

# Metastasierungsprozesse bei soliden Tumoren

## Schlussfolgerungen aus Verlaufsdaten

Unser Verständnis des Metastasierungsprozesses wird immer komplexer. Krankheitsverläufe mit lokalen, regionären und distanten Progressionen erlauben trotzdem zuverlässige Aussagen zur Initiierung und zum Wachstum der Sekundärherde. Das einfache Modell «nur der Primärtumor initiiert Metastasen» ist aus klinischen Daten ableitbar und wird mit vielseitigen Folgerungen und Fragen zu verfügbarem Wissen erläutert.

DIETER HÖLZEL, JUTTA ENGEL

SZO 2014; 2: 6–11.



Dieter Hölzel



Jutta Engel

Der Metastasierungsprozess (MET) wird durch faszinierende molekularbiologische Erkenntnisse zu einem immer komplexeren Prozess. Die evolutionäre Entwicklung hin zu heterogenen Primärtumoren (PT), die Charakterisierung einzelner disseminierter Tumorzellen (TZ) und Initiierung und Wachstum von sekundären Tumorherden, lokal, regionär und in Organen, sind Eckpunkte der MET. Die Analyse von Krankheitsverlaufsdaten, die im Tumorregister München (2) verfügbar sind, hat von den Klinikvergleichen zur Hauptursache von Ergebnisvariationen, dem MET-Prozess, geführt. Das Tumorregister hat ein Einzugsgebiet von 4,6 Millionen Einwohnern. Einige Kliniken kooperieren seit Ende der Siebzigerjahre. Seit 1998 ist der Bevölkerungsbezug erreicht, und Todesbescheinigungen werden systematisch eingebaut. Auch Progressionsereignisse sind zu einem hohen Prozentsatz verfügbar. Mit diesen klinischen Daten und der Literatur haben wir ein einfaches Modell zur MET abgeleitet.

### MET-Hypothese

Die Hypothese lautet, dass nur der Primärtumor (PT) Zellen disseminieren kann, die MET initiieren können (Abbildung 1) (1). Wenn lokal, nahe beim PT, regionär in den Lymphknoten (LK) und in entfernten Organen solche sekundären Herde initiiert werden, erfolgt dies ohne grossen Zeitverzug in Stunden. Die verschiedenen MET werden sequenziell initiiert, ausgehend von sehr kleinen PT bis kurz vor der R0-Resektion der klinisch manifesten Tumoren. Die MET wachsen homogen, unabhängig davon, ob früh oder spät initiiert. Einfache Folgerungen sind, dass Fern-MET, positive LK (pLK) und echte Lokalrezidive (LR) nicht metastasieren können.

### Sequenzielle Initiierung

Die sequenzielle Initiierung von Sekundärherden ist für jeden Tumor leicht belegbar. *Abbildung 2a* zeigt zum Kolonkarzinom die Zeitachsen für das durchschnittliche MET-Wachstum, errechnet durch den Anstieg des Anteils der pLK, der primären M1-Befunde, der Mortalität (bzw. der Verschlechterung der Prognose) in Korrelation mit wachsendem PT. Im Zeitintervall zwischen pT2 und pT3 (*Abbildung 2b*) wird bei einer Patientenkohorte bei 27,5% erstmalig mindestens ein LK positiv. Der Anteil der primären MET steigt gegenüber pT2 um 14,4%, und gleichzeitig werden in diesem Intervall bei zirka 25,1% neue MET initiiert. Diese Streuung erfolgt kontinuierlich.

### ABSTRACT

#### Metastasisation processes in solid cancers: conclusions from courses of disease

The metastasisation process is becoming increasingly complex. Courses of disease with local, regional and distant progressions still allow reliable estimations of initiation and growth of these secondary foci. The simple model «only the primary tumor can metastasize» can be derived from these clinical data. Manifold conclusion as metastases or positive lymph nodes do not metastasize will be explained. The model is also interesting because new and contradictory questions can be raised about the available knowledge.

**Keywords:** solid tumor, local regional distant progressions, cancer registries, growth rates

#### Abkürzungen

LR	Lokalrezidiv
MET	Metastase/Metastasierung
pLK	(positiver) Lymphknoten
PT	Primärtumor
TZ	Tumorzellen

Beim Brustkrebs werden im Intervall zwischen 5 und 50 mm Tumordurchmesser mit jedem Millimeter zirka 1,2% MET initiiert (4). Dies bedeutet: Bei einer Volumenverdopplungszeit von 170 Tagen werden bei Patienten mit 30-mm-Tumoren bei 1,2% erstmalig MET initiiert, wenn sich die R0-Resektion um 20 Tage verzögert, bei 10-mm-Tumoren erst nach 2 Monaten.

**Homogenes Wachstum**

Die Bedeutung der Tumorgrosse für den Metastasierungsprozess wird bei jedem soliden Tumor durch das tumorbedingte Überleben nach der pT-Kategorie dargestellt (Abbildung 3a). Beim Brustkrebs liegt das tumorbedingte Überleben nach 15 Jahren bei fast 70%. Bei pT1-Tumoren (< 20 mm) beträgt es 90% (bei Tumoren < 10 mm 95%) und 20% bei pT4. Je länger ein Tumor wächst, desto mehr MET werden initiiert (5), die Tumorgrosse ist also ein Surrogat für die Streuung des PT. Diese Bedeutung der pT-Kategorie ist beim Überleben ab MET fast nicht mehr zu erkennen (Abbildung 3b), wenn allein nach dem Hormonrezeptor stratifiziert wird. MET «erben» die Wachstumseigenschaften des molekularbiologischen Subtyps vom PT und wachsen dann autonom und unabhängig vom PT. Die verbleibende Variabilität hängt vom Ausmass der MET, weiteren Wachstumseigenschaften, Patientenstatus (z.B. dem Alter) und der Therapie ab.

**Zeitdauer des MET-Wachstums**

Hauptgrund für die Variabilität der MET-freien Zeiten ist in Abbildung 3c die sequenzielle Initiierung der MET. Wenn frühe MET lange vor der Diagnose des PT und späte MET kurz vorher initiiert wurden, dann ist bei homogenem Wachstum die zweifache mediane Zeit eine Schätzung für die Zeit ab Initiierung bis zum MET-Nachweis. Nach Abbildung 3c ergeben sich mehr als 7 Jahre für die etwa 88% Brustkrebsfälle mit positivem Hormonrezeptornachweis. Rechnerisch folgt daraus für 33 Volumenverdopplungen oder 2 cm MET-Herde eine Wachstumszeit von 74 Tagen für eine Volumenverdopplung. Rechnerisch bedeutet, dass es in der Realität ein Vielfaches von 33 Zellteilungen beim PT oder bei MET gibt, da bei der evolutionären Entwicklung zu heterogenen Herden Verluste von TZ durch Apoptose und Dissemination zu kompensieren sind. Eine Schätzung von 9 Jahren für das MET-Wachstum (7 Jahre bis zur MET-Diagnose und 2 Jahre Überleben ab MET) ist plausibel auch in Relation zu anderen Tumoren wie Darmkrebs (6) und Pankreaskarzinom (7), für die für die Zeit von der Initiierung bis zum Tod 3 respektive 5 Jahre über Mutationsanalysen errechnet wurden. Aus Screeningdaten wurde für das Wachstum des Mammakarzinoms etwa die doppelte Zeit geschätzt (8); somit ist eine Initiierung der MET ab 0,5-1 mm Tumordurchmesser bei doppelter Wachstumsgeschwindigkeit plausibel.

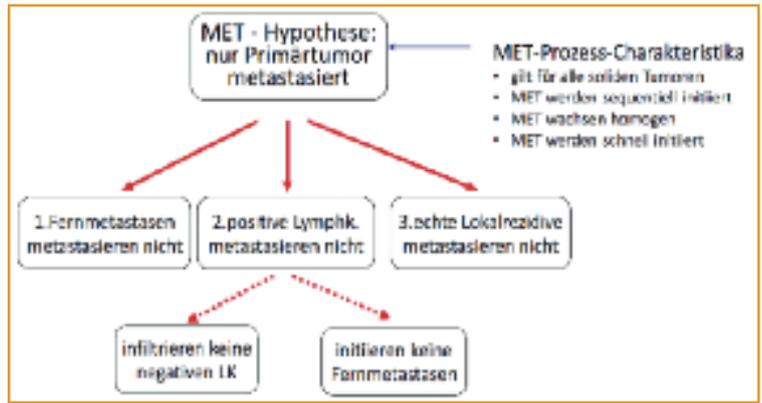


Abbildung 1: Hypothese zum Metastasierungsprozess, Charakteristika des MET-Prozesses und die initiierten lokalen, regionären und distanten Sekundärherde.

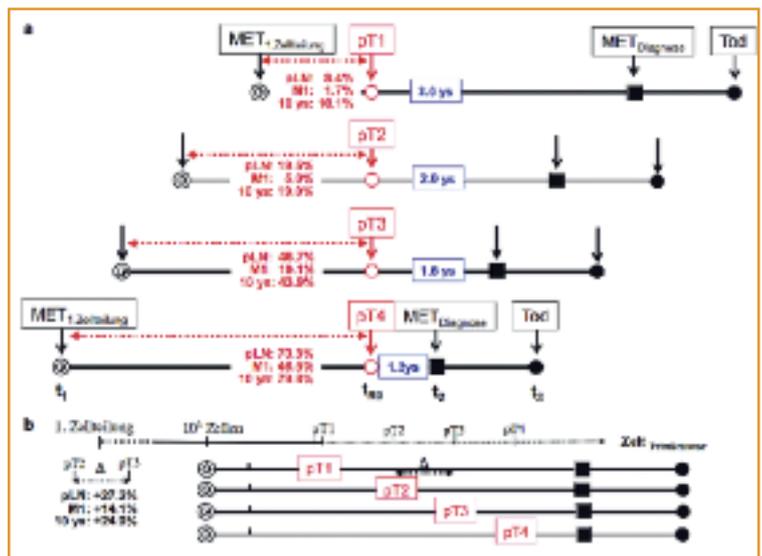


Abbildung 2: Sequenzielle Initiierung von MET beim Kolonkarzinom. a: Auf der Zeitachse für das MET-Wachstum sind aufgetragen: die erste Zellteilung ( $t_1$ ), die R0-Resektion ( $t_{R0}$ ), das Ende des MET-freien Intervalls ( $t_2$ ) und der tumorbedingte Tod ( $t_3$ ). Die Zeitachsen für die pT-Kategorien sind entsprechend der klinischen Sicht auf die R0-Resektion synchronisiert und jeweils durch das Datentripel Anteil pLN, primäre M1 und 10-Jahres-Mortalität gekennzeichnet. b: Durch Synchronisation auf den MET-Prozess wird die Bedeutung der frühen Erkennung eines Karzinoms ersichtlich. Die Differenz der Datentripel von pT3 zu pT2 verdeutlicht, wie viel Sekundärherde während des Wachstums von pT2 bis pT3 in einer Patientenkohorte sequenziell initiiert werden.

**Lokalrezidive**

Wenn TZ den PT verlassen und MET initiieren, so liegt nahe, dass diese TZ lokal stecken bleiben und LR verursachen können (9). Deshalb treten in vielen Organen nach R0-Resektionen tumornah solche echten LR auf. Diese sind von De-novo-Karzinomen zu unterscheiden, die entsprechend der Inzidenz synchron und metachron unabhängig auftreten können. Zusätzlich ist ein Resttumor als LR-Ursache zu beachten. Logisch ergibt sich aus dem bisher dargelegten MET-Prozess, dass es bereits beim Primärbefund «Lokalrezidive» geben kann, wenn ein PT sehr früh TZ disseminiert hat. Dies sind die multifokalen Primärbefunde, die beispielsweise bei Brust- und Prostata-

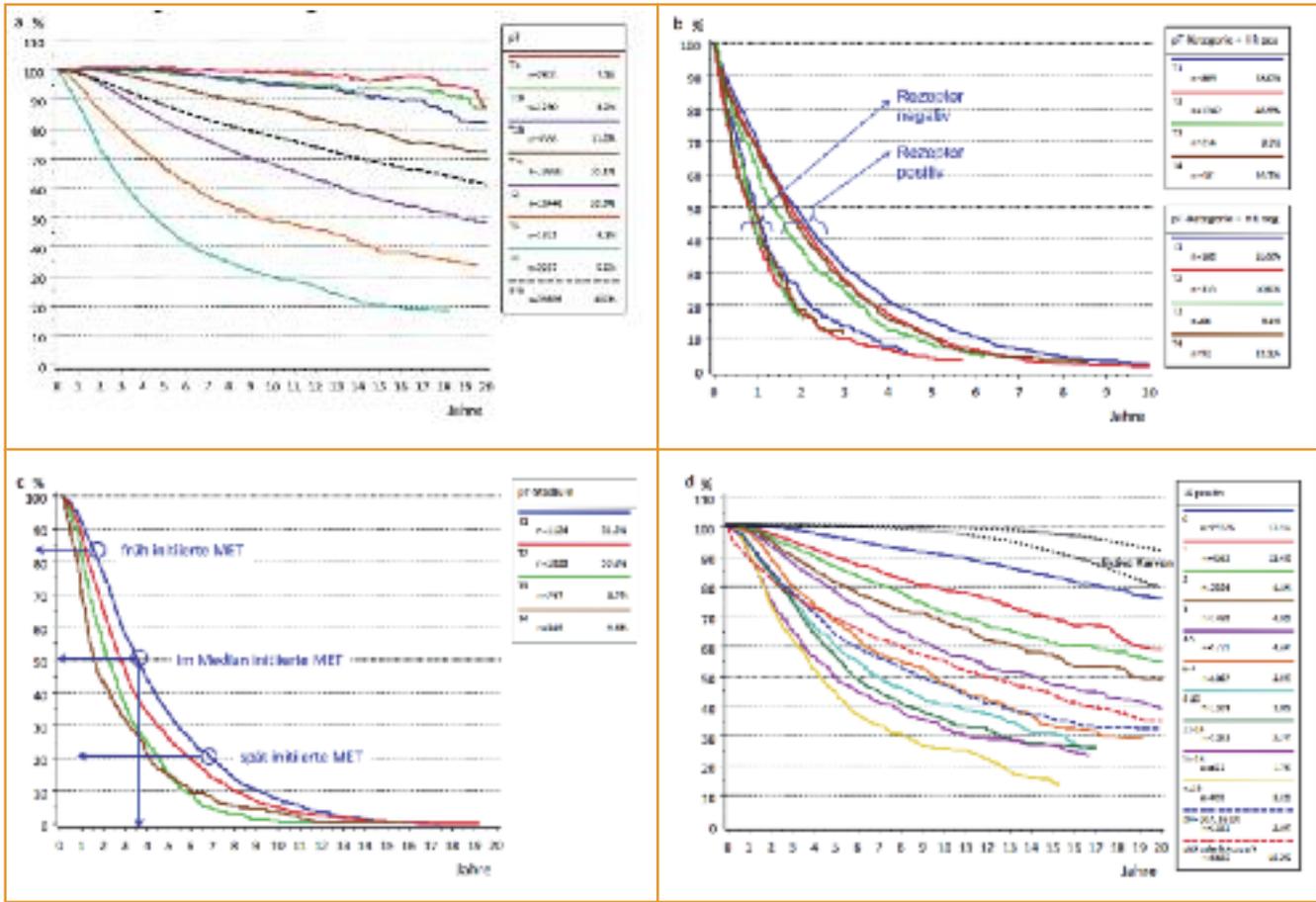


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Zeitverteilungen bei Brustkrebs.  
 a: Tumorspezifisches Überleben in Abhängigkeit von der pT-Kategorie (n = 39 695)  
 b: Verteilung der Überlebenszeit ab MET mit einer Variation um den Faktor > 2 in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus (n = 2888/702). Die Zeitverteilungen werden nicht mehr gezeichnet, wenn weniger als 10 Patienten unter Risiko stehen.  
 c: Verteilung der MET-freien Zeiten nach einem primären M0-Befund und stratifiziert nach der pT-Kategorie. Die Zeitverteilungen sind vertikal gekippt (n = 3586).  
 d: Überleben ab Diagnose in Abhängigkeit von der Anzahl pLK. Die beiden fiktiven Kurven skizzieren die Form, falls der jeweils letzte pLK das Überleben verschlechtern würde (n = 42 891).

karzinomen 15% und mehr betragen. Damit wird zum einen eine Lücke geschlossen, weil nicht nur MET und pLK, sondern auch LR zusammen mit einem PT diagnostiziert werden können. Zum anderen zeigt sich, dass der Begriff LR unscharf ist, weil er zwar korrekt ein Wiederauftreten nach unzureichender R0-Resektion bezeichnet, aber auch für echte lokale MET und De-novo-Karzinome verwendet wird. Die Aussage, dass echte LR keine MET initiieren, wird unter anderem durch die erfolglosen Versuche gestützt, die Summe der fokalen Herde als eigenständigen Prognosefaktor zu etablieren. Multifokalität ist in der Regel mit pLK verbunden und liefert keinen eigenständigen Beitrag zur Prognose (10). Die Hypothese ist besonders beim Brustkrebs strittig, weil nach wie vor eine, mittlerweile erheblich abgeschwächte (bei pLK), 4:1-Regel existiert, nach der 4 vermiedene LR einen Sterbefall vermeiden (11). Eine Stratifizierung nach der effektiven adjuvanten Therapie zeigt keinen Effekt mehr (12). Zu diskutieren ist auch, ob tumornahe, nicht lymphogene und iso-

lierte TZ-Cluster beim Darmkrebs nicht eher als «primäre LR» anstatt als pN1c einzustufen sind. Die Reduzierung der regionären Rezidive durch adäquate Operation und Bestrahlung ohne entscheidende Mortalitätsreduktion stützt die Verallgemeinerung der Hypothese. Das Wachstum von echten LR lässt sich beim Brustkrebs nach brusterhaltender Operation vergleichbar zu MET gut abschätzen und ergibt eine durchschnittliche Wachstumszeit von 5,5 Jahren oder eine Verdopplungszeit von 67 Tagen.

### Lymphknoteninfiltration

PLK sind der beste klassische Prognosefaktor. Mit jedem zusätzlichen pLK wächst das Risiko für eine MET (Abbildung 3d). Allein die konvexe Kurvenform macht pLK als MET-Ursache unwahrscheinlich, denn die Summe der TZ in allen pLK kann leicht ein Vielfaches des PT ausmachen (4). Zusammen mit der sequenziellen Initiierung würden sich Überlebenskurven entsprechend den fiktiven Kurven in Abbildung 3d er-

geben. Der leichte passive Zugang mit dem Lymphabfluss, die schnelle Ausbreitung im lymphatischen Netz, nachdem der Sentinel-LK erfolgreich kolonisiert worden ist, und die zunehmend gesicherte klonale Unabhängigkeit der Herde in verschiedenen pLK sprechen für die MET-Hypothese in *Abbildung 1*. Dass MET häufig in entfernten Organen bei negativen LK auftreten (bei kolorektalen und Mammakarzinomen sind es jeweils mehr als 30% aller MET), spricht ebenfalls für unabhängige Prozesse, die sich zeitlich überlappen können. Die Schätzung der Wachstumszeiten ist etwas komplizierter, weil der zweite Zeitpunkt, neben der Diagnose des PT, aus der Prävalenz der Mikro-MET in LK abzuleiten ist. Im Vergleich zur MET halbiert sich fast die Wachstumszeit, und damit können infiltrierte LK innerhalb weniger Monate makroskopisch positiv werden.

**Zirkulierende und schlafende Tumorzellen**

Aufgrund der zunehmend besseren Diagnostik gewinnen zirkulierende und schlafende TZ an Bedeutung (13). Da sie das Bindeglied zwischen PT und MET sind, ist ihre Nachweisbarkeit ein Prognosefaktor, auch wenn bereits Jahre vorher MET initiiert wurden (*Abbildung 4a*). Wenn zusätzlich Genmutationen zu sichern sind, kann sich auch eine prädiktive Chance ergeben. Voraussetzung ist die Repräsentativität der TZ für die zu stoppenden und zu behandelnden MET. Viele Argumente sprechen dafür, dass disseminierte TZ sehr schnell – ohne Schlafpausen – die MET-Organe erreichen. Ein Argument ist die kurze Dauer adjuvanter Therapien (Monate) im Vergleich zur Wachstumsdauer von MET (Jahre). Wenn laufend TZ erwachen und MET initiieren würden, würde jede Verkürzung adjuvanter Therapien (Tumoren der Brust von 36 Monaten auf 4, des Darms von 12 Monaten auf vielleicht 3 Monate) zu schlechteren Langzeitergebnissen führen. Spät auftretende MET sind überwiegend auf die grosse Variabilität der vom PT vererbten Wachstumseigenschaften zurückzuführen, die beim Brustkrebs bis zum Faktor 10 betragen können (8), und nicht auf erwachte TZ.

**Progressionsvarianten im Krankheitsverlauf**

Zur Hypothese «nur der PT kann MET initiieren» sind in *Abbildung 4* die verschiedenen Varianten von lokalen, regionärer und distanter MET zusammengestellt. Besonders ist in *Abbildung 4* zu beachten, dass alle sekundären Herde auch synchron mit dem PT diagnostiziert werden können. Die Variabilität des MET-freien Intervalls wurde durch drei sequenziell initiierte MET mit gleicher Wachstumsdauer hervorgehoben (*Abbildung 4c*). Bei einer kaskadenartigen MET könnte aus jeder MET-Zeitachse auf eine weitere Zeitachse für einen tertiären Herd verwiesen werden.

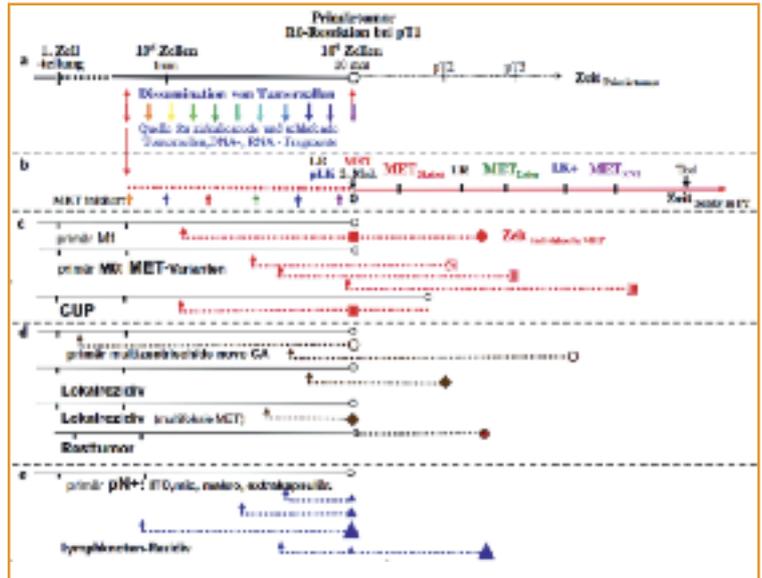


Abbildung 4: Lokale, regionäre und distante Progressionen im Krankheitsverlauf.  
 a: PT können sehr früh (< 10<sup>6</sup> TZ oder < 1 mm Ø) TZ bis zur R0-Resektion disseminieren. Bei jeder Zellteilung können zu den notwendigen Drivermutationen auch Passengermutationen auftreten, die auch die Eigenschaften der initiierten MET ändern können (farbige Pfeile).  
 b: Nur diese TZ können MET initiieren, was durch den Pfeil auf jeweils einer eigenen PT-Achse dargestellt ist. Alle MET können bereits synchron mit dem PT auftreten.  
 c: Von den MET-Varianten ist CUP (cancer of unknown primary) hervorzuheben, bei dem die MET früher als der PT auftritt oder der PT regrediert war.  
 d: Beim LR sind die drei Varianten echtes LR, De-novo-Karzinom und der Resttumor unterschieden.  
 e: Die skizzierte Grösse des LK-Herdes ist das Ergebnis der sequenziellen LK-Infiltration. Ein LK-Rezidiv kann in einem zum Diagnosezeitpunkt bereits minimal infiltrierte, aber nicht entfernte LK entstehen.

**Molekularbiologische Stützung des MET-Modells**

Zunehmend wird nachgewiesen, dass sich MET-initiiierende TZ im PT entwickeln und nicht in prämetastatischen Nischen reifen. Darauf beruht die Aussagekraft von Genchips (14). Stützende Daten liegen für Niere (15), Pankreas (7), Darm (6) und malignes Melanom (16) vor. Die Heterogenität der PT kann noch die Zuordnung von MET zum PT erschweren. Grundsätzliche Widersprüche zum MET-Modell sind bisher nicht aufgetreten. Seit Jahrzehnten ist bekannt und immer wieder bestätigt, dass verschiedene Herde in einem Organ von unterschiedlichen TZ initiiert werden. Dies gilt auch für infiltrierte LK (7).

**Eigenschaften eines Modells**

Modelle sind wertvoll, wenn sie einfach sind, Beobachtungen interpretieren lassen und einen heuristischen Wert haben. Das Modell der *Abbildung 1* ist einfach, basiert auf Krankheitsverlaufsdaten und ist plausibel. Es beschreibt sehr verschiedene MET-Prozesse, ohne die wachsende Komplexität, zum Beispiels der evolutionären Entwicklung des PT (17) oder der möglichen Kommunikation zwischen PT und MET-Ort (18, 19), zu reduzieren. Die Eigenschaften

sequenzielle und schnelle Initiierung und homogenes Wachstum ergeben sich aus klinischen Daten. Selbst die Verallgemeinerung auf alle soliden Tumoren ist nicht axiomatisch, sondern durch Anatomie, Physiologie, Signalketten und Therapien begründbar. Wenn es Unterschiede beispielsweise beim Plattenepithelkarzinom zwischen Lungen- und Kopf-Hals-Tumoren geben sollte, sind diese darzulegen, weil sie dann auch therapeutisch relevant wären.

### **Die Bedeutung von Modellen für die Medizin**

Das MET-Modell erklärt viele Beobachtungen. Das Wachstum des PT und die damit verbundene Streuung ist die prima causa der MET. Insofern sind die pT-Kategorie und aufgrund der sequenziellen Initiierung die Anzahl der pLK gute klassische Prognosefaktoren. Eine Vorverlegung der Diagnose des PT verbessert deshalb die Prognose. Die LK-Dissektion ist prognostisch relevant, verhindert aber keine MET. Das ist durch mehr als 20 randomisierte Studien ohne relevantes Gegenbeispiel abgesichert.

Die Gleichwertigkeit der Teil- und Gesamtblustbestrahlung ist aus der Klassifikation der LR, den unterschiedlichen Wachstumsgeschwindigkeiten und der Wirkungslosigkeit beim PT zu erklären. Erfolge der Metastasen Chirurgie (20, 21) erklären sich aus der Annahme, dass MET nicht metastasieren. Ist eine MET-R0-Resektion möglich, so gibt es keine «Lokalrezidive» wie bei einem PT. Deshalb kann gewartet werden, solange die MET-Operation möglich bleibt. Eine adjuvante/palliative Therapie könnte – falls noch nicht erfolgt – gegen Mikro-MET/Makro-MET vorgeschaltet werden. Zudem könnte beobachtet werden, ob weitere MET in der Wartezeit auftreten und dem Patienten dann die Operation erspart werden kann. Das würde die Heilungsraten weiter verbessern.

Wichtig ist auch, modellbasiert Fragen stellen zu können. Das Staging von Tumoren mit Satellitenherden wurde angesprochen. Die Multifokalität bei Lungenkarzinomen könnte durch MET-Modelle bereichert werden (22). Die bekannte 4:1-Regel (11) ist unplausibel. Ein weiteres Beispiel ist der Nutzen einer weiteren systemischen Therapie bei einem LR nach brusterhaltender Operation, welcher der adjuvante Effekt bei De-novo-Karzinomen ist (die mit zeitlichem Abstand zum PT die häufigsten LR sind) (23). Für die Dauer adjuvanter Therapien könnte aus dem Modell ein Rational gefunden werden. Bisher war wohl eher die Verträglichkeit der kumulierten Dosis ein Kriterium, dessen Schwäche durch die Verkürzung von 36/12 Monaten bei Brust-/Darmkrebs auf 4 bis 6 Monate offensichtlich wird (24, 25). Auch Fragen dazu, welche Unterschiede beim Langzeitüberleben je nach Therapiezentrum zu erwarten sind, wie adjuvante systemische Therapien optimiert werden

könnten oder welche Nachsorge angemessen ist, können mit dem Modell beantwortet werden.

### **Ausblick**

Modellbildung ist Strukturierung von Wissen und bietet Chancen. Ein aktuelles Beispiel ist die evidenzbasierte Empfehlung zu 10 Jahren Tamoxifen (26). Sie ist nicht wissenschaftsbasiert durch ein pathophysiologisches Modell und wahrscheinlich eine Übertherapie. Allerdings ist von der Medizin noch ein grosser Schritt gefordert, bis aufgrund von Modelldiskussionen und allem verfügbaren Wissen eine solche therapeutische Innovation mit einer Kohortenstudie und einer akribischen Dokumentation in Krebsregistern geprüft werden kann. ▲

**Dr. med. Dieter Hölzel**

E-Mail: hoe@ibe.med.uni-muenchen.de

und

**Dr. med. Jutta Engel**

E-Mail: engel@ibe.med.uni-muenchen.de

Tumorregister München des Tumorzentrums München  
Institut für medizinische Informatik,  
Biometrie und Epidemiologie  
Ludwig-Maximilians-Universität  
Klinikum Grosshadern  
D-81377 München

## Merkpunkte

- ▲ **Die Hypothese «nur ein Primärtumor streut»** wird zunehmend molekularbiologisch gestützt.
- ▲ **Eine sequenzielle und schnelle Initiierung der MET**, homogenes Wachstum in biologischen Subgruppen und Gültigkeit für alle soliden Tumoren sind aus klinischen Daten ableitbare Eigenschaften.
- ▲ **Die Folgerungen für lokale, regionäre und distante MET** erklären viele Beobachtungen und Studien.
- ▲ **Aus dem Modell** lassen sich neue Fragen und auch Widersprüche zum bestehenden Wissen ableiten.

### Danksagung

Wir danken allen Ärzten und Kliniken, die im Tumorregister München mit einem Einzugsgebiet von 4,6 Millionen Einwohnern trotz der steigenden Bürokratie kooperieren. Ihre bevölkerungsbezogenen Versorgungsergebnisse legen wir gern offen (2). Sie sind zum Teil mit hoch selektierten Studien vergleichbar. Hier zeigen wir krankheitsspezifische Faktoren auf, die zur Variabilität klinikspezifischer Versorgungsergebnisse entscheidend beitragen. Über das zunehmende Interesse der Kliniker an den eigenen Daten freuen wir uns. Bei 25 zugelassenen Quellenangaben ist vielen nicht genannten Autoren zu danken, deren Erkenntnisse als Unterstützung oder als Widerspruch genutzt werden konnte.

### Quellen:

1. Hanahan D, Weinberg RA.: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646–74.
2. Tumorregister München: <http://www.tumorregister-muenchen.de>.
3. Hölzel D, Eckel R, Emeny R, Engel J.: Distant metastases do not metastasize. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 737–50.
4. Engel J, Emeny RT, Holzel D.: Positive lymph nodes do not metastasize. *Cancer Metastasis Rev* 2012; 31: 235–46.
5. Engel J, Eckel R, Kerr J, et al.: The process of metastasisation for breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1794–806.
6. Jones S, Chen WD, Parmigiani G, et al.: Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 4283–88.
7. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al.: Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1114–17.
8. Weedon-Fekjaer H, Lindqvist BH, Vatten LJ, Aalen OO, Tretli S.: Breast cancer tumor growth estimated through mammography screening data. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R41.
9. Hölzel D, Emeny R, Engel J.: True local recurrences do not metastasize. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30: 161–76.
10. O'Daly BJ, Sweeney KJ, Ridgway PF, et al.: The accuracy of combined versus largest diameter in staging multifocal breast cancer. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 282–85.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087–106.
12. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al.: Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomised boost versus no boost EORTC 22881–10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3259–65.
13. Plaks V, Koopman CD, Werb Z.: Cancer. Circulating tumor cells. *Science* 2013; 341: 1186–88.
14. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al.: A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999–2009.
15. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al.: Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366: 883–92.
16. Gartner JJ, Davis S, Wei X, et al.: Comparative exome sequencing of metastatic lesions provides insights into the mutational progression of melanoma. *BMC genomics* 2012; 13: 505.
17. Greaves M, Maley CC.: Clonal evolution in cancer. *Nature* 2012; 481: 306–13.
18. Qian CN, Berghuis B, Tsarfaty G, et al.: Preparing the «soil»: the primary tumor induces vasculature reorganization in the sentinel lymph node before the arrival of metastatic cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 10365–76.
19. Fidler IJ.: The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 453–58.
20. Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, Thomas M, Dienemann H.: Surgical intervention for pulmonary metastases. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 645.
21. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al.: Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575–80.
22. Riquet M, Cazes A, Pfeuty K, et al.: Multiple lung cancers prognosis: what about histology? *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 921–26.
23. Aebi S, Lang I, Anderson S.: Chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer. The CALOR trial. *SABCS 2012*; S3–2.
24. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, Perret G, Nicolas P.: Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD007046.
25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1992; 339: 71–85.
26. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–16. (Erratum 831; 804).