

Jahrgang 30

Nummer 3/2008

Kolorektalkarzinom (UP. Masche) 9

Mit einem Screening lässt sich die Mortalität des Kolorektalkarzinoms senken. Nach einem kurativ operierten Kolorektalkarzinom ist oft eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, die in den letzten Jahren durch neue Zytostatika erweitert wurde. Auch bei Metastasen lässt sich die mediane Überlebenszeit mit neuen Substanzen weiter ausdehnen.

Übersicht

Kolorektalkarzinom

UP. Masche

Manuskript durchgesehen von M. Borner, P. Buchmann, D. Criblez, R. Herrmann, U. Marbet, U. Strebel

Das Karzinom des Kolons und Rektums ist sowohl bei Männern wie bei Frauen der dritthäufigste bösartige Tumor, an dem im Laufe des Lebens gut 5% der Bevölkerung erkranken. Histologisch handelt es sich beim Kolon- und Rektumkarzinom um denselben Tumor; der Unterschied beruht auf den anatomischen Verhältnissen, was sich in andersartigen Ausbreitungswegen und Therapiemodalitäten niederschlägt.

Rund 5% der Kolorektalkarzinome treten – im Rahmen eines vererbten Syndroms – familiär gehäuft und in frühem Lebensalter auf; wichtige Beispiele sind die *familiäre adenomatöse Polyposose* sowie das *hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom*. Die meisten Kolorektalkarzinome indessen entwickeln sich nach dem 50. Lebensjahr und wahrscheinlich spontan. Als Risikofaktoren gelten Ess- und Trinkgewohnheiten (fett- und fleischlastige Ernährung mit wenig Fasern, übermäßiger Alkoholkonsum), Bewegungsarmut, Übergewicht und Rauchen; auch chronisch-entzündliche Dickdarmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) wirken prädisponierend.

Fast alle Kolorektalkarzinome entwickeln sich über eine gutartige Vorstufe (Adenom). Dieser *Adenom-Karzinom-Sequenz* scheint auf molekularer Ebene eine Reihe von genetischen Mutationen zugrundezuliegen, die zu einer zunehmenden Desorganisation der DNS-Replikation führen.

Das Kolorektalkarzinom durchbricht bei der Ausbreitung die Muscularis mucosae und gelangt via Lymphbahnen und Gefäße in die regionären Lymphknoten und benachbarten Organe. Fernmetastasen finden sich in erster Linie in der Leber; sekundär – bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen auch primär – werden andere Organe (z.B. Lunge) befallen.

Bei der Einteilung des Tumorstadiums ist die früher übliche Klassifikation nach *Dukes* grossenteils von der *TNM-Klassifi-*

kation abgelöst worden, aus der die Unterteilung in vier Stadien abgeleitet wird: das Stadium I umfasst Tumoren, die in die Submukosa oder Muscularis propria eingedrungen sind, das Stadium II solche, welche die Muscularis propria durchbrochen haben und eventuell in Nachbarstrukturen eingedrungen sind; das Stadium III beschreibt den Befall regionärer Lymphknoten, das Stadium IV das Vorliegen von Fernmetastasen.

Im Frühstadium verursacht das Kolorektalkarzinom oft keine manifesten Symptome. Später treten typischerweise Blut im Stuhl, Bauchschmerzen sowie Veränderungen bei den Stuhlgeohnheiten mit plötzlicher Obstipation oder Diarrhoe auf. Als Allgemeinsymptome kennt man Müdigkeit, Schwäche – beides eventuell durch eine vorhandene Anämie mitbedingt – oder Gewichtsverlust.^{1,2}

Diagnostik

Die Standarduntersuchung bei Verdacht auf ein Kolorektalkarzinom ist die *Koloskopie*. Bei einem positiven Befund folgt ein *Staging*, das eine Titer-Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens (CEA) und eine Computertomographie von Thorax und Abdomen mit oraler, rektaler und intravenöser Kontrastmittelgabe (Tripel-Kontrast-CT) einschliesst, beim Rektumkarzinom zusätzlich eine transrektale Endosonographie, um die Invasionstiefe des Primärtumors (vor allem Infiltration des Sphinkters) und den Befall von regionären Lymphknoten zu beurteilen. Andere radiologische Untersuchungen, die bei gewissen Fragestellungen zum Einsatz kommen können, sind die Abdomensonographie, Magnetresonanzenz- und Positronen-Emissions-Tomographie.

Untersuchungen, die sich bei Tumorverdacht *nicht* für die Diagnostik eignen, sind die Bestimmung des CEA-Spiegels und die Suche nach okkultem Blut im Stuhl. Beide haben eine zu geringe Sensitivität, so dass Tumoren im Frühstadium verpasst werden könnten.

Screening

Durch ein Screening beim Kolorektalkarzinom sollen Adenome als Krebsvorstufen entdeckt und entfernt werden können; ausserdem soll ein allfällig vorhandenes Karzinom in einem Stadium aufgespürt werden, in dem die Heilungschancen noch gut sind. Es stehen verschiedene Screening-Methoden zur Verfügung, wobei jedes positive Ergebnis bedeutet, dass die Abklärung mit einer Koloskopie fortgeführt werden muss.

Wenig brauchbar erscheint die *Rektaluntersuchung mit dem Finger*, da es keine Hinweise gibt, dass sich damit die Dickdarmkrebs-Sterblichkeit senken lässt – was sicher auch damit zusammenhängt, dass kaum 10% der Karzinome in Finger-Reichweite liegen.

Gut untersucht ist dagegen die *Suche nach okkultem Blut im Stuhl*, die auf der vermehrten Blutungstendenz von Kolorektaltumoren beruht. Am bekanntesten ist die Guajak-Probe, bei der durch die Pseudoperoxidase-Aktivität des Häm-Rings eine Blauverfärbung induziert wird. Rohes Fleisch, peroxidasehaltiges Gemüse (z.B. Rettich) oder Medikamente (nicht-steroidale Entzündungshemmer) können zu falsch positiven Resultaten führen, Vitamin C zu falsch negativen. Üblicherweise werden von drei verschiedenen Stühlen je zwei Proben untersucht. Als *Einzeltest* weist die Suche nach okkultem Blut eine relativ geringe Sensitivität auf; sie verbessert sich aber deutlich, wenn man sich, wie in einem Screening-Programm vorgesehen, auf eine *Testreihe* stützt. Gemäss drei grossen randomisierten Studien senkt eine ein- bis zweijährliche Suche nach okkultem Blut das Risiko, an einem Kolorektalkarzinom zu sterben, um 0,8 bis 4,6%. Das bedeutet, dass ungefähr 500 bis 1000 Personen 10 Jahre lang an einem Screening teilnehmen müssen, um *einen* Todesfall infolge eines Kolorektalkarzinoms zu verhüten. Neuere Tests, bei denen immunchemisch menschliches Globin nachgewiesen wird, sind spezifischer und sensibler als die Guajak-Methode, jedoch auch teurer, was höhere Screening-Kosten erzeugt.

Zu *endoskopischen* Verfahren liegt lediglich eine randomisierte Studie vor. In dieser Untersuchung wurden 50- bis 60-jährige Personen einmalig einer *Sigmoidoskopie* zugeführt, was in einer Senkung der Dickdarmkrebs-Sterblichkeit resultierte (der Unterschied zur Kontrollgruppe war aber nicht signifikant). Zusätzlich existieren mehrere unkontrollierte Studien, deren Ergebnisse ebenfalls annehmen lassen, dass ein endoskopisches Screening die Dickdarmkrebs-Sterblichkeit vermindert. Ob man der *Sigmoidoskopie* oder *Koloskopie* den Vorzug geben soll, ist nicht entschieden: die Sigmoidoskopie ist technisch einfacher und erfordert keine Sedation, erlaubt aber nur eine Kontrolle des Rektums und distalen Kolons; die Koloskopie ist aussagekräftiger, bedarf jedoch einer aufwändigeren Vorbereitung und kostet mehr. Hauptgefahren bei der Endoskopie sind Perforationen und Blutungen, wobei das Risiko als relativ gering einzustufen ist.

Die *Doppelkontrast-Untersuchung mit Barium* wird als obsolet betrachtet und hat höchstens noch Bedeutung, wenn sich eine endoskopische Untersuchung als nicht durchführbar erweist.

Neue Verfahren, die sich noch in der Erprobung befinden, sind einerseits die *CT-Kolographie* (dreidimensionale Darstellung des Kolons mit CT), andererseits das *molekulare Screening*, bei dem im Stuhl nach tumorspezifischen DNS-Sequenzen gesucht wird.

Da schlüssige Argumente vorliegen, dass sich mit einem Screening die Dickdarmkrebs-Sterblichkeit senken lässt, wird es für die Allgemeinbevölkerung ab 50 Jahren empfohlen. In der Schweiz wird es bis heute offiziell nicht durch die obligatorische Krankenversicherung vergütet. Die drei Screening-Methoden, die im Vordergrund stehen, sind die Suche nach okkultem Blut in jährlichem, die Sigmoidoskopie in 5-jährlichem oder die Koloskopie in 10-jährlichem Abstand. (Die Sigmoidoskopie kann auch, um die Sensitivität zu verbessern, mit der Suche nach okkultem Blut kombiniert werden.)

Jede Methode hat ihre Vor- und Nachteile, so dass individuell zu entscheiden ist, welche bevorzugt wird. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Tests, die anhand von Stuhlproben durchgeführt werden, nur fortgeschrittene Adenome und Karzinome nachweisen können, während invasive oder bildgebende Verfahren Tumoren früher erkennbar machen. Von gastroenterologischen Fachleuten wird die Koloskopie momentan klar favorisiert. Bei Personen mit erhöhtem Karzinom-Risiko ergeben sich entsprechend strengere Screening-Kriterien.³⁻⁵

Chirurgische Behandlung

Die Operation bildet die Grundlage bei der Behandlung des Kolorektalkarzinoms. Die Resektion orientiert sich an der Gefässversorgung und am Lymphabfluss. Zudem sollen möglichst viele regionäre Lymphknoten entfernt werden (idealerweise mindestens ein Dutzend Lymphknoten, die pathologisch untersucht werden können). Die anatomischen Verhältnisse im Rektum erfordern spezielle Operationsmethoden. Es ist heute in vielen Fällen möglich – unter Einbezug einer adjuvanten Radio- und Chemotherapie –, sphinktererhaltend zu operieren. Auch hat sich das Konzept der *totalen mesorektalen Exzision* durchgesetzt, von der man sich ein vermindertes Risiko eines Lokalrezidivs verspricht.¹

Unter gewissen Voraussetzungen kann die Operation *laparoskopisch* durchgeführt werden, was in randomisierten Studien hinsichtlich Rezidiv- und Überlebensrate zu vergleichbaren Ergebnissen geführt hat wie ein konventioneller Eingriff und unter chirurgischen Fachleuten als akzeptierte Methode gilt.⁶

Adjuvante Chemotherapie

Ein Grund für Karzinomrezidive bzw. manifeste Metastasen sind vermutlich Mikrometastasen, die nach der Operation zurückbleiben. Deshalb wird eine adjuvante Chemotherapie vorgeschlagen, wenn das Rezidivrisiko als bedeutsam eingestuft wird. Der Nutzen der adjuvanten Chemotherapie ist gut dokumentiert bei Tumoren mit Befall der regionären Lymphknoten (Stadium III): hier verbessert eine adjuvante Chemotherapie die 5-Jahres-Heilungsrate um einen Absolutwert von 10 bis 15%. Bei Tumoren im Stadium II ist der Nutzen der adjuvanten Chemotherapie nur für das Rektumkarzinom belegt; beim Kolonkarzinom sind die Daten weniger klar, weshalb eine adjuvante Chemotherapie nur in Fällen mit einer schlechteren Prognose (T₄- oder histologisch undifferenzierte Tumoren u.a.) erwogen werden sollte.⁷

Fluorouracil

Fluorouracil (5-Fluorouracil, 5-FU) war die erste Substanz, die bei der adjuvanten Chemotherapie des Kolorektalkarzinoms verwendet wurde. Eine signifikante Verbesserung der Prognose erzielte man aber erst, indem man Fluorouracil zusammen mit anderen Substanzen verabreichte. Zum Standard entwickelte sich die Kombination von Fluorouracil und *Leucovorin* (Calciumfolinat), das die hemmende Wirkung von Fluorouracil auf die Thymidilatsynthase verstärkt.^{8,9} Diese Kombination kann nach verschiedenen Schemata, die sich vor allem in ihrer Verträglichkeit unterscheiden, verabreicht werden.

Neuere Zytostatika

Unterdessen stehen auch andere Zytostatika zur Verfügung, die für die adjuvante Behandlung allerdings erst beim Kolon- und nicht beim Rektumkarzinom geprüft und zugelassen sind.

Capecitabin (Xeloda®) gehört – als ein oral verabreichbares «Prodrug», das zu Fluorouracil umgewandelt wird – ebenfalls zu den Fluoropyrimidinen. Gemäss einer grossen randomisierten Studie vermag es das krankheitsfreie Überleben beim Kolonkarzinom mindestens so gut zu verbessern wie Fluorouracil/Leucovorin.¹⁰ Die Nebenwirkungen von Capecitabin sind ähnlich wie bei Fluorouracil, wobei die schwerwiegenden mit Ausnahme des Hand-Fuss-Syndroms (palmar-plantare Erythrodysesthesie) unter Capecitabin offenbar weniger häufig auftreten.

Oxaliplatin (Eloxatin®) zeichnet sich als einziges unter den Platinderivaten über eine Aktivität gegenüber dem Kolonkarzinom aus. Der Nutzen von Oxaliplatin wurde in zwei Studien untersucht, die insgesamt über 4500 Personen mit einem Kolonkarzinom im Stadium II oder III umfassten. In beiden Studien liess sich die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens um etwa weitere 5% (Absolutwert) verbessern, indem man die Kombination von Fluorouracil/Leucovorin mit Oxaliplatin erweiterte.^{11,12} Fast alle mit Oxaliplatin Behandelten sind von einer *peripheren Neuropathie* betroffen, die sich meistens zurückbildet, vor allem mit kumulierender Dosis aber auch einen chronischen Verlauf nehmen kann.

Irinotecan (Campto®), ein Topoisomerase-Hemmer, hat sich bei der adjuvanten Therapie – im Gegensatz zur Behandlung beim metastasierenden Kolorektalkarzinom (siehe unten) – nicht durchsetzen können.¹³

Radiotherapie

Eine postoperative, adjuvante Radiotherapie bildete sich in den 1990er-Jahren beim *Rektalkarzinom* im Stadium II oder III zur Norm heran, nachdem sich gezeigt hatte, dass das Risiko eines Lokalrezidivs gesenkt werden kann; wahrscheinlich verbessert sich auch die Überlebenschance. Die Bestrahlung wird in der Regel mit einer Chemotherapie verbunden. Die Radiotherapie kann auch präoperativ durchgeführt werden (neoadjuvant), was die Aussicht auf eine sphinktererhaltende Operation zu verbessern und weniger Nebenwirkungen (Diarrhoe) zu verursachen scheint.¹⁴

Behandlung bei Metastasierung

Beim metastasierenden Kolorektalkarzinom ist eine Heilung nur möglich, wenn die Metastasen isoliert sind (z.B. Leber oder Lunge), wobei sich das Ziel – die kurative Resektion der Metastasen – manchmal auch über eine neoadjuvante, präoperative Chemotherapie erreichen lässt. Sind die Metastasen zu ausgedehnt, kann mit einer palliativen Chemotherapie versucht werden, über eine Symptomlinderung die Lebensqualität zu heben und das Überleben zu verlängern. Meistens wird die Chemotherapie systemisch durchgeführt; die intraarterielle Chemotherapie bei Lebermetastasen hat heute an Bedeutung verloren. Für Lebermetastasen, die chirurgisch nicht entfernbar sind, existieren jedoch als Alternative lokale ablative Techniken wie die Radiofrequenzablation, Kryotherapie oder die Behandlung mit radioaktiven Mikrosphären.

Zytostatika

Bei der palliativen Chemotherapie ist das Bild in Bezug auf die Zytostatika ähnlich wie bei der adjuvanten. Basismedikament ist *Fluorouracil*, mit dem sich die mediane Überlebenszeit von 8 auf fast 12 Monate verlängern lässt – ein Effekt, der vor allem durch die Zugabe von *Leucovorin* erreicht wurde.^{15,16}

Eine weitere Überlebenszeit-Verlängerung ergibt sich, wenn Fluorouracil/Leucovorin mit *Oxaliplatin* oder *Irinotecan* kom-

biniert werden. Oxaliplatin und Irinotecan gelten hier als gleichwertig, so dass die Wahl auch davon abhängt, welche der dosislimitierenden Nebenwirkung eher in Kauf genommen werden kann (Neuropathie bei Oxaliplatin, Diarrhoe bei Irinotecan).¹⁷ Noch besser ist die Wirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, wenn man sowohl Oxaliplatin wie Irinotecan verabreicht,¹⁸ was auch sequentiell möglich ist.¹⁹

Capecitabin dürfte ebenso beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom eine Alternative zu Fluorouracil/Leucovorin sein, entweder als Monotherapie oder in Verbindung mit Oxaliplatin oder Irinotecan.²⁰

Monoklonale Antikörper

Als neue Substanzen beim metastasierenden Kolorektalkarzinom haben monoklonale Antikörper Einzug gehalten.

Bevacizumab (Avastin®) blockiert den «vascular endothelial growth factor» (VEGF), der in Tumorzellen verstärkt exprimiert wird und die Gefässneubildung fördert. In zwei Studien wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab beim metastasierenden Kolorektalkarzinom untersucht: 813 Personen, bei denen eine Chemotherapie mit Fluorouracil, Leucovorin und Irinotecan durchgeführt wurde, erhielten zusätzlich Bevacizumab oder Placebo. Durch Bevacizumab liess sich die mediane Überlebenszeit von 15,6 auf 20,3 Monate verlängern.²¹ Bei 829 Patienten und Patientinnen, die nach einer ersten Chemotherapie mit Irinotecan und einem Fluoropyrimidin einen Rückfall erlitten hatten, wurde – auf drei Gruppen verteilt – eine zweite Chemotherapie durchgeführt: in der ersten verabreichte man Fluorouracil/Leucovorin und Oxaliplatin, in der zweiten zusätzlich Bevacizumab und in der dritten Bevacizumab als einzige Substanz. Die mediane Überlebenszeit war unter der Viererkombination mit Fluorouracil/Leucovorin, Oxaliplatin und Bevacizumab um 2 bis 3 Monate länger als in den beiden anderen Gruppen.²² Nebenwirkungen von Bevacizumab sind Hypertonie, Proteinurie, seltener Blutungen, arterielle Thromboembolien, Wundheilungsstörungen, Perforationen im Magen-Darm-Trakt oder des Nasenseptums und eine reversible posteriore Leukenzephalopathie.

Mit *Cetuximab* (Erbix®), einem gegen den «epidermal growth factor receptor» (EGFR) gerichteten Antikörper, verlängerte sich bei Tumoren, bei denen eine Chemotherapie mit einem Fluoropyrimidin, Irinotecan oder Oxaliplatin nicht mehr wirkte, die mediane Überlebenszeit um 1,5 bis 2 Monate.²³ Allerdings wirkt Cetuximab nicht bei Tumoren, bei denen eine Mutation des Onkogens K-ras vorliegt. Als typische Nebenwirkungen von Cetuximab treten Hautreaktionen (Ausschläge, Akne-artige Veränderungen) und Durchfälle auf.

Nachsorge

Nach einer kurativen Behandlung eines Kolorektalkarzinoms wird zu einer regelmässigen Nachkontrolle geraten, um einen Rückfall, eine Metastasierung oder ein metachrones Karzinom so früh wie möglich aufzudecken. Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung stehen dazu Laboranalysen wie die CEA-Bestimmung (die allerdings nur aussagekräftig ist, wenn der Wert präoperativ erhöht war), Endoskopie und radiologische Verfahren (Computertomographie u.a.) zur Verfügung. Wie Metaanalysen gezeigt haben – die aktuellste im Jahr 2007 veröffentlicht –,²⁴ ist die 5-Jahres-Überlebensrate umso besser, je intensiver ein Nachsorge-Programm betrieben wird. Freilich ist es bislang nicht gelungen, zu spezifizieren, welches die bes-

te Kombination von Untersuchungen ist und in welchen zeitlichen Abläufen sie stattzufinden haben. Für die Schweiz schlagen die involvierten Fachleute folgendes Nachsorge-Programm vor, das bei allen Personen mit kurativ operiertem Kolorektalkarzinom im Stadium II und III während 5 Jahren durchgeführt werden soll: Die Basis bilden die klinische Untersuchung und die CEA-Bestimmung (im ersten Jahr vierteljährlich, im zweiten und dritten halbjährlich sowie im vierten und fünften jährlich). Dies soll ergänzt werden durch eine jährliche Computertomographie von Thorax und Abdomen (plus kleines Becken beim Rektumkarzinom), wobei als – wahrscheinlich nicht ganz gleichwertige – Alternative die Kombination von Lebersonographie und Thoraxröntgenbild in Frage kommt. Ferner soll nach drei Monaten, nach einem und nach vier Jahren eine Koloskopie stattfinden. Beim Rektumkarzinom kommen Sigmoidoskopie oder transrektale Sonographie (während der ersten beiden Jahre halbjährlich) hinzu.²⁵

Chemoprävention

Eine regelmässige und jahrelange Einnahme von Acetylsalicylsäure und anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern scheint das Risiko von kolorektalen Adenomen und Karzinomen zu vermindern. Der Effekt ist vermutlich dosisabhängig; Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung, wie sie für die kardiovaskuläre Prophylaxe verschrieben wird, lässt keinen Schutz erwarten. Die Daten stammen allerdings mehrheitlich von Beobachtungs- und nicht von kontrollierten Studien.^{26,27} Auch sind die möglichen gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen einer solchen medikamentösen Prophylaxe in Betracht zu ziehen, weshalb sie bislang nicht propagiert wird. Gleicherweise wird die Kalzium-Supplementierung, der womöglich ebenfalls eine präventive Wirkung zukommt, nicht als Allgemeinmassnahme empfohlen, weil zu wenig klare Daten vorhanden sind.²⁸

Schlussfolgerungen

Die Inzidenz und die Mortalität des Kolorektalkarzinoms, einem der allerhäufigsten bösartigen Tumoren, lassen sich durch ein Screening vermindern; der Aufwand, um damit einen Todesfall zu verhindern, ist allerdings nicht zu unterschätzen.

Im Stadium III wird bei allen Tumoren neben der Operation zu einer adjuvanten Chemotherapie geraten, im Stadium II nur bei Kolonkarzinomen mit besonders ungünstiger Prognose und bei Rektumkarzinomen. Als weitere (neo-)adjuvante Behandlung gehört beim Rektumkarzinom die Radiotherapie dazu. Folgendes Zahlenbeispiel – sich auf das Kolonkarzinom im Stadium III beziehend – veranschaulicht den Stellenwert einzelner Behandlungen in ihrer Grössenordnung: Etwa 50% dieser Patienten und Patientinnen werden allein durch die Operation geheilt (und brauchen theoretisch keine adjuvante Chemotherapie), zusätzliche 15% profitieren von einer Chemotherapie mit Fluorouracil/Leucovorin und weiteren 7% hilft die Erweiterung zur Dreierkombination mit Oxaliplatin.²⁹

Beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom können sowohl die chirurgische oder sonstige gezielte Behandlung begrenzter Metastasen als auch die Chemotherapie zu einer manchmal beachtlichen Lebensverlängerung beitragen.

Die durch neue Medikamente verbesserte Prognose muss indessen zum Teil über verstärkte Nebenwirkungen eingehandelt werden, was es besonders in Palliativsituationen abzuwägen gilt. Ein weiteres Problem sind die immensen Kosten, die durch die neuen Medikamente hervorgerufen werden und auch Onko-

logen offene Kritik an der Industrie formulieren lassen.³⁰ Umso mehr ist anzustreben, dass man Patienten und Patientinnen identifizieren kann, die auf gewisse Behandlungen schlecht ansprechen.

Hinweis

Zu diesem Text finden Sie auf unserer Website einen ergänzenden Kommentar von U. Marbet.

Literatur

- 1 Weitz J et al. Lancet 2005; 365: 153-65
- 2 Cappell MS. Gastroenterol Clin North Am 2008; 37: 1-24
- 3 Truniger K, Sendi P. Schweiz Med Forum 2005; 5: 773-80
- 4 Weinberg DS. Ann Intern Med 2008; 148: ITC2-1-ITC2-16
- 5 Levin B et al. CA Cancer J Clin 2008; 58: 130-60
- 6 Kuhry E et al. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD003432
- 7 <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Gastrointestinal/05.Colon/Management/Curative.htm>
- 8 QUASAR Collaborative Group. Lancet 2000; 355: 1588-96
- 9 Haller DG et al. J Clin Oncol 2005; 23: 8671-8
- 10 Twelves C et al. N Engl J Med 2005; 352: 2696-704
- 11 André T et al. N Engl J Med 2004; 350: 2343-51
- 12 Kuebler JP et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2198-204
- 13 Saltz LB et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3456-61
- 14 Sauer R et al. N Engl J Med 2004; 351:1731-40
- 15 Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ 2000; 321: 531-5
- 16 The Meta-Analysis Group in Cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 3766-75
- 17 Hind D et al. Health Technol Assess 2008; 12 (15): 1-182
- 18 Falcone A et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1670-6
- 19 Koopman M et al. Lancet 2007; 370: 135-42
- 20 Field K, Lipton L. World J Gastroenterol 2007; 13: 3806-15
- 21 Hurwitz H et al. N Engl J Med 2004; 350: 2335-42
- 22 Giantonio BJ et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1539-44
- 23 Tappenden P et al. Health Technol Assess 2007; 11: 1-128
- 24 Jeffery M et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD002200
- 25 Cribblez D. Schweiz Med Forum 2007; 7: 994-9
- 26 Dubé C et al. Ann Intern Med 2007; 146: 365-75
- 27 Rostom A et al. Ann Intern Med 2007; 146: 376-89
- 28 Weingarten MA et al. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD003548
- 29 Douillard JY, Bennouna J. Ann Oncol 2005; 16: 1853-4
- 30 Pestalozzi B. Schweiz Med Forum 2006; 6: 517-8

Review dieser Nummer:

Prof. Dr. M. Bomer, Institut für Medizinische Onkologie, Inselspital, CH-3010 Bern
Prof. Dr. P. Buchmann, Chirurgische Klinik, Stadtspital Waid, CH-8037 Zürich
Dr. D. Cribblez, Gastroenterologie, Kantonsspital, CH-6000 Luzern 16
Prof. Dr. R. Hermann, Abteilung für Onkologie, Universitätsspital, CH-4031 Basel
Prof. Dr. U. Marbet, Medizinische Klinik, Kantonsspital Uri, CH-6460 Altdorf
Dr. U. Strelbel, Onkologie, Spital, CH-8708 Männedorf

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etsel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etsel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 30 (2008, 20 Nummern): 102 Franken
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877
Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2008 Infomed Wil. All rights reserved.