

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Arbeitsgruppe Versorgungsforschung

Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. Doris Henne-Bruns

**Validität der wissenschaftlichen Publikationen, mit
welchen die Behandlung des Kolonkarzinoms in
Leitlinien begründet wird**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

(Dr. med.) der medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von:

Guy Oscar Kamga Wambo

geboren in Ndoungué, Kamerun

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. Franz Porzsolt

Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. Hans-Peter Zetler

Tag der Promotion: 22. Juni 2017

„The predominance of fragmented learning divided up into disciplines often makes us unable to connect parts and wholes; it should be replaced by learning that can grasp subjects within their context, their complex, their totality.“

Edgar Morin, 1999

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung und theoretischer Hintergrund	1
1.1. Einleitung	1
1.2. Theoretischer Hintergrund	3
1.2.1. Definition	3
1.2.2. Ätiologie und Pathogenese	4
1.2.3. Klinisches Bild	5
1.2.4. Darmkrebsfrüherkennung und Diagnostik	6
1.3. Problemstellung und Forschungsfrage	8
1.3.1. Grundlage der Behandlung des Kolonkarzinoms	8
1.3.2. Ziele, Aufgaben und Entwicklung von Leitlinien	9
1.3.3. Evidenzstärke und Grad der Empfehlung	12
1.3.4. Einführung in randomisierte klinische Studien	16
1.3.5. Einführung in die Meta-Analyse	20
1.3.6. Forschungsfrage	23
2. Methodisches Vorgehen	25
2.1. Konzeption der Recherche	25
2.2. Literaturquellen	25
2.3. Definition der Einschlusskriterien	26
2.4. Bewertungskriterien von randomisierten klinischen Studien	27
2.5. Bewertungskriterien von Meta-Analysen	28
2.6. Beschreibung der Datenextraktion	29
2.7. Darstellung der Ergebnisse	30
3. Ergebnisse	31
3.1. Beschreibung der wissenschaftlichen Publikationen	31
3.2. Ergebnisse der Datenextraktion	32
3.3. Validität der randomisierten klinischen Studien	33
3.4. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse	57
3.5. Validität der Meta-Analysen	58

4. Diskussion	62
4.1. Diskussion der Fragestellung	62
4.2. Diskussion der Methode	62
4.3. Diskussion der Ergebnisse	64
5. Zusammenfassung	71
6. Literaturverzeichnis	74
Anhang	82
Anhang 1. Ausgewertete Leitlinien	82
Anhang 2. Eingeschlossene Publikationen	84
Anhang 3. Ergebnisse der Datenextraktion	88
Danksagung	115
Lebenslauf	116

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%iges Konfidenzintervall
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAP	Familiäre Adenomatosis Polyposis
FOBT	Fäkale okkulte Bluttestung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
g-i-n	guidelines international network
HNPCC	Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
HTA	Health Technology Assessment
IARC	International Agency for Cancer Research
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	incidence rate ratio
PICO	P atient – I ntervention – C ontrol – O utcomes
RCT	Randomized controlled Trials
RKI	Robert Koch-Institut
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
USA	US-Amerika
USP	Usability of Scientific Publications

1. Einleitung und theoretischer Hintergrund

1.1. Einleitung

Insgesamt 14,1 Millionen neue Krebserkrankungsfälle wurden 2012 bei der Internationalen Agentur für Krebsforschung der Weltgesundheitsorganisation (International Agency for Cancer Research - IARC) gemeldet [24]. Dabei war der Darmkrebs die dritthäufigste Krebserkrankung nach Lunge und Prostata bei Männern und die zweihäufigste Krebserkrankung nach Brustkrebs bei Frauen. Laut dieser Einschätzung starben im selben Jahr weltweit 8,2 Millionen Menschen an den Folgen von Krebserkrankungen, wobei der Anteil der neuen Krebserkrankungsfälle und Krebstodesfälle in den sogenannten Entwicklungsländern mit 57% (n = 8 Millionen Erkrankungen) und 65% (n = 5,3 Millionen Todesfälle) am höchsten war. Männer waren 2012 laut IARC mit einer altersstandardisierten Krebsinzidenzrate von 205 pro 100.000 im Vergleich zu Frauen mit 165 pro 100.000 häufiger betroffen.

Die höchste Inzidenzrate des Kolorektalen Karzinoms wurde weltweit zwischen 1998 und 2002 in Nord-Amerika sowie in Europa beobachtet und nimmt derzeit in südamerikanischen und osteuropäischen Ländern zu [12]. In Südkorea hat sich die Inzidenzrate des Kolorektalen Karzinoms zwischen 1999 und 2002 mit 27 pro 100.000 Einwohner auf 50,2 pro 100.000 Einwohner mehr als verdoppelt, was wahrscheinlich auf eine zunehmende Veränderung des Lebensstils mit entsprechenden Risikofaktoren zurückzuführen ist. [54].

Nach Auswertung der US.-amerikanischen Krebsregisterdaten wurden schätzungsweise im Jahre 2014 insgesamt 71.830 Männer und 65.000 Frauen mit Kolorektalem Karzinom diagnostiziert; etwa 26.270 Männer und 24.040 Frauen werden an den Folgen des Kolorektalen Karzinoms sterben [55]. Dabei ist die Inzidenz- und die Sterblichkeitsrate in der afroamerikanischen Bevölkerung am höchsten und in der asiatischen und pazifischen Bevölkerung am niedrigsten. Zwischen 2006 und 2010 war die Sterblichkeitsrate in der afroamerikanischen Bevölkerung mit 29,4 pro 100.000 Einwohner doppelt so hoch wie in der asiatischen und pazifischen Bevölkerung mit 13,1 pro 100.000 Einwohner. Während die allgemeine Inzidenz- und Sterblichkeitsrate in der Altersgruppe über 50 Jahre abnimmt, steigt sie in der jungen Bevölkerung unter 50 Jahre an [1].

Die Daten der Internationalen Agentur für Krebsforschung in Deutschland beruhen auf den Krebsregistern der Bundesländer Brandenburg, Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Sachsen und Schleswig-Holstein. Basierend auf der geschätzten Vollzähligkeit des epidemiologischen Krebsregisters in Deutschland betrug laut Einschätzungen des Robert Koch-Institutes (RKI) [47] die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate für alle Krebsdiagnosen (ICD-10: C00-C97 ohne nicht melanotischen Hautkrebs C44) im Jahr 2010 insgesamt 445 pro 100.000 Männer und 349,1 pro 100.000 Frauen, davon 57,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Männer bzw. 37,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen für den Darmkrebs. Nach der Einschätzung der internationalen Agentur für Krebsforschung war Darmkrebs mit einem prozentualen Anteil von 13,4% an allen Krebsneuerkrankungen die dritthäufigste Krebserkrankung hinter Prostata- und Lungenkrebs bei Männern und mit einem prozentualen Anteil von 12,7% an allen Krebsneuerkrankungen die zweithäufigste Krebserkrankung hinter dem Brustkrebs bei Frauen. Die altersstandardisierte Sterberate bei Darmkrebs betrug 2010 bei Männern ca. 199 pro 100.000 und bei Frauen ca. 128 pro 100 000 [57].

Schlussfolgernd zeichnet sich das epidemiologische Bild des Kolorektalen Karzinoms durch ein Nord-Süd-Gefälle und durch geschlechts- und ethnospezifische Merkmale aus. Die steigende Inzidenzrate in osteuropäischen Ländern lässt ein Ost-West-Gefälle vermuten, aber die Zunahme der Inzidenzrate in Südkorea in der letzten Dekade unterstreicht den Zusammenhang zwischen Ernährungsgewohnheiten, Lebensstil und dem Auftreten des Kolorektalen Karzinoms. Außerdem erschwert das Nord-Süd-Gefälle mit den knappen wirtschaftlichen Ressourcen und mit dem eingeschränkten Zugang zu medizinischer Versorgung die weltweite Bekämpfung des Dickdarmkrebses.

Der epidemiologische Trend geht mit entsprechenden Herausforderungen in der Versorgung von Patienten mit Kolorektalem Karzinom einher, vor allem in Ländern mit geringen Ressourcen, und erfordert vor allem klinisch valide, effiziente und effektive Versorgungskonzepte. Diese Konzepte beruhen auf Nachweis-basierten (evidenz-basierte) Leitlinienempfehlungen aus kontrollierten klinischen Studien. Allerdings können die Erkenntnisse aus randomisierten kontrollierten klinischen

Studien durch Unregelmäßigkeiten verzerrt werden, so dass die Leitlinienempfehlungen auf nicht validen Grundlagen beruhen.

Ziel dieser Ausarbeitung ist es daher, für das Kolonkarzinom die Zuverlässigkeit (Validität) der wissenschaftlichen Publikationen, mit welchen die Behandlung des Kolonkarzinoms in Leitlinien begründet wird, zu bewerten.

Nach der Problemstellung und Formulierung der Forschungsfrage im zweiten Kapitel folgt die Beschreibung des methodischen Vorgehens. Im dritten Kapitel werden anschließend die Ergebnisse dargestellt. Im vierten Kapitel werden die Fragestellung, die Methode und die Ergebnisse kritisch diskutiert und interpretiert. Im letzten Kapitel folgt eine Zusammenfassung der Ausarbeitung mit entsprechenden Empfehlungen. In den Anlagen werden die ausgewerteten Leitlinien, die eingeschlossenen Publikationen und die extrahierten Daten für die vorliegende Ausarbeitung dargestellt. Nachfolgend wird zunächst der theoretische Hintergrund der Ausarbeitung beschrieben.

1.2. Theoretischer Hintergrund

1.2.1. Definition

Als Dickdarmkrebs (Syn. Kolorektalkarzinom, Kolon- und Rektumkarzinom) wird eine vom Dickdarm ausgehende bösartige Entartung der Dickdarmzellen mit einhergehendem unkontrolliertem Zellwachstum und gegebenenfalls mit einhergehendem organüberschreitendem Wachstum und Fernmetastasen bezeichnet.

Der Dickdarm erstreckt sich anatomisch von der Ileozökalklappe bis zum Enddarm und schließt damit das Rektum ein. Kolon- und Rektumkarzinom unterscheiden sich jedoch in der präoperativen, operativen und in der adjuvanten Versorgung trotz ihrer ätiologischen und histologischen Gemeinsamkeiten. Je nach der Lokalisation werden Neubildungen, deren Unterrand bei der starren rektoskopischen Messung 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist, dem Rektum zugeordnet und alle weiter proximal gelegenen Tumore bis einschließlich der Ileozökalklappe werden

dem Kolon zugeordnet. (Abbildungen 1 und 2). Diese Ausarbeitung beschränkt sich auf das Kolonkarzinom.

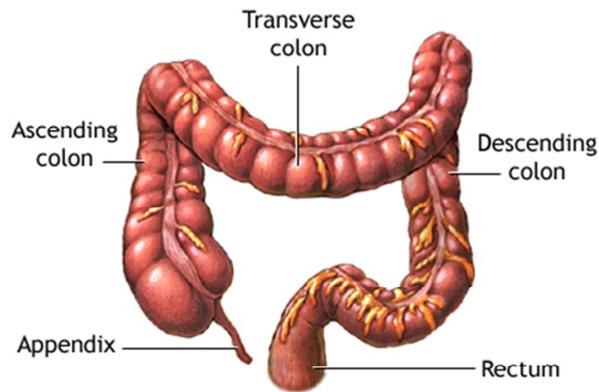


Abbildung 1: Abschnitte des Dickdarmes: Appendix (Blinddarm); Ascending colon (aufsteigender Kolon); Transverse colon (querverlaufender Kolon); Descending colon (absteigender Kolon); Rectum (Rektum). Quelle: Univeristy of Maryland Medical Center (<http://umm.edu/health/medical/ency/presentations/large-bowel-resection-serie>) (abgerufen am 29.08.2015)

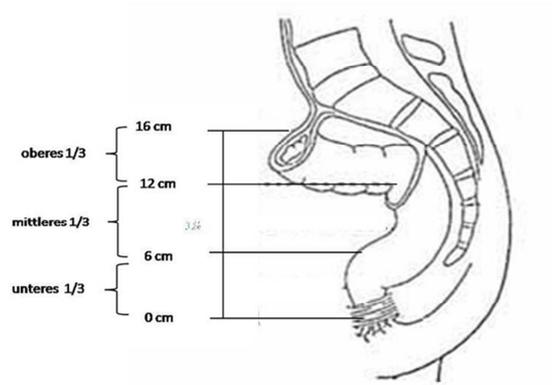


Abbildung 2: Abschnitte des Rektums (oberes Drittel, mittleres Drittel, unteres Drittel)
Quelle: <http://www.kfo179.de/typo3temp/pics/dafd88a66c.jpg>
(abgerufen am 29.08.2015)

1.2.2. Ätiologie und Pathogenese

Neben Ernährungsfaktoren [4, 34, 37, 41, 50, 62] zählen eine familiäre Veranlagung [2, 10, 25], genetische Syndrome [6, 14, 26,33,38, 39, 56, 58, 59], entzündliche Darmerkrankungen [7, 28, 36], virale und bakterielle Infektionen [3, 48, 63] sowie iatrogene Faktoren [40] zu den Risikofaktoren für den Darmkrebs.

Die ätiologische Faktoren des Darmkrebs (Kolonkarzinom) sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 1: Ätiologische Faktoren des Kolorektalen Karzinoms

Ernährungsfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Protektiv: Obst, Gemüse, faserreiche Ernährung • Nicht protektiv: fleischhaltiger Ernährungsstil mit überwiegend rotem, sowie verarbeitetem Fleisch
Positive Familienanamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Je jünger und je höher die Anzahl der betroffenen Angehörigen, umso höher das Risiko
Genetische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Hereditäres Nicht Polypöses Kolorektales Karzinom (HNPCC) • Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) • Peutz-Jegehrs-Syndrom • Familiäres Juvenile Polyposis Syndrom
Entzündliche Darmerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Morbus chron • Colitis ulcerosa
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • Streptococcus bovis (biotype 1) • Streptococcus gallotocus, • Helicobacter pylori • Humane Polyomaviren • Humane Papillomaviren • Cytomegalieviren
Iatrogene Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Ureterosigmoidostomie

Quelle: zusammengefasst und dargestellt

1.2.3. Klinisches Bild

Das klinische Bild des Darmkrebses ist durch charakteristische Beschwerden mit allgemeinen und mit lokalen Beschwerden Symptomen gekennzeichnet. Zu den lokalen Symptomen zählen Blut im Stuhl, Änderungen der Stuhlgewohnheiten, Schmerzen, abdominelle Krämpfe, Ileus im Spätstadium. Leistungsknick, ungewollte Gewichtsabnahme, Fieber, Blutarmut, paraneoplastische Beschwerden zählen zu den Allgemeinbeschwerden. Im fortgeschrittenen metastasierten Stadium treten Ikterus und Leberfunktionsstörung bei Lebermetastasierung, Husten und Luftnot bei Lungenmetastasierung, Knochenschmerzen bei Knochenmetastasierung und neurologische Beschwerden bei Hirnmetastasierung auf.

Die Klassifikation der Tumorausdehnung und Tumorausbreitung erfolgt auf der Basis von zwei Klassifikationssystemen [11, 44], nämlich der TNM-Klassifikation und der Einteilung nach der DUKE-Klassifikation. Die TNM-Klassifikation wurde vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) entwickelt und von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) adaptiert. Nachfolgend sind die TNM-Klassifikation sowie die Einteilung des Darmkrebses nach DUKE tabellarisch erläutert.

Tabelle 2: Einteilung des Kolorektalen Karzinoms nach TNM-Klassifikation und nach DUKE [11, 44]

TNM	Kriterien	TNM-Stadien	UICC-Stadien	DUKE
Tis	Carcinoma in situ, auf Mukosa beschränkt	TisN0M0	Stage 0	A
T1	auf Mukosa und Submukosa beschränkt	T1N0M0	Stage I	
T2	Infiltration der Muscularis propria	T2N0M0	Stage I	
T3	Infiltration der Subserosa	T3N0M0	Stage II-A	B
T4	Infiltration benachbarter Organe, Überschreitung, Perforation des viszeralen Peritoneums	T4N0M0	Stage II-B	
N1	Metastasierung 1 bis 3 regionaler LK*s, T1 oder T2	T1-2N1M0	Stage III-A	C
N1	Metastasierung 1 bis 3 regionaler LKs, T3 oder T4	T3-4N1M0	Stage III-B	
N2	Metastasierung 4 oder mehr regionaler LKs, jedes T	Jedes T N2M0	Stage III-C	
M1	Fernmetastasierung, jedes T, jedes N	Jedes T, jedes N, M1	Stage IV	D
Legende: LKs: Lymphknoten				

1.2.4. Darmkrebsfrüherkennung und Diagnostik

Die Prognose des Kolorektalen Karzinoms hängt vom Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose ab. Neben einer Reduktion der Morbidität und der Mortalität des Kolorektalen Karzinoms durch diätetische Maßnahmen und durch eine Veränderung des Lebensstils haben Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchungen, wie sie in Deutschland ab dem 55. Lebensjahr angeboten werden, eine entscheidende Bedeutung in der sekundären Prävention des Kolorektalen Karzinoms [52, 16, 51, 60]. Zu den Früherkennungsuntersuchungen gehören eine fäkale okkulte Bluttestung

(FOBT), sowie endoskopische Verfahren wie zum Beispiel die Sigmoidoskopie oder die Koloskopie.

Für die fäkale okkulte Bluttestung ist eine hohe Sensitivität mit entsprechend niedriger Rate von falsch negativen Ergebnissen wünschenswert. Je nach Lokalisation liegt die Sensitivität allerdings zwischen 55% und 65% und aufgrund der niedriger Spezifität (45% bis 35%) der fäkalen okkulten Bluttestung sind die diagnostischen Folgemaßnahmen und die Folgekosten bei falsch positiven Ergebnissen zu berücksichtigen [9, 53].

Die Evidenzlage zur Sensitivität und Spezifität sowie des Nutzens der endoskopischen Darmkrebsfrüherkennung wird kontrovers diskutiert. Die Kombination aus der fäkalen okkulten Bluttestung und der rigiden Sigmoidoskopie scheint den Nutzen eines vorherigen Screenings zu erhöhen und könnte die Mortalitätsrate senken [42]. Dabei hängt die Sensitivität der Koloskopie von der Tumorgröße und vom Tumorgewebe (Adenome, Karzinome) ab. Zusammen mit einer Gewebsuntersuchung (Biopsie) liegt die Spezifität der Koloskopie zwischen 99% und 100% und stellt damit den Goldstandard dar in der Früherkennung des Kolorektalen Karzinoms.

Bei beschwerdefreien Patienten hängt den Nutzen der Früherkennung vom Tumorstadium ab. Die Zahl der beschwerdefreien Patienten, die früh untersucht werden müssen (Number needed to screen), um eine Neubildung im fortgeschrittenen Stadium zu identifizieren, ist geschlechtsspezifisch und bei Männern niedriger als bei Frauen [45].

In Norwegen wurde 2012 eine Untersuchung eingeleitet, um die Effektivität eines neuen Vorsorge- und Screeningprogramms bezüglich des Kolorektalen Karzinoms zu evaluieren [9]. Dabei wird anhand der Endpunkte Sterblichkeit und Inzidenz die Evidenz der fäkalen okkulten Bluttestung und der flexiblen Sigmoidoskopie in zwei randomisierten norwegischen Studien Bevölkerung im Alter von 50-74 Jahre nach einem Follow-up von zehn Jahren beurteilt werden.

Schließlich ist eine ausführliche ergänzende Diagnostik zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung (Größe) und der Tumorausbreitung (Metastasierung) nach der Bestätigung einer Verdachstadiagnostik für die Therapieplanung notwendig. Abhängig

von diesen Untersuchungen erfolgt die für die Therapieplanung erforderliche Klassifikation laut Tabelle 2.

1.3. Problemstellung und Forschungsfrage

1.3.1. Grundlage der Behandlung des Kolonkarzinoms

Das Management des Rektums Karzinoms unterscheidet sich aufgrund des klinischen und des prognostischen Verlaufes von dem Management des Kolonkarzinoms. Nachfolgend beschränkt sich diese Ausarbeitung auf das Kolonkarzinom. Die Grundlagen der Behandlungsempfehlungen sind die Tumorklassifikation und die qualitätsgesicherte Erhebung von Risikofaktoren [44, 11, 52, 16, 51, 60]. Folgende Risikofaktoren werden diskutiert:

- Tumorstadium pT4
- niedrig oder schlecht differenzierter Tumor
- histologisch nachgewiesene vaskuläre, lymphatische oder perineurale Infiltration
- weniger als 12 untersuchte Lymphknoten
- Tumorperforation oder tumorbedingte Darmokklusion
- intraoperativer Tumoreinriss

Nachfolgend sind die im Allgemeinen gültigen Empfehlungen zur Behandlung des Kolonkarzinoms nach Tumorstadien tabellarisch zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3: Allgemeingültige Empfehlungen zur Behandlung des Kolonkarzinoms nach Tumorstadien

UICC / AJCC		TNM-Klassifikation	Dukes	Behandlung (Therapieanspruch)
I		T1N0M0	A	operative Versorgung mit kurativer Zielsetzung, bei Tis lokale Exzision, Polypektomie
		T2N0M0		
II	II A	T3N0M0	B	operative Versorgung mit kurativer Zielsetzung postoperative adjuvante Chemotherapie, Regime richtet sich nach den Risikofaktoren
	II B	T4N0M0		
III	III A	T1-2N1M0	C	operative Versorgung mit kurativer Zielsetzung, postoperative adjuvante Chemotherapie, Therapieregime je nach Lebensalter (cut off 70. Lebensjahr)
	III B	T3-4N1M0		
	III C	Jedes TN2M0		
IV		Jedes T, jedes N, M1	D	palliative Therapie, potentiell resektable Metastasen

Quelle: zusammenfassend dargestellt

Die auf wissenschaftlichen Nachweisen beruhenden Empfehlungen (Evidenzbasierte Empfehlungen) zur Behandlung des Kolonkarzinoms werden auf der Grundlage randomisierter kontrollierter klinischer Untersuchungen als Leitlinien entwickelt und disseminiert. Im Rahmen der Problemstellung und der Formulierung der Forschungsfrage wird besonders auf die Leitlinien eingegangen.

1.3.2. Ziele, Aufgaben und Entwicklung von Leitlinien

Für Deutschland gelten die im Rahmen der Kooperation zwischen dem Ärztlichen Zentrum für Qualität (ÄZQ) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), unter Berücksichtigung von internationalen Fachgesellschaften formulierten Definitionen, Ziele und Aufgaben von Leitlinien [31].

Leitlinien sind gemäß diesen Definitionen

- systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Entscheidungshilfen für die ärztliche Vorgehensweise bei speziellen Fragestellungen,

- nach einem definierten, transparent gemachten Vorgehen erzielter Konsens mehrerer Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen und Arbeitsgruppen zu bestimmten ärztlichen Vorgehensweisen,
- Orientierungshilfen im Sinne von "Handlungs- und Entscheidungskorridoren", von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann.

Nach der Definition der Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sind Leitlinien „systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung“ [31].

Daraus ableitend besteht die wichtigste Aufgabe von Leitlinien darin, das umfangreiche Wissen zu speziellen Versorgungsproblemen explizit darzulegen, unter allgemeingültigen methodischen und klinischen Aspekten zu bewerten und unter Abwägung von Nutzen und Schaden eine auf Nachweis (Evidenz) basierte Empfehlung zu formulieren. Medizinische Leitlinien haben damit die Funktion, die Qualität der medizinischen Versorgung zu verbessern.

Während die Qualität der Versorgung in der gemeinsamen Definition von Leitlinien durch das Ärztliche Zentrum für Qualität (ÄZQ) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) nicht explizit erläutert wird, weist die AWMF in ihrer Definition auf die Sicherheit in der Medizin, auf ökonomische Aspekte und auf die Justiziabilität von Leitlinien hin. Daraus ableitend könnte sich die Qualität der Versorgung aus der Sicherheit, dem Nutzen für den Patienten und aus der Wirtschaftlichkeit der Leistungen zusammensetzen. Das Problem ist, dass es keine einheitliche Definition gibt, was unter Qualität der medizinischen Versorgung zu verstehen ist. Dieses Problem scheint kurzfristig nicht lösbar zu sein.

Damit gelten Leitlinien als Instrumente der externen und internen Qualitätssicherung und alle in der gesetzlichen Krankenversicherung tätigen Leistungserbringer sind den

leitliniengestützten Kriterien für eine zweckmäßige und wirtschaftliche Leistungserbringung verpflichtet [5, 17].

In diesem Sinne prüft das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) oder vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG), welche medizinischen Leistungen von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden [22]. Als wichtigste Grundsätze dieser Nutzenbewertung durch das IQWiG gelten die Unabhängigkeit, die Patientenorientierung, die Transparenz und der wissenschaftliche Nachweis.

Bei der evidenzbasierten Medizin handelt es sich laut der originalen Definition um *„the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patient“* [49], sinngemäß handelt es sich bei der evidenzbasierten Medizin (Nachweis gestützte Medizin) um den gewissenhaften, expliziten und vernünftigen Gebrauch der gegenwärtigen besten Beweise bei Entscheidungen in der Versorgung eines individuellen Patienten. Aus klinischer Sicht ist die evidenzbasierte Medizin definitionsgemäß patientenorientiert und die individuelle Versorgungsendpunkte sind unter Berücksichtigung von Patientenpräferenzen zusammen mit dem Patienten vorher festzulegen.

Das US-amerikanische Institut für Medizin (Institut of Medicine) [22, 23, 35] versucht beide Perspektiven, nämlich die Patientenorientierung und die Wirtschaftlichkeit, zu vereinbaren und definiert Qualität im Gesundheitswesen als eine sichere, patienten- und bedarfsgerechte, effiziente sowie effektive Versorgung unter Berücksichtigung gegenwärtigen Wissenstandes mit dem einzigen Ziel, die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass die definierten Behandlungs- bzw. Versorgungsziele bei Individuen und bei der Gesamtbevölkerung erreicht werden. Die Wirtschaftlichkeit wird mit den Begriffen Effizienz und Effektivität beschrieben und beziehen sich dabei nicht nur auf monetäre Werte, sondern auch auf nicht-monetäre Werte. Um die Qualität der Versorgung zu bestimmen, müssen zuerst Behandlungs- und Versorgungsziele für Individuen und für die Gesamtbevölkerung festgelegt werden.

Zusammenfassend erfüllen Leitlinien, als systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Entscheidungshilfe eine doppelte Aufgabe,

einerseits die Sicherung des Nutzens von medizinischen Entscheidungen für den individuellen Patienten und andererseits die Sicherstellung der Wirtschaftlichkeit (Effizienz und Effektivität) von medizinischen Entscheidungen. Voraussetzungen dafür sind nicht nur die Validität der Leitlinien allein, sondern und vor allem auch die Validität der für die Begründung von Leitlinienempfehlungen hinzugezogenen wissenschaftlichen Evidenz (Nachweis). Die Auswirkungen nicht valider wissenschaftlicher Evidenz auf die Versorgungsqualität sind vielfältig. Als Beispiel kann die Umsetzung nicht valider und kostspieliger Therapieformen zu einer Fehlallokation von Ressourcen führen, die dann für andere Versorgungsziele fehlen. Schließlich kann die Umsetzung nicht valider Technologie sogar die Patientensicherheit gefährden, insbesondere wenn der Patient bereit ist, erhebliche unerwünschte Nebenwirkungen eines Therapieverfahrens in Kauf zu nehmen für ein nicht valides Behandlungsverfahren. Dieser Gefahr versucht man weltweit durch einheitliche Qualitätsstandards entgegenzuwirken.

Um eine möglichst einheitliche Vorgehensweise anzustreben sind weltweit Organisationen und Gesundheitswissenschaftler, die sich für die Entwicklung und Nutzung von Leitlinien zur evidenzbasierten Gesundheits- und Patientenversorgung einsetzen, als Netzwerk, nämlich dem „Guidelines International Network (g-i-n)“ zusammengeschlossen [20]. Das Netzwerk legt Qualitätsstandards für die Entwicklung, Adaptation, Disseminierung und Implementierung von Leitlinien fest.

1.3.3. Evidenzstärke und Grad der Leitlinienempfehlungen

Die im Jahre 2000 von der AWMF und ÄZQ gemeinsam für Deutschland festgelegten Kriterien für die Entwicklung, Implementierung und Disseminierung von Leitlinien [32] orientieren sich an den international akzeptierten Qualitätskriterien für Leitlinien und berücksichtigen folgende Punkte:

- die Organisation der Leitlinienentwicklung
- die Auswahl des Leitlinien-Themas
- die Autoren der Leitlinien
- die systematische Evidenz-Recherche
- die Formulierung der Empfehlungen

- die Begutachtung und den Pilotversuch
- die Präsentation, Disseminierung
- die Implementierung, sowie die planmäßige Überarbeitung.

Im Rahmen der systematischen Evidenz-Recherche wird die Definition der Evidenzstufe der Leitlinien festgelegt. Dabei können Leitlinien in insgesamt vier Evidenzstufen klassifiziert werden [6].

- **S1-Leitlinie**

Bei einer S1-Leitlinie werden die Empfehlungen von einer repräsentativ zusammengesetzten Expertengruppe der entsprechenden Fachgesellschaft oder der entsprechenden Fachrichtung in Rahmen eines informellen Konsenses erarbeitet und verabschiedet.

- **S2k-Leitlinie**

Bei den Empfehlungen aus S2k-Leitlinien ist eine systematische Recherche und Bewertung der Evidenz (Nachweis) nicht erforderlich. Die Leitliniengruppe sollte jedoch für den Adressatenkreis repräsentativ sein. Die Empfehlungen beruhen auf einem *formellen Konsensus* Verfahren wie zum Beispiel ein Konsensus Konferenz, einem nominalen Gruppenprozess oder dem weitverbreiteten Delphi-Verfahren. Beim Delphi-Verfahren erfolgt ein systematisches mehrstufiges Befragungsverfahren mit Rückkoppelung. Im Rahmen einer strukturierten Konsensfindung unter neutraler Moderation wird die Konsensstärke der Empfehlungen gemessen. Bei den formulierten Empfehlungen werden keine Evidenzstärke und Empfehlungsgrade angegeben, da die Empfehlungen nicht auf einer systematischen Aufbereitung der Evidenz beruhen.

- **S2e-Leitlinie**

Bei einer S2e-Leitlinie handelt es sich um eine evidenzbasierte Leitlinie. Bei der Entwicklung einer S2e-Leitlinie ist eine systematische Recherche, Auswahl und eine Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz erforderlich. Dabei wird die zur Begründung der Empfehlungen angegebene wissenschaftliche Evidenz auf ihre methodische Qualität bewertet. Das Ergebnis dieser Bewertung dient der

Feststellung der Stärke der Evidenz. Die S2e-Empfehlungen beruhen auf einer *formellen* Evidenz. Im Gegensatz zu einer S3-Leitlinie findet bei einer S2e-Leitlinie keine strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation statt.

- **S3-Leitlinie**

Bei einer S3-Leitlinie ist neben der Repräsentativität der Leitliniengruppe für den Adressatenkreis eine systematische Recherche, die Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Evidenz zu den formulierten Fragestellungen hinsichtlich ihrer methodischen Qualität erforderlich. Bei der wissenschaftlichen Evidenz handelt es sich im Allgemeinen um randomisierte kontrollierte klinische Untersuchungen oder um eine Meta-Analyse. Das Ergebnis dieser Bewertung führt zur Definition der Stärke der Evidenz. Die Konsensstärke wird im Rahmen einer strukturierten Konsensfindung unter neutraler Moderation gemessen. Bei der S3-Leitlinie werden bei jeder Empfehlung die entsprechende Evidenz und der Empfehlungsgrad angegeben.

Dabei werden die Empfehlungsgrade wie folgt definiert:

- Empfehlungsgrad A: starke Empfehlung (Soll)
- Empfehlungsgrad B: Empfehlung (sollte)
- Empfehlungsgrad C: offene Empfehlung (kann)

Die nachfolgenden Tabellen beschreiben die Definition der Konsensstärke (Tabelle 4) und die Evidenzstärke (Tabelle 5) am Beispiel der Leitlinienempfehlungen zur Behandlung des Kolonkarzinoms in Deutschland [16].

Tabelle 4: Definition der Konsensstärke bei Leitlinien

Konsensstärke	Prozentuale Übereinstimmung
Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75% - 95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50% - 75% der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von weniger als 50% der Teilnehmer

Tabelle 5: Definition der Evidenzstärke bei Leitlinien

Evidenzstärke	Studien zu Therapie, Prävention und Ätiologie
IA	systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien
IB	eine randomisierte kontrollierte Studie (mit engem Konfidenzintervall)
IC	Alle-oder-keiner-Prinzip
IIA	systematische Übersicht gut geplanter Kohortenstudien
IIB	eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
IIC	Outcomes-Studien, ökologische Studien
IIIA	systematische Übersicht über Fall-Kontroll-Studien
IIIB	eine Fall-Kontroll-Studie
IV	Fallserien oder Kohorten- / Fall-Kontroll-Studien minderer Qualität
V	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung
	RCT: Randomisierte Kontrollierte Trials

Grundsätzlich sollte im Rahmen der Leitlinienentwicklung jede Publikation, die zur Begründung einer Empfehlung berücksichtigt wird, durch mindestens zwei unabhängige Experten bewertet werden, da diese Bewertung nicht frei vom subjektiven Einfluss ist. Gegebenenfalls ist eine zusätzliche Beurteilung durch Experten, die nicht in der Leitlinienentwicklung involviert sind, im Rahmen eines sogenannten Review-Verfahrens möglich.

Ein Hauptziel des Review-Verfahrens und der Beurteilung der Publikationen durch unabhängige Experten ist die Sicherstellung, dass die zur Begründung von Leitlinienempfehlungen berücksichtigte Evidenz aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien nicht auf Verzerrungen (Bias), Störgrößen (Confounding) oder auf einen Zufall zurückzuführen ist. Nur unter dieser Voraussetzung ist von einer evidenz-basierten Empfehlung auszugehen.

Schlussfolgernd ist aufgrund der vorausgegangenen Bewertungen mit unterschiedlichen Empfehlungen zur Behandlung des Kolonkarzinoms im Tumorstadium III und aufgrund der unterschiedlichen Definitionen von Risikofaktoren im Tumorstadium II von der Hypothese auszugehen, dass die zur Begründung der

Empfehlungen angegebenen Publikationen durch unabhängige Experten validiert wurden.

1.3.4. Einführung in randomisierte klinische Studien

Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation ist eine klinische Studie jede prospektive Untersuchung zur Evaluierung von Effekten gesundheitsbezogener Endpunkte bei einem einzelnen Individuum oder bei einer Gruppe von Individuen, die einer oder mehreren Interventionen zugeordnet wurden [61]. Als Goldstandard gelten randomisierte kontrollierte klinische Untersuchungen (RCT), die heute den Eckstein der Evidenz-basierten Medizin darstellen.

Charakteristisch für eine randomisierte Untersuchung ist die zufällige Zuordnung von Studienteilnehmern in den Studienarmen. Im Rahmen von klinischen Studien stehen verschiedene Arten von Randomisierung zur Wahl [27].

1.3.4.1. Arten von Randomisierung

- **Einfache Randomisierung**

Bei einer einfachen Randomisierung (simple random sampling) hat jeder Studienteilnehmer die gleiche Wahrscheinlichkeit in die Studie eingeschlossen zu werden. Dabei wird beispielweise jedem Studienteilnehmer eine Nummer zugeordnet und mittels computergestütztem Verfahren wird eine zufällige Kombination von Nummern ausgewählt.

Beispiel:

Es sollen 5 Studienteilnehmer für eine Kontrollgruppe aus insgesamt 15 internationalen Studienzentren rekrutiert werden. Als erster Schritt wird jedem Studienzentrum eine Nummer zugeordnet, nämlich Studienzentrum 1 bis 15. In einem zweiten Schritt werden mittels computergestütztem Verfahren zufällig 5 Studienzentren ausgewählt, z.B. Studienzentrum 1, 4, 7, 8, 11. Die Studienteilnehmer werden anschließend aus den Studienzentren 1, 4, 7, 8 und 11 rekrutiert.

Weitere Möglichkeiten für eine einfache Randomisierung sind zum Beispiel das Werfen einer Münze oder die Abfolge von statistischen Zufallsnummern.

- **Blockweise Randomisierung**

Bei einer blockweisen Randomisierung werden den Studienteilnehmern wie bei einer einfachen Randomisierung zufällige Nummern (Zahlen) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgt allerdings blockweise. Dabei ist eine Randomisierung mit gleichen Teilnehmerzahlen von einer Randomisierung mit ungleichen Teilnehmerzahlen zu unterscheiden. Bei einer blockweisen Randomisierung mit gleicher Teilnehmerzahl ist die Zahl der Teilnehmer in beiden Studienarmen gleich groß. Bei einer blockweisen Randomisierung mit ungleicher Teilnehmerzahl sind die Studienarme unterschiedlich groß.

- **Stratifizierte Randomisierung**

Eine stratifizierte Randomisierung kommt in Frage, wenn die Studienpopulation stark inhomogen ist, wie zum Beispiel Patienten mit unterschiedlichen Tumorstadien. Bei der stratifizierten Randomisierung werden die Studienteilnehmer zunächst nach prognostischen Faktoren (zum Beispiel Risikofaktoren oder Tumorstadien) oder nach Behandlungsart stratifiziert und anschließend in jedem Stratum einfach randomisiert. Als prognostische Faktoren zählen beispielweise die Altersgruppe der Studienteilnehmer, Krankheitsstadien oder Behandlungszentren.

- **Adaptive oder dynamische Randomisierung**

Bei einer einfachen, blockweisen oder stratifizierten Randomisierung erfolgen die Randomisierung und die Allokation in den Studienarmen vor Beginn der Studie. Falls die anfängliche Randomisierung jedoch im Laufe der Untersuchung zu ungleichen Gruppen führt, wird im Laufe der Untersuchung im Rahmen einer adaptiven Randomisierung (dynamische Randomisierung) die Zuordnungswahrscheinlichkeit in den Studienarmen verändert, um vergleichbare Stichprobengrößen in den Studienarmen zu bekommen. Die adaptive Randomisierung kann jedoch zu einer Verzerrung der Validität der Studienergebnisse führen.

1.3.4.2. Systematische Fehler und Störgrößen in randomisierten klinischen Studien

Die Geheimhaltung des Allokationsplans (Randomisierungsliste) ist die Grundlage einer erfolgreichen Randomisierung. Dadurch kann verhindert werden, dass klinische Untersucher bestimmten Patienten von der Studie ausschließen, wenn diese aufgrund ihrer Risikofaktoren einen prognostischen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten. Bleibt der Allokationsplan nicht geheim, treten systematische Fehler auf, die sowohl die interne als auch die externe Validität der beobachteten gesundheitsbezogenen Endpunkte verzerren.

Folgende systematische Fehler (bias) können die Validität einer randomisierten klinischen Studie in Frage stellen: Systematischer Fehler bei der Auswahl von Studienteilnehmern (selection bias), systematischer Fehler bei der Durchführung der Studie (performance bias), systematische Fehler bei der Messung von gesundheitsbezogenen Effekten der Intervention (detection bias), vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie (attrition bias) und Störgrößen (confounder). Nachfolgend werden diese systematischen Fehler erläutert.

- **selection bias**

Ein selection bias tritt bei der Auswahl von Probanden oder bei der Auswahl von geeigneten Endpunkten auf. Ebenso kann der Ausschluss von Probanden aus der statistischen Analyse oder ein hoher Abbruchanteil die Ergebnisse von klinischen Untersuchungen verzerren.

Ist zum Beispiel ein Untersucher über die Art der Behandlung informiert, kann dies einerseits die Art und Weise beeinflussen, wie er Informationen über die definierten Endpunkte sammelt oder wie er die Probanden für die neue zu prüfende Therapie rekrutiert.

Die Nicht-Veröffentlichung von Studien mit negativen Ergebnissen hat zur Folge, dass ausschließlich Publikationen mit einer positiven Aussage, insbesondere in systematischen Reviews oder bei der Entwicklung von Leitlinien berücksichtigt werden.

- **performance bias**

Bei einer performance bias werden die Studienteilnehmer unterschiedlich behandelt. Diese Verzerrung tritt auf, wenn das Studienpersonal nicht „verblindet“ ist und weiß, welche Studienteilnehmer entweder der Interventionsgruppe oder der Kontrollgruppe zugeordnet sind.

Wird zum Beispiel ein neues Medikament A gegen ein bekanntes Medikament B geprüft und das Studienpersonal ist über die Zuordnung der Studienteilnehmer informiert, kann es zu bewussten bzw. unbewussten Unterschieden in der Behandlung von Studienteilnehmern kommen. Die beobachtete gesundheitsbezogenen Endpunkte sind auf die unterschiedliche Behandlung zurückzuführen und nicht auf die Medikamente allein.

- **detection bias**

Im Rahmen der klinischen Studie werden die Studienteilnehmer in der Interventionsgruppe hinsichtlich der definierten gesundheitsbezogenen Endpunkte ausführlicher untersucht als Studienteilnehmer in der Kontrollgruppe. Dieser Fehler kann auftreten, wenn das Studienpersonal über den Allokationsplan der Studienteilnehmer informiert ist. Es kann zu einer unbewussten bzw. zu einer bewussten (Über-)Diagnostizierung der gewünschten gesundheitsbezogenen Endpunkte kommen.

- **Attrition Bias**

Ein Attrition Bias entsteht durch ein vorzeitiges Ausscheiden von Studienteilnehmern aus der Studie oder durch Abbruch der Intervention. Dies kann der Fall sein, wenn ein Studienteilnehmer aufgrund von Nebenwirkungen einer Studienmedikation die Studie abbricht oder die Intervention nicht bis zum geplanten Ende durchführt. Dieser Fehler verzerrt sowohl die interne, als auch die externe Validität.

- **Störgröße oder Confounding**

Im Rahmen einer klinischen Untersuchung kann der beobachtete gesundheitsbezogene Endpunkt durch eine Störgröße hervorgerufen sein. Die Störgröße ist zwar nicht Gegenstand der Untersuchung, steht jedoch sowohl mit der klinischen

Intervention, als auch mit dem gesundheitsbezogenen Endpunkt in Beziehung. Das Alter und das Geschlecht können als Störgröße zu einer verzerrten Beziehung zwischen einer klinischen Intervention und dem beobachteten gesundheitsbezogenen Endpunkt führen. Diese Verzerrung lässt sich bei Studienplanung durch Randomisierung oder bei der Analyse durch eine Aufteilung der Probanden in Subgruppen vermeiden.

1.3.5. Einführung in die Meta-Analyse

Für den klinischen Alltag stehen bei gleicher klinischer Fragestellung oft zahlreiche unabhängige wissenschaftliche Publikationen zur Verfügung. Für eine evidenzbasierte klinische Entscheidung sind eine Zusammenfassung und eine kritische Bewertung dieser Publikationen in Form einer Meta-Analyse hilfreich. In der Regel werden bei der Erstellung von Meta-Analysen ausschließlich randomisierte kontrollierte klinische Studien berücksichtigt.

Die Cochrane Collaboration [13] definiert eine Meta-Analyse als ein „statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen“.

Der Begriff Meta-Analyse wurde 1976 zum ersten Mal von Gene V. Glass [18, 19] verwendet: „statistical analysis of a large collection of analysis results from individual studies for the purpose of integrating findings“. Es geht in erster Linie um eine Integration von Studienergebnissen, unabhängig von der Genauigkeit der Effektschätzer allein. Gene V. Glass geht nicht unmittelbar auf die Qualität der Aussagekraft ein: „Meta-Analysis has been misunderstood the sine qua non of meta-analysis is the application of research methods to the characteristics and findings of reports of research studies. By research methods is meant such considerations as are normally addressed in conceptualizing, designing and analyzing empirical research: problem selection, hypothesis formulation, definition and measurement of constructs and variables, sampling, data analysis“(S. 93).

Eine Meta-Analyse wird im Rahmen von systematischen Reviews eingesetzt, wenn Ergebnisse mit statistischen Methoden quantitativ analysiert werden sollten. Bei der Erstellung einer Meta-Analyse werden die nachfolgenden fünf Schritte unterschieden [15, 46]

- **Erster Schritt: Formulierung einer Fragestellung**

Die Formulierung der Fragestellung ist anwendungsbezogen und orientiert sich an den PICO-Kriterien, die nachfolgend anhand von Beispielen erläutert werden. Im Rahmen der Meta-Analyse wird dann die formulierte Frage anhand von verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen zusammengefasst und statistisch bewertet.

P:	Patient	Patienten mit Kolonkarzinom Tumorstadium III
I:	Intervention	postoperative adjuvante Chemotherapie mit Substanz A
C:	Control	postoperative adjuvante Chemotherapie (Standardtherapie B)
O:	Outcome	Reduktion der krankheitspezifischen Mortalität

Eine typische Fragestellung lautet: *Reduziert eine postoperative adjuvante Chemotherapie mit Substanz A und Standardtherapie B im Vergleich zu Standardtherapie B allein bei Patienten mit Kolonkarzinom im Tumorstadium III die krankheitsspezifische Mortalität?*

- **Zweiter Schritt: Literaturrecherche**

Nach der Formulierung der Fragestellung zielt die Literaturrecherche möglichst auf eine systematische, transparente und vollständige Identifizierung der relevanten Literatur. Die Präzisierung, Abgrenzung und die Festlegung der Zielbevölkerung in der Fragestellung sind für die Literaturrecherche sehr hilfreich.

Im Rahmen der Literaturrecherche sind Verzerrungen zu berücksichtigen und Rechnung zu tragen. Signifikant positive Studienergebnisse werden am ehesten publiziert als nicht signifikante oder negative Studienergebnisse. Letztere Studien müssen im Rahmen der Literaturrecherche gezielt identifiziert werden.

- **Dritter Schritt: Definition von Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Stärke der Evidenz und der Grad der Empfehlungen hängen von der Art des eingeschlossenen Studiendesigns ab. Grundsätzlich kann jedes Studiendesign berücksichtigt werden, aber für die Meta-Analyse kommen idealerweise nur randomisierte doppelblind kontrollierte klinische Studien in Frage. Dies gewährt eine Empfehlung mit hoher Evidenzstärke und hohem Evidenzgrad.

- **Vierter Schritt: Datenextraktion und Beurteilung der Qualität der Studien**

Nach der Definition der Einschlusskriterien werden für die zur Beantwortung der Fragestellung notwendige Daten aus den eingeschlossenen Publikationen extrahiert. Anschließend müssen die extrahierten Daten auf Ihre Qualität geprüft werden.

- **Fünfter Schritt: statistische Analyse**

Die statistische Analyse stellt den letzten und entscheidenden Schritt einer Meta-Analyse dar. Im Rahmen der statistischen Analysen werden die genauen Effektschätzer berechnet. Ein „fixed-effects model“ wird verwendet, wenn alle eingeschlossenen Studien möglichst ähnlich sind und ein Effektschätzer für alle Studien berechnet werden soll. Sind die eingeschlossenen Studien unterschiedlich, wird ein „random-effects model“ angewandt. Neben der Meta-Analyse sind narrative Reviews, systematische Übersichtsarbeiten und „gepoolte“ Analysen weitere Formen der Zusammenfassung von individuellen Studien [59]. Systematische Übersichtsarbeiten geben Überblick zu einer bestimmten Fragestellung, wobei neben einer Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Publikationen die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien einzeln dargestellt und bewertet werden. Bei einer „gepoolten“ Analyse werden im Gegensatz zu einer Meta-Analyse nicht die Einzelstudien, sondern die Individualdaten berücksichtigt. Die Individualdaten werden zu einer gemeinsamen Datenbank zusammengeführt und ausgewertet.

1.3.6. Forschungsfrage

Diese Ausarbeitung fokussiert sich auf die Zuverlässigkeit (Validität) der wissenschaftlichen Publikationen, mit welchen die Behandlung des Kolonkarzinoms in den Leitlinien begründet wird. Die explizite Forschungsfrage lautet:

Sind die wissenschaftlichen Publikationen, mit welchen die Behandlung des Kolonkarzinoms in den Leitlinien begründet wurden, valide?

Hintergrund der Fragestellung sind die Ergebnisse der vorausgegangenen Bewertung von internationalen Leitlinien zur Behandlung des Kolonkarzinoms. Am Beispiel des Kolonkarzinoms konnte die Arbeitsgruppe für Versorgungsforschung an der Universität Ulm im Rahmen einer nicht veröffentlichten kritischen und vergleichenden Bewertung von internationalen Leitlinien zur Behandlung des Darmkrebs Diskrepanzen zwischen den Empfehlungen feststellen. Hochrisikopatienten wurden im Stadium II der Erkrankung unterschiedlich definiert und diese Definitionen dienten als Grundlage für die Empfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie. Für das Stadium III wurden Unterschiede in den Empfehlungen zur postoperativen adjuvanten Chemotherapie festgestellt. Diese Ausarbeitung beschränkt sich auf das Tumorstadium III und geht nicht detailliert auf die Ergebnisse der vorausgegangenen Untersuchung ein, da diese bereits im Rahmen einer ausführlichen Ausarbeitung dargestellt wurde [Tzoulaki, unveröffentlicht].

Obwohl klinische Leitlinien weltweit nach allgemeingültigen Methoden entwickelt werden, können dabei Qualitätsdefizite mit Auswirkungen auf die Zuverlässigkeit der Empfehlungen und auf die Akzeptanz der Leitlinien nicht ausgeschlossen werden. In der Literatur [29, 30] werden zusätzliche Qualitätsdefizite und Hindernisse beschrieben: mangelnde methodische Qualität, Widersprüchlichkeit der Empfehlungen, Abweichungen vom aktuellen Kenntnisstand sowie die ausschließliche Berücksichtigung von Publikationen mit positiven Aussagen. Des Weiteren erschweren die Angst vor Reglementierungen, unklare juristische Implikationen, Verknüpfung mit finanziellen Anreizen aufgrund von Kosten-Nutzen-Erwägungen, Leitlinieninflation und der fehlende Praxisbezug die Implementierung von Leitlinien.

Solche Qualitätsdefizite von Leitlinien stellen einerseits die Validität der Leitlinien selbst und andererseits die Validität der zur Begründung der Leitlinienempfehlungen angegebenen wissenschaftlichen Publikationen in Frage.

Bei den ausgewählten Leitlinien handelt es sich um bereits nach international allgemein gültigen Kriterien validierte Leitlinien. Die Literaturlage über die Bewertung von wissenschaftlichen Publikationen, die zur Begründung von Leitlinienentwicklung angegeben werden, ist spärlich. Es wird davon ausgegangen, dass die Qualität der wissenschaftlichen Publikationen, die zur Begründung der Empfehlungen angegeben wurden, durch unabhängige Experten im Rahmen der Leitlinienentwicklung bewertet und validiert wurde. Diese Hypothese wird im Rahmen dieser Ausarbeitung geprüft.

Nachfolgend wird zur Beantwortung der Fragestellung die methodische Vorgehensweise erläutert.

2. Methodisches Vorgehen

2.1. Konzeption der Recherche

In der vorausgegangenen, nicht veröffentlichten Ausarbeitung wurden Diskrepanzen und Unterschiede bei den Empfehlungen in mehreren Leitlinien zur Behandlung des Kolonkarzinoms in den Tumorstadien II (T3N0M0) und III (T1-2N1M0, T3-4N1M0, jedes TN2M0) festgestellt.

Für das Stadium II wurden die Risikofaktoren unterschiedlich definiert und diese Definitionen dienten als Grundlage für die postoperative adjuvante Chemotherapie im Tumorstadium II. Im Tumorstadium III stand nicht die Definition von Risikofaktoren im Mittelpunkt, sondern es wurden unterschiedliche Empfehlungen zur postoperativen adjuvanten Chemotherapie formuliert.

Die Literaturrecherche für die vorliegende Ausarbeitung zielte primär auf die wissenschaftlichen Publikationen, mit welchen die Leitlinienempfehlungen zur Behandlung des Kolonkarzinoms im Tumorstadium III begründet wurden. Die Empfehlungen beziehen sich lediglich auf das Kolonkarzinom und nicht auf das Rektumkarzinom. Die Definition der Risikofaktoren für das Tumorstadium II steht in dieser Ausarbeitung nicht im Mittelpunkt, sondern die Bewertung der wissenschaftlichen Publikationen, die zur Begründung der Empfehlungen zur postoperativen adjuvanten Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Tumorstadium III angegeben wurden.

2.2. Literaturquellen

2.2.1. Elektronische Datenbanken

Für die elektronische Recherche waren die Datenbanken PubMed und Medline vordergründig. PubMed ist die englischsprachige Datenbank der Nationalbibliothek der USA und die kostenfreie Version von Medline, wo Fachliteratur aus Wissenschaft und öffentlichem Gesundheitswesen aufgeführt werden. Diese Datenbanken wurden nach entsprechenden Volltexten der aus den Referenzlisten der Leitlinien identifizierten wissenschaftlichen Publikationen durchsucht. Dabei wurden die ersten drei Autoren, das Jahr der Publikation sowie Schlagwörter aus dem Titel in die

Suchmaschine angegeben. Diese Datenbank gestaltete sich als ein wichtiger Zugang zu mehreren wissenschaftlichen, insbesondere onkologischen Fachzeitschriften.

Über die Zentralbibliothek der medizinischen Fakultät der Universität Ulm wurden zusätzliche wissenschaftliche Publikationen gewonnen. Die Suche wurde nach der gleichen Vorgehensweise gestaltet, und die Zentralbibliothek gestaltete sich ebenfalls als ein wichtiger Zugang zu weiteren Universitätsbibliotheken mit elektronischen Suchfunktionen.

2.2.2. Weitere Literaturquellen

Im Rahmen der Recherche wurde nach Hintergrundinformationen über die Entwicklung, Evaluation und über die Disseminierung von klinischen Leitlinien auf der Homepage folgender Institutionen gesucht:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) www.awmf.org
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). www.leitlinien.de
- Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität : <http://www.igwig.de>

2.3. Definition der Einschlusskriterien

Nach der tabellarischen Darstellung und Beschreibung (nach Herkunft der Leitlinien) der aus den Referenzlisten der Leitlinien identifizierten Publikationen wurden aufgrund der Mehrzahl der Publikationen Einschlusskriterien definiert. Dieser Schritt war besonders wichtig, um den Rahmen dieser Ausarbeitung nicht zu sprengen und eine sorgfältige Bewertung zu ermöglichen.

Publikationen, die die nachfolgenden Kriterien erfüllten, wurden eingeschlossen:

- Benennung eines konkreten Therapieregimes zur postoperativen adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms im Tumorstadium III **und**
- zur Begründung einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie beim Kolonkarzinom im Tumorstadium III in mindestens zwei Leitlinien zitiert.

Alle identifizierten Publikationen aus den Referenzlisten der Leitlinien, die nicht die definierten Kriterien erfüllten, wurden für diese Ausarbeitung nicht berücksichtigt.

2.4. Bewertungskriterien von randomisierten klinischen Studien

Nach der Extraktion der für die Beurteilung der Validität entscheidungsrelevanten Informationen aus den eingeschlossenen Publikationen wird anschließend die Validität der Publikationen mittels eines publizierten Verfahrens „Usability of Scientific Publications; USP“ beurteilt. Die Kriterien zur Bewertung der Validität von wissenschaftlichen Publikationen sind in der nachfolgenden Tabelle 6 wiedergegeben.

Tabelle 6: Bewertungskriterien von randomisierten kontrollierten Studien (Usability of Scientific Publication – USP)

1	War die Fragestellung der Studie unmissverständlich gestellt?	Study question clearly stated?
2	Ist das angewandte Studiendesign angemessen?	Design appropriate to answer study question?
3	Kann das angewandte Studiendesign in einer bestätigenden Studie verwendet werden?	Can the study design be used in a confirmatory study?
4	Wurde die Untersuchung sauberdurchgeführt?	Study conducted properly?
5	Wurden geeignete Endpunkte ausgewählt, um die Fragestellung zu beantworten?	Appropriate endpoints selected to answer study question?
6	Sind die Risikoprofile der verglichenen Gruppen ähnlich?	Risk profiles of the study populations similar?
7	Wurde der Allokationsplan der Patienten geheim gehalten?	Allocation to study groups concealed?
8	Konnte die Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert werden?	Doctors and patients continuously blinded?
9	War die Nachbeobachtungszeit lange genug?	Follow-up long enough to detect endpoints?
10	Wurden alle Probanden in die Auswertung einbezogen?	All patients included in reported results?
11	Waren die angewandten statistischen Methoden angemessen?	Adequate statistics applied?
12	Bestand ein Interessenkonflikt?	Results influenced by conflicting interests?
13	Sind die berichteten Ergebnisse valide?	Validity of report acceptable?
14	Sind die Ergebnisse klinisch relevant?	Described effect clinically relevant?

Dieses Verfahren wurde von der Arbeitsgruppe „Klinische Ökonomik und Versorgungsforschung“ der medizinischen Fakultät der Universität Ulm entwickelt. Das Verfahren ermöglicht eine einfache und effiziente Bewertung von wissenschaftlichen Publikationen nicht nur durch Experten, sondern auch durch Medizinstudenten in fortgeschrittener klinischer Ausbildung [8, 43]. Dadurch werden Medizinstudenten auf ihre spätere klinische Tätigkeit gut vorbereitet. In erster Linie wird beurteilt, ob die beschriebenen gesundheitsbezogenen Endpunkte allein auf die Interventionen zurückzuführen sind.

Bei fehlenden Angaben oder bei fehlenden Hinweisen aus dem Artikel zur Beantwortung der Fragen wurde davon ausgegangen, dass das Kriterium nicht erfüllt ist. Eine Studie wurde als valide bewertet, wenn Hinweise auf eine Verzerrung (selection bias, detection bias, performance bias, attrition bias) ausgeschlossen werden konnten.

2.5. Bewertungskriterien von Meta-Analysen

Die Validität der eingeschlossenen Meta-Analysen wurden nach einem aus insgesamt sechs Schritten bestehenden Verfahren bewertet [8]. Diese schritten sind in der nachfolgenden Tabelle 7 erläutert.

Tabelle 7: Bewertungskriterien von Meta-Analysen

Erster Schritt	Identifizierung von Meta-Analysen, aus welchen eine positive Aussage (Empfehlung) abgeleitet wurden
Zweiter Schritt	Prüfung der Heterogenität der identifizierten Meta-Analysen mit positiver Aussage
Dritter Schritt	Identifizierung von Publikationen aus den Referenzlisten, der Meta-Analyse, welche die positive Aussage begründen
Vierter Schritt	Extraktion von Daten zur Bewertung der Validität aus den identifizierten Publikationen
Fünfter Schritt	Bewertung der Validität der aus der Referenzlisten identifizierten Publikationen
Sechster Schritt	Bewertung der Meta-Analysen <ul style="list-style-type: none"> - Aussage zur inhaltlichen Heterogenität der Meta-Analysen - Aussage zur Validität der zur Begründung der positiven Aussage aus der Meta-Analyse zitierten Publikationen - Bewertung der klinischen Relevanz der Meta-Analyse

2.6. Beschreibung der Datenextraktion

Entsprechend dieser Kriterien werden im Rahmen dieser Ausarbeitung folgende Daten aus den eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien (volle Artikeln) extrahiert:

- Ziel(e) und Fragestellung(en)
- Studiendesign
- Gesundheitsbezogene Endpunkte
- Risikoprofile der verglichenen Gruppen (Baseline)
- Allokationsplan der Studienteilnehmer, Verblindung
- Nachbeobachtungszeit
- Ergebnisse
- Statistische Methode
- Hinweise auf Interessenskonflikt (Honorare, Mitgliedschaften, usw.)

Bei der Beurteilung der eingeschlossenen Meta-Analyse wird auf eine Datenextraktion verzichtet, da die Vorgehensweise sich von der Beurteilung der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien unterscheidet.

2.7. Darstellung der Ergebnisse

Die Beschreibung und die Beurteilung der Validität der eingeschlossenen Publikationen werden qualitativ und narrativ detailliert ausgearbeitet und die Ergebnisse tabellarisch dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung der wissenschaftlichen Publikationen

Bei den ausgewählten Leitlinien (Anlage 1) handelte es sich um S3-Leitlinien aus Deutschland, Großbritannien, Niederlande, Spanien, USA, Kanada, Neuseeland, Japan, Schottland und der European Society for Medical Oncology (ESMO). Diese internationalen Leitlinien wurden zwischen 2008 und 2013 publiziert.

Entsprechend der Konzeption der Recherche wurden insgesamt 60 Publikationen aus den Referenzlisten der ausgewählten internationalen Leitlinien identifiziert, die zur Begründung der Leitlinienempfehlungen zur Behandlung des Kolonkarzinoms im Tumorstadium III (DUKE C) angegeben wurden. Von diesen Publikationen erfüllten 21 (35%) die Einschlusskriterien. Die eingeschlossenen Publikationen sind in der Anlage zwei wiedergegeben.

Von den eingeschlossenen Publikationen waren 15 (70%) randomisierte kontrollierte Studien, zwei (10%) waren „gepoolte“ Analysen, eine (5%) war eine „joint“ Analyse, zwei (10%) waren Meta-Analysen und eine (5%) war eine Technologiefolgeabschätzung (Health Technology Assessment, HTA). Die eingeschlossenen Publikationen wurden zwischen 1990 und 2009 veröffentlicht. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle 8 nach den Namen der ersten drei Autoren, nach dem Jahr der Veröffentlichung und nach dem Untersuchungsdesign beschrieben.

Im Rahmen dieser Ausarbeitung wurden die randomisierten kontrollierten Studien (n = 15) und die Meta-Analysen (n = 2) entsprechend der in dem methodologischen Kapitel beschriebenen Beurteilungsinstrumente berücksichtigt.

Tabelle 8: Beschreibung der eingeschlossenen Publikationen nach den Namen der drei ersten Autoren, nach dem Jahr der Veröffentlichung und nach dem Untersuchungsdesign

1.	Francini G., Petriollo R.; Lorenzini L. et al. 1994	randomisierte kontrollierte Studie
2.	O´Connell MJ, Maillard JA., Kahn MJ. et al. 1997	randomisierte kontrollierte Studie
3.	IMPACT 1995 (International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials - IMPACT)	„gepoolte“ Analyse (pooled analysis)
4.	Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. 1990	randomisierte kontrollierte Studie
5.	Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS et al. 2005	randomisierte kontrollierte Studie
6.	QUASAR Collaborative Group. 2000	randomisierte kontrollierte Studie
7.	Andre T, Collin P, Louvet C et al. 2003	randomisierte kontrollierte Studie
8.	Glimelius B, Dahl O, Cedemark B et al. 2005	„joint analysis“
9.	Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C et al. 2004	Meta-Analyse
10.	Dube S, Heyen F, Jenicek M et al. 1997	Meta-Analyse
11.	Gill S, Loprinzi CL., Sargent DJ. et al. 2004	„gepoolte“ Analyse (pooled analysis)
12.	De Gramont A, Boni C, Navarro M et al. 2007	randomisierte kontrollierte Studie
13.	Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. 2004	randomisierte kontrollierte Studie
14.	Kuebler JP, Wieland HS, O´Connell MJ et al. 2007	randomisierte kontrollierte Studie
15.	Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J et al. 2007	randomisierte kontrollierte Studie
16.	Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. 2005	randomisierte kontrollierte Studie
17.	Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ et al. 2006	randomisierte kontrollierte Studie
18.	De Gramont A, Boni C, Navarro M et al. 2005	randomisierte kontrollierte Studie
19.	Pandor A, Eggington S, Paisley S et al. 2006	Technologiefolgeabschätzung (Health Technology Assessment)
20.	Andre T, Boni C, Navarro M et al. 2009	randomisierte kontrollierte Studie
21.	Wolmark N, Wieand S, Kuebler PJ et al. 2005	randomisierte kontrollierte Studie

3.2. Ergebnisse der Datenextraktion

In den eingeschlossenen Publikationen wurde auch das Tumorstadium II mitberücksichtigt. Die Datenextraktion der eingeschlossenen Publikationen (randomisierte kontrollierte Studien und Meta-Analysen), die zur Begründung von Empfehlungen zur postoperativen adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms im

Tumorstadium II und III angegeben wurden, ist in der Anlage 2 in englischer Sprache (Sprache der Veröffentlichung) dargestellt. Die extrahierten Daten werden zur Bewertung der Validität berücksichtigt.

3.3. Validität der randomisierten klinischen Studien

Nachfolgend wird die Validität der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten klinischen Studien entsprechend der in der Tabelle 8 definierten Bewertungskriterien unter Berücksichtigung der extrahierten Daten in der Anlage 3 bewertet.

Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, Marsili S, Aquino A, Marzocca G, Civitelli S et al. **Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. Gastroenterology.** 106:899-906, (1994).

War die Fragestellung der Studie unmissverständlich gestellt?

Ja.

Ist das angewandte Studiendesign angemessen?

Ja, es handelt sich um eine randomisierte klinische Studie.

Kann das angewandte Studiendesign in einer bestätigenden Studie verwendet werden?

Ja, allerdings wurden keine Angaben zur Art der Randomisierung und zur Geheimhaltung des Allokationsplans gemacht.

Wurde die Untersuchung sauber durchgeführt?

Ja, die Studie wurde bis zum frühzeitigen Abbruch wegen fehlender Finanzierung sauber durchgeführt.

Wurden geeignete Endpunkte ausgewählt, um die Fragestellung zu beantworten?

Ja (Rezidivrate, Krankheit-freies Überleben, allgemeines Überleben).

Sind die Risikoprofile der verglichenen Gruppen ähnlich?

Nein, nach Angaben der Autoren befanden sich mehr Patienten mit histologisch gut differenzierten Tumoren in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe.

Wurde der Allokationsplan der Patienten geheim gehalten?

Die Studie wurde in der eigenen onkologischen Abteilung durchgeführt und es wurde keine entsprechende Angabe gemacht. Die Geheimhaltung des Allokationsplans in der eigenen Abteilung könnte sich jedoch als schwierig erweisen.

Konnte eine Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert werden?

Die Vermeidung einer Entblindung in der eigenen Abteilung könnte sich als schwierig erweisen.

War die Nachbeobachtungszeit lange genug?

Ja, 4,5 Jahre.

Wurden alle Probanden in die Auswertung einbezogen?

Ja, lediglich 5 Probanden wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Die Anzahl hat keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse.

Waren die angewandten statistischen Methoden angemessen?

Ja.

Bestand ein Interessenkonflikt?

Unwahrscheinlich, die Studie wurde mit öffentlichen Mitteln finanziert.

Sind die berichteten Ergebnisse valide?

Nein, mögliche Verzerrungen können nicht ausgeschlossen werden.

Sind die Ergebnisse klinisch relevant?

Es ist von einer nicht validen Studie auszugehen. Die Reduktion der 5-Jahres Rezidivrate ist trotz Abbruch der Studie zwar signifikant, aber die Autoren selbst

lassen offen, ob diese Reduktion auch nach sechs oder nach neun Zyklen adjuvanter Chemotherapie ebenso signifikant gewesen wäre und gehen am ehesten von einer potentiellen Effektivität der Studienmedikation aus.

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.** J Clin Oncol. 15: 246-50 (1997)

War die Fragestellung der Studie unmissverständlich gestellt?

Ja.

Ist das angewandte Studiendesign angemessen?

Ja, es handelt sich um eine multizentrische randomisierte klinische Studie.

Kann das angewandte Studiendesign in einer bestätigenden Untersuchung verwendet werden?

Ja, allerdings wurde die Studie frühzeitig abgebrochen.

Wurde die Untersuchung sauber durchgeführt?

Nein, es erfolgte eine Stratifikation in vier Gruppen, aber die Ergebnisse wurden nicht stratifiziert angegeben. Es ist unklar, warum die Studie nach dem Einschluss des 317. Patienten abgebrochen wurde.

Wurden geeignete Endpunkte ausgewählt, um die Fragestellung zu beantworten?

Ja (Tumorrezidiv, allgemeines Überleben, Toxizität).

Sind die Risikoprofile der verglichenen Gruppen ähnlich?

Ja.

Wurde der Allokationsplan der Patienten geheim gehalten?

Ja, es handelt sich um eine multizentrische Studie. Es ist von einer Geheimhaltung des Allokationsplans auszugehen.

Konnte eine Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert werden?

Ja, es handelt sich um eine multizentrische Studie. Es ist davon auszugehen, dass eine Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert wurde.

War die Nachbeobachtungszeit lange genug?

Ja, 72 Monate.

Wurden alle Probanden in die Auswertung einbezogen?

Ja, insgesamt 97,4% der eingeschlossenen Probanden wurden in den Ergebnissen berücksichtigt.

Waren die angewandten statistischen Methoden angemessen?

Ja.

Bestand ein Interessenkonflikt?

Das ist unwahrscheinlich, die Studie wurde durch öffentliche Mittel finanziert.

Sind die berichteten Ergebnisse valide?

Ja, die Studie ist aus methodischer Sicht valide. Der frühzeitige Abbruch ist möglicherweise auf die schweren Nebenwirkungen zurückzuführen. Die dargestellten Ergebnisse lassen eine signifikante Reduktion der Tumorrezidivrate und des Überlebens erkennen.

Sind die Ergebnisse klinisch relevant?

Ja, vor allem die schweren Nebenwirkungen des Studienmedikamentes sind klinisch relevant.

Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH et al. **Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma.** N Engl J Med. 322: 352-8 (1990).

War die Fragestellung der Studie unmissverständlich gestellt?

Erst später in der Darstellung der Methodik wird die Fragestellung eindeutig.

Ist das angewandte Studiendesign angemessen?

Ja, es handelt sich, um eine randomisierte klinische Studie. Die Randomisierung erfolgte nach der Stratifizierung.

Kann das angewandte Studiendesign in einer bestätigenden Untersuchung verwendet werden?

Ja.

Wurde die Untersuchung sauber durchgeführt?

Ja, die Stratifikation erfolgte vor der Randomisierung und die Ergebnisse wurden entsprechend der Stratifikation berichtet.

Wurden geeignete Endpunkte ausgewählt, um die Fragestellung zu beantworten?

Ja, primärer Endpunkt war das Überleben (survival). Außerdem wurde die Zeit bis zu einem Rezidiv als Endpunkt gemessen.

Sind die Risikoprofile der verglichenen Gruppen ähnlich?

Ja.

Wurde der Allokationsplan der Patienten geheim gehalten?

Unklar, es fehlen entsprechende Angaben, um diesbezüglich eine Aussage zu treffen.

Konnte eine Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert werden?

Unklar, es fehlen entsprechende Angaben, um diesbezüglich eine Aussage treffen zu können.

War die Nachbeobachtungszeit lange genug?

Ja, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3 Jahre mit einer Spannweite von 2 bis 5,5 Jahren.

Wurden alle Probanden in die Auswertung einbezogen?

Ja, insgesamt 96% der eingeschlossenen Patienten (n = 1296) wurden in die Auswertung einbezogen, davon 325 Patienten mit Tumorstadium DUKE B2 und 971 Patienten mit Tumorstadium DUKE C.

Waren die angewandten statistischen Methoden angemessen?

Ja.

Bestand ein Interessenkonflikt?

Unwahrscheinlich, die Studie wurde durch öffentliche Mittel von wissenschaftlichen Fachgesellschaften finanziert.

Sind die berichteten Ergebnisse valide?

Ja, die Ergebnisse können als valide betrachtet werden. Vor der Randomisierung erfolgte eine Stratifizierung und die Ergebnisse wurden dementsprechend berichtet. Die Ergebnisse beruhen auf einer Fallzahlberechnung. Trotz der fehlenden Aussagen zur Verblindung und zur Geheimhaltung des Allokationsplans kann die Studie aufgrund der stratifizierten Ergebnisse als valide betrachtet werden.

Sind die Ergebnisse klinisch relevant?

Für das Tumorstadium C sind die Ergebnisse klinisch relevant, nicht jedoch für das Tumorstadium B2.

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.** J Clin Oncol. 23: 8671-8 (2005).

War die Fragestellung der Studie unmissverständlich gestellt?

Ja.

Ist das angewandte Studiendesign angemessen?

Ja. Es wurde eine randomisierte klinische Studie durchgeführt.

Kann das angewandte Studie Design in einer bestätigenden Untersuchung verwendet werden?

Es ist schwierig, dieses Studiendesign in einer bestätigenden Untersuchung umzusetzen. Die Studie besteht aus vier chronologischen Phasen (1988, 1989, März und April 1992) und aus fünf Behandlungsarmen. Die Studie startete allerdings mit drei Studienarmen.

Wurde die Untersuchung sauber durchgeführt?

Die vier Phasen der Studie und die fünf Studienarme wurden nicht nachvollziehbar dargestellt.

Wurden geeignete Endpunkte ausgewählt, um die Fragestellung zu beantworten?

Ja (allgemeines Überleben, Krankheit-freies Überleben)

Sind die Risikoprofile der verglichenen Gruppen ähnlich?

Ja.

Wurde der Allokationsplan der Patienten geheim gehalten?

Es wurden keine Angaben über die Geheimhaltung des Allokationsplans gemacht.

Konnte eine Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert werden?

Es wurde keine Angaben über die Entblindung gemacht.

War die Nachbeobachtungszeit lange genug?

Ja, zehn Jahre.

Wurden alle Probanden in die Auswertung einbezogen?

Ja, insgesamt 94,7% der eingeschlossenen Probanden wurden in die Auswertung einbezogen.

Waren die angewandten statistischen Methoden angemessen?

Ja.

Bestand ein Interessenkonflikt?

Unwahrscheinlich, es wurde kein Interessenkonflikt angegeben.

Sind die berichteten Ergebnisse valide?

Die berichteten Ergebnisse sind eher nicht valide. Es fehlen Angaben zum Randomisierungsverfahren (Allokationsplan, Verblindung) der aus chronologisch vier Phasen und aus fünf Behandlungsarmen bestehenden Studie.

Sind die Ergebnisse klinisch relevant?

Die Ergebnisse aus den vier Studienphasen und insgesamt fünf Studienarmen sind für die klinische Praxis nicht valide und könnten auf Verzerrungen zurückzuführen sein.

QUASAR Collaborative Group. **Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial.** Lancet 355: 1588-96 (2000).

War die Fragestellung der Studie unmissverständlich gestellt?

Ja, es handelt sich jedoch um die Ergebnisse des zweiten Teils einer groß angelegten Studie. Die Ergebnisse des ersten Teils wurden später und anderweitig publiziert.

Ist das angewandte Studiendesign angemessen?

Ja, es handelt sich um eine multizentrische randomisierte klinische Studie mit zentraler Randomisierung (134 Zentren, 320 Studienärzte).

Kann das angewandte Studie Design in einer bestätigenden Untersuchung verwendet werden?

Ja.

Wurde die Untersuchung sauber durchgeführt?

Nein. Der Einschluss von Patienten in den jeweiligen Studienarmen war abhängig von der Beurteilung des behandelnden Arztes. Entsprechend dieser Beurteilung wurden die rekrutierten Patienten einer „sicheren“ Kategorie oder einer „unsicheren“ Kategorie zugeordnet. Auch das Therapieregime wurde vom Studienarzt abhängig von seiner Einschätzung festgelegt.

Wurden geeignete Endpunkte ausgewählt, um die Fragestellung zu beantworten?

Ja (Tod jeder Ursache, Tod durch Kolonkarzinom, Rezidivrate)

Sind die Risikoprofile der verglichenen Gruppen ähnlich?

Ja.

Wurde der Allokationsplan der Patienten geheim gehalten?

Es ist davon auszugehen, da es sich um eine multizentrische Studie handelt.

Konnte eine Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert werden?

Ja, es wurden entsprechende Angaben gemacht.

War die Nachbeobachtungszeit lange genug?

Ja, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3 Jahre (Spannbreite 1,5 bis 5 Jahre).

Wurden alle Probanden in die Auswertung einbezogen?

Ja, Nach der Fallzahlberechnung sollten 5000 Patienten eingeschlossen werden, in der Analyse wurden 4927 (98,5%) berücksichtigt.

Waren die angewandten statistischen Methoden angemessen?

Ja.

Bestand ein Interessenkonflikt?

Unwahrscheinlich, Die Konzeption und die Finanzierung der Studie erfolgten durch öffentliche Behörden. Eine Verzerrung durch das private Sponsoring für Meetings und für die zur Verfügung gestellten Studienmedikamente ist als unwahrscheinlich zu betrachten.

Sind die berichteten Ergebnisse valide?

Nein. Obwohl es sich bei dieser Studie um eine multizentrische randomisierte klinische Studie handelt, ist nicht auszuschließen, dass die Einteilung der Probanden in „sichere“ und „unsichere“ Kategorien, sowie die Festlegung der Art der Behandlung durch die Studienärzte die Validität der Ergebnisse beeinträchtigt haben.

Sind die Ergebnisse klinisch relevant?

Die Ergebnisse sind als nicht valide einzustufen und daher nicht klinisch relevant. Es zeigten sich keine Unterschiede in den vier Chemotherapie-Regimen. Dies lässt die Frage offen, ob alle Regime gleich effektiv oder gleich ineffektiv waren oder ob die Effekte auch auf eine performance bias zurückzuführen sind.

Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, Colbert N, Boaziz C, Piedbois P, Tubiana-Mathieu N, Boutan-Laroze A, Flesh M, Buyse M, de Gramont A. **Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial.** J Clin Oncol. 21: 2896-903 (2003).

War die Fragestellung der Studie unmissverständlich gestellt?

Ja.

Ist das angewandte Studiendesign angemessen?

Ja, es handelt sich um eine multizentrische (93 Zentren) randomisierte klinische Untersuchung (open-label randomized trial).

Kann das angewandte Studiendesign in einer bestätigenden Untersuchung verwendet werden?

Ja.

Wurde die Untersuchung sauber durchgeführt?

Ja.

Wurden geeignete Endpunkte ausgewählt, um die Fragestellung zu beantworten?

Ja (Krankheit-freies Überleben, allgemeines Überleben)

Sind die Risikoprofile der verglichenen Gruppen ähnlich?

Ja.

Wurde der Allokationsplan der Patienten geheim gehalten?

Ja, es handelt sich um eine multizentrische Studie, so dass von einer Geheimhaltung des Allokationsplans auszugehen ist.

Konnte eine Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert werden?

Ja, aufgrund des multizentrischen Ansatzes der Studie kann davon ausgegangen werden.

War die Nachbeobachtungszeit lange genug?

Ja, sie betrug 5 Jahre.

Wurden alle Probanden in die Auswertung einbezogen?

Ja, laut Fallzahlberechnung waren 900 Patienten vorgesehen, 905 wurden eingeschlossen und 901 wurden in die Auswertung einbezogen.

Waren die angewandten statistischen Methoden angemessen?

Ja.

Bestand ein Interessenkonflikt?

Unwahrscheinlich, die Studie wurde durch eine Fachgesellschaft finanziert.

Sind die berichteten Ergebnisse valide?

Ja, die Auswirkungen der „open-label“ Randomisierung auf die Studienergebnisse ist aufgrund des multizentrischen Ansatz als gering zu betrachten.

Sind die Ergebnisse klinisch relevant?

Ja, trotz einer Fallzahlberechnung konnten keine Unterschiede zwischen einer 24-wöchigen und einer 36-wöchigen Behandlungsdauer festgestellt werden.

De Gramont A, Boni C, Navarro M et al. : **Oxaliplatin / 5FU / LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial including survival with a median follow-up of six years.** (2007) www.OncologyEducation.ca
<http://www.oncolink.org/conferences/article.cfm?id=6136>

Insgesamt wurden zwei Artikel mit demselben Erstautor gefunden. Bei einer Publikation handelt es sich um eine Power-Point Präsentation, die unter www.OncologyEducation.ca zu lesen war. Bei der zweiten Publikation handelt es sich um eine Zusammenfassung (Abstract), die als „share article“ unter <http://www.oncolink.org/conferences/article.cfm?id=6136> verfügbar war. Ein vollständiger Artikel konnte leider im Rahmen der elektronischen Literatursuche nicht identifiziert werden. Die Beurteilungskriterien der Validität lassen sich weder auf die Power-Point-Präsentation noch auf die Zusammenfassung anwenden.

Andre 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 study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer**. N. Engl J Med 350:2343-51 (2004)

War die Fragestellung der Studie unmissverständlich gestellt?

Ja. Es handelt sich allerdings um die gleiche Fragestellung der vorausgegangenen Publikationen (Power-Point-Präsentation, „share article“)

Ist das angewandte Studiendesign angemessen?

Ja, es handelt sich um eine multizentrische randomisierte klinische Studie (146 Studienzentren in 20 Ländern).

Kann das angewandte Studiendesign in einer bestätigenden Untersuchung verwendet werden?

Ja.

Wurde die Untersuchung sauber durchgeführt?

Ja.

Wurden geeignete Endpunkte ausgewählt, um die Fragestellung zu beantworten?

Ja, der Endpunkt war das krankheit-freies Überleben, die sekundären Endpunkte waren: Sicherheit (safety) und allgemeines Überleben.

Sind die Risikoprofile der verglichenen Gruppen ähnlich?

Ja.

Wurde der Allokationsplan der Patienten geheim gehalten?

Es wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht, es handelt sich jedoch um eine multizentrische Studie, so dass von einer Geheimhaltung des Allokationsplans ausgegangen werden kann.

Konnte eine Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert werden?

Es ist im Rahmen einer multizentrischen Studie davon auszugehen.

War die Nachbeobachtungszeit lange genug?

Ja, die mediane Nachbeobachtungszeit für „disease free survival“ betrug 37,9 Monate.

Wurden alle Probanden in die Auswertung einbezogen?

Ja, nach Fallzahlberechnung wurden nahezu alle 2246 Patienten eingeschlossen. Lediglich 41 (1,8%) Patienten wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen.

Waren die angewandten statistischen Methoden angemessen?

Ja.

Bestand ein Interessenkonflikt?

Ja, die Autoren gaben Interessenkonflikte an. Datengewinnung, Datenmanagement und Auswertung wurden durch die Sponsoren der Studie durchgeführt.

Sind die berichteten Ergebnisse valide?

Ja.

Sind die Ergebnisse klinisch relevant?

Ja, allerdings nur für das Tumorstadium III, aber nicht im Tumorstadium II.

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. **Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07.** J Clin Oncol. 25: 2198-204. (2007).

War die Fragestellung der Studie unmissverständlich gestellt?

Ja, die gleichen Studienmedikamente wurden mit anderen Fragestellungen bereits bei André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. 2004, sowie bei De Gramont A, Boni C, Navarro M et al. 2007 berichtet.

Ist das angewandte Studiendesign angemessen?

Ja, es handelt sich um eine multizentrische randomisierte klinische Studie

Kann das angewandte Studiendesign in einer bestätigenden Untersuchung verwendet werden?

Ja.

Wurde die Untersuchung sauber durchgeführt?

Ja.

Wurden geeignete Endpunkte ausgewählt, um die Fragestellung zu beantworten?

Ja („disease free survival“ als primärer Endpunkt, „relapse free interval“ und „survival“ als sekundäre Endpunkte).

Sind die Risikoprofile der verglichenen Gruppen ähnlich?

Nein, der Anteil der Patienten mit einem rechtseitigen Tumor ist mit 46,2% in dem Interventionsarm höher als im Kontrollarm mit 40,7%. Der Anteil der Patienten mit einem Rektosigmoidtumor ist im Studienarm mit 33,0% geringer als im Kontrollarm mit 36,9%. Der Anteil der Patienten mit einem unbekanntem TxN1M0-Stadium (unklare Ausdehnung des Tumors) war im Kontrollarm mit 0,5% höher als im Interventionsarm mit 0,1%. Ein Test auf Unterschied wurde nicht angegeben.

Wurde der Allokationsplan der Patienten geheim gehalten?

Es ist davon auszugehen, da es sich um eine multizentrische randomisierte klinische Studie handelt mit einem zentralen Randomisierungsverfahren.

Konnte eine Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert werden?

Es ist davon auszugehen, da es sich um eine multizentrische randomisierte klinische Studie handelt mit einem zentralen Randomisierungsverfahren.

War die Nachbeobachtungszeit lange genug?

Ja, insgesamt 42,5 Monate.

Wurden alle Probanden in die Auswertung einbezogen?

Ja, ca. 97% der laut Fallzahlberechnung eingeschlossenen Patienten.

Waren die angewandten statistischen Methoden angemessen?

Ja.

Bestand ein Interessenkonflikt?

Finanzielle Interessenkonflikte wurden angegeben.

Sind die berichteten Ergebnisse valide?

Nein, die Lokalisation des Tumors hat prognostischen Auswirkungen auf die Sterblichkeit. Die ungleiche Verteilung der Probanden nach Lokalisation des Tumors und nach den Tumorstadien (Tumorstadium TxN1M0) in beiden Studienarmen wurde hinsichtlich der Effekte auf die Studienergebnisse nicht berücksichtigt. Außerdem wurden die Ergebnisse für alle Stadien (Tumorstadien IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, TxN1M0 und unbekanntes Stadium) zusammen berichtet.

Sind die Ergebnisse klinisch relevant?

Unklar, die Ergebnisse berücksichtigen alle Tumorstadien. Es ist also klinisch schwierig zu bestimmen, für welche Patienten die Ergebnisse in Frage kommen könnten. Außerdem sind die Ergebnisse aufgrund des Risikos auf eine Verzerrung nicht valide.

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, Sirzen 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.** J Clin Oncol. 25: 102-9. (2007)

War die Fragestellung der Studie unmissverständlich gestellt?

Ja, es wurden zwei Fragestellungen formuliert. In diesem Artikel wurde allerdings nur eine Frage untersucht (safety analysis).

Ist das angewandte Studiendesign angemessen?

Ja (internationale randomisierte Studie, 164 Studienzentren weltweit).

Kann das angewandte Studiendesign in einer bestätigenden Untersuchung verwendet werden?

Ja.

Wurde die Untersuchung sauber durchgeführt?

Ja, die hier berichtete Untersuchung zu „safety“ wurde sauber durchgeführt.

Wurden geeignete Endpunkte ausgewählt, um die Fragestellung zu beantworten?

Ja, es wurden allerdings viele Endpunkte ausgewählt und nur teilweise berichtet (disease free survival als primärer Endpunkt, overall survival, safety, patient satisfaction, perception of treatment convenience, medical resource utilization als sekundäre Endpunkte).

Sind die Risikoprofile der verglichenen Gruppen ähnlich?

Nein, die Tumorstadien und die Differenzierungsstufen wurden in den jeweiligen Behandlungsregimen (Mayo Clinic vs. Roswell Park) ungleich verteilt.

Wurde der Allokationsplan der Patienten geheim gehalten?

Ja, es ist bei einer internationalen multizentrischen randomisierten Studie davon auszugehen.

Konnte eine Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert werden?

Ja, es ist bei einer internationalen multizentrischen randomisierten Studie davon auszugehen.

War die Nachbeobachtungszeit lange genug?

Nein, die mediane Beobachtungszeit betrug 23,5 Monate und nicht, wie vorgesehen 30 Monate.

Wurden alle Probanden in die Auswertung einbezogen?

Ja.

Waren die angewandten statistischen Methoden angemessen?

Ja.

Bestand ein Interessenkonflikt?

Es wurden finanzielle Interessen angegeben.

Sind die berichteten Ergebnisse valide?

Nein, Nachbeobachtungszeit war kürzer als vorgesehen und es lagen unterschiedliche Risikoprofile vor.

Sind die Ergebnisse klinisch relevant?

Ja, denn die hohe Rate von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen, insbesondere neurosensorische Toxizität (78% im Studienarm versus 5% in Kontrollarm) haben möglicherweise zu einem Abbruch der Studie sechs Monate vor dem geplanten Abschluss geführt.

Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Husseuini F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pwalicki 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.** N Engl J Med. 352: 2696-704,(2005)

War die Fragestellung der Studie unmissverständlich gestellt?

Ja.

Ist das angewandte Studiendesign angemessen?

Ja. (multicenter randomised phase III trial).

Kann das angewandte Studiendesign in einer bestätigenden Untersuchung verwendet werden?

Ja.

Wurde die Untersuchung sauber durchgeführt?

Ja.

Wurden geeignete Endpunkte ausgewählt, um die Fragestellung zu beantworten?

Ja (primärer Endpunkt: krankheit-freies Überleben, sekundäre Endpunkte: rezidiv-freies Überleben, allgemeines Überleben und Sicherheit)

Sind die Risikoprofile der verglichenen Gruppen ähnlich?

Ja.

Wurde der Allokationsplan der Patienten geheim gehalten?

Ja, das Allokationsverfahren wurde berichtet.

Konnte eine Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert werden?

Ja, die Methode wurde ausführlich berichtet.

War die Nachbeobachtungszeit lange genug?

Ja, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 3,8 Jahre.

Wurden alle Probanden in die Auswertung einbezogen?

Ja, 98,3% der berechneten Fallzahl wurde einbezogen.

Waren die angewandten statistischen Methoden angemessen?

Ja.

Bestand ein Interessenkonflikt?

Möglicherweise, da die Studie durch den Sponsor konzipiert wurde und dieser auch das Datenmanagement und die Datenanalyse durchführte. Die Autoren erwähnten finanzielle Interessen.

Sind die berichteten Ergebnisse valide?

Ja.

Sind die Ergebnisse klinisch relevant?

Ja, Capecitabine ist mindestens genauso effektiv wie Fluorouracil und Leucovorin.

Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, Seay TE, Giguere JK, Marschall 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.** J Clin Oncol. 24: 2059-64, (2006)

War die Fragestellung der Studie unmissverständlich gestellt?

Ja.

Ist das angewandte Studiendesign angemessen?

Ja, es handelt sich um eine randomisierte Studie.

Kann das angewandte Studiendesign in einer bestätigenden Untersuchung verwendet werden?

Ja.

Wurde die Untersuchung sauber durchgeführt?

Unklar, da keine Angaben zur Verblindung und zur Allokation der Probanden gemacht werden.

Wurden geeignete Endpunkte ausgewählt, um die Fragestellung zu beantworten?

Ja (krankheit-freies Überleben, allgemeines Überleben, Lebensqualität)

Sind die Risikoprofile der verglichenen Gruppen ähnlich?

Ja.

Wurde der Allokationsplan der Patienten geheim gehalten?

Unklar, es wurden keine entsprechenden Aussagen getroffen.

Konnte eine Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert werden?

Unklar, es wurden keine entsprechenden Aussagen gemacht.

War die Nachbeobachtungszeit lange genug?

Ja, 62,2 Monate.

Wurden alle Probanden in die Auswertung einbezogen?

Ja, 96,5% der berechneten Fallzahl, 28 Patienten lehnten die zugewiesene Behandlung ab, davon 11 in Kontrollarm und 7 im Behandlungsarm.

Waren die angewandten statistischen Methoden angemessen?

Ja.

Bestand ein Interessenkonflikt?

Möglich, denn einige Autoren haben ein finanzielles Interesse erwähnt.

Sind die berichteten Ergebnisse valide?

Nein, da keine Aussagen zu Randomisierungsverfahren, Allokationsplan und Verblindung gemacht werden.

Sind die Ergebnisse klinisch relevant?

Ja, im Behandlungsarm zeigt sich eine hohe Rezidivrate mit hoher Sterblichkeit im Vergleich zum Kontrollarm.

De Gramont. **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, (2005)**
<http://oncolink.org/conferences/article.cfm?id=5780>

Es handelt sich um das gleiche Behandlungsregime mit den gleichen Studienmedikamenten wie in *Andre T, Boni C, Mounedji-Boudial L et al. 2004* und *De Gramont A, Boni C, Navarro M et al. 2007*. Es handelt sich in diesem Fall um eine Zusammenfassung (Abstract) der Ergebnisse nach einer Nachbeobachtungszeit von vier Jahren. Ein vollständiger Artikel konnte leider im Rahmen der elektronischen Literatursuche nicht identifiziert werden. Die Beurteilungskriterien der Validität lassen sich nicht anwenden.

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.** J Clin Oncol. 27: 3109-16 (2009)

War die Fragestellung der Studie unmissverständlich gestellt?

Ja, allerdings handelt es sich um das gleiche Behandlungsregime mit gleichen Studienmedikamenten wie in *De Gramont A, Boni C, Navarro et al. 2007* und *De Gramont A, Boni C, Navarro et al. 2005*.

Ist das angewandte Studiendesign angemessen?

Ja (multizentrische randomisierte Studie).

Kann das angewandte Studiendesign in einer bestätigenden Untersuchung verwendet werden?

Nein, das Studienprotokoll wurde geändert und die Gründe wurden nicht näher erläutert.

Wurde die Untersuchung sauber durchgeführt?

Nein, das Studienprotokoll wurde zwei Jahre nach Beginn der Rekrutierung geändert. Die Gründe dieser Änderung gehen aus dem Bericht nicht hervor. Patienten wurden in beiden Behandlungsarmen mit dem Studienmedikament behandelt.

Wurden geeignete Endpunkte ausgewählt, um die Fragestellung zu beantworten?

Ja, (krankheitsfreies Überleben, allgemeines Überleben).

Sind die Risikoprofile der verglichenen Gruppen ähnlich?

Ja.

Wurde der Allokationsplan der Patienten geheim gehalten?

Unwahrscheinlich, es handelt sich zwar um eine multizentrische Studie, allerdings mit einer offenen (open-label) Randomisierung.

Konnte eine Entblindung während der Laufzeit der Studie verhindert werden?

Siehe oben.

War die Nachbeobachtungszeit lange genug?

Ja, jedoch unterschiedlich; fünf Jahre für krankheitsfreies Überleben und sechs Jahre für allgemeines Überleben.

Wurden alle Probanden in die Auswertung einbezogen?

Fraglich, ursprünglich wurde eine Fallzahl von 1500 berechnet, später wurde aufgrund einer Änderung des Studienprotokolls die Fallzahl auf 2.200 Patienten erhöht.

Waren die angewandten statistischen Methoden angemessen?

Ja.

Bestand ein Interessenkonflikt?

Möglicherweise, finanzielle Interessen wurden erwähnt.

Sind die berichteten Ergebnisse valide?

Nein, aufgrund der Änderung des Studienprotokolls und der Behandlung von Patienten mit dem Studienmedikament in beiden Studienarmen.

Sind die Ergebnisse klinisch relevant?

Nein, da nicht valide.

<p>Wolmark N, Wieand S, Kuebler PJ et al. A Phase III trial comparing FULV to FULV + Oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Survival results of NSABP Protocol C-07 (2005)</p>

Im Rahmen der elektronischen Recherche konnte diese Publikation mit dem Zeitpunkt der Veröffentlichung im Jahre 2005 nicht identifiziert werden. Die identifizierte Zusammenfassung (Abstract) wurde 2008 veröffentlicht unter dem Titel: „A Phase III trial comparing FULV to FULV + Oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Survival results of NSABP Protocol C-07. In Journal of Clinical Oncology, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol. 26, No. 15S (May 20 Supplement), 2008: LBA 4005, 2008 American Society of Clinical Oncology“

Es fällt auf, dass die Fragestellung bereits in verschiedenen bereits bewerteten Publikationen veröffentlicht wurde. Die Bewertungskriterien lassen sich nicht anwenden.

3.4. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse

Die validen und nicht validen randomisierten kontrollierten Studien sind respektive in den nachfolgenden Tabellen 9 und 10 tabellarisch zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 9: Tabellarische Zusammenfassung der validen wissenschaftlichen randomisierten kontrollierten Studien (n = 6/15; 40%)

Bezeichnung	Erläuterungen
Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. 1990	<i>Levamisole vs. Levamisole plus Fluorouracil</i> , dynamische Randomisierung, Stratifizierung vor der Randomisierung, stratifizierte Ergebnisse, allerdings keine Angaben zum Allokationsplan und zur Vermeidung einer Entblindung.
O'Connell MJ, Maillard JA, Kahn MJ et al. 1997	<i>5-Fluorouracil plus Leucovorin vs. Leucovorin</i> , methodisch gut durchgeführte Studie, Abbruch der Studie aufgrund der starken Nebenwirkungen des Studienmedikaments möglich
Andre T, Collin P, Louvet C, et al. 2003	<i>24 vs. 36 Wochen Therapiedauer Fluorouracil plus Leucovorin</i> , Geheimhaltung des Allokationsplans und Vermeidung einer Entblindung im Rahmen der multizentrischen Studie möglich
Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al 2004	<i>Oxaliplatin vs. Oxaliplatin plus Fluorouracil, Therapiedauer 6 Monate</i> , Geheimhaltung des Allokationsplans und Vermeidung einer Entblindung im Rahmen der multizentrischen Studie möglich
Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. 2005	<i>Capecitabine vs. Fluorouracil plus Leucovorin</i> , Geheimhaltung des Allokationsplans und Vermeidung einer Entblindung im Rahmen der multizentrischen Studie wurden berichtet
Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ et al. 2006	<i>Oral Uracil plus Tegafur plus Leucovorin vs. Fluorouracil plus Leucovorin</i> . Stratifizierung vor Randomisierung, klinisch relevante Ergebnisse zur Toxizität

Tabelle 10: Tabellarische Zusammenfassung der nicht validen wissenschaftlichen Publikationen (n = 6/15; 40%)

Bezeichnung	Erläuterungen
Francini G, Petriollo R, Lorenzini et al. 1994	Folonic acid + 5-Fluorouracil vs. observation, Studie in der eigenen Abteilung durchgeführt, Geheimhaltung des Allokationsplans und Vermeidung der Entblindung in der eigenen Abteilung unwahrscheinlich, Risikoprofile laut Autoren nicht gleich verteilt.
Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS et al. 2005	Vier Studienphasen und vier Therapieregime: Kontrollarm, wobei ein Studienarm abgebrochen wurde: Levamisole + Fluorouracil, Interventionsarme: low-dose Leucovorin + Fluorouracil (LDLV), high-dose Leucovorine + Fluorouracil (HDLV), low-dose Leucovorine + Levamisole + Fluorouracil (LDLV + LEV), keine Angabe zum Allokationsplan und zur Vermeidung einer Entblindung
Quasar collaborative Group 2000	High-dose folinic acid + Fluorouracil vs. low-dose folinic acid + Fluorouracil, Fluorouracil + Levamisole vs. Fluorouracil alone. Performance bias möglich, Einteilung der Probanden in „sichere“ und „unsichere“ Kategorien, sowie Festlegung der Art der Behandlung durch die Studienärzte
Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell et al. 2007	Oxaliplatin + Fluorouracil + Leucovorin vs. Fluorouracil + Leucovorin (Therapiedauer), selection bias möglich, methodisch gut durchgeführte Studie, allerdings Risikoprofile mit prognostischen Auswirkungen auf die Endpunkte nicht gleich verteilt
Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J et al. 2007	Capecitabine + Oxaliplatin vs. Fluorouracil + Leucovorin, es handelt im Bericht um die Ergebnisse einer „afety analysis“, keine Wirksamkeitsanalyse. multizentrische Studie, Nachbeobachtungszeit jedoch kürzer als vorgesehen und unterschiedliche Verteilung von Risikoprofilen
André T, Corrado B., Navarro M et al. 2009	Oxaliplatin + Fluorouracil + Leucovorin vs. Fluorouracil + Leucovorin, Änderung des Studienprotokolls, Behandlung von Patienten mit dem Studienmedikament in beiden Studienarmen, mediane Dosis des Studienmedikaments (Oxiplatin) niedriger (810 mg/m ²) als im Protokoll (1020 mg/m ²) vorgesehen, open-label Randomisierung

3.5. Validität der Meta-Analysen

Nachfolgend wird die Validität der eingeschlossenen Meta-Analysen entsprechend den in der Tabelle 9 beschriebenen Schritten und unter Berücksichtigung der extrahierten Daten (Anlage 2) bewertet.

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.** J Clin Oncol 22:484-492 (2004)

Erster Schritt: positive Aussage

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse zeigten einen signifikanten Benefit von oralem Fluoropyrimidine auf das „overall survival“ und auf „disease free survival“ (DFS) mit einer Reduktion des Sterberisikos um 11% und des Rezidivrisikos oder der Sterblichkeit um 15% in früheren Tumorstadien. Diese Ergebnisse werden bei Lymphknotenbefall (Dukes C oder Stadium III) nicht bestätigt. Die Autoren empfehlen eine adjuvante Behandlung mit oralen Fluoropyrimidinen nach chirurgischer Resektion von Tumoren in früheren Stadien.

Zweiter Schritt: Heterogenität

Es konnte keine signifikante Heterogenität zwischen den drei in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien festgestellt werden.

Dritter Schritt: Publikationen, die die positive Aussage unterstützen

Es wurden insgesamt drei Publikationen mit insgesamt 5233 Patienten in diese Meta-Analyse eingeschlossen. Von diesen drei Publikationen erwähnen die Autoren lediglich zwei veröffentlichte Publikationen in der Referenzliste (14 und 15), die jedoch nur Ergebnisse eines Teils der geplanten Untersuchungen berücksichtigen.

Vierter Schritt: Datenextraktion

Da nur zwei der drei eingeschlossenen Studien mit nur einem Teil der Studienergebnisse publiziert wurden, wurde auf eine Identifizierung dieser beiden Publikationen und auf eine vertiefende Beurteilung von deren Validität verzichtet.

Fünfter Schritt: Bewertung der Validität der Publikation, die die positive Aussage unterstützt

Nicht erforderlich.

Sechster Schritt: Validität der Meta-Analyse

Entsprechend diesen sechs Schritten zur Bewertung von Meta-Analysen kann keine Aussage zur Validität dieser Meta-Analyse gemacht werden, da nur zwei der drei eingeschlossenen Publikationen mit Teilergebnissen vorliegen. Die positive Aussage könnte allerdings auf die Art der Berechnung zurückzuführen sein. Dieser Effekt ist als das „Simpson Paradoxon“ bekannt. Damit ist gemeint, dass Teilergebnisse isoliert zwar nicht signifikant sind, aber die Teilergebnisse zusammen signifikant sind.

Dubé S, Heyen F, Jenicek M. **Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis**. Diss Colon Rectum. 40: 35-41 (1997)

Erster Schritt: positive Aussage

Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse, die insgesamt 12.000 Patienten einschließt, bekräftigen die Empfehlung von 5-Fluorouracil (5-FU) und Levamisole als Standardtherapie bei Kolonkarzinom im Tumorstadium III. Diese Therapie ist mit einer Zunahme der 5-Jahres-Überlebensrate von 5% assoziiert. Laut den Autoren bleibt jedoch die Indikation für die adjuvante Chemotherapie zu diskutieren.

Zweiter Schritt: Heterogenität

Test auf Heterogenität für alle eingeschlossenen Publikationen nicht signifikant (Chi-quadrat: 33,23, df = 29, p = 0,22).

Dritter Schritt: Publikationen, die die positive Aussage unterstützen

In der Effektschätzung zeigten zwei Publikationen eine signifikante Aussage, nämlich *Moertel SG et al. 1990* für das Kolonkarzinom und *Krook JE et al. 1991* für das Rektumkarzinom.

Vierter Schritt: Datenextraktion

Für das Kolonkarzinom wurden bereits die Daten zur Publikation von *Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS 1990* extrahiert. Siehe Datenextraktion und Bewertung der Validität der Publikation (RCT) Nr. 3 oben.

Fünfter Schritt: Bewertung der Validität der Publikation, die die positive Aussage unterstützt

Siehe Datenextraktion und Bewertung der Validität der Publikation (RCT) Nr. 3 oben.

Sechster Schritt: Validität der Meta-Analyse

Eine Aussage zur Validität dieser Meta-Analysen kann nicht getroffen werden, da die insgesamt 9 Studien, die die positive Aussage zur post-operativen palliativen Chemotherapie mit 5-FU und Levamisole bei Kolonkarzinom im Tumorstadium III feststellen, nicht explizit benannt wurden. Eine Identifizierung und Bewertung dieser Studien ist daher nicht möglich. Die einzige Studie, die benannt wurde: *Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med. 1990;352-8.* wurde bereits im Kapitel 3.3 als valide bewertet.

4. Diskussion

Die Bewertungskriterien der Validität von wissenschaftlichen Publikationen waren auf 15 randomisierte kontrollierte Studien und auf zwei Meta-Analysen anwendbar. Von den fünfzehn randomisierten kontrollierten Studien, die zur Begründung der Leitlinienempfehlungen zur Behandlung des Kolonkarzinoms im Tumorstadium III angegeben wurden, galten sechs (40%) Publikationen entsprechend der Bewertungskriterien als valide. Insgesamt sechs (40%) Publikationen wurden als nicht valide bewertet und die Kriterien waren auf drei (20%) Publikationen nicht anwendbar.

Eine abschließende Aussage zur Validität der beiden Meta-Analysen kann nicht formuliert werden. Die zur Begründung der Empfehlungen in den Meta-Analysen berücksichtigten Studien wurden leider nicht explizit bzw. vollständig benannt. Eine Identifizierung dieser Publikationen in den Datenbanken ist daher unmöglich.

4.1. Diskussion der Fragestellung

Die wissenschaftlichen Publikationen, die bei der Leitlinienentwicklung berücksichtigt und zur Begründung der Empfehlungen herangezogen werden, werden in der Regel von unabhängigen Experten hinsichtlich deren Qualität (Validität) bewertet.

Die im Rahmen dieser Ausarbeitung formulierte Fragestellung ist wahrscheinlich ein erster Versuch die zur Begründung der Leitlinienempfehlungen herangezogenen Studien nach veröffentlichten Kriterien erneut zu bewerten. Mit den gewonnenen Erkenntnissen kann einerseits eine Aussage darüber getroffen werden, ob die formulierten Empfehlungen auf zuverlässiger Evidenz beruhen und andererseits, ob valide wissenschaftliche Publikationen zur Begründung von Leitlinienempfehlungen berücksichtigt wurden.

4.2. Diskussion der Methode

Im Rahmen dieser Ausarbeitung wurden nicht die eingeschlossenen Leitlinien selbst berücksichtigt, sondern die randomisierten kontrollierten Studien und die Meta-

Analysen, die zur Begründung der Leitlinienempfehlungen im Tumorstadium III angegeben wurden. Dieser Schritt entspricht der ersten Phase einer Leitlinienentwicklung. Während dieser Phase werden alle in Frage kommenden wissenschaftlichen Publikationen durch unabhängigen Experten bewertet. Handelt es sich dabei um eine valide Publikation und beantwortet die Studien die konkrete Fragestellung der Leitlinien, wird die Publikation zur Begründung der Empfehlung berücksichtigt. Es ist davon auszugehen, dass das im Rahmen dieser Ausarbeitung verwendete Bewertungsinstrument sich mit seinen Kriterien von den Kriterien im Rahmen der Leitlinienentwicklung nicht wesentlich unterscheidet. Es geht dabei in erster Linie darum, zu prüfen, ob die Ergebnisse der Studien auf Verzerrungen zurückzuführen sind. Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch darin, dass unser Bewertungsinstrument nicht allein für Experten mit entsprechenden Erfahrungen formuliert wurde, sondern auch für Kliniker und Studenten mit ausreichenden klinisch-epidemiologischen Erfahrungen und Kenntnissen.

Durch die definierte Methodik zur Definition von Einschlusskriterien der Publikationen, mit der Datenextraktion und mit den Bewertungskriterien (Usability of Scientific Publication – USP) lässt sich diese Ausarbeitung reproduzieren und diskutieren, womit die Validität der Ergebnisse bekräftigt wird.

Mit der Definition der Einschlusskriterien werden möglichst alle Publikationen erfasst, die von mehreren Fachgesellschaften zur Begründung der Empfehlungen angegeben wurden. Dadurch kann die Aussagekraft der Ergebnisse für mehrere Fachgesellschaften als allgemeingültig betrachtet werden.

Die Bewertungskriterien lassen sich selbst für klinische Experten mit wenig klinisch-epidemiologischen und statistischen Kenntnissen und Erfahrungen ohne großen Aufwand gut anwenden. Die Aussage zur Klarheit der Fragestellung, Aussagen zum Allokationsplan und zur Vermeidung der Entblindung, sowie die Bewertung der Risikoprofile der Studienpopulationen lassen sich ohne großen Aufwand beurteilen.

Diese Ausarbeitung lässt keine Aussage zur Validität der wissenschaftlichen Publikationen, die zur Begründung der Empfehlungen durch die einzelnen Fachgesellschaften allein angegeben wurden, zu. Allerdings soll dabei auch der unterschiedliche Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinien berücksichtigt werden.

Dieser kann als Hinweis auf einen unterschiedlichen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Zeitpunkt der Veröffentlichung diskutiert werden.

Die berücksichtigten Leitlinien zur Behandlung des Kolonkarzinoms weisen aufgrund der unterschiedlichen Zeitpunkte ihrer Veröffentlichung einen unterschiedlichen Stand der Literatur auf. Eine Leitlinie, die im Jahr 2010 veröffentlicht wurde, weist einen anderen Stand der Literaturlage auf als eine Leitlinie, die zwei Jahre später veröffentlicht wurde.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

4.3.1. Valide randomisierte kontrollierte Studien

Bei einer durch uns als valide eingestuften Publikation - *Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. 2005* - wurden Angaben zu allen Bewertungskriterien formuliert. Insbesondere wurden Angaben zur Geheimhaltung des Allokationsplans und zur Vermeidung einer Entblindung formuliert.

Für die Validierung wurde auch berücksichtigt, ob die Studie als eine eine multizentrische Studie durchgeführt wurde. Die Geheimhaltung des Allokationsplans und die Vermeidung der Entblindung sind im Rahmen von multizentrischen Studien gegeben und durchführbar. Ein multizentrischer Ansatz wurde bei den Publikationen: *Andre T, Collin P, Louvet C, et al. 2003; Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al 2004* angegeben.

Die Studie: *O'Connell MJ, Maillard JA, Kahn MJ et al. 1997*, die 5-Fluorouracil plus Leucovorin versus Leucovorin allein untersuchte, wurde möglicherweise aufgrund der berichteten starken unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen abgebrochen. Bis zum Abbruch der Untersuchung wurde die Studie entsprechend der Bewertungskriterien methodisch gut durchgeführt, so dass diese als valide anerkannt wurde.

Bei *Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. 1990* handelte sich nicht um eine multizentrische Studie, aber aufgrund des Randomisierungsverfahrens wurden die Studienergebnisse als valide bewertet. Vor der dynamischen Randomisierung wurde

die Studienpopulation stratifiziert und die Ergebnisse wurden ebenfalls entsprechend der Stratifizierung berichtet.

Im Rahmen der Untersuchung des krankheitsfreien Überlebens (disease free survival) unter der Therapie mit oralem Uracil und Tegafur (*Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ et al. 2006*) erfolgte vor der Randomisierung eine Stratifizierung der Studienpopulation nach klinischen Eigenschaften. Die Ergebnisse wurden ebenfalls entsprechend der Stratifizierung angegeben. Obwohl beide Therapieregime laut den Autoren als gleich toxisch beschrieben werden, ist die hohe Rezidivrate in dem Interventionsarm als klinisch relevant zu betrachten. Trotz der fehlenden expliziten Angaben zur Geheimhaltung des Allokationsplans, zur Vermeidung einer Entblindung und aufgrund des gleichen Risikoprofils der Studienpopulation können die Studienergebnisse als valide betrachtet werden.

4.3.2. Nicht valide randomisierte kontrollierte Studien

Insgesamt sechs (40%) der 15 bewerteten randomisierten kontrollierten Studien erfüllten nicht die definierten Kriterien für valide wissenschaftlichen Publikationen. Dies war in erster Linie auf methodische Schwächen im Sinne von Verzerrungen bei der Auswahl der Studienpopulation (selection bias), oder auf Unregelmäßigkeiten bei der Durchführung der Studie selbst (performance bias) zurückzuführen.

Die Studie von *Franchini G, Petriollo R, Lorenzini et al. 1994* zum Vergleich des Therapieregimes mit Folsäure plus 5-Fluorouracil versus Beobachtung wurde in der eigenen onkologischen Abteilung durchgeführt. Die Geheimhaltung des Allokationsplans, sowie die Vermeidung einer Entblindung sind in der eigenen Abteilung nur eingeschränkt möglich. Die Autoren weisen außerdem auf die unterschiedliche Verteilung der Risikofaktoren in der Grundbevölkerung hin. In der Interventionsgruppe befanden sich mehr Patienten mit gut differenzierten Tumoren als in der Kontrollgruppe. Dies ist bei der Bewertung der Validität der berichteten Ergebnisse sowohl im Sinne von „performance bias“, als auch von „selection bias“ zu berücksichtigen.

Die Phase-III-Studie zu Fluorouracil, Leucovorin und Levamisole bei Kolonkarzinom in den Hochrisikostadien II und III (*Halle DG, Catalano PJ, Macdonald JS et al. 2005*) zeichnet sich methodisch durch insgesamt vier Studienphasen, die chronologisch aufeinander aufgebaut sind, und durch insgesamt vier Studienarme aus. Die Studie startete initial allerdings mit drei Studienarmen. Die Untergliederung der Studie in insgesamt vier chronologische Phasen und drei bis vier Studienarme macht eine bestätigende Implementierung des Studiendesigns nur eingeschränkt möglich. Die fehlenden Angaben zur Geheimhaltung des Allokationsplans und zur Vermeidung der Entblindung im Rahmen der komplexen Studie lassen außerdem eine Bewertung der Validität nicht zu. Trotz dieser Einschränkungen zeichnet sich diese Studie durch eine lange Nachbeobachtungszeit, ausreichende Patientenzahlen und fehlende Hinweise auf relevante Interessenkonflikte aus.

Bei der Studie der *QUASAR Collaborative Group 2000 (Quick And Simple And Reliable)* handelt es sich um eine zweiteilige multizentrische internationale Studie, wobei bis zu 95% der Probanden in einem einzigen Zentrum rekrutiert wurden. Im ersten Teil der Studie wird eine postoperative adjuvante Chemotherapie mit *keiner* postoperativen adjuvanten Chemotherapie verglichen. Im zweiten Teil der Studie mit den hier veröffentlichten Ergebnissen werden unterschiedliche Therapieregime im Rahmen der postoperativen adjuvanten Chemotherapie verglichen. Dabei war die Zuteilung der Probanden in die jeweiligen Studienarme und die Wahl der Behandlung von den Einschätzungen der untersuchenden Ärzte abhängig. Vor der Randomisierung wurden die Probanden in „sichere“ und in „unsichere“ Kategorien eingeteilt, abhängig davon, ob die Studienärzte die Behandlungen als geeignet oder ungeeignet bewerteten. Diese Einteilung der Studienpopulation durch Studienärzte erfüllen die Kriterien einer Verzerrung bei der Auswahl der Probanden, so dass nicht auszuschließen ist, dass die berichteten Ergebnisse auf diese Verzerrung zurückzuführen sind. Es wurde lediglich die Verblindung eines Behandlungsmedikamentes (Folsäure) in der hauseigenen Apotheke berichtet. Es bleibt ebenfalls offen, ob bei dieser Verblindung auch das vom Hersteller zur Verfügung gestellte Studienmedikament verblindet wurde, und wie ggf. eine Entblindung in der hauseigenen Apotheke vermieden wurde.

Die Validität der Studienergebnisse von *Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell et al. 2007*, die untersuchten ob die Zugabe von Oxaliplatin zu Fluorouracil und Leucovorin den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben verbessert, wird aufgrund der unterschiedlichen Verteilung von prognostisch relevanten klinischen Eigenschaften in der Grundbevölkerung verzerrt. Insbesondere die unterschiedliche Verteilung der prognostisch relevanten Tumorlokalisation mit einem überwiegenden Anteil von rechtsseitigen Tumoren in der Interventionsgruppe sowie die Darstellung der Gesamtergebnisse ohne die initiale Stratifizierung nach den prognostischen Faktoren lassen die Validität der Studienergebnisse anzweifeln. Es handelt sich jedoch um eine multizentrische Studie, bei der eine Geheimhaltung des Allokationsplans und die Vermeidung der Entblindung vorausgesetzt werden können.

Bei den von *Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J et al. 2007* dargelegten Ergebnissen zur Phase-III-Studie bezüglich Capecitabine plus Oxaliplatin als adjuvante Therapie bei Kolonkarzinom im Tumorstadium III handelt sich lediglich um die Resultate einer „safety analysis“ und nicht zur Wirksamkeit des Studienmedikaments. Außerdem war im Rahmen dieser multizentrischen Untersuchung die Nachbeobachtungszeit kürzer als geplant und die klinischen Eigenschaften in der Grundbevölkerung waren nicht gleich verteilt. In dem Studienarm mit Capecitabine plus Oxaliplatin wurden insgesamt 837 Probanden mit einem Kolonkarzinom in T3- und T4-Stadien rekrutiert gegenüber 604 Probanden im Kontrollarm. In fortgeschrittenen Stadien waren insgesamt 942 Probanden mit einem Kolonkarzinom im N1- und N2-Stadium gegen 664 Probanden im Kontrollarm. Diese Zahlen weichen erheblich von der berechneten Fallzahl von 1850 Patienten ab. Ebenso war der Differenzierungsgrad des Tumors in beiden Studienarmen unterschiedlich verteilt. Die kurze Nachbeobachtungszeit lässt sich aufgrund der Studienergebnisse am ehesten auf die schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen zurückführen. Insgesamt zeigte sich in der Interventionsgruppe ein hoher Anteil von Probanden mit neurosensorischen toxischen Nebenwirkungen. Obwohl diese Nebenwirkungen als klinisch relevant zu betrachten sind, lässt sich allerdings die Frage nach der Validität der Studienergebnisse bei fehlenden Angaben zur Wirksamkeit des Studienmedikamentes selbst nicht abschließend klären.

André T, Corrado B, Navarro M et al. 2009 untersuchten die Auswirkungen eines Therapieregimes mit Oxaliplatin plus Fluorouracil plus Leucovorin auf die Sterblichkeit und verglichen dabei dieses Therapieregime mit Fluorouracil und Leucovorin. In der Publikation wird eine Änderung des Studienprotokolls erwähnt. Die mediane Dosis des Studienmedikaments lag mit 810 mg/m^2 Körperoberfläche deutlich unter der im Studienplan angegebenen Dosis von 1020 mg/m^2 Körperoberfläche. Die initiale Fallzahlberechnung von 1500 Fällen wurde aufgrund der Protokolländerung auf 2200 Fälle erhöht. Die Hintergründe werden jedoch nicht ausdrücklich berichtet. Außerdem wurden Patienten sowohl im Studienarm als auch im Kontrollarm mit mindestens einem Zyklus des Studienmedikaments behandelt. Obwohl es sich um eine multizentrische internationale Studie handelt mit Geheimhaltung des Allokationsplans und Vermeidung einer Entblindung ist die Validität der berichteten Studienergebnisse für das Tumorstadium III in Frage zu stellen.

Zusammenfassend wird die Validität der bewerteten wissenschaftlichen Publikationen in erster Linie durch methodische Schwächen eingeschränkt. Die angewandten Bewertungskriterien lassen insbesondere Verzerrungen im Sinne von „selection bias“ und „performance bias“ erkennen. Im Einzelnen sind folgende Schwächen zu nennen: unterschiedliche Risikoprofile der Grundbevölkerung, Änderung der Studienprotokolle, Behandlung der Probanden sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe mit dem Studienmedikament, Unklarheiten über die Geheimhaltung des Allokationsplans und/oder über die Vermeidung einer Entblindung, sowie die Darstellung der Ergebnisse ohne Berücksichtigung der vorausgegangenen Stratifizierung vor der Randomisierung.

4.3.3. Sonstige Publikationen

Von insgesamt 17 eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien waren die definierten Bewertungskriterien für die Validität bei drei (20%) Publikationen nicht anwendbar. Es handelte sich dabei um eine Power-point Präsentation (*De Gramont A, Boni C, Navarro M et al. 2007*), einen „share article“ (*De Gramont 2005*) und eine Zusammenfassung bzw. „abstract“ (*Wolmark N, Wieand S, Kuebler PJ et al. 2005*). Bei allen diesen Publikationen handelt es sich um das gleiche Therapieregime,

nämlich *Oxaliplatin plus Fluorouracil plus Leucovorin vs. Fluorouracil plus Leucovorin*. Im Rahmen von zwei anderen wissenschaftlichen Untersuchungen wurden die Ergebnisse dieses Therapieregimes als nicht valide bewertet. Es handelt sich um die Publikationen *Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell et al. 2007*, sowie *André T, Corrado B, Navarro M et al. 2009*.

Diese Publikationen unterscheiden sich in Bezug auf die Definition der primären und sekundären Endpunkte, auf die Dauer der Nachbeobachtungszeit und auf die Art der Intervention.

Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell et al. 2007 vergleichen eine zweiwöchige Gabe von Oxaliplatin plus Fluorouracil plus Leucovorin für insgesamt drei Therapiezyklen mit einer einwöchigen Gabe von Fluorouracil und Leucovorin für ebenfalls drei Therapiezyklen. Die untersuchten primären Endpunkte sind ein über drei beziehungsweise vier Jahre währendes krankheitsfreies Überleben (disease free survival).

André T, Corrado B, Navarro et al. 2007 untersuchen die Gabe von unterschiedlichen Dosierungen für insgesamt zwölf Therapiezyklen und wählen das fünfjährige krankheitsfreie Überleben als primären Endpunkt und das sechsjährige Überleben (overall survival) als sekundären Endpunkt.

In der Power-Point-Präsentation von *De Gramont, Boni C, Navarro M et al. 2007* werden die primären Endpunkte dreijähriges und fünfjähriges krankheitsfreies Überleben vorgestellt. Als sekundäre Endpunkte wurden das Überleben (overall survival) und die Verträglichkeit (safety) berücksichtigt.

De Gramont 2005 geht in seinem kurzem Bericht („share article“) auf den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach einer Beobachtungszeit von vier Jahren und sechs Chemotherapie-Zyklen ein.

Zuletzt berichten *Wolmark N, Wieand S, Kuebler PJ et al. 2005* bei gleichen Therapieregimen über das fünfjährige Überleben (overall survival) als sekundären Endpunkt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das gleiche Therapieregime in fünf unterschiedlichen Berichten von denselben Autoren zu unterschiedlichen Zeitpunkten

veröffentlicht wurde. Die Bewertungen der beiden kompletten Publikationen stellt die Validität der Studie jedoch in Frage, da diese nicht als valide bewertet wurden.

Ebenso bleibt zu diskutieren inwiefern, ein und derselbe Co-Autor sowohl bei der Publikation, als auch bei den Leitlinien ein Interessenkonflikt darstellen könnte.

4.3.4. Meta-Analysen

Bei der Meta-Analyse der „*Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum and the Metaanalysis Group in Cancer*“ wurde die positive Aussage durch drei wissenschaftliche Publikationen begründet, wovon nur zwei veröffentlicht und in der Referenzliste angegeben wurden. Außerdem berücksichtigen die veröffentlichten Publikationen nur Ergebnisse eines Teils der Untersuchungen. Unterscheidet sich die Qualität der dritten Publikation von der der beiden angegebenen Publikationen, kann die hier beschriebene Homogenität am ehesten auf ein Simpson'sches Paradoxon zurückzuführen sein. Dazu kommt es, wenn Einzelergebnisse mit unterschiedlicher Qualität zusammen zu unterschiedliche Ergebnisse führen.

Bei *Dubé S, Heyen F, Jenicek M. et al. 1997* wurde die positive Aussage durch neue Publikationen begründet. Diese Publikationen wurden allerdings nicht explizit benannt und können nicht identifiziert und bewertet werden. Die einzige benannte Studie wurde bereits im Rahmen der Bewertung der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Untersuchungen aufgrund von methodischen Unregelmäßigkeiten als valide bewertet. Es handelt sich um *Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. 1990*. Aus dieser lässt sich zwar ein signifikanter Effekt konstatieren. Aus klinischer Sicht ist jedoch zu befürchten, dass kein reproduzierbarer Effekt unter realem klinischem Alltag nachweisbar ist.

Aufgrund der vorliegenden Datenlage mit fehlenden acht wissenschaftlichen Publikationen kann entsprechend der definierten Kriterien keine Aussage über die Validität getroffen werden.

5. Zusammenfassung

Beim Kolonkarzinom bleibt die kurative Tumorresektion die Therapie der Wahl. Allerdings ist diese nur in früheren Tumorstadien effektiv. Für das Tumorstadium III wird generell eine postoperative adjuvante Chemotherapie empfohlen, für das Tumorstadium II gilt diese Empfehlung dann, wenn Risikofaktoren vorliegen. Grundlage dieser Empfehlungen sind wissenschaftliche Publikationen aus Phase III Studien. Um die Validität dieser wissenschaftlichen Publikationen zu bewerten, die zur Begründung einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinom im Tumorstadium II und III empfohlen wurden, erfolgte im Rahmen dieser Ausarbeitung eine kritische Bewertung der entsprechenden Publikationen.

Methodisch wurden zunächst die Publikationen, die zur Begründung der Empfehlungen angegeben wurden, aus den Referenzlisten von zehn internationalen Leitlinien (S-3 Leitlinien) identifiziert. Die Literaturrecherche zielte primär auf das Tumorstadium III. In den identifizierten wissenschaftlichen Publikationen wurden auch Empfehlungen zu Tumorstadium II berücksichtigt. Eingeschlossen wurden daher wissenschaftliche Publikationen, die zur Begründung und zur Benennung eines konkreten Therapieregimes zur postoperativen adjuvanten Behandlung des Kolonkarzinoms im Tumorstadium II und III angegeben wurden. Die eingeschlossenen Publikationen wurden anhand von veröffentlichten Bewertungskriterien bewertet.

Insgesamt wurden 21 (30%) von insgesamt 60 identifizierten Publikationen, die zur Begründung der Leitlinienempfehlungen bei Kolonkarzinom im Tumorstadium II und III angegeben wurden, bewertet. Die Bewertungskriterien waren auf 15 randomisierte kontrollierte Studien und auf zwei Meta-Analysen anwendbar. Insgesamt 40% (n = 6/15) der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien erfüllten die definierten Kriterien für die Validität, ebenfalls 40% (n = 6/15) der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien wurden aufgrund von methodischen Schwächen als nicht valide bewertet. Für die drei (n = 3/6, 20%) verbliebenen randomisierten kontrollierten Studien konnten die Auswertungskriterien nicht angewendet werden. Es handelte sich um eine Power-Point-Präsentation, einen kurzen Bericht („share article“) und um eine Zusammenfassung. Aus diesen

wissenschaftlichen Publikationen konnten keine Informationen für eine objektive Bewertung extrahiert werden.

Eine Aussage zur Validität der Meta-Analysen konnte nicht getroffen werden. In einer Meta-Analyse wurden Teilergebnisse aus drei Studien berichtet, die nicht alle publiziert wurden. In der anderen Meta-Analyse wurden 39 wissenschaftliche Studien eingeschlossen. Von diesen 39 Studien haben nur vier Studien einen signifikanten Effekt gezeigt. Zudem war von diesen vier Studien nur eine Studie für die Fragestellung relevant.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass nicht valide wissenschaftliche Publikationen zur Begründung von Leitlinienempfehlungen bei der Behandlung von Kolonkarzinom im Tumorstadium II und III herangezogen werden. Von den eingeschlossenen Publikationen, auf welche die Bewertungskriterien angewandt werden konnten, wurde jede zweite Publikation als nicht valide bewertet. Außerdem wurden zur Begründung von Empfehlungen Publikationen berücksichtigt, auf die allgemeine Bewertungskriterien nicht anwendbar waren. Es bleibt zu diskutieren, wie nicht originale Arbeiten zur Begründung von Leitlinien berücksichtigt werden konnten.

Insgesamt kann aufgrund der Ergebnisse dieser Ausarbeitung von einer Verzerrung der Evidenz der empfohlenen Therapieregime ausgegangen werden, was den evidenzbasierten Ansatz der Behandlung von Patienten mit Kolonkarzinom im Tumorstadium II und III in Frage stellen könnte. Von insgesamt 15 eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien, die zur Begründung von Empfehlungen in den Leitlinien angegeben wurde, erfüllten mehr als die Hälfte nicht die Validitätskriterien. Bei jeder zweiten wissenschaftlichen Publikation, die zur Begründung der Empfehlungen zur Behandlung von Kolonkarzinom im Tumorstadium II und III angegeben wurden, waren mindestens eine der folgenden Verzerrung nicht auszuschließen: selektion bias, performance bias, detection bias oder attrition bias. Dies wiederum stellt die Wirksamkeit und die Sicherheit der empfohlenen Behandlungen in Frage und kann zu Unterschieden hinsichtlich Versorgungsqualität und Versorgungsendpunkten führen.

Es bleibt zu diskutieren, ob die Definition von weltweit allgemeingültigen Kriterien zur Bewertung der Qualität von wissenschaftlichen Publikationen, die zur Begründung

von Leitlinienempfehlungen zur postoperativen adjuvanten Chemotherapie bei Kolonkarzinom angegeben werden, zu einer vergleichbaren Versorgungsqualität und zu vergleichbaren Versorgungsendpunkten führen könnte.

6. Literaturverzeichnis

1. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifir R, Mendoza Silveiras J, Greenamyre J, Guiffre S, Axilbund J, Spiegel A, You YN: The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc* 89: 216-224 (2014)
2. Aitken JF, Bain CJ, Ward M, Siskind V, Mac Lennan R: Risk of colorectal adenomas in patients with a family history of colorectal cancer: some implications for screening programmes. *Gut* 39: 105-108 (1996)
3. Antonic V, Stojadinovic A, Kester KE, Weina PJ, Brücher BL, Protic M, Avital I, Izadjoo M: Significance of infectious agents in colorectal cancer development. *J Cancer* 4: 227-240 (2013)
4. Aoyama N, Kawado M, Yamada H, Hashimoto S, Suzuki K, Wakai K, Suzuki S, Watanabe Y, Tamakoshi A: Low Intake of Vegetables and Fruits and Risk of Colorectal Cancer: The Japan Collaborative Cohort Study. *J Epidemiol* 24: 353-360 (2014)
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland (AWMF). Leitlinien. <http://www.awmf.org/leitlinien.html> (05.09.2015)
6. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Friedl W, Moller P, Hes FJ, Järvinen H, Mecklin JP, Nagengast FM, Parc Y, Phillips RK, Hyer W, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen JT, Clark SK, Hodgson SV: Peutz-Jeghe's Syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 59: 975-986 (2010)
7. Berntein CN, Blanchar JF, Kliever E, Wajda A: Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 91: 854-862 (2001)

8. Braubach P, Porzsolt F: Messung und Bewertung der Validität (USP). In: Porzsolt F (Hrsg): Grundlagen der klinischen Ökonomik. Schriftenreihe Bd 11, 1. Aufl, PVS Verband Berlin, S. 125-202 (2011)
9. Bretthauer M, Hoff G: Comparative effectiveness research in cancer screening programmes. BMJ 344: 2864 (2012)
10. Butterworth AS, Higgings JP, Pharoah P: Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. Eur J Cancer 42: 216-227 (2006)
11. Cancer Research UK: Bowel Cancer (Colorectal cancer). <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/bowel-cancer> (05.09.2015)
12. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E: Worldwide variations in colorectal cancer. CA Cancer J Clin 59: 366-378 (2009)
13. Cochrane Deutschland. Cochrane Glossar. <http://www.cochrane.de/cochrane-glossar> (22.08.2015)
14. Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan RF, Maguire C, Hind D, Tappenden P: Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 14: 1-206 (2010)
15. Duolao W, Clemens F, Bakhai A: Meta-analysis. In: Duolao W, Bakhai A (Hrsg): Clinical Trials: A practical guide to design, analysis, and reporting. 1. Aufl, Remedica London, Chicago, S. 439-445 (2006)
16. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.0 Juni 2013. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021_007OLk_S3_KRK_14062013.pdf (05.09.2015)

17. Fiene M, Kirchner H, Ollenschläger G: Probleme bei der Entwicklung und Implementierung von Leitlinien. Jahrbuch für kritische Medizin 35. http://www.med.uni-magdeburg.de/jkmg/wp-content/uploads/2013/03/JKM_Band35_Kapitel03_Fiene_Kirchner_Ollenschl%C3%A4ger.pdf (05.09.2015)
18. Glass GV: Meta-Analysis: an approach to the synthesis of research results. Journal of Research in Science Teaching 19: 93-112 (1982)
19. Glass GV: Primary, Secondary, and Meta-Analysis of research. Educational Researcher 5: 3-8 (1976)
20. Guidelines International Network. <http://www.g-i-n.net> (05.09.2015)
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Auftraggeber und Finanzierung des IQWiG. <https://www.iqwig.de/de/ueber-uns/aufgaben-und-ziele/auftraggeber-und-finanzierung.2951.html> (02.09.2015)
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Evidenzbasierte Medizin (EbM): Warum arbeitet das IQWiG danach? <https://www.iqwig.de/de/methoden/grundsatz/evidenzbasierte-medizin.3014.html> (05.09.2015)
23. Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: The IOM Health Care Quality Initiative. <http://www.iom.edu/Global/News%20Announcements/Crossing-the-Quality-Chasm-The-IOM-Health-Care-Quality-Initiative.aspx> (05.09.2015)
24. International Agency for Research on Cancer & World Health Organization: GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (29.08.2015)

25. Johns LE, Houlston RS: A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. Am J Gastroenterol 96: 2992-3003 (2001)
26. Kadmon M, Tandara A, Herfarth C: Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of the literature and results from the Heidelberg Polyposis Register. Int J Colorectal Dis 16: 63-75 (2001)
27. Kao LS, Tyson JE, Blakely ML, Lally KP: Clinical Research Methodology I: Introduction to randomized trials. J Am Coll Surg 206: 361-369 (2008)
28. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, Erichsen R, Sandler RS, Sørensen HT, Baron JA: Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. Clin Gastroenterol 12: 265-273 (2014)
29. Kirchner H, Fiene M, Ollenschläger G: Bewertung und Implementierung von Leitlinien. Rehabilitation 42: 74-82 (2003)
30. Kirchner H, Fiene M, Ollenschläger G: Disseminierung und Implementierung von Leitlinien im Gesundheitswesen. Bestandaufnahme. Dtsch Med Wochenschr 126: 1215-1220 (2001)
31. Leitlinien.de. Leitlinien-Grundlagen, Definition, Ziele, Aufgaben. <http://www.leitlinien.de/leitlinien-grundlagen/aufgaben-ziele> (05.09.2015)
32. Leitlinien.de: Leitlinien-Manual. <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-entwicklung/leitlinien-manual> (05.09.2015)
33. Mayer JR, Reichardt P, Schlag M: Maligne Tumoren des Gastrointestinaltraktes. In: Dieter M, Dudenhausen J, Suttorp N (Hrsg): Harrisons Innere Medizin, Bd 1, 15. Aufl, McGraw-Hill ABW-Wissenschaftsverlag, S. 639-648 (2013)

34. McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, Jacobs EJ, Campbell PT: Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol* 22: 2773-2782 (2013)
35. Medical Education Institute, LLC: The Definition of Healthcare Quality and the Institute of Medicine. <http://www.peerpt.com/performancequality-improvement/the-definition-of-healthcare-quality-and-the-institute-of-medicine/> (05.09.2015)
36. Monteleone G, Pallone F, Stolfi C: The dual role of inflammation in colon carcinogenesis. Review. *Int J Mol Sci* 13: 11071-11087 (2012)
37. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, Olsen A, Tjonneland A, Dahm CC, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Nailer L, Kaaks R, Teucher B, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Pala V, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Dik VK, Weiderpass E, Lund E, Garcia JR, Zamora-Ros R, Pérez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Ardanaz E, Manjer J, Almquist M, Johansson I, Palmqvist R, Khaw KT, Wareham N, Key TJ, Crowe FL, Fedirko V, Gunter MJ, Riboli E: Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One* 8: 72715 (2013)
38. Park JG, Kim IJ: Hereditary colorectal cancer. *Korean J Gastroenterol* 45: 78-87 (2005)
39. Patel SG, Ahnen DJ: Familial colon cancer syndromes: an update of a rapidly evolving field. *Curr Gastroenterol Rep* 14: 428-438 (2012)
40. Pettersson L, Tranberg J, Abrahamsson K, Pettersson S, Sillen U, Jonsson O: Half century of follow up after ureterosigmoidostomy performed in early childhood. *J Urol* 189: 1870-1875 (2013)

41. Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S: Research group for the Development and Evaluation of cancer prevention strategies in Japan. Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol* 44: 641-650 (2014)
42. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN: Screening for Colorectal Cancer in Adults at average Risk: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 137: 132-141 (2002)
43. Porzsolt F, Braubach P, Flurschütz PI, Göller A, Sailer M, Weiss M, Wyer P: Medical Students Can Help Avoid the Expert Bias in Medicine. *Creative Education* 3: 1115-1121 (2012)
44. Ralf-D, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, Hegewish-Becker S, Meybier T, Scheithauer W, Schmoll HJ, Thaler J, Weitz J, Wörmann BJ: Kolonkarzinom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Hrsg) <http://www.dgho-onkopedia.de> (05.09.2015)
45. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski J, Pachlewski J, Orłowska J, Nowacki MP, Butruk E: Colonoscopy in colorectal-cancer screening for Detection of advanced Neoplasia. *N Engl J Med* 355: 1863-1872 (2006)
46. Ressing M, Blettner M, Klug SJ: Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen: Teil 6 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Ärzteblatt* 106: 456-463 (2009)
47. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg): Krebs in Deutschland 2009/2010, Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin, 9. Ausgabe, S.16 (2013)

48. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Kothonas F, Margantinis G, Koukoulis G: The relationship of Helicobacter pylori infection and colon neoplasia, on the basis of meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 25: 1286-1294 (2013)
49. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: Evidence-based Medicine: What It Is and What It Isn't. *BMJ* 312: 71-72 (1996)
50. Satia-Abouta J, Galanko JA, Martin CF, Ammerman A, Sandler RS: Food groups and colon cancer risk in African-Americans and Caucasians. *Int J Cancer* 5: 728-736 (2004)
51. Schmiegel W, Adler G, Fölsch U, Layer P, Pox C, Sauerbruch T: Kolorektales Karzinom: Prävention und Früherkennung in der asymptomatischen Bevölkerung – Vorsorge bei Risikogruppen. *Deutsches Ärzteblatt* 34-35, 2234-2240 (2000)
52. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, Van der Velde C. J, Balmana J, Regula J, Nagtegaal D, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, Ghazaly HEI, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A: ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 23: 2479-2516 (2012)
53. Shin A, Choi KS, Jun JK, Noh DK, Suh M, Jung KW, Kim BC, Oh JH, Park EC: Validity of Fecal Occult Blood Test in the National Cancer Screening Program, Korea. *PLoS ONE* 8: 79292 (2013)
54. Shin A, Kim KZ, Jung KW, Park S, Won YJ, Kim J, Kim DY, Oh JH: Increasing trend of colorectal cancer in Korea 1999-2009. *Cancer Res Treat* 44: 219-226 (2012)

55. Siegel R, Desantis C, Jemal A: Colorectal cancer statistics. CA Cancer J Clin 64: 104-117 (2014)
56. Soravia C, Pocard M: Hereditary colorectal cancer associated with polyposis syndromes. Ann Chir 53: 979-984 (1999)
57. Statista 2013. Europäische Union: Durchschnittsalter der Bevölkerung in den Mitgliedsstaaten im Jahr 2013.
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/248994/umfrage/durchschnittsalter-der-bevoelkerung-in-den-eu-laendern/> (29.08.2015)
58. Stefan A: Übersichtsarbeit: Differentialdiagnostik und Früherkennung hereditärer gastrointestinaler Polyposis-Syndrome. Deutsches Ärzteblatt Int 107: 163-173 (2010)
59. Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Proping P: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) / Lynch syndrome. Dtsch Arztebl Int 110: 32–38 (2013)
60. Tarraga Lopez PJ, Albero JS, Rodriguez-Montes JA: Primary and secondary prevention of colorectal cancer. Clin Med Insights Gastroenterol 14: 33-46 (2014)
61. World Health Organization: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) <http://www.who.int/ictrp/en/> (05.09.2015).
62. Zhong X, Fang YJ, Pan ZZ, Lu MS, Zheng MC, Chen YM, Zhang CX: Dietary and Fiber fraction intakes and colorectal cancer risk in Chinese adults. Nutr Cancer 66: 351-361 (2014)
63. Zumkeller N, Brenner H, Zwahlen M, Rothenbacher D: Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Helicobacter 11: 75-80 (2006)

Anhang

Anhang 1. Ausgewertete S3-Leitlinien

1. Benson III Al B, Bekall-Saab T, Chan E, Chen Y-J, Choti MA, Cooper HS, Engstrom Pf, Enzinger PC, Faklh MG, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Hunt S, Kamel A, Leong LA, Lin E, May KS, Mulcahy MF, Murphy K, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Small W, Sofocleous CT, Venook AAP, Willet CG, Gregory KM, Freedman-Cass DA: Metastatic Colon Cancer, Version 3.2013. National Comprehensive Cancer Network, JNCCN 11: 141-152 (2013)
2. Comprehensive Cancer Centers (IKNL): Colon cancer. Nation-wide guideline. Version 2.0. <http://www.oncoline.nl> (22.09.2013)
3. Gravalos Castro C, Maurel Santasusana J, Rivera Herrero F, Salazar Soler R, Sevilla Garcia I, Sastre Valera J, Taberner Caturla JM, Gonzalez Flores E, Lomas Garrido M, Isla Casado D; SEOM (spanish Society for Medical Oncology): SEOM clinical guidelines for the adjuvant treatment of colorectal Cancer Clin Transl Oncol. 12: 724-8 (2010)
4. Jonker D, Spithoff K, Maroun J: Gastrointestinal Cancer Disease Site Group: Adjuvant Systematic Chemotherapy for stage II and III Clon Cancer Following Complete Resection: Guideline Recommendations. A Quality Initiative off he Programm in Evidence based Care, Cancer Care Ontario (2008)
5. Labianca R, Norlinger 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 (Supplement 5): 70–77 (2010)

6. National Institute for Health and Care Excellence: Colorectal cancer, the diagnosis and management of colorectal cancer: NICE (2011). <http://guidance.nice.org.uk/cg131> (22.09.2013)
7. New Zealand Guidelines Groups: Management of Early Colorectal Cancer. Wellington: New Zealand Guideline Group (2011)
8. Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kopp I, Kühlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann J.-F, Rödel C, Sauer R, Sauerbruch T, Schmitt W, Schmoll H.-J. Zeitz M, Selbmann HK: S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“. Z Gastroenterol 46: 1–73 (2008)
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline (2011). <http://www.wign.ac.uk> (22.09.2013)
10. 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, Ochiai A, Oquchi M, Okhura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Takiushi H, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Suqihara K: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. 17: 1-29 (2012)

Anhang 2. Eingeschlossene Publikationen

1. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, CLingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de GrRamont A: Multicenter study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med* 350: 2343-2351 (2004).
2. 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. *J Clin Oncol.* 27: 3109-3116 (2009)
3. Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, Colbert N, Boaziz C, Piedbois P, Tubiana-Mathieu N, Boutan-Laroze A, Flesh M, Buyse M, de Gramont A: Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 21: 2896-2903 (2003).
4. De Gramont A: Oxaliplatin / 5FU / LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial including survival with a median follow-up of six years. Reviewer Dr. Phil Bedard (2007) www.OncologyEducation.ca (12.04.2014)
5. De Gramont A: 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. Reviewer Christopher Dolinsky, MD (2005) <http://oncolink.org/conferences/article.cfm?id=5780> (12.04.2014)

6. Dubé S, Heyen F, Jenicek M: Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Diss Colon Rectum*. 40: 35-41 (1997)
7. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, Marsili S, Aquino A, Marzocca G, Civitelli S et al.: Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology*. 106: 899-906, (1994).
8. Gill S, Lorinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, Benedetti J, Francini G, Shepherd LE, Francois Seitz J, Labianca R, Cha SS, Heldebrandt MP, Goldberg RM: Pooled analysis of Fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 22: 1797-1806 (2004).
9. Glimelius B, Dahl O, Cedemark B, Jakobsen A, Bentzen SM, Starkhammar H, Grönberg H, Hultborn R, Albertsson M, Pahlman 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: 904-912. (2005)
10. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MSs, 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. *J Clin Oncol*. 23: 8671-8678 (2005)
11. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 345: 939-944 (1995)

12. 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. *J Clin Oncol* 25: 2198-2204 (2007)
13. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, Seay TE, Giguere JK, Marschall 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 *J Clin Oncol* 24: 2059-2064 (2006)
14. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322: 352-358 (1990)
15. 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. *J Clin Oncol.* 15: 246-250 (1997)
16. Pandor A, Eggington S, Paisley S: 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: 1-185 (2006)
17. QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet* 355: 1588-1596 (2000)

18. 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. *J Clin Oncol* 22: 484-492 (2004)
19. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, MaAroun J, Price T, Lim R, Van Cutsem E, Park YS, McKendrick J, Topham C, Soler-Gonzalez G, de Braud F, Hill M, Sirzen 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. *J Clin Oncol* 25 102-109 (2007)
20. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pwalicki 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. *N Engl J Med* 352: 2696-2704 (2005)
21. Wolmark N, Wieand S, Kuebler PJ, Colangelo L, O'Connell MJ, Yothers G et al.: A Phase III trial comparing FULV to FULV + Oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Survival results of NSABP Protocol C-07 *J Clin Oncol* 26 (2005)

Anhang 3. Ergebnisse der Datenextraktion

Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, Marsili S, Aquino A, Marzocca G, Civitelli S et al. **Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology*.** 106(4):899-906, (1994)

Aim und objectives:

(...) to evaluate the effectiveness of FA (folinic acid)/5-FU 5-Fluorouracil) in reducing the recurrence rate in patients with surgically resected colon cancer in Dukes' stage B2 and Dukes' stage C over observation alone.

Study design: randomized controlled trial. **Inclusion criteria:** histological diagnosis available, potentially curative en bloc colon cancer resection made by three surgical teams according to the same pre-established surgical technique), no postoperative evidence of residual disease, informed consent, eligibility criteria confirmed by means of a pre-established table, no other initial treatment. **Exclusion criteria:** patients with cancer located within 12 cm of the anal verge. **Primary end point:** recurrence rate, **secondary end points:** disease-free interval and survival. **Follow up:** median follow up 4.5 years (range 2.5 – 7.5 years), clinical assessment every 3 months during the first year and every 6 months thereafter. Abdominal computed tomography or magnetic resonance imaging every 6 months in the first year and every 12 months thereafter. Colonoscopy every 6 months and bone scan every 12 months. Suspected cases of recurrence were histologically investigated. For early diagnosis of recurrence carcinoembryonal antigen (CEA) and gastrointestinal antigen (CA 19-9) were measured before surgery and at monthly thereafter.

Intervention: 12 cycles of FA 200 mg/m² intravenously (i.v.), on days 1-5, plus 5-FU 100 mg/m² i.v. on days 1-5, at 4-week intervals. Treatment began no later than 3 weeks after surgery.

Statistical and data analysis: Power calculation: in original design 80 patients per arm in stage B2 and 64 patients in stage C to be able to detect a difference in recurrence rate of 0.17 and 0.22, respectively, with a significance level of 0.05 and a power of 80%. **Kaplan and Meier method:** 5 year estimates of recurrence and survival. **Log-rank procedure:** to assess the statistical significance of the differences between survival distributions **Cox proportional hazard model:** to perform multivariate analysis as regard recurrence rate and survival.

Results

Baseline: good balance between the subgroups, however there were more well-differentiated tumors present in the treatment arm than in the control arm.

Overall 234 patients were evaluable (119 with tumor B2 and 115 with tumor stage C), 3 patients lost to follow-up, two patients had died. They were excluded from the analyses.

Overall 5-year recurrence rate: 26% in intervention and 41% in observation, relative reduction in recurrence 35% (95%-CI 18%-52%), $p = .005$. 64 patients had died at the end of follow-up. Overall 5-year survival was 76% in the adjuvant arm and 65% in the control arm ($p = .0044$) with a relative reduction in date rate by 34% (95%-CI 23%-45%).

5-year estimates recurrence: 83% of patients in intervention arm and 77% in the observation arm were free of

recurrence. **5-year Survival:** 89% in the intervention arm and 86% in the observation arm. **Stage C: 5-year recurrence rate:** 34 % in intervention arm and 59% in control arm. Relative reduction in recurrence was 44% (95% CI 26%-62%) $p = .0058$. Adherence and adjacent organ involvement was a significant independent determinant of local recurrence ($p < .043$).

5-year survival: 69% in intervention arm and 43% in control arm ($P = .0025$) relative reduction in death rate by 39% (95% CI 22%-56%). Prognostic factors: number of metastatic nodes, adherence and adjacent organ involvement, histological differentiation. Significant survival advantage for the adjuvant arm over observation arm ($p = .033$).

Conclusions and recommendations

(...) Folinic acid and 5-FU adjuvant therapy can be safely offered to patients with stage C colon cancer. (...) the question remains as to whether the same results may also be achieved after 6 or 9 cycles of chemotherapy.

Conflicts of interest

Not likely, the study was supported by public grants

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.** J Clin Oncol. 15(1): 246-50 (1997)

Aim und objectives

(...) a prospectively randomized clinical trial was initiated in 1988 to test the value of intensive-course 5FU combined with low-dose leucovorin as postoperative adjuvant therapy in patients with high-risk primary colon cancer. (...) to determine whether the use of intensive course 5FU combined with low dose leucovorin as postoperative adjuvant therapy in patients with high risk primary colon cancer, which had been shown to be more active than 5 FU alone in patients with advanced disease, could improve long-term survival when given as adjuvant therapy in the minimal residual disease setting following surgical removal of the primary tumor. (...) Our trial was thus prematurely discontinued after entry of 317 patients.

Study design: prospectively randomized clinical trial. Before randomization, stratification according to the following criteria: extent of invasion by the primary tumor, presence or absence of intestinal obstruction, presence or absence of regional peritoneal metastases resected en bloc, and extent of regional lymph nodes metastases. **Inclusion criteria:** histologic proof of adenocarcinoma of the colon and have undergone complete en bloc resection of the primary tumor without gross or microscopic evidence of residual disease. Patients at high risk for tumor relapse following surgery (1. regional lymph nodes metastases, 2. transmural penetration of the muscular wall, evidence of bowel obstruction, perforation, adherence, or invasion of adjacent organ, 3. regional peritoneal or mesenteric implants resected en bloc), inferior margin of the tumor had to be above the peritoneal reflect in, ambulatory and maintaining adequate oral nutrition, informed consent.

Exclusion criteria: White blood cells < 3,500/ μ l, platelet count < 100.000/ μ l, prior or concurrent or previous second malignant disease within the preceding 3 years, pregnancy, or lactation. **End points:** Tumor relapse, survival, toxicity. **Follow up:** evaluation at 9 months, 12 months, and every 6 months to 5 years with history, physical examination, complete blood cell count, liver function tests, and chest x-ray. Proctoscopic examination and colon x-ray annually, testing CEA was optional, media follow up 72 months

Intervention:

Blood cell count, liver function tests at weeks 4, 8, 13, 18, and 23 during chemotherapy, or at weeks 13 and 23 if randomized to observation. Chest x-ray at week 13, proctoscopic examination and colon x-ray within the first 6 months for all patients.

Intervention arm (5FU/Leucovorin): **5FU:** rapid intravenous infusion at a dose of 425 mg/m²/d for 5 consecutive days, **Leucovorin:** rapid intravenous infusion at dose of 20 mg/m² immediately preceding each dose of 5 FU, repeated at 4 weeks, 8 weeks, and then every 5 weeks for a total of six cycles.

Controlled arm: monitoring without the use of adjuvant chemotherapy

Statistical and data analysis

Relapse-free and survival curves were calculated using standard kaplan-Meier methodology. Log-rank

statistic to compare survival distributions. Proportional hazards models for all multivariate analysis to identify factors significantly related to relapse and survival times, two-sided p value less than .05. backward-selection regression method to identify which of the remaining covariates were significantly associated with the end point.

Results

The preliminary results of this study were reported at the American Society of Clinical Oncology Meeting in 1993, **Baseline:** m/w ratio (%) surgery alone (62/38); surgery and chemotherapy (52/48). No significant difference between the two groups. Surgery alone (n = 151), surgery and chemotherapy (n = 158). N = 317 patients from 17 institutions entered the study. Eight patients were ineligible (5 from the chemotherapy arm, 3 from the observation arm). . **Median follow up:** 72 months. **Tumor relapse:** 105 from 309 eligible patients have relapsed, 62/151 (41%) in the control group, and 43/158 (27%) in the chemotherapy group. Proportion of patients relapse-free at 5 years was 0.74 for intervention group and 0.58 for observation group, two-sided p value .001 after adjustment for covariates, 95%-CI 1.29-2.82. Age, extent of nodal involvement, regional implants were significantly associated with an increased risk of tumor relapse.

Survival: death rate in the intervention group: 28% (n = 44/148), death rate in the control group: 40% (n = 60/151). Proportion of patient alive at 5 years: 0.74 (intervention) and 0.63 (control group), two-sided p value .01 after adjusting for covariates. Extent of nodal involvement and presence of regional implants were associated with an increased risk of death, 95%-CI 1.12 – 2.45 after covariate adjustment. **Toxicity:** no deaths associated with chemotherapy. Tolerable and manageable toxicities (stomatitis, Diarrhea, Leukopenia, Nausea)

Conclusions and recommendations

(...) intensive-course 5FU combined with low-dose leucovorin significantly improves relapse-free and overall survival in patients with high-risk colon cancer (...)

Conflicts of interest

supported by grants

Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH et al. **Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma.** N Engl J Med. 322(6): 352-8 (1990).

Aim/objectives

(...) The results of the NCCTG study showed that adjuvant therapy with combination of levamisole and fluorouracil significantly reduced the cancer-recurrence rate as compared with the rate when no adjuvant therapy was given, whereas the use of levamisole alone produced a borderline advantage. Analysis of overall survival showed a suggestive but not definite advantage of the combination therapy. (...) These results were sufficiently promising to justify a larger and more definitive study.

Studiendesign: Randomized controlled trial, dynamic randomisation, nearly identical to those of the NCCTG study. Separate studies were conducted for patients in stage B2 and those in stage C. Written informed consent. Dynamic randomisation. **Patients with B2 lesions:** randomly assignment to either observation or therapy with levamisole and fluorouracil after stratification according to extent of invasion and the interval since surgery. **Patients with stage C lesions:** randomly assignment to observation, therapy with levamisole alone or therapy with levamisole plus fluorouracil after stratification according to the invasion by the primary lesion and the number of lymph nodes involved.

Inclusion criteria: curative en bloc resection of an adenocarcinoma of the colon without gross or microscopic evidence of residual disease, able to swallow oral medication, have a leukocyte count of at least 4000/ μ l and a platelet count of at least 130000/ μ l, enter the study no earlier than one week and no later than five weeks after surgery. **Exclusion criteria:** patients with rectal carcinoma, any other cancer within five years except for superficial skin carcinoma or in situ carcinoma of the cervix. **Follow up:** March 1984 (begin enrollment), October 1987 (end enrollment), in total 5-years follow up, median follow up 3 years. **End points:** Survival, time to recurrence

Intervention

Medical history within 72 h before randomisation was performed. **Control arm:** no planned treatment after surgery. **Levamisole arm:** Levamisole 50 mg every eight hours orally for a period of three days, repeated every two weeks for one year. **Levamisole plus fluorouracil arm:** Levamisole in the same dose and on the schedule as patients assigned to levamisole alone, in addition fluorouracil 450 mg/m² by rapid intravenous injection daily for five consecutive days no earlier than 21 days after surgery, 28 days after the start, weekly treatment with fluorouracil was begun and continued for 48 weeks.

Clinical evaluation any 12 weeks during the first years and every 6 months thereafter for all study arms.

Statistical and data analysis

Power calculation stage B2: power 0.90 to detect a ratio of the control group hazard to the

combination therapy group hazard of 2.0, assumed pairwise comparison of treatments by a one sided log-rank test in which a value of 0.05 indicated statistical significance

Power calculation stage C: power 0.90 to detect a hazard ratio of 1.35

Survival curves by the Kaplan-Meier method, log-rank statistic to compare the distribution of survival times, cox proportional hazards model. Backward regression analysis, adjustment for covariates.

Periodic formal analysis of survival recurrence and other secondary outcomes using the four-stage groups sequential boundary of O'Brien and Fleming (two-sided p-value)

Results: 1296 patients enter in the trial. **Stage B2:** 325 patients (7 ineligible: 2 in observation arm, 5 in levamisole + fluorouracil arm). **Stage B2 study:** 80% of the anticipated recurrence in the control arm has been recorded but only 27% of the deaths expected to occur during the first 5 years. **Stage B2 study:** n = 318 patients, 54 recurrences (32 observation arm, 22 levamisole + fluorouracil arm). Free of recurrence at 3,5 years: 84% in levamisole + fluorouracil arm and 77% in observation arm. Survival estimates at 3,5 years: 91 % in the control group and 85% in the levamisole-fluorouracil group.

Stage C study: 971 patients (42 ineligible: 12 in observation arm, 18 in levamisole arm, 12 in levamisole + fluorouracil arm). Eight patient in stage B2 study (5 assigned to treatment arm) and 14 patients in stage C (12 assigned to observation arm) study refused to accept their treatment assignment. The patients were included in all analysis (ITT). Follow up findings in 98% of the patients. 82% of the anticipated recurrences occurred, as well as 60% of the anticipated deaths. N = 929, 402 recurrences (155 observation arm, 103 levamisole + fluorouracil). Overall reduction in the recurrence rate with levamisole + fluorouracil 41%, 95%-CI 23-54. At 3,5 years 63% of patient with levamisole + fluorouracil and 41% of control are free of recurrence according to Kaplan-Meier. Therapy with levamisole + fluorouracil produced an unequivocal advantage over observation (p < .00001). Therapy with levamisole alone produced no detectable effect.

Backward regression analysis: after adjustment, therapy with levamisole plus fluorouracil was again found to have a significant advantage over observation in terms of preventing recurrence (p = 0.0002). Levamisole alone had no significant advantage (p = 0.64). Death: 301 patient (114 observation arm, 109 levamisole, 78 levamisole + fluorouracil). Survival: survival with levamisole and fluorouracil advantage (p = 0.00064), two-sided p-value <= 0.0098; Backward regression analysis: levamisole + fluorouracil significant advantage over observation (P = 0.0052)

Exploratory subset analysis: levamisole + fluorouracil appeared to have the greatest advantage among male patients, older patients, >= 4 nodes involved, patients treated 21 to 35 days after surgery.

Authors conclusions and recommendations

(...) therapy with levamisole plus fluorouracil reduces recurrence rates in patients with surgically treated stage C colon carcinoma (...)

(...) treatment with levamisole plus fluorouracil significantly reduces the overall death rate, at least during the first 3,5 years after surgery (...)

(...) confirmed the significant reduction in death rates among patients with stage C disease observed in the NCCTG study (...)

(...) stage B2 cancer results are too early to allow assessment of the effectiveness of levamisole plus fluorouracil.

(...) we believe that this treatment should be offered to all patients with stage C colon cancer who meet the eligibility criteria set down in our protocol (...)

Conflict of interest

National Intergroup trial, sponsored by the National Cancer Institute and grants from public health institutions

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.** J Clin Oncol. 23(34): 8671-8 (2005).

Aim and objectives

(...) to compare the contributions of various regimens of fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) in the adjuvant treatment of high-risk colon cancer (...)

Study design

Randomly assignment onto the study between 21 and 35 days post-OP and signed informed consent.

Inclusion criteria: histologic proof of adenocarcinoma of the colon, and to have undergone curative resection. Poor prognosis: stage II disease (AJCC) and evidence of bowel obstruction or perforation, adherence to or invasion of adjacent organs or tumor perforation. Stage III (AJCC) or stage II or III and en bloc resection with regional peritoneal or mesenteric implants. **Exclusion criteria:** evidence of rectal cancer, concurrent second malignant tumor within the previous 3 years. **Main end points:** overall survival, supplementary end point: disease-free survival. **Median-follow up:** 10 years

Intervention

Sept. 1989: initially three arm trial design comparing surgery alone with low-dose leucovorin plus FU (LDLV) and high-dose leucovorin plus FU (HDLV). **Jan. 1990:** four-arm trial design, control-arm levamisole (LEV). **Final intervention design:** LEV vs. LDLV; LEV vs. HDLV; LEV vs. LDLV + LEV; LDLV vs. LDLV + LEV; LDLV vs. HDLV. **LDLV regimen:** Leucovorin 20 mg/m² + FU 425 mg/m² on days 1 through 5 by intravenous push, repeated at 4 weeks, 8 weeks, every 5 weeks for a total of six courses. **HDLV regimen:** Leucovorin 500 mg/m² by a 2-week rest period for a total of four 8-week courses. **LDLV + LEV:** levamisole 50 mg orally every 8 hours for 3 days, repeated every 14 days for 6 months administered as the LDLV treatment regimen. **Control arm:** LEV 50 mg orally every 8 hours for 3 days, repeated every 14 days for 1 year and FU 450 mg/m² by intravenous push for days 1 through 5 with 450 mg/m² of FU by i.v. push weekly beginning on day 29, for a total of 1 year of therapy.

Statistical design and data analysis

Intervention LEV vs. LDLV; LEV vs. HDLV: two-sided log-rank tests, significance level .02

Intervention LEV vs. LDLV + LEV; LDLV vs. LDLV + LEV; LDLV vs. HDLV: type one error 5%, one-sided log-rank tests, significance level of .01; **X²-test:** distribution of patients characteristics. **Mid-rank wilcoxon test** for ordered categories outcomes to compare distribution of toxicity

Johnckheere-Tepstra test for testing two ordinal categories to compare the distribution of toxicities with ordinal predictors.

Logistic regression for ordinal responses in the multivariable analysis of toxicity and tumor involvement; **Stratification** by bowel wall invasion, obstruction, regional peritoneal or mesenteric implants, extent of regional lymph nodes metastases. **Survival curves:** kaplan-meier with differences assessed by the log-rank test. **Proportional hazards regression models** of disease-free and overall survival. **Univariate pairwise treatment comparisons** .01 one sided and .02 two-sided significance

levels

Results

N = 3759 patients, 198 ineligible (5.3%), 50 patients never received assigned therapy and 37 refused random assignment. Median age: 63,7 years, 54,6% male, 85,4% white, 80,5% stage III disease and remainder had high-risk stage II disease, n = 883 (24,8%) were age 70 years or older. **Toxicity:** available data for 3695 patients, grade 3 or greater toxicity accrued more frequently for the LDLV arm and the LDLV + -LEV arm. Toxicity statistically different LDLV + LEV than LDLV. **Number of deaths:** LDLV 5 deaths, HDLV 8 deaths, LEV 4 deaths, LDLV + LEV 9 deaths. **DFS and OS:** 3561 eligible patients, 1691 (47%) have died and 1330 (37%) have had a documented recurrence. Patient characteristics were all significant prognostic factors for both 5-year DFS and 5-year OS and were confirmed in a proportional hazards regression model for age, sex, performance status, obstruction, nodal status and regional implants. There are no statistically significant differences among treatment arms at final analysis with 100% information as this is in contrast to the interim analysis in November 1997, which showed a slight survival advantage for LDLV + LEV compared with LEV.

Recommendations

(...) Analysis of data from INT-0089 did not show that survival was associated with hospital volume, as had been documented previously for rectal primary cancers. Therefore the data from this trial have and can be used to plan and analyze current and future studies; these data have also helped to establish the current standard of therapy for the adjuvant treatment of high-risk colorectal cancer.

Conflict of interest

The authors indicated no potential conflict of interest

QUASAR Collaborative Group. **Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial.** Lancet 355(9215): 1588-96 (2000).

Aim und objectives

(...) No previous randomised study has directly compared fluorouracil plus levamisole versus fluorouracil alone, or fluorouracil plus high-dose folinic acid versus fluorouracil plus low-dose folinic acid. (...) The QUASAR (Quick And Simple And Reliable) trial was designed to provide large-scale randomised evidence on the true value of these different adjuvant chemotherapy regimens among different types of patient.

There were two parts to QUASAR. (...) The second, reported here, compared various different fluorouracil-based adjuvant regimens to investigate whether levamisole and high-dose folinic acid, together or alone, confer additional benefit.

Study design: two by two factorial design, randomly assignment either high-dose or low-dose folinic acid and either levamisole or placebo. Randomisation was by a short telephone call to the oxford Clinical Trials Service Unit. Relevant characteristics of the patient were recorded during the phone call no entry form had to be completed.

A minimised randomisation procedure was used, trial treatments were balanced with respect to age-group, site of cancer, stage, portalvein infusion or not, preoperative radiotherapy or not, planned postoperative radiotherapy or not, chemotherapy schedule (weekly or not), and indication (certain or uncertain).

Inclusion criteria: complete resection of colorectal cancer with no evidence of distant metastases and had no definite contraindications to any of the chemotherapy regimens (based on the responsible clinician judgement); Contraindications to chemotherapy were specified not by the protocol but by the responsible clinician; Two categories of patient were included: The „certain“ category (clinicians were reasonably certain that some form of adjuvant therapy was appropriate) and the „uncertain“ category (clinicians were not certain whether any treatment was appropriate)

Exclusion criteria: Patients with resection margins or peritoneal washings positive for malignant cells were not eligible. **Main end point:** all-cause mortality, **subsidiary endpoints:** death from colorectal cancer and recurrence

Follow up: Randomisation (folinic acid high-dose vs. Low-dose) opened in May 1994, closed in October 1997. There was just one annual follow-up form, requesting brief details of serious toxic effects, recurrence, and death.

Death certificate sent to the trial office within 3 months, postal follow up of all patients, replies to follow up (response rate) have been received for 93% of patients.

Median follow-up of the surviving patients is 3 years (range 1.5 – 5.0)

Intervention: The choice of schedule was decided by the clinician before randomisation, treatment were given for 6 months in combination with fluorouracil at the same fixed dose for all patients, adjuvant treatment within 6 weeks of surgery.

The chemotherapy tested was a practicable outpatient regimen involving either six 5-days courses with 4-week intervals between the start of the courses or a once-weekly schedule for 30 weeks. **Folinic acid randomisation arm:** High-dose folinic acid 175 mg intravenous fixed dose + Fluorouracil 370 mg/m² intravenous versus Low-dose folinic acid 25 mg intravenous fixed dose + Fluorouracil 370 mg/m² intravenous

All chemotherapy received 30 doses, 4-weekly schedule was recommended, weekly schedule if 4 weekly schedules were impracticable, by toxic effects of Fluorouracil dose was lowered. **Levamisole randomisation (levamisole/Placebo arm):** Fluorouracil 370 mg/m² intravenous + levamisole 50 mg three times daily for 3 days repeated every 2 weeks for 12 courses versus Placebo (Fluorouracil)

Chemotherapy and levamisole or placebo treatment started in the same week, Treatment were supplied in treatment packs identified by code number to ensure masking, double-blinding of folinic acid dose in the hospital pharmacy. Levamisole and placebo were provided in calendar packs containing capsules of identical appearance. **Radiotherapy:** Radiotherapy for rectal cancers was left to the direction of the responsible physician; Radiotherapy should be given preoperatively, the chemotherapy regimen was slightly modified (300 mg/m²), if postoperative radiotherapy was preferred, 5-week course of chemotherapy (and not 4-week course) during radiotherapy, The levamisole regimen was modified by any radiotherapy.

Statistical and data analysis

Power calculation: n = 5000 patients were to be recruited, a chance of more than 80% that the study could detect a 5% difference in 5-year survival (eg, 60% vs. 65%) from addition of levamisole to fluorouracil plus folinic acid, or from use high-dose rather than low-dose folinic acid.

Analysis: Intention to treat using standard log-rank methods, tests for heterogeneity of treatment effects within subgroups also using standard log-rank methods.

Results

Baseline: only 2 patients with Duke Stage A in the levamisole arm, however balance more likely similar in treatment group.

Folinic acid randomisation (high dose vs. Low dose folinic acid): n = 4927 patients randomised (n = 2464 patients for high dose arm and n = 2463 patients for low dose arm), median age 62 year, male: 59%. Colon cancer 68% (Duke's stage A: 0.2%, B: 28%, C: 72%. Preoperative radiotherapy: 4% of patients (12% of rectal cancer), postoperative radiotherapy 16% (42% of rectal cancer). 4-week chemotherapy schedule for 52% of patients, chemotherapy schedule once a week for 48% of patients.

- No difference in recurrence rate in high-dose versus low-dose folinic acid
- **3 year risk of recurrence:** 36% with high-dose and 35.8% with low-dose, OR 1.00 (95%-CI 0.91-1.09, p = 0.94).
- **3-year survival: 70.1% with high-dose and 71.0% with low-dose, OR 1.04 (95%-CI 0.94-1.15 p = 0.43)**
- **Toxicity:** more stomatitis in high dose folinic acid

Levamisole randomisation (Levamisole vs. Placebo): levamisole arm: n = 2429 patients, placebo: n = 2434 patients, 64 patients died and not included in the analysis.

- More recurrence in levamisole than placebo arm
- 3 year risk of recurrence: 37.0% with levamisole, 34.9% with placebo, OR 1.07 (95%-CI 0.97 – 1.17, p = 0.16)
- 3-year survival 69.4% with levamisole and 71.5% with placebo, OR 1.10 (95%-CI 1.00 – 1.22 p = 0.06)
- No benefits from levamisole in sub groups
- Toxicity: highly significant excess of dermatological toxic effects wwith levamsiole

Conclusions and recommendations

(...) the lack of any apparent differences in efficacy among the four chemotherapy regimens tested raises the question of whether they were all equally effective or all equally ineffective. The latter seems unlikely (...) However, there remains uncertainty about which patients derive sufficient benefit from chemotherapy to justify the toxicity, inconvenience, and cost, and how long any survival benefits from chemotherapy persist. (...) The continuing QUASAR-1 study will help resolve these uncertainties about the appropriate use of chemotherapy.

Conflicts of interest

Supported by public funding, additional private sponsorship (financial and donations) for L-Folinic acid and levamisole, study designed by public institutions.

Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, Colbert N, Boaziz C, Piedbois P, Tubiana-Mathieu N, Boutan-Laroze A, Flesh M, Buyse M, de Gramont A. **Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial.** J Clin Oncol. 21(15): 2896-903 (2003).

Aim und objectives

(...) to compare the therapeutic ratio, efficacy and toxicity of a monthly schedule of Fluorouracil (FU) administered as a 15-minute infusion plus high-dose leucovorin (LV) for 5 consecutive days (FULV) with LVFU2 given for different durations (24 v. 36 weeks) in the adjuvant setting, after resection of stage II and III colon or high rectum cancer.

Study design: Open-label randomized, 2 x 2 factorial study; dynamic minimization procedure for stratification. **Inclusion criteria:** Resection en bloc of stage II or III adenocarcinoma (Dukes B2 or C) of the colon or high rectum, stage B2, subperitoneal rectum carcinoma, 18 – 75 years of age, adjuvant chemotherapy within 49 days of surgical resection of the tumor. **Exclusion criteria:** white blood cells count (WBC) \leq 4000/ μ l; platelets \leq 100000/ μ l, concurrent or previous radiation or chemotherapy, any concurrent or previous malignant tumor, pregnant and nursing women. **End points:** Disease-Free Survival (DFS); Overall Survival (OS). **Follow up:** 5 years; medical history, assessment every 6 months for 5 years, then every year

Intervention: chemotherapy administration schedules

LVFU2 study arm: dl-leucovorin 200 mg/m² or l-leucovorin 100 mg/m² as a 2-hour infusion, followed by bolus FU 400 mg/m² and a 22-hour infusion of FU 600 mg/m² for 2 consecutive days every 14 days. 12 or 18 cycles treatment depending on whether they were randomly assigned to the 24- or the 36-week treatment group. **FULV study arm:** infusion of dl-leucovorin 200 mg/m² (or l-leucovorin 100 mg/m²) for 15 minutes followed by a 15-minute bolus of FU 400 mg/m² for 5 consecutive days every 28 days. Six or nine cycles of treatment (24 or 36 months treatment group)

Statistical and data analysis

Power calculation: n = 900 patients were to be recruited (α = .05 β = 2) to detect a difference in DFS at 3 years of 8% (70% to 78%) between either LVFU2 and FUFOL or between 24 and 36 months of treatment.

Two-sided statistical tests for DFS, OS, toxicities. Patient lost to follow-up were censored at the last documented visit. **Log-rank test or proportional hazard regression model** to adjust for covariates.

Estimated Hazard ratio (HR) unadjusted for covariates and 95%-confidence interval. **X²-test** for differences in grade 3 and 4 toxicities.

Results

Baseline: m/w ratio (%) LVFU2 (54/46%); FULV (53/47%).

N = 905 patients / 93 centres in France, four patients were ineligible, Intention-to-treat analysis. Baseline similar in the treatment groups. **Tumor relapse:** median follow-up 41 months for FULV and 40 months in the LVFU2 group.

Disease-free Survival: At 3-years no significant differences between the LVFU2 and FULV regimens. DFS 73% (LVFU2) and 72% (FULV), HR 1.04 95%-CI 0.81-1.34 p = .74

At 3-years no significant differences in the 24-months v. 36 week. HR = 0.94, 95%-CI 0.74-1.21 p = .63.

Patient survival: No statistically significant differences in both study arm. HR 1.26 95%-CI 0.90-1.78 p = .18. slight excess in the number of deaths in the 36-week arm compared with the 24-week arm HR 1.276 95%-CI 0.904-1.801 p = .17 **Prognostic variables for OS:** better prognosis for stage II than stage III, after adjustment no significant differences HR 1.257, 95%-CI 0.890-1.775 p = .19

Conclusions and recommendations

(...) with a sample size of just more than 900 patients, this trial is clearly undersized to confirm or refuse small benefits in terms of DFS or OS rate (...)

Conflicts of interest

supported by grants

Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, CLingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de GRamont A, **Multicenter study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer.** N. Engl J Med 350(23):2343-51 (2004)

Aim and objectives

(...)To determine whether oxaliplatin can also benefit patients with disease in an earlier stage, we conducted an international phase 3 clinical trial in patients with stage II or III colon cancer — the Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil / Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC).(...)

Study design

Centrally randomized assignment to receive Fluorouracil and Leucovorin (FL) alone or with oxaliplatin.

Inclusion criteria: complete resection of histologically proven stage II (T3 or T4,N0,M0) or stage III (any T, N1 or N2, M0) colon cancer, start of treatment within seven weeks after surgery, age of 18 to 75 years, karnofsky performance-status score of at least 60, carcinoembryonic antigen level of less than 10 ng per milliliter, radiotherapy, adequate blood counts and liver and kidney function, written informed consent.

Primary end point: disease free survival (DFS), **secondary end point:** safety, overall survival (only descriptive because median follow up of three years to early to compare statistically in terms of survival). **Median follow up:** five years (60 months) with assessment before randomization, every two weeks during treatment, and then every six months. However, statistical analysis based on three years of follow-up.

Intervention

FL-Group (Fluorouracil + Leucovorin): 12 cycles of Fluorouracil and Leucovorin. Each cycle comprised a 2-hour infusion of 200 mg of leucovorin per square meter of body-surface area followed by a bolus of 400 mg of fluorouracil per square meter and then a 22-hour infusion of 600 mg of fluorouracil per square meter given on 2 consecutive days every 14 days, for 12 cycles.

FL + Oxaliplatin Group (Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin): the same Fluorouracil and Leucovorin regimen was used, plus a two-hour infusion of 85 mg of oxaliplatin (Eloxatin, Sanofi-Synthelabo) per square meter on day 1, given simultaneously with leucovorin, with the use of a Y infusion device. The use of disposable pumps (LV5 infusors, Baxter Healthcare) allowed outpatients to receive a continuous infusion of fluorouracil.

Dose reductions, treatment delayed, discontinued or stopped in case of adverse effects.

Statistical design and data analysis

Power calculation: under the assumptions of a three-year disease-free survival rate of 73% in the control group and 79% in the group given FL plus Oxaliplatin, with a ratio of stage II disease to stage III disease of 0.4:0.6, follow-up period of three years, a decrease in the risk of relapse after three

years, a statistical power of 90 percent, and an alpha value of 0.05 and two-sided P values (log-rank test), 2200 had to be recruited.

Primary statistical analysis of efficacy: intention-to-treat principle, with the use of a two-sided log-rank test, Cox proportional-hazards model for Hazard ratios and 95 percent confidence intervals, Kaplan-Meier methods for survival curves.

Safety analysis included patients who had received at least one cycle of treatment.

Ergebnisse

N = 2246 patients were enrolled, 1135 patients for Fluorouracil + Leucovorin, 1123 for Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin 1108 received at least one cycle of Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin and 1111 patients received at least one cycle of Fluorouracil + Leucovorin. In both groups, 60% of the patients had stage III disease and 40% had stage II disease. **Ineligible:** N = 41 (1,8%) did not strictly meet eligibility criteria related to baseline disease. **Chemotherapy:** 74,7% of patients in the Fluorouracil + Leucovorin group and 86,5% in the Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin group received the planned 12 cycles. „In the group that received FL plus oxaliplatin, the median dosage of oxaliplatin was 34.2 mg per square meter per week across all cycles received and 36.5 mg per square meter per week across cycles including oxaliplatin“. The dose of fluorouracil received was 84,4% of the planned dose in the group given Fluorouracil – Leucovorin + Oxaliplatin and 97,7% of the planned dose in the Fluorouracil – Leucovorin group.

Disease-free-survival: The probability of disease-free survival at three years was 78.2% (95% CI: 75.6%- 80.7%) in the group given Fluorouracil - Leucovorin plus oxaliplatin and 72.9% (95% CI: 70.2% - 75.7%) in the Fluorouracil-Leucovorin group (P=0.002 by the stratified log-rank test). HR = 0.77 (p = 0.002).

Stage III disease: the three-year disease-free survival rate was 72.2% for Fluorouracil – Leucovorin + Oxaliplatin and 65.3% for Fluorouracil – Leucovorin. HR = 0.76 (95% CI: 0.62 – 0.92). **Stage II disease:** The three-year disease-free survival rates were 87.0% for Fluorouracil – Leucovorin + Oxaliplatin and 84.3% for Fluorouracil – Leucovorin. HR = 0.80 (95% CI: 0.56 – 1.15). A Cox-model analysis showed that the reduced risk of recurrence with FL plus oxaliplatin was similar in patients with stage II and those with stage III disease (P=0.77). **Overall Survival:** 133 patients had died in the group given Fluorouracil-Leucovorin plus oxaliplatin, as compared with 146 patients in the Fluorouracil – Leucovorin (HR for death = 0.90; (95% CI 0.71 - 1.13). Most of the patients who died had stage III disease. **Safety concern:** peripheral neuropathy with increase in intensity with cumulative doses

Empfehlungen der Autoren

(...) „The improvement in disease-free survival among patients who were treated with Fluorouracil-Leucovorin plus oxaliplatin corresponds to a relative reduction in the risk of recurrence of 23 percent. Since most relapses after curative surgery occur within the first three years, we consider our results in this respect to be complete. Since the median overall survival from the time of diagnosis of metastatic colorectal cancer is approximately 20 months, we expect that the effect of oxaliplatin on survival will become apparent

within the next 2 years“.

Interessenkonflikte

Financial (consulting fees) interest was indicated. The concept underlying this study was developed by Dr. de Gramont, and the investigation was designed by the investigators and Sanofi-Synthelabo. Data were collected, managed, and analyzed by the sponsor. The article was written by the investigators, on the basis of data and statistical analyses provided by Sanofi-Synthelabo.

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. **Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07.** J Clin Oncol. 25(16): 2198-204. (2007).

Aim and objectives

(...) to evaluate the addition of oxaliplatin to a weekly Roswell Park regimen of bolus fluorouracil and leucovorin (FLOX) previously shown to be effective as surgical adjuvant therapy for patients with stage II and III colon cancer (...)

(...) to evaluate the efficacy of laparoscopic colon resection (...)

Study design

Randomly assignment to one of the treatment regimens, stratification according to main member institution and number of metastatic regional lymph nodes

Written informed consent, approval by human investigations committees/department of health and human services

Inclusion criteria: stage II colon cancer (T3-4N0M0), stage III colon cancer (T1-4N1-2M0), curative surgical resection, distal end of tumor more than 12 cm from the anal verge, adequate hematologic, renal and hepatic function, patients with laparoscopic colectomy

Primary end points: disease free survival (DFS), **secondary end point:** relapse-free survival.

Median follow up: 42,5 months

Intervention

FULV regimen: Leucovorin (LV) 500 mg/m² as a 2 hours intravenous weekly for 6 consecutive weeks followed by a week rest period, Fluorouracil (FU) 500 mg/m² as an intravenous one hour after the leucovorin was begun, weekly for 6 weeks followed by a 2 week rest period, total duration of treatment of 6 months

FLOX regimen: FU and LV as described for FULV, in addition, oxaliplatin 85 mg/m² as a 2 hour infusion before LV and FU, total duration of treatment of 6 months

Statistical design and data analysis

Power of 0.89 of detecting an improvement in 3-year disease-free-survival for patients treated with FULV by 5,4% for treatment with FLOX translated into hazard ratio (FR FLOX to FULV) of approximately 0.77

Two-sided log rank test, stratifying for number of positive nodes

P value computed using Fischer exact test or Pearson's, X²-test, X²-statistic for the global test for interaction of treatment with covariates

Ergebnisse

N = 2492 patients enrolled, 1245 patients for the FULV arm, 1247 patients for the FLOX arm

Ineligible: N = 58 patients (2,3%), FULV arm (n = 23), FLOX arm (n = 35)

No follow up: N = 27 patients, FULV arm (n = 15), FLOX arm (n = 12)

N = 2407 patients included in the analysis, FULV arm (n = 1207), FLOX arm (n = 1200), 385 (15%) died.

Therapy received: FULV arm (n = 1198), median dose of FU 7800 mg/m²; FLOX arm (n = 1191) median dose of oxaliplatin 677 mg/m². **Disease-free-survival:** N = 2407 patients, HR for FLOX vs. FULV was 0.80 (95%-CI 0.69-0.93; Overall DFS at 4 years were 67% for FULV and 73,2% for FLOX, after adjustment for age and number of nodes HR for FLOX vs. FULV was 0.81 (95%-CI 0.69-0.94 p = .005). **Relapse-free survival:** 538 of the 2407 eligible patients with follow-up experienced relapse. Percentage of patients relapse free at 4 years was 72,9 for FULV and 78.1 for FLOX, respectively. HR for FLOX vs. FULV was 0.80 (95%CI 0.67-0.95). **Survival:** 385 patients died, FULV arm (n = 198), FLOX arm (n = 187)

Empfehlungen der Autoren

(...) at present, either the FLOX or the FOLFOX 4 regimen can be recommended for use in clinical practice as adjuvant therapy after surgery for patients with stage II and III colon cancer. If the FLOX regimen is chosen, particular care need to be taken to interrupt treatment for diarrhea until it has resolved, to aggressively treat diarrhea, to decrease the dose of FU, and to discontinue oxaliplatin if severe diarrhea occurs.

Interessenkonflikte

Financial interest was indicated

Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figuer 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.** J Clin Oncol. 25(1):102-9 (2007)

Aim / objectives

(...) to compare the safety and efficacy of adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) to bolus FU/LV (fluorouracil/leucovorin) (...)

(...) to demonstrate that capecitabine plus oxaliplatin is superior to FU/LV in terms of disease-free survival (DFS) in patients who have undergone surgery for stage III colon carcinoma (...)

Studiendesign

International, randomized, phase III trial, full written informed consent before study entry. Baseline assessment within 7 days before random assignment.

Inclusion criteria: \geq 18 years old, histologically confirmed stage III colon carcinoma (Duke's stage C), fully recovered after curative resection within 8 weeks before random.

Primary Endpoints: Disease-free survival (DFS); **secondary end points:** overall survival, safety, patients' satisfaction and perception of treatment convenience, medical resource utilization

Follow up: median follow up 30 months (power calculation)

Intervention

Study arm: 2-hour i.v oxaliplatin 130 mg/m² on day 1 and oral capecitabine 1,000 mg/m² twice daily for 14 days of a 3 weeks cycle for a total of eight cycles (24 weeks)

Controll arm:

- **Mayo clinic regimen:** leucovorin 20 mg/m² i.v followed by FU 425 mg/m² on day 1 to 5 of a 4-week cycle for a total of six cycles
- **Roswell Park (RP) regimen:** 2-hour leucovorin 500 mg/m² plus FU 500 mg/m² i.v bolus on day 1 of weeks 1 to 6 of a eight week cycle, for a total of four cycles

Dose modification based on the most severe adverse events observes during the previous treatment cycle. Oxaliplatin was reduced to 100 mg/m²

Statistical and data analysis

Power calculation: (...) treatment with bolus FU/LV achieves a 3-year DFS rate of 62% and assuming a hazard ratio of 0.81 in favor of the XELOX arm corresponding to an absolute increase of 3-year DFS of 6%, median follow up 30 months, necessary number of events was 682 and the sample size 1850 patients.

Hazard ratios, medians, and 95% Confidence intervall for each study arm; Wald test as test of comparision of treatment arm; Kaplan-Meier for time to onset of adverse events; Dose intensity = actual dose/planned dose

Results

N = 1,886 patients (n = 22 patients died), Intention-to-treat population: 1,864 patients, n= 938 received XELOX, 926 received FU/LV (Mayo, n = 657; RP, n = 269). median follow up 23,5 months

Overall safety:

- XELOX was associated with neurosensory toxicity in 78% of patients (vs. 7% with FU/LV).
Mortality: absolute number of deaths cases were mentioned.

Time to onset of Adverse events (Diarrhea)

- Hazard ratios for the Mayo and RP regimens versus XELOX were 0.84 (95% CI 0.66-1.07; p = .1683) and 1.60 (95% CI 1.23-2.09) p = .0005, respectively

Time to onset of Adverse events (neutropenia, granulocytopenia)

- Hazard ratios for the Mayo and RP regimens versus XELOX were 2.55 (95% CI 1.93-3.37; p < .0001) and 0.41 (95% CI 0.22-0.77) p = .0059, respectively

Neurosensory toxicity was most frequent in XELOX-treated patients.

Conclusions and recommendations

(...) this safety analysis expands the amount of data concerning the safety profile of XELOX considerably and shows that it has a manageable tolerability profile in the adjuvant setting.

Conflicts of interest

financial interest was indicated

Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein 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.** N Engl J Med. 352:2696-704 (2005).

Aim and objectives:

(...) to demonstrate that capecitabine was at least equivalent to fluorouracil plus leucovorin in terms of disease free survival (...).

Studiendesign

Multicenter randomised phase III trial, treatment allocation codes using scratch-off labels, stratified by study center and unknown to investigators and monitors

Inclusion criteria: patients aged 18-75 years of age, fully recovery after surgery, stage III colon cancer, surgery within 8 weeks before randomization, at least 5 years life expectancy required

Exclusion criteria: evidence of metastatic disease, prior cytotoxic chemotherapy or organ allograft, clinical significant disease, pregnancy or unwilling to practice contraception

End points: efficacy (disease-free-survival, relapse-free-survival, overall survival), safety, quality of life. **Follow up:** median follow-up 3.8 years

Intervention

Intervention group: 24 weeks of treatment with 8 cycles of oral capecitabine 1250 mg/m² twice daily on days 1 through 14 every 21 days

Control group: six cycles of rapid intravenous infusion of leucovorin 20 mg/m², followed immediately by an intravenous bolus of fluorouracil at a dose of 425 mg/m² on days 1 through 5 every 28 days

statistical design und data analysis

Evaluation of safety: kaplan-Meier-estimation; Intention-to-treat-population, per-protocol population;

Primary efficacy analysis: for 3-year disease-survival in the per-protocol population; non-inferiority with a power of 80%; Superiority analysis in the intention-to-treat population; **Disease-free-survival and overall survival:** proportional hazard regression, presented as kaplan-Meier estimates and hazard ratios with 95%-confidence interval

Relapse-free-survival: proportional hazard regression, cumulative-incidence plot and hazard ratio with 95%-confidence interval; **Multivariate analysis:** disease-free-survival, overall-survival based on proportional-hazard regression; **Subgroups analysis** of disease-free-survival

Results

Patient population: 1987 enrolled at 164 centers worldwide, 1004 assigned to capecitabine (12% excluded – per-protocol), 983 assigned to fluorouracil-plus-leucovorin (11 excluded – balance between the two groups).

Loss-to-follow-up: 33 patients (18 fluorouracil-plus-leucovorin, 15 capecitabine)

Disease-free-survival: Capecitabine at least as effective as fluorouracil-plus-leucovorin (HR 0.87; 95%-CI 0.75-1.00; p < 0.001)

Superiority: trend toward superior disease-free survival with capecitabine as compared with fluorouracil-plus-leucovorin. Difference in 3-year disease-free survival not significant ($p = 0.12$).

Relapse-free-survival: longer in capecitabine group than in the fluorouracil-plus-leucovorin group (HR 0.86 95%-CI 0.74-0.99 $p = 0.04$). No significant difference in 3-year relapse-free survival ($p = .12$)

Overall survival did not differ significantly in the two groups (HR 0.84; 95%-CI 0.69-1.01)

3-year rates overall survival were 81,3% and 77,6% in the capecitabine group and the fluorouracil-plus-leucovorin group ($p = 0.05$)

Multivariate analysis: treatment with capecitabine had a statistically significant effect on disease-free survival (HR 0.826, 95%-CI 0.709-0.962 $p = 0.01$) and overall survival (HR 0.788 95%-CI 0.643-0.964 $p = 0.02$) as compared with fluorouracil-plus-leucovorin.

Subgroups analysis: consistent trend toward benefit from capecitabine over fluorouracil-plus-leucovorin

Primary safety end point: onset significantly reduced throughout treatment with capecitabine as compared with fluorouracil-plus-leucovorin ($p < 0.001$).

Quality of life: Scores remains relatively constant in the two groups

Conclusions and Recommendations

(...) capecitabine as an alternative to fluorouracil plus leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer. Capecitabine or oxaliplatin-based therapy should be considered for all patients requiring adjuvant therapy for colon cancer.

Conflict of interest

Study was designed by investigators and employers of the sponsor, data were collected, managed, and analyses by the sponsor, Authors indicated receiving fees from the sponsor

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.** J Clin Oncol. 24:2059-64; (2006).

Aim and objectives

Primary aim: (...) to compare oral uracil and tegafur (UFT) plus leucovorin (LV) with standard intravenous fluorouracil (FU) plus leucovorin (LV) in prolonging disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) after phase I and II studies of oral uracil and tegafur

Secondary aim: (...) to compare quality of life in patients with stage II and III carcinoma of the colon treated with either FU + LV or UFT + LV

Studiendesign

Randomly assignment to receive either FU + LV or UFT + LV, stratification according to the number of involved nodes

Inclusion criteria: written informed consent, curative resection for stage II (T3-4N0M0) or stage III (T1-4N1-3M0) adeno.-ca of the colon, adequate postoperative bone marrow, renal, and hepatic function. **Exclusion criteria:** any nonmalignant disease that precluded administration of the assigned chemotherapy. **Endpoints:** disease-free survival, overall survival, quality of life

Follow-up: 5 years after random assignment, re-evaluation semiannually, median follow up 62,3 months

Intervention:

FU + LV study arm: three 8-week cycles, LV 500 mg/m² as 2-hour low, FU 500 mg/m² intravenous bolus 1 hour after the start of LV-infusion, repeated after a two-week rest period

UFT + LV study arm: five 5-week cycles consisting of 4 weeks of oral chemotherapy administration and then a 1-week rest period. UFT 300 mg/m²/d, LV 90 mg/d, daily doses of both divided into three doses administered 8 hours apart

Statistical design and data analysis

UFT + LV equivalent to FU + LV if the one-sided p value for the log-rank test exceeded p = .173

Power calculation: (.should be no more than 15% chance of erroneously concluding that UFT + LV was equivalent to FU + LV if half of the benefit previously observed was lost, 1232 patients for UFT + LV vs. FU + LV, approximately 492 deaths after 5 years), log-rank test, one-sided p value, intention to treat, two-sided p value and 95% confidence interval for all Hazard ratios, log-rank test or cox-proportional hazards model for survival comparisons, Fischer's exact test or Pearson's X² test for categorical data, statistical comparisons of quality of life

Results

N = 1608 patients (FU + LV arm n = 803; UFT + LV arm n = 805), ineligible (n = 50, FU + LV n = 27; UFT + LV n = 23), lost to follow-up (n = 7, FU + LV n = 6, UFT + LV n = 1), randomly assigned (n =

1551; FU + LV n = 770; UFT + LV n = 781); n = 18 (1,2%) refused the assigned therapy (FU + LV n = 11, UFT + LV n = 7).

FU + LV arm: 759 patients began therapy, 114 discontinued without evidence of a protocol event.

UFT + LV arm: 774 patients began therapy, 107 patients discontinued without evidence of a protocol event. **Toxicities:** based on 1533 patient data, 15 died while receiving protocol therapy (FU + LV n = 9, UFT + LV n = 6). The toxicities for the two regimens were quite similar. **Quality of life:** improved convenience of care, separate report

Survival: 362 patients with follow-up died, HR for UFT + LV vs. FU + LV 1.0194, 95%-CI 0.825-1.246 p = .45 UFT + LV essentially equivalent to FU + LV if the one-sided p value for the log-rank test looking for improved survival with FU + LV exceeded p = .173

3-year DFS rates: 74,5% for FU + LV 74,5% for UFT + LV. **5-year DFS rates:** 68,5% for FU + LV 67.0% for UFT + LV. **Disease-free survival:** HR UFT + LV vs. FU + LV 1.004; 95%-CI 0.847-1.190

Conclusions and recommendations

Oral UFT + LV regimen were equitoxic and generally well tolerated in the surgical adjuvant setting. Improved convenience of care. Oral UFT + LV has been demonstrated to be an acceptable alternative to a weekly bolus FU + LV regimen in patient with stage II and III colon cancer

UFT + LV is not currently approved by the US Food and Drug Administration, although it is available for clinical use in many other countries worldwide

Conflicts of interest

Some of the authors indicated a financial interest

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.** J Clin Oncol. 27: 3109-16 (2009)

Aim and objectives

“to determine whether the improved efficacy observed with Oxaliplatin in the metastatic setting translates into benefits in earlier stage disease”

Primary endpoint: 3-year disease-free survival (DFS). Secondary endpoint: overall survival.

Studiendesign

Large international phase III clinical trial in stage II or III colon cancer – Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer [MOSAIC]. Open-label study.

Eligibility: 18 to 75 years old, complete resection of histological proven stage II or III colon cancer, stage II patient classified as high risk (T4-tumor, perforation, bowel obstruction, poorly differentiated tumor, venous invasion, less than 10 lymph nodes. No prior chemotherapy, immunotherapy or radiotherapy. Study treatment started within 7 weeks of surgery.

Follow-up: 6: extended to 6 years for Overall survival and 5 years for disease-free survival.

Intervention:

Resection with a curative intent for either stage II or III colon cancer plus continuous-infusion FU plus Leucovorin (LV5FU2) plus Oxaliplatin (FOLFOX4) compared with LV5FU2 alone

Statistical design and data analysis

Original sample size was 1.500 patients, after protocol amendment, this was increased to 2,200 patients. 90% power to detect a difference in DFS, assuming 3-year DFS rates of 73% in the control group and 79% in the group receiving FOLFOX 4, a ratio of stage II to stage III disease of 2:3. two-sided $\alpha = .05$. Log-rank test. Two-sided stratified log-rank test for comparisons of DFS and OS between groups according to intent-to-treat (ITT). Cox-regression modelling. Hazard ratio (HRs) with 95% confidence intervals using cox proportional hazards model. Survival curves according to Kaplan-Meier methods. Subgroups analysis.

Results

Overall survival in all patients: 78,5% in the FOLFOX4 group and 76% in the LV5FU2 group (HR = 0.84; 95%-CI: 0.71 – 1.00, p = .046).

Overall survival in stage III: 72.9% in FOLFOX4 and 68,7% in LV5FU2 (HR = 0.80; 95%-CI 0,65 – 0.97, p = .023)

Overall survival in stage II: 86,9% in FOLFOX4 and 86,8% in LV5FU2 (HR = 1.00; 95%-CI 0.70 – 1.41, p = .986)

DFS in all patients (ITT): 27,1% in FOLFOX4 group and 32.1% in LV5FU2 group (HR 0.80, 95%-CI: 0.68 – 0.93, p = .003)

5-year DFS in stage III: 66.4% in the FOLFOX4 group and 58.9% in LV5FU2 group (HR 0.78, 95%-CI:

0.65 – 0.93; p = .005)

5-year DFS in stage II: 83,7% in FOLFOX4 and 79,9% in LV5FU2 group (HR 0.84 95%-CI: 0.62 – 1.14 p = .258)

Conclusions and recommendations

Adjuvant oxaliplatin plus FU and leucovorin is useful after surgery for patients undergoing treatment with a curative intent for stage III colon cancer, but not in stage II disease.

Conflicts of interest

Indications of financial or other interest that is relevant to the subject matter

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben. Herr Prof. Porzsolt hat mich zu jeder Zeit mit seinen Anregungen und wissenschaftlichen Hinweisen die Komplexität der Evidenz-basierten Medizin verdeutlicht. Ohne seine Unterstützung wäre diese Arbeit nicht entstanden. Ebenso möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen bedanken, die meine Arbeit mit ihren kritischen Rückfragen und Diskussionsbeiträgen bereichert haben. Ohne die liebevolle Fürsorge und Unterstützung meiner Familie wäre diese Arbeit nicht entstanden. Ihr gilt mein besonderer Dank.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Nachname: Kamga Wambo
Vorname: Guy Oscar
Datum/Geb.-Ort: 19.06.1971, Ndoungué, Kamerun

Qualifikationen

- Facharzt für Innere Medizin (WBO 1994), Ärztekammer Berlin
- Master of Science in Public Health (2007), Universität Bielefeld, Deutschland
- Postgraduiertenausbildung für angewandte Epidemiologie (2009), RKI / EPIET

Berufserfahrungen

- Seit 05/2013: Deutsche Rentenversicherung Bund, Ärztlicher Referent
- 02/2002 – 08/2013: Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin
- 09/2007 – 09/2009: Fellow der Postgraduiertenausbildung für angewandte Epidemiologie und des *European Programme for Intervention Epidemiology Training* am Robert Koch-Institut Berlin

Ausbildung

- 10/2005 – 07/2007: Studium der Gesundheitswissenschaften (Public Health), Universität Bielefeld, Abschluss: Master of Science in Public Health
- 10/1993 – 02/2002: Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes und der Freien Universität Berlin, Abschluss Ärztliche Prüfung
- 07/1992 – 09/1993: Deutschkurse an der Volkshochschule Saarbrücken und der Universität des Saarlandes, Saarbrücken
- 10/1991 – 06/1992: Universität Yaoundé, Kamerun

Wissenschaftliche Arbeiten

Kamga Wambo G. O. und Porzsolt F.: Ärztliches Handeln zwischen ökonomischen Forderungen und ärztlicher Qualität. In: Grundlagen der klinischen Ökonomik. Porzsolt F. [Hrsg] PVS, Band 11, Berlin 2011

Kamga Wambo GO, Burckhardt F, Frank C, Hiller P, Wichmann-Schauer H et al.: The proof of the pudding is in the eating: an outbreak of emetic syndrome after a kindergarten excursion, Berlin, Germany, December 2007. Euro Surveill. 2011;16(15):pii=19839.

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19839>

Ruth Zimmermann, Jörg Bätzing-Feigenbaum, Stepahn Loschen, Sylvia Gohlke-Mickis, **Kamga Wambo G. O.** et al.: First preliminary results and operational findings from the German HIV incidence study at Robert Koch-Institute. Eur. J. Med. Res 14(Suppl I) I-X, 1-11 (2009)

Kamga Wambo, G. O., Bätzing-Feigenbaum, J; Hamouda O.: HIV-seroconversion following immigration in Germany. European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology – ESCAIDE, Stockholm 26-28 October 2009, Oral presentation

Kamga Wambo, G. O.; M. An der Heiden; D. Altman; G. Krause: Can we use web-based medical education to improve mandatory disease reporting in Germany? European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology – ESCAIDE, Stockholm 26-28 October 2009, Oral presentation

J. Bätzing-Feigenbaum, S. Loschen, S. Gohlke-Micknis, R. Zimmermann, A. Herrmann, **Kamga Wambo G. O.** et al. Country-wide HIV incidence study complementing surveillance in Germany. EUROSURVEILLANCE Vol. 13. Issues 7–9, Jul–Sep 2008
www.eurosurveillance.org

Kamga Wambo G: Oscar (2007): Ein systematisches Review über die selektive Malariavektorkontrolle mit DDT Cichlodiphenyltrichlorethan) in Afrika südlich der Sahara.

Masterarbeit

Berlin, den 29.06.2017