

Metastasen-gerichtete Therapie

Stereotaktische ablative Radiotherapie bei oligometastatischer Erkrankung

Die Metastasen-gerichtete Therapie mittels stereotaktischer ablativer Radiotherapie ist ein etabliertes Therapiekonzept für ausgewählte Patienten mit oligometastatischer Erkrankung. In diesem Rahmen und überwiegend in Phase-II-Studien verbesserte stereotaktische ablative Radiotherapie das progressionsfreie Überleben und teilweise das Gesamtüberleben signifikant, ohne höhergradige Toxizität bzw. mit Erhalt der Lebensqualität. Die Ergebnisse sind abhängig von Tumorentität, Setting und Systemtherapie.

Georgios Chatzikonstantinou, Maximilian Sturz

ABSTRACT

Oligometastatic disease (OMD) has emerged as an intermediate state between localized and polymetastatic cancer, suggesting that in addition to systemic treatment, patients with a limited number of metastases may benefit from metastasis-directed therapy (MDT). Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) as the main local therapy modality used in several randomised Phase II trials was associated with an improved progression-free survival and partially overall survival in selected settings, low rate of > grade 2 late toxicity and maintained quality of life. The results are dependent on tumor entity, OMD state, systemic therapy context and patient selection. The strongest and most consistent positive evidence applies to prostate cancer. In non-small-cell lung cancer favorable results from early phase II trials along with a phase III of EGFR-mutated tumors contradict with the negative NRG-LU002 incorporating modern immunotherapy. In breast cancer and after two negative trials, the first positive signal was newly noted in the OLIGOMA trial. MDT/SABR should therefore be framed as a selective, multidisciplinary treatment option rather than a universal standard for all patients with OMD.

Keywords

oligometastatic disease; metastasis-directed therapy; stereotactic ablative radiotherapy; SABR; oligoprogression

Einführung

Vor 30 Jahren führten Hellman und Weichselbaum das Konzept der Oligometastasierung als biologisches «Tumor-stadium» zwischen lokalisierter und ausgedehnt metastasierter Erkrankung ein (1). Dieses Konzept sieht vor, dass Patienten mit einer begrenzten Metastasenanzahl von einer lokalen Behandlung, im Sinne einer lang-anhaltenden Remission, profitieren könnten. Während die maximale Anzahl von Läsionen, die als oligometastatisch gelten, noch Gegenstand laufender Forschung ist, definierte der Konsens der Europäischen und Amerikanischen Gesellschaft für Radioonkologie die oligometastatische Erkrankung (OMD) als solche mit

1 bis 5 Metastasen, welche mit einer ablativen Metastasen-gerichteten Therapie (MDT) behandelt werden können (2). Zudem veröffentlichten die Europäische Gesellschaft für Radiotherapie und Onkologie gemeinsam mit der Europäischen Organisation für Forschung und Krebsbehandlung eine Delphi-Konsens-Empfehlung für die Charakterisierung und Klassifizierung von OMD (3). Diese Klassifikation unterscheidet synchrone, metachrone, oligorezidivierende, oligopersistierende und oligoprogressive Krankheitszustände. Diese Terminologie ist klinisch relevant, da Prognose, Systemtherapie-Kontext und therapeutisches Ziel variieren können.

Patientenselektion

In den bisherigen Studien wurden Patienten mit 3 bis 5 Metastasen, ECOG Performance Status ≤ 2 und einer Lebenserwartung > 6 Monaten eingeschlossen. Meistens wurde keine Grenze bezüglich der Metastasengröße definiert, die Metastasen mussten jedoch ablativ und mit vertretbarem Risiko lokal behandelbar sein. Nicht einheitlich waren die Einschlusskriterien bezüglich der maximalen Anzahl an bereits vorausgegangen Systemtherapielinien.

Es liegen derzeit keine validierten prädiktiven Biomarker vor, welche zwischen einer OMD und einer polymetastatischen Erkrankung unterscheiden können.

Aspekte der stereotaktischen ablativen Radiotherapie

Jüngste Fortschritte in der Radiotherapietechnologie ermöglichen eine sichere und nicht-invasive Verabreichung von ablativen Radiotherapiedosen mittels stereotaktischer ablativer Radiotherapie (SABR) in wenigen Sitzungen (4). Mehrere Metastasen können somit mit minimaler oder ohne Unterbrechung der Systemtherapie gleichzeitig behandelt werden. Die optimale Dosis und Fraktionierung der SABR sind noch nicht endgültig festgelegt. In prospektiven SABR-Studien werden biologische effektive Dosen im ablativen Bereich angestrebt (≥ 100 Gy) (5), sofern Risikoorganen-Grenzen dies erlauben. Gerade bei zentralen thorakalen, intestinalen, spinalen oder zuvor bestrahlten Läsionen ist der potenzielle Nutzen gegen das Risiko relevanter Toxizität abzuwiegen.

Tabelle 1: Ausgewählte randomisierte Studien zur MDT/SABR bei oligometastatischer oder oligoprogressiver Erkrankung

Studie	Entität/Setting	Phase	N	OMD-Definition/Selektion	Arme/Intervention	Primärer Endpunkt	med. FU (Monate)	Resultate
SABR-COMET (6)	gemischte Tumoren; OMD	II	99	≤ 5 Metastasen, alle behandelbar	SABR aller Läsionen + SOC vs. SOC	OS	51	5-J. OS: 43,2% vs. 17,7%; p=0,006 5-J PFS: 17,3% vs.0%
Gomez (7)	NSCLC; nach Erstlinie ohne Progress	II	49	≤ 3 Metastasen	LCT/MDT +/- Erhaltung vs. Erhaltung/Observation	PFS	38,8	PFS 14,2 vs. 4,4 M.; p=0,022 OS 41,2 vs. 17,0 M.; p=0,017
Iyengar (8)	NSCLC; limitierte Metastasenlast	II	29	≤ 5 Metastasen	Konsolidierende RT/SABR + Erhaltung vs. Erhaltung	PFS	9,6	PFS: 9,7 vs. 3,5 M.; HR 0,3, p=0,01
SINDAS (9)	EGFR-mutiertes NSCLC; synchron OMD	III	133	≤ 5 Metastasen, max. 2 pro Organ	TKI + RT/SABR vs. TKI	PFS	23,6	PFS: 20,2 vs. 12,5 M.; HR 0,22, p<0,001 OS: 25,5 vs. 17,6 M.; HR 0,44, p<0,001
NRG-LU002 (10)	NSCLC; Erstlinie meist IO-basiert	II/III (Abstract)	215	≤ 3 extrakranielle Metastasen nach Erstlinientherapie	MDT-LCT + Erhaltungssystemtherapie vs. Erhaltungssystemtherapie	PFS	21,9	2-J. PFS: 40% vs. 36%; HR 0,93 mehr Grad-III Pneumonitis.
CURB (11)	Oligoprogressives NSCLC/Mammakarzinom	II	106	Oligoprogression unter Systemtherapie	SABR + SOC vs. SOC	PFS	11,6	PFS-NSCLC: 10,1 vs. 2,2 M.; HR 0,41, p=0,0039 PFS-Mammakarzinom: 4,4 vs. 4,2 M.; HR 0,78, p=0,43
NORTHSTAR (12)	EGFR-mutiertes NSCLC; synchron OMD	II (Abstract)	119	≤ 3 Metastasen	Osimertinib 1,5-3M. Bei Stable Disease MDT+Osimertinib vs. Osimertinib	PFS	14	PFS: 25,4 vs. 17 M.; HR 0,66, p=0,025
TRAP-OLIGO (13)	NSCLC; synchron OMD ohne Treibermutation	II, einarmig; Abstract	30	≤ 3 Metastasen	Pembrolizumab/Platin-Induktion -> LAT aller Residuen -> Pembrolizumab-Erhaltung	2-J. PFS	n.a.	2-J. PFS 56,5%; medianes PFS 25,8 M.
STOMP/ORIOLE (14)	Prostata; metachron oligorezidivierend, kastrations-sensitiv	II, gepooltes Update	116	≤ 3 Metastasen; keine aktive Systemtherapie	MDT vs. Observation	PFS	52,5	PFS 11,9 vs. 5,9 Monate; HR 0,44, p<0,001
EXTEND (15)	Prostata; OMD unter intermittierender Hormontherapie	II	87	≤ 5 Metastasen	MDT + intermittierende Hormontherapie vs. Hormontherapie	PFS	22	PFS: nicht erreicht vs. 15.08 M.; HR 0,25, p<0,001
RADIO-SA (16)	Prostata; metachron oligorezidivierend, hormonsensitiv	II	105	≤ 3 Läsionen in Next-generation Imaging	SABR + 6 Monate ADT vs. SABR allein	klinisches PFS	31	cPFS 32,2 vs. 15,1 Monate; HR 0,43, p=0,001 Post-hoc MFS-Update favorisiert ebenfalls SBRT + ADT.
PCS-9 (17)	Prostata; oligometastatisch kastrationsresistent	II	102	≤ 5 Metastasen	Enzalutamid vs.Enzalutamid + MDT/SABR	radiographisches PFS	4,8 Jahre	4,6 vs. 2,3 Jahre; HR 0,48, p=0,014.
ARTO (18)	Prostata; oligometastatisch kastrationsresistent	II	157	≤ 3 nicht-viszerale Metastasen	AA + ADT + SABR aller Läsionen vs. AA + ADT	biochemisches Ansprechen / PFS	53	biochemisches PFS: 44 vs. 18 M.; HR 0,49, p<0,001 PFS: 43 s. 17 Monate; HR 0,49, p<0,001 OS-Update: OS nicht erreicht vs. 50 Monate; HR 0,55, p=0,021
SATURN (19)	Prostata; oligorezidivierend, hormonsensitiv	II, einarmig	28	≤ 5 nicht-viszerale extrapelvine PSMA-PET-Läsionen nach Prostatektomie	6 Monate Leuprolid + Abirateron/Prednison + Apalutamid + SABR	PSA <0,05 ng/ml 6 Monate nach Testosteron-Recovery	20	50% der Patienten mit PSA <0,05 ng/ml 6 M. nach MDT;
WOLVERINE (20)	Prostata; oligometastatisch	Metaanalyse 6 Phase II Studien	472	≤ 5 Metastasen	MDT+SOC vs. SOC	PFS/OS	40,7	PFS: HR 0,44, p<0,0001, OS: HR 0,63, p=0,051
NRG-BR002 (21)	Mammakarzinom; neu oligometastatisch	IIR/III, Abstract	125	≤ 4 extrakranielle Metastasen, kontrollierter Primärtumor	SOC-Systemtherapie + MDT vs. SOC-Systemtherapie	PFS	30	PFS: 19,5 vs. 23 M.
EXTEND (22)	Mammakarzinom; oligometastatisch	II	43	≤ 5 Metastasen	SOC-Systemtherapie + MDT (überwiegend SABR) vs. SOC-Systemtherapie	PFS	24,8	PFS: 15,6 vs.29 M.; HR 0,91, p=0,86.
OLIGOMA (23)	Mammakarzinom; oligometastatisch	Phase III, ESTRO-2026 Abstract	87	≤ 5 Metastasen, alle lokal behandelbar	Systemtherapie + MDT aller Manifestationen vs. Systemtherapie	PFS und QoL	26	PFS 36,2 vs. 20,6 M.; HR 0,48, p=0,021
ESO-Shanghai 13 (24)	Ösophagus-SCC; oligometastatisch	II	104	Oligometastatisch, lokal behandelbar	Systemtherapie MDT vs. Systemtherapie	PFS	30,5	PFS: 15,3 vs. 6,4 M.; HR 0,26, p=0,0001
EXTEND-PDAC (25)	Pankreaskarzinom; oligometastatisch	II	40	Oligometastatische PDAC, alle Läsionen behandelbar	Systemtherapie + MDT vs. Systemtherapie	PFS	17	PFS: 10,3 vs. 2,5 M.; HR 0,43, p= 0,03

Abkürzungen: AA: Abirateronacetat; AAT: Androgen annihilation therapy; ADT: Androgendeprivationstherapie; cPFS: klinisches Progressions-freies Überleben; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; FU: Follow-Up; HR: Hazard ratio; IO: Immunonkologie; LAT: Lokal ablative Therapie; LCT: local consolidative therapy; M: Monat; MDT: Metastasen-gerichtete Therapie; MFS: Metastasen-freies Überleben; NSCLC: Nicht Kleinzelliges Lungenkarzinom; OMD: oligometas-

tatische Erkrankung; OS: Gesamtüberleben; PDAC: Pankreaskarzinom; PFS: Progressions-freies Überleben; PSA: Prostata-Spezifisches Antigen; PSMA-PET: Prostata-Spezifische Membran Antigen- Positronenemissionstomographie ; QoL: Lebensqualität; SABR: Stereotaktische Ablative Radiotherapie; SCC: Plattenepithelkarzinom; SOC: Standard of Care; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor.

Entitätsspezifische Ergebnisse

Zahlreiche Phase-II randomisierte kontrollierte Studien (RCT) (6-25) untermauern den Einsatz der SABR zur Behandlung der OMD bei verschiedenen Tumorentitäten und an unterschiedlichen Lokalisationen (Tabelle 1). Sie zeigen dabei ein

statistisch signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS) und teilweise Gesamtüberleben (OS). Die RCTs unterstützen den Einsatz der SABR sowohl

bei synchronen als auch metachronen Metastasen. Bei den meisten positiven RCTs gingen die Metastasen von einem Nicht-Kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) oder einem Prostatakarzinom (PCA) aus. Es gibt jedoch auch negative Resultate, wie im Falle des Mammakarzinoms. Ergebnisse von laufenden RCT Phase-III-Studien (Tabelle 2) werden in den nächsten Jahren mit Spannung erwartet.



PD Dr. med. habil. Georgios Chatzikonstantinou
(Foto: zVg)



Dr. med. Maximilian Sturz
(Foto: zVg)

Nicht-Kleinzelliges Lungenkarzinom

Wang et al. schlossen in der SINDAS Phase-III-Studie (9) 133 Patienten ein, welche bei positivem Epidermale-Wachstumsfaktor-Rezeptor eine Erstlinie Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) erhielten. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert,

zwischen eine MDT/SABR der Metastasen vor der Systemtherapie vs. keine MDT. Der Primarius war die Metastasen dürfte auch in 5 Fraktionen behandelt werden. Die OMD wurde definiert als ≤ 5 Metastasen mit nicht mehr als 2 Metastasen in einem Organ. Knapp 70% der behandelten Läsionen waren Knochenmetastasen. Es wurde statistisch angenommen, dass die Hinzunahme der SABR das PFS von 75% mit alleiniger TKI auf 90% verbessern würde. Die Studie wurde frühzeitig abgeschlossen nach einer Interimsanalyse und einem signifikant besseren PFS für den SABR-experimentellen Arm. Nach einer medianen Beobachtungs-

zeit von 23,6 Monaten betrug das korrespondierende PFS 20,2 vs. 12,5 Monate (HR 0,22, $p < 0,001$). Ähnlich statistisch hochsignifikant fiel das mediane OS mit 25,5 vs. 17,6 Monate (HR 0,44, $p < 0,001$) aus.

NRG-LU002 (10) war eine Phase-II/III-Studie der zeitgenössischen Immuntherapieära, welche den Benefit der Hinzunahme einer MDT/SABR-Resektion zu der Standard-Erhaltungssystemtherapie evaluiert hat. Randomisiert wurden 215 Patienten (2:1) mit ≤ 3 Metastasen, welche zumindest eine stabile Erkrankung nach 4 Zyklen Erstlinientherapie aufwiesen. Der Phase-II-Teil war so konzipiert, dass er mit einer Teststärke von mindestens 95% eine PFS-Hazard Ratio (HR) von 0,60 erkennen konnte. Der Phase-III-Teil wäre nur dann initiiert, wenn die HR für das OS $< 0,83$ ausfiel. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 21,9 Monaten lag das 2-Jahres PFS bei 36% im Systemtherapiearm vs. 40% im Arm mit der zusätzlichen MDT, für eine HR von 0,93, bzw. eine korrespondierende HR für das OS von 1,05, so dass das Kriterium für den Übergang der Studie in die Phase III nicht erfüllt wurde. Zudem war die $\geq$ Grad 2 Gesamttoxizität sowie die Pneumonitis Grad ≥ 3 bei dem experimentellen Arm signifikant höher.

TRAP-OLIGO (13) liefert als einarmige Phase-II-Studie ein positives Signal für eine multimodale Strategie aus Pembrolizumab/Platin-Induktion, lokaler ablativer Therapie und Pembrolizumab-Erhaltung bei synchroner OMD und ihre Validität wird aktuell in der laufenden randomisierten Phase-III-Studie J-OLIGO (29) überprüft.

Prostatakarzinom

Die neulich publizierte WOLVERINE-Metaanalyse (20) fasste die Ergebnisse aller 6 RCT Phase-II-Studien zusammen, welche bei OMD die Kombination aus Therapiestandard + MDT/SABR mit dem Therapiestandard verglichen haben. Insgesamt wurden 472 Patienten mit ≤ 5 Metastasen eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 40,7 Monate. Die MDT/SABR verbesserte signifikant das PFS (HR 0,44, $p < 0,0001$), das radiographische-PFS (HR 0,6, $p = 0,0039$), respektive das kastrationsresistente-freie Überleben (HR 0,58, $p = 0,019$), aber knapp nicht das OS (HR 0,63, $p = 0,051$). Der PFS-Benefit war konsistent für alle definierten Subgruppen und unabhängig von der Anzahl der Metastasen, bzw. die Anzahl der Metastasen war nicht prognostisch für die Ergebnisse nach MDT.

Eine von den in der WOLVERINE-Metaanalyse eingeschlossenen Phase-II-Studien veröffentlichte im Juli 2026 eine ungeplante Langzeit OS-Analyse. Bei der ARTO-Studie (18) wurden 157 OMD-Patienten mit ≤ 3 nicht-viszerale Metastasen zwischen Androgendeprivation (ADT) + Abiraterone mit oder ohne MDT/SABR 1:1 randomisiert. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 53 Monaten wurde das mediane OS für den MDT-Arm noch nicht erreicht vs. 50 Monaten für den Kontrollarm.

Neue Daten von den Phase-II-Studien RADIOSA (16) und PCS 9 (17) sprechen für eine differenzierte Therapieintensivierung durch eine Kombination von MDT/SABR und ADT,

Lesetipps

- Lievens Y et al. ESTRO-ASTRO-Konsens zur Definition von OMD aus radioonkologischer Perspektive (2).
- Guckenberger M et al. ESTRO-EORTC-Klassifikation der OMD-Subtypen (3).
- Palma DA et al. SABR-COMET-Langzeitdaten als histologieübergreifende Referenzstudie (6).
- Deek MP et al. Metaanalyse Daten von WOLVERINE beim oligometastatischen Prostatakarzinom (20).
- Iyengar P et al. SINDAS und NRG-LU002 zur lokalen Therapie beim oligometastatischen NSCLC (9, 10).

Tabelle 2: Laufende randomisierte Phase-III-Studien zur MDT/SABR bei oligometastatischer Erkrankung

Studie (Referenz)	Entität	Setting	Experimenteller Arm	Kontrollarm	Primärer Endpunkt
SABR-COMET-3 (26)	gemischte Tumoren	1-3 Metastasen	SABR aller Metastasen + SOC	SOC	OS
SABR-COMET-10 (27)	gemischte Tumoren	4-10 Metastasen	SABR aller Metastasen + SOC	SOC	OS
CCTG-BR38 / CURB2 (28)	NSCLC	Oligoprogression unter Erstlinien-ICI +/- Chemotherapie; <=5 extrakranielle progrediente Läsionen	SABR aller progredienten Läsionen + Fortführung der Erstlinientherapie	Wechsel auf Zweitlinien-Standardtherapie	PFS und OS
J-OLIGO / WJOG20924L (29)	NSCLC	Synchron oligometastatisch, ohne Treibermutation, nach Induktion mit Pembrolizumab + Platinchemotherapie	LAT aller Residuen + Pembrolizumab-Erhaltung (+/- Pemetrexed)	Pembrolizumab-Erhaltung (+/- Pemetrexed) ohne LAT	OS
STAMPEDE2 Comparison S (30)	Prostata	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; SABR-geeignete metastatische Erkrankung	SABR aller geeigneten Metastasen + SoC	SoC: ADT +/- ARPI +/- Primärtumor-/Becken-RT +/- Docetaxel	OS
OLIGAMI / JCOG2110 (31)	Mammakarzinom	Oligometastatisch, alle Subtypen; de novo Stadium IV und Lokalrezidiv eingeschlossen	nach 12 Wochen subtype-spezifischer Systemtherapie: MDT aller verbliebener Metastasen mittels RT (überwiegend SABR) /Surgery, danach Fortführung gleicher Systemtherapie	Fortführung gleicher Systemtherapie allein	OS

Abkürzungen: ADT = Androgendeprivationstherapie; ARPI = Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; ICI = Immuncheckpoint-Inhibitor; LAT = Lokal ablative Therapie; MDT = Metastasen-gerichtete Therapie; NSCLC: Nicht-Kleinzelliges Lungenkarzinom; OS = Gesamtüberleben; PFS = Progressions-freies Überleben; RT = Radiotherapie; SABR = stereotaktische ablative Radiotherapie; SOC = Standard of Care.

verglichen mit den jeweils Einzeltherapien allein. RADIOSA zeigte bei metachron oligorezidivierendem hormonsensitivem Prostatakarzinom ein deutlich längeres klinisches PFS mit MDT/SABR plus 6 Monaten ADT als mit SABR allein (15,1 vs. 32,2 Monate; HR 0,43, $p=0,001$) (12). In der PCS-9 Studie, welche 102 OMD-Patienten bei Progredienz nach ADT einschloss, verbesserte die Kombination aus MDT/SABR und Enzalutamid gegenüber Enzalutamid allein ebenfalls signifikant das mediane radiographische-PFS (4,6 vs. 2,3 Jahre; HR 0,48, $p=0,014$).

Mammakarzinom

Im Gegensatz zu NSCLC und PCA stellt sich die Datenlage bei dem Mammakarzinom eher negativ dar. NRG-BR002 (21) (bis dato lediglich als Abstract publiziert) randomisierte in ihrem Phase-II-Teil 125 Patientinnen bei neu oligometastatischem Mammakarzinom 1:1 zu SOC-Systemtherapie mit oder ohne MDT (überwiegend SABR). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten war das mediane PFS besser für den Kontrollarm (23 vs. 19,5 Monate). Aufgrund des fehlenden PFS/OS-Vorteils wurde die Studie nicht in den Phase-III-Teil überführt (17). Zu dem gleichen Ergebnis, nämlich schlechteres medianes PFS für den SOC-Systemtherapie+MDT Experimentellarm (15,6 vs. 24,9 Monate: HR 0,91, $p=0,86$) kam auch die EXTEND Studie (22).

Die neulich als Abstract präsentierte OLIGOMA Studie stellt hingegen ein erstes positives Signal dar. In der wegen mangelnder Rekrutierung frühzeitig beendeten randomisierten Phase-III-Studie verbesserte die lokale Radiotherapie bei oligometastatischem Mammakarzinom das PFS signifikant (PFS 36,2 vs. 20,6 Monate; HR 0,48, $p=0,021$) ohne relevante Verschlechterung der Lebensqualität (19). Aufgrund der vorzeitigen Beendigung, begrenzten Patientenzahl und bislang fehlender Vollpublikation sollte OLIGOMA jedoch als vorläufige Evidenz eingeordnet werden.

Gastrointestinale Tumoren

Bei gastrointestinalen Tumoren liegen die Ergebnisse von zwei positiven Phase-II-Studien vor. ESO-Shanghai 13 (24) randomisierte 104 Patienten mit oligometastatischem Ösophagus-Plattenepithelkarzinom (≤ 4 Metastasen) und kontrolliertem Primärtumor 1:1 zur alleinigen Systemtherapie oder Systemtherapie + MDT (überwiegend Radiotherapie). Systemtherapie bestand aus Chemotherapie, Immuntherapie oder deren Kombination. Nach median 30,5 Monaten lag das mediane PFS für den kombinierten Arm bei 15,3 Monaten vs. 6,4 Monaten für den Systemtherapiearm (HR 0,26, $p=0,0001$). Das verbesserte PFS führte entsprechend auch zu einer Verbesserung des medianen OS (nicht erreicht vs. 18,6 Monate; HR 0,42, $p=0,002$).

Auch beim oligometastatischen Pankreaskarzinom zeigte sich die Hinzunahme einer MDT vorteilhaft. In der EXTEND Studie erhielten 41 Patienten zusätzlich zu der SOC-Systemtherapie eine lokale Therapie (überwiegend Radiotherapie) für bis zu 5 Metastasen. Durch die zusätzliche MDT verbesserte sich nach median 17,3 Monaten das mediane PFS um 7,8 Monate (10,3 vs. 2,5 Monate; HR 0,43, $p=0,03$) (21). Dadurch konnte ebenfalls die Zeit bis zur nächsten Systemtherapielinie von 8 auf 19 Monate verlängert werden (HR 0,53, $p=0,24$).

Toxizität und Lebensqualität

Die MDT/SABR war insgesamt gut toleriert mit geringer höhergradiger Toxizität. Die meisten Studien verzeichneten eine MDT/SABR-assoziierte Grad 3 Toxizität $\leq 10\%$ und unterschieden sich nicht statistisch signifikant von dem Therapiearm ohne MDT.

Gemäss der wenigen Studien, welche bezüglich Lebensqualität berichtet haben, hatte der Einsatz der MDT/SABR keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität, obwohl die Daten spärlich sind,

Schlussfolgerung

Die aktuelle, meistens aus Phase-II-Studien bestehende Evidenz unterstützt MDT/SABR als Therapieoption bei ausgewählten OMD-Patienten. In mehreren solchen ausgewählten Kollektiven konnte ein Vorteil für das PFS und zum Teil auch für das OS nachgewiesen werden; die Ergebnisse sind jedoch vom OMD-Setting abhängig und nicht entitätsübergreifend gesichert. Am konsistentesten ist der Benefit einer MDT/SABR derzeit beim Prostatakarzinom, gefolgt von NSCLC, auch wenn teilweise mit widersprüchlichen Daten, während bei Mammakarzinom die Datenbilanz noch als ne-

gativ angesehen werden sollte. Die Indikation zur MDT/SABR sollte daher immer interdisziplinär, entitätsspezifisch und unter Berücksichtigung von Tumorbiologie, OMD-Subtyp, Systemtherapie-Kontext und technischer Durchführbarkeit gestellt werden. □

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. habil. Georgios Chatzikonstantinou

E-Mail: georgios.chatzikonstantinou@luks.ch

Dr. med. Maximilian Sturz

Abteilung Radio-Onkologie, Luzerner Kantonsspital
Universitäres Lehr- und Forschungsspital Luzern

Interessenkonflikte: Die Autoren erklären keine persönlichen oder finanziellen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag.

Referenzen:

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13:8-10. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: an ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020;148:157-166. doi:10.1016/j.radonc.2020.04.003
- Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: an ESTRO and EORTC consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020;21:e18-e28. doi:10.1016/S1470-2045(19)30718-1
- Kollar L, et al. Stereotactic Body Radiotherapy. *Semin Oncol*. 2014;41:776-789. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.09.022
- Ratnakumaran R, et al. The Management of Oligometastases in Non-small Cell Lung Cancer – is Stereotactic Ablative Radiotherapy now Standard of Care? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022;34:753-760. doi:10.1016/j.clon.2022.08.033
- Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:2830-2838. doi:10.1200/JCO.20.00818
- Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results. *J Clin Oncol*. 2019;37:1558-1565. doi:10.1200/JCO.19.00201
- Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4:e173501. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3501
- Wang XS, Bai YF, Verma V, et al. Randomized trial of first-line tyrosine kinase inhibitor with or without radiotherapy for synchronous oligometastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2023;115:742-748. doi:10.1093/jnci/djac015
- Iyengar P, Hu C, Gomez DR, et al. NRG-LU002: randomized phase II/III trial of maintenance systemic therapy versus local consolidative therapy plus maintenance systemic therapy for limited metastatic NSCLC. *J Clin Oncol*. 2024;42(17_suppl):8506. Congress abstract
- Tsai CJ, Yang JT, Shaverdian N, et al. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (CURB). *Lancet*. 2024;403:171-182. doi:10.1016/S0140-6736(23)01857-39
- Elamin YY, Gandhi S, Antonoff M, et al. NorthStar: A phase II randomized study of osimertinib (OSI) with or without local consolidative therapy (LCT) for metastatic EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann. Oncol. Volume 36, Supplement 2S1614* September 2025, ESMO Congress, abstract
- Harada H, Miyawaki T, Ohde Y, et al. Phase II study of multidisciplinary therapy combined with pembrolizumab for synchronous oligometastatic NSCLC: TRAP-OLIGO (WJOG11118L). *J Clin Oncol*. 2026;44(suppl):8571. Congress abstract
- Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, et al. Long-term outcomes and genetic predictors of response to metastasis-directed therapy versus observation in oligometastatic prostate cancer: analysis of STOMP and ORIOLE trials. *J Clin Oncol*. 2022;40:3377-3382. doi:10.1200/JCO.22.00644
- Tang C, Sherry AD, Haymaker C, et al. Addition of metastasis-directed therapy to intermittent hormone therapy for oligometastatic prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2023;9:825-834. doi:10.1001/jamaoncol.2023.0161
- Marvaso G, Corrao G, Zaffaroni M, et al. ADT with SBRT versus SBRT alone for hormone-sensitive oligorecurrent prostate cancer (RADIOSA): a randomised, open-label, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2025;26:300-311. doi:10.1016/S1470-2045(24)00730-7

MERKPUNKTE

- Oligometastatische Erkrankung (OMD) ist kein einheitliches Krankheitsbild; OMD-Subtyp, Tumorbiologie, Bildgebung, Systemtherapie und technische Durchführbarkeit bestimmen die Indikation.
- OMD-Definition: Eingeschlossen in den meisten Studien wurden Patienten mit ≤ 5 Metastasen, welche mit ablativer Dosis behandelbar waren.
- MDT/SABR verbessert in überwiegend Phase-II-Studien das PFS; ein OS-Vorteil ist bis dato lediglich für bestimmte Tumorentitäten (Prostata, Nicht-Kleinzelliges Lungenkarzinom) nachgewiesen.
- Konsistente positive Evidenz gibt es beim Prostatakarzinom; PSMA-PET-Selektion und kurzzeitige Androgendeprivation gewinnen zunehmend an Bedeutung.
- Mehrere Studien mit positiven Ergebnissen in ausgewählten NSCLC-Kollektiven; keine zusätzliche PFS/OS-Verbesserung einer konsolidierenden MDT/SABR in der NRG-LU002 Studie unter Einbezug von Immuncheckpoint-Inhibitoren.
- Zwei negative MDT/SABR Studien beim Mammakarzinom; erstes positives Signal in der OLIGOMA Studie.

17. Niazi T, Saad F, Tisseverasinghe S, et al. Metastases-directed therapy in addition to standard systemic therapy in oligometastatic castration-resistant prostate cancer in Canada (GROUQ-PCS 9): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2025 Sep;26(9):1158-1167. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00351-1
18. Francolini G, Detti B, et al. SBRT plus abiraterone acetate and ADT versus abiraterone acetate and ADT in oligometastatic castrate-resistant prostate cancer (ARTO): long-term, unplanned overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2026 Jul;27(7):830-838. doi: 10.1016/S1470-2045(26)00178-6
19. Nikitas J, Rettig M, Shen J, et al. Systemic and tumor-directed therapy for oligorecurrent metastatic prostate cancer (SATURN): primary endpoint results from a phase 2 clinical trial. *Eur Urol.* 2024;85:517-520. doi:10.1016/j.eururo.2024.01.021
20. Tang C, Sherry AD, Hwang H, et al. Metastasis-directed therapy and standard of care versus standard of care for oligometastatic prostate cancer (WOLVERINE): a systematic review and individual patient data meta-analysis from the X-MET collaboration. *Lancet Oncol.* 2026 Feb;27(2):181-190. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00658-8
21. Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, et al. NRG-BR002: standard systemic therapy with or without SBRT and/or surgical resection for newly oligometastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):1007. Congress abstract
22. Reddy JP, Sherry AD, Fellman B, et al. Adding Metastasis-Directed Therapy to Standard-of-Care Systemic Therapy for Oligometastatic Breast Cancer (EXTEND): A Multicenter, Randomized Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2025 Mar 15;121(4):885-893
23. Krug D, Vonthein R, Hessler N, et al. Metastases-directed treatment in patients with oligometastatic breast cancer: results from the OLIGOMA trial (ARO-2021-09, NCT04495309). *ESTRO 2026; Abstract 5611.* Congress abstract
24. Liu Q, Chen J, Li B, et al. Systemic therapy with or without local intervention for oligometastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESO-Shanghai 13). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9:45-55. doi:10.1016/S2468-1253(23)00316-3
25. Ludmir EB, et al. Addition of metastasis-directed therapy to systemic therapy for oligometastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (EXTEND-PDAC). *J Clin Oncol.* 2024. doi:10.1200/JCO.24.00081
26. Olson, R., Mathews, L., Liu, M., Schellenberg, D., Mou, B., Berrang, T., Harrow, S., Correa, R. J. M., Bhat, V., Pai, H., Mohamed, I., Miller, S., Schneiders, F., Laba, J., Wilke, D., Senth, S., Louie, A. V., Swaminath, A., Chalmers, A., Gaede, S., ... Palma, D. A. (2020). Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 1-3 Oligometastatic tumors (SABR-COMET-3): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC cancer*, 20(1), 380. doi:10.1186/s12885-020-06876-4
27. Palma, D. A., Olson, R., Harrow, S., Correa, R. J. M., Schneiders, F., Haasbeek, C. J. A., Rodrigues, G. B., Lock, M., Yaremko, B. P., Bauman, G. S., Ahmad, B., Schellenberg, D., Liu, M., Gaede, S., Laba, J., Mulroy, L., Senth, S., Louie, A. V., Swaminath, A., Chalmers, A., ... Senan, S. (2019). Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC cancer*, 19(1), 816. doi:10.1186/s12885-019-5977-6
28. Tsai CJ, Sun A, Bradbury PA, et al. CCTG BR.38: Consolidative use of radiotherapy to block oligoprogression in metastatic NSCLC (CURB2). *J Clin Oncol.* 2026;44(suppl):TPS8124. Congress abstract
29. Miyawaki T, Ohde Y, Doi H, et al. Phase III study of multidisciplinary therapy combining local ablative therapy with immune-checkpoint inhibitors for synchronous oligometastatic NSCLC (J-OLIGO/WJOG20924L). *J Clin Oncol.* 2026;44(suppl):TPS8667. Congress abstract
30. James N, Attard G, Brown L, et al. STAMPEDE2: a randomised controlled platform trial testing treatments in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Master Protocol version 7.0. 2025. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT06320067; ISRCTN66357938
31. Sasaki, K., Ishiba, T., Nishibuchi, I., Hara, F., Sekino, Y., Machida, R., Shibata, T., Kawahara, D., Sagara, Y., Naito, Y., Terata, K., Ozaki, Y., Shimomura, A., Sakai, T., Shigematsu, H., Sudo, K., Nozawa, K., Yoshimura, M., Shikama, N., Mizowaki, T., ... Shien, T. (2026). A randomized controlled trial of metastasis-directed therapy for oligometastases in breast cancer: OLIGAMI trial (JCOG2110). *Japanese journal of clinical oncology*, 56(5), 659-665. doi:10.1093/jjco/hyag019