

Übersichtsarbeit

Lokaltherapie in der Behandlung von oligometastasierten und oligoproredienten Krebserkrankungen

Jan Haussmann*, Christiane Matuschek*, Edwin Bölke, Klaus Orth, Pirus Ghadjar, Wilfried Budach

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Systemtherapie ist die Standardbehandlung bei den meisten disseminierten Tumorerkrankungen. Die Rolle der Lokaltherapie (LT) einzelner Tumorherde bei Patienten mit oligometastasierter Erkrankung ist unklar und Gegenstand wissenschaftlicher Studien.

Methode: Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed.

Ergebnisse: Radikale Lokaltherapien führen bei Oligometastasierung im Vergleich zu einer alleinigen Systemtherapie bei insgesamt vier randomisierten Studien zu einem Vorteil im Gesamtüberleben (OS). So konnte bei synchroner Metastasierung und stabilem Primärtumor eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um circa zwei Jahre erreicht werden. Eine randomisierte Studie beim kleinzelligen Bronchialkarzinom zeigte keine OS-Verlängerung. Die LT resultiert in einer Erhöhung der Grad-III-Nebenwirkungen um circa 10 %.

Schlussfolgerung: Trotz Verankerung der Lokaltherapie in vielen Leitlinien dank einiger prospektiver und retrospektiver Daten verbleiben einige offene Fragen. Gegenwärtig sollte bei geeigneten Patienten eine interdisziplinäre Abwägung der LT für den individuellen Patienten erfolgen.

Zitierweise

Haussmann J, Matuschek C, Bölke E, Orth K, Ghadjar P, Budach W: The role of local treatment in oligometastatic and oligoprogressive cancer. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 849–56. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0849

Die Mehrzahl der Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung kann durch eine Systemtherapie nicht geheilt werden. Die Frage, ob die Entfernung einzelner Tumorherde den Krankheitsverlauf ändert, ist unklar. Die in vielen Leitlinien empfohlene Praxis der radikalen Entfernung von limitierten Metastasen basiert auf großen Patientenserien mit unerwartet guten onkologischen Ergebnissen. Unklar ist jedoch, ob dies in einer selektierten, günstigen Tumorbiologie oder in der Lokaltherapie (LT) begründet ist.

1995 postulierten Hellman und Weichselbaum erstmals das Vorliegen eines Zwischenstadiums zwischen einer begrenzten lokalen Erkrankung, heilbar durch LT, und einer disseminierten inkurablen Situation (1). Patienten in diesem Zwischenstadium der „Oligometastasierung“ könnten mit einer LT erfolgreich therapiert werden. Eine weitere Rationale für eine Lokaltherapie basiert auf Ergebnissen von Autopsiestudien, die zeigen konnten, dass neue Metastasen aus bereits bestehenden gebildet werden. Eine Unterbrechung dieser Kaskade könnte das Tempo der Metastasierung reduzieren oder sogar komplett unterbinden (2).

Weil klare Definitionen zur Oligometastasierung ausblieben, traten häufiger Expertengruppen zur Konsensfindung zusammen; so wurde beispielsweise für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) eine Oligometastasierung auf ein Stadium beschränkt, bei dem maximal fünf Metastasen in maximal drei Organen vorliegen (3). Hier wird wie in der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom empfohlen, eine intensive Ausbreitungsdiagnostik mittels Magnetresonanztomografie des Schädels und Positronen-Emissions-Computertomogramm (PET-CT) zur Stadieneinteilung durchzuführen.

Als wichtiger prognostischer Faktor wird zwischen dem zeitlichen Auftreten der Metastasen simultan zum Primärtumor (synchron) oder nach dem Primärtumor (metachron) unterschieden (*Grafik 1*).

Mit dem Aufkommen schonenderer Lokaltherapien, wie den minimal-invasiven Operationstechniken, der stereotaktischen Radiotherapie (SRT) oder der Radiofrequenzablation (RFA), nahm das Interesse an der Evaluierung von Lokaltherapien in prospektiven Studien zu. Zusätzlich haben stetige Verbesserungen in der Systemtherapie, wie beispielsweise die Integration der

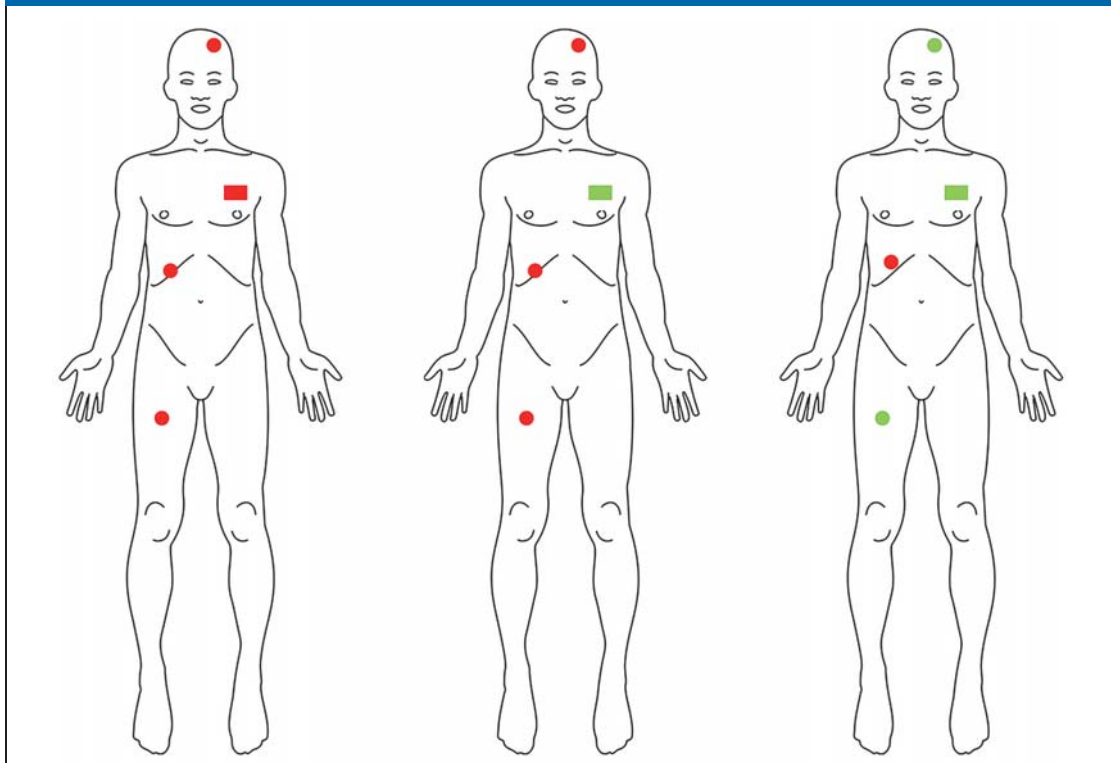
* Jan Haussmann und Christiane Matuschek teilen sich die Erstautorenschaft.

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Medizinische Fakultät Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: Dr. med. Jan Haussmann, PD Dr. med. Christiane Matuschek, Prof. Dr. med. Edwin Bölke, Prof. Dr. med. Wilfried Budach

Goslar: Prof. Dr. med. Klaus Orth (ehemals Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Asklepios Harzkliniken Goslar)

Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Charité Universitätsmedizin Berlin: Prof. Dr. med. Pirus Ghadjar

GRAFIK 1



Schematische Darstellung unterschiedlicher Metastasierungskonzepte

Links: synchrone Oligometastasierung: gleichzeitiges Auftreten von Primärtumor (Rechteck) und Metastasen (Kreis).
 Mitte: metachrone Oligometastasierung: Bei einem kontrollierten Primärtumor (grünes Rechteck) treten nachfolgend Metastasen (Kreis) auf.
 Rechts: Oligoprogession: Eine systemische Therapie kontrolliert Primärtumor (grünes Rechteck) und Metastasen (grüner Kreis). Einzelne Metastasen sprechen nicht an (roter Kreis).

Immuncheckpoint-Inhibitoren und Tyrosinkinaseinhibitoren, zu einer Verbesserung der systemischen Kontrolle und der Überlebenszeit geführt.

Prinzipiell sind zwei Ansätze bei der Integration einer lokalablativen Therapie bei einem Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung möglich. Zum einen könnte die Lokaltherapie im Anschluss an eine Systemtherapie als konsolidierende Therapie durchgeführt werden. Damit soll das Auftreten neuer Metastasen verzögert oder verhindert werden. Zum anderen könnte die LT als erste metastasenspezifische Behandlung eingesetzt werden, um die weitere Ausbreitung der disseminierten Erkrankung zu stoppen. Dieses könnte den Einsatz einer Systemtherapie hinauszögern oder unter Umständen überflüssig machen (Grafik 2).

Die LT ist ein etablierter Standard bei der Behandlung von Hirnmetastasen mit oligo- und polymetastasierter Erkrankungssituation. Hier konnte in mehreren randomisierten Studien gezeigt werden, dass eine aggressive lokale Metastasentherapie im Vergleich zur alleinigen Ganzhirnbestrahlung das Überleben verlängern kann (4–7).

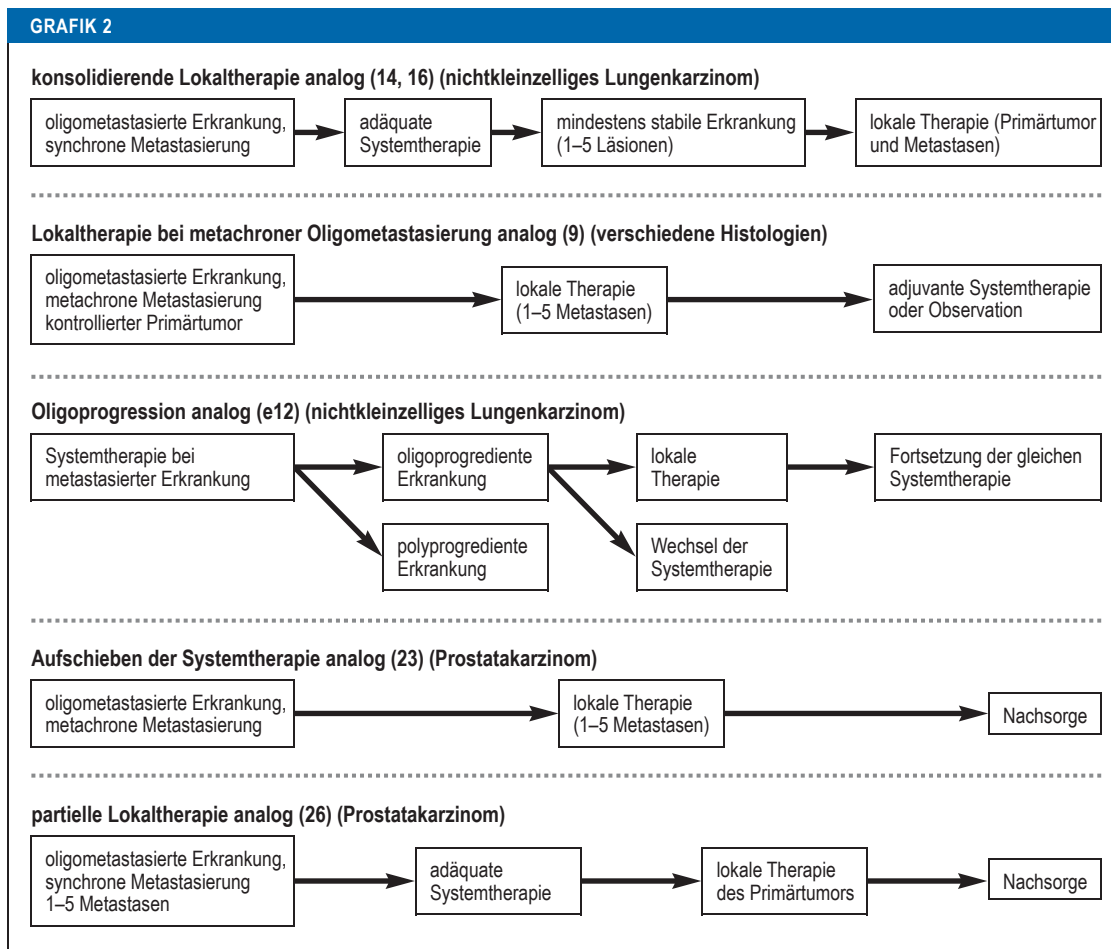
Die Oligoprogession ist eine weitere klinische Situation, in der über den Einsatz einer Lokaltherapie diskutiert wird. Hiermit wird die Krankheitswiederkehr bei einem Patienten unter Systemtherapie beschrieben,

der an wenigen Stellen neue, progrediente oder unzureichend ansprechende Läsionen erleidet, was als Ausdruck einer intratumoralen Heterogenität interpretiert wird. Ziel der lokal-ablativen Behandlung bei einer Oligoprogession ist die Zerstörung der nicht mehr ansprechenden Zellklone, um die Systemtherapie fortzusetzen (Grafik 2). Erstmals wurde der Ausdruck bei der zielgerichteten medikamentösen Therapie bei Lungenkarzinomen mit molekularen EGRF-, ALK- oder ROS1-Mutationen oder Translokationen verwendet (8). Die verfügbare Systemtherapie zeichnet sich durch hohe Ansprechraten, vergleichsweise milde Nebenwirkungsprofile und mindestens gleichwertige Gesamtüberlebensraten zur zytotoxischen Therapie aus. Bei nahezu allen Patienten kommt es jedoch im Laufe der Therapie zur Entwicklung von Resistenzen.

Methode

Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed. Gesucht wurde nach Studien, die den onkologischen Nutzen und die Nebenwirkungen einer Lokaltherapie bei Patienten mit metastasierter solider Tumorerkrankung evaluierten. Wir identifizierten zahlreiche retrospektive Analysen, viele prospektive einarmige Studien sowie einige prospektive randomisierte Studien (n=15). Hier-

Darstellung möglicher Therapiealgorithmen bei Oligometastasierung und Oligoprogression



bei wurde zwischen der histologischen Entität (summierte oder einzelne Histologien), der Modalität der LT (Chirurgie, ablativ Radiotherapie oder andere), der Anwendung der LT (mehrere Organsysteme oder organspezifisch), der metastasierten Erkrankungssituation (Poly- oder Oligometastasierung) sowie dem Grad der Lokalbehandlung, zum Beispiel Teilbehandlung des Primärtumors oder vollständige Behandlung aller bekannten Tumorkolonisationen, unterschieden. Hinzu kommt als weitere Variable das diagnostische Verfahren, mit dem das Erkrankungsstadium festgelegt wurde. Im Folgenden wird die höherwertige Evidenz für lokale Therapieoptionen bei Oligometastasierung und -progression, unterteilt nach Histologie, dargestellt (Tabelle).

Gemischte Histologien

Palma et al. untersuchten in einer randomisierten Phase-II-Screening-Studie bei Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumorerkrankungen, metachroner Metastasierung an ≤ 5 Stellen und kontrolliertem Primärtumor, ob die stereotaktische Radiotherapie (n=66) im Gegensatz zur Standardbehandlung (palliative Radiotherapie und Standard-Systemtherapie) zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) führte. Die Behandlung mittels stereotaktischer Radiotherapie (SRT)

konnte das mediane OS von 28 auf 41 Monate signifikant verlängern (p=0,09; Hazard Ratio [HR]=0,57). Dieses Ergebnis wurde auf eine Verdopplung des progressionsfreien Überlebens (PFS) zurückgeführt (p=0,0012; HR=0,47). Die Lebensqualität war durch die SRT nicht beeinträchtigt. Allerdings kamen im SRT-Behandlungsarm drei Todesfälle (4,5 %) vor, die möglicherweise mit der Bestrahlungstherapie assoziiert waren (9).

Zusätzlich wurde eine Reihe von prospektiven ein-armigen Studien durchgeführt. Die größte hiervon schloss 147 metachron metastasierte Patienten mit 1–5 Metastasen ein, die durch PET-CT evaluiert und mit SRT lokal behandelt wurden. Die Rate an Grad-III+-Toxizitäten ergab 3,4 % und die 2- und 5-Jahresüberlebensrate (JÜR) lag bei 45 % und 43 % (10). Weitere Studien berichteten ein PFS von 5–11 Monaten und 5-JÜR von 30–42 % (11, 12, 13–16).

Lungenkarzinom

Eine auf individuellen Patientendaten basierende Metaanalyse konnte zeigen, dass lokal therapierte, oligometastasierte Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) eine 5-JÜR von circa 30 % erreichen können (17, 18). Prognostische Fakto-

Prospektive Studien zur lokalen Therapie von oligometastasierten Krebskrankungen

Erstautor, Jahr	Histologie	n	FU (Monate)	Systemtherapie	LT Organ	n Met.	syn-/metachrone Metastasierung (%)	Therapiearm	Toxizität = Grad III	med. PFS (Monate)	med. OS (Monate)	zusätzliche Endpunkte
randomisierte Studien												
Palma 2018 (9)	versch.	99	27	SOC	mult.	1-5	0/100	SOC + SRT SOC	≥ II: 29% ≥ III: 9%*	12* 6	41* 28	5-JÜR = 46%* 5-JÜR = 24%
Gomez 2016, 2019 (22, 24)	NSCLC	49	18,7	CTx/TKI	mult.	1-3	94/6	RT, SRT, S + MainTx/Obs MainTx/Obs	20% 8,3%	14,2* 4,4	41,2* 17	neue Met. nach 14,2 Mon. neue Met. nach 6 Monaten
Iyengar 2018 (21)	NSCLC	29	9,6	CTx	mult.	1-3	100/0	SRT + MainTx/Obs MainTx/Obs	28,6% 20,0%	9,7* 3,5	NV NV	
Ruers 2017 (40)	CRC	119	116,4	FOLFOX 4	Hep	1-9	38/62	RFA +- S + CTx CTx	0% 0%	16,8* 9,9	45,6* 40,5	8-JÜR = 35,9%* 8-JÜR = 8,9%
Ost 2018 (30)	PC	62	36	nein	mult.	1-3	0/100	SRT, S Obs	0% 0%	NV NV	NV NV	ADT-freies ÜL: 21 m* ADT-freies ÜL: 13 m
Parker 2018 (33) präspezifizierte Subgruppe LMB	PC	2061 LMB: 819	37	ADT+Doc	Prostata	< 4	100/0	RT + SOC (LMB) SOC (LMB)	5% 1%	~36* ~22	49,1* 45,4	3-JÜR = 81%* 3-JÜR = 73%
Gore 2017 (29)	SCLC	97	9	CTx	mult.	1-4	NV	PCI + RT PCI	36,4% 23,8%	NV NV	13,8 15,8	1-JÜR = 50,8% 1-JÜR = 60,1%

prospektive einarmige Studien

Aujlia 2019 (13)	versch.	82	20,4	nein	mult.	1-5	beide	SRT	1%	8	22	10-JÜR = 7,3%
Nuytens 2015 (14)	versch.	30	36	nein	mult.	1-5	NV	SRT	16,7%	8	38,4	4-JÜR = 38%
Milano 2012 (15)	versch.	121	54	nein	mult.	1-5	beide	SRT	0,8%	11	~30	6-JÜR = 20%
Salama 2012 (16)	versch.	61	20,9	nur ADT	mult.	1-5	NV	SRT	9,0%	5,1	n. e.	2-JÜR = 56,7%
Sutera 2019 (10)	versch.	147	41,3	nein	mult.	1-5	0/100	SRT	3,4%	NV	42,3	5-JÜR = 43%
Wong 2016 (12)	versch.	61	81,6	ADT	mult.	1-5	NV	SRT	9,8%	5,3	28,8	5-JÜR = 32%
Beckurts 1997 (e28)	CRC	126	46	nein	Hep	1-6	47/53	S	NV	NV	~26	5-JÜR = 14%
Figueras 2001 (e29)	CRC	235	20	55% CTx	Hep	1-12	35/65	S	NV	~15	40	5-JÜR = 36%
Arnieta 2019 (e30)	NSCLC	37	32,5	ja	mult.	1-5	100/0	S, RT, SRT, RFA	24%	23,5	n. e.	3-JÜR = 60%
Collen 2014 (e31)	NSCLC	26	16,4	ja	mult.	1-5	beide	SRT	8%	11,2	23	1-JÜR = 45%
De Ruysscher 2012 (e32)	NSCLC	39	27,7	95% CTx	mult.	1-5	NV	S, RT, SRT	18,0%	12,1	13,5	3-JÜR = 17,5%
Endo 2014 (e33)	NSCLC	20	54,4	45% CTx	mult.	1-3	50/50	S, SRT	NV	NV	51,6	5-JÜR = 44,7%
Iyengar 2014 (e34)	NSCLC	24	16,8	Sunitinib	mult.	1-5	Oligopr.	SRT	41,0%	14,7	20,4	3-JÜR = 25%
Petty 2018 (e35)	NSCLC	29	24,2	CTx	mult.	1-5	100/0	SRT	11,2%	11,2	28,4	5-JÜR = 22%
Siva 2018 (32)	PC	33	24	33% ADT	mult.	1-3	0/100	SRT	3,0%	NV	n. e.	2-JÜR = 100%
Trovo 2018 (e36)	BC	54	30,0	erlaubt	mult.	1-5	0/100	SRT	0,0%	~29	n. e.	2-JÜR = 95%

* : statistisch signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe; ADT, Androgendepivationsstherapie; BC, Brustkrebs; CRC, kolorektales Karzinom; CTx, Chemotherapie; Doc, Docetaxel; FU, mediane oder mittlere Nachbeobachtungszeit; Hep, Leber; JÜR, Jährresüberlebensrate; LMB, „low metastatic burden“; LT, lokale Therapie; MainTx, Erhaltungstherapie; Met., Metastasen; mult., multiple Organe; n, Anzahl; n. e., nicht erreicht; NSCLC, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom; NV, nicht verfügbar; Obs, Beobachtung; OS, Gesamtüberleben; PC, Prostatakarzinom; PCI, „prophylactic cranial irradiation“; PFS, progressionsfreies Überleben; RFA, Radiofrequenzablation; RT, Radiotherapie; S, chirurgische Resektion; SCLC, kleinzelliges Bronchialkarzinom; SOC, Standardtherapie; SRT, stereotaktische Radiotherapie; TKI, Tyrosinkinaseinhibitoren; ÜL, Überleben

ren hierbei waren der Zeitpunkt der Metastasierung im Krankheitsverlauf (syn- oder metachron), der Nodalstatus und der histologische Subtyp (17). Andere Studien konnten den Allgemeinzustand, die Anzahl und Größe der Metastasen sowie den Einsatz einer LT als die Prognose beeinflussende Elemente identifizieren (19, 20).

Inzwischen wurde in zwei randomisierten Phase-II-Studien belegt, dass bei synchroner Metastasierung nach einer adäquaten Systemtherapie und stabilem Primärtumor mit maximal drei weiteren Läsionen eine Lokaltherapie (in beiden Studien hauptsächlich Strahlentherapie) zu einer Verdopplung des progressionsfreien Überlebens (9,7 versus 3,5 Monate und 14,2 versus 4,4 Monate) führt (21–23). Eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um circa zwei Jahre konnte ebenfalls nachgewiesen werden (24). Außerdem zeigte die Studie von Gomez et al. erstmals, dass das Auftreten von neuen Metastasen durch die Lokaltherapie reduziert oder verzögert wurde (22). Dieser Therapieansatz wird jetzt in mehreren großen randomisierten Phase-III-Studien weiter evaluiert (25). Die aktuelle US-amerikanische Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt bei selektierten metastasierten Patienten mit 3–5 Herden und niedriger Tumorlast die Systemtherapie und Lokaltherapie (26).

Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom erreichte die Erweiterung der Lokalbehandlung aller Läsionen über die etablierten Konzepte der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung (PCI) (27) und der konsolidierenden thorakalen Bestrahlung von Primarius und Lymphknoten (28) in einer kleinen randomisierten Studie bei fortgeschrittenen Tumoren nach Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen PCI keinen Überlebensvorteil (29).

Prostatakarzinom

Die Ergebnisse zweier kleiner randomisierter Studien zeigen, dass eine SRT aller metachron aufgetretenen Metastasen im Gegensatz zu einer Observation die Zeit bis zum Beginn einer Androgendeprivationstherapie (ADT) um durchschnittlich acht Monate verzögern beziehungsweise den Anteil von Patienten, die nach sechs Monaten einen Progress der Erkrankung erleben, von 67 % auf 29 % reduzieren kann (30, 31).

Eine einarmige prospektive Studie mit Lokaltherapie bei 33 Probanden zeigte, dass ein Drittel der behandelten Patienten keinerlei Fortschreiten ihrer Erkrankung erlebte und 48 % der Patienten, die noch keine ADT erhielten, auch nach zwei Jahren keine ADT benötigten. Eine Veränderung der Lebensqualität zeigte sich nicht (32).

In der metastasierten Situation stellt die radikale Bestrahlungstherapie des Primärtumors eine sinnvolle Option dar. Die gepoolten Ergebnisse zweier randomisierter Studien belegten für oligometastasierte Patienten (weniger als fünf Knochenherde in konventioneller Bildgebung) einen signifikanten Überlebensvorteil von 70 % zu 77 % bei Prostatabestrahlung im Vergleich zur alleinigen ADT nach drei Jahren (33–35). Nach den NCCN-Leitlinien ist dies eine mögliche Standardtherapie eines synchron metastasierten, hormonsensitiven Tumors (36).

Kolorektales Karzinom

Nach der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ist die Operation bei resektablen und prognostisch günstigen hepatischen Filiae das empfohlene Verfahren (37). Diese lang etablierte Praxis basiert auf zahlreichen retrospektiven und einarmigen prospektiven Fallserien, in denen ein langes krankheitsfreies Intervall und bei einem Teil der Patienten eine dauerhafte Heilung erreichen werden konnte (38).

In einer randomisierten Phase-II-Studie konnte erstmals nachgewiesen werden, dass die zusätzliche lokale Therapie mittels Radiofrequenzablation mit optionaler nachfolgender Resektion im Vergleich mit alleiniger Chemotherapie bei Patienten mit solitärer nichtresektabler hepatischer Metastasierung von bis zu neun Metastasen die hepatische Metastasierung besser kontrollierte (39). Das Rezidivmuster wurde so verändert, dass hepatisch die Rezidivrate gesenkt wurde und extrahepatisch auf gleichem Niveau verblieb. Dieser Effekt übersetzte sich in eine signifikante Verlängerung des medianen PFS um absolut sieben Monate und der 5-JÜR von 30,3 % auf 43,1 % mit circa 20 % Langzeitüberleben (40).

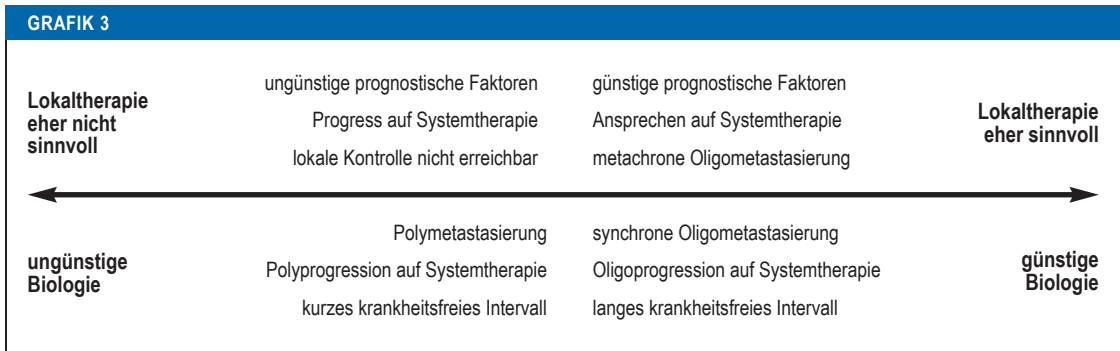
Die zusätzliche Chemotherapie bei Patienten mit komplett resezierten Lebermetastasen konnte bisher keinen eindeutigen Überlebensvorteil demonstrieren (e1, e2).

Mammakarzinom

Die Effektivität der systemischen Therapieoptionen beim metastasierten Brustkrebs macht diese zum Mittel der ersten Wahl auch bei limitierter Metastasierung. Dorn et al. konnten retrospektiv zeigen, dass auch bei disseminiertem Mammakarzinom eine Oligometastasierung ein besseres Therapieansprechen haben kann und somit eine bessere Prognose aufweist als eine Polymetastasierung (e3). Für den zusätzlichen Einsatz von Lokaltherapie liegen prospektiv nur einarmige Studien vor. Die operative Metastasektomie kann bei Patientinnen mit einer kompletten Resektion, einem mindestens dreijährigen krankheitsfreien Intervall und einer solitären Metastasierung 15-Jahresüberlebensraten von 26 % erreichen (e4). Ein jahrzehntelanges rezidivfreies Überleben ist für metastasierte Patienten mit alleiniger Systemtherapie untypisch. Greenberg et al. zeigten, dass 1,6 % der Patientinnen mit einer kompletten Remission nach 15 Jahren eine anhaltende Tumorfreiheit erreichen konnten (e5).

Auch „matched pair“-Analysen (e6, e7) weisen auf einen Überlebensvorteil für den Einsatz einer Lokaltherapie hin. Die „matched pair“-Analyse in (e7) ist knapp nichtsignifikant. Letztendlich ist die Effektivität im Vergleich zur alleinigen Systemtherapie unklar, weshalb ein möglicher Überlebensvorteil in einer randomisierten Studie überprüft wird (e8). Die deutsche S3-Leitlinie und die europäischen ESMO-Guidelines empfehlen bei ausgewählten oligometastasierten Patienten die individuelle und interdisziplinäre Prüfung eines kurativen multimodalen Ansatzes (e9, e10).

Schematische Darstellung des Spektrums einer metastasierten Tumorerkrankung mit unterschiedlichem biologischen Verhalten und dessen Einfluss auf den Erfolg einer Lokaltherapie



Oligoprogression

Bei der zielgerichteten Therapie des Lungenkarzinoms mit aktivierenden Mutationen kommt es in den meisten Fällen zu einer Entwicklung von Resistenzen. Im Vergleich zur Umstellung der Systemtherapie konnte in retrospektiven Fallsammlungen die lokale Therapie einzelner radiologisch messbarer Läsionen das progressionsfreie Überleben verlängern (e11–e18). In einer „matched pair“-Analyse zeigten sich Hinweise, dass die Lokaltherapie und die Fortsetzung der Tyrosinkinaseinhibitoren-Therapie im Vergleich zur Umstellung auf eine zytotoxische Therapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) erreichen kann (28,2 versus 14,7 Monate) (e11). Eine retrospektive Analyse (n=145) suggeriert darüber hinaus, dass eine konsolidierende LT aller Metastasen und des Primärtumors zu einer OS-Verbesserung gegenüber einer eingeschränkten LT oder gar keiner LT führen könnte (40,9; 34,1 und 30,8 Monate; p<0,001). Der Radiotherapie-assoziierte Anteil an den Grad-III-Nebenwirkungen lag bei rund 25 % (e14). Die NCCN- und ESMO-Guidelines empfehlen bei wenigen progredienten Herden die Prüfung einer LT als erste Option (26, e19).

Diskussion

Die Ergebnisse einiger heterogener, randomisierter Studien mit überwiegend kleiner Fallzahl sowie die Analysen prospektiver und retrospektiver Datensammlungen weisen darauf hin, dass bei oligometastasierten Patienten eine lokale ablative Therapie das progressionsfreie und das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer alleinigen Systemtherapie bei unterschiedlichen Tumorentitäten verbessern kann (Tabelle). Die beste Studienlage liegt zum nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom sowie zum kolorektalen Karzinom vor.

Die lokale Kontrolle durch chirurgische Resektion oder Radiotherapie scheint gleichwertig zu sein (e20, e21). Allerdings ermöglicht die Operation eine histologische Analyse des Resektats, wohingegen die Radiotherapie prospektiv besser etabliert ist und als nichtinvasives Verfahren geringe Nebenwirkungsraten aufweist (e22). Einzelne schwere Toxizitäten wurden jedoch bei Herden am Lungenhilus, paraösophageal oder in unmittelbarer Nachbarschaft zum Darm berichtet (11, e23). Die dargestellten prospektiven

Daten zeigen eine Erhöhung der kumulativen Grad-III-Nebenwirkungen um circa 10 % bei einer Häufigkeit von circa 13 %. Die Lebensqualität scheint durch die LT nicht beeinträchtigt zu werden (9, 10).

Weniger gut ist die Evidenz bei der Oligoprogression unter Systemtherapie. In einigen retrospektiven Fallsammlungen konnte durch eine zusätzliche LT bei unveränderter Systemtherapie, im Vergleich zu einer Umstellung der Systemtherapie, ein Nutzen gezeigt werden (8, e11–e16, e24).

Viele Detailfragen in diesem Feld sind jedoch noch ungeklärt und Gegenstand laufender Studien:

- Welche Patienten haben den größten Vorteil von einer Lokaltherapie?
- Ab welcher Anzahl von Metastasen ist eine Lokaltherapie nicht sinnvoll?
- Welche Therapiesequenz und welche Lokaltherapie sind ideal?
- Ist auch eine nur partielle Behandlung des Tumorausmaßes sinnvoll?
- Sollte eine Systemtherapie immer durchgeführt werden, oder kann die Lokaltherapie alleine ausreichen?
- Kann ein eindeutiger Überlebensvorteil für die Lokaltherapie ohne erhöhte Toxizitäten durch multizentrische Phase-III-Studien bestätigt werden?

Bei der Entscheidungsfindung stehen Ärzte aktuell in einem problematischen Spannungsfeld. Die Lokaltherapie stellt einerseits auf Basis von wissenschaftlich suboptimaler Evidenz einen Therapiestandard bei manchen Erkrankungen dar. Hinzu kommen jetzt kleine randomisierte Studien, die eine Verbesserung des OS durch die LT berichten. Die Probandenzahl in einigen dieser Studien ist auch deshalb begrenzt, weil sie aufgrund des großen Effekts der LT vorzeitig abgebrochen wurden und eine Fortführung als nicht ethisch vertretbar eingestuft wurde. Wegen der kleinen Patientenzahlen wurden allerdings bei einigen Erkrankungen größere Bestätigungsstudien gestartet, um dies zukünftig als Standardbehandlung etablieren zu können. Viele Leitlinien bezeichnen die LT bereits heute als eine therapeutische Option, ohne immer eine klare Abgrenzung anzugeben.

Eine weitere Komponente, die die Sicht auf diese Problematik ändern könnte, ist das zunehmende biologische Verständnis der metastasierten Erkrankungen.

Der Verlauf einer disseminierten Tumorerkrankung wird zunehmend als Spektrum betrachtet, das zwischen den Extremen einer jahrelangen Stabilität und eines rapiden Fortschreitens liegen kann (Grafik 3). Trotz der vielversprechenden Ansätze erleidet die Mehrheit der selektierten und behandelten Patienten ein Rezidiv. Nach welchen Kriterien können also Patienten mit einer vorteilhaften Tumorbiologie identifiziert werden, die von einer LT profitieren? Bisherige Selektionsstrategien basieren auf klinisch messbaren Parametern, wie Tumorstadium, Allgemeinzustand und Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen. Bereits in der Hypothese von Hellman und Weichselbaum war die Biologie der Tumorerkrankung ein zentraler Aspekt bei der Einschätzung des Krankheitsverlaufs (1). Unterschiedliche Arbeitsgruppen zeigten, dass molekulare Marker, wie microRNAs (12, e25) und zirkulierende Tumorzellen (e26), einen prognostischen Wert besitzen und helfen könnten, Patienten mit einer vorteilhaften Tumorbiologie zu identifizieren. Für das kolorektale Karzinom wurde außerdem gezeigt, dass die Kombination aus biologischen und klinischen Faktoren eine neue Klassifizierung erlauben könnte, die eine bessere Patientenselektion ermöglicht (e27). Insgesamt scheint die Oligometastasierung oder Oligoprogression nur einen Ausschnitt im breiten Spektrum der metastasierenden Tumorerkrankung abzubilden.

Für die Patientenberatung im Alltag schlagen wir eine individuelle Betrachtung jedes einzelnen Falls vor. Es sollte eine Einschätzung der prognostischen Parameter erfolgen (guter Allgemeinzustand, längeres krankheitsfreies Intervall, günstige Tumorbiologie, geringe Tumorlast) und eine individuelle Diskussion der Optionen in einer multidisziplinären Konferenz in einem Tumorzentrum mit entsprechender Expertise. Nachfolgend sollten die Patienten über mögliche Vor- und Nachteile einer Lokalthherapie sowie die wissenschaftlichen Unsicherheiten aufgeklärt werden. Die Behandlung sollte präferentiell in klinischen Studien erfolgen. Falls dies nicht möglich ist, wird eine Therapie auf der Grundlage der publizierten prospektiven Studien sowie der Leitlinien empfohlen.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 9. 5. 2019, revidierte Fassung angenommen: 23. 9. 2019

Literatur

- Hellman S, Weichselbaum RR: Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8–10.
- Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al.: The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 2015; 520: 353–7.
- Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, et al.: Definition of synchronous oligo-metastatic non-small cell lung cancer – a consensus report. *J Thorac Oncol* 2019. doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.025 (epub ahead of print).
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al.: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494–500.
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al.: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33: 583–90.

Kernaussagen

- Das metastasierte Stadium einer soliden Tumorerkrankung sollte als Spektrum mit unterschiedlicher Prognose betrachtet werden.
- Eine Subgruppe von Patienten mit einem disseminierten soliden Tumor kann durch die Integration einer Lokalthherapie länger leben.
- Moderne Lokalthérapien sind effektive und nebenwirkungsarme Methoden.
- Die gegenwärtige Patientenselektion nach klinischen und prognostischen Parametern sollte zukünftig möglichst durch biologische Parameter ergänzt werden.
- Aufgrund der bislang inkompletten wissenschaftlichen Evidenz sollten die lokalen Behandlungskonzepte möglichst in Studien oder auf individueller Patientebasis von erfahrenen Zentren in interdisziplinärer Diskussion festgelegt werden.

- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al.: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1665–72.
- Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al.: The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 711–7.
- Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al.: Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1807–14.
- Palma DA, Olson RA, Harrow S, et al.: Stereotactic ablative radiation therapy for the comprehensive treatment of oligometastatic tumors (SABR-COMET): results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: S3–S4.
- Sutera P, Clump DA, Kalash R, et al.: Initial results of a multicenter phase 2 trial of stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103: 116–22.
- Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al.: Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4833–9.
- Wong AC, Watson SP, Pitroda SP, et al.: Clinical and molecular markers of long-term survival after oligometastasis-directed stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Cancer* 2016; 122: 2242–50.
- Aujla KS, Katz AW, Singh DP, Okunieff P, Milano MT: Hypofractionated stereotactic radiotherapy for non-breast or prostate cancer oligometastases: a tail of survival beyond 10 years. *Front Oncol* 2019; 9: 111.
- Nuytens JJ, van der Voort van Zyp NC, Verhoef C, et al.: Stereotactic body radiation therapy for oligometastases to the lung: a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91: 337–43.
- Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P: Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 878–86.
- Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, et al.: Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 2012; 118: 2962–70.
- Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D: Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* 2013; 82: 197–203.
- Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al.: An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014; 15: 346–55.
- Frost N, Tessmer A, Schmittel A, et al.: Local ablative treatment for synchronous single organ oligometastatic lung cancer – a propensity score analysis of 180 patients. *Lung Cancer* 2018; 125: 164–73.

20. Parikh RB, Cronin AM, Kozono DE, et al.: Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 880–7.

21. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al.: Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: e173501.

22. Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, et al.: Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1672–82.

23. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al.: Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1558–65.

24. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al.: Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol* 2019; 0: JCO1900201.

25. Maintenance chemotherapy with or without local consolidative therapy in treating patients with stage IV non-small cell lung cancer. 2017. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03137771 (last accessed on 2 September 2019).

26. National Comprehensive Cancer Network: Non-small cell lung cancer (Version 5.2019). www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (last accessed on 2 September 2019).

27. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al.: Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664–72.

28. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al.: Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 36–42.

29. Gore EM, Hu C, Sun AY, et al.: Randomized phase II study comparing prophylactic cranial irradiation alone to prophylactic cranial irradiation and consolidative extracranial irradiation for extensive-disease small cell lung cancer (ED SCLC): NRG Oncology RTOG 0937. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 1561–70.

30. Ost P, Reyniers D, Decaestecker K, et al.: Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 446–53.

31. Phillips R, Radwan N, Ross AE, et al.: Interim results of a randomized trial of observation versus SABR for castration-sensitive oligometastatic prostate cancer. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: e134–e135.

32. Siva S, Bressel M, Murphy DG, et al.: Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for oligometastatic prostate cancer: a prospective clinical trial. *Eur Urol* 2018; 74: 455–62.

33. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al.: Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 2353–66.

34. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN, et al.: Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol* 2019; 75: 410–8.

35. Burdett S, Boeve LM, Ingleby FC, et al.: Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a STPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019; 76: 115–24.

36. National Comprehensive Cancer Network: Prostate cancer (Version 4.19). www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (last accessed on 24 August, 2019).

37. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf (last accessed on 2 September 2019).

38. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M: Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982–99.

39. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al.: Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012; 23: 2619–26.

40. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, et al.: Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Wilfried Budach
 Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
 Medizinische Fakultät
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
 Moorenstrasse 5
 40225 Düsseldorf
wilfried.budach@med.uni-duesseldorf.de

Zitierweise

Hausmann J, Matuschek C, Bölke E, Orth K, Ghadjar P, Budach W:
 The role of local treatment in oligometastatic and oligoprogressive cancer.
Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 849–56.
 DOI: 10.3238/arztebl.2019.0849

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit5019 oder über QR-Code



Hinweise für Autoren von Diskussionsbeiträgen im Deutschen Ärzteblatt

- Reichen Sie uns bitte Ihren Diskussionsbeitrag bis spätestens vier Wochen nach Erscheinen des Primärartikels ein.
- Argumentieren Sie wissenschaftlich, sachlich und konstruktiv. Briefe mit persönlichen Angriffen können wir nicht abdrucken.
- Schreiben Sie klar und deutlich, fokussieren Sie sich inhaltlich. Vermeiden Sie es, Nebenaspekte zu berühren.
- Sichern Sie die wichtigsten Behauptungen durch Referenzen ab. Bitte geben Sie aber – abgesehen von dem Artikel, auf den Sie sich beziehen – insgesamt nicht mehr als drei Referenzen an.
- Beschränken Sie Ihren Diskussionsbeitrag auf eine Textlänge von 250 Wörtern (ohne Referenzen und Autorenadresse).
- Verzichten Sie auf Tabellen, Grafiken und Abbildungen. Aus Platzgründen können wir solche grafischen Elemente in Diskussionsbeiträgen nicht abdrucken.
- Füllen Sie eine Erklärung zu einem möglichen Interessenkonflikt aus.
- Bearbeiten Sie die deutschen und englischen Satzzeichen nach Erhalt ohne Verzögerung.
- Geben Sie eine Adresse an. Anonyme Diskussionsbeiträge können wir nicht publizieren.
- Senden Sie Ihren Diskussionsbeitrag zu Artikeln der Medizinisch-Wissenschaftlichen Redaktion an:
medwiss@aerzteblatt.de oder Deutsches Ärzteblatt, Dieselstraße 2, 50859 Köln.

Zusatzmaterial zu:

Lokaltherapie in der Behandlung von oligometastasierten und oligoprogredienten Krebserkrankungen

Jan Haussmann, Christiane Matuschek, Edwin Bölke, Klaus Orth, Pirus Ghadjar, Wilfried Budach

Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 849–56. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0849

eLiteratur

- e1. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al.: Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208–15.
- e2. Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al.: Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy—an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1499–505.
- e3. Dorn PL, Meriwether A, LeMieux M, Weichselbaum RR, Chmura SJ, Hasan Y: Patterns of distant failure and progression in breast cancer: implications for the treatment of oligometastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 643.
- e4. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, et al.: Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 335–44.
- e5. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU: Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2197–205.
- e6. Ruiz A, van Hillegersberg R, Siesling S, et al.: Surgical resection versus systemic therapy for breast cancer liver metastases: results of a European case matched comparison. *Eur J Cancer* 2018; 95: 1–10.
- e7. Sadot E, Lee SY, Sofocleous CT, et al.: Hepatic resection or ablation for isolated breast cancer liver metastasis: a case-control study with comparison to medically treated patients. *Ann Surg* 2016; 264: 147–54.
- e8. Chmura SJ, Winter KA, Salama JK, et al.: NRG BR002: a phase IIR/III trial of standard of care therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical ablation for newly oligometastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: TPS1098-TPS.
- e9. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al.: 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol* 2018; 29: 1634–57.
- e10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_S3_Mammakarzinom_2019-08.pdf (last accessed on 2 September 2019).
- e11. Chan OSH, Lee VHF, Mok TSK, Mo F, Chang ATY, Yeung RMW: The role of radiotherapy in epidermal growth factor receptor mutation-positive patients with oligoprogession: a matched-cohort analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; 29: 568–75.
- e12. Hu F, Xu J, Zhang B, et al.: Efficacy of local consolidative therapy for oligometastatic lung adenocarcinoma patients harboring epidermal growth factor receptor mutations. *Clin Lung Cancer* 2019; 20: e81–e90.
- e13. Jiang T, Chu Q, Wang H, et al.: EGFR-TKIs plus local therapy demonstrated survival benefit than EGFR-TKIs alone in EGFR-mutant NSCLC patients with oligometastatic or oligoprogredient liver metastases. *Int J Cancer* 2019; 144: 2605–12.
- e14. Xu Q, Zhou F, Liu H, et al.: Consolidative local ablative therapy improves the survival of patients with synchronous oligometastatic NSCLC harboring EGFR activating mutation treated with first-line EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1383–92.
- e15. Elamin YY, Gomez DR, Antonoff MB, et al.: Local consolidation therapy (LCT) after first line tyrosine kinase inhibitor (TKI) for patients with EGFR mutant metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Clin Lung Cancer* 2019; 20: 43–7.
- e16. Gan GN, Weickhardt AJ, Scheier B, et al.: Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogredient disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 892–8.
- e17. Mehta N, Mauer AM, Hellman S, et al.: Analysis of further disease progression in metastatic non-small cell lung cancer: implications for locoregional treatment. *Int J Oncol* 2004; 25: 1677–83.
- e18. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al.: DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1806–13.
- e19. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al.: Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29: iv192-iv237.
- e20. Lodeweges JE, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Groen HJM, Langendijk JA, Widder J: Long-term outcome of surgery or stereotactic radiotherapy for lung oligometastases. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 1442–5.
- e21. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJ, Langendijk JA: Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 2013; 107: 409–13.
- e22. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al.: Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 630–7.
- e23. Barney BM, Markovic SN, Laack NN, et al.: Increased bowel toxicity in patients treated with a vascular endothelial growth factor inhibitor (VEGF1) after stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 73–80.
- e24. Barata PC, Mendiratta P, Kotecha R, et al.: Effect of switching systemic treatment after stereotactic radiosurgery for oligoprogredient, metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16: 413–9.e1.
- e25. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, et al.: MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One* 2011; 6: e28650.
- e26. Hanssen A, Riebenschahm C, Mohme M, et al.: Frequency of circulating tumor cells (CTC) in patients with brain metastases: implications as a risk assessment marker in oligo-metastatic disease. *Cancers (Basel)* 2018; 10.
- e27. Pitroda SP, Khodarev NN, Huang L, et al.: Integrated molecular subtyping defines a curable oligometastatic state in colorectal liver metastasis. *Nat Commun* 2018; 9: 1793.
- e28. Beckurts KT, Holscher AH, Thorban S, Bollschweiler E, Siewert JR: Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1997; 84: 1081–4.
- e29. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E: Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001; 88: 980–5.
- e30. Arrieta O, Barron F, Maldonado F, et al.: Radical consolidative treatment provides a clinical benefit and long-term survival in patients with synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer: a phase II study. *Lung Cancer* 2019; 130: 67–75.
- e31. Collen C, Christian N, Schallier D, et al.: Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2014; 25: 1954–9.
- e32. De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al.: Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1547–55.
- e33. Endo C, Hasumi T, Matsumura Y, et al.: A prospective study of surgical procedures for patients with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 258–64.
- e34. Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, et al.: Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3824–30.
- e35. Petty WJ, Urbanic JJ, Ahmed T, et al.: Long-term outcomes of a phase 2 trial of chemotherapy with consolidative radiation therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: 527–35.
- e36. Trovo M, Furlan C, Polesel J, et al.: Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol* 2018; 126: 177–80.