

Was leisten Darmkrebszentren bei der Diagnostik und Therapie kolorektaler Lebermetastasen?

Lebermetastasen sind eine zentrale Herausforderung in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms (KRK). Bei 14,5% der Patienten mit KRK werden im Laufe von 5 Jahren nach Erstdiagnose der Erkrankung synchrone, bei weiteren 14,5% metachrone Lebermetastasen festgestellt [1]. Bei etwa 15–20% der Patienten mit KRK und isolierten Lebermetastasen sind die Metastasen primär resektabel, bei den restlichen 80–85% der Patienten dieser Gruppe primär nicht resektabel. Bei etwa einem Fünftel dieser Patienten kann aber durch eine entsprechende Vorbehandlung die sekundäre Resektabilität erreicht werden.

Ausgangssituation – Prognose und Therapie

Grund für die Lebermetastasenresektion ist die drastisch unterschiedliche Überlebensrate der Patienten, wenn durch eine Lebermetastasenresektion Tumorfreiheit erreicht werden kann. Während das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit KRK im Stadium IV nach UICC bei 1–2% liegt und mediane Überlebenszeiten mit medikamentöser Tumorthherapie von etwa 30 Monaten erzielt werden, kann nach primärer Metastasenresektion bei etwa 20% und bei sekundärer Resektion noch bei etwa 16% der Patienten ein Langzeitüberleben von über 10 Jahren erzielt werden [2, 3, 4].

Die Identifikation und adäquate Therapie von Patienten mit isolierten Lebermetastasen hat damit entscheidende Bedeutung für die Prognose der Patienten. Patienten mit KRK im Stadium IV müssen daher vor Beginn einer Therapie interdisziplinär diskutiert werden. Folgende Fragen spielen eine Rolle:

- Liegen isolierte Lebermetastasen vor?
- Sind die Metastasen primär resektabel?
- Besteht die Aussicht, durch eine medikamentöse Vorbehandlung sekundäre Resektabilität zu erzielen?

Bei primär resektablen Metastasen gibt es nach der aktuellen Studienlage keine klare Empfehlung zu einer medikamentösen Vorbehandlung, da bisher in Studien nicht gezeigt werden konnte, dass sich dadurch die Heilungsaussichten für die Patienten verbessern lassen [5]. Bei sekundär resektablen Metastasen muss eine adäquate medikamentöse Therapie gewählt werden, um eine effektive Tumorverkleinerung zu erzielen. Ferner soll der frühestmögliche Zeitpunkt für eine Metastasenresektion ermittelt werden. Letzteres ist aus 3 Gründen wichtig: Erstens kann aktuell auch durch sehr effektive 3- und 4-fach Kombinationen von Chemotherapie und sog. biologischen Therapien in der Mehrzahl der Fälle keine komplette Tumoreradikation erzielt werden [6]. Zweitens ist es für Chirurgen schwierig, alle ehemals tumortragenden Regionen in der Leber zu resezieren, wenn aktuell keine

Metastasen mehr nachweisbar sind. Drittens ist Chemotherapie hepatotoxisch und führt dosisabhängig z. B. zu Steatohepatitis oder einem sinusoidalen Obstruktionsyndrom. Diese Toxizität ist abhängig von der Zykluszahl und kann das Ergebnis einer Lebermetastasenresektion deutlich beeinträchtigen [7, 8]. Daher soll die Therapie angepasst, d. h. ggf. deeskaliert werden, wenn eine Resektabilität der Metastasen nicht erreicht werden kann.

Für die Lebermetastasenresektion beim KRK ist somit ein standardisiertes, interdisziplinäres, aufeinander abgestimmtes Vorgehen spezialisierter Behandlungspartner notwendig. Dies wird für zertifizierte Darmkrebszentren gefordert und in diesen auch umgesetzt.

DKG-zertifizierte Darmkrebszentren

Aktuell sind bei OnkoZert, der Zertifizierungsstelle der Deutschen Krebsgesellschaft, 268 zertifizierte Darmkrebszentren verzeichnet, die flächendeckend über ganz Deutschland verteilt sind. Mit der Zertifizierung der Darmkrebszentren durch die Deutsche Krebsgesellschaft werden Netzwerke für die Behandlung der Patienten mit KRK etabliert, in denen die notwendigen Fachdisziplinen sektorenübergreifend zusammenarbeiten. Grundlage der interdisziplinären und multiprofessionellen Zusammenarbeit sind die innerhalb des Zentrums festgelegten Prozesse. Basierend auf dem Inhalt der evidenzbasier-

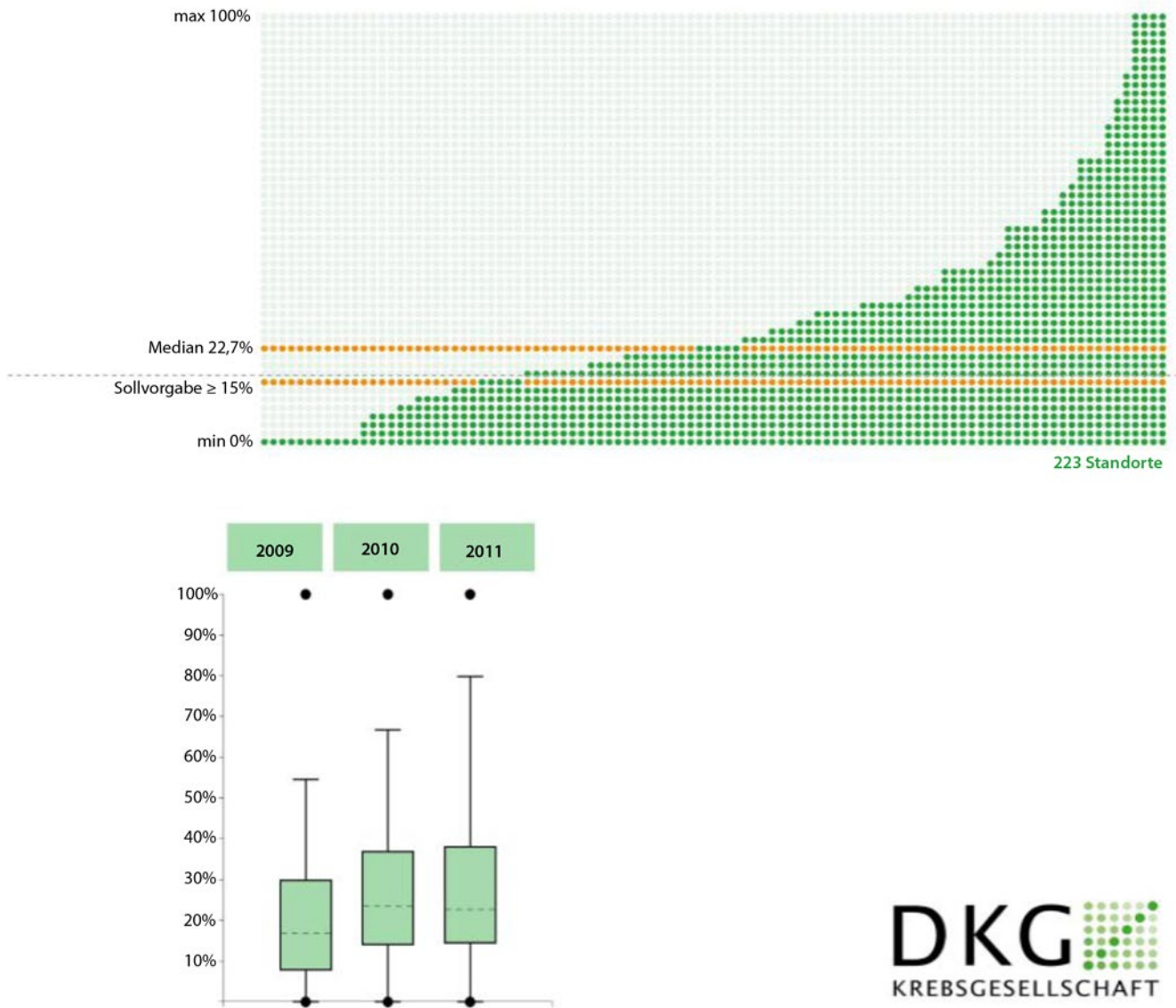


Abb. 1 ▲ Jahresauswertung der zertifizierten Darmkrebszentren 2013. **a** Ergebnisse Kennzahl „Primäre Lebermetastasenresektion“ 2011; Zähler: alle Patienten mit KRK-UICC-Stadium IV, die eine Lebermetastasenresektion erhalten haben, Nenner: alle Patienten mit Lebermetastasen bei KRK-UICC-Stadium IV. **b** Entwicklung der Ergebnisse für die Kennzahl „Primäre Lebermetastasenresektion“ 2009 bis 2011

ten S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ [9] werden in den zertifizierten Zentren Kommunikationswege und Therapiealgorithmen definiert und in Kennzahlen festgelegt, um eine stadiengerechte Behandlung der Patienten sicherzustellen.

» Kennzahlen ermöglichen einen bundesweiten Vergleich

Mit den Kennzahlen sollen im Wesentlichen zwei Ziele erreicht werden: Zum einen werden durch die genaue Definition

der zu betrachtenden Kollektive im Zähler und Nenner der Kennzahlen Ergebnisse errechnet, die bundesweit miteinander vergleichbar sind. Für jeden Leistungserbringer ist der Vergleich seiner Ergebnisse mit den Ergebnissen von Kollegen ein wichtiger Motor, um die eigene Leistung und Verbesserungspotenziale einzuschätzen. Zum anderen ermöglichen Kennzahlenergebnisse dem Auditor vor Ort eine quantitative Analyse der Leistungsfähigkeit eines Zentrums. Gründe für ein Nichterreichen von Sollvorgaben können eruiert werden und gemeinsam mit den

Vertretern der Zentren können daraufhin konkrete Aktionen zur Verbesserung vereinbart werden. Die Zielerreichung dieser Vereinbarungen kann im darauffolgenden Jahr überprüft werden.

Die Zertifizierungskriterien für die Darmkrebszentren regeln das Vorgehen bei Patienten mit Fernmetastasen und im Speziellen mit Lebermetastasen durch konkrete Anforderungen bzw. Kennzahlen. Die Erfüllung der Kennzahlen in den zertifizierten Darmkrebszentren wird in einem Jahresbericht veröffentlicht. Der Jahresbericht 2013 basiert auf den Ergeb-



nissen von 230 zertifizierten Zentren, die im Jahr 2011 19.567 Patienten mit der Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms behandelt haben [10]. Die Auswertungen der zertifizierten Zentren zeigen, dass etwa 20% der 2011 in den Zentren behandelten Patienten (Kolon: 20,1%, Rektum 20,4%) bei Erstdiagnose eine Fernmetastasierung aufweisen.

Vorstellung in der Tumorkonferenz

Analog zur S3-Leitlinie, die eine prätherapeutische interdisziplinäre Vorstellung aller Patienten mit KRK und synchronen bzw. mit metachronen Metastasen empfiehlt [9], wurde in den Erhebungsbogen für die Zentren eine entsprechende Anforderung mit Kennzahl aufgenommen [11]. Diese Anforderung besagt auch, dass in den zertifizierten Zentren für die Vorstellung dieser Patienten in den wöchentlich stattfindenden Tumorkonferenzen ein erfahrener Leberchirurg, gegebenenfalls über externe Kooperation, zur Verfügung stehen muss. In interdisziplinärer Absprache wird vereinbart, ob für die Patienten als potenziell kurative Therapie eine primäre bzw. sekundäre Resektion der Metastasen möglich ist. Bei chemotherapeutischer Vorbehandlung zum „downsizing“ oder „downstaging“ der Lebermetastasen müssen die Patienten während der laufenden systemischen Therapie regelmäßig in der Tumorkonferenz vorgestellt werden, um den frühestmöglichen Zeitpunkt zu ermitteln, zu dem eine R0-Resektion der Metastasen möglich erscheint.

Innerhalb des Zentrums müssen für die verschiedenen Therapieansätze im metastasierten Stadium Verfahrensbeschreibungen und insbesondere die chirurgischen Zuständigkeiten festgelegt sein. Mit einer entsprechenden Kennzahl wird auch die prätherapeutische Vorstellungsrate der Patienten innerhalb des Zentrums mit im Verlauf neu aufgetretenen Fernmetastasen und Rezidiven erfasst. Dass dies in der Praxis nicht immer leicht umzusetzen ist, zeigt die aktuelle Jahresauswertung aller zertifizierten Darmkrebszentren:

Chirurg 2013 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00104-013-2562-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

S. Wesselmann · T. Seufferlein

Was leisten Darmkrebszentren bei der Diagnostik und Therapie kolorektaler Lebermetastasen?

Zusammenfassung

Die Erkenntnis der letzten Jahre, dass bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (KRK) und isolierten Lebermetastasen bei erfolgreicher Metastasenresektion Aussicht auf Langzeitüberleben, ja sogar Heilung der Tumorerkrankung besteht, hat weltweit die Therapie dieser Patientengruppe deutlich verändert und zu einer massiven Zunahme von Lebermetastasenresektionen geführt. Die Lebermetastasenresektion hat dementsprechend auch Eingang in die interdisziplinäre deutsche S3-Leitlinie, aber auch in internationale Guidelines zur Therapie des KRK gefunden. Die Behandlung kolorektaler Lebermetastasen setzt ein interdisziplinär abgestimmtes Vorgehen erfahrener Diagnostiker und Therapeuten voraus. In den zertifizierten Darmkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft sind die interdisziplinäre Abstimmung der Behandlungsabläufe im Rahmen der Tumorkonferenzen und der Nachweis einer entsprechenden Expertise der Behandlungspartner Voraussetzung für die Zertifizierung. Die Umsetzung der Anforderungen und der dazugehörigen Kennzahlen für Tumorkonferenzen und für die primäre und sekundäre Lebermetas-

tasenresektion ist Teil der Audits, in denen die Ergebnisse dargestellt und diskutiert werden. Das Zertifizierungssystem der Darmkrebszentren fordert und fördert damit die personellen und strukturellen Voraussetzungen, die im Sinne der Patienten eine optimale und leitliniengerechte Behandlung kolorektaler Lebermetastasen ermöglichen. Tatsächlich spiegeln die primären und sekundären Resektionsraten in den Zentren die gelebte Interdisziplinarität wider. Die Analyse der Auditberichte zeigt die enge Zusammenarbeit der Kooperationspartner in den zertifizierten Netzwerken, die auch externe Kooperationen mit hochspezialisierten Kliniken bei besonderen Befundkonstellationen einschließt. Die Jahresauswertung der Ergebnisse der zertifizierten Zentren macht weiteres Verbesserungspotenzial bei der interdisziplinären Zusammenarbeit deutlich.

Schlüsselwörter

Lebermetastasen · Zertifizierung · Tumorkonferenz · Kolorektales Karzinom · Evidenzbasierte Leitlinie

What can colorectal cancer centers achieve in the diagnostics and therapy of colorectal liver metastases?

Abstract

Successful resection of liver metastases increases overall survival and can even be a curative approach in patients with colorectal cancer (CRC) and isolated liver metastases. Resection of liver metastases has clearly changed the therapy of this group of patients and has become a standard procedure that is being used increasingly more. Accordingly, liver metastasis resection has been included in the German evidence-based guidelines and also in international guidelines on the treatment of CRC. The treatment of colorectal liver metastases requires a multidisciplinary team of experts in the disease, including experienced radiologists, medical oncologists, radiotherapists, pathologists and surgeons. The interdisciplinary approach to the treatment in specialized tumor boards staffed by qualified experts is a prerequisite for successful certification as a colorectal cancer center by the German Cancer Society. Regular audits ensure that these requirements and that defined quality indicators regarding the tumor board and primary and secondary liver me-

tastasis resection, are fulfilled. The certification system of the colorectal cancer centers requires and promotes conditions that allow an optimal and guideline-oriented treatment of colorectal liver metastases both at the level of personnel and infrastructure of a given center. The high primary and secondary resection rates in these centers testify that the multidisciplinary teams are effective. A detailed analysis of the audit reports reveals the close collaboration of all partners within the certified networks. These networks also comprise external cooperation with highly specialized hospitals if and when necessary. However, the annual report of the certificated colorectal cancer centers also demonstrates areas for further improvements in multidisciplinary cooperation.

Keywords

Liver metastases · Certification · Tumor board · Colorectal cancer · Evidence based guideline

► Die prätherapeutische Fallvorstellung der metastasierten Patienten wird immer noch heterogen umgesetzt.

Bei ausschließlicher Betrachtung des Medians wird die Kennzahl sehr gut erfüllt (2011: 100%; [10]). Eine detailliertere Analyse zeigt, dass genau 53,9% der Standorte die Sollvorgabe von 95% prätherapeutische Fallvorstellung erfüllen. Die Dokumentation der Zentren in den Erhebungsbögen und die entsprechenden Hinweise der Auditoren im Auditbericht weisen darauf hin, dass auch in den Zentren die interdisziplinäre Abstimmung der Fachdisziplinen immer noch eine Herausforderung darstellt. Vor allem Patienten mit metachroner Metastasierung bzw. Patienten mit einem Tumorrezidiv werden noch nicht vollständig in den interdisziplinären Tumorboards vorgestellt, sondern immer wieder nur durch eine Fachdisziplin betreut. Hier bietet das Zertifizierungssystem aber eine gute Möglichkeit, auf Basis konkreter Patientenakten die interdisziplinäre Diskussion darzustellen und wo notwendig zu stimulieren. Die Abweichung wird festgestellt, das entsprechende Ziel wird für das nächste Audit festgelegt und im Folgenden überprüft. Die zukünftigen Auswertungen zeigen, in welchem Umfang die prätherapeutische Vorstellungsrate im Stadium IV nach UICC in den zertifizierten Darmkrebszentren gesteigert werden kann.

Kennzahlen Lebermetastasenresektion

Für die Darstellung der Behandlung von Patienten mit ausschließlicher Lebermetastasierung wurden zwei Kennzahlen in den Kennzahlenbogen der Darmkrebszentren aufgenommen. Im Kennzahlenbogen wird zwischen primärer und sekundärer Lebermetastasenresektion unterschieden. Die Kennzahl der primären Resektion betrachtet die Patienten, die bei ausschließlicher Lebermetastasierung eine Resektion der Metastasen erhalten haben (■ **Abb. 1**). Eingeschlossen sind Patienten mit synchroner und metachroner Metastasierung. Die Auswertung der letzten 3 Jahre zeigt, dass sich die Rate der primären Resektionen deutlich verbessert hat. 2011 wurde im Median bei 22,7%

der Patienten eines Zentrums eine primäre Lebermetastasenresektion durchgeführt wurde. 2009 lag diese Zahl noch bei 16,7%. Im Behandlungsjahr 2011 haben 73,1% der Zentren die Sollvorgabe von $\geq 15\%$ primären Resektionen bei Patienten mit isolierten Lebermetastasen erreicht. Insgesamt wurden 680 primäre Resektionen durchgeführt [10]. Damit ist die Rate der primären Resektionen in den zertifizierten Darmkrebszentren im Vergleich zur publizierten Literatur hoch [9]. Zentren, die die Sollvorgabe nicht erreicht haben, berichten vor allem über eine diffuse Lebermetastasierung und bestehende Komorbiditäten als Ausschlussgründe für die primäre Resektion. Die Betrachtung von Einzelergebnissen zeigt, dass keine Korrelation zwischen der Anzahl der Patienten mit Lebermetastasen pro Zentrum und der Rate der Resektionen besteht, d. h. auch Zentren mit einer großen Zahl an Patienten im UICC-Stadium IV haben keine höhere Resektionsrate. Dies zeigt, dass diese Kennzahlen keine therapeutischen Fehlanreize setzen.

Bei primär nicht resektablen Metastasen soll entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie eine systemische Chemotherapie begonnen werden, um ein Downsizing/evtl. Downstaging mit sekundärer Resektabilität zu erreichen. Dabei muss das Ansprechen der systemischen Therapie im Rahmen der Tumorkonferenzen regelmäßig überprüft werden [9]. Die Kennzahl für die sekundäre Lebermetastasenresektion umfasst die Anzahl der Patienten mit kolorektalem Karzinom und ausschließlichen Lebermetastasen, bei denen nach einer Chemotherapie eine sekundäre Resektion durchgeführt wurde. Auch hier hat sich der Median im Verlauf der letzten 3 Jahre auf 16,3% verbessert. Die Sollvorgabe im Kennzahlenbogen von 10% wurde bereits 2009 mit 12,5% überschritten. Das infrage kommende Patientenkollektiv ist naturgemäß kleiner als bei der primären Resektion. Absolut gesehen erhielten im Jahr 2011 im Median 7 Patienten pro Zentrum eine Chemotherapie zum Downsizing (Range: 1–39). Bei insgesamt 230 Patienten wurden Lebermetastasen sekundär reseziert.

Bei der Interpretation dieser Kennzahlenergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die valide Dokumentation dieser Kenn-

zahl komplex ist. Zum einen wird ein relativ langer Zeitraum überblickt, der von der Diagnosestellung über die abgeschlossene systemische Therapie bis zu der erfolgten Operation reicht. Zum anderen werden hier mehrmals die Behandlungsektoren überschritten und diese Schnittstellen gehen häufig mit einem Informationsverlust einher und stellen alle Dokumentationssysteme vor Probleme.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Für eine optimale Behandlung der Patienten mit Lebermetastasen ist die enge interdisziplinäre Abstimmung entsprechend erfahrener Diagnostiker und Therapeuten unumgänglich. Die dem Befund angepassten Kombinationen und Umsetzungen der therapeutischen Möglichkeiten bedeuten für den Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil [2, 3, 4]. Die Etablierung der interdisziplinären Kommunikationsprozesse ist Grundvoraussetzung für die Zertifizierung der Darmkrebszentren. Aus den Angaben der zertifizierten Zentren in den Erhebungsbögen wird deutlich, dass die Versorgung von Patienten mit solitären, resektablen Lebermetastasen vor allem vor Ort in den Zentren selbst erfolgt. Patienten mit multiplen Lebermetastasen, Kombinationstherapien oder bekannten Komorbiditäten werden häufig in kooperierenden spezialisierten Kliniken, vor allem Universitätskliniken, behandelt. Hier zeigt sich, dass erfreulicherweise die Kooperation auch zwischen Einrichtungen gut funktioniert und im Sinne der Patienten die bestmögliche, vor allem chirurgische Expertise für die Patienten gesucht wird.

Fazit für die Praxis

- Für die Behandlung kolorektaler Lebermetastasen ist ein abgestimmtes Vorgehen der spezialisierten Behandlungspartner notwendig und ist daher auch Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Zertifizierung eines Darmkrebszentrums.
- Die Festlegung der Behandlungsabläufe und ihrer Ziele erfolgt auf Basis

der evidenzbasierten S3-Leitlinie „Kolo-
rektales Karzinom“.

- Die Umsetzung der Anforderungen und Kennzahlen, die das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten mit Lebermetastasen abbilden, werden in den Audits dargestellt, überprüft und bewertet.
- Die Berichte der Zentren und der Auditoren bestätigen die enge Kooperation der Behandlungspartner und zeigen, dass für die Behandlung von Patienten mit besonderen Befunden (Komorbiditäten, multiple Lebermetastasen) auch externe Kooperationen mit z. B. Universitätskliniken bestehen.
- Die Ergebnisse der Jahresauswertung 2013 zeigen, dass die prätherapeutische, interdisziplinäre Vorstellung bei metachron metastasierten Patienten mit KRK weiter verbessert werden kann.
- Die primären und sekundären Resektionsraten der Patienten mit Lebermetastasen in den zertifizierten Darmkrebszentren sind gemessen an anderen Kollektiven erfreulich gut und zeigen das Engagement der Behandlungspartner in den Zentren.

3. Adam R, Wicherts DA, Haas RJ de et al (2009) Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 27:1829–1835
4. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al (2007) Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 25:4575–4580
5. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al (2008) 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* 371:1007–1016
6. Benoist S, Brouquet A, Penna C et al (2006) Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 24:3939–3945
7. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA et al (2013) Optimal future liver remnant in patients treated with extensive preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 20:2493–2500
8. Tamandl D, Klinger M, Eipeldauer S et al (2011) Sinusoidal obstruction syndrome impairs long-term outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 18:421–430
9. Pox C, Aretz S, Bischoff SC et al (2013) S3 – guideline colorectal cancer version 1.0. *Z Gastroenterol* 51:753–854
10. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2013. Benchmarkingbericht der zertifizierten Darmkrebszentren. http://www.krebsgesellschaft.de/download/dz_benchmarkingbericht-2013-a1_130503_klein.pdf. Zugriffen: 26. Sept. 2013
11. Deutsche Krebsgesellschaft. Erhebungsbogen für Darmkrebszentren. http://www.krebsgesellschaft.de/download/eb_darm-d2120821.doc. Zugriffen: 26. Sept. 2013

Korrespondenzadresse

Prof. T. Seufferlein

Klinik für Innere Medizin I, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm
Albert Einstein Allee 23, 89081 Ulm
thomas.seufferlein@uniklinik-ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Wesselmann ist Angestellte der Deutschen Krebsgesellschaft; T. Seufferlein ist Vorsitzender der Zertifizierungskommission der DKG-zertifizierten Darmkrebszentren.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Manfredi S, Lepage C, Hatem C et al (2006) Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 244:254–259
2. Adam R, Haas RJ de, Wicherts DA et al (2008) Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 26:3672–3680