

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

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Epidemiologie des SCLC in Deutschland	2
2.4 Risikofaktoren	2
2.5 Pathologie und molekulare Subgruppen	2
3 Vorbeugung und Früherkennung	2
3.1 Vorbeugung	2
3.2 Früherkennung	2
4 Klinisches Bild	2
5 Diagnose	2
5.2 Diagnostik	2
5.2.1 Erstdiagnose	2
5.3 Klassifikation	2
5.3.2 Stadien	2
5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität	2
6 Therapie	2
6.1 Therapiestruktur	2
6.1.1 Erstlinientherapie	2
6.1.1.1 Stadium I-IIA (Very Limited Disease, VLD)	2
6.1.1.2 Stadium IIB und III (Limited Disease, LD)	2
6.1.1.2.1 Immuntherapie-Erhaltung nach simultaner Chemo-Strahlentherapie ...	2
6.1.1.2.2 Erläuterungen zur Simultanen Chemo-Strahlentherapie	2
6.1.1.3 PCI: prophylaktische Schädelbestrahlung im Stadium LD	2
6.1.1.4 Extensive Disease (ED)	2
6.1.1.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie (ED)	2
6.1.1.4.1.1 Chemotherapie	2
6.1.1.4.1.2 Immuntherapie	2
6.1.1.4.1.3 Pat. mit ZNS-Metastasen	2
6.1.1.4.1.4 Ältere Pat. mit Performance Score 2	2
6.1.1.4.1.5 Prädiktoren für eine Immuntherapie-Wirksamkeit	2
6.1.1.4.1.6 Erhaltungstherapie	2
6.1.1.4.1.7 Durchführung der Therapie und Therapiedauer	2
6.1.1.5 Lokale Therapiemaßnahmen im Stadium IV (ED)	2
6.1.2 Zweitlinientherapie	2
6.1.2.1 Lokaler und regionaler Progress - Zweitlinientherapie	2
6.1.2.2 Systemischer Progress - Zweitlinientherapie	2

6.1.2.2.1	Chemotherapie	2
6.1.2.2.2	Immuntherapie	3
	7 Zielgerichtete Substanzen	3
7.1	Therapiekonzepte in der Entwicklung	3
7.1.1	Innovative Immuntherapien.....	3
7.1.2	Antikörper-Drug-Konjugate (ADC)	3
	8 Indikation zur Therapie und Differenzialtherapie.....	3
8.1	Operation	3
8.2	Strahlentherapie	3
8.2.1	Thorax.....	3
8.2.2	Prophylaktische Schädelbestrahlung	3
8.2.3	Symptom-orientierte Bestrahlung	3
8.3	Medikamentöse Tumorthherapie.....	3
8.3.1	Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge).....	3
8.3.1.1	Amrubicin	3
8.3.1.2	Atezolizumab	3
8.3.1.3	Carboplatin	3
8.3.1.4	Cisplatin.....	3
8.3.1.5	Cyclophosphamid	3
8.3.1.6	Doxorubicin (Adriamycin), Epirubicin.....	3
8.3.1.7	Durvalumab	3
8.3.1.8	Etoposid.....	3
8.3.1.9	Ifosfamid.....	3
8.3.1.10	Irinotecan.....	3
8.3.1.11	Lurbinectedin.....	3
8.3.1.12	Paclitaxel.....	3
8.3.1.13	Serplulimab.....	3
8.3.1.14	Tarlatamab	3
8.3.1.15	Tislelizumab	3
8.3.1.16	Topotecan	3
8.3.1.17	Vinca-Alkaloide	3
8.4	Palliative Therapie - symptomorientiert.....	3
8.4.1	Knochenmetastasen	3
8.4.2	Hirnmetastasen	3
	9 Rehabilitation	3
	10 Verlaufskontrolle und Nachsorge	3
10.2	Nachsorge.....	3
	11 Literatur	3
	13 Therapieprotokolle	3
	14 Studienergebnisse	3

15 Zulassungsstatus	3
16 Links	4
17 Anschriften der Autoren	4
18 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	4

Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC)

ICD-10: C34.-

Stand: September 2025

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Annalen Bleckmann, Volkmar Borrass, Wilfried Eberhardt, Martin Eichhorn, Nikolaj Frost, Martin Früh, Oliver Gautschi, Frank Griesinger, Hans Hoffmann, Felix John, Philipp Jost, Barbara Kiesewetter-Wiederkehr, Wolfgang Johannes Köstler, Klaus Kraywinkel, Sonja Loges, Christoph Pöttgen, Martin Reck, Niels Reinmuth, Wolfgang Schütte, Martin Sebastian, Cornelius Waller, Martin Wolf

Vorherige Autoren: Wolfgang Hilbe, Rudolf Maria Huber, Robert Pirker, Ron Pritzkeleit, Jan Stöhlmacher, Michael Thomas, Dieter Ukena, Jürgen Wolf, 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 krebsbedingte Todesursache. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist das 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. Gemäß American Cancer Society liegen die 5-Jahresüberlebensraten für das SCLC bei 9% (für Non-SCLC: 32%) [76]. 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 Tumorthherapie und Bestrahlung. Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (Pat.) im Stadium Limited Disease, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist, wird eine Konsolidierung mit Durvalumab für 2 Jahre empfohlen. Die Kombination von Chemo- und Immuntherapie ist der aktuelle Standard in der Erstlinienstudie des Extensive Disease (ED) SCLC. Mit kombinierter Chemo-Immuntherapie erreichen 15–20% der Pat. 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 wird weiter nach immunhistologischen und in jüngerer Zeit vermehrt auch nach molekularen Parametern differenziert, so dass dieser Begriff als Zusammenfassung für vor allem Adeno- und Plattenepithelkarzinome zu verstehen ist. Beim SCLC handelt es sich dagegen um eine eigene Entität aus der Gruppe der neuroendokrinen Neoplasien (NEN) [57].

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

Das SCLC entwickelt sich aus neuroendokrinen Zellen der Bronchien. Diese Zellen haben eine regulierende Funktion in der Lunge und produzieren Hormone und Peptide. Durch den Kontakt mit Karzinogenen (Tabakbestandteile, Radon, Arsen etc.) kommt es zu Mutationen in Tumorsuppressor- und/oder Protoonkogenen, die für das aggressive Tumorwachstum eine zentrale Rolle spielen [62]. Charakteristisch für das SCLC sind biallelische inaktivierende Mutationen in den beiden Tumorsuppressorgenen TP53 und RB1, die sich in nahezu allen Pat. mit SCLC finden [5, 6]. Darüberhinaus finden sich beim SCLC häufig Mutationen in der Familie der *NOTCH*-Gene oder Amplifikationen des *MYC*-Gens [3, 56, 61].

Mikroskopisch präsentiert sich das SCLC typischerweise als klein-blau-rundzelliger Tumor und muss konventionell-histologisch von anderen solchen Tumoren wie dem Ewing-Sarkom oder Lymphomen abgegrenzt werden. Die Tumorzellen sind klein und haben ein hohes Kern-Plasma-Verhältnis. Die Zellkerne präsentieren sich hyperchromatisch mit feinkörnigem Chromatin (sog. "salt and pepper" Muster), ein Nukleolus ist meist kaum zu erkennen. Durch die hohe mitotische Aktivität finden sich gehäuft Apoptosen und ausgeprägte Nekrose-Areale. Das Wachstumsmuster ist nestartig, diffus oder trabekulär. Zur Bestätigung der Diagnose werden typischerweise neuroendokrine Marker in der Immunhistochemie gefärbt. Die Tumorzellen des SCLC sind in der Regel positiv für CD56 (NCAM), Synaptophysin, Chromogranin A und TTF-1. Charakteristisch zeigt sich häufig eine hohe Ki-67 Proliferationsrate von über 80%. Im Gegensatz zu den NSCLC finden sich keine Drüsenstrukturen (Adenokarzinome) oder Keratinisierungen (Plattenepithelkarzinome). Durch die hohe Proliferationsrate finden sich im Blut häufig Erhöhungen der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) und Laktatdehydrogenase (LDH) als Marker der hohen Apoptoserate.

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

2.2 Epidemiologie des SCLC in Deutschland

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

Im Zeitraum 2020-2022 machen SCLC in Deutschland etwa 15% aller Lungenkrebsfälle aus, die über Kliniken, Praxen oder Pathologien an die Krebsregister gemeldet wurden; dabei war in etwa 5% der Fälle aufgrund unspezifischer Angaben zur Histologie keine Zuordnung möglich.

Im gleichen Zeitraum erkrankten jährlich etwa 3.500 Frauen und 4.500 Männer 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 altersstandardisierten Erkrankungsraten sind bei Männern rückläufig, bei den Frauen scheint ein Plateau erreicht zu sein (Abbildung 1). Die altersspezifische Inzidenz steigt bis in die 8. Lebensdekade mit dem Alter an. Der Altersmedian lag zuletzt bei 68 Jahren, nur rund 2 % der Betroffenen erkrankten vor dem 50. Lebensjahr (Abbildung 2). Die Erkrankungsraten gehen bei Männern in allen Altersgruppen sowie bei jüngeren Frauen zurück, bei Frauen über 60 Jahre

sind die 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. Auch die absoluten Erkrankungszahlen sind insgesamt zuletzt leicht rückläufig.

In rund 75% der Neuerkrankungen (Frauen: 73%, Männer: 76%) mit ausreichender Dokumentation der Tumorstadien liegen bei Erstdiagnose der SCLC bereits Fernmetastasen vor. Am häufigsten betroffen sind die Leber (44% der Fälle mit Fernmetastase), das Gehirn (34%) und die Knochen (27%). Im Mittel werden zwei Metastasenlokalisationen pro Fall angegeben. Nur knapp 5% der Fälle werden in den frühen Stadien I oder II nach UICC diagnostiziert

Die relativen 5- Jahres-Überlebensraten als Schätzer für das krankheitsspezifische Überleben liegen für die Periode 2020-2022 beim SCLC mit 8,9% nur geringfügig höher als 10 Jahre zuvor (8,5%).

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: Altersstandardisierte Inzidenz des SCLC in Deutschland, 2010-2022 (Neuerkrankungen je 100.000 Personen, alter Europastandard)

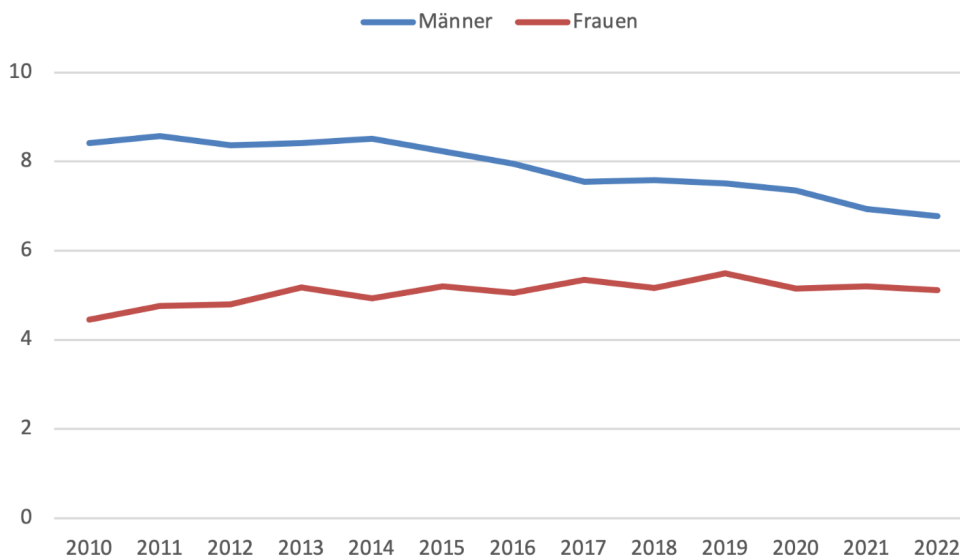


Abbildung 2: Jährliche Inzidenzraten des SCLC je 100.000 Personen, nach Alter und Geschlecht (Deutschland, 2020-2022)

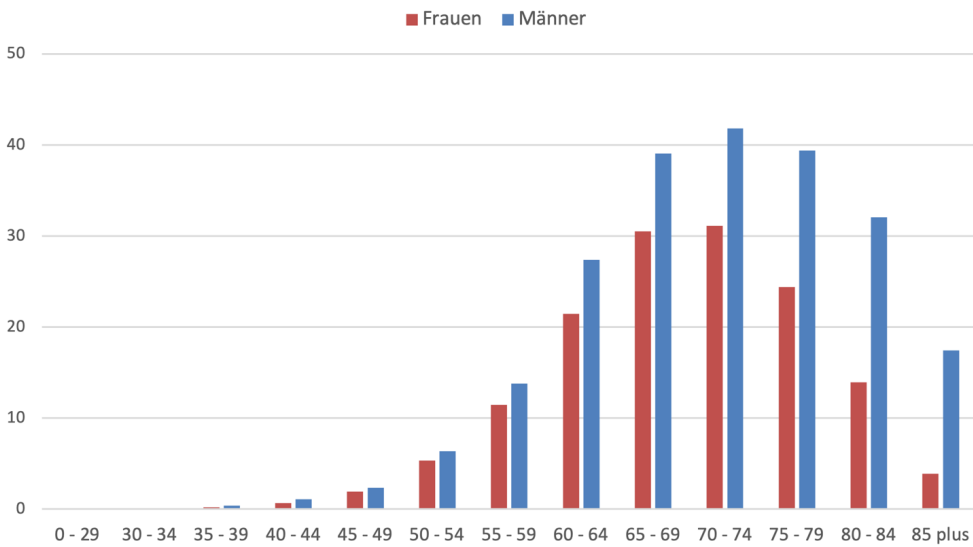
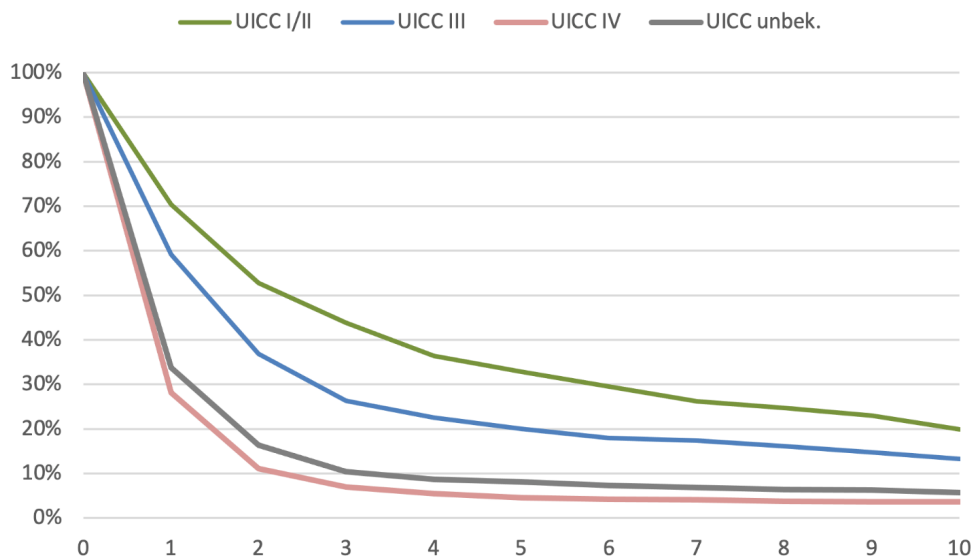


Abbildung 3: Relatives Überleben (im Vergleich zur altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung) bis 10 Jahre nach Erstdiagnose eines SCLC, Periodenanalyse (2020-2022)



2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- erworben, exogen
 - Rauchen, auch Passivrauchen
 - Inhalation von Dämpfen („vaping“) aus elektronischen Zigaretten mit Flüssigkeiten, die chemische Karzinogene wie Acetaldehyd und Formaldehyd enthalten
 - ionisierende Strahlen (hohe Umwelt-Radonbelastung, Uranbergbau, medizinische Strahlenexposition)
 - Feinstaub
 - Dieselmotorabgase
 - Asbest
 - Quarzstäube

- chronische Infektionen
- genetisch, endogen: Personen mit einer positiven Lungenkrebs-Anamnese bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.

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

2.5 Pathologie und molekulare Subgruppen

Neuroendokrine Tumore (NET) speichern aktive Neuropeptide wie Bombesin, Calcitonin oder Serotonin in intra-zytoplasmatischen Granula und setzen diese auf neurale, chemische oder mechanische Reize hin frei. Sie treten häufig im Gastrointestinaltrakt, aber auch in der Lunge auf. Dabei ist das SCLC der häufigste Vertreter der primär pulmonalen neuroendokrinen Tumoren (pNET; [55]). Ein weiteres, jedoch mit ca. 3% aller Lungenkarzinome selteneres High-grade-pNET ist das großzellige neuroendokrine Karzinom (LCNEC). Daneben gibt es Low-grade Karzinoide (ca. 2% mit einem Verhältnis typischen zu atypischen von 10:1). Die Kriterien für die Klassifikation neuroendokriner Tumoren der Lunge und des Gastrointestinaltrakts stimmen nicht überein.

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.

Auf Basis von Genexpressions-Analysen in humanen und murinen Tumoren wurde eine differentielle Expression der vier zentralen Transkriptionsfaktoren *achaete-scute homologue 1 (ASCL1 = ASH1)*, *neurogenic differentiation factor 1 (NeuroD1)*, and *POU class 2 homeobox 3 (POU2F3)* gefunden und dementsprechend eine neue Klassifikation vorgeschlagen [4, 65], Diese Klassifikation kann bislang nicht für eine Therapieentscheidung herangezogen werden.

EGFR-mutierte NSCLC mit sekundärer SCLC-Transformation werden in der Onkopedia-Leitlinie NSCLC behandelt.

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 \(NSCLC\)](#):

- Nichtrauchen als die mit Abstand wichtigste Maßnahme
- Passivrauchen und E-Zigaretten vermeiden
- Berufliche Exposition gegenüber Risikostoffen vermeiden
- Bauliche Maßnahmen zur Reduktion von Radonbelastung in Risikogebieten

- Körperliche Aktivität
- Erhöhter Konsum von Obst und Gemüse

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 Pat. mit SCLC unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denen der Pat. 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 Pat. 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 Pat. mit Lungenkarzinom [6]

Syndrom	SCLC (% der Pat.)	NSCLC (% der Pat.)
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

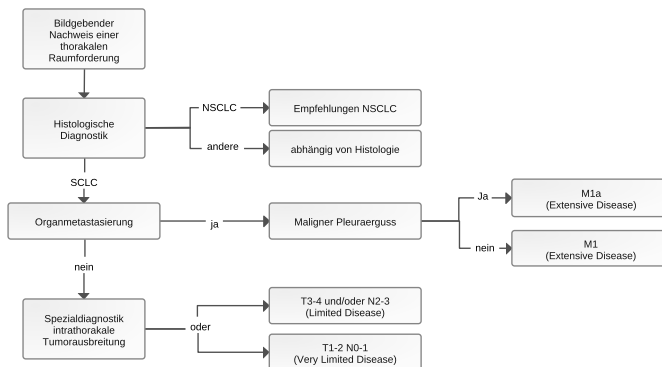
5 Diagnose

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



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 ± CEA
CT ¹ Thorax / Abdomen mit KM ⁶ / FDG-PET-CT ⁷	Methode der ersten Wahl
MRT ² Thorax / Oberbauch mit KM ⁶	Alternative zu CT ¹
Stufe 2 Histologische oder zytologische Sicherung	
Bronchoskopie mit Biopsie ³	bei bildgebendem Verdacht
Transthorakale Biopsie, Mediastinoskopie, Thorakoskopie	bei negativer Bronchoskopie ggf. Alternative zur Histologiegewinnung
Stufe 3 Ausschluss einer Organmetastasierung	
Falls noch nicht in Stufe 1 erfolgt: 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	
FDG-PET-CT ⁴	bei nicht metastasiertem SCLC 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 ⁵ mit Biopsie	Diagnostische Bedeutung beim <i>Very-Limited-Disease</i> (VLD)-SCLC
Mediastinoskopie	Stellenwert beim SCLC nicht mehr gegeben (EBUS-Diagnostik ist adäquat und verlässlich)
Pleurapunktion	bei Pleuraerguss und fehlender Organmetastasierung
Thorakoskopie	bei fehlender Organmetastasierung zum Nachweis einer Pleuritis carcinomatosa bei Pleuraerguss und negativer Pleurapunktion

Legende:

¹ CT = Computertomographie;

² MRT = Magnetresonanztomographie;

³ Alternative bei peripheren Raumforderungen: Bürste, Nadel o. a.;

⁴ FDG-PET-CT = 18F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie mit Computertomographie;

⁵ EBUS = endobronchialer oder endoösophagealer Ultraschall mit Feinnadelbiopsie;

⁶ KM = Kontrastmittel;

⁷ wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Diagnose eines NSCLC oder eines SCLC besteht;

Durch die FDG-PET-CT Untersuchung werden Pat. in einem signifikanten Prozentsatz aus einem Stadium LD nach ED hochgestuft. In 8 Untersuchungen mit insgesamt 138 LD SCLC Pat. änderte sich das Stadium zu ED in 29 Fällen, also durchschnittlich in 20% der Pat. [8]. Dies rechtfertigt die Durchführung der PET-CT vor geplanter kurativer Therapie mittels simultaner Chemostrahlentherapie oder Operation [9, 66].

5.3 Klassifikation

5.3.2 Stadien

Seit dem 1.1.2025 sind die Kriterien der 9. Auflage der TNM-Klassifikation für Lungenkarzinome in Kraft [53, 54], siehe [Tabellen 3](#) und [4](#).

Tabelle 3: Beschreibung der TNM-Stadien nach IASLC Lung Cancer Staging Project (aktuelle Änderungen blau unterlegt)

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma in situ
	T1	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt • Minimal invasives Adenokarzinom • größter Durchmesser ≤ 1 cm • größter Durchmesser > 1 und ≤ 2 cm • größter Durchmesser > 2 und ≤ 3 cm
	T2	<ul style="list-style-type: none"> • Durchmesser > 3 und ≤ 5 cm <u>oder</u> • Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina, aber ohne direkte Invasion der Karina • Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> • tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	• T2a	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 3 und ≤ 4 cm
	• T2b	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 4 und ≤ 5 cm
	T3	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm <u>oder</u> • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Sulcus superior), N. phrenicus, parietales Perikard <u>oder</u> • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	<ul style="list-style-type: none"> • größter Durchmesser > 7 cm <u>oder</u> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (V. cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina <u>oder</u> • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	<ul style="list-style-type: none"> • keine Lymphknotenmetastasen
	N1	<ul style="list-style-type: none"> • Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2*	
	• N2a	<ul style="list-style-type: none"> • Singuläre LK-Metastase in ipsilateraler mediastinaler und / oder subkarinaler Lymphknotenstation
	• N2b	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple N2 LK Metastasen (ipsilateral mediastinal und / oder subkarinal)
	N3	Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
M (Metastase)	M0	keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
	• M1a	<ul style="list-style-type: none"> • separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen • Pleura mit knotigem Befall • maligner Pleuraerguss • maligner Perikarderguss
	• M1b*	<ul style="list-style-type: none"> • isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ
	• M1c1	<ul style="list-style-type: none"> • mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem extrathorakalen Organ
	• M1c2	<ul style="list-style-type: none"> • mehrere Fernmetastasen in mehreren extrathorakalen Organen

Legende:

* hellblau unterlegt sind Änderungen in UICC9 gegenüber UICC8

Tabelle 4: Definition der Tumorstadien nach UICC-9 (aktuelle Änderungen blau unterlegt)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB*	T1a-c	N1	M0
	T1a-c	N2a	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA*	T1a-c	N2b	M0
	T2a-b	N2a	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2a	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB*	T1a-b	N3	M0
	T2 a-b	N2b	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2b	M0
	T4	N2a/b	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB*	jedes T	jedes N	M1c1
	jedes T	jedes N	M1c2

Legende:

* hellblau unterlegt sind Änderungen in UICC9 gegenüber UICC8

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 „Limited Disease“ (LD) wird eine Tumorausdehnung definiert, die mittels eines tolerablen, strahlentherapeutischen Zielvolums vollständig erfasst und bestrahlt werden kann. Eine Ergänzung stellt die Unterteilung des Stadiums LD 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

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*), 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.

5.6 Allgemeinzustand und Komorbidität

Die Therapieoptionen werden bei Pat. 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 Pat. 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

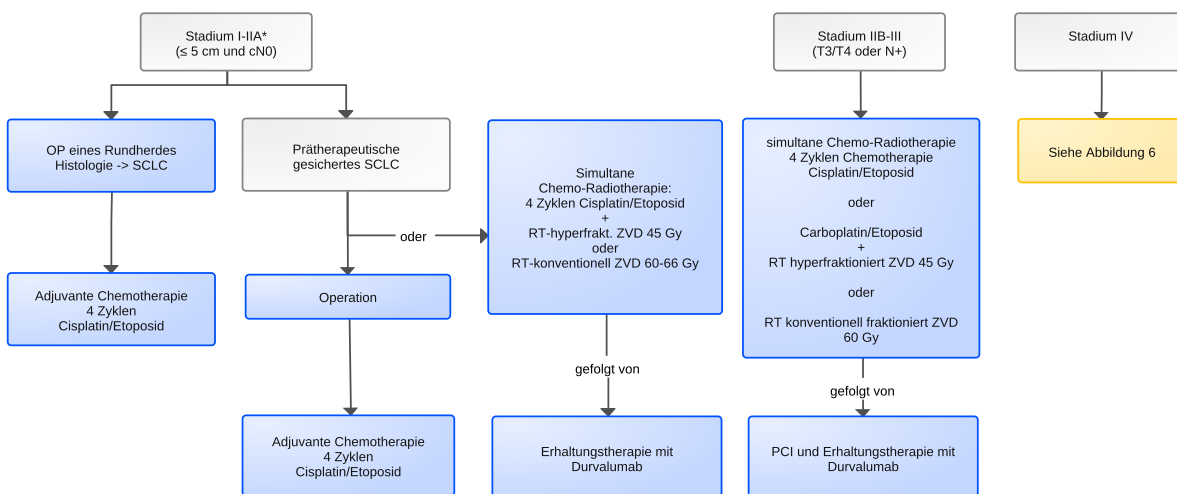
6.1.1 Erstlinientherapie

Die Therapieempfehlungen orientieren sich an der UICC Stadieneinteilung. Die herkömmliche Einteilung in Very Limited, Limited und Extensive Disease (VLD, LD und ED) 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.

Je nach Stadium unterscheidet sich die Behandlungsform. Bei VLD ist die wirksamste Behandlungsform eine Operation mit Chemotherapie mit kurativem Anspruch. In Kombination mit Operation und/oder Bestrahlung besteht auch bei LD ein kurativer Anspruch unter Radiochemotherapie mit nachfolgender Immuntherapie, bei ED wird neben der palliativen Symptomverbesserung inzwischen für einen Teil der Pat. auch eine erhebliche Überlebenszeitverbesserung erreicht.

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

Abbildung 5: Therapiestruktur für die Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC)



Legende:

* **Die Bedeutung der PCI ist für Pat. mit Stadium I - II nicht geklärt [77]**

■ kurative Intention, ■ palliative Intention

OP = Operation, PCI = Prophylaktische Schädelbestrahlung (Prophylactic Cranial Irradiation); RT = Bestrahlung (Radiotherapie); hyperfrakt RT = hyperfraktionierte Strahlentherapie 2 x täglich, RT-konventionell = konventionell fraktionierte Strahlentherapie 1 x täglich, Gy = Gray, CR = komplette Remission, PR = partielle Remission, MRT = Magnetresonanztomographie, ZVD = Zielvolumen-Dosis

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 Pat. mit SCLC diagnostiziert. Zumeist handelt es sich um Pat., 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 Pat. 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 Pat. wurden entweder mit einer Keilresektion (n=609), einer Segmentresektion (n=96) oder einer Lobektomie (n=1233) reseziert. Zu 75% wiesen die Pat. ein Stadium IA, zu 10% ein Stadium IB und zu 15% ein Stadium II auf. Eine adjuvante Chemotherapie erhielten 35% der Pat., 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 Pat. nach alleiniger neoadjuvanter Chemotherapie zwischen einer Operation mit anschließender Radiotherapie oder einer alleinigen Radiotherapie randomisiert. Bei 146 bzw. 69 randomisierten Pat. konnte kein Unterschied zwischen den Armen festgestellt werden. In Fallserien und Phase-II-Studien wurden für eine solche neoadjuvante Therapiestrategie bei Pat. im Stadium N0 5-Jahres-Überlebensraten von 50-70% und für Pat. 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. Der Stellenwert der adjuvanten Immuntherapie mit Durvalumab ist in der postoperativen Situation nicht geprüft, kann aber in Analogie zum Vorgehen bei LD nach Radiochemotherapie erwogen werden.

6.1.1.2 Stadium IIB und III (Limited Disease, LD)

Etwa ein Drittel der Pat. 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, aber Kohortenstudien zeigen zumindest keine klare Unterlegenheit [67]. Die Standarddosis von Cisplatin sollte 75-90 mg/m² am Tag 1 betragen, kann jedoch zur besseren Verträglichkeit auch auf 25-30 mg/m² Tag 1-3 aufgeteilt werden. Bei Cisplatin-unfiten Pat. ist Carboplatin eine Alternative. Die Strahlentherapie sollte spätestens mit Beginn des dritten Zyklus gestartet werden.

Die bevorzugten 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] keine signifikante Verbesserung des konventionellen Regimes, 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 Pat. erhielten entweder eine simultane Chemo-Strahlentherapie mit 2x täglicher RT bis 45 Gy oder eine 1x tägliche RT mit einer Zielvolumen-Dosis (ZVD) von 70 Gy. 60% erhielten eine Strahlentherapie in IMRT-Technik. Mit dem ersten Zyklus Chemotherapie wurde bei 45% der Pat. 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 Pat. 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 [17] eingesetzt. Insgesamt wurden 176 Pat. 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 Pat. an therapiebedingten Komplikationen. Das Konzept stellt derzeit noch kein Standardvorgehen dar, eine Überprüfung in einer randomisierten Phase-III-Studie steht aus.

Die dosisintensivierte AHF-Therapie kann zu einem verbesserten Überleben beitragen [17, 64]. Damit eröffnet sich für die Behandlung selektionierter Pat., z.B. mit Bulky-Tumoren, eine Möglichkeit, die Effektivität der Behandlung zu steigern.

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)
Yu TRISS [64]	108	RT 54 Gy, 2 x 1,8 Gy ED x 15	76% (2 Jahre)	NA
	116	RT 45 Gy, 2 x 1,5 Gy ED x 15	54% (2 Jahre)	NA

Legende:

RT = Radiotherapie, Gy = Gray, OS = Gesamtüberleben, NA = keine Angabe

6.1.1.2.1 Immuntherapie-Erhaltung nach simultaner Chemo-Strahlentherapie

Die Ergebnisse der ADRIATIC-Studie bei SCLC I-III zeigten, dass Durvalumab als Konsolidierungstherapie nach cCRT und fehlendem Progress im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung sowohl des PFS als auch des OS führte. Das mediane OS betrug im Durvalumab-Arm 55,9 Monate gegenüber 33,4 Monaten im Placebo-Arm (Hazard Ratio [HR] 0,73; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,57-0,93; $p = 0,0104$). Das mediane PFS lag bei 16,6 Monaten für Durvalumab und 9,2 Monaten für Placebo (HR 0,76; 95%-KI: 0,61-0,95). Die Sicherheitsanalyse ergab, dass die Rate an Pneumonitiden unter Durvalumab leicht erhöht war (38% vs. 30% im Placebo-Arm). Die ADRIATIC-Studie belegt somit, dass die Konsolidierungstherapie mit Durvalumab für 2 Jahre nach erfolgreicher cCRT bei Pat. mit LD-SCLC zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens führt und dabei ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist [54]. Deshalb darf das ADRIATIC-Schema als Standardtherapie bei LD-SCLC Stadium I-III nach Chemotherapie und Radiotherapie betrachtet werden. Eine Zulassung durch die EMA für kombinierte wie sequentielle Chemo-Radiotherapie liegt vor. Bei nach Turrisi bestrahlten Pat. führte Durvalumab zu keinem eindeutigen Überlebensvorteil.

6.1.1.2.2 Erläuterungen zur Simultanen Chemo-Strahlentherapie

Die simultane Chemo-Strahlentherapie ist dem konsekutiven Vorgehen überlegen und ist daher die präferierte Therapieoption, sofern sie zeitgerecht und in der geplanten Dosierung verabreicht werden kann [68].

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 Pat. 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 $2 \times 1,5$ Gy pro Tag ab dem ersten Behandlungstag bis zu einer ZVD von 45 Gy und Wechsel auf die Kombination Cisplatin/Irinotecan für die weiteren drei alleinigen Chemotherapiezyklen. Dieses Vorgehen war in einem japanischen Patientenkollektiv 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 Pat. auf unter 10% bei schädelbestrahlten Pat. und verbessert die 5-Jahresüberlebensrate um absolut 5% [20].

Die PCI ist daher etablierter Therapiebestandteil für Pat. 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 Pat. 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 Pat. 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 [79].

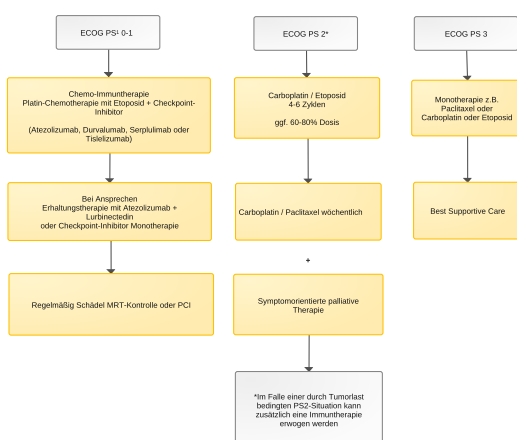
6.1.1.4 Extensive Disease (ED)

60–70% der Pat. 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 Verlängerung des Überlebens gegenüber Chemotherapie alleine. Unter Chemo-Immuntherapie beträgt die mediane Überlebenszeit der ED-Pat. ca. 12 Monate, die 2-Jahresüberlebensrate 20–25% und die 3-Jahresüberlebensrate 15–20%. Die Hinzunahme der Immuntherapie hat somit die 3-Jahresüberlebensraten der Pat. im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie verdreifacht.

6.1.1.4.1 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

¹ ECOG PS = Klassifikation des Allgemeinzustandes

Die Ergebnisse zur systemischen Therapie bei Extensive Disease können folgendermaßen zusammengefasst werden:

6.1.1.4.1.1 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 Pat. 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 relativ kleinen Metaanalyse auf der Basis individueller Patientendaten mit heterogenen Therapieschemata waren Cisplatin und Carboplatin äquieffektiv und die Remissionsraten gleich. 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.
- Anthrazyklinhaltige Protokolle wie z.B. ACO, EpiCO oder ACE (Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid / Vincristin oder Etoposid) sind grundsätzlich wirksam, werden aber aufgrund 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.
- Auch die alternierende Gabe unterschiedlicher Kombinationstherapien verbessert die Überlebenszeit nicht, verglichen mit einer sequenziellen Therapie.

6.1.1.4.1.2 Immuntherapie

- Zum Vergleich Chemotherapie alleine vs. Chemotherapie plus PD-(L)1-Antikörper liegen inzwischen mehrere randomisierte Phase-III-Studien vor.
- Die IMpower 133-Studie [25] randomisierte 403 Pat. entweder auf 4 Zyklen Carboplatin/Etoposid allein oder auf das gleiche Regime plus den PD-L1 Antikörper Atezolizumab, bei Ansprechen gefolgt von Erhaltungstherapie mit 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 (HR0,76). 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 4 Zyklen Platin/Etoposid gefolgt von Erhaltungstherapie mit Durvalumab bei Ansprechen gegenüber 4-6 Zyklen Platin/Etoposid ebenfalls zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von 10,3 auf 13,0 Monate (HR0,73). Die 2-Jahresüberlebensraten betragen 22% vs. 14%, die 3-Jahresüberlebensraten lagen bei 18% vs. 6%.
- Die Hinzunahme von Tremelimumab als CTLA-4-Antikörper zusätzlich zu Platin/Etoposid und Durvalumab hat in der CASPIAN-Studie das Überleben der Pat. nicht verbessert.
- Die Keynote 604-Studie [27] prüfte Pembrolizumab als Zugabe zu Platin und Etoposid. Obwohl diese Studie bezogen auf das Gesamtüberleben statistisch nicht signifikant war (HR 0,80, p=0,016), betragen auch hier die 2-Jahresüberlebensraten 23% vs. 11%.
- Die ASTRUM Studie [28, 70] prüfte den PD-1 Antikörper Serplulimab in Kombination mit Platin + Etoposid. Hier wurden insgesamt 585 Pat. überwiegend aus Asien aufgenommen. Das mediane Überleben war mit 15,8 vs. 11,1 Monaten deutlich verlängert, und auch die Remissionsraten waren mit Immuntherapie höher. Die 4-Jahres Überlebensdaten liegen bei 21,9% bzw. 7,2%.
- 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). Bislang liegt keine Zulassung für Europa vor (Stand August 2025).

- Die ebenfalls rein chinesische Phase-III-Studie RATIONALE-312 [69] zeigte für den anti-PD-L1-Antikörper Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Cisplatin oder Carboplatin einen OS-Vorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie (15,5 Monate vs. 13,5 Monate, HR 0,75).
- Alle Studien mit PD-(L)-1-Hinzunahme zeigen somit einen Vorteil für die Immuntherapie, so dass die Kombination der zugelassenen PD-(L)-1-Inhibitoren 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. Serplulimab ist in Kombination mit Carboplatin und Etoposid zugelassen; Tislelizumab ist in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie zugelassen.
- 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.
- Bei Pat. mit humoral bedingten Paraneoplasien (Lambert-Eaton, andere Neuropathien) ist die Indikation zur Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie zurückhaltend zu sehen, ggf. Beginn erst nach Abklingen der Paraneoplasie.
- 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 -005 [28, 70]	Serplulimab	389	80	5,7	0,46	15,8	31,7 %		0,63
	Placebo	196	70	4,3	0,38 - 0,59	11,1	18,7 %		0,49 - 0,82
CAPSTONE-1 [29]	Adebrelimab	230	70,4	5,8	0,67	15,3	31,3%		0,72
	Placebo	232	65,9	5,6	0,54 - 0,83	12,8	17,2%		0,58 - 0,9
RATIONALE-312 [69]	Tislelizumab	227	68,3	4,7	0,65	15,5	33,2%		0,78
	Placebo	230	61,7	4,3	0,53 - 0,80	13,5	22,4%		0,63 - 0,95

Legende:

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

Kürzlich wurden die Resultate aus der Phase-III-Studie IMforte publiziert [75]. Sie zeigte eine signifikante Verlängerung des PFS und des OS mit Lurbinectedin plus Atezolizumab im Vergleich zu Atezolizumab alleine. Lurbinectedin in Kombination mit Atezolizumab kann als neue Option

für die Erhaltungstherapie in Pat. mit ECOG-Status 0 oder 1 und ohne Hirnmetastasen betrachtet werden, ist für diese Indikation aber noch nicht zugelassen und der potenzielle Überlebensvorteil muss mit der höheren Nebenwirkungsrate aufgewogen werden.

Aktuell wird im Rahmen der BEAT-SC-Studie die Kombination von Bevacizumab (Angiogenesehemmung) mit Atezolizumab + Carbo-oder Cisplatin + Etoposid (ACE) im Vergleich zu Placebo + ACE Q3W x 4 Zyklen gefolgt von Erhaltung Q3W Bevacizumab + Atezolizumab vs. Placebo + Atezolizumab untersucht. Die Zugabe von Bevacizumab zu ACE wurde generell gut vertragen und das Sicherheitsprofil stimmte mit den bekannten Risiken der einzelnen Medikamente und der zugrunde liegenden Erkrankung überein. Der primäre Endpunkt PFS wurde erreicht und zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS zugunsten von Bevacizumab + ACE im Vergleich zu Placebo + ACE. Die OS-Daten waren bei der ersten Zwischenanalyse noch unreif und zeigten keine Verbesserung zugunsten von Bevacizumab + ACE. Das OS-Follow-Up läuft weiter [51].

6.1.1.4.1.3 Pat. 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 Fall-sammlung von 710 Pat. mit Hirnmetastasen bei SCLC, die mittels stereotaktischer Strahlentherapie behandelt wurden. Jeweils ca. 1/3 der Pat. 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 Pat. mit initial einer Metastase und 70% der Pat. mit mehreren Hirnfiliae. Eine Matched-pair-Analyse mit Pat. und Ganzhirnbestrahlung (187 vs. 178 Pat.) zeigte im Überleben ein Vorteil für die Pat. 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 Pat. mit 1-3 Hirnmetastasen unterschiedlicher Ätiologie (60% Lungenkarzinome) mit einer deutlich geringeren Einschränkung der neurokognitiven Fähigkeiten verbunden [31]. Eine Ganzhirnbestrahlung kann bei Pat. ohne Metastasen in der Hippocampusregion auch in Form einer Hippocampus-schonenden Bestrahlung durchgeführt werden. Die NRG-Studie [32] konnte bei über 500 Pat. mit Hirnmetastasen unterschiedlicher Ätiologie (60% Lungenkarzinome) eine bessere Schonung der neurokognitiven Fähigkeiten bei gleicher Wirksamkeit und Überleben zeigen.

In der IMpower 133-Studie profitierten Pat. mit Hirnmetastasen nicht von der Atezolizumab-Gabe, in der KEYNOTE-604-Studie hatten Pat. mit Hirnfiliae sogar eher einen Nachteil in der Pembrolizumab-Gruppe. In CASPIAN ist das progressionsfreie Überleben bei Pat. 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 Hirnmetasen aufgenommen wurden, waren in CASPIAN 90% der Pat. mit Hirnmetastasen nicht vorbehandelt.

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

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

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

6.1.1.4.1.4 Ältere Pat. mit Performance Score 2

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

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

Bei Pat. 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.

6.1.1.4.1.5 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 Pat. 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.

6.1.1.4.1.6 Erhaltungstherapie

Nach kombinierter Chemo-Immuntherapie sollte die Immuntherapie als Erhaltung gemäß Zulassung für mindestens 2 Jahre oder bis zum Progress weitergeführt werden.

6.1.1.4.1.7 Durchführung der Therapie und Therapiedauer

- Das Ansprechen auf die Chemo- und Immuntherapie kann nach frühestens 2 Therapiezyklen, in der Regel nach 3 bis 4 Zyklen, 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. Die DeLLphi-304-Stu-

die [63] verglich Tarlatamab, einen bispezifischen T-Cell-Engager, mit Chemotherapie für Pat. mit SCLC, die während oder nach initialer Platin-basierten Chemotherapie progredient waren. Tarlatamab führte zu einer längeren Überlebenszeit als Chemotherapie (13,6 Monate vs. 8,3 Monate, HR 0,6). Die Zulassung in Europa steht noch aus, die Aufnahme in das Compassionate Use-Programm des PEI wird erwartet.

- 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 Pat. ohne primäre Chemo-Immuntherapie hat die thorakale Nachbestrahlung bei Pat. ohne Progress nach der Erstlinientherapie in einer randomisierten EORTC-Studie [35] nicht zu einer signifikanten Verbesserung im primären Studienendpunkt Gesamtüberlebenszeit (HR 0,84; $p=0,066$), aber zu einer Erhöhung der 2-Jahresüberlebensrate von 3% auf 13% geführt. Profitiert von der Nachbestrahlung hatten insbesondere weibliche Pat. 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 Pat. 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 wird im Rahmen von Studien geprüft (z.B. Maverick, NCT04155034).
- Zur prophylaktischen Schädelbestrahlung bei Extensive Disease liegen unterschiedliche Studienerfahrungen vor. In der EORTC-Studie [36] bei Pat. ohne Progress nach der Erstlinientherapie und ohne klinische Zeichen einer Hirnmetastasierung führte eine PCI gegenüber Beobachtung zu Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,68; Median 1,3 Monate). 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 Pat. im Nicht-PCI-Arm vs. 68% im PCI-Arm, Angaben zur Häufigkeit einer Schädelbestrahlung im Kontrollarm fehlen.
- Eine randomisierte japanische Studie [37] hat nur Pat. 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 Pat. eine Zweitlinienchemotherapie erhalten und von 51 Pat. 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 (HR1,27; $p=0,094$).
- In selektionierten Pat. kann die PCI nach Response auf Systemtherapie als Alternative zur Überwachung mit MR-Verlaufskontrollen angeboten und sollte individuell erörtert werden.

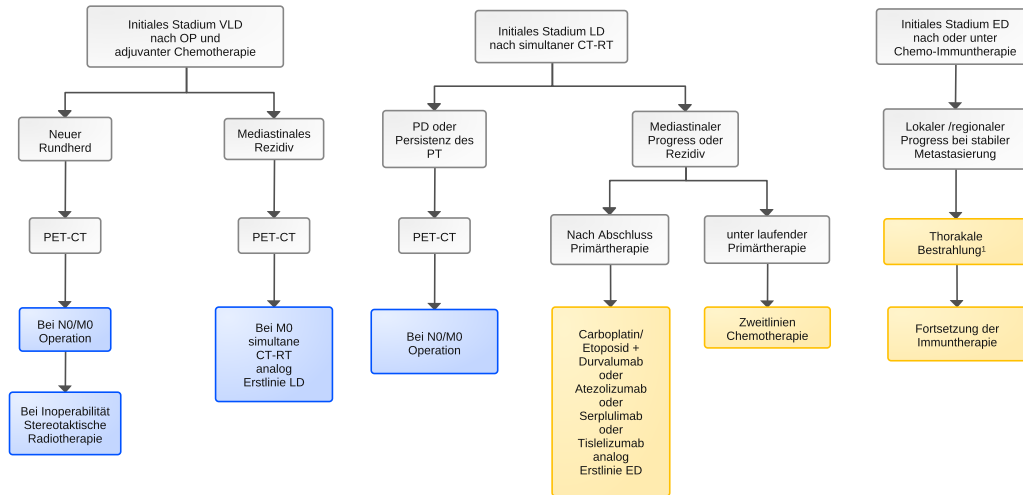
6.1.2 Zweitlinientherapie

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](#), [Abbildung 8](#) und [Abbildung 9](#) darge-

stellt, wobei zwischen lokalem Progress (Abbildung 7) und systemischem Progress (Abbildung 8 und Abbildung 9) 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

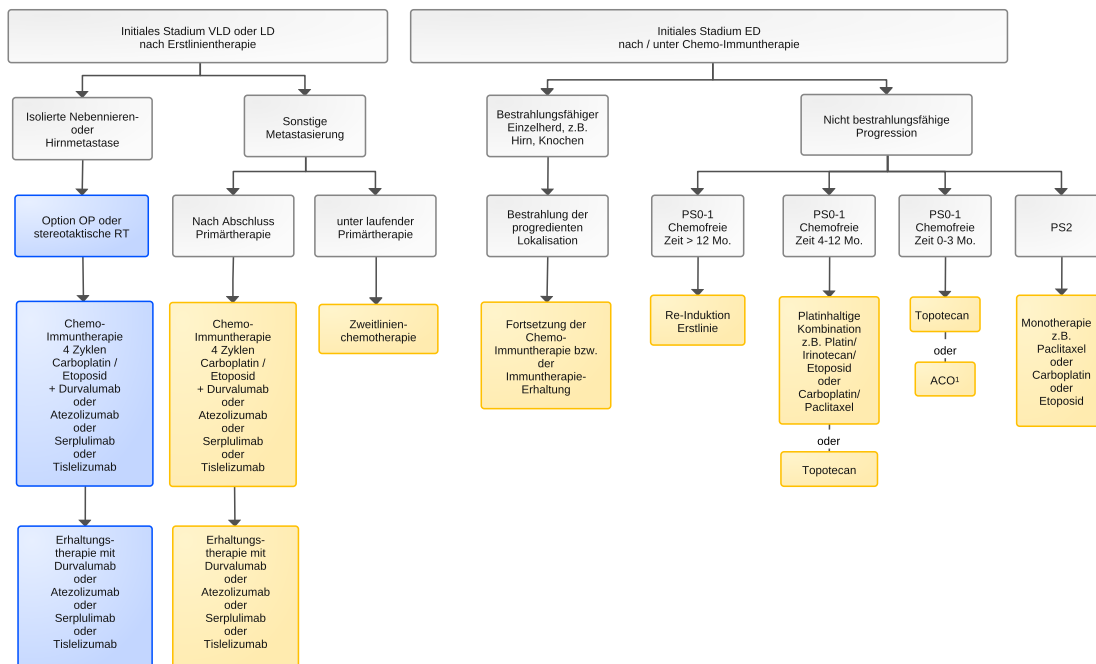


Legende:

■ kurative Intention, ■ palliative Intention

¹ Eine thorakale Bestrahlung unter laufender Immuntherapie ist in Studien bisher nicht ausreichend geprüft. Ein mögliches höheres Risiko für pulmonale Toxizitäten ist zu beachten.

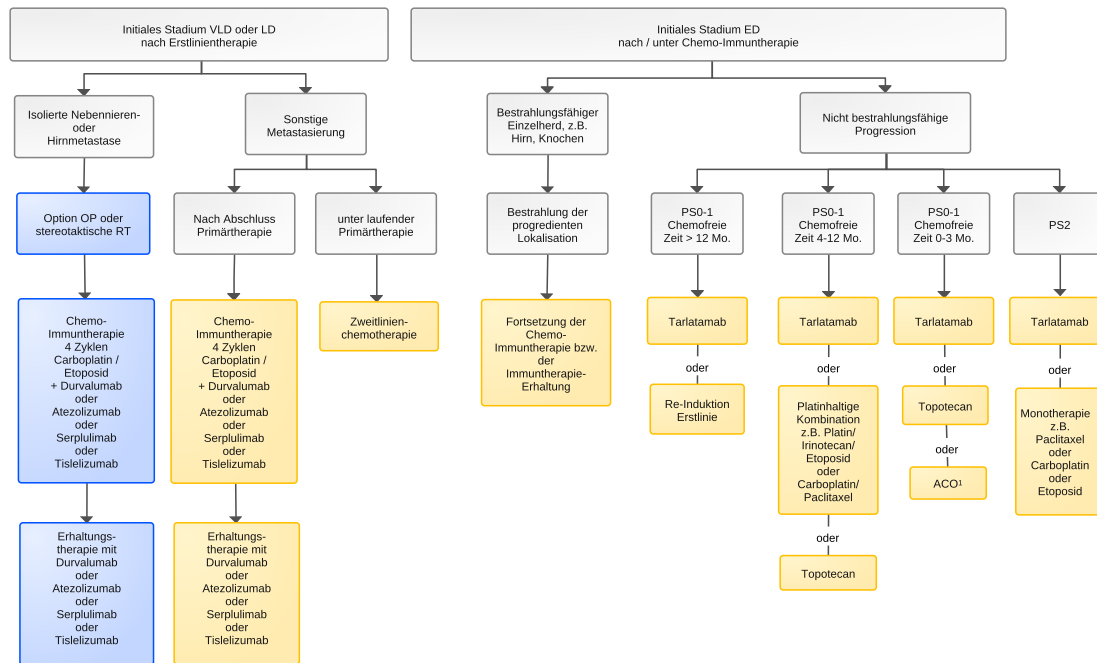
Abbildung 8: Algorithmus für die Rezidivtherapie des SCLC - Teil 2: disseminierter Progress; Empfehlungen ohne Verfügbarkeit von Tarlatamab



Legende:

■ kurative Intention, ■ palliative Intention

Abbildung 9: Algorithmus für die Rezidivtherapie des SCLC - Teil 2: disseminierter Progress; Empfehlungen bei Verfügbarkeit von Tarlatamab



Legende:

█ kurative Intention, █ palliative Intention

¹ 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.

In der Schweiz ist neben Topotecan in der Zweitlinie auch Lurbinectidin zugelassen, falls keine Hirnmetastasen vorliegen und die platinhaltige Therapie mindestens 30 Tage zurück liegt.

6.1.2.1 Lokaler und regionaler Progress - Zweitlinientherapie

Entwickeln Pat. nach operativer Resektion und adjuvanter Chemotherapie einen intrapulmonalen Zweitumor, 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 Pat. 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 initialen 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 Pat. 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 einer erneuten Progression kann von einem Chemotherapie-sensitiven oder -refraktären Progress gesprochen werden. Während Daten aus der Zeit vor PD-L1-Inhibition in der Erstlinientherapie auf einen Chemotherapie-sensitiven Progress nach 60 Tagen platinfreiem Intervall (Zeitraum zwischen letzter Gabe platinhaltiger Chemotherapie und detektiertem Progress) hindeuten, zeigen retrospektive Daten aus Japan nach der Einführung der PD-L1-Inhibition eine Verschiebung des Zeitpunktes auf 75 Tage platinfreies Intervall.

Je später der Progress bzw. das Rezidiv auftritt, desto effektiver ist die Zweitlinienchemotherapie und umso länger der zu erzielende Überlebensgewinn.

Die Ergebnisse zur systemischen Therapie bei Extensive Disease können folgendermaßen zusammengefasst werden:

6.1.2.2.1 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. Die orale und die intravenöse Applikation von Topotecan sind gleichwertig.

- Topotecan ist die einzige derzeit speziell für die second-line-Therapie des SCLC zugelassene Therapie und wurde daher in Studien als Standard im Vergleichsarm eingesetzt.
- In einer Studie zum Vergleich von Cisplatin/Etoposid/Irinotecan vs. Topotecan bei Pat. 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.
- Ebenso wurde in der französischen Studie von Baize et al [40] ein Vorteil für eine erneute Therapie mit Carboplatin/Etoposid gegenüber Topotecan bei Pat. 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 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 Pat. 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 461 Pat. zeigte keinen Vorteil für die liposomal verkapselte Substanz [42].

6.1.2.2 Immuntherapie

- Die Gabe einer Immuntherapie mit einem PDL1-Checkpoint-Inhibitor 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].
- In der Phase-III-Studie DeLLphi-304 zeigte Tarlatamab, ein bispezifischer Antikörper (BiTE-Moleküle) gegen CD3 und DLL3, eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Zweitlinien-Chemotherapie (OS 13,6 Monate vs. 8,3 Monate, HR 0,6) mit einer ORR von 35%. Dabei zeigte sich eine deutliche Reduktion der schwerwiegenden Nebenwirkungen unter Tarlatamab im Vergleich zur Standardchemotherapie. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), Müdigkeit und Fieber, wobei das CRS nach Eindosierung in seiner Frequenz deutlich abnahm. Nebenwirkungen führten bei 5% der Pat. zum Abbruch der Behandlung (Chemotherapie 12%). Dabei deuten die bisher vorhandenen Daten auf eine intrakranielle Effizienz von Tarlatamab hin [71].
- Bereits auf Basis der Phase-II-Daten erteilte die FDA im Mai 2024 eine beschleunigte Zulassung für Tarlatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit ED-SCLC unabhängig der DLL3 Expression, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie und PD-L1 Inhibition fortgeschritten ist [48]. Eine Zulassung in Europa steht aktuell aus. Aktuell prüfen Phase-III-Studien die Kombination von Tarlatamab mit Durvalumab als Erhaltungstherapie in der Erstlinie nach platinhaltiger Chemoimmuntherapie des ED-SCLC (NCT06211036, DeLLphi 305) sowie den Einsatz von Tarlatamab als Erhaltungstherapie nach cCRT in der Erstlinie des LD-SCLC (NCT06117774, DeLLphi 306). Untersuchungen zur Methodik der Tarlatamab-Applikation im ambulanten Setting wurde von studienteilnehmenden Zentren publiziert [78].

- Tarlatamab bietet sich auf der Basis der Ergebnisse der DeLLphi-301-Studie [48] als präferierte Option bei nicht-bestrahlungsfähigen Rezidiven nach Chemoimmuntherapie an.

7 Zielgerichtete Substanzen

- Antiangiogenetisch wirkende Substanzen sind nach negativen Studien zu Aflibercept, Bevacizumab, Thalidomid, Vandetanib und anderen weder in Erst- noch in Zweitlinie indiziert.
- 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.

7.1 Therapiekonzepte in der Entwicklung

7.1.1 Innovative Immuntherapien

- Mit Obrixtamig [73] zeigte ein weiterer bispezifischer Antikörper gegen DLL3 und CD3 in der Phase I (NCT04429087) eine vorläufige ORR von 17% und eine DCR 43%, eine weitere Studie in Kombination mit Obrixtamig und Topotecan (NCT05990738) zeigt eine vorläufige ORR von 70% eine DCR von 87%.
- Ivonescimab, ein bispezifischer Antikörper gegen PD-1 und VEGF, zeigte in einer Erstlinien Phase I Studie in Kombination mit Carboplatin und Etoposid eine ORR von 80% über alle Dosisstufen mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil [74]. Bispezifische Antikörper gegen PD-1 und VEGF werden aktuell in Phase-III-Studien randomisiert geprüft (NCT06712355).
- Weitere innovative Immuntherapien befinden sich aktuell in frühen klinischen Phasen, wie unter anderem trispezifische Antikörper gegen DLL3 und CD3 (NCT06440057) und CAR-T Zellen gegen DLL3 (NCT03392064, NCT05680922).

7.1.2 Antikörper-Drug-Konjugate (ADC)

- Ifinatamab Deruxtecan (I-DXd, DS-7300), ist ein neuartiges ADC, das auf das Protein B7-H3 abzielt. B7-H3 ist ein Transmembranprotein, das in verschiedenen soliden Tumoren, einschließlich des SCLC, überexprimiert wird und mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. [72]. In präklinischen Studien zeigte DS-7300 spezifische Bindung an B7-H3 und hemmte das Wachstum von B7-H3-exprimierenden Krebszellen in vitro. In vivo zeigte es signifikante Antitumoraktivitäten in verschiedenen Xenograft-Modellen, einschließlich pat.-abgeleiteter Xenograft-Modelle (PDX) von SCLC [72]. In einer Phase-1/2-Studie (NCT04145622) mit Pat. mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, darunter SCLC, wurde DS-7300 untersucht. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,7 Monaten betrug die ORR bei evaluierbaren SCLC-Pat. 52,4%, mit einem medianen PFS von 5,6 Monaten. Das mediane OS lag bei 12,2 Monaten. Die Behandlung wurde im Allgemeinen gut vertragen, mit einem Sicherheitsprofil, das mit früheren Berichten übereinstimmt [50]. Basierend auf diesen vielversprechenden Ergebnissen wurde die Phase-3-Studie IDeate-Lung02 (NCT06203210) initiiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von DS-7300 bei Pat. mit rezidiviertem SCLC weiter zu evaluieren. Der erste Pat. wurde im August 2024 in diese Studie eingeschlossen. Zusammenfassend zeigt DS-7300 in präklinischen und frühen klinischen Studien vielversprechende Wirksamkeit und ein akzeptables Sicherheitsprofil bei der Behandlung von SCLC.

- ZL-1310 ist ein neuartiges ebenfalls gegen DLL3 gerichtetes ADC. Das ADC besteht aus einem humanisierten Anti-DLL3-Monoklonalen Antikörper, der mit einem neuartigen Camptothecin-Derivat, einem Topoisomerase-I-Inhibitor, verbunden ist. Diese Konstruktion zielt darauf ab, die Herausforderungen früherer ADCs, wie etwa der unspezifischen Toxizität, zu überwinden. In einer laufenden Phase-1a/1b-Studie (NCT06179069) wird ZL-1310 bei Pat. mit zuvor behandeltem ED-SCLC untersucht, die mindestens eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben. Die vorläufigen Ergebnisse aus der Dosis-Eskalationsphase (Teil 1a) wurden auf dem EORTC-NCI-AACR (ENA) Symposium 2024 präsentiert. In dieser Studie erhielten 25 Pat. ZL-1310 in vier verschiedenen Dosierungen (0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,0 mg/kg und 2,4 mg/kg). Von den 19 Pat., die für die Wirksamkeitsbewertung verfügbar waren, erreichten 74% (n=14) eine partielle Remission. Bemerkenswert ist, dass alle sechs bewertbaren Pat. mit Hirnmetastasen ebenfalls eine partielle Remission zeigten. Bezüglich der Sicherheit wurde ZL-1310 gut vertragen. Die meisten therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) waren von Grad 1 oder 2. TEAEs vom Grad 3 oder höher traten bei 20% der Pat. auf, wobei Neutropenie das häufigste Ereignis war (12%). Ein dosislimitierendes Toxizitätsereignis (Grad 4, vorübergehende Neutropenie/Thrombozytopenie) wurde in der 2,4 mg/kg-Kohorte beobachtet. Es gab keine behandlungsbedingten Todesfälle oder Therapieabbrüche aufgrund von TEAEs. Basierend auf diesen vielversprechenden Daten wurde ZL-1310 von der FDA mit einem Orphan-Drug-Status ausgezeichnet. Zusammenfassend zeigt ZL-1310 in frühen klinischen Studien eine vielversprechende Wirksamkeit und ein akzeptables Sicherheitsprofil bei Pat. mit vorbehandeltem ED-SCLC.
- Sacituzumab Govitecan ist ein ADC, das auf das Trop-2-Protein abzielt, welches in vielen soliden Tumoren, einschließlich des SCLC, überexprimiert ist. In der Phase-II-Studie TROPiCS-03 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sacituzumab Govitecan bei Pat. mit ED-SCLC untersucht, die nach einer platinbasierten Chemotherapie und einer Anti-PD-(L)1-Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung zeigten [58]. Die Pat. erhielten 10 mg/kg des Medikaments an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus. Die Studie berichtete über eine ORR von 41,9%, mit einer medianen DOR von 4,7 Monaten. Das Sicherheitsprofil war handhabbar und stimmte mit früheren Studien überein. Basierend auf diesen Ergebnissen erteilte die FDA im Dezember 2024 die Breakthrough-Therapy-Designation für Sacituzumab Govitecan zur Behandlung von Erwachsenen mit ED-SCLC, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie fortgeschritten ist. Zusammenfassend zeigt Sacituzumab Govitecan vielversprechende Wirksamkeit und ein akzeptables Sicherheitsprofil bei der Behandlung von ED-SCLC nach vorheriger Therapie.
- ABBV-011 ist ein neuartiges ADC, das auf das Protein SEZ6 (Seizure-Related Homolog Protein 6) abzielt, welches in SCLC überexprimiert wird. Das ADC besteht aus einem monoklonalen Antikörper, der spezifisch an SEZ6 bindet, gekoppelt mit dem zytotoxischen Wirkstoff Calicheamicin über einen stabilen, nicht-spaltbaren Linker [59]. In präklinischen Studien zeigte ABBV-011 eine starke Bindung an SEZ6-positive SCLC-Zellen, gefolgt von interner Aufnahme und Freisetzung des Wirkstoffs, was zu einer signifikanten Hemmung des Tumorwachstums in vitro und in vivo führte [59]. Eine Phase-I-Studie (NCT03639194) untersuchte die Sicherheit, Verträglichkeit und vorläufige Wirksamkeit von ABBV-011 bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem SCLC. Die Pat. erhielten ABBV-011 intravenös alle 3 Wochen in Dosen von 0,3 bis 2,0 mg/kg. Die maximale tolerierte Dosis wurde nicht erreicht, jedoch traten dosisabhängig Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Übelkeit und Thrombozytopenie auf. Bei einer Dosis von 1,0 mg/kg betrug die ORR 25%, mit einer medianen DOR von 4,2 Monaten und einem medianen PFS von 3,5 Monaten [60]. Da ABBV-011 ein handhabbares Sicherheitsprofil und vielversprechende antitumorale Aktivität bei vorbehandelten SCLC-Pat. aufweist, stellt SEZ6 ein potenzielles therapeutisches Ziel für die Behandlung des SCLC dar und rechtfertigt weitere klinische Untersuchungen.

8 Indikation zur Therapie und Differenzialtherapie

- Bei PS 0-1 Pat. 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. 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.

8.1 Operation

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

Bei Pat. mit präoperativ diagnostiziertem SCLC und Very Limited Disease, vor allem bei N0 Pat., ist die Resektion mit adjuvanter Chemotherapie eine Alternative zur Strahlenchemotherapie. Die Resektion sollte nach dem gleichen Standard wie bei Pat. 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. Pat. mit prätherapeutisch nachgewiesenem N2 oder N3 Befall sollten primär nicht operiert werden. Bei Pat. 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 Pat., die nach kombinierter Chemostrahlentherapie eine komplette Remission erreichen und die im weiteren Verlauf nach längerer therapiefreier Zeit eine solitäre Nebennierenmetastase als Rezidivlokalisierung erleiden.

8.2 Strahlentherapie

8.2.1 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 Pat. 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. 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 akzelerierte 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 66–70 Gy zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Beide Therapieverfahren sind angemessen, wobei die Normalgewebebelastung gelegentlich einen Vorteil für das AHF-Schema nahelegen kann.

Pat. 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.

8.2.2 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-Pat. lag die Überlebensrate nach 3 Jahren bei 20,7% verglichen mit 15,3% im Kontrollarm. Mögliche Bestrahlungsschemata sind

- 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 Pat. 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 Pat. 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 (HR 1,27; $p=0,094$). In der klinisch gesteuerten Studie der EORTC war die Rate der Pat. 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.

8.2.3 Symptom-orientierte Bestrahlung

Die lokale Bestrahlung ist eine wirksame Therapie zur Symptomlinderung, z.B. bei multiplen Hirnmetastasen oder bei symptomatischen Knochenmetastasen. Die Strahlentherapie sollte als Notfall-Maßnahme bei oberer Einfluss-Stauung sowie akuter Querschnitts-Symptomatik bei Myelon-Kompression interdisziplinär in Betracht gezogen werden.

8.3 Medikamentöse Tumortherapie

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

8.3.1 Substanzen (in alphabetischer Reihenfolge)

8.3.1.1 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.

8.3.1.2 Atezolizumab

Atezolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Atezolizumab führte in der Erstlinientherapie von Pat. 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.

8.3.1.3 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 8.3.1.4. 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.

8.3.1.4 Cisplatin

Platinderivate gehören zu den wirksamsten Einzelsubstanzen. Die Kombination von [Cisplatin](#) und Etoposid ist im Stadium VLD und LD das weltweite Standardprotokoll und bei Pat. 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.

8.3.1.5 Cyclophosphamid

[Cyclophosphamid](#) wird vor allem in Kombination mit Anthrazyklinen eingesetzt, siehe Doxorubicin.

8.3.1.6 Doxorubicin (Adriamycin), Epirubicin

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, EpiCO 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 Pat. 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.

8.3.1.7 Durvalumab

Durvalumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Durvalumab führte in der Erstlinientherapie von Pat. mit SCLC im Stadium „extensive disease“ [52] in Kombination mit Cis- oder Carboplatin/Etoposid zu einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie (Verbesserung OS um 2,3 Monate; HR 0,75; $p=0.007$). Die 3-Jahres OS Raten betragen 18% vs. 6%. Bei erwachsenen Pat. im Stadium Limited Disease, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht progredient ist, wird basierend auf den Ergebnissen der ADRIATIC-Studie eine Konsolidierung mit Durvalumab empfohlen. Das mediane OS betrug im Durvalumab-Arm 55,9 Monate gegenüber 33,4 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,73; 95%-KI 0,57-0,93; $p = 0,0104$). Das mediane PFS lag bei 16,6 Monaten für Durvalumab und 9,2 Monaten für Placebo (HR 0,76; 95%-KI 0,61-0,95). Die Sicherheitsanalyse ergab, dass die Rate an Pneumonitiden unter Durvalumab leicht erhöht war (38% vs. 30% im Placebo-Arm).

Auf immuntherapiebedingte Nebenwirkungen ist zu achten.

8.3.1.8 Etoposid

Etoposid ist ein Topoisomerase-II-Inhibitor. Etoposid ist Standard in der Kombinationstherapie mit Cisplatin. Bei Pat. 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.

8.3.1.9 Ifosfamid

Ifosfamid ist ein zur Kombinationstherapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassenes Alkylans. Es wurde in Kombination mit Adriamycin (Doxorubicin) und Etoposid (VP-16) im „AIO“-Protokoll (analog dem „ACO“-Protokoll mit Cyclophosphamid statt Ifosfamid) zur Chemotherapie bei Pat. mit SCLC eingesetzt, findet aber nur noch selten Verwendung. Die klinisch im Vordergrund stehenden Nebenwirkungen sind eine (dosislimitierende) Knochenmarkdepression, Übelkeit, Haarausfall und eine Enzephalopathie, die in bis zu 50% der Pat. auftritt. Wegen der Gefahr einer hämorrhagischen Zystitis wird parallel zur Ifosfamid-Gabe MESNA (Mercaptoethansulfonat-Natrium) verabreicht. Insbesondere bei Pat. mit vorbestehender Nierenfunktions-einschränkung ist mit einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion zu rechnen (evtl. Dosisreduktion gemäß Fachinformation). Besonders zu achten ist auf zahlreiche Arzneimittelinteraktion durch gemeinsame Metabolisierung über Cytochrom p450-Isoenzyme wie CYP3A4. Relevante Interaktion bestehen zum Beispiel mit Sorafenib, Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Carbamazepin, Glukokortikosteroiden, Johanniskraut, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin.

8.3.1.10 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 Pat. in dieser Kombinationstherapie auftreten, sind Neutropenie (34%), febrile Neutropenie (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 (s. o.) und wird daher für die second line nicht zur Verfügung stehen.

8.3.1.11 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. 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. Die IMforte Studie [75] konnte durch die Hinzunahme von Lurbinectedin zur PD-L1 Inhibition (Atezolizumab) in der Erhaltungstherapie eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (8,6 vs. 5,3 Monate, HR 0,54) und des Gesamtüberlebens (16,4 vs. 13,8 Monate, HR 0,73) bei Pat. zeigen, die nach Abschluss der Induktion keinen Progress zeigten und keine Hirnmetastasen aufwiesen. In der EU ist die Kombination Lurbinectedin + Atezolizumab für die Therapie des SCLC bislang nicht zugelassen.

8.3.1.12 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.

8.3.1.13 Serplulimab

Serplulimab ist ein gegen PD1 gerichteter monoklonaler humanisierter IgG4-Antikörper aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Er ist seit Februar 2025 durch die EMA zugelassen zur Erstlinienbehandlung Erwachsener mit „Extensive Disease“-SCLC in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. Im Vergleich zur alleinigen Chemotherapiekombination wurde in der ASTRUM-005-Studie ein Gesamtüberlebensvorteil von 15,4 vs. 10,9 Monaten erzielt (HR 0,63, $p < 0,001$) [28, 70]. Bei der Anwendung sind auf die auch für andere PD1-/PD-L1-Inhibitoren relevanten, vor allem autoimmunbedingten, Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Colitis oder Hepatitis zu achten. Relevante Arzneimittelinteraktionen sind nicht zu erwarten, da keine Metabolisierung via Cytochrom P450-Isoenzyme erfolgt. Die gleichzeitige Gabe immunsuppressiver Medikamente wie Glukokortikoiden schwächt die Wirkung von Serplulimab ab.

8.3.1.14 Tarlatamab

Tarlatamab ist ein bispezifischer Antikörper gegen CD3 und DLL3, der im Vergleich zur Zweitlinienchemotherapie bei Pat. mit SCLC ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (5,3 vs. 4,3 Monate, HR 0,71) und Gesamtüberleben (13,6 vs. 8,3 Monate, HR 0,6) zeigt. Während eine deutliche Reduktion der schwerwiegenden Nebenwirkungen unter Tarlatamab im Vergleich zur Standardchemotherapie zu beobachten waren, zeigten sich unter Tarlatamab häufiger ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (56%), verminderter Appetit (35%), Fieber (27%) und Geschmackverlust (24%). Mit zunehmender Therapiedauer unter Tarlatamab nahm das CRS in Stärke und Frequenz sukzessive ab, ein Großteil der Pat. wurde im Rahmen der Studie während der ersten zwei Gaben stationär überwacht. Daten aus der Phase I Studie deuten auf eine intrakranielle Wirksamkeit hin.

Bereits auf Basis der Phase-II-Daten erteilte die FDA im Mai 2024 eine beschleunigte Zulassung zur Behandlung von ED-SCLC unabhängig von der DLL3-Expression, deren Erkrankung nach platinbasierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibition fortgeschritten ist. Eine Zulassung in Europa steht aktuell aus.

8.3.1.15 Tislelizumab

Tislelizumab ist ein humanisierter IgG4 mAb mit hoher Affinität und Bindungsspezifität gegen PD-1 der spezifisch entwickelt wurde, um die Bindung an FcγR auf Makrophagen zu minimieren. Die Bindungsfläche von Tislelizumab an PD-1 überschneidet sich weitgehend mit der von PD-L1, was zu einer vollständigen Blockade der PD-1/PD-L1-Interaktion (>99%) führt. Tislelizumab ist seit Mai 2025 zugelassen in Kombination mit Etoposid- und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des SCLC im fortgeschrittenen Stadium.

8.3.1.16 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 Pat. 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.

8.3.1.17 Vinca-Alkaloide

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

8.4 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 Pat. mit kleinzelligem Lungenkarzinom auf.

8.4.1 Knochenmetastasen

Zur Therapie von Pat. 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 Pat. mit kleinzelligem Lungenkarzinom liegen nicht vor. Bisphosphonate sind indiziert bei Hyperkalzämie.

8.4.2 Hirnmetastasen

Erste Maßnahme bei symptomatischer Metastasierung ist die Gabe von Steroiden zur Reduktion des perifokalen Ödems. Bei symptomatischen Pat. 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 (stereotaktische Bestrahlung) diskutiert werden.

9 Rehabilitation

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

Die Pat. 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 Pat. berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, um einen optimalen Rehabilitationserfolg zu gewährleisten.

10 Verlaufskontrolle und Nachsorge

10.2 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 Pat. 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 evtl. lokal behandelbare Rezidivsituation, ist die Diagnostik durch weitere Bildgebung ggf. einschließlich PET-CT und/oder Methoden zur histologischen Sicherung zu ergänzen.

11 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
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
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/ll_lungenkarzinom_langversion_2.1
7. S1-Leitlinie: Paraneoplastische neurologische Syndrome, 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/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
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-GOEC-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
 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
 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, Cini 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
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.* 2023;11:74-86. DOI:10.1016/S2213-2600(22)00309-5
42. Spigel DR, Dowlati A, Chen Y et al. RESILIENT part 2: a randomized, open-label phase III study of liposomal irinotecan versus topotecan in adults with relapsed small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2024;42:2317-2326. DOI:10.1200/JCO.23.02110.
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. Paz-Ares L, Champiat S, Lai WV et al. Tarlatamab, a first-in-class DLL3-targeted bispecific T-cell engager, in recurrent small-cell lung cancer: an open-label, phase I study. *J Clin Oncol* 2023;41:2893-2903. DOI:10.1200/JCO.22.02823.
 48. Ahn MJ, Cho BC, Felip E et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023;389:2063-2075. DOI:10.1056/NEJMoa2307980
 49. Yamato M, Hasegawa J, Maejima T et al. DS-7300a, a DNA topoisomerase I inhibitor, DXd-based antibody-drug conjugate targeting B7-H3, exerts potent antitumor activities in pre-clinical models. *Mol Cancer Ther* 2022;21:635-646. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-21-0554
 50. Johnson M, Awad M, Koyama T et al. Ifinatamab deruxtecan (I-DXd; DS-7300) in patients with refractory SCLC: a subgroup analysis of a phase 1/2 study. *J Thorac Oncol* 2023;18:S54-55. DOI:10.1016/j.jtho.2023.09.042
 51. Ohe Y, Han B, Nishio M et al. BEAT-SC: A randomized phase III study of bevacizumab or placebo in combination with atezolizumab and platinum-based chemotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *J Clin Oncol* 2024;42 (suppl 16): abstr 8001. DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8001
 52. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2024;391:1313-1327. DOI:10.1056/NEJMoa2404873
 53. Detterbeck FC, Woodard GA, Bader AS et al. The proposed ninth edition TNM classification of lung cancer. *Chest* 2024;166:882-895. DOI:10.1016/j.chest.2024.05.026
 54. International Association for the Study of Lung Cancer, 9th edition, 2024. IASLC Staging Project: Lung Cancer, Thymic Tumors, and Mesothelioma. <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/staging-manual-thoracic-oncology-3rd-edition>
 55. Rekhtman N. Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges. *Mod Pathol* 2022 Jan;35(Suppl 1):36-50. DOI:10.1038/s41379-021-00943-2
 56. Mollaoglu G, Guthrie MR, Böhm S et al. MYC drives progression of small cell lung cancer to a variant neuroendocrine subtype with vulnerability to Aurora kinase inhibition. *Cancer Cell* 2017;31:270-285. DOI:10.1016/j.ccell.2016.12.005
 57. Thoracic Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 5. WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2021. ISBN-13 978-92-832-4506-32
 58. Dowlati A, Chiang AC, Cervantes A et al. Phase 2 open-label study of sacituzumab govitecan as second-line therapy in patients with extensive-stage SCLC: results from TROPiCS-03. *J Thorac Oncol* 2025;20:799-808. DOI:10.1016/j.jtho.2024.12.028
 59. Wiedemeyer WR, Gavrilyuk J, Schammel A et al. ABBV-011, a novel, calicheamicin-based antibody-drug conjugate, targets SEZ6 to eradicate small cell lung cancer tumors. *Mol Cancer Ther* 2022;21:986-998. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-21-0851.
 60. Morgensztern D, Ready N, Johnson ML et al. A phase I first-in-human study of ABBV-011, a seizure-related homolog protein 6-targeting antibody-drug conjugate, in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2024;30:5042-5052. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-24-1547
 61. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2012;44:1104-1110. DOI:10.1038/ng.2396
 62. Kemper M, Reitnauer LE, Evers G, Bleckmann A. Kleinzelliges Lungenkarzinom: Aktuelle Standards und Perspektiven in der Behandlung. *Trillium Krebsmedizin* 2025; 34:86-95. DOI:10.47184/tk.2025.02.2

63. Mountzios G, Sun L, Cho BC et al; DeLLphi-304 Investigators. Tarlatamab in small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy. *N Engl J Med* 2025;393:349-361. DOI:10.1056/NEJMoa2502099
64. Yu J, Jiang L, Zhao L et al. High-dose hyperfractionated simultaneous integrated boost radiotherapy versus standard-dose radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer in China: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2024;12:799-809. DOI:10.1016/S2213-2600(24)00189-9
65. Sivakumar S, Moore JA, Montesion M et al. Integrative analysis of a large real-world cohort of small cell lung cancer identifies distinct genetic subtypes and insights into histologic transformation. *Cancer Discov* 2023;13:1572-1591. DOI:10.1158/2159-8290.CD-22-0620
66. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4561/2020-11-20_khme-rl_mv-rl_einstellung-pet-ct-verfahren_banz
67. Azar I, Yazdanpanah O, Jang H, et al. Comparison of carboplatin with cisplatin in small cell lung cancer in US veterans. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2237699. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.37699
68. De Ruyscher D, Lueza B, Le Péchoux C et al. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27:1818-1828. DOI:10.1093/annonc/mdw263
69. Cheng Y, Fan Y, Zhao Y et al. Tislelizumab plus platinum and etoposide versus placebo plus platinum and etoposide as first-line treatment for extensive-stage SCLC (RATIONAL-312): a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 clinical trial. *J Thorac Oncol* 2024;19:1073-1085. DOI:10.1016/j.jtho.2024.03.008
70. Cheng Y, Zhang S, Han L et al; ASTRUM-005 Study Group. First-line serplulimab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: Updated results and biomarker analysis from the ASTRUM-005 randomized clinical trial. *Cancer Commun (Lond)* 2025;45:990-1009. DOI:10.1002/cac2.70032
71. Dowlati A, Hummel HD, Champiat S et al. Sustained clinical benefit and intracranial activity of tarlatamab in previously treated small cell lung cancer: DeLLphi-300 trial update. *J Clin Oncol* 2024;42:3392-3399. DOI:10.1200/JCO.24.00553
72. Yamato M, Hasegawa J, Maejima T et al. DS-7300a, a DNA topoisomerase I inhibitor, DXd-based antibody-drug conjugate targeting B7-H3, exerts potent antitumor activities in pre-clinical models. *Mol Cancer Ther* 2022;21:635-646. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-21-0554
73. Wermke M, Gambardella V, Kuboki Y et al. Phase I dose-escalation results for the delta-like ligand 3/CD3 IgG-like T-cell engager obixtamig (BI 764532) in patients with delta-like ligand 3+ small cell lung cancer or neuroendocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2025 Jul 24;JCO2500363. DOI:10.1200/JCO-25-00363
74. Chen Z, Wu L, Wang Q et al. Brief Report: Ivonescimab combined with etoposide plus carboplatin as first-line treatment for extensive-stage SCLC: results of a phase 1b clinical trial. *J Thorac Oncol*. 2025;20:233-239. DOI:10.1016/j.jtho.2024.10.013
75. Paz-Ares L, Borghaei H, Liu SV et al. Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2025;405:2129-2143. DOI:10.1016/S0140-6736(25)01011-6
76. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (Zugriff 17. August 2025)
77. Dingemans AC, Früh M, Ardizzone A et al. Small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:839-853. DOI:10.1016/j.annonc.2021.03.207

78. Chiang AC, Olmedo Garcia ME, Carlisle JW et al. Safety of tarlatamab with 6-8-h outpatient versus 48-h inpatient monitoring during cycle 1: DeLLphi-300 phase 1 substudy. ESMO Open 2025;10:104538. DOI:10.1016/j.esmoop.2025.104538

79. Gondi V, Pugh SL, Mehta MP et al. Hippocampal avoidance during prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer: randomized phase II/III trial NRG-CC003. J Clin Oncol 2025 Aug 11;JCO2500221. DOI:10.1200/JCO-25-00221

13 Therapieprotokolle

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

14 Studienergebnisse

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

15 Zulassungsstatus

- [Lungenkarzinome - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)

16 Links

Berufliche Exposition: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0029-1243837>

17 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

Dr. Volkmar Borrass

volkmarborrass@web.de

PD Dr. med. Wilfried Eberhardt

Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum
Innere Klinik und Poliklinik
Hufelandstr. 55
45147 Essen
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

PD Dr. Nikolaj Frost

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Infektiologie und Intensivmedizin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
nikolaj.frost@charite.de

Dr. med. Martin Früh

Kantonsspital St. Gallen
Departement Innere Medizin
Fachbereich Onkologie/Hämatologie
CH-9007 St. Gallen
martin.frueh@kssg.ch

PD Dr. med. Oliver Gautschi

Luzerner Kantonsspital
Medizinische Onkologie
CH-6000 Luzern
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

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

Dr. med. Felix John

Universitätsklinikum Köln
Medizinische Klinik I
Kerpener Str. 62
50937 Köln
felix.john@uk-koeln.de

Univ. Prof. Dr. med. Philipp Jost

Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Onkologie
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz
philipp.jost@medunigraz.at

Prof. Dr. Dr. Barbara Kiese Wetter-Wiederkehr

Medizinische Universität in Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
barbara.kiese wetter-wiederkehr@meduniwien.ac.at

Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Johannes Köstler

Wiener Privatklinik
Pelikangasse 15/OG
A-1090 Wien
wolfgang.koestler@meduniwien.ac.at

Dr. med. Klaus Kraywinkel

Zentrum für Krebsregisterdaten
Robert Koch-Institut
General-Pape-Straße 62-66
12101 Berlin
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@umm.de

Prof. Dr. med. Christoph Pöttgen

Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum
Klinik für Strahlentherapie
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Christoph.Poettgen@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Martin Reck

LungenClinic Grosshansdorf GmbH
Onkologischer Schwerpunkt
Wöhrendamm 80
22927 Großhansdorf
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

Prof. Dr. med. Wolfgang Schütte

Krankenhaus Martha-Maria
Klinik für Innere Medizin II Pneumologie
Röntgenstr. 1
06120 Halle (Saale)
wolfgang.schuette@martha-maria.de

Dr. med. Martin Sebastian

Universitätsklinik Frankfurt
Medizinische Klinik II
Bereich Hämatologie/Onkologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt / Main
martin.sebastian@unimedizin-ffm.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

Prof. Dr. med. Martin Wolf

18 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
Bleckmann, Annalen	Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, A1 48149 Münster	Ja AstraZeneca, BMS, Böhringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Ipsen Pharma, MSD, Novocure, Pfizer, Pierre Fabre, Regeneron Pharmaceuticals, Roche, Sanofi, Takeda	Nein	Nein	Ja AstraZeneca, BMS, Böhringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Ipsen Pharma, MSD, Novocure, Pfizer, Pierre Fabre, Regeneron Pharmaceuticals, Roche, Sanofi, Takeda, Lilly Deutschland, Merck, Mirati	Ja Daiichi Sankyo, BMS, Lilly, BeiGene, Amgen, MSD, Janssen, Immatics, Roche,	Ja AstraZeneca, BMS, Böhringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Ipsen Pharma, MSD, Novocure, Pfizer, Pierre Fabre, Regeneron Pharmaceuticals, Roche, Sanofi, Takeda, Lilly Deutschland, Merck, Mirati	Nein
Borrass, Volkmar	Zur Zeit Rentner und ehrenamtlich Mitglied im Patientenbeirat des WTZ	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Eberhardt, Wilfried	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Eichhorn, Martin	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Frost, Nikolaj	Charité Universitätsmedizin Berlin	Ja AbbVie, Amgen, AstraZeneca, BeiGene, BerlinChemie, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Janssen Oncology, Eli Lilly, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Regeneron, and Takeda	Nein	Nein	Ja AbbVie, Amgen, AstraZeneca, BeiGene, BerlinChemie, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Janssen Oncology, Eli Lilly, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Regeneron, and Takeda	Ja Institutionell: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Roche, and Takeda Persönlich: Roche	Nein	Nein
Früh, Martin	Kantonspital St. Gallen	Ja AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme; Roche, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim, Pfizer, Takeda	Nein	Nein	Ja	Ja Unrestricted grants an Institution: BMS and Astra Zeneca	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honorare ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
					Honorare an die Institution: AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme; Roche, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim, Pfizer, Takeda, accord, Pharmamar			
Gautschi, Oliver	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Griesinger, Frank	Pius-Hospital Oldenburg Universitätsmedizin Oldenburg	Ja ASTRA, Boehringer, BMS, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Ariad, Abbvie, Tesaro/GSK, Siemens, Tesaro, Amgen, Sanofi	Nein	Nein	Ja ASTRA, Boehringer, BMS, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Ariad, Abbvie, Tesaro/GSK, Siemens, Tesaro, Amgen, Sanofi	Ja ASTRA, Boehringer, BMS, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda, Siemens, Amgen	Nein	Nein
Hoffmann, Hans	Klinikum rechts der Isar Leiter Sektion Thoraxchirurgie Ismaninger Str. 22 81675 München	Nein	Nein	Nein	Ja AstraZeneca, BMS, Boehringer, GSL, Pulmonx, Medela	Nein	Nein	Nein
John, Felix	Uniklinik Köln	Ja Boehringer Ingelheim, Reesi, Johnson&Johnson;	Ja Innovent Biologics Inc	Nein	Ja Reesi	Ja AstraZeneca, Amgen	Ja Merck, Amgen, Johnson&Johnson;	Nein
Jost, Philipp	Medical University of Graz Cycuria Therapeutics, Graz	Ja	Ja Astra Zeneca	Ja Nutzung von Lymphotoxin alpha für die Therapie von Akuter Myeloidischer Leukämie	Nein	Ja Boehringer Ingelheim, Wien	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung ¹	Beratung / Gutachten ²	Aktien / Fonds ³	Patent / Urheberrecht / Lizenz ⁴	Honore ⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen ⁶	Andere finanzielle Beziehungen ⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten ⁸
		P.J.J. has had a consulting or advisory role, received honoraria, research funding, and/or travel/accommodation expenses from: Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis, Pfizer, Servier, Roche, BMS and Celgene, Pierre Fabre, Janssen / Johnson&Johnson, MSD, Merck, Sanofi/Aventis, Ipsen, Amgen, Cycuria Therapeutics, Vessel.						
Kiesewetter-Wiederkehr, Barbara	Medizinische Universität Wien	Ja MSD Roche BMS	Nein	Nein	Ja MSD Roche	Nein	Nein	Nein
Kraywinkel, Klaus	Robert Koch-Institut	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Köstler, Wolfgang Johannes	Medizinische Universität Wien	Ja BMS (AdBoard)	Ja geringfügig	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Loges, Sonja	Universitätsmedizin Mannheim DKFZ Heidelberg	Ja S. Loges erhält Referenten- und / oder Beiratshonorare vom Referentenbüro von BerGenBio AS, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Roche Pharma, Sanofi Aventis, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, Takeda, Amgen, Bayer, Janssen, Merck, MSD, Beigene, Apontis Pharma	Nein	Nein	Ja S. Loges erhält Referenten- und / oder Beiratshonorare vom Referentenbüro von BerGenBio AS, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Roche Pharma, Sanofi Aventis, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, Takeda, Amgen, Bayer, Janssen, Merck, MSD, Beigene, Apontis Pharma	Ja Prof. Loges erhält kommerzielle Forschungsstipendien/ IIT Funding/Industry-sponsored trials (to institution) von Roche, BerGenBio, Lilly, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Janssen, IOVANCE, Gilead, Abbvie, PharmaMar, MSD	Nein	Nein
Pöttgen, Christoph	Universitätsklinikum Essen	Nein	Nein	Nein	Ja AstrZeneca Roche Boehringer Ingelheim	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Reck, Martin	LungenClinic, Woehrendamm 80, 22927 Grosshansdorf	Ja Kompensierte Tätigkeit im Advisory Board von Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Beigene, BMS, Daiichi-Sankyo, Lilly, Merck, MSD, Mirati, Novartis, Pfizer, GSK, Roche, Sanofi, Regeneron.	Nein	Nein	Ja Honorare für Vorträge von Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Beigene, BMS, Daiichi-Sankyo, Lilly, Merck, MSD, Mirati, Novartis, Pfizer, GSK, Roche, Sanofi, Regeneron.	Nein	Ja Reisekostenerstattungen für wissenschaftliche Treffen von Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Beigene, BMS, Daiichi-Sankyo, Lilly, Merck, MSD, Mirati, Novartis, Pfizer, GSK, Roche, Sanofi, Regeneron.	Nein
Reinmuth, Niels	Asklepios Fachkliniken München-Gauting Robert-Koch-Allee 2 - 82131 Gauting	Ja Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Johnson&Johnson, Hoffmann-La Roche, MSD, Merck, Pfizer, Sanofi, Takeda	Nein	Nein	Ja Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Beigene, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo, GSK, Hoffmann-La Roche, Janssen, Lilly, MSD, Merck, Pfizer, Pierre-Farbe, Sanofi, Takeda	Nein	Nein	Nein
Schütte, Wolfgang	Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau Chefarzt der Klinik für Innere Medizin II Röntgenstraße 1 06120 Halle (Saale)	Ja Advisory Board: AstraZeneca, Roche, MSD, Boehringer Ingelheim, BMS	Nein	Nein	Ja Honorare persönlich für Vorträge: AstraZeneca, Roche, MSD, Boehringer Ingelheim, BMS	Ja Teilnahme an klinischen Studien: Abbvie, Merck, Boehringer Ingelheim, Roche, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Ose Pharma, BMS, Novartis, Gilead Sciences, MSD, Sanofi Aventis	Nein	Nein
Sebastian, Martin	Universitätsklinik Frankfurt	Ja Astra-Zeneca, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Amgen, Regeneron, Gilead, Daiichi-Sankyo	Nein	Nein	Ja StreamedUp, Onkowsen, Astra-Zeneca	Ja Astra-Zeneca, Gilead	Ja Pfizer, Takeda	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Waller, Cornelius	Universitätsklinikum Freiburg	Ja Beratertätigkeit für die Firmen Alvotech, PSI.	Nein	Nein	Ja Accord-Healthcare, Amgen, Astra Zeneca, Beigene, Bioccon, Boehringer Ingelheim, BMS, Chugai, Daiichi Sankyo, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Takeda	Nein	Ja Reisekostenerstattungen durch Beigene, Janssen, Daiichi Sankyo.	Nein
Wolf, Martin	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							

Legende:

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

² - 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

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - 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

⁶ - 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

⁷ - 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

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