

8.2.1.1 Kleinzelliges Lungenkarzinom

J. Rawluk, C. Greil, C. F. Waller

Def: Bösartiger Tumor der Lunge mit charakteristischer Histologie, ausgehend von neuroektodermalen Zellen/APUD-System (amine precursor uptake and decarboxylation) → „small cell lung cancer“ (SCLC)

ICD-10: C34

Ep: 17–20 % aller Lungenkarzinome. Inzidenz in westlichen Ländern fallend, enge Korrelation mit Tabakkonsum. In Deutschland etwa 10 Neuerkrankungen/100 000/Jahr, σ : \varnothing = 2:1, Altersgipfel 60.–70. Lebensjahr

Path: *Histologie*

Im Allgemeinen lichtmikroskopische Diagnosestellung: Kleine, runde, ovale oder spindelförmige Tumorzellen mit auffällig polymorphem, hyperchromatischem Zellkern und spärlichem Zytoplasma. Zellgrenzen schwer abgrenzbar. Nukleus mit feingranuliertem Chromatin und fehlenden oder unauffälligen Nukleoli. Sehr oft im transbronchialen Biopsiematerial Nachweis von gegenseitigem Eindellen der Zellkerne („nuclear molding“), selten in Operationspräparaten. Bei hoher Mitoserate häufig ausgedehnte Nekrosen. Meistens hoher Proliferationsmarker Ki-67 (> 80 %).

Immunhistochemischer Nachweis neuroendokriner Marker wie CD56, Synaptophysin, Chromogranin A und neuronenspezifische Enolase (NSE); Mehrheit exprimiert thyroid transcription factor-1 (TTF-1)

Molekulargenetik

Fast immer TP53-Mutation und RB1 (Retinoblastoma)-Verlust. Basierend auf Transkriptionsmuster Unterscheidung von vier molekularen Subtypen.

Neuroendokrine Subtypen

SCLC-A Klassisches SCLC, 70 % der Fälle, Überexpression von Transkriptionsfaktor ASCL1 (achaete-scute homolog 1), oft TTF-1, Mutation in RB1/TP53, hohe Expression von DLL3

SCLC-N (11 % Fälle) - Überexpression von NEUROD1 (neuronal differentiation 1), TP53/ RB1- Verlust, niedrige TTF1- und DLL3-Expression

Nicht-neuroendokrine Subtypen (deutlich seltener)

SCLC-P exprimiert POU2F3 (POU domain, class 2 Transkriptionsfaktor), hohe Expression von MYC und BCL-2 Mutation

SCLC-Y mit Überexpression von YAP1 (Yes1 transcriptional regulator)

Histopathologische Klassifikation neuroendokriner Tumoren (WHO, 2015)

Kleinzelliges Lungenkarzinom

- kombiniertes kleinzelliges Lungenkarzinom

Großzelliges neuroendokrines Karzinom

- gemischtes großzelliges neuroendokrines Karzinom

Karzinoid

- typisches Karzinoid
- atypisches Karzinoid

Klass.: Die historische Stadieneinteilung nach der Durchführbarkeit einer Strahlentherapie („limited disease“ und „extensive disease“) basiert auf Untersuchungen der „Veterans Administration Lung Cancer Study Group“ (VALG) aus den 1970er Jahren und ist weiterhin klinisch gebräuchlich. Nach Empfehlungen der IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) sollte stattdessen die Stadieneinteilung nach TNM (⇨ Kap. 8.2.1) benutzt werden.

Kleinzelliges Lungenkarzinom, Stadieneinteilung nach VALG

Stadium	Charakteristika
<i>very limited disease</i>	<i>T1-2 N0-1</i>
<i>limited disease (LD)</i>	<i>Primärtumor auf einen Hemithorax begrenzt, keine Thoraxwandinfiltration</i> ± ipsilaterale hiläre Lymphknoten (LK) ± ipsilaterale supraklavikuläre Lymphknoten ± ipsilaterale und/oder kontralaterale mediastinale LK ± ipsilaterale Atelektase ± ipsilateraler kleiner Pleuraerguss ohne maligne Zellen ± Rekurrens- und/oder Phrenikusparese
<i>extensive disease (ED)</i>	<i>jede Ausdehnung über die Definition von LD hinaus</i> <ul style="list-style-type: none"> • ED I: thorakale Ausbreitung (einschließlich Thoraxwand, supraklavikulär, Pleuraerguss, Mediastinalgefäße) • ED II: Metastasen in kontralateraler Lunge, sonstige hämatogene Metastasierung

Kleinzelliges Lungenkarzinom, Stadieneinteilung nach TNM

⇨ Kap. 8.2.1

Sy: **Symptomatik** ⇨ **Kap. 8.2.1**

Häufige Lokalisation in den zentralen Atemwegen und rasche Proliferation, dadurch oft kürzere Anamnese mit vermehrter Beeinträchtigung im Vergleich zu anderen Lungenkarzinomen:

- Dyspnoe, Husten
- obere Einflusstauung
- Müdigkeit, Leistungsminderung, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust
- gehäuft paraneoplastische Syndrome

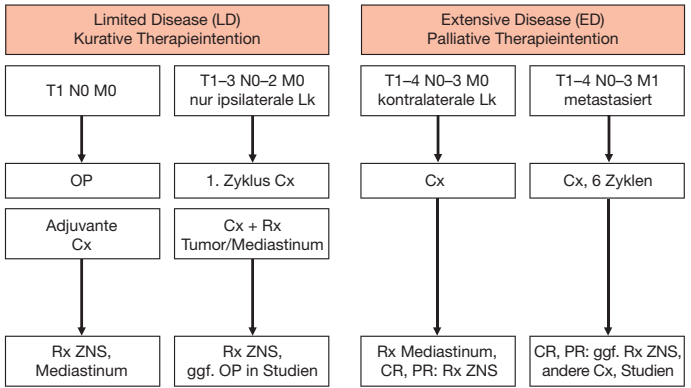
Dg: **Diagnostik und Differenzialdiagnose** ⇨ **Kap. 8.2.1**

Frühe hämatogene Metastasierung, bereits bei Diagnosestellung als systemische Erkrankung zu betrachten

Th: Therapieentscheidung entsprechend der Tumorausbreitung und des Alters und Allgemeinzustandes des Patienten. Bislang sind keine molekulargenetischen prädiktiven Marker mit therapeutischer Konsequenz bekannt. Prinzipiell chemo- und radiotherapiesensibel, aber häufig rasche Entwicklung einer Therapieresistenz.

Therapieleitlinien

1. Aufgrund rascher Progression umgehende Therapieeinleitung bei Diagnosestellung, wichtigstes Therapieprinzip ist eine Kombinations-Chemotherapie, ggf. mit Radiatio.
2. Nur im Frühstadium („very limited disease“, seltener Zufallsbefund) ist eine Operation mit adjuvanter Chemotherapie (4 Zyklen Cisplatin/Etoposid) zu diskutieren.
3. Bei lokal fortgeschrittener Erkrankung (T3–4 N0–1 M0 und T1–4 N2–3 M0) kommt eine kombinierte Radiochemotherapie zum Einsatz, mit Radiatio des Tumorgebietes und Mediastinums simultan zum 1. oder 2. Zyklus Cisplatin/Etoposid (5-Jahres-Überlebensrate 20–25 %)
4. Für ältere Patienten (> 75 Jahre) oder in reduziertem Allgemeinzustand kann alternativ eine sequenzielle Radiochemotherapie eingesetzt werden (Strahlentherapie nach Beendigung von 6 Zyklen Carboplatin/Etoposid).
5. Im Stadium IV sind 4 Zyklen Carboplatin/Etoposid mit anti-PD-L1 Antikörper (Atezolizumab oder Durvalumab) und anschließender Immun-Erhaltungstherapie im palliativen Sinne Standard, mit Ansprechraten von 60–70 % (durch zusätzlichen Immuncheckpoint-Inhibitor verlängertes Gesamtüberleben im Median um 2 Monate). Eine höhere Anzahl von Chemotherapiezyklen verbessert das Ansprechen nicht, erhöht jedoch die Toxizität. Atezolizumab oder Durvalumab werden bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität fortgesetzt. Aufgrund früher Rezidive und wegen der limitierten Wirksamkeit der Zweitlinientherapie ist das Gesamtüberleben aber kurz (< 10 Monate).
6. Wenn Etoposid kontraindiziert ist, stehen alternative Chemotherapieprotokolle zur Verfügung (z. B. Irinotecan + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin, Topotecan + Cisplatin).
7. Eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung („prophylactic cranial irradiation“ PCI) führt bei Patienten mit „limited-disease“ in PR oder CR nach Abschluss der Chemoradiotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des erkrankungsfreien und des Gesamtüberlebens. Auch bei Patienten im Stadium IV mit CR oder PR kann die Prognose verbessert werden. Nebenwirkungen der PCI sind Haarverlust, Fatigue und neurodegenerative Symptome (v. a. bei älteren Patienten).
8. Die Wahl der Zweitlinientherapie ist abhängig von der Dauer der therapiefreien Zeit nach Beendigung der Erstlinientherapie. Patienten mit progressionsfreiem Intervall > 3 Monate nach Chemotherapieabschluss („sensible Erkrankung“) profitieren von erneuter Behandlung mit Cisplatin + Etoposid. Bei Rezidiv < 3 Monate nach Abschluss der Ersttherapie („refraktäre Erkrankung“) Therapieumstellung (Topotecan mono, EpiCo Protokoll)
9. Hochdosis-Chemotherapien oder alternierende Chemotherapie-Wechsel führen bei erhöhter Toxizität nicht zu einem Überlebensvorteil.

Behandlungskonzept beim kleinzelligen Lungenkarzinom

1. Zyklus Chemotherapie ohne Bestrahlung, OP Operation, Cx Chemotherapie, Rx Strahlentherapie, PR Partielle Remission, CR komplette Remission, Tu Tumor

Therapieprotokolle kleinzelliges Lungenkarzinom

Cisplatin/Etoposid			Wiederholung d 22
Cisplatin	75 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Etoposidphosphat	100 mg/m ² /d	i. v.	d 1-3

Carboplatin/Etoposid			Wiederholung d 22
Carboplatin	AUC = 6	i. v.	d 1
Etoposidphosphat	120 mg/m ² /d	i. v.	d 1-3

Carboplatin/Etoposid/Atezolizumab			Wiederholung d 22
Carboplatin	AUC = 5	i. v.	d 1
Etoposidphosphat	100 mg/m ² /d	i. v.	d 1-3
Atezolizumab	1200 mg absolut	i. v.	d1

Carboplatin/Etoposid/Durvalumab			Wiederholung d 22
Carboplatin	AUC = 5	i. v.	d 1
Etoposidphosphat	100 mg/m ² /d	i. v.	d 1-3
Durvalumab	1500 mg absolut	i. v.	d1

Topotecan			Wiederholung d 22
Topotecan	1,5 mg/m ² /d	i. v.	d 1-5
(oder Topotecan)	(2,3 mg/m ² /d)	(p. o.)	(d 1-5)

<i>EpiCO</i>	<i>Wiederholung d 22</i>		
Epirubicin	70 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Cyclophosphamid	1 000 mg/m ² /d	i. v.	d 1
Vincristin	1,4 mg/m ²	i. v.	d 1, max. 2 mg absolut

Weitere Therapieoptionen

- Paclitaxel wöchentlich
- Trofosfamid oral, Methotrexat und Lomustin oral, Etoposid oral

Experimentelle Therapieverfahren

- Apoptoseinduktion, z. B. über BCL2, BCL-XL, MCL-1
- Therapie mit Wirkung auf Tumorstammzellen und assoziierte Signalwege (notch, wnt, DLL3), z. B. Tarlatamab, bispezifischer T-Zell-Engager gegen DLL3 und CD3
- Einsatz von Immunchekpoint-Inhibitoren in Addition zur Radiochemotherapie wird bei „limited disease“ aktuell in klinischen Studien untersucht

Prg:*Prognosefaktoren*

- Tumorstadium, LDH-Wert
- Alter, Geschlecht und Allgemeinzustand des Patienten, Gewichtsabnahme
- Hohe Rezidivraten, ungünstige Gesamtprognose. Mittlere Überlebenszeit ohne Therapie 2–8 Wochen, mit Therapie 8–12 Monate. Langzeit-Überlebensrate 5–10 %, bei extensive disease < 1 %.

Na:

Bei Therapie mit kurativer Intention: initial Befundkontrollen (Anamnese, klinische Untersuchung, Laborwerte, CT Thorax/ Abdomen,) alle 3 Monate und MRT Schädel alle 6 Monate. Nach 2 Jahren Verlängerung der Intervalle auf 6 Monate, nach 5 Jahren auf 12 Monate

Bei palliativer Therapie symptomorientiertes Vorgehen

Lit:

1. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021;32:839–53.
2. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: Impact of advances since 2015. J Thoracic Oncol 2022;17:362–87.
3. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. Nat Rev Cancer 2019;19:289–97.