

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

Neue Erkenntnisse in der Pathobiologie kleinzelliger

**Lungenkarzinome // New insights into the pathobiology of
small-cell lung carcinoma**

Heidinger M, Popper H, Brcic L

Journal für Pneumologie 2021; 9 (1), 10-14

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Journal für Pneumologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Neue Erkenntnisse in der Pathobiologie kleinzelliger Lungenkarzinome

M. Heidinger, H. Popper, L. Brcic

Kurzfassung: Neuroendokrine Tumore der Lunge machen etwa 20 % aller Lungenkarzinome aus und werden in typische und atypische Karzinoide, sowie neuroendokrine Karzinome eingeteilt, wobei letztere sowohl das großzellige neuroendokrine Karzinom und das kleinzellige Lungenkarzinom umfassen. Das kleinzellige Lungenkarzinom ist darin die häufigste und aggressivste Subform. Es ist charakterisiert durch ein typisches histologisches Bild mit Zellen mit schmalen Zytoplasma, hyperchromatischen Zellkernen, nicht vorhandenen oder unauffälligen Nukleolen, Nekrose und hoher Mitoserate.

Die Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen der letzten Jahre haben vor kurzem die Kategorisierung des kleinzelligen Lungenkarzinoms in vier molekulare Untergruppen ermöglicht. Der Großteil weist eine bi-allelische Inaktivierung von TP53- und Retinoblastomgen-1 (RB1) auf. Zwei Untergruppen zeigen neuroendokrine Charakteristika – SCLC-A mit einer Überexpression von ASCL1 und einer hohen Expression von DLL3 und TTF1; SCLC-N mit einer Überexpression von NEUROD1 – in beiden Subgruppen eine Überexpression neuroendokriner Mastergene. Die beiden nicht-neuroendokrinen Subgruppen sind SCLC-P mit einer Überexpression von POU2F3 und SCLC-Y mit einer Überexpression von YAP1.

Derzeit gibt es keine zugelassene zielgerichtete Therapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Aussichtsreiche Kandidaten zeigen sich beispielsweise durch tumorzellspezifische Antigen-Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, beispielsweise gegen DLL3, wobei in klinischen Studien

eine hohe Toxizität und in Phase-3-Studien kein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. Aurora-Kinase-Inhibitoren zeigten in klinischen Studien positive Ergebnisse. EZH2-Inhibitoren zeigen präklinisch eine vielversprechende Wirkung. Bei Anwendung von PARP-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie konnte in vor klinischen Studien kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Allerdings zeigte eine Subgruppen-Analyse bei Patienten mit hoch-exprimiertem SLFN11 einen signifikanten Überlebensvorteil. Eine SLFN11-Supprimierung wird durch EZH2-abhängige Histone induziert, weshalb eine EZH2-abhängige Therapie mit PARP-Inhibitoren und Chemotherapie einen vielversprechenden Ansatz darstellt.

Schlüsselwörter: neuroendokrine Tumore der Lunge, Kleinzelliges Lungenkarzinom, Molekularpathologie, Targeted Therapy

Abstract: New insights into the pathobiology of small-cell lung carcinoma. Neuroendocrine carcinomas of the lung encompass approximately 20 % of all lung carcinomas, and are divided into typical as well as atypical carcinoids and neuroendocrine carcinomas, the later including large-cell neuroendocrine carcinoma and small-cell lung carcinoma (SCLC). SCLC are therein the most common and most aggressive subtype. Its typical histologic characteristic shows cells with scant cytoplasm, hyperchromatic nuclei, absent or inconspicuous nucleoli, necrosis, and a high mitotic count.

Results from molecular and genetic studies recently enabled the categorization of SCLC in four molecular subgroups. Most SCLC show a bi-allelic inactivation of TP53 and RB1. Two subgroups show neuroendocrine characteristics – SCLC-A with an overexpression of ASCL1, and a high expression of DLL3 and TTF1; SCLC-N with an overexpression of NEUROD1 – both subgroups showing overexpression of neuroendocrine mastergenes. The two non-neuroendocrine subtypes are SCLC-P, overexpressing of POU2F3, and SCLC-Y overexpressing of YAP1.

Currently, there are no approved targeted therapies in SCLC. Promising approaches exist, e.g. in tumor-cell surface-antigen specific antibody-drug conjugates against DLL3, whereas clinical studies showed high toxicity as well as no increased overall survival in phase-3 studies. Aurora kinase inhibitors showed positive results in clinical studies. EZH2-Inhibitors showed positive effects in preclinical studies. PARP-Inhibitors in combination with chemotherapy proved to be inefficient in preclinical studies. However, a subgroup analysis in patients with SCLC with SLFN11 high expression showed a significantly increased survival. SLFN11 suppression is induced by EZH2-dependent histones, which is why an EZH2-guided PARP-inhibition and chemotherapy might be a promising approach. **J Pneumologie 2021; 9 (1): 10–4.**

Keywords: neuroendocrine Tumors of the Lung, Small cell lung carcinoma, Molecular Pathology, Targeted Therapy

■ Einführung

Neuroendokrine Tumore (NET) der Lunge werden, nach der letzten WHO-Klassifikation 2015, in gut differenzierte typische Karzinoide (TK), mäßiggradige atypische Karzinoide (AK) und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEK), welche sowohl großzellige neuroendokrine Karzinome (large-cell neuroendocrine carcinoma – LCNEC) und das kleinzellige Lungenkarzinom (small-cell lung carcinoma – SCLC) umfassen, eingeteilt. Etwa 20 % aller Lungenkarzinome sind NET, wobei 75–80 % davon auf SCLC entfallen, 10–15 % auf LCNEC, 1 % auf AK und 9 % auf TK [1, 2].

Die derzeitige Klassifizierung basiert auf gemeinsamen histologischen und immunhistochemischen Charakteristika der neuroendokrinen Differenzierung, wobei die Subtypen-Zuordnung auf der Mitose-Rate und dem Vorhandensein von

Tumor-Nekrosen beruht. Ki-67 wird als Proliferationsmarker zur Unterscheidung gut und schlecht differenzierter NET eingesetzt [3].

Neue Erkenntnisse der Pathobiologie von Lungen-NETs legen die Existenz molekularer Subgruppen nahe, welche hinsichtlich therapeutischer Optionen von Relevanz sein können [4]. Die folgenden Ausführungen sollen diese Erkenntnisse, speziell beim SCLC genauer beleuchten.

■ Klinische und histologische Charakteristik des kleinzelligen Lungenkarzinoms

SCLC sind die häufigste und aggressivste Subform der NET der Lunge. Etwa 13 % aller Lungenkarzinome weltweit sind SCLC [5]. Der wichtigste Risikofaktor ist starkes Zigaretten-Rauchen, wobei Personen mit > 30 pack-years ein 111-mal höheres Risiko für die Entwicklung eines SCLC haben als Nicht-Raucher. COPD (chronic-obstructive pulmonary disease) und Asthma sind weitere Risikofaktoren.

Klinisch manifestieren sich SCLC typischerweise im zentralen Bronchialsystem (95 %). Die Symptome sind primär un-

Eingelangt am 03.02.2021, angenommen am 19.02.2021

Aus dem Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. Luka Brcic, Institut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Neue Stiftingtalstraße 6, E-mail: luka.brcic@medunigraz.at

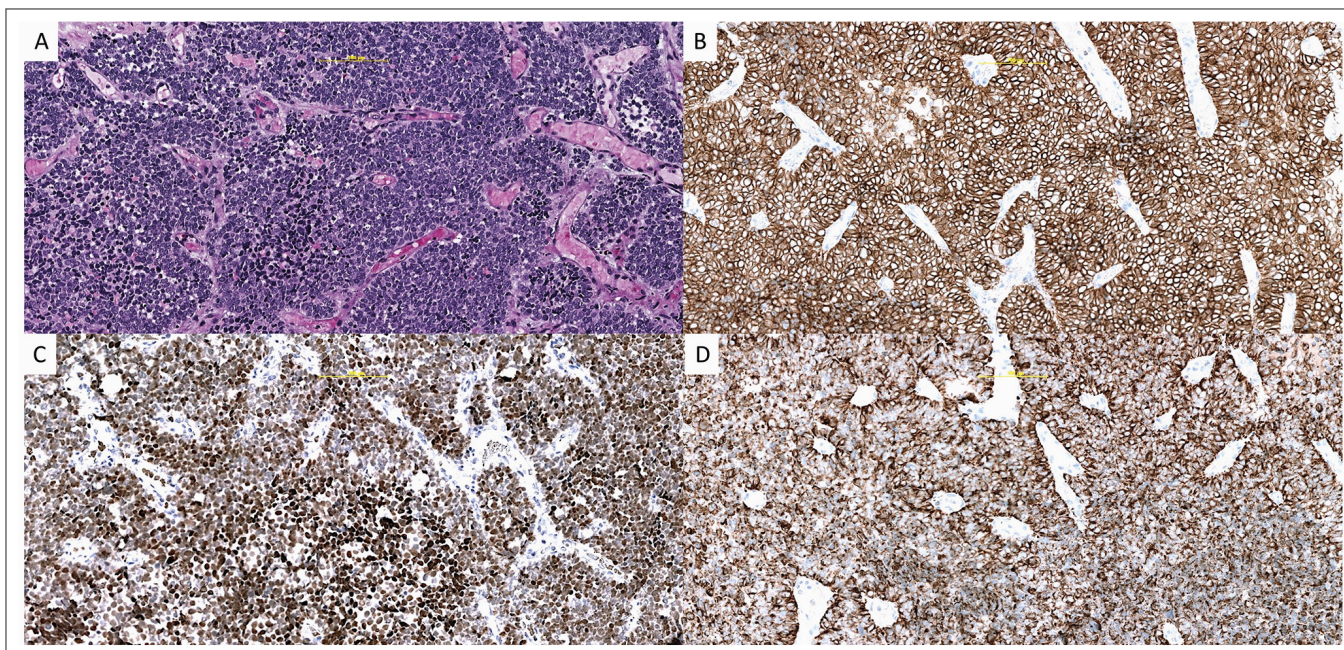


Abbildung 1: Histologie des kleinzelligen Lungenkarzinoms: Das kleinzellige Lungenkarzinom zeigt sich durch hyperchromatische Zellkerne, ohne augenscheinliche Nukleoli und geringes Zytoplasma (A). Es ist typischerweise positiv für CD56, mit membranöser Färbung (B), während TTF-1 eine eindeutige nukleäre Anfärbung zeigt (C). Cytokeratin zeigt eine granulär-zytoplasmatische Färbung (D). (Lineal = 100 µm)

spezifisch (Husten, eventuell Sprachstörungen durch Infiltration des N. laryngeus). Eine Bronchusobstruktion durch lokales Tumorstadium verursacht Schleimstauung und Bronchiektasenbildung. Fernmetastasen können prinzipiell überall auftreten, wobei die primär lymphatische Ausbreitung typischerweise in die intrathorakalen und supraclaviculären Lymphknoten erfolgt. Paraneoplastische Syndrome sind gelegentlich nachzuweisen, am häufigsten durch Sekretion von adrenokortikotropem Hormon (Cushing Syndrom), aber auch Gerinnungsstörungen kommen vor.

In den meisten Fällen wird die Diagnose im fortgeschrittenen Stadium gestellt, mit vorübergehend gutem Ansprechen auf die Kombination Cisplatin/Carboplatin und Etoposid [6, 7], aber frühzeitigem Rezidiv, welches häufig chemotherapierefraktär ist. Das resultiert in dem sehr schlechten kombinierten 5-Jahres-Überleben von 6 % [8].

In den seltenen Fällen, in denen ein operatives Vorgehen gewählt wird, präsentieren sich SCLC makroskopisch als perihiläre Gewebsmasse. Histologisch zeigt sich ein SCLC-typisches Bild: Zellen mit schmalem Zytoplasma, hyperchromatischen Zellkernen, nicht vorhandenen oder unauffälligen Nukleolen, Nekrose und hoher Mitoserate (nach unserer Erfahrung mehr als 40 Mitosen pro 2 mm²). Sofern untersucht, zeigt sich der Proliferationsmarker Ki-67 typischerweise hoch-positiv (> 80 %), wobei dies weder diagnostische, noch therapeutische Konsequenzen nach sich zieht. Das gegenseitige Eindellen von Zellkernen („nuclear molding“) ist ein häufiges Charakteristikum, vor allem in transbronchialen Biopsien, seltener in Operationspräparaten (Abb. 1).

Erwähnenswert ist auch, dass die diagnostische Sicherheit von zytologischen Proben sehr hoch ist, mit typischerweise vorliegenden gestreckten hyperchromatischen Zellkernen, nicht vorhandenen Nukleolen und „nuclear molding“ [9]. Typischer-

weise sind SCLC positiv für neuroendokrine Marker (CD56/NCAM, Synaptophysin und Chromogranin), aber auch eine positive Reaktion auf „transcription termination factor“ 1 (TTF-1) zeigt sich in 90–95 % der Fälle [3]. Allerdings können bis zu 10 % der Proben negativ für neuroendokrine Marker sein. Es ist essentiell zu erwähnen, dass SCLC die einzige Subgruppe der NET ist, in denen positive neuroendokrine Marker kein Kriterium für die Diagnosestellung sind. Mögliche Differentialdiagnosen müssen stets ausgeschlossen werden. Selten können SCLC auch mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen kombiniert sein (combined/mixed SCLC).

■ Molekulare Veränderung in kleinzelligen Lungenkarzinomen

Obwohl die Mutationszahl in SCLC mit einer Tumor-Mutationslast (tumor mutational burden – TMB) von 7,4–8,62 mut/Mb [10, 11] normalerweise sehr hoch ist, sind zielgerichtete therapierbare Mutationen selten. Ursache ist, dass die meisten genetischen Aberrationen Verlust oder Methylierung und damit Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen betreffen, woraus sich das Fehlen von zielgerichteten Therapieoptionen für SCLC ergibt.

Ausgezeichnete rezente Studien geben uns Informationen hinsichtlich des Molekularprofils von SCLC [10–12]. Bi-allele Inaktivierung von „tumor protein gen“ p53 (TP53) und „retinoblastom transcriptional corepressor“ 1 (RB1), zwei bekannten Tumorsuppressor-Genen, konnten darin in 75–90 % und 60–90 % nachgewiesen werden. Weiters wurden Mutationen in CREB-binding protein (CREBBP) in 5–13 % und in EP300 (Histone acetyltransferase p300) in 15 % berichtet [10–12]. Es ist bekannt, dass TP53/RB1-Verlust mitsamt CREBBP-Inaktivierung wichtig für die neuroendokrine Tumorgenese ist [13]. Ebenso ist eine NOTCH-Inaktivierung mit TP53/RB1-Verlust für die Karzinogenese von SCLC ein wichtiges Event

[14, 15]. „Achaete-scute family bHLH transcription factor“ 1 (ASCL1), „neuronal differentiation“ 1 (NEUROD1) und INSM „transcriptional repressor“ 1 (INSM1), allesamt neuroendokrine Transkriptionsfaktoren, werden in SCLC exprimiert, so wie neuroendokrine Gene, die für Chromogranin A und Gastrin-releasing Protein kodieren [16–18]. Ein häufiger und in weiterer Folge therapeutisch interessanter Umstand ist, dass ASCL1 über den inhibitorischen Liganden „delta like canonical Notch ligand“ 3 (DLL3) zu einer NOTCH-Inhibierung führt, was in über 80 % der SCLC vorliegt [19–21]. Weiters interessant sind Deregulationen in Aurora-Kinase A (AURKA) und Aurora-Kinase B (AURKB), Poly- (ADP-Ribose) Polymerase 1 (PARP1) und „enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit“ (EZH2) – Pathways, die in die Regulation des Zellzyklus, der DNA-Reparatur, der Histon- und DNA-Methylierung involviert sind [22, 23].

Basierend auf diesen Informationen, sowie auf Daten hinsichtlich MYC Proto-Oncogene (MYC), POU class 2 homeobox 3 (POU2F3), INSM1 und „Yes1 associated transcriptional regulator“ (YAP1), sowie neuroendokriner Marker-Expression, konnten Rudin et al. vier molekulare Subtypen des SCLC definieren [24–28] (siehe Abbildung 2). Die beiden größten Subgruppen darin sind die neuroendokrinen Subtypen SCLC-A und SCLC-N. Der Subtyp SCLC-A macht etwa 70 % aller SCLC aus und definiert sich über eine Überexpression von ASCL1, eine Mutation in TP53/RB1 und einer hohen Expression von DLL3 und TTF-1. SCLC-N sind durch eine NEUROD-1-Überexpression, TP53/RB1-Verlust und niedriger DLL3- und TTF-1-Expression definiert und machen etwa 11 % aller SCLC aus. Zwei nicht-neuroendokrine Subtypen sind SCLC-P, mit einer Überexpression von POU2F3, hoher MYC-Expression und BCL2-Apoptoseregulator- (BCL2-) Mutation, sowie SCLC-Y mit einer Überexpression von YAP1 [29].

Interessanterweise wurden zielgerichtet therapierbare aktivierende Kinase-Gen-Mutation in SCLC beschrieben, allerdings sind diese sehr selten. „Epidermal growth factor receptor-“ (EGFR-) Mutationen (Exon 18–21) in 6,6 %; „B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase“ (BRAF) in 0,5 % und „tyrosine-protein kinase“ Met (cMET) in 4,4 % [32, 33].

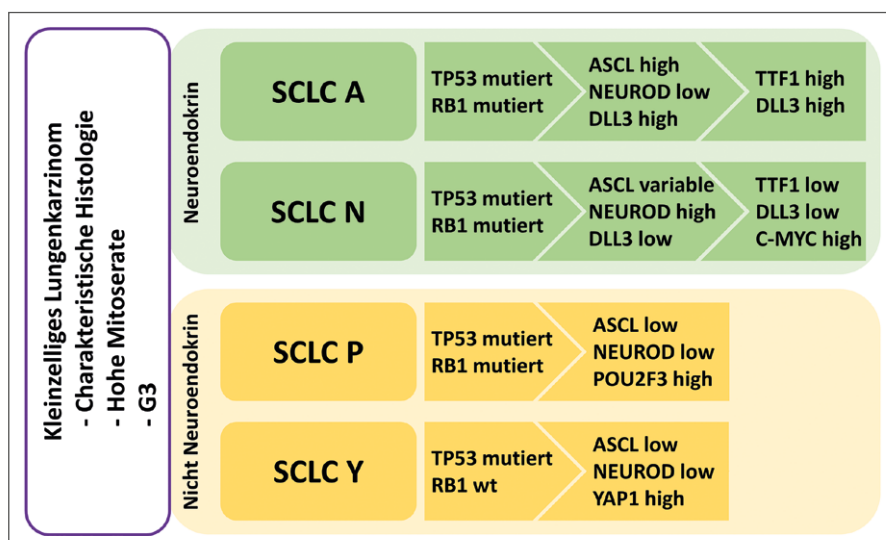


Abbildung 2: Klassifikation kleinzelliger Lungenkarzinome basierend auf molekular-pathologischen Charakteristika (adaptiert nach [30, 31])

Trotz massiver Fortschritte im genetischen Profiling kleinzelliger Lungenkarzinome und trotz zahlreicher klinischer Studien mit zielgerichteter Gen- bzw. Pathway-Therapie gibt es derzeit keine zugelassenen zielgerichteten Therapien. Unserer Meinung nach gibt es allerdings einige aussichtsreiche Optionen und Kandidaten, die wir in weiterer Folge präsentieren möchten.

■ Potentielle Ziele einer zielgerichteten Therapie kleinzelliger Lungenkarzinome

DLL3

DLL3 wird auf dem Großteil von SCLC-Zellen exprimiert. Basierend auf unterschiedlichen Untersuchungen rangiert die immunhistochemische Expression bei SCLC zwischen 72–85 % [34–36]. In gesundem Gewebe exprimieren nur wenige Zelltypen DLL3 (z. B. Neuronen, Hypophysen-Zellen, Pankreatische Inselzellen) [37–39], wodurch DLL3 ein ideales Ziel einer Targeted-Therapie darstellt. DLL3 inhibiert NOTCH-Signaling, wodurch es zu einem Wachstum neuroendokriner Tumoren kommt [7, 34, 40]. Auf der anderen Seite reguliert ASCL1, ein wichtiger Faktor für die korrekte Entwicklung neuroendokriner Zellen der Lunge und ein wichtiger onkogener Driver bei SCLC, die DLL3-Expression. In diesem Setting wurde vor kurzem eine Studie mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat als erstes Therapeutikum dieser Wirkstoffklasse am Menschen initiiert [41].

Das Therapiekonzept beruht auf einem Tumorzell-Antigen-spezifischem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (hier gegen DLL3), um das gekoppelte Zelltoxin zielgerichtet freizusetzen und Tumorzell-Untergang zu induzieren. Obwohl die ersten Ergebnisse klinischer Studien in der Frühphase sehr vielversprechend waren, zeigte sich vor allem eine hohe Toxizität und in Phase-3-Studien kein Überlebensvorteil. Nichtsdestotrotz bleibt das Prinzip vielversprechend für weitere Studien.

Aurora-Kinasen

Aurora-Kinasen sind wichtig für die Regulation des Zellzyklus. In vorklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine hohe Expression von C-MYC auf SCLC-Zellen in einer signifikant höheren Sensitivität der Tumorzellen gegen Aurora-B-Kinase-Inhibitoren (AURKB) resultierte [42]. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass ein RB1-Verlust in Tumor-Zelllinien, welche mit AURKB behandelt wurden, zu einer verstärkten Apoptose dieser führten [43]. Dies sind wichtige Erkenntnisse in Zusammenschau mit unserer Kenntnis über den „natürlichen“ RB1-Verlust in einem Großteil von SCLC und einer C-MYC-Überexpression in etwa 20 % der SCLC [44, 45]. Auch wenn einige klinische Studien mit Aurora-Kinase-Inhibitoren positive Ergebnisse zeigten [46, 47], ist zu betonen, dass darin keine Subgruppen-Analysen durchgeführt bzw. Einschlusskriterien hinsichtlich RB1- bzw. C-MYC-Status angewendet wurden.

EZH2

Rezente Studien zeigen eine hohe Expression von EZH2 in zwei Drittel aller SCLC [48]. Die Expression dieses epigenetischen Modifizierungsfaktors ist erhöht, sofern ein RB1-Verlust vorliegt und ist ein wichtiger Faktor in der Progression von SCLC [49]. Basierend auf präklinischen Studien, in denen EZH2-Inhibitoren zu einer Wachstumsreduktion von SCLC-Zelllinien geführt hat [50], kann EZH2 als vielversprechendes therapeutisches Ziel genannt werden.

PARP1

PARP1 ist ein wichtiges Enzym der DNA-Reparatur. Es wird aktiviert, sobald DNA bricht und führt zu einer Poly-ADP-Ribosylierung von Histonen und DNA-Reparatur-Enzymen. In Tumoren hindert es die Apoptose und kann zu Tumor-Wachstum und -Progress führen [51]. Interessanterweise zeigten sich PARP-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie in präklinischen Studien an SCLC ineffektiv [16]. Die Ursache konnte in einer supprimierten „Schlafen Family Member“ 11- (SLFN11-) Expression, welche durch EZH2-abhängige Histone induziert wurde und zu Gen-Silencing führt, gefunden werden. Chemosensitivität konnte durch EZH2-Inhibierung wiederhergestellt werden, wodurch es zu einem Anstieg von SLFN11 kam [52].

Diese vorklinischen Erkenntnisse bestätigten sich auch im klinischen Setting, wo in einer randomisierten placebokontrollierten Phase-2-Studie mit Temozolomid (Chemotherapie) plus Veliparib (PARP1-Inhibitor) in chemorefraktären SCLC bzw. SCLC-Rezidiven in der Gesamt-Kohorte kein Benefit gefunden werden konnte. Allerdings zeigte sich in einer Subgruppen-Analyse der Patienten mit hoch exprimiertem SLFN11 ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben durch die Hinzugabe von Veliparib [15]. Weitere klinische Studien werden gerade durchgeführt. Basierend auf diesen Daten könnte eine EZH2-abhängige PARP-Inhibierung mit Chemotherapie eine interessante Therapieoption darstellen.

Zusammenfassung

Kleinzellige Lungenkarzinome sind hoch-aggressive Karzinome, die sich in den meisten Fällen bereits in einem fortgeschrittenen Stadium präsentieren, derzeit limitierte Therapiemöglichkeiten aufweisen und dementsprechend eine sehr schlechte Prognose aufweisen.

Literatur:

1. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung Cancer. *Cancer* 1995; 75: 191–202.
2. Chen L-C, Travis WD, Krug LM. Pulmonary neuroendocrine tumors: What (little) do we know? *J Natl Compr Cancer Netw* 2006; 4: 623–30.
3. Travis W, Brambilla E, Burke A et al. Neuroendocrine tumours. In: Travis W, Marx A, Brambilla E, Burke A, Nicholson A (eds). *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2015; 63–77.
4. Swarts DR, Ramaekers FCS, Speel EJM. Molecular and cellular biology of neuroendocrine lung tumors: Evidence for separate biological entities. *Biochim Biophys Acta – Rev Cancer* 2012; 1826: 255–71.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2011 – Cancer of the Lung and Bronchus*. National Cancer Institute, Bethesda, MD.
6. Oze I, Hotta K, Kiura K et al. Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: disappointing results. *PLoS One* 2009; 4: e7835.
7. Sabari JK, Lok BH, Laird JH et al. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 549–61.
8. Wang S, Tang J, Sun T et al. Survival changes in patients with small cell lung cancer and disparities between different sexes, socioeconomic statuses and ages. *Sci Rep* 2017; 7: 1339.
9. Hopkins E, Moffat D, Parkinson I et al. Cell block samples from endobronchial

In den letzten Jahren gab es bahnbrechende Fortschritte in der genetischen Charakterisierung des SCLC. Basierend auf diesen Daten lassen sich kleinzellige Lungenkarzinome heute in vier gut definierbare molekulare Untergruppe einteilen. Des Weiteren wurden einige potentiell zielgerichtet therapierbare Gene und Pathway-Dysregulationen identifiziert. Trotz dieser Fortschritte und zahlreicher aktuell laufender klinischer Studien ist eine Therapie-Verbesserung bei SCLC weiterhin ausständig.

Praxisrelevanz

- Neuroendokrine Tumore der Lunge werden derzeit in gut differenzierte typische Karzinoide, mäßig-gradige atypische Karzinoide und schlecht-differenzierte neuroendokrine Karzinoide, die sowohl großzellige neuroendokrine Karzinoide und das kleinzellige Lungenkarzinom umfassen, eingeteilt.
- Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) stellt die häufigste (75–80 %) und aggressivste (kombiniertes 5-Jahres-Gesamt-Überleben ca. 6 %) Subform neuroendokriner Tumore der Lunge dar. Sie stellen etwa 13 % aller weltweiten Lungenkarzinome dar. Starkes Zigaretten-Rauchen gilt als wichtigster Risikofaktor.
- Kleinzellige Lungenkarzinome zeigen ein charakteristisches mikroskopisches Bild und müssen keine neuroendokrinen Marker exprimieren.
- Beinahe alle SCLC zeigen eine universelle bi-allelische Inaktivierung von TP53 und RB1. Andere Mutationen sind selten. Vor kurzem konnten SCLC, basierend auf ihrem molekularen Profil, in 4 Subgruppen unterteilt werden, wobei 2 Subgruppen ein neuroendokrines Profil zeigen und die anderen beiden Subgruppen nicht.
- DLL3-Überexpression zeigt sich vorwiegend im SCLC-A-Subtyp, wobei dies zu NOTCH-Inaktivierung führen kann und somit eine Chemoresistenz fördert. MYC-Mutationen fördern Metastasen und einen Shift zum NEUROD1-high, neuroendokrin-low-Subtyp. Weiters korrelieren MYC-Mutationen mit einer erhöhten Sensitivität gegenüber Aurora-Kinase-Inhibitoren.

Interessenkonflikt

Martin Heidinger: keiner

Helmut Popper: erhielt eine Forschungsförderung von AbbVie für die Untersuchung der DLL3-Expression an neuroendokrinen Lungenkarzinomen; es besteht jedoch kein Interessenkonflikt zur vorliegenden Arbeit.

Luka Brcic: keiner

ultrasound transbronchial needle aspiration provide sufficient material for ancillary testing in lung cancer—a quaternary referral centre experience. *J Thorac Dis* 2016; 8: 2544–50.

10. Byers LA, Wang J, Nilsson MB et al. Proteomic profiling identifies dysregulated pathways in small cell lung cancer and novel therapeutic targets including PARP1. *Cancer Discov* 2012; 2: 798–811.

11. Brezicka FT, Olling S, Bergman B et al. Coexpression of ganglioside antigen FucGM1, neural-cell adhesion molecule, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate tumor-associated antigen CA 50 in lung cancer. *Tumour Biol J Int Soc Onco-developmental Biol Med* 1992; 13: 308–15.

12. Borges M, Linnoila RI, van de Velde HJ et al. An achaete-scute homologue essen-

tial for neuroendocrine differentiation in the lung. *Nature* 1997; 386: 852–5.

13. Busch SE, Hanke ML, Kargl J et al. Lung cancer subtypes generate unique immune responses. *J Immunol* 2016; 197: 4493–503.

14. Graus F, Dalmou J, René R et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2866–72.

15. Pietanza MC, Waqar SN, Krug LM et al. Randomized, double-blind, phase II study of temozolomide in combination with either veliparib or placebo in patients with relapsed-sensitive or refractory small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2386–94.

16. Lok BH, Gardner EE, Schneeberger VE et al. PARP inhibitor activity correlates with SLFN11 expression and demonstrates

- synergy with temozolomide in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 523–35.
17. Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ et al. Phase II study of maintenance pembrolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol* 2018; 13: 1393–9.
18. 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.
19. Ishii H, Azuma K, Kawahara A et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 426–30.
20. Gazdar AF, Carney DN, Nau MM et al. Characterization of variant subclasses of cell lines derived from small cell lung cancer having distinctive biochemical, morphological, and growth properties. *Cancer Res* 1985; 45: 2924–30.
21. Arriola E, Wheeler M, Galea I et al. Outcome and biomarker analysis from a multicenter phase 2 study of ipilimumab in combination with carboplatin and etoposide as first-line therapy for extensive-stage SCLC. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1511–21.
22. Schultheis AM, Scheel AH, Ozretić L et al. PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Cancer* 2015; 51: 421–6.
23. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255–65.
24. 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: 663–71.
25. Doyle A, Martin WJ, Funa K et al. Markedly decreased expression of class I histocompatibility antigens, protein, and mRNA in human small-cell lung cancer. *J Exp Med* 1985; 161: 1135–51.
26. Meuwissen R, Linn SC, Linnoila RI et al. Induction of small cell lung cancer by somatic inactivation of both Trp53 and Rb1 in a conditional mouse model. *Cancer Cell* 2003; 4: 181–9.
27. He Y, Rozeboom L, Rivard CJ et al. MHC class II expression in lung cancer. *Lung Cancer* 2017; 112: 75–80.
28. Mamdani H, Induru R, Jalal SI. Novel therapies in small cell lung cancer. *Transl lung cancer Res* 2015; 4: 533–44.
29. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat Rev Cancer* 2019; 19: 289–97.
30. Fernandez-Cuesta L, Foll M. Molecular studies of lung neuroendocrine neoplasms uncover new concepts and entities. *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8: S430–S434.
31. Reguart N, Marin E, Remon J et al. In search of the long-desired „Copernican Therapeutic Revolution“ in small-cell lung cancer. *Drugs* 2020; 80: 241–62.
32. Bardi P, Tiseo M, Barbieri F et al. Gene mutations in small-cell lung cancer (SCLC): results of a panel of 6 genes in a cohort of Italian patients. *Lung Cancer* 2014; 86: 324–8.
33. Lu H-Y, Qin J, Han N et al. EGFR, KRAS, BRAF, PTEN, and PIK3CA mutation in plasma of small cell lung cancer patients. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 2217–26.
34. Saunders LR, Bankovich AJ, Anderson WC et al. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med* 2015; 7: 302ra136.
35. Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 42–51.
36. Rojo F, Corassa M, Mavroudis D et al. International real-world study of DLL3 expression in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020; 147: 237–43.
37. Geffers I, Serth K, Chapman G et al. Divergent functions and distinct localization of the Notch ligands DLL1 and DLL3 in vivo. *J Cell Biol* 2007; 178: 465–76.
38. Chapman G, Sparrow DB, Kremmer E et al. Notch inhibition by the ligand Delta-Like 3 defines the mechanism of abnormal vertebral segmentation in spondylocostal dysostosis. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 905–16.
39. Sharma SK, Pourat J, Abdel-Atti D et al. Noninvasive interrogation of DLL3 expression in metastatic small cell lung cancer. *Cancer Res* 2017; 77: 3931–41.
40. Kunimailaiyaan M, Chen H. Tumor suppressor role of Notch-1 signaling in neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2007; 12: 535–42.
41. Lashari BH, Vallatharasu Y, Kolandra L et al. Rovalpituzumab tesirine: a novel DLL3-targeting antibody-drug conjugate. *Drugs R D* 2018; 18: 255–8.
42. Helfrich BA, Kim J, Gao D et al. Barasertib (AZD1152), a small molecule Aurora B inhibitor, inhibits the growth of SCLC cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2016; 15: 2314–22.
43. Oser MG, Fonseca R, Chakraborty AA et al. Cells lacking the RB1 tumor suppressor gene are hyperdependent on aurora B kinase for survival. *Cancer Discov* 2019; 9: 230–47.
44. Sundaresan V, Lin VT, Liang F et al. Significantly mutated genes and regulatory pathways in SCLC – a meta-analysis. *Cancer Genet* 2017; 216–217: 20–8.
45. Iwakawa R, Takenaka M, Kohno T et al. Genome-wide identification of genes with amplification and/or fusion in small cell lung cancer. *Genes, Chromosom Cancer* 2013; 52: 802–16.
46. Melichar B, Adenis A, Lockhart AC et al. Safety and activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous-cell carcinoma, and gastro-oesophageal adenocarcinoma: A five-arm phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 16: 395–405.
47. Owonikoko T, Nackaerts K, Csoszi T et al. OA05.05 Randomized phase-2 study: Alisertib (MLN8237) or placebo + paclitaxel as second-line therapy for small-cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol* 2017; 12: S261–S262.
48. Toyokawa G, Takada K, Tagawa T et al. Prevalence of enhancer of zeste homolog 2 in patients with resected small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 3707–11.
49. Coe BP, Thu KL, Aviel-Ronen S et al. Genomic deregulation of the E2F/Rb pathway leads to activation of the oncogene EZH2 in small cell lung cancer. *PLoS One* 2013; 8: e71670.
50. Poirier JT, Gardner EE, Connis N et al. DNA methylation in small cell lung cancer defines distinct disease subtypes and correlates with high expression of EZH2. *Oncogene* 2015; 34: 5869–78.
51. Jain PG, Patel BD. Medicinal chemistry approaches of poly ADP-Ribose polymerase 1 (PARP1) inhibitors as anticancer agents - A recent update. *Eur J Med Chem* 2019; 165: 198–215.
52. Gardner EE, Lok BH, Schneeberger VE et al. Chemosensitive relapse in small cell lung cancer proceeds through an EZH2-SLFN11 axis. *Cancer Cell* 2017; 31: 286–99.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)