

Management von Oligometastasierung

Rolle der stereotaktischen Bestrahlung

Es ist seit längerer Zeit bekannt, dass Patienten mit nur wenigen Metastasen eine potentiell bessere Prognose haben und sich eine lokal kurative Behandlung dieser Oligometastasen manchmal lohnt. Das Interesse an der Oligometastasierung ist in den letzten Jahren aus verschiedenen Gründen stark gestiegen, nicht zuletzt wegen der Etablierung der stereotaktisch-ablativen Radiotherapie als lokal sehr effizientem und – bei korrektem Einsatz – schonendem Verfahren. Prospektive Studien werden den Stellenwert der stereotaktisch-ablativen Radiotherapie im onkologischen Gesamtkontext spezifischer Tumorerkrankungen weiter klären.

+

On sait depuis un certain temps que les patients avec seulement quelques métastases ont un pronostic potentiellement meilleur et qu'un traitement curatif local de ces oligométastases est parfois utile. L'intérêt pour l'oligométastase a fortement augmenté ces dernières années pour diverses raisons, notamment parce que la radiothérapie stéréotactique-ablative s'est imposée comme une méthode localement très efficace et – si elle est utilisée correctement – épargnante. Des études prospectives clarifieront davantage l'importance de la radiothérapie stéréotactique-ablative dans le contexte oncologique global de maladies tumorales spécifiques.

Oligometastasierung: Vom Randphänomen zum etablierten Konzept

Es ist mehr als 20 Jahre her, dass Hellman und Weichselbaum ihr viel zitiertes Editorial zum Thema der Oligometastasierung publiziert haben (1). Der Kern ihrer Hypothese bestand darin, dass das bekannte Phänomen von Krebspatienten, bei welchen nur einige wenige Metastasen sichtbar sind, nicht einfach nur ein Zufallsprodukt darstellt bei einer im Prinzip schon systemisch fortgeschrittenen Metastasierung, sondern Ausdruck einer tatsächlich limitierten Metastasierungskapazität sein kann. Wenn die Hypothese wahr ist, könnten diese Patienten einer noch potentiell kurativen Behandlung zugeführt werden. Die Richtigkeit der Hypothese wurde unterdessen vielfältig bestätigt. Während das Thema in den ersten 15 Jahren nach Publikation des Editorials kaum grösseres Interesse bei Klinikern und Forschern fand, ist in den letzten 5 Jahren eine exponentielle Zunahme der Publikationen festzustellen. Dieses stark gestiegene Interesse beruht auf mehreren Faktoren:

► Was klinisch beobachtet wurde, erfährt Bestätigung auf genomischer Ebene: Durch NGS (next generation sequencing) kann gezeigt werden, dass sich in gewissen Patienten diffuse Systemmetastasen auf eine oligometastatische Zwischenstufe zurückführen lassen (2). Die Weiterentwicklung solch genomischer Tests wird es uns in Zukunft ermöglichen, bei einem individuel-



Prof. Dr. med.
Daniel M. Aebersold
Bern

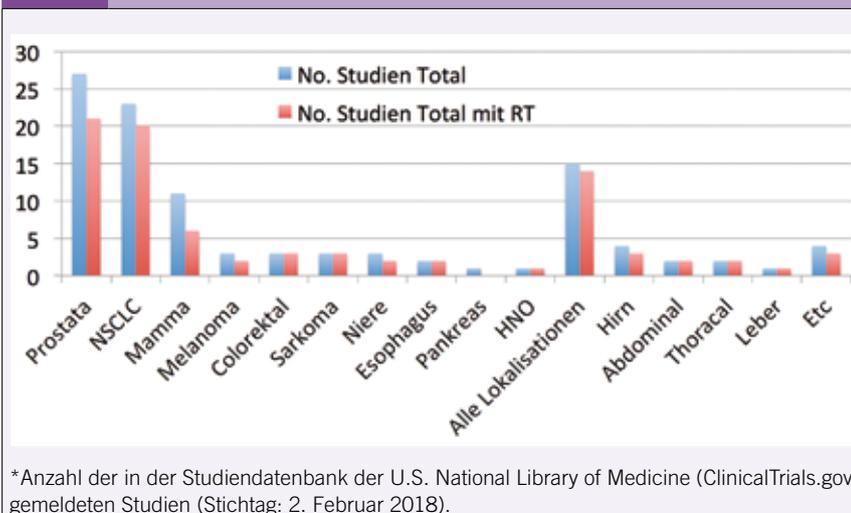
len Patienten besser abschätzen zu können, ob ein lokal ablatives Verfahren einzelner Metastasen vorteilhaft wäre.

- Dank akkuraterer Bilddiagnostik wie PET-CT oder Ganzkörper-MRI wurde die Zuverlässigkeit der Feststellung einer oligometastasierten Situation erhöht.
- Die verbesserte Wirksamkeit neuer Systemtherapien führt zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens vieler Patienten mit entsprechender Erhöhung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Einzelmetastasen im Rezidivfall.
- Prägung des Begriffs der Oligoprogression: Damit wird der Zustand eines Patienten unter einer multiplen Metastasierung bezeichnet, welche im Wesentlichen unter der laufenden Systemtherapie noch kontrolliert ist, bei der jedoch einzelne wenige Metastasenherde eine Progression zeigen als Zeichen einer isolierten Resistenzentwicklung.
- Die Assoziation einer Oligometastasierung mit verbesserter Gesamtprognose konnte unterdessen in einer Vielzahl von Studien gezeigt werden.
- Die Technologieentwicklung insbesondere im Bereich der Radiotherapie durch die Einführung extrakranieller stereotaktischer Verfahren hat zu einer höheren Akzeptanz der Indikationsstellung für die lokale Metastasenablation geführt.

Verbesserung der Prognose durch chirurgische Ablation solitärer Metastasen

Die initiale Evidenzentwicklung für die Prognose-verbessernde Wirkung der lokalen Metastasenablation war wesentlich durch chirurgische Resektionen geprägt. So konnte beispielsweise 1990 in einer Phase-III-Studie gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer solitären Hirnmetastasierung das Gesamtüberleben durch eine Metastasenresektion zusätzlich zur Ganzhirnbestrahlung verbessert werden kann (3). Auch bei solitären Lungenmetastasen war die Resektion derselben mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziierbar (4). Zu den klassischen Beispielen des möglichen Benefits einer Metastasenresektion respektive -ablation gehört zudem das isoliert metastasierte Kolorektalkarzinom, wo 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten von über 20% nach Metastasektomie gezeigt wurden (5).

ABB. 1 Anzahl Studien zum Thema Oligometastasierung*



Entwicklung stereotaktisch-radiotherapeutischer Verfahren

In den letzten Jahren sind neben den chirurgischen Verfahren alternative lokal-ablative Interventionen zunehmend in den Vordergrund gerückt, insbesondere radiotherapeutische Techniken. Am Anfang stand die Entwicklung des Prinzips der stereotaktischen Bestrahlung intrazerebral: durch die hochpräzise Lagerung des Patienten und der punktgenauen Dosisabdeckung mit hohen Einzeldosen konnte als Alternative zur chirurgischen Resektion ein nicht invasives Verfahren etabliert werden: die Radiochirurgie. Die letzten 15 Jahre der Technologieentwicklung waren geprägt durch den Ersatz einer bei der klassischen Radiochirurgie noch invasiven Positionierungstechnologie (am Schädel angeschraubter Orientierungsrahmen), durch eine intelligente Verknüpfung von bildgebenden Verfahren und Korrekturmechanismen. Die Integration von Röntgenbildgebung, CT- oder MRI-Bildgebung in die Bestrahlungsgeräte erlaubt es unterdessen, Millimeter-genau die Position des Patienten oder des Tumors zu adjustieren; gleichzeitig konnte die Strahlführung durch verschiedene Techniken wie Intensitätsmodulation, Rotationsbestrahlung, nicht koplanare Strahlanordnungen bis hin zu maximalen Freiheitsgraden am Cyberknife so verbessert werden, dass sehr steile Dosisgradienten erzielt werden mit maximaler Schonung umliegender Strukturen. Dies wiederum erlaubt es, mit einzelnen wenigen Fraktionen (Hypofraktionierung) hohe Dosen mit einer guten ablativen Wirkung zu applizieren. Diese Weiterentwicklung des ursprünglichen intrazerebralen Radiochirurgie-Konzeptes auf extrazerebrale Tumormanifestation führte zum Begriff der Körperstereotaxie oder im angelsächsischen Raum «stereotactic body radiotherapy» (SBRT) (6). Unterdessen werden stereotaktisch-ablative Bestrahlungsverfahren unter dem Gesamtbegriff «stereotactic ablative radiotherapy» (SABR) zusammengefasst (7).

Indikationsspektrum der stereotaktisch-ablativen Radiotherapie SABR

Die Landschaft der Publikationen zur Anwendung von SABR bei Oligometastasen ist unterdessen sehr weitläufig und hat gezeigt, dass SABR im Prinzip in praktisch jeder erdenklichen anatomischen Situation angewendet werden kann, sofern diese mit der notwendi-

gen Expertise sowohl hinsichtlich technischer Applikation, als auch bezüglich der Schonung von Risikoorganen eingesetzt wird. Eine Vielzahl von Studien zeigt hohe lokale Kontrollraten von 80 - 100% bei nur minimalen Toxizitätsrisiken (8). Neben der grossen Zahl retrospektiver Daten sind unterdessen auch zunehmend prospektive Studienresultate bezüglich der Effizienz von SABR verfügbar. So konnte in der RTOG Studie 9508 gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben von Patienten mit einer solitären Hirnmetastase durch die Anwendung von Radiochirurgie zusätzlich zur Ganzhirnbestrahlung signifikant verbessert wird (9). Beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom untersuchte eine randomisierte Phase 2 Studie, ob sich bei oligometastatischem Karzinom nach einer erfolgreichen Induktionschemotherapie der Einsatz einer lokal konsolidierenden Behandlung

im Bereich des Primärtumors und der Metastasen lohnt (10). Diese Studie, bei der ein Grossteil der lokal konsolidierenden Therapie aus Bestrahlung bestand, musste vorzeitig geschlossen werden im Rahmen einer Interimsanalyse, welche eine hochsignifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zeigte. Eine weitere kürzlich publizierte prospektive Studie untersuchte das Prinzip der Metastasen-gerichteten Therapien beim oligometastatischen biochemischen Rezidiv eines Prostatakarzinoms (11). Bemerkenswert an dieser Studie war, dass als primärer Endpunkt das Hormontherapie (ADT) -freie Überleben gemessen wurde und nicht das Gesamtüberleben. In der Tat konnte das ADT-freie Überleben durch eine Metastasen-gerichtete Therapie, welche grossmehrheitlich aus einer SABR bestand, verbessert werden, wohlgernekt ohne den Gesundheitszustand der Patienten zu verschlechtern. Diese Studie weist auf einen zentralen Punkt bezüglich der Indikationsstellung einer SABR bei Oligometastasierung hin: die Zielsetzung und somit auch die Indikationsstellung ist abhängig davon, in welcher Krankheitsphase sich ein Patient befindet. Eine initiale primäre oligometastatische M1-Situation beim Prostatakarzinom unterscheidet sich grundsätzlich von einer Oligometastasierung beim biochemischen Rezidiv. Noch anders wird die Zielsetzung sein, wenn der Patient unter schon laufender Systemtherapie die Entwicklung isolierter Resistenzen im Sinn einer Oligoprogression entwickelt. Während bei der Oligometastasierung im biochemischen Rezidivfall die Verlängerung des ADT-freien Intervalls im Vordergrund steht, soll bei der initialen M1 Situation das Gesamtüberleben verbessert werden, wohingegen bei der Oligoprogression bei laufender Systembehandlung der Wechsel der medikamentösen Therapie hinausgezögert werden soll. Dieser letzte Aspekt kann neben der Vermeidung von zusätzlichen Toxizitätsrisiken durch neue Systemtherapeutika auch gesundheitsökonomisch attraktiv sein.

Prospektive Studienlandschaft der SABR bei Oligometastasierung

Die hohe Akzeptanz der SABR als Interventionsmöglichkeit bei Oligometastasierung spiegelt sich auch in der aktuellen Studienlandschaft. Abb.1 zeigt die in der Studiendatenbank der amerikanischen National Library of Medicine gemeldeten Studien zum Thema der Oligometastasierung anfangs 2018. Es fällt auf, dass in

der grossen Mehrheit (82%) der Studien radiotherapeutische Verfahren Bestandteil des Behandlungskonzepts sind. Aus der Grafik lässt sich auch ablesen, dass unterdessen die Mehrzahl der Studien nicht mehr nach der anatomischen Lokalisation der Metastasen ausgerichtet sind, sondern nach Auftreten der Oligometastasierung im Gesamtkontext einer spezifischen Tumorentität.

Damit rückt der onkologische Benefit einer SABR in den Vordergrund. Unterdessen nehmen sich auch grosse internationale Forschungsorganisationen dem Thema der Oligometastasierung an. So hat die NRG Oncology Group zwei randomisierte Studien gestartet: die NRG-LU002 schliesst Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom mit maximal 3 Metastasen ein und randomisiert diese nach Induktionschemotherapie in einen Arm Erhaltungstherapie oder in den experimentellen Arm SABR auf alle Metastasen-Lokalisationen plus Bestrahlung des Primärtumors (NCT02364557). Der NRG-BR002 schliesst Patientinnen ein mit lokal kontrolliertem Primärtumor und maximal 2 Metastasen; auch bei dieser Studie wird randomisiert in den Standardarm mit Standard-Systemtherapie versus den experimentellen Arm mit lokal ablativer Therapie (SABR oder Chirurgie) der Metastasen. Nach wie vor sind aber auch noch Fragen offen bezüglich der Optimierung der SABR als solcher: diesem Ziel dienen Studien wie der COMET Trial (NCT 01446744), bei dem Patienten mit bis zu 5 Metastasen unabhängig vom Primärtumor eingeschlossen werden können. Wesentlicher Bestandteil dieser Studie ist eine genaue Definition der technischen Vorgaben wie Fraktionierungsschemata und Grenzwerte für den Schutz von Risikoorganen. Die Systematisierung dieser bestrahlungstechnischen Angaben

sollte es erlauben, noch mehr Sicherheit in den Applikationen von SABR zu erlangen.

SABR in der klinischen Routine

Patienten mit oligometastatischer Situation an Tumorboards werden immer häufiger vorgestellt. Wenn immer möglich sollten diese Patienten in klinischen Protokollen behandelt werden. Falls kein offenes Protokoll zur Verfügung steht, sollten wir uns an Kriterien orientieren, die aus der Vielzahl von Studien zusammengetragen wurden (kürzlich zusammengestellt in Ref. 7): Je besser die Prognose, desto eher sollte die Indikation für eine SABR gestellt werden, wobei jüngeres Alter, guter Performance Status, langsame Tumordynamik sowie minimale Tumormanifestationen im Vordergrund stehen. Als zweite wichtige Maxime steht das Ziel der Minimalisierung von Behandlungsrisiken im Vordergrund. Dabei sollte sich der Zuweiser Rechenschaft ablegen über die Komplikationsrisiken des SABR-durchführenden Zentrums. Bezüglich der fachtechnischen Planung der SABR soll im Zweifelsfall der Schutz der Risikoorgane höher priorisiert werden als die Dosisabdeckung der Metastase.

Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold

Universitätsklinik für Radio-Onkologie
 Inselspital, Universität Bern
 Freiburgstrasse, 3010 Bern

Interessenskonflikt: Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Message à retenir

- ◆ Le traitement ablatif local des oligométastases peut modifier positivement l'évolution de la maladie chez certains patients.
- ◆ La radiothérapie ablative stéréotaxique SABR est en principe ubiquitairement applicable avec un très bon profil avantages-risques.
- ◆ L'objectif de l'utilisation de la SABR dépend du temps d'utilisation pendant le développement de la maladie.
- ◆ Le développement des preuves concernant l'indication différentielle est en cours grâce à de nombreuses études en cours ou prévues.

Take-Home Message

- ◆ Die lokal ablative Behandlung von Oligometastasen kann in gewissen Patienten den Krankheitsverlauf positiv verändern.
- ◆ Die stereotaktisch-ablative Radiotherapie SABR ist im Prinzip ubiquitär einsetzbar mit einem sehr guten Nutzen-Risikoprofil.
- ◆ Die Zielsetzung des Einsatzes der SABR ist abhängig vom Einsatzzeitpunkt während der Krankheitsentwicklung.
- ◆ Die weitere Evidenzentwicklung bezüglich der Differenzialindikation ist dank vieler laufender oder geplanter Studien unterwegs.

Literatur:

1. Hellman, S. and R.R. Weichselbaum, Oligometastases. J Clin Oncol, 1995. 13(1): p. 8-10.
2. Haffner, M.C., et al., Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. J Clin Invest, 2013. 123(11): p. 4918-22.
3. Patchell, R.A., et al., A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med, 1990. 322(8): p. 494-500.
4. Pastorino, U., et al., Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997. 113(1): p. 37-49.
5. Wong, S.L., et al., American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol, 2010. 28(3): p. 493-508.
6. Martin, A. and A. Gaya, Stereotactic body radiotherapy: a review. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. 22(3): p. 157-72.
7. Palma, D.A., A.V. Louie, and G.B. Rodrigues, New Strategies in Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases. Clin Cancer Res, 2015. 21(23): p. 5198-204.
8. Alongi, F., et al., Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. Oncologist, 2012. 17(8): p. 1100-7.
9. Andrews, D.W., 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(9422): p. 1665-72.
10. Gomez, D.R., 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(12): p. 1672-1682.
11. Ost, P., et al., Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic