

# Lungenkarzinom

- SCLC Systemtherapie -

## **Kapitel III**

## Inhaltsverzeichnis

BEHANDLUNGSGRUNDLAGE SCLC VOR SYSTEMISCHER THERAPIE .....	1
Grundsätze.....	1
Klinische Grundlagen.....	2
Gewebliche Grundlagen .....	2
LOKALE STADIEN .....	2
Limited Disease .....	2
Sondersituation des Stadiums "very limited disease" .....	3
METASTASIERTES STADIUM (EXTENSIVE DISEASE).....	4
SCLC Erstlinie .....	4
„Alter“ Standard (≤2019).....	4
„Neuer Standard“ (ab 2020).....	5
Durchführung der Therapie und Therapiedauer .....	5
Strahlentherapeutische Behandlung im Rahmen der Erstlinientherapie .....	5
Prophylaktische Hirnbestrahlung .....	5
Limited disease .....	5
Extensive disease .....	5
Thorakale Bestrahlung.....	6
SCLC Zweitlinie.....	6
SCLC >Zweitlinie .....	7
Literatur .....	8
Abbildungsverzeichnis.....	8

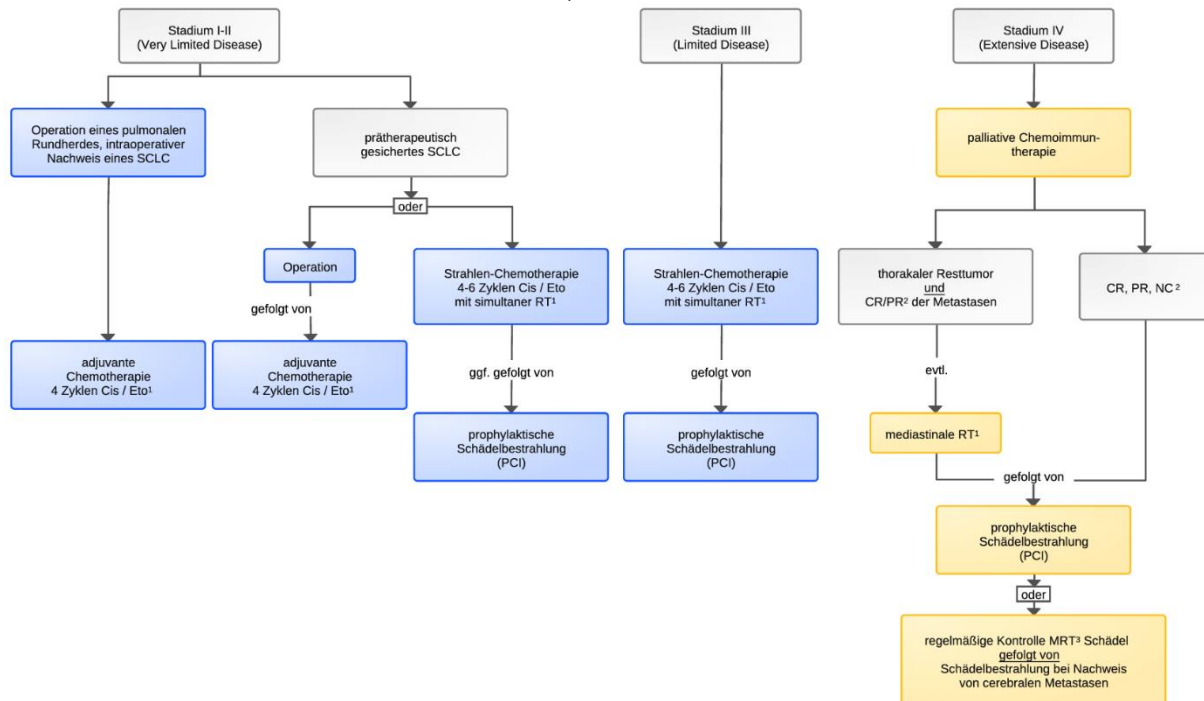
## Behandlungsgrundlage SCLC vor systemischer Therapie

### Grundsätze

- Die Behandlungsstrategien des SCLC sind geprägt von einem stetigen Wandel. Vor diesem Hintergrund wird die Zentrumsleitlinie kontinuierlich gepflegt und aktualisiert, um den aktuellen Stand wiederzugeben.
- Die für alle Zentrumsmitglieder belastbare Datengrundlage stellt die jeweils aktuellste Ausgabe der Leitlinie Lungenkrebs wie auch die aktuellsten Empfehlungen der DGHO [1] dar (Abbildungen und Text sind – wenn nicht anders vermerkt, aus diesen Leitlinien). An dieser müssen sich unsere Empfehlungen immer messen. Im Zweifel ist hier immer ein kritisches Hinterfragen notwendig und erwünscht.

## Klinische Grundlagen

Die Voraussetzungen für therapeutische und damit auch die Intensität der diagnostischen Maßnahmen orientiert sich immer am Patienten, den wir vor uns sehen.



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

<sup>1</sup> Therapieoptionen: BSC – Best Supportive Care, Cis – Cisplatin, Eto – Etoposid, PCI – Prophylactic Cranial Irradiation; RT – Bestrahlung (Radiotherapie);

<sup>2</sup> CR – komplette Remission, NC – keine Änderung, PR – partielle Remission

<sup>3</sup> Magnetresonanztomographie

Abbildung 1 Therapiestruktur für das kleinzellige Bronchialkarzinom

## Gewebliche Grundlagen

- **Histologie:** trabekulärer Aufbau, organoides Wachstum, nestartige Gruppierung, Palisadierung „Rosettenbildung“, Große Zellen / Kleine Zellen (</> 3 ruhende Lymphozyten), Grading, Anzahl der Mitosen per HPF oder Ki-67
- **Immunhistologie:** Neuroendokrine Marker Chromogranin A, NCAM/CD56, NSE und Synaptophysin (Abgrenzung gegenüber nicht kleinzelligen Karzinomen, Karzinosarkomen, Differenzierte Beschreibung von Mischtumoren); Ki-67 (50-100%) [2]

## Lokale Stadien

### Limited Disease

- Für Patienten mit **limited disease** (genauer:  $\leq T3/4$ ,  $\leq N3$ ,  $\leq M0$ ) gilt die kombinierte simultane Radio-Chemotherapie als Therapie der Wahl.
- 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%

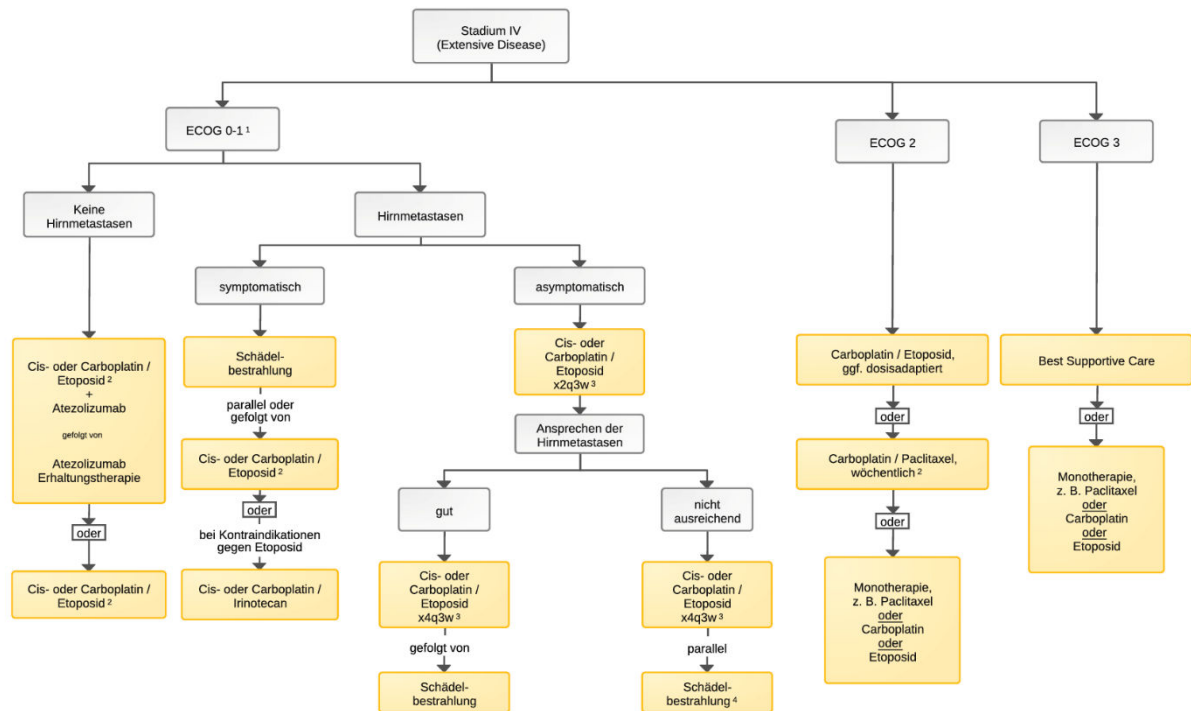
erhöht. Bei simultaner Gabe ist ein frühzeitiger Start der Bestrahlung anzustreben, wobei die Bestrahlung spätestens mit Beginn des 3. Zyklus starten sollte. Damit wird sichergestellt, dass zwei komplette Zyklen Cisplatin/Etoposid parallel zur Strahlentherapie appliziert werden, siehe Lungenkarzinom 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 Chemostrahlentherapieprotokolle 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. Der Vergleich einer akzeleriert-hyperfraktionierten Strahlentherapie (AHF) mit 2 x täglich 1,5 Gy bis zu einer Gesamtdosis (GD) von 45 Gy versus konventionell fraktionierte Strahlentherapie mit täglichen Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy bis 66 Gy zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Beide Therapieverfahren sind angemessen, wobei die Normalgewebebelastung gelegentlich einen Vorteil für das AHF-Schema nahelegen kann.

#### Sondersituation des Stadiums "very limited disease"

- Jüngere Patienten (<70 Jahre) mit very limited disease (genauer: T1/2, N0/1, M0) in gutem Allgemeinzustand und geringer Komorbidität sollten einer Resektion unterzogen werden, wenn diese nicht mit dem Risiko einer Pneumonektomie einhergeht. Auch wenn dieses Vorgehen nicht in prospektiven Studien gegenüber einer kombinierten Radiochemotherapie geprüft ist, zeigen die stadienabhängigen Überlebensdaten aus monozentrischen Beobachtungen vorteilhafte Ergebnisse. Zum operativen Therapiekonzept gehört zwingend eine Kombinations-Chemotherapie über 4 Zyklen mit Cisplatin und Etoposid, die idealerweise innerhalb von sechs Wochen postoperativ begonnen wird, alternativ auch vor der Operation verabreicht werden kann (neoadjuvant).
- Im Falle einer postoperativen (unerwarteten) R1/2-Resektions-Situation oder eines N2-Befalls sollte eine zusätzlich mediastinale Bestrahlung unter Erfassung des R1/2 Resektionsareals erfolgen. Bei N1 muss individuell über eine zusätzliche Bestrahlung entschieden werden. Diese postoperative Behandlung sollte als simultane Radiochemotherapie durchgeführt werden, insbesondere bei einer R1/2 Resektion ist eine frühzeitige Hinzunahme der Strahlentherapie als effiziente Lokalthherapie zu diskutieren.
- Patienten, die nicht einer Resektion unterzogen werden können, sollten die Standard-Therapie des Stadiums limited disease in Form einer kombinierten möglichst simultanen Radiochemotherapie erhalten

## Metastasiertes Stadium (Extensive Disease)



Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

<sup>1</sup> ECOG - Klassifikation des Allgemeinzustandes

<sup>2</sup> siehe [SCLC - Chemotherapie-Protokolle](#)

<sup>3</sup> 2 Kurse im Abstand von 3 Wochen, siehe [SCLC - Chemotherapie-Protokolle](#)

<sup>4</sup> Die Hirnschädelbestrahlung sollte möglichst im Chemotherapie-freien Intervall erfolgen, um die Toxizität zu begrenzen.

Abbildung 2 Therapiestruktur für das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) in der Extensive disease Situation

### SCLC Erstlinie

„Alter“ Standard (≤2019)

- Der Standard besteht aus einer platinhaltigen Duplette, typischerweise mit Etoposid.
- Platinhaltige Therapieschemata erreichen signifikant höhere komplette Remissionsraten als nicht-platinhaltige Kombinationstherapien. Da Carboplatin in Metaanalysen bzgl. des Gesamtüberleben äquivalent zu Cisplatin ist und das Nebenwirkungsprofil günstiger, wird bei uns in erster Linie Carboplatin eingesetzt (AUC5). 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.
- Die hier typischerweise eingesetzte zweite Substanz ist Etoposid. In einer platinhaltigen Kombinationstherapie sind Irinotecan und Etoposid wie auch Topotecan und Etoposid äquieffektiv. Topotecan kann dabei sowohl intravenös als auch oral eingesetzt werden. Die Kombination von Carboplatin mit Topotecan geht mit einer deutlich erhöhten Toxizität einher und wird deshalb im Zentrum als Kombination vermieden.
- Eine Alternative zur platinhaltigen Kombination ist eine anthrazyklinhaltige Therapie, z. B. mit Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid / Vincristin oder Etoposid. Aufgrund der Anthrazyklin-assoziierten Kardiotoxizität, evtl. verstärkt durch eine

zusätzliche Strahlentherapie, werden diese Protokolle heute jedoch deutlich seltener in der Primärtherapie eingesetzt.

- Weitere Ansätze wie Dosisintensivierung, Hinzunahme weiterer Substanzen haben sich nicht durchgesetzt in der Abwägung von Toxizität und erreichtem (geringen) Überlebensnutzen.

„Neuer Standard“ (ab 2020)

Eine Kombination aus Chemotherapie und Immuntherapie hat in einer Phase-III- Studie einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Chemotherapie erreicht: Carboplatin / Etoposid ± 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 0,70). Daten zum 2-Jahresüberleben liegen noch nicht vor.

Der Anti-PD-L1 Antikörper Durvalumab in Kombination mit Platin/Etoposid führt gegenüber Platin/Etoposid ebenfalls zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 10,3 auf 13,0 Monate (Hazard Ratio 0,73; Median 2,7 Monate). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit wurde nicht verlängert

Chemotherapie plus Immuntherapie ist somit eine neue Therapieoption für ED SCLC Patienten mit zumindest initial höherer Wirksamkeit als alleinige Chemotherapie und gilt als neue Standardtherapie betrachtet werden.

Durchführung der Therapie und Therapiedauer

- Das Ansprechen auf die Chemotherapie kann nach 2 Therapiezyklen beurteilt werden. Bei Ansprechen sollte die Therapie über insgesamt 4-6 Zyklen durchgeführt werden. Eine Verlängerung über 6 Zyklen hinaus hat sich nicht als hilfreich in Bezug auf das Gesamtüberleben herausgestellt.
- 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.
- Bei älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand sind die Ergebnisse einer Kombinationstherapie denen jüngerer Patienten gleich. Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand aufgrund signifikanter Komorbidität wird eine rein symptomorientierte Therapie oder eine Monotherapie empfohlen.
- Wichtiger negativer prognostischer Faktor ist die Erhöhung der LDH
- Zu Beginn der Chemotherapie kann ein Tumorlyse-Syndrom auftreten oder verstärkt werden.

Strahlentherapeutische Behandlung im Rahmen der Erstlinientherapie

*Prophylaktische Hirnbestrahlung*

*Limited disease*

Darüber hinaus besteht bei allen limitierten Stadien die Indikation zur prophylaktischen Schädelbestrahlung (30 Gy, mit 1,8 bis 2 Gy Einzeldosis, ca. 3 Wochen). Durch diese wird das ausgeprägte Risiko einer kranialen Metastasierung reduziert. Dieser Effekt führt auch zu einem verbesserten Überleben von bis zu 5% innerhalb von 3 Jahren. Das Risiko, eine Hirnmetastasierung zu entwickeln, lag im LD bei etwa 40% und konnte durch die prophylaktische Hirnbestrahlung auf 10% gesenkt werden.

*Extensive disease*

- Bei Patienten mit Extensive Disease, die auf eine Induktionschemotherapie angesprochen hatten, liegen divergierende Studienergebnisse zur PCI vor.
- Die prophylaktische Bestrahlung bei Ansprechen auf die Systemtherapie sollte individualisiert werden. Bei Patienten mit hoher Sorge vor einem cerebralen Befall liegt eine Option vor.

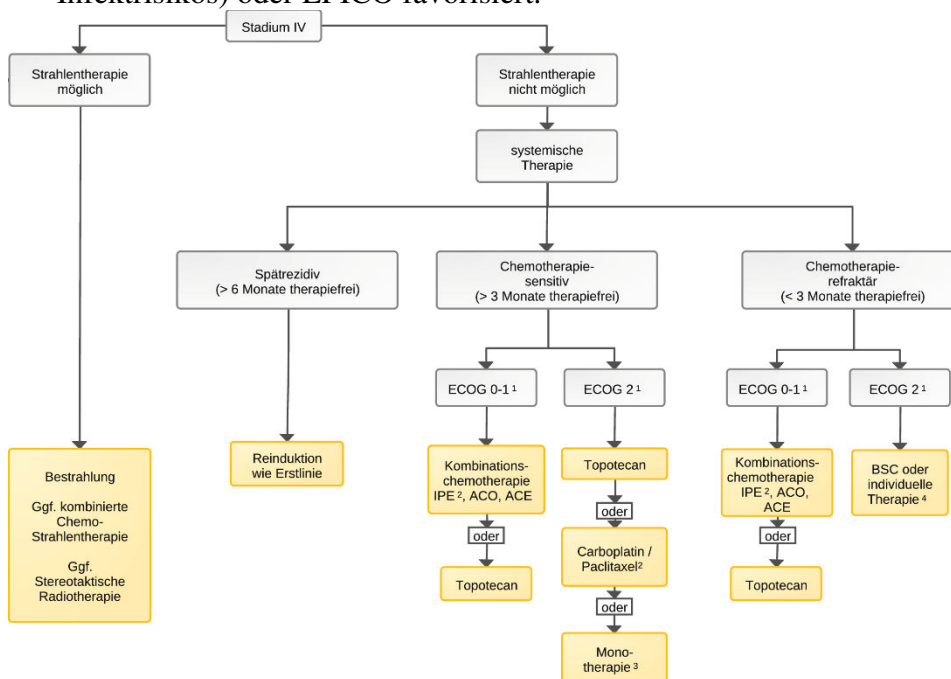
- Eine prophylaktische Hirnbestrahlung bei Erstdiagnose kann eine Option zu sein, wenn keine regelmäßigen MRT Schädel Kontrollen durchgeführt werden.

### Thorakale Bestrahlung

- Bei Patienten mit ED kann nach Abschluss der Chemotherapie bei Remission bzw. fehlender Progression der Fernmetastasierung eine Primärtumorbestrahlung erwogen werden. Sie trägt zur besseren Lokalkontrolle bei und war in einer randomisierten Studie auch mit einer höheren
- 2-Jahresüberlebensrate vergesellschaftet. Profitiert von der Thoraxbestrahlung haben insbesondere Patienten mit einem thorakalen Resttumor sowie Patienten im Alter unter 70 Jahren. Zudem war der Vorteil auf Frauen begrenzt.
- Die Indikation zur Primärtumorbestrahlung bei Extensive Disease ist daher individuell zu stellen und kann besonders sinnvoll sein, wenn die Hauptumorlast thorakal lag. Die empfohlene Dosierung beträgt 10 x 3 Gy.

### SCLC Zweitlinie

- Der Zeitraum der Therapiefreiheit (<3 [chemotherapierefraktär], 3-6 [chemotherapiesensibel], >6 Monate [Spätrezidiv]) ist für die Therapie bedeutsam.
- Für die Rezidivtherapie in der therapiesensiblen Situation wird in unserem Zentrum die Therapie mit Topotecan (idR. mit Granulozytenwachstumsfaktor wegen des erhöhten Infektrisikos) oder EPICO favorisiert.



### Legende:

— kurative Intention; — palliative Intention;

<sup>1</sup> ECOG - Klassifikation des Allgemeinzustandes

<sup>2</sup> Therapieschemata: ACO - Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid, Vincristin; ACE - Doxorubicin/Epirubicin, Cyclophosphamid, Etoposid; AIO - Doxorubicin/Epirubicin, Ifosfamid, Vincristin; Carboplatin / Paclitaxel, z. B. wöchentlich; IPE: Ifosfamid, Cisplatin, Etoposid; siehe [SCLC - Chemotherapie-Protokolle](#)

<sup>3</sup> Monotherapie - Einzeltherapie mit wirksamen Zytostatika;

<sup>4</sup> individuelle Therapieoptionen bei refraktären Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2): BSC - Best Supportive Care,

Topotecan Monotherapie, Carbo/Pac - Carboplatin / Paclitaxel wöchentlich

Abbildung 3 Algorithmus für die Rezidivtherapie des SCLC

## SCLC >Zweitlinie

Die Wahl der Drittlinie richtet sich nach der Auswahl der vorherigen Therapien und orientiert sich an der klinischen Situation. Grundsätzlich gilt es hier die Toxizität gegen den erwarteten und sicher als gering einzustufenden Nutzen abzuwägen. Favorisierung einer Monotherapie.

Als Einzelsubstanzen sind Topotecan, Irinotecan, Paclitaxel, Ifosfamid und Anthrazykline denkbar.

## Literatur

1. DGHO. *Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC)*. Onkopedia.com 2020 [16. Februar 2020].
2. Ploenes, T. and C. Aigner, [*Resection concepts for early stage neuroendocrine tumors of the lungs and bronchi*]. Chirurg, 2017.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Therapiestruktur für das kleinzellige Bronchialkarzinom.....	2
Abbildung 2 Therapiestruktur für das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) in der Extensive disease Situation .....	4
Abbildung 3 Algorithmus für die Rezidivtherapie des SCLC .....	6