

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und
Pneumologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Das großzellig-neuroendokrine Lungenkarzinom
- eine vergleichende Untersuchung zu demographischen und
klinischen Eigenschaften, zur Therapie und Prognose

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stephanie Warkus

aus Berlin

Datum der Promotion: 07.12.2018

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

D. Binder, S. Warkus, A. von Brünneck, T. Beinert, N. Suttorp: Demographische und klinische Eigenschaften großzellig-neuroendokriner Lungenkarzinome *Poster präsentiert auf dem 54. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Hannover, 20. bis 23. März 2013*

1	Kurzfassung	6
2	Abstract	8
3	Einleitung	10
3.1	Epidemiologie des Lungenkarzinoms	10
3.2	Einteilung der Lungenkarzinome	10
3.3	Ätiologie des Lungenkarzinoms	14
3.4	Das großzellig-neuroendokrine Lungenkarzinom (LCNEC)	15
3.4.1	Epidemiologie des LCNEC	15
3.4.2	Prognose des LCNEC	16
3.4.3	Klinische Eigenschaften und Diagnostik des LCNEC	16
3.4.4	Metastasierung des LCNEC	17
3.4.5	Histopathologische Diagnosekriterien des LCNEC	17
3.4.6	Immunhistochemische Diagnosekriterien des LCNEC	19
3.5	Therapie neuroendokriner Lungenkarzinome	19
3.5.1	Therapie des LCNEC	19
3.5.1.1	Chirurgische Therapie des LCNEC mit neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie im frühen Stadium	20
3.5.1.2	Therapie des LCNEC im inoperablen Stadium	23
3.5.2	Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)	24
3.5.2.1	Therapie des SCLC im Stadium T1-2N0-1M0 (Very Limited Disease)	26
3.5.2.2	Therapie des SCLC im Stadium T3-4 und/oder N2-3, M0 (Limited Disease)	27
3.5.2.3	Therapie des SCLC im Stadium M1 (Extensive Disease)	27
3.5.3	Therapie des typischen und atypischen Karzinoids der Lunge	28
4	Patienten und Methoden	29
4.1	Motivation und Zielsetzung	29
4.2	Patienten, Einschlusskriterien und Untersuchungszeitraum	30
4.3	Datengrundlage	30

4.4	Datensatz	30
4.5	Statistische Analyse	31
5	Ergebnisse	32
5.1	Patientenzahl	32
5.2	Tumorentitäten	32
5.3	Altersverteilung	32
5.4	Geschlechterverteilung	34
5.5	Rauchgewohnheiten	34
5.6	Tumorstadium bei Erstdiagnose	36
5.7	Metastasierung bei Erstdiagnose	36
5.8	Hirnmetastasierung über den gesamten Zeitraum der Erkrankung	38
5.9	Materialgewinnung für die histopathologische Diagnostik	39
5.10.	Bronchoskopische Diagnostik	39
5.11	Therapie	41
5.11.1	Erstlinienchemotherapien	41
5.11.2	Anzahl der Zweit-, Dritt- und Viertlinienchemotherapien	42
5.12	Tumorprogression nach Erstlinienchemotherapie	43
5.13	Überleben	44
6	Diskussion	45
6.1	Limitationen der Arbeit	45
6.2	Häufigkeit und demographische Daten	46
6.3	Geschlechterverteilung und Rauchkonsum	47
6.4	Tumorstadium	48
6.5	Metastasierung	49
6.5.1	Organmetastasen bei Erstdiagnose	49
6.5.2	Hirnmetastasierung über den gesamten Zeitraum der Erkrankung	50
6.6	Diagnostik	51
6.7	Therapie und Überleben	52
6.8	Zusammenfassung	57

7	Literatur	58
8	Abkürzungen	65
9	Eidesstattliche Erklärung	66
10	Lebenslauf	68
11	Publikationsliste	69
12	Danksagung	70

1 Kurzfassung

Das großzellig-neuroendokrine Lungenkarzinom (LCNEC) ist ein seltener Tumor und stellt eine besonders aggressive Tumorentität dar. In der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2015 wird es als Subtyp der pulmonalen neuroendokrinen Tumore beschrieben.

In der Therapie des LCNEC sind keine einheitlichen Therapierichtlinien verfügbar und wegweisende Studien zur Therapie liegen nicht vor. Daher wird das LCNEC vielfach wie ein SCLC behandelt.

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv untersucht, inwieweit sich klinische und demographische Eigenschaften sowie Therapieansprechen und Prognose des LCNEC und des SCLC unterscheiden. Es sollte die Frage erörtert werden, ob eine Behandlung der Patienten mit LCNEC nach dem Standard des SCLC gerechtfertigt ist. Bei allen eingeschlossenen Patienten mussten die histologische Diagnose und die Therapieeinleitung am Zentrum vorgenommen worden sein. Es wurden Daten zu demographischen und klinischen Eigenschaften, Stadium, Histologie, Behandlung, Behandlungserfolg und Überleben dokumentiert.

Es wurden 144 Patienten mit neuroendokrinen Lungenkarzinomen untersucht. Hierunter befanden sich 19 Patienten mit einem LCNEC und 107 Patienten mit einem SCLC.

Alter bei Erstdiagnose, Geschlechterverteilung, Rauchgewohnheiten unterschieden sich zwischen den Tumorentitäten nicht signifikant.

Es konnte beobachtet werden, dass die Erstdiagnose in den Tumorentitäten des SCLC und des LCNEC am häufigsten in fortgeschrittenen Tumorstadien gestellt wurde. Signifikante Unterschiede des Stadiums bei Erstdiagnose konnten zwischen den Tumorentitäten des SCLC und LCNEC nicht gezeigt werden.

Auffallend in der vorliegenden Arbeit ist das signifikant häufigere Vorkommen von Hirnmetastasen im fortgeschrittenen Tumorstadium bei Erstdiagnose in der Gruppe des LCNEC im Vergleich zum SCLC. Wenn die Hirnmetastasen nicht in der Betrachtung mit einbezogen werden, sind keine signifikanten Unterschiede im Auftreten weiterer Organmetastasen bei Erstdiagnose zwischen den Tumormanifestationen des LCNEC und des SCLC zu erkennen.

Der überwiegende Anteil der Patienten wurde in den Tumorentitäten des LCNEC und SCLC mit einer Chemotherapie oder einer Radiochemotherapie behandelt. In der vorliegenden Arbeit waren keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen den Tumorentitäten des SCLC und des LCNEC im inoperablen Stadium zu erkennen.

LCNEC stellen eine seltene Tumorentität dar. Die erhobenen Daten zeigen, dass LCNEC ähnliche demographische und klinische Eigenschaften besitzen wie SCLC. Zur Festlegung von Therapieempfehlungen und Leitlinien wären randomisierte und prospektive Studien notwendig. Die adäquate Therapie neuroendokriner Lungenkarzinome, vor allem des LCNEC, bleibt somit im klinischen Alltag eine anspruchsvolle Aufgabe.

2 Abstract

Pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas (LCNEC) are very rare tumors and aggressive neoplasms. In 2015, the WHO categorized LCNEC as a variant of pulmonary neuroendocrine tumors.

There is no consensus of the treatment strategy for LCNEC. Therefore LCNEC is usually treated with chemotherapy regimens used for SCLC.

In this study epidemiologic and clinical features, response to treatment and outcome of LCNEC and SCLC were retrospectively evaluated.

The main objective of the study was to compare the effect of treatment for LCNEC and SCLC. All patients with histological confirmed disease and initial treatment at the institution were included in the study. Epidemiologic and clinical features, stage, histopathology, treatment, prognosis and outcome were analyzed.

144 patients with pulmonary neuroendocrine tumors were reviewed. 19 patients had LCNEC and 107 patients had SCLC.

There were no significant differences between SCLC and LCNEC in terms of age, sex or smoking history.

SCLC and LCNEC are mostly diagnosed in advanced stage. There was no significant difference between SCLC and LCNEC with respect to the clinical stage.

Brain metastases occur in patients with SCLC significantly less frequent as in patients with LCNEC in advanced disease. There was no significant difference at the time of first diagnosis between SCLC and LCNEC with respect to metastatic spread including liver, bone and adrenal gland.

The major part of the patients with LCNEC and SCLC was treated with chemotherapy or radiochemotherapy.

There were no significant differences between SCLC and LCNEC in terms of overall survival in inoperable disease.

LCNEC of the lung is a rare tumor. Observation of epidemiologic and clinical features shows that LCNEC is very similar to SCLC. Therefore, randomized clinical trials are needed to determine therapy recommendations.

The therapy of pulmonary neuroendocrine tumors, in particular the LCNEC remains a difficult task in clinical practice.

3 Einleitung

3.1 Epidemiologie des Lungenkarzinoms

Das Lungenkarzinom weist in Deutschland bei beiden Geschlechtern eine hohe Inzidenz auf und ist damit die dritthäufigste Tumorerkrankung bei Mann und Frau. Bei etwa 14% (33.960 Neuerkrankungen pro Jahr) aller Krebserkrankungen beim Mann handelt es sich um ein Lungenkarzinom. Bei der Gruppe der unter 60-jährigen Männer ist es die häufigste Entität.¹

Aufgrund der schlechten Prognose bedingt das Lungenkarzinom mit einem Anteil von 26% (29.627 Todesfälle) die meisten krebsbedingten Todesfälle der männlichen Bevölkerung, während es bei der Frau bei dem Anteil der Krebssterbefälle mit 14% (14.281 Todesfälle) nach dem Mammakarzinom und dem kolorektalen Karzinom auf dem dritten Platz rangiert.² Bei Frauen macht das Lungenkarzinom einen Anteil von 7% (15.570) aller Malignome aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei beiden Geschlechtern bei circa 69 Jahren.²

Neuroendokrine Karzinome der Lunge umfassen einen Anteil von 20% aller Karzinome der Lunge.³

Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) repräsentiert den größten Anteil an den neuroendokrinen Lungenkarzinomen. Am häufigsten tritt das SCLC im Alter von 60-70 Lebensjahren auf und hat einen Anteil von 10-20% an allen Malignomen der Lunge.

Einen Anteil von 1-2% aller Lungenkarzinome machen Karzinoide aus. Hierbei entfallen neun von zehn Karzinoiden auf das typische Karzinoid (TC), so dass das atypische Karzinoid (AC) mit lediglich 0,1-0,2% an den Lungentumoren vertreten ist. Die Erkrankungsrate dieser Tumoren ist mit circa 2,5 je 1.000.000 niedrig. Frauen erkranken etwas häufiger an einem Karzinoid (56-60%) als Männer. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt bei beiden Geschlechtern 45-55 Jahre.⁴

3.2 Einteilung der Lungenkarzinome

Neuroendokrine Lungenkarzinome lassen sich als Gruppe von Lungentumoren zusammenfassen, die sich durch morphologische, ultrastrukturelle, immunhistochemische und molekulare Eigenschaften charakterisieren lassen. Die

wesentlichen morphologisch identifizierbaren Klassen umfassen das SCLC, das großzellig-neuroendokrine Lungenkarzinom (LCNEC), das TC und das AC. Hinsichtlich des Differenzierungsgrades und der Prognose unterscheiden sie sich zum Teil außerordentlich.

Die wahrscheinlich erste schriftliche Aufzeichnung über einen neuroendokrinen Tumor der Lunge wurde 1831 in Paris über das Karzinoid, einen typischen Vertreter dieser Gruppe, gemacht. Als eigene Tumorentität wurde das Karzinoid 1930 durch Kramer unter der Begrifflichkeit des „Bronchialadenoms“ beschrieben.⁵ Arrigoni et al. haben 1972 eine erste Klassifikation neuroendokriner Tumoren eingeführt und für das AC histopathologische Diagnosekriterien beschrieben.⁶

In den 1970ern umfasste die Gruppe der neuroendokrinen Lungentumore drei Vertreter, das SCLC, das typische sowie das atypische Karzinoid. 1985 veröffentlichten Hammond und Sause die Ergebnisse ihrer pathologischen Untersuchungen, wo das LCNEC erstmals als eigene Tumorentität beschrieben und histopathologische Eigenschaften charakterisiert wurden.⁷

In den darauf folgenden Jahren wurde eine weiterführende Charakterisierung des LCNEC als hochmaligner Tumor mit klinischen Eigenschaften, welche dem SCLC ähneln, durch Travis et al. getroffen. Vor allem durch die Arbeit von Travis et al. wurde 1991 dieser vierte Vertreter neuroendokriner Tumoren, das LCNEC, charakterisiert.⁸

Durch die 1999 revidierte Fassung der WHO-Klassifikation von Lungentumoren haben sich größere Veränderungen zur Klassifikation aus dem Jahre 1981 ergeben. Unter anderem ist das Konzept der neuroendokrinen Karzinome komplett überarbeitet worden. Als substantielle Erneuerung fand hier erstmals das LCNEC als Subtyp des großzelligen Karzinoms (LCC) in die Klassifikation.⁹

Die 3. Auflage WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2004 berücksichtigt morphologische, molekulare und genetische Parameter. Es lassen sich vier Haupttypen unterscheiden: das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom, das SCLC und das LCC. Aufgrund ihrer unterschiedlichen klinischen Eigenschaften, therapeutischen Ansätze und Epidemiologie ist die Gruppe der neuroendokrinen Tumoren auch in der dritten WHO-Klassifikation aus dem Jahr unterschiedlichen Gruppen zugeordnet.¹⁰

Es findet sich die Unterteilung neuroendokriner Lungentumore in die Gruppe des SCLC als eigenständige Kategorie, die Gruppe der Karzinoide mit der Unterscheidung des atypischen und typischen Karzinoid sowie die Gruppe des LCC mit dem LCNEC als Subtyp. Die Zuordnung als Subtyp des LCC ist in der Eigenschaft des LCNEC

begründet, sowohl histopathologische Merkmale neuroendokriner Lungenkarzinome als auch histopathologische Merkmale eines LCC aufzuweisen. Somit ist eine einheitliche Zuordnung der neuroendokrinen Lungenkarzinome in der 3.Auflage WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2004 nicht vorhanden.

Seit 2004 hat aber vor allem das LCNEC anhand von immunhistochemischen und ultrastrukturellen Eigenschaften eine weiterführende Definition gefunden. Travis beschreibt dieses neue Konzept der neuroendokrinen Tumoren in der Klassifikation von 2004 in einem eigenem Abschnitt ausführlich.⁹ Hier werden epidemiologische, histopathologische und immunhistochemische Eigenschaften des TC, AC, SCLC und des LCNEC dargestellt.

Des Weiteren geht Travis hier auf die Nähe des LCNEC zum SCLC und vom AC zum TC bezüglich der klinischen Charakteristika ein. Es wurden ebenso einheitliche Diagnosekriterien festgelegt (Tabelle 1).

Tabelle 1 Histopathologische Diagnosekriterien der WHO (2004) für neuroendokrine Tumore

TC	Tumor mit NE Baumuster und weniger als 2 Mitosen pro 2 mm ² (10 HPF), ohne Nekrosen und 0,5 cm oder größer
AC	Tumor mit NE Baumuster und 2-10 Mitosen pro 2 mm ² (10 HPF) und /oder Nekrosen
SCLC	Kleine Zellform (generell weniger als der Durchmesser von drei ruhenden Lymphozyten) <ol style="list-style-type: none"> 1. spärliches Zytoplasma 2. Kerne: feines granuläres Kernchromatin, fehlende oder zarte Nukleolen 3. hohe Mitoserate: 11 oder mehr pro 2 mm² (10 HPF), Median von 80 pro 2 mm² (10 HPF) 4. häufige, oft großflächige Nekrosen
LCNEC	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tumor mit NE Baumuster (organoid ballenartig, Pallisaden, Rosetten, Trabekel) 2. hohe Mitoserate: hohe Mitoserate: 11 oder mehr pro 2 mm² (10 HPF), Median von 70 pro 2 mm² (10 HPF) 3. häufige, oft großflächige Nekrosen 4. zytologische Merkmale eines nicht-kleinzelligen Karzinoms (NSCLC): große Zellform, niedrige Kern-/Zytoplasma-Ratio, vesikuläres, grobes oder feines Kernchromatin und/oder zahlreiche Nukleolen 5. positive Immunhistochemische Färbereaktion für mehr als ein NE Marker (ohne Einbeziehung der neuronenspezifischen Enolase) und/oder NE Granula in der Elektronenmikroskopie

In einem Artikel aus dem Jahr 2009 beschreibt Travis das Problem der unterschiedlichen Klassifikation. Weiterhin führt er an, dass die Argumentation, eine neue Terminologie und Klassifikation zu erarbeiten, die Problematik nicht lösen kann und zusätzlich Verwirrungen bezüglich der Eingruppierung neuronendokriner Lungenkarzinome aufwerfen wird.¹¹

Im Gegensatz zur Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2004, in der neuroendokrine Lungenkarzinome unterschiedlichen Kategorien zugeordnet sind, lassen sich diese als Gruppe mit ähnlichen Charakteristika in Morphologie und Immunhistologie zusammenfassen.

Das SCLC und das LCNEC lassen sich als hochmaligne, high-grade (Grad III) Tumore einstufen, wogegen das AC intermediate-grade (Grad II, well differentiated neuroendocrine carcinoma, WDNEC) und das hoch differenzierte TC low-grade (Grad I, well differentiated neuroendocrine tumor WNET) Tumore sind.¹² Diese ältere Terminologie des „differentiated neuroendocrine carcinoma“ und „well differentiated neuroendocrine tumor“ findet sich in der aktuellen Klassifikation immer seltener wieder und ist durch die Einteilung in atypisches und typisches Karzinoid repräsentativer entsprochen worden. Hier spiegelt die Nomenklatur auch die vielen Gemeinsamkeiten des typischen und atypischen Karzinoids in den klinischen, ätiologischen und histopathologischen Eigenschaften wider. Bei den hochmalignen neuroendokrinen Lungentumoren, dem LCNEC und dem SCLC, sind die Übereinstimmungen in den morphologischen und klinischen Eigenschaften weniger deutlich.

In der aktuellen WHO- Klassifikation aus dem Jahr 2015 werden die pulmonalen neuroendokrinen Tumoren erstmalig in einem eigenen gemeinsamen Kapitel zusammengefasst.¹³ Eine Unterteilung wird in die Gruppe: der high- grade- Tumore mit dem SCLC und dem LCNEC, der intermediate- grade Tumor mit dem AC und der low- grade- Tumor mit dem TC und den Vorläuferläsionen vorgenommen. In der aktuellen WHO- Klassifikation lassen sich drei weitere Haupttypen unterscheiden: das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom und das LCC. Die weitere Unterteilung in die Subtypen findet sich in der folgenden Tabelle (Tabelle 2)

Tabelle 2 Einteilung des Lungenkarzinoms 4. Auflage WHO Klassifikation 2015¹³

Plattenepithelkarzinom (30-40%)	-Varianten: verhornend, nicht verhornend -basaloid
Adenokarzinom (30-40%)	-lepidisch -azinär -papillär, -solide -invasiv, minimal invasiv, präinvasiv
Neuroendokrine Tumor (10-20%)	-SCLC -LCNEC -AC -TC -Präinvasive Läsion
Großzelliges Karzinom (10%)	
Adenosquamöses Karzinom (ca. 4%)	
Sarkomatoides Karzinom (ca. 0,3-1,3%)	-Varianten: pleomorph, spindelzellig, riesenzellig, Karzinosarkom, pulmonales Blastom
Speicheldrüsentumor (< 1%)	-Mukoepidermoides Karzinom und Adenoidzystisches Karzinom

Bei der Differentialdiagnose der pulmonalen neuroendokrinen Tumoren ist die Mitoserate nach der aktuellen 4. Auflage der WHO- Klassifikation weiterhin ein entscheidendes Kriterium zur Unterscheidung. Eine wesentliche Neuerung in der aktuellen Auflage der WHO- Klassifikation ist, dass Richtwerte für die Ki67- Proliferationsrate für alle pulmonalen neuroendokrinen Tumore aufgeführt sind. Weiterhin war die 3. Auflage der WHO- Klassifikation nur für Resektate maßgeblich. Die aktuelle Fassung der WHO- Klassifikation ist nun auch für Biopsate konzipiert.

3.3 Ätiologie des Lungenkarzinoms

Es besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und der Entstehung des Lungenkarzinoms. Er wurde in vielen epidemiologischen Studien untersucht und

belegt. Hierbei bilden die Dauer und die Stärke des Nikotinkonsums wichtige Faktoren, wobei etwa 10% der schweren Raucher ein Lungenkarzinom entwickeln. Bei neun von zehn Männern und bei sechs von zehn Frauen ist das Rauchen ursächlich für die Erkrankung an einem malignen Lungentumor. Das relative Risiko eines Rauchers, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, liegt zwischen zehn und 50.¹⁴

Auch für das Passivrauchen ist der Zusammenhang mit der Entwicklung eines Lungenkarzinoms anerkannt. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer gegen passives Rauchen exponierten Ehefrau eines Rauchers ein um 24% erhöhtes Risiko bestand, an einem Lungenkarzinom zu erkranken.¹⁵

Sowohl das LCNEC als auch das SCLC sind fast ausschließlich mit dem Rauchen assoziiert^{16 17}, während der ätiologische Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und einer Erkrankung an Karzinoiden eher als unsicher zu werten ist.¹⁸ Der Anteil an Rauchern bewegt sich bei Patienten mit LCNEC zwischen 94-96%.¹⁹ Weiterhin weisen Patienten mit einem LCNEC in ihrer Anamnese häufiger einen besonders schweren Nikotinabusus mit mehr als 50 Packungsjahren auf.¹¹

Anderen Risikofaktoren ist eher eine untergeordnete Rolle zugewiesen. Hier ist die Exposition gegenüber verschiedenen karzinogenen Stoffen wie zum Beispiel Asbest, Quarzstaub, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Nickelstaub zu nennen. Weiterhin ist ionisierende Strahlung, insbesondere die natürliche und berufliche Exposition gegenüber Radon, bedeutend. Auch der Kontakt mit Dieselabgasen und eine Feinstaubbelastung scheinen ätiologisch von Bedeutung zu sein. Weiterhin ist hinsichtlich der Entstehung des Lungenkarzinoms auch eine genetische und virale Disposition zu benennen.

3.4 Das großzellig-neuroendokrine Lungenkarzinom (LCNEC)

3.4.1 Epidemiologie des LCNEC

Das LCNEC ist ein seltener Tumor. Die Inzidenz wird unterschiedlich angegeben und schwankt mit einem Anteil von 1-3% an allen Lungenkarzinomen. In einer chirurgischen Serie aus dem Jahr 2004 wurde das LCNEC mit einer Häufigkeit von 3,5% angegeben.²⁰ Auch die Gruppe um Yamazaki et al. beschrieb eine ähnliche Inzidenz des LCNEC von 3,1%.²¹

Die Wahrscheinlichkeit für Männer (circa 80% der Erkrankten), an einem LCNEC zu erkranken, ist viermal höher als für Frauen.²² Das mittlere Erkrankungsalter des LCNEC liegt bei 65 Jahren.¹⁶

3.4.2 Prognose des LCNEC

Die Prognose des LCNEC ist ähnlich schlecht wie beim SCLC und ist abhängig vom Stadium.⁹ Das 5-Jahres-Überleben des LCNEC wird je nach Quelle unterschiedlich angegeben und liegt zwischen 15% und 57%, für das Stadium I liegt es nur bei 27%, bei einigen Autoren auch darunter.^{12 23} In einer retrospektiven Untersuchung von 318 Patienten aus zehn japanischen Einrichtungen zeigte sich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 40,3% für das LCNEC, von 35,7% für das SCLC, von 77,8% für das atypische und von 96,3% für das typische Karzinoid.¹² Diese Zahlen finden sich auch in den Ergebnissen einer spanischen Multicenterstudie wieder. Hier zeigten sich 5-Jahres-Überlebensraten von 96% für das TC, 72% für das AC, 21% für das LCNEC und 14% für das SCLC.²⁴ Des Weiteren weisen Patienten mit einem LCNEC mit 80% der Rezidive innerhalb des ersten Jahres eine ähnlich hohe Rate auf wie Patienten mit einem SCLC.

3.4.3 Klinische Eigenschaften und Diagnostik des LCNEC

Das klinische Erscheinungsbild des hochaggressiven Tumors ist vielfältig und unspezifisch. Typischerweise klagen die Patienten über Brustschmerz, allgemeine Schwäche, Husten, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, ungewollten Gewichtsverlust, Schmerzen und Hämoptysen.²⁵ Da diese Symptome relativ unspezifische Befunde sind, erfolgt die Diagnosestellung des LCNEC oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Ein Anteil von circa 24% der Patienten weist keinerlei Symptome auf, es handelt sich hier um Zufallsbefunde.²⁶ Paraneoplastische Syndrome finden sich, anders als beim SCLC, beim LCNEC typischerweise nicht.²⁴ Am häufigsten sind LCNEC peripher (84%) sowie in den oberen Lungenlappen (63%) lokalisiert. Sie können aber auch zentral auftreten.²⁷ Die Diagnose eines LCNEC ist häufig schwierig. In der bildgebenden Diagnostik mittels Computertomographie lässt sich häufig ein peripheres Wachstum mit ausgedehnten

Tumormassen und irregulären Grenzen und in 10% mit Kalzifikationen darstellen. Die Erkrankung kann sich aber auch klein und zentral darstellen. Eine Unterscheidung zum SCLC ist aus der bildgebenden Diagnostik nicht möglich.²⁸

Eine Herausforderung stellt ebenfalls die Gewinnung von ausreichend Tumorgewebe mittels Bronchoskopie oder perkutaner Punktion dar. Wie bereits beschrieben ist chirurgisch gewonnenes Tumorgewebe in einigen Fällen zur histologischen Aufarbeitung notwendig. In der Praxis werden vor allem kleine Biopsien gewonnen. Die typische Gewebsarchitektur ist hier nur teilweise oder gar nicht erkennbar, Auch die Anzahl der Mitosen und der Anteil der Nekrosen sind nicht eindeutig identifizierbar. Die histologische Beurteilung ist dadurch schwieriger.

3.4.4 Metastasierung des LCNEC

Daten über das Metastasierungsmuster von Patienten mit LCNEC finden sich in der aktuellen Literatur kaum. Dennoch ist das Vorhandensein von Fernmetastasen in den Knochen, der Leber, den Nebennieren oder dem Gehirn bereits bei Diagnosestellung für das LCNEC typisch und spiegelt das hochaggressive Verhalten dieses Tumors wider.²⁵ Aufgrund der schnellen Zellproliferation besitzt das LCNEC die Tendenz zur frühzeitigen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung.²⁹

Bisherige Untersuchungen zeigten, dass Patienten mit einem SCLC im fortgeschrittenen Stadium früher eine Hirnmetastasierung aufzeigten als Patienten mit einem LCNEC.³⁰

3.4.5 Histopathologische Diagnosekriterien des LCNEC

Die Diagnosekriterien neuroendokriner Lungentumoren sind in der WHO-Klassifikation beschrieben. Diese orientieren sich an der Mitoserate, der Gewebsarchitektur und dem immunhistochemischen Färbemuster.

Neuroendokrine Tumoren entstammen dem System disseminierter neuroendokriner Zellen (früher APUD-System, „helle Zellen“). Ebenfalls kann die Nomenklatur der enterochromaffinen (Kulchitsky-) Zellen gewählt werden. Gemeinsam ist allen Tumorzellen daher eine lichtmikroskopisch erkennbare neuroendokrine Morphologie,

die im Einzelfall mehr oder weniger stark ausgeprägt ist.⁹ Die neuroendokrine Morphologie umfasst Palisaden-, Rosetten- und Trabekelbildung sowie ballenartige Zellformationen. Die mitotische Aktivität und das Vorkommen von Nekrosen sind als wesentliche Unterscheidungsmerkmale zwischen den einzelnen neuroendokrinen Lungenkarzinomen zu nennen. Mitoseraten von über elf Mitosen pro mm² (10 HPF) sind charakteristisch für das SCLC und das LCNEC. Im Median sind 70-80 Mitosen pro mm² (10 HPF) für das SCLC und das LCNEC typisch. Zusätzlich finden sich bei beiden ausgedehnte Nekrosen. Ebenso wie beim LCNEC gibt beim SCLC keine morphologisch definierte Vorläuferläsion.

Das LCNEC ist als Subtyp des LCC mit neuroendokriner Differenzierung auch durch die typische Morphologie des NSCLC gekennzeichnet. Die Merkmale der NSCLC sind große Zellen, bläschenartiges- oder fein verteiltes Chromatin und eine niedrige Kern-/Zytoplasmarelation mit reichlich Zytoplasma.³¹

Histologisch kann das LCNEC mit einem schlecht differenzierten LCC, AC oder sogar mit einem SCLC verwechselt werden.³² So können erst durch eine zusätzliche Elektronenmikroskopie ultrastrukturelle Zellbestandteile sicher beurteilt werden.³³ Weiterhin ist die Größe des gewonnenen Präparates vor allem bei der Diagnose des LCNEC und beim Nachweis seiner neuroendokrinen Differenzierung von Bedeutung. In seltenen Fällen besteht die Notwendigkeit einer chirurgischen Lungenbiopsie.

Verschiedene Studien verdeutlichen diese Problematik. In einer koreanischen Untersuchung aus dem Jahr 2012 wurden insgesamt 94 LCNEC und 35 SCLC nach den WHO- Kriterien aus dem Jahr 2004 nachträglich durch vier erfahrene Pathologen untersucht. Eine übereinstimmende Diagnose fand sich in 71 (55,0%) der insgesamt 129 Fälle, bei 53 (55,3%) LCNEC und bei 19 (54,3%) SCLC.³⁴ In einer aktuellen Phase-II- Studie aus dem Jahr 2013 über die Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Cisplatin/Etoposid beim fortgeschrittenen LCNEC wurden die Proben ebenfalls einer erneuten pathologischen Untersuchung unterzogen. Es wurden elf von 14 Patienten (27,5%): neun SCLC, ein AC und ein NSCLC einer anderen Tumorentität zugeordnet.³⁵ Eine Neubeurteilung von 41 LCNEC in einer Phase- II- Studie zur Wirksamkeit der Chemotherapie mit Irinotecan/ Cisplatin zeigte, dass es sich bei 10 Patienten um ein SCLC und bei einem Patienten um ein NSCLC mit neuroendokriner Differenzierung handelte.³⁶

3.4.6 Immunhistochemische Diagnosekriterien des LCNEC

LCNEC exprimieren typische neuroendokrine Marker wie Chromogranin, Synaptophysin und CD 56. In 50% der Fälle lässt sich TTF-1 immunhistologisch nachweisen.¹¹ Cytokeratin (CK 1, 5, 10, 14, 20 (31βE12)), für neuroendokrine Karzinome typischer Marker, ist beim großzellig- neuroendokrinen Karzinom eher selten zu finden.³⁷

Eine 87 Patienten umfassende Studie zeigte, dass LCNEC zu 91% positiv für Synaptophysin und NCAM (neural- cell adhesion molecule = CD 56) und 82% positiv für Chromogranin A sind. Zusammenfassend wurde festgestellt, dass 100% der LCNEC einen der drei neuroendokrinen Marker und 68% alle drei exprimierten.¹⁶ Zur immunhistologischen Sicherung ist erfahrungsgemäß ein zuverlässig positiver Marker ausreichend.

Im Anbetracht der rasanten Entwicklung der Immuntherapie in der Onkologie hat die Manipulation des PD-L1 Signalweges zunehmende Bedeutung. In einer Untersuchung aus dem Jahr 2017 konnte eine PD-L1 Expression bei 10,4% der LNEC Patienten nachgewiesen werden.³⁸

3.5 Therapie neuroendokriner Lungenkarzinome

3.5.1 Therapie des LCNEC

In der Therapie des LCNEC sind keine einheitlichen Therapierichtlinien verfügbar. Es finden sich in der aktuellen Literatur nur wenige größere Phase- II- Studien. Darüber hinaus existieren keine Phase- III- Studien. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass das LCNEC in jeder NSCLC- Studienpopulation in geringem Prozentsatz enthalten ist, da es per WHO- Klassifikation zu den NSCLC kategorisiert wird.

In der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahr 2010³⁹ wird das LCNEC als Variante des LCC analog zu den Kriterien der WHO kategorisiert. Detaillierte Empfehlungen zur Behandlung des LCNEC finden sich in der aktuellen S3-Leitlinie nicht, dieser Leitlinie folgend soll das LCNEC entsprechend seiner Zuordnung wie ein NSCLC behandelt werden.

Für das Stadium I/II und T3N1M0 (IIIA) ist die Empfehlung die radikale Resektion. In Fällen einer R1- Situation wird die Nachbestrahlung empfohlen. Zusätzlich sollte sich nach erfolgreicher Resektion eine adjuvante Chemotherapie mit einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen anschließen.

Die europäischen Leitlinien der European Society of Medical Oncology (ESMO) aus dem Jahr 2012 orientieren sich in der Tumorkategorisierung ebenfalls an den Kriterien der WHO, so dass das LCNEC als Subtyp des LCC verzeichnet ist.^{40 41} Auch die US-amerikanischen Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfehlen die WHO- Klassifikation als Grundlage zur Einteilung der verschiedenen Lungenkarzinome.^{42 43} Sowohl in den europäischen als auch in den amerikanischen Leitlinien sind Empfehlungen zur Behandlung des LCNEC nicht vorhanden. In beiden Leitlinien wird die Behandlung des LCNEC entsprechend der Therapie des NSCLC empfohlen. Dies bedeutet für die frühen Stadien I/II die Empfehlung zur Resektion mit adjuvanter Chemotherapie mit einer cisplatinhaltigen Kombination.

Die Erstellung von Leitlinien zur Therapie des LCNEC ist aufgrund der geringen Inzidenz außerordentlich schwierig.

3.5.1.1 Chirurgische Therapie des LCNEC mit neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie im frühen Stadium

Es finden sich relativ selten Patienten im frühen Stadium, da die Diagnose des LCNEC oft spät erfolgt. In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2004 wurden retrospektiv 53 Patienten mit einem LCNEC, die zwischen 1989 und 1999 in einer italienischen Einrichtung behandelt wurden, nach der WHO- Klassifikation von 1999 erneut klassifiziert und untersucht.²⁰ Hier zeigte sich eine deutlich schlechtere Prognose des LCNEC als bei Patienten mit einem anderweitigen NSCLC, dieser Unterschied zeigte sich auch in frühen Stadien. Insgesamt ähnelte die Prognose des LCNEC mit einem 5-Jahresüberleben von 21,2% dem des SCLC. Alle 53 Patienten wurden unabhängig von ihrem Stadium chirurgisch behandelt, ohne dass eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. Jeweils zwei Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus wurden entweder mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapiekombination adjuvant behandelt oder im Bereich des Mediastinums bestrahlt.

Weitere Hinweise darauf, dass eine alleinige operative Therapie von Patienten mit einem LCNEC im Frühstadium nicht effektiv ist, konnten Iyoda et al. in einer retrospektiven Arbeit aus dem Jahr 2006 aufzeigen. Hier wurden elf Patienten mit einem LCNEC im Stadium Ia analysiert, die lediglich einer operativen Therapie unterzogen wurden. Andere Stadien wurden nicht betrachtet. Die Prognose des LCNEC war im Stadium Ia mit einem 5-Jahresüberleben von 54,5% gegenüber alleinig operierten Patienten mit einem NSCLC und einem 5-Jahresüberleben von 89,3% schlechter.¹⁹

Eine retrospektive Analyse aus dem Jahr 2006 konnte zeigen, dass eine Kombination aus Chemotherapie und Operation möglicherweise eine bessere Prognose erzielt.⁴⁴ Hier wurden Daten von 144 Patienten mit LCNEC aus dem Zeitraum von 1988- 2004 untersucht. Somit weist diese Studie die bis dahin größte Fallzahl von Patienten mit einem LCNEC auf. Die retrospektive Untersuchung umfasste Patienten aus allen Tumorstadien. 21 Patienten erhielten eine präoperative und 24 Patienten eine postoperative Chemotherapie. Bei 26 Patienten wurde eine cisplatinhaltige Kombination verabreicht. Bei den anderen Patienten kamen Substanzen wie Gemcitabin, Vinorelbin und Paclitaxol zum Einsatz. Zusätzlich wurden fünf Patienten präoperativ und zehn Patienten postoperativ bestrahlt. Für das Stadium I zeigte sich die Tendenz eines längeren Überlebens von Patienten mit prä- oder postoperativer Chemotherapie gegenüber Patienten mit alleiniger Operation ($p=0,077$).

Patienten im Stadium I, die prä- oder postoperativ eine Chemotherapie erhalten hatten, zeigten eine bessere 3-Jahres-Überlebensrate (100%), gegenüber Patienten, die lediglich einer Operation (58%) zugeführt wurden. Die Untersuchung wird limitiert durch die fehlende Differenzierung der verschiedenen Chemotherapieregime. Die Autoren schlussfolgern, dass das LCNEC ein ähnliches Ansprechen auf eine Chemotherapie zeigte wie das SCLC, und Patienten mit einem LCNEC (48%) im Stadium I mit alleiniger Operation als Therapie im Vergleich zum NSCLC (71%) hierzu eine deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate hatten.

Diese Schlussfolgerung erbrachte auch eine der wenigen prospektiven Untersuchungen aus dem gleichen Jahr.⁴⁵ Hier wurde eine kleine Population von 15 Patienten mit LCNEC operiert und adjuvant mit zwei Zyklen Chemotherapie behandelt. Diese Daten wurden mit historischen Daten operierter Patienten mit LCNEC ohne adjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie verglichen. Auch hier wiesen Patienten, die mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden, eine bessere Prognose auf. Die 5-

Jahres-Überlebensrate war in der Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie mit 88,9% signifikant besser als die in der Kontrollgruppe mit 47,4% ($p=0,0252$). Eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Stadien erfolgte in dieser prospektiven Untersuchung allerdings nicht.

Der Überlebensvorteil von Patienten, die eine primär operative Therapie und eine cisplatinhaltige Chemotherapiekombination erhalten haben, gegenüber Patienten mit alleiniger Operation, konnte auch in einer retrospektiven Untersuchung aus dem Jahr 2010 gezeigt werden.⁴⁶ Eine perioperative Chemotherapie erhielten 23 (41%) von insgesamt 45 Patienten mit LCNEC. Es wurden sieben Patienten mit einer Induktionschemotherapie und weitere 16 Patienten wurden mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt. Patienten, die eine perioperative Chemotherapie erhalten hatten, wiesen mit 87,5% eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate gegenüber Patienten auf, die lediglich eine Operation erhalten hatten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 58,5% aufwiesen ($p=0,04$). Auch im Stadium I konnte dieser positive Effekt für Patienten mit adjuvanter Chemotherapie nach erfolgter Operation gezeigt werden. Die Prognose im Stadium I von alleinig operierten Patienten mit einem LCNEC war ebenfalls schlechter als von Patienten mit einem NSCLC (5-Jahres-Überlebensrate von 65,4% gegenüber 84,5%, $p=0,0067$).⁴⁶

Patienten im Stadium IB-III A, die sich einer operativen Therapie (R0-Resektion) unterzogen haben, scheinen durch eine neo- und/oder adjuvante Chemotherapie einen geringen Überlebensvorteil zu haben. Das konnte in einer 2011 publizierten retrospektiven Studie gezeigt werden.⁴⁷ In dieser US- amerikanischen Arbeit wurden 100 Patienten aus den Jahren 1992- 2007 untersucht. Hiervon wurden 24 Patienten einer neoadjuvanten und 25 Patienten einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen. In den überwiegenden Fällen wurde eine auf Cisplatin basierende Chemotherapie verwendet. Das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe mit neo- und/oder adjuvanter Chemotherapie lag bei 7,4 Jahren gegenüber der Gruppe mit alleiniger Operation mit zwei Jahren ($p=0,052$). Unklar bleibt in dieser retrospektiven Untersuchung, ob der Überlebensvorteil der Selektion der für eine Chemotherapie geeigneten Patienten, welche erfahrungsgemäß einen besseren Allgemeinzustand und damit bessere Voraussetzungen aufweisen, geschuldet ist.

Die französische Gruppe um Fournel veröffentlichte 2013 eine retrospektive Arbeit, die daraufhin deutet, dass operierte Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie mit einem LCNEC keine bessere Prognose zeigten.⁴⁸ In dieser Studie wurden 63 Patienten mit

LCNEC ausgewertet. Hiervon erhielten 16 Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie. Die 5-Jahres-Überlebensrate in dieser Gruppe war mit 35,2% gegenüber der Gesamtheit der untersuchten Patienten mit 53,8% ($p=0,14$) schlechter, da vor allem Patienten in fortgeschrittenen Stadien eine Chemotherapie erhalten hatten. Die Aussagekraft des Ergebnisses ist durch den hohen Anteil an Patienten in fortgeschrittenen Stadien eingeschränkt.

3.5.1.2 Therapie des LCNEC im inoperablen Stadium

Aufgrund der Tendenz zur frühzeitigen Metastasierung des LCNEC ist der überwiegende Anteil der Patienten bei der Diagnosestellung inoperabel.²⁶ Für diese Patienten stellt die Chemotherapie die geeignete Behandlung dar.

LCNEC zeigen eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Cisplatin- basierten Chemotherapiekombinationen, dies konnte in einer retrospektiven Arbeit aus dem Jahr 2005 gezeigt werden²¹. Es wurden 20 Patienten mit LCNEC retrospektiv untersucht, die eine Chemotherapiekombination mit Cisplatin erhalten hatten. Es zeigte sich hier ein medianes progressionsfreies Intervall von 103 Tagen und eine 1- Jahresüberlebensrate von 35%. Die Ansprechrate der Chemotherapie lag bei 50% im Vergleich zu 15-30% für Patienten mit anderweitigen NSCLC und 80-90% bei Patienten mit SCLC.

Ein Ansprechen auf eine Cisplatin- basierte Erstlinienchemotherapie konnte ebenso in einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2011 gezeigt werden.⁴⁹ In der japanischen Studie wurden insgesamt 25 Patienten mit einem LCNEC betrachtet, wovon 18 Patienten eine Chemotherapie erhielten. Die 1-Jahres-Überlebensrate für die elf Patienten im Stadium IV lag bei 34%. Im Vergleich hierzu lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei den 80 Patienten mit einem SCLC im Stadium IV bei 49%. Die Ansprechrate auf die Erstlinienchemotherapie war beim LCNEC mit 61% ähnlich der des SCLC mit 63%. Eine Zweitlinienchemotherapie erhielten zwölf Patienten mit einem LCNEC und 101 Patienten mit einem SCLC. Im Bezug auf eine Zweitlinienchemotherapie ließen beide Gruppen ein unterschiedliches Ansprechen erkennen. Die Ansprechraten bewegten sich beim LCNEC bei 17% und beim SCLC bei 45%.

Igawa et al. untersuchten in ihrer Studie aus dem Jahr 2009, ob die Effektivität einer Chemotherapie beim LCNEC der des SCLC ähnelt.⁵⁰ Sie konnten zeigen, dass die

Wirksamkeit vergleichbar ist. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug beim LCNEC 34% sowie beim SCLC 48%.

In einer Arbeit aus dem Jahr 2012 wurde die Wirksamkeit der Erstlinienchemotherapie orientierend an der Therapie des NSCLC und des SCLC beim fortgeschrittenen LCNEC untersucht.³⁰ Die retrospektive Studie betrachtete 45 Patienten mit LCNEC im fortgeschrittenen Stadium. Eine Chemotherapie gemäß den Therapieempfehlungen zur Behandlung eines NSCLC erhielten 34 Patienten. Die applizierten Substanzen umfassten hauptsächlich Kombinationen aus Etoposid/Carboplatin (10 Patienten), Gemcitabin/Cisplatin (7 Patienten), Gemcitabin/Carboplatin (4 Patienten) und Pemetrexed/Cisplatin (3 Patienten). Entsprechend den Empfehlungen zur Behandlung eines SCLC erhielten weitere elf Patienten Chemotherapiekombinationen aus Etoposid/Cisplatin (9 Patienten) und Etoposid/Carboplatin (2 Patienten). In der Gruppe, die entsprechend den Empfehlungen zur Behandlung eines SCLC therapiert wurden, war die Ansprechrates mit 73% hoch. Einen signifikanten Unterschied zu der Gruppe, die eine Chemotherapie gemäß den Empfehlungen zur Therapie eines NSCLC erhielten, konnte die Arbeitsgruppe um Sun nicht zeigen. Die Ansprechrates lag hier bei 50%.

Das mediane Überleben lag in der Patientengruppe, welche anhand der Empfehlungen zur Behandlung eines SCLC therapiert wurden, bei 16,5 Monaten gegenüber 9,2 Monaten in der Patientengruppe mit einem Chemotherapieregime zur Behandlung eines NSCLC. Der Unterschied war ebenfalls nicht signifikant.

In einer prospektiven Phase- II- Studie aus dem Jahr 2013 zeigte sich eine ähnlich schlechte Prognose bei Patienten mit einem LCNEC im Stadium IIIB/IV unter der Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid im Vergleich zu Patienten mit einem SCLC. Es wurden 42 Patienten in die Studie einbezogen, und es fand sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,2 Monaten sowie ein medianes Überleben von 7,7 Monaten.⁵¹

Eine niederländische retrospektive Untersuchung aus dem Jahr 2017 fand im Gegensatz hierzu ein besseres Ansprechen auf eine NSCLC basierte Chemotherapie bei metastasierten Patienten mit LCNEC. Das Gesamtüberleben war bei NSCLC basierter Chemotherapie mit 8,5 Monaten gegenüber 5,9 Monaten bei SCLC basierter Chemotherapie signifikant länger. Es wurden insgesamt 128 Patienten mit LCNEC im Stadium IV in die Untersuchung eingeschlossen. Bei SCLC basierter Chemotherapie erhielten die Patienten eine Kombination aus Cisplatin/Etoposid. Im NSCLC- Arm

fanden eine Kombination aus Cisplatin und Gemcitabine/Paclitaxel/Vinorelbine oder Pemetrexad Anwendung.⁵²

3.5.2 Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC)

Die Therapie des SCLC richtet sich nach dem jeweiligen Stadium, und es finden sich Empfehlungen in der interdisziplinären S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahr 2010.³⁹

Da das SCLC ein aggressives biologisches Verhalten aufweist, ist die besonders schnelle Einleitung der Therapie für den Patienten von besonderer Bedeutung. Patienten mit SCLC überleben ohne Behandlung nur wenige Monate.

Die Behandlung erfolgt beim SCLC je nach Stadium in Form einer Kombination aus einer Chemotherapie und Radiotherapie oder einer alleinigen Chemotherapie. Operative Verfahren besitzen einen sehr geringen Stellenwert und sind nur in einem sehr frühen Stadium sinnvoll. Die Immuntherapie mit PD-1 Antikörpern liegt im zunehmenden Interesse und erfolgt bisher in Rahmen von Studien.⁵³

Die Einteilung des SCLC in die Stadien Very Limited Disease, Limited Disease und Extensive Disease ist in den jeweiligen Klassifikationen nicht einheitlich.

In der aktuellen S3- Leitlinie wird die Klassifikation der Tumorausbreitung nach TNM-Merkmalen und dem aktuellen Stagingssystem der UICC empfohlen und die jeweiligen Therapieempfehlungen sollten auf dem Boden des TNM- Systems erstellt werden.

In der folgenden Tabelle finden sich die jeweiligen Stadieneinteilungen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Vergleich verschiedener Stadieneinteilungen beim SCLC

UICC (1997)	VALG (1973)	IASLC (1989)	Wolf u. Havemann (1995) ^I
I	Immer LD	Immer LD	Immer VLD
IIa	Immer LD	Immer LD	Immer VLD
IIb	Teils LD; teils ED	Immer LD	teils VLD, teils LD
IIIa	Teils LD; teils ED	Immer LD	meist LD; selten EDI
IIIb	Meist ED; z. T. auch LD	Überw. LD; selten ED	teils LD; teils EDI
IV	Immer ED	Immer ED	ED II

In der medikamentösen Therapie des SCLC kommen verschiedene Chemotherapeutika zur Anwendung. Eine Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen Zytostatika weist ein besseres therapeutisches Ansprechen als eine Monotherapie auf. Zum Einsatz kommen aktuell die Kombinationen mit folgenden zwei bis drei Substanzen: Cisplatin, Carboplatin, Etoposid, Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Irinotecan und Topotecan.

Es werden jeweils vier bis sechs Chemotherapiezyklen im Abstand von jeweils drei bis vier Wochen appliziert. Bei fehlendem Therapieerfolg sollte nach ein bis zwei Wochen auf eine andere Kombination gewechselt werden.

Bei entsprechendem Ansprechen wird die Chemotherapie nach sechs Zyklen beendet und eine Therapiepause bis zur Progression empfohlen.

Nach Auftreten eines Rezidivs nach Radiochemotherapie hat der Therapieansatz palliativen Charakter. Wenn ein Rezidiv nach weniger als sechs Monaten auftritt, ist eine alternative Zytostatikakombination indiziert. Wenn das progressionsfreie Intervall neun bis zwölf Monate überschreitet, kann die initiale Chemotherapie appliziert werden.

3.5.2.1 Therapie des SCLC im Stadium T1-2N0-1M0 (Very Limited Disease)

Eine primäre Operation mit kurativer Intention kann in diesem Stadium vor allem bei kleinen peripheren Tumoren erfolgen. Nach der Operation wird zu einer Chemotherapie mit vier Therapiezyklen geraten.³⁹ In einer Phase- II- Studie von Tsuchiyu et al. 2005 betrug die 3- Jahres- Überlebensrate für diese Patienten 68% im Stadium I und 56% im

Stadium II.⁵⁴ Weiterhin wird eine nachfolgende Radiotherapie trotz noch unklarer Studienlage bei Lymphknotenbefall befürwortet. Nach kompletter Remission wird die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung empfohlen, wenn sie für den Patienten zumutbar ist.³⁹

Es kann alternativ auch zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie und nachfolgender Operation oder Strahlentherapie durchgeführt werden. Die Datenlage hierzu ist jedoch spärlich.³⁹

3.5.2.2 Therapie des SCLC im Stadium T3-4 und/oder N2-3, M0 (Limited Disease)

In diesem Stadium besteht das Ziel der Behandlung in einer vollständigen Remission. Die 5- Jahres- Überlebensraten werden je nach Studie zwischen 10 und 20% angegeben.^{55 56}

Nach Diagnosestellung wird die unmittelbare Behandlungseinleitung mittels kombinierter Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid als Standardtherapie empfohlen.³⁹

Als therapeutischer Standard gilt hier die Gabe von vier bis sechs Chemotherapiezyklen mit simultaner Primärtumorbestrahlung. Hierunter kann in 50-60% der Fälle eine komplette Remission erreicht werden.^{39 57}

Innovative Therapieansätze beinhalten eine neoadjuvante Chemo-/ Strahlentherapie mit nachfolgender operativer Therapie bei lokal fortgeschrittenem Tumor.⁵⁸ Die Empfehlung zur prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung ist bei kompletter Remission gegeben.³⁹

3.5.2.3 Therapie des SCLC im Stadium M1 (Extensive Disease)

In diesem Stadium besteht kein kurativer Therapieansatz. Unter palliativen Gesichtspunkten wird hier die Chemotherapie mit vier bis sechs Zyklen Cisplatin und Etoposid empfohlen.³⁹ Diese führt bei den Patienten zu einer Besserung des klinischen Beschwerdebildes sowie zur Verlängerung der Überlebenszeit.⁵⁹

Eine Bestrahlung wird simultan oder nachfolgend am „Ort der Not“ bei gleichzeitiger Metastasierung vorwiegend am Gehirn oder Skelett empfohlen.³⁹

3.5.3 Therapie des typischen und atypischen Karzinoids der Lunge

Ein chirurgisches Vorgehen ist bei allen Patienten mit ausreichender funktioneller pulmonaler Reserve angezeigt. Patienten mit kleinen, peripher gelegenen Tumoren unter 2 cm zeigen ein exzellentes Langzeitüberleben und niedrige Rezidivraten nach operativer Therapie mittels Keil- oder Segmentresektion. Eine Lobektomie oder Pneumonektomie ist bei Patienten mit AC, großen peripheren Tumoren über 2 cm und Tumoren mit zentralem Wachstum indiziert.⁶⁰ Von einer initialen radikalen mediastinalen Lymphadenektomie scheinen Patienten mit AC in jedem Stadium zu profitieren, dies zeigen aktuelle Daten.⁶¹

Bei absoluter Inoperabilität aufgrund einer eingeschränkten Lungenfunktion ist beim TC ein endoskopisches Vorgehen eine therapeutische Alternative.

Die Strahlentherapie stellt beim TC ein nicht ausreichend geprüftes Verfahren dar, da eine komplette Resektion bei lokaler Tumorkontrolle als auch bezüglich des rezidivfreien Überlebens hervorragende Ergebnisse aufweist. Die Indikation zur Bestrahlung sollte bei inkomplett reseziertem TC und komplett reseziertem AC zurückhaltend gestellt werden. Hier existieren nur wenige Daten und mögliche Hinweise auf eine verbesserte lokale Tumorkontrolle im Falle eines mediastinalen Lymphknotenbefalls.⁶² Im Gegensatz hierzu ist die Indikation zur Strahlentherapie bei inkomplett reseziertem AC gegeben. Hierdurch scheint eine lokale Tumorkontrolle möglich zu sein. Eine Reduktion von lokalen klinischen Symptomen kann durch eine Bestrahlung bei fortgeschrittenen inoperablen Karzinoiden erreicht werden.⁶² Eine Chemotherapie findet in einer palliativen Situation Anwendung.⁶³

4 Patienten und Methoden

4.1 Motivation und Zielsetzung

Die Behandlung von Patienten mit LCNEC stellt eine Herausforderung für den Pneumologen oder Onkologen dar. Eine besondere Stellung des LCNEC begründet sich aus der Tatsache, dass es sich noch nicht lange um eine eigenständige Tumorentität handelt und aufgrund der geringen Inzidenz Studiendaten zu klinischen Eigenschaften und Therapie fehlen. Leitlinien zur Therapie des SCLC sind beispielsweise bereits von verschiedenen Fachgesellschaften veröffentlicht, wohingegen es beim LCNEC lediglich retrospektive Studien mit kleinen Fallzahlen gibt. Während sich die nationalen und internationalen Leitlinien an der Zuordnung der LCNEC zu den nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen orientieren, werden sie im klinischen Alltag wegen ihres aggressiven klinischen Verhaltens überwiegend ähnlich den SCLC behandelt.

Ein weiterer Aspekt eröffnet sich aus der Einordnung der LCNEC in der WHO-Klassifikation: wenn die LCNEC in der aktuellen Klassifikation als Subtyp des LCC eingeordnet werden, sollten auch demographische Daten, Metastasierung, Therapieansprechen und Überleben den LCC ähneln.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist daher die retrospektive Untersuchung von Patienten mit neuroendokrinen Lungenkarzinomen eines Therapiezentrums mit genauerer Betrachtung der demographischen Daten, der klinische Eigenschaften (z.B. Metastasierung), der Therapie und der Behandlungsergebnisse. Dabei soll folgende Fragestellung beantwortet werden:

LCNEC und SCLC sollen in ihren klinischen Eigenschaften sowie in Therapieansprechen und Prognose verglichen werden. Dabei soll die Frage beantwortet werden, ob eine Behandlung der Patienten mit LCNEC nach dem Standard des SCLC gerechtfertigt ist.

4.2 Patienten, Einschlusskriterien und Untersuchungszeitraum

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten von Patienten mit neuroendokrinen Lungenkarzinomen erhoben, die im Zeitraum vom 01. Januar 2002 bis zum 31. Dezember 2010 in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie der Charité, Universitätsmedizin Berlin diagnostiziert wurden. Dabei war gefordert, dass die histologische Erstdiagnose und die Ersttherapie am Zentrum stattfanden. Gegenstand der Untersuchung waren Patienten aller Tumorstadien, die an einem SCLC, einem LCNEC, TC, AC, oder Mischtumoren erkrankt waren.

Die vorliegende Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission (EK Charité Universitätsmedizin Berlin) genehmigt.

4.3 Datengrundlage

Die Daten entstammen histopathologischen und radiologischen Befunden, Patientenstammblätttern, Arztbriefen und Operationsberichten. Ergänzt wurden die Daten durch die handschriftliche oder elektronische Verlaufsdokumentation der behandelnden Ärzte sowie dem Pflege- und Assistenzpersonal. Bei Patienten, deren Verbleib nicht geklärt werden konnte, wurde zusätzlich eine Suchanfrage an das Landeseinwohneramt Berlin veranlasst.

4.4 Datensatz

Die gewonnenen Patientendaten umfassen die folgenden Parameter:

- Alter und Geschlecht, Rauchgewohnheiten
- histologische Diagnose
- Zeitpunkt der Diagnosestellung, Tumorstadium (TNM- und UICC-Stadium, 6. Edition)
- Lokalisation der Fernmetastasen bei fortgeschrittenen Tumorstadien (inkl. Vorhandensein von malignen Ergüssen)
- Probenart bei der histopathologischen Diagnostik (bronchoskopische Punktion, CT- oder sonographisch geführte Punktion, Lungenresektat, Metastasenchirurgie)

- Lokalisation von direkten Tumorzeichen in der Bronchoskopie (keine Tumorzeichen, Segmente/Lappen, Haupt-/ Zwischenbronchien, Trachea)
- Ersttherapie sowie Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie
- Progressionsdatum bei der Ersttherapie
- Datum des Todes

Bei der Bestimmung der Zeit bis zur Progression wurde das Intervall vom ersten Therapietag bis zum Datum der vermuteten oder dokumentierten Tumorprogression kalkuliert. Bei der Bestimmung der Überlebenszeit wurden zwei Startpunkte dieses Intervalls verwendet, um dem heterogenen Vorgehen bei der Therapieeinleitung Rechnung zu tragen: einerseits wurde mit dem Tag der histologischen Diagnose gerechnet, andererseits mit dem ersten Tag der Therapie.

4.5 Statistische Analyse

Alle statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des Programms R Version 2.15.1 und SPSS 21.0 durchgeführt. Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie Anzahl, Minimum, Maximum und Median verwendet. Der Chi-Quadrat-Test wurde genutzt, um Häufigkeiten zu vergleichen. Zum Vergleich von Medianen (zwei Stichproben) wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Intervalle bis zu einem Ereignis (Gesamtüberleben, Zeit bis zur Tumorprogression, Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen) wurden mittels Kaplan-Meier-Statistik analysiert und dargestellt. Vergleiche wurden hier mit dem Log-Rank-Test vorgenommen. Es wurde zur grafischen Darstellung der Daten Boxplots mit Angabe des Medians und der Interquartilbereiche verwendet. Für alle Tests galt als signifikant ein $p < 0,05$.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenzahl

Während der Dauer der Studie wurden 144 Patienten eingeschlossen. (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Anzahl der erstdiagnostizierten neuroendokrinen Lungenkarzinome pro Jahr

Jahr	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Anzahl	3	3	11	12	26	23	29	15	22

5.2 Tumorentitäten

Bei den 144 Patienten mit neuroendokrinen Lungenkarzinomen wurden folgende histopathologische Diagnosen gestellt (siehe Tabelle 5). Die Anteile beziehen sich auf die Gesamtheit der neuroendokrinen Tumore [n=144]:

Tabelle 5 Anzahl der Tumorentitäten

SCLC	LCNEC	GEM	TC	AC	N-KL
107	19	10	3	3	2
(74%)	(13%)	(7%)	(2%)	(2%)	(1%)

SCLC = kleinzelliges Lungenkarzinom, LCNEC = großzellig-neuroendokrines Lungenkarzinom, GEM = gemischte Histologie, TC = typisches Karzinoid, AC = atypisches Karzinoid, N-KL = nicht klassifizierbar

5.3 Altersverteilung

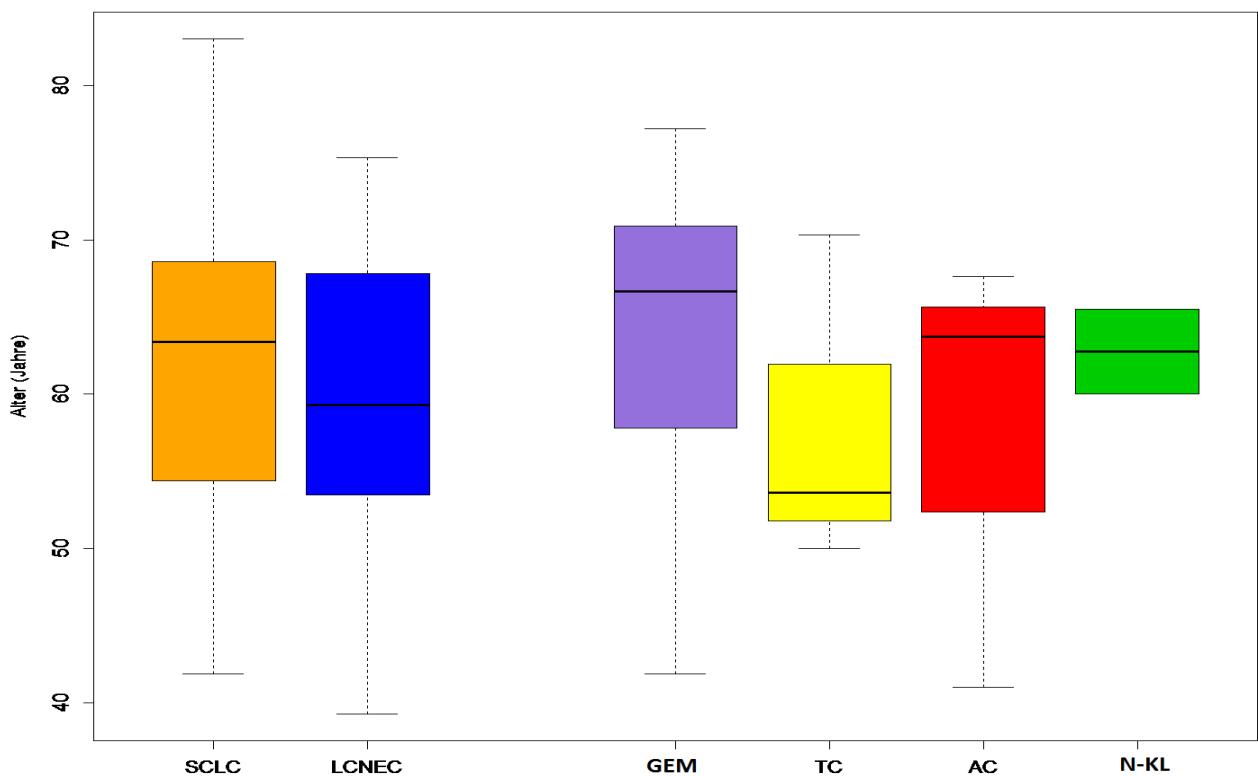
Betrachtet man alle neuroendokrinen Lungenkarzinome, lag das mediane Erkrankungsalter bei 62 Jahren. Bezüglich der Minimum-, Maximum- und Medianwerte in den einzelnen histopathologischen Gruppen (siehe Tabelle 6 und Abbildung 1).

Signifikante Altersunterschiede zeigten sich zwischen SCLC und LCNEC nicht (Mann-Whitney U Test).

Tabelle 6 Altersverteilung in den einzelnen Tumorentitäten

	SCLC n=107	LCNEC n=19	GEM n=10	TC n=3	AC n=3	N-KL n=2
Alter Min.	42	39	42	50	41	60
Alter Median	63	59	67	54	64	63
Alter Max.	83	75	77	70	68	66

Abbildung 1 Altersverteilung in den einzelnen Tumorentitäten



5.4 Geschlechterverteilung

Werden alle neuroendokrinen Lungenkarzinome zusammengefasst betrachtet, erkrankten insgesamt 92 (64%) Männer und 52 (36%) Frauen. Tabelle 7 beschreibt die Geschlechterverteilung in den einzelnen histopathologischen Subgruppen.

SCLC und LCNEC unterschieden sich in Bezug auf die Geschlechterverteilung nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 7 Geschlechterverteilung

	SCLC n=107	LCNEC n=19	GEM n=10	TC n=3	AC n=3	N-KL n=2
Männlich	69 (64%)	13 (68%)	8 (80%)	1 (33%)	1 (33%)	0 (0%)
Weiblich	38 (36%)	6 (32%)	2 (20%)	2 (66%)	2 (66%)	2 (100%)

5.5 Rauchgewohnheiten

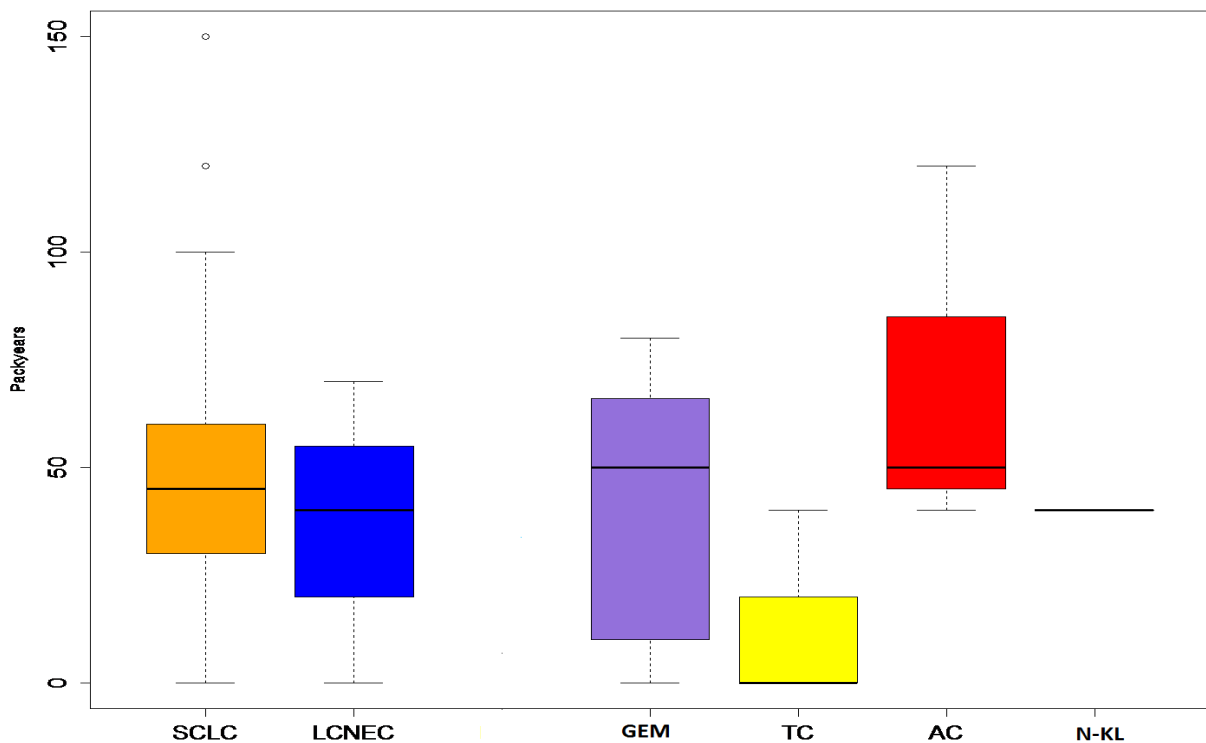
Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung fanden sich insgesamt vier (3%) Niemalsraucher, 82 (57%) aktive Raucher und 52 (36%) ehemalige Raucher. In sechs (4%) Fällen war der Raucherstatus unklar. Tabelle 8 und Abbildung 2 erläutern die Verteilung der Rauchgewohnheiten in den histopathologischen Gruppen.

Die mediane Zahl der gerauchten Packungsjahre unterschied sich zwischen den Tumorentitäten des SCLC und des LCNEC nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 8 Rauchgewohnheiten

	SCLC n=107	LCNEC n=19	GEM n=10	TC n=3	AC n=3	N-KL n=2
Status Unbekannt	3 (3%)	2 (11%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Raucher	65 (61%)	11 (58%)	4 (40%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (0%)
Ehemalige Raucher	38 (35%)	5 (26%)	5 (50%)	1 (33%)	2 (66%)	1 (0%)
Niemals- raucher	1 (1%)	1 (5%)	0 (0%)	2 (66%)	0 (0%)	0 (0%)
Pack.-jahr. Median (IQ-Werte)	44 (30-60)	40 (22-55)	50 (15-65)	0 (0-20)	50 (45-85)	40 (40-45)

Abbildung 2 Anzahl der gerauchten Packungsjahre in den einzelnen Tumorentitäten



5.6 Tumorstadium bei Erstdiagnose

Der Hauptteil der Patienten mit SCLC und LCNEC wurde in den fortgeschrittenen Tumorstadien IIIB (mit malignem Erguss) oder Stadium IV erstdiagnostiziert (siehe Tabelle 9). In diesen beiden Tumorentitäten wurden nur selten Erkrankungen in den Stadien I und II festgestellt.

Tabelle 9 Tumorstadium nach UICC in den einzelnen Tumorentitäten

Stadium (UICC)	SCLC n=107	LCNEC n=19	GEM n=10	TC n=3	AC n=3	N-KL n=2
I	3 (3%)	1 (5%)	1 (10%)	2 (66%)	1 (33%)	0 (0%)
II	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)
IIIA/B	28 (26%)	5 (26%)	3 (30%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)
IIIB/IV*	75 (70%)	13 (68%)	6 (60%)	1 (33%)	2 (66%)	0 (0%)

* inkurables Stadium IIIB mit malignem Erguss

In der Verteilung der Tumorstadien sind zwischen SCLC und LCNEC keine signifikanten Unterschiede nachweisbar ($p=0,18$, Chi-Quadrat-Test).

5.7 Metastasierung bei Erstdiagnose

Wie in Tabelle 10 dargelegt, war unter den SCLC und LCNEC der Großteil der Patienten in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. In der folgenden Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt, die in einem Stadium IIIB (mit malignem Erguss) oder IV diagnostiziert wurden ($n=75$ bei SCLC, $n=13$ bei LCNEC, $n=6$ bei

gemischten Histologien, n=1 / 2 bei typischen / atypischen Karzinoiden). Tabelle 10 zeigt den Anteil dieser Patienten, die bei der Erstdiagnose Metastasen einer bestimmten Lokalisation aufwiesen.

Vergleicht man die Häufigkeiten von Lungen-, Skelett-, Leber-, Nebennierenmetastasen und malignen Ergüssen zwischen den Gruppen der SCLC und LCNEC, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei der Lebermetastasierung ergab sich ein Trend zu einer höheren Häufigkeit unter den SCLC ($p=0,08$, Chi-Quadrat-Test). Beim Vergleich der Häufigkeit einer Hirnmetastasierung wiesen Patienten mit einem LCNEC eine signifikant höhere Häufigkeit als die Gruppe der SCLC auf ($p=0,04$, Chi-Quadrat-Test).

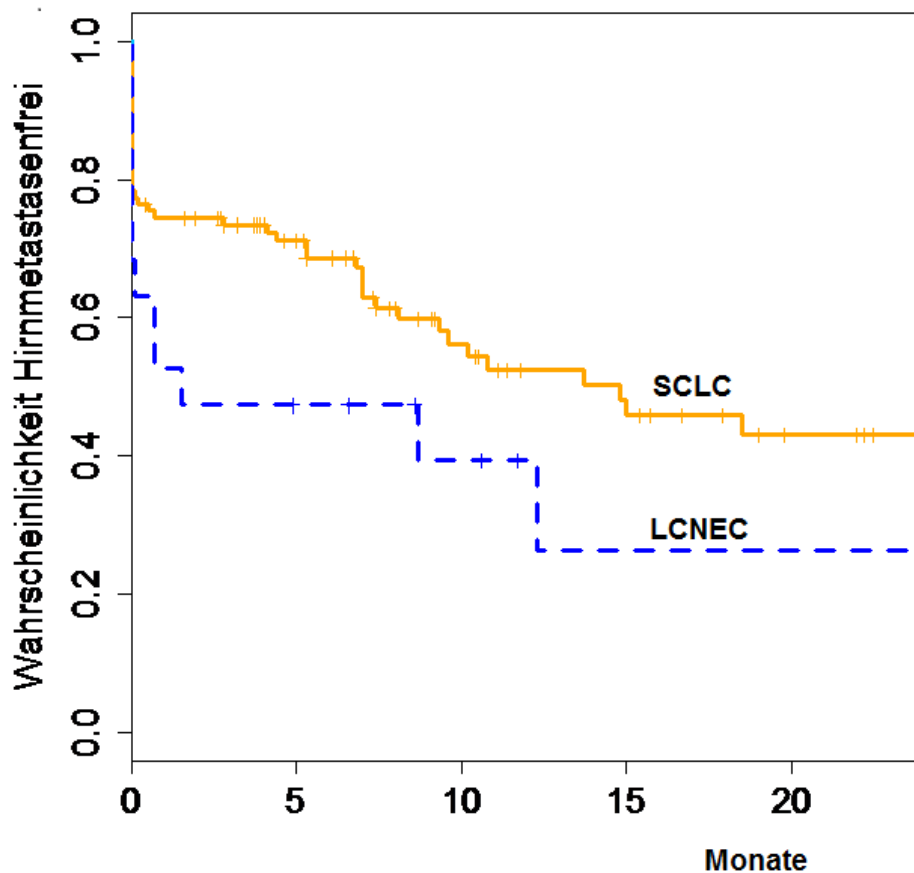
Tabelle 10 Lokalisation der Fernmetastasen bei Erstdiagnose

	SCLC n=75	LCNEC n=13	GEM n=6	TC n=1	AC n=2	N-KL n=0
Lunge	28 (37%)	3 (23%)	3 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)
Nebennieren	18 (24%)	2 (15%)	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Leber	39 (52%)	3 (23%)	3 (50%)	1 (100%)	1 (50%)	0 (0%)
Skelett	24 (32%)	3 (23%)	3 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)
Hirn	46 (61%)	12 (92%)	3 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)
maligne Ergüsse	20 (27%)	2 (15%)	1 (17%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

5.8 Hirnmetastasierung über den gesamten Zeitraum der Erkrankung

Zusätzlich zur Analyse in 3.7. wurde unter den Patienten die Zeit bis zum Auftreten einer Hirnmetastasierung berechnet (s. Abbildung 3, nur SCLC und LCNEC). Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen betrug beim SCLC 15 Monate und beim LCNEC 1,5 Monate. Vergleich man hier die beiden Tumorentitäten SCLC und LCNEC ergab sich ein statistischer Trend zum häufigeren Auftreten von Hirnmetastasen unter den LCNEC ($p=0,069$, Log-Rank-Test, siehe Abbildung 3).

Abbildung 3 Auftreten von Hirnmetastasen



5.9 Materialgewinnung für die histopathologische Diagnostik

Die meisten Biopsien bei Patienten mit neuroendokrinem Lungenkarzinom wurden bronchoskopisch gewonnen. So wurden 106 (74%) Diagnosen gestellt. Durch eine sonographisch oder computertomographisch gestützte Punktion wurde bei 16 (11%) Betroffenen Tumorgewebe entnommen. Am operativen Resektat wurden 21 (15%) Diagnosen gestellt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11 Probenart

bronchoskopische Biopsie	sonogr. oder CT-gesteuerte Punktion	Lungenresektat	Metastasenchirurgie	Unbekannt
106 (74%)	16 (11%)	7 (5%)	14 (10%)	1 (1%)

5.10. Bronchoskopische Diagnostik

Im Rahmen der Erstdiagnostik wurde die Mehrheit der Patienten bronchoskopiert und die bronchoskopischen Befunde nach ihrer Lokalisation im Tracheobronchialsystem (zentral/peripher) klassifiziert, Tabelle 12 stellt die Befunde in den einzelnen Entitäten dar.

Tabelle 12 Tumorbefund in der Bronchoskopie

	SCLC n=100	LCNEC n=19	GEM n=9	TC n=2	AC n=3	N-KL n=2
Keine Tumor- zeichen	22(22%)	11 (58%)	1 (11%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)
Segmente/ Lappen	44(44%)	5 (26%)	3 (33%)	1 (50%)	2 (66%)	1 (50%)
Haupt- /Zwischen- bronchien	29 (29%)	3 (16%)	5 (56%)	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)
Trachea	4 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Unbekannt	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Werden die Häufigkeiten hier nur in kein bzw. jedes bronchoskopische Tumorzeichen differenziert, hat die Gruppe der LCNEC mit 11 Patienten (58%) im Vergleich zur Gruppe der SCLC mit 22 Patienten (22%) einen signifikant höheren Anteil an Erkrankten ohne bronchoskopische Tumorzeichen ($p=0,002$, Chi-Quadrat-Test, siehe Tabelle 12).

5.11 Therapie

5.11.1 Erstlinienchemotherapien

Die Mehrheit der Patienten befand sich bei Erstdiagnose im fortgeschrittenen, inkurablen Tumorstadium und wurde palliativ mit einer Chemotherapie behandelt (s. Tabelle 13). Die Kombinationen aus Cisplatin und Etoposid oder Carboplatin und Etoposid war das am häufigsten benutzte Protokoll sowohl beim SCLC als auch in der Gruppe der LCNEC.

Tabelle 13 Erstlinienchemotherapie in den einzelnen Tumorentitäten

	SCLC n=103	LCNEC n=14	GEM n=9	TC n=0	AC n=2	N-KL n=1	Gesamt n=140
Cisplatin oder Carbo platin/ Etoposid	99 (96%)	13 (93%)	9 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	1 (100)	126 (90%)
Antra- zyklin	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Cisplatin + Topotecan	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cisplatin + Gem- citabin	3 (3%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (4%)
Cisplatin + Peme- trexed	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (3%)
Cisplatin + Vinorelbin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)
Vinorelbin Mono	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)

Die mediane Anzahl der Therapiezyklen betrug beim SCLC 5 Zyklen und beim LCNEC 4 Zyklen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14 Anzahl Chemotherapiezyklen

Chemotherapiezyklen	SCLC n=103	LCNEC n=14
1	7 (7%)	2 (14%)
2	6 (6%)	0 (0%)
3	3 (3%)	3 (21%)
4	13 (13%)	1 (7%)
5	6 (6%)	1 (7%)
6	68 (66%)	7 (50%)

5.11.2 Anzahl der Zweit-, Dritt- und Viertlinienchemotherapien

Einige Patienten erhielten nach ihrer Erstlinienchemotherapie noch weitere Chemotherapien (siehe Tabelle 15).

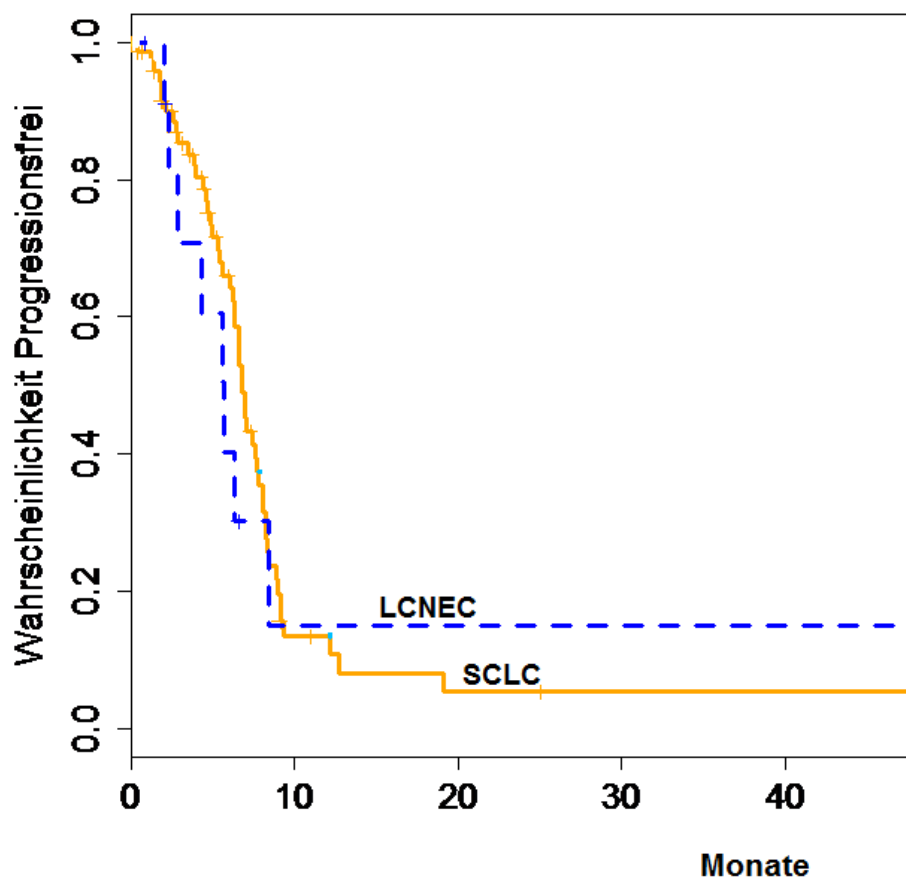
Tabelle 15 Zweit-, Dritt- und Viertlinienchemotherapie

	SCLC n=103	LCNEC n=14	GEM n=9	TC n=0	AC n=2	N-KL n=1	Gesamt n=140
Zweitlinien-chemotherapie	49 (48%)	5 (35%)	3 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	63 (45%)
Drittlinien-chemotherapie	13 (13%)	2 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (14%)
Viertlinien-chemotherapie	5 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (6%)

5.12 Tumorprogression nach Erstlinienchemotherapie

Im Stadium IIIB/IV betrug das mediane progressionsfreie Intervall bei der Entität des SCLC 6,8 Monate und beim LCNEC betrug es 5,6 Monate. Zwischen den Entitäten SCLC und LCNEC ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Log-Rank-Test, siehe Abbildung 4).

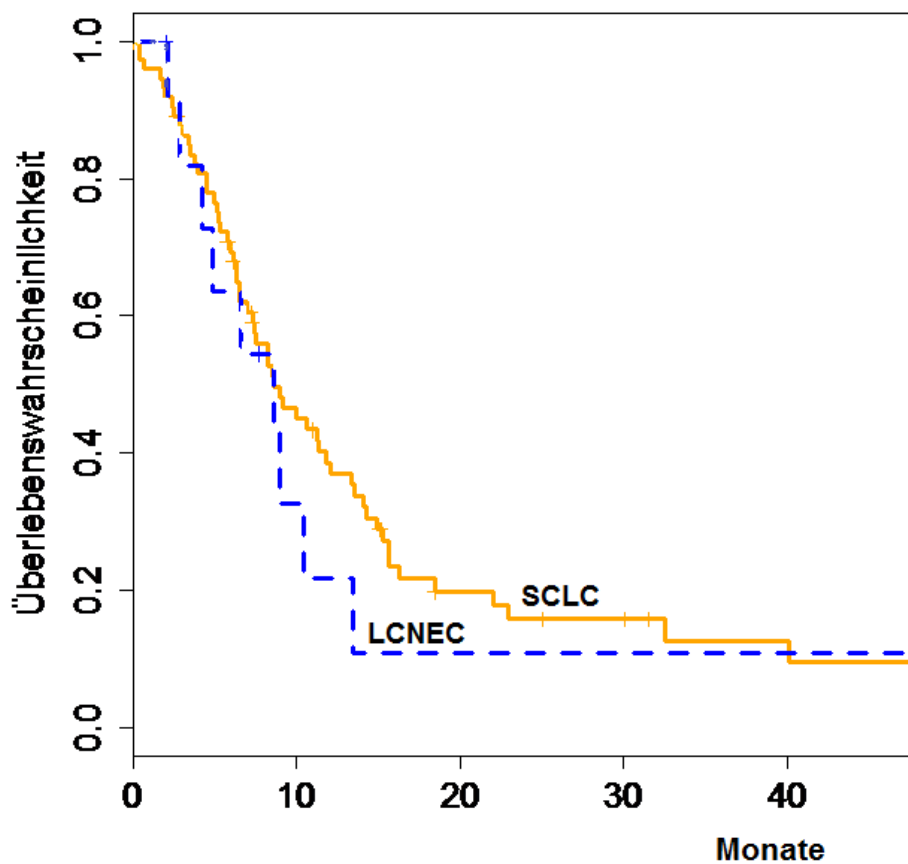
Abbildung 4 Zeit bis zur Tumorprogression



5.13 Überleben

Ausgewertet wurden die Patienten im Stadium IIIB/IV. Die Überlebensanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode ergab ein medianes Überleben von 11,8 Monaten beim SCLC und beim LCNEC 9,0 Monate. Zwischen SCLC und LCNEC waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar (Log-Rank-Test). Das 1-Jahres-Überleben lag beim SCLC bei 30% und beim LCNEC bei 25% (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5 Überleben



6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Patienten mit neuroendokrinen Lungenkarzinomen eines Therapiezentrums untersucht. Es wurden demographische Daten, klinische Eigenschaften, Therapie und Behandlungsergebnisse einer genaueren Betrachtung unterzogen.

Das LCNEC wurde erst seit einigen Jahren als eigenständige Tumorentität beschrieben. Es fehlen aufgrund der geringen Inzidenz Studiendaten zu klinischen Eigenschaften und Therapie. Da sie in ihrem aggressiven klinischen Verhalten dem SCLC gleichen, werden sie oft wie diese therapiert. Daher sollte die Frage beantwortet werden, ob eine Behandlung der Patienten mit LCNEC nach dem Standard des SCLC gerechtfertigt ist.

Es konnte gezeigt werden, dass das LCNEC ähnliche demographische und klinische Eigenschaften wie das SCLC besitzt. Weiterhin war beim LCNEC die Wahrscheinlichkeit einer frühen Hirnmetastasierung tendenziell höher. Die Auswertung des Gesamtüberlebens zeigte keine signifikanten Unterschiede.

6.1 Limitationen der Arbeit

Limitationen der vorliegenden Arbeit sind die geringen Fallzahlen und das retrospektive Studiendesign. Die Aussagekraft einer retrospektiven Studie ist beschränkt. Eine möglichst richtige und vollständige Dokumentation der Daten ist Voraussetzung für eine retrospektive Studie. In der vorliegenden Arbeit war die Dokumentation weitestgehend vollständig. Es wurden möglichst alle Daten aus Originalbefunden (histologische, radiologische Befunde, Obduktionsberichte) entnommen, um Fehler bei der Datensammlung zu vermeiden. Es verbleiben aber letztendlich Fehlerquellen durch eine ungenaue oder inkorrekte Dokumentation.

Die vorliegende Untersuchung wurde weiterhin durch die geringen Fallzahlen aufgrund der geringen Inzidenz des LCNEC (n=19) limitiert. Dies ist für Subgruppenanalysen und die komplexere statistische Auswertungen eine weitere Limitation der vorliegenden Untersuchung. Des Weiteren war das heterogene Vorgehen bei der Therapieeinleitung und Therapie limitierend für die vorliegende Untersuchung. Die daraus resultierende Heterogenität der Patientengruppen erschwert den Vergleich unter den Gruppen.

6.2 Häufigkeit und demographische Daten

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich 107 (66%) Patienten mit einem SCLC. In 19 (12%) Fällen wurde ein LCNEC festgestellt.

Das mediane Erkrankungsalter betrug beim LCNEC 59 Jahre sowie beim SCLC 63 Jahre. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Erkrankungsalter zwischen den beiden Tumorentitäten.

In der aktuellen Literatur schwanken die Fallzahlen bei Untersuchungen des LCNEC unter Berücksichtigung der aktuellen WHO-Klassifikation zwischen 14 und 144 Patienten (siehe Tabelle 21). Ein größerer Anteil an Patienten mit einem LCNEC fand sich in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2006. Hier untersuchten Asamura et al. insgesamt 318 Patienten mit neuroendokrinen Lungentumoren, worunter sich 113 (31,0%) SCLC, 141 (38,6%) LCNEC und 33 (9,0%) LCC ergaben.¹²

Das mediane Erkrankungsalter des LCNEC wird in der Literatur unterschiedlich angegeben und schwankt zwischen 60-67 Jahren. In einer retrospektiven Untersuchung von 144 Patienten mit LCNEC aus dem Jahr 2006 lag das mediane Erkrankungsalter für Patienten mit LCNEC bei 63 Jahren.²² Die Gruppe um Asamura et al. betrachtete retrospektiv insgesamt 144 Patienten mit LCNEC. Hier betrug das mediane Erkrankungsalter des LCNEC 66 Jahre und des SCLC 67 Jahren.¹² In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2011 lag das mediane Erkrankungsalter des LCNEC bei 64 Jahren.⁴⁷ Shimada et al. veröffentlichten im Jahr 2012 eine retrospektiven Studie mit einem medianen Erkrankungsalter für das LCNEC von 67 Jahren und des SCLC von 68 Jahren.⁴⁹

Es lässt sich in der vorliegenden Untersuchung tendenziell ein früheres medianes Erkrankungsalter beim LCNEC und SCLC im Vergleich zur aktuellen Literatur erkennen.

Tabelle 16 Fallzahlen des LCNEC in der Literatur seit 1999

Referenz	Jahr	Fallzahl	Datenerfassung	Stadium
Garcia-Yuste et al. ²⁴	2000	22	Retrospektiv	I-IV
Iyoda et al. ¹⁹	2001	73	Retrospektiv	I-IV
Takei et al. ¹⁶	2002	87	Retrospektiv	I-IV
Zacharias et al. ²⁶	2003	21	Retrospektiv	I-IV
Parci et al. ²⁰	2004	48	Retrospektiv	I-IV
Asamura et al. ¹²	2006	141	Retrospektiv	I-IV
Veronesi et al. ⁴⁴	2006	144	Retrospektiv	I-IV
Saji et al. ⁴⁶	2009	45	Retrospektiv	I-IV
Igawa et al. ⁵⁰	2009	14	Retrospektiv	I-IV
Sarkaria et al. ⁴⁷	2011	100	Retrospektiv	I-IV
Sun et al. ³⁰	2012	45	Retrospektiv	fortgeschritten
Sun et al. ⁶⁴	2014	30	Retrospektiv	I-IV
Rieber et al. ⁶⁵	2015	70	Retrospektiv	I-IV
Derks et al. ⁵²	2017	128	Retrospektiv	IV

6.3 Geschlechterverteilung und Rauchkonsum

Die Mehrheit der an einem LCNEC und SCLC Erkrankten in der vorliegenden Arbeit waren Männer. Auch besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Subgruppen.

Wenn man das Rauchverhalten in der vorliegenden Arbeit betrachtet, haben erwartungsgemäß die überwiegende Anzahl der Erkrankten in den Tumorentitäten des SCLC und LCNEC gemäß dem anerkannten ätiologischen Zusammenhang eine positive Raucheranamnese. Es fanden sich kaum Niemalsraucher. Auch war der Anteil an Patienten mit mehr als 50 Packungsjahren in der Tumorentität des LCNEC außerordentlich hoch.

In der Untersuchung von Asamura et al. lag der Anteil von Rauchern und ehemaligen Rauchern beim LCNEC bei 98,6% und beim SCLC bei 93,8%. Eine positive Raucheranamnese wies in der Arbeit der Gruppe um Veronesi et al. 94% der LCNEC

Erkrankten auf. Shimada et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2012 bei 100% der LCNEC und 96% der SCLC Erkrankten eine positive Raucheranamnese nachweisen.⁴⁹ Travis et al. konnten aufzeigen, dass der Anteil von schweren Rauchern mit über 50 Packungsjahren an Patienten mit einem LCNEC außerordentlich hoch ist.⁸ Inderpal et al. konnte in einer retrospektiven Untersuchung aus dem Jahr 2011 ebenfalls einen überwiegenden Anteil an schweren Rauchern in der Tumorentität des LCNEC nachweisen. Von 100 Erkrankten besaßen 98% eine positive Raucheranamnese mit durchschnittlich 53,5 gerauchten Packungsjahren.⁴⁷

Wenn man sich die Geschlechterverteilung in der Literatur betrachtet, überwiegt der Anteil an erkrankten Männern in der Tumorentität des LCNEC, SCLC und LCC. Es fanden in der Veröffentlichung aus der Arbeitsgruppe um Veronesi et al. 81 % (117) an einem LCNEC erkrankte Männer. Auch Asamura et al. konnten überwiegenden Anteil an erkrankten Männern nachweisen. Hier waren in der Tumorentität des LCNEC 89,4% und in der Tumorentität des SCLC 79,7% der Erkrankten männlich.¹² Der überwiegende Anteil an erkrankten Männern zeigt sich auch in der Veröffentlichung der Gruppe um Shimada et al.. Es fanden sich in der Tumorentität des SCLC 82% und in der Tumorentität des LCNEC 88% erkrankte Männer.⁴⁹

Die Analyse der aktuellen Literatur lässt bezüglich der Geschlechterverteilung und des Rauchkonsums keine abweichenden Untersuchungsergebnisse im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung erkennen.

6.4 Tumorstadium

Die Erstdiagnose in den Tumorentitäten des SCLC und des LCNEC wurde am häufigsten in fortgeschrittenen Tumorstadien gestellt. Signifikante Unterschiede im Stadium bei Erstdiagnose konnten zwischen den Tumorentitäten des SCLC und LCNEC nicht gezeigt werden.

In zwei großen operativen Serien wurde die Diagnose des LCNEC und des SCLC überwiegend im Stadium I-II gestellt wird. Asamura et al. konnte bei 85 (60,3%) der 141 Patienten mit einem LCNEC ein Stadium I oder II bei Erstdiagnose nachweisen. Bei 76 (67,3%) der 113 an einem SCLC Erkrankten wurde die Diagnose im Stadium I oder II gestellt.¹² Auch Veronesi et al. konnten zeigen, dass bei 144 operierten LCNEC-

Patienten die Diagnose häufig in frühen Stadien (Stadium I mit 73 (50%) Patienten und Stadium II mit 29 Patienten (20%)) gestellt wurde.⁴⁴

Es zeigt sich im Gegensatz dazu in nicht operativen Serien die Diagnosestellung des LCNEC vornehmlich in fortgeschrittenen Stadien.

In der Veröffentlichung von Shimada et al. sind Patienten untersucht worden, die eine Chemotherapie oder Radiochemotherapie als initiale Behandlung erhalten haben. Die Diagnose wurde vornehmlich im Stadium IIIb und IV gestellt. Es befanden sich bei Diagnosestellung 20 (80%) Patienten mit einem LCNEC und 129 Patienten mit einem SCLC (77%) im Stadium IIIB/IV.⁴⁹ In der Untersuchung von Faggianno et al. wurden alle der 41 (100%) untersuchten Patienten mit einem LCNEC im Stadium IV diagnostiziert.²⁹

Auch die Mehrheit der SCLC Patienten präsentiert sich in nicht rein operativen Serien bei Diagnosestellung im fortgeschrittenen Stadium. Govindan et al. veröffentlichten Daten aus dem Jahr 2002, die zeigen, dass 56,6% der Patienten mit SCLC bei Erstdiagnose im Stadium IIIB/IV waren.⁶⁶ Die Gruppe um Khakwani et al. wertete Daten von 18513 Patienten mit SCLC aus. Sie konnten zeigen, dass 53,3% der Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IIIB/IV waren.⁶⁷

Die Daten der operativen Serien lassen sich nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung vergleichen, da es sich nicht um eine rein operative Serie handelt. Wohingegen die Daten aus nicht rein operativen Serien im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung stehen.

6.5 Metastasierung

6.5.1 Organmetastasen bei Erstdiagnose

In der vorliegenden Untersuchung lagen bei Erstdiagnose beim SCLC und beim LCNEC häufig Organmetastasen vor. Auffallend in der vorliegenden Arbeit ist das signifikant ($p < 0,044$, Chi-Quadrat-Test) häufigere Vorkommen von Hirnmetastasen im fortgeschrittenen Tumorstadium bei Erstdiagnose in der Gruppe des LCNEC im Vergleich zum SCLC.

Wenn die Hirnmetastasen nicht in der Betrachtung mit einbezogen werden, sind keine signifikanten Unterschiede im Auftreten weiterer Organmetastasen bei Erstdiagnose zwischen den Tumormanifestationen des LCNEC und SCLC zu erkennen.

Das Potential zur frühzeitigen Metastasierung des LCNEC spiegelt sich auch in einer retrospektiven Untersuchung aus dem Jahr 2007 wider. Bereits bei Diagnosestellung wiesen 31 (76%) der 41 Patienten mit einem LCNEC Fernmetastasen auf. Die betroffenen Organe waren Leber (28 Patienten), Knochen (12 Patienten), Lunge (acht Patienten), Gehirn (fünf Patienten), Nebennieren (drei Patienten), Hypophyse (zwei Patienten) und Haut (zwei Patienten).²⁹ Die Gruppe um Jung et al. konnte ebenfalls die frühzeitige Metastasierung des LCNEC als Zeichen des aggressiven biologischen Verhaltens aufzeigen. Bei elf Patienten mit einem LCNEC fanden sich einer retrospektiven Untersuchung ebenfalls Organmetastasen in der Leber (n=2), im Gehirn (n=2), in der Nebenniere (n=1) und im Skelett (n=1).⁶⁸

Die Datenlage zur Metastasierung ist insgesamt als spärlich und nicht repräsentativ zur bewerten. Die Daten kongruieren jedoch mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung.

6.5.2 Hirnmetastasierung über den gesamten Zeitraum der Erkrankung

Es zeigte sich beim LCNEC eine tendenziell höhere Wahrscheinlichkeit einer frühen Hirnmetastasierung. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen betrug beim LCNEC 1,5 Monate im Vergleich zum SCLC mit 15 Monaten (Log-Rank-Test $p=0,069$).

In der retrospektiven Analyse von 45 Patienten mit einem LCNEC konnten Sun et al. ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit die Tendenz zur frühzeitigen Hirnmetastasierung aufzeigen. Dort entwickelten 16 (36%) Patienten Hirnmetastasen. Hiervon zeigten zehn Patienten bereits Hirnmetastasen vor Beginn der Erstlinienchemotherapie sowie sechs Patienten währenddessen oder danach.³⁰ In der retrospektiven Untersuchung aus dem Jahr 2015 von Rieber et al. wurde hingegen die Tendenz zu einer späteren Hirnmetastasierung nachgewiesen. Es entwickelten sieben von 70 Patienten (25%) Hirnmetastasen innerhalb von 23, 4 Monaten.⁶⁵

Es sind im Vergleich hierzu beim SCLC Hirnmetastasen in 15-20% der Fälle bereits bei Erstdiagnose vorhanden. Annähernd 80% der Patienten entwickelten Hirnmetastasen in

den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung ohne die Durchführung einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung.⁶⁹ Auch Slotman et al. konnte ein frühzeitige Hirnmetastasierung des SCLC nachweisen. Es entwickelten 32% der Patienten in der Tumorentität des SCLC Hirnmetastasen innerhalb der ersten sechs Monate sowie 40,4% innerhalb der ersten zwölf Monate. Wenn diese Patienten eine prophylaktische GHB erhielten, sank der Anteil von Patienten mit Hirnmetastasen auf 4,4% in den ersten sechs Monaten sowie auf 14,6% in den ersten zwölf Monaten.⁷⁰

Beide Studien lassen auch für das SCLC eine Tendenz zur frühzeitigen Hirnmetastasierung erkennen. Weitere Studien mit deutlich größeren Fallzahlen sind notwendig, um die Annahme zu unterstützen, dass das LCNEC schneller und öfter Hirnmetastasen im Vergleich zum SCLC entwickelt.

Weiterhin wäre zu untersuchen, ob Patienten mit einem LCNEC von einer prophylaktischen GHB möglicherweise ähnlich profitieren würden wie Patienten mit einem SCLC. In einer aktuellen retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2017 zeigte sich ein ähnliches klinisches Ansprechen (64,2% versus 59,1%) und ein ähnliches Gesamtüberleben (10,4 versus 10,9 Monate) von LCNEC gegenüber SCLC auf eine prophylaktische GHB in Kombination mit einer Cisplatin/Etoposid Chemotherapie. Es wurden 28 Patienten mit LCNEC im Stadium III-IV mit 44 SCLC im extensive disease verglichen.⁷¹

6.6 Diagnostik

Alle 19 Patienten mit einem LCNEC in dieser Untersuchung wurden bronchoskopiert. Es zeigten sich bei elf (58%) Patienten keine Tumorzeichen in der durchgeführten Bronchoskopie. Dies waren signifikant mehr Erkrankte ohne Tumorzeichen in der Bronchoskopie ($p=0,045$, Chi-Quadrat-Test) als beim SCLC.

Auch in einer aktuellen Untersuchung aus dem Jahre 2012 konnte bei 31 (49,2%) der Patienten mit einem LCNEC kein Tumor in der durchgeführten Bronchoskopie gesehen werden.⁴⁸ Mazières et.al. veröffentlichten 2002 eine Arbeit, in welcher gezeigt wurde, dass von 18 LCNEC-Erkrankten 15 (83%) einen peripher gelegenen Tumor besaßen und dadurch in der durchgeführten Bronchoskopie kein Tumor nachgewiesen werden konnte. In drei Fällen konnte hier präoperativ die histologische Diagnose des LCNEC gestellt werden.⁷² Auch Paci et al. wiesen in einer retrospektiven Arbeit aus dem Jahr

2004 darauf hin, dass eine präoperative Diagnose eines LCNEC bei keinem der 48 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten gestellt werden konnte. Die Ergebnisse wurden mit der Tatsache begründet, dass die Durchführung einer transbronchialen Biopsie der peripheren Tumoren und die histopathologische Bearbeitung der oftmals kleinen Gewebeproben schwierig sind.²⁰

Eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2012 lässt eine gegenteilige Tendenz erkennen. In der retrospektiven Arbeit wurde von insgesamt 21 operierten Patienten mit einem LCNEC bei sieben per perkutaner Lungenpunktion, bei fünf per bronchoskopischer Biopsie, bei zweien per endobronchialer sonographisch gestützter Feinnadelaspiration und bei je einem mittels perkutaner Feinnadelaspiration und durch Exstirpation eines Lymphknotens präoperativ die histologische Diagnose gestellt. Hier konnte in 81% der Fälle präoperativ anhand des gewonnenen Materials und in 94% mit Hilfe von immunhistochemischen Verfahren die Diagnose eines LCNEC gestellt werden.³⁰ Die Ergebnisse spiegeln sich in einer aktuellen retrospektiven Arbeit aus dem Jahr 2011 wider. Hier konnte lediglich bei 38 (38%) Erkrankten präoperativ keine Diagnose gestellt werden. In den 62 (62%) weiteren Fällen konnte bereits präoperativ die histologische Diagnose gesichert werden. Bei 21 (21%) Patienten wurden die Biopsien mit Hilfe der Bronchoskopie und bei 36 (36%) Patienten mit Hilfe der transthorakalen Feinnadelaspiration durchgeführt.⁴⁷

Die Ergebnisse in der Literatur bezüglich der bronchoskopischen Diagnostik des LCNEC sind widersprüchlich. Sowohl in der vorliegenden Untersuchung als auch in der der Literatur stellt sich die Probengewinnung mittels Bronchoskopie bedingt durch die periphere Lage des LCNEC als tendenziell schwierig dar. Um eine schnellere und sichere präoperative Diagnosestellung des LCNEC zu ermöglichen sind die verbesserten Bronchoskopietechniken und größere Erfahrung in der histopathologischen Aufarbeitung der Proben ausschlaggebend.

6.7 Therapie und Überleben

In der vorliegenden Arbeit ist der Anteil der operierten Patienten mit einem LCNEC gering. Ähnlich verhielt es sich in der Tumorentität des SCLC. Der überwiegende Anteil der Patienten wurde in den Tumorentitäten des LCNEC und SCLC mit einer Chemotherapie oder einer Radiochemotherapie behandelt. Als Erstlinienchemotherapie

kamen beim LCNEC folgende Substanzen zum Einsatz: Cisplatin/Carboplatin oder Etoposid oder Gemcitabin. Von den 17 Patienten mit einem LCNEC, welche in der vorliegenden Untersuchung mit einem ersten Zyklus Chemotherapie behandelt wurden, erhielt ein kleiner Anteil von 29% (n=5) der Patienten eine Zweitlinienchemotherapie, wohingegen mehr Patienten mit einem SCLC, nämlich 48% (n=49), mit einer Zweitlinienchemotherapie behandelt wurden. Die Drittlinienchemotherapie betrachtet, ergeben sich zwischen den beiden Tumorentitäten keine Unterschiede. Je 13 % (n=13) bzw. 12 % (n=2) wurden mit einer Drittlinienchemotherapie behandelt.

In der vorliegenden Arbeit waren keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen den Tumorentitäten des SCLC und LCNEC im inoperablen Stadium zu erkennen. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag beim LCNEC bei 25% und beim SCLC bei 29,7%. Das mediane Überleben im inoperablen Stadium betrug für das LCNEC 6,6 Monate und für das SCLC 8,7 Monate.

Wenn alle Tumorstadien betrachtet werden, betrug die 1-Jahres-Überlebensrate beim LCNEC 31,5% und beim SCLC 38,3%. Die medianen Überlebenszeiten für alle Stadien betragen in der vorliegenden Arbeit für das LCNEC 9,3 Monate und für das SCLC 11,4 Monate. Auch wenn alle Tumorstadien in die Betrachtung mit einbezogen werden, konnten keine signifikanten Unterschiede im Überleben von Patienten mit einem LCNEC und einem SCLC festgestellt werden.

In den ersten Veröffentlichungen über die Therapie und Prognose des LCNEC bestand zunächst die Annahme, dass das LCNEC nicht mit einer Chemotherapie therapierbar ist.⁸ Darin ist auch die Klassifikation des LCNEC als Subtyp des LCC mitbegründet.⁹ Auch nach erfolgreicher Operation in frühen Stadien kam es oft zu einem Rezidiv beim LCNEC.^{20 45} Somit stellt die alleinige Operation keine suffiziente Therapieoption für Patienten mit einem LCNEC in früheren Stadien dar. Dresel et al. gehörten mit zu den ersten Untersuchern, welche die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie gegebenenfalls in Kombination mit einer Bestrahlung zeigen konnten.⁷³ Ein Problem stellt aber die Einordnung der Tumorentitäten dar, da die Studie vor der revidierten Klassifikation der WHO veröffentlicht wurde. 2009 konnten auch Saji et al. einen Überlebensvorteil für Patienten mit LCNEC aufzeigen, die mit einer Kombination aus Operation und einer adjuvanten Chemotherapie therapiert wurden. Es fand sich hier eine 5-Jahres-Überlebensrate von 87,5% bei Patienten (n=23) mit Operation und adjuvanter Chemotherapie gegenüber 55,8% in der Patientengruppe (n=22) mit alleiniger Operation.⁴⁶

Rossi et al. konnten 2005 für das LCNEC zeigen, dass die Prognose in frühen Stadien besser ist, wenn die Patienten mit einer Chemotherapie anhand der Therapieempfehlung des SCLC (Cisplatin/Gemcitabine, Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Vinorelbine) anstatt des NSCLC behandelt werden. Es zeigte sich eine mediane Überlebenszeit von 42 Monaten bei der Therapieempfehlung für das SCLC (n=13) gegenüber elf Monaten bei der Therapieempfehlung für das NSCLC (n=15) ($p < 0,0001$). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Prognose im metastasierten Stadium ebenfalls besser ist, wenn die Patienten mit einer Chemotherapie anhand der Empfehlungen des SCLC therapiert werden. Die mediane Überlebenszeit betrug 51 Monate für die Chemotherapie anhand der Empfehlung für das SCLC (n=12) gegenüber 21 Monaten für die NSCLC-Empfehlungen (n=15) ($p < 0,0001$).⁷⁴

Auch Veronsi et al. wiesen darauf hin, dass Patienten mit einem LCNEC im Stadium I, von einer prä- oder postoperativen Chemotherapie profitieren.⁴⁴ 2011 zeigten Inderpal et al. eine hohe Ansprechrate des LCNEC auf cisplatinhaltige neoadjuvante Chemotherapien.⁴⁷

Diese Ergebnisse wurden in einer aktuellen retrospektiven Untersuchung aus dem Jahr 2012 bestätigt. Hier erhielten elf Patienten mit einem LCNEC eine SCLC basierende Chemotherapie mit Etoposid/Cisplatin und Etoposid/Carboplatin sowie 34 Patienten eine NSCLC basierende Chemotherapie mit Etoposid/Carboplatin, Gemcitabine/Cisplatin und Gemcitabin/Cisplatin. Die Ansprechrate in der Gruppe mit der SCLC basierenden Chemotherapie war mit 73% höher als bei der Gruppe mit der auf dem NSCLC basierenden Chemotherapie mit 50%, ohne dass der Unterschied statistisch signifikant war.³⁰ Derks et al. konnte dem gegenüber die Effektivität einer NSCLC basierenden Chemotherapie bei LCNEC in einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2017 nachweisen. Das Gesamtüberleben war im Stadium IV bei NSCLC basierter Chemotherapie gegenüber bei SCLC basierter Chemotherapie signifikant länger mit 8,5 Monaten versus 5,9 Monaten.⁵²

Die Gruppe um Igawa et al. verglich in ihrer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2009 die Effektivität einer cisplatinhaltigen Chemotherapie zwischen den Tumorentitäten des LCNEC und SCLC. Bezüglich der klinischen Effektivität konnten hier keine Unterschiede aufgezeigt werden.⁵⁰

Dies wurde auch in einer japanischen retrospektiven Arbeit aus dem Jahr 2011 unterstrichen. Hier konnte eine ähnliche Ansprechrate auf eine cisplatinhaltige Chemotherapie von 18 Patienten mit einem LCNEC (61%) verglichen mit 101 Patienten

mit einem SCLC (63%) gezeigt werden. Dahingegen stellen sich die Ansprechraten auf eine Zweitlinienchemotherapie in den beiden Tumorentitäten mit 17% für das LCNEC und 45% für das SCLC unterschiedlich dar.⁴⁹ Diese retrospektive Studie aus Japan ist bisher die einzige Untersuchung, die die Effektivität einer Zweitlinienchemotherapie überprüfte.

Die Immuntherapie kommt auch in der Behandlung von Lungentumoren eine größer werdende Bedeutung zu. Die Wirksamkeit von Nivolumab allein oder in Kombination konnte bereits in Studien nachgewiesen werden.⁵³ Der Einsatz von Antikörpern des PD-L1 Signalweges im Rahmen der Behandlung von LCNEC erfolgt derzeit im Rahmen individueller Heilversuche. Unter Nivolumab konnte im Einzelfall eine Wirksamkeit belegt werden.⁷⁵

Die Behandlung des LCNEC unterliegt keinem festen Schema und keiner Leitlinie, sie beruht vielmehr auf dem Vorgehen in den jeweiligen Tumorzentren. Oftmals bauen Therapieentscheidungen nur auf einem minimalen Konsens auf. Sinnbildlich hierfür ist die Tatsache, dass bisher wenige Phase-II-Studien und keine Phase-III-Studie zur Behandlung des LCNEC existieren. 2006 veröffentlichte die Gruppe um Iyoda eine prospektive Studie, welche die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie beim LCNEC untersuchte. Die Gruppe mit einer adjuvanten Chemotherapie wies mit 88,9% eine signifikant längere 5-Jahres-Überlebensrate auf als die Kontrollgruppe mit 47,4%. Die Daten der Kontrollgruppe setzten sich aus retrospektiven Ergebnissen zusammen, was eine Limitation der Arbeit darstellt.⁴⁵

Viele vorausgegangene Studien unterstreichen die besondere biologische Aggressivität des LCNEC mit medianen Überlebensraten von unter einem Jahr. Sun et al. beschrieben in ihrer Studie eine mediane Überlebenszeit von 11,1 Monaten für die 45 Patienten mit einem LCNEC im fortgeschrittenen Stadium.³⁰ Eine längere mediane Überlebenszeit im Stadium II-IV konnte die Gruppe um Faggiano et al. mit 31 Monate in einer retrospektiven Arbeit aufzeigen.²⁹

In einer Untersuchung aus dem Jahr 2005 lag die mediane Überlebenszeit lediglich bei 239 Tagen.²¹ Die 5-Jahres-Überlebensrate des LCNEC bewegt sich selbst im Stadium I je nach Studie zwischen 13% und 57%.^{7 8 20 37 74} In einer retrospektiven Studie mit der größten Fallzahl von 144 Patienten mit einem LCNEC wurden in den einzelnen Stadien die 5-Jahres-Überlebensrate wie folgt angegeben: für Stadium I mit 52%, für Stadium II mit 59% und für Stadium III mit 20%. Für alle Stadien lag die 5-Jahres-Überlebensrate dann bei 42,5%.⁴⁴

Inderpal et al. konnten für die fortgeschrittenen Tumorstadien III/IV eine niedrige 5-Jahres-Überlebensrate von 24% feststellen. Für die Stadien I/II lag sie bei 58%.⁴⁷ Ein Vergleich der 5-Jahres-Überlebensrate in den Tumorentitäten des LCNEC (n=11) und des NSCLC (n=324) führten Iyoda et al. 2006 durch. Es zeigte sich eine signifikant schlechtere Prognose im Stadium I für Patienten mit einem LCNEC mit 54,5% im Vergleich zum NSCLC mit 89,3%. Dies konnte durch Saji et al. 2009 in einer retrospektiven Studie bestätigt werden. Patienten mit einem LCNEC (n=27) besaßen im Vergleich zum NSCLC (n=774) eine deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate (65,4% versus 84,5%).⁴⁶

Im fortgeschrittenen Stadium IV lag die 1-Jahres-Überlebensrate in einer retrospektiven Studie von 2011 für die Tumorentitäten des SCLC (n=80) bei 49% und des LCNEC (n=13) bei 34% und war somit ohne signifikante Unterschiede.⁴⁹ Bereits 2009 konnten ähnliche Überlebenszeiten vom LCNEC (n=14) und SCLC (n=77) in einer ebenfalls retrospektiven Arbeit aus Japan gesehen werden. Für die Tumorentität des LCNEC zeigte sich hier eine mediane Überlebenszeit von 12,3 Monaten im Vergleich zum SCLC mit 10 Monaten. Auch die 1-Jahres-Überlebensrate war mit 48% für das LCNEC und 34% für das SCLC ohne signifikante Unterschiede.⁵⁰

Andere Resultate veröffentlichte Paci et al. 2004. Die 1-Jahres-Überlebensrate war hier größer und lag beim LCNEC bei 60,4% gegenüber dem SCLC mit 68,1%.²⁰ Demgegenüber beschrieben Isaka et al. eine signifikant längere Überlebensrate des LCNEC (n=8) im Vergleich zum SCLC (n=15).⁷⁶ Ebenfalls eine höhere 1-Jahres-Überlebensrate zeigte sich mit 73% in der retrospektiven Studie aus dem Jahr 2012.⁴⁸ Es waren in diese Studie insgesamt 63 Patienten mit einem LCNEC eingeschlossen.

Eine niedrigere 1-Jahres-Überlebensrate für die Tumorentität des LCNEC präsentierten wiederum Yamazaki et al. 2005 mit 35%. Weiterhin lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 103 Tagen.²¹ Die Studiendaten lassen sich aufgrund der Heterogenität der Gruppen und Stadien und der kleinen Fallzahlen schwer vergleichen.

Im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung zeigen sich zusammenfassend betrachtet ähnliche Überlebenszeiten- und -raten. Die überwiegende Anzahl der Studien im Bezug auf die Therapie des LCNEC zeigt ein Ansprechen auf die Therapieempfehlungen des SCLC. Aber diese wenigen Studien mit geringen Fallzahlen und überwiegend retrospektivem Studiendesign können nur eine Orientierung in der Therapie des LCNEC bieten.

Das LCNEC und das SCLC teilen auch in der vorliegenden Arbeit viele demographische und klinische Charakteristika. Demgegenüber konnten in dieser Arbeit auch unterschiedliche Eigenschaften aufgezeigt werden. LCNEC stellen eine seltene Tumorentität dar. Es zeigt insgesamt in den klinischen Eigenschaften sich eine größere Nähe zum SCLC als zum LCC. Es bleibt zu hoffen, dass die aktuelle Klassifikation der WHO mit Einordnung des LCNEC als eigenständige Tumorentität zu besseren Ergebnissen und Vergleichbarkeit von zukünftigen Studien führt. Hieraus wird eine bessere Diagnostik und Therapie resultieren, welches letztendlich zu einer besseren Versorgung von Patienten mit einem LCNEC führen wird. Zur Festlegung von Therapieempfehlungen und Leitlinien wären randomisierte und prospektive Studien wünschenswert und notwendig. Sie sind aber aufgrund der geringen Inzidenz schwer realisierbar. Die adäquate Therapie neuroendokriner Lungenkarzinome, vor allem des LCNEC, bleibt somit eine schwierige Aufgabe im klinischen Alltag.

6.8 Zusammenfassung

Es wurde untersucht, inwieweit sich klinische und demographische Eigenschaften sowie Therapieansprechen und Prognose des LCNEC und des SCLC unterscheiden und ob eine Behandlung der Patienten mit LCNEC nach dem Standard des SCLC gerechtfertigt ist.

Die demographischen Eigenschaften unterschieden sich zwischen den Tumorentitäten nicht signifikant.

Auffallend in der vorliegenden Arbeit ist das signifikant häufigere Vorkommen von Hirnmetastasen im fortgeschrittenen Tumorstadium bei Erstdiagnose in der Gruppe des LCNEC im Vergleich zum SCLC.

Es konnte auch gezeigt werden, dass beim LCNEC eine tendenziell höhere Wahrscheinlichkeit einer frühen Hirnmetastasierung vorhanden ist.

In der vorliegenden Arbeit waren keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen den Tumorentitäten des SCLC und des LCNEC zu erkennen. Die erhobenen Daten zeigen, dass LCNEC ähnliche demographische und klinische Eigenschaften besitzen wie SCLC. Zur Festlegung von Therapieempfehlungen und Leitlinien fehlen randomisierte und prospektive Studien.

7 Literatur

- ¹ Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 7. Ausgabe, 2010
- ² Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland. Wiesbaden:2011http://www.destatis.de/DE/Publikation/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400117004.pdf?_blob=publicationFile Stand: 2012
- ³ Jones MH, Virtanen C, Honjoh Miyoshi T, Satoh J, Okumra S, Nakagawa K, Nomura H, Ishikawa Y. Two prognostically significant subtypes of high-grade lung neuroendocrine tumors independent of small- cell and large- cell neuroendocrine carcinomas identified by gene expressions profiles. *Lancet* 2004; 363:775-781
- ⁴ Thomas CF, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids. Outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* 2001;119:1143-115
- ⁵ Manual Tumore der Lunge und des Mediastinum Teil 2 2009 8. Auflage Zuckschwerdt Verlag S. 160
- ⁶ Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64:413-421
- ⁷ Hammond ME, Sause WT. Large cell neuroendocrine tumors of the lung. Clinical significance and histopathologic definition. *Cancer* 1985;56(7):1624-1629
- ⁸ Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nieman L, Chrousos G, Pass H, Doppman J. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:529-553
- ⁹ Travis W.D., Brambilla E., Müller-Hermelink H.K., Harris C.C. (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon 2004
- ¹⁰ Brambilla E, Travis WD, Colby, TV, Corrin B, Shimosatos Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18:1059–1068
- ¹¹ Travis WD. Lung tumors with neuroendocrine differentiation. *Eur J Cancer* 2009;45:251-266
- ¹² Asamura H, Kameyo T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, Yokose T, Jiang SX, Inoue T, Nakagawa K, Tajiman K, Nagei K. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006;24:70–6
- ¹³ Travis WD, Brambilla E, Burke AP. WHO classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. . IARC Press: Lyon 2015

-
- ¹⁴ Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Bofetta P, Brennan P, Darby SC, Forastiere F, Fortes C, Gaborieau V, Gerken M, Gonzales CA, Jöckel KH, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Pohlabein H, Rösch F, Whitley E, Wichmann HE, Zambon P. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of intercountry heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91: 876–887
- ¹⁵ Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315:980–988
- ¹⁶ Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, Yamada T, Tsuchiya R, Matsuno Y. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:285–92
- ¹⁷ Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, Spitznagel EI, Piccirillo J. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results database. *J Clin Oncol* 2006; 24:4539-4544
- ¹⁸ Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, Kramer MR. Pulmonary Carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel an review 640 cases from literature. *Chest* 2001; 119:1647-1651
- ¹⁹ Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, Nakatani Y, Fujisawa T. Prognostic impact of large cell neuroendocrine histology in patients with pathologic stage Ia pulmonary non-small cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:312-315
- ²⁰ Paci M, Cavazza A, Annessi V, Putrino I, Ferrari G, De Franco S, Sgarbi G. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a 10 year clinicopathologic retrospective study. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1163-1167
- ²¹ Yamazaki S, Sekine I, Matsuno Y, Takei H, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Asamura H, Tsuchiya R, Saijo N. Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung cancer* 2005;49:217-223
- ²² Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, Terzi A, Cardillo G, Filosso P, Rea F, Facciolo F, Pelosi G, Gandini S, Calabro F, Casali C, Marulli G, Spaggiari L. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer* 2006;53:111-115
- ²³ Ab'Saber AM, Massoni Neto LM, Bianchi CP, Ctenas BB, Parra ER, Eher EM; Pereira JC, Takagaki T, Yamaguchi NH, Capelozzi VL. Neuroendocrine an biologic features of primary tumors and tissue in pulmonary large cell carcinomas. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1883-1890
- ²⁴ Garcia-Yuste, Matilla JM, Alvarez-Gago T, Duque JL, Heras F, Cerazal LJ, Ramos G. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter Study. *Ann Thorac Surg* 2000;70:258-264

-
- ²⁵ Gustafsson B, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary Neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:5–21
- ²⁶ Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P. Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:348-352
- ²⁷ Chen LC, Travis W, Krug LM. Pulmonary neuroendocrine tumors: what (little) do we know?. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4(6):623–30
- ²⁸ Akata S, Okada S, Maeda J, Park J, Yoshimura M, Saito K, Kakizaki D, Abe K, Kato H. Computed tomographic findings of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Clin Imaging* 2007;31:379–84
- ²⁹ Faggiano A, Sabourin J-C, Dureux M, Lumbroso J, Duvillard P, Leboulleux S, Dromain C, Colao A, Schlumberger M, Baudin E. Pulmonary and Extrapulmonary Poorly Differentiated Large Cell Neuroendocrine Carcinomas. *Cancer* 2007;110:265-274
- ³⁰ Sun J-M, Ahn M-J, Ahn JS, Um SW, Kim H, Kim HK, Choi YS, Han J, Kim J, Kwon OJ, Shim YM, Park K. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: Similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer?. *Lung Cancer* 2012;77:365-370
- ³¹ Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Annals of Oncology* 2010;21:65-71
- ³² Jones MH, Virtanen C, Honjoh D, Miyoshi T, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Nomura H, Ishikawa Y. Two prognostically significant subtypes of high grade lung neuroendocrine tumours independent of small cell and large cell neuroendocrine carcinomas identified by gene expression profiles. *Lancet* 2004;363:775–81
- ³³ Battafarano R, Fernandez F, Ritter J, Meyers BF, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Large cell neuroendocrine carcinoma: an aggressive form of non-small lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:166–72
- ³⁴ Ha SY, Han J, Kim W-S, Suh BS, Roh MS. Interobserver Variability in Diagnosing High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung and Comparing It with the Morphometric Analysis. *Korean J Pathol* 2012; 46:42-47
- ³⁵ Le Treut J, Sault MC, Lena H, Souquet PJ, Vergnenegre A, Le Cear H, Berard H, Boffa S, Monnet I, Damotte D, Chouaid C. Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol* 2013; 24:1548-52
- ³⁶ Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, Ishii G, Ishikawa Y, Noguchi M, Oshita F, Watanabe S, Nakajima R, Tada H, Nagai K. Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a multicenter phase II study. *J Thorac Oncol* 2013; 8:980-984

-
- ³⁷ Jiang SX, Kameya T, Shoji M, Dobashi Y, Shinada J, Yoshimura H. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22:526–37
- ³⁸ Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, Asakura K, Nakagawa K, Sakurai H, Watanabe SI, Tsuta K, Ohe Y. PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. *Lung cancer* 2017; 108 108:115-120
- ³⁹ Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. DOI <http://dx.doi.org/>
- ⁴⁰ Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt W E E. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi89-vi98
- ⁴¹ Peters S, Adje A A, Gridell C et.al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii56-vii64.
- ⁴² Pisters K, Evans W, Azzoli C. CCO and the ASCO Guideline for Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-III A Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25: 5506-5518
- ⁴³ Azzoli C, Baker Jr. S, Temin S. ASCO Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6251-6266
- ⁴⁴ Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, Terzi A, Cardillo G, Filosso P, Rea F, Facciolo F, Pelosi G, Gandini S, Calabro F, Casali C, Marulli G, Spaggiari L. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer* 2006; 53:111-115
- ⁴⁵ Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, Takiguchi Y, Sekine Y, Shibuya K, Iizasa T, Kimura H, Nakatani Y, Fujisawa T. Prospective Study of Adjuvant Chemotherapy for Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1802-1807
- ⁴⁶ Saji H, Tsuboi M, Matsubayashi J, Miyajima K, Shimada Y, Imai K, Kato Y, Usuda J, Kajiwara N, Uchida O, Ohira T, Hirano T, Mukai K, Kato H, Ikeda N. Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy. *Anti-cancer Drugs* 2010;21:89-93
- ⁴⁷ Sarkaria I, Sarkaria I, Iyoda A, Roh MS, Sica G, Kuk D, Sima CS, Pietanza MC, Park BJ, Travis WD, Rusch VW. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy in resected Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinomas: A Single Institution Experience. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1180-1187
- ⁴⁸ Fournel L, Falcoz PE, Alifan M, Charpentier MC; Boudaya MS, Magdeleinat P, Damotte D, Regnard JF. Surgical management of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: 10-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:111-114

-
- ⁴⁹ Shimada Y, Niho S, Ishii G, Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y, Nagai K. Clinical features of unresectable high-grade lung neuroendocrine carcinoma diagnosed using biosy specimens. *Lug cancer* 2011;75:368-373
- ⁵⁰ Igawa S, Watanaba R, Ito I, Murakami H, Takahashi T, Nakamura Y, Tsuya A, Kaira K, Naito T, Endo M, Yamamoto N, Kameya T, Nakamura Y, Tsuya A, Kaira K, Naito T, Endo M, Yamamoto N, Kameya T. Comparison of chemotherapy for unresectable pulmmary high-grade non-small cell neuroendocrine carcinoma and small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 8:2-7
- ⁵¹ Le Treut J, Sault MC, Lena H, Souquet PJ, Vergnenegre A, Le Cear H, Berard H, Boffa S, -Monnet I, Damotte D, Chouaid C. Multicentre phase II study of cisplatin-etopsid chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol* 2013
- ⁵² Derks J, van Suylen J, Thunnissen E, den Bakker MA, Groen HJ, Smit EF, Damhuis RA, van den Broek EC, Speel EM, Dingemans AC, PALGA group. Chemotherapie for pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: does the regime matter? *Eur Respir J* 2017; 49:1601838
- ⁵³ Antonia S, Lopez-Martin J, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, Jäger D, Pietanza MC, Le DT, de Braud F, Morse MA, Ascierto PA, Horn L, Amin A, Pillai RN, Evans J, Chau I, Bono P, Atmaca A, Sharma P, Harbinson CT, Lin C-S, Christensen O, Calvo E. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase ½ trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):883-895
- ⁵⁴ Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, Kato H. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology. *Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101).* *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(5):977-83
- ⁵⁵ Souhami RL, Law K. Longevity in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 584–589
- ⁵⁶ Colice GL, Rubins J, Unger M. Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative-intent therapy 1. *Chest* 2003; 123: 272–283
- ⁵⁷ Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, Nishiwaki Y, Watanabe K, Noda K, Tamura T, Fukuda H, Saijo N. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3054–3060

-
- ⁵⁸ Eberhardt W, Stamatidis G, Stuschke M, Wilke H, Müller MR, Kolks S, Flasshove M, Schütte J, Stahl M, Schlenger L, Budach V, Greschucha D, Stüben G, Teschler H, Sack H, Seeber S. Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial. *Br J Cancer* 1999; 81: 1206–1212
- ⁵⁹ Agra Y, Pelayo M, Sacristan M, Sacristan A, Serra C, Bonfill X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD00199
- ⁶⁰ Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1976; 22:270–277
- ⁶¹ García-Yuste M, Matillo JM, Cueto A, Paniagua JM, Ramos G, Canizares MA, Muguruza I. Typical and atypical carcinoid tumours: Analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:192–197
- ⁶² Mackley HB, Videtic GM. Primary carcinoid tumors of the lung: role of radiotherapy. *Oncology* 2006;20:1537-1543
- ⁶³ Wirth LJ, Carter MR, Jänne PA, Johnsen BE. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung cancer* 2004;44:213-220
- ⁶⁴ Sun Y-H, Lin S-W, Hsieh C-C, Yeh YC, Tu CC, Chen KJ. Treatment Outcomes of patients with different subtypes of Large Cell Carcinoma of the Lung. *Ann Thorac Surg* 2014; 98:1013-1009
- ⁶⁵ Rieber J, Schmitt J, Warth A, Muley T, Kappes J, Eichorn F, Hoffmann H, Heussel CP, Welzel T, Debus J, Thomas M, Steins M, Rieken S. Outcome and prognostic factors of multimodal therapy for pulmonary large-cell carcinomas. *Eur J Med Res* 2015; 20:64
- ⁶⁶ Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahoitis A, Spitznagel EL, Piccirillo J. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of surveillance, epidemiologic and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4539-4544
- ⁶⁷ Khakwani A, Rich AL, Tata LJ, Powell HA, Stanley RA, Baldwin DR, Hubbard RB. Small-Cell Lung Cancer in England: Trends in Survival and Chemotherapy Using the National Lung Cancer Audit. *PLoS one* 2014; 9(2):e89426
- ⁶⁸ Jung K-J, Lee KS, Han J, Kwon OJ, Kim J, Shim YM, Kim TS. Large Cell neuroendocrine Carcinoma of the lung: Clinical, CT, and Pathologic Findings in 11 Patients. *J Thorac Imaging* 2001;16:156-162
- ⁶⁹ Lekic M, Kovac V, Triller N, Knez L, Sadikov A, Cufer T. Outcome of small cell lung cancer (SCLC) patients with brain metastasis in a routine clinical setting. *Radiol Oncol* 2012;46:54-59

-
- ⁷⁰ Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:664-672
- ⁷¹ Prejal A, Rebuzzi SE, Del Bene G, Giron Berrios JR, Emiliani A, De Filippis L, Prete AA, Pecorari S, Manna G, Ferrara C, Rossini D, Longo F. Evaluation of the efficacy of cisplatin- etoposid thoracic radiotherapie and prophylactic cranial irradiation in LCNEC. *ERJ Open Res* 2017;3:00128-2016
- ⁷² Mazières J, Daste G, Molinier L, Berjaud J, Dahan M, Delsol M, Carkes P, Didier A, Bachaud JM. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: pathological study and clinical outcome of 18 resected cases. *Lung cancer* 2002;37:287-292
- ⁷³ Dresel CM, Ritter JH, Patterson GA, Ross E, Biley MS, Wick MR. Clinical-pathologic analysis of 40 patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1997;63:180-185
- ⁷⁴ Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, Longo L, Migaldi M, Sartori G, Bigiani N, Schirosi L, Casali C, Moandi U, Facciolongo N, Maiorana A, Bavieri M, Fabbri LM, Brambilla E. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinasis KIT, PDGFR-alpha,PDGFR-beta and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2005;23:8774-8785
- ⁷⁵ Daido W, Yamasaki M, Saito N, Ishiyama S, Deguchi N, Taniwaki M, Daga H, Ohashi N. Effectiveness of Nivolumab in Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the lung- A report of two cases. *Gan To Kagaku Ryoho* 2017;44(1):59-62
- ⁷⁶ Isaka M, Nakagawa K, Ohde Y, Okumura T, Watanabe R, Ito I, Nakajima T, Kondo H. A clinicopathological study of peripheral, small-sized high-grade neuroendocrine tumours of the lung: differences between small-cell lung carcinoma and large-cell neuroendocrine carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:841-846

8 Abkürzungsverzeichnis

AC	atypisches Karzinoid
ADH	antidiuretisches Hormon
APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CD	Cluster of Differentiation
CK	Cytokeratin
ED	extensive disease
ESMO	European Society of Medical Oncology
GEM	neuroendokrine Lungekarzinom mit gemischter Histologie
HPF	high power field – Haupt Gesichtsfeld
LCC	Large Cell Carcinoma -
LCNEC	Large Cell Neuroendocrine Carcinoma – großzellig- neuroendokrines Karzinom
LD	limited disease
MEN	multiple endokrine Neoplasie
NCAM	neural- cell adhesion molecule
NE	neuroendokrin
N-KL	nicht klassifizierbar
NSCLC	Non-small-cell lung carcinoma – nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
SCLC	Small Cell Lung Cancer – kleinzelliges Bronchialkarzinom
TC	typisches Karzinoid
TTF	Thyroid Transcription Factor - Thyroidale Transkriptionsfaktor
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
UICC	Union internationale contre le cancer
VLD	Very Limited Disease
WHO	World Health Organisation – Weltgesundheitsorganisation

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Stephanie Warkus, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Das großzellig-neuroendokrine Lungenkarzinom - eine vergleichende Untersuchung zu demographischen und klinischen Eigenschaften, zur Therapie und Prognose

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

19.03.2018

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Stephanie Warkus hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1 D. Binder, S. Warkus, A. von Brünneck, T. Beinert, N. Suttorp:
Demographische und klinische Eigenschaften großzellig-neuroendokriner
Lungenkarzinome *Poster präsentiert auf dem 54. Kongress der Deutschen Gesellschaft
für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Hannover, 20. bis 23. März 2013*

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung und Datenauswertung: Tabelle 1,2,3 und
Abbildung 1,2,3

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers:

Unterschrift der Doktorandin:

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Publikationsliste

D.Binder, S.Warkus, A. von Brünneck, T.Beinert, N.Suttorp: Demographische und klinische Eigenschaften großzellig-neuroendokriner Lungenkarzinom *Poster präsentiert auf dem 54. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.v., Hannover, 20. bis 23. März 2013*

12 Danksagung

Ich danke sehr herzlich Herrn PD Dr. med. Thomas Beinert für die freundliche Überlassung des Themas und die kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Norbert Suttorp für die Möglichkeit in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie promovieren zu dürfen.

Meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Daniel Binder, bin ich zu besonderem Dank verpflichtet – für die Idee zu dieser Arbeit, die kritischen Korrekturen und die konstruktiven Hinweise. Die vorliegende Arbeit wäre ohne seine unermüdliche Unterstützung und vorbildliche Betreuung nicht zu Stande gekommen.

Ich danke Frau Dr. Tina Müller für die statistische Beratung.

Bei Frau Julia Trepoll möchte ich mich für kritische Durchsicht der Arbeit bedanken.

Meinem Mann Christoph und meiner Tochter Christina möchte ich für immerwährende Unterstützung und Rücksichtnahme auch in schwierigen Zeiten herzlich danken.

Ich danke meinen Eltern für die Unterstützung während der gesamten Zeit meiner Ausbildung.