

# Chirurgische Therapie von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom



Bericht vom 31. Dezember 2012

*Expertenrat Swiss Medical Board:*

- Nikola Biller-Andorno, Prof. Dr. med. Dr. phil., ordentl. Professorin für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich
- Eva Cignacco, Dr. (PhD, Nursing Sciences), dipl. Hebamme, Institut für Pflegewissenschaft, Universität Basel
- Stefan Felder, Prof. Dr. rer. pol., Extraordinarius für Health Economics, Universität Basel
- Peter Jüni, Prof. Dr. med., Professor in klinischer Epidemiologie, Universität Bern
- Peter Meier-Abt, Prof. Dr. med., em. Professor für klinische Pharmakologie & Toxikologie, Präsident Schweiz. Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)
- Urs Metzger, Prof. Dr. med. Dr. h.c., em. Chefarzt Chirurgie, Zürich
- Brigitte Tag, Prof. Dr. iur. utr., ordentl. Professorin für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht, Universität Zürich

*Geschäftsstelle Swiss Medical Board:*

- Max Baumann, Prof. Dr. iur, RA, Institut Dialog Ethik
- Ruth Baumann-Hölzle, Dr. theol., Institut Dialog Ethik
- Hans Bohnenblust, Dipl. Ing. ETH, M.S. MIT, Ernst Basler + Partner
- Renato L. Galeazzi, Prof. Dr. med., Institut Dialog Ethik
- Andreas U. Gerber, Prof. Dr. med., Institut Dialog Ethik
- Patrik Hitz, Dipl. Ing. ETH, NDS MiG, Ernst Basler + Partner
- Danielle Stettbacher, Sozialwissenschaftlerin M.A., Ernst Basler + Partner
- Christian Weber, Dr. med., MPH, Ernst Basler + Partner

## **Impressum**

Swiss Medical Board  
Geschäftsstelle  
Zollikerstrasse 65  
8702 Zollikon

[info@medical-board.ch](mailto:info@medical-board.ch)

[www.swissmedicalboard.ch](http://www.swissmedicalboard.ch)

---

## Kurzfassung

Unter dem Begriff "kolorektales Karzinom (KRK)" werden die Krebserkrankungen des Dickdarmes (Kolon), des Mastdarmes (Rektum), des Anus und des Analkanals zusammengefasst. In der Schweiz erkranken jedes Jahr ca. 4'000 Personen an einem KRK. Betroffen ist vor allem die Population der über 70-Jährigen (Anteil 56.4%) und jene der 50-69-Jährigen (Anteil 37.3%). Mit ca. 1'600 Todesfällen pro Jahr ist das KRK eine der häufigsten Krebstodesursachen in der Schweiz.

Im vorliegenden Bericht des Swiss Medical Board wird die Frage bearbeitet, ob eine chirurgische Entfernung von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms im Vergleich zu anderen Therapieverfahren für die betroffenen Patientinnen und Patienten mit einem relevanten Vorteil bezüglich Überlebensdauer und Lebensqualität verbunden ist. Hierbei werden auch die potenziell negativen Wirkungen der unterschiedlichen Therapieverfahren und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis betrachtet.

Auf Basis der bestehenden Literatur kann gefolgert werden, dass eine chirurgische Resektion von Lebermetastasen zu empfehlen ist, wenn gewisse Kriterien erfüllt sind ("primär resektable Lebermetastasen"). Sind die Kriterien der Resektabilität nicht erfüllt, besteht die Möglichkeit, in einigen Fällen diese Kriterien mit einer vorangehenden "Konversionstherapie" doch noch zu erfüllen. Das Swiss Medical Board würdigt diesen therapeutischen Ansatz der "sekundären Lebermetastasenresektion nach Konversionstherapie" als eine vielversprechende Methode, die es weiter zu verfolgen gilt. Aber auch wenn erste Studien durchaus ermutigende Ergebnisse zeigen, ist eine abschliessende Beurteilung dieser Therapieformen und der erfolgversprechenden Indikatoren noch nicht möglich und wäre verfrüht.

Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Untersuchung führen zu folgenden Empfehlungen:

- **Eine chirurgische Therapie von primär resektablen Lebermetastasen unter Einhaltung der relevanten Kriterien der Resektabilität ist unumstritten und soll durchgeführt werden, wenn von Seiten des Patienten ein "informed consent" besteht.**
- **Chirurgische Therapien von sekundär resektablen Lebermetastasen nach Konversionstherapie sind komplexe, hochspezialisierte Leistungen. Sie wurden durch das Beschlussorgan der interkantonalen Vereinbarung zur hochspezialisierten Medizin (IVHSM) den hochspezialisierten Leistungen zugewiesen; ein verbindlicher Planungs- und Zuteilungsentscheid liegt noch nicht vor. Derartige Eingriffe sollen nur in spezialisierten Zentren, die eine Mindestfallzahl ausweisen können, durchgeführt werden. In diesen Fällen hat der Operateur seiner Aufklärungspflicht mit besonderer Sorgfalt nachzukommen. Es ist eine Schweiz weit einheitliche Kostenregelung anzustreben.**

- **Bei jedem Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms muss eine sorgfältige Diagnostik und Abklärung hinsichtlich einer möglichen Resektabilität erfolgen. Patienten, welche die Indikation für eine solche Behandlung erfüllen, sollen durch ein interdisziplinäres Tumorboard beurteilt werden.**
- **Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms, die nicht rein palliativ behandelt werden, sind verpflichtend in einem zentralen Register zu erfassen; dieses ist periodisch auszuwerten und zu veröffentlichen, um schnellstmöglich die Patientengruppen identifizieren zu können, die von einem operativen Eingriff profitieren können.**

## Abrégé

Le terme "cancer (ou carcinome) colorectal (CCR)" englobe les cancers du gros intestin (côlon), du rectum, de l'anus et du canal anal. Chaque année, en Suisse, environ 4'000 personnes sont atteintes d'un cancer colorectal. Ce dernier touche surtout les sujets de plus de 70 ans (56.4 % de cette tranche d'âge) et les personnes âgées de 50 à 69 ans (37.3 % de cette tranche d'âge). Avec quelque 1'600 décès par an, le CCR est l'une des principales causes de décès par cancer en Suisse.

Le présent rapport du Swiss Medical Board se penche sur la question de savoir si une résection chirurgicale des métastases hépatiques d'un cancer colorectal offre aux patients concernés un avantage appréciable en termes de survie et de qualité de vie par rapport à d'autres procédés thérapeutiques. Sont également examinés les effets négatifs potentiels des différents procédés thérapeutiques et le rapport coût-efficacité.

Sur la base de la littérature existante, on peut conclure qu'une résection chirurgicale des métastases hépatiques est à conseiller si certains critères sont remplis ("métastases résécables d'emblée"). Si les critères de résécabilité ne sont pas remplis, il est encore possible, dans certains cas, de les atteindre secondairement en effectuant au préalable un traitement de réduction tumorale. Le Swiss Medical Board reconnaît cette approche thérapeutique de la "résection secondaire des métastases hépatiques initialement non résécables" comme une méthode prometteuse qu'il convient de poursuivre. Même si les premiers résultats se montrent tout à fait encourageants, il n'est pas encore possible, et serait prématuré, de tirer des conclusions de ces formes de thérapie et des indicateurs prometteurs.

Les connaissances tirées de la présente analyse conduisent aux recommandations suivantes.

- **La prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques résécables d'emblée dans le respect des critères pertinents de résécabilité est incontestée et doit être réalisée lorsqu'il existe un consentement éclairé du patient.**
- **La prise en charge chirurgicale secondaire des métastases hépatiques résécables après réduction tumorale est une prestation complexe et hautement spécialisée. Ces interventions sont considérées comme des prestations hautement spécialisées par l'Organe de décision de la Convention intercantonale relative à la médecine hautement spécialisée (CIMHS); la désignation définitive des centres compétents n'est pas encore faite. De telles prestations ne doivent être réalisées que dans des centres spécialisés pouvant faire état d'un nombre minimum d'interventions. Dans de tels cas, le chirurgien doit rigoureusement respecter son devoir d'information. On doit viser à un règlement des dépenses uniforme dans toute la Suisse.**
- **Pour chaque patient atteint de métastases hépatiques d'un cancer colorectal, un diagnostic soigneux et une information sur une résécabilité possible doivent être**

**établis. Les patients pour lesquels est posée l'indication d'un tel traitement doivent être évalués par un "tumor board" interdisciplinaire.**

- **Les patients atteints de métastases hépatiques d'un cancer colorectal qui ne suivent pas un traitement purement palliatif doivent être obligatoirement recensés dans un registre central; ce registre doit être périodiquement évalué et publié pour que l'on puisse identifier le plus rapidement possible les groupes de patients pouvant bénéficier d'une intervention chirurgicale.**

## Summary

The term "colorectal carcinoma (CRC)" is a collective expression for cancer of the large intestine (colon), the rectum, the anus, and the anal canal. In Switzerland some 4,000 people fall ill with CRC every year. The over 70s age group (56.4% of this group) and the 50-69 age group (37.3% of this group) are particularly at risk. With an incidence of about 1,600 deaths per annum, CRC is one of the most frequent causes of deaths due to cancer in Switzerland.

In this report by the Swiss Medical Board, the question is addressed of whether the surgical removal of liver metastases of a colorectal carcinoma is relatively advantageous with regard to survival time and quality of life when compared with other therapeutic procedures for the affected patients. In this context, the potentially negative effects of the various different therapeutic procedures and the cost-effectiveness ratio will also be taken into account.

On the basis of the existing literature, it can be concluded that a surgical resection of liver metastases is to be recommended when certain criteria are fulfilled (primary resectable metastases). Where the criteria for resectability are not fulfilled, there is the possibility in some cases of still achieving them by way of preceding "conversion therapy". The Swiss Medical Board has assessed this therapeutic approach of "secondary liver metastases resection after conversion therapy" as a highly promising method, which is worth pursuing. Even if initial results show entirely encouraging indications, a conclusive evaluation of these forms of treatment and of the promising indicators is not yet possible and would be premature.

The findings from the present investigation lead to the following recommendations:

- **The surgical treatment of primary resectable liver metastases, whilst maintaining the relevant criteria of respectability, is not disputed and should be carried out where informed consent has been provided by the patient.**
- **Surgical treatment of resectable liver metastases secondary to conversion therapy are complex, highly specialized services. They were assigned by the decision-making body of intercantonal agreement on highly specialized medicine (IVHSM) to the highly specialized services, but a binding planning and allocation decision is not yet available. These procedures should only be conducted at specialised centres which can demonstrate a minimum number of cases treated. In these cases the surgeon must take particular care in carrying out his duty to explain to the patient. A nationwide uniform ruling regarding costs needs to be agreed upon.**
- **Every patient with liver metastases of a colorectal carcinoma must undergo careful diagnostic assessment and be provided with clarification with regard to possible resectability. Patients who fulfil the indication for such treatment should be assessed by an inter-disciplinary tumour board.**
- **Patients with liver metastases of a colorectal carcinoma, which are unsuitable for palliative treatment, must be listed in a central register. This is to be evaluated and**

**published periodically, in order to be able to identify as quickly as possible those patient groups that could benefit from a surgical intervention.**

## Vorwort

Das Swiss Medical Board analysiert und beurteilt diagnostische Verfahren und therapeutische Interventionen aus der Sicht der Medizin, der Ökonomie, der Ethik und des Rechts. Dabei geht es im Kern um die Beurteilung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses medizinischer Leistungen, die über die obligatorische Krankenpflegeversicherung finanziert werden. Daraus werden Empfehlungen zuhanden der politischen Entscheidungsträger und der Leistungserbringer formuliert. Angestrebt wird der optimale Einsatz der verfügbaren Mittel. Für eine Erläuterung der Prämissen und des methodischen Ansatzes wird auf den Bericht "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz (Stand vom 30. April 2009)" verwiesen. Dieser kann auf der Webseite des Swiss Medical Board eingesehen werden ([www.swissmedicalboard.ch](http://www.swissmedicalboard.ch)).

Das von Verwaltung, Leistungserbringern und Industrie unabhängige, interdisziplinäre Fachgremium besteht aus dem Expertenrat und dem Team der Geschäftsstelle. Diese erarbeiten die entsprechenden Fachberichte und formulieren Empfehlungen als Entscheidungsgrundlage zuhanden des Trägervers. Themenspezifisch werden externe Fachspezialisten beigezogen. Der Trägervers ist für die Themenwahl und die Umsetzung der Empfehlungen verantwortlich.

Der vorliegende Bericht "Chirurgische Therapie von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom" wurde im Zeitraum von März bis Dezember 2012 erarbeitet. Die Literatursuche und Literaturlauswertung, die inhaltliche Bearbeitung der einzelnen Kapitel sowie die Formulierung des Berichts erfolgten durch das Team der Geschäftsstelle. Die Berichtsentwürfe wurden durch den Expertenrat geprüft und gemeinsam mit dem Team der Geschäftsstelle im Rahmen von vier Workshops des Swiss Medical Board diskutiert. Die Schlussfassung des Berichts mit den Empfehlungen wurde im Dezember 2012 verabschiedet.

Für die Bearbeitung des vorliegenden Berichts wurden auf Vorschlag der FMH folgende Fachspezialisten beigezogen:

- Prof. Dr. med. Markus Borner, Inselspital Bern und Centre Hospitalier Bienne
- Prof. Dr. med. Gian Dorta, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
- Prof. Dr. med. Daniel Candinas, Inselspital Bern

Dies umfasste je ein rund zweistündiges Interview zu den medizinischen Aspekten der Fragestellung durch zwei Vertreter des Teams der Geschäftsstelle sowie eine Stellungnahme insbesondere zum medizinischen Teil des vorliegenden Berichts (Kapitel 1 bis 4). Das Swiss Medical Board dankt den Fachspezialisten für ihre wertvollen Beiträge. Sie waren nicht in die Erstellung der Schlussfassung des Berichts eingebunden. Der Bericht und insbesondere die Empfehlungen wurden durch die Geschäftsstelle und den Expertenrat des Swiss Medical Board erarbeitet und verabschiedet. Sie geben nicht notwendigerweise die Meinung der Fachspezialisten wieder.



# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Ausgangslage.....	1
1.2	Spontanverlauf und Metastasierung des KRK.....	2
1.3	Lebermetastasen des KRK und Grundlagen der Metastasen-Chirurgie .....	4
1.4	Wichtige Definitionen: Primäre und sekundäre Resektabilität, Chemotherapie und weitere Behandlungsarten des mKRK.....	5
1.5	Zusammenfassung der aktuellen Problematik und die Situation in der Schweiz.....	7
1.6	Fragestellung .....	9
1.7	Literatursuche.....	9
2	Medizinische Wirkungen.....	13
2.1	Erwünschte Wirkungen .....	13
2.1.1	Ergebnisse der als relevant beurteilten Studien.....	13
2.1.2	Diskussion .....	18
2.2	Unerwünschte Wirkungen .....	25
2.2.1	Studienergebnisse.....	25
2.2.2	Diskussion .....	26
2.3	Bestimmung der Wirkung in QALY .....	26
2.3.1	Studienergebnisse.....	26
2.3.2	Annahmen und Berechnungen.....	27
2.3.3	Diskussion .....	30
3	Kosten.....	31
4	Gegenüberstellung von Kosten und Wirkung .....	33
4.1	Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis.....	33
4.2	Einfluss auf die Gesundheitskosten.....	34
5	Abwägung der ethischen Aspekte.....	35
5.1	Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen.....	35
5.2	Sozialethische Abwägung.....	37
5.3	Individualethische Abwägung .....	40
6	Abwägung der rechtlichen Aspekte .....	41
6.1	Rechtliche Ausgangslage .....	41
6.1.1	Fallgruppierung .....	41
6.1.2	Stand des Wissens.....	42
6.1.3	Datenlage .....	43
6.2	Rechtsgrundlagen.....	43
6.2.1	Anwendbares Recht .....	43
6.2.2	Empfehlungen der GDK.....	44
6.2.3	Leistungsumschreibung im kantonalen Recht .....	45
6.3	Folgerungen .....	46
6.4	Mögliche Massnahmen aus rechtlicher Sicht .....	48
7	Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen .....	50
7.1	Zusammenfassung und Gesamtwürdigung.....	50
7.2	Empfehlungen .....	55

## **Anhang**

A1 Quellennachweis

A2 Einschätzung der internen Validität der in die Beurteilung eingeschlossenen Studien

# 1 Einleitung

## 1.1 Ausgangslage

Unter dem Begriff "kolorektales Karzinom (KRK)" werden die Krebserkrankungen des Dickdarmes (Kolon), des Mastdarmes (Rektum), des Anus und des Analkanals zusammengefasst (Abbildung 1).

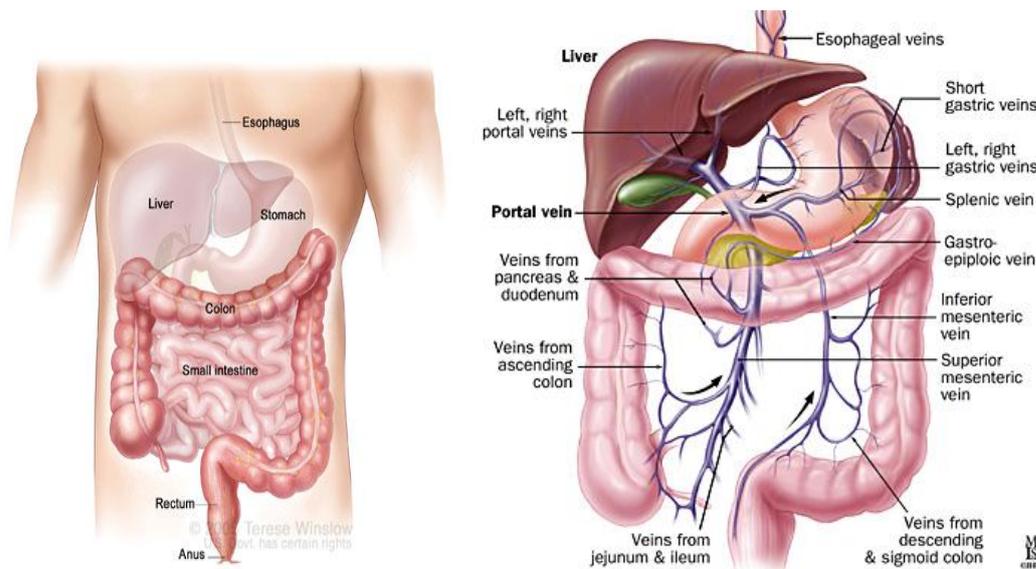


Abbildung 1 (links): Anatomische Lage des Dickdarmes (Kolon) und Mastdarmes (Rektum)<sup>1</sup>  
(rechts): Darstellung des Blutabflusses aus dem Kolon in die Leber<sup>2</sup>

Auf Grund ihrer biologischen Besonderheiten zählen die Krebserkrankungen des Anus und des Analkanals nicht zu den kolorektalen Karzinomen im engeren Sinne; diese werden aber meistens bei der Erfassung von Inzidenz- und Mortalitätsraten mit eingeschlossen.

Beim Auftreten des KRK sind grosse geographische Unterschiede zu beobachten: die höchste Rate an Neuerkrankungen findet sich in Westeuropa, Nordamerika, Australien und Neuseeland, die niedrigste in Süd- und Zentralasien, wobei der Unterschied zwischen den risikoreichen und risikoarmen Gebieten den Faktor 15 erreicht [International Agency for Research on Cancer, 2008]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Verhältnis 1.4 zu 1).

In der Schweiz erkranken jedes Jahr ca. 4'000 Personen an einem KRK. Betroffen ist vor allem die Population der >70-Jährigen (Anteil 56.4%) und jene der 50-69-Jährigen (Anteil 37.3%). Mit ca. 1'600 Todesfällen pro Jahr ist das KRK eine der häufigsten Krebstodesursachen in der Schweiz [Nationales Institut für Krebs epidemiologie und Registrierung, 2011]. Die Schweiz

<sup>1</sup> Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Terese Winslow LLC, Alexandria (VA), USA. [www.teresewinslow.com](http://www.teresewinslow.com)

<sup>2</sup> Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Division of Gastroenterology & Hepatology, Johns Hopkins Medicine, Baltimore, MD, USA

weist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate<sup>3</sup> von 60% eine der besten Überlebensraten in Europa auf [Sant et al., 2009].

Bei der Mehrzahl der betroffenen Patientinnen und Patienten ist die genaue Ursache der Erkrankung unklar, aber die grossen geographischen Unterschiede legen nahe, dass die Ernährungsweise und der Lebensstil eine bedeutende Rolle spielen. Insbesondere eine ballaststoffarme, fettreiche und fleischreiche Ernährung, Rauchen, übermässiger Alkoholkonsum und Übergewicht scheint das Entstehen von KRK zu begünstigen [Chan et al., 2010]. Rund 30% der KRK-Erkrankungen lassen sich mit bestimmten Vorerkrankungen (z.B. Colitis ulcerosa), einer familiären Vorbelastung oder einer genetischen Disposition (z.B. HNPCC, Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer oder Lynch-Syndrom; FAP, familiäre adenomatöse Polyposis) in Verbindung bringen [Jasperson et al., 2010].

Kolorektale Karzinome entstehen aus gutartigen Neubildungen der Schleimhaut des Dickdarms (IEN, intraepitheliale Neoplasien), überwiegend in der Form von sogenannten Adenomen. Allerdings entartet nur ein kleiner Prozentsatz dieser gutartigen Neubildungen auch zu einem bösartigen Karzinom.

Die Symptome des KRK sind unspezifisch und treten oft erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf. Zu den Symptomen zählen rektale Blutungen, dauerhafte Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit. Ein fortgeschrittenes Karzinom kann auch zu einem Darmverschluss oder einer Darmperforation führen. Mit zunehmendem Einwachsen in die Darmwand nehmen auch Risiko und Häufigkeit der Ausbreitung in die umliegenden Lymphknoten und (via Blutbahn) in andere Organe, insbesondere Leber und Lunge zu (sogenannte Fern- respektive Organmetastasen).

## 1.2 Spontanverlauf und Metastasierung des KRK

Die Überlebenschancen von Patientinnen und Patienten mit KRK sind ausserordentlich stark abhängig vom Krankheitsstadium, in welchem der Primärtumor entdeckt und behandelt wird<sup>4</sup> (s. dazu Abbildung 2 und Abbildung 3). Bei Patienten, bei welchen die Diagnose in einem Stadium gestellt wird, in dem es noch zu keiner Invasion ins umliegende Gewebe und zu keiner Fernmetastasierung gekommen ist, beträgt die Heilungschance nach vollständiger chirurgischer Entfernung des Tumors mitsamt dem betroffenen Dickdarmabschnitt über 90%. Nach Ausbreitung des Tumors über die Darmwand hinaus (Abbildung 2) fällt die Heilungsrate abrupt.

---

<sup>3</sup> Berechnete Überlebensraten nach einer therapeutischen Intervention (ausgedrückt als prozentuale Überlebens-Wahrscheinlichkeit der exponierten=behandelten Patienten über 5 (oder 10) Jahre

<sup>4</sup> <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>

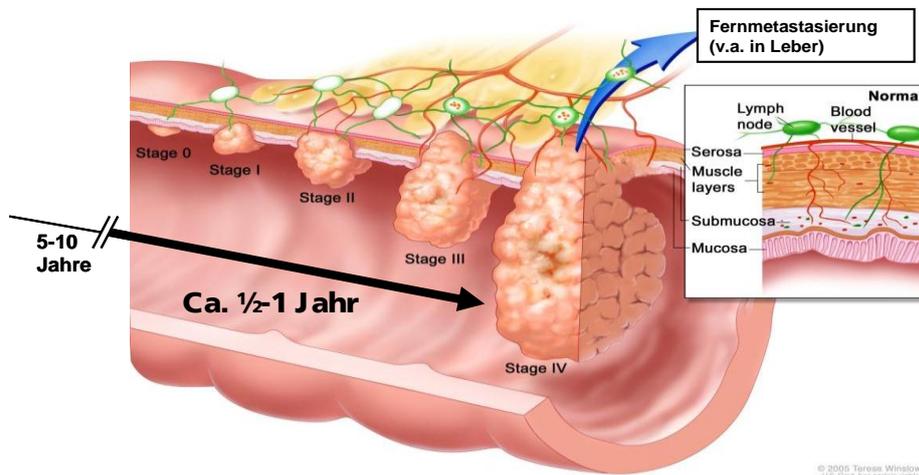
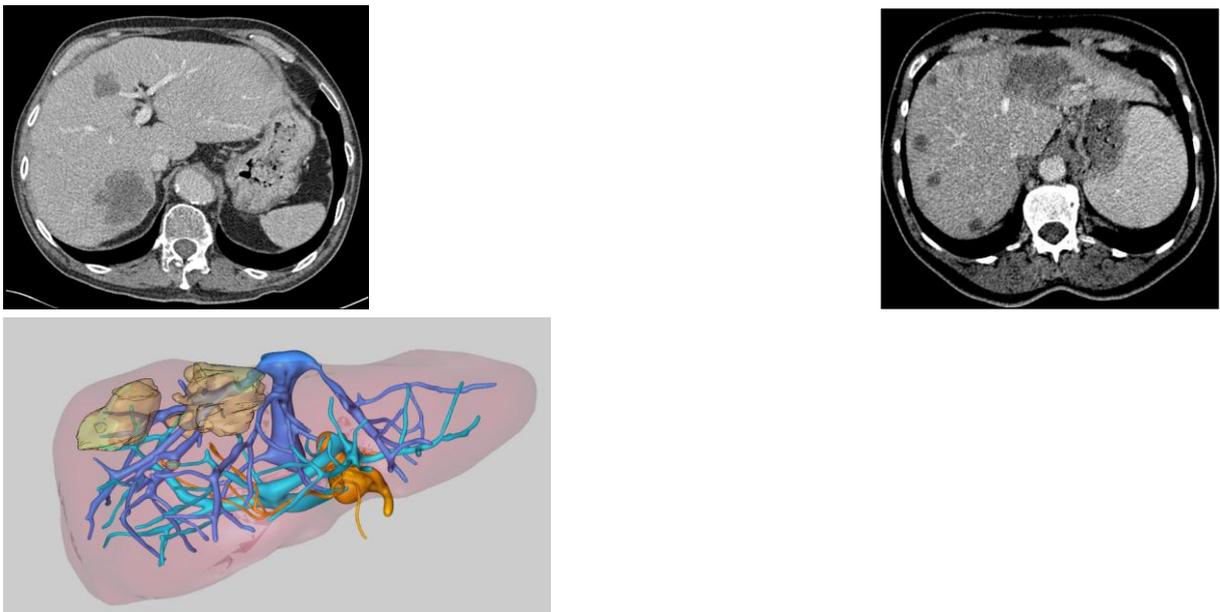


Abbildung 2: Spontanverlauf des KKR nach seiner Erstmanifestation (Stage 0) bis zur Fernmetastasierung via Blutbahn, welche mit zunehmender Häufigkeit ab Stage II auftritt<sup>5</sup>

Neben den benachbarten Lymphknoten des Primärtumors im Darm metastasieren kolorektale Karzinome meist zunächst in die Leber. Die Metastasierung folgt dem hauptsächlichen Blutabfluss (siehe dazu Abbildung 1, rechts). In ca. einem Drittel dieser Fälle ist die Leber das einzig betroffene Organ (siehe Abbildung 3). Teilweise zeigt sich jedoch in Zusatzuntersuchungen oder anlässlich einer Operation, dass die Lymphknoten in der Umgebung der Leber makro- oder mikroskopisch mitbefallen sind. Dabei handelt es sich – unabhängig von der Art der durchgeführten Therapie - um ein prognostisch schlechtes Zeichen.

<sup>5</sup> Abbildung (adaptiert) mit freundlicher Genehmigung der Terese Winslow LLC, Alexandria (VA), USA. [www.teresewinslow.com](http://www.teresewinslow.com)



*Abbildung 3: (a, links) zwei primär resektable Metastasen; (b, Mitte) zahlreiche, als primär nicht resektabel beurteilte Lebermetastasen im Computertomogramm; (c, rechts) präoperativ erstellte Computer-Rekonstruktion (MeVis Medical Solutions, Bremen, Deutschland) mit Darstellung der Metastasen (hellgelb), der Leber-Arterien (orange-rot), der Portalvenen (hellblau) und der Lebervenen (dunkelblau)<sup>6</sup>.*

Bis vor wenigen Jahren betrug die mediane Überlebenszeit<sup>7</sup> von Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom (mKRRK) 11-12 Monate. Dank modernen Kombinations-Chemotherapien hat sich die Überlebenszeit solcher Patienten in etwa verdoppelt. In einer Fallsammlung des National Cancer Institute über sieben Jahre (2001-2007) lagen die 5-Jahres-Überlebenschancen nach Auftreten einer Fernmetastasierung des KRRK bei 11.7%. Dabei waren Patienten mit allen denkbaren Therapien mit eingeschlossen (National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), USA.)<sup>8</sup>

### 1.3 Lebermetastasen des KRRK und Grundlagen der Metastasen-Chirurgie

Isolierte Lebermetastasen des mKRRK werden seit den 1980er-Jahren zunehmend mit unterschiedlichen chirurgischen Verfahren reseziert (chirurgische Metastasen- respektive Leber-resektion). Schon in den ersten publizierten klinischen Verlaufsstudien wurde über ein Überlebensplateau nach Metastasen- respektive Leberresektionschirurgie berichtet. So überlebten

<sup>6</sup> Die Bilder wurden mit freundlicher Genehmigung von Prof. Daniel Candinas, Bern, zur Verfügung gestellt

<sup>7</sup> Zeitpunkt nach dem therapeutischen Eingriff, bei welchem die Hälfte der Patienten verstorben ist. Es handelt sich dabei um eine berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit

<sup>8</sup> [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/results\\_merged/sect\\_06\\_colon\\_rectum.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/results_merged/sect_06_colon_rectum.pdf), letzter Aufruf 22.06.2012

schon von den in den frühen 1980er-Jahren operierten Patientinnen und Patienten bis zu 25% mindestens 5 Jahre, wogegen nicht operierte Patienten kaum je 5 Jahre überlebten. Ein frühes Beispiel dazu stammt aus der Mayo-Clinic ([Wagner et al., 1984]; siehe dazu Abbildung 4).

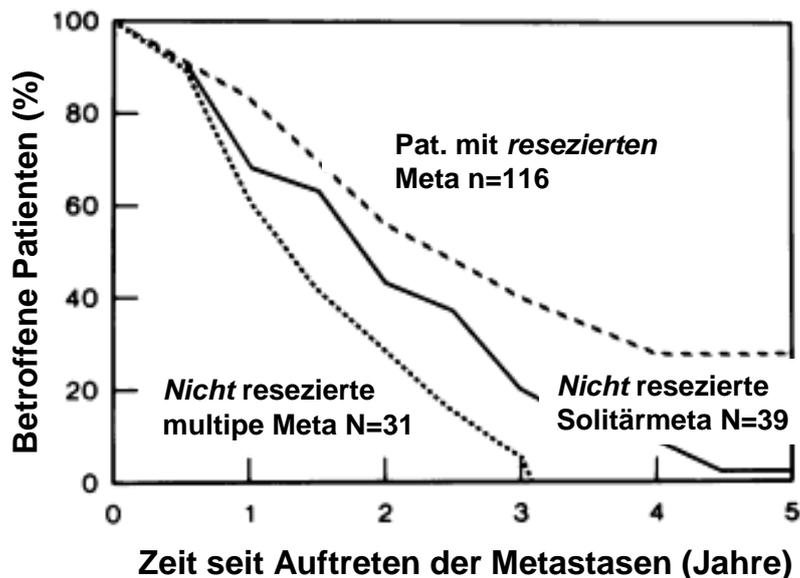


Abbildung 4: Überlebenszeiten nach Resektion von "resektablen" isolierten Lebermetastasen in den 1980er Jahren im Vergleich zu (historischen) konservativ behandelten Patienten mit mKRR. Adaptiert aus Wagner et al. 1984, Mayo Clinic.

Solche Resultate werden bis heute mit keiner anderen Therapie des mKRR erreicht (s. dazu auch den entsprechenden Fachbericht des Swiss Medical Board, April 2009)<sup>9</sup>.

Die Verschiebung der Lebens-Zeitkurve nach rechts (siehe Abbildung 4) und das auch in weiteren Fallserien beobachtete Überlebensplateau ab dem vierten bis fünften Jahr nach Resektion der Lebermetastasen wies schon früh darauf hin, dass Personen einer bestimmten Subgruppe dank der Resektionstherapie geheilt werden können. Damit drängte sich die Frage nach der Resektabilität (und deren Definition) und jene nach den Grenzen der Lebermetastasen-Chirurgie auf.

#### 1.4 Wichtige Definitionen: Primäre und sekundäre Resektabilität, Chemotherapie und weitere Behandlungsarten des mKRR

**Die (chirurgisch-technisch definierte) Resektabilität von Lebermetastasen** wird einerseits durch das Tumolvolumen (Grösse und Zahl der Lebermetastasen), aber auch durch die Art der Verteilung der Metastasen innerhalb des Organs bestimmt und damit durch das Volumen von

<sup>9</sup> [http://www.medical-board.ch/fileadmin/docs/public/mb/Fachberichte/2009\\_05\\_29\\_Bericht\\_Bevacizumab\\_Bericht.pdf](http://www.medical-board.ch/fileadmin/docs/public/mb/Fachberichte/2009_05_29_Bericht_Bevacizumab_Bericht.pdf)

---

postoperativ zurückbleibendem *gesunden* Lebergewebe, ohne welches ein Überleben der Patienten nicht möglich ist. Zusätzlich verfolgt die Lebermetastasen-Chirurgie die sogenannte "R-Null-Regel". Damit ist gemeint, dass kein Tumorgewebe zurückbleiben darf. Die R-Null-Regel kann per definitionem nur eingehalten werden, wenn *keine nachweislichen Lymphknotenmetastasen* vorliegen. Die Problematik liegt dabei in den Grenzen der prä- und intraoperativen Diagnostik. Immer bleibt eine Ungewissheit bezüglich nicht erfasster Mikrometastasen in der Leber selber, aber auch anderswo im Körper (extrahepatische Metastasen), vor allem in den Lymphknoten. Die Resektionstherapie von Lebermetastasen wird deshalb mit einer zusätzlichen systemischen Chemotherapie kombiniert, in der Hoffnung, dass diese diagnostisch nicht erfasste Mikrometastasen eliminiert. Schliesslich ist zu erwähnen, dass es neben der chirurgischen Resektion für die lokale Behandlung von Lebermetastasen weitere Methoden gibt, welche mit unterschiedlicher Häufigkeit nach Ermessen des Operateurs mit der klassischen Metastasenresektions-Chirurgie kombiniert werden<sup>10</sup>.

**Bei der systemischen Chemotherapie** muss unterschieden werden zwischen der **adjuvanten Chemotherapie** (welche erst *nach* erfolgter Metastasenentfernung eingesetzt wird) und der **neo-adjuvanten Chemotherapie**, welche einer solchen *vorausgeht*.

Früher wurde für die systemische Chemotherapie Fluoruracil (5-FU) und Folinsäure eingesetzt. Seit Beginn des 21. Jahrhunderts werden diese Medikamente in der Regel mit Oxaliplatin (sogenanntes FOLFOX-Schema) oder mit Irinotecan (sogenanntes FOLFIRI-Schema), und zum Teil auch mit monoklonalen Antikörpern (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) kombiniert.

Die neo-adjuvante Chemotherapie wird zum Teil auch mit dem Ziel einer "Tumor-Konversion" eingesetzt. Damit ist gemeint, dass mit der präoperativen Tumortherapie (Chemotherapie und allenfalls zusätzliche, in der obgenannten Fussnote 10 erwähnte Methoden) die primär nicht resektablen Lebermetastasen "geschrumpft" werden sollen, um zu einem späteren Zeitpunkt doch operiert werden zu können (**sekundär resektable Lebermetastasen**). In der Folge bezeichnen wir diesen therapeutischen Ansatz summarisch als **sekundäre Resektion nach Konversionstherapie**.

In den letzten Jahren hat sich nicht nur die Therapie des mKRK selber verändert, sondern auch der *Zugang* der betreffenden Patientinnen und Patienten zu den neuen Therapiemethoden. Nach der Erstoperation von Patienten mit KRK (d.h. nach Entfernung des Primärtumors im Darm) werden solche Patienten heute systematisch nachkontrolliert. Ziel dieser Nachkontrollen ist, vor allem Patienten mit einer Metastasierung möglichst früh im Hinblick auf eine aggressive Metastasen-Chirurgie (mit sekundär kurativem Ziel) zu erfassen. Für die Nachkontrolle gibt es unterschiedliche Richtlinien der betreffenden Fachgesellschaften. In der Schweiz hat ein Expertengremium der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie die "Konsensus-

---

<sup>10</sup> Beispiele dazu sind die Injektion von Acetylsäure direkt in die Metastasen, Cryotherapie ("Vereisen" der Metastasen), Chemoembolisierung (Injektion einer gegen die Tumorzellen gerichteten Substanz direkt in die blutzuführenden Gefässe solcher Metastasen), die sogenannte Radiofrequenz- oder Mikrowellen - Ablation (Zerstörung der Tumorherde durch lokale Überhitzung), sowie die Radiotherapie. All diesen Alternativen ist gemeinsam, dass ihre Wirksamkeit nicht oder nur an wenigen Patienten systematisch untersucht wurde.

---

Empfehlungen" [Criblez D., 2004] zur Nachsorge nach kurativ operiertem KRK erarbeitet, doch werden diese nach Auskunft der befragten Fachspezialisten sehr unterschiedlich umgesetzt.

## 1.5 Zusammenfassung der aktuellen Problematik und die Situation in der Schweiz

Für die Schweiz (und damit für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung) präsentiert sich die Metastasen-Chirurgie des mKRK aktuell wie folgt:

- Jährlich werden schätzungsweise 1'700 Patientinnen und Patienten mit Organmetastasen eines KRK diagnostiziert. Bei etwa einem Drittel dieser Patienten (d.h. bei jährlich ca. 500-600 Personen) ist die Metastasierung auf die Leber oder die Lunge beschränkt. Insgesamt können ca. 25% dieser 1'700 Patientinnen und Patienten (ca. 400 Patienten pro Jahr) als primär resektabel gelten (Einhaltung der R-Null-Regel ist möglich).
- Die Metastasen sind zum Teil schon bei der Erstdiagnose eines KRK nachweisbar ("synchrone Metastasen"); in anderen Fällen handelt es sich um (noch) nicht diagnostizierbare Mikrometastasen (sogenannte Tumor-Zell-Cluster), welche erst nach einem sehr variablen Intervall (Monate bis mehrere Jahre) makroskopisch sichtbar respektive diagnostizierbar werden ("Spätmetastasen" oder sogenannte "metachrone Metastasen"). Ob und in welchem Intervall Metastasen auftreten und wie schnell diese wachsen, wird durch unterschiedliche biologische Faktoren des vorliegenden Tumors (und ebenso der betroffenen Patienten) mitbestimmt.
- Der Begriff der "Resektabilität" von Lebermetastasen ist unscharf definiert und wird von unterschiedlichen Autoren unterschiedlich gebraucht. Er hat sich seit den ersten Studien zur Resektionschirurgie in den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts bis heute grundsätzlich verändert und insofern erweitert, als dass zunehmend auch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden als "resektabel" beurteilt werden. Die Unschärfe der Begriffe "resektabel" respektive "nicht resektabel" ist der Hauptgrund für die Heterogenität von publizierten Fallserien. Zudem erschwert die Unschärfe dieser Begriffe ganz ausserordentlich die Analyse von gepoolten Daten in systematischen Reviews. Echte Meta-Analysen sind aus Gründen der Heterogenität schwer möglich. Um unsere Fragestellung systematisch bearbeiten zu können, werden im vorliegenden Bericht unter Berücksichtigung dieser Problematik folgende vier Situationen von Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen unterschieden:
  - Situation 1: Patientinnen und Patienten mit weniger als vier "kleineren" Metastasen, welche sich in der Regel in nur einem Leberlappen befinden und welche einen Resektionsrand in gesundem Lebergewebe von > 1 cm ermöglichen; dabei müssen die hepatischen Lymphknoten grundsätzlich tumorfrei sein. In dieser Situation ist die Einhaltung der R-Null-Regel unbestrittenermassen gewährleistet.
  - Situation 2: Patientinnen und Patienten, bei welchen die Einhaltung der R-Null-Regel fraglich ist. Dabei handelt es sich meist um Patienten mit ausgedehnter Lebermetastasierung (gelegentlich auch mit zusätzlichen Lungenmetastasen), bei denen

---

präoperativ zusätzlich Unsicherheit darüber besteht, ob auch Metastasen in den hepatischen Lymphknoten vorliegen. Bei diesen Patienten wird versucht, die R-Null-Regel mittels einer sekundären Resektion nach Konversionstherapie ("Schrumpfung" der Metastasen mittels einer neo-adjuvanten Chemotherapie und anderen therapeutischen Massnahmen mit Resektion der Metastasen zu einem späteren Zeitpunkt) zu erreichen respektive zu erzwingen. Diese Therapieformen sind insgesamt noch schlecht belegt und der hochspezialisierten Medizin zuzuordnen. Damit rückt eine Gruppe von Patienten (ca. 100 Personen pro Jahr) ins Zentrum des Interesses, welche bis vor einigen Jahren fast ausschliesslich mit systemischer Chemotherapie (Situation 3, s. unten) behandelt wurde. Dabei ist zu beachten, dass die "Neudefinition" der chirurgisch-technischen Resektabilität wenigstens theoretisch die Gefahr beinhaltet, dass das chirurgisch-technisch Machbare die Problematik des Langzeitnutzens für die betreffenden Patienten in den Hintergrund drängt.

- Situation 3: Patientinnen und Patienten, welche aus unterschiedlichen Gründen weder primär noch sekundär nach der R-Null-Regel chirurgisch behandelt werden können oder behandelt werden wollen. Diese Patientengruppe wird heute in aller Regel mit einer palliativen Chemotherapie behandelt (d.h. einer Chemotherapie, die nicht auf eine Heilung abzielt, sondern auf Verlängerung der Überlebenszeit und/oder Verbesserung der Lebensqualität).
- Situation 4: Einige Patientinnen und Patienten, die weder primär noch sekundär nach der R-Null-Regel chirurgisch behandelt werden können oder behandelt werden wollen, erhalten eine rein symptomorientierte Behandlung (z.B. mit Schmerzmitteln), die sogenannte "best supportive care"-Therapie. Diese Patientengruppe ist in der Schweiz sehr klein (in der Regel beschränkt auf Patienten, die keine Einwilligung zur palliativen Chemotherapie geben). Da im Prinzip alle Patienten mit metastasierendem Karzinom neben der tumorspezifischen Therapie auch eine symptomatische Behandlung ("best supportive care") im Sinne einer "Basistherapie" erhalten, wird diese Therapie im vorliegenden Bericht nur ergänzend dargestellt werden.

Insgesamt betrachtet ist die Behandlung und Betreuung von Patientinnen und Patienten mit mKRK in den letzten 20 Jahren eine interdisziplinäre Aufgabe geworden. Diese beginnt mit der systematischen Nachkontrolle der primär am Darmtumor operierten Patienten und einer gezielten Diagnostik. Werden Leber- oder Lungenmetastasen entdeckt, so ist die Therapie solcher Patientinnen und Patienten heute in aller Regel eine Kombinationstherapie von Chirurgie und Chemotherapie. Die zu bearbeitende Fragestellung kann sich somit nicht auf die Metastasen-Chirurgie allein beschränken. Sie muss sich ganzheitlicher mit der chirurgisch/therapeutischen Kombinationstherapie befassen. Die obgenannte Unterteilung in vier unterschiedliche Situationen erfolgt zur besseren Strukturierung der im vorliegenden Bericht zu bearbeitenden Fragestellung. Dabei ist jedoch nicht zu übersehen, dass sich diese sowohl in Fallberichten wie in Review-Arbeiten, letztlich aber auch im klinischen Alltag immer wieder überschneiden.

## 1.6 Fragestellung

Im vorliegenden Bericht wird die Frage bearbeitet, ob eine chirurgische Entfernung von Metastasen eines kolorektalen Karzinoms im Vergleich zu anderen Therapieverfahren für die betroffenen Patientinnen und Patienten mit einem relevanten Vorteil bezüglich Überlebensdauer und Lebensqualität verbunden ist. Hierbei werden auch die potenziell negativen Wirkungen der unterschiedlichen Therapieverfahren und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis betrachtet.

Der Bericht konzentriert sich auf die obgenannten Situationen 2 und 3 (vgl. Kapitel 1.5). Die beiden Situationen 1 (Metastasen-Chirurgie bei unstrittiger Einhaltung der R-Null-Regel) und 4 (Patientinnen und Patienten mit "best supportive care"-Therapie) werden lediglich ergänzend dargestellt.

Grundlage des Beurteilungsverfahrens ist das Dokument "Beurteilung medizinischer Verfahren – Methodischer Ansatz, Stand vom 30. April 2009" des Medical Board.

In einem ersten, deskriptiven Teil werden:

- Daten und Fakten aus systematischen Reviews, Übersichtsarbeiten und grossen Fallserien gesammelt und geprüft,
- die medizinischen Wirkungen (erwünschte und unerwünschte) ermittelt,
- die Kosten ermittelt und
- Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse bestimmt.

Um konkrete Aussagen zu ermöglichen, sind an verschiedenen Stellen auch Annahmen zu treffen.

Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in einem wertenden Teil diskutiert bezüglich

- ethischer Aspekte und
- rechtlicher Aspekte.

Schliesslich wird auf der Basis dieser Erkenntnisse eine Gesamtwürdigung vorgenommen und es werden Empfehlungen zuhanden der Trägerschaft formuliert.

## 1.7 Literatursuche

### **Einschlusskriterien**

Zur Beurteilung der Fragestellung wurde nach randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder Beobachtungsstudien (mit einer Anzahl Patienten  $\geq 400$ ), sowie Meta-Analysen und (systematischen) Reviews gesucht. Die Publikationen wurden eingeschlossen, sofern diese

- mehrere therapeutische Möglichkeiten zur Therapie des mKRR untersuchten und Angaben zur Überlebenszeit (z.B. median survival time, 1-, 5- oder 10-Jahres-Überlebensrate) enthielten;
- In deutscher, englischer oder französischer Sprache als Volltextpublikation erhältlich waren;
- Im oder nach dem Jahr 2005 veröffentlicht wurden.

Referenzlisten der identifizierten Publikationen wurden auf Hinweise zu weiteren Publikationen geprüft.

Folgende Datenbanken wurden für die Suche nach relevanten Publikationen verwendet:

- Cochrane Library
- PubMed / Medline
- EMBASE,

wobei eine Kombination von Suchbegriffen als freier Text, in Titel und Abstract und MeSH-term verwendet wurde<sup>11</sup>.

Die Literatursuche mit der oben genannten Suchstrategie ist bewusst sehr weit gefasst. Sie ergibt damit zahlreiche Publikationen, die für die Bearbeitung der Fragestellung nicht relevant sind, da sie gar keine Studienergebnisse beschreiben; so zum Beispiel Editorials, Studienprotokolle, Guidelines, etc. Des Weiteren werden mit der Suchstrategie auch Publikationen zur Operationstechnik und andere Publikationen identifiziert, welche die definierten Einschlusskriterien nicht erfüllen. Die meisten Publikationen können anhand des Titels oder des Abstracts als "nicht relevant" für die Fragestellung identifiziert werden. Bei einigen Studien ist hierzu die Beurteilung des Volltextes notwendig. Die Reduktion von ursprünglich 784 identifizierten Publikationen auf vierzehn Publikationen, die in die Bewertung eingeflossen sind, ist also nicht auf eine restriktive Auswahl zurückzuführen, sondern der Breite der ursprünglichen Suchkriterien geschuldet. Der Verlauf der Literatursuche ist in Abbildung 5 dargestellt.

---

<sup>11</sup> Das Suchprotokoll für die Datenbank PubMed stellt sich zum Beispiel wie folgt dar: ("Neoplasm Metastasis"[MeSH] OR metasta\* OR secundar\* OR spread OR cancer OR carcinoma OR tumour OR tumor OR neoplasm) AND (colon OR colonic OR colorect\* OR rectal OR rectum OR gut OR intestine OR bowel OR "Intestine, Large"[MeSH] OR "Colorectal Surgery"[MeSH] OR "Intestinal Neoplasms"[MeSH]) AND (((("Liver" [MeSH] OR "Liver Neoplasms"[MeSH] OR "Liver Diseases"[MeSH] OR liver OR hepatic) AND (segmentectomy OR resection)) OR "Hepatectomy"[ MeSH]) AND (([randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) AND humans [mh])

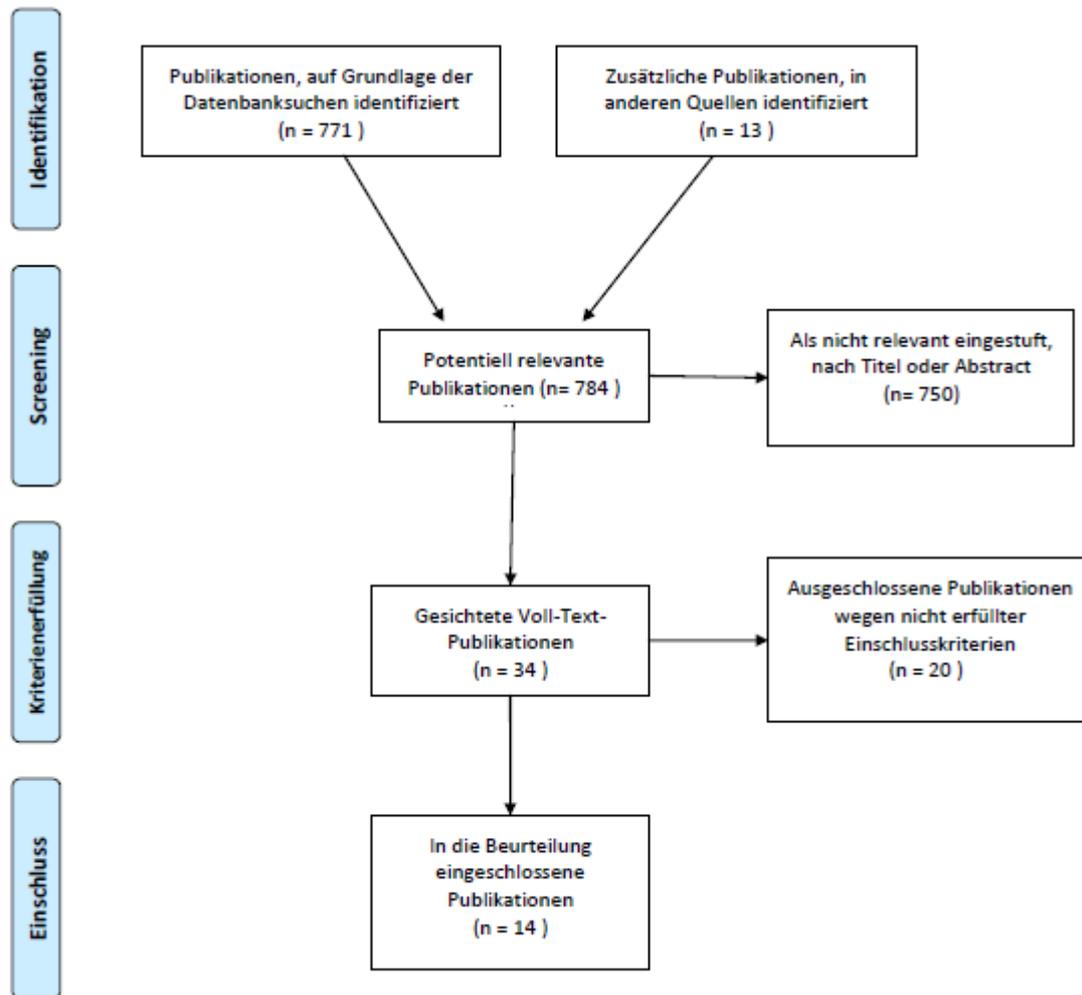


Abbildung 5: Darstellung der Literatursuche (Stichtag 29. Februar 2012)

Die Liste der in die Bewertung eingeschlossenen Publikationen wurde den beigezogenen Fachspezialisten zur Begutachtung vorgelegt sowie in einem Vernehmlassungsverfahren den Dekanaten der fünf Schweizerischen Medizinfakultäten zur Kenntnis und allfälligen Ergänzung gebracht. Das Vernehmlassungsverfahren bei den Fachspezialisten und den Dekanaten ergab Hinweise auf das Vorliegen aggregierter Daten aus einem internationalen Register für Lebermetastasen-Chirurgie ("LiverMetSurvey"<sup>12</sup>) sowie zusätzliche Hintergrundinformationen. Weitere Publikationen, die unseren Einschlusskriterien entsprachen, wurden nicht benannt.

Die Qualitätsbewertung der 14 eingeschlossenen Publikationen erfolgte gemäss einer leicht modifizierten Form des Vorgehens des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>13</sup>

<sup>12</sup> <http://www.livermetsurvey.org/>. Diese Daten wurden uns freundlicherweise von Prof. Gilles Mentha, Hôpitaux Universitaires de Genève, Service de Transplantation et Chirurgie Hépatobiliaire, zur Verfügung gestellt. Die Publikation [Capussotti et al., 2011] beschreibt methodische Grundlagen des Registers sowie einige Subgruppenanalysen des Registers bei italienischen Patienten.

<sup>13</sup> <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

durch zwei Begutachter unabhängig voneinander und wurde dann einer der folgenden vier Kategorien zugeordnet:

<b>Geringe Bias-Vermutung</b>	<b>A</b>	Alle oder der überwiegende Teil der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews nicht zu erwarten.
<b>Niedrige bis mässige Bias-Vermutung</b>	<b>B1</b>	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews kaum zu erwarten.
<b>Mässige bis hohe Bias-Vermutung</b>	<b>B2</b>	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews evtl. zu erwarten.
<b>Hohe Bias-Vermutung</b>	<b>C</b>	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews zu erwarten.

*Tabelle 1: Kategorien für die Qualitätsbewertung*

Die Ergebnisse der Beurteilung sind in Anhang A2 dargestellt.

---

## 2 Medizinische Wirkungen

### 2.1 Erwünschte Wirkungen

Im Rahmen der Literaturrecherche konnten keine Studien identifiziert werden, welche die chirurgische Metastasenresektion (mit oder ohne Begleitchemotherapie) versus Chemotherapie allein verglichen. Dieses Ergebnis wird auch durch andere Arbeitsgruppen und Cochrane-Reviews attestiert (z.B. [Fedorowicz et al., 2011; Fiorentino et al., 2010; Gurusamy et al., 2010]). Solche Studien liegen nicht vor und sind aus unterschiedlichen Gründen auch in Zukunft nicht zu erwarten (siehe dazu Kapitel 5).

Bis heute sind zum allgemeinen Outcome von Metastasen-resezierten Patientinnen und Patienten nur Fallserien publiziert worden, welche sich in der Regel über grosse Zeiträume (zum Teil Jahrzehnte) erstrecken (und in einigen Fällen Subgruppenanalysen beinhalten). Dabei wurden zum Teil auch die Resultate unterschiedlicher Therapiemodalitäten innerhalb eines Behandlungszweiges untersucht. Darüber hinaus gibt es darauf aufbauende systematische Übersichtsarbeiten.

Des Weiteren standen dem Swiss Medical Board systematisch ausgewertete Rohdaten aus einem internationalen Register zur Lebermetastasen-Chirurgie (LiverMetSurvey) zur Verfügung (s. Fussnote 12). Diese werden bei der folgenden Darstellung der erwünschten Wirkungen - wo möglich und sinnvoll - ergänzend dargestellt.

#### 2.1.1 Ergebnisse der als relevant beurteilten Studien

##### **Studien zur Situation 1: Resektion von primär resektablen Lebermetastasen**

###### ***Primär resektable Lebermetastasen und prognostische Faktoren***

Abbas et al. [Abbas et al., 2011] untersuchten in einer Analyse die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach chirurgischer Behandlung von Lebermetastasen bei mKRK. Primäres Ziel der Analyse war die Identifikation von prognostischen Faktoren für das Langzeitüberleben der betroffenen Patientinnen und Patienten. Die Autoren konnten 8 Studien mit insgesamt 2'378 Patienten in die Analyse mit einbeziehen, die zwischen 1995 und 2009 veröffentlicht worden waren. Es lässt sich nicht eruieren, wie viele dieser Patienten zusätzlich mit einer perioperativen Chemotherapie behandelt wurden, doch ist höchst unwahrscheinlich, dass eine grosse Zahl dieser Patienten eine "moderne" Kombinations-Chemotherapie (inkl. Oxaliplatin und/oder Irinotecan) erhielten, da die beschriebenen Patientenpopulationen in der Zeit vor Einführung dieser Medikamente operiert wurden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ein 5-jähriges Überleben nach Metastasen-Chirurgie noch nicht mit einer Heilung gleichgesetzt werden kann, da bei ca. 30% der Patientinnen und Patienten auch nach fünf Jahren "Rückfälle" (im Sinne eines erneuten Auftretens von Metastasen) beobachtet werden. Zehn Jahre nach der Metastasenresektion ist dies jedoch ein sehr seltenes Ereignis. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate variierte in

den 8 eingeschlossenen Studien zwischen 21 und 51.8% (prozentualer Durchschnitt 35.5%), die 10-Jahres-Überlebensrate zwischen 12 und 36.6% (prozentualer Durchschnitt 24.4%). Als wichtigsten (und einzigen statistisch signifikanten) prognostischen Faktor konnten die Autoren einen tumorfreien Resektionsrand bei der Metastasen-Chirurgie identifizieren.

Swan et al. [Swan et al., 2011] berichten in einer Beobachtungsstudie (Kohorte eines einzigen britischen Zentrums; 1987-2007) von 1'202 Patientinnen und Patienten<sup>14</sup> nach Resektion von synchronen oder metachronen Lebermetastasen von einer *krebsspezifischen* 5-Jahres-Überlebensrate von 42.3% (ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit synchronen respektive metachronen Lebermetastasen). Die Analyse des LiverMetSurvey bestätigt diese Daten. Für die primär resektablen Patienten wird hier eine 5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate von 46% (von 1'133 Patienten) und eine 10-Jahres-Gesamt-Überlebensrate von 28% (von 201 Patienten) rapportiert.

Der Vorteil der Kohortenstudie von Swan und des LiverMetSurvey liegt darin, dass die Überlebenszeiten in Kaplan-Meier-Kurven<sup>15</sup> angegeben werden. Ebenda wurden (wie auch in einigen systematischen Reviews) neben der Resektionschirurgie auch allfällige systemische und lokale Zusatzbehandlungen (Chemotherapie, Radiofrequenzablation, portale Embolisierung etc.) erfasst, so dass mit gewissen Einschränkungen auch Subgruppenanalysen und insbesondere die Analyse potenziell prognostischer Faktoren ermöglicht werden.

### ***Anzahl der Lebermetastasen und Outcome nach Resektion***

Smith et al. [Smith et al., 2009] veröffentlichten 2009 eine Analyse von 46 zwischen 2000 und 2008 publizierten Studien mit 9'934 Patientinnen und Patienten mit dem Ziel, die 3- und 5-Jahres Überlebensrate in Abhängigkeit von der Anzahl der resezierten Lebermetastasen nach kolorektalem Karzinom zu ermitteln. Auf alle Patienten (aus 46 Studien) bezogen betrug die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 7 und 58% (Median 36%), die mediane Überlebenszeit zwischen 16 und 51 Monate. Die grosse Streubreite reflektiert nicht nur die Heterogenität der gepoolten Patientenpopulationen und die Heterogenität der Begleitbehandlungen (v.a. Chemotherapiemodalitäten), welche nicht zuverlässig eruiert werden konnten, sondern auch die unterschiedliche methodologische Qualität der eingeschlossenen Studien. In den beiden eingeschlossenen Studien mit der höchsten Qualität ([Rees et al., 2008] und [Malik et al., 2007]) betrug die krebsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate 37.8% für Patienten mit < 4 Lebermetastasen und 23.2% bei Patienten mit ≥ 4 Metastasen [Rees et al., 2008]. Bei Malik et al. betrug diese Raten 43.3% und 38.4% respektive. 15 Studien trafen Aussagen zum Zusammenhang zwischen Anzahl Lebermetastasen und Langzeitüberleben nach der Resektionschirurgie. In der Subgruppe der Patienten mit ≥ 4 Lebermetastasen betrug die mediane 5-Jahres-Überlebenszeit 17.1%. Diese Daten finden eine gewisse Bestätigung im LiverMetSurvey. Hier liegen die 5-Jahres-Überlebenszeiten für die Subgruppe der Patienten mit 1-3 Lebermetastasen bei 46% (von 1'066 Patienten)

<sup>14</sup> Die Daten dieser Kohortenstudie finden sich in keiner der obgenannten respektive nachgenannten Reviews.

<sup>15</sup> Graphische Darstellung der nach dem Kaplan-Meier-Verfahren berechneten Überlebens- resp. Sterblichkeits-Wahrscheinlichkeit

---

gegenüber 30% (von 211 Patienten) mit > 3 Metastasen (Unterschied im log rank Test<sup>16</sup> statistisch hoch signifikant).

### ***Rezidive nach einer Erstresektion von Lebermetastasen***

De Jong und Mitarbeiter [de Jong et al., 2009] untersuchten in einer internationalen, multi-institutionalen Analyse mit 1'669 Patientinnen und Patienten, bei denen im Zeitraum von 1982-2008 Lebermetastasen reseziert wurden, die Rate des erneuten Auftretens von Metastasen nach einer ersten Metastasen-Chirurgie sowie deren Verteilmuster. Innert 16.3 Monaten (Median) entwickelten 56.7% eine erneute Metastase, wobei es sich in 43.2% um Lebermetastasen, in 35.8% Metastasen ausserhalb der Leber und in 21% um Metastasen in mehreren Organen handelte. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei allen Patientinnen und Patienten betrug 47.3%.

Antoniou et al. [Antoniou et al., 2007] untersuchten in einer Analyse von Fallserien das Outcome einer erneuten Metastasenresektion nach Resektion einer ersten Lebermetastase nach KRK. Es konnten 21 Studien identifiziert werden, welche erlaubten, in einer Subgruppenanalyse den Outcome der Rezidiv-metastasen-Chirurgie mit jenem eines Ersteingriffs zu vergleichen. Die Autoren schliessen aus ihren Ergebnissen, dass die Rezidivmetastasen-Chirurgie sicher ist (vergleichbare perioperative Morbidität und Mortalität zwischen erster und erneuter Resektion) und bezüglich der postoperativen Überlebenszeit keinen statistisch signifikanten Unterschied aufweist. Zum gleichen Schluss kommen die Autoren einer Review-Arbeit, welche mehrere erst kürzlich publizierte Originalarbeiten mit einschliesst [Lopez et al., 2012], und Daten des LiverMetSurvey weisen in die gleiche Richtung.

### ***Stellenwert der adjuvanten und neo-adjuvanten Chemotherapie in der Therapie von primär resektablen Lebermetastasen:***

Chua et al. [Chua et al., 2010] untersuchten in einer systematischen Übersichtsarbeit die Frage nach der Wirksamkeit einer systemischen neo-adjuvanten Chemotherapie bei primär resektablen Lebermetastasen. Es wurden 23 im Zeitraum 2003-2009 publizierte Studien (insgesamt über 3'200 Patientinnen und Patienten) in den Review mit einbezogen. Primäre Endpunkte waren die krankheitsfreie Überlebenszeit und die Gesamtüberlebenszeit. Die mediane krankheitsfreie Überlebenszeit betrug 21 Monate (Range 11 bis 40 Monate) und die mediane Gesamtüberlebenszeit 46 Monate (Range 20 bis 67 Monate). Die Autoren kommen zum Schluss, dass die neo-adjuvante Chemotherapie helfen könnte, Patientinnen und Patienten mit aggressivem Tumor (d.h. Patienten, die nicht auf die Chemotherapie ansprechen, insgesamt ca. 15%) vor einer chirurgischen Übertherapie zu bewahren. Die Frage, ob eine neo-adjuvante Chemotherapie bezüglich Gesamtüberlebenszeit einen Vorteil bringt, konnte nicht affirmativ beantwortet werden. Um diesbezüglich Klarheit zu schaffen, fordern die Autoren des Reviews eine randomisierte Studie, welche die neo-adjuvante mit der adjuvanten Chemotherapie bei der Lebermetastasen-Chirurgie vergleicht. Diesbezüglich liefern die Ergebnisse des LiverMetSurvey

---

<sup>16</sup> Nicht parametrisches Verfahren (Standardverfahren) für einfache Gruppenvergleiche (Überlebenszeitanalyse)

weitere Zusatzinformationen. Unter Berücksichtigung der zensierten Patientinnen und Patienten konnte in einer Subgruppenanalyse von Patienten mit weniger als vier und <5 cm messenden Metastasen weder statistisch signifikant noch trendmässig ein Vorteil für eine "moderne" präoperative Chemotherapie nachgewiesen werden (mehr als 500 Patienten je Untergruppe, statistisch signifikant im log Rank Test).

## **Studien zur Situation 2: Resektion von sekundär resektablen Lebermetastasen**

### ***Primär resektable vs. primär nicht resektable Lebermetastasen: Stellenwert der (neo-) adjuvanten Chemotherapie und der sekundären Resektion nach Konversionstherapie***

In zwei unabhängig voneinander durchgeführten systematischen Reviews untersuchten Lam et al [Lam et al., 2012] und Lehmann et al [Lehmann et al., 2012] die Wirksamkeit von unterschiedlichen modernen Chemotherapie-Kombinationen im Hinblick auf die sekundäre R-Null-Resektabilität von Lebermetastasen. In zehn solchen Multizenterstudien (insgesamt 1'886 Patientinnen und Patienten) wurden in 2.4 bis 60% der Patienten die Kriterien der R-Null-Resektabilität erreicht. Die grosse Spannweite dieser Resultate widerspiegelt die Heterogenität der in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen. Die höchste Rate von R-Null-Resektabilität wurde in jenen zwei Studien erreicht, welche ausschliesslich über Patientinnen und Patienten mit "liver only" Tumorbefall berichten (insgesamt 149 Patienten; Konversionsrate zur Resektabilität in 34% respektive 60% der eingeschlossenen Patienten). In fünf publizierten Fallserien wird die 5-Jahres-Überlebenszeit nach der sekundären Resektion rapportiert: Bei insgesamt 169 von total 456 konvertierten, sekundär operierten Patientinnen und Patienten betrug diese 33 bis 49%. [Lam et al., 2012; Lehmann et al., 2012]. Die bisherigen Resultate des LiverMetSurvey liegen in der gleichen Grössenordnung. Die Prognose der sekundär resektablen Patienten erweist sich insgesamt auch hier als signifikant schlechter als jene der primär resektablen; die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten liegen aber doch noch bei 33 respektive 19%. Die Fallzahlen (150 Überlebende bei fünf, 25 Überlebende bei 10 Jahren) sind allerdings sehr klein.

### ***Wirksamkeit von lokalen Therapiemodalitäten (z.B. Hepatic Artery Adjuvant Chemotherapy; HAI)***

Eine direkt über die Leberarterie applizierte Chemotherapie mit dem Ziel einer Konversion der Metastasen in ein resektables Stadium hat keine nachweisbaren Auswirkungen auf die Überlebenszeit. Nelson und Freels untersuchten diese Fragestellung im Rahmen eines Cochrane-Reviews [Nelson et al., 2009]. Sie analysierten sieben Studien mit 592 Patientinnen und Patienten. Sie fanden eine Hazard Ratio von 1,089, das heisst, einen Überlebensvorteil von 8.9% für die Kontrollgruppe (95% CI des HR = 0.887 bis 1.334). Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Leberarterien - Therapie waren sehr häufig, einschliesslich fünf Todesfälle in der Therapiegruppe. Die Autoren schliessen aus den Daten, dass diese Therapieform zurzeit nicht empfohlen werden kann.

Ähnliche Resultate finden sich im LiverMetSurvey. In der Analyse von Kaplan-Meier Kurven war die Überlebenszeit jener Patientinnen und Patienten signifikant kürzer, welche neben der Lebermetastasenresektion einer perioperativen Zusatztherapie (portale Embolisierung, Radiofrequenzablation, Cryotherapie oder einer Kombination derselben) unterzogen worden waren. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich bei den Patientinnen und Patienten mit lokalen Zusatztherapien a priori um Patienten mit fortgeschrittenem Metastasenleiden handeln muss (Selection Bias).

***Metastasenresektion bei Vorliegen von Lebermetastasen mit gleichzeitigem Lymphknotenbefall und Metastasenresektion bei Vorliegen von extrahepatischen Tumormanifestationen.***

Im Vergleich zu primär resektablen Lebermetastasen fällt die Überlebenszeit deutlich geringer aus, wenn hepatische Lymphknoten befallen sind. Gurusamy et al. konnten in einer Analyse von neun im Zeitraum 1992-2004 publizierten Studien mit 926 Patientinnen und Patienten aufzeigen, dass die 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebenszeit in Lymphknoten-positiven Patienten lediglich 11.3% respektive 1.5% beträgt, wogegen sie bei lymphknoten-negativen Patienten bei 53.9% und 32.1% liegt [Gurusamy et al., 2008]. Die Autoren schliessen aus ihren Ergebnissen, dass sowohl der makroskopische wie der mikroskopische Tumorbefall von hepatischen Lymphknoten ein prognostisch schlechtes Zeichen für das Langzeitüberleben darstellt, und dass zur Zeit keine Evidenz dafür besteht, dass eine selektive Resektion der tumorbefallenen Lymphknoten einen patientenrelevanten Vorteil aufweist.

Quan et al. suchten in einem Review von 83 eingeschlossenen Publikationen aus den Jahren 1995-2010 nach der Wirksamkeit der Lebermetastasen-Chirurgie bei Patientinnen und Patienten, bei welchen neben den Lebermetastasen gleichzeitig auch nachweislich extrahepatische Metastasen vorhanden waren. Wie die in die Studien eingeschlossenen Patienten, waren auch die Resultate sehr heterogen. In den unterschiedlichen Studien betrug die 5-Jahres-Überlebenszeit 0-33% [Quan et al., 2012]. Die einzig mögliche Schlussfolgerung ist diejenige, dass nur bei einigen wenigen Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden (Leber- und extrahepatische Metastasen), welche mit der Kombination von "moderner" Chemotherapie und Lebermetastasen-Chirurgie behandelt wurden, eine 5-Jahres-Überlebenszeit beobachtet wird. Gemäss Daten des LiverMetSurvey betragen bei Nicht-Erreichen des R-Null-Resektionszieles die 5- respektive 10-Jahres-Überlebensraten 21 respektive 12% (gegenüber 48 respektive 31% bei erfülltem R-Null-Ziel;  $p < 0.0001$  im log rank test).

**Studien zu den Situationen 3 und 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden und palliativer Chemotherapie oder Best Supportive Care (BSC)**

Es konnten zwei Cochrane-Reviews identifiziert werden, welche Studienresultate aus der Zeit analysierten, in der moderne Chemotherapie-Schemata (FOLFOX, FOLFIRI) noch nicht verfügbar waren:

Ahmed et al. [Ahmed et al., 2010] verglichen in einem 2010 veröffentlichten Cochrane-Review die Ergebnisse einer palliativen Chemotherapie bei "inoperablen" Patientinnen und Patienten

mit mKRR mit einer "best supportive care"-Strategie. Die Autoren konnten vier Studien mit insgesamt 483 Patientinnen und Patienten identifizieren, die zwischen 1993 und 1998 publiziert wurden und die Einschlusskriterien der Autoren erfüllten. Für die hier vorliegende Fragestellung sind nur drei der eingeschlossenen Studien von Interesse (die vierte Studie hatte Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen zum Inhalt). In diesen drei Studien betrug die mediane Überlebenszeit unter palliativer Chemotherapie respektive BSC 20 vs. 11 Wochen, 9.2 vs. 6.5 Monate und 11 vs. 5.0 Monate, jeweils zu Gunsten der palliativen Chemotherapie. Da in den Studien sehr unterschiedliche Chemotherapie-Strategien verwendet wurden, haben die Autoren auf die Durchführung einer Meta-Analyse verzichtet (hohe Heterogenität).

Best et al. [Best L et al., 2008] untersuchten in einem weiteren Cochrane-Review das Outcome einer palliativen Chemotherapie verglichen mit einer "best supportive care"-Strategie. Die Autoren konnten sieben Studien mit 866 Patientinnen und Patienten einbeziehen, bei denen eine Meta-Analyse auf Basis von individuellen Patientendaten durchgeführt werden konnte. Bezüglich der medianen Überlebenszeit ergab sich ein Vorteil zu Gunsten der palliativen Chemotherapie (11.7 Monate) gegenüber der BSC-Strategie (8.0 Monate). Die Autoren fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Lebensqualität. Auch bei der Art der Chemotherapie (systemisch vs. Leberinfusionstechnik) konnte kein Unterschied bezüglich des Outcomes beschrieben werden. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass in keiner der analysierten Studien (publiziert zwischen 1984-1998) eine "moderne" Chemotherapie (FOLFOX oder FOLFIRI) zum Einsatz kam.

Die in den beiden obgenannten Cochrane-Reviews (Ahmed et al. und Best et al.) berichteten Resultate sind wesentlich schlechter als jene, welche mit den heute üblichen Chemotherapie-Kombinationstherapien (FOLFOX oder FOLFIRI) erreicht werden. Ein aktueller Review von Lehmann et al. [Lehmann et al., 2012] beschreibt unter anderem die Resultate von sechs in den Jahren 2004 bis 2010 publizierten Studien zur Wirksamkeit von "modernen" Modalitäten primärer Chemotherapie (insgesamt 5'177 Patientinnen und Patienten). Knapp die Hälfte dieser Patienten wurde zusätzlich mit einem monoklonalen Antikörper behandelt (Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab). Die Konversionsrate hin zur sekundären Operabilität betrug zwischen 4.7 und 15% und die mediane Gesamtüberlebenszeit in diesen "modernen" Chemotherapiestudien lag zwischen 19.9 und 23.9 Monaten (dies allerdings unter Einschluss der Metastasen-resezierten Patienten, welche im Durchschnitt ca. 10% ausmachten).

## **2.1.2 Diskussion**

### **Qualitätsbeurteilung der berücksichtigten Studien und Daten**

Die Qualitätsbewertung der 14 eingeschlossenen Publikationen erfolgte gemäss einer leicht modifizierten Form des Vorgehens des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) durch zwei Begutachter unabhängig voneinander. Die Ergebnisse sind im Anhang A2 dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass das Rating gemäss SIGN lediglich die interne Validität der bewerteten Arbeiten beurteilt. Mit der internen Validität ist die methodische Qualität des Reviews gemeint. Damit werden weder Aussagen über die Qualität der in den Review eingeschlossenen Studien

---

noch deren Daten oder deren Übertragbarkeit gemacht, also keine Aussagen zur sogenannten externen Validität. Diese wird in den folgenden Ausführungen diskutiert.

Die in Reviews angegebenen Daten zur medianen Überlebenszeit und der 5- oder 10-Jahres-Überlebenszeit weisen zum Teil eine erhebliche Streubreite auf. Eine mögliche Erklärung ist, dass in den Evidenzsynthesen Primärstudien aus sehr unterschiedlichen Zeitperioden (zum Teil über einen Zeitraum von mehr als 20 Jahren) gepoolt wurden und somit der Fortschritt in der medizinisch-chirurgischen Behandlung des metastasierenden KRK nur ungenügend respektive überhaupt nicht berücksichtigt wird (möglicher "Verwässerungseffekt" bei Einbezug älterer Studien). Diesbezüglich informativ ist die grosse Fallserienstudie von Swan et al. [Swan et al., 2011]. Hier wurde die sich wandelnde Praxis der Lebermetastasen-Chirurgie in einem prospektiv angelegten Patientenregister analysiert. So zeigte sich, (i) dass in den letzten sieben Jahren fast zehnmal mehr Metastasen reseziert wurden, als in den früheren Zeitabschnitten und, (ii) dass dank intensiverer Nachkontrolle der Patientinnen und Patienten und verbesserter Diagnostik (sensitivere Ultraschall- und CT-Untersuchungen, MRI) Patienten mit Lebermetastasen zunehmend in einem noch resektablen Zustand erfasst wurden, und (iii) Patienten mit tumorbefallenen hepato-regionalen Lymphknoten *weniger* häufig reseziert wurden. Schliesslich zeigte sich aber ebenso, dass im zeitlichen Zusammenhang mit der wirksameren adjuvanten Chemotherapie (Aufkommen von Oxaliplatin und Irinotecan ab den ersten Jahren des 21. Jahrhunderts) die R-Null Regel zunehmend *nicht* eingehalten wurde. Trotzdem wurden die Resultate in der untersuchten Kohorte (1'202 Patienten) über den Zeitabschnitt von 1987-2007 statistisch signifikant besser. In der Analyse von Lebenszeitkurven (Kaplan-Meier) betrugen die 5-Jahres-Überlebensraten in den drei Teilperioden 1987-1993, 1994-2000 und 2001-2007 jeweils 30.6, 35.9 und schliesslich 46.7% ( $p < 0.001$ , log rank test).

Der Vergleich von Resultaten unterschiedlicher Studienzentren variiert zum Teil in auffälliger Art und Weise. Damit ist von einer hohen Heterogenität der Patientenpopulation selbst innerhalb einer Therapieart (perioperative Chemotherapie, Art der chirurgischen Intervention) auszugehen, da offenbar das Kriterium der "Operabilität" je nach Studienzentrum anders definiert wurde und somit ein erheblicher "Selectionbias" zu vermuten ist. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass es bei diesen Studien um hoch-selektive Patientenpopulationen geht, die meist in spezialisierten Zentren behandelt wurden. Die Zuweisungspraxis an das spezialisierte Zentrum und die Entscheidungskriterien im Hinblick auf die gewählte Art der Therapie sind in den verschiedenen Zentren offenbar sehr unterschiedlich. Diesbezüglich ist eine Untersuchung von Robertson et al. [Robertson et al., 2009] zum Überleben von Medicare-Patienten<sup>17</sup> nach einer Lebermetastasenresektion bei mKRK sehr eindrücklich. Sie weist gegenüber den publizierten Fallserien aus spezialisierten Zentren eine deutlich geringere 5-Jahres-Überlebensrate aus (25.5%). Die Autoren konnten in ihrer Analyse von Medicare-Daten nachweisen, dass ein Alter über 70 Jahre und der Grad an Komorbidität einen deutlich negativen Einfluss auf die

---

<sup>17</sup> Medicare ist die öffentliche Krankenversicherung in den USA für ältere oder behinderte Bürger.

Überlebensrate haben, und dass eben solche Patientinnen und Patienten in kontrollierten Fallserien offensichtlich weniger häufig operiert werden.

Beim LiverMetSurvey handelt es sich um ein internationales Register von Patientinnen und Patienten, welche einer Lebermetastasen-Chirurgie unterzogen wurden. Das Register umfasste per Dezember 2011 Daten von fast 16'800 Patientinnen und Patienten aus 253 Zentren in 63 Ländern. Die Patienten wurden teils retrospektiv, seit dem Jahr 2005 aber prospektiv erfasst.

Für den vorliegenden Bericht waren die Resultate dieses Registers nur als eine Serie von nicht weiter kommentierten Kaplan-Meier-Kurven verfügbar. Eine kritische Auseinandersetzung mit den erhobenen Daten und Veröffentlichung durch das wissenschaftliche Komitee des Liver-MetSurvey liegt bisher nicht öffentlich vor (ausser zu den italienischen Daten s. Capussotti, 2011) und einem Teil der Schweizer Daten; siehe bei Lehmann et al, 2011).

Die Vorteile des LiverMetSurvey ergeben sich zunächst aus der Art der Datenerfassung. Diese erfolgt (theoretisch) weltweit und nach einem von Experten prospektiv entworfenen einheitlichen Raster. Neben den Daten zur Resektionschirurgie (Art und Anzahl der Eingriffe) werden auch zusätzliche Daten (Lokalisation des Primärtumors, Anzahl und Grösse der Metastasen, Tumorausdehnung als Ganzes) und ebenso auch systemische und lokale Zusatzbehandlungen (Chemotherapie, Radiofrequenzablation, portale Embolisierung etc.) detailliert erfasst. Diese Art der systematischen Datenregistrierung ermöglicht zunächst das Erstellen von zensierten Überlebenszeitkurven nach Kaplan-Meier und statistische Analysen mittels Log-Rank-Test. Zudem werden Subgruppenanalysen hinsichtlich potenziell prognostischer Faktoren möglich und schliesslich können die Daten nicht nur gepoolt, sondern auch isoliert nach Zentren analysiert und miteinander verglichen werden

Trotz der genannten Vorteile sind gewisse Mängel des LiverMetSurvey nicht zu übersehen. So ist zunächst davon auszugehen, dass in der Frühphase des Registers die Einschlusskriterien nicht einheitlich waren und diesbezüglich erst ab 2005 eine Vereinheitlichung erfolgt [Capussotti, 2011]. Die geographische Verteilung der Zentren und die Anzahl der operierten Patientinnen und Patienten sind sehr heterogen, mit einem deutlichen Schwerpunkt in frankophonen Regionen. Die Frage des "Pre-selection" und des "Selection-bias" bleiben offen. Schliesslich ist die Interpretation der vorliegenden Registerdaten dadurch erschwert, dass diese nicht für die Gruppe der prospektiv- und jene der retrospektiv erfassten Daten getrennt dargestellt werden.

### **Kriterien der Resektabilität in chirurgischen Leitlinien**

Die Daten der bisher veröffentlichten Übersichtsarbeiten weisen insgesamt darauf hin, dass jede Art der Metastasen-Chirurgie bestimmte Kriterien der Operabilität erfüllen muss, um eine Patientenüberlebensrate der obgenannten Grössenordnung zu erreichen.

Gemäss der deutschen S3-Leitlinie [Schmiegel et al., 2008] liegt eine resektable Lebermetastase vor, wenn

- eine nicht resektable extrahepatische Tumormanifestation ausgeschlossen ist,
- weniger als 70% des Leber-Parenchyms befallen sind,

- weniger als 3 Lebervenen und weniger als 7 Segmente betroffen sind,
- keine Leberinsuffizienz oder Leberzirrhose (Typ Child-B- oder -C) vorhanden ist und
- keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen vorliegen.

Neben Deutschland wurden auch in anderen europäischen und nicht europäischen Ländern Richtlinien für die Behandlung von Lebermetastasen des KRK erarbeitet. In der Schweiz gibt es dagegen keine Richtlinien dieser Art<sup>18</sup>.

### Überlebenszeiten in Abhängigkeit der unterschiedlichen Situationen und Therapiemodalitäten

Unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen sind aus den oben beschriebenen Publikationen folgende patientenrelevanten Langzeitresultate der Therapie von Metastasen des kolorektalen Karzinoms extrahierbar. Dabei werden in der nachfolgenden Tabelle 2 zunächst die Resultate der genannten Reviewarbeiten dargestellt.

Situation 1	Situation 2	Situation 3	Situation 4
Lebermetastasen: primäre chirurgische Resektion, (Einhalten der "R-Null-Regel")	Lebermetastasen: Sekundäre Resektion nach Konversions- therapie (fragliches Einhalten der "R-Null-Regel")	Lebermetastasen: Behandlung mit palliativer Chemotherapie	Lebermetastasen: Behandlung mit BSC
92.7% (12 Mte)	-	50% (21.6 Mte)	50% (7 Mte)
50% (36 Mte)	-	-	13.8% (12 Mte)
35% - 60% (60 Mte)	-	-	< 1%
24.4% (120 Mte)	-	-	-

*Situation 1 gemäss Abbas et al, 2011.; Situation 2: keine verlässlichen Daten vorhanden; Situation 3 gemäss Lehmann et al., 2012;  
Situation 4 gemäss Ahmed et al., 2010 und Best et al., 2008 (BSC= best supportive care)*

**Tabelle 2: Prozentualer Anteil der Überlebenden (nach unterschiedlichen Zeitintervallen) in Abhängigkeit der durchgeführten Metastasentherapie**

<sup>18</sup> Allerdings ist anzumerken, dass die European Society for Medical Oncology (ESMO), die ebenfalls Guidelines zur Behandlung des mKRK herausgegeben hat, ihren Sitz in der Schweiz hat.

Legt man die Daten des LiverMetSurvey zu Grunde, ergibt sich folgendes Bild:

Situation 1	Situation 2	Situation 3	Situation 4
Lebermetastasen: primäre chirurgische Resektion, (Einhalten der "R-Null-Regel")	Lebermetastasen: Sekundäre Resektion nach Konversions- therapie (fragliches Einhalten der "R-Null-Regel")	Lebermetastasen: Behandlung mit palliativer Chemotherapie	Lebermetastasen: Behandlung mit BSC
91% (12 Mte)	87% (12 Mte)	-	-
63% (36 Mte)	52% (36 Mte)	-	-
46% (60 Mte)	33% (60 Mte)*	-	-
28% (120 Mte)		-	-

Die mit \* bezeichneten Daten basieren auf weniger als 400 Patienten.

*Tabelle 3: Prozentualer Anteil der Überlebenden gemäss LiverMetSurvey*

Bei der Interpretation der in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellten Überlebenszeiten ist zu berücksichtigen, dass der "Startpunkt" der Überlebenszeitkurven unterschiedlich ist.

Bei der Gruppe der ausschliesslich chemotherapeutisch behandelten (Situation 3) liegt der Beginn bei der Diagnose, respektive dem Start der Chemotherapie; bei Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Metastasenresektion fällt der Beginn mit dem Operationszeitpunkt zusammen und damit einige Monate später. Der "Vorsprung" (lead-bias) der Patientinnen und Patienten in der Situation 3 macht einen Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den beiden Situationen sehr schwierig.

### **Zusammenfassung der erwünschten Wirkungen in den einzelnen Situationen**

**Die Situation 1** umfasst Patientinnen und Patienten, bei welchen eine Metastasen-Chirurgie (gemäss prä- und intraoperativer Diagnostik) unter Einhaltung der R-Null-Regel durchgeführt wurde. Fast ausnahmslos erhielten (und erhalten auch in der heutigen Praxis) alle diese Patienten zusätzlich zum chirurgischen Eingriff eine Chemotherapie. Diese Gruppe beinhaltet immer auch Patienten mit Mikrometastasen, die prä- und/oder intraoperativ nicht erkannt wurden und schnell versterben. Demgegenüber erreichen aber fast 25% der Patienten in dieser Gruppe die 10-Jahres-Überlebenszeit. Diese Patienten können als dauerhaft geheilt betrachtet werden. In der Literatur wie auch nach Ansicht der konsultierten Fachspezialisten ist die Indikation zur Metastasen-Chirurgie bei dieser Patientengruppe unumstritten, da diese entweder mit der Chance einer dauerhaften Heilung oder zumindest mit einem belegten Vorteil in der Überlebenszeit einhergeht.

Der Situation 1 können grundsätzlich auch zwei zusätzliche Gruppen von Patienten zugeteilt werden: jene mit isolierten **Rezidivmetastasen** der Leber und jene Patienten, welche (meist neben Lebermetastasen) auch isolierte **Lungenmetastasen** aufweisen. Die Zuteilung der beiden genannten Untergruppen zu Gruppe 1 trifft jedoch nur für jene Situationen zu, in denen auch diese nach der R-Null-Regel reseziert werden können (insbesondere auch nach Ausschluss eines Lymphknotenbefalls). Für solche Patientinnen und Patienten liegen nur sehr spärliche Daten vor, so dass diese mögliche Tendenz zu einem patientenrelevanten Vorteil der Chirurgie hier nur ergänzend erwähnt wird (vgl. [Pfannschmidt et al., 2010] und [Hornbech et al., 2011]).

Die **Situation 2** beinhaltet sekundär resezierte Patienten, d.h. primär nicht resektable Patienten, welche mit unterschiedlichen Therapiekombinationen in den Zustand der Resektabilität konvertiert wurden ("Sekundäre Resektion nach Konversionstherapie"). Dazu gehören nicht nur eine obligate systemische Therapie mit (u.a.) Oxaliplatin und/oder Irinotecan und eventuell einem Antikörper (Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab), sondern mit unterschiedlicher Häufigkeit auch zusätzliche lokale Therapieverfahren (Radio- und Mikrofrequenzablation etc.) und schliesslich auch chirurgische Methoden mit dem Ziel der Leberhypertrophisierung (Vermehrung des gesunden Lebergewebes). Die Datenlage zu dieser Patientengruppe ist nicht nur spärlich, sondern auch heterogen. Die unterschiedlichen Methoden zum Erzielen einer sekundären "R-Null Resektionsmöglichkeit" sind zum jetzigen Zeitpunkt noch Gegenstand der Forschung.

In Fallserien und Studien, welche die Wirksamkeit der palliativen Chemotherapie ermittelten, wird zum Teil auch die Rate der sekundären Metastasenresektionen rapportiert. Diese variieren je nach Studie zwischen 4.7 und 15%. Noch sind wenige Studiendaten verfügbar, welche verlässliche Rückschlüsse auf die 5-Jahres-Überlebensraten und insbesondere die 10-Jahres-Überlebensraten solcher sekundär Metastasen-resezierten Patienten zulassen.

Die Subgruppenanalysen des LiverMetSurvey erlauben mit Vorbehalt der obgenannten Einschränkungen folgende Schlüsse:

- Für eine Subgruppe von Patienten bringt die Resektion von Lebermetastasen gegenüber der palliativen Chemotherapie allein einen statistisch signifikanten Überlebenszeitvorteil, allenfalls auch die Chance einer Langzeitheilung; dies unter der Voraussetzung einer (sekundären) Resektabilität nach den Kriterien der R-Null-Regel.
- Ausdehnung (> 5 cm im Durchmesser), Anzahl der Lebermetastasen (> 4) und metastatischer Befall unterschiedlicher Leberlappen sind ungünstige prognostische Faktoren
- Die Rolle der lokalen Zusatztherapien (neben der Metastasenresektion, siehe Fussnote 10) ist weiterhin unklar.

Gesamtheitlich betrachtet beinhaltet die Situation 2 Patientinnen und Patienten, bei welchen die "klassische" Definition der Resektabilität auch nach einer erfolgreichen Konversionstherapie mit Unsicherheit behaftet ist, weil infolge des fortgeschrittenen Stadiums der Tumorkrankheit eine hohe a priori-Wahrscheinlichkeit besteht, dass intra- und/oder extrahepatische Mikrometasta-

sen vorliegen, welche sich der bildgebenden Diagnostik entziehen. Dazu gehört insbesondere der Tumorbefall von Lymphknotenmetastasen. Zur Überlebenszeit dieser Patientinnen und Patienten liegen ebenfalls nur spärliche Daten vor. In einer Review-Arbeit von Gurusamy et al. wurden in 9 Fallserien mit 151 Lebermetastasen-resezierten Patienten mit positiven Lymphknoten identifiziert. Ihre 3- respektive 5-Jahres-Überlebenszeit lag bei nur 11.3 respektive 1.5%. Bei Patienten ohne positive Lymphknoten lag dieser Prozentsatz mit 53.9 respektive 32.1% deutlich höher [Gurusamy et al., 2010]. In dem genannten Review fällt zudem auf, dass die Häufigkeit von positiven Lymphknoten in den unterschiedlichen Studien sehr unterschiedlich war (5.4 bis 50%). Diese Heterogenität erklärt sich möglicherweise dadurch, dass der Lymphknotenbefall spätestens seit der Publikation eines einschlägigen systematischen Reviews im Jahr 2000 für viele Chirurgen als Kontraindikation der Lebermetastasen-Chirurgie gilt [Rodgers et al., 2000]. Es ist deshalb anzunehmen, dass die äusserst unterschiedliche Prävalenz von Lymphknotenmetastasen in der Review-Arbeit von Gurusamy et al. auf einem Selection-Bias der eingeschlossenen Patientenpopulation beruht.

Die **Situation 3** (palliative Chemotherapie) betrifft in der Regel Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem metastasierendem Tumorleiden, welche nicht unkritisch mit denen der Situationen 1 und 2 verglichen werden dürfen. Die in Tabelle 2 angegebenen Resultate stammen aus neueren Studien, welche unterschiedliche Chemotherapieregimes miteinander verglichen [Lehmann et al., 2012]. Der Standard einer palliativen Chemotherapie ist heute in der Regel eine Kombination von Chemotherapeutika, welche Oxaliplatin und/oder Irinotecan mit beinhalten (FOLFOX, FOLFIRI oder FOLFOXIRI), zum Teil kombiniert mit einem monoklonalen Antikörper [Nordlinger et al., 2008], [Adam et al., 2010]. Die Resultate dieser Studien beinhalten immer auch den Verlauf von einigen Patienten (< 10%), welche nach gutem Ansprechen auf die gewählte palliative Chemotherapie sekundär einer Metastasenresektion unterzogen wurden [Adam et al., 2008].

In der **Situation 4** (BSC, "best supportive care") handelt es sich um Patientinnen und Patienten, bei denen gemäss der präoperativen Diagnostik eine Lebermetastasen-Chirurgie nicht möglich ist. Es handelt sich hier um eine Selektion von Patientinnen und Patienten in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, die sich von den Patienten in der Gruppe 1 grundsätzlich unterscheidet. Bei der Beurteilung der Therapie dieser Patienten ist zu berücksichtigen, dass in den publizierten Studien der Begriff "best supportive care" entweder gar nicht oder nur ungenügend definiert ist. Wir verstehen an dieser Stelle unter "best supportive care" eine rein symptomatische Behandlung (z.B. bezüglich Darmmobilität, adäquate Schmerztherapie, psycho-onkologische Betreuung) und treffen darüber hinaus die Annahme, dass diese Behandlungsform allen Patientinnen und Patienten (Gruppe 1 bis 4) zu Teil wird. Im Rahmen des vorliegenden Berichtes wurde nicht detailliert auf diese Gruppe eingegangen. Dies nicht zuletzt auch deshalb, weil sich Patientinnen und Patienten selten direkt und primär für eine reine BSC-Therapie entscheiden (nach Aussage der konsultierten Fachspezialisten in der Schweiz < 5%). Der über-

wiegende Teil dieser Patienten wird mit einer palliativen Chemotherapie behandelt, also einer Chemotherapie, die nicht eine Heilung, sondern einer Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität zum Ziel hat.

## 2.2 Unerwünschte Wirkungen

### 2.2.1 Studienergebnisse

Lediglich in der Meta-Analyse von Antoniou et al. [Antoniou et al., 2007], die eine primäre Metastasenresektion mit der Resektion von Folgemetastasen miteinander verglichen, wurden detaillierte Angaben zu unerwünschten Wirkungen gemacht:

16 der 21 eingeschlossenen Studien machen Angaben zu unerwünschten Wirkungen. 2.4% der Patienten erlitten einen erheblichen peri- oder postoperativen Blutverlust nach der ersten Metastasenresektion, 4.8% der Patienten bei der Resektion eines Rezidivs. Gallenleckagen und Fistelbildungen traten respektive bei 2.1% und 3.2% der Patienten auf.

In 20 der 21 eingeschlossenen Studien finden sich Angaben zur perioperativen Mortalität; sie betrug in beiden Patientengruppen (Primärresektion versus Rezidivresektion) 0.87%, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Demgegenüber betrug die perioperative Mortalität (3 Monate) nach Primärresektion im LiverMetSurvey 2.82% (382 von insgesamt 13'552 Patienten).

Alle peri- und postoperativen Komplikationen zusammengenommen (z.B. Wundinfektionen, Pleuraergüsse, Abszesse etc.) waren ebenfalls nicht statistisch signifikant unterschiedlich (23.5 nach Primärresektion versus 19.9% nach Rezidivresektion).

Es ist festzuhalten, dass diese unerwünschten Wirkungen der chirurgischen Therapie zusätzlich zu den im Folgenden beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie auftreten, da bei den operierten Patienten fast immer auch eine perioperative systemische Chemotherapie durchgeführt wird.

Die unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie variieren nach Grad der Aggressivität des gewählten Therapieschemas und den gewählten Chemotherapeutika. Oxaliplatin und Irinotecan, die heute zusammen mit dem wenig toxischen 5-Fluoro-Uracil überwiegend verwendet werden, sind hepatotoxisch. Die Verwendung von Irinotecan kann zu einer "Chemotherapie-assoziierten Steatohepatitis" führen. Hierunter ist eine kombinierte Störung der Leberfunktion zu verstehen, die einerseits durch eine Verfettung des Lebergewebes, andererseits durch eine Leberentzündung gekennzeichnet ist. Die Inzidenz dieser Nebenwirkung liegt zwischen 3 und 58% [Lehmann et al., 2012]. Die Verwendung von Oxaliplatin ist mit einem "Sinusoidal-Obstruktion-Syndrom, (SOS)" verbunden. Hierbei handelt es sich um eine thrombotische Komplikation der Leber (Lebervenenverschluss). Je nach Ausmass des Verschlusses kann diese Komplikation potenziell zum Tod führen. Die Inzidenz dieser Nebenwirkung liegt zwischen 5 und 73% [Lehmann et al., 2012]. Die grossen Spannweiten der Inzidenz der Nebenwirkungen sind wahrscheinlich durch die unterschiedlichen Dosierungsschemata bedingt. Nach Auskunft der

konsultierten Fachspezialisten scheint zusätzlich die Entwicklung einer Polyneuropathie (eine pathologische Beeinträchtigung des peripheren Nervensystems) als Nebenwirkung von Oxaliplatin eine Rolle zu spielen. Diese wird von den betroffenen Patienten in der Regel aber gut toleriert. Sie hat eine geringe Auswirkung auf die Lebensqualität gemäss Karnofsky-Index.

### **2.2.2 Diskussion**

Bei allen Therapiemöglichkeiten (chirurgische Intervention, palliative Chemotherapie, BSC) gibt es (zum Teil gravierende) Nebenwirkungen. Theoretisch ist zu unterscheiden zwischen "Nebenwirkungen" respektive Komplikationen,

- i. die im Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung und den Komorbiditäten des Patienten stehen,
- ii. den intrinsischen Nebenwirkungen der Therapie und
- iii. die der Erfahrung des Behandlungsteams geschuldet sind,

doch ist in praxi eine klare Zuteilung dieser Art oft nicht möglich.

Bei der Chemotherapie stehen deren spezifische, obgenannten Nebenwirkungen im Vordergrund. Sie beeinträchtigen die subjektive Lebensqualität in individuell sehr unterschiedlichem Ausmass. Auf Grund der Aussagen von Fachspezialisten erfolgt heute die systemische Chemotherapie des Kolorektalkarzinoms fast ausnahmslos ambulant respektive teilstationär und wird in der Regel gut vertragen.

Bei den chirurgischen Verfahren stehen zusätzlich die perioperative Mortalität und die chirurgisch-technischen Komplikationen (z.B. Fistel- und Abzessbildungen) im Vordergrund. Solche Komplikationen erfordern manchmal eine erneute Operation. Sie führen in aller Regel zu einem verlängerten Spitalaufenthalt und nicht selten auch zu Rehospitalisationen.

## **2.3 Bestimmung der Wirkung in QALY**

### **2.3.1 Studienergebnisse**

Nur wenige der eingeschlossenen Publikationen treffen Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gemäss der Arbeit von Ahmed et al. [Ahmed et al., 2010] ergeben sich Hinweise, dass die Lebensqualität bei der Durchführung einer palliativen Chemotherapie geringfügig besser als bei Patienten mit BSC sein kann. Die Arbeit von Best et al. [Best et al., 2008] weist hierzu widersprüchliche Ergebnisse aus. Die Angaben beider Publikationen (sowohl Ahmed wie Best) basieren auf Studien aus den frühen 1990er Jahren. Sie sind kaum auf die heutige Zeit übertragbar, in der neue Zytostatika und vor allem auch wesentlich bessere supportive Therapien eingesetzt werden.

Wiering et al. untersuchten bei 145 Patientinnen und Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen prospektiv die Lebensqualität [Wiering et al., 2011]. HRQoL-Werte (Health Related

Quality of Life) wurden aus dem EuroQol (EuroQol Task Forces)<sup>19</sup> abgeleitet. Die Lebensqualität wurde am Ausgangspunkt der Untersuchung, drei und sechs Wochen nach der Operation, und anschliessend alle drei Monate bis zu drei Jahren erhoben. Die Patienten zeigten eine deutliche Verschlechterung der HRQoL in den ersten Wochen nach der Operation, gefolgt von einer Erholung auf das Ausgangsniveau bis drei Monate nach einer potenziell kurativen Operation. Im Gegensatz dazu wurde ein anhaltender Rückgang der HRQoL festgestellt, wenn eine kurative Resektion der Lebermetastasen anlässlich des operativen Eingriffs unmöglich war. Drei Jahre nach der initialen Operation gab es deutliche Unterschiede in der HRQoL zwischen Patienten mit oder ohne Rezidiv. Die letztere Gruppe hatte noch HRQoL-Werte nahe dem Ausgangswert, während Patienten mit einem Rezidiv eine signifikante Verschlechterung der HRQoL zeigten. Bemerkenswerterweise gab es keinen Rückgang der HRQoL bei Patienten mit rezidivierender Krankheit, die mit einer zweiten chirurgischen Intervention behandelt werden konnten. Auch die Ergebnisse einer Studie von Banz et al. weisen in diese Richtung. In einer prospektiven Studie über drei Jahre fand sich kein Unterschied in der Langzeit-Lebensqualität zwischen Patienten mit einer Leberresektion bei gutartiger oder bösartiger Grunderkrankung [Banz et al., 2009].

Es konnte keine Studie identifiziert werden, die den Karnofsky-Index bei Patienten mit mKRR vergleichend erhoben hätte.

### 2.3.2 Annahmen und Berechnungen

Gemäss Methodik des Swiss Medical Board wird zur Beurteilung der Lebensqualität der Karnofsky-Index verwendet; dies im Bewusstsein, dass die Verwendung dieses Indexes in der Regel eine starke Vereinfachung darstellt:

Wert	Beschreibung
1.0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
0.9	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
0.8	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
0.7	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
0.6	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
0.5	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
0.4	Beträchtlich behindert. Qualifizierte Hilfe praktisch täglich benötigt.
0.3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
0.2	Schwerkrank. Intensive medizinische Massnahmen erforderlich.
0.1	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0.0	Tod.

Tabelle 4: Definition des Lebensqualitätsgrads gemäss Karnofsky-Index

<sup>19</sup> <http://www.euroqol.org/home.html>

## Wirkungsmodell

Die Bestimmung der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit mKRR ist schwierig, da es sich um eine sehr heterogene Patientenpopulation handelt, welche asymptomatische bis schwerstkranke Patienten mit einschliesst. Einige Patienten vertragen die Therapie (und/oder den chirurgischen Eingriff) sehr gut, bei anderen treten sehr einschränkende Nebenwirkungen auf. Nach Aussage der konsultierten Fachspezialisten ist jedoch allgemein davon auszugehen, dass insbesondere die Chemotherapie die Lebensqualität der Patienten erhöht.

Vor diesem Hintergrund ist es nicht möglich, ein für alle Patienten repräsentatives Wirkungsmodell zu formulieren. Insbesondere bei Patienten mit einer Resektion nach Konversionstherapie (Situation 2 in Tabelle 2) muss von einem sehr heterogenen Behandlungsverlauf ausgegangen werden. Einige Patienten werden zum Erreichen des Konversionsziels gar keinen chirurgischen Eingriff benötigen (Konversion durch alleinige Chemotherapie), bei anderen können sogar mehr als zwei operative Eingriffe zum Erreichen des Konversionsziels notwendig sein. Einige Patienten werden in der perioperativen Phase nur einen geringfügigen Verlust an Lebensqualität erfahren, bei anderen kann die Beeinträchtigung der Lebensqualität ein erhebliches Ausmass annehmen.

Die im Folgenden getroffenen Annahmen sind also hypothetischen Charakters und sollen den mutmasslich häufigsten Verlauf innerhalb einer der beschriebenen Situationen charakterisieren:

- Patientinnen und Patienten mit einer "modernen" palliativen Chemotherapie (Situation 3 in Tabelle 2) haben eine mediane Überlebenszeit von 21.6 Monaten. Es wird die Annahme getroffen, dass dies auch der durchschnittlichen Überlebenszeit entspricht.
- Patientinnen und Patienten mit palliativer Chemotherapie (Situation 3 in Tabelle 2) leiden an einer Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium mit einer durchschnittlichen Lebensqualität von 0.7 auf dem Karnofsky-Index. Die Lebensqualität steigt mit Beginn der Chemotherapie auf 0.8. In der Terminalphase der Erkrankung (2 Monate) sinkt der Wert auf 0.2 im Durchschnitt.
- Für Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Resektion nach Konversionstherapie (Situation 2 in Tabelle 2) liegen auf Basis der identifizierten Übersichtsarbeiten keine verlässlichen Daten zur medianen Überlebenszeit vor. Lediglich im LiverMetSurvey finden sich hierzu einige Hinweise: In einigen wenigen Fällen kann die sekundäre Resektion auch zu einer vollständigen Heilung (Überlebenszeit über 10 Jahre) führen.
- Patientinnen und Patienten mit einer sekundären Resektion nach Konversionstherapie (Situation 2 in Tabelle 2) befinden sich ebenfalls in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und einer Lebensqualität, die im Durchschnitt 0.7 auf dem Karnofsky-Index erreicht. Die sekundäre Resektion nach Konversionstherapie geht in der Regel mit einer präoperativen Chemotherapie (sechs Monate, Karnofsky-Index im Durchschnitt 0.8) und durchschnittlich ein bis zwei operativen Eingriffen in einem kurzen Zeitraum (innert 1 Monat Karnofsky-Index 0.3, 5 Monate mit 0.6) einher. Die Lebensqualität erreicht danach einen durchschnittlichen Wert von 0.8, wobei die dauerhaft geheilten Patienten auch eine

höhere Lebensqualität erreichen können. In der Terminalphase der Erkrankung (2 Monate) sinkt der Wert im Durchschnitt auf 0.2. Die Überlebensdauer der Patienten in dieser Situation ist letztlich unbekannt, auch wenn einige wenige Patienten dauerhaft geheilt werden können. Somit kann im Wirkungsmodell nur abgebildet werden, dass die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch einen chirurgischen Eingriff zum Erreichen des Konversionsziels durch eine längere Gesamtüberlebenszeit bei adäquater Lebensqualität nach dem Eingriff "kompensiert" werden muss.

Auf Grundlage der oben getroffenen Annahmen kann die Wirkung in den beiden Situationen wie folgt postuliert werden:

### **Wirkung in der Situation 3**

Ausgehend von einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 21.6 Monaten ergibt sich für die Situation 3 folgende Wirkung W:

$$\begin{aligned}
 W_{\text{[Situation 3]}} &= (19.6 \text{ Monate} \times 0.8) + (2 \text{ Monate} \times 0.2) \\
 &= 15.68 \text{ Monate} + 0.4 \text{ Monate} \\
 &= 16.08 \text{ Monate} / 12 \\
 &= 1.34 \text{ QALY}
 \end{aligned}$$

### **Wirkung in der Situation 2**

Da keine verlässlichen Daten zur durchschnittlichen Überlebenszeit dieser Patienten vorliegen (s. oben), wird für die Situation 2 näherungsweise berechnet, um wie viele Monate die sekundäre Resektion nach Konversionstherapie die durchschnittliche Überlebenszeit (= "y") unter der Situation 3 (21.6 Monate) verbessern muss, um die gleiche Anzahl an QALY wie in Situation 3, also 1.34 QALY zu erzielen. Dazu muss der Unterschied in der geringeren Lebensqualität in der perioperativen Phase (später) ausgeglichen werden:

Wenn die Wirkung  $W_{\text{[Situation 2]}} = W_{\text{[Situation 3]}}$  ist, gilt:

$$\begin{aligned}
 W_{\text{[Situation 2]}} &= (6 \text{ Monate} \times 0.8) + (1 \text{ Monat} \times 0.3) + (5 \text{ Monate} \times 0.6) + (y \text{ Monate} \times 0.8) + (2 \text{ Monate} \times 0.2) \\
 16.08 &= 4.8 + 0.3 + 3 + 0.8y + 0.4 \\
 16.08 &= 8.5 + 0.8y \\
 7.58 &= 0.8y \\
 y &= 9.5 \text{ Monate}
 \end{aligned}$$

Damit ergibt sich für die Wirkung

$$W_{[\text{Situation 2}]} = (6 \text{ Monate} \times 0.8) + (1 \text{ Monat} \times 0.3) + (5 \text{ Monate} \times 0.6) + (9.5 \text{ Monate} \times 0.8) + (2 \text{ Monate} \times 0.2).$$

Die gesamte Überlebenszeit in Situation 2 berechnet sich zu

$$6 \text{ Monate} + 1 \text{ Monat} + 5 \text{ Monate} + 9.5 \text{ Monate} + 2 \text{ Monate} = 23.5 \text{ Monaten.}$$

Um eine identische Wirkung (im Sinne von patientenrelevanten Nutzen) wie die palliative Chemotherapie zu erreichen (21.6 Monate), müsste die sekundäre Resektion nach Konversionstherapie also durchschnittlich eine rund zwei Monate ( $23.5 - 21.6 = 1.9$  Monate) längere Überlebenszeit bei zufriedenstellender Lebensqualität (Index-Wert 0.8) bieten.

### 2.3.3 Diskussion

Es ist zu betonen, dass bei der vorstehenden QALY-Berechnung ein Faktor unberücksichtigt bleibt: er verbirgt das Heilungspotenzial der sekundären Lebermetastasenresektion, welches bei der heutigen rein palliativen Chemotherapie nicht gegeben sein dürfte. Während die Überlebenszeitkurven der nur chemotherapeutisch behandelten Patientinnen und Patienten denn auch nach Erreichen des Medianwertes weiterhin steil abfällt, flacht diese Kurve bei den sekundär resezierten Patienten nach Erreichen des Medianwertes zunehmend ab, sodass schliesslich ein Teil der Patienten das wesentliche Outcome-Kriterium (Tod) auch bei zehn Jahren noch nicht erreicht hat (sogenannte "zensierte Patienten"<sup>20</sup>). Die Problematik kompliziert sich schliesslich insofern, dass bis heute Ungewissheit bezüglich der prognostischen Kriterien dieser Patienten besteht. Dies ist zurzeit noch Gegenstand der Forschung. Erste Ergebnisse basierend auf Daten des LiverMetSurvey zeigen durchaus ermutigende Ergebnisse (z.B. [Vigano et al., 2012]), allerdings ist eine abschliessende Beurteilung erfolgsversprechender Indikatoren (Kriterien) noch nicht möglich und wäre verfrüht.

---

<sup>20</sup> Anzahl der in eine Verlaufsstudie aufgenommenen Patienten, bei welchen das entscheidende Ereignis (Tod) am untersuchten Zeitpunkt (z.B. 5 Jahre nach dem Eingriff) noch nicht eingetroffen ist; (gemessen wird bei jedem individuellen Patienten ab dem Zeitpunkt "seines" therapeutischen Eingriffs).

### 3 Kosten

Es werden hier nur die direkten Kosten<sup>21</sup> berücksichtigt, d.h. sämtliche finanziellen Aufwendungen, welche bei einer allfälligen Behandlung einer Person anfallen. Dazu gehören sämtliche Kosten für Spitalaufenthalte, ärztliche Konsultationen, Diagnostik und Therapie. Die Kosten für die Behandlung von allfälligen unerwünschten Wirkungen werden nicht gesondert berücksichtigt, da angenommen werden kann, dass schwerwiegende Nebenwirkungen stationär behandelt werden müssen und in diesem Rahmen über die entsprechende DRG-Position abgedeckt sind. Damit umfassen die direkten Kosten sämtliche Aufwendungen, die bei den Kostenträgern im Gesundheitswesen (Krankenkasse, Kantone, Patienten (Selbstbehalt, Franchise)) anfallen. Die indirekten Kosten (z.B. infolge Arbeitsausfalls) wären bei einer volkswirtschaftlichen Sichtweise zu berücksichtigen. Diese sind in dieser Untersuchung nicht gesondert analysiert worden. Zudem fallen das Auftreten und die Behandlung von metastasierenden kolorektalen Karzinomen überwiegend in einen Lebensabschnitt, in dem die betroffenen Personen nicht mehr im Erwerbsleben stehen. Die intangiblen Kosten werden teilweise durch die Berücksichtigung der Lebensqualität abgedeckt. Sie werden hier nicht gesondert beschrieben.

Es werden folgende Annahmen getroffen:

Die Chemotherapie beim mKRR folgt heute weitgehend einheitlichen Grundschemata und wird in vielen Fällen auch ambulant oder teilstationär durchgeführt (systemische Therapie mit 5-FU, Folsäure, Oxaliplatin und/oder Irinotecan und eventuell einem Antikörper (Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab); die Dosierungsschemata können jedoch je nach Behandlungszentrum variieren. Die Kosten für die gesamte Chemotherapie im Behandlungsverlauf werden summarisch mit CHF 60'000 angenommen.

Auf Januar 2012 ist in der Schweiz das System der Spitalfinanzierung neu gestaltet worden. Die Abgeltung der Spitäler durch die Krankenkassen und die Kantone erfolgt neu pro Behandlungsfall nach einer schweizweit einheitlichen Tarifstruktur (SwissDRG). Im System SwissDRG wird jede Behandlung basierend auf der Diagnose erfasst und einer Fallgruppe zugeteilt. Die Entschädigung, die ein Spital für einen Fall erhält, ergibt sich aus der Multiplikation dieses Faktors (Fallkostengewicht) mit dem sogenannten Basispreis ("Baserate"). Der Basispreis wird durch die Krankenkassen und die Spitäler im Voraus festgelegt.<sup>22</sup>

---

<sup>21</sup> Gemäss der ökonomischen Theorie müsste korrekterweise zwischen "Kosten" und "Preis" differenziert werden. Kosten sind durch einen Produktionsprozess bestimmt (zum Beispiel der bei einem Leistungserbringer entstehende Aufwand an Sachmitteln und Personalkosten), während Preise tarifarisch festgelegt sind (zum Beispiel die Vergütung einer Leistung durch die Kostenträger). Aus Gründen der Vereinfachung wird hier durchgängig der Begriff Kosten verwendet, obwohl in den meisten Fällen "Preis" der zutreffendere Begriff wäre.

<sup>22</sup> Zum Zeitpunkt der Berichterstellung war nicht eindeutig festlegbar, wie Massnahmen der Konversionstherapie im DRG-System abgebildet werden. Auch ist für einige Kantone die "Baserate" nur mittels superprovisorischer Verfügung der kantonalen Behörden festgelegt worden. Die hier getroffenen Kostenannahmen sind also mit Vorsicht zu interpretieren.

---

Darüber hinaus werden folgende, weitere Annahmen getroffen:

- Die sekundäre Resektion nach Konversionstherapie findet in der Schweiz überwiegend in Universitätsspitalern statt, da sie der hochspezialisierten Medizin zuzurechnen ist. Aus diesem Grunde wird hier exemplarisch die "Baserate" des Inselspitals Bern für die Berechnungen verwendet. Sie beträgt zum Zeitpunkt der Berichtserstattung CHF 11'800.
- Die Kosten für die begleitende Chemotherapie in der Gruppe mit sekundärer Resektion nach Konversionstherapie sind vergleichbar mit jenen der palliativen Chemotherapie (CHF 60'000).
- Die gesamte chirurgische Behandlung umfasst im Durchschnitt zwei Operationen, die zweimal über Fallkosten-Positionen abgerechnet werden können (z. B. G 16 A, Fallkostengewicht 3.844). Dann würden sich die zusätzlichen Kosten der sekundären Resektion nach Konversionstherapie auf ca. CHF 80'000 belaufen.
- Die übrigen Behandlungskosten in beiden Situationen sind vergleichbar.

Auf Grundlage der getroffenen Annahmen ergeben sich folgende Kosten:

**Situation 2:**

Kosten für die sekundäre Resektion und Konversionstherapie, zuzüglich der Kosten für die Chemotherapie (CHF 80'000 + CHF 60'000 = CHF 140'000)

**Situation 3:**

Kosten für die Chemotherapie: CHF 60'000

Die hier getroffenen Kostenannahmen sind mit grosser Vorsicht zu interpretieren; dies nicht nur aus den eingangs des Kapitels beschriebenen Einschränkungen, sondern auch auf Grund der Tatsache, dass der Behandlungsverlauf insbesondere in der Situation 2 sehr heterogen ist: Bei einigen Patientinnen und Patienten wird zum Erreichen des Konversionszieles gar kein chirurgischer Eingriff notwendig sein (s. Kapitel 2.3.2). Die Kostenannahmen sind somit nur für den in Kapitel 2.3.2 hypothetisch postulierten Verlauf gültig.

Insgesamt erscheinen die getroffenen Annahmen aber nicht unrealistisch. Delco et al. haben in einer Studie die Gesamtkosten für die Behandlung eines KRK über drei Jahre nach Diagnose ermittelt. Diese betragen bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium für alle Therapieformen zusammengenommen CHF 59'000 auf der Basis des Jahres 2004. [Delco et al., 2005]. Bei einer Inflationierung dieses Betrages (5% p.a.) würde dies heute (2012) ca. CHF 87'000 entsprechen.

## 4 Gegenüberstellung von Kosten und Wirkung

### 4.1 Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis

Bezüglich der sekundären Resektion nach Konversionstherapie gemäss Situation 2 kann aus den in den vorhergehenden Kapiteln dargelegten Gründen die Wirkung nicht mit hinreichender Zuverlässigkeit bestimmt werden. Deswegen werden hier drei unterschiedliche, hypothetische Szenarien dargestellt:

#### Szenario 1:

Im Szenario 1 wird angenommen, dass die sekundäre Resektion nach Konversionstherapie die gleiche Wirkung wie die palliative Chemotherapie hat (erreichen von 1.34 QALY; dazu müsste die sekundäre Resektion nach Konversionstherapie im Vergleich zur palliativen Chemotherapie 1.9 zusätzliche Lebensmonate bei einem Karnofsky-Indexwert von 0.8 erbringen (vgl. Kapitel 2.3.2). Dieser (identischen) Wirkung stehen Mehrkosten von CHF 80'000 gegenüber. Da nicht mehr Wirkung erzielt wird, ist das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis unendlich.

#### Szenario 2:

Im Szenario 2 wird angenommen, dass die sekundäre Resektion nach Konversionstherapie im Vergleich zur palliativen Chemotherapie eine grössere Wirkung erzielt (Erreichen von zusätzlich 0.5 QALY, was etwa 7.5 zusätzlichen Lebensmonaten bei einem Karnofsky-Indexwert von 0.8 entspricht). Dieser Wirkung stehen Mehrkosten von CHF 80'000 gegenüber. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis beträgt dann  $80'000 / 0.5 = \text{CHF } 160'000$  pro QALY. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis fällt mit diesen Annahmen in einen Bereich, wo es besonderer Überlegungen bedarf, ob die Kosten von der Solidargemeinschaft übernommen werden sollen.

#### Szenario 3:

Im Szenario 3 wird angenommen, dass die sekundäre Resektion nach Konversionstherapie im Vergleich zur palliativen Chemotherapie eine grössere Wirkung erzielt (Erreichen von zusätzlich 1 QALY, was etwa 15 zusätzlichen Lebensmonaten bei einem Karnofsky-Indexwert von 0.8 entspricht). Dieser Wirkung stehen Mehrkosten von CHF 80'000 gegenüber. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis beträgt dann  $80'000 / 1 = \text{CHF } 80'000$  pro QALY und fällt mit diesen Annahmen in einen vergleichsweise günstigen Bereich.

Das heisst, bei Mehrkosten von CHF 80'000 sollten mit der sekundären Resektion nach Konversionstherapie im Vergleich zur palliativen Chemotherapie zusätzlich 0.5 bis 1 QALY, also eine Lebensverlängerung von etwa 8 bis 15 Monaten bei einem Karnofsky-Indexwert von 0.8 erreicht werden können, damit sich ein günstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis ergibt.

## 4.2 Einfluss auf die Gesundheitskosten

Wie in Kapitel 1.5 dargestellt, ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für eine sekundäre Resektion nach Konversionstherapie in Frage kommen, beschränkt und umfasst in der Schweiz ca. 100 Patienten/Jahr. Je nach Kostenszenario (vgl. Kapitel 3) sind für die Behandlung dieser Patienten mit einem zusätzlichen Aufwand von CHF 4 bis 8 Mio. für das Schweizer Gesundheitswesen zu rechnen. Dies entspricht 1.3 ‰ der jährlichen Gesundheitsausgaben.

## 5 Abwägung der ethischen Aspekte

Basierend auf den Ergebnissen der vorangehenden Kapitel wird im Folgenden zunächst die Komplexität des Wirksamkeitsnachweises diskutiert, bevor in weiteren Abschnitten die sozial- und individualethisch relevanten Aspekte erörtert werden. Grundsätzlich geht es darum zu klären, bei welchen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolonkarzinom der chirurgische Eingriff sinnvoll ist und verantwortet werden kann. Der Fokus liegt dabei auf den Patienten mit primär nicht resektablen Lebermetastasen. Auskunft über die Wirkung der chirurgischen Therapie bei Patienten mit Lebermetastasen eines KRK geben die wissenschaftlichen Grundlagen. Sie gehen der Frage nach, ob die chirurgische Therapie das Leben dieser Patientengruppe verlängert und/oder ihre Lebensqualität verbessert. Es geht dabei auch um die Frage, welche Patienten vor einem allenfalls unzweckmässigen chirurgischen Eingriff geschützt werden sollen.

### 5.1 Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen

Die Beurteilung der wissenschaftlichen Grundlagen zur Lebermetastasen-Chirurgie ist aus zahlreichen Gründen problematisch und komplex. Die klinische Forschung befasst sich seit mehr als drei Jahrzehnten mit der Frage nach der Resektabilität von Lebermetastasen des mKRK. Diese basiert zunächst auf Erkenntnissen aus den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts, wonach in einigen publizierten Fallserien dank der Resektion solcher Metastasen in der Tat eine Reihe von Patienten geheilt werden konnten (tumorfremie Überlebenszeit von mehr als zehn Jahren). Seither wurden Dutzende von Fallserien von Lebermetastasen des metastasierenden Kolonkarzinoms publiziert. Insgesamt betrachtet sind deren Resultate jedoch mit Vorsicht zu interpretieren.

Problematisch ist zunächst, dass es sich bei Patienten mit mKRK um ein sehr breites Spektrum von Patienten mit im Grunde genommen unterschiedlichen Krankheitsvarianten und "Krankheitszuständen" handelt. Auch deren Behandlung und Behandlungsmöglichkeiten sind nicht einheitlich. Die Behandlung von Patienten mit Lebermetastasen erfolgt heute in Form einer Kombinationstherapie, das heisst, dass die "moderne" Lebermetastasen-Chirurgie kaum je isoliert, sondern praktisch immer in Kombination mit einer möglichst potenten Chemotherapie und zum Teil in Kombination mit anderen therapeutischen Modalitäten erfolgt. So ist es heute kaum mehr möglich, die Wirksamkeit der Lebermetastasen-Chirurgie isoliert als solche zu "quantifizieren". Die heutige Forschung konzentriert sich deshalb auf Subgruppen von Patienten mit mKRK und schliesst dabei unterschiedliche Formen der Begleittherapie mit ein.

Die Aussagekraft der bis heute publizierten Studien ist auch deshalb problematisch, weil die Begriffe von Resektabilität und Nicht-Resektabilität sehr schwer zu definieren sind. Ohne einheitliche Definition der chirurgisch-technischen Definition der "Resektabilität" sind patientenrelevante Forschungsergebnisse nicht vergleichbar. Eine Definition mit klaren Kriterien zur

---

Beurteilung der Resektabilität ist die unabdingbare Grundlage für die chirurgische Indikationsstellung zur Operation im individuellen Fall.

Der Klinische Wirksamkeitsnachweis einer Therapie basiert - wenn immer möglich - auf prospektiv kontrollierten Studien, idealerweise auf randomisierten klinischen Vergleichsstudien (randomized controlled trials, RCT). Prospektive kontrollierte Vergleichsstudien zwischen Lebermetastasen-Chirurgie und konservativer Therapie gibt es jedoch nicht. Aus ethischen Gründen sind solche Studien auch in Zukunft nicht zu erwarten, da es wohl nicht vertretbar ist, einem Patienten einen operativen Eingriff zu verweigern, wenn dieser mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zur Heilung, respektive verbesserten Lebensqualität führen kann. Echte Meta-Analysen sind angesichts der enormen Heterogenität des bis heute vorliegenden Datenmaterials nicht möglich.

Mangels prospektiv kontrollierter Vergleichsstudien und Meta-Analysen stützt sich der Wirksamkeitsnachweis der Lebermetastasen-Chirurgie im hier vorliegenden Bericht einerseits auf systematische Reviews und andererseits auf Daten eines gross angelegten internationalen Registers (LiverMetSurvey, s. Fussnote 12). Beide sind auf unterschiedliche Art in ihrer Aussagekraft limitiert.

In den eingeschlossenen Review-Arbeiten wurde versucht, die Resultate von Fallserien zu kombinieren. Diese Kombination ist deshalb fragwürdig, weil die solcher Art zusammengeführten Resultate auf äusserst heterogenen Patientenpopulationen basieren. Die Heterogenität betrifft nicht nur die in die Fallserien eingeschlossenen Patienten, sondern ebenso die Art der Therapie und deren Kombinationen (Metastasenresektion, Metastasenablation, Begleit-Chemotherapie etc.). So wurden in fast allen systematischen Reviews neuere Fallserien mit solchen aus den 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts gepoolt, in welchen die neuen Möglichkeiten der Chemotherapie und/oder Chirurgie noch gar nicht verfügbar waren. Dies kann zu einer potenziellen Unterschätzung des Effektes auf die Überlebenszeit führen ("Verwässerungseffekt").

Die Heterogenität betrifft zusätzlich die Art der Outcome-Messung. Dabei besteht unter anderem die Gefahr, dass leicht messbare Wirkungsparameter (Lebensdauer etc.) gegenüber schlecht messbaren Parametern (insbesondere der Lebensqualität) tendenziell übergewichtet werden.

Schliesslich ist zu beachten, dass die Ergebnisse aus Fallserien durchwegs aus spezialisierten Zentren und hoch selektionierten Patientenpopulationen stammen. Diese dürfen nicht unbedingt auf andere Situationen übertragen werden. Darauf deutet eine populationsbasierte Erhebung [Robertson et al., 2009] hin, welche die Überlebenszeit nach mKRR bei Patienten unter dem Blickwinkel des US-amerikanischen Medicare-Versicherungssystem untersuchte. Das Alter und die perioperative Mortalität waren bei diesen Patienten höher und die Gesamtüberlebenszeit geringer als in den von uns eingeschlossenen Review-Arbeiten.

Die im vorliegenden Bericht ebenfalls berücksichtigten Registerdaten (LiverMetSurvey, s. Fussnote 12) sind im Vergleich zu den eingeschlossenen Review-Arbeiten potenziell aussagekräftiger, doch sind auch diese nicht frei von Unzulänglichkeiten. Die gewonnenen Daten sind insgesamt homogener als jene, welche in Review-Arbeiten ausgewertet werden. Eine gewisse

Heterogenität (sehr unterschiedliche Zentren bezüglich Grösse und "Erfahrung" in Metastasen-Chirurgie) war und ist aber auch in diesem Register nicht zu vermeiden. Die Interpretation der vorliegenden Registerdaten ist zudem dadurch erschwert, dass diese nicht für die Gruppe der prospektiv- und jene der retrospektiv erfassten Daten getrennt dargestellt wird. Insgesamt handelt es sich bei den Patienten des LiverMetSurvey im Vergleich zu den "Review-Patienten" mit grosser Wahrscheinlichkeit um eine weniger strikte Auswahl von prognostisch guten Fällen. Ein Hinweis darauf mag sein, dass die perioperative Mortalität, wie sie im LiverMetSurvey rapportiert wird (2.8%) ca. drei Mal höher liegt, als in den einschlägigen Review-Arbeiten und dass diese Todesfälle in den Raten der Langzeitüberlebenden berücksichtigt wurden (im Gegensatz zu den meisten Review-Arbeiten).

Die Forschungsuntersuchungen in der Chirurgie haben u.a. mit der Schwierigkeit der Abgrenzung von Behandlung und Forschung im klinischen Alltag zu tun [Reitsma., 2004], aber auch damit, dass sich chirurgische Forschung oftmals nur sehr schwer und oft gar nicht mit den gängigen medizinischen Forschungsmethoden durchführen lässt: Doppelblindstudien sind aus technischen und ethischen Gründen kaum machbar und die Fallzahlen sind oft sehr klein. Ein Problem liegt auch darin, dass das Können der Chirurgen sehr unterschiedlich ist und dass die Qualität eines Eingriffs sehr von den jeweiligen Fallzahlen des Operateurs, respektive des an einer Operation beteiligten Teams abhängt. Qualitätsstandards für bestimmte Operationen, z.B. Fallzahlen, ermöglichen erst eine gewisse Vergleichbarkeit.

Auch wenn sich die Wirkung von chirurgischen Eingriffen oft nicht mit sonst üblichen Forschungsdesigns nachweisen lässt, bleibt trotzdem sozialetisch die Pflicht bestehen, die Wirkung über den individuellen Fall hinaus nachweisen zu müssen und eine optimale Behandlungsqualität mit den dafür notwendigen Rahmenbedingungen und Kriterien sicherzustellen. Eine evidenzbasierte Chirurgie sollte überall dort, wo sie möglich ist, auch stattfinden [Jones., 2004].

## 5.2 Sozialethische Abwägung

Aus sozialetischer Sicht muss im Rahmen der vorliegenden Fragestellung klar zwischen der Situation der Patienten mit primär resektablen Lebermetastasen (Situation 1 in Tabelle 2) und jener der primär nicht resektablen Patienten (Situation 2 in Tabelle 2) unterschieden werden. Während für die Situation 1 die Wirkung belegt ist und die Zweckmässigkeit plausibel erscheint, ist die Beurteilung der Situation 2 schwieriger. Es drängt sich zunächst die Frage auf, ob die Situation 2 als Gegenstand der chirurgischen Forschung oder in jedem Fall als der betroffenen Patientenpopulation geschuldet zu beurteilen ist.

Der Übergang vom individuellen Behandlungsansatz, welcher als Ultima-ratio-Handlung zum Wohle des individuellen Patienten vorgenommen wird, zur chirurgischen Forschung, die nach verallgemeinerbaren Ergebnissen sucht, ist im klinischen Alltag fliessend [Loose A., 2012]. National wie international findet eine ethische Debatte darüber statt, wo die Grenze zu ziehen ist und inwiefern auch die individuellen, chirurgischen Behandlungsansätze mit Gesetzen und/oder Ethikkommissionen, respektive Ethikrichtlinien zu reglementieren sind [Reitsma et al., 2002].

In der Schweiz gibt es diesbezüglich bislang keine spezifischen rechtlichen Regelungen (auch nicht im Rahmen des neuen Humanforschungsgesetzes, das 2013 in Kraft treten soll). Eine solche Regelung fordert nun aber die schweizerische Stiftung SPO Patientenschutz. Die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) wiederum sieht dafür keinen Bedarf, wie sie in ihrem Factsheet zuhanden der Kommission für Wissenschaft, Bildung und Kultur (WBK) des Nationalrates vom 29. September 2010 als Antwort auf das Anliegen der SPO festhält. Dennoch ortet die SAMW in diesem Papier "teilweise fehlendes Bewusstsein oder Unsicherheit" bei der hierfür notwendigen Patientenaufklärung durch die Ärzteschaft. Die Zentrale Ethikkommission der SAMW setzte deshalb im September 2011 eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe ein, die medizinisch-ethische Richtlinien für "unerprobte Therapieformen" erarbeiten soll. Die Vernehmlassung dieser Richtlinien ist auf Ende 2012 vorgesehen.

Handelt es sich um einen Eingriff mit ungenügend belegter, respektive umstrittener Wirkung, so sind zwei sozialetische Prinzipien von besonderer Relevanz: das Gerechtigkeits- und das Fürsorgeprinzip. Beide erfordern, dass den betroffenen Patienten der Zugang zum potenziell lebensrettenden Eingriff nicht vorenthalten wird und dass eben diese Patienten allenfalls vor dem Eingriff geschützt werden müssen. Zudem müssen im Hinblick auf den gesellschaftlichen Nutzen die Erfahrungen mit solchen Eingriffen möglichst lückenlos systematisch dokumentiert werden, wie dies auch die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes für die Forschung am Menschen im Artikel 32 der Ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen fordert. Dies gilt insbesondere dann, wenn der Eingriff derart unsicher ist, dass er die folgende "Helsinki"-Definition erfüllt: *"Bei der Behandlung eines Patienten, für die es keine erwiesene prophylaktische, diagnostische und therapeutische Methoden gibt oder diese keine Wirkung zeigen, muss der Arzt mit der Einwilligung des Patienten nach Aufklärung die Freiheit haben, nicht erprobte neue prophylaktische, diagnostische und therapeutische Massnahmen anzuwenden, wenn sie nach dem Urteil des Arztes die Hoffnung bieten, das Leben des Patienten zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder seine Leiden zu lindern. Gegebenenfalls sollten diese Massnahmen zur Evaluierung ihrer Sicherheit und Wirksamkeit zum Gegenstand von Forschungsvorhaben gemacht werden. In allen Fällen sollten neue Informationen aufgezeichnet und gegebenenfalls veröffentlicht werden. Die anderen relevanten Leitlinien dieser Deklaration sollten befolgt werden."*

Trotz Fehlen prospektiv kontrollierter Studien können mit Hilfe eines nach klaren Kriterien konzipierten Registers wesentliche Informationen hinsichtlich der Wirkung neuer chirurgischer Verfahren gesammelt und aufgearbeitet werden. Zudem ist eine gut konzipierte, systematisch aufgebaute "kollektive" Fallsammlung in einem Register die Voraussetzung dafür, dass sich nicht fragwürdige, unwirksame oder gar schädliche operative Techniken etablieren und gar zur Routine werden.

In diesem Kontext ist auch das Problem der "Untertherapie" zu diskutieren. In der Literatur sind auch Fälle beschrieben, bei denen eine palliative Chemotherapie durchgeführt wurde (in unserem Bericht der Situation 3 zuzuordnen), obwohl nach (retrospektiver) Beurteilung der

---

Befund durch spezialisierte Leberchirurgen eine sekundäre Metastasenresektion (in unserem Bericht der Situation 2 zuzuordnen) durchaus möglich gewesen wäre (e.g. [Jones et al., 2012]).

Für komplexe chirurgische Eingriffe, deren Wirkung fraglich ist, bedarf es über die individuelle Arzt-Patienten-Beziehung hinaus eines breit abgestützten interdisziplinären und multiprofessionellen Entscheidungsfindungsprozesses. Damit soll sichergestellt werden, dass einerseits Patienten, die für eine Operation qualifizieren, diese auch wirklich bekommen, und andererseits dafür sorgen, dass die Risiken und Belastungen des Eingriffs für die betroffene Person so gering wie möglich sind und zwischen den voraussichtlichen Risiken und Belastungen und dem erwarteten Nutzen kein Missverhältnis besteht (vgl. Humanforschungsgesetz Art. 12).

Die Durchführung eines solchen interdisziplinären und multiprofessionellen Güterabwägungsprozesses soll nicht nach Gutdünken der jeweiligen Institution stattfinden, sondern ist von Gesetzes wegen verbindlich sicherzustellen. Die Richtlinien der Schweizerischen Gesundheitsdirektorenkonferenz (GDK) verlangen denn auch ein interdisziplinäres Tumorboard, welches bestimmte Qualitätskriterien erfüllen muss.

Es ist deshalb sehr zu begrüßen, dass die SAMW medizinethische Richtlinien für den Umgang mit neuen Therapieformen erarbeitet. Inwiefern diese standesethischen Richtlinien genügen oder ob aufgrund der staatlichen Schutzverpflichtung ein entsprechendes Gesetz nötig ist, ist auf der politischen Ebene zu prüfen. Auf jeden Fall braucht es verbindliche Standards für den individuellen Heilversuch und für die Forschungsaktivitäten in der innovativen Chirurgie.

Bei unsicherem Wirksamkeitsnachweis und fehlenden Behandlungsstandards ist die Frage der Finanzierung von sozial-ethischer Relevanz. Solche Therapien sind zurzeit nur ungenügend in den SwissDRG abgebildet. Dies ist aus sozialetischer Sicht heikel, weil damit die Zugangsgerechtigkeit des einzelnen Patienten zum medizintechnischen Fortschritt nicht klar geregelt ist und die Gefahr der Unterversorgung besteht.

### **Fazit der sozialetischen Überlegungen zur Konversionstherapie bei mKRR**

Die sekundäre Lebermetastasenresektion bei mKRR wird derzeit auf der Basis eines noch nicht klar etablierten Wirksamkeitsnachweises durchgeführt. Obwohl der Entscheid für oder gegen solche Eingriffe im Rahmen der Arzt-Patienten-Beziehung getroffen wird, stellt sich die Frage nach minimalen Regeln, z.B. hinsichtlich einer nationalen Registerpflicht. Die systematische und obligatorische Erfassung der Outcomes von noch ungenügend belegten Eingriffen in einem zentralen Register entspricht den Forderungen der Deklaration von Helsinki. Ein solch nationales Register<sup>23</sup> mit obligatorischer Meldepflicht könnte eine solide Datenbasis für eine darauf abstützende wissenschaftliche Auswertung werden. Inwiefern chirurgische Interventionen bei sekundär resektablen Lebermetastasen bei einem kolorektalen Karzinom zusätzlich mittels konkreter Fragestellung in Studien untersucht werden können, ist zu prüfen.

---

<sup>23</sup> Die von der Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung in der Chirurgie (AQC) erhobenen Daten ([www.aqc.ch](http://www.aqc.ch)) sind als erster Ansatz für den Aufbau eines solchen Registers zu sehen, zumal neu sich die fmCh bemüht, diese Datenerhebung "in zweifacher Hinsicht zu verbessern: durch Kontrolle und Motivation." (vgl. SÄZ, 2011, S. 1272: "Vertrauen durch sinnvolle Transparenz").

Es ist wünschenswert, dass die Lebermetastasen-Chirurgie in die Vereinbarung zwischen den Kantonen für hochspezialisierte Medizin aufgenommen wird und ebenso, dass diese Eingriffe auf bestimmte Zentren mit einer vorgegebenen Fallzahl konzentriert werden.

### 5.3 Individualethische Abwägung

Menschen haben sehr unterschiedliche Bewältigungsstrategien im Umgang mit schlechten Nachrichten. Doch für die meisten Patienten und ihren Angehörigen ist die Diagnose "Krebs" ein Schock und löst Abschieds- und Todesängste aus. Dies ist ganz besonders dann der Fall, wenn bei einer Krebserkrankung Metastasen auftreten, wie Lebermetastasen beim KRK. Die körperlichen Symptome können das Leiden zusätzlich verstärken.

Angesichts einer solchen Diagnose sind sowohl die Patienten als auch die Behandelnden bereit, sich auf medizinische Interventionen mit erheblichen Risiken und ungewissen Erfolgsaussichten einzulassen. Die Diagnose "Lebermetastasen bei einem KRK" stellt somit hohe ethische Anforderungen an die Arzt-Patienten-Beziehung. Hierfür ist das Wissen um die Wirkung und die Angemessenheit der zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten grundlegend.

Angesichts des grossen Leidensdruckes dieser Patientinnen und Patienten ist die Suche nach Therapiemöglichkeiten eine humane Verpflichtung, auch wenn davon nur wenig Menschen betroffen sind. Die Frage, ob überhaupt und wenn ja unter welchen Bedingungen chirurgische Interventionen bei fortgeschrittenem Tumorleiden helfen können, ist daher ethisch hoch relevant. Die Daten des LiverMetSurvey zeigen, dass es offenbar auch sekundär resektable Patienten gibt, die von einer Operation profitieren und sogar geheilt werden können. Es ist die Herausforderung, Patienten, welche von einer Operation profitieren können, selektionieren zu können und gleichzeitig die andere Gruppe vor einem unwirksamen Eingriff zu schützen. Hierfür fehlen derzeit leider eindeutige Kriterien. Dies erschwert die Entscheidungsfindung im Einzelfall erheblich. In jedem Fall sind auch den individuellen Patientenpräferenzen Rechnung zu tragen und die verfügbaren Behandlungsoptionen (und deren jeweilige Evidenzbasis) darzulegen.

## 6 Abwägung der rechtlichen Aspekte

### 6.1 Rechtliche Ausgangslage

Wie in Kapitel 1 und 2 dargestellt, ist die Behandlung von Lebermetastasen beim KRK wie folgt zu charakterisieren:

- Relativ seltener Eingriff: in der ganzen Schweiz ist pro Jahr mit ca. 400 chirurgisch resektablen Fällen von Lebermetastasen beim KRK zu rechnen (vgl. Kapitel 1.5); Fälle mit sogenannten "sekundär resektablen Lebermetastasen" sind noch seltener (ca. 50-100 Fälle pro Jahr);
- Die chirurgische Behandlung von Lebermetastasen erfolgt heute häufig in Kombination mit einem zusätzlichen lokalen Therapieverfahren (Radiofrequenz- oder Mikrofrequenzablation), aber immer in Kombination mit einer Chemotherapie. Letztere kann schon vor dem chirurgischen Eingriff beginnen (neo-adjuvante Therapie) oder nach dem chirurgischen Eingriff (adjuvante Therapie) einsetzen. Das Zusammenspiel verschiedener Disziplinen (vgl. Kapitel 6.1.3 lit. c) ergibt eine komplexe Behandlungsstruktur, die als hochspezialisierte Medizin zu klassifizieren ist (vgl. dazu Kapitel 6.2.1).

#### 6.1.1 Fallgruppierung

- a) Relativ unbestritten sind die Fälle, bei welchen schon primär, d.h. vor dem Einsatz jeglicher systemischer oder lokaler Therapie, das sogenannte R-Null-Kriterium (chirurgische Resektion aller Metastasen ist möglich) erfüllt ist (vgl. Kapitel 1.5 und 2.1).
- b) Keine weiteren Fragen ergeben sich im Rahmen dieses Berichtes auch in den Fällen, wo die Patienten nach Diagnose und Aufklärung sich für einen Verzicht auf eine chirurgische Behandlung entscheiden und stattdessen – je nach Lage des Falles – eine palliative Chemotherapie oder eine "best supportive care"-Therapie angewendet wird.
- c) Die Hauptschwierigkeit – auch aus rechtlicher Sicht – besteht darin, die Fälle einzugrenzen, in welchen Fällen eine chirurgische Therapie mit kurativer Absicht durchgeführt wird, auch wenn das oben erwähnte R-Null-Kriterium nicht erfüllt ist, oder wo ungewiss (fraglich) ist, ob es erfüllt werden kann. Diese Fälle der bloss sekundär resektablen Lebermetastasen erfordern eine aufwändige interdisziplinäre Gesamtbeurteilung durch ein "Tumorboard" (Tumorkonferenz); zur empfohlenen Zusammensetzung eines Tumorboards vgl. Kapitel 6.2.2.
- d) Ebenfalls als allgemein anerkannt darf gelten, dass es zwischen den Fallzahlen schwieriger Behandlungen und deren Erfolg und Kosten (pro Fall) einen Zusammenhang gibt, was dazu geführt hat, dass jeweils indikationsspezifische Mindestfallzahlen empfohlen werden, die in einer Institution, bzw. von einem Behandlungsteam erreicht werden sollten, um bezüglich Qualität und Kosten der erbrachten Leistung ein Optimum zu erreichen (vgl. Kapitel 6.1.2 und 6.1.3).

### 6.1.2 Stand des Wissens

- a) Zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Kolorektalkarzinom und Lebermetastasen liegen verschiedene Guidelines vor, die von interdisziplinären Gremien erarbeitet worden sind. Insbesondere zu beachten sind (wegen ihrer Aktualität und Herkunft aus Gesundheitssystemen, die mit dem Schweizerischen vergleichbar sind):
- (i) Colon Cancer Guidelines, National Cancer Comprehensive Network, 2012 ([www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon/pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon/pdf)),
  - (ii) Diagnosis and Management of Colorectal Cancer, A national clinical guideline, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), December 2011
  - (iii) Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer (Full Guideline), NICE, November 2011
  - (iv) Advanced colorectal cancer: ESMO<sup>24</sup> Clinical Practice Guidelines for treatment; E. van Cutsem et al., *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5) v 93-v97, 2010
  - (v) S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom"; W. Schmiegel et al., *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2008; 46:1-73 (eine englische Übersetzung wurde publiziert in: *Zeitschrift für Gastro-enterologie* 2010; 48:65-136). Es ist vorgesehen, diese Leitlinie "spätestens 2012 einer Revision (zu unterziehen)".
- b) Nebst der aufwändigen, umfassenden Diagnostik der unter Kapitel 6.1.1 c) beschriebenen Fallgruppe ist auch die Behandlung dieser Patienten sehr unterschiedlich, je nach Art und Stadium der Metastasierung, dem Ansprechen der Patienten auf die neo-adjuvante Chemotherapie etc. D.h. es gibt (derzeit und wohl auch in naher absehbarer Zukunft) kein "Lehrbuchschema", wie bei diesen Fällen vorzugehen ist. Anders ausgedrückt könnte man auch sagen, dass die Behandlung dieser Patientengruppe als weitgehend "experimentell" zu qualifizieren ist, da es bis heute diesbezüglich lediglich Resultate aus kleinen Fallserien, jedoch noch keine Studien von hoher Qualität gibt.
- Die Qualität der verfügbaren Evidenz wurde in den NICE Guidelines (vgl. oben a, iii) nach der GRADE-Methode<sup>25</sup> beurteilt und qualitativ als "very low" oder gar "poor" beurteilt. In den NCCN Guidelines (oben a, i) werden die abgegebenen Empfehlungen durchwegs als "Category 2A" klassifiziert (d.h. "based on lower-level evidence").
- c) Den oben (lit. a) erwähnten Guidelines und deren Empfehlungen lässt sich auch entnehmen, dass es sich um eine hochkomplexe und hochspezialisierte Behandlung handelt, die nur von erfahrenen multidisziplinären Teams erbracht werden sollte. Die oben (a, i) erwähnten NCCN Guidelines empfehlen z.B. eine "upfront evaluation by a multidisciplinary team" (MS-15), die (in a, ii) erwähnten NICE-Guidelines (S. 92) eine Gesamtbeurteilung "by anatomical site-specific MDTs (Multi Disciplinary Teams) after full discussion with the patient".

<sup>24</sup> ESMO = European Society for Medical Oncology. Im Vorstand dieses schweizerischen Vereins (mit Sitz in Lugano, gegründet 1975, seit dem 27.8.1998 im Handelsregister eingetragen) sitzen auch 2 Schweizer Vertreter: Rolf A. Stahel (als "president-elect für 2012), Klinik für Onkologie am Universitätsspital Zürich, und Cristiana Sessa, Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona.

<sup>25</sup> GRADE, The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group besteht seit 2000; [www.gradeworkinggroup.org/](http://www.gradeworkinggroup.org/)

### 6.1.3 Datenlage

Die Datenlage ist unbefriedigend. Die wissenschaftliche Evidenz, welche klare Empfehlungen für das Vorgehen betr. Diagnostik, Behandlung und Nachsorge der Fälle gemäss Situation 2 (vgl. Kapitel 1.5) zuliesse ist ungenügend. Weitgehende Einigkeit besteht darüber, dass es sich immer um eine hochspezialisierte und hochkomplexe Leistung handelt, die nur von einem hochqualifizierten multidisziplinären Team erbracht werden sollte, das zudem über genügend Erfahrung aus ausreichend hohen Fallzahlen verfügen sollte<sup>26</sup>.

## 6.2 Rechtsgrundlagen

### 6.2.1 Anwendbares Recht

Mit einem Grundsatzentscheid vom 27. Januar 2011 hat das Beschlussorgan der Interkantonalen Vereinbarung zur Hochspezialisierten Medizin (IVHSM vom 14. März 2008) beschlossen, u.a. auch "grosse Lebereingriffe" der hochspezialisierten Medizin zuzuweisen. Dementsprechend hat das HSM Fachorgan am 19. Juni 2012 (Bundesblatt 2012, 5865) eine erste Anhörung im HSM-Bereich "Grosse seltene viszeralchirurgische Eingriffe" ausgeschrieben, darunter ausdrücklich für die resezierende Leberchirurgie (Ziffer 1/3). Die Frist für eine schriftliche Stellungnahme endete am 2. August 2012. Aufgrund der Resultate der ersten Anhörung hat das HSM Fachorgan am 12. Dezember 2012 einen Bericht erstellt. Dazu wurde gemäss Mitteilung im Bundesblatt vom 18. Dezember 2012 eine zweite Vernehmlassungsrunde eröffnet: die Frist für weitere Stellungnahmen läuft am 22. Januar 2013 ab (Bundesblatt 2012, 9529). Bis wann das HSM-Fachorgan diese Stellungnahmen ausgewertet und darauf gestützt verbindliche Planungs- und Zuteilungsentscheide des Beschlussorgans (i.S. von Art. 3 Abs. 3 IVHSM) erlassen werden, ist derzeit offen. Unabhängig von der (noch pendenten) verbindlichen Regelung in der IVHSM handelt es sich um spezialisierte Leistungen, die im Rahmen der von den Kantonen zu erteilenden Leistungsaufträge nur in dafür speziell geeigneten Institutionen ausgeführt werden sollten.

### Regelungen im Krankenversicherungsrecht des Bundes

- a) Art. 39 Abs. 1 lit. e KVG und Art. 58e KVV verpflichten die Kantone, Spitallisten zu erstellen, auf welchen die zur Leistungsabrechnung nach KVG zugelassenen Spitäler aufgeführt sind; die Listen sind nach Leistungsaufträgen in Kategorien zu gliedern.
- b) Art. 58a-58e KVV umschreiben die Planungskriterien für eine bedarfsgerechte Versorgung der Bevölkerung mit KVG-finanzierten Leistungen. Nach Art. 58b Abs. 5 KVV haben die Kantone bei der Prüfung der Wirtschaftlichkeit und Qualität insbesondere folgende Kriterien zu beachten:

---

<sup>26</sup> Vgl. Daniel Candinas: Quantität zur Sicherung der Qualität, *Viszerale Medizin* 2/09, 3: "Besondere Bedeutung haben die Fallzahlen bei seltenen Krankheiten und komplikationsträchtigen Operationsverfahren. Hierzu zählen die grossen onkologischen Eingriffe der Viszeralchirurgie."

- die Effizienz der Leistungserbringer
- den Nachweis der notwendigen Qualität
- im Spitalbereich die Mindestfallzahlen<sup>27</sup> und die Nutzung von Synergien.

### 6.2.2 Empfehlungen der GDK

Die Umsetzung dieser bundesrechtlichen Vorgaben ist grundsätzlich Sache der Kantone. Diese schwierige und aufwändige Aufgabe stellt vor allem für kleinere Kantone eine grosse Herausforderung dar. Im Hinblick auf die Spitalplanung ab 2012 haben die Gesundheitsdirektion Zürich (GDZH) und die Gesundheits- und Fürsorgedirektion Bern (GEFBE) ein Konzept zur Gruppierung von Spitalleistungen zu Leistungsgruppen (i.S. des KVGs) entwickelt. Die Gesundheitsdirektorenkonferenz (GDK) hat den kantonalen Gesundheitsdepartementen mit Beschluss vom 15.4.2010 die Anwendung dieses Konzepts im Rahmen der leistungsorientierten Spitalplanung empfohlen.

Diese von der GDK empfohlene Liste "Leistungsgruppen und Anforderungen (Version 2.1)" sieht im Kapitel "Viszeralchirurgie" für "grosse Lebereingriffe" – wozu die Behandlung von Lebermetastasen beim Kolonkarzinom gehört – folgende Anforderungen vor:

- Verfügbarkeit
  - der notwendigen Fachärzte: Level 2, d.h. FA-Intervention < 60 min. Die Fachärzte (auch Beleg- oder Konsiliarärzte möglich) aus der jeweiligen Leistungsgruppe sind jederzeit erreichbar. Die diagnostische oder therapeutische Intervention ist bei entsprechender medizinischer Notwendigkeit innerhalb von 60 Minuten durch den Facharzt erbringbar oder ausnahmsweise anderweitig sichergestellt.
  - Notfallstation: ebenfalls Level 2
  - Intensivstation: ebenfalls Level 2
- Verknüpfungen<sup>28</sup>
  - nur inhouse: mit spezialisierter Gastroenterologie (GAE 1.1)
  - inhouse oder in Kooperation mit Viszeralchirurgie für grosse Lebereingriffe (VIS 1.2) und Endokrinologie (END 1).

<sup>27</sup> "Es darf heute als unbestritten gelten, dass Fallzahlen und Mortalität eines Spitals bei vielen interventionellen und operativen Behandlungsverfahren mit der medizinischen Behandlungsqualität korrelieren. Entsprechend sind institutionelle Fallzahlen unterhalb einer kritischen Schwelle typischerweise mit schlechteren Ergebnissen verbunden". Qualitätsindikatoren der Schweizer Akutspitäler 2008/ 2009, Bundesamt für Gesundheit (Hrsg.), Bern 2012, S. 12. Vgl. auch P. Collette/P. Morris/G. Paumgartner: Organisation der Hochspezialisierten Medizin in der Schweiz mit besonderer Berücksichtigung der Kantone Basel-Stadt und Bern, Deutschsprachige von den Autoren autorisierte Übersetzung (29.10.2006): "Es ist bekannt, dass die Existenz einer kritischen Anzahl von Fällen in vielen HSM-Programmen notwendig ist, um die Sterblichkeit zu senken, die Ergebnisse zu verbessern und Forschung und Lehre nutzbringend gestalten zu können" (S. 44). ... "Im Management und in der Ökonomie ist allgemein anerkannt, dass Arbeitseinheiten mit einer kleinen Fallzahl höhere Kosten verursachen, weil eine economy of scale nicht möglich ist" (S. 16). ... "Das bedeutet, dass folgende allgemeine Regel formuliert werden kann: je kleiner die Anzahl von Behandlungsfällen desto grösser ist die Wahrscheinlichkeit, im Vergleich zu Einheiten mit mehr Fällen höhere Kosten zu generieren" (S. 17).

<sup>28</sup> Bezeichnung der Spitalplanungs-Leistungsgruppen (SPLG) in den Klammern gemäss Definitionshandbuch der Gesundheitsdirektion des Kantons Zürich, Version 2.0 vom 12. Juli 2011; diese Systematik wurde von anderen Kantonen ausdrücklich übernommen (vgl. z.B. Spitalliste für den Kanton Basel-Landschaft vom 13.12.2011, § 5 Abs. 1).

- Tumorboard: Erforderlich. Dieses setzt sich nach der von der GDK abgegebenen Empfehlung zusammen aus einem Radio-Onkologen, Onkologen, Internisten, Radiologen, einem Pathologen und dem jeweiligen organspezifischen Fachspezialisten (hier: Hepatologen) und findet regelmässig statt. Tumorboards können grundsätzlich in Kooperation mit einem anderen Spital eingerichtet werden.
- Mindestfallzahlen: Für grosse Lebereingriffe sehen die Empfehlungen der GDK eine Mindestfallzahl 10 (pro Spitalstandort und Team pro Jahr) vor, wobei darauf hingewiesen wird, dass es sich um "eher niedrige Mindestfallzahlen" handelt, und dass die Erfahrungen damit in den nächsten Jahren dahin überprüft werden sollen, "ob die bestehenden Mindestfallzahlen erhöht sowie weitere Mindestfallzahlen eingeführt werden sollen."<sup>29</sup>

### 6.2.3 Leistungsumschreibung im kantonalen Recht<sup>30</sup>

Die Empfehlung, ein Tumorboard zu bestellen, ist von den Kantonen Zürich und Bern wörtlich in ihr kantonales Recht übernommen worden. Während Zürich auch die Empfehlungen der GDK mit der empfohlenen Mindestfallzahl 10 in das kantonale Recht übernommen hat (Beschluss des Regierungsrates vom 21. September 2011), sieht Bern für die im Übrigen gleich umschriebene SPLG keine Mindestfallzahl (d.h. 0) vor (Berner Spitalliste/Leistungsgruppensystematik Akut-somatik (Version 2.1, März 2012)).<sup>31</sup>

Andere Kantone haben derzeit noch überhaupt keine Spitalliste erlassen (z.B. der Kanton St. Gallen<sup>32</sup>), oder bestimmen nur die Institutionen, welche derartige Eingriffe vornehmen dürfen, ohne inhaltliche Vorgaben z.B. betr. Tumorboard oder Mindestfallzahlen zu machen, so z.B. der Kanton Genf, der die gesamte Endokrinologie im Leistungsauftrag (contrat de prestations) allein den Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) zuweist (vgl. Arrêté déterminant la liste des hôpitaux admis par le canton de Genève vom 23.11.2011). Die ab 1.1.2012 geltende Spitalliste des Kantons Waadt (Arrêté édictant la liste vaudoise 2012 des établissements hospitaliers admis à pratiquer à la charge de l'assurance obligatoire des soins (832.11.1)) enthält ebenfalls keine Mindestfallzahlen. Die kantonale Spitalplanung (Planification hospitalière vaudoise 2012, adopté par le Conseil d'Etat le 29 juin 2011) basiert auf den oben (6.2.2) erwähnten Vorarbeiten der Kantone Zürich und Bern und sieht eine Konzentration von anspruchsvollen Leistungen beim Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) vor. Die entsprechende Liste ist allerdings

<sup>29</sup> Yuman Fong et al.: Long-term Survival is Superior After Resection of Cancer in High-Volume Centers, *Ann Surg* 2005, 242 (4), 540-547. "Conclusion: Superior long-term survival is associated with complex visceral resections for cancer at high-volume centers". ... "High-volume center was defined as >25 cases".

<sup>30</sup> Auf eine flächendeckende Übersicht über das Recht aller Kantone wird verzichtet. Die ausgewählten Beispiele dürften ausreichend klar machen, wie schwer es gesamtschweizerische Leistungsumschreibungen haben, solange über eine Leistung nicht im Rahmen der IVHSM entschieden wurde; das Verfahren dazu ist kürzlich erst eingeleitet worden, vgl. oben Ziffer 6.2.1.

<sup>31</sup> Die GEF Bern stützt sich dabei auf die Empfehlungen des Fachausschusses Hochspezialisierte Medizin des Kantons Bern im Bericht "Zur Festlegung von Mindestfallzahlen für die Spitalversorgung des Kantons Bern", 3. Auflage vom 18.8.2010. Richtig ist, dass dieser Bericht keine Mindestfallzahlen-Empfehlung für die hier behandelte Therapie vorsieht; er enthält aber eine generelle Empfehlung "Mindestfallzahlen und minimale Standards für Struktur- und Prozessqualität in die Verträge mit den Leistungserbringern aufzunehmen" (Ziffer 10/1., S. 13), was eigentlich eine integrale Übernahme der GDK-Empfehlungen nahegelegt hätte.

<sup>32</sup> Vgl. [www.sg.ch/home/gesundheit/gesundheitsversorgung.html](http://www.sg.ch/home/gesundheit/gesundheitsversorgung.html) (abgefragt am 17.08.2012, letztmals geändert gemäss Impressum am 09.05.2012)

wesentlich weniger differenziert als die von der GDK empfohlene Liste (oben 6.2.2) "Leistungsgruppen und Anforderungen (Version 2.1)".

Die Verordnung über die Spitalliste (SAR 331.200) des Kantons Aargau sieht in § 7 Abs. 3 vor, dass "die Höhe der Fallzahlen im betroffenen Leistungsbereich berücksichtigt werden (kann)". Gemäss Spitalliste vom Januar 2012 können grosse Lebereingriffe (VIS 1.2) an zwei kantonalen Spitälern vorgenommen werden, allerdings ohne dass eine Mindestfallzahl vorgegeben wird. Auch die ab dem 1.1.2012 im Kanton Basel-Stadt geltende Spitalliste (Regierungsratsbeschluss SG 330.500) sieht vor, dass "an alle Leistungsgruppen bestimmte Auflagen bezüglich Facharzt-titel, Infrastruktur, Mindestfallzahlen, Notfallbereitschaft und zeitliche Verfügbarkeit der Fach-ärzte geknüpft (sind)". Gemäss Anhang 2/Leistungsaufträge an die Spitäler können an drei Spitälern des Kantons grosse Lebereingriffe (VIS 1.2) vorgenommen werden, eine Mindestfall-zahl ist aber nirgends vorgesehen. Ebenfalls keine Mindestfallzahlen finden sich in der Spitalliste für den Kanton Basel-Landschaft vom 13.12.2011 (SGS 930.122).

### 6.3 Folgerungen

Die unterschiedliche Einstufung derselben Leistung in den Spitallisten bzw. Leistungsaufträgen der Kantone schafft für Patienten, Behandelnde und Versicherer eine unübersichtliche Rechts-lage. Die Behandlung von Lebermetastasen beim mKRK erweist sich dabei als "Schulbeispiel" für den Konflikt zwischen wissenschaftlich anerkannten Qualitätsstandards, die grundsätzlich welt-weit gelten, und der verzettelten Regelungskompetenz im klein- und kleinräumigen kantona-len Recht, das meistens (wenn nicht immer) auch andere Ziele als Qualitäts- und Kostenopti-mierung medizinischer Leistungen verfolgt. Zu nennen sind insbesondere struktur- und personalpolitische Überlegungen, die aus kantonalen Optik nachvollziehbar sind, dem Bestand (Zustand) und Funktionieren eines gesamtschweizerisch optimierten Gesundheitssystems aber eher schaden (immerhin wird dieses System über das KVG zu einem grossen Teil auch gesamt-schweizerisch "zwangsfinanziert").

Angesichts der dürftigen Datenlage (vgl. Kapitel 6.1) und der aus ethischen Gründen wohl auszu-schliessenden Möglichkeit, die Datenlage durch Doppelblind-Studien zu verbessern, drängt sich die Forderung nach einem Register für die gesamte Lebermetastasen-Chirurgie auf. Ein schweiz-weit nach einheitlichen Vorgaben geführtes Register würde trotz der geringen Fallzahlen im Laufe der Zeit eine zunehmend verbesserte Beurteilung der Behandlungsmöglichkeiten und den damit verbundenen Chancen und Risiken für die Patienten erlauben. Allerdings sind für ein solches Register die Vorgaben und Bestimmungen des Datenschutzrechtes zu beachten.

Bezüglich der *Vergütungspflicht* könnte ein Versicherer versucht sein, die Kosten für diese Leistung nicht zu übernehmen, wenn sie in einem Spital des Kantons Zürich erbracht würde, welches das Mindestfallzahl-Kriterium (10) gemäss Beschluss des Regierungsrates vom 21.9.2011 (vgl. Kapitel 6.2.3) nicht erfüllt. Der gleiche Versicherer könnte das gleiche Argument bei gleicher Ausgangslage gegenüber einem Spital im Kanton Bern nicht vorbringen, da der Kanton Bern keine Mindestfallzahl vorschreibt. Die betroffenen Patienten würden in diesem Fall

---

(Behandlung im Kanton Zürich) u.U. riskieren, mit dem Spital über die Zahlung der Rechnung streiten zu müssen (vgl. Kapitel 6.2.3).

Zu beachten ist aber vor allem der *qualitative Aspekt*. Die (niedrigen) Fallzahlen wurden von der GDK zur Übernahme durch die Kantone empfohlen, weil das Argument "Quantität zur Sicherung der Qualität" (vgl. Fussnoten 26 und 27) als allgemein anerkannt gilt, gerade bei komplexen Eingriffen. Zumindest im Kanton Zürich dürfte ein Patient, der in einer Institution behandelt wurde, die das im kantonalen Recht verankerte Mindestfallzahl-Kriterium nicht erfüllt, und dessen Behandlung misslingt, deswegen mit besseren Aussichten einen Haftungsprozess gegen diese Institution anstrengen können, während (bei gleicher Sachlage) sein Prozessrisiko im Kanton Bern (mangels einer rechtlichen Verankerung einer Mindestzahl) wesentlich höher wäre.

Immerhin entbindet auch das Fehlen einer kantonal vorgeschriebenen Mindestfallzahl die Behandelnden nicht von einer sorgfältigen Selbsteinschätzung ihrer Erfahrung und ihres Könnens, bevor sie einen solchen Eingriff wagen. Auch wenn die GDK-Empfehlungen in Kantonen, die diese nicht (oder nur abgeschwächt) in ihr kantonales Recht übernommen haben wie auch die Empfehlungen internationaler Guidelines (vgl. Kapitel 6.1) nicht direkt rechtsverbindlich sind, so umschreiben sie doch einen "technischen" Standard, wie diese Behandlung "lege artis" durchzuführen ist. Wird davon in irgendeiner Weise abgewichen, entsteht für die Behandelnden (je nach Art der "Abweichung") ein entsprechender (erhöhter) Begründungsbedarf, falls es zu einem Schaden mit einem nachfolgenden Haftungsprozess kommt.

Mit Kosten von rund CHF 100'000 bis 140'000 (CHF 60'000 für die Chemotherapie/CHF 40'000 bis 80'000 für die Operation) ist die Behandlung als teuer zu betrachten, auch wenn sie zweifellos noch im Rahmen der sogenannten Myozyme-Rechtsprechung des Bundesgerichtes liegt<sup>33</sup>.

Unter WZW-Gesichtspunkten ergibt sich Folgendes:

- a. Ausser Zweifel steht, dass es sich um eine schwere, lebensbedrohliche Erkrankung handelt, deren kurative Behandlung mit den neuesten Methoden aufgrund der derzeit vorhandenen Evidenz als wirksam angenommen wird (in vielen Fällen scheint sogar eine Heilung möglich zu sein).
- b. Ob deren Einsatz in dafür nicht speziell eingerichteten Institutionen ohne erfahrene (eingespielte) Teams auch als zweckmässig zu betrachten ist, erscheint dagegen angesichts der hohen Anforderungen an diese Behandlung als fraglich.
- c. Allgemein anerkannt ist auch, dass höhere Fallzahlen (bei steigender Qualität) zur Senkung der Kosten führen. D.h. bei der Durchführung derartiger Behandlungen, welche die von der GDK empfohlenen (niedrigen) Mindestfallzahlen nicht erfüllen, stellt sich auch die Frage der Wirtschaftlichkeit der Leistungserbringung.

---

<sup>33</sup> BGE 9C\_334/2010 vom 23.11.2010.

## 6.4 Mögliche Massnahmen aus rechtlicher Sicht

Solange die sekundäre Resektion nach Konversionstherapie nicht verbindlich über die IVHSM geregelt wird (vgl. Kapitel Ziffer 6.2.1), können aufgrund der vorstehenden Ausführungen für verschiedene Ebenen folgende mögliche Massnahmen in Betracht gezogen werden:

### **Bundesrecht**

Aufgrund der Gesetzgebungskompetenz für die Krankenversicherung könnte der Bund für die Erbringung dieser Leistung Bedingungen für die Aufnahme in den Leistungskatalog aufstellen, und zwar insbesondere bezüglich der Wirksamkeit, der Qualität und der Wirtschaftlichkeit der Leistungserbringung. Wie in anderen Fällen z.B. auf Fachempfehlungen von den jeweils zuständigen Fachgesellschaften verwiesen wird, könnte der Bund die vorliegenden GDK-Empfehlungen (vgl. Kapitel 6.2.2) als Mindeststandard vorschreiben. Zu ergänzen wäre die Einführung einer doppelten Registerpflicht:

- a) Registrierung der Institutionen, welche die GDK-Empfehlungen erfüllen;
- b) Registrierung sämtlicher Behandlungen von Lebermetastasen beim mKRR.

### **Interkantonal / GDK**

Die GDK sollte versuchen die Kantone vermehrt dazu anzuhalten, ihre Fachempfehlungen (vgl. Kapitel 6.2.2) unverändert zu übernehmen, und sie auf jeden Fall nicht abzuschwächen, da es sich im konkreten Fall ohnehin eher um "Mindeststandards" (mit z.B. sehr niedrigen Mindestfallzahlen) handelt. Soweit es den Kantonen nicht gelingt, in ihrem eigenen Kreis (GDK) entwickelte Empfehlungen einheitlich umzusetzen, tragen sie einen erheblichen Teil der Verantwortung für die teilweise völlig unzweckmässigen "Governance-Strukturen"<sup>34</sup> des Schweizer Gesundheitswesens.

### **Kantone**

Da das medizinische Wissen und die Verantwortung für eine optimale Behandlung nicht an den Kantonsgrenzen enden, sind die Kantone aufgerufen, die Strukturen und Prozeduren in ihrem jeweiligen Gesundheitswesen verstärkt auf die Bedürfnisse einer evidenzbasierten und WZW-konformen Medizin auszurichten. Kantonale Alleingänge gefährden nicht nur eine optimale medizinische Versorgung der Bevölkerung, sondern sind auch teuer und ineffizient, mit anderen Worten nicht WZW-konform.

### **Aus der Sicht der Behandelnden**

Wegen der unbefriedigenden Datenlage, bzw. Evidenz, wie vorzugehen ist, unterliegen die Behandelnden einer erhöhten Sorgfalt bezüglich der Aufklärung der Patientinnen und Patienten, worauf auch in den erwähnten Guidelines immer wieder hingewiesen wird (vgl. oben 6.1.2 c).

---

<sup>34</sup> Vgl. dazu OECD-Berichte über Gesundheitssysteme – SCHWEIZ, Paris 2011 / deutsche Übersetzung des Bundesamtes für Gesundheit, Bern 2012, insbes. S. 19.

Das gilt wegen der erwähnten Unsicherheiten bezüglich der optimalen Therapie, aber auch der Rechtslage sowohl für die therapeutische als auch die wirtschaftliche Aufklärung. Verantwortlich dafür, dass diese Aufklärung in einer rechtsgenügenden, d.h. umfassenden und für die davon Betroffenen verständlichen Form erfolgt, ist der für die Durchführung des Eingriffes verantwortliche Chirurg.

### **Aus Sicht der Patienten**

Für die Patientinnen und Patienten, die sich einem derartigen Eingriff unterziehen müssen, empfiehlt es sich, sich vorher bei dem in Frage kommenden Spital zu erkundigen, welche Qualitätsstandards es bei diesem Eingriff erfüllt. Erfüllt das betreffende Spital die Anforderungen der GDK-Empfehlungen nicht (oder nur teilweise), kann es unter Qualitätsgesichtspunkten lohnend sein, eine andere auf einer Spitalliste aufgeführte Institution (Listenspital) aufzusuchen. Die ab dem 1.1.2012 mögliche freie Spitalwahl erlaubt grundsätzlich<sup>35</sup> auch, sich in einem ausserkantonalen Listenspital behandeln zu lassen, welches die GDK-Kriterien erfüllt.

---

<sup>35</sup> Dabei ist allerdings zu beachten, dass der Versicherer und der Wohnkanton höchstens die Kosten übernehmen, welche die Behandlung im Wohnsitzkanton verursacht hätte. Ist die Behandlung im ausserkantonalen Listenspital teurer, muss man die Differenz selber bezahlen, wenn dafür keine Zusatzversicherung abgeschlossen wurde.

---

## 7 Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen

### 7.1 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung

Unter dem Begriff "kolorektales Karzinom (KRK)" werden die Krebserkrankungen des Dickdarmes (Kolon), des Mastdarmes (Rektum), des Anus und des Analkanals zusammengefasst.

In der Schweiz erkranken jedes Jahr ca. 4'000 Personen an einem KRK. Betroffen ist vor allem die Population der über 70-Jährigen (Anteil 56.4%) und jene der 50-69-Jährigen (Anteil 37.3%). Mit ca. 1'600 Todesfällen pro Jahr ist das KRK eine der häufigsten Krebstodesursachen in der Schweiz.

Die Symptome des kolorektalen Karzinoms sind unspezifisch und treten oft erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf. Zu den Symptomen zählen rektale Blutungen, dauerhafte Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit. Ein fortgeschrittenes Karzinom kann auch zu einem Darmverschluss oder einer Darmperforation führen. Mit zunehmendem Einwachsen in die Darmwand nehmen auch Risiko und Häufigkeit der Ausbreitung in die umliegenden Lymphknoten und (via Blutbahn) in andere Organe insbesondere Leber und Lunge zu (sogenannte Fern- respektive Organmetastasen).

Die Überlebenschancen eines Patienten mit KRK sind ausserordentlich stark abhängig vom Krankheitsstadium, in welchem der Primärtumor entdeckt und behandelt wird. Bei Patienten, bei welchen die Diagnose in einem Stadium gestellt wird, in dem es noch zu keiner Invasion ins umliegende Gewebe und zu keiner Fernmetastasierung gekommen ist, beträgt die Heilungschance nach vollständiger chirurgischer Entfernung des Tumors mitsamt dem betroffenen Dickdarmabschnitt über 90%. Nach Ausbreitung des Tumors über die Darmwand hinaus fällt die Heilungschance abrupt.

Neben den benachbarten Lymphknoten des Primärtumors im Darm metastasieren kolorektale Karzinome meist zunächst in die Leber. In ca. einem Drittel dieser Fälle ist die Leber das einzig betroffene Organ. Bis vor wenigen Jahren betrug die mediane Überlebenszeit von Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom (mKRK) 11-12 Monate. Dank modernen Kombinations-Therapien hat sich die Überlebenszeit solcher Patienten in etwa verdoppelt.

Die meisten Patienten mit mKRK werden heute mit einer systemischen Chemotherapie behandelt. In den letzten ca. 20 Jahren hat sich für eine kleine Untergruppe dieser Patienten zusätzlich die Möglichkeit der Metastasen-Chirurgie etabliert. Es handelt sich um jene Patienten, bei welchen sich die Metastasierung insbesondere auf die Leber beschränkt (sog. Organmetastasen). Mit dem Ziel, das Leben solcher Patienten trotz fortgeschrittenem Tumorleiden doch noch zu heilen, wird bei einer solchen Therapie versucht, möglichst sämtliches Tumorgewebe

aus der Leber zu entfernen. Dabei wird vor oder nach dem chirurgischen Eingriff fast immer auch eine Chemotherapie durchgeführt.

Im vorliegenden Bericht wird die Frage bearbeitet, ob eine chirurgische Entfernung von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms im Vergleich zu anderen Therapieverfahren für die betroffenen Patienten mit einem relevanten Vorteil bezüglich Überlebensdauer und Lebensqualität verbunden ist. Neben den erwünschten Wirkungen werden auch die potenziell unerwünschten Wirkungen der unterschiedlichen Therapieverfahren und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis betrachtet.

Zur Beurteilung der Fragestellung wurde nach randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder Beobachtungsstudien (mit einer Anzahl Patienten  $\geq 400$ ) sowie Meta-Analysen und systematischen Reviews gesucht. Es konnten keine Studien identifiziert werden, welche die chirurgische Metastasenresektion (mit oder ohne Begleitchemotherapie) mit der Chemotherapie allein verglichen. Insgesamt konnten zum allgemeinen Outcome von Metastasen-resezierten Patienten nur 14 (systematische) Reviews von Fallserien und Daten aus einem im Jahr 2005 gestarteten internationalen Register (LiverMetSurvey) identifiziert werden

Aus den Publikationen und den Registerdaten lassen sich folgende Hauptkenntnisse gewinnen:

Bei Patienten mit einem mKRR können grob vier Gruppen unterschieden werden:

1. Patientinnen und Patienten mit wenigen, "kleineren" Metastasen, welche sich in der Regel in nur einem der Leberlappen befinden und welche einen Resektionsrand in gesundem Lebergewebe von  $> 1$  Zentimeter ermöglichen; wenn ein Tumorbefall der hepatischen Lymphknoten so weit wie möglich ausgeschlossen werden kann, werden solche Lebermetastasen in der chirurgischen Fachsprache als "primär resektabel" bezeichnet; die Einhaltung der R-Null Regel ist gewährleistet, das heisst, dass nach der Operation kein Tumorgewebe mehr verbleibt.

Der patientenrelevante Nutzen einer chirurgischen Metastasentherapie bei dieser Patientengruppe ist unbestritten. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten beträgt 36 Monate; 35% der Patienten überleben 5 Jahre und 24% überleben 10 Jahre nach der Operation; sie können als geheilt bezeichnet werden.

2. Patientinnen und Patienten mit ausgedehnter Lebermetastasierung (gelegentlich auch mit zusätzlichen Lungenmetastasen), bei denen präoperativ Unsicherheit darüber besteht, ob auch Metastasen in den hepatischen Lymphknoten vorliegen. Bei diesen Patienten wird versucht, die R-Null-Regel mittels einer sekundären Resektion nach einer sogenannten Konversionstherapie ("Schrumpfung" der Metastasen mittels einer Chemotherapie und anderen therapeutischen Massnahmen) mit nachfolgender Resektion der Metastase(n) zu erreichen respektive zu erzwingen. Diese Situation wird in der Fachsprache als "sekundäre Resektabilität" bezeichnet.

Aus den eingeschlossenen Reviews lassen sich keine hinreichenden Erkenntnisse ableiten, ob das chirurgische Vorgehen in dieser Patientengruppe mit einem patientenrelevanten Nutzen einhergeht. Daten aus dem obgenannten internationalen Register (LiverMetSurvey) mit über 16'000 Patienten aus 235 Behandlungszentren zeigen aber zumindest trendmässig, dass auch die sekundäre Resektion von Lebermetastasen einigen Subgruppen von betroffenen Patienten einen Überlebenszeitvorteil gegenüber einer palliativen Chemotherapie bringen kann, und im Gegensatz zur ausschliesslichen (palliativen) Chemotherapie (s. unten) wird nach sekundärer Lebermetastasenresektion auch über einige wenige Langzeitüberlebende (> 10 J) berichtet.

Die unterschiedlichen Methoden zum Erzielen einer sekundären "R-Null Resektionsmöglichkeit" sind jedoch sehr heterogen und haben zum jetzigen Zeitpunkt einen Forschungscharakter. Auch ist es zum jetzigen Zeitpunkt unmöglich, mit hinreichender Genauigkeit die Indikatoren zu bestimmen, die die Subgruppen identifizieren, welche von einer sekundären Resektion nach Konversationstherapie tatsächlich profitieren werden.

3. Patientinnen und Patienten, welche aus unterschiedlichen Gründen weder primär noch sekundär nach der R-Null-Regel chirurgisch behandelt werden können oder behandelt werden wollen. Diese Patientengruppe wird heute in aller Regel mit einer palliativen Chemotherapie behandelt (d.h. einer Chemotherapie, die nicht auf eine Heilung abzielt, sondern auf Verlängerung der Überlebenszeit und/oder Verbesserung der Lebensqualität).

Diese Patienten haben eine mediane Überlebenszeit von 21.6 Monaten; nach ca. 40 Monaten sind fast alle Patienten verstorben. In dieser Patientengruppe ist das Problem einer möglichen "Untertherapie" gegeben. In der Literatur sind Fälle beschrieben, bei denen bei Patienten eine palliative Chemotherapie durchgeführt wurde, obwohl nach (retrospektiver) Beurteilung der Befunde durch spezialisierte Leberchirurgen eine sekundäre Metastasenresektion durchaus möglich gewesen wäre.

4. Patientinnen und Patienten, die weder chirurgisch behandelt werden können und keine palliative Chemotherapie wünschen, erhalten eine rein symptomorientierte Behandlung (z.B. mit Schmerzmitteln): die sogenannte "best supportive care"-Therapie.

Diese Patienten versterben sehr schnell; die mediane Überlebenszeit beträgt lediglich sieben Monate, ca. 14% überleben für ein Jahr.

Sowohl die chirurgische Therapie, wie auch die systemische Chemotherapie sind mit unerwünschten Wirkungen verbunden. Bei der chirurgischen Therapie stehen der erhebliche peri- oder postoperativen Blutverlust (ca. 4.8% der Patienten), Gallenleckagen und Fistelbildungen (ca. 2 bis 3%), Wundinfektionen, Pleuraergüsse und Abszesse im Vordergrund. Solche Komplikationen erfordern manchmal eine erneute Operation. Sie führen in aller Regel zu einem verlängerten Spitalaufenthalt und nicht selten auch zu Rehospitalisationen.

Die unerwünschten Nebenwirkungen der Chemotherapie variieren nach Grad der Aggressivität des gewählten Therapieschemas und dem gewählten Chemotherapeutikum. Beide heute ver-

wendeten Chemotherapeutika sind hepatotoxisch (leberschädigend), was zu kombinierten Störungen der Leberfunktion führen kann. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen variiert je nach berichtender Fallserie erheblich. Auf Grund der Aussagen der konsultierten Fachspezialisten erfolgt heute die systemische Chemotherapie von Metastasen des Kolorektalkarzinoms fast ausnahmslos ambulant respektive teilstationär. Sie wird in der Regel gut vertragen. Insgesamt hat die Chemotherapie nicht nur das Ziel der Lebensverlängerung, sondern ebenso jenes einer verbesserten Lebensqualität.

Zur Bestimmung der Wirkung (gemessen in QALY) sind die Überlebenszeit und die Lebensqualität der Patienten zu berücksichtigen. Eine palliative Chemotherapie führt zu einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 21.6 Monaten, bzw. einer Wirkung von 1.34 QALY. Da die chirurgische Therapie mit Hospitalisation und (meistens mehreren) operativen Eingriffen verbunden ist, während denen die Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit einer palliativen Chemotherapie herabgesetzt ist, muss die chirurgische Therapie im Vergleich zur palliativen Chemotherapie auch zu einer längeren Überlebenszeit führen. Auf Grundlage der getroffenen Annahmen zu einem hypothetischen Behandlungsverlauf muss die sekundäre Resektion nach Konversionstherapie mit einer zusätzlichen qualitätsadjustierten Überlebenszeit von rund zwei Monaten einhergehen, um die gleiche Wirkung (gemessen in QALY) zu erzielen wie die palliative Chemotherapie.

Diesen Wirkungen sind die Kosten gegenüberzustellen. Die Kosten einer systemischen Chemotherapie sind mit rund CHF 60'000 zu veranschlagen; diese wird in der Regel gleichermassen sowohl bei den chirurgisch therapierten Patienten als auch bei den palliativ behandelten Patienten durchgeführt. Die Zusatzkosten der sekundären Resektion nach Konversionstherapie können hingegen nur mit Annahmen geschätzt werden, da auf Januar 2012 in der Schweiz das System der Spitalfinanzierung neu gestaltet worden ist. Die Abgeltung der Spitäler durch die Krankenkassen und die Kantone erfolgt neu pro Behandlungsfall nach einer schweizweit einheitlichen Tarifstruktur (SwissDRG). Im System SwissDRG wird jede Behandlung basierend auf der Diagnose erfasst und einer Fallgruppe zugeteilt. Die Entschädigung, die ein Spital für einen Fall erhält, ergibt sich aus der Multiplikation dieses Faktors ("Fallkostengewicht") mit dem sogenannten Basispreis ("Baserate"). Der Basispreis wird durch die Krankenkassen und die Spitäler im Voraus festgelegt. Die Massnahmen der sekundären Resektion nach Konversionstherapie haben jedoch noch eher den Charakter von nicht-standardisierten Einzelfallbehandlungen und sind somit keiner Fallgruppe zugeordnet.

In Anlehnung an die bestehenden Fallkostengewichte in der Leberchirurgie wird die Annahme getroffen, dass die sekundäre Resektion nach Konversionstherapie im Durchschnitt mit (zusätzlichen) Kosten von CHF 80'000 verbunden ist.

Bei Mehrkosten von CHF 80'000 für die chirurgische Therapie sollten mit dieser im Vergleich zur palliativen Chemotherapie mindestens 0.5 bis 1 zusätzliche QALY erreicht werden können, um ein günstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis aufzuweisen. Dies entspricht einer zusätzlichen qualitätsadjustierten Überlebenszeit von etwa 8 bis 15 Monaten.

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Grundlagen ist festzuhalten, dass derzeit keine verlässliche medizinische Evidenz bezüglich Wirksamkeit und Zweckmässigkeit einer chirurgischen Intervention bei sekundär resektablen Lebermetastasen eines KRK besteht. Auch können Daten aus Fallserien nicht auf die klinische Alltagssituation extrapoliert werden. Mangels randomisierter klinischer Studien beruht der Wirksamkeitsnachweis der Metastasen-Resektionschirurgie auf dem Versuch, die Resultate von Fallserien zu kombinieren. Dieses Vorgehen ist deshalb problematisch, weil die solcher Art kombinierten Resultate auf äusserst heterogenen Patientenpopulationen basieren. Die Heterogenität betrifft nicht nur die in die Fallserien eingeschlossenen Patienten, sondern ebenso die Art der Therapie und deren Kombinationen (Metastasenresektion, Metastasenablation, Begleit-Chemotherapie etc.). Die Heterogenität betrifft schliesslich auch die Art der Outcome-Messung. Dabei werden leicht messbare Wirkungsparameter (Lebensdauer etc.) gegenüber schlecht messbaren Parametern (insbesondere der Lebensqualität) tendenziell übergewichtet.

Aus sozialetischer Sicht ist jeder chirurgische Therapieversuch bei sekundär resektablen Lebermetastasen bei kolorektalem Karzinom als individueller Behandlungsansatz zu qualifizieren. Es stellt sich somit die Frage, ob überhaupt und wenn ja, unter welchen Bedingungen sich diese chirurgischen Interventionen als Behandlungsansatz rechtfertigen und durchführen lassen.

Obwohl der Entscheid für den individuellen Heilversuch im Rahmen der Arzt-Patienten-Beziehung getroffen wird, braucht es dafür verbindliche Regeln. Die Erfahrungen der sekundären Resektion nach Konversionstherapie bei mKRK sind nach klar definierten Standards und klar eingegrenzten Fragestellungen in einem nationalen Register zu erfassen, um die Wirksamkeit und Zweckmässigkeit im Vergleich zu den Resultaten eines internationalen Registers zu überprüfen. Die systematische und obligatorische Erfassung von Behandlungen mit Forschungscharakter in einem zentralen Register entspricht nicht zuletzt auch den Forderungen der Deklaration von Helsinki. Schliesslich könnte ein solch nationales Register eine solide Datenbasis für eine sich darauf abstützende wissenschaftliche Auswertung darstellen.

Die sekundäre Resektion nach Konversionstherapie sollte zudem in die Vereinbarung zwischen den Kantonen zur hochspezialisierten Medizin aufgenommen werden. Wegen dem Zusammenhang von Fallzahlen und Qualität sind die notwendige Fallzahlengrösse des jeweiligen Zentrums und die interdisziplinäre und multiprofessionelle Entscheidungsfindung für den Einzelfall zu garantieren. Die Finanzierung ist aus Gründen der Zugangsgerechtigkeit schweizweit einheitlich zu regeln.

Individualethisch ist vor allem der grosse Leidensdruck dieser Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen. Die Suche nach Therapiemöglichkeiten ist eine humane Verpflichtung, auch wenn davon nur wenig Menschen betroffen sind. Die therapeutischen Möglichkeiten des mKRK haben in den letzten Jahren stark zugenommen und damit auch die Hoffnung, mehr Fälle und insbesondere auch solche mit ausgedehnter Metastasierung noch heilen zu können.

Derzeit wird eine kleine Gruppe von Patienten mit Lebermetastasen eines mKRRK mit einer aufwändigen Kombination von unterschiedlichen Methoden in einem interdisziplinären Team behandelt. Unter diesen Methoden ist die Chirurgie nicht nur die einzige heilungsversprechende Therapiekomponente, sondern gleichzeitig auch die invasivste und (wenigstens vordergründig betrachtet) auch die aufwändigste. Zudem birgt sie erhebliche Risiken, insbesondere eine - wenn meist auch nur passagere - massive Beeinträchtigung der Lebensqualität der betroffenen Patienten. Trotzdem erscheint sie unter Berücksichtigung der obgenannten Einschränkungen aus individuellethischer Sicht gerechtfertigt. Allerdings ist den individuellen Patientenpräferenzen Rechnung zu tragen und die verfügbaren Behandlungsoptionen (und deren jeweilige Evidenzbasis) darzulegen.

Aus rechtlicher Sicht ist hervorzuheben, dass das Beschlussorgan der Interkantonalen Vereinbarung zur Hochspezialisierten Medizin (IVHSM) mit einem Grundsatzentscheid vom 27. Januar 2011 beschlossen hat, u.a. auch "grosse Lebereingriffe" der hochspezialisierten Medizin zuzuweisen. Bis wann das HSM-Beschlussorgan die Planungs- und Zuteilungsentscheide (i.S. von Art. 3 Abs. 3 IVHSM) erlassen wird, ist derzeit offen. Unabhängig von der (noch pendenten) Regelung in der IVHSM handelt es sich um spezialisierte Leistungen, die im Rahmen der von den Kantonen zu erteilenden Leistungsaufträgen nur in dafür speziell geeigneten Institutionen ausgeführt werden sollten. In diesem Sinne hat die Gesundheitsdirektorenkonferenz ein Konzept zur Gruppierung von Spitalleistungen zu Leistungsgruppen (i.S. des KVG) entwickelt, welches verschiedene Anforderungen (z.B. Obligatorium eines Tumorboards oder erforderliche Mindestfallzahlen) enthält. Der Grad der Umsetzung dieser Empfehlungen in jeweils kantonales Recht ist jedoch sehr heterogen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das Swiss Medical Board den therapeutischen Ansatz der sekundären Lebermetastasenresektion nach Konversionstherapie als eine vielversprechende Methode würdigt, die es weiter zu verfolgen gilt. Aber auch wenn erste Ergebnisse durchaus ermutigende Ergebnisse zeigen, ist eine abschliessende Beurteilung dieser Therapieformen und der erfolgversprechenden Indikatoren noch nicht möglich und wäre verfrüht.

## 7.2 Empfehlungen

Die dargestellten Überlegungen führen zu folgenden Empfehlungen:

- **Eine chirurgische Therapie von primär resektablen Lebermetastasen unter Einhaltung der relevanten Kriterien der Resektabilität ist unumstritten und soll durchgeführt werden, wenn von Seiten des Patienten ein "informed consent" besteht.**
- **Chirurgische Therapien von sekundär resektablen Lebermetastasen nach Konversionstherapie sind komplexe, hochspezialisierte Leistungen. Sie wurden durch das Beschlussorgan der interkantonalen Vereinbarung zur hochspezialisierten Medizin (IVHSM) den hochspezialisierten Leistungen zugewiesen; ein verbindlicher Planungs- und Zuteilungsentscheid liegt noch nicht vor. Derartige Eingriffe sollen nur in**

spezialisierten Zentren, die eine Mindestfallzahl ausweisen können, durchgeführt werden. In diesen Fällen hat der Operateur seiner Aufklärungspflicht mit besonderer Sorgfalt nachzukommen. Es ist eine Schweiz weit einheitliche Kostenregelung anzustreben.

- Bei jedem Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms muss eine sorgfältige Diagnostik und Abklärung hinsichtlich einer möglichen Resektabilität erfolgen. Patienten, welche die Indikation für eine solche Behandlung erfüllen, sollen durch ein interdisziplinäres Tumorboard beurteilt werden.
- Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms, die nicht rein palliativ behandelt werden, sind verpflichtend in einem zentralen Register zu erfassen; dieses ist periodisch auszuwerten und zu veröffentlichen, um schnellstmöglich die Patientengruppen identifizieren zu können, die von einem operativen Eingriff profitieren können.

---

## A1 Quellennachweis

- [1] Abbas S, Lam V, Hollands M. Ten-year survival after liver resection for colorectal metastases: systematic review and meta-analysis. *ISRN Oncol* 2011, 2011 : 763245.
- [2] Adam R, Bhangui P, Poston G, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg* 2010, 252 (5): 774-87.
- [3] Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008, 26 (10): 1635-41.
- [4] Ahmed N, Ahmedzai S, Vora V, et al. Supportive care for patients with gastrointestinal cancer (Review). *The Cochrane Library* 2010,(1).
- [5] Antoniou A, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery* 2007, 141 (1): 9-18.
- [6] Banz VM, Inderbitzin D, Fankhauser R, et al. Long-term quality of life after hepatic resection: health is not simply the absence of disease. *World J Surg* 2009, 33 (7): 1473-80.
- [7] Best L, Simmonds P, Baughan C, et al. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer (Review. *The Cochrane Library* 2008,(4).
- [8] Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010, 138 (6): 2029-e10.
- [9] Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010, 17 (2): 492-501.
- [10] Criblez D. Die revidierten FAGAS-Empfehlungen zur Nachsorge nach koloskopischer Polypektomie und kurativ operiertem kolorektalen Karzinom. *Schweiz Med Forum* 2004, 4 (4): 611-7.
- [11] de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009, 250 (3): 440-8.
- [12] Delco F, Egger R, Bauerfeind P, Beglinger C. Hospital health care resource utilization and costs of colorectal cancer during the first 3-year period following diagnosis in Switzerland. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 21 (5): 615-22.
- [13] Fedorowicz Z, Lodge M, Al-asfoor A, Carter B. Resection versus no intervention or other surgical interventions for colorectal liver metastases (Review). *The Cochrane Library* 2011, 9 .

- 
- [14] Fiorentino F, Hunt I, Teoh K, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a systematic review and quantitative synthesis. *J R Soc Med* 2010, 103 (2): 60-6.
- [15] Gurusamy KS, Imber C, Davidson BR. Management of the hepatic lymph nodes during resection of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review. *HPB Surg* 2008, 2008 : 684150.
- [16] Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Imber C, Davidson BR. Surgical resection versus non-surgical treatment for hepatic node positive patients with colorectal liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2010,(1): CD006797.
- [17] Hornbech K, Ravn J, Steinbruchel DA. Outcome after pulmonary metastasectomy: analysis of 5 years consecutive surgical resections 2002-2006. *J Thorac Oncol* 2011, 6 (10): 1733-40.
- [18] International Agency for Research on Cancer WHO. GLOBOCAN 2008. Colorectal Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Cancer Fact Sheet Summary. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/colorectal.asp> . 2008.
- [19] Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010, 138 (6): 2044-58.
- [20] Jones RP, Vauthey JN, Adam R, et al. Effect of specialist decision-making on treatment strategies for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012, 99 (9): 1263-9.
- [21] Jones RS. Requiem and renewal. *Ann Surg* 2004, 240 (3): 395-404.
- [22] Lam VW, Spiro C, Laurence JM, et al. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases [In Process Citation]. *Ann Surg Oncol* 2012, 19 (4): 1292-301.
- [23] Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, et al. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg* 2012, 255 (2): 237-47.
- [24] Loose A. Strafrechtliche Grenzen ärztlicher Behandlung und Forschung. *Juristische Reihe TENE A* 2012, 47 : 3.
- [25] Lopez P, Marzano E, Piardi T, Pessaux P. Repeat hepatectomy for liver metastases from colorectal primary cancer: A review of the literature [In Process Citation]. *J Visc Surg* 2012, 149 (2): e97-03.
- [26] Malik HZ, Hamady ZZ, Adair R, et al. Prognostic influence of multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007, 33 (4): 468-73.
- [27] Nationales Institut für Krebs epidemiologie und Registrierung. Krebs in der Schweiz. Stand und Entwicklung von 1983 bis 2007. Neuchatel; 2011.

- 
- [28] Nelson R, Freels S. Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver (Review). The Cochrane Library 2009,(4).
- [29] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 371 (9617): 1007-16.
- [30] Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Reported outcome factors for pulmonary resection in metastatic colorectal cancer. *J Thorac Oncol* 2010, 5 (6 Suppl 2): S172-S178.
- [31] Quan D, Gallinger S, Nhan C, et al. The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: A systematic review. *Surgery* 2012, 151 (6): 860-70.
- [32] Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008, 247 (1): 125-35.
- [33] Reitsma AM. Evidence-based surgery: a growing need for a limited enterprise. *Virtual Mentor* 2004, 6 (10).
- [34] Reitsma AM, Moreno JD. Ethical regulations for innovative surgery: the last frontier? *J Am Coll Surg* 2002, 194 (6): 792-801.
- [35] Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, et al. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. *Cancer* 2009, 115 (4): 752-9.
- [36] Rodgers MS, McCall JL. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg* 2000, 87 (9): 1142-55.
- [37] Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009, 45 (6): 931-91.
- [38] Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008]. *Z Gastroenterol* 2008, 46 (8): 799-840.
- [39] Smith MD, McCall JL. Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2009, 96 (10): 1101-13.
- [40] Swan PJ, Welsh FK, Chandrakumaran K, Rees M. Long-term survival following delayed presentation and resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2011, 98 (9): 1309-17.
- [41] Vigano L, Capussotti L, Barroso E, et al. Progression while Receiving Preoperative Chemotherapy Should Not Be an Absolute Contraindication to Liver Resection for Colorectal Metastases. *Ann Surg Oncol* 2012, 19 (9): 2786-96.

- [42] Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, et al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984, 199 (5): 502-8.
- [43] Wiering B, Oyen WJ, Adang EM, et al. Long-term global quality of life in patients treated for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2011, 98 (4): 565-71.

## A2 Einschätzung der internen Validität der in die Beurteilung eingeschlossenen Studien

Publikation	Rating
[Abbas et al., 2011]	B1
[Ahmed et al., 2010]	B1
[Antoniou et al., 2007]	B1
[Best L et al., 2008]	B2
[Chua et al., 2010]	B1
[de Jong et al., 2009]	B1
[Gurusamy et al., 2008]	B2
[Lam et al., 2012]	B1
[Lehmann et al., 2012]	B1
[Nelson et al., 2009]	B1
[Lopez et al., 2012]	C
[Smith et al., 2009]	A
[Quan et al., 2012]	B2
[Swan et al., 2011]	B1

A: Geringe Bias-Vermutung; B1, B2: mittlere Bias-Vermutung; C: hohe Bias-Vermutung.