

# Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC)

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Bauhofstr. 12  
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	3
2.2 Epidemiologie .....	4
2.4 Risikofaktoren .....	6
2.5 Pathologie und molekulare Subgruppen .....	6
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b> .....	<b>6</b>
3.1 Vorbeugung .....	6
3.2 Früherkennung .....	6
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>7</b>
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>7</b>
5.2 Diagnostik .....	7
5.2.1 Erstdiagnose .....	7
5.3 Klassifikation .....	10
5.3.2 Stadien .....	10
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität .....	12
<b>6 Therapie</b> .....	<b>12</b>
6.1 Therapiestruktur .....	12
6.1.1 Erstlinientherapie .....	12
6.1.1.1 Stadium I-IIA (Very Limited Disease, VLD) .....	13
6.1.1.2 Stadium IIB und III (Limited Disease, LD) .....	14
6.1.1.3 PCI: prophylaktische Schädelbestrahlung im Stadium LD .....	16
6.1.1.4 Extensive Disease (ED) .....	16
6.1.1.5 Lokale Therapiemaßnahmen im Stadium IV (ED) .....	21
6.1.2 Zweitlinientherapie .....	22
6.1.2.1 Lokaler und regionaler Progress - Zweitlinientherapie .....	23
6.1.2.2 Systemischer Progress - Zweitlinientherapie .....	24
6.1.3 Operation .....	26
6.1.4 Strahlentherapie .....	27
6.1.4.1 Thorax .....	27
6.1.4.2 Prophylaktische Schädelbestrahlung .....	28
6.1.4.3 Symptom-orientierte Bestrahlung .....	28
6.1.5 Medikamentöse Tumorthherapie .....	28
6.1.5.1 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge) .....	29
6.1.5.1.1 Amrubicin .....	29
6.1.5.1.2 Atezolizumab .....	29
6.1.5.1.3 Carboplatin .....	29

6.1.5.1.4 Cisplatin.....	29
6.1.5.1.5 Cyclophosphamid .....	29
6.1.5.1.6 Doxorubicin (Adriamycin) .....	30
6.1.5.1.7 Durvalumab .....	30
6.1.5.1.8 Etoposid.....	30
6.1.5.1.9 Ipilimumab.....	30
6.1.5.1.10 Irinotecan.....	30
6.1.5.1.11 Lurbinectedin.....	31
6.1.5.1.12 Paclitaxel.....	31
6.1.5.1.13 Topotecan .....	31
6.1.5.1.14 Vinca-Alkaloide .....	31
6.1.6 Palliative Therapie - symptomorientiert.....	31
6.1.6.1 Knochenmetastasen .....	32
6.1.6.2 Hirnmetastasen .....	32
<b>7 Rehabilitation.....</b>	<b>32</b>
<b>8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....</b>	<b>32</b>
8.2 Nachsorge.....	32
<b>9 Literatur .....</b>	<b>33</b>
<b>11 Therapieprotokolle .....</b>	<b>36</b>
<b>12 Studienergebnisse.....</b>	<b>36</b>
<b>13 Zulassungsstatus (werden noch aktualisiert).....</b>	<b>36</b>
<b>14 Links.....</b>	<b>36</b>
<b>15 Anschriften der Autoren.....</b>	<b>37</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....</b>	<b>39</b>

# Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC)

**ICD-10:** C34.-

**Stand:** Januar 2023

## Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Martin Wolf, Annalen Bleckmann, Wilfried Eberhardt, Martin Eichhorn, Martin Früh, Oliver Gautschi, Frank Griesinger, Wolfgang Hilbe, Hans Hoffmann, Klaus Kraywinkel, Sonja Loges, Robert Pirker, Christoph Pöttgen, Martin Reck, Niels Reinmuth, Martin Sebastian, Cornelius Waller, Jürgen Wolf

**Vorherige Autoren:** Rudolf Maria Huber, Ron Pritzkeleit, Jan Stöhlmacher, Michael Thomas, Dieter Ukena, Bernhard Wörmann

## 1 Zusammenfassung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Sowohl beim Mann als auch bei der Frau sind Lungenkarzinome die häufigste krebserkrankungsbedingte Todesursache. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

Kleinzellige Lungenkarzinome (SCLC – Small Cell Lung Cancer) machen etwa 12-15% der Lungenkarzinome aus. In Deutschland erkranken jährlich ca. 7.000 – 8.000 Personen. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine hohe Zellteilungsrate und rasche Wachstumsprogredienz. Diese biologischen Eigenschaften begründen die hohe Sensibilität des Tumors gegenüber Chemo- und Strahlentherapie. Andererseits führen sie auch zu einer frühzeitigen Disseminierung und hohen Rezidivraten. In den Stadien I – III (Very Limited Disease, Limited Disease) besteht ein kurativer Therapieanspruch. Die Therapie ist in diesen Stadien multimodal mit Einbeziehung von Operation, medikamentöser Tumortherapie und Bestrahlung. Im metastasierten Stadium hat sich neben der Chemotherapie die zusätzliche Gabe einer Immuntherapie etabliert. Mit kombinierter Chemo-Immuntherapie erreichen 15-20% der Patienten ein 3-Jahresüberleben.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Lungenkarzinome sind aus den epithelialen Zellen des Respirationstrakts entstehende Malignome. Basierend auf der Zellliniendifferenzierung wird zwischen klein- und nichtkleinzelligen Karzinomen unterschieden, bei den nichtkleinzelligen Karzinomen weiter nach immunhistologischen und in jüngerer Zeit vermehrt auch nach molekularen Parametern differenziert.

Die Lunge ist Prädilektionsstelle für Metastasen zahlreicher Malignome. Diese, weitere seltene pulmonale Tumore und benigne Raumforderungen müssen anamnestisch und ggf. auch pathohistologisch ausgeschlossen werden.

Die folgenden Aussagen zur Epidemiologie, zu Risikofaktoren, zur Vorbeugung und zur Früherkennung beziehen sich auf alle Formen des Lungenkarzinoms. Thema der weiteren Abschnitte dieser Leitlinie sind die primären, kleinzelligen Lungenkarzinome. Als Erstbeschrei-

bung des kleinzelligen Lungenkarzinoms gelten die Beobachtungen bei Arbeitern der Schneeberger Gruben im Erzgebirge [1].

## 2.2 Epidemiologie

Die folgenden Ergebnisse basieren auf den Daten der Krebsregister aus den einzelnen Bundesländern, die für bundesweite Auswertungen regelmäßig am Zentrum für Krebsregisterdaten [2] zusammengeführt werden.

Im Zeitraum 2017 - 2019 machten SCLC etwa 15% aller Lungenkrebsfälle aus, die über Kliniken, Praxen oder Pathologien an die Krebsregister gemeldet wurden, wobei in etwa 5% der Fälle aufgrund unspezifischer Angaben zur Histologie keine Zuordnung möglich war.

Etwa 3.500 Frauen und 4.800 Männer erkrankten in Deutschland jährlich erstmals an einem SCLC. Da die etwa 12% nur über Todesbescheinigungen im Register bekanntgewordene Fälle (DCO) in der Regel keine histologische Differenzierung erlauben und daher in die Inzidenz des Lungenkrebses, nicht jedoch in diejenige der beiden Subgruppen eingehen, sind die genannten Zahlen als Mindestangaben zu verstehen.

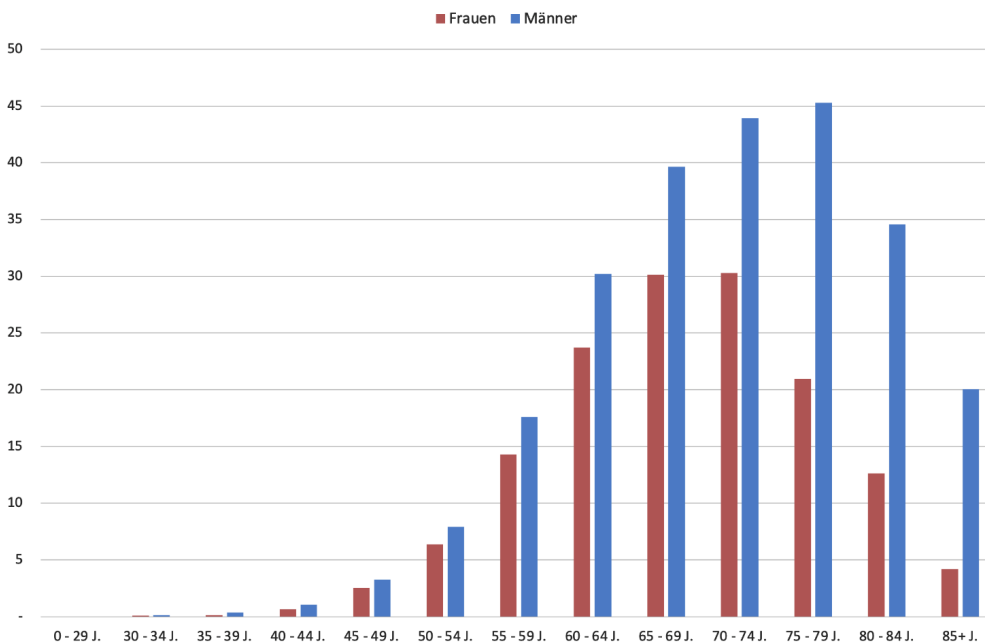
Die altersspezifische Inzidenz steigt bis in die 8. Lebensdekade mit dem Alter an. Der Altersmedian lag zuletzt bei 67 Jahren, nur rund 2 % der Betroffenen erkrankten vor dem 50. Lebensjahr ([Abbildung 1](#)). Die altersspezifischen Erkrankungsraten sind bei Männern in allen Altersgruppen und bei jüngeren Frauen rückläufig, bei Frauen über 60 Jahre noch ansteigend. Diese Entwicklungen spiegeln die geschlechtsspezifischen Trends beim Rauchverhalten mit einer Latenz von mehreren Jahrzehnten wider, mittel- bis langfristig ist daher auch bei den Frauen mit einem Rückgang zu rechnen. Ähnlich wie beim NSCLC ist die absolute Zahl der Neuerkrankungen seit etwa 2015 mit insgesamt rund 8.300 Fällen pro Jahr nahezu konstant, nachdem sie in den Jahren zuvor noch kontinuierlich zugenommen hatte.

In 71% der Neuerkrankungen (Frauen: 68%, Männer: 73%) mit ausreichender Dokumentation der Tumorstadien liegen bei Erstdiagnose der SCLC bereits Fernmetastasen vor, bei beiden Geschlechtern werden nur rund 5% der Fälle in den frühen Stadien I oder II nach UICC diagnostiziert ([Abbildung 2](#)).

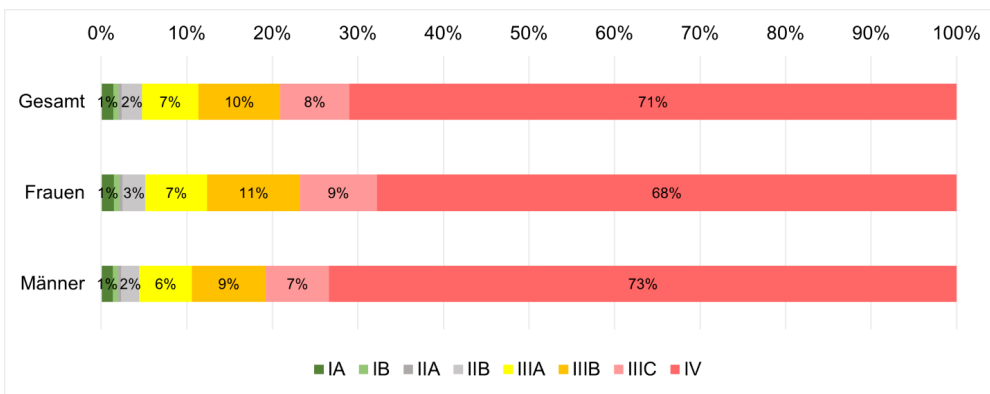
Die relativen 5- Jahres-Überlebensraten als Schätzer für das krankheitsspezifische Überleben liegen für die Periode 2017-2019 für SCLC mit 8,2% nur geringfügig höher als 10 Jahre zuvor (7,6%).

[Abbildung 3](#) verdeutlicht die Abhängigkeit der Überlebensprognosen vom Tumorstadium. Die im Vergleich zu den nicht-kleinzelligen Malignomen der Lunge noch einmal deutlich schlechtere Prognose erklärt sich zum Teil durch die ungünstigere Tumorstadienverteilung, aber auch in den seltenen Fällen mit frühen Stadien sind die Ergebnisse schlechter als beim NSCLC.

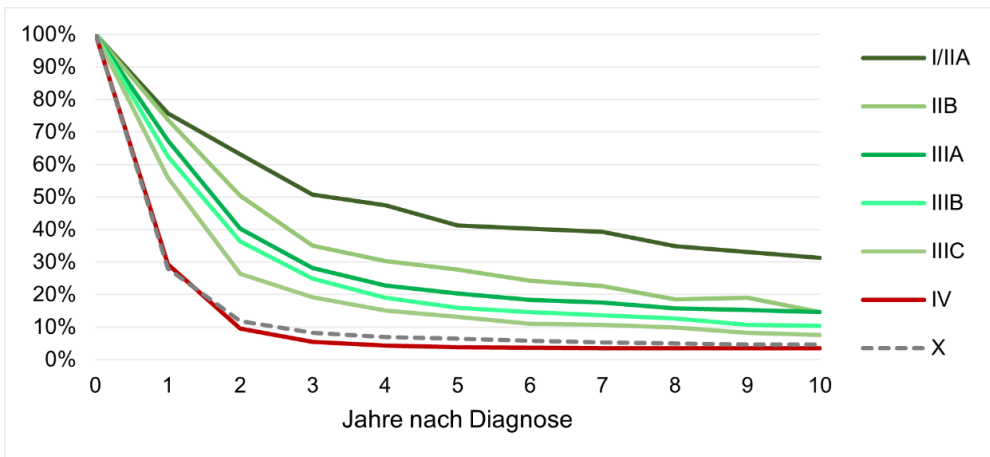
**Abbildung 1: Jährliche Inzidenzraten des SCLC je 100.000 Personen, nach Alter und Geschlecht (Deutschland, 2017-2019)**



**Abbildung 2: Verteilung der Tumorstadien nach UICC, nach Histologie (ohne DCO-Fälle; in 27% der Fälle konnte kein Tumorstadium zugeordnet werden)**



**Abbildung 3: Relatives Überleben (im Vergleich zur altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung) bis 10 Jahre nach Erstdiagnose eines SCLC, Periodenanalyse (2017-2019)**



## 2.4 Risikofaktoren

Hauptrisikofaktor ist das Rauchen. Weitere Aussagen zu Risikofaktoren von Lungenkarzinomen finden sich in [Lungenkarzinom, nichtkleinzellig \(NSCLC\)](#).

## 2.5 Pathologie und molekulare Subgruppen

Für die Diagnose eines kleinzellig-neuroendokrinen Lungenkarzinoms aus Biopsien, EBUS oder Zytologien ist der immunhistochemische Nachweis von mindestens zwei neuroendokrinen Markern (TTF-1, CD 56, Synaptophysin, Chromogranin) erforderlich. Die Proliferationsrate mit Ki67 sollte über 70% Ki67 positiven Zellen liegen. Besonders wichtig ist die Differentialdiagnose gegenüber den kleinzelligen, basaloiden Plattenepithelkarzinomen oder den Non-Hodgkin-Lymphomen.

Inaktivierende Mutationen in den Tumorsuppressorgenen *TP53* und *RB1* finden sich in nahezu allen SCLCs und können hier als grundlegender kausaler Mechanismus in der malignen Transformation verstanden werden. Als weitere molekulare Aberrationen finden sich in einem Teil der Fälle Mutationen in *TP73*, *CREBB* Genen aus der NOTCH-Familie und, seltener, in weiteren Onko- und Suppressorgenen [3]. Die identifizierten molekularen Aberrationen sind bisher keiner zielgerichteten Therapie zugänglich

In jüngerer Zeit wurde auf der Basis von Genexpressions-Analysen in humanen und murinen Tumoren eine neue Klassifikation vorgeschlagen [4]. Diese beruht auf der differentiellen Expression der 4 zentralen Transkriptionsfaktoren: *achaete-scute homologue 1* (*ASCL1 = ASH1*), *neurogenic differentiation factor 1* (*NeuroD1*), *yes-associated protein 1* (*YAP1*), and *POU class 2 homeobox 3* (*POU2F3*).

Dementsprechend unterteilt die neue Klassifikation die SCLC Typen SCLC-A, SCLC-N, SCLC-P und SCLC-Y. Als weiterer Subtyp wurde SCLC-I (inflamed gene signature) vorgeschlagen [5]. Die Abgrenzbarkeit dieser Subtypen und ihre therapeutische Relevanz sind Gegenstand aktueller Forschung und Diskussion. Erste Daten deuten auf eine höhere Wirksamkeit der Immuntherapie in der „inflamed“ Subgruppe hin.

## 3 Vorbeugung und Früherkennung

### 3.1 Vorbeugung

Die allgemeinen Empfehlungen zur Vorbeugung beziehen sich auf die bisher identifizierten Risikofaktoren und den privaten Lebensstil, siehe [Lungenkarzinom, nichtkleinzellig \(NSCLC\)](#). Das Vermeiden von Rauchen ist die entscheidende Präventionsmaßnahme (WHO Framework Convention on Tobacco Control) [6]. Der erhöhte Konsum von Obst und Gemüse reduziert das Risiko für Lungenkrebs, besonders bei Rauchern.

### 3.2 Früherkennung

Für das kleinzellige Lungenkarzinom gibt es in Europa keine anerkannte Früherkennung im Sinne von nationalen Screening-Programmen, siehe [Lungenkarzinom, nichtkleinzellig \(NSCLC\)](#). In der Schweiz bietet die Schweizerische Unfallversicherungsanstalt (SUVA) Versicherten mit beruflicher Asbest-Exposition ein Screening-Programm nach Vorgabe der NLST-Kriterien an.



## 4 Klinisches Bild

Die klinischen Symptome von Patienten mit SCLC unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denen der Patienten mit NSCLC, siehe [Lungenkarzinom, nichtkleinzellig \(NSCLC\)](#). Typisch sind die Entstehung in den zentralen Atemwegen und die oft kurze Anamnese mit tumorbedingten Symptomen wie Dyspnoe, Husten oder Zeichen der oberen Einflusstauung. Eine Besonderheit des kleinzelligen Lungenkarzinoms ist das häufigere Auftreten paraneoplastischer Syndrome, am häufigsten mit endokrinen Krankheitsbildern. [Tabelle 1](#) zeigt die Häufigkeit und die Verteilung von paraneoplastischen Syndromen bei Patienten mit Lungenkarzinom. Leitsymptom des SIADH ist die Hyponatriämie, beim ACTH-Syndrom ist das charakteristische klinische Cushing Bild aufgrund der klinisch kurzen Entwicklungszeit oft nicht vollständig entwickelt. Das Lambert-Eaton-Syndrom zeigt sich klinisch durch eine Schwäche der Muskulatur mit Dysarthrie, Schluckstörungen und proximalen Extremitätenpareesen. Antikörper-Untersuchung (Anti-Hu (ANNA-1, Anti-Neuronal Antibody Type 1), Anti-Ri (ANNA-2, Anti-Neuronal Antibody Type 2), Anti-CRMP5, Anti-Ma1, Anti-Amphiphysin u. a. [7]) können den klinischen Verdacht auf ein neurologisches paraneoplastisches Syndrom bestätigen.

**Tabelle 1: Paraneoplastische Syndrome bei Patienten mit Lungenkarzinom [6]**

Syndrom	SCLC (% der Patienten)	NSCLC (% der Patienten)
SIADH	10	< 0,1
Cushing (ACTH)	2-4	< 0,1
Lambert-Eaton-Syndrom	1	< 0,1
Andere Neuropathien	bis 5	< 0,1
Trommelschlegelfinger	< 1	5
Osteoarthropathie	< 1	5
Hyperkalzämie	< 1	bis 10

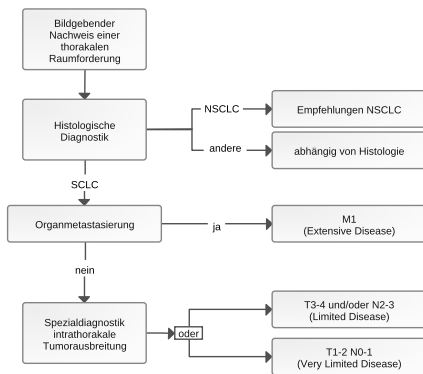
## 5 Diagnose

### 5.2 Diagnostik

#### 5.2.1 Erstdiagnose

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und/oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, siehe [Abbildung 4](#).

**Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus bei SCLC**



*Legende:*

*NSCLC = Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC = Kleinzelliges Lungenkarzinom;*

Die Diagnostik sollte bis zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Metastasierung und bei fehlender Metastasierung bis zur Festlegung der TNM-Kriterien erfolgen, siehe [Tabelle 2](#).

**Tabelle 2: Diagnostik bei Lungentumorverdacht**

Untersuchung	Empfehlung
Stufe 1 Bildgebender Nachweis einer thorakalen Raumforderung	
Röntgen Thorax Übersicht in 2 Ebenen	
Labor	Blutbild, Elektrolyte, Harnsäure, Nierenparameter, Leberparameter, LDH, Gerinnung, NSE und ev. CEA
CT <sup>1</sup> Thorax / Abdomen mit KM <sup>6</sup> / FDG-PET-CT <sup>7</sup>	Methode der ersten Wahl
MRT <sup>2</sup> Thorax / Oberbauch mit KM <sup>6</sup>	Alternative zu CT <sup>1</sup>
Stufe 2 Histologische oder zytologische Sicherung	
Bronchoskopie mit Biopsie <sup>3</sup>	bei bildgebendem Verdacht
Transthorakale Biopsie, Mediastinoskopie, Thorakoskopie	bei negativer Bronchoskopie ggf. Alternative zur Histologiegewinnung
Stufe 3 Ausschluss einer Organmetastasierung	
CT Abdomen oder MRT Abdomen	alternativ Sonographie Oberbauch bei zweifelsfreiem Nachweis einer abdominalen Metastasierung alternativ PET-CT, insbesondere bei kurativem Ansatz
MRT Schädel	alternativ CT Schädel bei zweifelsfreiem Nachweis einer intrazerebralen Metastasierung
Knochenszintigraphie	alternativ PET-CT, insbesondere bei kurativem Ansatz
Stufe 4 Feststellung der intrathorakalen Tumorausbreitung	
PET-CT <sup>4</sup>	bei lokal bestrahlbarem oder resezierbarem Tumor zum Ausschluss einer Fernmetastasierung. Nur bei Nichtverfügbarkeit eines PET-CT sind CT Thorax/Abdomen und Knochenszintigraphie die Alternative; PET-positive Befunde sollten histo- oder zytologisch gesichert werden, wenn sie das Behandlungskonzept ändern
EUS / EBUS <sup>5</sup> mit Biopsie	bei potenziell resezierbarem Tumor mit bildgebender Vergrößerung von N2 Lymphknoten (kein bulk) zum Nachweis / Ausschluss eines mediastinalen Lymphknotenbefalls
Mediastinoskopie	bei potenziell resezierbarem Tumor mit bildgebender Vergrößerung von N2 Lymphknoten (kein bulk) zum Nachweis / Ausschluss eines mediastinalen Lymphknotenbefalls insbesondere bei negativem EUS / EBUS
Pleurapunktion	bei Pleuraerguss und fehlender Organmetastasierung
Thorakoskopie	bei fehlender Organmetastasierung zum Nachweis einer Pleuritis carcinomatosa bei Pleuraerguss und negativer Pleurapunktion

*Legende:*

<sup>1</sup> CT = Computertomographie;

<sup>2</sup> MRT = Magnetresonanztomographie;

<sup>3</sup> Alternative bei peripheren Raumforderungen: Bürste, Nadel o. a.;

<sup>4</sup> FDG-PET-CT = Positronenemissionstomographie mit Computertomographie;

<sup>5</sup> EBUS = endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie;

<sup>6</sup> KM = Kontrastmittel;

<sup>7</sup> wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Diagnose eines NSCLC oder eines SCLC besteht;

Durch die FDG-PET-CT Untersuchung werden Patienten in einem signifikanten Prozentsatz aus einem Stadium LD nach ED hochgestuft. In 8 Untersuchungen mit insgesamt 138 LD SCLC Patienten änderte sich das Stadium zu ED in 29 Fällen, also durchschnittlich in 20% der Patienten

[8]. Dies rechtfertigt die Durchführung der PET-CT vor geplanter kurativer Therapie mittels simultaner Chemostrahlentherapie oder Operation [9].

## 5.3 Klassifikation

### 5.3.2 Stadien

Seit dem 1. 1. 2017 ist die neue Stadieneinteilung nach IASLC/UICC8 gültig [10]. Die Klassifikation wurde aufgrund von Daten von fast 100.000 Patienten überarbeitet, davon 5.002 Patienten mit SCLC. Ergebnisse wurden Ende 2015/Anfang 2016 vorgestellt, siehe auch [Lungenkarzinom, nichtkleinzellig \(NSCLC\)](#). Formal traten sie am 1. 1. 2017 unter der Mitarbeit von IASLC/AJCC und UICC in Kraft. Die Beschreibung der TNM-Stadien ist in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

**Tabelle 3: Beschreibung der TNM-Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project [10]**

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	größter Durchmesser < 3cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom
	T1b	größter Durchmesser ≤ 1cm
	T1c	größter Durchmesser > 1 aber ≤ 2 cm größter Durchmesser > 2 aber ≤ 3 cm
	T2	größter Durchmesser > 3 aber ≤ 5 cm <i>oder</i> Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina aber ohne direkte Invasion der Carina Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	größter Durchmesser > 3 aber ≤ 4 cm
	T2b	größter Durchmesser > 4 aber ≤ 5 cm
	T3	größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, <i>oder</i> parietales Perikard zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	größter Durchmesser > 7cm <i>oder</i> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
	M1a	separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen Pleura mit knotigem Befall maligner Pleuraerguss maligner Perikarderguss
	M1b	isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	M1c	mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren extrathorakalen Organen

Die überarbeitete Stadieneinteilung erfolgt auf der Basis der TNM und der UICC 8 Kriterien [10], siehe [Tabelle 4](#). Zwischen der Stadieneinteilung beim SCLC und NSCLC ist aufgrund der Analysen der IASLC ein minimaler Unterschied zu konstatieren: so wird aktuell beim SCLC noch die alte Einteilung aus UICC 7 in M1a und M1b beibehalten. Für eine bereits jetzt durchzuführende Unterscheidung in IVA und IVB waren die Daten aufgrund zu kleiner Patientenzahlen in den Subgruppen noch nicht aussagekräftig genug.

**Tabelle 4: Klassifikation der SCLC-Tumorstadien nach UICC 8 [10]**

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi) T1a	N0 N0	M0 M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
IIIA	T1a-c T2a-b T3 T4 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T1a-b T2 a-b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
IV	jedes T jedes T	jedes N jedes N	M1a M1b

Zur Klassifikation wurde über viele Jahrzehnte die im Jahre 1957 von der Veterans Administration Lung Study entwickelte Unterteilung in Limited und Extensive Disease verwandt [11], siehe [Tabelle 5](#).

**Tabelle 5: Klassifikation der Veterans Administration Lung Study**

Stadium	Beschreibung
Limited Disease (LD)	auf den initialen Hemithorax begrenzter Tumor mit oder ohne ipsi- oder kontralaterale mediastinale oder supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen* und mit oder ohne ipsilateralen Pleuraerguß unabhängig vom zytologischen Ergebnis*
Extensive Disease (ED)	jede Ausbreitung über „Limited Disease“ hinaus

*Legende:*

\* supraclaviculäre Lymphknoten und zytologisch maligner Pleuraerguß werden von einigen Gruppen auch dem Stadium Extensive Disease zugerechnet.

Diese Einteilung orientierte sich primär an der Durchführbarkeit einer Strahlentherapie. Als LD wird eine Tumorausdehnung definiert, die mittels eines tolerablen, strahlentherapeutischen Zielvolums vollständig erfasst und bestrahlt werden kann. Eine Ergänzung stellt die Unterteilung des Stadiums „Limited Disease“ in eine Gruppe „Very Limited Disease“ (VLD) ohne Nachweis einer mediastinalen Lymphknotenbeteiligung und in eine LD-Gruppe mit mediastinaler Lymphknotenbeteiligung dar.

Obwohl die Einteilung der VA für klinische Belange meistens ausreichend ist, wird zur Vereinheitlichung der Stadienfestlegung und aufgrund der genaueren prognostischen Aussagekraft heute die differenzierte Klassifikation auf der Basis der TNM- und der UICC-Kriterien [10] empfohlen, siehe oben. Die Zuordnung von TNM-Merkmalen zur Klassifikation der Veterans Administration Lung Study ist in [Tabelle 6](#) zusammengefasst.

**Tabelle 6: Zuordnung von TNM-Merkmalen zur Klassifikation der Veterans Administration Lung Study [9]**

Stadien der Veterans Administration Lung Study	Zuordnung zur TNM-Klassifikation
Very Limited Disease	T1-2 N0-1
Limited Disease	T3-4 und / oder N2-3
Extensive Disease	M1

## 5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

Die Therapieoptionen werden bei Patienten mit Lungenkarzinom oft durch reduzierten Allgemeinzustand sowie kardiovaskuläre, pulmonale oder andere, auch altersbedingte Komorbidität eingeschränkt. Dies betrifft sowohl die kurative als auch die palliative Therapie. Parameter zur Beurteilung der Operabilität finden sich in [Lungenkarzinom, nichtkleinzellig \(NSCLC\)](#).

Zur objektiven Erfassung des Allgemeinzustands wird bei älteren Patienten die Verwendung von Instrumenten des Geriatrischen Assessment empfohlen, siehe Wissensdatenbank [Geriatrisches Assessment](#). Besonders geeignet sind Tests zur Objektivierung von Mobilität und Komorbidität. Die Indikation zur Durchführung weiterer Tests orientiert sich am klinischen Eindruck und an der geplanten Behandlung.

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

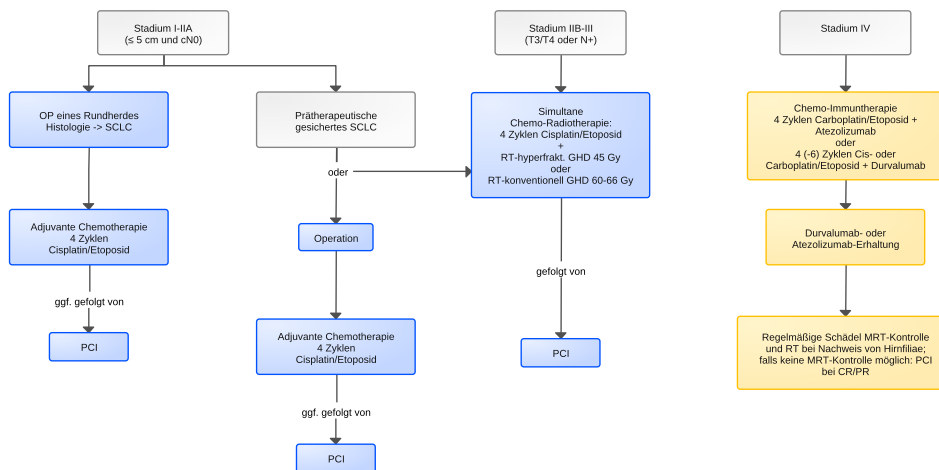
#### 6.1.1 Erstlinientherapie

Die Therapieempfehlungen orientieren sich an der UICC Stadieneinteilung. Die herkömmliche Einteilung in Very Limited, Limited und Extensive Disease wird bei der Beschreibung der Therapieoptionen jedoch weitergeführt, da Therapiestudien in aller Regel auf der Grundlage dieser Einteilung durchgeführt worden sind und sie daher die Basis der Therapieempfehlungen darstellt.

Wirksamste Behandlungsform beim kleinzelligen Lungenkarzinom ist die medikamentöse Tumortherapie (Chemotherapie und Immuntherapie). In Kombination mit Operation und/oder Bestrahlung besteht bei Limited Disease ein kurativer Anspruch, bei Extensive Disease wird neben der palliativen Symptomverbesserung inzwischen für einen Teil der Patienten auch eine erhebliche Überlebenszeitverlängerung erreicht.

Ein Algorithmus für die Primärtherapie ist in [Abbildung 5](#) dargestellt. Wenn immer möglich, sollen Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

**Abbildung 5: Therapiestruktur für das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC)**



Legende:

█ kurative Intention, █ palliative Intention

SCLC = kleinzelliges Lungenkarzinom, OP = Operation, PCI = Prophylaktische Schädelbestrahlung (Prophylactic Cranial Irradiation); RT = Bestrahlung (Radiotherapie); GHD = Gesamtherddosis, hyperfrakt RT = hyperfraktionierte Strahlentherapie 2 x täglich, RT-konventionell = konventionell fraktionierte Strahlentherapie 1 x täglich, Gy = Gray, CR = komplette Remission, NC = keine Änderung, PR = partielle Remission, MRT = Magnetresonanztomographie

### 6.1.1.1 Stadium I-IIA (Very Limited Disease, VLD)

Im Stadium I und IIA (Tumore unter 5 cm Größe ohne Lymphknotenbefall) werden etwa nur 5% der Patienten mit SCLC diagnostiziert. Zumeist handelt es sich um Patienten, die mit dem Befund eines peripheren Rundherdes operiert werden und erst die Histologie das Vorliegen eines SCLC zeigt. In einer Datenbankanalyse der National Cancer Database der USA wurden 1574 Patienten erfasst und ausgewertet, die nach einer solchen Resektion auf verschiedene Weise weiterbehandelt wurden [12]. Nach alleiniger OP betragen die 5-Jahresüberlebensraten 40% (n=388), nach zusätzlicher adjuvanter Chemotherapie 52% (n=544) und nach zusätzlich prophylaktischer Schädelbestrahlung (PCI) knapp 70% (n=99). Die mediastinale Nachbestrahlung erbrachte keinen weiteren Überlebensvorteil. Aufgrund der retrospektiven Daten kann nach operativer Resektion eine adjuvante Chemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin/Etoposid empfohlen werden, die Aussagekraft zur PCI ist aufgrund der geringen Fallzahl und einer möglichen Patientenselektion eingeschränkt.

Die Datenbankanalyse von Raman et al [13] hat bei insgesamt 1948 operierten SCLC-Fällen im Stadium T1-2N0 das erforderliche Ausmaß der Resektion untersucht. Diese Patienten wurden entweder mit einer Keilresektion (n=609), einer Segmentresektion (n=96) oder einer Lobektomie (n=1233) reseziert. Zu 75% wiesen die Patienten ein Stadium IA, zu 10% ein Stadium IB und zu 15% ein Stadium II auf. Eine adjuvante Chemotherapie erhielten 35% der Patienten, 10% eine zusätzliche Schädelbestrahlung. Die Fünfjahresüberlebensraten betragen 31% und 35% für Keilresektion und Segmentresektion, sie lagen bei Lobektomie mit 45% deutlich darüber. Somit sollte bei primärer Operation diese in Form einer Lobektomie mit systematischer Lymphadenektomie erfolgen.

Wird ein SCLC im Stadium VLD über klassische Diagnostik vor Einleitung einer Therapie nachgewiesen, so steht neben der primären OP mit adjuvanter Therapie auch die kombinierte simultane Strahlenchemotherapie als Therapieoption zur Verfügung.

Auf diese Therapiemodalität und ihre Ergebnisse wird im Detail in Kapitel 6.1.1.2. eingegangen.

Leider liegen keine stadienbezogenen, randomisierten Vergleiche zwischen den beiden Therapiemodalitäten OP oder simultane Chemo-Strahlentherapie vor. Zwei ältere randomisierte Studien haben Patienten nach alleiniger neoadjuvanter Chemotherapie zwischen einer Operation mit anschließender Radiotherapie oder einer alleinigen Radiotherapie randomisiert, siehe auch [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Bei 146 bzw. 69 randomisierten Patienten konnte kein Unterschied zwischen den Armen festgestellt werden. In Fallserien und Phase-II-Studien wurden für eine solche neoadjuvante Therapiestrategie bei Patienten im Stadium N0 5-Jahres-Überlebensraten von 50-70% und für Patienten mit N1 zwischen 35-40% beobachtet.

Der Wert einer prophylaktischen Schädelbestrahlung ist in den Stadien N0-1 nicht gesichert. Registerdaten deuten aber auf eine Erhöhung der 5-Jahres Überlebensrate nach operativer Resektion durch die PCI hin. Ihr Einsatz muss im Einzelfall besprochen werden.

### **6.1.1.2 Stadium IIB und III (Limited Disease, LD)**

Etwa ein Drittel der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom befindet sich bei Erstdiagnose im Stadium Limited Disease (Tumore mit T3 oder T4 Merkmal oder N1/N2/N3 Befall). Hier besteht ein kurativer Therapieanspruch. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen im Bereich von 30-35%. Standard ist die simultane kombinierte Strahlenchemotherapie.

Wirksamste Chemotherapie ist die Kombination von Cisplatin und Etoposid über 4 Zyklen. Cisplatin/Etoposid kann ohne Dosisbeschränkung parallel zur Radiotherapie mit tolerablem Nebenwirkungsprofil eingesetzt werden. Cisplatin besitzt eine gut belegte, strahlensensibilisierende Wirkung, zu Carboplatin liegen weniger Daten vor. Die Standarddosis von Cisplatin sollte 75-90mg/m<sup>2</sup> am Tag 1 betragen, kann jedoch zur besseren Verträglichkeit auch auf 25-30 mg/m<sup>2</sup> Tag 1-3 aufgeteilt werden. Bei Cisplatin-unfiten Patienten ist Carboplatin eine Alternative. Die Strahlentherapie sollte spätestens mit Beginn des dritten Zyklus gestartet werden, siehe auch [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

Mögliche Strahlentherapieoptionen sind eine hyperfraktionierte, akzelerierte Strahlentherapie mit 2 x täglich 1,5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 45 Gy (in Phase-II-Studien bis 60 Gy) oder eine konventionell fraktionierte, einmal tägliche Radiotherapie mit 1,8 bis 2,0 Gy ED und einer Gesamtdosis von bis zu 66 Gy. Der randomisierte Vergleich dieser beiden Möglichkeiten erbrachte in der CONVERT-Studie von Faivre-Finn et al [15] keinen signifikanten Unterschied, die 3-Jahresüberlebensrate lag in der Studie für hyperfraktionierte RT bei 43% und für konventionelle RT bei 39%. Auch die CALGB-Studie von Bogart et al [16] zeigte keine signifikanten Unterschiede. 638 Patienten erhielten entweder eine simultane Chemo-Strahlentherapie mit 2x täglicher RT bis 45 Gy oder eine 1x tägliche RT mit einer GHD von 70 Gy. 60% erhielten eine Strahlentherapie in IMRT-Technik. Mit dem ersten Zyklus Chemotherapie wurde bei 45% der Patienten mit der Strahlentherapie begonnen, bei 81% wurde Cisplatin als Chemotherapiebasis verwendet. Das mediane Überleben lag bei knapp zweieinhalb Jahren, die Fünfjahresüberlebensrate bei 29% im 2x täglichen Bestrahlungsarm und 34% im 1x täglichen Bestrahlungsarm. Die Rate der Nebenwirkungen war nicht unterschiedlich, Ösophagus-Komplikationen traten bei 17% der Patienten auf.

Eine dosisgesteigerte hyperfraktionierte Radiotherapie mit 2 x täglicher hyperfraktionierter RT bis 60 Gy wurde in der randomisierten Phase-II-Studie von Grønberg et al [16] eingesetzt. Insgesamt wurden 176 Patienten behandelt, die Zwei-Jahresüberlebensraten betragen 74% bei 60 Gy verglichen mit 48% bei 45 Gy. Die häufigsten Nebenwirkungen waren hämatologischer Art mit Neutropenie in 80% der Fälle. Eine neutropenische Infektion wurde bei 27% gesehen. Die Ösophagitis-Rate betrug 21 vs. 18%. In beiden Therapiearmen verstarben drei Patienten an therapiebedingten Komplikationen. Das Konzept stellt derzeit noch kein Standardvorgehen dar, eine Überprüfung in einer randomisierten Phase-III-Studie steht aus.

Eine Übersicht zu den Ergebnissen der randomisierten Studien mit dem Vergleich konventionell vs. hyperfraktionierte Strahlentherapie zeigt die nachfolgende [Tabelle 7](#).



**Tabelle 7: Kontrollierte Studien zur simultanen Chemo-Radiotherapie bei lokal begrenztem SCLC**

Autoren	n	Therapie	3-Jahres OS	5-Jahres OS
Turrisi [14]	206	RT 45 Gy, 1,8 Gy ED x 25	33%	16%
	211	RT 45 Gy, 2 x 1,5 Gy ED x 15	27%	26%
Faivre-Finn CONVERT [15]	270	RT 66 Gy, 1 x 2 Gy ED x 33	39%	27%
	273	RT 45 Gy, 2 x 1,5 Gy ED x 15	43%	33%
Bogart CALGB [16]	325	RT 70 Gy, 1 x 2 Gy ED x 35	44%	34%
	313	RT 45 Gy, 2 x 1,5 Gy ED x 15	42%	29%
Grønberg [17]	89	RT 60 Gy, 2 x 1,5 Gy ED x 20	74% (2 Jahre)	42% (4 Jahre)
	81	RT 45 Gy, 2 x 1,5 Gy ED x 15	48% (2 Jahre)	28% (4 Jahre)

Legende:

RT = Radiotherapie, Gy = Gray, OS = Gesamtüberleben

Siehe auch [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

### Immuntherapie in Kombination mit simultaner Chemo-Strahlentherapie.

Das Konzept wird derzeit in mehreren Studien getestet. Es liegen bisher keine ausreichenden Daten zum Nebenwirkungsprofil und auch zur Wirksamkeit bei LD-SCLC vor, so dass eine Zugabe der Immuntherapie zur simultanen Chemo-Strahlentherapie bisher nicht etabliert ist.

### Immuntherapie Erhaltung nach simultaner Chemo-Strahlentherapie

Die Stimuli-Studie von Peters et al [18] randomisierte LD-SCLC Patienten nach simultaner Chemo-Strahlentherapie bei fehlender Progression auf eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab 1 mg/kg und Ipilimumab 3 mg/kg alle 3 Wochen für 4 Gaben und anschließend Fortsetzung der Nivolumab-Therapie für ein Jahr vs. Beobachtung. Bei insgesamt 153 Patienten betrug die Rate der progressionsfreien Patienten nach zwei Jahren im Nivolumab-Ipilimumab-Arm 40% und im Placebo-Arm 43%. Auch das Überleben nach drei Jahren war mit 49% im Immuntherapiearm und 51% im Beobachtungsarm nicht unterschiedlich. Die Immuntherapie verursachte in 96% der Patienten ein SAE, bei 61% der Patienten lagen Grad 3/4 Nebenwirkungen vor. 5% der Patienten (4 Patienten) verstarben an Komplikationen. Die Immuntherapie musste bei 55% der Patienten aufgrund von Toxizitäten abgebrochen werden.

Eine Erhaltungstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab nach simultaner Chemo-Strahlentherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom ist daher aktuell keine Therapieoption. Die hohe Abbruchrate schränkt die Aussage zur Wirksamkeit der Therapie in erheblichem Maße ein. Die Ergebnisse einer alleinigen PD(L)-1 Antikörper-Erhaltung im Stadium LD sind bisher nicht veröffentlicht.

### Erläuterungen zur Simultanen Chemo-Strahlentherapie

Die simultane Chemo-Strahlentherapie ist dem konsekutiven Vorgehen überlegen und ist daher die präferierte Therapieoption.

Ein konsekutives Vorgehen sollte daher nur im Rahmen individueller Therapiekonzepte bei Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber einer simultanen Chemo-Strahlentherapie zum Einsatz kommen.

Carboplatin-haltige Protokolle sind adjuvant und im Rahmen von simultanen Chemostrahlentherapie-Konzepten nicht ausreichend geprüft und sollten daher hier nur bei eindeutigen Kontraindikationen gegenüber Cisplatin zum Einsatz kommen. Eine initiale Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid mit nachfolgender konsolidierender Strahlentherapie kann für Patienten in

deutlich eingeschränktem Allgemeinzustand eine Therapieoption sein, wenn die Standardtherapie mit Cisplatin und Etoposid nicht möglich sein sollte.

Eine mögliche Therapieoption ist auch die Durchführung einer simultanen hyperfraktionierten Chemostrahlentherapie mit Cisplatin/Etoposid im ersten Zyklus und paralleler RT mit 2x1,5 Gy pro Tag ab dem ersten Behandlungstag bis zu einer Gesamtherddosis (GHD) von 45 Gy und Wechsel auf die Kombination Cisplatin/Irinotecan für die weiteren drei alleinigen Chemotherapiezyklen. Dieses Vorgehen ist dem Standardvorgehen mit Fortsetzung von Cisplatin/Etoposid gleichwertig [19].

Auf die Gabe anthrazyklinhaltiger Protokolle sollte im Rahmen der simultanen Chemostrahlentherapie aufgrund der schlechteren Wirksamkeit und der höheren Toxizität verzichtet werden. Ebenso werden Konzepte mit Dosisintensivierung außerhalb von Studien nicht empfohlen.

### **6.1.1.3 PCI: prophylaktische Schädelbestrahlung im Stadium LD**

Eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels reduziert das Risiko für das Auftreten von Hirnmetastasen von 40% bei nicht-bestrahlten Patienten auf unter 10% bei schädelbestrahlten Patienten und verbessert die 5-Jahresüberlebensrate um absolut 5% [20].

Die PCI ist daher etablierter Therapiebestandteil für Patienten nach simultaner CT-RT.

Die PCI kann mit Einschränkungen der kognitiven Fähigkeit verbunden sein. Mehrere Studien haben daher versucht, durch Aussparung des Hippocampus eine Reduktion dieser Nebenwirkung zu erreichen. Eine spanische Studie von Rodríguez de Dios et al [21] schloss 150 Patienten ein, 75 erhielten eine klassische PCI mit 25 Gy in 10 Fraktionen und die andere Hälfte die gleiche PCI mit Hippocampus-Schonung. Hier ließ sich ein besserer Schutz der neurokognitiven Fähigkeiten durch die Hippocampus-Schonung nachweisen. Die Raten einer deutlichen Verschlechterung lagen bei 8.7% vs 20.6%. Eine zweite Studie aus den Niederlanden von Belderbos et al [22] schloss 168 Patienten ein. Auch hier wurden 25 Gy in 10 Fraktionen mit und ohne Hippocampus-Schonung eingesetzt. Hier lagen die Raten einer deutlichen Verschlechterung der neurokognitiven Fähigkeiten bei 29% vs 28% und waren somit nicht unterschiedlich. In beiden Studien war die Rate neu auftretender Hirnfiliae nicht unterschiedlich und auch das Überleben gleich.

Eine Hippocampus-Schonung reduziert somit nicht die Wirksamkeit der PCI und verschlechtert nicht das Überleben. Der Einfluss auf die Schonung der neurokognitiven Fähigkeiten ist allerdings nicht eindeutig gesichert.

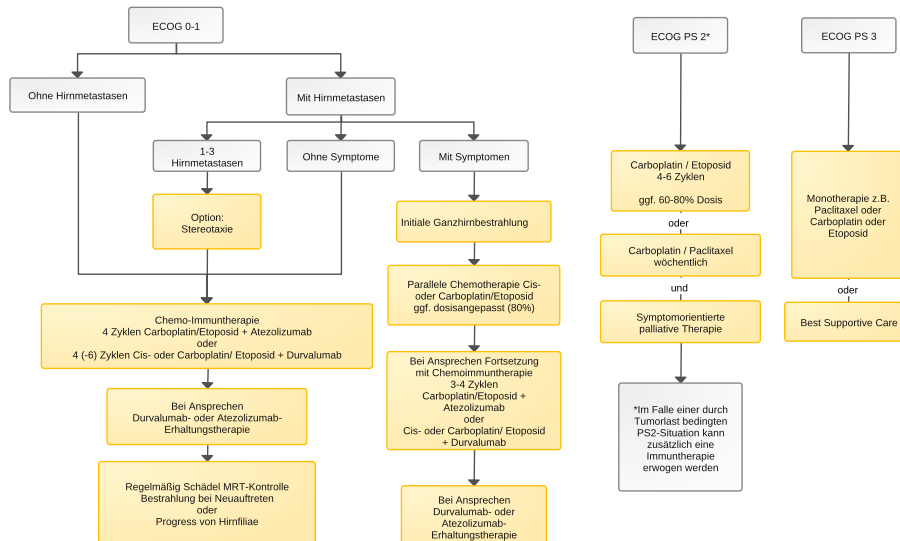
### **6.1.1.4 Extensive Disease (ED)**

60-70% der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom befinden sich bei Erstdiagnose im Stadium Extensive Disease. Standard ist die medikamentöse Tumorthherapie mit Chemotherapie und Immuntherapie. Sie führt neben einer Verbesserung der Symptomkontrolle und damit Lebensqualitätssteigerung zu einer deutlichen Verlängerung des Überlebens. Unter Chemo-Immuntherapie beträgt die mediane Überlebenszeit der ED-Patienten ca. 12 Monate, die 2-Jahresüberlebensrate 20-25% und die 3-Jahresüberlebensrate 15-20%. Die Hinzunahme der Immuntherapie hat somit die 3-Jahresüberlebensraten der Patienten im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie verdreifacht.

Medikamentöse Tumorthherapie (ED)

Ein Algorithmus für die Auswahl der Chemo-Immuntherapie im Stadium IV ist in [Abbildung 6](#) dargestellt.

**Abbildung 6: Algorithmus für die Erstlinientherapie beim SCLC im Stadium IV**



Legende:

palliative Intention

<sup>1</sup> ECOG PS = Klassifikation des Allgemeinzustandes

<sup>2</sup> der Abstand zwischen den Chemotherapiezyklen sollte 3 Wochen betragen

<sup>3</sup> bei Patienten mit symptomatischen Hirnfiliae sollte eine Kontrolle des Ansprechens nach Abschluss der Schädel RT und spätestens nach 2 Zyklen Chemotherapie erfolgen.

Die Empfehlung zur Therapiesteuerung bei Patienten mit Hirnfiliae beruht auf retrospektiven Daten zur Wirksamkeit einer stereotaktischen Radiotherapie und auf Subgruppenanalysen der Erstlinienstudien zur kombinierten Immuntherapie. Daher sind diese Empfehlungen nicht durch prospektive kontrollierte Studien gesichert.

Die Ergebnisse zur systemischen Therapie bei Extensive Disease können folgendermaßen zusammengefasst werden, siehe auch [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#):

- Chemotherapie

- Platinhaltige Therapieschemata erreichen signifikant höhere komplette Remissionsraten als nicht-platinhaltige Kombinationstherapien. In Metaanalysen sind die Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben nicht einheitlich. In einer Metaanalyse von 5.530 Patienten fand sich kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten nach 6, 12 oder 24 Monaten [23].
- Bei der Auswahl der Platin-Substanz zeigt die Mehrzahl der Studien eine etwas höhere Wirksamkeit von Cisplatin verglichen mit Carboplatin. In einer Metaanalyse auf der Basis individueller Daten waren Cisplatin und Carboplatin äquieffektiv und die Remissionsraten gleich, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Das Nebenwirkungsprofil von Carboplatin ist günstiger. Die beiden Platinderivate stehen in der Therapie des Stadiums ED gleichberechtigt nebeneinander.
- Das Erreichen der vollen Platin-Zieldosis ist ein wichtiger prognostischer Faktor.
- Die Kombination von Cisplatin / Etoposid erreicht Remissionsraten von 60-70% bei Patienten mit Extensive Disease.
- In einer platinhaltigen Kombinationstherapie sind Irinotecan und Etoposid bei Patienten in Mitteleuropa und Nordamerika äquieffektiv.
- In einer platinhaltigen Kombinationstherapie sind auch Topotecan und Etoposid bei Patienten in Mitteleuropa und Nordamerika äquieffektiv. Topotecan kann dabei sowohl intravenös als auch oral eingesetzt werden.
- Anthrazyklinhaltige Protokolle wie z.B. ACO oder ACE (Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid / Vincristin oder Etoposid). sind wirksam, werden aber auf-

- grund der Anthrazyklin-assoziierten Kardiotoxizität, evtl. verstärkt durch eine zusätzliche Strahlentherapie, heute nicht mehr in der Primärtherapie eingesetzt.
- Dosisintensivierung steigert die Remissionsraten, verlängert aber nicht die Gesamtüberlebenszeit.
  - Polychemotherapie mit Addition von Ifosfamid und Antrazyklinen oder auch Taxanen zu Platin/Etoposid erhöht die Remissionsrate und verlängert gering die Überlebenszeit, ist aber mit deutlich höherer Toxizität verbunden. Diese Kombinationstherapien stellen daher keine Standard Protokolle dar.
  - Auch die alternierende Gabe unterschiedlicher Kombinationstherapien verbessert die Überlebenszeit nicht, verglichen mit einer sequenziellen Therapie.
- Immuntherapie
    - Zum Vergleich Chemotherapie alleine vs. Chemotherapie plus Immuntherapie liegen inzwischen mehrere randomisierte Phase-III-Studien vor.
    - Die Hinzunahme von Ipilimumab alleine hat das Überleben der Patienten nicht verlängert [24].
    - Die IMpower 133-Studie [25] randomisierte 403 Patienten entweder auf Carboplatin/Etoposid allein oder auf das gleiche Regime plus den PD-L1 Antikörper Atezolizumab. Die Remissionsraten waren nicht unterschiedlich (60% vs. 64%), die 12 Monate PFS-Rate aber im Atezolizumab-Arm mit 12,6% vs. 5,4% deutlich höher. Die mediane Überlebenszeit war signifikant um 2 Monate von 10,3 auf 12,3 Monate verlängert (Hazard Ratio 0,76). Die 2-Jahresüberleben lagen bei 22% vs. 18%. Ein längeres Follow-Up steht nicht zur Verfügung.
    - In der CASPIAN-Studie [26] führte der Anti-PD-L1 Antikörper Durvalumab in Kombination mit Platin/Etoposid gegenüber Platin/Etoposid ebenfalls zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 10,3 auf 13,0 Monate (Hazard Ratio 0,73). Die 2-Jahresüberlebensraten betragen 22% vs. 14%. CASPIAN ist die einzige Studie mit verfügbaren 3-Jahresüberlebensraten. Diese lagen bei 18% vs. 6%.
    - Die Hinzunahme von Tremelimumab als CTLA-4 Antikörper hat in der CASPIAN-Studie das Überleben der Patienten nicht verbessert.
    - Die Keynote 604-Studie [27] prüfte Pembrolizumab als Zugabe zu Platin und Etoposid. Obwohl diese Studie statisch nicht signifikant war (HR 0,80, p=0,016), betragen auch hier die 2-Jahresüberlebensraten 23% vs. 11%.
    - Die ASTRUM Studie [28] prüfte den PD-1 Antikörper Serplulimab in Kombination mit Platin + Etoposid. Hier wurden insgesamt 585 Patienten *aus China* aufgenommen. Das mediane Überleben war mit 15,4 vs. 10,9 Monaten deutlich verlängert. 2-Jahres Überlebensdaten liegen bei kurzem Follow-Up noch nicht vor.
    - Die ebenfalls rein chinesische Phase-III-Studie CAPSTONE-1 [29] zeigte für den anti-PD-L1 Antikörper Adebrelimab in Kombination mit Carboplatin/ Etoposid einen OS-Vorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie (15,3 Monate vs. 12,8 Monate; HR 0,72)
    - Alle Studien mit PD-(L)-1 Hinzunahme zeigen somit einen klaren Vorteil für die Immuntherapie, so dass die Kombination heute Standard in der Erstlinientherapie ist.
    - Atezolizumab ist in Kombination mit Carboplatin und Etoposid, Durvalumab in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin plus Etoposid für die Erstlinientherapie zugelassen. In der CASPIAN Studie war die Zugabe von Durvalumab zu Cisplatin/Etoposid um 10% effektiver im Vergleich zu Carboplatin/Etoposid. Ob Selektionseffekte oder Interaktion hierzu beitragen, ist aus diesem Setting nicht eindeutig ersichtlich. Die Therapiedauer ist laut Zulassung nicht begrenzt, die Kombination von Chemo-

und Immuntherapie sollte über 4 bis maximal 6 Zyklen erfolgen, anschließend wird die Immuntherapie bis zur Progression fortgeführt.

- Die Studienergebnisse zur primären kombinierten Chemo-Immuntherapie zeigt die nachfolgende [Tabelle 8](#)

**Tabelle 8: Kontrollierte Studien zur kombinierten Chemo-Immuntherapie bei fortgeschrittenem SCLC**

Studie	Arm	n	RR	PFS (mo)	HR PFS	OS (mo)	OS 24 mo	OS 36 Mo	HR OS
IMpower-133 [25]	Atezolizumab	201	60	5,2	0,72	12,3	22%		0,76
	Placebo	201	64	4,3	0,62- 0,96	10,3	18%		0,6 - 0,95
CASPIAN [26]	Durvalumab	268	68	5,1	0,80	12,9	22%	18%	0,75
	Placebo	269	58	5,4	0,70 - 1,01	10,6	14%	6%	0,68-1,00
KEYNOTE- 604 [27]	Pembrolizumab	228	71	4,5	0,75	10,8	23%		0,80 n.s.
	Placebo	225	62	4,3	0,61 - 0,91	9,7	11%		0,64 - 0,98
ASTRUM [28]	Serplulimab	389	80	5,7	0,46	15,4			0,49 - 0,82
	Placebo	196	70	4,3	0,38 - 0,59	10,9			
CAPSTONE-1 [29]	Adebrelimab	230	70,4		0,67	15,3			0,72
	Placebo	232	65,9			12,8			

Legende:

*n = Anzahl der Patienten, RR = Remissionsrate, PFS = progressionsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben (Overall survival), mo = Monate, HR = hazard ratio, n.s. = nicht signifikant*

## Patienten mit ZNS-Metastasen

Die Wirksamkeit einer systemischen Chemotherapie ist intracerebral geringer als außerhalb des ZNS. In älteren Studien war eine alleinige Chemotherapie mit einem kürzeren Überleben im Vergleich zu einer zusätzlich durchgeführten Strahlentherapie verbunden.

In der Regel besteht somit bei Nachweis einer intracerebralen Metastasierung eine Indikation für eine zusätzliche Strahlentherapie. Ausmaß und Zeitpunkt der zusätzlichen lokalen Therapie sind durch neuere Studienergebnisse in Diskussion geraten.

Die FIRE-Studie [30] ist eine Fallsammlung von 710 Patienten mit Hirnmetastasen bei SCLC, die mittels stereotaktischer Strahlentherapie behandelt wurden. Jeweils ca. 1/3 der Patienten wiesen 1 bzw. 2-4 oder mehr als 4 Hirnmetastasen auf. Die medianen OS-Zeiten betragen in den jeweiligen Gruppen 11 Monate, 8,7 Monate und 8,0 Monate. Neue Hirnmetastasen entwickelten 55% der Patienten mit initial einer Metastase und 70% der Patienten mit mehreren Hirnfiliae. Eine Matched- pair-Analyse mit Patienten und Ganzhirnbestrahlung (187 vs. 178 Patienten) zeigte im Überleben ein Vorteil für die Patienten mit stereotaktischer Strahlentherapie, wenn auch die intracerebrale Rezidivrate mit ca. 60% doppelt so hoch war wie nach Ganzhirnbestrahlung mit 30%.

Die alleinige stereotaktische Strahlentherapie ist gegenüber einer Stereotaxie plus Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen unterschiedlicher Ätiologie (60% Lungenkarzinome) mit einer deutlich geringeren Einschränkung der neurokognitiven Fähigkeiten verbunden [31].

Eine Ganzhirnbestrahlung kann bei Patienten ohne Metastasen in der Hippocampusregion auch in Form einer Hippocampus-schonenden Bestrahlung durchgeführt werden. Die NRG-Studie [32] konnte bei über 500 Patienten mit Hirnfiliae unterschiedlicher Ätiologie (60% Lungenkarzinome)

eine bessere Schonung der neurokognitiven Fähigkeiten bei gleicher Wirksamkeit und Überleben zeigen.

In der IMpower 133-Studie profitierten Patienten mit Hirnmetastasen nicht von der Atezolizumab-Gabe, in der KN 604-Studie hatten Patienten mit Hirnfiliae sogar eher einen Nachteil in der Pembrolizumab-Gruppe. In CASPIAN ist das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit und ohne Hirnfiliae absolut identisch, das Überleben ist im Median günstiger für die Durvalumab-Gruppe (8,7 vs. 11,8 Monate), die Kurven gleichen sich im Verlauf aber wieder an.

Während in IMpower 133 und KEYNOTE 604 vorbehandelte (in der Regel bestrahlte) und stabile Hirnmetastasen aufgenommen wurden, waren in CASPIAN 90% der Patienten mit Hirnmetastasen nicht vorbehandelt.

Sowohl Atezolizumab als auch Durvalumab haben die Inzidenz neuer Hirnmetastasen nicht vermindert. Etwa 15% der Patienten ohne initiale Hirnfiliae entwickelten im Verlauf unter der Therapie neue Hirnfiliae.

In CASPIAN erreichten bei Vorliegen von Hirnmetastasen 3 Patienten im Durvalumab-Arm und 4 Patienten im Durvalumab+Tremelimumab ein 3-Jahresüberleben, wo hingegen bei alleiniger Chemotherapie dies bei keinem Patienten zu beobachten war [32].

Die Durchführung einer kombinierten Chemo-Immuntherapie und der initiale Verzicht auf eine zusätzliche Strahlentherapie ist daher bei asymptomatischen Patienten eine Option ebenso wie die Durchführung einer stereotaktischen Strahlentherapie bei Patienten mit einer begrenzten Zahl an Hirnfiliae. Symptomatische Patienten mit multiplen intracerebralen Herden sollten hingegen weiterhin eine frühzeitige Ganzhirnbestrahlung erhalten.

## **Ältere Patienten und Patienten mit Performance Score 2**

Bei älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand sind die Ergebnisse mit denen bei jüngeren Patienten vergleichbar. Das Alter per se stellt somit keinen negativen prognostischen Parameter dar. Eine schlechtere Wirksamkeit der Immuntherapie bei Patienten in höherem Alter ist bisher nicht belegt. Zu beachten ist die höhere hämatologische Toxizität der Therapie bei älteren Patienten, die Dosisanpassungen erforderlich macht.

In die Studien zur kombinierten Chemo-Immuntherapie wurden nur Patienten mit Performance Score (PS) 0 und 1 eingeschlossen. Ob PS2-Patienten von einer Zugabe einer Immuntherapie profitieren, ist unklar. Hier sind weitere Studien erforderlich. Die Zulassung schließt PS2-Patienten nicht aus. Im Falle einer durch Tumorlast bedingten PS2-Situation ist die Gabe einer zusätzlichen Immuntherapie trotz fehlender Studiendaten gerechtfertigt.

Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand aufgrund signifikanter Komorbidität wird eine rein symptomorientierte Therapie oder allenfalls eine Monotherapie mit einem Chemotherapeutikum empfohlen. Eine Mono-Immuntherapie ist nicht geprüft und sollte keine Anwendung finden.

## **Prädiktoren für eine Immuntherapie-Wirksamkeit**

Prädiktoren für die Wirksamkeit einer Immuntherapie sind bisher nicht ausreichend definiert. Die Tumorzellen bei kleinzelligen Lungenkarzinomen exprimieren PD-L1 nur selten, häufiger sind Immunzellen in den Randbereichen des Tumors positiv.

Die PD-L1 Expression war weder in IMpower 133 noch in CASPIAN für die PD-L1-Antikörper Wirksamkeit prädiktiv, in IMpower 133 haben sogar eher die PD-L1 negativen Patienten stärker von Atezolizumab profitiert.

In CASPIAN waren PD-L1-Positivität und das HLA-Merkmal DQB1\*03:01 für das Erreichen eines 3-Jahresüberlebens unter Durvalumab plus Tremelimumab günstige Parameter. Für die alleinige Durvalumab-Gabe war HLA-Merkmal DQB1\*03:01 nicht prädiktiv.

Die Tumormutationslast war ebenfalls weder in IMpower 133 noch in CASPIAN ein prädiktiver Faktor für die Wirksamkeit des PD-L1-Antikörpers.

- Erhaltungstherapie
  - Erhaltungstherapie mit Zytostatika oder anderen Substanzen verlängert die Überlebenszeit nicht [33].
  - Nach kombinierter Chemo-Immuntherapie sollte die Immuntherapie als Erhaltung bis zum Progress weitergeführt werden.
  - Der Beginn einer Immuntherapie erst nach Abschluss einer Induktionstherapie ist wenig effektiv. Die entsprechende Erhaltungstherapiestudie Checkmate-451 [34] mit Nivolumab und Nivolumab plus Ipilimumab vs. Placebo bei Patienten ohne Progress nach 4 Zyklen Platin/Etoposid konnte keinen Vorteil zeigen. Bei insgesamt 854 Patienten konnte weder mit Nivolumab alleine noch mit der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab eine signifikante Überlebensverlängerung erreicht werden.
- Durchführung der Therapie und Therapiedauer
  - Das Ansprechen auf die Chemo- und Immuntherapie kann nach 2 Therapiezyklen beurteilt werden. Bei Ansprechen sollte die Kombinationstherapie über insgesamt 4 Zyklen durchgeführt werden. Bei guter Verträglichkeit und zu erwartendem weiterem klinischen Benefit ist auch eine Verlängerung auf bis zu 6 Zyklen möglich mit anschließender Immun-Erhaltungstherapie.
  - Bei fehlendem Ansprechen auf die Erstlinientherapie ist die Prognose sehr ungünstig. Es kann ein frühzeitiger Wechsel auf eine Zweitlinientherapie erfolgen. Empfohlen wird der Einschluss in klinische Studien zu innovativen Therapiekonzepten.
  - Wichtiger negativer prognostischer Faktor ist die Erhöhung der LDH.
  - Zu Beginn der Chemotherapie kann ein Tumorlyse-Syndrom auftreten oder verstärkt werden.

#### **6.1.1.5 Lokale Therapiemaßnahmen im Stadium IV (ED)**

- Bei Patienten ohne primäre Chemo-Immuntherapie hat die thorakale Nachbestrahlung bei Patienten ohne Progress nach der Erstlinientherapie in einer randomisierten EORTC-Studie [35] nicht zu einer signifikanten Verbesserung im primären Studienendpunkt Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,84;  $p=0,066$ ), aber zu einer Erhöhung der 2-Jahresüberlebensrate von 3% auf 13% geführt, siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Profitiert von der Nachbestrahlung hatten insbesondere weibliche Patienten im Alter unter 70 Jahre mit thorakalem Resttumor.
- Bei primärem Einsatz einer kombinierten Chemo-Immuntherapie ist die konsolidierende Primärtumorbestrahlung nicht geprüft. Diese war weder in IMPOWER-133 noch in CASPIAN vorgesehen. Ob eine konsolidierende Strahlentherapie bei Patienten mit thorakalem Resttumor und sehr guter Remission der Fernmetastasierung auch bei primärem Einsatz einer kombinierten Chemo-Immuntherapie die Langzeitüberlebensrate erhöht, ist unklar. Angesichts der zu erwartenden thorakalen und pulmonalen Toxizität unter laufender Immun-Erhaltungstherapie ist dieses Vorgehen kein Standardverfahren und sollte zunächst im Rahmen von Studien geprüft werden.
- Zur prophylaktischen Schädelbestrahlung bei Extensive Disease liegen unterschiedliche Studienerfahrungen vor. In der EORTC-Studie [36] bei Patienten ohne Progress nach der Erstlinientherapie und ohne klinische Zeichen einer Hirnmetastasierung führte eine PCI

gegenüber Beobachtung zu Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,68; Median 1,3 Monate), siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Allerdings wurden in dieser Studie keine systematischen Schädel MRT-Kontrollen durchgeführt und eine Schädelbestrahlung im Kontrollarm nur bei Auftreten von klinischen Symptomen eines ZNS-Befalls eingeleitet. Eine Zweitlinienchemotherapie erhielten nur 45% der Patienten im Nicht-PCI-Arm vs. 68% im PCI-Arm, Angaben zur Häufigkeit einer Schädelbestrahlung im Kontrollarm fehlen.

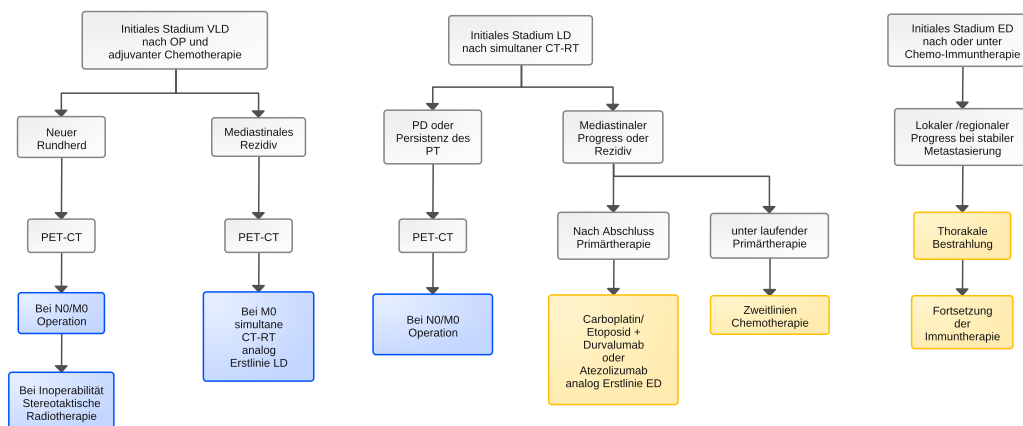
- Eine randomisierte japanische Studie [37] hat nur Patienten ohne MRT-basiertem Nachweis von Hirnmetastasen eingeschlossen. Hier erfolgte alle 3 Monate eine MRT Schädel-Untersuchung im Kontrollarm und die Einleitung einer Schädel Bestrahlung bei bildgebendem Nachweis von Hirnmetastasen. In dieser Studie haben 89% der Nicht-PCI Patienten eine Zweitlinienchemotherapie erhalten und von 51 Patienten mit neu aufgetretenen Hirnmetastasen wurden 81% mit Radiotherapie oder Operation behandelt. In dieser Studie war ein leichter, statistisch nicht signifikanter Überlebensnachteil durch die PCI zu beobachten mit einem Median von 11,6 vs. 13,7 Monaten (Hazard Ratio 1,27; p=0,094), siehe [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#).
- Ein Verzicht auf eine PCI und eine regelmäßigen MRT-Kontrollen des Schädels ist daher das übliche und am häufigsten eingesetzte Vorgehen. Sollte eine regelmäßige MRT-Kontrolle nicht möglich sein, kann die PCI mit dem Patienten diskutiert werden.

## 6.1.2 Zweitlinientherapie

Die Indikation und Auswahl einer Zweitlinientherapie richtet sich nach Stadium, Allgemeinzustand und Komorbidität, der Vortherapie und dem Zeitpunkt des erneuten Progresses bzw. der therapiefreien Zeit. Der Algorithmus ist in [Abbildung 7](#) und [Abbildung 8](#) dargestellt, wobei zwischen lokalem Progress ([Abbildung 7](#)) und systemischem Progress ([Abbildung 8](#)) unterschieden wird.

Insbesondere für lokale Rezidivsituationen liegen lediglich retrospektive Analysen, Fallzusammenstellungen und klinische Erfahrungen vor. Die Empfehlungen sind daher nicht durch prospektive Studien gesichert, bilden aber eine klinische praktikable Vorgehensweise ab.

**Abbildung 7: Algorithmus für die Rezidivtherapie des SCLC - Teil 1: lokaler Progress / Rezidiv**



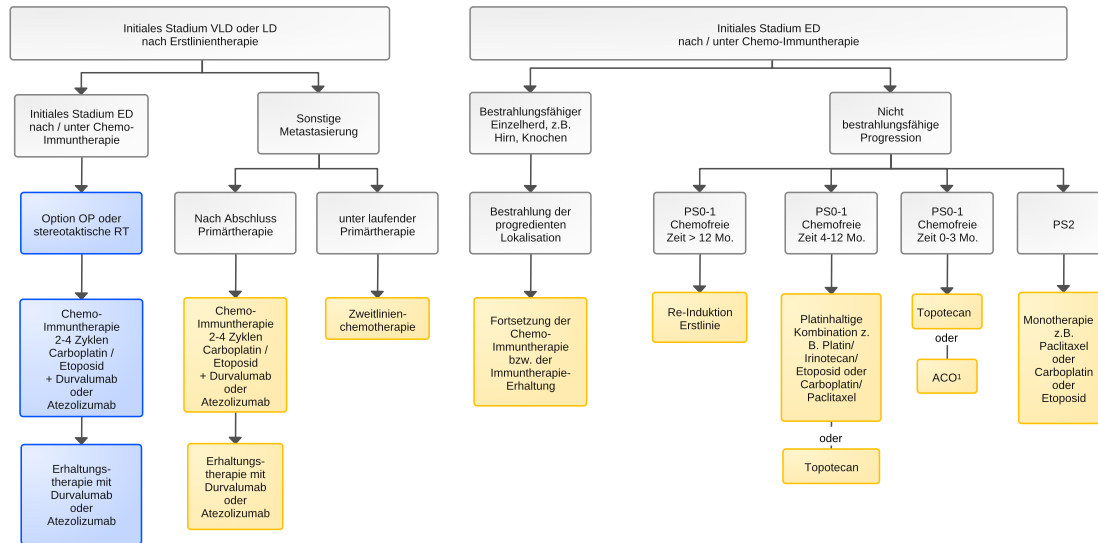
Legende:

█ kurative Intention, █ palliative Intention

\* Eine thorakale Bestrahlung unter laufender Immuntherapie ist in Studien bisher nicht ausreichend geprüft. Ein mögliches höheres Risiko für pulmonale Toxizitäten ist zu beachten.



**Abbildung 8: Algorithmus für die Rezidivtherapie des SCLC - Teil 2: disseminierter Progress**



Legende:

■ kurative Intention, ■ palliative Intention

<sup>1</sup> Therapieschemata: ACO = Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin; siehe [SCLC - Chemotherapie-Protokolle](#)

Anmerkung: die Options-Empfehlung zur operativen Resektion oder Stereotaxie einer isolierten Nebennieren- oder Hirnfilia beruht auf Einzelfallbeschreibungen und klinischen Erfahrungen. Sie ist nicht durch prospektive Studien oder Fallzusammenstellungen mit hoher Patientenzahl abgesichert.

### 6.1.2.1 Lokaler und regionaler Progress - Zweitlinientherapie

Entwickeln Patienten nach operativer Resektion und adjuvanter Chemotherapie einen intrapulmonalen Zweittumor, muss an die Möglichkeit eines Zweittumors auch anderer Histologie gedacht werden. Bei neuem Rundherd mit Ausschluss eines Lymphknotenbefalls oder einer Fernmetastasierung mittels PET-CT und ggf. weiterem mediastinalem Staging kann hier eine nochmalige primäre Resektion erfolgen. Bei histologischem Nachweis eines SCLC ist unklar, ob eine nochmalige adjuvante Chemotherapie Vorteile bringt.

Wird keine primäre Resektion durchgeführt, sollte eine histologische Sicherung prätherapeutisch angestrebt werden. Bei prätherapeutisch nachgewiesener SCLC-Histologie kann alternativ zur OP eine simultane Chemo-Radiotherapie erfolgen. Bei anderer Histologie sollte eine histologie- und stadienspezifische Therapie eingeleitet werden.

Entwickeln Patienten nach operativer Resektion und adjuvanter Chemotherapie ein lokoregionäres Rezidiv mit mediastinalem Lymphknotenbefall, so bietet sich nach histologischer Sicherung und Ausschluss einer Fernmetastasierung mittels PET-CT die Durchführung einer simultanen Chemo-Strahlentherapie analog zum Vorgehen bei LD an.

Wird im Stadium LD nach abgeschlossener simultaner Chemo-Strahlentherapie eine komplette Remission des Lymphknotenbefalls erreicht, aber der Primärtumor persistiert oder zeigt wieder eine lokale Progression, kann im Einzelfall eine operative Resektion des Primärtumors erwogen werden. Zuvor sollte mittels PET-CT und ggf. weiterem mediastinalem Staging ein N2- oder ein N3-Befall ausgeschlossen werden, ebenso mittels MRT Schädel eine cerebrale Metastasierung. Auf eine Pneumektomie sollte verzichtet werden. Auch eine stereotaktische Strahlentherapie kann im Einzelfall geprüft werden.

Tritt nach Abschluss der simultanen Chemo-Strahlentherapie ein lokoregionäres Rezidiv mit mediastinaler Lymphknotenbeteiligung auf, so bietet sich die Durchführung einer systemischen Therapie mit Chemo- und Immuntherapie analog zur Erstlinientherapie im Stadium ED an.

Wird bei primär metastasierter Erkrankung eine lokale Progression bei stabiler Fernmetastasierung beobachtet, so kann eine lokale Bestrahlung des progredienten Tumors erfolgen. In diesem Falle kann zunächst die Chemo-Immuntherapie bzw. die Immuntherapie fortgeführt werden und ein Wechsel auf eine Zweitlinienchemotherapie erst bei erneuter systemischer Progression erfolgen. Zu beachten ist, dass die Primärtumorbestrahlung unter laufender Immuntherapie bisher nicht in größeren Studien untersucht wurde und möglicherweise ein höheres Risiko für eine pulmonale Toxizität besteht.

### 6.1.2.2 Systemischer Progress - Zweitlinientherapie

Tritt im initialem Stadium VLD oder LD als Rezidiv eine solitäre Nebennieren- oder Hirnmetastase auf, besteht die Option zu einer lokalen Therapie. Diese kann im Falle einer Nebennierenmetastase bevorzugt als Resektion und im Falle einer Hirnmetastasierung bevorzugt als stereotaktische Radiotherapie erfolgen. Ob eine anschließende systemische Chemotherapie die Prognose verbessert, ist unklar. Aufgrund der nun vorliegenden metastasierten Krankheitssituation und den positiven Daten zur Chemo-Immuntherapie ist eine zusätzliche Chemo-Immuntherapie analog zur Primärtherapie im Stadium IV zu empfehlen.

Alternativ zu einem lokalen Vorgehen mit anschließender systemischer Chemo-Immuntherapie kann diese auch primär eingesetzt werden. Prospektive Untersuchungen zum Stellenwert des lokalen Vorgehens liegen nicht vor, die Options-Empfehlung beruht auf Einzelfallbeschreibungen und klinischen Erfahrungen.

Bei disseminierter Progression bzw. Rezidiv besteht bei Patienten mit ECOG PS 0-2 und mit krankheitsbedingtem ECOG PS 3 die Indikation zu einer systemischen Zweitlinientherapie. Sie führt zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit. Je nach Zeitpunkt der erneuten Progression kann zwischen einem sensitiven Progress mit Therapiefreiheit von über 90 Tagen und einem refraktären Progress mit Therapiefreiheit unter 90 Tagen unterschieden werden. Diese Unterscheidung ist prognostisch relevant und kann Auswirkung auf die Wahl der Zweitlinientherapie haben. Je später der Progress bzw. das Rezidiv auftritt, desto effektiver ist die Zweitlinientherapie und umso länger der zu erzielende Überlebensgewinn.

Die Ergebnisse zur systemischen Therapie bei Extensive Disease können folgendermaßen zusammengefasst werden, siehe auch [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#):

- Chemotherapie
  - Medikamente mit nachgewiesener Wirksamkeit in der Zweitlinie sind Topotecan, Irinotecan einschließlich der liposomalen Formulierung, Paclitaxel, Ifosfamid, Anthrazykline (einschließlich Amrubicin) und Lurbinectedin.
  - Randomisiert geprüft ist Topotecan vs. Best Supportive Care [38]. Topotecan führte zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit von 14 auf 26 Wochen. Der Vorteil war sowohl bei sensitivem wie auch bei refraktärem Rezidiv zu beobachten, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Die orale und die intravenöse Applikation von Topotecan sind gleichwertig.
  - Topotecan ist die einzige derzeit speziell für die second-line-Therapie des SCLC zugelassenen Therapie und wurde daher in Studien als Standard im Vergleichsarm eingesetzt.
  - In einer Studie zum Vergleich von Cisplatin/Etoposid/Irinotecan vs. Topotecan bei Patienten mit sensitivem Rezidiv [39] verlängerte die Kombinationstherapie das mediane Überleben von 12 auf 18 Monate, allerdings ohne Erhöhung bzw. ohne Erreichen eines Langzeitüberlebens über 3 Jahre hinaus, und mit einer deutlich höheren Toxizität, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).

- Ebenso wurde in der französischen Studie von Baize et al [40] ein Vorteil für eine erneute Therapie mit Carboplatin/Etoposid gegenüber Topotecan bei Patienten mit sensitivem Rezidiv und mehr als 90-tägiger Therapiefreiheit beobachtet.
- In weiteren Studien zeigte sich keine Überlegenheit für das ACO-Protokoll und für Einzelsubstanzen wie Amrubicin, Lurbinectedin und liposomalem Irinotecan im Vergleich zur Topotecan-Therapie.
- Auch die Atlantis-Studie [41] mit dem Vergleich Adriamycin plus Lurbinectedin vs. Topotecan oder ACO im Kontrollarm bei 600 Patienten zeigte keinen Vorteil für die Kombination. Das therapiefreie Intervall musste zumindest 30 Tage betragen. Das mediane Überleben betrug 8,6 Monate im Lurbinectedin-Arm und 7,6 Monate in der Kontrolle. Der Vergleich der Überlebenskurven war nahezu deckungsgleich.
- Auch die RESILIENT-Studie mit dem Vergleich von liposomalem Irinotecan vs. Topotecan bei 450 Patienten zeigte keinen Vorteil für die liposomal verkapselte Substanz [42].
- Immuntherapie
  - Die Gabe einer Immuntherapie in der Zweitlinie hat zwar in Phase-II-Studien (Checkmate 032) Remissionsraten von ca. 12% erreicht [43], war aber in randomisierten Studien nicht erfolgreich. In der Checkmate-331-Studie zeigte sich in der Gesamtpopulation kein Unterschied zwischen Nivolumab vs. Topotecan in der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [44].
  - Aufgrund des Einsatzes einer Immuntherapie in der Erstlinie kommt der Zweitlinien-Immuntherapie heute keine Bedeutung mehr zu.
- Zielgerichtete Substanzen
  - Antiangiogenetisch wirkende Substanzen sind nach negativen Studien zu Aflibercept, Bevacizumab, Thalidomid, Vandetanib und anderen weder in Erst- noch in Zweitlinie indiziert, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#).
  - Weitere negative randomisierte Phase-II-Studien liegen zu mTOR-Inhibitoren, HDAC-Inhibitoren und BCL-2 Antisense-Substanzen sowie PARP-Inhibitoren vor.
  - Die Erhaltungstherapie-Studie mit dem PARP-Inhibitor Niraparib zeigte weder im progressionsfreien Überleben noch im Gesamtüberleben einen Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.
  - Die Studien mit Rovalpituzumab-Tesirine (Rova-T), eines gegen DLL-3 gerichteten Drug-Konjugates, waren ebenfalls negativ. TAHOE [45] schloss 442 Patienten ein und verglich Topotecan mit Rova-T bei DLL3 hoch-positivem metastasiertem SCLC. Das mediane Überleben betrug 6,3 Monate im Rova-T-Arm und 8,6 Monate im Topotecan-Arm. Die HR betrug 1,46. Daraufhin wurde die Studie vorzeitig beendet. MERU [46] randomisierte 748 Patienten nach Abschluss einer Chemotherapie und fehlender Progression auf eine Rova-T-Erhaltungstherapie oder Placebo. Auch hier war der Rova-T-Arm eher ungünstiger als der Placebo-Arm mit einem median von 8,5 vs 9,8 Monaten. Die Substanz war zudem mit einer höheren Rate an therapiebedingten Nebenwirkungen wie Pleuraergüssen bei knapp 30% der Patienten, peripheren Ödemen und Photosensitivitätsreaktionen verbunden.
  - Kombinationen von Rova-T mit Nivolumab mit/ohne Ipilimumab erreichten Remissionsraten von 30%, waren allerdings mit hohen Toxizitäten verbunden, was zum Abbruch der Studien führte.
  - Eine neuere Substanz in Prüfung ist AMG-757 (Tarlatacab), ein bispezifischer Antikörper (BiTE-Molekül), der sich zum einen an DLL-3 auf der Oberfläche von kleinzelligen Tumorzellen und zum anderen an CD 3 auf zytotoxischen T-Zellen bindet. Die Substanz wurde bei 66 Patienten eingesetzt [47] und erreichte eine RR von 20% in einem stark vorbehandelten Patientenkollektiv. Hauptnebenwirkungen war das Auf-

treten eines CRS (Cytokine Release Syndrom) bei 44% der Patienten. Hierzu laufen derzeit weitere Studien.

- Indikation zur Therapie und Differenzialtherapie

- Bei PS 0-1 Patienten ist der Einsatz einer nochmaligen Kombinationsbehandlung in der Zweitlinie unter Abwägung der Therapieziele und der Therapie-assoziierten Toxizität gerechtfertigt.
- Sollte eine Progression erst nach einer therapiefreien Zeit von mehr als (6-) 12 Monaten auftreten, so kann das Erstlinienschema noch einmal eingesetzt werden.
- Bei einem therapiefreien Intervall von 4-12 Monaten kann Kombination von Cisplatin/Irinotecan und Etoposid eingesetzt werden (siehe Studienergebnisse). Als alternative Kombinationen kommen Cis- oder Carboplatin mit Irinotecan oder Topotecan, aber auch Carboplatin mit Paclitaxel in Betracht. Auch eine nochmalige Therapie mit Carboplatin/Etoposid ist eine Option. Als platinfreie Kombinationen bieten sich ACO bzw. AIO (Adriamycin, Ifosfamid, Vincristin) oder ACE (Adriamycin, Cyclophosphamid, Etoposid) an.
- Bei Therapierefrakterität mit Progress unter Therapie oder innerhalb von 3 Monaten nach Therapieende ist Topotecan die einzige geprüfte Substanz mit einem Vorteil gegenüber best supportive care. Hier ist der Stellenwert einer nochmaligen Kombinationstherapie nicht gesichert.
- Bei eingeschränktem Allgemeinzustand oder bewusstem Verzicht auf eine erneute Kombinationstherapie ist Topotecan als Monotherapie der zugelassene Standard (Cave Myelosuppression). Eine Alternative ist eine wöchentliche Paclitaxelbehandlung. Sofern verfügbar, stellen auch Lurbinectedin und liposomales Irinotecan eine Alternative dar
- Bei stark reduziertem Allgemeinzustand ist in der Regel ein Best-Supportive-Care-Vorgehen angezeigt. Eine mögliche Option ist hier allenfalls eine orale Etoposid- oder Trofosfamidgabe mit dem Ziel einer Symptomverbesserung.

### 6.1.3 Operation

Wird die Operation in Unkenntnis der Histologie zur Entfernung eines peripheren Rundherdes durchgeführt und ergibt die histologische Aufarbeitung ein SCLC, so sollten diese Patienten postoperativ eine adjuvante Chemotherapie und ggf. auch eine PCI erhalten, siehe [Abbildung 5](#). Auf eine postoperative mediastinale Bestrahlung sollte bei Patienten im Stadium pN0 verzichtet werden, nachdem retrospektive Untersuchungen Hinweise auf einen negativen Effekt beim Langzeitüberleben ergeben haben.

Bei Patienten mit präoperativ diagnostiziertem SCLC und Very Limited Disease, vor allem bei N0 Patienten, ist die Resektion mit adjuvanter Chemotherapie eine Alternative zur Strahlentherapie. Die Resektion sollte nach dem gleichen Standard wie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom erfolgen. Nach Lobektomie im Stadium pT1/2 werden 5-Jahresüberlebensraten von 53% und ein medianes Überleben von 65 Monaten erreicht.

Vor einer Operation sind der bestmögliche Ausschluss einer Fernmetastasierung und eine sorgfältige Untersuchung der mediastinalen Lymphknoten erforderlich. Patienten mit prätherapeutisch nachgewiesenem N2 oder N3 Befall sollten primär nicht operiert werden. Bei Patienten im Stadium N1 wird der Stellenwert der Operation kontrovers diskutiert. Der Ausschluss des mediastinalen Lymphknotenbefalls sollte mittels PET-CT, EUS/EBUS oder Mediastinoskopie erfolgen. Ziel der Operation ist die R0 Resektion. Empfohlen wird eine Lobektomie. Eine Pneumektomie

sollte bei SCLC vermieden werden. Postoperativ sollten eine adjuvante Chemotherapie und bei LD eine PCI erfolgen.

Auch ein neoadjuvantes Vorgehen ist in der VLD-Gruppe gerechtfertigt. Einen Stellenwert hat die Operation hier insbesondere dann, wenn nach simultaner Chemostrahlentherapie noch ein Resttumor vorhanden ist und kein mediastinaler Lymphknotenbefall nachweisbar ist. Auch hier sollte eine Pneumektomie vermieden werden.

Die lokale Therapie einer solitären Nebennierenmetastase ist eine Option insbesondere für diejenigen Patienten, die nach kombinierter Chemostrahlentherapie eine komplette Remission erreichen und die im weiteren Verlauf nach längerer therapiefreier Zeit eine solitäre Nebennierenmetastase als Rezidivlokalisierung erleiden.

## **6.1.4 Strahlentherapie**

### **6.1.4.1 Thorax**

Bestrahlung ist eine effektive Therapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Im Stadium VLD nach einer primären Operation und einer adjuvanten Chemotherapie zeigen Registerdaten der National Cancer Data Base keinen Vorteil für eine konsolidierende Mediastinalbestrahlung. Sie sollte bei N0 und N1 nicht durchgeführt werden, bei N2 kann eine mediastinale Nachbestrahlung erfolgen. Kontrollierte Studien hierzu sind nicht verfügbar.

Bei Patienten mit LD und bei VLD mit Verzicht auf eine Operation wird die Bestrahlung in Kombination mit der Chemotherapie eingesetzt.

Die Chemotherapie sollte, wenn immer möglich, aus Cisplatin und Etoposid bestehen. Carboplatin ist im Rahmen einer Chemostrahlentherapie weniger wirksam bzw. ungenügend geprüft. Die simultane Durchführung von Chemo- und Strahlentherapie führt zu 5-Jahresüberlebensraten von 20-30% und stellt somit eine potenziell kurative Therapie dar. Gegenüber der konsekutiven Therapie wird die 5-Jahresüberlebensrate um ca. 5-10% erhöht. Bei simultaner Gabe ist ein frühzeitiger Start der Bestrahlung anzustreben, wobei die Bestrahlung spätestens mit Beginn des 3. Zyklus starten sollte. Damit wird sichergestellt, dass zwei komplette Zyklen Cisplatin/Etoposid parallel zur Strahlentherapie appliziert werden, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Der frühe Beginn der Strahlentherapie ist mit einer höheren Neutropenie-Rate assoziiert. Es ist unbedingt darauf zu achten, dass bei frühem Einsatz der simultanen Chemostrahlentherapie keine Dosisreduktionen oder gar Therapieabbrüche durchgeführt werden. Eine nicht protokollgemäße Therapiedurchführung verschlechtert die Ergebnisse. Daher kommt einer optimalen supportiven Therapie im Rahmen simultaner Chemostrahlentherapie-Protokolle eine große Bedeutung zu.

Bei konventioneller Fraktionierung mit täglichen Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy wird eine Gesamtdosis der Strahlentherapie von 60-66 Gy empfohlen. Eine Hyperfraktionierung mit 2x täglicher Gabe von 1,5 Gy war in einer randomisierten Studie einer konventionellen Fraktionierung bei gleicher Gesamtdosis von 45 Gy überlegen. Die biologisch effektive Dosis ist bei den beiden Therapieansätzen jedoch deutlich unterschiedlich. Die Vergleiche einer akzeleriert-hyperfraktionierten Strahlentherapie (AHF) mit 2x täglich 1,5 Gy bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 45 Gy vs. konventionell fraktionierte Strahlentherapie mit täglichen Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy bis 70 Gy zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Beide Therapieverfahren sind angemessen, wobei die Normalgewebebelastung gelegentlich einen Vorteil für das AHF-Schema nahelegen kann.

Patienten mit ED erhalten in der Regel heute eine primäre Chemo-Immuntherapie mit Immuntherapie-Erhaltung. Der Einsatz einer konsolidierenden Primärtumorbestrahlung ist im Rahmen

einer solchen Therapiestrategie nicht geprüft und sollte daher Studienkonzepten vorbehalten bleiben.

#### **6.1.4.2 Prophylaktische Schädelbestrahlung**

Die prophylaktische Schädelbestrahlung führt zu einer signifikanten Senkung der Hirnmetastasierung als Rezidivlokalisierung. Im Stadium LD wird diese von ca. 40% auf 10% gesenkt. Die PCI führt hier auch zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und zu einer Erhöhung der 5-Jahresüberlebensrate um 5%. In einer Metaanalyse von 7 Studien mit 987 Limited-Disease-Patienten lag die Überlebensrate nach 3 Jahren bei 20,7% verglichen mit 15,3% im Kontrollarm, siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). Mögliche Bestrahlungsschemata sind

- 20 Gy in 5-8 Fraktionen
- 24 Gy in 12 Fraktionen
- 25 Gy in 10 Fraktionen
- 30 Gy in 10-15 Fraktionen

Eine randomisierte Studie zum Vergleich einer PCI-Dosis von 25 Gy in 10 Fraktionen gegenüber einer Dosis von 36 Gy in 18 Fraktionen zeigte bei 760 Patienten eine Senkung der Hirnrezidivrate durch die höhere Dosierung von 30% auf 24%, war aber mit einer eher ungünstigeren Überlebenskurve vergesellschaftet. Erstaunlicherweise war die intrathorakale Rezidivrate in der Gruppe mit der höheren PCI-Dosis erhöht. Dosen über 30 Gy stellen daher kein übliches Vorgehen dar, sie sind zudem mit einem höheren Risiko für ZNS-Toxizitäten verbunden einschließlich kognitiver Defizite. Diese sind bei kleineren Einzeldosen und niedrigerer Gesamtdosis weniger ausgeprägt.

Bei Patienten mit Extensive Disease, die auf eine Induktionschemotherapie angesprochen hatten, liegen divergierende Studienergebnisse zur PCI vor. Die rein über die klinische Symptomatik gesteuerte Studie der EORTC zeigte eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 5,4 auf 6,7 Monate, die MRT- gesteuerte Studie aus Japan einen statistisch nicht signifikanten Überlebensnachteil durch die PCI zu beobachten mit einem Median von 11,6 vs. 13,7 Monaten (Hazard Ratio 1,27;  $p=0,094$ ), siehe [Lungenkarzinom Studienergebnisse](#). In der klinisch gesteuerten Studie der EORTC war die Rate der Patienten mit einer Zweitlinienchemotherapie im Nicht-PCI-Arm mit 45% deutlich niedriger als im PCI-Arm mit 69%. Dies könnte zum Überlebensvorteil für die PCI in dieser Studie beigetragen haben. In der MRT-gesteuerten, japanischen Studie lag die Rate der Zweitlinientherapien in beiden Armen zwischen 80 und 90%, auch waren die Gesamtüberlebenszeiten deutlich günstiger. Eine PCI bei ED kann eine Option zu sein, wenn keine regelmäßigen MRT-Schädel-Kontrollen durchgeführt werden.

#### **6.1.4.3 Symptom-orientierte Bestrahlung**

Die lokale Bestrahlung ist eine wirksame Therapie zur Symptomlinderung, z. B. bei multiplen Hirnmetastasen oder bei symptomatischen Knochenmetastasen.

#### **6.1.5 Medikamentöse Tumorthherapie**

Chemotherapie ist die Basis der Therapie bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom. Sie kommt in jedem Stadium der Erkrankung zum Einsatz, siehe [Abbildung 5](#) und [Abbildung 6](#).

### **6.1.5.1 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)**

#### **6.1.5.1.1 Amrubicin**

Amrubicin ist ein vollsynthetisch hergestelltes Antrazyklin mit potentiell niedrigerer Kardiotoxizität. Es verfügt über Wirksamkeit bei SCLC, aber die randomisierte Studie in der second line konnte keinen Vorteil gegenüber Topotecan nachweisen. Daher ist die Substanz für die Therapie des SCLC nicht zugelassen.

#### **6.1.5.1.2 Atezolizumab**

Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Atezolizumab führte in der Erstlinientherapie von Patienten mit SCLC im Stadium „extensive disease“ in Kombination mit Carboplatin/Etoposid zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu einer Therapie mit Carboplatin/Etoposid alleine (Verbesserung OS 2,0 Monate; HR 0,70; p=0,007). Als klinisch relevante Nebenwirkungen zeigte sich eine Zunahme an Grad 3/4 Diarrhoen (2% vs 0,5%) sowie der infusionsbedingten Reaktionen (2% vs. 0,5%). Unter Atezolizumab kann es zu einer Exazerbation paraneoplastischer Phänomene kommen, diese sind gezielt zu überwachen.

#### **6.1.5.1.3 Carboplatin**

Carboplatin ist ein Platinderivat. Es hat ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum als Cisplatin. Im Stadium ED sind die Remissionsraten denen unter Cisplatin gleich, die Überlebensraten sind wahrscheinlich nicht unterschiedlich, Kapitel [6.1.5.1.4](#) und [Studienergebnisse Lungenkarzinom](#). Spezifische schwere Nebenwirkung ist die Hämatotoxizität mit Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie. Übelkeit, Erbrechen und Neurotoxizität treten auf, sind aber geringer ausgeprägt als unter Cisplatin. Carboplatin wird intravenös appliziert.

#### **6.1.5.1.4 Cisplatin**

Platinderivate gehören zu den wirksamsten Einzelsubstanzen. Die Kombination von Cisplatin und Etoposid ist im Stadium VLD und LD das weltweite Standardprotokoll und bei Patienten im Stadium ED mit Carboplatin / Etoposid das am häufigsten eingesetzte Regime. Spezifische schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Übelkeit und Erbrechen, Nephrotoxizität, Polyneuropathie, Ototoxizität, Hämatotoxizität, Elektrolytverschiebungen, Kardiotoxizität und Diarrhoe. Cisplatin wird intravenös appliziert.

#### **6.1.5.1.5 Cyclophosphamid**

Cyclophosphamid wird vor allem in Kombination mit Anthrazyklinen eingesetzt, siehe Doxorubicin.

#### **6.1.5.1.6 Doxorubicin (Adriamycin)**

Anthrazyklinhaltige Regime sind bei ED eine Alternative in der Erstlinientherapie bei Kontraindikationen gegen platinhaltige Kombinationen. Sie werden häufig auch als Zweitlinienbehandlung eingesetzt. In Studien getestet wurden Doxorubicin und Epirubicin. Die Anthrazykline werden in Kombination mit Cyclophosphamid plus Etoposid oder Vincristin eingesetzt (ACE bzw. ACO), siehe [Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#). Die Remissionsraten der Erstlinientherapie liegen bei 50-60%, der Zweitlinientherapie bei 20%. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) der Kombinationstherapie, die bei mehr 5% der Patienten in randomisierten Studien auftraten, sind vor allem hämatologisch: Neutropenie (52-87%), febrile Neutropenie (5-10%), Anämie (5-15%), Thrombozytopenie (1-20%). Doxorubicin wird intravenös appliziert.

#### **6.1.5.1.7 Durvalumab**

Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Durvalumab führte in der Erstlinientherapie von Patienten mit SCLC im Stadium „extensive disease“ in Kombination mit Cis- oder Carboplatin/Etoposid zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie. (Verbesserung OS 2,3 Monate; HR 0,75; p=0.007). Die 3-Jahres OS Raten betragen 18% vs. 6%. Auf immuntherapiebedingte Nebenwirkungen ist zu achten.

#### **6.1.5.1.8 Etoposid**

Etoposid ist ein Topoisomerase-II-Inhibitor. Etoposid ist Standard in der Kombinationstherapie mit Cisplatin. Bei Patienten mit Extensive Disease liegen die Remissionsraten der Kombinationstherapie bei 60-70%. Orale Monotherapie mit Etoposid ist weniger effektiv als eine intravenöse Kombinationstherapie und hat eine schlechtere Bioverfügbarkeit. In der palliativen Erstlinientherapie traten die folgenden schweren Nebenwirkungen (Grad 3-4) bei Cisplatin/Etoposid auf: Neutropenie (68-76%), Anämie (11-12%), Thrombozytopenie (8-15%), Übelkeit / Erbrechen (11-12%), Fatigue (11%) und Anorexie (5%). Etoposid kann intravenös oder oral appliziert werden.

#### **6.1.5.1.9 Ipilimumab**

Ipilimumab ist ein CTLA-4 Antikörper und gehört somit auch in die Gruppe der Checkpoint Inhibitoren. Ipilimumab alleine war als Zugabe zur Chemotherapie im Stadium extensive disease nicht wirksam. Unter einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab nach kombinierter Chemo-Strahlentherapie traten starke Nebenwirkungen auf, die in ca. 50% der Patienten zum Abbruch der Therapie führten. Auch als Erhaltungstherapie in Kombination mit Nivolumab war kein signifikanter Überlebensvorteil nachweisbar. Die Substanz ist daher in der Therapie des SCLC bisher nicht zugelassen.

#### **6.1.5.1.10 Irinotecan**

Irinotecan ist ein Topoisomerase-I-Inhibitor. In Kombination mit Cisplatin werden in der Erstlinientherapie Remissionsraten von 60-70% erzielt, die Überlebensraten sind der Kombination Cisplatin / Etoposid vergleichbar. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in dieser Kombinationstherapie auftreten, sind Neutropenie (34%), febrile Neutro-



penie (5%), Diarrhoe (19%), Übelkeit/Erbrechen (14%), Fatigue (14%), Anorexie (13%), Dyspnoe (8%) und Anämie (5%). Irinotecan wird intravenös appliziert.

Die liposomale Formulierung von Irinotecan war in einer randomisierten Phase-III-Studie in der second line Topotecan nicht überlegen und wird daher für die second line nicht zur Verfügung stehen.

#### **6.1.5.1.11 Lurbinectedin**

Lurbinectedin ist strukturell dem Trabectedin ähnlich. Die Substanz inhibiert die Transkription von Tumorzellgenen. Phase-II-Studien konnten eine gute Wirksamkeit von Lurbinectedin in der Zweitlinie des SCLC nachweisen mit Remissionsraten von 35% und einem progressionsfreien Überleben von 5,3 Monaten zeigen. Daraufhin wurde die Substanz in den USA zur second-line-Therapie zugelassen. Die nachfolgende randomisierte Phase-III-Studie konnte allerdings gegenüber Topotecan keinen Vorteil zeigen. In der EU ist daher Lurbinectedin für die Therapie des SCLC nicht zugelassen.

#### **6.1.5.1.12 Paclitaxel**

Paclitaxel gehört zu den Taxanen. Taxane sind wirksame Arzneimittel im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium. Sie werden in Kombination mit Platinderivaten oder als Monotherapie eingesetzt. Nebenwirkungen sind Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Nephrotoxizität, Neuropathie und Fatigue. Weitere Nebenwirkungen sind Ödeme, Alopezie, Onychodystrophie und allergische Reaktionen. Paclitaxel wird intravenös appliziert.

#### **6.1.5.1.13 Topotecan**

Topotecan ist ein Topoisomerase-I-Inhibitor. Topotecan ist eine Standardsubstanz in der Zweitlinientherapie. Hier werden Remissionsraten von 20% erzielt. In Kombination mit Cisplatin ist Topotecan auch in der Erstlinientherapie wirksam und erzielt vergleichbare Überlebenszeiten wie Cisplatin / Etoposid. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5% der Patienten in dieser Kombinationstherapie auftreten, sind Neutropenie (33-88%), Anämie (25-31%), Thrombozytopenie (7-43%), Fatigue (8%) und Dyspnoe (10%). Topotecan kann intravenös oder oral appliziert werden.

#### **6.1.5.1.14 Vinca-Alkaloide**

Vinca-Alkaloide, am häufigsten Vincristin, werden vor allem in Kombination mit Anthrazyklinen eingesetzt, siehe Doxorubicin.

### **6.1.6 Palliative Therapie - symptomorientiert**

Palliative Therapie beinhaltet die Behandlung körperlicher und psychischer Beschwerden. Sie erfolgt interdisziplinär. Die Notwendigkeit und die Möglichkeiten der Palliativtherapie sollen frühzeitig und umfassend mit allen Betroffenen besprochen werden. Die folgenden, spezifischen Symptome treten besonders häufig bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom auf.

### **6.1.6.1 Knochenmetastasen**

Zur Therapie von Patienten mit Knochenmetastasen stehen lokale und systemische Maßnahmen zur Verfügung. Bei Schmerzsymptomatik oder Frakturgefährdung ist die Bestrahlung die Therapie der Wahl. Sie kann hypofraktioniert unter fortlaufender Systemtherapie erfolgen. Eine zusätzliche Option ist die operative Versorgung bei pathologischen Frakturen, instabilen Wirbelkörperfrakturen oder als Entlastung bei spinaler Kompression.

Systemische Maßnahmen sind die kausale Therapie und die Gabe von Knochen-modifizierenden Substanzen (Bisphosphonate, RANKL Antikörper). Knochen-modifizierende Substanzen können das Risiko von Skelett-Komplikationen bei ossärer Metastasierung solider Tumore reduzieren. Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom liegen nicht vor.

Bisphosphonate sind indiziert bei Hyperkalzämie.

### **6.1.6.2 Hirnmetastasen**

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems. Bei symptomatischen Patienten mit multiplen Herden ist die Ganzhirnbestrahlung die Therapie der Wahl. Je nach Gesamtsituation kann beim SCLC auch primär eine Chemotherapie eingesetzt werden, siehe [Abbildung 6](#). Bei Einzelmetastasen oder Metastasen in geringer Anzahl und guter Abgrenzung kann auch eine stereotaktische Radiotherapie erwogen werden. In Einzelfällen kann bei nach Ganzhirnbestrahlung persistierenden oder wieder progredienten isolierten, resektablen Hirnmetastasen die lokale chirurgische Therapie oder die gezielte lokale Bestrahlung (Gamma-Knife, Cyber-Knife, stereotaktische Bestrahlung) diskutiert werden.

## **7 Rehabilitation**

Medikamentöse Tumortherapie, Operation, Strahlentherapie und Komorbidität können bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen. Sie können durch gezielte rehabilitative Maßnahmen im somatischen und psychosozialen Bereich gelindert werden.

Die Patienten sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

## **8 Verlaufskontrolle und Nachsorge**

### **8.2 Nachsorge**

Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit, die frühzeitige Diagnostik einer Zweitneoplasie, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Dies betrifft Patienten in den lokalisierten Stadien. Eine strukturierte Nachsorge kann sich an den Empfehlungen für das NSCLC orientieren, siehe [Tabelle 9](#).

**Tabelle 9: Strukturierte Nachsorge nach kurativer Therapie**

Untersuchung	Monate 3	6	9	12	18	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Thorax	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lungenfunktion	X	X	X	(X)	(X)	(X)			
MRT Schädel bei LD ohne PCI	X	X	X	X	X	X	X	(X)	(X)

*Legende:*

*CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, LD = Limited disease, PCI = prophylaktische Schädelbestrahlung nach Strahlentherapie*

*Ergibt sich durch die Nachsorge Untersuchungen der V.a. ein lokalisiertes Rezidiv oder eine ev lokal behandelbare Rezidivsituation, ist die Diagnostik durch weitere Bildgebung ggf. einschließlich PET-CT und/oder Methoden zur histologischen Sicherung zu ergänzen.*

## 9 Literatur

1. Härting FH, Hesse W: Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben. Vierteljahresschrift Gerichtliche Medizin und Öffentliches Sanitätswesen, 1879.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html)
3. George J, Lim J, Jang S et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. Nature 2015;524:47-53. DOI:10.1038/nature14664
4. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. Nat Rev Cancer 2019;19:289-297. doi:10.1038/s41568-019-0133-9. Erratum in: Nat Rev Cancer 2019;19:415. PMID:30926931
5. Gay CM, Steward C, Park et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. Cancer Cell 2021;39:346-360. DOI:10.1016/j.ccell.2020.12.014
6. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 2.1, 2022. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/leitlinien/lungenkarzinom/version\\_2/II\\_lungenkarzinom\\_langversion\\_2.1](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/downloads/leitlinien/lungenkarzinom/version_2/II_lungenkarzinom_langversion_2.1)
7. S1-Leitlinie: Paraneoplastische neurologische Syndrome, 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-064.html>
8. Van Meerbeeck JP, Fennell DA, de Ruyscher DKM. Small-cell lung cancer. Lancet 2011;378:1741-1755. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60165-7
9. Thomson D, Hulse P, Lorigan P et al. The role of positron emission tomography in management of small-cell lung cancer. Lung Cancer 2011;72:121-126. DOI:10.1016/j.lungcan.2011.03.013
10. Nicholson A, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2016;11:300-311. DOI:10.1016/j.jtho.2015.10.008
11. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. Cancer Chemother Rep 1973;4:31-42. PMID:4580860.
12. Yang CF, Chan DY, Speicher PJ et al. Role of adjuvant therapy in a population-based cohort of patients with early-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2016;34:1057-1064. DOI:10.1200/JCO.2015.63.8171

13. Raman V, Jawitz OK, Yang CFJ et al. The effect of extent of resection on outcomes in patients with limited stage small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;161:1484-1492.e5. DOI:10.1016/j.jtcvs.2020.02.135
14. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265-271. DOI:10.1056/NEJM199901283400403 PMID:9920950
15. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1116-1125. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30318-2
16. Bogart JA, Waqar SN, Mix MD. Radiation and systemic therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:661-670. DOI:10.1200/JCO.21.01639
17. Grønberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø et al. High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:321-331. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30742-7
18. Peters S, Pujol JL, Dafni U et al. Consolidation nivolumab and ipilimumab versus observation in limited disease small-cell lung cancer after chemo-radiotherapy - results from the randomised phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. *Ann Oncol* 2022;33:67-79. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.011
19. Kubota K, Hida T, Ishikura S et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15:106-113. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70511-4
20. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999;341:476-484. DOI:10.1056/NEJM199908123410703
21. Rodríguez de Dios N, Couñago F, Murcia-Mejía M et al. randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small-cell lung cancer (PREMER): A GICOR-GOECF-SEOR study. *J Clin Oncol* 2021;39:3118-3127. DOI:10.1200/JCO.21.00639
22. Belderbos JSA, De Ruyscher DKM, De Jaeger K et al. Phase 3 randomized trial of prophylactic cranial irradiation with or without Hippocampus avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol* 2021;16:840-849. DOI:10.1016/j.jtho.2020.12.024
23. Amarasena IU, Walters JAE, Wood-Baker R et al. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015. DOI:10.1002/14651858.CD006849.pub2
24. Reck M, Luft A, Szczesna A et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3740-3748. doi:10.1200/JCO.2016.67.6601. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2019;37:3327. PMID:27458307
25. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A et al. First-Line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer, *N Engl J Med* 2018;379:2220-2229. DOI:10.1056/NEJMoa1809064
26. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-

- year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open* 2022;7:100408. DOI:10.1016/j.esmoop.2022.100408
27. Rudin CM, Awad MM, Navarro A et al. Pembrolizumab or placebo plus etoposide and platinum as first-line therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-604 study. *J Clin Oncol* 2020;38:2369-2379. DOI:10.1200/JCO.20.00793
  28. Cheng Y, Han L, Wu L et al. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;328:1223-1232. DOI:10.1001/jama.2022.16464
  29. Wang J, Zhou C, Yao W et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:739-747. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00224-8
  30. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D et al. Evaluation of first-line radiosurgery vs whole-brain radiotherapy for small cell lung cancer brain metastases: the FIRE-SCLC cohort study. *JAMA Oncol* 2020;6:1028-1037. doi:10.1001/jamaoncol.2020.1271. Erratum in: *JAMA Oncol* 2020;6:1473. PMID:32496550
  31. Churilla TM, Ballman KV, Brown PD et al. Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for limited brain metastases: a secondary analysis of the North Central Cancer Treatment Group N0574 (Alliance) randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:1173-1178. DOI:10.1016/j.ijrobp.2017.07.045
  32. Brown PD, Gondi V, Pugh S et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020;38:1019-1029. DOI:10.1200/JCO.19.02767
  33. Rossi A, Garassino MC, Cinquini M et al. Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2010;70:119-128. DOI:10.1016/j.lungcan.2010.02.001
  34. Owonikoko TK, Park K, Govindan R et al. Nivolumab and ipilimumab as maintenance therapy in extensive-disease small-cell lung cancer: CheckMate 451. *J Clin Oncol* 2021;39:1349-1359. DOI:10.1200/JCO.20.02212
  35. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:36-42. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61085-0
  36. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer groups. *J Clin Oncol* 2009;27:78-84. doi:10.1200/JCO.2008.17.0746. Erratum in: *J Clin Oncol* 2009;27:1002. PMID:19047288
  37. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:663-671. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30230-9
  38. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5441-5447. DOI:10.1200/JCO.2006.06.5821
  39. Goto K, Ohe Y, Shibata T et al. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive

- relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1147-1157. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30104-8
40. Baize N, Monnet I, Greillier L et al. Groupe Français de Pneumo-Cancérologie 01-13 investigators. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1224-1233. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30461-7
  41. Aix SP, Ciuleanu TE, Navarro A et al. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Oct 14:S2213-2600(22)00309-5. DOI:10.1016/S2213-2600(22)00309-5
  42. Ipsen news release. Ipsen announces results from phase III RESILIENT trial evaluating onivyde® in second-line monotherapy for small cell lung cancer. August 3, 2022. <https://bit.ly/3BE0i9p> (accessed August 3, 2022)
  43. Ready N, Farago AF, de Braud F et al. Third-line nivolumab monotherapy in recurrent SCLC: CheckMate 032. *J Thorac Oncol* 2019;14:237-244. DOI:10.1016/j.jtho.2018.10.003
  44. Spigel DR, Vicente D, Ciuleanu TE et al. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331. *Ann Oncol* 2021;32:631-641. DOI:10.1016/j.annonc.2021.01.071
  45. Blackhall F, Jao K, Greillier L et al. Efficacy and safety of rovalpituzumab tesirine compared with topotecan as second-line therapy in DLL3-high SCLC: results from the phase 3 TAHOE study. *J Thorac Oncol* 2021;16:1547-1558. DOI:10.1016/j.jtho.2021.02.009
  46. Johnson ML, Zvirbule Z, Laktionov K et al. Rovalpituzumab tesirine as a maintenance therapy after first-line platinum-based chemotherapy in patients with extensive-stage-SCLC: results from the phase 3 MERU study. *J Thorac Oncol* 2021;16:1570-1581. DOI:10.1016/j.jtho.2021.03.012
  47. Owonikoko TK, Champiat S, Johnson ML et al. Updated results from a phase 1 study of AMG 757, a half-life extended bispecific T-cell engager (BiTE) immuno-oncology therapy against delta-like ligand 3 (DLL3), in small cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol* 2021;39:15\_suppl, 8510-8510. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.8510

## 11 Therapieprotokolle

- [Lungenkarzinom, kleinzellig \(SCLC\) - medikamentöse Tumorthherapie](#)

## 12 Studienergebnisse

- [Lungenkarzinom - Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)

## 13 Zulassungsstatus (werden noch aktualisiert)

- [Lungenkarzinome - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)

## 14 Links

Berufliche Exposition: [DOI:10.1055/s-0029-1243897](https://doi.org/10.1055/s-0029-1243897)

## 15 Anschriften der Autoren

### **Univ.-Prof. Dr. med. Annalen Bleckmann**

Uniklinikum Münster  
Medizinische Klinik A  
Hämatologie, Onkologie, Pneumologie  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
48149 Münster  
[annalen.bleckmann@ukmuenster.de](mailto:annalen.bleckmann@ukmuenster.de)

### **PD Dr. med. Wilfried Eberhardt**

Universitätsklinikum Essen  
Westdeutsches Tumorzentrum  
Innere Klinik und Poliklinik  
Hufelandstr. 55  
45147 Essen  
[Wilfried.Eberhardt@uk-essen.de](mailto:Wilfried.Eberhardt@uk-essen.de)

### **PD Dr.med. Martin Eichhorn**

Chirurgische Abteilung  
Thoraxklinik  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Röntgenstr. 1  
69126 Heidelberg  
[martin.eichhorn@med.uni-heidelberg.de](mailto:martin.eichhorn@med.uni-heidelberg.de)

### **Dr. med. Martin Früh**

Kantonsspital St. Gallen  
Departement Innere Medizin  
Fachbereich Onkologie/Hämatologie  
CH-9007 St. Gallen  
[martin.frueh@kssg.ch](mailto:martin.frueh@kssg.ch)

### **PD Dr. med. Oliver Gautschi**

Luzerner Kantonsspital  
Medizinische Onkologie  
CH-6000 Luzern  
[oliver.gautschi@luks.ch](mailto:oliver.gautschi@luks.ch)

### **Prof. Dr. med. Frank Griesinger**

Pius Hospital Oldenburg  
Universitätsklinik Innere Medizin-Onkologie  
Klinik für Hämatologie und Onkologie  
Georgenstr. 12  
26121 Oldenburg  
[frank.griesinger@pius-hospital.de](mailto:frank.griesinger@pius-hospital.de)

### **Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hilbe**

Wilhelminenspital Wien  
1. Medizinische Abteilung  
Zentrum für Onkologie und Hämatologie und Palliativstation  
Montleartstr. 37  
A-1160 Wien  
[wolfgang.hilbe@wienkav.at](mailto:wolfgang.hilbe@wienkav.at)

**Prof. Dr. med. Hans Hoffmann**

Klinikum rechts der Isar  
der Technischen Universität München  
Sektion für Thoraxchirurgie  
Ismaninger Str. 22  
81675 München  
[thoraxchirurgie@mri.tum.de](mailto:thoraxchirurgie@mri.tum.de)

**Dr. med. Klaus Kraywinkel**

Zentrum für Krebsregisterdaten  
Robert Koch-Institut  
General-Pape-Straße 62-66  
12101 Berlin  
[k.kraywinkel@rki.de](mailto:k.kraywinkel@rki.de)

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sonja Loges**

Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
Universitätsklinikum Mannheim  
III. Medizinische Klinik  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3  
68167 Mannheim  
[Sonja.Loges@medma.uni-heidelberg.de](mailto:Sonja.Loges@medma.uni-heidelberg.de)

**Univ.-Prof. Dr. Robert Pirker**

Medizinische Universität Wien  
Universitätsklinik für Innere Medizin I  
Klinische Abteilung für Onkologie  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
[robert.pirker@meduniwien.ac.at](mailto:robert.pirker@meduniwien.ac.at)

**PD Dr. med. Christoph Pöttgen**

Universitätsklinikum Essen  
Westdeutsches Tumorzentrum  
Klinik für Strahlentherapie  
Hufelandstr. 55  
45147 Essen  
[Christoph.Poettgen@uk-essen.de](mailto:Christoph.Poettgen@uk-essen.de)

**Prof. Dr. med. Martin Reck**

LungenClinic Grosshansdorf GmbH  
Onkologischer Schwerpunkt  
Wöhrendamm 80  
22927 Großhansdorf  
[m.reck@lungenclinic.de](mailto:m.reck@lungenclinic.de)

**Prof. Dr. med. Niels Reinmuth**

Asklepios Fachkliniken München-Gauting  
Thorakale Onkologie  
Robert-Koch-Allee 2  
82131 München-Gauting  
[n.reinmuth@asklepios.com](mailto:n.reinmuth@asklepios.com)



**Dr. med. Martin Sebastian**

Universitätsklinik Frankfurt  
Medizinische Klinik II  
Bereich Hämatologie/Onkologie  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt / Main  
[martin.sebastian@kgu.de](mailto:martin.sebastian@kgu.de)

**Prof. Dr. med. Cornelius Waller**

Universitätsklinikum Freiburg  
Klinik für Innere Medizin I  
Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg  
[cornelius.waller@uniklinik-freiburg.de](mailto:cornelius.waller@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Dr. med. Martin Wolf**

Klinikum Kassel  
Medizinische Klinik IV  
Hämatologie/Onkologie/Immunologie  
Mönchebergstr. 41-43  
34125 Kassel  
[mwolf@klinikum-kassel.de](mailto:mwolf@klinikum-kassel.de)

**Prof. Dr. med. Jürgen Wolf**

Universitätsklinik Köln  
Centrum für Integrierte Onkologie  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
[juergen.wolf@uk-koeln.de](mailto:juergen.wolf@uk-koeln.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung <sup>1</sup>	Beratung / Gutachten <sup>2</sup>	Aktien / Fonds <sup>3</sup>	Patent / Urheberrecht / Lizenz <sup>4</sup>	Honore <sup>5</sup>	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen <sup>6</sup>	Andere finanzielle Beziehungen <sup>7</sup>	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten <sup>8</sup>
Bleckmann, Annalen	Universitätsklinikum Müns-ter	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Alexion, Gilead, Novartis, BMS, Bayer, Servier, Roche, AstraZeneca, Takeda, Merck, BeiGene, MSD, Lilly, ArtTempi, Janssen-Cilag, Amgen, BI	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Eberhardt, Wilfried	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Eichhorn, Martin	Thoraxklinik Heidelberg GmbH	<b>Ja</b> Roche, MSD, Intuitive Surgical, AstraZeneca,	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Roche, MSD, Intuitive Surgical, AstraZeneca,	<b>Ja</b> MSD, Intuitive Surgical	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Früh, Martin	Kantons- spital St. Gallen	<b>Ja</b> AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme; Roche, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim, Pfizer, Takeda	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Honorare an die Institution: AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme; Roche, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim, Pfizer, Takeda	<b>Ja</b> Unrestricted grants an Institution: BMS and Astra Zeneca	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Gautschi, Oliver	Luzerner Kantons- spital, Luzern, Schweiz	<b>Ja</b> Honorare (an die Institution) für Beratertätigkeiten für Amgen 2020-2021	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Drittmittel (an die Institution) von Firmen und kooperativen Gruppen für die Durchführung von klinischen Studien. Honorare (an die Institution) für die Teilnahme an Advisory Boards von Eli Lilly und Roche.	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honore<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten<sup>8</sup></b>
Griesinger, Frank	Pius-Hospital Oldenburg Universitätsmedizin Oldenburg	<b>Ja</b> ASTRA, Boehringer, BMS, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Ariad, Abbvie, Tesaro/GSK, Siemens, Tesaro, Amgen, Sanofi	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> ASTRA, Boehringer, BMS, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Ariad, Abbvie, Tesaro/GSK, Siemens, Tesaro, Amgen, Sanofi	<b>Ja</b> ASTRA, Boehringer, BMS, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Siemens, Amgen	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hilbe, Wolfgang	Mitarbeiter des Wiener Gesundheitsverbandes	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Hoffmann, Hans	Klinikum rechts der Isar Leiter Sektion Thoraxchirurgie Ismaninger Str. 22 81675 München	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> AstraZeneca, BMS, Boehringer, GSL, Pulmonox, Medela	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Kraywinkel, Klaus	Robert Koch-Institut	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Loges, Sonja	Universitätsmedizin Mannheim DKFZ Heidelberg	<b>Ja</b> S. Loges erhält Referenten- und / oder Beiratshonorare vom Referentenbüro von BerGenBio AS, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Roche Pharma, Medac GmbH und Sanofi Aventis, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, Takeda, Amgen, Bayer, Janssen, Merck	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> S. Loges erhält Referenten- und / oder Beiratshonorare vom Referentenbüro von BerGenBio AS, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Roche Pharma, Medac GmbH und Sanofi Aventis, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, Takeda, Amgen, Bayer, Janssen, Merck	<b>Ja</b> Prof. Loges erhält kommerzielle Forschungsstipendien von BerGenBio AS, BMS, Eli Lilly, Roche Pharma und ADC Therapeutics und hat	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

<b>Autor*in</b>	<b>Anstellung<sup>1</sup></b>	<b>Beratung / Gutachten<sup>2</sup></b>	<b>Aktien / Fonds<sup>3</sup></b>	<b>Patent / Urheberrecht / Lizenz<sup>4</sup></b>	<b>Honore<sup>5</sup></b>	<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>6</sup></b>	<b>Andere finanzielle Beziehungen<sup>7</sup></b>	<b>Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten<sup>8</sup></b>
Pirker, Robert	Medizinische Universität Wien Universitätsklinik für Innere Medizin I Klinische Abteilung für Onkologie Währinger Gürtel 18-20 A-1090 Wien	<b>Ja</b> Honoraria for Data Monitoring Committee Membership from Genmab, Merck Sharp Dohme, and Regeneron	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Honoraria for Data Monitoring Committee Membership from Genmab, Merck Sharp Dohme, and Regeneron	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Pöttgen, Christoph	Universitätsklinikum Essen	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> AstrZeneca Roche Boehringer Ingelheim	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Reck, Martin	LungenClinic, Woehrendamm 80, 22927 Grosshansdorf	<b>Ja</b> Kompensierte Tätigkeit im Advisory Board von Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Beigene, BMS, Daiichi-Sankyo, Lilly, Merck, MSD, Mirati, Novartis, Pfizer, GSK, Roche, Sanofi, Regeneron.	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Honorare für Vorträge von Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Beigene, BMS, Daiichi-Sankyo, Lilly, Merck, MSD, Mirati, Novartis, Pfizer, GSK, Roche, Sanofi, Regeneron.	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Reisekostenerstattungen für wissenschaftliche Treffen von Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Beigene, BMS, Daiichi-Sankyo, Lilly, Merck, MSD, Mirati, Novartis, Pfizer, GSK, Roche, Sanofi, Regeneron.	<b>Nein</b>
Reinmuth, Niels	Asklepios Fachkliniken München-Gauting Robert-Koch-Allee 2 - 82131 Gauting	<b>Ja</b> Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Hoffmann-La Roche, MSD, Merck, Pfizer, Takeda	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo, GSK, Hoffmann-La Roche, Janssen, Lilly, MSD, Merck, Pfizer, Symphogen, Takeda	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Sebastian, Martin	Universitätsklinik Frankfurt	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b> Astra-Zeneca	<b>Ja</b> Pfizer, Takeda	<b>Nein</b>

Autor*in	Anstellung <sup>1</sup>	Beratung / Gutachten <sup>2</sup>	Aktien / Fonds <sup>3</sup>	Patent / Urheberrecht / Lizenz <sup>4</sup>	Honore <sup>5</sup>	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen <sup>6</sup>	Andere finanzielle Beziehungen <sup>7</sup>	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten <sup>8</sup>
		Astra-Zeneca, Roche, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, GSK, Takeda, BMS, Merck, Novartis, Janssen, Sanofi, Amgen			Astra-Zeneca, Roche, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, GSK, Takeda, BMS, Merck, Novartis, Janssen, Sanofi, Amgen, MSD			
Waller, Cornelius	Universitätsklinikum Freiburg	<b>Ja</b> Beratertätigkeit für die Firmen Alvotech, Roche, Mylan.	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Chugai, MSD, Pfizer, Roche, Takeda	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Reisekostenerstattungen durch Ipsen, BMS, Lilly, Merck, Janssen	<b>Nein</b>
Wolf, Martin	Klinikum Kassel kommunales Krankenhaus der Stadt Kassel	<b>Ja</b> Berater Tätigkeit in Advisory Boards der Firmen BMS, Roche, Astra Zeneca, MSD, Böhlinger Ingelheim, Novartis, Sanofi Aventis	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> BMS, Roche, Astra Zeneca, MSD, Böhlinger Ingelheim, Novartis, Sanofi Aventis	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>
Wolf, Jürgen	Universitätsklinikum Köln	<b>Ja</b> Amgen, AstraZeneca, Bayer, Blueprint, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Janssen, Lilly, Loxo, Merck, MSD, Novartis, Nuvalent, Pfizer, Roche, Seattle Genetics, Takeda, Turning Point	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b> Amgen, AstraZeneca, Bayer, Blueprint, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Janssen, Lilly, Loxo, Merck, MSD, Novartis, Nuvalent, Pfizer, Roche, Seattle Genetics, Takeda, Turning Point	<b>Ja</b> BMS, Janssen Pharmaceutica, Novartis, Pfizer (jeweils alle Zahlungen an Institut)	<b>Nein</b>	<b>Nein</b>

**Legende:**

<sup>1</sup> - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

<sup>2</sup> - Tätigkeit als Berater\*in bzw. Gutachter\*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>3</sup> - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

<sup>4</sup> - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

<sup>5</sup> - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor\*innen oder Koautor\*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>6</sup> - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter\*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

<sup>7</sup> - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

<sup>8</sup> - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft