsränder) wird eine Resektion empfohlen. Bei negativen Resektionsrändern und günstigen histologischen Faktoren ist jedoch eine endoskopische Polypektomie ausreichend. Bei einem T2-, N0-, M0-Tumor wird eine umfangreiche chirurgische Resektion empfohlen. [80]

Auch nach Angaben der spanischen Leitlinie sollte bei kolorektalen Adenomen die endoskopische Polypektomie die präferierte Therapie sein. Mehrere Publikationen liefern den Nachweis, dass dies die Häufigkeit kolorektaler Karzinome senkt (Winawer, S. J. et al.,

2006 [154], Winawer, S. J. et al., 1993 [153], Thiis-Evensen, E. et al., 1999 [139]). In der Mehrzahl der Fälle der Low- und High-Grade-Adenome sei eine endoskopische Polypektomie ausreichend, besonders bei prognostisch günstigen Faktoren (Nachweis der vollständigen Polypektomie, negativer Resektionsrand, gut bis mäßig differenziertes Karzinom, keine vaskuläre oder lymphatische Invasion). Dennoch ist eine chirurgische Resektion bei Befall der Submukosa notwendig, da die Gefahr der Infiltration tieferer Gewebsschichten besteht. Diese Empfehlungen werden durch die Publikationen von Winawer, S. J. et al., 2006 [154] und Cooper, H.S. 1995 [24] unterstützt. [146]

Entsprechend der amerikanischen Leitlinie ist bei invasiven Karzinomen (=T1) bei günstigen histologischen Eigenschaften (Läsion ersten oder zweiten Grades, keine angiolymphatische Invasion und ein negativer Resektionsrand) und kompletter Polypenentfernung kein zusätzlicher chirurgischer Eingriff notwendig. Trotzdem wird zusätzlich im Falle vollständig entfernter sessiler Polypen mit günstigen histologischen Eigenschaften und klaren Resektionsrändern die Option der Kolektomie genannt. Dies wird damit begründet, dass das Risiko an positiven Resektionsrändern nach endoskopischer Entfernung bei sessilen Polypen größer ist als bei gestielten Polypen. Dies würde somit zu häufigeren unerwünschten Resultaten führen. Zu diesen Empfehlungen wurden die Publikationen von Markowitz, A. J. et al. 1997 [92], Cooper, H. S. 1983 [23], Cooper, H. S. 2007 [25], Yoshii, S. et al. 2013 [161] und Hassan, C. et al. 2005 [61] als Quelle angegeben. Im Falle fragmentierter Polypenproben, nicht beurteilbarer Resektionsränder oder ungünstiger histologischer Aspekte (Läsion dritten oder vierten Grades, angiolymphatische Invasion, positive Resektionsränder) wird eine chirurgische Resektion empfohlen. Es wird auf die Publikationen von Cooper, H. S. et al. 1995 [24], Cranley, J. P. et al. 1986 [26] und Haggitt, R. C. et al. 1985 [55] hingewiesen. [105]

In der kanadischen Leitlinie sind zum Stadium I keine Angaben enthalten. [70]

Laut der neuseeländischen Leitlinie können bösartige Polypen unter Berücksichtigung strikter histopathologischer Kriterien durch eine endoskopische Polypektomie entfernt werden. Sie sollen gut bis mäßig differenziert sein und die Exzision soll vollständig erfolgen. [108]

Gemäß der japanischen Leitlinie gelten folgende Kriterien als Indikation für eine endoskopische Resektion: Ein intramukosales Karzinom (=Tis-Tumor) oder ein Karzinom, welches

die Submukosa geringfügig infiltriert, ein maximaler Durchmesser von unter zwei Zentimeter und jegliche makroskopische Klassifikation. Die Notwendigkeit einer weiteren Darmresektion sollte anhand einer histopathologischen Untersuchung beurteilt werden. Sobald das Karzinom im submukosalen Resektionsrand der Exzisionsprobe dargestellt wird (= positiver Resektionsrand), sollte eine chirurgische Resektion mit zusätzlicher Entfernung der Lymphknoten erfolgen. Dies soll auch bei einer Invasionstiefe der Submukosa von ≥ 1.000 µm, bei venöser und lymphatischer Invasion, bei schlecht differenzierten Adenokarzinomen, Siegelringzellkarzinomen oder muzinösen Karzinomen oder bei Tumor-„Budding" zweiten oder dritten Grades im Bereich der tiefsten Invasion geschehen. Die Empfehlungen basieren auf den Publikationen von Ueno, H. et al. 2004 [143], Kitajima, K. et al. 2004 [74], Tanaka, S. et al. 2000 [137] und der Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum 1994 [44]. Die Behandlungsmethode im Falle submuköser Karzinome (= T1, N0, M0) entspricht einer Darmresektion mit Entfernung der Lymphknoten. [148]

Die schottische Leitlinie gibt an, dass T1-, N0-, M0- Tumore mit einem minimalen Risiko des Lymphknotenbefalles assoziiert werden. Im Falle bereits endoskopisch entfernter Polypen ist bei bestimmten histopathologischen Kriterien (positiver Resektionsrand bzw. unvollständige Exzision, lymphovaskuläre Invasion, schlechter Differenzierungsgrad) ein weiterer chirurgischer Eingriff erforderlich. In diesem Zusammenhang werden die Publikationen von Wolff, W. L. et al. 1990 [156] und Chapman, M. et al. 2000 [16] angegeben.

Bezüglich der Therapie im Stadium I herrscht Einigkeit darüber, dass eine histologische Untersuchung des endoskopisch resezierten Polypen erfolgen sollte. Dabei wird in High- und Low-Risk-Fälle unterteilt. Die High-Risk-Einteilung entspricht in der deutschen, europäischen, spanischen, amerikanischen, japanischen und schottischen Leitlinie dem Differenzierungsgrad G3 oder G4 (= schlechte oder nicht vorhandene Differenzierung), einer angiolymphatischen Invasion und einem positiven Resektionsrand. Die neuseeländische Leitlinie beinhaltet lediglich die Faktoren „Differenzierungsgrad G3 oder G4" und „positiver Resektionsrand". Eine Low-Risk-Situation besteht bei einer guten bis mäßigen Differenzierung ohne angiolymphatischer Invasion und einem bei negativem Resektionsrand. Im Falle einer High-Risk-Situation sollte eine radikale chirurgische Operation erfolgen.

In der Definition der deutschen Leitlinie zählt ein positiver oder negativer Resektionsrand nicht ausdrücklich dazu. Es wird jedoch angemerkt, dass bei einer unvollständigen Resektion eine chirurgische Behandlung erfolgen sollte.

Die amerikanische Leitlinie differenziert als einzige zwischen sessilen und gestielten Polypen und erachtet die endoskopische Entfernung sessiler Polypen als risikoreicher. Zudem werden weitere Faktoren genannt, die eine chirurgische Resektion rechtfertigen (fragmentierte Polypenproben, nicht beurteilbare Resektionsränder). Diese sind in keiner weiteren Leitlinie enthalten. Auch die japanische Leitlinie fügt weitere Faktoren hinzu, die jedoch nicht erklärt werden. (Differenzierung in Adenokarzinome, Siegelringzellkarzinome oder muzinöse Karzinome; Tumor-„Budding“).

In der europäischen, japanischen und spanischen Leitlinie wird die Invasionstiefe in die Submukosa bzw. deren Befall zur Definition des High-Risk hinzugezogen. Die europäische Leitlinie definiert dies als Invasionslevel 4 (=Invasion in die Submukosa), während die japanische Leitlinie eine Invasionstiefe von ≥ 1.000 µm als Grenze ansieht. Die spanische Leitlinie erklärt, dass, trotz einer Low-Risk-Situation, bei Befall der Submukosa eine chirurgische Resektion notwendig ist.

Bei einem Vergleich der verwendeten wissenschaftlichen Publikationen fällt auf, dass lediglich die Studie von Cooper, H.S. 1995 [24] in der amerikanischen und der spanischen Leitlinie verwendet wird. Darüber hinaus werden in den Leitlinien unterschiedliche Quellen angegeben.
Die britische, niederländische und kanadische Leitlinien enthalten keine Empfehlungen zu diesen Stadien. Die britische Leitlinie empfiehlt zwar eine Resektion, erwähnt aber den Mangel an verfügbarer Literatur.

3.2.3 Empfehlungen für die Stadien II und III

Die Auswertung der Empfehlungen in den Stadien II und III wurden in Tabellen übertragen um eine übersichtliche Darstellung zu erreichen.
In der Horizontalen werden die Leitlinien mit den zugehörigen Länderkürzeln (vgl. Tab. 1) aufgelistet und in der Vertikalen werden die entsprechenden Therapieformen aufgeführt. Diese sind: die primäre operative Resektion des Tumors, die adjuvante Chemotherapie,

vier Schemata bestehend aus 5-Fluorouracil und Folinsäure in Kombination mit Oxaliplatin, die Kombination aus 5-Fluorouracil und Folinsäure und aus Tegafur-Uracil plus Leucovorin, die Therapie mit Capecitabin plus Oxaliplatin, die adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie und die Einbringung der Patienten in klinische Studien. Die Farbkodierung entspricht der Empfehlungen der Leitlinien: „•“= wird empfohlen; „•“= kann durchgeführt werden; „•“= wird nicht empfohlen; „•“= es ist keine Empfehlung gegeben.

1.) Empfehlungen für das Stadium II a ohne High-Risk-Faktoren

Tab. 4: Auswertung der Leitlinienempfehlungen für das Stadium II a ohne High-Risk Faktoren

Leitlinien / Therapieformen	DE	UK	NL	EU	ES	USA	CA	NZ	JP	SCO
primäre OP	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
adjuvante CT	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Fluoropyrimidine	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
FOLFOX	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
FOLFOX 4	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
mFOLFOX6	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
FLOX	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
5-FU/FS	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
UFT+LV	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
CapeOx	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
adjuvante RT/RCT	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
klin. Studie	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Leitlinien: **DE** = Deutschland; **CA** = Canada; **ES** = Spanien (España); **EU** = Europäische Union; **JP** = Japan; **NL** = Niederlande; **NZ** = New Zealand; **SCO** = Schottland; **UK** = United Kingdom; **USA** = United States of America
Therapieformen: **primäre OP** = primäre operative Resektion des Tumors; **CT** = Chemotherapie; **FOLFOX + FOLFOX 4 + mFOLFOX 6 + FLOX** = vier Schemata bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS) in Kombination mit Oxaliplatin. Diese unterscheiden sich in ihrer Dosierung und in ihrem zeitlichen Ablauf. [108][105]; **5-FU/FS** = 5-Fluorouracil + Folinsäure (meist Leucovorin); **UFT+LV** = Tegafur-Uracil plus Leucovorin [150]; **CapeOx** = Capecitabin plus Oxaliplatin [105]; **RT/RCT** = Radio- oder Radiochemotherapie; **klin. Studie** = Einbringung der Patienten in klinisch überwachte Studien
Farbkodierung (entspricht der Empfehlungen der Leitlinien): •**(grün)** = Therapie wird empfohlen; •**(orange)** = Therapie kann durchgeführt werden; •**(rot)** = Therapie wird nicht empfohlen; •**(schwarz)** = zu dieser Therapie ist keine Empfehlung vorhanden

Im Stadium II a richten sich die Empfehlungen für die nachfolgende adjuvante Chemotherapie nach den sogenannten „High-Risk“-Faktoren. Die Empfehlungen für das Stadium II a ohne High-Risk-Faktoren sind in Tabelle 4 (s.o.) und diejenigen für das Stadium II a mit High-Risk-Faktoren in der nachfolgenden Tabelle 5 (s.u.) aufgezeigt. Zur näheren Erläuterung der High-Risk-Faktoren s. Kapitel 3.4.

Die adjuvante Chemotherapie in den Stadien II und III entspricht in jeder Leitlinie einer unterstützenden Maßnahme, die nach der operativen Resektion des Tumors eingeleitet wird.

Entsprechend der deutschen Leitlinie kann im Stadium II a eine weiterführende Chemotherapie bei Patienten ohne Risikofaktoren unter Berücksichtigung der Vorteile und Risiken in Betracht gezogen werden. Bezüglich der Medikation wird ausschließlich die Therapie mit Fluoropyrimidinen angegeben. Die Einbringung der Patienten in klinische Studien solle gefördert werden. [124]

In der britischen Leitlinie ist keine eindeutige Empfehlung bezüglich der adjuvanten Therapie im Stadium II ohne High-Risk-Faktoren enthalten. Es wird angemerkt, dass die Risikofaktoren maßgebende Kriterien für die nachfolgende Therapie sind, aber dass dies wiederum nicht nachgewiesen ist. Aus diesem Grund wird in der obigen Tabelle die Empfehlung für das Stadium II ohne High-Risk-Faktoren mit „keine Aussage“ bewertet. Darüber hinaus wird von der Durchführung einer klinischen Studie abgeraten, da angenommen wird, dass die nötige Mindestanzahl an Patientenfällen nicht erlangt werden kann, die den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nachweisen könnte. Es sind keine weiteren Angaben zur Medikation enthalten. [106]

Der niederländischen Leitlinie zufolge sollte eine begleitende Chemotherapie nicht grundsätzlich für alle Patienten im Stadium II erfolgen. Lediglich bei vorhandenen Risikofaktoren wird diese empfohlen. [107]

Die europäische Leitlinie empfiehlt keine begleitende Chemotherapie im Stadium II a ohne High-Risk-Faktoren. Somit gilt hier bezüglich der adjuvanten Therapie die Bewertung „keine Empfehlung“. Es wird darauf hingewiesen, die Patienten in klinische Studien einzubringen. [80]

In der spanischen Leitlinie wird angegeben, dass im Stadium II für die postoperative Nachsorge zwischen reiner Observation und einer adjuvanten Chemotherapie entschieden werden soll. Diese Empfehlung basiert jedoch nicht auf einem mehrheitlichen Konsens der Leitlinienarbeitsgruppe. Die Medikation kann analog zur Medikation im Stadium III erfolgen. Dabei gehören FOLFOX, UFT+LV, Fluoropyrimidine und 5-FU/LV zur primären Wahl. Auf FLOX soll auf Grund seiner negativen toxischen Eigenschaften verzichtet werden. Es wird dazu aufgefordert, die Patienten in klinische Studien einzubringen. Eine Radiotherapie wird ausgeschlossen. [146]

Die amerikanische Leitlinie gibt für das Stadium II a ohne Risikofaktoren folgende Optionen an: Die Beteiligung der Patienten an einer klinischen Studie, die reine Überwachung der Patienten ohne adjuvante Therapie oder die Erwägung einer adjuvanten Therapie mit Capecitabin oder dem 5-FU/LV-Schema. Von der FOLFOX-Therapie wird ohne vorhandene High-Risk-Faktoren abgeraten. [105]

Gemäß der kanadischen Leitlinie ist der regelmäßige Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie für alle Patienten mit einem Stadium II-Kolonkarzinom nicht indiziert. Ohne vorhandene High-Risk-Faktoren solle keine adjuvante Chemotherapie erfolgen. Die Teilnahme der Patienten an klinischen Studien solle gefördert werden. [70]

In der neuseeländischen Leitlinie wird dazu geraten, in jedem Fall eines kurativ resezierten Kolonkarzinoms eine adjuvante Therapie in Betracht zu ziehen. Da diese Empfehlung lediglich auf den Erfahrungen der neuseeländischen Leitlinienarbeitsgruppe und nicht auf einer wissenschaftlichen Grundlage basiert, wird dies in der Tabelle als Therapieoption gewertet. Im Falle einer adjuvanten Monochemotherapie ist die Auswahl zwischen Capecitabin oder 5-FU/FS indiziert. Ein ausdrücklicher Hinweis, dass diese Empfehlungen für das Stadium II a gelten, ist nicht vorhanden. Jedoch wird die Empfehlung für das Stadium III gesondert formuliert, wodurch die eben genannten Medikationen dem Stadium II a zugeordnet werden. [108]

Entsprechend der japanischen Leitlinie ist der Nutzen einer begleitenden Chemotherapie für das Stadium II nicht erwiesen. Somit sollte nicht routinemäßig für alle Patienten eine adjuvante Chemotherapie angeordnet werden. [148]

In der schottischen Leitlinie ist zu beachten, dass das Stadium II als T1-4, N0, M0 definiert wird. Somit wird das T1-2, N0, M0, welches sonst dem Stadium I entspricht, hier als Stadium II angesehen. Für die Therapie ohne vorhandene High-Risk-Faktoren wird keine Aussage getroffen. [133]

2.) Empfehlungen für das Stadium II a mit High-Risk-Faktoren

Tab. 5: Auswertung der Leitlinienempfehlungen für das Stadium II a mit High-Risk-Faktoren

Leitlinien / Therapieformen	DE	UK	NL	EU	ES	USA	CA	NZ	JP	SCO
primäre OP	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
adjuvante CT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Fluoropyrimidine	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FOLFOX	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FOLFOX 4	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
mFOLFOX 6	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FLOX	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
5-FU/FS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
UFT+LV	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CapeOx	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
adjuvante RT/RCT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
klin. Studie	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Leitlinien: **DE** = Deutschland; **CA** = Canada; **ES** = Spanien (España); **EU** = Europäische Union; **JP** = Japan; **NL** = Niederlande; **NZ** = New Zealand; **SCO** = Schottland; **UK** = United Kingdom; **USA** = United States of America
Therapieformen: **primäre OP** = primäre operative Resektion des Tumors; **CT** = Chemotherapie; **FOLFOX + FOLFOX 4 + mFOLFOX 6 + FLOX** = vier Schemata bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS) in Kombination mit Oxaliplatin. Diese unterscheiden sich in ihrer Dosierung und in ihrem zeitlichen Ablauf. [108][105]; **5-FU/FS** = 5-Fluorouracil + Folinsäure (meist Leucovorin); **UFT+LV** = Tegafur-Uracil plus Leucovorin [150]; **CapeOx** = Capecitabin plus Oxaliplatin [105]; **RT/RCT** = Radio- oder Radiochemotherapie; **klin. Studie** = Einbringung der Patienten in klinisch überwachte Studien
Farbkodierung (entspricht der Empfehlungen der Leitlinien): ●**(grün)** = Therapie wird empfohlen; ●**(orange)** = Therapie kann durchgeführt werden; ●**(rot)** = Therapie wird nicht empfohlen; ●**(schwarz)** = zu dieser Therapie ist keine Empfehlung vorhanden

Entsprechend der deutschen Leitlinie wird für Patienten mit Risikofaktoren eine Chemotherapie nachdrücklich empfohlen, da diese Faktoren die Prognose ungünstig beeinflussen

können. Bezüglich der Medikation wird ausschließlich die Therapie mit Fluoropyrimidinen angegeben. Die Einbringung der Patienten in klinische Studien soll gefördert werden. [124]

Die britische Leitlinie empfiehlt eine adjuvante Chemotherapie im Falle vorliegender Risikofaktoren. Es wird auf die mangelnde wissenschaftliche Evidenz hingewiesen. Es wird angemerkt, dass Risikofaktoren maßgebende Kriterien für die nachfolgende Therapie sind, aber dass diese wiederum nicht nachgewiesen sind. Es sind keine Angaben zur Medikation enthalten. Von der Durchführung einer klinischen Studie wird abgeraten. [106]

Der niederländischen Leitlinie zufolge sollte eine begleitende Chemotherapie lediglich bei vorhandenen Risikofaktoren erfolgen. Dabei sind Therapien mit FOLFOX und Capecitabin (Fluoropyrimidin) indiziert. Bei komorbiden Patienten höheren Alters kann zwischen UFT+LV und Capecitabin gewählt werden. Die Schemata mit 5-FU sollen durch die vergleichbaren Therapien mit Capecitabin oder UFT+LV ersetzt werden, da diese, vor allem Capecitabin, günstigere Eigenschaften bezüglich toxischer Nebenwirkungen besitzen. [107]

In der europäischen Leitlinie wir das Stadium II a durch die geringere Tumorausbreitung in ein niedriges Risikolevel eingestuft. Somit gilt hier bezüglich der adjuvanten Therapie die Bewertung „nicht empfohlen“. Es wird darauf hingewiesen, die Patienten in klinische Studien einzubringen. [80]

In der spanischen Leitlinie gelten hier dieselben Empfehlungen wie für das Stadium II a ohne Risikofaktoren. Demnach kann zwischen reiner Observation und einer adjuvanten Chemotherapie entschieden werden. Die primäre Wahl der Medikation bilden FOLFOX, UFT+LV, Fluoropyrimidine und 5-FU/LV. Auf FLOX soll auf Grund seiner negativen toxischen Eigenschaften verzichtet werden. Es wird dazu aufgefordert, die Patienten in klinische Studien einzubringen. Eine Radiotherapie wird ausgeschlossen. [146]

Der amerikanischen Leitlinie zufolge kann bei High-Risk-Patienten im Stadium II a eine adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX, FLOX, 5-FU/LV(FS), CapeOx oder Capecitabin (Fluoropyrimidin) erfolgen. Ebenso besteht die Möglichkeit, den Krankheitsverlauf ohne zusätzliche adjuvante Therapie zu beobachten oder die Patienten im Verlauf klinischer Studien zu behandeln. [105]

Gemäß der kanadischen Leitlinie ist der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie lediglich bei einer High-Risk-Erkrankung indiziert. Der endgültige Entschluss sollte nach ausgiebiger Aufklärung der Patienten über jegliche einfließende Faktoren getroffen werden. In der adjuvanten Chemotherapie sollte dieselbe Medikation eingesetzt werden wie im Stadium III. Demnach werden das FOLFOX- oder das FLOX-Regime präferiert. Für Patienten, die für eine Oxaliplatin-haltige Therapie nicht geeignet sind, sollte entweder das Capecitabin (Fluoropyrimidin)- oder das 5-FU/LV(FS)-Schema angewendet werden. Die Teilnahme der Patienten an klinischen Studien soll gefördert werden. [70]

In der neuseeländischen Leitlinie wird dazu geraten, in jedem Fall eines kurativ resezierten Kolonkarzinoms eine adjuvante Therapie in Betracht zu ziehen. Bei High-Risk-Faktoren kann nach der Aufklärung des Patienten über die Vor- und Nachteile einer adjuvanten Chemotherapie diese in Erwägung gezogen werden. Im Falle einer adjuvanten Monochemotherapie soll zwischen Capecitabin oder 5-FU/FS gewählt werden. Ein ausdrücklicher Hinweis, dass sich diese Empfehlungen auf das Stadium II beziehen, ist nicht vorhanden. Da jedoch für das Stadium III eine gesonderte Empfehlung formuliert wird, wurden die eben genannten Medikationen dem Stadium II zugeordnet. [108]

Entsprechend der japanischen Leitlinie ist es indiziert, eine begleitende Chemotherapie für das Stadium II a mit Risikofaktoren in Betracht zu ziehen. Die empfohlenen Regime sind FOLFOX4, mFOLFOX6, 5-FU/FS, UFT+LV und Capecitabin (Fluoropyrimidin). [148]

In der schottischen Leitlinie ist zu beachten, dass das Stadium II als T1-4, N0, M0 definiert wird. Somit wird das T1-2, N0, M0, welches sonst als Stadium I bezeichnet wird, hier als Stadium II angesehen. In dieser Phase ist eine adjuvante Chemotherapie erwägenswert, allerdings unter Berücksichtigung der therapiebedingten Morbidität und Mortalität einerseits und der steigenden Rezidivgefahr bei vorhandenem T4-Tumor und weiteren Risikofaktoren andererseits. Es sind keine Angaben zur präferierten Medikationsart enthalten. [133]

3.) Empfehlungen für das Stadium II b

Tab. 6: Auswertung der Leitlinienempfehlungen für das Stadium II b

Leitlinien / Therapieformen	DE	UK	NL	EU	ES	USA	CA	NZ	JP	SCO
primäre OP	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
adjuvante CT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Fluoropyrimidine	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FOLFOX	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FOLFOX 4	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
mFOLFOX 6	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FLOX	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
5-FU/FS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
UFT+LV	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CapeOx	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
adjuvante RT/RCT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
klin. Sudie	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Leitlinien: **DE** = Deutschland; **CA** = Canada; **ES** = Spanien (España); **EU** = Europäische Union; **JP** = Japan; **NL** = Niederlande; **NZ** = New Zealand; **SCO** = Schottland; **UK** = United Kingdom; **USA** = United States of America
Therapieformen: **primäre OP** = primäre operative Resektion des Tumors; **CT** = Chemotherapie; **FOLFOX + FOLFOX 4 + mFOLFOX 6 + FLOX** = vier Schemata bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS) in Kombination mit Oxaliplatin. Diese unterscheiden sich in ihrer Dosierung und in ihrem zeitlichen Ablauf. [108][105]; **5-FU/FS** = 5-Fluorouracil + Folinsäure (meist Leucovorin); **UFT+LV** = Tegafur-Uracil plus Leucovorin [150]; **CapeOx** = Capecitabin plus Oxaliplatin [105]; **RT/RCT** = Radio- oder Radiochemotherapie; **klin. Studie** = Einbringung der Patienten in klinisch überwachte Studien
Farbkodierung (entspricht der Empfehlungen der Leitlinien): ●**(grün)** = Therapie wird empfohlen; ●**(orange)** = Therapie kann durchgeführt werden; ●**(rot)** = Therapie wird nicht empfohlen; ●**(schwarz)** = zu dieser Therapie ist keine Empfehlung vorhanden

Die Empfehlungen der deutschen, britischen, spanischen, kanadischen, neuseeländischen, japanischen und schottischen Leitlinie für das Stadium II b entsprechen denselben Empfehlungen wie für das Stadium II a mit Risikofaktoren. Dies ergibt insoweit Sinn, da das Stadium II b entsprechend seiner TNM-Definition (= T4, N0, M0), durch einen T4-Tumor definiert ist und somit in die Kategorie der High-Risk-Erkrankungen eingeordnet werden kann. Die europäische Leitlinie empfiehlt eine begleitende Chemotherapie im Stadium II

nur bei High-Risk-Faktoren. Das Stadium II b wird in ein höheres Risikolevel eingestuft als das Stadium II a. [80]

In der niederländischen Leitlinie wird im Stadium II b zusätzlich eine prä- oder postoperative Radio- oder Radiochemotherapie empfohlen, wodurch eine non-radikale Resektion eines T4-Tumors vermieden werden soll. [107] Ebenso empfiehlt die amerikanische Leitlinie im Falle von T4-Tumoren eine adjuvante Radiochemotherapie in Betracht zu ziehen. [105] Die spanische Leitlinie hingegen widerspricht dem Einsatz einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie. [146]

4.) Empfehlungen für das Stadium III a

Tab. 7: Auswertung der Leitlinienempfehlungen für das Stadium III a

Leitlinien / Therapieformen	DE	UK	NL	EU	ES	USA	CA	NZ	JP	SCO
primäre OP	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
adjuvante CT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Fluoropyrimidine	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FOLFOX	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FOLFOX 4	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
mFOLFOX 6	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FLOX	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
5-FU/FS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
UFT+LV	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CapeOx	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
adjuvante RT/RCT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
klin. Sudie	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Leitlinien: DE = Deutschland; **CA** = Canada; **ES** = Spanien (España); **EU** = Europäische Union; **JP** = Japan; **NL** = Niederlande; **NZ** = New Zealand; **SCO** = Schottland; **UK** = United Kingdom; **USA** = United States of America

Therapieformen: primäre OP = primäre operative Resektion des Tumors; **CT** = Chemotherapie; **FOLFOX + FOLFOX 4 + mFOLFOX 6 + FLOX** = vier Schemata bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS) in Kombination mit Oxaliplatin. Diese unterscheiden sich in ihrer Dosierung und in ihrem zeitlichen Ablauf. [108][105]; **5-FU/FS** = 5-Fluorouracil + Folinsäure (meist Leucovorin); **UFT+LV** = Tegafur-Uracil plus Leucovorin [150]; **CapeOx** = Capecitabin plus Oxaliplatin [105]; **RT/RCT** = Radio- oder Radiochemotherapie; **klin. Studie** = Einbringung der Patienten in klinisch überwachte Studien

Farbkodierung (entspricht der Empfehlungen der Leitlinien): ●**(grün)** = Therapie wird empfohlen; ●**(orange)** = Therapie kann durchgeführt werden; ●**(rot)** = Therapie wird nicht empfohlen; ●**(schwarz)** = zu dieser Therapie ist keine Empfehlung vorhanden

Im Stadium III a empfehlen alle Leitlinien einvernehmlich eine adjuvante Chemotherapie. In der niederländischen Leitlinie ist dies nicht explizit formuliert. Die Empfehlungen sind jedoch unter dem Titel „Adjuvant treatment after initial therapy“ zusammengefasst, sodass angenommen wird, dass dies auch in dieser Leitlinie als Voraussetzung gilt.

In der deutschen Leitlinie erhält eine Therapie der FOLFOX-Schemata den höchsten Empfehlungsgrad. Hierbei wird das FOLFOX 4-Regime als Option genannt. Bei Kontraindikation von Oxaliplatin sollte eine Therapie mit Fluoropyrimidinen eingesetzt werden. Dabei sollten orale Fluoropyrimidine präferiert werden. Von FLOX und UFT+LV wird abgeraten. Die Teilnahme an klinischen Studien sollte gefördert werden. [124]

Nach britischen Angaben sollen das FOLFOX-Regime oder die Therapie mit Capecitabin (Fluoropyrimidin) gewählt werden. [106]

Gleichermaßen werden in der niederländischen Leitlinie das FOLFOX-Konzept und Capecitabin (Fluoropyrimidin) empfohlen. Bei älteren und komorbiden Patienten können Capecitabine oder das UFT+LV-Schema angewandt werden. Therapiemethoden, die 5-FU enthalten, können wegen ihrer höheren Toxizität durch Capecitabine und UFT+LV ersetzt werden. [107]

Die europäische Leitlinie empfiehlt im Stadium III a eine adjuvante Therapie mit FOLFOX4 oder FLOX. Bei Unverträglichkeit gegenüber Oxaliplatin sollte auf die Therapien mit Fluoropyrimidinen oder 5-FU/FS ausgewichen werden. [80]

Entsprechend der spanischen Leitlinie sollten FOLFOX, UFT+LV, Capecitabine (Fluoropyrimidin) oder 5-FU/FS angewandt werden. Von der Therapie mit FLOX und einer adjuvanten Radiotherapie sollte abgesehen werden. [146]

Der amerikanischen Leitlinie zufolge sollte das FOLFOX-, CapeOx-, oder FLOX- Regime präferiert werden. Falls die Verwendung von Oxaliplatin nicht indiziert ist, sollte zwischen der Therapie mit Capecitabinen (Fluoropyrimidin) oder 5-FU/LV(FS) gewählt werden. Es wird angemerkt, dass die beste Versorgung aller Karzinome durch die Teilnahme der Patienten an klinischen Studien erreicht werden kann. [105]

Die kanadische Leitlinie empfiehlt das FOLFOX- oder FLOX-Regime. Bei Patienten, die keine oxaliplatinhaltige Therapie erhalten dürfen, sollte zwischen oralen Capecitabinen

oder dem 5-FU/LV-Schema gewählt werden. Die Teilnahme der Patienten an klinischen Studien sollte angestrebt werden. [70]

In der neuseeländischen Leitlinie wird im Stadium III a die Therapie mit FOLFOX präferiert. Im Falle einer Monotherapie sollten entweder Capecitabine oder 5-FU/LV eingesetzt werden. [108]

In der japanischen Leitlinie werden folgende Therapiearten empfohlen: Capecitabine, FOLFOX4, mFOLFOX6, 5-FU/LV und UFT+LV. [148]

In der schottischen Leitlinie wird angegeben, dass die Kombination aus Oxaliplatin und den Thymidylat-Synthase-Inhibitoren (=Capecitabine, 5-FU/FS) die präferierte Medikamentenkombination sein soll. Es wird jedoch angemerkt, dass die kombinierten Variationen toxischer seien. [133]

5.) Empfehlungen für die Stadien III b und III c

Tab. 8: Auswertung der Leitlinienempfehlungen für die Stadien III b und III c

Leitlinien / Therapieformen	DE	UK	NL	EU	ES	USA	CA	NZ	JP	SCO
primäre OP	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
adjuvante CT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Fluoropyrimidine	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FOLFOX	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FOLFOX 4	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
mFOLFOX 6	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
FLOX	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
5-FU/FS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
UFT+LV	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CapeOx	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
adjuvante RT/RCT	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
klin. Sudie	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Zu Tab. 8: Auswertung der Leitlinienempfehlungen für die Stadien III b und III c
Leitlinien: DE = Deutschland; **CA** = Canada; **ES** = Spanien (España); **EU** = Europäische Union; **JP** = Japan; **NL** = Niederlande; **NZ** = New Zealand; **SCO** = Schottland; **UK** = United Kingdom; **USA** = United States of America
Therapieformen: primäre OP = primäre operative Resektion des Tumors; **CT** = Chemotherapie; **FOLFOX + FOLFOX 4 + mFOLFOX 6 + FLOX** = vier Schemata bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS) in Kombination mit Oxaliplatin. Diese unterscheiden sich in ihrer Dosierung und in ihrem zeitlichen Ablauf. [108][105]; **5-FU/FS** = 5-Fluorouracil + Folinsäure (meist Leucovorin); **UFT+LV** = Tegafur-Uracil plus Leucovorin [150]; **CapeOx** = Capecitabin plus Oxaliplatin [105]; **RT/RCT** = Radio- oder Radiochemotherapie; **klin. Studie** = Einbringung der Patienten in klinisch überwachte Studien
Farbkodierung (entspricht der Empfehlungen der Leitlinien): •**(grün)** = Therapie wird empfohlen; •**(orange)** = Therapie kann durchgeführt werden; •**(rot)** = Therapie wird nicht empfohlen; •**(schwarz)** = zu dieser Therapie ist keine Empfehlung vorhanden

Die Empfehlungen für die Stadien III a, III b und III c sind nahezu identisch.

Lediglich die niederländische [107] und amerikanische Leitlinie [105] empfehlen im Falle eines T4-Tumors, also im Stadium III b und III c, eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie. Die spanische Leitlinie lehnt eine Strahlentherapie weiterhin ab. [107] [105] [146]

3.3 Bewertung der Homogenität der Empfehlungen

Für jedes Stadium wurden zwei Tabellen erstellt. Die erste Tabelle enthält die Auswertung der Leitlinienempfehlungen mit der zugehörigen Farbkodierung. Diese sind auf den Seiten 17 bis 27 zu finden (Tab. 4 bis 8). Die zweite Tabelle bewertet die Homogenität der Empfehlungen. Die Vorgehensweise wird im Kapitel 2.3 erläutert.

Die folgenden Tabellen stellen die numerische Aufteilung der verschiedenen Leitlinienempfehlungen für jede Therapieart dar. Somit kann verglichen werden, inwieweit die Empfehlungen im internationalen Vergleich übereinstimmen. In der Horizontalen werden die bereits erwähnten Therapiemöglichkeiten aufgelistet und in der Vertikalen wird die bereits bekannte Farbkodierung verwendet. In den Spalten sind die jeweiligen Anzahlen an Leitlinien zu finden, die sich für die jeweils entsprechende Empfehlung (entsprechend der Farbkodierung) aussprechen.

Wird für eine Therapieart in sieben oder mehr Leitlinien dieselbe Empfehlung ausgesprochen, so gilt dies als homogen. Sind jedoch weniger als sieben Leitlinien derselben Meinung, gilt dies als inhomogen. Sobald jedoch über sieben Leitlinien zu einer Therapie keine Empfehlung enthalten, gilt die Homogenität als nicht beurteilbar.

3.3.1 Bewertung der Homogenität der Empfehlungen für die Stadien II und III

1.) Bewertung der Homogenität der Empfehlungen für das Stadium II a ohne High-Risk-Faktoren

Tab. 9: Bewertung der Homogenität der Empfehlungen für das Stadium II a ohne High-Risk-Faktoren

Therapie-formen / Farbkodierung	primäre OP	adjuvante CT	Fluoropyrimidine	FOLFOX	FOLFOX 4	mFOLFOX 6	FLOX	5-FU/FS	UFT+LV	CapeOx	adjuvante RT/RCT	klin. Studie
●	10	0	4	1	0	0	0	3	1	0	0	4
●	0	4	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
●	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
●	0	2	6	8	10	10	9	7	9	10	9	4
Interpretation	+	−	−	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**	−

Therapieformen: primäre OP = primäre operative Resektion des Tumors; **CT** = Chemotherapie; **FOLFOX + FOLFOX 4 + mFOLFOX 6 + FLOX** = vier Schemata bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS) in Kombination mit Oxaliplatin. Diese unterscheiden sich in ihrer Dosierung und in ihrem zeitlichen Ablauf. [108][105]; **5-FU/FS** = 5-Fluorouracil + Folinsäure (meist Leucovorin); **UFT+LV** = Tegafur-Uracil plus Leucovorin [150]; **CapeOx** = Capecitabin plus Oxaliplatin [105]; **RT/RCT** = Radio- oder Radiochemotherapie; **klin. Studie** = Einbringung der Patienten in klinisch überwachte Studien
Farbkodierung (entspricht der Empfehlungen der Leitlinien): ●**(grün)** = Therapie wird empfohlen; ●**(rot)** = Therapie wird nicht empfohlen; ●**(orange)** = Therapie kann durchgeführt werden; ●**(schwarz)** = zu dieser Therapie ist keine Empfehlung vorhanden
Interpretation: + = homogene Empfehlungen; − = nicht homogene Empfehlungen; **n.b.** = nicht beurteilbar

Die Darstellung in dieser Tabelle verdeutlicht die Homogenität bezüglich des primären operativen Eingriffes. Zehn von zehn Leitlinien empfehlen eine primäre Operation. Die Empfehlungen bezüglich der adjuvanten Chemotherapie hingegen sind inhomogen. Vier Leitlinien empfehlen keine weiterführende Therapie, weitere vier Leitlinien geben dies als Option an und in zwei Leitlinien wird keine Aussage getroffen. Ebenso gelten die Empfehlungen bezüglich der Fluoropyrimidintherapie als inhomogen. Vier Leitlinien empfehlen diese Therapie und sechs Leilinien enthalten diesbezüglich keine Empfehlung.

Nicht beurteilbar sind die Empfehlungen bezüglich der Therapien mit FOLFOX, FOLFOX 4, mFOLFOX 6, FLOX, 5-FU/FS, UFT+LV, CapeOx und der adjuvanten Radiotherapie/Radiochemotherapie. In diesen Fällen haben mehr als sieben Leitlinien keine Empfehlung abgegeben.

Die Einbringung der Patienten in klinische Studien wird von vier Leitlinien befürwortet, von einer Leitlinie abgelehnt, von einer weiteren Leitlinie als Option aufgeführt und weitere vier Leitlinien enthalten hierzu keine Angaben. Dies wird somit als nicht homogen gewertet.

2.) Bewertung der Homogenität der Empfehlungen für das Stadium II a mit High-Risk-Faktoren

Tab. 10: Bewertung der Homogenität der Empfehlungen für das Stadium II a mit High-Risk-Faktoren

Therapieformen / Farbkodierung	primäre OP	adjuvante CT	Fluoropyrimidine	FOLFOX	FOLFOX 4	mFOLFOX 6	FLOX	5-FU/FS	UFT+LV	CapeOx	adjuvante RT/RCT	klin. Studie
•	10	4	6	4	1	1	2	4	2	1	0	4
•	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
•	0	5	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1
•	0	0	3	6	9	9	7	4	7	9	9	4
Interpretation	+	−	−	−	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**	−	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**	−

Therapieformen: primäre OP = primäre operative Resektion des Tumors; **CT** = Chemotherapie; **FOLFOX + FOLFOX 4 + mFOLFOX 6 + FLOX** = vier Schemata bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS) in Kombination mit Oxaliplatin. Diese unterscheiden sich in ihrer Dosierung und in ihrem zeitlichen Ablauf. [108][105]; **5-FU/FS** = 5-Fluorouracil + Folinsäure (meist Leucovorin); **UFT+LV** = Tegafur-Uracil plus Leucovorin [150]; **CapeOx** = Capecitabin plus Oxaliplatin [105]; **RT/RCT** = Radio- oder Radiochemotherapie; **klin. Studie** = Einbringung der Patienten in klinisch überwachte Studien
Farbkodierung (entspricht der Empfehlungen der Leitlinien): •**(grün)** = Therapie wird empfohlen; •**(rot)** = Therapie wird nicht empfohlen; •**(orange)** = Therapie kann durchgeführt werden; •**(schwarz)** = zu dieser Therapie ist keine Empfehlung vorhanden
Interpretation: + = homogene Empfehlungen; − = nicht homogene Empfehlungen; **n.b.** = nicht beurteilbar

Ebenso wie im Stadium II a ohne High-Risk-Faktoren stimmen die Empfehlungen bezüglich des primären operativen Eingriffs überein. Nicht homogen sind die Empfehlungen

bezüglich der adjuvanten Chemotherapie (vier Leitlinien sprechen eine Empfehlung aus, eine Leitlinie empfiehlt dies nicht und fünf Leitlinien geben dies als Möglichkeit an), bezüglich der Medikation mit Fluoropyrimidinen (sechs Empfehlungen, eine Erwägung, drei Leitlinien ohne Angaben), bezüglich der Medikation mit FOLFOX (vier Empfehlungen und sechs Leitlinien enthalten keine Angaben), bezüglich der Medikation mit 5-FU/FS (vier Empfehlungen, eine Ablehnung, eine Erwägung, vier Leitlinien ohne Äußerungen) und der Betreuung der Patienten innerhalb klinischer Studien (vier Empfehlungen, eine Ablehnung, eine Erwägung, vier Leitlinien ohne Angaben).

Nicht beurteilbar sind die Empfehlungen für die Therapie mit FOLFOX 4, mFOLFOX 6, FLOX, UFT+LV, CapeOx und der adjuvanten Radiotherapie/Radiochemotherapie. In diesen Fällen enthalten sieben oder mehr Leitlinien keine Angaben.

3.) Bewertung der Homogenität der Empfehlungen für das Stadium II b

Tab. 11: Bewertung der Homogenität der Empfehlungen für das Stadium II b

Therapie-formen / Farbkodierung	primäre OP	adjuvante CT	Fluoropyrimidine	FOLFOX	FOLFOX 4	mFOLFOX 6	FLOX	5-FU/FS	UFT+LV	CapeOx	adjuvante RT/RCT	klin. Studie
●	10	5	6	4	1	1	2	4	2	1	1	4
●	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
●	0	5	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1
●	0	0	3	6	9	9	7	4	7	9	7	4
Interpretation	+	−	−	−	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**	−	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**	−

Therapieformen: primäre OP = primäre operative Resektion des Tumors; **CT** = Chemotherapie; **FOLFOX + FOLFOX 4 + mFOLFOX 6 + FLOX** = vier Schemata bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS) in Kombination mit Oxaliplatin. Diese unterscheiden sich in ihrer Dosierung und in ihrem zeitlichen Ablauf. [108][105]; **5-FU/FS** = 5-Fluorouracil + Folinsäure (meist Leucovorin); **UFT+LV** = Tegafur-Uracil plus Leucovorin [150]; **CapeOx** = Capecitabin plus Oxaliplatin [105]; **RT/RCT** = Radio- oder Radiochemotherapie; **klin. Studie** = Einbringung der Patienten in klinisch überwachte Studien

Farbkodierung (entspricht der Empfehlungen der Leitlinien): ●**(grün)** = Therapie wird empfohlen; ●**(rot)** = Therapie wird nicht empfohlen; ●**(orange)** = Therapie kann durchgeführt werden; ●**(schwarz)** = zu dieser Therapie ist keine Empfehlung vorhanden

Interpretation: + = homogene Empfehlungen; − = nicht homogene Empfehlungen; **n.b.** = nicht beurteilbar

Nicht homogen sind die Empfehlungen für die adjuvante Chemotherapie (fünf Empfehlungen, fünf Leitlinien geben dies als Option an), für die Medikation mit Fluoropyrimidinen (sechs Empfehlungen, eine Leitlinie gibt dies als Option an, drei Leitlinien enthalten keine Angaben), für die Medikation mit FOLFOX (vier Empfehlungen, sechs Leitlinien ohne Angaben), der Medikation mit 5-FU/FS (vier Empfehlungen, eine Ablehnung, eine Erwägung, vier Leitlinien enthalten keine Angabe) und der Einbringung der Patienten in klinische Studien (vier Empfehlungen, eine Ablehnung, eine Erwägung, vier Leitlinien ohne Aussage).

Die Empfehlungen zum primären operativen Eingriff sind homogen (zehn Leitlinien empfehlen dies).

Die Empfehlungen zu den Therapien mit FOLFOX 4, mFOLFOX 6, FLOX, UFT+LV, CapeOx und der adjuvanten Radiotherapie/Radiochemotherapie sind nicht beurteilbar.

4.) Bewertung der Homogenität der Empfehlungen für das Stadium III a

Tab. 12: Bewertung der Homogenität der Empfehlungen für das Stadium III a

Therapie-formen / Farbkodierung	primäre OP	adjuvante CT	Fluoropyrimidine	FOLFOX	FOLFOX 4	mFOLFOX 6	FLOX	5-FU/FS	UFT+LV	CapeOx	adjuvante RT/RCT	klin. Studie
●	10	10	4	8	3	1	3	2	2	2	0	3
●	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	1	0
●	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0
●	0	0	1	2	7	9	5	3	6	8	9	7
Interpretation	+	+	−	+	**n.b.**	**n.b.**	−	−	−	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**

Therapieformen: primäre OP = primäre operative Resektion des Tumors; **CT** = Chemotherapie; **FOLFOX + FOLFOX 4 + mFOLFOX 6 + FLOX** = vier Schemata bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS) in Kombination mit Oxaliplatin. Diese unterscheiden sich in ihrer Dosierung und in ihrem zeitlichen Ablauf. [108][105]; **5-FU/FS** = 5-Fluorouracil + Folinsäure (meist Leucovorin); **UFT+LV** = Tegafur-Uracil plus Leucovorin [150]; **CapeOx** = Capecitabin plus Oxaliplatin [105]; **RT/RCT** = Radio- oder Radiochemotherapie; **klin. Studie** = Einbringung der Patienten in klinisch überwachte Studien

Farbkodierung (entspricht der Empfehlungen der Leitlinien): ●**(grün)** = Therapie wird empfohlen; ●**(rot)** = Therapie wird nicht empfohlen; ●**(orange)** = Therapie kann durchgeführt werden; ●**(schwarz)** = zu dieser Therapie ist keine Empfehlung vorhanden

Interpretation: + = homogene Empfehlungen; − = nicht homogene Empfehlungen; **n.b.** = nicht beurteilbar

Keine Homogenität besteht bezüglich der Medikation mit Fluoropyrimidinen (vier Empfehlungen, fünf Erwägungen, eine Leitlinie ohne Angaben), mit FLOX (drei Empfehlungen, zwei Ablehnungen, fünf Leitlinien ohne Angaben), mit 5-FU/FS (zwei Empfehlungen, eine Ablehnung, vier Erwägungen, drei Leitlinien ohne Angaben) und mit UFT+LV (zwei Empfehlungen, eine Ablehnung, eine Erwägung, sechs Leitlinien ohne Aussage).

Homogenität besteht hinsichtlich der primären Operation, der adjuvanten Chemotherapie und der Medikation mit FOLFOX.

Nicht beurteilbar sind die Empfehlungen zur Therapie mit FOLFOX 4, mFOLFOX 6, CapeOx, der adjuvanten Radiotherapie/Radiochemotherapie und der Einbringung der Patienten in klinische Studien.

5.) Bewertung der Homogenität der Empfehlungen für die Stadien III b und III c

Tab. 13: Bewertung der Homogenität der Empfehlungen für die Stadien III b und III c

Therapie-formen / Farbkodierung	primäre OP	adjuvante CT	Fluoropyrimidine	FOLFOX	FOLFOX 4	mFOLFOX 6	FLOX	5-FU/FS	UFT+LV	CapeOx	adjuvante RT/RCT	klin. Studie
•	10	10	4	8	3	1	3	2	2	2	2	3
•	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	1	0
•	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0
•	0	0	1	2	7	9	5	3	6	8	7	7
Interpretation	+	+	−	+	**n.b.**	**n.b.**	−	−	−	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**

Therapieformen: primäre OP = primäre operative Resektion des Tumors; **CT** = Chemotherapie; **FOLFOX + FOLFOX 4 + mFOLFOX 6 + FLOX** = vier Schemata bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FS) in Kombination mit Oxaliplatin. Diese unterscheiden sich in ihrer Dosierung und in ihrem zeitlichen Ablauf. [108][105]; **5-FU/FS** = 5-Fluorouracil + Folinsäure (meist Leucovorin); **UFT+LV** = Tegafur-Uracil plus Leucovorin [150]; **CapeOx** = Capecitabin plus Oxaliplatin [105]; **RT/RCT** = Radio- oder Radiochemotherapie; **klin. Studie** = Einbringung der Patienten in klinisch überwachte Studien
Farbkodierung (entspricht der Empfehlungen der Leitlinien): •**(grün)** = Therapie wird empfohlen; •**(rot)** = Therapie wird nicht empfohlen; •**(orange)** = Therapie kann durchgeführt werden; •**(schwarz)** = zu dieser Therapie ist keine Empfehlung vorhanden
Interpretation: + = homogene Empfehlungen; − = nicht homogene Empfehlungen; **n.b.** = nicht beurteilbar

Die Bewertung der Homogenität der Empfehlungen ist identisch mit derjenigen für das Stadium III a. Demnach können die Empfehlungen zum primären operativen Eingriff, zur adjuvanten Chemotherapie und zur Therapie mit FOLFOX als homogen betrachtet werden. Nicht homogen sind die Empfehlungen zur Therapie mit Fluoropyrimidinen, zur Therapie mit FLOX, zur Therapie mit 5-FU/FS und zur Therapie mit UFT+LV.
Nicht beurteilbar sind die Empfehlungen zu FOLFOX 4, mFOLFOX 6, CapeOx der adjuvanten Radiotherapie/Radiochemotherapie und der Einbringung der Patienten in klinische Studien.
Lediglich die Empfehlungen bezüglich der adjuvanten Radiotherapie/Radiochemotherapie haben sich geändert (zwei Empfehlungen, eine Ablehnung, sieben Leilinien ohne Angaben). Dies hat jedoch keine Auswirkung auf die Bewertung der Homogenität.

3.4 „High-Risk“ - Definitionen

In jeder Leitlinie werden in Bezug auf das Stadium II a Faktoren genannt, bei deren Vorliegen der Patient der „High-Risk“- Kategorie zugeordnet wird. Diese Einteilung beeinflusst den weiteren Therapieverlauf entscheidend. Es besteht keine allgemeine Einstimmigkeit in der Definition dieser Faktoren. Um eine Übersicht zu schaffen und die Definitionen untereinander vergleichen zu können, sind diese nachfolgend in einer Tabelle aufgelistet.

Tab. 14: Darstellung der „High-Risk“-Faktoren

High-Risk-Faktoren / Leitlinien	T4-Tumor	Obstruktion und/oder Perforation	schwacher Tumordifferenzierungsgrad	Anzahl untersuchter LK zu gering	Mindestanzahl zu untersuchender LK	lymphat., vaskul., perineur. Invasion	pos. Resektionsrand	hohes präop. CEA-Level
DE	•	•	•	•	<12	•	•	•
UK	•	•	•	•	k.A.	•	•	•
NL	•	•	•	•	<10	•	•	•
EU	•	•	•	•	<12	•	•	•
ES	•	•	•	•	<12	•	•	•
USA	•	•	•	•	<12	•	•	•
CA	•	•	•	•	<12	•	•	•
NZ	•	•	•	•	<10	•	•	•
JP	•	•	•	•	k.A.	•	•	•
SCO	•	•	•	•	k.A.	•	•	•

High-Risk-Faktoren: **LK** = Lymphknoten; **lymphat., vaskul. oder perineur. Invasion** = lymphatische, vaskuläre oder perineurale Invasion; **pos. Resektionsrand** = positiver Resektionsrand; **hohes präop. CEA-Level** = hohes präoperatives karzinoembryonales Antigen-Level (Carcinoembryonic Antigen); **k. A.** = keine Angabe

Leitlinien: **DE** = Deutschland; **CA** = Canada; **ES** = Spanien (España); **EU** = Europäische Union; **JP** = Japan; **NL** = Niederlande; **NZ** = New Zealand; **SCO** = Schottland; **UK** = United Kingdom; **USA** = United States of America

Farbkodierung (entspricht der Empfehlungen der Leitlinien)**:** •**(grün)** = dieser Faktor ist in der Definition enthalten; •**(schwarz)** = dieser Faktor ist nicht in der Definition enthalten

Gemäß der Definition der deutschen Leitlinie besteht ein „High-Risk“ im Falle folgender Eigenschaften: „[…] T4-Tumor, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering […]“. [124, S. 134] Eine Operation unter Notfallbedingungen besteht bei „[…] Ileus, Tumorperforation oder Darmperforation bei stenosierendem Tumor […].“ [124, S. 119] Die Studienlage hinsichtlich der genauen Anzahl an zu untersuchenden Lymphknoten ist laut deutscher Leitlinie nicht einheitlich. Expertenmeinungen nach sollte eine Mindestanzahl von zwölf Lymphknoten verlangt werden. Es wird auf den Themenkomplex „Chirurgie“ der Leitlinie hingewiesen, in dem angegeben wird, zwölf und mehr Lymphknoten zu entfernen und zu untersuchen. Von der Berücksichtigung weiterer Faktoren, wie z. B. des CEA-Spiegels, des Differenzierungsgrades des Tumors und der Lymph- und Blutgefäßinvasion wird momentan abgeraten. [124]

Die britische Leitlinie erläutert den Begriff „High-Risk“ wie folgt: T4-Tumor, obstruktiver Tumor, schwacher Tumordifferenzierungsgrad, zu geringe Anzahl untersuchter Lymphknoten und vaskuläre und perineurale Invasion. Die minimal erforderliche Anzahl der zu untersuchenden Lymphknoten wird nicht definiert. [106]

Die niederländische Leitlinie erachtet einen T4-Tumor, eine Perforation oder Obstruktion des Darmes, einen schwachen Tumordifferenzierungsgrad, die Untersuchung von weniger als zehn Lymphknoten und die vaskuläre Invasion als maßgebende Kriterien für die Zuordnung in die High-Risk-Kategorie. [107]

Nach der Definition der europäischen Leitlinie sollten der schwache Differenzierungsgrad, unter zwölf untersuchte Lymphknoten, vaskuläre oder lymphatische oder perineurale Invasion, T4-Tumor und Obstruktion oder Perforation des Tumors berücksichtigt werden. [80]

Allein in der spanischen Leitlinie sind alle Faktoren der High-Risk-Definition enthalten: T4-Tumor, Tumorobstruktion und/oder Perforation, geringer Tumordifferenzierungsgrad, weniger als zwölf untersuchte Lymphknoten, lymphatische, vaskuläre, perineurale Invasion, positiver Resektionsrand und hohes präoperatives CEA-Level. [146]

Nach Angaben der amerikanischen Leitlinie orientiert sich die High-Risk-Einteilung am Bestehen eines T4-Tumores, eines schwachen Tumordifferenzierungsgrades, einer lymphatischen, perineuralen und vaskulären Invasion, einer vorhandenen Obstruktion oder

Perforation des Darmes, eines positiven oder undefinierten Resektionsrandes und an weniger als zwölf resezierten Lymphknoten. [105]

Die kanadische Interpretation der High-Risk-Kategorie enthält folgende Faktoren: T4-Tumor, Tumorperforation, ein histologisch geringer Tumordifferenzierungsgrad und weniger als zwölf entnommene Lymphknoten. Dies sind neben vielen anderen Symptomen diejenigen, welche die Abwägung des weiteren Therapieverlaufes rechtfertigen. [70]

Die neuseeländische Leitlinie stimmt in ihrer Definition mit der niederländischen Leitlinie überein (s. Tab. 14). [108]

Die japanische Leitlinie erwähnt lediglich, dass die Gefahr eines Rezidives in den höheren Stadien steigt. Eine genaue Definition der High-Risk-Faktoren ist jedoch nicht gegeben. [148]

Auch die schottische Leitlinie enthält keine strikte Definition. Bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie sollten Faktoren berücksichtigt werden, die das Rezidivrisiko erhöhen. Diese sind ein vorhandener T4-Tumor und die vaskuläre Invasion. [148]

3.5 Darlegung wissenschaftlicher Evidenzen

Es ergaben sich Differenzen in den Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des Kolonkarzinomes. Insbesondere in den Empfehlungen für das Stadium II, in der Definition der High-Risk-Kriterien und teilweise in den Empfehlungen für das Stadium III. Solche Empfehlungen beruhen auf wissenschaftlichen Studien, die bei der Erstellung einer Leitlinie eine bedeutende Komponente ausmachen. Durch international unterschiedliche Selektion und Interpretation dieser Evidenzen können sich solche Differenzen entwickeln (vgl. Kapitel 1.1.1).

Es wird angenommen, dass dieser Sachverhalt auf die in dieser Arbeit untersuchten Leitlinien projiziert werden kann. Aus diesem Grund habe ich dieses Kapitel dem Vergleich der verwendeten Publikationen gewidmet.
Dabei gelten die obigen Tabellen, die die Empfehlungen der Leitlinien vergleichen, als Orientierung. Ich habe mich dabei lediglich auf diejenigen Therapiearten fokussiert, die

von den Leitlinien widersprüchlich bewertet werden. Das bedeutet also, nur wenn eine Therapie von der Leitlinie x empfohlen (grüner Punkt „•“) oder als Option (orangener Punkt „•“) angegeben wird und von der Leitlinie y abgelehnt (roter Punkt „•“) wird, werden die dabei angegebenen Studien in diesem Kapitel untersucht. Wenn aber die Leitlinie x eine Therapieart empfiehlt (grüner Kreis „•“) und die Leitlinie y dieselbe als Möglichkeit angibt (orangener Kreis „•“), wird dies nicht untersucht, da in diesem Fall die Widersprüchlichkeit nicht sehr signifikant ist. Zudem würde dies den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Der nachstehende Abschnitt ist folgendermaßen aufgebaut: Die durchnummerierten Kapitel enthalten die Therapieart und das Stadium, um das es sich handelt. Zu diesen Kapiteln sind die jeweiligen Länder mit ihren zugehörigen Empfehlungen in Klammern aufgeführt (empfohlen = „•“; optional = „•“; abgelehnt = „•“). Daraufhin folgen Zitate aus den jeweiligen Leitlinien. Diese sind durch kursive Schriftart hervorgehoben. Nach jedem Zitat werden die zu den Empfehlungen angegebenen Publikationen und deren eventuell genannte Interpretationen durch die Leitlinien aufgelistet.

3.5.1 Adjuvante Chemotherapie in den Stadien II und III

1.) Adjuvante Chemotherapie im Stadium II a ohne High-Risk-Faktoren

Deutschland (•): *„Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.“* [124, S. 133]

- Figueredo, A. et al. 1997 [38], IMPACT B2 1999 [67], Mamounas, E. et al. 1999 [90], Benson 3rd A. B. et al. 2004 [9].
  Diese Studienergebnisse zeigten keinen signifikanten Überlebensvorteil durch eine postoperative adjuvante Chemotherapie.
- Gill, S. et al. 2004 [48].
  Der Vergleich zwischen einer adjuvanten Chemotherapie und einem alleinigen operativen Eingriff hat in dieser Studie nur einen Vorteil für das krankheitsfreie 5-Jahresüberleben aber nicht für das 5-Jahres-Gesamtüberleben ergeben. Es wird angemerkt, dass diese Studie Ungenauigkeiten aufweist.
- Quasar Collaborative Group 2007 [125].

Diese Studienergebnisse zeigten in der Therapiegruppe ein signifikant geringeres relatives Todesrisiko jedweder Ursache. Auch diese Studie weist methodische Schwächen auf.

- Moertel, C. G. et al. 1995 [99], Taal, B. G. et al. 2001 [136], Schrag, D. et al. 2002 [131].
  Diese Studien dokumentieren keinen obligaten Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie.
- O´Connell, M. J. et al. 1997 [110].
  Diese Studie ergibt bei High-Risk-Faktoren keinen Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Operation.

Weiterhin wird erklärt, dass keine prospektiven Daten existieren, die den Zusammenhang der aufgezeigten Risikocharakteristika und den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie aufzeigen würden. [124]

Niederlande (•): Für die Therapie ohne High-Risk-Faktoren ist keine eindeutige Empfehlung vorhanden.

„[...] adjuvant chemotherapy should not be considered standard for all patients with stage II disease.“ [107, S. 24]

„[...] the absolute benefit of adjuvant chemotherapy is limited in stage II disease [...]“. [107, S. 23]

- IMPACT B2 1999 [67].
  Diese Studienergebnisse ergaben durch eine adjuvante Chemotherapie im Stadium II eine Verbesserung im krankheitsfreien- und 5-Jahres-Überleben.
- Figueredo, A. et al. 2004 [39].
  Diese Publikation kann keinen Unterschied im Stadium II mit oder ohne adjuvanter Chemotherapie nachweisen. Zudem sind Schwächen hinsichtlich heterogener Therapiemethoden vorhanden.
- Gill, S. et al. 2004. [48].
  Diese Studie analysiert den Zusammenhang zwischen krankheitsfreiem Gesamtüberleben und der Anzahl positiver Lymphknoten.
- Mamounas, E. et al. 1999 [90].

Diese Studie liefert den Nachweis eines Therapieeffektes im Stadium II. Die relative Risikosenkung der Mortalität ist für das Stadium II größer als für das Stadium III.

Europäische Union (•): Auch in dieser Leitlinie ist die Empfehlung bezüglich der adjuvanten Chemotherapie im Stadium II a ohne High-Risk-Faktoren nicht explizit formuliert. Dass diese nicht indiziert ist, lässt sich jedoch aus folgendem Zitat entnehmen: *„Adjuvant treatment is recommended for stage III and 'high- risk' stage II patients [...]."* [80, S. v72].

Es werden keine Studien genannt.

Spanien (•): *„In the absence of the majority consensus within the working group, postoperative follow-up based on either observation only or adjuvant chemotherapy is recommended for stage II colon cancer."* [146, S. 192]

- Chau, I. et al. 2005 [17], Goldberg, R. M. et al. 2006 [50], Haller, D. G. et al. 2005 [58], De Placido, S. et al. 2005 [32], Tyagi, P. 2005 [142], Mosolits, S. et al. 2005 [103], Nordlinger, B. et al. 2005 [109], Hartung, G. et al. 2005 [60], Poplin, E. A. et al. 2005 [118], Smith, R. E. et al. 2004 [134], Andre, T. et al. 2004 [2], Labianca, R. et al. 2004 [79], Quasar Collaborative Group 2007 [125], Lembersky, B.C. et al. 2006 [87], Mamounas, E. et al. 1999 [90], Moertel, C.G. et al. 1995 [99], IMPACT B2 1999 [67], IMPACT B2 199 J. et al. 2006 [111], Figueredo, A. et al. 2004 [39].
  Es gibt viele Studien bezüglich der adjuvanten Chemotherapie im Stadium II, deren Resultate sich jedoch widersprechen. Eine Optimierung des krankheitsfreien- und des Gesamtüberlebens wird in manchen, aber nicht in allen Studien dokumentiert.
- Figueredo, A. et al. 2004 [39].
  Diese Studie findet keinen positiven Einfluss einer adjuvanten Chemotherapie.
- Quasar Collaborative Group 2007 [125].
  Diese Studie liefert Ergebnisse, die für eine adjuvante Chemotherapie sprechen.

USA (•): *„ Patients with low-risk stage II disease can be enrolled in a clinical trial, observed without adjuvant therapy, or considered for capecitabine or 5-FU/leucovorin (LV)."* [105, S. MS 9]

- IMPACT 1995 [66], IMPACT B2 1999 [67], Gill, S. et al. 2004 [48].

Diese Studien haben Patienten in den Stadien II und III verglichen, die entweder nur operativ oder operativ mit begleitender Chemotherapie behandelt wurden. Der größte Fortschritt wird für das Stadium III dokumentiert.

- Schrag, D. et al. 2002 [131], O´Connor, E. S. et al. 2011 [112].
  Diese Studie ergibt keinen Benefit einer adjuvanten Therapie im Stadium II.
- Quasar Collaborative Group 2007 [125], Wu, X. et al. 2012 [160].
  Diese Publikationen demonstrieren positive Auswirkungen einer adjuvanten Chemotherapie für Patienten im Stadium II.
- Hutchins, G. et al. 2011 [65].
  Diese Studie beinhaltet Patienten, bei denen weniger als zwölf Lymphknoten untersucht wurden und die somit in die High-Risk-Kategorie eingeordnet wurden. Diese profitierten aus einer adjuvanten Therapie.
- Benson 3rd A. B. et al. 2004 [9].
  Dieser Studie nach entspricht der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium III einer indirekten Evidenz, die deren Nutzen für das Stadium II beweist. Dies trifft vor allem bei „High-Risk"-Faktoren zu.

Kanada (•): *„The routine use of adjuvant chemotherapy for all patients with stage II colon cancer is not recommended."* [70, Recommendations S. 1]

- Gray, B. N. et al. 1987 [52], Hafstrom, L. et al. 1990 [54], Francini, G. et al. 1994 [41], Moertel, C. G. et al. 1995 [99], Moertel, C. G. et al. 1995 [100], Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan, 1995 [20], Zaniboni, A. et al. 1998 [165], Quasar Collaborative Group 2007 [125], Watanabe, M. et al. 2006 [147], Schippinger, W. et al. 2007 [129], Hamaguchi, T. et al. 2007 [59]. Es werden mehrere Publikationen herangezogen, die einen Vergleich zwischen einer fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie und einer reinen Beobachtung bei Patienten im Stadium II und III anstellen. Wie diese Studien interpretiert werden, wird jedoch nicht genannt.
- Windle, R. et al. 1987 [155], Panettiere, F. J. et al. 1988 [116], Wolmark, N. et al. 1988 [157], Smith, R. E. et al. 2004 [134], Laurie, J. A. et al. 1989 [83], Marangolo, M. et al. 1989 [91], Ito, K. et al. 1996 [68], O´Connell, M. J. et al. 1997 [110],

Laffer, U. et al. 1998 [81], Taal, B. G. et al. 2001 [136], Kato, T. et al. 2002 [72], McDermott, U. et al. 2003 [95].

Diese Publikationen wurden weiterhin ohne zusätzliche Erklärungen angegeben.

Neuseeland (•): *„The Guideline Development Team [...] decided that all people with colon cancer should be considered for adjuvant therapy on a case-by-case basis [...]“.* [108, S. 49]

- Figueredo, A. et al. 2004 [39], Figueredo, A. et al. 2008 [40], Gill, S. et al. 2004 [48].

  Diese drei Publikationen vergleichen zwischen einer adjuvanten Chemotherapie und einer rein operativen Behandlung im Stadium II. Es konnten keine Vorteile für die chemotherapeutische Behandlung nachgewiesen werden.
- Glimelius, B. et al. 2005 [49], Schippinger, W. et al. 2007 [129], Dahl, O. et al. 2009 [28].

  Diese Publikationen konnten keinen oder nur einen geringen Unterschied zwischen der Behandlung mit und ohne adjuvante Chemotherapie nachweisen.
- Quasar Collaborative Group 2007 [125].

  Diese Studie dokumentiert einen marginalen Benefit im krankheitsfreien Überleben und im Gesamtüberleben bei chemotherapeutisch behandelten Patienten.
- Gill, S. et al. 2004 [48], Smith, R. E. et al. 2004 [134].

  Diese Studien dokumentieren die Auswirkungen einer Chemotherapie in den Stadien II und III. Sie ergeben signifikante Vorteile.

Japan (•): *„The usefulness of postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer has not been proven, and it is not appropriate to routinely administer adjuvant chemotherapy to all patients with stage II colorectal cancer.”* [148, S. 25]

Es sind keine Literaturangaben vorhanden.

Der Vergleich der wissenschaftlichen Evidenzen zeigt die Verschiedenartigkeit in deren Auswahl. Oftmals wird auf die mangelhafte Durchführung und Rahmenbedingungen der Studien hingewiesen, was eine Empfehlungsformulierung auf gesicherter wissenschaftlicher Basis somit nicht ermöglicht. Zum Beispiel gibt die deutsche Leitlinie Ungenauigkeiten in der Studie von Gill, S. et al. 2004 [48] an. Um sich mit diesem Zustand zu arrangie-

ren, wird in vielen Leitlinien auf die ausführliche Aufklärung der Patienten über jegliche Vorteile und Risiken und deren Einbeziehung in die Entscheidungsfindung hingewiesen. Der Mangel an wissenschaftlichen Evidenzen spiegelt sich beispielsweise in der deutschen Leitlinie wieder, die vorwiegend Quellen angibt, die den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium II nicht bestätigen. Dennoch wird diese empfohlen.

Die spanische Leitlinie weist darauf hin, dass die Empfehlung für das Stadium II a nicht konsensuell befürwortet wurde.

Lediglich in der japanischen Leitlinie wird als Konsequenz unzureichender wissenschaftlicher Evidenzen eindeutig davon abgeraten, eine weiterführende Behandlung in Betracht zu ziehen.

Beim Vergleich der verwendeten wissenschaftlichen Quellen fällt folgendes auf: Viele verschiedene Publikationen dienen als Grundlage der Empfehlungsformulierung. Zudem werden einige Resultate gegensätzlich interpretiert. Beispielsweise dokumentiert die IMPACT-Studie (IMPACT B2. 1999 [67]) gemäß der niederländischen Leitlinie und teilweise in der amerikanischen Leitlinie einen positiven Einfluss der adjuvanten Chemotherapie im Stadium II. Laut der deutschen Leitlinie jedoch erbringt sie hierfür keinen Nachweis. Auch die spanische Leitlinie gibt diese Studie an, erklärt aber nicht, wie die Ergebnisse gedeutet werden.

Weitere gegensätzliche Wertungen von Studienergebnissen betreffen die Studie von Mamounas, E. et al. 1999 [90]. Für die deutsche Leitlinie ergeben sich keine Vorteile einer adjuvanten Chemotherapie, für die niederländische Leitlinie jedoch schon. Die spanische Leitlinie gibt keine Erklärung ab. Die deutsche Leitlinie merkt an, dass die Studie von Gill, S. et al. 2004 [48] Ungenauigkeiten aufweist. Dieselbe Studie wird in der amerikanischen Leitlinie verwendet und soll beweisen, dass der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium III größer ist.

Die Studie von Benson 3rd, A. B. et al. 2004 [9] wird auch von der deutschen und amerikanischen Leitlinie gegensätzlich interpretiert.

Übereinstimmende Beurteilungen bestehen für die Studienergebnisse von Figueredo, A. et al. 2004 [39] in der niederländischen, spanischen und neuseeländischen Leitlinie. Für die drei Leitlinien sprechen die Studienergebnisse gegen eine adjuvante Chemotherapie. Ebenso sprechen die Ergebnisse der QUASAR-Studie (Quasar Collaborative Group 2007 [125]) laut der deutschen, spanischen, amerikanischen und neuseeländischen Leitlinie für eine adjuvante Chemotherapie. Die Studie von Schrag, D. et al. 2002 [131] wird in der deut-

schen und amerikanischen Leitlinie angegeben und dokumentiert keinen Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie.
Die Anzahl der verwendeten Studien unterliegt starken Differenzen. Während in der japanischen Leitlinie nur zwei Quellen angegeben sind, werden in manchen Leitlinien mehrere angegeben (z. B. 23 in der kanadischen Leitlinie und 19 in der spanischen Leitlinie). Zwischen vier und zehn Quellen geben die niederländische (vier), britische (fünf), amerikanische (acht), neuseeländische (neun) und deutsche (zehn) Leitlinie an. Die europäische und schottische Leitlinie enthalten keine Quellenangaben.

2.) Adjuvante Chemotherapie im Stadium II a mit High-Risk-Faktoren

Deutschland (•): *„Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.“* [124, S. 134]

Es werden dieselben Studien genannt, die auch für die adjuvante Chemotherapie im Stadium II a ohne High-Risk-Faktoren aufgezeigt wurden.

United Kingdom (•): *„Consider adjuvant chemotherapy after surgery for patients with high-risk stage II colon cancer. Fully discuss the risks and benefits with the patient.”* [106, S. 10]

- IMPACT 1995 [66], IMPACT B2 1999 [67], O´Connell M.J. 1997 [110].
  Diese Studien zeigen die Nebenwirkungen der Chemotherapie auf.
- Lin, C. C. et al. 2009 [88].
  Diese Studienergebnisse ergeben keinen Unterschied im Stadium II mit oder ohne adjuvanter Chemotherapie. In einer Untergruppe mit High-Risk-Patienten ist mit der adjuvanten Chemotherapie ein Vorteil im krankheitsfreien- und im 5-Jahres-Gesamtüberleben festgestellt worden.
- Yoshimatsu, K. et al. 2006 [163].
  Diese Studie zeigt einen Vorteil der adjuvanten Chemotherapie für das 5-Jahres-Gesamtüberleben in Fällen, in denen sich der Tumor in die Serosa ausgebreitet hat oder in weitere Organe eingedrungen ist.

Niederlande (•): *„For patients with high-risk stage II colon cancer, adjuvant chemotherapy should be considered"* [107, S. 22]

Es wird auf dieselben Studien verwiesen, die schon für die adjuvante Chemotherapie im Stadium II a ohne High-Risk-Faktoren aufgelistet wurden.

Europäische Union (•): In der europäischen Leitlinie wir das Stadium II a durch die geringere Tumorausbreitung in ein niedriges Risikolevel eingestuft: *„In general, stages I and IIA can be considered low- risk [...]*". [80, S. v73]

Da eine adjuvante Chemotherapie bei „low-risk" nicht stattfinden soll, gilt hier die Bewertung „nicht empfohlen". [80]

Es sind keine Verweise auf literarische Quellen vorhanden.

Für die folgenden drei Leitlinien sind die zugehörigen Studien dieselben, die schon für die adjuvante Chemotherapie im Stadium II a ohne High-Risk-Faktoren aufgeführt wurden. Aus diesem Grund sind nur die zugehörigen Zitate angegeben.

Spanien (•): *„In the absence of the majority consensus within the working group, postoperative follow-up based on either observation only or adjuvant chemotherapy is recommended for stage II colon cancer." [...] „Certain patients with stage II disease have poorer prognosis. These are patients with [...] clinical risk factors[...]."* [146, S. 192]

USA (•): *„Patients with high-risk stage II disease, [...] can be considered for adjuvant chemotherapy [...]."* [105, S. MS 9]

Kanada (•): *„The convention has been that high-risk stage II patients with a risk of recurrence approximating that of stage III patients are also likely to obtain similar benefit from chemotherapy. These trials, however, have not generally reported outcomes separately for high-risk and low-risk stage II patients, making this assessment difficult."* [70, Evidentiary Base S. 5]

Neuseeland (•): *„People with resected node negative colon cancer (Stage II) with poor prognostic features may be offered postoperative chemotherapy. Diskussion of risks and*

benefits of treatement should include the potential but uncertain benefits of treatement and the potential side effects." [108, S. xvi]

- Figueredo, A. et al. 2004 [39], Figueredo, A. et al. 2008 [40], Gill, S. et al. 2004 [48].
  Diese drei Publikationen vergleichen zwischen einer adjuvanten Chemotherapie und einer rein operativen Behandlung im Stadium II. Es konnten keine Vorteile für die chemotherapeutische Behandlung nachgewiesen werden.
- Glimelius, B. et al. 2005 [49], Schippinger, W. et al. 2007 [129], Dahl, O. et al. 2009 [28].
  Diese Publikationen konnten keinen oder nur einen geringen Unterschied zwischen der Behandlung mit und ohne adjuvante Chemotherapie nachweisen.
- Quasar Collaborative Group 2007 [125].
  Diese Studie dokumentiert einen marginalen Benefit im krankheitsfreien Überleben und im Gesamtüberleben bei chemotherapeutisch behandelten Patienten.

Japan (•): *„For patients who have stage II colorectal cancer with a high risk of recurrence, the indications for adjuvant chemotherapy are considered after obtaining informed consent."* [148, S. 13]

- Benson 3rd A. B. et al. 2004 [9], Van Cutsem, E. et al. 2008 [144].
  Diese Studien werden ohne weitere Erläuterungen angegeben.

Schottland (•): „*The evidence identified was of insufficient quality to determine the use of any novel prognostic or predictive marker to aid decision making in this group of patients. The decision whether or not to use adjuvant chemotherapy for a patient with Stage II colorectal cancer should be based upon a consideration of the balance between competing risks: the increased risk of treatment-related morbidity and mortality associated with increasing age and comorbidity and the increased risk of relapse associated with the presence of T4 disease, high grade tumour or extramural vascular invasion."* [133, S. 26]

In dieser Leitlinie werden keine Studien angegeben.

Im Vergleich der verwendeten wissenschaftlichen Arbeiten ist folgendes auffällig: Die Studien IMPACT B2 1999 [67], Mamounas, E. et al. 1999 [90] und Gill, S. et al. 2004 [48]

werden in den Leitlinien gegensätzlich interpretiert. Der deutschen Leitlinie zufolge erweist die Studie IMPACT B2 1999 [67] keine Vorteile für den Einsatz der adjuvanten Chemotherapie im Stadium II a mit High-Risk-Faktoren. Die amerikanische Leitlinie sieht einen größeren Benefit im Stadium III. Die niederländische Leitlinie hingegen folgert aus den Resultaten dieser Studie einen Vorteil aus dem Einsatz der adjuvanten Chemotherapie. Die Studie von Mamounas, E. et al. 1999 [90] wird ebenfalls gegensätzlich interpretiert. Die deutsche Leitlinie zieht aus den Ergebnissen der Studie keine Vorteile für die adjuvante Chemotherapie, die niederländische Leitlinie hingegen schon. Dieselben Interpretationsunterschiede finden sich zwischen der deutschen, niederländischen, neuseeländischen und amerikanischen Leitlinie bezüglich der Studie von Gill, S. et al. (die ersten zwei genannten Leitlinien sehen einen eingeschränkten Nutzen, die letzten zwei genannten Leitlinien sehen keinen Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie) und zwischen der amerikanischen und deutschen Leitlinie bezüglich der Studie von Benson 3rd A. B. et al. 2004 [9] (letztgenannte Leitlinie sieht den Nutzen nicht erwiesen, erstgenannte Leitlinie sieht den Nutzen erwiesen). Hierbei gibt die amerikanische Leitlinie jedoch an, dass aus dem Nutzen für das Stadium III der Nutzen für das Stadium II resultiert. Es besteht also kein direkter Nachweis für die Vorteile im Stadium II.

Übereinstimmende Interpretationen von Studienresultaten bestehen für die Studien von Figueredo, A. et al. 2004 [39], Schrag, D. et al. 2002 [131] und der Quasar Collaborative Group 2007 [125]. Die ersten beiden Studien dienen dem Nachweis, dass keine Vorteile für die Behandlung mit einer adjuvanten Chemotherapie existieren. Dies Studie von Figueredo, A. et al. wird in der spanischen, niederländischen, neuseeländischen und die Studie von Schrag, D. et al. in der amerikanischen und deutschen Leitlinie genannt.

Die Ergebnisse der Studie der Quasar Collaborative Group ergeben laut der deutschen, spanischen, neuseeländischen und amerikanischen Leitlinie den Nachweis, dass der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie indiziert ist.

3.5.2 Medikation im Stadium II

1.) Medikation mit FOLFOX im Stadium II a ohne High-Risk-Faktoren

Spanien (•): *„ […] if they have any of the […] risk factors […] the recommended chemo-*

therapy regimens would be the same as those indicated for stage III disease." [146, S. 192]

Unter den Optionen für die Auswahl der Medikation der adjuvanten Chemotherapie, wird auch FOLFOX genannt.

- Goldberg, R. M. et al. 2006 [50], Andre, T. et al. 2004 [2], Pandor, A. et al. 2006 [115], de Gramont, A. et al. 2007 [31].
  Diese Studienergebnisse ergeben im Vergleich zwischen 5-FU/LV und FOLFOX einen kleinen aber signifikanten Vorteil im 6-Jahres-Gesamtüberleben. Es ergaben sich jedoch höhere Toxizitätsdaten.

USA (•): *„Based on results of the MOSAIC trial, […] the panel does not consider FOLFOX […] to be an appropriate adjuvant therapy option for patients with stage II disease without high-risk features."* [105, S. MS 9]

- Andre, T. et al. 2004 [2], de Gramont, A. et al. 2005 [30], Andre, T. et al. 2009 [3], de Gramont, A. et al. 2007 [31].
  Dies sind die diesbezüglich genannten Studien.

„A survival benefit has not been demonstrated for the addition of oxaliplatin to 5-FU/leucovorin in stage II colon cancer." [105, S. COL-E 1 of 2]

- Tournigand, C. et al. 2012 [140].
  Das obige Zitat bezieht sich auf die genannte Studie.

Bei dem Vergleich der angewandten Literatur fällt folgendes auf: Obwohl die spanische und die amerikanische Leitlinie unterschiedliche Empfehlungen bezüglich des FOLFOX-Regimes im Stadium II enthalten, werden zwei gleiche wissenschaftliche Quellen angegeben: Andre, T. et al. 2004 [2] und de Gramont, A. et al. 2007 [31].

2.) Medikation mit FLOX im Stadium II a mit High-Risk-Faktoren und im Stadium II b

Spanien (•): *„FLOX, […] is not generally recommended due to ist greater toxicity […]."* [146, S. 193].

- Pandor, A. et al. 2006 [115], Kuebler, J. P. et al. 2007 [76].
  Diese Studien werden diesbezüglich angegeben.

USA (•): *„Patients with high-risk stage II disease […] can be considered for adjuvant chemotherapy with 5-FU/LV, capecitabine, FOLFOX, capecitabine/oxaliplatin (CapeOx), or bolus 5-FU/LV/oxaliplatin (FLOX).“* [105, S. MS 9]

- Kuebler, J.P. et al. 2007 [76], Yothers, G. et al. 2011 [164].
  Der Vergleich zwischen FLOX und 5-FU/LV im Stadium II und III ergab einen Vorteil für FLOX im krankheitsfreien Überleben nach vier Jahren. Auch nach der Aktualisierung der Studie blieb dieser Vorteil nach sieben Jahren erhalten. Jedoch waren die toxischen Auswirkungen für das FLOX-Regime höher.

Kanada (•): *„When treated with adjuvant therapy, high-risk stage II patients should receive similar regimens to those recommended for stage III patients.“* [70, Recommendations S. 1]
Für das Stadium III werden folgende Therapieoptionen empfohlen: FOLFOX oder FLOX. [70]

- Kuebler, J. P. et al. 2007 [76].
  Diese Publikation dokumentiert den Gebrauch von FLOX bei Patienten im Stadium II und III. Verglichen mit 5-FU/LV erwies sich ein signifikanter Vorteil für FLOX im krankheitsfreien Überleben. Die toxischen Nebenwirkungen waren jedoch für das FLOX-Regime höher.

Die spanische Leitlinie lehnt die FLOX-Therapie ab, während diese hingegen in der amerikanischen und kanadischen Leitlinie empfohlenen wird. Alle drei Leitlinien beziehen sich dabei auf die Studie von Kuebler, J. P. et al. 2007 [76]. Ebenso erwähnen alle drei Leitlinien die gesteigerten toxischen Nebenwirkungen, die aus der FLOX-Therapie resultieren.

3.) Medikation mit 5-FU/FS im Stadium II a mit High-Risk-Faktoren und im Stadium II b

Niederlande (•): *„The oral 5-FU analogue capecitabine is at least as effective as 5-FU in the metastatic setting and has a more favourable toxicity profile than 5-FU when used*

alone or in combination with other agents; therefore, capecitabine may also replace 5-FU in the adjuvant setting.“ [107, S. 22]

- Figueredo, A. et al. 2004 [39].
  Diese Studie zeigte keine Vorteile der aktuellen 5-FU/LV-haltigen Chemotherapien für Patienten im Stadium II.
- Lembersky, B. C. et al. 2006 [87].
  Diese Publikation ergibt ähnliche Resultate im krankheitsfreien und Gesamtüberleben zwischen UFT+LV und 5-FU/LV in der adjuvanten Behandlung. Dies gilt für die Stadien II und III.

Spanien (•): *„There are currently 3 chemotherapy options, which should be chosen on a case-by-case basis. […] (1) Combinations with oxaliplatin […] (2) Oral fluoropyrimidines […] (3) Two-weekly 48-h 5-FU/LV infusion […].“* [146, S. 193]

Es werden keine Studien angegeben, die die Empfehlung zum Einsatz von 5-FU/LV belegen.

USA (•): *„Patients with high-risk stage II disease, […] can be considered for adjuvant chemotherapy with 5-FU/LV, capecitabine, FOLFOX, capecitabine/oxaliplatin (CapeOx), or bolus 5-FU/LV/oxaliplatin (FLOX).“* [105, S. MS 9]

- Andre, T. et al. 2004 [2], de Gramont, A. et al. 2005 [30], Andre, T. et al. 2009 [3], de Gramont, A. et al. 2007 [31].
  Die amerikanische Leitlinie bezieht sich auf die MOSAIC-Studie und deren Updates, die FOLFOX und 5-FU/LV bei Patienten mit gänzlich reseziertem Tumor im Stadium II und III verglichen haben. Das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben sind für FOLFOX größer, jedoch treten bei FOLFOX auch häufiger Neuropathien dritten Grades auf.

Kanada (•): *„Some patients would not be considered appropriate for oxaliplatin regimens. […] For these patients, the treatment options are: Oral capecitabine […] 5-FU in combination with LV […].“* [70, Recommendations S.2]

- Andre, T. et al. 2004 [2], de Gramont, A. et al. 2007 [31], Kuebler, J. P. et al. 2007 [76], Land, S.R. et al. 2007 [82], Schmoll, H. J. et al. 2007 [130].

Diese Studien haben stärkere Nebenwirkungen in jeglichen oxaliplatinhaltigen Chemotherapien nachgewiesen.

Neuseeland (•): *„For people with colon cancer who are to receive single agent postoperative chemotherapy, either capecitabine or bolus fluorouracil plus leucovorin are appropriate regimens“.* [108, S. xvi]

- Andre, T. et al. 2009 [3].
  Diese Studie, die die Zugabe von Oxaliplatin zu 5-FU/LV und die alleinige 5-FU/LV-Therapie vergleicht, ergab keinen Vorteil bei der Zugabe von Oxaliplatin bei Patienten im Stadium II mit und ohne High-Risk-Faktoren.
- Teixaira, L. et al. 2010 [138].
  Eine weitere Studie, die High- und Low-Risk analysiert, ergibt keine unterschiedlichen Ergebnisse.

Japan (•): In der japanischen Leitlinie werden die empfohlenen Therapien folgendermaßen aufgelistet:

„Recommended therapies […]

- *5-FU+l-LV*
- *UFT+LV*
- *Capecitabine*
- *FOLFOX4 or mFOLFOX6 […] “*. [148, S. 13]

- Haller, D. G. et al. 2005 [58].
  Diese Literaturangabe erfolgt ohne Interpretation.

Das 5-FU/FS-Regime wird lediglich in der niederländischen Leitlinie abgelehnt. Die dieser Empfehlung zugrunde liegenden Studien werden in keiner weiteren Leitlinie genannt. Zwei Studien werden zugleich in der amerikanischen und in der kanadischen Leitlinie angegeben (Andre, T. et al. 2004 [2], de Gramont, A. et al. 2007 [31]). Beide Leitlinien weisen darauf hin, dass diese Studien höhere Nebenwirkungen bei oxaliplatinhaltigen Regimen aufzeigten. Eine weitere Publikation wird ebenso in der neuseeländischen und in der amerikanischen Leitlinie genannt (Andre, T. et al. 2009 [3]), jedoch unterschiedlich interpretiert. Laut der amerikanischen Leitlinie verbessert sich das krankheitsfreie und das Ge-

samtüberleben durch FOLFOX, laut der neuseeländischen Leitlinie jedoch ergibt die Zugabe von Oxaliplatin keine Vorteile.

3.5.3 Medikation im Stadium III

1.) Medikation mit FLOX in den Stadien III a, b und c

Deutschland (•): *„Die Toxizität des FLOX Protokolls ist im Vergleich mit dem FOLFOX4 Protokoll bei vergleichbarer Wirksamkeit nicht tolerabel. Daher sollte das FLOX Protokoll in der adjuvanten Situation keine Anwendung finden.“* [124, S. 137]

- Kuebler, J. P. et al. 2007 [76].
  Diese Studienangabe enthält keine weiteren Erklärungen.

Europäische Union (•): *„[…] following surgery the standard treatment is a doublet schedule with oxaliplatin and 5FU/folinic acid (LV) (FOLFOX4 or FLOX) […]“*. [80, S. v74]

- Wolmark, N. et al. 2005 [159], Andre, T. et al. 2004 [2] Andre, T. et al. 2009 [3].
  Die NSABP C-07-Studie vergleicht die Effizienz zwischen den Behandlungen mit FLOX und 5-FU/LV. Das 3-Jahres-Krankheitsfreie Überleben ist für FLOX höher.

Spanien (•): *„FLOX, […] is not generally recommended due to ist greater toxicity […].”* [146, S. 193].

- Pandor, A. et al. 2006 [115], Kuebler, J. P. et al. 2007 [76].
  Diese Studien werden diesbezüglich genannt.

USA (•): *„FLOX is an alternative to FOLFOX.“* [105, S. COL-E 1 of 2]

„For patients with stage III disease, the panel recommends 6 months of adjuvant chemotherapy […]. The treatment options are […] FLOX (category 1)[…].“ [105, S. MS 9]

- Kuebler, J. P. et al. 2007 [76].
  Es wird auf die genannte Studie hingewiesen.
- Yothers, G. et al. 2011 [164].

Ein Update dieser Studie zeigte auch nach 7 Jahren Follow-up einen Vorteil im krankheitsfreien Überleben, aber auch höhere Nebenwirkungen als die Therapie mit 5-FU/LV.

Kanada (•): *„When treated with adjuvant therapy, high-risk stage II patients should receive similar regimens to those recommended for stage III patients.“* [70, Recommendations S. 1]

„The recommended treatment option is:

- *5-FU given intravenously in combination with leucovorin (LV) and oxaliplatin in the regimens known as FOLFOX or FLOX. These [...] regimens [...] are the recommended regimens.“* [70, Recommendations S. 2].

- Kuebler, J. P. et al. 2007 [76].
  Diese Publikation dokumentiert den Gebrauch von FLOX bei Patienten im Stadium II und III. Verglichen mit 5-FU/LV erwies sich ein signifikanter Vorteil für FLOX im krankheitsfreien Überleben. Die toxischen Nebenwirkungen waren jedoch für das FLOX-Regime höher.

Die spanische und die deutsche Leitlinie lehnen den Einsatz von FLOX ab, während die europäische, amerikanische und kanadische Leitlinie diese Therapieart empfehlen. Außer der europäischen Leitlinie beziehen sich sonst alle Leitlinien dabei auf die Studie von Kuebler, J. P. et al. 2007 [76]. Alle Leitlinien erwähnen die gesteigerten toxischen Nebenwirkungen, die aus der FLOX-Therapie resultieren.

2.) Medikation mit 5-FU/FS in den Stadien III a, b und c

Niederlande (•): *„The oral 5-FU analogue capecitabine is at least as effective as 5-FU in the metastatic setting and has more favourable toxicity profile than 5-FU when used alone or in combination with other agents; therefore, capecitabine may also replace 5-FU in the adjuvant setting.“* [107, S. 22]

- Andre, T. et al. 2004 [2], de Gramont, A. et al. 2005 [30].

Gemäß der Ergebnisse dieser Studien ergibt die Kombination aus 5-FU/LV und Oxaliplatin verglichen zur alleinigen 5-FU/LV-Therapie einen Vorteil im krankheitsfreien Überleben, jedoch lediglich für Patienten im Stadium III.

- Twelves, C. et al. 2005 [141].
  Diese Studie ergibt ein ähnliches krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben für die Behandlung mit Capecitabin, verglichen mit 5-FU/LV bei Patienten im Stadium III. Capecitabine verbessern das rezidivfreie Überleben und sind weniger toxisch.
- Lembersky, B. C. et al. 2006 [87].
  Diese Publikation ergibt im Vergleich zwischen UFT+LV und 5-FU/LV ähnliche Resultate im krankheitsfreien und im Gesamtüberleben. Dies gilt für die Stadien II und III.

Europäische Union (•): *„When oxaliplatin is contraindicated monotherapy with FU/LV, […] can be employed […].“* [80, S. v74]

- Andre, T. et al. 2004 [2], Andre, T. et al. 2009 [3], Wolmark, N. et al. 2005 [159].
  Diese Studien dokumentieren Nebenwirkungen durch das FLOX- und FOLFOX-Regime.

Spanien (•): *„There are currently 3 chemotherapy options, which should be chosen on a case-by-case basis. […] (1) Combinations with oxaliplatin […] (2) Oral fluoropyrimidines […] (3) Two-weekly 48-h 5-FU/LV infusion […].“* [146, S. 193]

Es werden keine Studien angegeben, die die Empfehlung zum Einsatz von 5-FU/LV belegen.

USA (•): *„The treatment options are […] 5-FU/LV in patients for whom oxaliplatin therapy is believed to be inappropriate.“* [105, S. MS 9]

- IMPACT 1995 [66], Andre, T. et al. 1999 [1], Haller, D.G. et al. 2005 [58], Wolmark, N. et al. 1999 [158].
  Diese Publikationen dienen der Empfehlungsformulierung.

Kanada (•): *„Some patients would not be considered appropriate for oxaliplatin regimens. […] For these patients, the treatment options are: Oral capecitabine […] 5-FU in combination with LV […].“* [70, Recommendations S. 2]

- Andre, T. et al. 2004 [2], de Gramont, A. et al. 2007 [31], Kuebler, J. P. et al. 2007 [76], Land, S.R. et al. 2007 [82], Schmoll, H. J. et al. 2007 [130].
  Diese Studien haben stärkere Nebenwirkungen in jeglichen oxaliplatinhaltigen Chemotherapien nachgewiesen.

Neuseeland (•): *„For people with colon cancer who are to receive single agent postoperative chemotherapy, either capecitabine or bolus fluorouracil plus leucovorin are appropriate regimens“.* [108, S. xvi]

Es werden keine Studien genannt, die dies belegen.

Japan (•): In der japanischen Leitlinie werden die empfohlenen Therapien folgendermaßen aufgelistet:
„Recommended therapies […]

- *5-FU+l-LV*
- *UFT+LV*
- *Capecitabine*
- *FOLFOX4 or mFOLFOX6 […] “*. [148, S. 13]

- Haller, D. G. et al. 2005 [58].
  Diese Literaturangabe erfolgt ohne Interpretation.

Die 5-FU/FS-Medikation im Stadium III wird in der spanischen und japanischen Leitlinie empfohlen, in der europäischen, amerikanischen, kanadischen und neuseeländischen Leitlinie als Option angegeben und in der niederländischen Leitlinie abgelehnt. Die Studie von Andre, T. et al. 2004 [2] wird in der niederländischen und in der europäischen und kanadischen Leitlinie angegeben, obwohl die Leitlinien unterschiedliche Empfehlungen enthalten. Die Publikation von Haller, D.G. et al. 2005 [58] wird in der japanischen und auch in der amerikanischen Leitlinie angegeben. Die spanische und neuseeländische Leitlinie enthalten keine Literaturangaben.

3.) Medikation mit UFT+LV in den Stadien III a, b und c

Deutschland (•): „*UFT [wird, Anm. d. Verf.] aktuell nicht empfohlen, da es keine Zulassung zur adjuvanten Chemotherapie des Kolonkarzinoms in Deutschland besitzt.*“ [124, S. 138]

- Lembersky, B. C. et al. 2006 [87].
  Diese Studie ergibt keinen Unterschied zwischen der Behandlung mit UFT+Folinsäure versus 5-FU/FS im krankheitsfreien und im Gesamtüberleben.
- Sakamoto J. et al. 2004 [128].
  In dieser Publikation werden deutliche Vorteile für das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben für die Therapie mit UFT+Folinsäure dokumentiert.

Niederlande (•): *„Patients with advanced age and/or comorbidity may receive monotherapy with capecitabine or UFT/LV.“* [107, S. 22]

- Lembersky, B.C. et al. 2006 [87].
  Diese Publikation ergibt ähnliche Resultate im krankheitsfreien und Gesamtüberleben in der adjuvanten Behandlung mit UFT+LV und 5-FU/LV. Dies gilt für die Stadien II und III.

Spanien (•): *„The results of randomised clinical trials have shown that both capecitabine and oral uracil and tegafur (UFT)/ LV offer equivalent overall survival to 5-FU/LV.“* [146, S. 193]

- Lembersky, B. C. et al. 2006 [87], Kopec, J. A. et al. 2007 [75], Watanabe, M. et al. 2006 [147].
  Diese Studien werden zur Empfehlung der UFT+LV-Therapie angegeben.

Japan (•): In der japanischen Leitlinie werden folgende Therapien empfohlen:
„*[…]*

- *5-FU+l-LV*
- *UFT+LV*
- *Capecitabine*
- *FOLFOX4 or mFOLFOX6 […] “*. [148, S. 13]

Es sind keine Quellen angegeben.

In der deutschen Leitlinie wird angemerkt, dass die Zulassung für die Therapie mit UFT+LV fehlt. Die Studie von Lembersky, B. C. et al. 2006 [87] wird angegeben und dokumentiert keinen Unterschied zwischen der Behandlung mit 5-FU/FS und UFT+LV. Die niederländische Leitlinie verweist auf dieselbe Studie und interpretiert die Studienergebnisse genauso wie die deutsche Leitlinie. Die Therapie mit UFT+LV wird hier als Option angegeben. Auch die Empfehlung der spanischen Leitlinie basiert auf dieser Studie, jedoch spricht sie sich für den Einsatz von UFT+LV aus. Die japanische Leitlinie enthält keine Literaturangabe.

3.5.4 Adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie in den Stadien II b, III b und III c

Niederlande (•): *„If based on the abdominal CT scan it appears that initial radical resection is not possible, preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy should be considered.*
If it is determined during surgery that the tumour is fixed and there is a risk of non-radical resection, the tumour should be left in situ. In these patients, preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy should be considered. […] If during surgery it appears that the resection will be non-radical, high-risk areas should be marked with clips and postoperative radiotherapy or chemoradiotherapy should be considered.“ [107, S. 19]

- Martenson, J. A. Jr. et al. 2004 [93].
  Diese Studie vergleicht adjuvante Chemoradiotherapie mit adjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit einem T3- oder T4-Tumor. Bezüglich des krankheitsfreien und des Gesamtüberlebens ergaben sich ähnliche Ergebnisse. In der Chemoradiotherapie kam es häufiger zu unerwünschten Nebenwirkungen. Die Studie hat jedoch zu wenige Patientenfälle:
  „The study had problems with patient enrolment [...]“. [107, S. 19]

„There is evidence that postoperative radiotherapy increases 5-year survival and reduces the risk of local recurrence in patients with T4 colon cancer, compared with no adjuvant treatment.“ [107, S. 20]

- Willett, C.G. et al. 1993 [152].
  Diese Studie ergibt eine geringere Rezidivrate und eine höhere Überlebensrate bei Patienten mit einem T4-Tumor, die radiotherapeutisch behandelt wurden.

Es wird darauf hingewiesen, dass wissenschaftliche Publikationen nur spärlich verfügbar sind. Zudem werden zu geringe Patientenfälle dokumentiert. [107]

Spanien (•): *„(4) Adjuvant regimens that have been ruled out [:, Anm. d. Verf.] […], radiotherapy […].“* [146, S. 193]

- Martenson, J. A. Jr. et al. 2004 [93].
  Diese Studie soll diese Empfehlung festigen.

USA (•): *„Intraoperative radiation therapy (IORT), if available, should be considered for patients with T4 or recurrent cancers as an additional boost. Preoperative radiation therapy with concurrent 5-FU-based chemotherapy is a consideration for these patients to aid resectability.“* [105, S. MS 16]
„Radiation therapy […] may be considered for very select patients with disease characterized as T4 tumors penetrating to a fixed structure or for patients with recurrent disease.“ [105, S. MS 16]

- Cantero-Munoz, P. et al. 2011 [14], Mirnezami, R. et al. 2013 [98].
  Diese Publikationen werden zur Empfehlungsformulierung herangezogen.

Der Literaturvergleich bezüglich der Empfehlungen zur adjuvanten Radio- und Radiochemotherapie ergibt folgende Diskrepanzen: In der niederländischen Leitlinie wird die Publikation von Martenson, J. A. Jr. et al. 2004 [93] angegeben, die vergleichbare Resultate zwischen der Behandlung mit einer adjuvanten Chemotherapie und einer adjuvanten Radiochemotherapie ergab. Diese Studie wird trotz mangelnder Rahmenbedingungen und nicht optimaler Ergebnisse herangezogen. Die spanische Leitlinie hingegen stützt ihre Empfehlung gegen eine Radiotherapie auf derselben Studie.
Die amerikanische Leitliniengruppe verweist auf zwei weitere Quellen.

3.5.5 Definition der High-Risk-Faktoren

Die Definition der High-Risk-Faktoren unterliegt ebenso einigen Unstimmigkeiten. Da diese einen relevanten Aspekt hinsichtlich der weiterführenden Therapie im Stadium II a spielen, werden die wissenschaftlichen Evidenzen nach derselben Vorgehensweise wie im vorigen Kapitel analysiert.

Deutschland: *„Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden."* [124, S. 134] Notfalloperationen bestehen bei *„[…] Ileus, Tumorperforation oder Darmperforation bei stenosierendem Tumor […]."* [124, S. 119]

- Merkel, S. et al. 2001 [97], Petersen, V. C. et al. 2002 [117].
  Diese Studien dokumentieren einen Zusammenhang zwischen bestimmten Risikosituationen (T4-Tumor, Tumorperforation und/oder einer Operation unter Notfallbedingungen, eine zu geringe Anzahl untersuchter Lymphknoten) und einer dadurch bedingten schlechten Prognose.
- Morris, M. et al. 2006 [101].
  Diese Studie assoziiert einen T4-Tumor mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben.
- Moertel, C. G. et al. 1995 [99].
  In dieser Studie besitzt ein T4-Tumor keine weitere prognostische Relevanz.
- Burdy, G. et al. 2001 [13], Gill, S. et al. 2004 [48], Merkel, S. et al. 2001 [97].
  Laut dieser Studien besitzt ein T4-Tumor prognostische Relevanz.
- Jestin, P. et al. 2005 [69], McArdle, C. S. et al. 2006 [94].
  Diese Studienergebnisse zeigen eine Reduktion der 5-Jahres-Überlebensrate nach Notfalloperationen bzw. eine Reduktion des karzinomspezifischen Überlebens nach fünf Jahren bei Nachweis einer Anämie, Stenose und Perforation.
- Caplin, S. et al. 1998 [15], Le Voyer, T. E. et al. 2003 [86].
  Diese Studien dokumentieren ein erhöhtes Gesamtüberleben bei steigender Anzahl untersuchter Lymphknoten.
- George, S. et al. 2006 [47], Chen, S.L. et al. 2006 [18].

Diese Publikationen weisen einen signifikanten Vorteil für Patienten mit einer größeren Anzahl identifizierter Lymphknoten nach.

United Kingdom: *„There are several pathological features which have been shown to be associated with poor prognosis in stage II disease such as extramural invasion, pT4 disease (serosal breach or perforation), poorly differentiated tumours, obstructed tumours, perineural invasion and low lymph node recovery from the resection specimen. These features have been used to identify "high-risk" patients and have become, de-facto, criteria for adjuvant chemotherapy in stage II disease but their value to predict for treatment outcome has not been established."* [106, S. 81]

Bezüglich dieser Definition werden keine wissenschaftlichen Quellen angegeben.

Niederlande: *„Prognostic histopathological factors in TNM stage II disease To identify patients with high-risk TNM stage II disease, the working group recommends adhering to the ASCO guidelines. In these guidelines, the following histopathological characteristics are considered unfavourable: perforation, T4, venous invasion, poorly differentiated or undifferentiated tumours, and less than 10 examined lymph nodes."* [107, S. 12]

- Benson 3rd A.B. et al. 2004 [9].
  Auf diese Studie wird in dem eben genannten Zitat verwiesen.

„A minimum of 10 lymph nodes is recommended to establish a negative lymph node status." [107, S. 11]

- Beresford, M. et al. 2005 [10].
  Diese Studie besagt, dass die Überlebensrate bei Patienten mit mindestens drei negativen Lymphknoten höher ist, als bei Patienten mit einem oder zwei negativen Lymphknoten.
- Luna Pérez, P. et al. 2003 [89].
  Dieses Studienergebnis zeigt, dass Patienten mit 11 oder mehr untersuchten Lymphknoten ein geringeres Rezidivrisiko und ein höheres 5-Jahres-Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit bis zu zehn untersuchten Lymphknoten.

- Cserni, G. et al. 2002 [27].
  Diese Publikation zeigt, dass mit steigender Anzahl untersuchter Lymphknoten eine bessere Beurteilung des Stadiums und der Prognose einhergeht.
- Cianchi, F. et al. 2002 [19], Yoshimatsu, K. et al. 2005 [138], Cserni, G. et al. 2002 [27].
  Diese Studien ergeben hinsichtlich der minimalen Anzahl zu analysierender Lymphknoten ein Minimum von neun Lymphknoten. Es soll die maximal möglichen Anzahl untersucht werden.

Europäische Union: *„The general consensus suggests that patients with stage II are at high risk if they present at least one of the following characteristics: lymph node sampling <12; poorly differentiated tumour; vascular or lymphatic or perineural invasion; tumour presentation with obstruction or tumour perforation and pT4 stage […].”* [80, S. v73] *„Penetration of cancer through the serosa is generally considered the cut-off separating high- versus low-risk patients. In general, stages I and IIA can be considered low-risk while stages IIB and III are widely felt to deserve adjuvant treatment.”* [80, S. v73]

Es werden keine wissenschaftlichen Evidenzen angegeben.

Spanien: *„Certain patients with stage II disease have poorer prog-nosis. These are patients with at least 1 of the following clinical risk factors: T4 disease; tumour obstruction or per-foration; poorly differentiated (grade 3) tumours; retrieval of <12 lymph nodes (ASCO recommendations) [...]; high preoperative CEA levels; vascular, lymphatic and perineu-ral invasion; and positive surgical margins in accordance with the College of American Pathologists consensus state-ment […].”* [146, S. 192]

- Compton, C. C. et al. 1999 [21], Benson 3rd A. B. et al. 2004 [9].
  Diese Studien unterstützen diese Empfehlung.

USA: *„Patients with high-risk stage II disease, defined as those with poor prognostic features, including T4 tumors (stage IIB/IIC); poorly differentiated histology […]; lymphovascular invasion; PNI; bowel obstruction; lesions with localized perforation or close, indeterminate, or positive margins; or inadequately sampled nodes (<12 lymph nodes), can be considered for adjuvant chemotherapy […].”* [105, S. MS 9]

- Compton, C. C. et al. 1999 [21], Benson 3rd A. B. et al. 2004 [9].
  Diese Publikationen werden zu der Empfehlung angegeben.

Kanada: *„[…] the subset of patients with high-risk stage II disease who should be considered for adjuvant therapy includes patients with inadequately sampled nodes, T4 lesions, perforation, or poorly differentiated histology."* [70, S. Recommendations S. 1] *„Of these many factors, there is current consensus that inadequately sampled nodes (<12), T4 lesions (that includes tumour perforation), and poorly differentiated histology warrant additional consideration for patients with stage II colon cancer."* [70, Evidentiary Base S. 13] *„The definition of `high-risk´ is not clearly defined in the current TNM staging system nor is there clear consensus in the medical literature."* [70, Evidentiary Base S. 13]

Diesbezüglich werden keine wissenschaftlichen Studien angegeben.

Neuseeland: *„High-risk Stage II patients were defined as having at least one of the following: T4, tumour perforation, bowel obstruction, poorly differentiated tumour, venous invasion, or less than 10 lymph nodes examined."* [108, S. 58]

Zu dieser Empfehlung sind keine Quellen angegeben.

Japan: Diese Leitlinie enthält keine Definition der High-Risk-Kriterien.

Schottland: *„A wide variety of prognostic factors influence outcome in patients with Stage II colorectal cancer. Whether or not these factors are independently more informative than careful consideration of clinical variables (age, tumour sub-site, comorbidity) and pathological variables (T stage, N stage, surgical margin, tumour grade, number of nodes retrieved, number of nodes involved, extramural vascular invasion) is unclear […]."* [133, S. 26]

- Morris, E. J. et al. 2007 [102], Petersen, V. C. et al. 2002 [117].
  Diese Empfehlungen basieren auf den genannten Publikationen.

Bei der Betrachtung der angegebenen wissenschaftlichen Ressourcen der spanischen und amerikanischen Leitlinie fällt auf, dass diese dieselben Publikationen angeben (Benson 3rd A.B. et al. 2004 [9], Compton, C.C. et al. 1999 [21]). Dennoch stimmen sie in ihren Defi-

nitionen nicht komplett überein. In der amerikanischen Leitlinie ist das hohe präoperative CEA-Level nicht miteinbezogen.

Lediglich die Definitionen der niederländischen und neuseeländischen Leitlinien sind identisch. Dabei verweist die niederländische Leitlinie hauptsächlich auf die Empfehlungen der ASCO und bezüglich der Anzahl zu untersuchender Lymphknoten auf weitere sechs Publikationen. Diese werden in sonst keiner weiteren Leitlinie verwendet.

Die Empfehlungen der ASCO („American Society of Clinical Oncology“, Benson 3rd A. B. et al. 2004 [9]) bilden in der niederländischen, der spanischen und der amerikanischen Leitlinie einen Teil der wissenschaftlichen Evidenzen, die zur Bestimmung der High-Risk-Faktoren herangezogen werden.

Die Studie von Petersen, V. C. et al. 2002 [117] wird in der deutschen und in der schottischen Leitlinie verwendet. Die Definitionen dieser Leitlinien stimmen jedoch nicht überein.

Die Operation unter Notfallbedingungen wird allein in der deutschen Leitlinie zu den High-Risk-Kriterien gezählt.

Die britische, europäische, kanadische und neuseeländische Leitlinie enthalten keine Literaturangaben, während die japanische Leitlinie gar keine Definition der High-Risk-Kriterien enthält.

Wie auch schon im vorigen Kapitel angemerkt, sind in diesem Kapitel die Unterschiede in der Anzahl der verwendeten Publikationen auffällig. Die meisten Quellen werden in der deutschen Leitlinie angegeben (zwölf). Etwas weniger Literaturangaben (sechs) enthält die niederländische Leitlinie. Die spanische, die amerikanische und die schottische Leitlinie geben zwei Studien an.

4 Diskussion

Um die Ergebnisse dieser Arbeit kritisch analysieren und einen Vergleich anstellen zu können, muss ein geeigneter Referenzpunkt festgelegt werden. Ich habe mich für die Definition einer Leitlinie aus dem Leitlinien-Manual der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) und dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) entschieden, weil sie einen wichtigen Pfeiler in der Medizin und vor allem in der Entwicklung von Leitlinien bilden.

Die Definition lautet wie folgt: Leitlinien „[…] sind Orientierungshilfen im Sinne von ‚Handlungs- und Entscheidungskorridoren', von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. […] Vorrangiges Ziel von Leitlinien ist die Bereitstellung von Empfehlungen zur Erreichung einer optimalen Qualität der Gesundheitsversorgung. […] Leitlinien haben dabei die Aufgabe, das umfangreiche Wissen (wissenschaftliche Evidenz und Praxiserfahrung) zu speziellen Versorgungsproblemen zu werten, gegensätzliche Standpunkte zu klären und unter Abwägung von Nutzen und Schaden das derzeitige Vorgehen der Wahl zu definieren, wobei als relevante Zielgrößen (Outcomes) nicht nur Morbidität und Mortalität, sondern auch Patientenzufriedenheit und Lebensqualität zu berücksichtigen sind […]. [4, S. 5] […] Leitlinien unterscheiden sich von systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichten (Health Technology Assessment) durch ihre primäre Zielsetzung, klinisch tätigen Ärzten explizit ausformulierte und konkrete Entscheidungshilfen bereitzustellen […]. [4, S. 6] […] Leitlinien können bei der Entscheidungsfindung über angemessene und effektive gesundheitliche Betreuung Hilfestellung leisten, und zwar insbesondere in Bereichen mit großen Unterschieden in der Versorgungsroutine oder Versorgungsqualität." [4, S. 7]

Prinzipiell empfinde ich diese Definition als präzise und ausführlich. Jedoch möchte ich zu der Aussage, dass „in begründeten Fällen" [4, S. 5] die Möglichkeit bestehe, die Leitlinienempfehlungen zu übergehen oder diese sogar übergangen werden müssen, eine Ergänzung vornehmen. Meiner Ansicht nach wird ein klinisch tätiger Arzt mit ausreichender Berufserfahrung in der Mehrzahl der Fälle von den Empfehlungen einer Leitlinie abweichen und diese nicht beachten. Er wird sich auf seine Erfahrungen, die er mit bestimmten Therapiemethoden gemacht hat, berufen und nach bestem Wissen und Gewissen handeln.

Einem eher unerfahrenen Arzt fehlt jedoch diese langjährige Routine und die Sicherheit, was ihn dazu veranlassen könnte, sich überwiegend an die Vorgaben einer Leitlinie zu halten. Generell halte ich es also für wahrscheinlich, dass Leitlinien hauptsächlich für Anfänger eine gute Orientierung bei der Entscheidungsfindung bieten können.
Im Allgemeinen nehme ich an, dass in jedem Fall Begründungen und Faktoren vorgebracht werden können, die die Abweichung von den Leitlinienempfehlungen rechtfertigen. Dass mithilfe einer Leitlinie die Entscheidungsfindung „insbesondere in Bereichen mit großen Unterschieden in der Versorgungsroutine oder Versorgungsqualität […]“ [4, S. 7] unterstützt werden soll, erscheint vielversprechend und tendiert dazu, der Leitlinie eine übersteigerte Funktion zukommen zu lassen. Die Problematik der unterschiedlichen Empfehlungen und der unterschiedlichen Versorgungsroutinen kann verschiedene Ursachen haben. Erst deren Eliminierung und die Vereinheitlichung der Empfehlungen würde es erlauben, eine exakte Hilfestellung zu gewähren, was schlussendlich von einer Leitlinie erwartet wird.

4.1 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen

Tatsächlich bekommt man als Leser bei kurzer und oberflächlicher Betrachtung der Leitlinien das Gefühl, dass die Formulierungen klar verständlich und die Empfehlungen präzise sind. Im fortgeschrittenen Tumorstadium, im Falle des Kolonkarzinoms das Stadium III, lässt sich erkennen, dass die adjuvante Chemotherapie einstimmig die zu priorisierende Therapiewahl sein sollte. Die Empfehlungen hinsichtlich der Chemotherapie erster Wahl sind konform (FOLFOX). Es bestehen lediglich wenige abweichende Empfehlungen bezüglich der verschiedenen Schemata dieser Chemotherapie, deren Unterschiede in der Dosierung und dem zeitlichen Ablauf liegen.
Eine Möglichkeit, diesen Diskrepanzen zu „entgehen“ besteht darin, die Nebenwirkungen der jeweiligen Medikationen zu vergleichen und abzuwägen, welche davon toleriert werden können. Für das Stadium III besteht somit keine unmittelbare Handlungsnotwendigkeit. Die Auswahl der Medikation zweiter Wahl hingegen unterliegt mehreren Meinungsverschiedenheiten, aus denen sich kein allgemeiner Konsens ergibt. Die weitere Vorgehensweise basiert auf der individuellen Einschätzung und der Praxiserfahrung des behandelnden Arztes. Ihm ist die Entscheidung überlassen, entweder den gering übereinstim-

menden Meinungen zu vertrauen oder alternativ eigenständig zu recherchieren und die optimale Medikation für den Patienten zu finden.
Im Stadium II manifestiert sich hinsichtlich der zu bevorzugenden Therapieoption eine stärkere Unstimmigkeit.
Auffällig ist, dass bei sorgfältiger Aufarbeitung der ausformulierten Abschnitte der Leitlinien die anfänglich vermutete Präzision und Transparenz der Empfehlungen schwindet. Es ergeben sich im internationalen Vergleich der Leitlinien diskrepante und wenig übereinstimmende Aussagen.

Durch die Bewertung der Homogenität der Empfehlungen habe ich versucht diese Diskrepanzen in tabellarischer Form darzustellen. Die Homogenitätsgrenze bei sieben von zehn zu setzen wurde dabei willkürlich festgelegt.
Die Bewertung der Homogenität ergibt, dass in vielen Situationen gar keine Empfehlung vorliegt. Es soll der Fehler vermieden werden, dass diese fehlenden Leitlinienempfehlungen als homogen interpretiert werden. Somit ist es wichtig, die Kategorie „es wird keine Empfehlung genannt“ als eigenständige Kategorie zu werten. Wenn also mehr als sieben Leitlinien keine Empfehlung enthalten, ist die Homogenität nicht beurteilbar.
Ich bin der Annahme, dass es Gründe dafür gibt, wenn keine Empfehlungen abgegeben wurden. Diese Gründe können z.B. sein, dass ungenügende wissenschafltiche Literatur zur Verfügung steht, oder, dass die Ergebnisse der vorhandenen Literatur als nicht verlässlich empfunden werden. Es besteht also der Verdacht, dass in vielen Fällen die Entscheidungsbasis als zu unsicher empfunden wird. Dieser Gedankengang wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit bestätigt.
Die Homogenität der Leitlinienempfehlungen alleine beweist noch nicht, dass die Leitlinien gut sind. Die nächste Stufe, um die Prüfung der Qualität einer Leitlinie zu vervollständigen wäre, die Validität der Studien zu prüfen und letztlich zu zeigen, welche klinischen Probleme durch eine Leitlinie vermieden werden können, die ohne eine Leitlinie nicht vermeidbar waren.

Nach der ausführlichen Analyse der Leitlinien ist anzunehmen, dass die Diskrepanzen in den Empfehlungen aus zwei Gegebenheiten resultieren: Wissenschaftliche Daten, die die Behandlung mit den bestehenden Therapiemethoden und deren Erfolge und Misserfolge

dokumentieren, sind unzureichend verfügbar. Desweiteren sind diese wissenschaftlichen Grundlagen nicht hinreichend präzise (z. B. kleine Fallzahl, unterschiedliche Kriterien oder unterschiedliche Medikationsschemata). Somit sind nur schwerlich übereinstimmende Empfehlungen zu erwarten.

Diese These wird in mehreren Leitlinien verifiziert. In der deutschen Leitlinie wird kritisiert, dass „[…] sich die Einzelstudien deutlich in den Therapiemodi unterschieden und kleine Patientenzahlen einschlossen […].“ [124, S. 133] Nach den Angaben der Leitlinie weise außerdem die Heterogenität des Studienkollektivs und der Therapieprotokolle methodische Schwächen auf. [124] In der amerikanischen Leitlinie wird erwähnt, dass der Zusammenhang zwischen High-Risk-Patienten und der Auswahl der Chemotherapie in keiner Weise dargestellt wird: „Furthermore, no data point to features that are predictive of benefit from adjuvant chemotherapy, and no data correlate risk features and selection of chemotherapy in high-risk stage II patients.“ [105, MS 11]

Die niederländische Leitlinie begründet den Mangel an wissenschaftlichen Evidenzen durch die zu geringe Anzahl an Patienten im Stadium II : „Therefore, the absolute benefit of adjuvant chemotherapy is limited in stage II disease, and large numbers of patients with stage II disease would be needed to demonstrate a significant difference in outcomes. This has not been the case in the RCTs that have been performed to date, which likely explains the lack of statistically significant improvements seen with adjuvant chemotherapy. It is unlikely that trials of a size sufficient enough to answer these questions in stage II disease will be conducted in the future.“ [107, S. 23] Anmerkungen über die ungenügende wissenschaftliche Evidenz und deren unbefriedigende Qualität finden sich auch in der britischen Leitlinie: „There was very little evidence with which to address this topic and what was available consisted primarily of poor quality, indirect evidence. […] All of the available evidence was considered to be low to moderate quality […] primarily due to the indirect nature of the evidence and the small number of patients in each of the relevant studies.“ [106, S. 81]

Das Kapitel 3.5 zeigt auf, dass in der Selektion und der Bewertung der wissenschaftlichen Evidenzen Diskrepanzen zwischen den Leitlinien bestehen. Diese Publikationen bilden die Grundlage der Leitlinienentwicklung und werden durch die jeweilige Leitlinienarbeitsgruppe in einem Literatur-Review herausgesucht. [5] Nach Angaben der AWMF werden die Resultate der Literaturrecherchen „nach Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die

sich von der speziellen Fragestellung ableiten“. [7, S. 36] Um die Evaluierung der Literaturergebnisse auf einem standardisierten Level zu ermöglichen, erfolgt die Selektion nach „allgemeingültigen biometrischen Anforderungen, wie z.B. Eignung der Hauptzielkriterien für die Aussage, hinreichende Fallzahl, Repräsentativität der Studienpopulation, relevante Dosierungen, […].“ [7, S. 36] Dabei ist es vermutlich unumgänglich, dass die Auswahl der wissenschaftlichen Evidenz vom subjektiven Empfinden und den individuellen Ansichten der Leitliniengruppen geprägt ist und es somit zu Abweichungen in der Rekrutierung und Evaluierung wissenschaftlicher Literatur kommt. Auch das Leitlinien-Manual betrachtet dies als mögliche Fehlerquelle: „Systematische Fehler sind prinzipiell auf der Ebene der Informationsselektion und -Bewertung möglich.“ [7, S. 36]
Um diesen Differenzen vorzubeugen, soll auf besondere „Sorgfalt bei der Recherche und interpersonellen Abgleich bei der Bewertung […] “ [7, S. 36] geachtet werden.
Im Kapitel 3.5 wird zudem aufgezeigt, dass die Beurteilungen und die Interpretationen der Studien zum Teil voneinander abweichen, dass deren Validität zweifelhaft ist und dass keine allgemeine Transparenz in der Auswahl wissenschaftlicher Evidenzen zu erkennen ist. Dieses Phänomen wurde bereits im „Delphi Twin-Experiment“ beobachtet, in dem verschiedene Leitlinien deutscher Tumorzentren untersucht und in ihrer Qualität beurteilt wurden. Das Resultat dieses Experimentes ergab, „daß die Einschätzung der Qualität wissenschaftlicher Literatur einer erheblichen Streuung unterliegt, wenn sie nicht anhand nachvollziehbarer Kriterien erfolgt […]. Es ist zu erwarten, daß sich diese Interpretationsvarianz auch auf die Gestaltung von Leitlinien auswirken wird.“ [121, S. 76]

In Anlehnung an die anfänglich aufgeführte Definition einer Leitlinie der AWMF und der ÄZQ hat sich im Verlauf dieser Arbeit herausgestellt, dass eine gutgeschriebene Leitlinie zur Behandlung des Kolonkarzinoms keine eindeutige Entscheidungshilfe bereitstellt, sondern nur die Problematik der Entscheidung offenlegen kann. Insbesondere bezüglich des anfänglich schon kritisierten Satzes der AWMF, wird für das Kolonkarzinom im Stadium II, welches zu den „Bereichen mit großen Unterschieden in der Versorgungsroutine oder Versorgungsqualität“ [4, S. 7] gezählt werden kann, bei der Entscheidungsfindung nicht immer eine angemessene Hilfestellung geleistet. Eine „explizit ausformulierte und konkrete“ [4, S. 6] Auffassung darüber, ob eine adjuvante Chemotherapie den Therapieerfolg

positiv beeinflusst oder nicht, gibt es nicht. Trotz Ungewissheiten zeichnet sich in den Empfehlungen eine deutliche Tendenz in Richtung mehr statt weniger Therapie ab.

4.2 Konsequenzen und Ausblick

Dass die gegenwärtig vorhandenen (v. a. die in dieser Dissertation untersuchten) Leitlinien zur Behandlung des Kolonkarzinoms einen Fortschritt in der Versorgungsqualität erzielen können, ist unwahrscheinlich. Die gegenwärtige Situation wird in den Gedanken der „Leitlinien-Apoptose“ von Porzsolt, F. erörtert: „Zur Lösung identischer Probleme haben verschiedene Autorengruppen Leitlinien verfaßt, die aber nicht übereinstimmen.“ [119, S. 2056] Da nicht erörtert wird, welche dieser Variationen zutreffend sind und welche nicht, resultiert daraus die zunehmende „Akzeptanz lokaler oder regionaler Leitlinien-Variationen.“ [119, S. 2056] Eben dieser Prozess ist dem ursprünglichen Anlass der Erstellung der Leitlinien entgegengerichtet. „Dieser Schritt würde den programmierten Untergang der Leitlinien, quasi die ‚Leitlinien-Apoptose´, einleiten.“ [119, S. 2058]

Auch in einem Artikel des Ärzteblattes Baden-Württemberg wird diese Gegebenheit beschrieben: Einen bestimmten Lösungsweg ungerechtfertigt zu bevorzugen, habe gleichzeitig die Degradierung aller weiteren Lösungswege zur Folge. Ob zu Unrecht oder nicht könne dabei nicht differenziert werden. „Würden wir so handeln, hätten wir wieder den Status vor Beginn der Leitliniendiskussion erreicht […]“. [122, S. 17] Parallelen zum eben beschriebenen Sachverhalt können vor allem zum Stadium II des Kolonkarzinoms gezogen werden. Vor allem hier fehlen die Voraussetzungen, um eine übereinstimmende und transparente Behandlung für den Patienten einerseits und einen zuverlässigen Entscheidungskorridor für Ärzte andererseits zu ermöglichen.

Die hauptsächliche Fehlerquelle liegt nicht in der Formulierung der Leitlinienempfehlungen, sondern vielmehr in der „fehlenden Anwendung einheitlicher Kriterien bei der Suche und Selektion wissenschaftlicher Daten, bei der kritischen Bewertung der Effektivität und Effizienz der gefundenen wissenschaftlichen Daten und bei der Umsetzung der bewerteten Daten in die tägliche Praxis […].“ [121, S. 79] Um die Leitlinien in ihrer Qualität und Präzision zu optimieren, sollten folglich homogene Entscheidungskriterien eingeführt werden, an denen man sich bei jeder Leitlinienerstellung obligatorisch orientieren sollte. Eine zent-

rale Bedeutung kommt dabei der Evidence-Based Medicine (EbM) zu. [120] [121] [123] „[…] Evidence-Based Medicine sollte bei der Aus- und Weiterbildung der Mediziner in Deutschland eine zentrale Bedeutung zuerkannt werden." [121, S. 85] Die Berücksichtigung der Vorgaben der EbM kann dazu beitragen, die optimale Behandlungsmethode durch Einbringung der klinischen Erfahrung, der Wünsche des Patienten und des aktuellen wissenschaftlichen Standes der Medizin zu finden. Einen Lösungsversuch liefert zudem die Entwicklung einer sogenannten „Leitlinien-Basis" [120] [121]. Der Ansatz dabei sei nicht die Formulierung der anwendbaren Leitlinien, sondern vielmehr die gemeinsame wissenschaftliche Basis, die für die Erstellung von Leitlinien notwendig ist, zusammenzufassen. [120] Diese sollten dann unter der Berücksichtigung identischer Kriterien verglichen und in ihrer Qualität geprüft werden. Dies sollte eine „erhöhte Transparenz der wissenschaftlichen Basis" ermöglichen und somit bisherige Diskrepanzen mindern. „Im Gegensatz zu den Leitlinien, welche unter den Handlungsalternativen eine Auswahl treffen und diese mit unterschiedlicher Verbindlichkeit vorschlagen, ohne notwendigerweise eine transparente Begründung für diese Entscheidung vorzulegen, liefert die Leitlinienbasis lediglich die Grundlagen (Beschreibung der Effektivität und Effizienz der alternativen Handlungsmöglichkeiten), die für eine rationale Auswahl einer Maßnahme notwendig sind." [121, S. 83]

Insgesamt empfinde ich diesen Lösungsansatz als nachvollziehbar, stringent und realisierbar. Voraussetzung ist, dass dieser Prozess vielseitige Unterstützung findet. Dennoch betrachte ich diese Methode mit einer gewissen Skepsis, denn nach Angaben mancher Leitlinien resultiert die Unsicherheit auch aus der methodisch mangelhaften Durchführung diverser Studien (zu geringe Patientenanzahl, unterschiedliche Dosierungen). Demnach würde die Methode der Entwicklung einer „Leitlinienbasis" die Problematik nicht in ihrem Ursprung angehen. Die Lösung hierzu wäre vielmehr die Durchführung neuer Studien mit geregelten Kriterien, die besonders für die Bereiche großer Unsicherheiten eine Antwort liefern sollten. Ob dies realisierbar ist und ob die nötigen Voraussetzungen geschaffen werden können, bleibt offen. Ein nicht vermeidbarer Faktor, der in jeden Lösungsansatz einfließen wird, ist, dass Krankheitsfälle in seltenen Fällen komplikationslos verlaufen. Von Patient zu Patient fließen unterschiedliche Faktoren (z. B. Alter, Vorerkrankungen) mit ein, die auch im Krankheits- und Therapieverlauf unterschiedlich beachtet werden

müssen. Je mehr Faktoren hinzukommen, umso unwahrscheinlicher ist es, dass eine Leitlinie oder eine Studie eine valide Antwort für jeden spezifischen Fall geben kann.

Den „Verdacht […], dass die Umsetzung von Leitlinien mit zunehmender Komplexität der Erkrankung schwieriger werden könnte […]“ äußert auch M. Weiss [149, S. 122]. Er überträgt das erste Gossensche Gesetz aus den Wirtschaftswissenschaften auf die klinische Anwendung von Leitlinien. Das Gossensche Gesetz besagt, dass der „Nutzen, den ein Gut dem Verbraucher stiftet, mit jeder zusätzlichen Einheit, die von diesem Gut konsumiert wird, ständig ab[nimmt, Anm. d. Verf.], bis Sättigung eintritt“. [12] Das „Gut“ entspricht in M. Weiss´ Übertragung den „Handlungsempfehlungen“ und der „Nutzen“ entspricht den „erzielbaren Behandlungserfolgen“. Diese können nicht linear zueinander gesteigert werden. Das bedeutet, „dass bei jedem Krankheitsbild eine natürliche Grenze für die Anwendbarkeit einer Leitlinie und für die Erreichbarkeit der angestrebten Ziele zu erwarten ist […]. Diese Grenze wird bei sehr komplexen Erkrankungen deutlich niedriger liegen als bei wenig komplexen Erkrankungen.“ [149, S. 123]

Schlussendlich bleibt es momentan im Ermessen des Arztes nach einer geeigneten Leitlinie zu suchen. Er kann die Outcome-Parameter der jeweiligen Therapiearten betrachten und in ihrer Relevanz abwägen. Somit kann er die Leitlinien nach eigenen Präferenzen filtern und systematisch vergleichen. Falls diese nicht explizit in der Leitlinie genannt sind, können die verwendeten Studien analysiert werden.
Mögliche Outcome-Parameter könnten zum Beispiel sein:

- Schmerzen
- Mortalität (Tod)
- Überlebensrate/Lebenserwartung/Lebensqualität/Patientenzufriedenheit
- Anzahl der Rezidivien/ rezidivfreie Zeit
- postoperative Komplikationen : „Anastomoseninsuffizienz, Nachblutung, Wundheilungsstörung/Wundinfekt, Platzbauch, Sepsis, Pneumonie, Ileus, Erbrechen, Harnwegsinfekt“ [145, S. 43]
- Monetäre Aspekte (Kosten für die Hospitation des Patienten und Dauer des Klinikaufenthaltes, finanzieller Aufwand für die Patienten selber und für die Solidargemeinschaft)

- Folgen der Bestrahlungs- und/oder Chemotherapie, z.B: Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blutbildveränderungen, Organschäden, Strahlennekrosen. [53] [34]

4.3 Selbstkritische Betrachtung

In dieser Dissertation habe ich vor allem die Empfehlungen hinsichtlich der adjuvanten Chemotherapie in der Behandlung des Kolonkarzinoms untersucht. Dabei habe ich die verschiedenen chirurgischen Verfahren nicht berücksichtigt, wodurch nicht abgeleitet werden kann, ob dies ein beeinflussender Faktor in der Auswahl der nachfolgenden Therapie ist. Es wurden vereinzelt Nebenfaktoren, vor allem genetischer Art, angegeben, die eine prognostische Bedeutung für den Therapieverlauf haben sollten. Dies waren zum Beispiel: Mikrosatelliten-Status, 18q-Verlust, DNA-Ploidie und TS/p53-Expression. Diese Parameter wurden nur in den wenigsten Leitlinien erwähnt, weshalb ich mich entschlossen habe, deren Aufarbeitung zu vernachlässigen. Spezialisten zufolge ist die Behandlung des Kolonkarzinoms in skandinavischen Ländern medizinisch sehr weit fortgeschritten. Jedoch konnte ich keine englischsprachige Leitlinie aus dieser Region finden. Es besteht die Möglichkeit, dass die hier diskutierten Unterschiede einen kulturellen Ursprung haben, insofern, dass beispielsweise Therapiearten im asiatischen Raum mit denen des europäischen Raumes nicht zu vereinbaren sind. Da ich aber überwiegend europäische Leitlinien verglichen habe und der asiatische Raum nur durch die japanische Leitlinie repräsentiert wird, fehlt mir die Basis, um diese These genauer zu prüfen. In dieser Dissertation wurden die Studien und wissenschaftlichen Evidenzen, die zur Entwicklung der Leitlinienempfehlungen herangezogen wurden, nicht tiefgründig untersucht und in ihren Einzelteilen analysiert. Dies hätte den Rahmen dieser Dissertation deutlich überschritten. Somit hat sich eine weitere Arbeitsgruppe gebildet, deren Fokus auf ebendiese Aufgabenstellung gerichtet ist.

5 Zusammenfassung

Die Entwicklung von Leitlinien verfolgt unterschiedliche Ziele. Große Bedeutung kommt dabei der nationalen und internationalen Vereinheitlichung und der Sicherung der Qualität und des Standards medizinischer Versorgungen zu. Dies setzt jedoch voraus, dass die Empfehlungen der Leitlinien vergleichbar sind. Ob dies innerhalb der Leitlinienempfehlungen auf internationaler Ebene zutrifft, wird in dieser Arbeit analysiert.

Auffällig ist, dass in den untersuchten Leitlinien die Kernaussagen zusammengefasst dargestellt und farblich hervorgehoben werden. Somit entsteht für den Leser der Eindruck, dass eindeutige Vorgaben existieren. Die ausführliche Aufarbeitung der Leitlinien lässt jedoch Unsicherheiten erkennen, die die Entscheidungsfindung wiederum erschweren.

Der internationale Vergleich zeigt Diskrepanzen in den Empfehlungen zur Behandlung des Kolonkarzinoms im Stadium II. Dies kann vor allem durch zwei Sachverhalte erkärt werden. Zum einen stimmen die Definitionen der High-Risk-Faktoren nicht überein und zum anderen liefert die aktuelle Studienlage keine verlässliche wissenschaftliche Basis. Die Einteilung der Patienten mit und ohne High-Risk-Faktoren beeinflusst den Behandlungsverlauf maßgebend, da die Entscheidung für oder gegen den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie hiervon abhängig ist. Obwohl dies eine entscheidende Rolle spielt, stimmen die Definitionen der High-Risk-Faktoren nur in zwei Leitlinien komplett überein.
Auch in der Auswahl der Medikation für das Stadium II variieren die Empfehlungen teilweise. Dies trifft ebenso auf das Stadium III zu.
Es kann somit der Verdacht entstehen, dass identische Patienten auf internationaler Ebene unterschiedlich behandelt werden könnten.

Hinsichtlich dieser Divergenzen wurden die wissenschaftlichen Grundlagen der Empfehlungen untersucht. Dieser Schritt folgte aus folgender Annahme: Bei der Erstellung einer Leitlinie führt die Leitlinienautorengruppe ein Literatur-Review durch, in dem die relevante Literatur zusammengetragen wird. In diesem Schritt unterliegt jedoch die Einschätzung und Bewertung der wissenschaftlichen Publikationen den subjektiven Einflüssen der Autorengruppe. Dies ist nur schwer zu vermeiden.

Somit kann angenommen werden, dass die Ursache der Differenzen noch eine Stufe vor der Empfehlungsformulierung liegt, nämlich in der Verwendung unterschiedlicher Literatur. Die Analyse der wissenschaftlichen Publikationen konnte diese These größtenteils bestätigen. Erschwerend kommen noch zwei weitere Faktoren hinzu: 1.) Die wissenschaftlichen Studien weisen Mängel in ihrer Durchführung auf (kleine Fallzahl, Unterschiede in den Medikationsschemata und/oder in den Studienkriterien), 2.) Teilweise werden dieselben Studien in unterschiedlichen Leitlinien entgegengesetzt interpretiert.

Im Verlauf dieser Dissertation wurde folgendes deutlich: Sobald die wissenschaftlichen Grundlagen keine präzise Richtung vorgeben, können die Leitlinien ebenso keine eindeutige Lösung liefern. In dieser Situation ist somit nicht zu klären, welche Empfehlung der Wahrheit am nächsten kommt. Der Mangel an fundierten wissenschaftlichen Evidenzen kann jedoch nicht durch die Erstellung von Leitlinien kompensiert werden, da keine zuverlässigen Empfehlungen formuliert werden können. Eine Leitlinie sollte in dieser Situation lediglich vermitteln, dass in der Entscheidungsfindung mehrere Faktoren einfließen und beachtet werden müssen.

Es sind neue Überlegungen anzustellen, um die optimale Empfehlung abgeben zu können. Die Erstellung einer sogenannten „Leitlinienbasis“ ist ein Lösungsansatz, der momentan einen Ausweg ermöglichen könnte. Hierbei sollten die wissenschaftlichen Grundlagen der Leitlinien zusammengetragen und nach determinierten Kriterien in ihrer Qualität bewertet werden. Dies löst aber nicht das Problem derjenigen Bereiche, in denen Studien Schwächen in ihrer Durchführung aufzeigen. In diesen Fällen sollte die Durchführung neuer Studien angestrebt werden. Dies verlangt jedoch großen Einsatz, hohe Kosten und allseitige Unterstützung. Für die Diskrepanzen im Bereich der High-Risk-Definitionen wäre zu wünschen, dass eine internationale Leitlinienkonferenz diese Definition vereinheitlicht. Somit wäre eine Homogenität geschaffen, die einen positiven Ausblick erlauben würde.

6 Literaturverzeichnis

1. André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP, Gilles-Amar V, Krulik M, Carola E, Izrael V, de Gramont A: CPT-11 (irinotecan) addition to bi-monthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. European Journal of Cancer 35, S. 1343-1347 (1999)

2. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. The New England Journal of Medicine 350, S. 2343-2351 (2004)

3. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. Journal of Clinical Oncology 27, S. 3109-3116 (2009)

4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung: Das Leitlinien-Manual. 1. Einführung. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 95, S. 5-8 (2001) http://www.awmf.org/uploads/media/llman-01_01.pdf (31.12.2013)

5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung: Das Leitlinien-Manual. 2. Organisation der Leitlinien-Entwicklung. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 95, S.9-17 (2001)
   http://www.awmf.org/uploads/media/llman-02_01.pdf (05.08.2013)

6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung: Das Leitlinien-Manual. 4. Autoren und Herausgeber von Leitlinien. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 95, S.32-34 (2001)
http://www.awmf.org/uploads/media/llman-04_01.pdf (05.04.2014)

7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung: Das Leitlinien-Manual. 5. Systematische Evidenz-Recherche. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 95, S. 35-43 (2001)
http://www.awmf.org/uploads/media/llman-05_01.pdf (31.03.2014)

8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung: Das Leitlinien-Manual. Verzeichnis der Beispiele. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 95, S.78-84 (2001)
http://www.awmf.org/uploads/media/llman-10_01.pdf (01.04.2014)

9. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, Krzyzanowska MK, Maroun J, McAllister P, Van Cutsem E, Brouwers M, Charette M, Haller DG. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. Journal of Clinical Oncology 22, S. 3408–3419 (2004)

10. Beresford M, Glynne-Jones R, Richman P, Makris A, Mawdsley S, Stott D, Harrison M, Osborne M, Ashford R, Grainger J, Al-Jabbour J, Talbot I, Mitchell IC, Meyrick Thomas J, Livingstone JI, McCue J, MacDonald P, Northover JA, Windsor A, Novell R, Wallace M, Harrison RA: The reliability of lymph-node staging in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. Clinical Oncology : a journal of the Royal College of Radiologists 17, S. 448-455 (2005)

11. Bloch RE, Lauterbach K, Oesingmann U, Rienhoff O, Schirmer HD, Schwartz FW: Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung. Beschlüsse der

Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung. Deutsches Ärzteblatt 94, S. A-2154 - A-2155 (1997)
http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=7397 (01.04.2014)

12. Bundeszentrale für politische Bildung: Gossensche Gesetze-Bedeutungserklärung. http://www.bpb.de/nachschlagen/lexika/lexikon-der-wirtschaft/19541/gossensche-gesetze

13. Burdy G, Panis Y, Alves A, Nemeth J, Lavergne-Slove A, Valleur P: Identifying patients with T3-T4 node-negative colon cancer at high risk of recurrence. Diseases of the Colon and Rectum 44, S. 1682-1688 (2001)

14. Cantero-Muñoz P, Urién MA, Ruano-Ravina A: Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: a systematic review. Cancer Letters 306, S. 121-133 (2011)

15. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC: For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. Cancer 83, S. 666-672 (1998)

16. Chapman M, Scholefield JH, Hardcastle JD: Management and outcome of patients with malignant colonic polyps identified from the Nottingham Colorectal Screening Study. Colorect Dis 2, S. 8-12 (2000)

17. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Tait D, Ross PJ, Iveson T, Hill M, Hickish T, Lofts F, Jodrell D, Webb A, Oates JR: A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. Annals of Oncology 16, S. 549-557 (2005)

18. Chen SL, Bilchik AJ: More extensive nodal dissection improves survival for stage I to III of colon cancer: a population-based study. Annals of Surgery 244, S. 602-610 (2006)

19. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G, Bechi P, Cortesini C: Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. World Journal of Surgery 26, S. 384-389 (2002)

20. Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan. Five-year results of a randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. Japanese journal of clinical oncology 25, S. 91-103 (1995)

21. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C: Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 124, S. 979-994 (2000)

22. Compton CC, Greene FL: The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. CA: a cancer journal for clinicians 54, S. 295-308 (2004)

23. Cooper HS: Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. The American Journal of Surgical Pathology 7, S. 613-623 (1983)

24. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR, Qizilbash AH, Rickert RR, Silverman JF, Wirman JA: Endoscopically removed malignant colorectal polyps: Clinicopathologic correlations. Gastroenterology 108, S. 1657-1665 (1995)

25. Cooper HS: Pathologic issues in the treatment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 5, S. 991-996 (2007)

26. Cranley JP, Petras RE, Carey WD, Paradis K, Sivak MV: When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? Gastroenterology 91, S. 419-427 (1986)

27. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T: Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? Journal of Surgical Oncology 81, S. 63-69 (2002)

28. Dahl O, Fluge Ø, Carlsen E, Wiig JN, Myrvold HE, Vonen B, Podhorny N, Bjerkeset O, Eide TJ, Halvorsen TB, Tveit KM; Norwegian Gastrointestinal Cancer Group: Final results of a randomised phase III study on adjuvant chemotherapy with 5 FU and levamisol in colon and rectum cancer stage II and III by the Norwegian Gastrointestinal Cancer Group. Acta Oncologica 48, S. 368-376 (2009)

29. Das Deutsche Cochrane Zentrum. Evidenzbasierte Medizin. http://www.cochrane.de/de/ebm (zuletzt aktualisiert: 02.04.2014)

30. de Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Marceau-Suissa J, Lorenzato C, André T: Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. ASCO Annual Meeting Proceedings. Journal of Clinical Oncology 23, S. 3501 (2005)

31. de Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Lorenzato C, André T: Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. ASCO Annual Meeting Proceedings. Journal of Clinical Oncology 25, S. 4007 (2007)

32. de Placido S, Lopez M, Carlomagno C, Paoletti G, Palazzo S, Manzione L, Iannace C, Ianniello GP, De Vita F, Ficorella C, Farris A, Pistillucci G, Gemini M, Cortesi E, Adamo V, Gebbia N, Palmeri S, Gallo C, Perrone F, Persico G, Bianco AR: Modulation of 5-fluorouracil as adjuvant systemic chemotherapy in colorectal cancer: the IGCS-COL multicentre, randomised, phase III study. British Journal of Cancer 93, S. 896-904 (2005)

33. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. DEGAM-Leitlinie Nr. 1: Brennen beim Wasserlassen. Leitlinien Langfassung, Stand September 1999. Köln, DEGAM. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 76, S. 35-48 (1999)

34. Deutsches Krebsforschungszentrum Krebsinformationdienst: Strahlentherapie und Nuklearmedizin in der Krebsmedizin: Behandlungsfolgen (Letzte Aktualisierung: 10.02.2009)
http://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/strahlentherapienebenwirkungen.php

35. Deutsches Krebsforschungszentrum Krebsinformationsdienst: TNM-System und Staging. Befunde verstehen und einordnen.
https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/tnm.php (Letzte Aktualisierung 22.04.2010)

36. Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und Erläuterndes Memorandum: Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte Bern, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung Köln, Ludwig Boltzmann Institut für Krankenhausorganisation Wien, S.15 (2002)
http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethdt.pdf (01.04.2014)

37. Field MJ, Lohr KN: Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. National Academy Press, Washington D.C., S. 8 (1990)

38. Figueredo A, Germond C, Maroun J, Browman G, Walker-Dilks C, Wong S: Adjuvant therapy for stage II colon cancer after complete resection. Provincial Gastrointestinal Disease Site Group. Cancer Prevention & Control 1, S. 379–392 (1997)

39. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L: Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. Journal of Clinical Oncology. 22, S. 3395-3407 (2004)

40. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S: Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 16, CD005390 (2008)

41. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, Marsili S, Aquino A, Marzocca G, Civitelli S, Mariani L, De Sando D, Bovenga S, Lorenzi M: Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. Gastroenterology 106, S. 899–906 (1994)

42. Frühmorgen P, Rufle W, Wehrmann K: Kolorektale Polypen. In: Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) für die Durchführung endoskopischer Untersuchungen. 3. Auflage, S. 127-134 (2000)

43. Frühmorgen P, Rufle W, Kobras S, Seeliger H, Herrmann G: Endoscopic Therapy of Early Colorectal Cancer (pT1) – A Prospective Study. Zeitschrift für Gastroenterologie 41, S. 703–710 (2003)

44. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. 2nd edn. Kanehara & Co., Ltd., Tokyo (1980)

45. Gerlach FM, Beyer M, Berndt M, Szecsenyi J, Abholz HH, Fischer GC: Das DEGAM-Konzept- Entwicklung, Verbreitung, Implementierung und Evaluation von Leitlinien für die hausärztliche Praxis. Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 93, S. 111-120 (1999)

46. G.O.: Fünf Jahre Leiliniendiskussion. Sensibles Instrument. Ein Plädoyer für das Leitlinien-Clearingverfahren der Ärzteschaft. Deutsches Ärzteblatt 95, S. A-1705 - A-1706 http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=12214 (01.04.2014)

47. George S, Primrose J, Talbot R, Smith J, Mullee M, Bailey D, du Boulay C, Jordan H; Wessex Colorectal Cancer Audit Working Group: Will Rogers revisited: prospective observational study of survival of 3592 patients with colorectal cancer according to

number of nodes examined by pathologists. British Journal of Cancer 95, S. 841-847 (2006)

48. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, Benedetti J, Francini G, Shepherd LE, Francois Seitz J, Labianca R, Chen W, Cha SS, Heldebrant MP, Goldberg RM. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? Journal of Clinical Oncology 22, S. 1797–1806 (2004)

49. Glimelius B, Dahl O, Cedermark B, Jakobsen A, Bentzen SM, Starkhammar H, Grönberg H, Hultborn R, Albertsson M, Påhlman L, Tveit KM; Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group: Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Acta Oncologica 44, S. 904-912 (2005)

50. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, Rothenberg ML, Green E, Sargent DJ: Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology 24, S. 4085-4091 (2006)

51. Graeven U, Schmiegel W: Das Kolonkarzinom Konsens der therapeutischen Strategien. Der Internist 41, S. 876-885, Springer-Verlag (2000)

52. Gray B, de Zwart J, Fisher R, Burns I, Hurley R, Isbister W, Mameghan H, Newstead G, Reasbeck P: The Australia and New Zealand Trial of adjuvant chemotherapy in colon cancer. In: Salmon SE (Hrsg.): Adjuvant therapy of cancer. Grüne&Stratton New York, S. 537-554 (1987)

53. Gumpert N: Nebenwirkungen der Chemotherapie (Letzte Änderung: 23.04.2013) http://www.dr-gumpert.de/html/chemotherapie_nebenwirkungen.html

54. Hafström L, Domellöf L, Rudenstam CM, Norryd C, Bergman L, Nilsson T, Hansson K, Wählby L, Asklöf G, Kugelberg C: Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil,

vincristine and CCNU for patients with Dukes' C colorectal cancer. The Swedish Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. The British Journal of Surgery 77, S. 1345-1348 (1990)

55. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD: Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology 89, S. 328-336 (1985)

56. Hallauer JF: Programmatik. In: Beske F, Kern AO (Hrsg.) : Symposium. Leitlinien und Standards in der Medizin - auf dem Weg in die Einheitsbehandlung? - Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel, S. 11 (1998)

57. Haller D, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll H: First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine+oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). European Journal of Cancer 7, S.4 (2009)

58. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, Mayer RJ: Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. Journal of Clinical Oncology 23, S.8671-8678 (2005)

59. Hamaguchi T, Shirao K, Moriya Y, Yoshida S, Kodaira S, Ohashi Y; NSAS-CC Group: Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur (UFT) for stage III colorectal cancer: Final results of randomized trials by the National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer (NSAS-CC). ASCO Annual Meeting Proceedings. Journal of Clinical Oncology 25, S. 4049 (2007)

60. Hartung G, Hofheinz RD, Dencausse Y, Sturm J, Kopp-Schneider A, Dietrich G, Fackler-Schwalbe I, Bornbusch D, Gonnermann M, Wojatschek C, Lindemann W, Eschenburg H, Jost K, Edler L, Hochhaus A, Queisser W: Adjuvant therapy with edrecolomab versus observation in stage II colon cancer: a multicenter randomized phase III study. Onkologie 28, S.347-350 (2005)

61. Hassan C, Zullo A, Risio M, Rossini FP, Morini S: Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. Diseases of the Colon and Rectum 48, S. 1588-1596 (2005)

62. Hermanek P: Polypectomy in the colorectum: histological and oncological aspects. Endoscopy 15, S. 158-161 (1983)

63. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, Hegewisch-Becker S, Meybier T, Scheithauer W, Schmoll HJ, Thaler J, Weitz J, Wörmann B: Onkopedia Leitlinien. Kolonkarzinom http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom (Stand: September 2012)

64. Hügler S: Die AWMF: Mehr als nur Koordination von Leitlinien. Deutsche Medizinische Wochenschrift 138, S. 1926-1927 (2013) https://www.thieme-connect.de/ejournals/pdf/10.1055/s-0032-1330218.pdf (06.03.2014)

65. Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, Richman S, Chambers P, Seymour M, Kerr D, Gray R, Quirke P: Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology 29, S. 1261-1270 (2011)

66. IMPACT. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. Lancet 345, S. 939-944 (1995)

67. IMPACT B2. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B 2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. Journal of Clinical Oncology 17, S. 1356–1363 (1999)

68. Ito K, Yamaguchi A, Miura K, Kato T, Baba S, Matsumoto S, Ishii M, Takagi H: Oral adjuvant chemotherapy with carmofur (HCFU) for colorectal cancer: five-year follow-up. Tokai HCFU Study Group--third study on colorectal cancer. Journal of Surgical Oncology 63, S. 107-111 (1996)

69. Jestin P, Nilsson J, Heurgren M, Påhlman L, Glimelius B, Gunnarsson U: Emergency surgery for colonic cancer in a defined population. The British Journal of Surgery 92, S. 94-100 (2005)

70. Jonker D, Spithoff K, Maroun J: Gastrointestinal Cancer Disease Site Group: Adjuvant Systemic Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection: Guideline Recommendations. A Quality Initiative of the Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) (2008)

71. Kächele V, von Wichert G, Walter S: Kolonkarzinom http://www.uniklinik-ulm.de/?id=11357&print=1&t (Letzte Aktualisierung: 12.07.2013)

72. Kato T, Ohashi Y, Nakazato H, Koike A, Saji S, Suzuki H, Takagi H, Nimura Y, Hasumi A, Baba S, Manabe T, Maruta M, Miura K, Yamaguchi A: Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: multicenter prospective randomized trial. Langenbeck's Archives of Surgery 386, S. 575-581 (2002)

73. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, Uchida Y: Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. Dis Colon Rectum 38, S. 1286-1295 (1995)

74. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, Kumamoto T, Ishiguro S, Kato Y, Shimoda T, Iwashita A, Ajioka Y, Watanabe H, Watanabe T, Muto T, Nagasako K: Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. Journal of Gastroenterology 39, S. 534-543 (2004)

75. Kopec JA, Yothers G, Ganz PA, Land SR, Cecchini RS, Wieand HS, Lembersky BC, Wolmark N: Quality of life in operable colon cancer patients receiving oral compared with intravenous chemotherapy: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial C-06. Journal of Clinical Oncology 25, S. 424-430 (2007)

76. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, Petrelli NJ, Findlay MP, Seay TE, Atkins JN, Zapas JL, Goodwin JW, Fehrenbacher L, Ramanathan RK, Conley BA, Flynn PJ, Soori G, Colman LK, Levine EA, Lanier KS, Wolmark N: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. Journal of Clinical Oncology 25, S. 2198-2204 (2007)

77. Ollenschläger G, Helou A, Lorenz W: Kritische Bewertung von Leitlinien. In: Kunz R, Ollenschläger G, Rapse H, Volkmann FW (Hrsg.): Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Deutscher Ärtzte-Verlag Köln. S. 156-176 (2000)

78. Raspe H: Theorie, Geschichte und Ethik der Evidenzbasierten Medizin (EbM). In: Kunz R, Ollenschläger G, Rapse H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N (Hrsg.): Lehrbuch Evidenz-basierte Medizin in Klinik und Praxis. 2. Auflage. Deutscher Ärtzte-Verlag Köln, S.15-29 (2007)

79. Labianca R, Fossati R, Zaniboni A, Torri V, Marsoni S, Nitti D, Boffi L, Scatizzi M, Tardio B, Mastrodonato N, Banducci S, Consani G, Pancera G; ACOI/GIVIO/GISCAD Investigators: Randomized trial of intraportal and/or systemic adjuvant chemotherapy in patients with colon carcinoma. Journal of the National Cancer Institute 96, S. 750-758 (2004)

80. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group: Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Annals of Oncology 21, S. v70-v77 (2010) http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v70.full.pdf+html (26.03.2013)

81. Laffer U, Maibach R, Metzger U, Stamm B, Weber W, Waltzer U, et al.: Randomized trial of adjuvant perioperative chemotherapy in radically resected colorectal cancer (SAKK 40/ 87) [abstract]. Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. 17, Abstract 983 (1998)

82. Land SR, Kopec JA, Cecchini RS, Ganz PA, Wieand HS, Colangelo LH, Murphy K, Kuebler JP, Seay TE, Needles BM, Bearden JD 3rd, Colman LK, Lanier KS, Pajon ER Jr, Cella D, Smith RE, O'Connell MJ, Costantino JP, Wolmark N: Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. Journal of Clinical Oncology 25, S. 2205-2211 (2007)

83. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, Wieand HS, Leigh JE, Rubin J, McCormack GW, Gerstner JB, Krook JE, Malliard J, Twito DI, Morton RF, Tschetter LK, Barlow JF; for the North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic: Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. Journal of Clinical Oncology 7, S. 1447-1456 (1989)

84. Lauterbach KW, Schrappe M: Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine. Eine systematische Einführung. Schattauer Verlag Stuttgart, S. 59 (2001)

85. Lehnert T, Schaible A, Herfarth C: Onkologische Prinzipien beim Kolonkarzinom. Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Der Chirurg 70, S. 499-510, Springer-Verlag (1999)

86. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG: Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. Journal of Clinical Oncology 21, S. 2912-2919 (2003)

87. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, Seay TE, Giguere JK, Marshall ME, Jacobs AD, Colman LK, Soran A, Yothers G, Wolmark N: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. Journal of Clinical Oncology 24, S. 2059-2064 (2006)

88. Lin CC, Lin JK, Chang SC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Chen WS, Lin TC: Is adjuvant chemotherapy beneficial to high risk stage II colon cancer? Analysis in a single institute. International Journal of Colorectal Disease 24, S. 665-676 (2009)

89. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez S, Alvarado I, Gutiérrez de la Barrera M, Labastida S: Prognostic significance of retrieved lymph nodes per specimen in resected rectal adenocarcinoma after preoperative chemoradiation therapy.Archives of Medical Research 34, S. 281-286 (2003)

90. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, Jones J, Rockette H: Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). Journal of Clinical Oncology 17, S. 1349–1355 (1999)

91. Marangolo M, Pezzuoli G, Marubini E, Amadori D, Boracchi P, Cocconi G, Cunsolo A, Garcea D, Germiniani R, Luporini G, Malacarne P, Mezzanotte G, Nava M, Rebuffat C, Renda A, Zecchini AM, de Paolo G: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil and CCNU in colon cancer. Results of a multicentric randomized study. Tumori 75, S. 269-276 (1989)

92. Markowitz AJ, Winawer SJ: Management of colorectal polyps. CA: a cancer journal for clinicians 47, S. 93-112 (1997)

93. Martenson JA Jr, Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL, Thomas CR Jr, Fisher B, Benson AB 3rd, Myerson R, Goldberg RM: Phase III study

of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. Journal of Clinical Oncology 22, S. 3277-3283 (2004)

94. McArdle CS, McMillian DC, Hole DJ: The impact of blood loss, obstruction and perforation on survival patients undergoing curative resection for colon cancer. The British Journal of Surgery 93, S. 483-488 (2006)

95. McDermott U, Boyd RE, Houston RF, Kee F, McAleer JJ, Millar J, McAdams T, Sloan JM, Moorehead RJ, Wilson RH: A phase III trial of short duration adjuvant chemotherapy with bolus/infusional 5-fluorouracil (FU) and folinic acid (FA) versus surgery alone in dukes' B and C colorectal cancer (CRC) [abstract]. Proceedings of the Annual Meeting of the American Society for Clinical Oncology 22, S. 1363 (2003)

96. MedicoConsult: Kolorektales Karzinom
http://www.medicoconsult.de/wiki/Kolorektales_Karzinom

97. Merkel S, Wein A, Günther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P: High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. Cancer 92, S. 1435-1443 (2001)

98. Mirnezami R, Chang GJ, Das P, Chandrakumaran K, Tekkis P, Darzi A, Mirnezami AH: Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. Surgical Oncology 22, S. 22-35 (2013)

99. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, Veeder MH, Mailliard JA: Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. Journal of Clinical Oncology 13, S. 2936–2943 (1995 a)

100. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, Veeder MH, Mailliard JA: Fluor-

ouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. Annals of Internal Medicine 122, S. 321-326 (1995 b)

101. Morris M, Platell C, de Boer B, McCaul K, Iacopetta B: Population-based study of prognostic factors in stage II colonic cancer. The British Journal of Surgery 93, S. 866-871 (2006)

102. Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P: Who to treat with adjuvant therapy in Dukes B/stage II colorectal cancer? The need for high quality pathology. Gut 56, S. 1419-1425 (2007)

103. Mosolits S, Nilsson B, Mellstedt H: Towards therapeutic vaccines for colorectal carcinoma: a review of clinical trials. Expert Review of Vaccines 4, S. 329-350 (2005)

104. Müller W, Lorenz W: Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in der AWMF. In: Müller W, Lorenz W: Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in der AWMF. In: Lauterbach KW, Schrappe M: Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine. Eine systematische Einführung. Schattauer Verlag Stuttgart, S. 472-478 (2001)

105. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. (2014)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (04.04.2014)

106. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Colorectal cancer. The diagnosis and management of colorectal cancer. (2011)
http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56957/56957.pdf (31.05.2013)

107. National Working Group on Gastrointestinal Cancers: Colon Cancer. Nation-wide guideline, Version 2:0 (2008)

http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=598 http://www.oncoline.nl/richtlijn/doc/index.php?type=pda&richtlijn_id=598 (26.03.2013)

108. New Zealand Guidelines Group. Management of Early Colorectal Cancer. Evidence-based Best Practice Guidelines. (2011) http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/early-management-colorectal-cancer-guideline.pdf (26.03.2013)

109. Nordlinger B, Rougier P, Arnaud JP, Debois M, Wils J, Ollier JC, Grobost O, Lasser P, Wals J, Lacourt J, Seitz JF, Guimares dos Santos J, Bleiberg H, Mackiewickz R, Conroy T, Bouché O, Morin T, Baila L, van Cutsem E, Bedenne L: Adjuvant regional chemotherapy and systemic chemotherapy versus systemic chemotherapy alone in patients with stage II-III colorectal cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial. The Lancet Oncology 6, S. 459-468 (2005)

110. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS: Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. Journal of Clinical Oncology 15, S. 246–250 (1997)

111. O'Connell MJ, Sargent DJ, Windschitl HE, Shepherd L, Mahoney MR, Krook JE, Rayson S, Morton RF, Rowland KM Jr, Kugler JW: Randomized clinical trial of high-dose levamisole combined with 5-fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant therapy for high-risk colon cancer. Clinical Colorectal Cancer 6, S. 133-139 (2006)

112. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, Smith MA: Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. Journal of Clinical Oncology 29, S. 3381-3388 (2011)

113. Okuyama T, Oya M, Ishikawa H: Budding as a risk factor for lymph node metastasis in pT1 or pT2 well-differentiated colorectal adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 45, S. 628–634 (2002)

114. Ollenschläger G, Oesingmann U: Verbindlichkeit und Qualität von Leitlinien -Die "Leitlinie für Leitlinien" der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung-. In: Beske F, Kern AO: Symposium. Leitlinien und Standards in der Medizin-auf dem Weg in die Einheitsbehandlung? Institut für Gesundheits-System-Forschung Kiel, S. 23-29 (1998)

115. Pandor A, Eggington S, Paisley S, Tappenden P, Sutcliffe P: The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine for the adjuvant treatment of colon cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 10, S. iii-iv, xi-xiv, 1-185 (2006)

116. Panettiere FJ, Goodman PJ, Costanzi JJ, Cruz AB Jr, Vaitkevicius VK, McCracken JD, Brownlee RW, Laufman L, Stephens RL, Bonnet J, Bottomley R, Rivkin S, Fletcher W, Oishi N, Chen TT: Adjuvant therapy in large bowel adenocarcinoma: long-term results of a Southwest Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology 6, S. 947-954 (1988)

117. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA: Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. Gut 51, S. 65-69 (2002)

118. Poplin EA, Benedetti JK, Estes NC, Haller DG, Mayer RJ, Goldberg RM, Weiss GR, Rivkin SE, Macdonald JS: Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer. Journal of Clinical Oncology 23, S. 1819-1825 (2005)

119. Porzsolt F: Leitlinien: Leitlinien-Apoptose (Leserbrief). Deutsches Ärzteblatt 95, S. 2056-2058 (1998 a)

120. Porzsolt F: Qualitätssicherung im Gesundheitswesen. Wann nutzen Leitlinien dem Arzt, dem Patienten, dem System? In Merke K (Hrsg.): 2. Kongreß 1998 Umbau oder

Abbau im Gesundheitswesen : Finanzierung, Versorgungsstrukturen, Selbstverwaltung. Quintessenzverlag Berlin. S. 579-584 (1998 b)

121. Porzsolt F: Klinisch-Ökonomische Aspekte von Leitlinien. In Hart D (Hrsg.): Ärztliche Leitlinien. Empirie und Recht professioneller Normsetzung. Nomos Verlagsgesellschaft Baden-Baden, S. 75-88 (2000)

122. Porzsolt F, Sellenthin Ch: Klinische Ökonomik für die Praxis Folge 7: Leitlinien, Teil 1. Ärzteblatt Baden-Württemberg 1, S.17-18 (2000)

123. Porzsolt F, Sellenthin Ch: Klinische Ökonomik für die Praxis Folge 9: Leitlinien, Teil 2. Ärzteblatt Baden-Württemberg 3, S.99-100 (2003)

124. Pox C, Aretz S, Bischoff SC, Graeven U, Hass M, Heußner P, Hohenberger W, Holstege A, Hübner J, Kolligs F, Kreis M, Lux P, Ockenga J, Porschen R, Post S, Rahner N, Reinacher-Schick A, Riemann JF, Sauer R, Sieg A, Scheppach W, Schmitt W, Schmoll HJ, Schulmann K, Tannapfel A, Schmiegel W: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (2013)
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021_007OLl_S3_KRK_14062013.pdf

125. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 370, S. 2020–2029 (2007)

126. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. British Medical Journal 312, S. 71-72 (1996)

127. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB: Evidence-based Medicine. How to Practice & Teach EBM. Churchill Livingstone (1997)

128. Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, Buyse M, Burzykowski T, Piedbois P; Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum; Meta-

Analysis Group in Cancer: Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. Journal of Clinical Oncology 22, S. 484-492 (2004)

129. Schippinger W, Samonigg H, Schaberl-Moser R, Greil R, Thödtmann R, Tschmelitsch J, Jagoditsch M, Steger GG, Jakesz R, Herbst F, Hofbauer F, Rabl H, Wohlmuth P, Gnant M, Thaler J; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group: A prospective randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with stage II colon cancer. British Journal of Cancer 97, S. 1021-1027 (2007)

130. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, Price T, Lim R, Van Cutsem E, Park YS, McKendrick J, Topham C, Soler-Gonzalez G, de Braud F, Hill M, Sirzén F, Haller DG: Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. Journal of Clinical Oncology 25, S. 102-109 (2007)

131. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, Bach PB, Begg CB: Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. Journal of Clinical Oncology 20, S. 3999–4005 (2002)

132. Schubert I, Lelgemann M, Kirchner H, von Ferber C, von Ferber L, Ollenschläger G: Handbuch zur Entwicklung regionaler Leitlinien. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin. PMV Forschungsgruppe an der Universität zu Köln. Leitliniengruppe Hessen-Hausärztliche Pharmakotherapie. Books on Demand GmbH Norderstedt (2006)
http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-entwicklung/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe26.pdf (04.03.2014) S. 11

133. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN 126. Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline. (2011)
http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf (25.05.2013)

134. Smith RE, Colangelo L, Wieand HS, Begovic M, Wolmark N: Randomized trial of adjuvant therapy in colon carcinoma: 10-year results of NSABP protocol C-01. Journal of the National Cancer Institute 96, S. 1128-1132 (2004)

135. Sobin LH, Wittekind C: TNM Classification of Malignant Tumours. International Union Against Cancer (UICC). Sixth Edition. Wiley-Liss, New-York, Chichester, Weinheim. (2002)

136. Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA; NACCP group: Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. British Journal of Cancer 85, S. 1437–1443 (2001)

137. Tanaka S, Haruma K, Oh-E H, Nagata S, Hirota Y, Furudoi A, Amioka T, Kitadai Y, Yoshihara M, Shimamoto F: Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion. Oncology Reports 7, S. 783-788 (2000)

138. Teixeira L, Hickish T, Tournigand C, Bachet J, Bonetti A, Rivera F, Boni C, Tabernero J, Andre T, de Gramont A; the Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators and GERCOR: Efficacy of FOLFOX4 as adjuvant therapy in stage II colon cancer (CC): A new analysis of the MOSAIC trial according to risk factors. ASCO Annual Meeting Abstracts. Journal of Clinical Oncology 28, S. 3524 (2010)

139. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH: Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. Scandinavian Journal of Gastroenterology 34, S. 414-420 (1999)

140. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, Tabernero J, Boni C, Bachet JB, Teixeira L, de Gramont A: Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin,

Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. Journal of Clinical Oncology 30, S. 3353-3360 (2012)

141. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulias V, Husseini F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. The New England journal of medicine 352, S. 2696-2704 (2005)

142. Tyagi P: Adjuvant irinotecan regimes in combination with infusional 5-fluorouracil/leucovorin fail to improve outcomes in surgically resected colorectal cancer. Clinical Colorectal Cancer 5, S. 86-88 (2005)

143. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S: Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology 127, S. 385-394 (2004)

144. Van Cutsem EJ, Oliveira J; ESMO Guidelines Working Group: Colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Annals of Oncology 19, S. ii29-ii30 (2008)

145. Waldmann A: Ergebnisse der chirurgischen Therapie bei onkologischen Kolonresektionen der Jahre 2002 bis 2006 beim Kolonkarzinom an der Universität des Saarlandes, Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar (2011) http://scidok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2012/4689/pdf/Dissertation_Kolonkarzinom.pdf (03.01.2014)

146. Walsh PM, Borràs JM, Ferro T, Espinàs JA; the Colorectal Cancer OncoGuia Group: Colorectal Cancer OncoGuia. Clinical & Translational Oncology 12, S. 188-210 (2010)

147. Watanabe M, Kodaira S, Takahashi T, Tominaga T, Hojo K, Kato T, Kunitomo K, Isomoto H, Ohashi Y, Yasutomi M: Randomized trial of the efficacy of adjuvant chemotherapy for colon cancer with combination therapy incorporating the oral pyrimidine 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil. Langenbeck's Archives of Surgery 391, S. 330-337 (2006)

148. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Takiuchi H, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. International Journal of Clinical Oncology 17, S. 1-29 (2012)

149. Weiss M, Porzsolt F: Die systematische Bewertung von Leitlinien. In Porzsolt F: Grundlagen der Klinischen Ökonomik. Schriftenreihe Die Privatärztlichen Verrechnungsstellen im Verband Berlin. Band 11, 1. Auflage. S. 119-124 (2011)

150. Wikipedia-Die freie Enzyklopädie: Tegafur/uracil-Bedeutungserklärung (Letzter Stand: 12.02.2014)
http://en.wikipedia.org/wiki/Tegafur/uracil#cite_note-3

151. Wikipedia-Die freie Enzyklopädie: TNM-Klassifikation-Bedeutungserklärung
http://de.wikipedia.org/wiki/TNM-Klassifikation (Stand: 30.12.2013)

152. Willett CG, Fung CY, Kaufman DS, Efird J, Shellito PC: Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. Journal of Clinical Oncology 11, S. 1112-1117 (1993)

153. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, Ackroyd F, Shike M, Kurtz RC, Hornsby-Lewis L, Gerdes H, Stewart ET: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy.

The National Polyp Study Workgroup. The New England Journal of Medicine 329, S. 1977-1981 (1993)

154. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, Smith RA, Lieberman DA, Burt RW, Levin TR, Bond JH, Brooks D, Byers T, Hyman N, Kirk L, Thorson A, Simmang C, Johnson D, Rex DK; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer; American Cancer Society: Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. Gastroenterology 130, S. 1872-1885 (2006)

155. Windle R, Bell PR, Shaw D: Five year results of a randomized trial of adjuvant 5-fluorouracil and levamisole in colorectal cancer. The British Journal of Surgery 74, S. 569-572 (1987)

156. Wolff WL, Shinya H, Cwern M, Hsu M: Cancerous colonic polyps. “Hands on” or “hands off?”. The American Surgeon 56, S. 148-52 (1990)

157. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, Redmond C, Wickerham DL, Fisher ER, Jones J, Glass A, Lerner H, Lawrence W, Prager D, Wexler M, Evans J, Cruz A, Dimitrov N, Jochimsen P: Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. Journal of the National Cancer Institute 80, S. 30-36 (1988)

158. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham DL, Bear HD, Atkins JN, Dimitrov NV, Glass AG, Fisher ER, Fisher B: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. Journal of Clinical Oncology 17, S. 3553-3559 (1999)

159. Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, Colangelo L, Smith RE: A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of

NSABP Protocol C-07. ASCO Annual Meeting Proceedings. Journal of Clinical Oncology 23, S. 3500 (2005)

160. Wu X, Zhang J, He X, Wang C, Lian L, Liu H, Wang J, Lan P: Postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: a systematic review of 12 randomized controlled trials. Journal of Gastrointestinal Surgery 16, S. 646-655 (2012)

161. Yoshii S, Nojima M, Nosho K, Omori S, Kusumi T, Okuda H, Tsukagoshi H, Fujita M, Yamamoto H, Hosokawa M: Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. Clinical Gastroenterology and Hepatology 12, S. 292-302 (2013)

162. Yoshimatsu K, Ishibashi K, Umehara A, Yokomizo H, Yoshida K, Fujimoto T, Watanabe K, Ogawa K: How many lymph nodes should be examined in Dukes' B colorectal cancer? Determination on the basis of cumulative survival rate. Hepatogastroenterology 52, S.1703-1706 (2005)

163. Yoshimatsu K, Umehara A, Ishibashi K, Yokomizo H, Yoshida K, Fujimoto T, Watanabe K, Ogawa K. Indication and efficacy of adjuvant chemotherapy with oral fluoropyrimidines for Dukes´ B colorectal cancer. Anticancer Research 26, S. 3089-3093 (2006)

164. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, Wolmark N: Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. Journal of Clinical Oncology 29, S. 3768-3774 (2011)

165. Zaniboni A, Labianca R, Marsoni S, Torri V, Mosconi P, Grilli R, Apolone G, Cifani S, Tinazzi A: GIVIO-SITAC 01: A randomized trial of adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid administered to patients with colon carcinoma--long term results and evaluation of the indicators of health-related quality of life. Gruppo Italiano Valutazione Interventi in Oncologia. Studio Italiano Terapia Adiuvante Colon. Cancer 82, S. 2135-2144 (1998)

7 Danksagung

Ein besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Franz Porzsolt, der mir mit Rat und Tat zur Seite stand und durch seine Anregungen und seine konstruktive Kritik diese Arbeit bereichert hat. Ich danke ihm dafür, dass er mir die kritische Denkweise näher gebracht hat und mich zugleich davon überzeugen konnte, dass sich durch eine rationale Sichtweise und einen starken Willen vieles zum Positiven ändern lässt. Ich danke Frau Prof. Dr. med. Doris Henne-Bruns und Herrn Prof. Dr. med. Marko Kornmann, an die ich mich jederzeit bezüglich fachlicher Fragen wenden konnte. Weiterhin danke ich meinen Kollegen der Leitliniengruppe, die sich für unsere Besprechungen immer Zeit genommen haben. Durch die Zusammenarbeit wurde mir vieles erleichtert. Ein großer Dank gilt meinen Eltern, die mich zu jeder Zeit unterstützt, mich in jeglicher Stimmung erduldet und mich immer wieder bestärkt und motiviert haben. Ebenso danke ich meinem Freund und meinen Freunden, die mich in stressigen Zeiten aufmunterten und mir in jeglicher Hinsicht beistanden.