

## Übersicht

# Oligometastasierung bei soliden Tumoren

H. Badakhshi

Patienten mit soliden Tumoren werden traditionell in 2 Gruppen eingeteilt: in eine Gruppe der lokalisierten Erkrankungen im frühen oder fortgeschrittenen Stadium und in eine Gruppe der systemischen Erkrankungen im metastasierten Status.

Patienten mit lokaler Erkrankung werden in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität und aktueller Symptomatik in der Regel primär kurativ mittels lokaler oder lokoregionaler Therapiemethoden behandelt. Die lokoregionale Therapie besteht dabei aus einem breiten Arsenal operativer und konservativer Methoden, die beim Vorliegen von relevanten Risikofaktoren mit systemischen Therapeutika – wie zytotoxischer Chemotherapie oder endokrinen Manipulation – ergänzt werden.

Patienten im metastasierten Stadium werden in der Regel primär palliativ mittels systemischer Therapien onkologisch versorgt. Zur Entscheidung werden Patientenvariablen wie Karnofsky-Index, Begleiterkrankungen, bestehender Symptomatik sowie Präferenzen des Patienten herangezogen. Beim Vorliegen von Komplikationen wie Stenosen, Osteolysen oder ZNS-Befall wird die systemische Therapie zusätzlich durch lokoregionale Therapiemethoden wie Radiotherapie, ablative Verfahren, Dilatation oder Stenteinlage ergänzt.

Traditionell wurde in der metastasierten Situation von einer irreversiblen Dissemination der Tumorzellen im gesamten Körper und damit von einer großen systemischen Tumorlast ausgegangen, die einer systemischen Behandlung unterzogen werden muss. Dessen ungeachtet sind Metastasen in mehr als 90% die Todesursache von Patienten mit malignen soliden Tumoren.

Bereits Ende der 1980er Jahre vermehrten sich die klinischen Hinweise auf die Existenz einer Subgruppe von Patienten mit limitierten Metastasen und einem unterschiedlichen, eher günstigeren Krankheitsverlauf im Vergleich zu den unlimitierten, also disseminierten, metastasierten Patienten. 1995 wurde angesichts der klinischen Hinweise ein intermediärer, so-

genannter „oligometastasierter“ Status als distinkte Subgruppe der metastasierten Patienten vorgeschlagen [1].

Auf Basis des biologischen Verhaltens des frühen Mammakarzinoms [2] wurde die oligometastasierte Situation als ein intermediärer Status im frühen Progressionsstadium eines soliden Malignoms mit einer bezüglich Anzahl und Lokalisation limitierten Metastasierung beschrieben. Dieser intermediäre Status kann eine Erstdiagnose oder eine de novo Oligometastasierung sein, aber auch eine partielle Remission mit Residualtumor. Im Status begrenzter Tumorlast besteht ein Zeitfenster für lokale Interventionen mit guten Erfolgsaussichten. Der therapeutische Index kann so bei rechtzeitiger lokaler Intervention gebessert werden. Vor dem Hintergrund der aktuell vorliegenden klinischen Daten und der bisherigen Ergebnisse der Grundlagenforschung der vergangenen Dekade sollte dieser Vorschlag kritisch reevaluiert werden.

## Biologische Grundlagen

▼  
Einer „oligometastasierten Situation“ liegt die Annahme zu Grunde, dass es in der Evolution der metastatischen Kapazität von soliden Malignomen – also in der Dynamik der metastatischen Progression – Zwischenstadien mit unterschiedlichen klinischen Verläufen geben kann. Das intermediäre Stadium zwischen der lokalisierten und der disseminierten Lage ist durch eine Metastasierung mit begrenzter Anzahl und in einigen Organen mit hoher Affinität zur histologischen Entität des jeweiligen Primärtumors gekennzeichnet.

## Metastasierung

Der Prozess der Metastasierung ist diffizil und wird erst allmählich besser verstanden. Mehrere fundamentale Fragen stehen dabei im Vordergrund:

- ▶ Welche Subpopulationen von Tumorzellen eines soliden Malignoms neigen zur systemischen Dissemination?
- ▶ Welche Rolle spielen dabei die genetischen Eigenschaften?

- ▶ Welche epigenetischen Faktoren tragen zu einer metastatischen Kapazität einer Zell-Subpopulation bei?
- ▶ Was geschieht im tumorumgebenden Mikromilieu während der ersten Schritte einer metastatischen Progression?
- ▶ Wie kontaktieren Tumorzellen Gefäße des Blut- und Lymphsystems?
- ▶ Wie interagieren die zirkulierenden Tumorzellen mit den zellulären und anderen Komponenten des Blutes innerhalb des Gefäßsystems und bei der Extravasation?
- ▶ Was sind die Parameter der Selektion eines Host-Organs für die zirkulierenden Tumorzellen und was sind die molekularen und zellulären Determinanten des metastatischen Tropismus?
- ▶ Was ist dormancy?

Es stellt sich die Frage nach den Bedingungen des Wachstums und der Proliferation der Tumorzellen im Wirtsorgan. Eine mehrstufige klonale Evolution ist typisch für die metastatische Progression. Einige bestimmte, genetisch diversifizierte, Subpopulationen von Tumorzellen eines Malignoms erfahren durch somatische Mutationen einen Schub in Richtung einer Progression [3]. Punktmutationen, chromosomale Rearrangements und epigenetische Veränderungen führen zu einer intratumoralen Heterogenität der Tumorzellen, die als eine genetische Instabilität der Ausgangspunkt für alle weiteren Schritte der metastatischen Kaskade sein dürfte [4, 5].

Die Mechanismen dieser selektiven Promotion sind noch nicht definitiv geklärt. Aktuell wird das Thema der Tumorstammzellen intensiv diskutiert [5]. Die Selbsterneuerung und ihre Tumor-initiiierende Fähigkeiten sprechen für eine direkte Beteiligung. Das aktuelle Konzept der „Invasion-Metastasen-Kaskade“ ist die Grundlage der Erklärung des zellbiologischen Programms, dessen Ablauf zur Bildung von Metastasen führt [6].

Danach wird die Befähigung von bestimmten klonogenen Subpopulationen zur Invasion durch extrinsische Faktoren des tumorumgebenden Mikromilieus

blockiert. Andererseits begünstigt eine intratumorale Hypoxie durch die Stabilisierung eines hypoxia-inducible-factors-1 [HIF-1]-Komplexes die Angiogenese, einen anaeroben Metabolismus und die Invasion [4–6]. Sauerstoffradikale tragen ebenso zur genetischen Instabilität bei. Basalmembran, extrazelluläre Matrix und lokale Immunzellen gelten bis zu einem gewissen Grad als Invasionshemmer.

Das Programm zur Umgehung von Hindernissen wie der Basalmembran wird als „Epithelial-mesenchymal transition“ [EMT] bezeichnet. Es kann einzelne Tumorzellen aus dem Zellverband lösen und zur Invasion durch die Basalmembran führen. Im Stroma wird unter Mitwirkung von Matrix Metalloproteinasen [MMPs] der Weg der Tumorzellen proteolytisch geebnet. Im Stroma kommt es ebenfalls zu einer Interaktion zwischen den Tumorzellen und den dortigen Zellen wie Fibroblasten, Myofibroblasten, endotheliale Zellen, Adipozyten, mesenchymale Stammzellen, Makrophagen und andere Immunzellen. Die meisten verstärken das invasive Verhalten der Tumorzellen durch Mediatoren wie Wnt, TGF- $\beta$ , FGF [5, 6]. Der Prozess der Intravasation wird wahrscheinlich durch molekulare Veränderungen der Gefäßwände und durch Interaktion von Mediatoren angeschoben. Die instabile Struktur der Gefäße, die infolge der Neoangiogenese gebildet werden, könnte ebenfalls die Intravasation erleichtern [7].

Zirkulierenden Tumorzellen im Blut begegnen mehrere Hindernisse. Bei einem Durchmesser von 20–30  $\mu\text{m}$  ist für viele Zellen der Weg im System nach einem ersten Durchgang in einer Kapillare (Durchmesser  $\sim 8 \mu\text{m}$ ) beendet. Durch die Expression von „tissue factor protein“ ziehen die Zellen Thrombozyten an, die sich an die Zellen anlagern. Das führt zu einer weiteren Zunahme des Durchmessers. Sie sind zudem im Blut den Immunzellen gegenüber exponiert, die sie erkennen und zerstören können. Derzeit ist die klinische Relevanz der Detektion von zirkulierenden Tumorzellen nicht klar [5, 6].

Die nächste Phase wird als „Homing“ bezeichnet, wobei die zirkulierenden Tumorzellen sich im Kapillarbett eines Organsystems einnisten, vermehren und ins Stroma infiltrieren. Hierbei können die strukturelle mechanische Integrität des Kapillarbettes und die Eigenschaften des umgebenden Gewebes eine entscheidende Rolle spielen. Speziell die strukturelle

Eigenschaft der sinusoidalen Kapillaren im Knochenmark ist ein Beispiel für einen einfachen Weg vom Blut ins Gewebe. Chemotaktische Signale drängen die zirkulierenden Tumorzellen zur Adhäsion und zur anschließenden Extravasation [5, 6]. Integrin gilt als ein Schlüsselprotein in diesem Prozess [8].

Der letzte Schritt in der metastatischen Kaskade ist die Kolonisation des Zielgewebes. Die Mechanismen der Einnistung und anschließenden lokalen Proliferation sind noch nicht ausreichend geklärt. Es werden adaptive Vorgänge im Mikromilieu des nun erreichten Zielorgans angenommen, die den neu ankommenden Tumorzellen zum Einnisten, dauerhaften Verbleib und zur Vermehrung verhelfen. In wie weit genetische und epigenetische Faktoren die Adaptation der Tumorzellen an das Zielgewebe ermöglichen ist ebenfalls unklar. Viele der neu angekommenen Zellen sterben innerhalb von 24 Stunden [9]. Für die überlebenden Zellen im neuen Zielorgan werden aktuell 3 Optionen diskutiert [5]:

- ▶ Sie können sich in einem Status fehlender oder ruhender Proliferation befinden, der als „dormancy“ bezeichnet wird.
- ▶ Sie können in einem aktiven proliferativen Status sein, der aber durch ebenfalls aktive Vorgänge der Apoptose quantitativ neutralisiert wird.
- ▶ Sie sind in einer aktiven proliferativen Phase mit Wachstum, Invasion und Infiltration ohne ausreichende Gegenreaktion des Zielorgans.

### Oligometastasierung

Im komplexen Regelwerk der „Invasion-Metastasen-Kaskade“ wird die implizite Heterogenität innerhalb eines Tumors als Voraussetzung zur Invasion und Metastasierung angesehen [4–6]. Daraus lässt sich schließen, dass es Subpopulationen gibt, die eine limitierte metastatische Kapazität besitzen. Dieses begrenzte Potential gilt als ein Grund zur Bildung von Oligometastasen als einen intermediären Status in der Progressionskette einer malignen Neoplasie [10]. Nach „Homing“, Extravasation und Einnistung in ein Zielorgan könnten einige Zellpopulationen als Aggregate vorliegen, ohne dass sie lokal proliferativ sind. Dieser Ruhezustand wird als „dormancy“ beschrieben [11].

Grund dafür könnte etwa die fehlende Bildung eines neuen vaskulären Versorgungssystems im Zielorgan wegen be-

grenzter oder mangelhafter Signalinteraktion zwischen den Tumorzellen und dem Mikromilieu des Zielorgans sein [12]. Auch eine effektive immunologische Kontrolle der Tumorzellen im Zielgewebe ist denkbar [13]. Interessanterweise ist die Erforschung der spezifischen Mechanismen der Oligometastasierung noch in den Anfangsstadien. Die folgenden Modelle und Hypothesen basieren auf Grundlagenforschung auf molekularer Ebene.

Bereits 1977 konnte die begrenzte metastatische Kapazität verschiedener Zellklone einer B116F1-Melanom-Zellreihe beschrieben werden, indem die unterschiedliche Fähigkeit der Tumorzellpopulationen zur Kolonisation der Lunge untersucht wurde [14]. Dieses Modell wurde durch andere experimentelle Ansätze bestätigt [7]. Der aktuelle Schwerpunkt der Forschung ist die Identifizierung und Quantifizierung von Genen, welche die begrenzte Anzahl der Metastasen in einem Zielorgan mitsteuern. So wurden bei 18 Patienten mit Nierenkarzinom 135 Gene identifiziert, die 2 Gruppen indexierten: oligo- vs. polymetastasierte Tumoren [15]. Ähnliche Daten zur Differenzierung der primären metastatischen Besiedlung konnten für das Pankreaskarzinom erhoben werden. Sie zeigten spezifische temporale Muster sowie organspezifische Präferenzen [16, 17]. Diese Ergebnisse legen es nahe, dass man gezielt nach Metastasen in den jeweiligen Zielorganen Ausschau hält und sie in Relation zum Muster der genetischen Expression bringt [7].

### Therapeutische Optionen

Die zytostatische systemische Therapie bleibt die Hauptmethode der Behandlung von Patienten mit metastasierten soliden Erkrankungen. Umfangreiche Daten dienen als Grundlage der therapeutischen Standards. Der intermediäre Status der Oligometastasierung bedarf einer adäquaten Analyse und einem adäquaten Verständnis.

Bei Patienten mit oligometastasierten Erkrankungen ist davon auszugehen, dass es sich vorerst um Tumoren mit begrenzter metastatischer Kapazität handelt [18–23]. Die Zahl der oligometastasierten Patienten wird zunehmen, vor allem wegen der frühen und adäquaten Erstdiagnose. Bei synchronen Metastasen in begrenzter Anzahl (<5) und Organlokali-

sation (<3) könnten die Patienten neben der Systemtherapie von einer lokalen operativen oder konservativen Therapie profitieren. Nach einer erfolgreichen primären systemischen Therapie, können in der Nachsorge metachron detektierte Metastasen einer Lokaltherapie unterzogen werden.

Dabei muss man zwischen 2 klinischen Szenarien in Bezug auf die Tumorbiologie unterscheiden, die eine Analyse der klinischen Prognose ermöglichen: Residualtumore nach systemischer Therapie (partielle Remission) und metachrone De-Novo Metastasen nach einem krankheitsfreien Intervall. Problematisch ist dabei die klinische und bildbasierte Schätzung der Tumorlast und damit der stadiungsgerechten adäquaten Therapie. Beim eindeutigen Nachweis einer Oligometastasierung kommt die Option einer lokalen operativen oder konservativen Therapie ins Spiel. Das Ziel der lokalen Therapie der Oligometastasen ist die Minimierung der Tumorzellen, wenn eine komplette Eradikation aller Tumorzellen weder messbar noch als wahrscheinlich gilt.

Die Selektion der Patienten für eine lokale oder lokoregionale Therapie im oligometastasierten Status ist von höchster Wichtigkeit für die Prognose. Sie braucht objektive und reproduzierbare Kriterien, die sowohl Patientenvariablen wie Allgemeinzustand, Performanzindex und relevante Komorbidität als auch Tumorvariablen wie Größe, Lokalisation, Nachbarschaft zur kritischen oder eloquenten Strukturen berücksichtigen. Die Analyse der Metastasierungsmuster bei soliden Malignomen in der klinischen Routine weist jedenfalls auf das Vorhandensein eines intermediären Status der Oligometastasierung hin [24, 25].

Zur Therapie steht ein breites Arsenal an Verfahren zur Verfügung. Retrospektiv betrachtet, waren seit den 1980-er Jahren operative Maßnahmen im Sinn einer Metastasektomie vor allem für pulmonale und hepatische und zerebrale metastatische Läsionen im Einsatz. Die Ergebnisse sind vielversprechend [26–29]. Seit Mitte der 1990-er Jahre ergänzte die stereotaktische Radiochirurgie das therapeutische Arsenal um eine sehr effektive konservative Methode. Die rasche Entwicklung der Technologie erweiterte den Aktionsradius der Methode, die anfänglich kraniale Läsionen erfasste.

Heute können mittels stereotaktischer Radiochirurgie (Novalis, Cyberknife, RapidArc, TomoTherapy) pulmonale, hepatische, abdominale, pelvine und paraspinale Läsionen mit hoher Genauigkeit und Sicherheit effektiv kontrolliert werden [30–35]. Andere ablative Verfahren wie Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenapplikation, Elektroporation und Kryotherapie stellen ebenfalls gute Ergänzungen der konservativen Methode dar. Die Daten verdichten sich zunehmend, so dass man hier von einem breiten Spektrum der Therapieangebote in der oligometastasierten Situation sprechen kann [35–37].

### Zusammenfassung



Die Daten aus meist retrospektiven Analysen weisen auf das Vorhandensein einer Subgruppe onkologischer Patienten hin, die in Bezug auf Anzahl und Lokalisation in einem begrenzten Umfang metastatische Läsionen aufweisen, also oligometastasiert sind. Diese Patienten dürften bei einer zeitlich und entitätsbezogen adäquaten Auswahl, neben der Systemtherapie, ebenfalls einer effektiven lokalen Therapie unterzogen werden und davon prognostisch profitieren. Die Besserung des therapeutischen Index verändert den Krankheitsverlauf sowohl hinsichtlich Lokalkontrolle als auch Überleben. Die Herausforderung für den Kliniker ist die richtige Auswahl des Patienten mittels elaborierter und zeitlich adäquater Staginguntersuchungen und die Beurteilung der Prognosefaktoren. Dies ist explizit und nur in einem multidisziplinären Team von Experten zu realisieren.



Dr. Harun Badakhshi

*Dr. med. Harun Badakhshi  
Centum für Tumormedizin  
Charité Universitätsmedizin Berlin  
Charité Platz 1, 10 117 Berlin  
harun.badakhshi@charite.de*

**Literatur beim Verfasser**