

Lokale Behandlungsmethoden bei pulmonaler Oligometastasierung

Christoph J. Ackermann^a, Markus Joerger^a, Lukas Hechelhammer^b, Michael Schmücking^{c,d}, Tino Schneider^e, Christian Rothermundt^a, André Dutly^f, Martin Früh^a

^a Klinik für Onkologie und Hämatologie Kantonsspital St. Gallen; ^b Klinik für Radiologie Kantonsspital St. Gallen; ^c Universitätsklinik für Radio-Onkologie Inselspital Bern; ^d Strahlencenter Hamburg / CyberKnife Center Hamburg; ^e Klinik für Pneumologie Kantonsspital St. Gallen;

^f Klinik für Chirurgie Kantonsspital St. Gallen

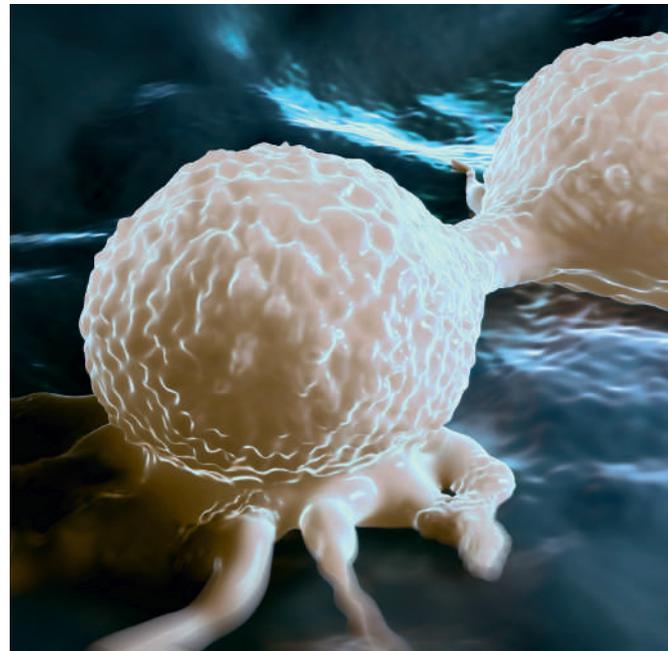
Einleitung

Traditionell wird bei Auftreten von Metastasen solider Tumoren von einem palliativen Krankheitsstadium ausgegangen [1]. Lungenmetastasen sind eine häufige Erstmanifestation eines metastasierenden Tumorleidens und entwickeln sich im Krankheitsverlauf bei rund einem Drittel der Patienten [2]. Klinisch wird zwischen dem Vorliegen einer solitären Lungenmetastase, pulmonaler Oligometastasierung oder disseminierter Lungenmetastasen unterschieden. Bei letzterem ist in der Regel eine Systemtherapie die Therapie der Wahl. Bei einer solitären Lungenmetastase sollte immer an die Möglichkeit eines kurativ behandelbaren Zweitkarzinoms der Lunge gedacht und entsprechend abgeklärt und behandelt werden. In diesem Artikel werden wir aktuelle lokale Behandlungsmethoden beim Vorliegen einer pulmonalen Oligometastasierung erläutern.

Der Begriff der Oligometastasierung wird in der Literatur unterschiedlich gebraucht [3]. Üblicherweise liegt eine Oligometastasierung bei ≤ 5 Metastasen vor (Definition Hellmann [4, 5]). Die Hypothese einer Metastasierung in Etappen mit einem intermediären «oligometastatischen Stadium», bestehend aus einer limitierten Zahl an Metastasen, wurde in den 90er Jahren aufgestellt [4]. Sie impliziert, dass Patienten mit Oligometastasen von einer lokoregionären Therapie in potentiell kurativer Intention profitieren können. Die Inzidenz der Oligometastasierung steigt durch häufigere und engmaschigere Nachsorgeuntersuchungen mit präziseren diagnostischen Methoden an [3].

Obwohl randomisierte Studien zum Stellenwert lokaler Behandlungsmethoden im Vergleich zu reiner Systemtherapie oder Observation bei pulmonal oligometastasierten Tumorpatienten fehlen, hat sich dieses Vorgehen aufgrund guter Behandlungsergebnisse aus prospektiven und retrospektiven Kohorten und Fallserien bei vielen Tumorentitäten etabliert.

Die häufigsten Malignome mit Lungenmetastasen sind Kolorektalkarzinome (insbesondere Rektumkar-



zinome), Weichteilsarkome, Nierenzell- und Lungenkarzinome; aber auch Keimzell- und gynäkologische Tumoren (insbesondere Mammakarzinome) und Melanome. Eine systematische Review-Arbeit des *International Registry of Lung Metastases* untersuchte 5206 Patienten mit resezierten Lungenmetastasen verschiedener Primärtumoren (Karzinome, Sarkome, Keimzelltumore und Melanome). Die 5-, 10-, und 15-Jahres-Überlebensraten lagen bei 36%, 26% und 22% [6]. Keimzelltumoren, ein krankheitsfreies Intervall von >36 Monaten nach Behandlung des Primärtumors, R0-Resektion und eine geringere Anzahl von Metastasen waren mit längerem Überleben assoziiert.

Die Prognose hängt stark von der zugrunde liegenden Tumorerkrankung ab. Ausgewählte Patienten mit kolorektalen Karzinomen weisen nach pulmonaler Metastasektomie 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 35–56% resp. 20–30% auf [7]. Bei Patienten mit Weichteilsar-



Christoph J. Ackermann

komen betrug das 5-Jahres-Überleben nach kompletter pulmonaler Metastasektomie in einer Metaanalyse 25% [8]. Zudem war ein kurzes krankheitsfreies Intervall (≤ 1 Jahr) zwischen Primärtumordiagnose und Auftreten von Lungenmetastasen prognostisch ungünstig [9]. Beim hellzelligen Nierenzellkarzinom konnte in einer retrospektiven Untersuchung von 887 Patienten

Voraussetzungen für die Lokalthherapie von Lungenmetastasen sind ein kontrollierter Primärtumor und eine adäquate Lungenfunktion

ein 5-Jahres-Überleben von 74% nach kompletter pulmonaler Metastasektomie gezeigt werden [10]. Demgegenüber wiesen Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom in kleineren Serien nach lokaler Therapie von ein bis fünf Metastasen in unterschiedlichen Organen 2- und 5-Jahres-Überlebensraten von lediglich 22–38% beziehungsweise 12% auf [11–13].

Diagnostik

Voraussetzungen für die Lokalthherapie von Lungenmetastasen sind, neben eines ordentlichen Allgemeinzustandes, ein kontrollierter Primärtumor und eine adäquate Lungenfunktion. Zum Staging werden eine Ganzkörperuntersuchung mittels ^{18}F -Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (^{18}F -FDG-PET) oder Computertomographie (CT) Thorax/Abdomen und je nach Tumorentität eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels empfohlen.

Bei einem Patienten mit aktivem Krebsleiden sind neu detektierte multiple pulmonale Raumforderungen > 1 cm im Durchmesser in $> 84\%$ maligne. Raumforderungen von ≤ 5 mm sind in der Mehrheit der Fälle ($> 58\%$) benigne [14]. Im Falle einer neuen solitären Raumforderung gibt es keine radiologisch pathognomonischen Kriterien, eine Lungenmetastase von einem primären

Bronchialkarzinom oder einer benignen Läsion zu unterscheiden [15]. Die metabolische Zusatzinformation der PET-CT verbessert zwar signifikant die Sensitivität der nicht-invasiven Dignitätsabklärung, kann aber nicht zwischen entzündlichen und malignen pulmonalen Läsionen unterscheiden [15]. Zur Dignitätsabklärung wird deshalb, wenn immer möglich, eine Gewebeprobe angestrebt. Diese erfolgt bronchoskopisch (Biopsie, Bürstenzytologie), mittels CT-gesteuerter transthorakaler Punktion, chirurgischer Biopsie via videoassistierter Thorakoskopie (VATS) oder mittels Minithorakotomie [16]. Bei kleinen Raumforderungen bis 1 cm kann eine vorgängige CT-gesteuerte oder endoskopische Markierung mittels Radiotracer hilfreich sein [17].

Lokale Interventionen

Die am häufigsten eingesetzten Behandlungsmethoden bei pulmonaler Oligometastasierung sind die chirurgische Metastasektomie, stereotaktische Radiotherapie und perkutane Thermoablation (Tab. 1). Jede dieser Interventionstechniken hat sich in der letzten Dekade stark weiterentwickelt und präzisiert.

Auf die Diskussion lokaler palliativer Behandlungsoptionen zur Symptomkontrolle wird in diesem Artikel nicht eingegangen.

Chirurgische Metastasektomie

Historisch gesehen ist die chirurgische pulmonale Metastasektomie die älteste Technik der Metastasenentfernung (Erstbeschreibung durch Blalock 1944). Die Art, wie diese durchgeführt wird, hat sich in den letzten Jahren jedoch stark geändert. Unilaterale Metastasen wurden via Thorakotomie, bilaterale Metastasen via bilaterale Thorakotomie (evtl. zweizeitig) oder Sternotomie entfernt. Mit der Weiterentwicklung der thora-

Tabelle 1: Die am häufigsten eingesetzten Behandlungsmethoden bei pulmonaler Oligometastasierung.

	Chirurgische Metastasektomie	Stereotaktische Radiotherapie	Perkutane Thermoablation
Indikation	<ul style="list-style-type: none"> – Goldstandard – Resektabilität \uparrow – Pulmonale Reserve \uparrow – Komorbiditäten \downarrow 	<ul style="list-style-type: none"> – Insbesondere bei Inoperabilität – Komorbiditäten \uparrow – Lungenfunktion \downarrow 	<ul style="list-style-type: none"> – Insbesondere bei Inoperabilität – Komorbiditäten \uparrow – Lungenfunktion \downarrow
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> – Gewinnung von Tumorgewebe zur histologischen und molekularen Diagnostik – Verfügbarkeit \uparrow 	<ul style="list-style-type: none"> – Nicht invasiv – Morbidität $\downarrow \downarrow$ – ambulant – Präzision \uparrow 	<ul style="list-style-type: none"> – Minimal invasiv – Wiederholbarkeit \uparrow – Morbidität \downarrow – ambulant
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> – Invasiv – Operations- und narkosebedingte Komplikationen – stationär 	<ul style="list-style-type: none"> – Wiederholbarkeit \downarrow (limitierende kumulative Strahlendosis) – Eingeschränkte Strahlendosis in Nachbarschaft zu schützender Strukturen – Verfügbarkeit \downarrow – Strahlenpneumonitis 	<ul style="list-style-type: none"> – Eingeschränktes Ablationsvolumen – Potentiell inkomplette Ablation in Nachbarschaft schützender Strukturen – Verfügbarkeit \downarrow – Pneumothorax

thorakoskopischen Techniken sind diese alten Verfahren weitgehend abgelöst worden. Bessere Videosysteme, zuverlässigere und spezialisierte Klammernahtgeräte, verbesserte thorakoskopische Instrumente und standardisierte Anästhesieverfahren ermöglichen video-assistierte thorakoskopische Eingriffe mit minimaler Morbidität und Kurzhospitalisation [18, 19]. Voraussetzung für die operative Entfernung von Metastasen sind die Resektabilität und die Operabilität. Metastasen werden meist im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen detektiert. Entscheidend bezüglich Resektabilität ist somit eher die Anzahl als die Grösse der Metastasen. Bei Sarkomen und Nierenzellkarzinomen ist die Observation neu diagnostizierter Lungenmetastasen über drei bis sechs Monate gerechtfertigt. Eine Grundvoraussetzung für die Metastasektomie ist eine ausreichende pulmonale Reserve. Häufig sind Patienten mit Metastasen fortgeschrittenen Alters, so dass Komorbiditäten eine wichtige Rolle spielen.

Sind sowohl Resektabilität als auch Operabilität gegeben, bleibt die chirurgische Entfernung nach wie vor der Goldstandard. Ob die Metastasenentfernung thorakoskopisch oder offen operiert wird, liegt im Ermessen des Operateurs. Wichtig ist die komplette Metastasektomie mit R0-Resektion.

Der grosse Vorteil der chirurgischen Metastasektomie gegenüber anderen Verfahren ist die Histologiegewinnung, mit der Möglichkeit des Aufdeckens eines Zweitkarzinoms, einer allenfalls vorher nicht bekannten

histologischen Tumorkomponente (Heterogenität) oder der Bestimmung von allfälligen prädiktiven molekularen Markern für eine zielgerichtete Systemtherapie. Der Nachteil sind vor allem bei komorbiden und älteren Patienten mögliche operations- und narkosebedingte Komplikationen. Bei hochgradigem Verdacht auf eine metachrone («zu verschiedenen Zeiten auftretend», d.h. nach Diagnose des Primärtumors detektierte) Oligometastasierung in die Lunge kann auf eine präoperative Gewebeprobe verzichtet werden. Letztlich kann sich ein neuer Knoten jedoch auch als benigne (z.B. entzündliche Läsion) herausstellen.

Stereotaktische Radiotherapie (SBRT)

Technische Weiterentwicklungen der Radioonkologie in den letzten 20 Jahren ermöglichen es heute, die extrakranielle körperstereotaktische Bestrahlung (*Stereotactic Body Radiation Therapy*; SBRT) als ambulantes, nicht-invasives Behandlungsverfahren mit hoher Präzision und schonend für die gesunden Nachbarstrukturen bei gleichzeitig hohen tumoriziden Bestrahlungsdosen durchzuführen [20]. Dabei werden sehr gute lokale Tumorkontrollen von über 90% nach drei Jahren bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungen erreicht. Zu den Nebenwirkungen gehört unter anderem die radiotherapieinduzierte Pneumonitis (Abb. 1). Zum Einsatz kommen präzise Lagerungssysteme, eine computer-gestützte, CT-basierte Bestrahlungsplanung mit modernen Algorithmen zur Dosisberechnung (Intensitäts-

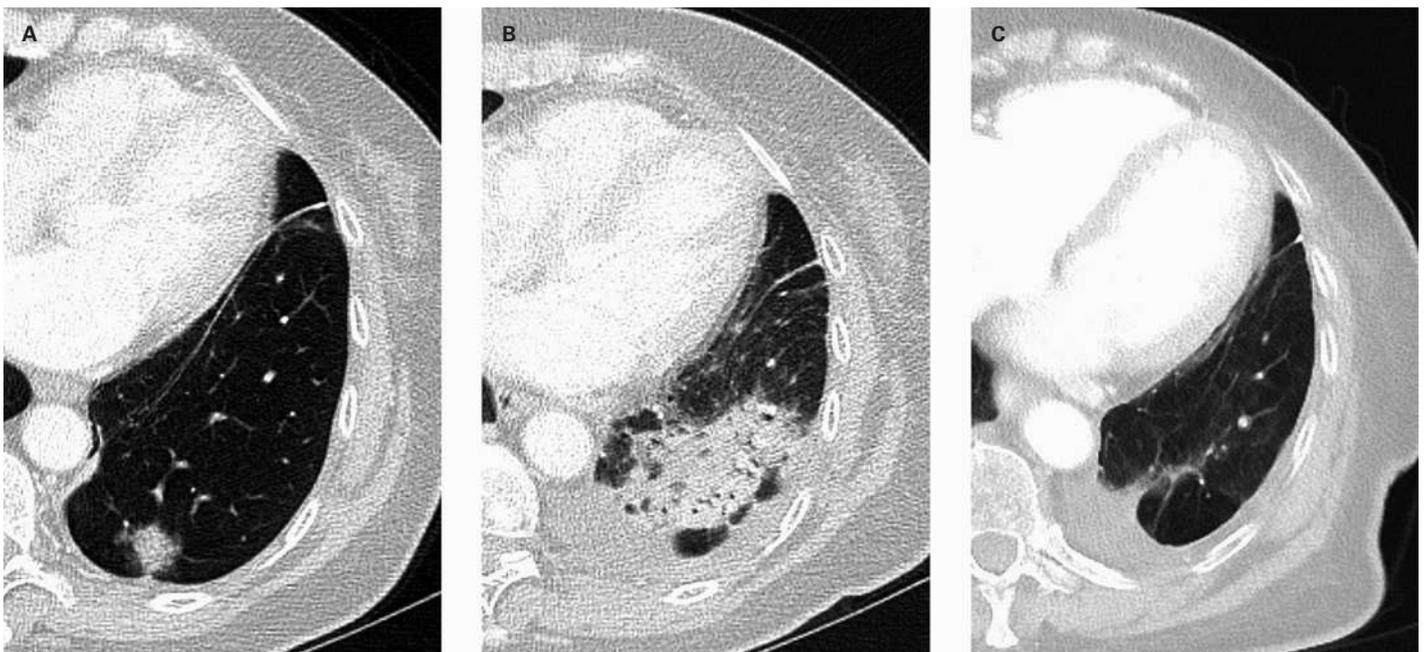


Abbildung 1: Solitäre Metastase eines ALK-(Anaplastic-Lymphoma-Kinase-)positiven nichtkleinzelligen Bronchuskarzinoms vor stereotaktischer Bestrahlung (A), vier Monate nach stereotaktischer Bestrahlung (kumulativ 45 Gy) mit Strahlenpneumonitis (B) und vier Jahre und vier Monate nach stereotaktischer Bestrahlung als bindegewebige Narbe (C).

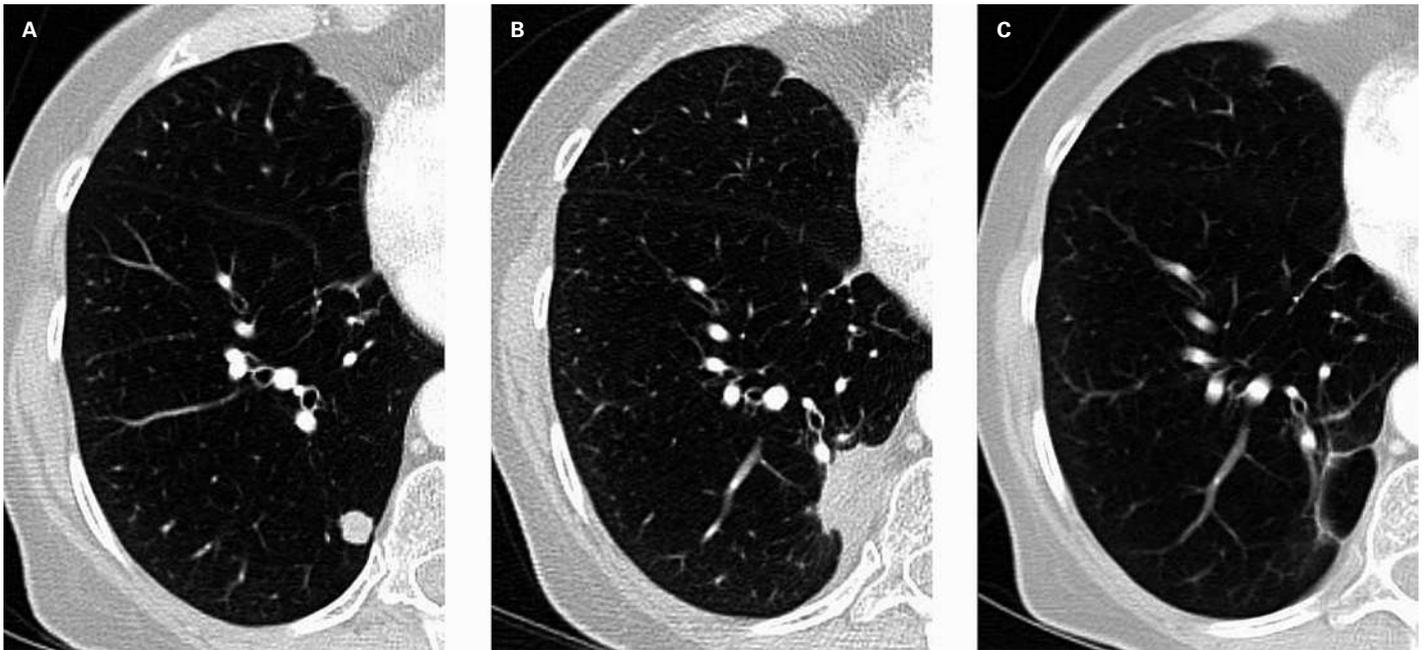


Abbildung 2: Solitäre kolorektale Lungenmetastase vor (A), zwei Monate nach (B) und 24 Monate nach perkutaner Radiofrequenzablation (C).

modulierte Radiotherapie IMRT, *volumetric modulated arc therapy* VMAT, Monte-Carlo-Verfahren MC), die vierdimensionale Bildgebung zur Erfassung der Bewegungen der Tumoren sowie eine bildgestützte Bestrahlung (*image-guided radiation therapy* IGRT). Dadurch wird der Tumor präzise vor jeder Bestrahlung mittels Bildfusion über orthogonale Röntgenaufnahmen oder ein *Cone-Beam-CT* (CBCT) detektiert bzw. angefahren. Das bronchoskopische Anbringen von Markierungen (sog. «*fiducial markers*») in oder direkt an den Tumor heran kann bei der Bestrahlungsplanung die Lokalisation des Bestrahlungsziels weiter präzisieren [21].

Mit der stereotaktischen Radiotherapie können beispielsweise beim Stadium I des nichtkleinzelligen Bronchuskarzinoms nach drei Jahren ähnlich gute Ergebnisse betreffend lokaler Tumorkontrolle erreicht werden wie durch eine Operation. Allerdings fehlen Daten aus prospektiv randomisierten Studien [22].

Derzeit liegt die Lokalrezidivrate nach SBRT unter 10% nach einem Jahr bei ausreichend hoher Strahlendosis [12, 22, 23]. Eine erneute Bestrahlung im Falle eines Rezidivs ist im Rahmen einer limitierenden kumulativen Strahlendosis nur sehr eingeschränkt möglich [24]. Da die Region der mikroskopischen Ausbreitung immer mit einer ausreichenden Dosis abgedeckt ist, werden deshalb bei korrekter Konturierung des Zielvolumens Volumenrand-Rezidive oder Rezidive in unmittelbarer Nachbarschaft der initialen Läsion mit der SBRT nicht beobachtet, wohl aber ein erhöhtes Risiko für *in-volume*-Rezidive, wenn eine biologische Äquivalenzdosis >105 Gy aufgrund einer un-

mittelbaren Nachbarschaft zu schützenden Strukturen (z.B. Myelon, Ösophagus, zentrale Atemwege, Myokard) nicht in die Metastase eingestrahlt werden kann [23]. Für die SBRT wird entsprechend eine Tumor-Volumen-Abhängigkeit der lokalen Kontrolle beschrieben. Ein Vorteil der SBRT ist, dass die Methode auch bei inoperablen und komorbiden Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion komplikationsarm durchgeführt werden kann.

Perkutane Thermoablation

Die perkutane Thermoablation benötigt nadelähnliche Applikatoren, die unter bildgebender Kontrolle direkt in den Metastasen platziert werden. Durch die Applikatoren wird mittels Wärme (Radiofrequenz-, Mikrowellenablation) oder Kälte (Kryoablation) die Metastase direkt zerstört.

Eine Bestrahlung im Falle eines Rezidivs ist im Rahmen einer limitierenden kumulativen Strahlendosis nur sehr eingeschränkt möglich

Da die perkutane Thermoablation schon seit ca. 15 Jahren zur pulmonalen Ablation eingesetzt wird, existieren dazu auch am meisten Daten. Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten sind vielversprechend mit 85–100%, 45–100% und 35–45%, abhängig von der Histologie des Primärtumors [25–29]. Während Patienten mit kleineren Metastasen (<3 cm) ein deutlich besseres 5-Jahres-Überleben zeigen, scheint die Anzahl der Metastasen (>5) einen geringeren Einfluss auf das Überleben der Patienten zu haben [26, 27]. Die Lokalrezidivrate der

perkutanen Thermoablation nach einem Jahr ist bei grösseren Serien bei 5–12% [28, 30, 31]. Dieser potentielle Nachteil kann jedoch mit der Wiederholbarkeit der perkutanen Thermoablation am gleichen Ort mit lediglich geringem Effekt auf die Lungenfunktion kompensiert werden [6]. Die häufigste Komplikation nach perkutaner Thermoablation ist ein drainagebedürftiger Pneumothorax in bis zu 15% der Fälle [32]. Nachteile der perkutanen Thermoablation sind ein hohes Risiko für inkomplette Ablation in Nachbarschaft grosser Gefässe oder Bronchien (*heat sink effect*) sowie das eingeschränkte Ablationsvolumen. Dies

Da bei einer Thermoablation die Metastase nicht entfernt, sondern lediglich ablatiert wird, bildet sich im weiteren Verlauf eine Narbe

kann durch die Anwendung der neueren pulmonalen Ablationsverfahren (Mikrowellen-, Kryoablation) allenfalls verbessert werden [33, 34]. Studiendaten dazu sind jedoch noch spärlich.

Da bei einer Thermoablation die Metastase nicht entfernt, sondern lediglich ablatiert wird, bildet sich im weiteren Verlauf eine Narbe, die verschiedene bildgebende Charakteristika aufweisen kann (Abb. 2) [30]. Trotz CT und PET/CT kann es in den ersten Monaten sehr schwierig sein, einen residuellen, unvollständig ablatierten Tumor in einer solchen Narbe bildgebend zu erkennen.

Die perkutane Thermoablation von Lungenmetastasen ist minimal invasiv und sicher. Das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit kleinen Metastasen ohne extrapulmonale Metastasierung ist vergleichbar mit der chirurgischen Resektion; Daten aus randomisierten Studien sind aber nicht vorhanden.

Nutzen-Risiko-Abschätzung vor geplanter pulmonaler Lokalthherapie

Die lokale Behandlung von Oligometastasen in der Lunge ist bei vielen Tumorentitäten ein etabliertes Vorgehen. Neben den in zahlreichen Studien beschriebenen Langzeitüberlebenden sind auch die Vermeidung lokaler Komplikationen wie Lungenblutungen, Infekte oder das Vermeiden einer systemischen Behandlung potentielle Vorteile.

Die Risiken der lokalen Interventionen dürfen jedoch nicht unterschätzt werden. Potentielle Spättoxizitäten, Einschränkungen der Lebensqualität durch Verschlechterung der Lungenfunktion sowie Komplikationen während der Intervention oder postinterventionell und nicht zuletzt auch die an einem Zentrum vorhandene Expertise müssen bei der Indikationsstellung einer Lokalthherapie im Rahmen von interdisziplinären Tumorboards sorgfältig diskutiert werden.

Patientenselektion

Die Schwierigkeit besteht in einer adäquaten Einschätzung der Prognose eines Patienten mit pulmonaler Oligometastasierung. Bis anhin fehlen uns diesbezüglich etablierte, prognostische Scores. Neben klinischen Charakteristika werden molekulare Parameter wie zum Beispiel zirkulierende microRNAs oder zirkulierende Tumorzellen diskutiert. Molekulare mikroRNAs (kleine Ribonukleinsäuren aus 19–22 Nukleotiden) scheinen via Regulation der Genexpression einen Einfluss auf das metastatische Ausbreitungspotential eines Tumors zu haben, indem sie Proliferationsmechanismen entweder aktivieren oder inhibieren. Untersuchungen zeigen, dass sich mikroRNA-Expressionsmuster in oligometastasierenden Tumoren im Vergleich zu polymetastasierenden deutlich unterscheiden [35, 36]. Allenfalls kann in Zukunft die mikroRNA-Sequenzierung helfen, das Metastasierungsmuster von Tumoren zu antizipieren. Weitere tumorbiologische Faktoren wie die Histologie, der Rezeptorstatus oder zirkulierende Tumorzellen müssten in einen zukünftigen Score einbezogen und prospektiv evaluiert werden [12, 37, 38].

Systemtherapie

Die Systemtherapie ist eine wichtige Komponente in einer multimodalen Malignombehandlung. Die optimale Integration einer Systemtherapie im Setting von Lokalthapien zur Eradikation von Mikrometastasen ist wenig untersucht [39]. Der Entscheid zur Addition einer Systemtherapie bedarf der Einschätzung der Chemosensitivität durch den erfahrenen klinischen Onkologen und muss individuell getroffen werden. Randomisierte Studien, die den Stellenwert der Chemotherapie bei Patienten vor oder nach lokaler Behandlung von Lungenmetastasen untersucht haben, fehlen. Die Rolle von neuen, zielgerichteten Systemtherapien, insbesondere deren simultaner Einsatz zusammen mit Lokalthapien, wird in Zukunft untersucht werden. Mit der Entwicklung von wirksameren Systemtherapien wird sich auch die Prognose nach lokalen Metastasentherapien weiter verbessern [40].

Schlussfolgerung

Die Anzahl von Patienten mit Lungenoligometastasen wird durch präzisere Diagnostik weiter zunehmen. Obwohl randomisierte Studien fehlen, können bei Lungenoligometastasen mit wirksamen Lokalthapien wie der Resektion, stereotaktischen Bestrahlung oder Thermoablation sehr gute Behandlungsergebnisse erreicht werden. Die Entwicklung prädiktiver und

Korrespondenz:
Dr. med.
Christoph Jakob Ackermann
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St. Gallen
christoph.ackermann[at]
kssg.ch

prognostischer Biomarker, welche diejenigen Patienten identifizieren, die von einem lokalen Metastasenmanagement am meisten profitieren, ist von besonderer Bedeutung. Molekulare Parameter wie zirkulierende Tumorzellen oder mikroRNAs sind diesbezüglich am vielversprechendsten.

Die Behandlungsindikation von Oligometastasen der Lunge sollte durch ein multidisziplinäres Team aus Medizinischen Onkologen, Thoraxchirurgen, Radio-Onkologen, interventionellen Radiologen, Pneumologen und Internisten im Rahmen eines Tumorboards gestellt werden.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild

© RoyaltyStockPhoto | Dreamstime.com

Empfohlene Literatur

- Badakhshi H. Oligometastases in solid tumors. Tumor diagnosis and Therapy. 2012;33:73–5.
- Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. Surg. Oncol. 2008;10:35–42.
- Palma D, Salama J, Lo S, Senan S, Treasure T, Govindan R, Weichselbaum RR. The oligometastatic state – separating truth from wishful thinking. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2014;11:549–57.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995;13:8–10.
- Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. Nat Rev Clin Oncol. 2011;8:378–82.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Lungenmetastasen sind eine häufige Manifestation eines metastasierenden Tumorleidens.
- Bei Vorliegen einer Oligometastasierung (≤ 5 Metastasen) in der Lunge können lokale Therapiemassnahmen zur Langzeittumorkontrolle führen.
- Häufig angewandte lokale Behandlungsmethoden sind die chirurgische Metastasektomie, stereotaktische Bestrahlung und perkutane Thermoablation.
- Zurzeit gibt es keine prädiktiven Marker, welche Patienten identifizieren, die von einer lokalen Therapie pulmonaler Oligometastasen profitieren können.
- Therapieentscheide bei Patienten mit pulmonaler Oligometastasierung hängen von der Tumorentität, den Patientencharakteristika und vom individuellen Krankheitsverlauf ab und bedürfen der engen Zusammenarbeit von multidisziplinären Teams.

Literatur / Références

- Badakhshi H. Oligometastases in solid tumors. *Tumordiagnosis and Therapy*. 2012, 33, S. 73-75.
- Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg. Oncol.* 2008, 10, S. 35-42.
- Palma D, Salama J, Lo S, Senan S, Treasure T, Govindan R, Weichselbaum RR. The oligometastatic state – separating truth from wishful thinking. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 11, 2014, S. 549-557.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995, 13, S. 8-10.
- Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011, 8, S. 378-82.
- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, et al. Long-Term Results of lung metastasectomy: Prognostic Analyses based on 5206 Cases. *J Thoracic and Cardiovascular Surgery - The International Registry of Lung metastases*. 1997, 113, S. 37-49.
- Kim S, Kim H, Hong Y, Kim D, Jung D, Oh J, Kim M, et al. The outcome of pulmonary metastasectomy from colorectal cancer and the role of postoperative chemotherapy. Data presented at the 2009 ASCO Gastrointestinal cancers Symposium, San Francisco. 2009.
- Treasure T, Fiorentino F, Scarci M, Møller H, Uitley M. Pulmonary metastasectomy for sarcoma: a systematic review of reported outcomes in the context of Thames Cancer Registry data. *BMJ Open*. 2012, 2, e001736 doi:10.1136/bmjopen-2012-001736.
- Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF. Pulmonary Metastases From Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg.* 1999, 229, S. 602-612.
- Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011, 117, S. 2873-2882.
- De Ruyscher D, Wanders R, Van Baardwijk A, Dingemans MC, Reymen B, Houben R, Bootsma G, Pitz C, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial. *J Thorac Oncol.* 2012, 7, S. 1547-1555.
- Millano 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, S. 878-886.
- Griffioen GH, Toguri D, Dafele M, Warner A, de Haan PF, Rodrigues GB, Slotman BJ, et al. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer*. 2013, 82, S. 95-102.
- Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, Yoo HH, Schwartz LH, Panicek DM. Pulmonary nodules resected at VATS: Etiology in 426 Patients. *Thoracic Imaging*. 1999, 213, S. 277-282.
- Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET, ten Haaf K, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncology*. 2014, 15, S. 1332-1341.
- Mandel J, Stark P, Muller NL, King TE, Finlay G. Differential diagnosis and evaluation of multiple pulmonary nodules. *uptodate.com*. 2015.
- Bellomi M, Veronesi G, Trifirò G, Brambilla S, Bonello L, Preda L, Casiraghi M. Computed Tomography-Guided Preoperative Radiotracer Localization of Nonpalpable Lung Nodules. *Ann Thorac Surg.* 2010, 90, S. 1759-1765.
- Perentes JY, Krueger T, Lovis A, Ris HB, Gonzalez M. Thoracoscopic resection of pulmonary metastasis: Current practice and results. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015, available online, S. (in press).
- Cafarotti S, Giuliani M, Mattarelli E, Carboni G, Quadri F, Schneider D, Dutly AE, et al. Extra-anatomical Lung Resection in Vats: The Outpatient Experience with the Aid of a Digital Chest Drain Device. Data presented at the 94th annual meeting of the American Association for Thoracic Surgery: AATS. 2014.
- Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, Sauer O. Definition of stereotactic body radiotherapy. Principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther. Onkol.* 2014, 190, S. 26-33.
- Schroeder C, Hejal R, Linden PA. Coil spring fiducial markers placed safely using navigation bronchoscopy in inoperable patients allows accurate delivery of CyberKnife stereotactic radiosurgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010, 140, S. 1137-1142.
- Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: Stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012, 82, S. 1149-56.
- Guckenberger M, Allgäuer M, Appold S, Dieckmann K, Ernst I, Ganswindt U, Holy R, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol.* 2013, 8, S. 1050-1058.
- Bonichon F, Palussière J, Godbert Y, Pulido M, Descat E, Devillers A, Meunier C, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for assessing response to radiofrequency ablation treatment in lung metastases: a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013, 40, S. 1817-1827.
- Soga N, Yamakado K, Gohara H, Takaki H, Hiraki T, Yamada T, Arima K, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009, 104, S. 790-794.
- Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W. Survival after radiofrequency ablation in 122 patient with inoperable colorectal lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013, 36, S. 724-730.
- Hiraki T, Gobara H, Iguchi T, Fujiwara H, Matsui Y, Kanazawa S. Radiofrequency ablation as treatment for pulmonary metastasis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014, 28, S. 988-996.
- Chua TC, Sarkar A, Saxena A, Glenn D, Zhao J, Morris DL. Long-term outcome of image-guided percutaneous radiofrequency ablation of lung metastases: an open-labeled prospective trial of 148 patients. *Ann Oncol.* 2010, 21, S. 2017-2022.
- Yamakado K, Inoue Y, Takao M, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, Kashima M, et al. Long-term results of radiofrequency ablation in colorectal lung metastases: single center experience. *Oncol. Rep.* 2009, 22, S. 885-891.
- Palussière J, Marcet B, Descat E, Deschamps F, Rao P, Ravaud A, Brouste V, de Baère T. Lung tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation: computed tomography imaging follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011, 34, S. 989-997.
- Chan VO, McDermott S, Malone DE, Dodd JD. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Lung Tumors Evaluation of the Literature Using Evidence-based Techniques. *Journal of thoracic imaging*. 2011, 26, S. 18-26.
- Hiraki T, Gobara H, Fujiwara H, Ishii H, Tomita K, Uka M, Makimoto S, Kanazawa S. Lung cancer ablation: complications. *Semin Intervent Radiol.* 2013, 30, S. 169-175.
- Brace CL, Hinshaw JL, Laeseke PF, Sampson LA, Lee FT. Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using gross pathologic and CT findings in a swine model. *Radiology*. 2009, 251, S. 705-7011.
- Hinshaw JL, Sampson L, Lee FT, Laeseke PF, Brace CL. Does select intubation increase ablation zone size during

- pulmonary cryoablation? *J Vasc Intervent Radiol.* 2008, 19, S. 1497-1501.
35. Uppal A, Ferguson MK, Posner MC, Hellman S, Khodarev NN, Weichselbaum RR. Towards a molecular basis of oligometastatic disease: a potential role of micro-RNAs. *Clin Exp Metastasis.* 2014, 31, S. 735-748.
36. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, Khodarev NN, Huang Y, Zhang Q, Khan SA, et al. MicroRNA Expression characterizes Oligometastasis(es). *Journal PLOS ONE open access.* 2011, 6, e28650.
37. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, Malik R, Mehta N, Yenice KM, Villaflor VM, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: Final rereport of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer.* 2012, 118, S. 2962-2970.
38. Salama JK, Chmura SJ. The role of surgery and ablative radiotherapy in oligometastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2014, 41, S. 790-797.
39. Jaklitsch T, Jett JR, Drews RE, Savarese DM. Surgical resection of pulmonary metastases: Outcome by histology. *uptodate.com.* 2015.
40. Lo SS, Moffatt-Bruce SD, Dawson LA, Schwarz RE, Teh BS, Mayr NA, Lu JJ, et al. The role of local therapy in the management of lung and liver oligometastases. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011, 8, S. 405-416.