

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung VIII, Medizinische Onkologie und Pneumologie

**Die Rolle der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung  
beim kleinzelligen Lungenkarzinom und bei  
neuroendokrinen Karzinomen anderen Ursprungs  
in der Ära der Immuntherapie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Dobrowolski, Jérôme-Maurice

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Lauer

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Gani

Tag der Disputation: 21.08.2024

## Abkürzungsverzeichnis

aHT	arterielle Hypertonie
ATR	<i>Ataxia telangiectasia and Rad3 related</i> (englisch)
BMI	<i>Body-Mass-Index</i> (englisch); Körpermasseindex (deutsch)
bzw.	beziehungsweise
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
Carbo/Eto	Carboplatin/Etoposid
CI	<i>confidence interval</i> (englisch); Konfidenzintervall (deutsch)
CYFRA 21-1	Cytokeratin-Fragment 19
Cis/Eto	Cisplatin/Etoposid
CNV	chronisches Nierenversagen
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> (englisch); chronisch obstruktive Lungenerkrankung (deutsch)
CT	Computertomographie
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4</i> (englisch) CTLA-4 Rezeptor (deutsch)
CUP	<i>carcinoma of unknown primary</i> (englisch); Karzinom mit unbekanntem Primarius (deutsch)
DE	dermatologische Erkrankung
DM	Diabetes Mellitus
EE	endokrinologische Erkrankung
ED	<i>extensive disease</i> (englisch) ausgedehnte Erkrankung (deutsch)
ENETS	<i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>
GEP	gastroenteropankreatisch
Gy	Gray (Maßeinheit für die durch ionisierende Strahlung verursachte Energiedosis)
HR	<i>hazard ratio</i> (englisch) Hazard-Ratio (deutsch)
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem</i> (englisch) Internationale Klassifikation der Krankheiten (deutsch)
ICI	<i>immune checkpoint inhibitor/immune checkpoint inhibitors</i> (englisch) Immuncheckpoint-Inhibitor/Immuncheckpoint-Inhibitoren (deutsch)
KHK	koronare Herzkrankheit

LCNEC	<i>large cell neuroendocrine carcinoma</i> (englisch) großzelliges neuroendokrines Karzinom (deutsch)
LD	<i>limited disease</i> (englisch) begrenzte Erkrankung (deutsch)
LDH	Laktatdehydrogenase
LJ	Lebensjahre
M	Metastasen
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenbefall
NANET	<i>North American NET Society</i>
NEN	neuroendokrine Neoplasie/neuroendokrine Neoplasien
NET	neuroendokriner Tumor/neuroendokrine Tumore
NEC	neuroendokrines Karzinom/neuroendokrine Karzinome
NSCLC	<i>non-small cell lung cancer</i> (englisch) nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (deutsch)
NSE	neuronenspezifische Enolase
o.g.	oben genannt
OS	<i>overall survival</i> (englisch) Gesamtüberleben (deutsch)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	<i>prophylactic cranial irradiation</i> (englisch) prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (deutsch)
PD-1	<i>programmed cell death protein 1</i> (englisch) PD-1 Rezeptor (deutsch)
PD-L1	<i>programmed death-ligand 1</i> (englisch) PD-L1 Oberflächenprotein (deutsch)
PY	<i>pack years</i> (englisch) Packungsjahre (deutsch)
RE	rheumatologische Erkrankung
SCLC	<i>small cell lung cancer</i> (englisch); kleinzelliges Lungenkarzinom/kleinzellige Lungenkarzinome (deutsch)
T	Tumorgröße
TTF-1	thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1
TTM	<i>time-to-metastasis</i> (englisch) Zeit zum Auftreten von Metastasen (deutsch)
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
VHF	Vorhofflimmern
VLD	<i>very limited disease</i> (englisch) sehr begrenzte Erkrankung (deutsch)

vs.	<i>versus (englisch)</i> gegenüber (deutsch)
%	Prozent
=	Gleichheitszeichen
,	Komma
;	Semikolon
.	Punkt
()	Klammern
&	und
µg	Mikrogramm

Einige Ergebnisse dieser medizinischen Promotionsarbeit wurden bereits in der Form einer Posterpräsentation bei der ersten internationalen iFIT Konferenz „Image Guided and Functionally Instructed Tumor Therapies“ im März 2023 in Zell am See, Österreich, veröffentlicht.

Der Titel des Posters lautete "Role of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer and neuroendocrine carcinomas in the era of immune-checkpoint therapy"; als Autoren haben fungiert: Jerome-Maurice Dobrowolski, Stephan Singer, Ulrich M. Lauer, Werner Spengler, Lars Zender, Clemens Hinterleitner, Martina Hinterleitner.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>- 1 -</b>
<b>1.1 Pathologie und Diagnostik neuroendokriner Neoplasien</b> .....	<b>- 2 -</b>
<b>1.2 Klassifikation neuroendokriner Neoplasien</b> .....	<b>- 6 -</b>
<b>1.2.1 Pulmonale neuroendokrine Neoplasien</b> .....	<b>- 6 -</b>
1.2.1.1 Risikofaktoren .....	- 8 -
1.2.1.2 Prognose .....	- 8 -
<b>1.2.2 Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien</b> .....	<b>- 9 -</b>
1.2.2.1 Risikofaktoren .....	- 10 -
1.2.2.2 Prognose .....	- 11 -
<b>1.2.3 Extrapulmonale und extragastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien</b> .....	<b>- 11 -</b>
1.2.3.1 Risikofaktoren .....	- 12 -
1.2.3.2 Prognose .....	- 12 -
<b>1.3 Therapie der aggressiven neuroendokrinen Neoplasien</b> .....	<b>- 13 -</b>
1.3.1 Chirurgische Verfahren .....	- 13 -
1.3.2 Strahlentherapeutische Verfahren .....	- 14 -
1.3.3 Zytostatische Systemtherapie .....	- 16 -
1.3.4 Immuntherapie .....	- 17 -
<b>1.4 Die Rolle der PCI bei neuroendokrinen Neoplasien</b> .....	<b>- 18 -</b>
<b>1.5 Zentrale Fragestellung</b> .....	<b>- 20 -</b>
<b>2. Patientenkollektiv &amp; Methoden</b> .....	<b>- 21 -</b>
<b>2.1 Studienpopulation</b> .....	<b>- 21 -</b>
<b>2.2 Ein- und Ausschlusskriterien</b> .....	<b>- 22 -</b>
<b>2.3 Datenakquisition und Analyse der Krankenakten</b> .....	<b>- 25 -</b>
<b>2.4 Patientenspezifische Parameter</b> .....	<b>- 26 -</b>
<b>2.5 Therapieregime</b> .....	<b>- 29 -</b>
<b>2.6 Statistische Analyse und Verwaltung der erhobenen Daten</b> .....	<b>- 30 -</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>- 32 -</b>
<b>3.1 Charakteristika der Studienpopulation</b> .....	<b>- 32 -</b>
3.1.1 Studienpopulation .....	- 32 -
3.1.2 Alter bei Erstdiagnose .....	- 35 -
3.1.3 Geschlechterdistribution .....	- 36 -
<b>3.2 Distribution der Tumorentitäten und des Tumorstadiums</b> .....	<b>- 37 -</b>
3.2.1 SCLC .....	- 37 -
3.2.2 NEC .....	- 40 -

<b>3.3 Gesamtüberleben</b> .....	<b>- 43 -</b>
3.3.1 Gesamtüberleben - SCLC .....	- 44 -
3.3.2 Gesamtüberleben - SCLC Subgruppen .....	- 45 -
3.3.3 Gesamtüberleben - NEC .....	- 46 -
3.3.4 Gesamtüberleben - NEC Subgruppen .....	- 47 -
3.3.5 Gesamtüberleben - SCLC vs. NEC.....	- 48 -
<b>3.4 Histopathologie</b> .....	<b>- 49 -</b>
3.4.1 Neuroendokrine Marker.....	- 49 -
3.4.2 Proliferationsmarker Ki-67 .....	- 52 -
3.4.3 PD-L1-Expression .....	- 54 -
<b>3.5 Nebendiagnosen</b> .....	<b>- 56 -</b>
3.5.1 Zweitmalignom bei Erstdiagnose .....	- 59 -
3.5.2 Nikotinkonsum .....	- 62 -
3.5.3 BMI .....	- 64 -
<b>3.6 Behandlungsparameter</b> .....	<b>- 65 -</b>
3.6.1 Operative Verfahren .....	- 65 -
3.6.2 Strahlentherapie .....	- 66 -
3.6.3 Systemtherapie bei operativen Verfahren .....	- 67 -
3.6.4 Applizierte Systemtherapien.....	- 68 -
3.6.5 Immuntherapie.....	- 71 -
<b>3.7 Zerebrale Metastasen</b> .....	<b>- 73 -</b>
3.7.1 Zeit zur Entstehung zerebraler Metastasen .....	- 74 -
3.7.2 Gesamtüberleben nach Entstehung zerebraler Metastasen.....	- 75 -
<b>3.8 Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung</b> .....	<b>- 77 -</b>
3.8.1 Zerebrale Metastasen nach PCI.....	- 79 -
3.8.2 Dosis und Anzahl der Sitzungen .....	- 80 -
3.8.3 Nebenwirkungen der PCI .....	- 80 -
<b>3.9 Einfluss der PCI und ICI auf die Entstehungswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasen</b> .....	<b>- 81 -</b>
3.9.1 Absolutes Auftreten von zerebralen Metastasen beim SCLC nach PCI .....	- 81 -
3.9.2 TTM nach PCI beim SCLC .....	- 84 -
3.9.3 Absolutes Auftreten von zerebralen Metastasen beim SCLC nach ICI .....	- 88 -
3.9.4 TTM beim SCLC nach Erhalt von ICI.....	- 90 -
3.9.5 Absolutes Auftreten von zerebralen Metastasen beim SCLC nach PCI und ICI ...	- 92 -
3.9.6 TTM beim SCLC nach Erhalt von PCI und ICI.....	- 94 -
3.9.7 Absolutes Auftreten von zerebralen Metastasen beim NEC nach PCI .....	- 98 -
3.9.8 Absolutes Auftreten von zerebralen Metastasen beim NEC nach ICI .....	- 99 -
<b>3.10 Laborchemische Analyse vor PCI</b> .....	<b>- 100 -</b>
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>- 105 -</b>
<b>4.1 Vergleich der Studienpopulation mit Literaturdaten</b> .....	<b>- 106 -</b>
<b>4.2 Vergleich der Krankheitsmerkmale und Pathologie mit Literaturdaten</b> ....	<b>- 107 -</b>
<b>4.3 Vergleich der histopathologischen Daten mit Literaturdaten</b> .....	<b>- 108 -</b>



<b>4.4 Nebendiagnosen und Risikofaktoren .....</b>	<b>- 110 -</b>
<b>4.5 Vergleich der Behandlungsparameter mit Literaturdaten.....</b>	<b>- 111 -</b>
4.5.1 Anwendung operativer Verfahren .....	- 111 -
4.5.2 Anwendung zytostatischer Systemtherapien .....	- 111 -
4.5.3 Anwendung strahlentherapeutischer Verfahren.....	- 112 -
4.5.4 Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren .....	- 113 -
<b>4.6 Vergleich des zerebralen Metastasierungsmusters mit Literaturdaten ....</b>	<b>- 114 -</b>
<b>4.7 Vergleich der PCI mit Literaturdaten .....</b>	<b>- 116 -</b>
<b>4.8 Vergleich der Immuntherapie mit Literaturdaten.....</b>	<b>- 117 -</b>
<b>4.9 Effekt der Kombination aus PCI und ICI.....</b>	<b>- 119 -</b>
<b>4.10 Vergleich der laborchemischen Analyse vor PCI mit Literaturdaten .....</b>	<b>- 120 -</b>
<b>4.11 Schlussfolgerung der Arbeit und Ausblick .....</b>	<b>- 122 -</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>- 123 -</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>- 125 -</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>- 142 -</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>- 145 -</b>
<b>9. Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>- 146 -</b>
<b>10. Danksagung.....</b>	<b>- 147 -</b>

## 1. Einleitung

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind Tumore, welche neuroendokrinen Zellen entspringen (1). NEN sind vielfältig und heterogen. Sie präsentieren sich an diversen anatomischen Regionen mit einem weiten Spektrum an histopathologischen Graden und Differenzierungen (2–4). Ungefähr 2% aller malignen Neoplasien sind neuroendokrine Neoplasien, somit zählen sie zu den seltenen Krebserkrankungen (5).

Neuroendokrine Zellen verteilen sich im gesamten Körper, folglich können sich NEN auch in einer Vielzahl von Organen präsentieren (2,5,6), allerdings ist die Inzidenz von NEN im gastroenteropankreatischen System sowie im bronchopulmonalen System am höchsten (6). Ungeachtet dessen bilden NEN eine Gruppe heterogener Tumorentitäten, welche sich hinsichtlich Verlauf der Erkrankung, Wachstumsverhalten, Therapieansprechen und Prognose deutlich unterscheiden (6).

Die Klassifizierung neuroendokriner Neoplasien verwendet unterschiedliche Terminologien sowie organspezifische Kriterien, was zu Mehrfachbenennungen oder weniger exakten Bezeichnungen führen kann (7). So umfassen beispielsweise NEN des bronchopulmonalen Systems das typische und atypische Karzinoid, sowie neuroendokrine Karzinome (das großzellige neuroendokrine Karzinom der Lunge (LCNEC) und das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC)) (8).

Bei den neuroendokrinen Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems wird hingegen eine Unterteilung in neuroendokrine Tumore (NET) und neuroendokrine Karzinome (NEC) vorgenommen (9). Trotz der klaren Taxonomie ist bei der Analyse von neuroendokrinen Neoplasien zu beachten, dass die Begriffe NET und NEC dennoch oft synonym verwendet werden, und es in der Literatur zu Überschneidungen zwischen beiden Begriffen kommen kann (6).

Der Begriff neuroendokrines Karzinom (NEC) spiegelt eine hochgradig maligne Histologie und ein aggressives biologisches Verhalten spezieller Neoplasien wider. Der Begriff neuroendokriner Tumor (NET) bezeichnet wiederum eine Gruppe gut differenzierter Neoplasien, charakteristisch durch eine niedrige Proliferationsrate, welche sich durch ein ortsabhängiges Metastasierungspotenzial oder Invasion in benachbarte Gewebe auszeichnet (6,10,11). Der Begriff der neuroendokrinen Neoplasien (NEN) ist eine Sammelbezeichnung, welche sowohl NET als auch NEC umfasst (4).

NEC verhalten sich klinisch deutlich aggressiver als NET, was sich in einer frühen Metastasierungsrate und folglich einer niedrigen Überlebensrate widerspiegelt (12–14). So zeigt sich ein mittleres Gesamtüberleben von gerade einmal 12-19 Monaten bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NEC und bestmöglicher Therapie (12). Bei Patientinnen und Patienten, die keine Therapiemaßnahmen erhalten, kann sich das Gesamtüberleben auf lediglich einen Monat nach Erstdiagnose beschränken (12,15). NET präsentieren sich wiederum mit einer deutlich besseren Prognose und einem Symptom-ärmeren klinischen Verlauf (16).

### **1.1 Pathologie und Diagnostik neuroendokriner Neoplasien**

Der Goldstandard zur Diagnosestellung einer neuroendokriner Neoplasie (welche von der *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) empfohlen wird) ist die histopathologische Bestätigung (17,18). Die histopathologische Diagnosestellung von NEN beruht auf der Identifikation spezifischer morphologischer Charakteristika wie auch der Bestimmung immunhistochemischer Marker (19). Die finale Diagnosestellung und Klassifizierung des tumorspezifischen Grades der NEN erfolgt, basierend auf dem Vorhandensein einer neuroendokrinen Morphologie, histopathologischen Nekrose-Zeichen, der Proliferationsrate und der Mitosezahl (9,20).

Die neuroendokrine Differenzierung der Zellen wird mit Hilfe immunhistochemischer Marker validiert (14). Tumormorphologisch können gastroenteropankreatische wie auch bronchopulmonale NEC zusätzlich in kleinzellige oder großzellige NEC unterteilt werden (20,21).

Die immunhistochemischen Marker, welche zur Diagnosestellung einer neuroendokrinen Neoplasie angewendet werden sind Chromogranin A, CD56 und Synaptophysin (22–24). Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1 (TTF-1) ist ein organspezifischer Marker, welcher in der immunhistochemischen Differenzierung primärer pulmonaler Neoplasien von anderen nicht-pulmonalen Malignomen dient (25). Zur sicheren Diagnosestellung ist die positive Färbung auf mindestens zwei immunhistochemische Marker empfohlen, wobei Synaptophysin und CD56 die sensitivsten immunhistochemischen Marker darstellen (3).

Generell sind der Differenzierungsgrad mit dem tumor-spezifischen Grad zentrale Bestandteile in der Klassifizierung maligner Tumore. Bei der Bestimmung des Tumorgrads erfolgt die histopathologische Bewertung des Differenzierungsgrads (Abweichungsgrad von normalen Gewebebildern) vom untersuchten Tumorgewebe (26,27).

Speziell der histopathologische Tumorgrad, welcher je nach Lokalisation der Entität variiert, ist von essenziellem Bestandteil in der Klassifikation von NEN (9,20). Die WHO beabsichtigt eine universelle Charakterisierung für NEN, welche auf der Einstufung gemäß der Proliferation und Differenzierung basiert. Dies integriert die Mitosezahl sowie das Kernantigen Ki-67, welches als Marker für die Proliferationsaktivität von NEN dient. Verglichen zum Mitoseindex ist der Ki-67 reproduzierbarer und präziser (28). Der Ki-67-Proliferationsmarker sowie die Mitoserate unterstützen die Einordnung der Aggressivität der Malignome (29,30).

Malignome mit neuroendokriner Differenzierung werden auf einer Skala von eins bis drei (G1 – G3) gemäß des Ki-67 Proliferationsindex sowie des Mitoseindex klassifiziert. Hierbei präsentiert sich Grad eins (G1) mit dem am wenigsten aggressiven und Grad drei (G3) mit dem aggressivsten Phänotyp. NEC werden per Definition als hochgradig und schlecht differenzierte NEN klassifiziert (siehe Tabelle 1 & 2) (9,20,31). Trotz der gemeinsamen neuroendokrinen Differenzierung weisen die Familien der gut differenzierten NET und der schlecht differenzierten NEC biologische Unterschiede auf (32).

Der pathologische Grad – von niedriggradig bis hochgradig – von pulmonalen NEN erlaubt eine Unterteilung der pulmonalen NEN in folgende 4 Subkategorien: Typisches Karzinoid (G1), atypisches Karzinoid (G2), großzelliges NEC und kleinzelliges NEC (G3). Gastrointestinale NEN werden gemäß dem pathologischen Grad in gut-differenzierte NET (G1 - G3) oder schlecht-differenzierte klein- oder großzellige NEC (G3) klassifiziert (9,20,32,33) (siehe Tabelle 1 & 2).

Seit der neuen WHO-Klassifikation für GEP-NEN aus dem Jahr 2019 wird die Kategorie der neuroendokrinen Tumore (NET) nun für gut differenzierte Neoplasien unabhängig von ihrem Proliferationsindex (G1 – G3) verwendet, und die Kategorie der neuroendokrinen Karzinome (NEC) wird ausschließlich für schlecht differenzierte Neoplasien verwendet. Die Gruppe der G3 GEP-NEN (Ki-67 > 20%) wurde dadurch nun in zwei verschiedene Gruppen unterteilt: NET G3 und NEC (34,35).

Prinzipiell basiert die Unterscheidung zwischen einem NET G3 und einem NEC hauptsächlich auf der Morphologie (12), allerdings unterscheidet sich ein NET G3 von einem NEC meist auch durch einen insgesamt niedrigeren Ki-67 Proliferationsindex, welcher bei NET G3 in der Regel bei zwischen 20% und 55% liegt. Patientinnen und Patienten mit einem NEC präsentieren in der Regel einen mittleren Ki-67 von 80% (36,37). Neben den oben genannten Unterschieden definiert, unabhängig des Proliferationsindex, der histopathologische Nachweis einer kleinzelligen oder großzelligen Morphologie einer neuroendokrinen Neoplasie die Diagnose eines NECs (38).

Terminologie	Differenzierung	Grad	Ki-67 (%)	Mitose (Mitose/ 2mm <sup>2</sup> )
NET, G1	Gut	Niedrig	< 3	< 2
NET, G2	Gut	Intermediär	3 - 20	2 - 20
NET, G3	Gut	Hoch	> 20	> 20
NEC (klein- & großzellig)	Schlecht	Hoch	> 20	> 20

Tabelle 1: **Die 2019 WHO-Klassifikation der neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Neoplasien**, adaptiert nach (9).

Terminologie	Differenzierung	Grad	Ki-67 (%)	Mitose (Mitose/ 2mm <sup>2</sup> )
Typisches Karzinoid	Gut	Niedrig	Bis zu 5	< 2
Atypisches Karzinoid	Gut	Intermediär	Bis zu 30	2 - 10
LCNEC	Schlecht	Hoch	30 - 100	> 10
SCLC	Schlecht	Hoch	30 - 100	> 10

Tabelle 2: **Die 2021 WHO-Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien der Lunge**, adaptiert nach (20).

## 1.2 Klassifikation neuroendokriner Neoplasien

Eine angemessene Therapiestrategie basiert auf einer korrekten Klassifizierung der NEN (9,10,20,39). Die für NEN verwendete Stadieneinteilung erfolgt gemäß dem TNM-System, welches Tumorgröße, Lymphknotenmetastasierung und Fernmetastasierung beschreibt (9,20). T evaluiert die Tumorgröße, N den Lymphknotenbefall und M das Vorhandensein von Fernmetastasen (40,41).

### 1.2.1 Pulmonale neuroendokrine Neoplasien

Maligne Neoplasien der Lunge können in vier verschiedene Subtypen unterteilt werden: das pulmonale Plattenepithelkarzinom, das pulmonale Adenokarzinom, das großzellige Karzinom der Lunge sowie neuroendokrine Neoplasien der Lunge (siehe Abbildung 1) (42,43).

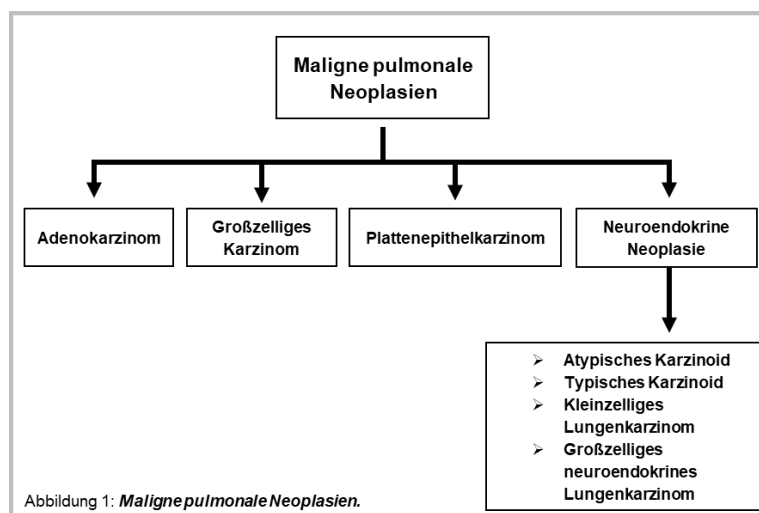
Pulmonale NEN umfassen eine Vielzahl von malignen Neoplasien mit heterogenen biologischen Verhaltensmustern und diversen Prognosen (44). In der Lunge existieren vier bekannte Tumorentitäten mit neuroendokrinen Eigenschaften: das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC), das großzellige neuroendokrine Karzinom der Lunge (LCNEC), das atypische Karzinoid und das typische Karzinoid (45) (siehe Tabelle 2).

Neben der WHO-Klassifikation der thorakalen Tumore aus dem Jahr 2021 bietet die Klassifikation der „*Veterans Administration Lung Study*“, welche die Patientinnen und Patienten in die Stadien *limited disease* (LD, deutsch: begrenzte Erkrankung) oder *extensive disease* (ED, deutsch: ausgedehnte Erkrankung) unterteilt, eine weitere Klassifikation des SCLC (46,47).

Eine Ergänzung bietet die Subklassifikation des Stadiums „Limited Disease“ in die Gruppe „Very Limited Disease“ (VLD) ohne Nachweis einer mediastinalen Lymphknotenbeteiligung sowie in eine Gruppe "Limited Disease“ (LD) mit mediastinaler Lymphknotenbeteiligung (47).

Gerade für Behandlungszwecke wird das SCLC prinzipiell in die Stadien der „Veterans Administration Lung Study“ unterteilt (48). Behandlungsstudien stützen sich häufig auf die Klassifizierung der „Veterans Administration Lung Study“, welche somit häufig die Grundlage für Behandlungsempfehlungen bildet (47).

Die Klassifizierung der „Veterans Administration Lung Study“ beruht in erster Linie auf der Anwendbarkeit der Strahlentherapie (47). Bei der LD ist der Tumor auf einen Bereich innerhalb des Thorax beschränkt, welcher durch ein vertretbares strahlentherapeutisches Volumen komplett bedeckt und mit kurativer Intention bestrahlt werden kann (47). Hingegen ist bei der *extensive disease* (ED) die Erkrankung mit malignen Pleura-/Perikardergüssen oder Metastasen assoziiert, weswegen bei Patienten im Stadium ED eine konsolidierende Strahlentherapie grundsätzlich nicht indiziert ist (47,49).



Insgesamt macht das SCLC ungefähr 20% aller pulmonalen malignen Neoplasien aus (50). Es betrifft überwiegend Patientinnen und Patienten im Alter von 60-70 Jahren (51) und ist einer der weltweit führenden krebsassoziierten Todesursachen (52–54). Dies basiert auf der rapiden Replikation der Tumorzellen sowie der frühzeitigen Metastasierung (55,56). Bei ungefähr zwei Drittel der Patientinnen und Patienten werden bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen (*extensive disease*) nachgewiesen. Nur ein Drittel der Patientinnen und Patienten weist bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen (*limited disease*) auf (57).



Das Gehirn erweist sich bei Patientinnen und Patienten mit SCLC als eine Prädisloktionsstelle für Metastasen. Ungefähr 10% der Patientinnen und Patienten haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zerebrale Metastasen und über 50% entwickeln nach Diagnosestellung zerebrale Metastasen (58,59).

Das großzellige NEC der Lunge tritt seltener als das SCLC auf und macht ca. 3% aller pulmonalen Malignome aus (60). Ähnlich zum SCLC ist das großzellige Karzinom der Lunge ebenfalls ein hochgradig aggressives neuroendokrines Malignom, welches ebenfalls frühzeitig metastasiert (14).

### **1.2.1.1 Risikofaktoren**

Für die Entstehung der diversen Lungenkarzinome erwies sich Tabakrauch, aktiv und passiv, als der größte prädisponierende Faktor für die Entwicklung von Lungenkarzinomen. Weitere bekannte Risikofaktoren sind Radonbelastung und die Inhalation von Asbest (61).

### **1.2.1.2 Prognose**

Die Prognose der kleinzelligen Lungenkarzinome ist abhängig vom Stadium der Erkrankung. Zwischen dem SCLC und dem großzelligen NEC der Lunge gibt es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Prognose (44). Ein SCLC in einem begrenzten Stadium (*limited disease*) wird prinzipiell mit kurativer Intention behandelt. In einem bereits metastasierten Stadium (*extensive disease*) kann kein kuratives Behandlungskonzept mehr angeboten werden (62). Insgesamt verbleibt das 5-Jahres-Gesamtüberleben beim kleinzelligen Lungenkarzinom bei gerade einmal 7% (63).

Das SCLC ist unabhängig vom Geschlecht die tödlichste Tumorentität (61).

### **1.2.2 Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien**

GEP-NEN können aus neuroendokrinen Zellen entlang des gesamten gastrointestinalen Systems inklusive des Pankreas entstehen (64,65). In den letzten Jahren zeigten sich aufgrund einer sich stetig verbesserten diagnostischen Bildgebung zunehmend steigende Fallzahlen von GEP-NEC, und dennoch sind GEP-NEC unter sämtlichen Tumorentitäten insgesamt eine seltene Diagnose (64–66). Sie umfassen ungefähr 1% bis 1,5% der malignen Neoplasien des Verdauungstraktes (34).

Gastroenteropankreatische NEC variieren in ihrer Frequenz, abhängig von der Lokalisation des Ursprungsorgans (67). Zwar können NEC entlang des gesamten gastroenteropankreatischen Systems auftreten, dennoch zeigt sich eine erhöhte Inzidenz im Magen, Pankreas, Kolon und Rektum, verglichen zu anderen möglichen Lokalisationen (68).

Neuroendokrine Neoplasien ausgehend vom gastroenteropankreatischen System werden nach WHO-Klassifikation gemäß ihrer Proliferation mittels des Ki-67-Proliferationsmarkers und der Mitoserate in verschiedene Differenzierungsgrade (G1, G2 und G3) unterteilt (9). Ein weiterer Unterschied zeigt sich in der Morphologie. GEP-NEC weisen dabei stets eine schlecht differenzierte Morphologie auf (34). Insgesamt weisen NEC des gastroenteropankreatischen Systems zusätzlich eine vermehrt großzellige Morphologie auf (64,68).

Historisch betrachtet wurde eine neuroendokrine Neoplasie des gastroenteropankreatischen Systems mit einem Differenzierungsgrad von G1 oder G2 den NET und eine neuroendokrine Neoplasie mit einem G3-Differenzierungsgrad einem NEC zugeordnet (69,70). Diese Unterordnung gilt allerdings als obsolet, und die Klassifikation der GEP-NEN wurde um die Kategorie der hochgradig differenzierten NET G3 erweitert (siehe Tabelle 1) (9). Die Subklassifikation in gut differenzierte GEP-NEN (G3) und in schlecht differenzierte GEP-NEC würdigt die biologischen Verschiedenheiten dieser beiden Entitäten (9,36).

Des Weiteren war der immunhistochemische Nachweis eines Ki-67-Proliferationsindex von > 20% für hochgradige gastroenteropankreatische NEN zur Diagnosestellung eines GEP-NEC beweisend (70). Mittlerweile wird ein Grenzwert von 55% (Ki-67) zur Aufteilung der zwei prognostisch unterschiedlichen Subgruppen vorgeschlagen (70). Folglich wird eine G3-NEN mit histopathologisch differenzierten Merkmalen und einem Ki-67 von 20–55% als G3-NET gewertet. Eine G3-NEN mit undifferenzierten Charakteristika und einem Ki-67 von über 55% wird als NEC gewertet (9,30). Dennoch bestimmt der histopathologische Nachweis einer großzelligen oder kleinzelligen Morphologie selbst bei einem niedrigen Proliferationsindex die Diagnosestellung eines GEP-NEC (70).

Seit Einführung der WHO-Klassifikation neuroendokriner Neoplasien wurden in deren Entwicklung weitere Kategorien geschaffen. Hierzu zählt beispielsweise das gemischte adenoneuroendokrine Karzinom (MANEC; englisch: „*mixed adenoneuroendocrine carcinoma*“), welches 2010 in die Klassifikation neu aufgenommen wurde (71). Im weiteren Verlauf hat die WHO den Begriff MANEC in MiNEN (englisch: „*mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms*“) umbenannt und die Verwendung des Begriffs wurde auf alle GEP-NEN, welche die diagnostischen Kriterien erfüllen, ausgedehnt (72).

#### **1.2.2.1 Risikofaktoren**

Die Risikofaktoren für die meisten GEP-NEN sind bis heute noch unzureichend definiert (65). So sind beispielsweise GEP-NEC im Vergleich zu pulmonalen NEC deutlich seltener mit Nikotinkonsum assoziiert (73,74). Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2016 konnte eine Korrelation zur Familienhistorie hinsichtlich einer positiven Krebsanamnese von kolorektalen NEC erheben (74).

### **1.2.2.2 Prognose**

Die Prognose von Patientinnen und Patienten, die an einer hochgradig aggressiven gastroenteropankreatischen NEN erkranken, ist schlecht (75). Unter sämtlichen NEN weisen NEC aufgrund der frühen Bildung von Fernmetastasen und der hohen Proliferationsrate die schlechteste Prognose auf (34,64).

### **1.2.3 Extrapulmonale und extragastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien**

Hochgradig aggressive neuroendokrine Neoplasien außerhalb der Lunge wurden bereits kurz nach der Entdeckung des SCLC dokumentiert (76). Über die letzten Jahrzehnte wurden NEC an multiplen Organen außerhalb der Lunge und des GEP-Systems, wie zum Beispiel den Nasennebenhöhlen (77), gynäkologischen Lokalisationen wie dem Endometrium, dem Ovar und der Zervix (78), sowie der Harnblase, den Nieren, dem Larynx, dem Thymus und der Prostata (79,80) dokumentiert. Die meisten Daten von extrapulmonalen und extragastroenteropankreatischen neuroendokrinen Karzinomen stammen aufgrund von geringen Fallzahlen von retrospektiven Analysen oder Fallbeispielen (77,78).

In 12–22% der Patientinnen und Patienten mit NEN kann der Primarius durch routinemäßige Bildgebung oder Histopathologie nicht sicher identifiziert werden (81,82). Zeigt sich in diesen Fällen in der immunhistochemischen Analyse einer Gewebeprobe (beispielsweise von einer Metastase), der Hinweis auf eine neuroendokrine Neoplasie (83), so spricht man von einem neuroendokrinen CUP (englisch: „*carcinoma of unknown primary*“; deutsch: Krebserkrankung mit unklarem Primärtumor), welche ebenfalls in niedriggradig bis hochgradig klassifiziert werden (84). Eine retrospektive Analyse aus dem Jahr 2011 ergab, dass 69,5% der CUP-NEN gut differenziert waren und lediglich 4% schlecht differenziert waren. Der Rest war nicht klassifizierbar (85).

Aufgrund der Rarität und Heterogenität von extrapulmonalen und extragastroenteropankreatischen NEC ist keine standardisierte Klassifikation, wie beispielsweise durch eine einheitliche TNM-Klassifikation, zur adäquaten Stadienfindung, etabliert. Stattdessen erfolgt die Stadienfindung meist gemäß der herkömmlichen Stadieneinteilung des jeweiligen Organs (86).

Die Inzidenz von NEC außerhalb der Lunge oder außerhalb des gastroenteropankreatischen Systems, wie beispielsweise der Blase, der Nieren, oder des Kopf- und Halsbereichs, ist niedrig (87–90). So wurde beispielsweise die Inzidenz von extrapulmonalen Karzinomen mit speziell kleinzelliger Morphologie in den USA Schätzungen zufolge auf zwischen 0,1% und 0,4% aller Krebserkrankungen beziffert (91).

#### **1.2.3.1 Risikofaktoren**

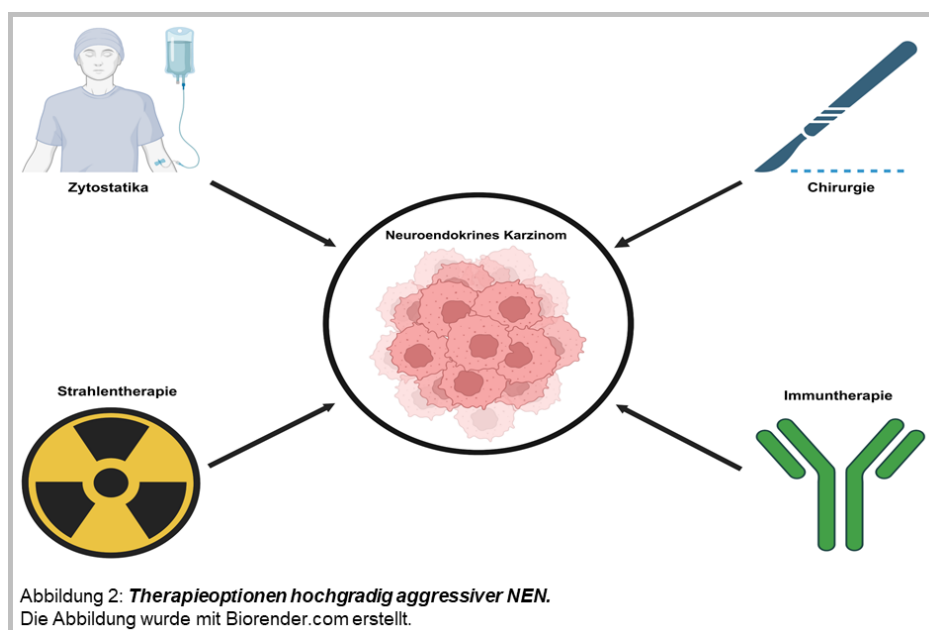
Hinsichtlich der Risikofaktoren sind extrapulmonale NEC, verglichen zum SCLC, seltener mit Tabakrauchen assoziiert (73,92).

#### **1.2.3.2 Prognose**

Die Prognose von Patientinnen und Patienten mit extrapulmonalem NEC ist aufgrund einer hohen und frühen Fernmetastasierungsrate ebenfalls düster (80,93,94). Bei Patientinnen und Patienten mit extrapulmonalem NEC ergab sich eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von weniger als 15%, und nur in Einzelfällen zeigte sich ein längeres Überleben, wobei die Prognose definitiv vom Ursprungsorgan abhängig ist (95).

### 1.3 Therapie der aggressiven neuroendokrinen Neoplasien

Die Behandlungsoptionen neuroendokriner Neoplasien richten sich jeweils nach der Lokalisation, dem histologischen Subtyp und dem Tumorstadium (96,97). Obwohl die Bandbreite der Therapieoptionen über die letzten Jahrzehnte zunehmend diverser wurde, ist die zytostatische Systemtherapie bei hochgradig aggressiven NEN weiterhin das Grundgerüst sämtlicher Therapielinien (98,99). Mögliche weitere therapeutische Optionen im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte sind eine chirurgische Resektion, strahlentherapeutische Verfahren sowie eine Immuntherapie inklusive Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) (7,100–102) (siehe Abb. 2). Da es sich bei neuroendokrinen Neoplasien um komplexe Erkrankungen handelt, sollten Behandlungsentscheidungen immer nach einer Diskussion in einer multidisziplinären Tumorkonferenz getroffen werden (97).



#### 1.3.1 Chirurgische Verfahren

Die lokale Kontrolle von Tumorlokalisationen, wie beispielsweise durch eine chirurgische Resektion, bietet mehrere Vorteile. Sie kann die Morbidität durch eine proliferierende Läsion reduzieren und begrenzen, sowie den Einsatz systemischer Therapien auf einen späteren Zeitpunkt verschieben (103).

Der chirurgische Goldstandard beim SCLC und beim großzelligen NEC der Lunge im noch resektablen Stadium (I-IIA) besteht in der Lobektomie mit radikaler Lymphadenektomie. Aufgrund der hohen Rate an Mikrometastasen wird allerdings immer ein multimodales Therapieschema in bereits frühen Stadien empfohlen (104). Bei NEC im GEP-System ist die Datenlage hinsichtlich des Nutzens eines operativen Eingriffs bis dato nicht ausreichend geklärt, um eine definitive Empfehlung für diese Tumorentitäten im noch lokalisierten Stadium auszusprechen. Eine OP bleibt somit ein individueller Ermessensentscheid (64). Bei metastasierten GEP-NEC ist eine operative Entfernung der Metastasen generell nicht empfohlen (105–107).

### **1.3.2 Strahlentherapeutische Verfahren**

Strahlentherapeutische Optionen beim SCLC umfassen die thorakale Bestrahlung, die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI), eine Stereotaxie oder palliative Ganzhirnbestrahlung bei Nachweis zerebraler Tumormanifestationen sowie eine symptomorientierte Bestrahlung bei beispielsweise symptomatischen ossären Metastasen (47,96).

Patientinnen und Patienten im Stadium der *limited disease* (LD) (IIB-III) erhalten in der Regel eine simultane Chemotherapie zur thorakalen Strahlentherapie. Die Kombination aus Cisplatin und Etoposid wird gegenüber Carboplatin und Etoposid bevorzugt. Carboplatin ist weniger wirksam oder wurde im Zusammenhang mit der Chemo- und Strahlentherapie nicht ausreichend geprüft (47). Die simultane Chemo- und Strahlentherapie bietet Patientinnen und Patienten mit SCLC eine potenziell kurative Therapieoption (47).

Für Personen im Stadium der *Very Limited Disease* (VLD) bietet sich nach einem primär operativen Verfahren sowie einer adjuvanten Systemtherapie kein Vorteil durch eine konsolidierende Strahlentherapie des Mediastinums (47)

Patientinnen und Patienten im Stadium der *extensive disease* (ED) erhalten in der Regel eine primäre Chemo-Immuntherapie. Die Anwendung einer konsolidierenden Primärtumorbestrahlung wurde im Rahmen einer solchen Behandlungsstrategie noch nicht ausreichend getestet (47,108–110).

Bei resektablen neuroendokrinen Karzinomen (NEC) sind die jeweiligen Behandlungsoptionen von der Lokalisation des Karzinoms abhängig. Gemäß der Leitlinie des *NCCN (National Comprehensive Cancer Network)* gibt es bei noch resektablen Tumoren neben einer chirurgischen Resektion ebenfalls die Möglichkeit einer adjuvanten Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie. Weitere potenzielle Optionen können je nach Tumorstadium und Lokalisation eine neoadjuvante Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie, eine alleinige Chemotherapie sowie eine definitive Radiochemotherapie sein (111). Bei Vorliegen einer Fernmetastasierung wird primär eine palliative Chemo-(Immun)therapie empfohlen (111).

Prinzipiell stellen strahlentherapeutische Verfahren bei NEC keine alleinige Behandlungsoption dar (97,99). Gemäß der S2k-Leitlinie neuroendokriner Tumore aus dem Jahr 2018 kann Patientinnen und Patienten mit NEC, abhängig von Primärtumorlokalisation/Bestrahlungsfeld sowie Patientenalter und Tumorstadium, eine lokale Strahlentherapie im Rahmen einer adjuvanten Therapie (beispielsweise nach R0/R1-Resektion und adjuvanter zytostatischer Systemtherapie) angeboten werden (97). Ein Beispiel, in welchem eine Strahlentherapie mit einer zytostatischen Systemtherapie oder einem operativen Verfahren kombiniert werden kann, ist beispielsweise das NEC des Ösophagus (99). Weitere neuroendokrine Tumorentitäten, bei welchen ein strahlentherapeutisches Verfahren potenziell indiziert sein könnte, sind das NEC des Rektums (112) sowie das großzellige NEC der Lunge (113).

Die Rolle der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung beim SCLC sowie bei NEC anderer Genese wird in **Kapitel 1.4** erläutert.



### 1.3.3 Zytostatische Systemtherapie

Trotz der hohen Bedeutsamkeit einer lokalen Kontrolle, unter anderem in Form eines operativen oder strahlentherapeutischen Verfahrens, ist aufgrund einer ausgeprägten und auch frühen Metastasierungsrate bei hochgradig aggressiven NEN speziell die systemische Therapie wesentlicher Bestandteil der Therapie (14,64,114,115).

Beim SCLC ist die platinbasierte zytostatische Systemtherapie in Kombination mit Etoposid aufgrund der hohen Proliferationsrate, sowohl im Stadium LD als auch ED, fest etablierte Erstlinientherapie (96,116–118). Generell zeigen die Patientinnen und Patienten unter der konventionellen Therapie mit einer zytostatischen Systemtherapie mit oder auch ohne Strahlentherapie zu Beginn der Therapie ein gutes Ansprechen. Im weiteren klinischen Verlauf entwickelt die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten allerdings einen Progress (119).

Für Patientinnen und Patienten mit extrapulmonalen NEC basiert die Erstlinientherapie ebenfalls auf einer platinbasierten zytostatischen Systemtherapie wie Cisplatin in Kombination mit Etoposid (64,66,75,97). Eine Unterscheidung in der Therapieempfehlung in Bezug auf eine klein- oder großzellige Morphologie gibt es nicht (68). Eine universell verwendete Zweitlinientherapie ist nicht etabliert (66).

Aufgrund der Rarität und Heterogenität besteht auch bei NEC außerhalb der Lunge und des GEP-Systems keine spezifische Auswahl an Therapieoptionen (77,78,120). Die Therapie wird, abhängig von der Lokalisation des Primarius sowie der Tumorausbreitung, individuell entschieden. Generell richtet sich die Therapie aufgrund der histopathologischen Nähe, wie bei NEC des GEP-Systems, ebenfalls an die des SCLC (64,79,80). Gleiches gilt für Patientinnen und Patienten mit CUP-NEC (84).

### 1.3.4 Immuntherapie

Neben der zytostatischen Systemtherapie bietet die Immuntherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) eine weitere systemische Therapieoption in der Onkologie (121). ICI haben in der Onkologie die therapeutische Bandbreite diverser Tumorentitäten erweitert und damit den Krankheitsverlauf diverser Entitäten signifikant verbessert (122). Die Einführung dieser gezielt immunmodulierenden Wirkstoffe war der wohl bedeutsamste Fortschritt in der Behandlung von Krebserkrankungen im letzten Jahrzehnt. ICI sind monoklonale Antikörper, die Signale zur Inaktivierung von Effektor-T-Zellen blockieren und dadurch Anti-Tumor-Immunantworten auslösen (123).

Der erste monoklonale Antikörper zur Blockierung des Immuncheckpoints CTLA-4, Ipilimumab, wurde im Jahr 2011 zugelassen. Die Entwicklung monoklonaler Antikörper gegen PD-L1 (Atezolizumab und Durvalumab) sowie gegen PD-1 (Pembrolizumab und Nivolumab) folgten zeitnah (124).

ICI zeigen positive Effekte auch bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen. So verbessern sie nachweislich die Prognose bei Patientinnen und Patienten mit maligner Erkrankung, auch bei beispielsweise zerebraler Metastasierung (125). Vielversprechende Ergebnisse der Therapie mit ICI wurden bereits bei hochgradig aggressiven NEC wie dem Merkelzellkarzinom (100), dem SCLC (101) und dem großzelligen NEC der Lunge beobachtet (60).

Beim SCLC im Stadium der ED ist die kombinierte Chemo-Immuntherapie die etablierte Erstlinientherapie (96). Bei extrapulmonalen hochgradig aggressiven neuroendokrinen Neoplasien sind ICI jedoch bisher nicht fest etabliert (111).

#### **1.4 Die Rolle der PCI bei neuroendokrinen Neoplasien**

Die Entwicklung von zerebralen Metastasen im Rahmen einer Tumorerkrankung ist eine gefürchtete Komplikation, welche die Morbidität und Mortalität von Patientinnen und Patienten signifikant erhöht (125,126). Die mittlere Überlebenszeit eines Patienten mit maligner Neoplasie und zerebralen Metastasen wird lediglich auf bis zu sechs Monate geschätzt (127,128). Die Blut-Hirn-Schranke blockiert hierbei eine Vielzahl der existierenden zytostatischen Chemotherapien beim Versuch, das Hirnparenchym zu penetrieren (129); mit ausbleibender Effektivität der Systemtherapie kann das Hirnparenchym dann eine Art Schutzstätte für zerebrale Metastasen bilden (95,125,130).

Eine mögliche Option zur Reduktion der Wahrscheinlichkeit für die Entstehung zerebraler Metastasen bietet die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI) (131). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 1999 konnte belegen, dass die Anwendung einer PCI nicht nur das Gesamtüberleben verbessert, sondern auch die Auftretenswahrscheinlichkeit von Hirnmetastasen wesentlich reduziert (132). So dient die PCI seit ihrer Einführung als vielversprechende Option zur Reduktion der zerebralen Metastasierungsrate bei Patientinnen und Patienten mit SCLC (133–135).

Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von zerebralen Metastasen abhängig von der Tumorentität, da die Wahrscheinlichkeit zwischen den Ursprungsorganen variiert (136). Lungenkarzinome haben die mitunter höchste registrierte Wahrscheinlichkeit, zerebrale Metastasen zu entwickeln (137). Weitere Entitäten wie beispielsweise das Mammakarzinom, das Melanom, das Ösophaguskarzinom und das Kolonkarzinom können aber ebenfalls zerebrale Metastasen entwickeln (138–141). Intrakranielle Metastasen bei extrapulmonalen neuroendokrinen Karzinomen sind hingegen eher selten (142).

Patientinnen und Patienten mit SCLC entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit im Laufe ihrer Erkrankung Hirnmetastasen (93). Schätzungsweise 10–20% der Patientinnen und Patienten mit SCLC haben bereits bei Erstdiagnose Hirnmetastasen, und ca. 50% von allen Patientinnen und Patienten mit SCLC werden im Laufe ihrer Erkrankung Hirnmetastasen entwickeln; eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels reduziert das Risiko für das Auftreten von Hirnmetastasen von 40% bei nicht-bestrahlten Patienten auf unter 10% bei schädelbestrahlten Patienten und verbessert die 5-Jahresüberlebensrate um 5% (134,143,144).

Die PCI ist für Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium *limited disease* (LD), welche auf eine Erstlinienchemotherapie ansprechen, als Behandlungsstandard etabliert (47,134). Gemäß der S3-Leitlinie der Lungenkarzinome ist bei Patientinnen und Patienten im Stadium der *extended disease* (ED), welche ein positives Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie zeigen, ebenfalls eine prophylaktische Schädelbestrahlung indiziert (96). Alternativ soll im 1. Jahr 3-monatlich eine zerebrale MRT-Kontrolle angeboten werden; anschließend dann weiter alle 6 Monate (96).

Beim großzelligen NEC der Lunge ist die Inzidenz von zerebralen Metastasen, wie auch beim SCLC, ebenfalls deutlich erhöht (145). Eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung wird bei Patientinnen und Patienten mit großzelligem NEC der Lunge allerdings wesentlich seltener angewendet (14,146). Detaillierte Empfehlungen zur Behandlung der LCNEC, einschließlich der PCI, werden in der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft aus dem Jahr 2023 nicht genannt (96). Auch wenn die Therapie der extrapulmonalen neuroendokrinen Karzinome zum Großteil auf der des SCLC beruht, wird eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung bei extrapulmonalen NEC wie beispielsweise NEC des gastroenteropankreatischen Systems aufgrund der im Vergleich zum SCLC geringeren Inzidenz von Hirnmetastasen gemäß S2k-Leitlinie der neuroendokrinen Tumore nicht empfohlen (67,97). Insgesamt verweist eine Vielzahl von publizierten Daten auf die insgesamt geringe Inzidenz von zerebralen Metastasen bei diversen extrapulmonalen NEC (14,93).

## 1.5 Zentrale Fragestellung

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) umfassen unter anderem das kleinzellige Lungenkarzinom (*small cell lung cancer* - SCLC) sowie neuroendokrine Karzinome (*neuroendocrine carcinomas* - NEC) mit extrapulmonalem Ursprung. Bei diesen beiden Tumorentitäten treten zerebrale Metastasen mit unterschiedlichen Häufigkeiten auf. Während sich die prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (*prophylactic cranial irradiation* - PCI) als Routinemaßnahme beim nicht zerebral-metastasierten SCLC etabliert hat, ist die PCI bei nicht zerebral-metastasierten neuroendokrinen Karzinomen trotz der biologischen Nähe zum SCLC nicht indiziert.

Vor diesem Hintergrund sollte in dieser Arbeit untersucht werden, welche Rolle der PCI beim SCLC sowie beim extrapulmonalen NEC am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) im zeitlichen Verlauf von 2011 bis 2021 zugekommen ist. Insbesondere sollten die Frequenz der Anwendung der PCI bei der jeweiligen Tumorart sowie deren Effektivität am Tübinger Kollektiv beleuchtet werden. Darüber hinaus war von besonderem Interesse, inwiefern sich seit Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) Therapie am UKT bei dem oben aufgeführten Patientenkollektiv die Wertigkeit der PCI bei den Tumorentitäten SCLC und NEC verändert hat.

## **2. Patientenkollektiv & Methoden**

### **2.1 Studienpopulation**

Unser monozentrisches Patientenkollektiv erfasste insgesamt 419 Patientinnen und Patienten, die sich mit der Diagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms oder der eines neuroendokrinen Karzinoms im Zeitraum vom 01.01.2011 bis einschließlich 31.12.2021 am Universitätsklinikum Tübingen vorstellten oder die extern erstdiagnostiziert und anschließend in der Tumorkonferenz des Universitätsklinikums Tübingen vorgestellt und diskutiert wurden.

Zur Simplifizierung wurden alle Entitäten – ausgenommen das SCLC – welche histopathologisch als NEC bestätigt wurden, unabhängig der Lokalisation des Primarius unter dem Sammelbegriff „neuroendokrines Karzinom (NEC)“ zusammengefasst.

Insgesamt wurden in dem oben genannten Zeitfenster 296 Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (ICD-10-Diagnose C34.-) kodiert. Des Weiteren wurden in dem oben genannten Zeitraum 123 Patientinnen und Patienten mit einem neuroendokrinen Karzinom gemäß ICD-10 kodiert.

Es erfolgte die Evaluation der vorliegenden Arztbriefe und Pathologieberichte, mit Hilfe derer die kodierten Diagnosen verifiziert wurden. Bei fehlender Bestätigung der histologischen Diagnose SCLC bzw. NEC wurden die Daten nicht erfasst und die Patientinnen und Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die gesamte Datenerhebung der Patientinnen und Patienten erfolgte mit Hilfe der EDV-Programme „SAP“, „Lauris“, „Meona“ und „Chemocompile“ des Universitätsklinikums Tübingen. Bei der Auswertung der Daten wurden sämtliche Dokumentationen von Tumorkonferenzen, Arztbriefen (intern & extern), Pathologiebefunde, bildgebende Befunde (CT, MRT, Sonografie und nuklearmedizinische Untersuchungen) sowie Daten der laborchemischen Analyse der Patientinnen und Patienten in die Auswertung mit aufgenommen.

Am Universitätsklinikum Tübingen wurden die Patientinnen und Patienten mit SCLC und NEC interdisziplinär behandelt. Die Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom wurden überwiegend in der Abteilung für Medizinische Onkologie und Pneumologie (Innere Medizin VIII) sowie vor dem Jahr 2019 in der ehemaligen Abteilung für Onkologie, Hämatologie, Immunologie, Rheumatologie und Pneumologie (Innere Medizin II) des Universitätsklinikums Tübingen behandelt und betreut.

Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines neuroendokrinen Karzinoms wurden in der überwiegenden Zahl der Fälle über das Tübinger Zentrum für Neuroendokrine Tumore (*Tübingen ENETS CoE - Tübingen European Neuroendocrine Tumor Society Center of Excellence*) behandelt, welches ebenfalls mit der Abteilung Innere Medizin VIII assoziiert ist.

## **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die zugrundeliegenden Daten dieser Analyse wurden in der Inneren Medizin VIII des Universitätsklinikums Tübingen erhoben. Die Nummer des vorliegenden Ethikvotums lautet **330/2022BO2**.

**Bei der Auswertung wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Zutreffen folgender Parameter einbezogen:**

- Alle Patientinnen und Patienten mit einem histopathologisch bestätigten kleinzelligen Lungenkarzinom.
- Alle Patientinnen und Patienten mit einem histopathologisch bestätigten neuroendokrinen Karzinom.
- Die Diagnosestellung der Erkrankung musste zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.12.2021 erfolgen.
- Alter der Patientinnen und Patienten zum Diagnosezeitpunkt zwischen dem 18. und dem 99. Lebensjahr.

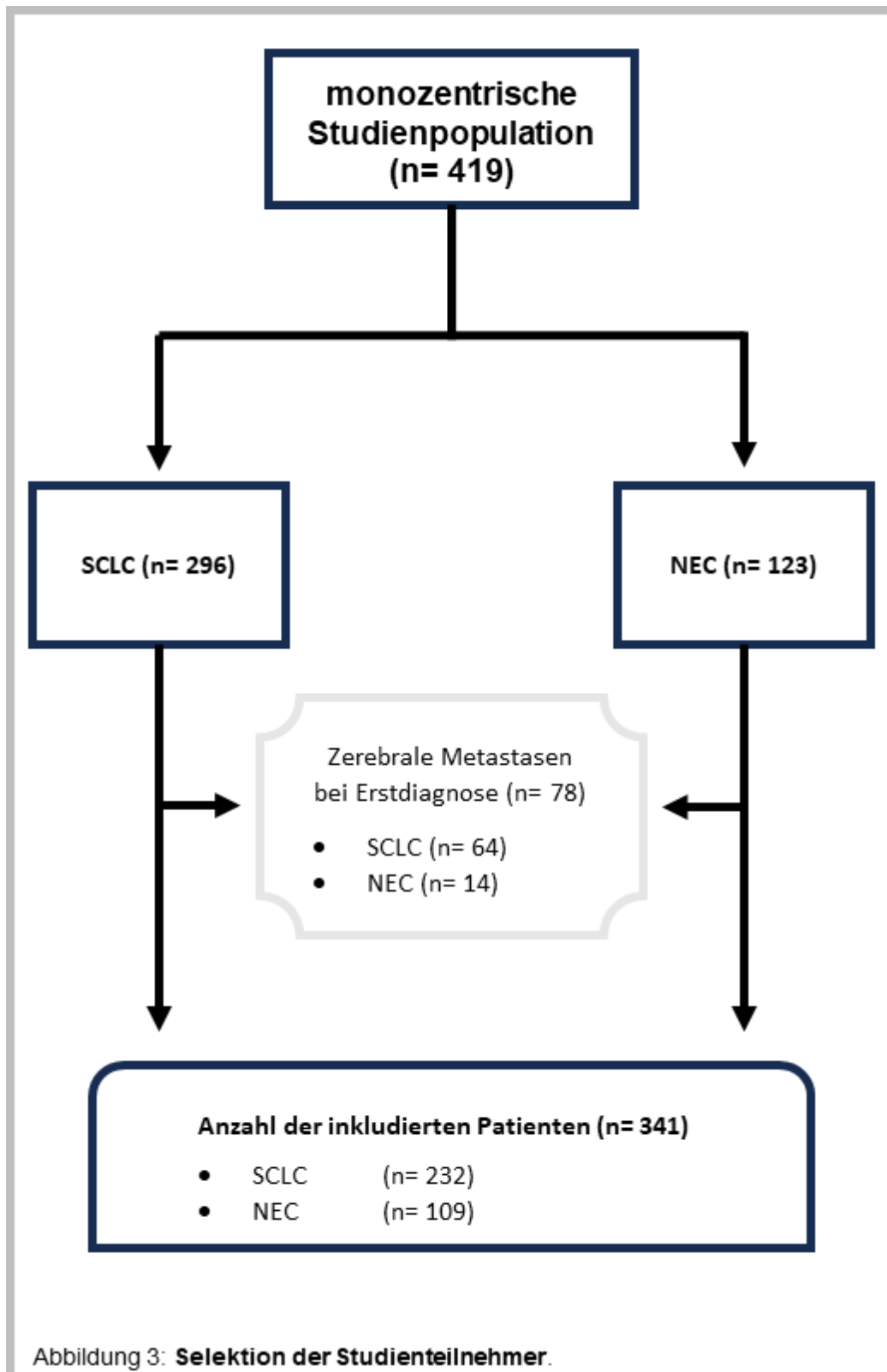
**Patientinnen und Patienten mit folgenden Parametern wurden aus dieser Untersuchung ausgeschlossen:**

- Alter der Patientinnen und Patienten zum Diagnosezeitpunkt unter dem 18. oder über dem 99. Lebensjahr.
- Der bildmorphologische Nachweis von zerebralen Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.
- Patientinnen und Patienten mit unklarer oder nicht eindeutiger Histologie.
- Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer malignen Neoplasie ohne neuroendokrine Differenzierung.
- Die Diagnosestellung lag vor dem 01.01.2011 oder nach dem 31.12.2021.

Der Algorithmus, nach welchem die Patientinnen und Patienten in unsere Studie mitaufgenommen wurden, ist in Abbildung 3 dargestellt.

Bei 64 Patientinnen und Patienten mit SCLC und 14 Patientinnen und Patienten mit NEC wurde eine zerebrale Metastasierung bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bildmorphologisch nachgewiesen. Diese Patientinnen und Patienten wurden daher in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.





### **2.3 Datenakquisition und Analyse der Krankenakten**

Für die retrospektive Datenerhebung wurden Diagnosen, Krankheits- und Behandlungsverläufe sowie erkrankungsspezifische Untersuchungsbefunde der Patientinnen und Patienten erhoben, rekonstruiert und ausgewertet.

Das gesuchte Patientenkollektiv wurde mittels Analyse der gesammelten Daten der Tumorkonferenzen der Jahre 2011 bis einschließlich 2021 ermittelt. Insgesamt wurden die Daten der inkludierten Patientinnen und Patienten bis einschließlich 30.06.2022 ausgewertet.

Gesucht wurden Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines neuroendokrinen Karzinoms sowie eines kleinzelligen Lungenkarzinoms. Anhand des gewonnenen Patientenkollektivs erfolgte die Erhebung der Stammdaten, Daten der Diagnosegewinnung inklusive der histopathologischen Befunde, Therapiemaßnahmen in Bezug auf die Tumorerkrankung, Nebendiagnosen bei Diagnosestellung inklusive der Entwicklung einer Paraneoplasie im klinischen Verlauf, und der laborchemischen Analyse vor prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung.

Mittels Analyse der Krankenakten der Patientinnen und Patienten wurden die o.g. Daten erfasst und dokumentiert. Die erfassten Daten waren die Grundlage der retrospektiven Datenauswertung.

Für die Studie relevante Daten wie beispielsweise das Sterbedatum oder das Datum der PCI, die zum Zeitpunkt der Auswertung nicht vorlagen, wurden ergänzend in Zusammenarbeit mit den Hausärztinnen und Hausärzten sowie medizinisch-pflegerischen Einrichtungen oder ortsfremden Krankenhäusern vervollständigt. Dies geschah entweder telefonisch, per Fax oder per E-Mail.

Die an der Auswertung beteiligten Ärztinnen und Ärzte waren für die Pseudonymisierung der Daten verantwortlich. Keine weiteren Personen außer den beteiligten Ärztinnen und Ärzten hatten Zugriff auf die Daten, die zur Identifizierung der Patientinnen und Patienten notwendig waren.

## 2.4 Patientenspezifische Parameter

Die retrospektive Datenerfassung begann mit der Dokumentation von demographischen Daten wie Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht und Sterbedatum (Stammdaten).

Der genaue Todeszeitpunkt der Patientinnen und Patienten konnte aufgrund eines Verlustes der Nachverfolgung in Einzelfällen nicht sicher ermittelt werden. Der Grund hierfür ist am ehesten, dass die Patientinnen und Patienten im Endstadium ihrer Erkrankung entweder in der Häuslichkeit verstarben oder ein heimatnahes Krankenhaus kurz vor dem Todeszeitpunkt besuchten.

Des Weiteren wurde die medizinische Historie der Patientinnen und Patienten untersucht und ausgewertet. Im Rahmen dieser Arbeit war die Anzahl und Art der Nebendiagnosen, welche bei Erstdiagnose oder bis zu 3 Monate nach Erstdiagnose in den Arztbriefen der Patientinnen und Patienten dokumentiert waren, von Interesse. Der Zeitraum von maximal 3 Monaten nach Erstdiagnose wurde gewählt, da eine Mehrzahl an bestehenden Nebendiagnosen nicht bereits bei Diagnosestellung dokumentiert waren.

Sämtliche Dokumente der Patientinnen und Patienten wurden auf folgende Nebendiagnosen untersucht: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), arterielle Hypertonie (aHT), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Vorhofflimmern (VHF), koronare Herzkrankheit (KHK), Apoplex, chronisches Nierenversagen (CNV), Krebserkrankungen in der Vorgeschichte, rheumatologische (RE) und endokrinologische Erkrankungen (EE), dermatologische Erkrankungen (DE) sowie Diabetes Mellitus (DM). Des Weiteren wurde der klinische Verlauf der Patientinnen und Patienten auf die Entwicklung einer Paraneoplasie im Laufe der malignen Grunderkrankung analysiert.

Zudem erfolgte die Analyse potenzieller Risikofaktoren wie Nikotinabusus (gemessen in Packungsjahren (PY - *pack years*)) und *Body-Mass-Index* (BMI). Der erhobene Wert der Packungsjahre bezieht sich bei allen Patientinnen und Patienten auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Bezüglich der ursprünglichen Lokalisation des Primarius wurden sämtliche Arztbriefe bzw. Tumorboard-Empfehlungen untersucht. Beim SCLC bezog sich dies speziell auf die Unterteilung in den rechten oder linken Lungenflügel, und beim NEC auf das Ursprungsorgan.

Alle Tumordiagnosen der Patientinnen und Patienten wurden auf Basis der TNM- und UICC-Klassifikation des kleinzelligen Lungenkarzinoms sowie der organspezifischen TNM- und UICC-Klassifikation der neuroendokrinen Karzinome klassifiziert. Die Klassifizierung erfolgte immer organspezifisch und orientierte sich an der jeweils aktuellen WHO-Klassifikation.

Die Tumorgöße (T) wurde in arabischen Ziffern von 1 bis 4 eingeteilt. Eine Disseminierung über das lymphatische System (N) wurde in den arabischen Ziffern 1 bis 3 erfasst. Wenn eine Fernmetastasierung (M) bei Erstdiagnose vorlag, so wurde dies mit der arabischen Ziffer 1, oder wenn keine Fernmetastasierung vorlag, mit der arabischen Ziffer 0 erfasst. Konnte ein Wert nicht erfasst werden, beispielsweise wenn dieser nie dokumentiert wurde, so wurde dies mit dem Buchstaben „x“ dokumentiert.

Die TNM-Stadien wurden aus den jeweiligen Diagnoseköpfen entnommen. Bei fehlender Stadieneinteilung wurde diese mit Hilfe der radiologischen und/oder pathologischen Befunde ergänzt. In Einzelfällen war eine Rekonstruktion der TNM-Stadien nicht sicher durchführbar. Wurde ein Wert zwischen zwei Stadien angegeben (beispielsweise T 2-3, oder N 1-2, etc.), so wurde der radiologische Befund gesichtet und anschließend wurde das Stadium analog angepasst. Falls die radiologischen Befunde keine Klarheit lieferten, wurde der größere Wert genommen. Bei Patientinnen und Patienten mit CUP wurde die Tumorgöße (T) immer mit der Zahl „0“ angegeben.

Des Weiteren erfolgte die Evaluation der Immunhistochemie. So wurden die pathologischen Befunde und Arztbriefe auf die Dokumentation spezieller neuroendokriner Marker wie Synaptophysin, CD56 und Chromogranin A, sowie organspezifischer Marker wie TTF-1 untersucht. Des Weiteren erfolgte die Analyse der pathologischen Befunde auf die Dokumentation der histopathologischen Untersuchung auf das Oberflächenprotein PD-L1. Bei einigen Patientinnen und Patienten wurde der PD-L1-Status jedoch nicht bestimmt. Ferner wurde der jeweilige Ki-67-Index in den histopathologischen Befunden dokumentiert. In mehreren Fällen wurde der Ki-67-Index nicht bestimmt oder nicht dokumentiert.

Die Bestimmung laborchemischer Parameter ist im Alltag zur klinischen Verlaufskontrolle wie auch zum Therapiemonitoring gängige Praxis. Von Interesse war, ob es laborchemische Parameter gibt, die mit der Indikationsstellung der PCI oder auch mit dem Erfolg der PCI möglicherweise korrelieren. Die Parameter der laborchemischen Analysen, welche in der Studie der untersuchten Patientinnen und Patienten erfasst und ausgewertet wurden, umfassen:

- Laktat-Dehydrogenase (LDH), absolute Neutrophilenzahl (tausend Zellen/ $\mu$ l), absolute Lymphozytenzahl (tausend Zellen/ $\mu$ l), Hämoglobin (g/dl), Thrombozyten (tausend Zellen/ $\mu$ l), die Tumormarker neuronenspezifische Enolase ( $\mu$ g/l) und CYFRA 21-1 ( $\mu$ g/L), Calcium (mmol/l), Kreatinin (mg/dl) und das C-reaktive Protein (mg/dl).

Die Daten der laborchemischen Analysen wurden mindestens einen Tag bis maximal 180 Tage vor PCI dokumentiert und analysiert. Für jeden Parameter wurde nach Normalisierung der Daten jeweils der Median mit Konfidenzintervall (CI) angegeben. Die Zeitspanne von 1 bis 180 Tagen wurde gewählt, um eine mögliche Korrelation folgender laborchemischer Parameter zur Indikationsstellung der PCI zu evaluieren.

## **2.5 Therapieregime**

Die verschiedenen Therapieregime der Patientinnen und Patienten wurden in einer Excel-Tabelle chronologisch dokumentiert und ausgewertet.

Der Einsatz einer zytostatischen Systemtherapie, der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, der Einsatz einer Strahlentherapie in Form einer lokalen Bestrahlung oder PCI, sowie der Einsatz operativer Verfahren wurden dokumentiert und analysiert. In mehreren Fällen erhielten die Patientinnen und Patienten mehr als eine Therapielinie.

Alle Therapielinien wurden mit der Therapiedauer in Monaten, der Anzahl der verabreichten Zyklen sowie der jeweils verabreichten Dosis chronologisch dokumentiert. Bei der Auswertung der Daten zur PCI wurden zusätzlich die Nebenwirkungen, welche von Seiten der Radioonkologie dokumentiert wurden, evaluiert und dokumentiert.

Bei der Auswertung der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung wurden die Dosis der Strahlentherapie, die Anzahl der Sitzungen, sowie das Auftreten von und die Art der Nebenwirkungen dokumentiert. Bei der Auswertung der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde nicht differenziert, ob diese als Monotherapie oder als Kombinationstherapie zusammen mit einer zytostatischen Systemtherapie (beispielsweise Cisplatin und Etoposid) kombiniert verabreicht wurden. Patientinnen und Patienten, welche eine Immuntherapie nach Entstehung zerebraler Metastasen erhielten, wurden nicht in die statistische Auswertung mit aufgenommen.

## 2.6 Statistische Analyse und Verwaltung der erhobenen Daten

Patientendaten, welche für die statistische Ausarbeitung benötigt wurden, wurden in einer Excel-Tabelle anonymisiert und dokumentiert. Die statistische Analyse wurde mit GraphPad Prism Version 9.5.1 für Windows, GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com) durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde als  $p = < 0.05$  definiert.

Eine Prüfung auf Normalverteilung erfolgte bei sämtlichen erhobenen Daten mittels Shapiro-Wilk-Test. Bei Normalverteilung wurde lediglich der Mittelwert angegeben. Bei ungleicher Distribution wurde der Median dokumentiert. Der Mittelwert sämtlicher Daten wurde stets mit Standardabweichung angegeben. Wurde der Median angewandt, so wurde zusätzlich das Konfidenzintervall (CI) notiert.

Das mediane Gesamtüberleben nach Diagnose der malignen Grunderkrankung und die mediane Zeit zur Entstehung zerebraler Metastasen nach Erstdiagnose wurden mithilfe einer Überlebensanalyse (Kaplan-Meier) berechnet und als die Zeit vom Datum der Erstdiagnose bis zum gesuchten Ereignis definiert. Ein Vergleich zwischen 2 oder mehr verschiedenen Behandlungsgruppen (beispielsweise SCLC vs. NEC oder LD vs. ED) wurde mit dem Log-Rank-Test berechnet.

Wurde die Risikowahrscheinlichkeit (beispielsweise das Auftreten zerebraler Metastasen) zwischen zwei Kohorten miteinander verglichen, so wurde die Risikowahrscheinlichkeit mit der Hazard-Ratio (HR) berechnet. Eine HR von über 1.0 deutet auf ein erhöhtes Risiko zum Auftreten eines gesuchten Ereignisses hin. Eine HR von unter 1.0 verweist auf ein verringertes Risiko.

Bei der Analyse der Daten zur Frequenz zerebraler Metastasen sowie hinsichtlich der Zeit zum Auftreten zerebraler Metastasen kamen in beiden Kohorten (SCLC & NEC) verschiedene Tests zur Anwendung.

Bei der Frequenzanalyse des Auftretens zerebraler Metastasen wurde die statistische Signifikanz mithilfe des Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Fisher-Tests für kategoriale Variablen analysiert.

Bei der Analyse der Zeit zum Auftreten zerebraler Metastasen erfolgte der Vergleich von jeweils zwei Werten. Bei Nachweis einer Normalverteilung wurde ein Zweistichproben-t-Test zur Überprüfung einer statistischen Signifikanz verwendet. Wurden zwei Werte mit nicht-normaler Verteilung verglichen, so wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Wurden drei verschiedene Parameter mit nicht-normaler Verteilung verglichen, so wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet.



### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Charakteristika der Studienpopulation**

##### **3.1.1 Studienpopulation**

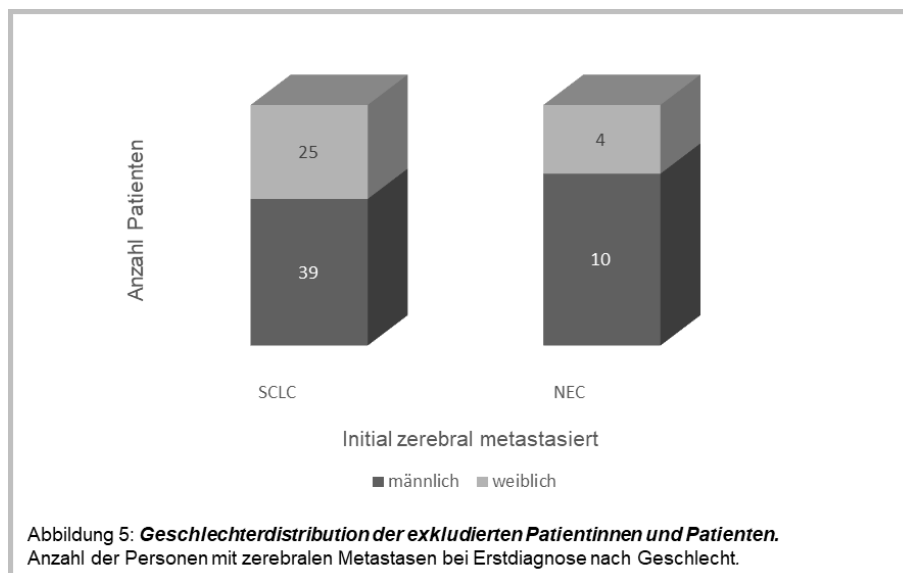
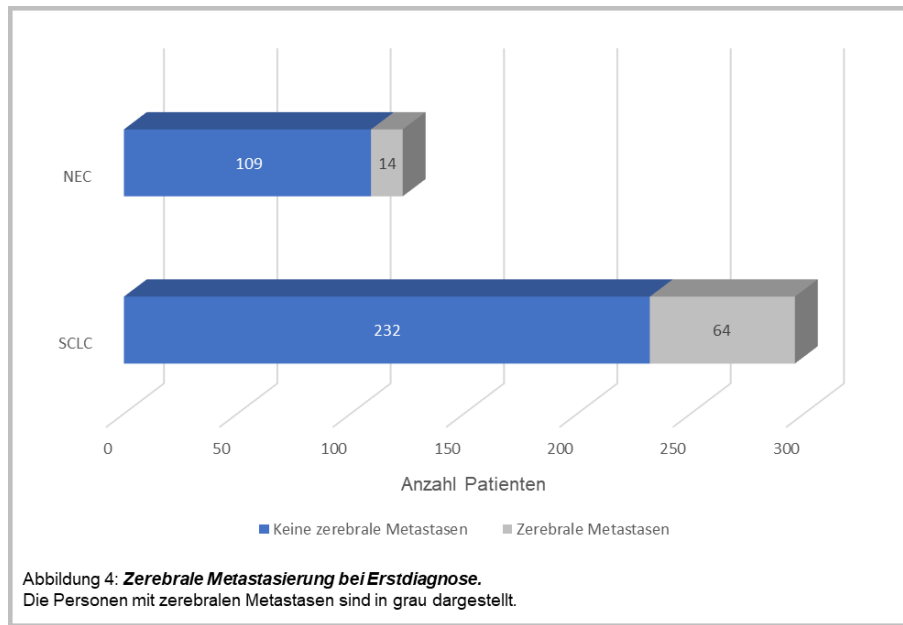
Kumulativ wurden 419 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) oder der Diagnose eines neuroendokrinen Karzinoms (NEC) identifiziert. Vor Auswertung der patientenspezifischen Parameter wurden alle Patientinnen und Patienten hinsichtlich des Nachweises von zerebralen Metastasen bei Erstdiagnose untersucht. Patientinnen und Patienten mit Nachweis von zerebralen Metastasen bei Erstdiagnose wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Von insgesamt 296 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines kleinzelligen Lungenkarzinoms wurden bei 64 Patientinnen und Patienten bei Diagnosestellung bereits zerebrale Metastasen bildmorphologisch nachgewiesen (siehe Abb. 4).

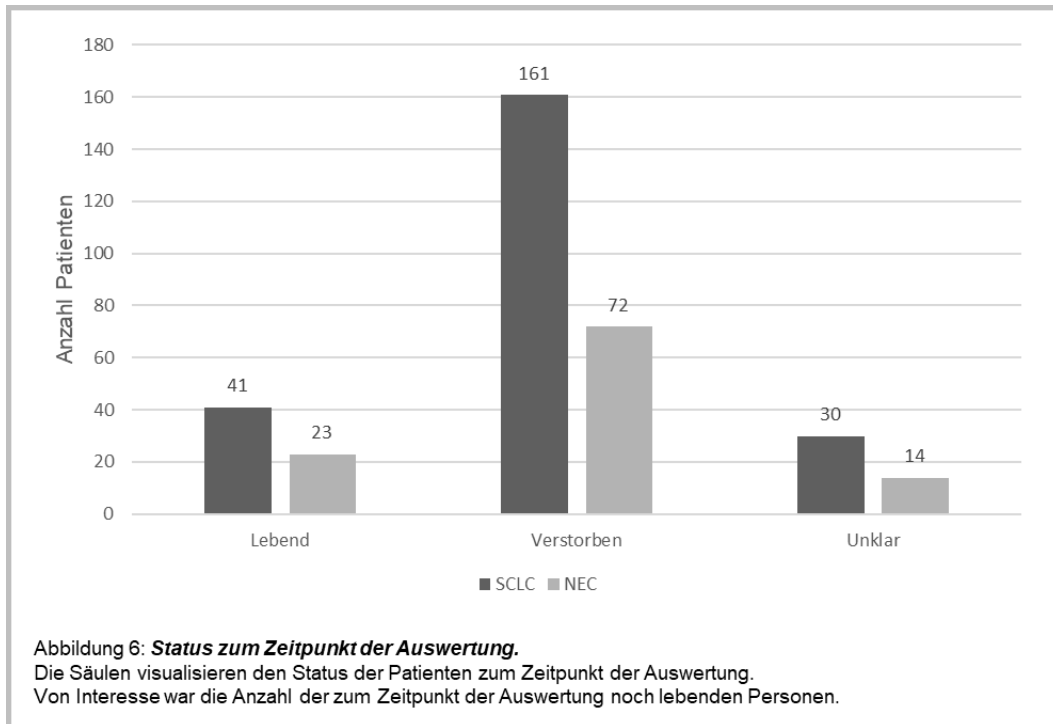
Bei 123 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines neuroendokrinen Karzinoms konnten bei 14 Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose zerebrale Metastasen nachgewiesen werden (siehe Abb. 4). Von den 14 Patientinnen und Patienten hatte ein Patient ein neuroendokrines Urothelkarzinom, sechs Patientinnen und Patienten hatten ein großzelliges NEC der Lunge (LCNEC) und 7 Patientinnen und Patienten hatten ein NEC mit unklarem Primarius (CUP). Sämtliche Personen mit zerebralen Metastasen bei Erstdiagnose wurden nicht in die folgende statistische Auswertung aufgenommen. Die Auswertung wurde folglich mit kumulativ 341 Patientinnen und Patienten (232 SCLC & 109 NEC) fortgeführt.

Kumulativ präsentierten sich 78 von 419 (18,6%) Patientinnen und Patienten mit zerebralen Metastasen bei Erstdiagnose. Von den 64 Patientinnen und Patienten mit SCLC und zerebralen Metastasen bei Erstdiagnose waren 39 männlich und 25 weiblich (siehe Abb. 5).

Von den 14 Patientinnen und Patienten mit NEC und zerebralen Metastasen bei Erstdiagnose waren 10 männlich und 4 weiblich (siehe Abb. 5). Die Geschlechterverteilung zeigte einen deutlichen Trend hin zu mehr männlichen Patienten mit Hirnmetastasen bei Erstdiagnose.



Bis einschließlich 30.06.2022 waren unter den inkludierten Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines SCLC bereits 69% (n= 161) verstorben. 18% (n= 41) der Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben. Bei 13% (n= 30) konnte das Sterbedatum nicht sicher eruiert werden (siehe Abb. 6).



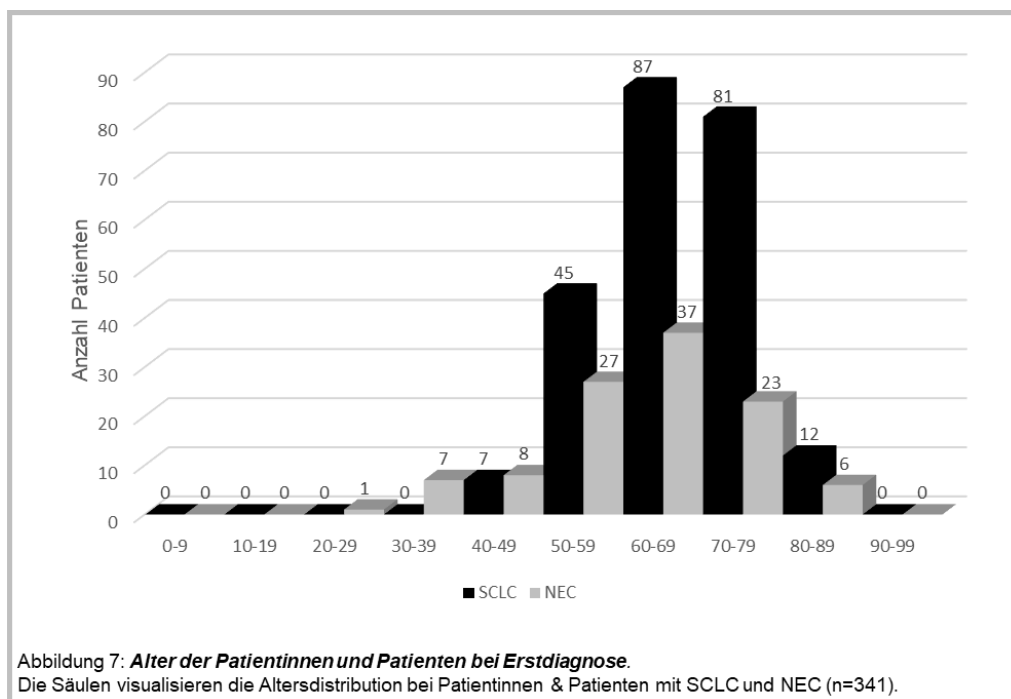
Von den 109 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines NEC waren zum Zeitpunkt der Datenauswertung bis einschließlich 30.06.2022 bereits 66% (n= 72) verstorben. 21% (n= 23) der Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben und bei 13% (n= 14) konnte aufgrund eines Verlustes der Nachverfolgung keine sichere Information hinsichtlich des Status erhoben werden (siehe Abb. 6).

### 3.1.2 Alter bei Erstdiagnose

Die gewonnenen Daten hinsichtlich Geschlechterdistribution sowie Alter der Patientinnen und Patienten beruhen auf den erhobenen Daten von 341 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 99 vollendeten Lebensjahren (LJ) bei Erstdiagnose ihrer malignen Grunderkrankung (siehe Abb. 7).

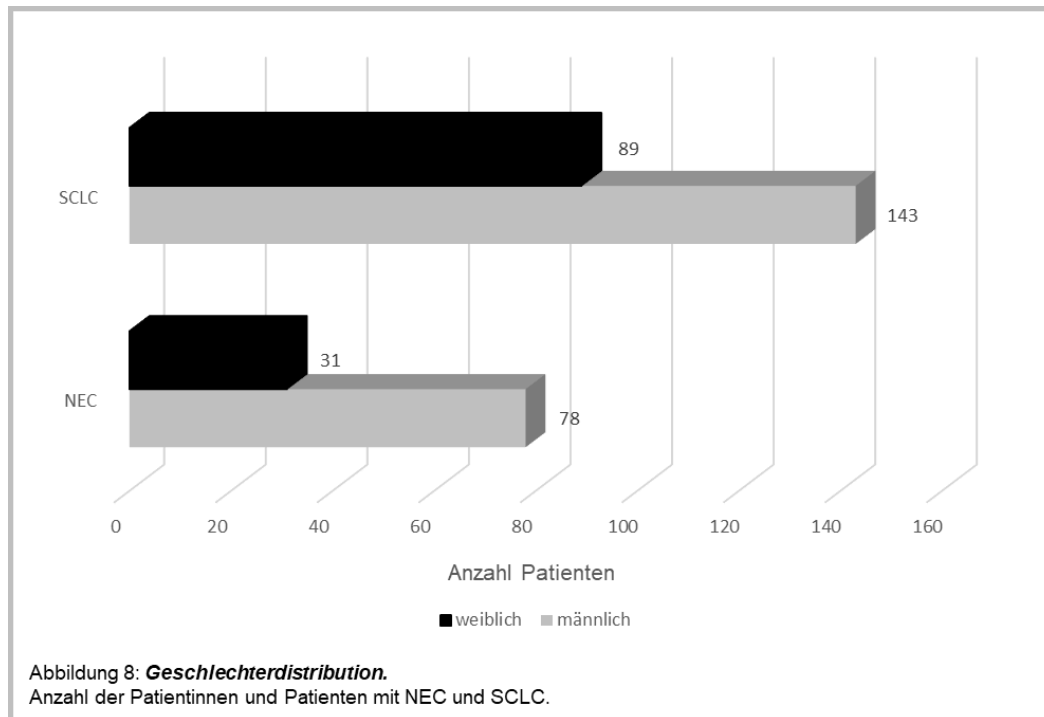
Bei Patientinnen und Patienten mit SCLC betrug das jüngste sowie das älteste Lebensjahr bei Erstdiagnose 43 beziehungsweise 87 LJ. Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten mit SCLC betrug  $65,96 \pm 9,01$  Lebensjahre.

Bei Patientinnen und Patienten mit NEC betrug das jüngste sowie das älteste Lebensjahr bei Erstdiagnose 23 beziehungsweise 83 LJ. Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten mit NEC betrug  $61,80 \pm 12,55$  Lebensjahre.



### 3.1.3 Geschlechterdistribution

Von 232 Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose eines SCLC waren 38% weiblich (n= 89) und 62% männlich (n= 143) (siehe Abb. 8).

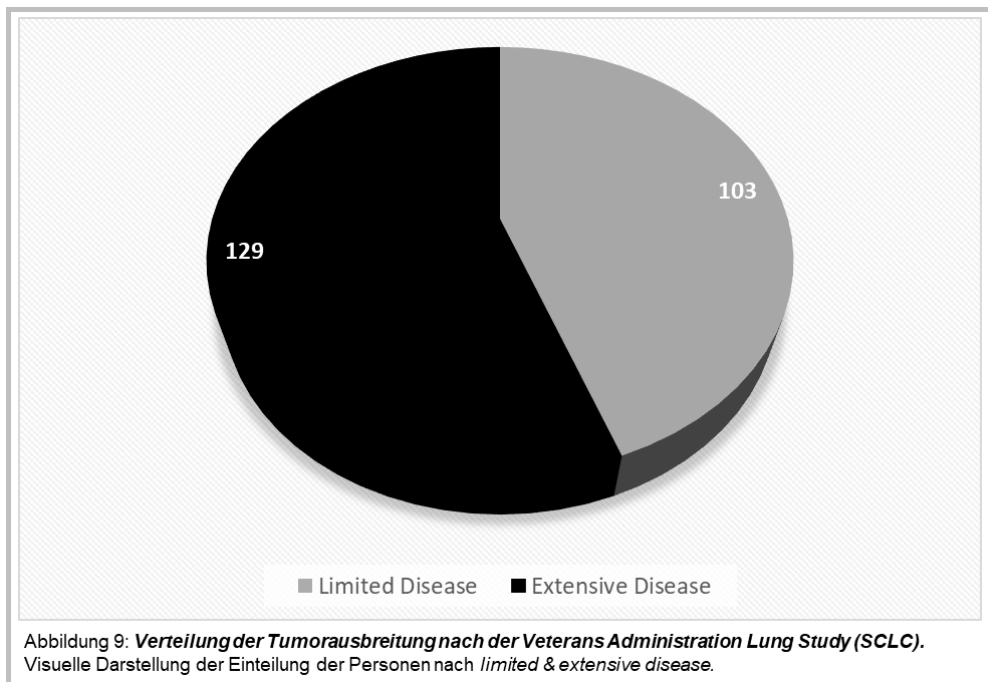


Bei Auswertung der 109 Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose eines NEC waren 28% weiblich (n= 31) und 72% männlich (n= 78) (siehe Abb. 8).

## 3.2 Distribution der Tumorentitäten und des Tumorstadiums

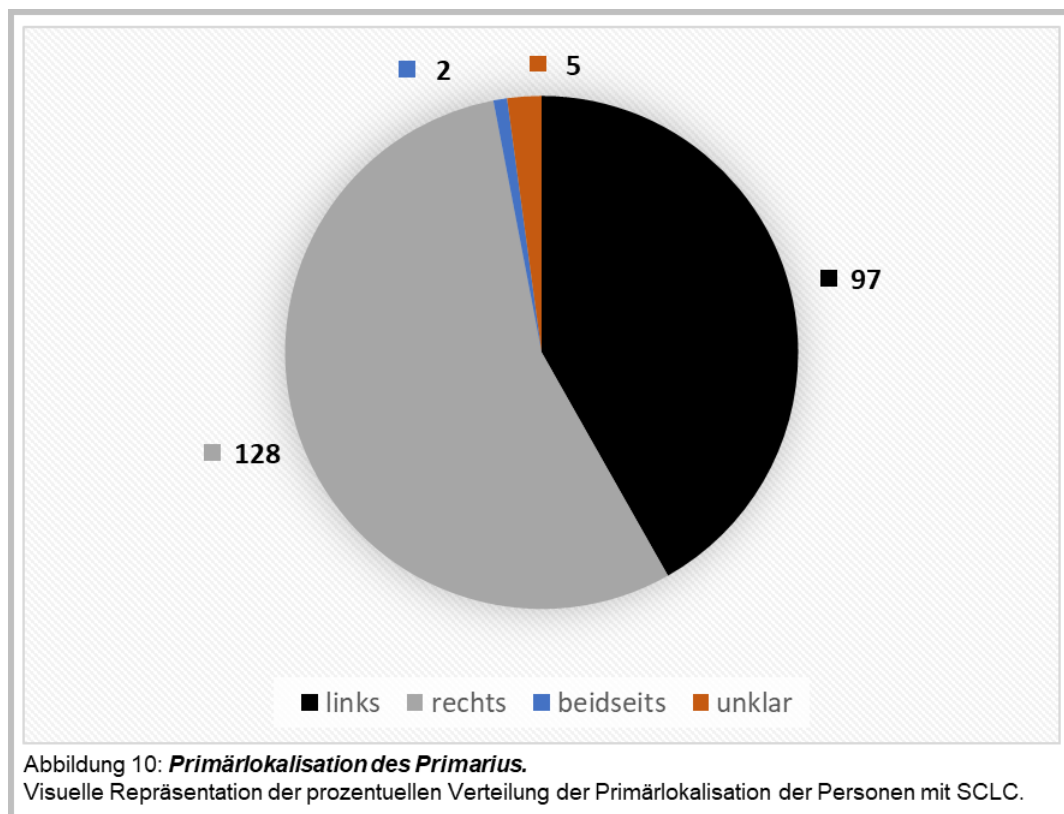
### 3.2.1 SCLC

Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose eines SCLC wurden gemäß der Klassifikation der *Veterans Administration Lung Study* in entweder *limited disease* (LD) oder *extensive disease* (ED) unterteilt.



In unserer Kohorte der Patientinnen und Patienten mit SCLC waren 44% (n= 103) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium *limited disease*, und 56% (n= 129) der Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung im Stadium *extensive disease* (siehe Abb. 9).

Bei 41,8% (n= 97) der Patientinnen und Patienten zeigte sich der Primarius des SCLC bildmorphologisch im linken Lungenflügel und bei 55,2% (n= 128) der Patientinnen und Patienten zeigte sich der Primarius im rechten Lungenflügel. Bei 1% (n= 2) der Patientinnen und Patienten wurde die Primärlokalisierung als beidseits beschrieben (siehe Abb. 10).



Bei 2% (n= 5) der Patientinnen und Patienten konnte der Primarius bildmorphologisch entweder nicht sicher bestimmt werden oder die Lage des Primarius wurde nicht adäquat dokumentiert (siehe Abb. 10).

Bei 213 von 232 Patientinnen und Patienten konnte die Tumorgroße (T) dokumentiert werden. Der Lymphknotenbefall (N) konnte bei 217 Patientinnen und Patienten und die Fernmetastasierung (M) konnte bei 232 Patientinnen und Patienten bestimmt werden. Der UICC-Status konnte bei 227 Patientinnen und Patienten eruiert werden.

Bei 110 von 232 Patientinnen und Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein großer Primarius (> 7 cm) vor.

Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (~47%) präsentierte sich bei Erstdiagnose mit fortgeschrittenem Lymphknotenbefall (N3).

129 von 232 Patientinnen und Patienten präsentierten sich bei Erstdiagnose bereits im Stadium UICC IV (siehe Tabelle 3).

SCLC		%	Anzahl
T	T1	9,48	22
	T2	17,24	40
	T3	17,67	41
	T4	47,41	110
	Tx	8,19	19
N	N0	11,64	27
	N1	9,91	23
	N2	25,00	58
	N3	46,98	109
	Nx	6,47	15
M	M0	44,40	103
	M1	55,60	129
	Mx	0	0
UICC	I	3,45	8
	II	4,31	10
	III	34,48	80
	IV	55,60	129
	x	2,16	5

Tabelle 3: **TNM-Stadium & UICC (SCLC).**

Tabellarische Darstellung der TNM- & UICC-Stadien der Patientinnen und Patienten mit SCLC.



### 3.2.2 NEC

Bei den Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose eines NEC zeigte sich anders als bei den Patientinnen und Patienten mit SCLC ein heterogeneres Verteilungsmuster hinsichtlich des Primarius.

Die häufigste (21,1%, n= 23) anatomische Lokalisation des Primarius war, im Sinne eines *carcinoma of unknown primary* (CUP), unbekannt (siehe Abb. 11).

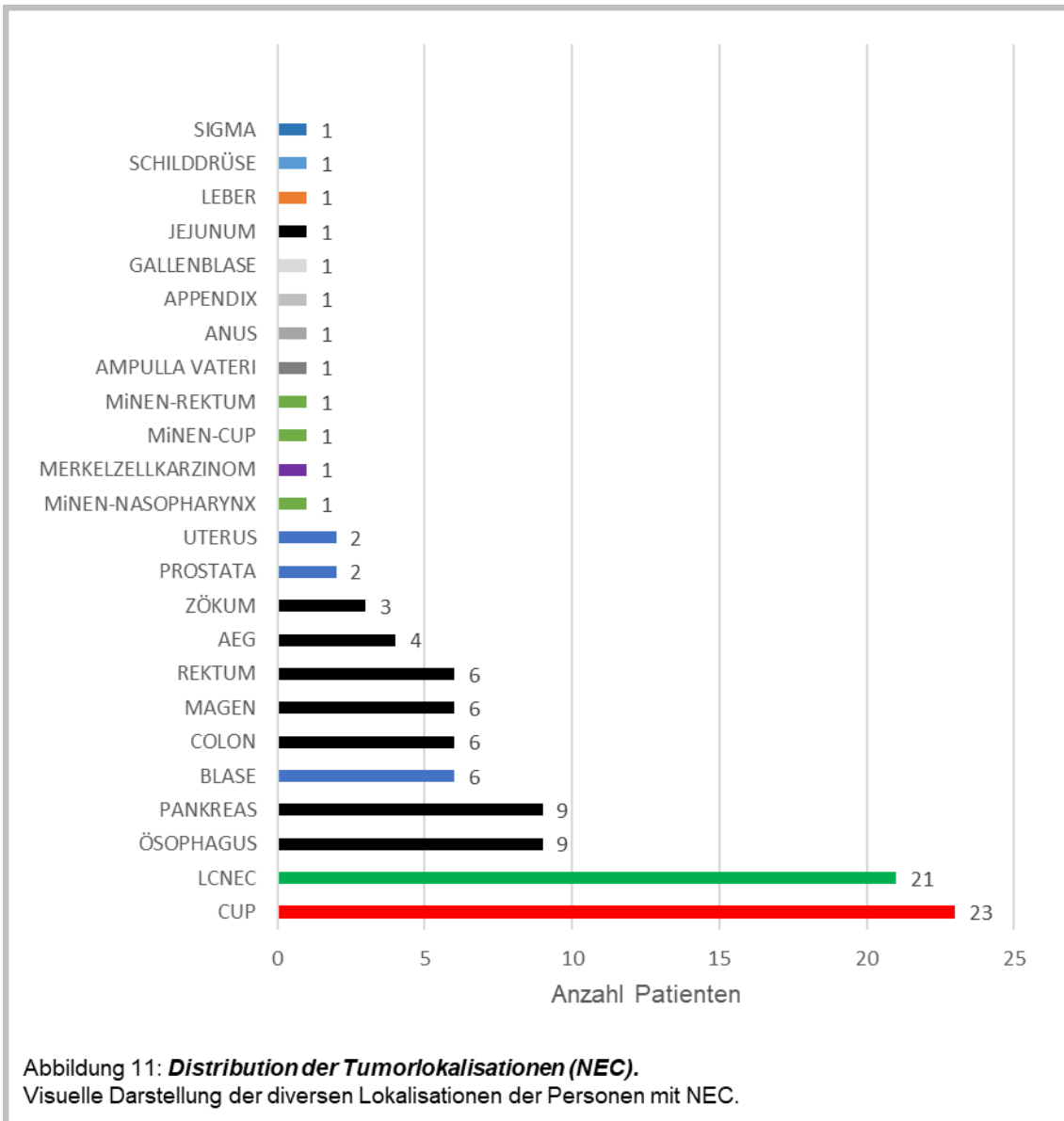
Am zweithäufigsten (19,3%, n= 21) zeigte sich in der untersuchten Kohorte der NEC ein großzelliges Karzinom der Lunge (LCNEC).

Ein NEC des Pankreas trat bei neun Patientinnen und Patienten (8,3%) auf. Ein NEC des Ösophagus trat ebenfalls bei neun Patientinnen und Patienten (8,3%) auf. Jeweils sechs Patientinnen und Patienten (5,5%) präsentieren sich mit der Diagnose eines NEC des Colons, der Blase, des Rektums und des Magens. Vier Patientinnen und Patienten (3,7%) präsentierten sich mit einem NEC am gastroösophagealen Übergang (AEG). Drei Patientinnen und Patienten (2,8%) präsentierten sich mit einem NEC des Zökums.

Ein NEC des Uterus sowie ein NEC der Prostata betrafen jeweils zwei Patientinnen und Patienten (1,8%).

Jeweils eine Patientin oder ein Patient (0,9%) wurde mit einem NEC der Ampulla Vateri, des Anus, der Appendix, der Gallenblase, des Jejunums, Schilddrüse, Sigma, oder der Leber diagnostiziert.

Ein Patient (0,9%) wurde mit einem Merkelzellkarzinom der Haut diagnostiziert, und jeweils ein Patient oder eine Patientin (0,9%) wurde mit einem MiNEN der Nasennebenhöhlen, einem MiNEN-CUP oder MiNEN des Rektums diagnostiziert (siehe Abb. 11).



72 von 109 Patientinnen und Patienten (66%) mit NEC hatten bei Diagnosestellung den bildmorphologischen Nachweis einer Fernmetastasierung. Bei 33 Patientinnen und Patienten (30%) lag bei Erstdiagnose keine Metastasierung vor. Bei vier Patientinnen und Patienten (4%) konnte kein Staging nachgewiesen werden und somit konnte der Status bezüglich einer Fernmetastasierung nicht eruiert werden.

Bei 89 Patientinnen und Patienten konnte die Tumorgröße (T) dokumentiert werden. Der Lymphknotenbefall (N) konnte bei 75 Patientinnen und Patienten, die Fernmetastasierung (M) konnte bei 105 und der UICC-Status konnte ebenfalls bei 105 Patientinnen und Patienten bestimmt werden.

23 Patientinnen und Patienten wurden mit einem CUP diagnostiziert und folglich wurden diese Personen gemäß TNM-Stadium als T0 klassifiziert. Bei 25 Patientinnen und Patienten mit NEC wurden bildmorphologisch keine Lymphknotenmetastasen aufgefunden und bei 50 Patientinnen und Patienten wurde eine lymphogene Metastasierung detektiert.

72 von 109 Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits gesichert fernmetastasiert (siehe Tabelle 4).

NEC		%	Anzahl
T	T0	21,10	23
	T1	9,17	10
	T2	8,26	9
	T3	27,53	30
	T4	15,60	17
	Tx	18,35	20
N	N0	22,94	25
	N1	28,44	31
	N2	11,01	12
	N3	6,42	7
	Nx	31,19	34
M	M0	30,28	33
	M1	66,06	72
	Mx	3,67	4
UICC	I	6,42	7
	II	4,59	5
	III	19,27	21
	IV	66,06	72
	x	3,67	4

Tabelle 4: **TNM-Stadium & UICC (NEC).**

Tabellarische Darstellung der TNM- & UICC-Stadien der Patientinnen und Patienten mit NEC.

### 3.3 Gesamtüberleben

Von 232 Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose eines SCLC konnte bei 202 Patientinnen und Patienten das Gesamtüberleben ermittelt werden. Bei 30 Patientinnen und Patienten konnte das Gesamtüberleben aufgrund einer fehlenden Nachverfolgung nicht eruiert werden. Das höchstmögliche Überleben unter allen Patientinnen und Patienten lag bei 112 Monaten und der niedrigste dokumentierte Wert lag bei einem Monat. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 14 Monaten (95%-CI: 11–16 Monate).

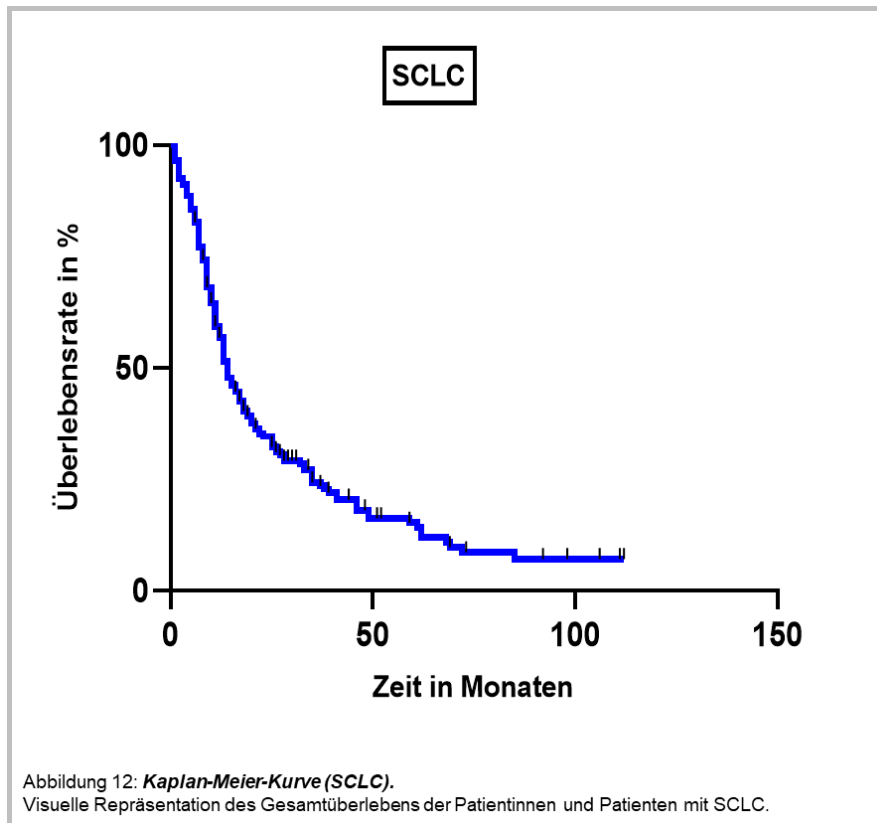
Von den Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose eines SCLC zeigte sich im Stadium *limited disease* hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Höchstwert von 112 Monaten. Der niedrigste Wert lag bei einem Monat.

Von den Patientinnen und Patienten mit der Erstdiagnose eines SCLC zeigte sich im Stadium *extensive disease* ein gemessener Höchstwert von 111 Monaten. Der niedrigste Wert lag ebenfalls bei einem Monat.

Bei insgesamt 95 von 109 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines NEC konnte das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose bestimmt werden. Bei 14 Patientinnen und Patienten war das Sterbedatum nicht dokumentiert und konnte nachträglich auch nicht erhoben werden. Das höchstmögliche Gesamtüberleben unter allen Patientinnen und Patienten lag bei 177 Monaten und der niedrigste dokumentierte Wert lag bei weniger als einem Monat (Patientin/Patient ist im gleichen Monat der Erstdiagnose verstorben). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 13 Monaten (95%-CI: 10–14 Monate).

### 3.3.1 Gesamtüberleben - SCLC

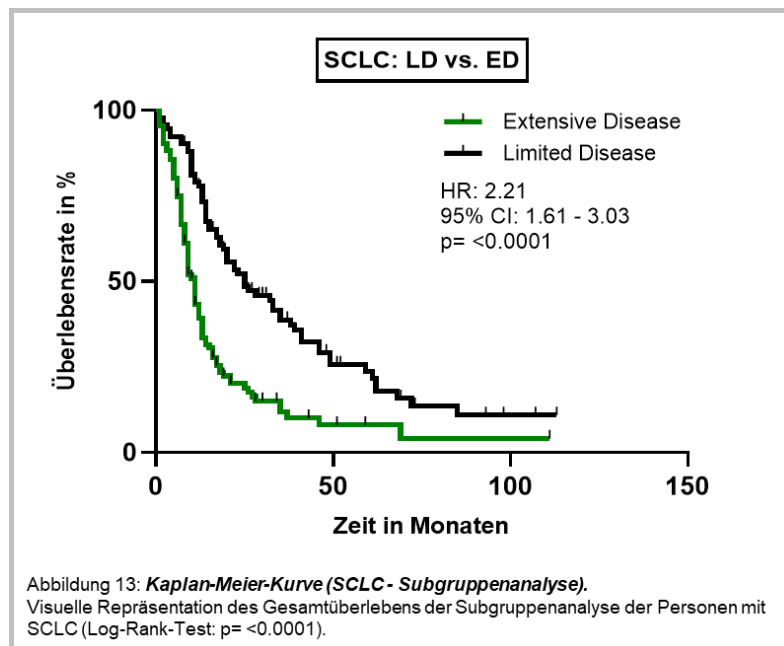
41 Patientinnen und Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt noch am Leben und 161 Patientinnen und Patienten waren bereits verstorben.



Die Zeitspanne des Gesamtüberlebens betrug bei den Patientinnen und Patienten mit SCLC zwischen einem (Minimum) und 112 (Maximum) Monaten. Der Median lag bei 14 Monaten (siehe Abb. 12).

### 3.3.2 Gesamtüberleben - SCLC Subgruppen

In der Subgruppenanalyse der Patientinnen und Patienten mit SCLC wurden die Patientinnen und Patienten in die Stadien *limited disease* und *extensive disease* unterteilt. In der Analyse beider Kurven konnte ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.0001$ ) erhoben werden (siehe Abb. 13).



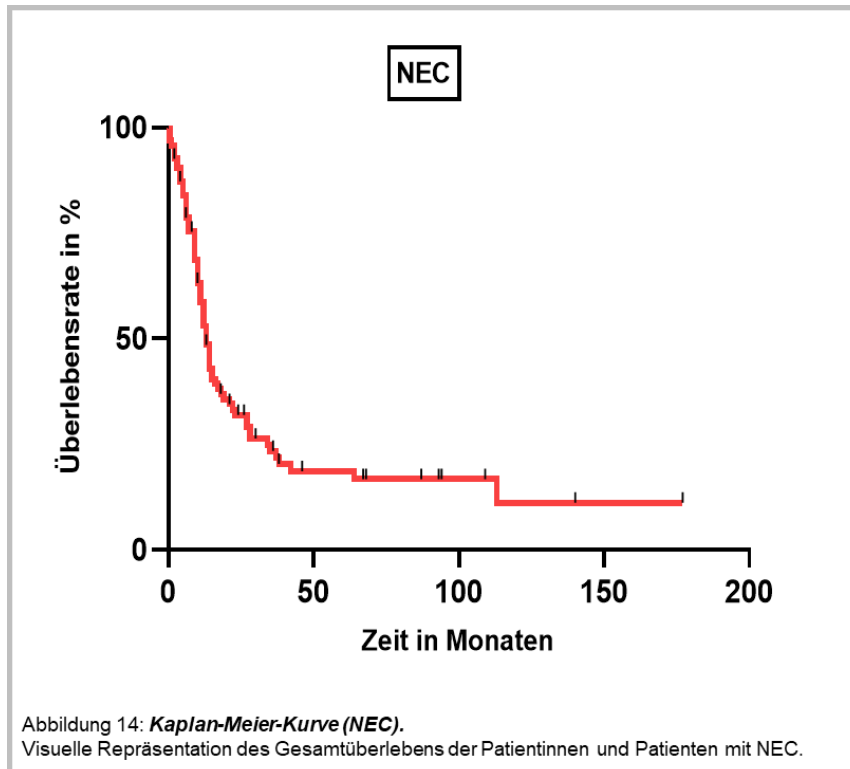
Die Zeitspanne des Gesamtüberlebens betrug bei den Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium der *limited disease* minimal einen Monat und maximal 112 Monate. Der Median lag bei 25 Monaten.

Die Zeitspanne des Gesamtüberlebens lag bei den Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium der *extensive disease* bei mindestens einem Monat und maximal 111 Monaten. Der Median lag bei 11 Monaten.

Mit einer HR von 2.21 (CI-95%: 1.61–3.03) zeigte sich, dass Patientinnen und Patienten, welche bereits im Stadium der ED bei Erstdiagnose waren, ein wesentlich höheres Risiko haben, an der Erkrankung rasch zu versterben (siehe Abb. 13).

### 3.3.3 Gesamtüberleben - NEC

Bei 14 von 109 Patientinnen und Patienten konnte das Sterbedatum nicht evaluiert werden, sodass diese nicht in die Auswertung mitaufgenommen wurden. 23 Patientinnen und Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt noch am Leben und 72 Patientinnen und Patienten waren bereits verstorben.

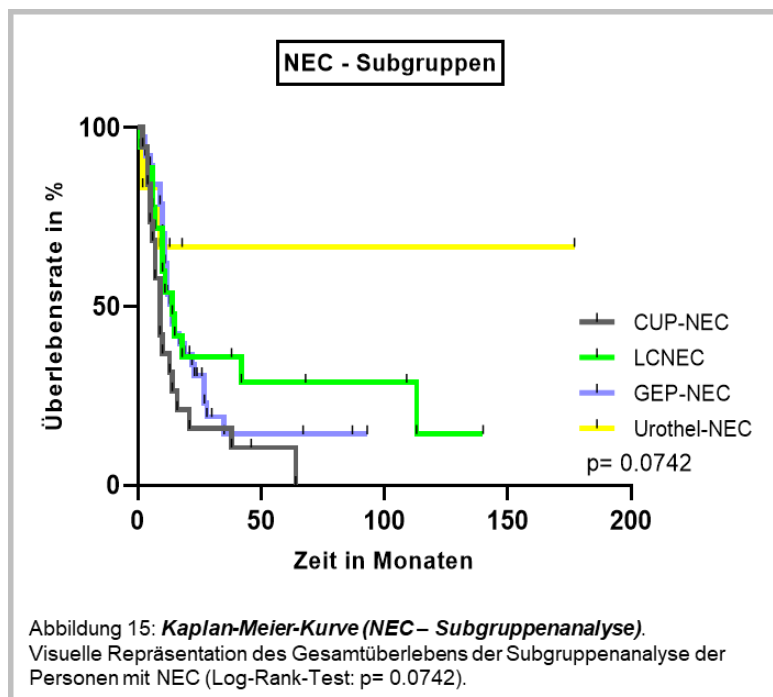


Die Zeitspanne des Gesamtüberlebens bei den Patientinnen und Patienten mit NEC lag bei zwischen weniger als einem Monat (Minimum; Patientin/Patient ist im selben Monat der Erstdiagnose verstorben) und 177 Monaten (Maximum). Der Median lag bei 13 Monaten (siehe Abb. 14).

### 3.3.4 Gesamtüberleben - NEC Subgruppen

In der Subgruppenanalyse der Patientinnen und Patienten mit NEC wurden die Patientinnen und Patienten in CUP-NEC, LCNEC, GEP-NEC und Urothel-NEC unterteilt. Von 23 Personen mit CUP-NEC war bei 21 der Todeszeitpunkt dokumentiert. Bei 2 Personen war der Todeszeitpunkt unklar und diese Personen wurden folglich aus der Analyse ausgeschlossen. In der Kohorte mit LCNEC mussten 3 von 21 Personen und in der GEP-NEC Kohorte mussten 7 von 44 Personen aufgrund einer unvollständigen Datenlage ausgeschlossen werden. Zur Gruppe der GEP-NEC wurden folgende Organe gezählt: Ösophagus, Pankreas, Colon, Magen, Rektum, Anus, AEG, Zökum, Ampulla Vateri, Jejunum und Sigma.

Auf weitere Subgruppenanalysen wurde aufgrund der geringen Anzahl an Personen verzichtet. Das mediane Gesamtüberleben beim CUP-NEC lag bei 9 Monaten, beim LCNEC bei 14 Monaten, beim GEP-NEC bei 14 Monaten und beim Urothel-NEC bei 15,5 Monaten (siehe Abb. 15).

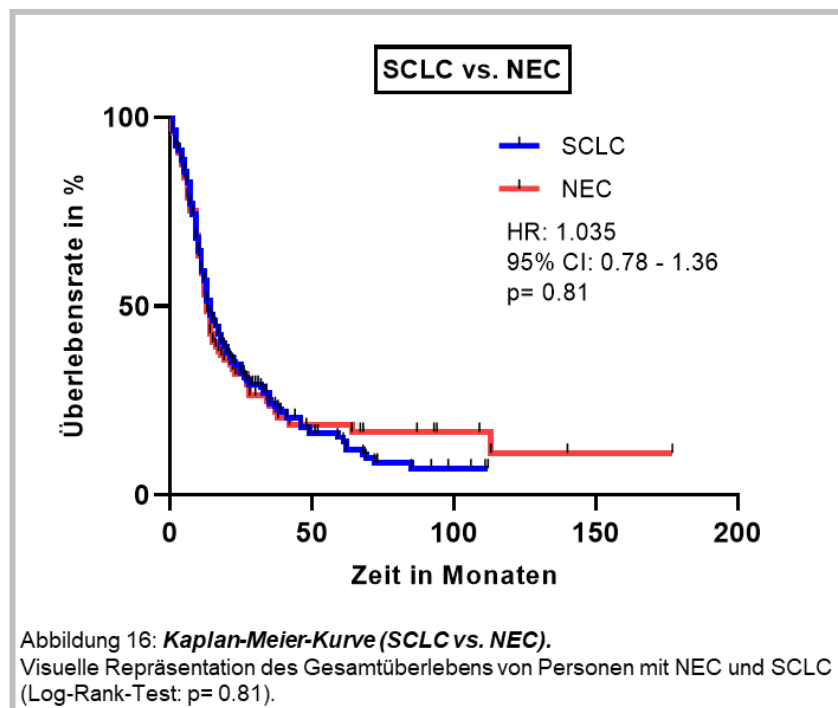


In der Analyse der verschiedenen Überlebenskurven der diversen Subgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0.0742$ ).



### 3.3.5 Gesamtüberleben - SCLC vs. NEC

Des Weiteren erfolgte eine Vergleichsanalyse der Patientinnen und Patienten mit SCLC und NEC. In der Analyse beider Überlebenskurven war kein statistisch signifikanter Unterschied erkennbar ( $p=0.81$ ). Das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit SCLC lag bei 14 Monaten und bei Patientinnen und Patienten mit NEC bei 13 Monaten.



Auch die Berechnung der Hazard Ratio (HR= 1.035; CI-95%: 0.78–1.36) ließ ein ähnliches Gefahrenrisiko beider Kohorten erkennen (siehe Abb. 16). Somit haben die Patientinnen und Patienten in beiden Kohorten (SCLC und NEC) eine vergleichbare Überlebenszeit ab Zeitpunkt der Erstdiagnose.

### **3.4 Histopathologie**

Die Diagnosestellung der malignen Grunderkrankung der Patientinnen und Patienten erfolgte in allen Fällen, basierend auf einer histopathologischen Analyse. In der histopathologischen Analyse erfolgte neben den makroskopischen sowie mikroskopischen Gewebebeschreibungen zudem die immunhistochemische Analyse der Gewebeproben. Hierbei wurden die Gewebeproben auf neuroendokrine Marker, organspezifische Marker, PD-L1 Oberflächenproteine, sowie den Proliferationsmarker Ki-67 untersucht.

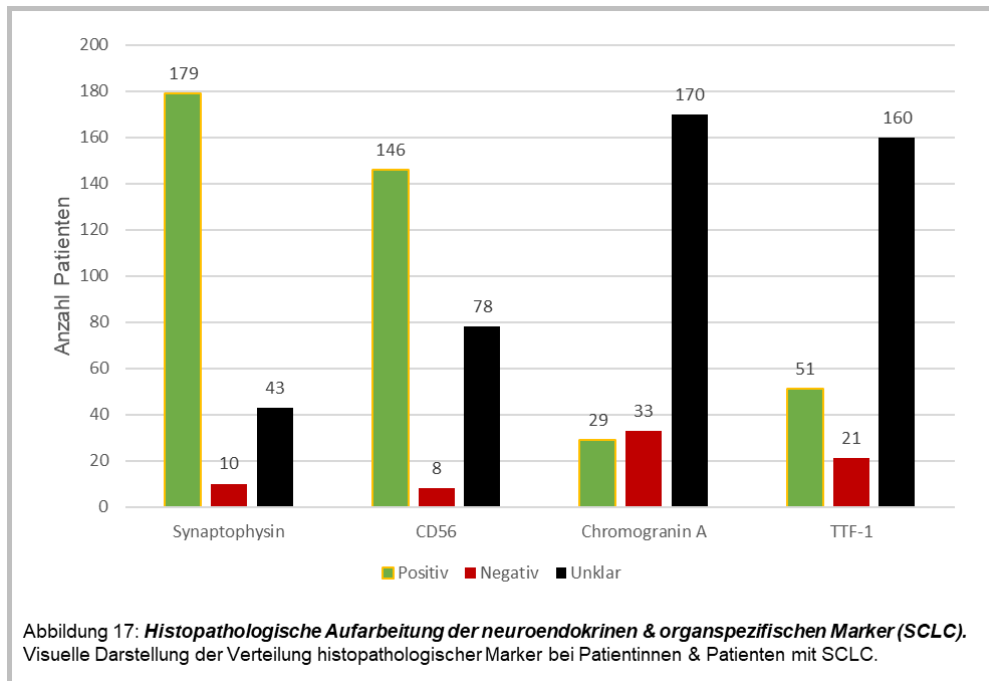
#### **3.4.1 Neuroendokrine Marker**

Bei 179 von 232 Patientinnen und Patienten mit SCLC konnte in der histopathologischen Analyse eine positive Färbung von Synaptophysin nachgewiesen werden. Bei 10 Patientinnen und Patienten war die Färbung negativ und bei 43 lag keine Dokumentation über die Färbung mit Synaptophysin vor (siehe Abb. 17).

CD56 konnte bei 146 von 232 Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden. Bei acht Patientinnen und Patienten war die Färbung auf CD56 negativ, und bei 78 Patientinnen und Patienten lag keine Dokumentation hinsichtlich CD56 vor (siehe Abb. 17).

Bei 29 von 232 Patientinnen und Patienten wurde Chromogranin A nachgewiesen. Bei 33 Patientinnen und Patienten war die Färbung negativ. Bei 170 Patientinnen und Patienten wurde die Färbung auf Chromogranin A entweder nicht durchgeführt oder nicht dokumentiert (siehe Abb. 17).

Bei 51 von 232 Patientinnen und Patienten mit SCLC konnte der organspezifische Marker TTF-1 auf den Tumorzellen nachgewiesen werden. Bei 21 war die Färbung auf TTF-1 negativ. Bei 160 Patientinnen und Patienten war der Status von TTF-1 auf den Tumorzellen unklar (siehe Abb. 17).

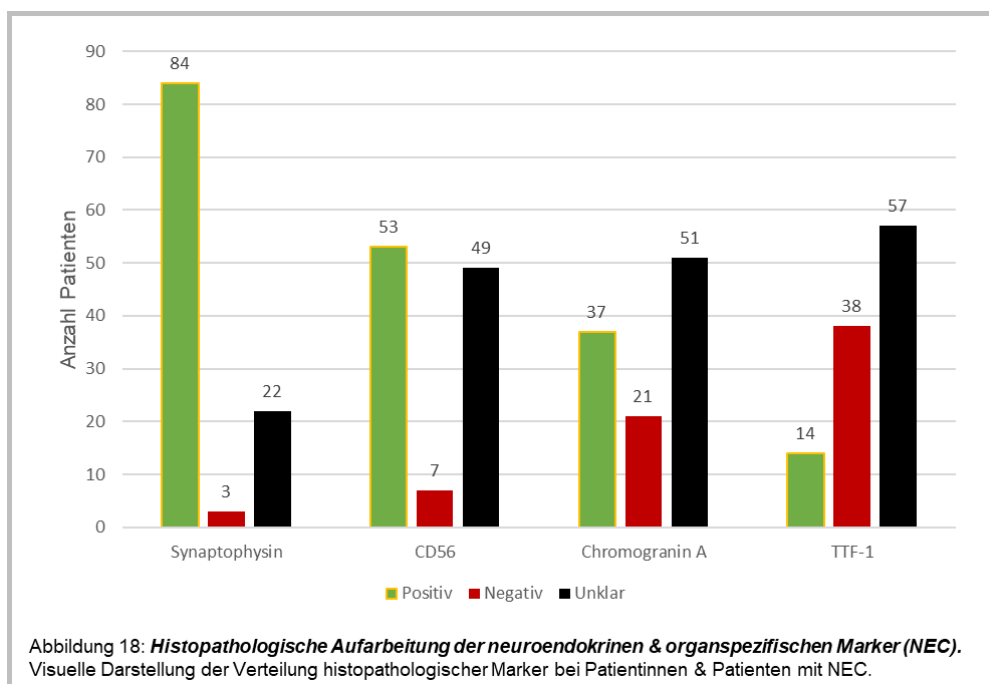


Bei 84 von 109 Patientinnen und Patienten mit NEC konnte in der histopathologischen Analyse eine positive Färbung von Synaptophysin nachgewiesen werden. Bei drei Patientinnen und Patienten war die Färbung negativ und bei 22 lag keine Dokumentation über eine Färbung von Synaptophysin vor (siehe Abb. 18).

CD56 konnte bei 53 von 109 Patientinnen und Patienten mit NEC nachgewiesen werden. Bei sieben Patientinnen und Patienten war die Färbung von CD56 negativ, und bei 49 Patientinnen und Patienten lag keine Dokumentation über eine Färbung von CD56 vor (siehe Abb. 18).

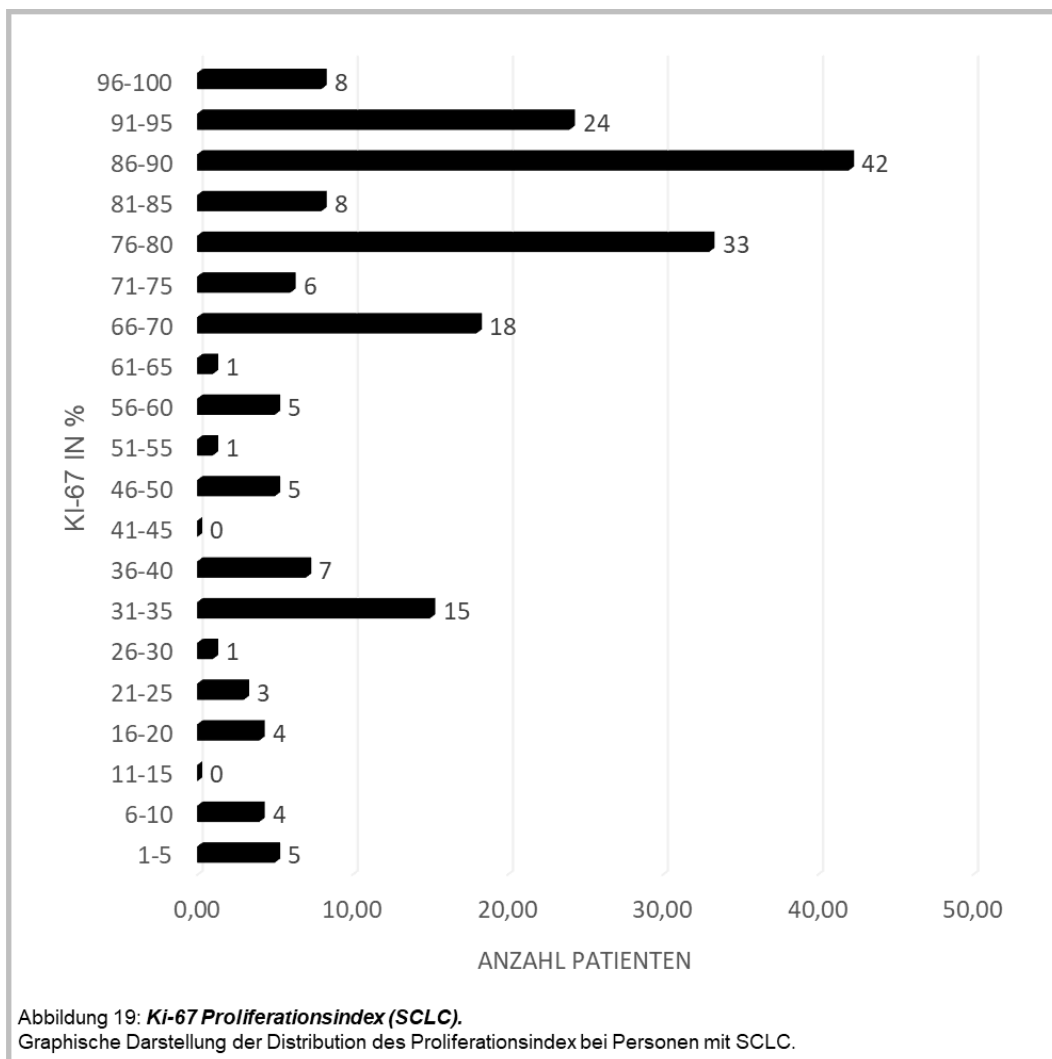
Bei 37 von 109 Patientinnen und Patienten wurde Chromogranin A immunhistochemisch nachgewiesen. Bei 21 Patientinnen und Patienten war die Färbung auf Chromogranin A negativ. Bei 51 Patientinnen und Patienten wurde die Färbung auf Chromogranin A entweder nicht durchgeführt oder nicht dokumentiert (siehe Abb. 18).

Bei 14 von 109 Patientinnen und Patienten konnte der organspezifische Marker TTF-1 auf den Tumorzellen bestimmt werden. Bei 38 war die Färbung von TTF-1 negativ. Bei 57 Patientinnen und Patienten war der Status von TTF-1 auf den Tumorzellen unklar (siehe Abb. 18).



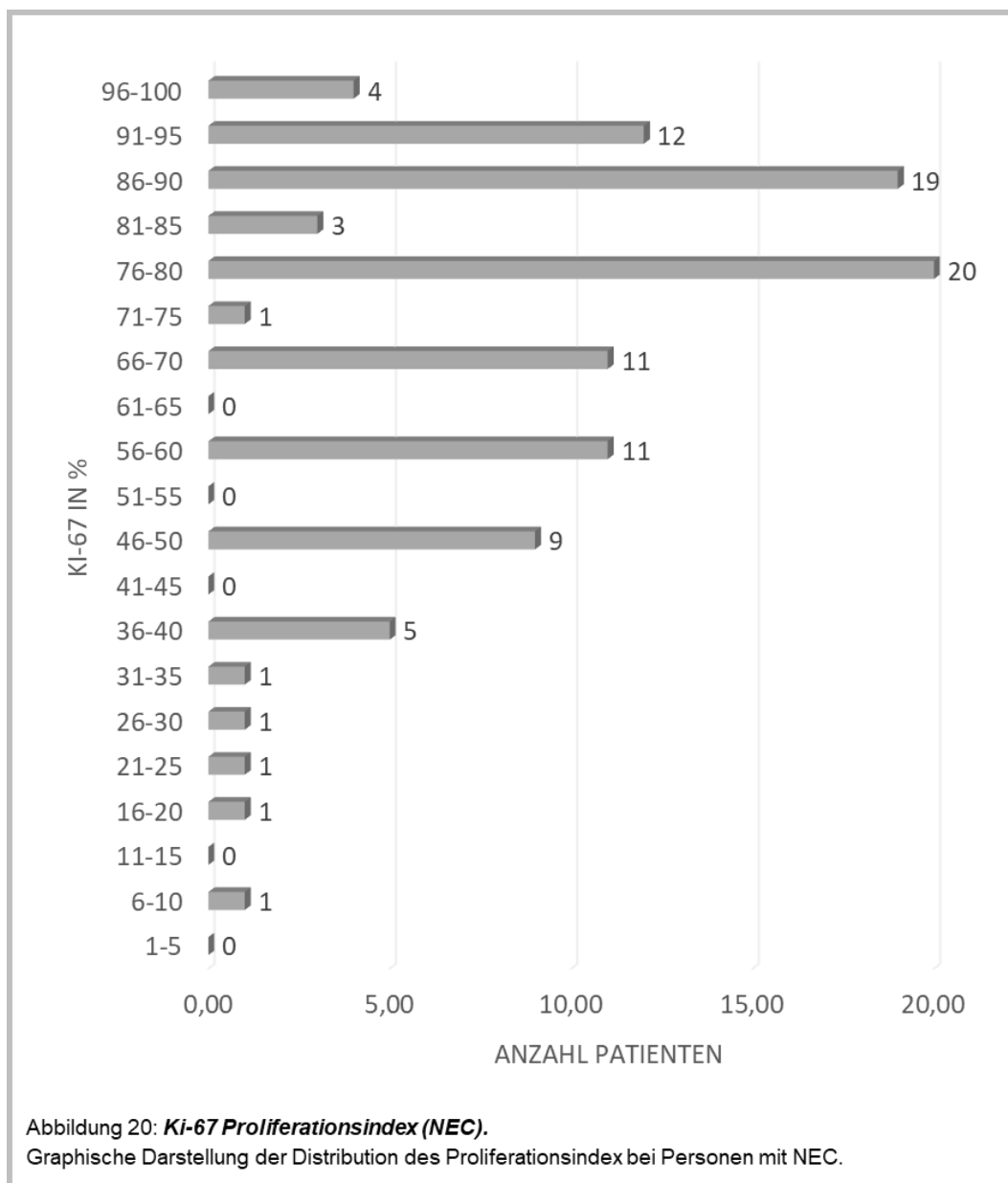
### 3.4.2 Proliferationsmarker Ki-67

Bei 190 Patientinnen und Patienten mit SCLC, sowie bei 100 Patientinnen und Patienten mit NEC wurde der Ki-67-Score dokumentiert. Bei Patientinnen und Patienten mit SCLC war ein Ki-67 von 5% der kleinste gemessene und ein Ki-67 von 100% der größte gemessene Wert. Der mediane Ki-67 bei Personen mit SCLC lag bei 80% (95%-CI: 80-85) (siehe Abb. 19).



Das Tumormaterial von 16 Patientinnen und Patienten wies einen Ki-67 von unter 30% auf. Bei diesen Werten handelte es sich um Nachbestimmungen aus der Pathologie. Eine nähere Beschreibung erfolgte nicht.

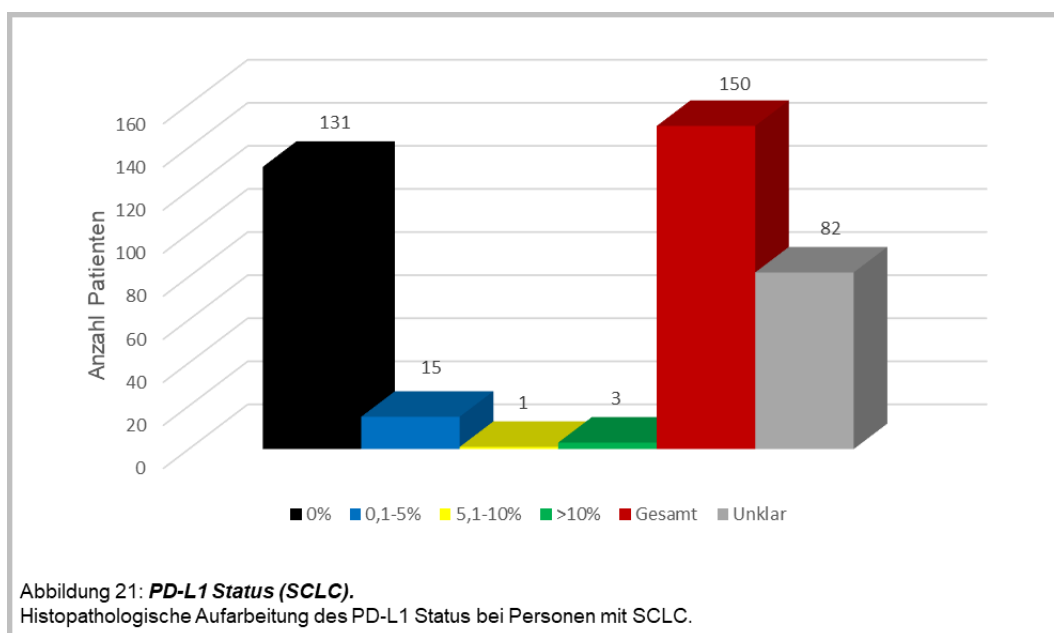
Beim NEC war ein Ki-67 von 10% der kleinste gemessene und ein Ki-67 von 100% der größte gemessene Wert. Der Median des Ki-67 lag bei Personen mit NEC ebenfalls bei 80% (95%-CI: 70-80). Insgesamt konnte der Ki-67 bei 100 von 109 Patientinnen und Patienten bestimmt werden (siehe Abb. 20).



Das Tumormaterial von einem Patienten wies einen Ki-67 von unter 20% auf. Hierbei handelte es sich um ein LCNEC. Eine nähere Beschreibung zu dem niedrigen Ki-67 konnte nicht erhoben werden.

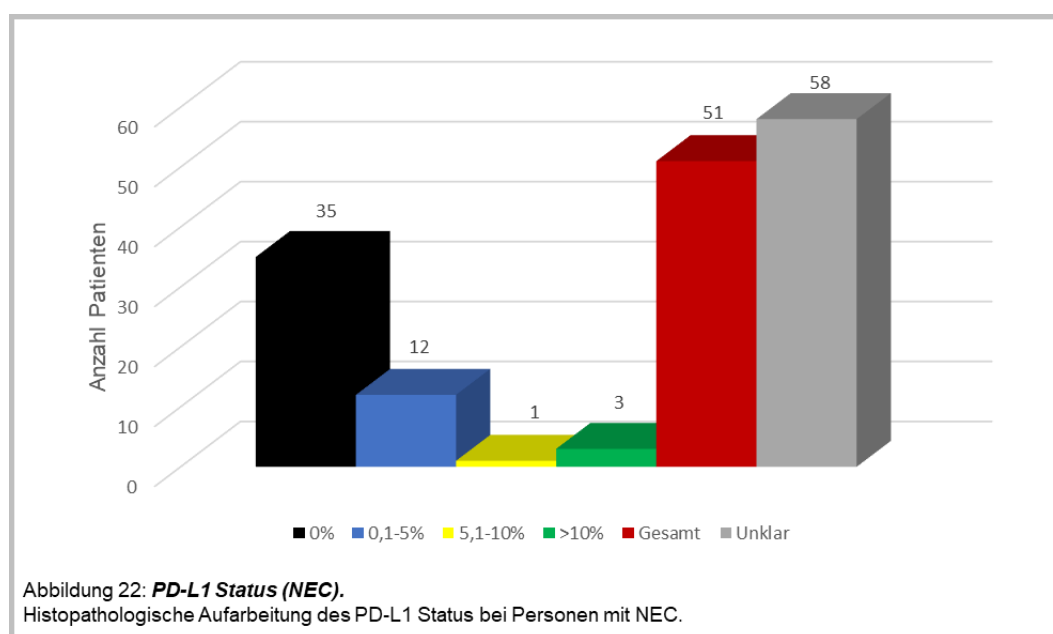
### 3.4.3 PD-L1-Expression

Von 150 Patientinnen und Patienten mit SCLC konnte die PD-L1-Expression des Tumorgewebes eruiert werden. Bei 82 Patientinnen und Patienten wurde die PD-L1-Expression des Tumormaterials entweder nicht erhoben oder konnte nicht erfasst werden. Bei 131 Personen lag PD-L1 bei 0%, bei 15 Personen lag PD-L1 bei 0,1 - 5%, bei einer Person lag PD-L1 bei 5,1 - 10%. Bei drei Personen lag PD-L1 bei > 10% (siehe Abb. 21).



Bei einer hohen Anzahl an Patientinnen und Patienten, insbesondere aus den ersten Jahren der Erfassung dieser Kohorte, war die Tumorprobe nicht mehr verfügbar und somit konnten die Proben auch von den Pathologinnen und Pathologen des Universitätsklinikums Tübingen nicht mehr histopathologisch aufgearbeitet werden.

Bei 51 von insgesamt 109 Patientinnen und Patienten mit NEC wurde die PD-L1-Expression anhand des untersuchten Tumorgewebes erfasst. Bei 58 Patientinnen und Patienten wurde die PD-L1-Expression des Tumormaterials entweder nicht erhoben oder konnte nicht erfasst werden. Bei 35 Personen lag PD-L1 bei 0%, bei 12 Personen lag PD-L1 bei 0,1 - 5%, bei einer Person lag PD-L1 bei 5,1 - 10%, und bei drei Personen lag PD-L1 bei > 10% (siehe Abb. 22).



Bei einer hohen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit NEC, insbesondere aus den ersten Jahren der Erfassung dieser Kohorte, waren die Tumorproben nicht mehr verfügbar und somit konnten die Proben nicht mehr histopathologisch aufgearbeitet werden.



### 3.5 Nebendiagnosen

Wir untersuchten alle Patientinnen und Patienten auf Nebendiagnosen bei Erstdiagnose. Da bei einigen Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose nicht alle Unterlagen hinsichtlich Vordiagnosen vorlagen bzw. nicht vollständig waren, entschlossen wir uns, den Zeitraum der zu erfassenden Nebendiagnosen auf bis zu drei Monate nach Erstdiagnose zu erweitern.

In der retrospektiven Auswertung der Nebendiagnosen der Patientinnen und Patienten mit SCLC konnte bei Erstdiagnose oder innerhalb der ersten drei Monate nach Erstdiagnose bei 47 von 232 Patientinnen und Patienten eine COPD nachgewiesen werden. 105 Patientinnen und Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, 26 Patientinnen und Patienten hatten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), 24 Patientinnen und Patienten hatten ein Vorhofflimmern (VHF), 31 Patientinnen und Patienten hatten eine koronare Herzkrankheit (KHK) und 10 Patientinnen und Patienten erlitten mindestens einmal in ihrem Leben einen Apoplex oder einen ischämischen Insult. 15 Patientinnen und Patienten wurden mit einem chronischen Nierenversagen (CNV) diagnostiziert. 51 Patientinnen und Patienten durchlebten bereits eine weitere Tumorerkrankung, wie beispielsweise ein Mammakarzinom oder eine hämatologische Neoplasie. 10 Patientinnen und Patienten litten unter einer rheumatologischen Erkrankung. Zu den rheumatologischen Erkrankungen (RE) zählten fünf Diagnosen einer rheumatoiden Arthritis, 3 Diagnosen einer Polymyalgia rheumatica, eine Diagnose einer chronischen Polyarthritis, und eine Fibromyalgie. Drei Patientinnen und Patienten wurden mit einer dermatologischen Erkrankung (DE) diagnostiziert, wobei bei allen drei Personen eine Psoriasis dokumentiert war. 28 Patientinnen und Patienten hatten eine endokrinologische Erkrankung (EE) (23 Personen mit Hypothyreose und fünf Personen mit Hyperthyreose) (siehe Tabelle 5).

37 Patientinnen und Patienten hatten Diabetes mellitus (DM) Typ 2. Ein Typ-1-DM war bei keinem der Patientinnen und Patienten dokumentiert. 27 Patientinnen und Patienten entwickelten, unabhängig vom Zeitpunkt, im Verlauf der malignen Grunderkrankung ein paraneoplastisches Syndrom.

In der retrospektiven Auswertung der Nebendiagnosen der Patientinnen und Patienten mit NEC konnte bei 10 von 109 Patientinnen und Patienten eine COPD nachgewiesen werden. 33 Patientinnen und Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, drei Patientinnen und Patienten hatten eine pAVK, vier Patientinnen und Patienten hatten ein Vorhofflimmern, sechs Patientinnen und Patienten hatten eine KHK, zwei Patientinnen und Patienten erlitten in der Vergangenheit einen Apoplex und drei Patientinnen und Patienten wurden mit einem chronischen Nierenversagen diagnostiziert. 25 Patientinnen und Patienten haben bereits in der Vergangenheit mindestens eine weitere Tumorerkrankung durchlebt. Drei Patientinnen und Patienten hatten eine rheumatologische Erkrankung (eine Polyarthrit, eine Psoriasisarthritis und eine rheumatoide Arthritis). Drei Patientinnen und Patienten wiesen eine dermatologische Erkrankung auf, wovon bei allen Personen eine Psoriasis dokumentiert war. Sieben Patientinnen und Patienten hatten eine endokrinologische Erkrankung (fünf Personen mit Hypothyreose und zwei Personen mit Hyperthyreose) (siehe Tabelle 5).

14 Patientinnen und Patienten hatten einen Diabetes mellitus Typ 2. Ein Typ-1-DM war bei keinem der 111 Patientinnen und Patienten dokumentiert. Ein Patient entwickelte im Verlauf der malignen Grunderkrankung zeitunabhängig ein paraneoplastisches Syndrom.

	SCLC			NEC		
	Ja	Nein	%	Ja	Nein	%
COPD	47	185	20,26	10	99	9,17
aHT	105	127	45,26	33	76	30,28
pAVK	26	206	11,21	3	106	2,75
VHF	24	208	10,34	4	105	3,67
KHK	31	201	13,36	6	103	5,5
Apoplex	10	222	4,31	2	107	1,83
CNV	15	217	6,47	3	106	2,75
Malignom	51	181	21,98	25	84	22,94
RE	10	222	4,31	3	106	2,75
EE	28	204	12,07	7	102	6,42
DE	3	229	1,29	3	106	2,75
DM Typ 2	37	195	15,95	14	95	12,84
Paraneoplasie	27	205	11,64	1	108	0,92

Tabelle 5: **Nebendiagnosen bei Erstdiagnose (SCLC & NEC).**

Tabellarische Darstellung der Nebendiagnosen bei Patientinnen und Patienten mit SCLC und NEC. Kürzel: COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung), aHT (arterielle Hypertonie), pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit), VHF (Vorhofflimmern), KHK (koronare Herzkrankheit), Apoplex (Schlaganfall oder transitorische Ischämische Attacke), CNV (chronisches Nierenversagen), Malignom (in der medizinischen Vorgeschichte), RE (rheumatologische Erkrankung), EE (endokrinologische Erkrankung), DE (dermatologische Erkrankung), DM (Diabetes Mellitus), Paraneoplasie (Entwicklung einer paraneoplastischen Erkrankung im Verlauf der malignen Grunderkrankung).

Insgesamt zeigte sich, dass die Anzahl der dokumentierten Nebendiagnosen bei den Patientinnen und Patienten mit SCLC im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten mit NEC deutlich häufiger war. Insbesondere die kardiovaskulären Nebendiagnosen wurden bei Patientinnen und Patienten mit SCLC deutlich häufiger dokumentiert.

### 3.5.1 Zweitmalignom bei Erstdiagnose

Von 232 Patientinnen und Patienten mit SCLC konnten 51 (21,98%) Personen mit einer malignen Tumorerkrankung in der Vorgeschichte identifiziert werden. Davon hatten neun Personen zwei verschiedene und ein Patient drei verschiedene Entitäten in der Vorgeschichte. Insgesamt wurden 62 Entitäten dokumentiert.

Die Tumorentitäten, welche bei den Patientinnen und Patienten vordokumentiert waren, umfassten das Mammakarzinom (n= 8), das Urothelkarzinom (n= 8), das Lungenkarzinom (n= 7), das Basalzellkarzinom (n= 6) und hämatologische Neoplasien inklusive der chronisch lymphatischen Leukämie, der monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz, dem myeloproliferativen Syndrom, dem Morbus Waldenström, dem Non-Hodgkin-Lymphom und dem multiplen Myelom (n= 6). Weitere dokumentierten Entitäten umfassten das Prostatakarzinom (n= 6), das Larynxkarzinom (n= 5), das Oropharynxkarzinom (n= 3), das Hypopharynxkarzinom (n= 2), das Zervixkarzinom (n= 2), das Analkarzinom (n= 1), das Kolonkarzinom (n= 1), das Melanom (n= 1), das Magenkarzinom (n= 1), das MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*)-Lymphom (n= 1), das Nierenzellkarzinom (n= 1), das Nasopharynxkarzinom (n= 1), das Pankreaskarzinom (n= 1) und das Schilddrüsenkarzinom (n= 1) (siehe Abb. 23).

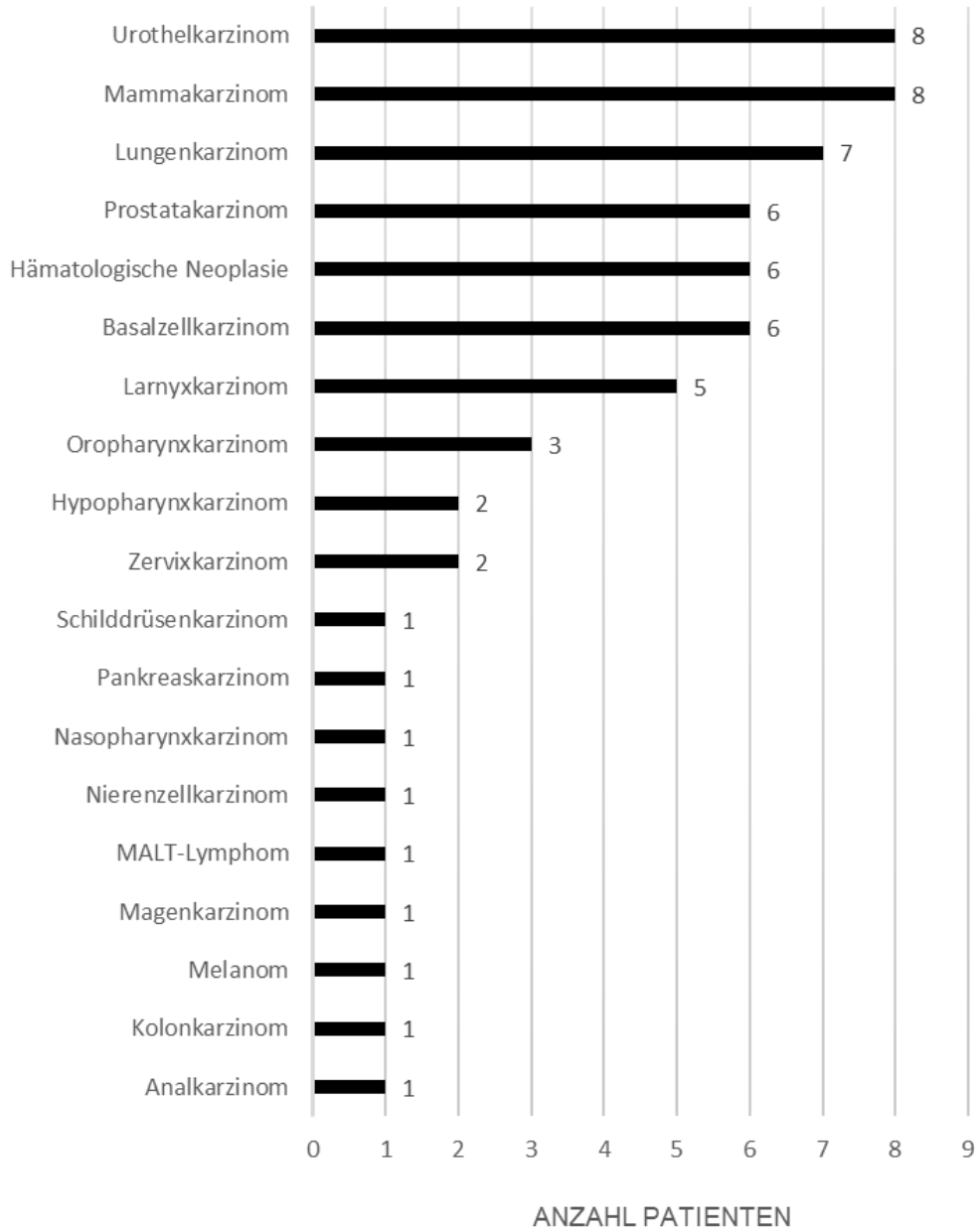
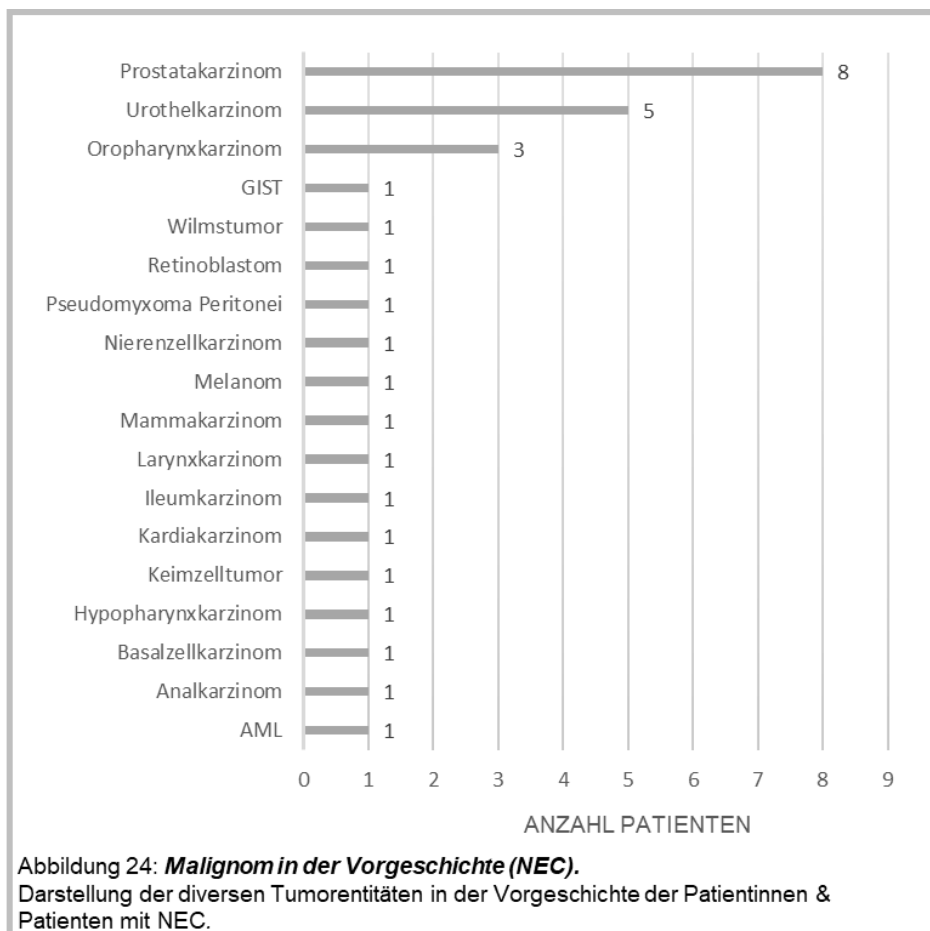


Abbildung 23: ***Malignom in der Vorgeschichte (SCLC).***  
 Darstellung der diversen Tumorentitäten in der Vorgeschichte der Patientinnen & Patienten mit SCLC.

Von 109 Patientinnen und Patienten mit NEC konnten 25 Patienten (22,94%) mit einer malignen Tumorerkrankung in der Vorgeschichte identifiziert werden. Davon hatten sechs Patienten zwei verschiedene Entitäten in der Vorgeschichte.

Insgesamt wurden 31 Entitäten dokumentiert. Unter den diversen Tumorentitäten zeigten sich Personen mit einem Prostatakarzinom (n= 8), einem Urothelkarzinom (n= 5), einem Oropharynxkarzinom (n= 3), einer akute myeloischen Leukämie (n= 1), einem Analkarzinom (n= 1), einem Basalzellkarzinom (n= 1), einem Hypopharynxkarzinom (n= 1), einem Keimzelltumor (n= 1), einem Kardiakarzinom (n= 1), einem Ileumkarzinom (n= 1), einem Larynxkarzinom (n= 1), einem Mammakarzinom (n= 1), einem Melanom (n= 1), einem Nierenzellkarzinom (n= 1), einem Pseudomyxoma Peritonei (n= 1), einem Retinoblastom (n= 1), einem Wilmstumor (n= 1) und einem GIST (Gastrointestinalen Stromatumor) (n= 1) (siehe Abb. 24).



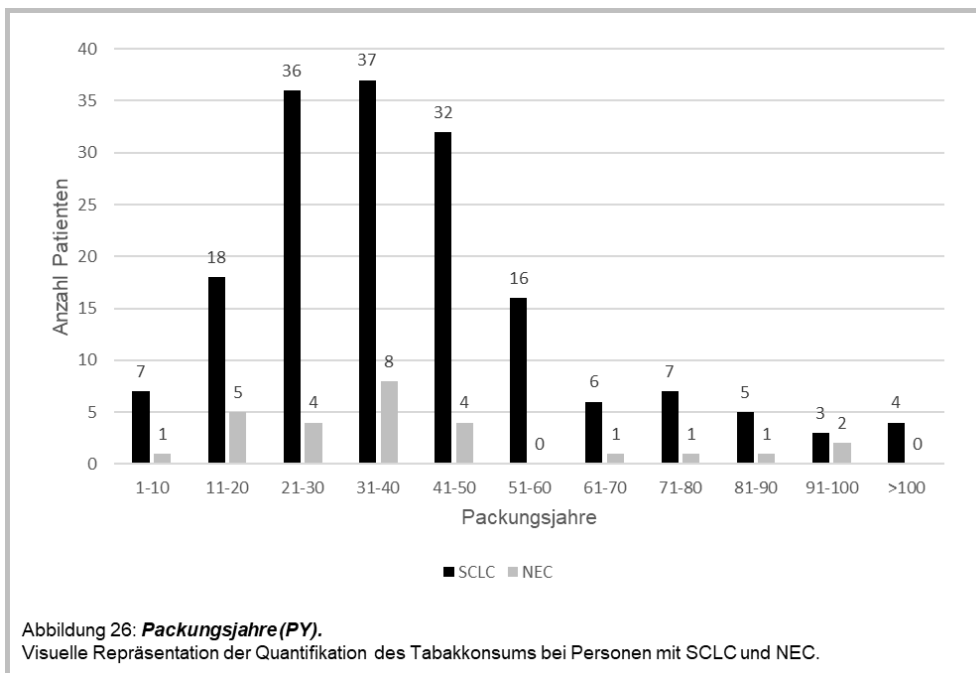
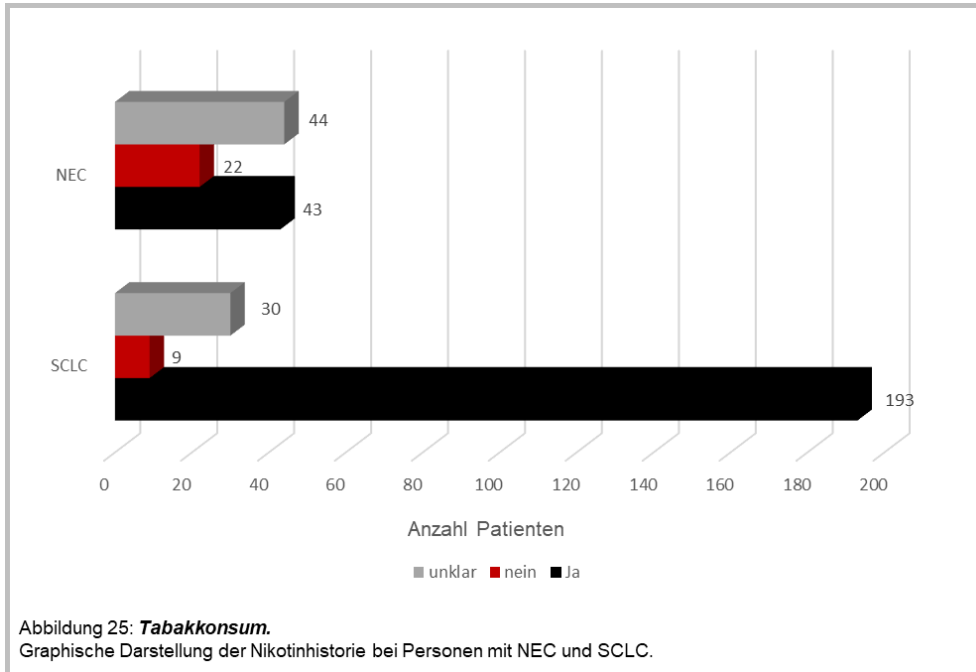
### 3.5.2 Nikotinkonsum

83,2% der Patientinnen und Patienten (n= 193) mit SCLC hatten eine positive Nikotinanamnese. Bei 3,9% (n= 9) wurde ein Tabakkonsum verneint. Bei 12,9% (n= 30) wurde keine Raucheranamnese erhoben (siehe Abb. 25).

Bei 39,45% (n= 43) der Patientinnen und Patienten mit NEC konnte eine positive Nikotinanamnese erhoben werden. Bei 20,18% (n= 22) wurde ein Tabakkonsum verneint. Bei 40,37% (n= 44) wurde keine Raucheranamnese erhoben (siehe Abb. 25).

Bei den Patientinnen und Patienten mit SCLC und dokumentierter Raucheranamnese konnte diese anhand der Packungsjahre (PY) quantifiziert werden. Bei Patientinnen und Patienten mit SCLC zeigte sich so ein Median von 40 PY (95%-CI: 40-44 PY). Der am höchsten gemessene Wert lag bei 180 PY und der kleinste Wert lag bei 5 PY. Die Anzahl der PY konnte bei 171 Personen erhoben werden (siehe Abb. 26).

Bei den Patientinnen und Patienten mit NEC und dokumentierter Raucheranamnese konnte diese ebenfalls anhand der Packungsjahre quantifiziert werden. Bei Patientinnen und Patienten mit NEC zeigte sich so ein Median von 40 PY (95%-CI: 30–50 PY). Der hier am höchsten gemessene Wert lag bei 100 PY und der kleinste Wert lag bei 10 PY. Die Anzahl der PY konnte bei 27 Personen erhoben werden (siehe Abb. 26).

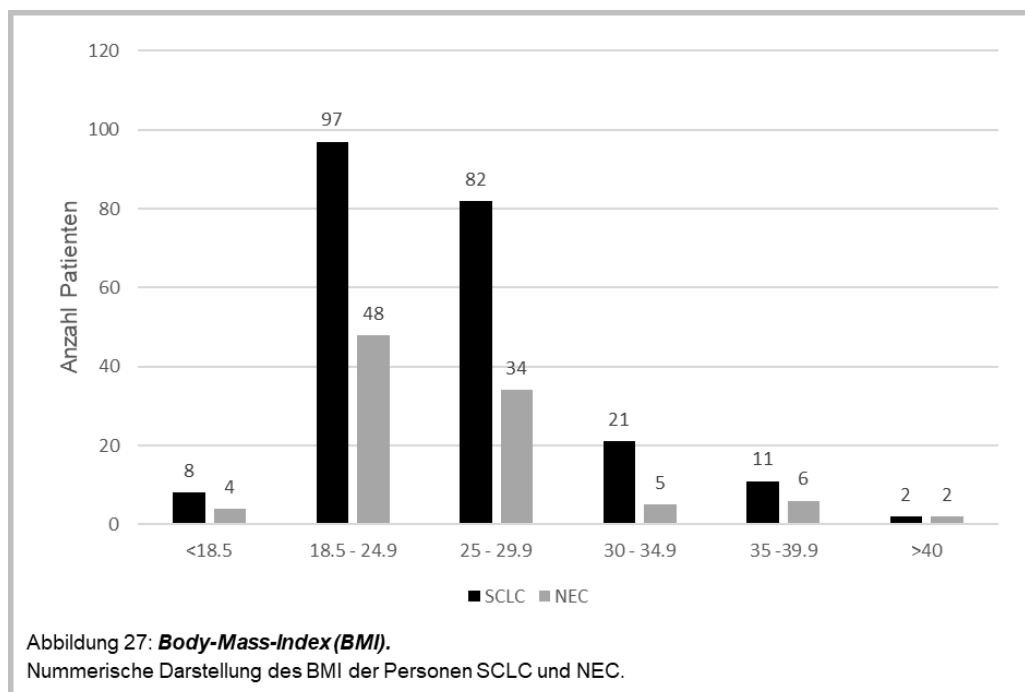




### 3.5.3 BMI

Bei den Patientinnen und Patienten mit SCLC wurde außerdem der *Body-Mass-Index* (BMI) im Verlauf der Erkrankung ermittelt. Der BMI war bei 221 Personen dokumentiert (siehe Abb. 27). Bei Patientinnen und Patienten mit SCLC lag der BMI-Median bei 25,39 kg/m<sup>2</sup> (95%-CI: 24,75–26,15). Der höchste gemessene Wert lag bei 41,41 kg/m<sup>2</sup> und der kleinste Wert lag bei 15,22 kg/m<sup>2</sup>.

Bei den Patientinnen und Patienten mit NEC wurde der BMI ebenfalls im Lauf der Erkrankung ermittelt. Der BMI wurde bei 99 Personen dokumentiert (siehe Abb. 27). Bei Patientinnen und Patienten mit NEC lag der BMI-Median bei 24,69 kg/m<sup>2</sup> (95%-CI: 23,86–25,95). Der höchste gemessene Wert lag bei 53,43 kg/m<sup>2</sup> und der kleinste Wert lag bei 14,53 kg/m<sup>2</sup>.

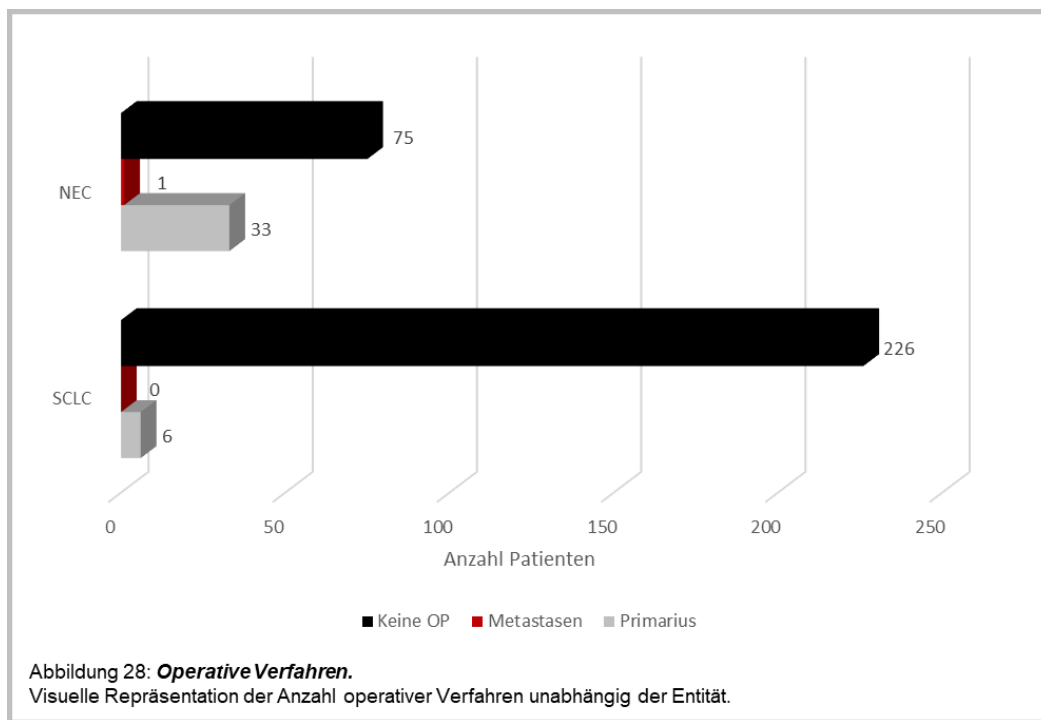


Es wurde immer der frühestmöglich dokumentierte Wert verwendet. Falls dieser Wert nicht bei Diagnosestellung, beziehungsweise vor erster Gabe einer zytotoxischen Systemtherapie erhoben wurde, so wurde der chronologisch erste dokumentierte Wert erhoben.

### 3.6 Behandlungsparameter

#### 3.6.1 Operative Verfahren

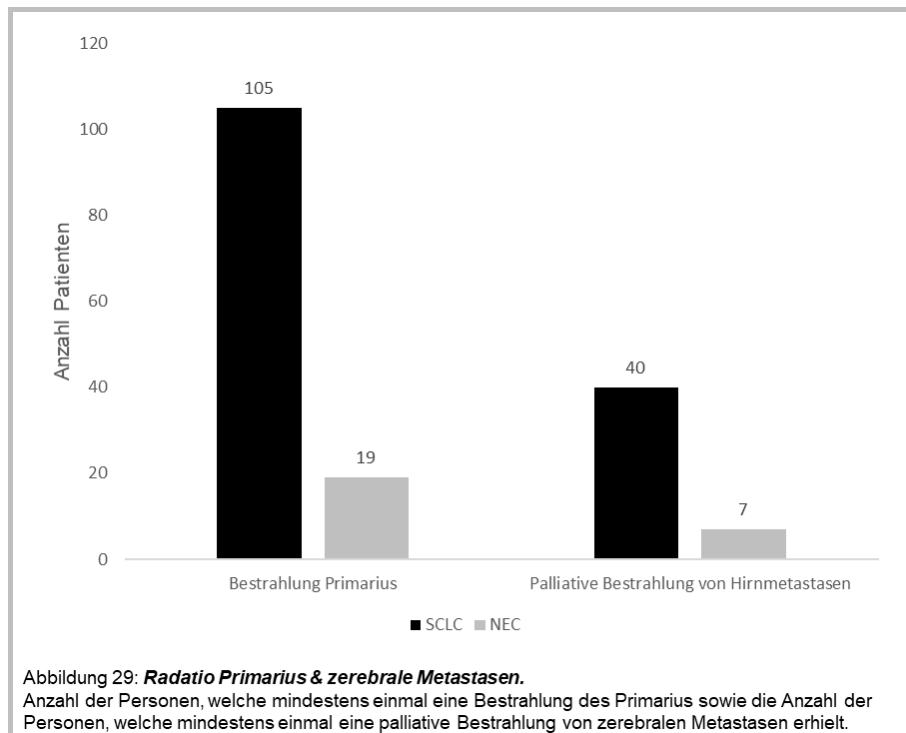
Von 232 Patientinnen und Patienten mit SCLC wurden 97,4% (n= 226) im Rahmen ihrer malignen Erkrankung nicht operiert. Nur 2,6% (n= 6) der Patientinnen und Patienten erhielten eine Resektion des Primarius (siehe Abb. 28).



Von 109 Patientinnen und Patienten mit NEC wurden 31,2% (n= 34) im Rahmen ihrer malignen Grunderkrankung operiert. 30,3% erhielt eine Resektion des Primarius (n= 33) und eine Person (0,9%) erhielt eine Resektion einer Metastase. Die Mehrheit (68,8%, n= 75) erhielt kein operatives Verfahren (siehe Abb. 28).

### 3.6.2 Strahlentherapie

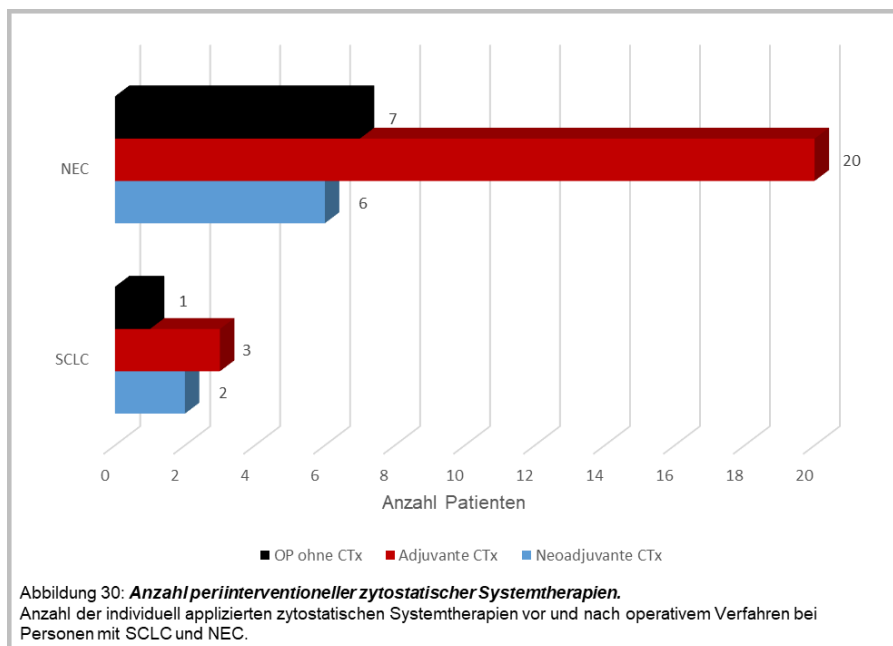
105 von 232 Patientinnen und Patienten (45,3%) mit SCLC erhielten ein strahlentherapeutisches Verfahren des Primarius und 40 Patientinnen und Patienten (17,2%) mit SCLC erhielten nach Entwicklung von zerebralen Metastasen eine palliative Strahlentherapie der Hirnmetastasen (siehe Abb. 29).



19 von 109 Patientinnen und Patienten (17,4%) mit NEC erhielten eine Strahlentherapie des Primarius und sieben Patientinnen und Patienten (6,4%) erhielten nach Entwicklung von zerebralen Metastasen eine palliative Bestrahlung der Hirnmetastasen (siehe Abb. 29).

### 3.6.3 Systemtherapie bei operativen Verfahren

6 von 232 Patientinnen und Patienten (2,6%) mit SCLC erhielten eine Resektion des Primarius. Von diesen Patientinnen und Patienten erhielten drei Personen (50%) nach der operativen Resektion des Primarius eine adjuvante Chemotherapie. Zwei Personen (33%) erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie und ein Patient (17%) erhielt ein operatives Verfahren ohne Gabe einer periinterventionellen Systemtherapie (siehe Abb. 30).

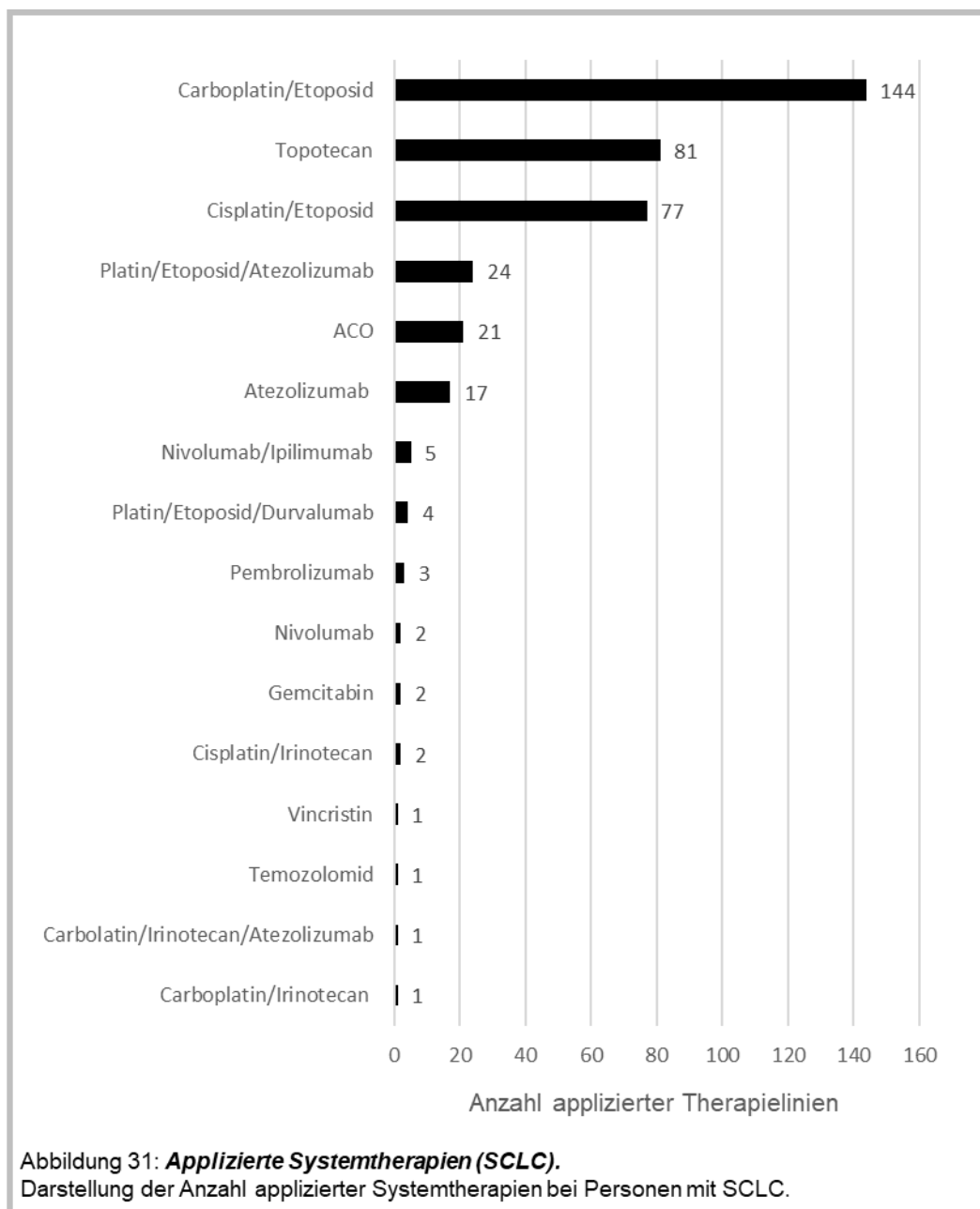


33 von 109 Patientinnen und Patienten (30,3%) mit NEC erhielten eine Resektion des Primarius. Von diesen Personen erhielten 20 Patientinnen und Patienten (60,6%) nach der operativen Resektion des Primarius eine adjuvante Chemotherapie. Sechs Patientinnen und Patienten (18,2%) erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie und sieben Personen (21,2%) erhielten ein operatives Verfahren ohne zusätzliche Gabe einer Systemtherapie (siehe Abb. 30).

### 3.6.4 Applizierte Systemtherapien

Die Patientinnen und Patienten mit SCLC erhielten im Rahmen der antitumoralen Behandlung verschiedene medikamentöse Therapien sowie verschiedene Substanzkombinationen. Zur Liste der verabreichten Medikamente/Substanzkombinationen, unabhängig der Reihenfolge der Therapielinie, gehören Carboplatin/Irinotecan (n= 1), Carboplatin/Irinotecan/Atezolizumab (n= 1), Temozolomid (n= 1), Vincristin (n= 1), Cisplatin/Irinotecan (n= 2), Gemcitabin (n= 2), Nivolumab (n= 2), Pembrolizumab (n= 3), Platin/Etoposid/Durvalumab (n= 4), Nivolumab/Ipilimumab (n= 5), Atezolizumab (n= 17), ACO (n= 21), Platin/Etoposid/Atezolizumab (n= 24), Cisplatin/Etoposid (n= 77), Topotecan (n= 81), Carboplatin/Etoposid (n= 144) (siehe Abb. 31).

Diverse Systemtherapien kamen auch bei Patientinnen und Patienten mit NEC zum Einsatz. Zur Liste der insgesamt verabreichten Monotherapien oder Kombinationstherapien, unabhängig der Reihenfolge der Therapielinie, zählen: Avelumab (n= 1), Carboplatin/ATR-Inhibitor (n= 1), Atezolizumab (n= 1), Bevacizumab (n= 1), Carboplatin (n= 1), Carboplatin/Etoposid/Denosumab (n= 1), Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab (n= 1), Cisplatin/Irinotecan (n= 1), Cisplatin/Etoposid/Durvalumab (n= 1), Docetaxel (n= 1), FOLFOX/Bevacizumab (n= 1), Gemcitabin (n= 1), Irinotecan (n= 1), Trofosfamid (n= 1), Carboplatin/Paclitaxel (n= 1), FOLFIRI/Bevacizumab (n= 1). Des Weiteren wurden folgende Medikamente verabreicht: Dabrafenib/Trametinib (n= 2), FOLFOX (n= 3), Alisertib (n= 4), Paclitaxel (n= 4), ACO (n= 5), Carboplatin/Etoposid/Atezolizumab (n= 5), FOLFIRI (n= 5), Capecitabin/Temozolomid (n= 5), Topotecan (n= 23), Cisplatin/Etoposid (n= 37), Carboplatin/Etoposid (n= 52) (siehe Abb. 32).



Die Patientinnen und Patienten mit SCLC, welche Atezolizumab als Kombinationstherapie mit einer zytostatischen Systemtherapie erhielten, erhielten teilweise Cisplatin und/oder Carboplatin. Zur besseren Quantifizierung wurde in diesen Fällen der Überbegriff „Platin“ gewählt.

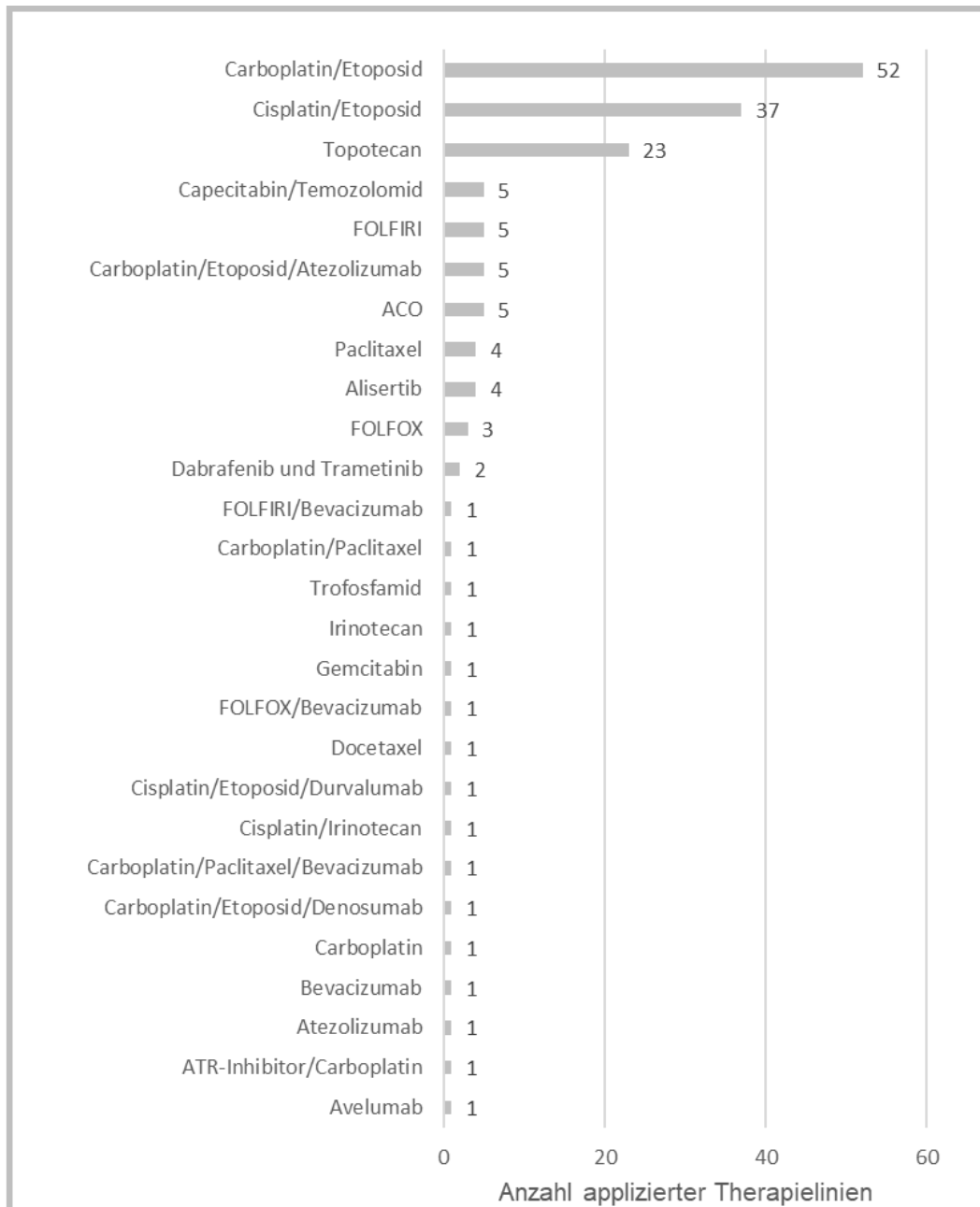
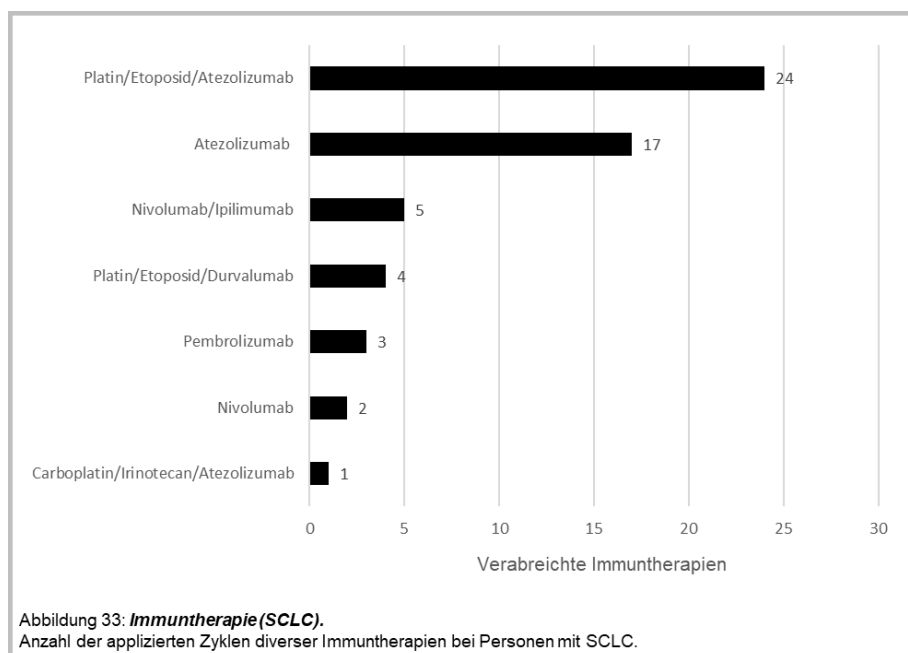


Abbildung 32: **Applizierte Systemtherapien (NEC).**  
 Darstellung der Anzahl applizierter Systemtherapien bei Personen mit NEC.

### 3.6.5 Immuntherapie

46 Patientinnen und Patienten mit SCLC erhielten eine Immuntherapie im klinischen Verlauf. Von diesen Personen erhielten zehn eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) nach Entwicklung zerebraler Metastasen und folglich wurden nur 36 Patientinnen und Patienten in die abschließende Analyse mitaufgenommen. Die 10 Personen, welche ICI erst nach Erhalt von zerebralen Metastasen erhielten, wurden zu der Kohorte, welche keine ICI erhielten, gezählt.

Kumulativ erhielten also 36 von 232 Patientinnen und Patienten (15,5%) mit SCLC eine Therapie mit ICI als Monotherapie oder in Kombination mit einer zytostatischen Systemtherapie. Die restlichen 196 Patienten (84,5%) erhielten keine ICI.



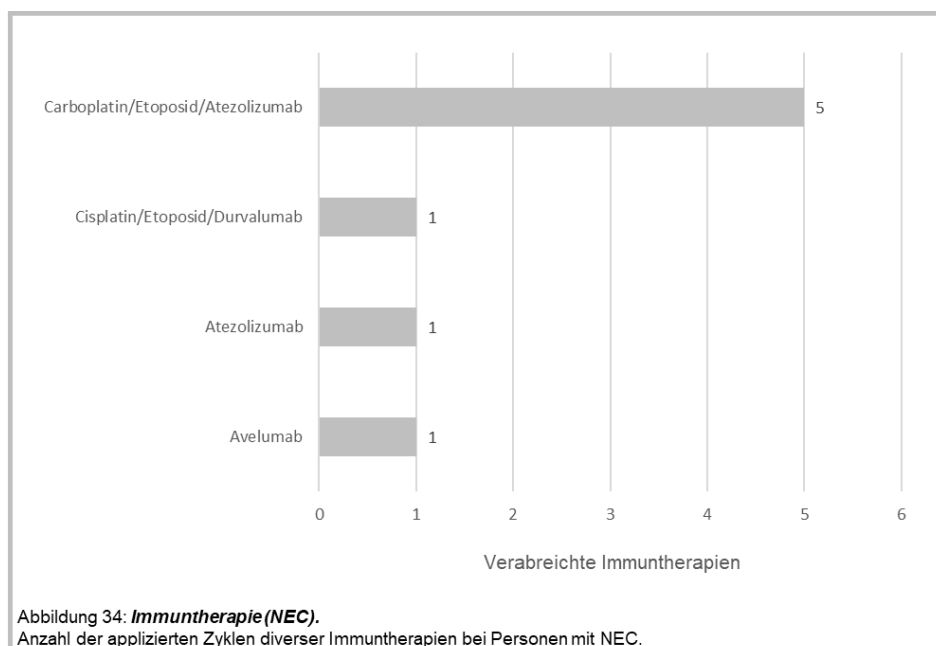
Die am häufigsten genutzte Kombinationstherapie inklusive Immuntherapie war ein Platinderivat wie Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Etoposid und Atezolizumab (n= 24). In absteigender Reihenfolge folgten Atezolizumab als Monotherapie (n= 17), Nivolumab/Ipilimumab (n= 5), Platin/Etoposid/Durvalumab (n= 4), Pembrolizumab als Monotherapie (n= 3), Nivolumab als Monotherapie (n= 2), Carboplatin/Irinotecan/Atezolizumab (n= 1) (siehe Abb. 33).



Insgesamt 18 Patientinnen und Patienten erhielten eine Immuntherapie in einer Therapielinie (beispielsweise Platin/Etoposid/Atezolizumab), und insgesamt 18 Patientinnen und Patienten erhielten eine Immuntherapie in mehreren verschiedenen Therapielinien (beispielsweise Platin/Etoposid/Atezolizumab gefolgt von Atezolizumab als Monotherapie).

Kumulativ erhielten sieben von 109 Patientinnen und Patienten (6,4%) mit NEC eine Therapie mit ICI als Monotherapie oder in Kombination mit einer zytostatischen Systemtherapie. Die restlichen 102 Patienten (93,6%) erhielten keine ICI.

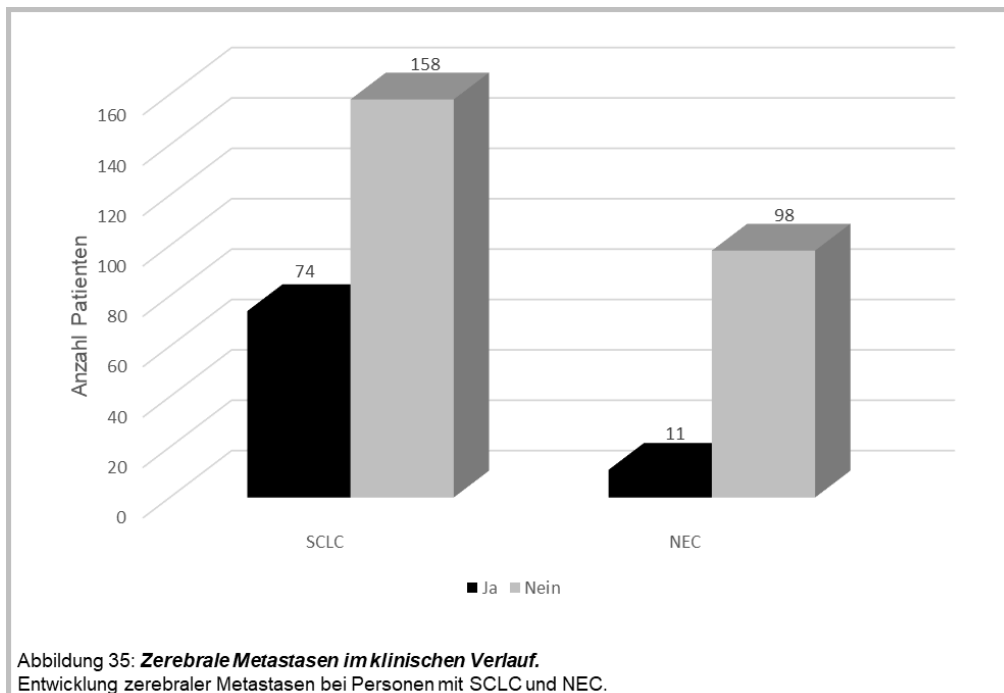
Die am häufigsten genutzte Kombinationstherapie inklusive Immuntherapie war Carboplatin/Etoposid/Atezolizumab (n= 5) gefolgt von Cisplatin/Etoposid/Durvalumab (n= 1), Atezolizumab (n= 1) und Avelumab (n= 1) (siehe Abb. 34).



Nur ein Patient erhielt zwei Therapielinien, die eine Immuntherapie beinhalteten: Carboplatin/Etoposid/Atezolizumab, gefolgt von Atezolizumab als Erhaltungstherapie. Die anderen sechs Patientinnen und Patienten erhielten jeweils nur eine Therapielinie mit einer Immuntherapie.

### 3.7 Zerebrale Metastasen

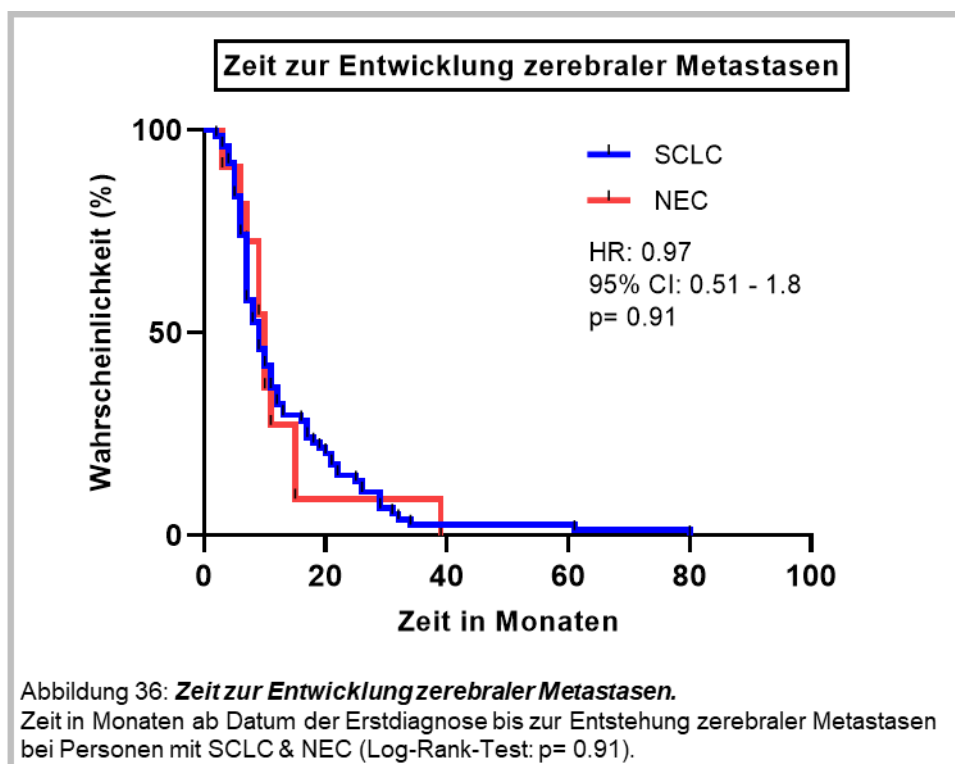
74 Patientinnen und Patienten (31,9%) mit kleinzelligem Lungenkarzinom entwickelten im klinischen Verlauf zerebrale Metastasen. 158 Patientinnen und Patienten (68,1%) entwickelten wiederum keine zerebralen Metastasen (siehe Abb. 35).



Von den 109 Patientinnen und Patienten mit NEC entwickelten 11 Personen (10,1%) zerebrale Metastasen im klinischen Verlauf und 98 Personen (89,9%) entwickelten wiederum keine zerebralen Metastasen (siehe Abb. 35).

### 3.7.1 Zeit zur Entstehung zerebraler Metastasen

Bei den 74 Patientinnen und Patienten mit SCLC, welche zerebrale Metastasen im klinischen Verlauf entwickelten, lag der kleinste gemessene Wert bei zwei Monaten und der höchste gemessene Wert bei 80 Monaten bis zur Entstehung der Hirnmetastasen vom Datum der Erstdiagnose des SCLC. Es zeigte sich ein Median von neun Monaten ab Erstdiagnose des SCLC bis zur Entstehung zerebraler Metastasen.



Bei den 11 Patientinnen und Patienten mit NEC, welche ebenfalls zerebrale Metastasen entwickelten, lag der kleinste gemessene Wert bei drei Monaten und der höchste gemessene Wert bei 39 Monaten bis zur Entstehung der Hirnmetastasen vom Datum der Erstdiagnose des NEC. Es zeigte sich ein Median von zehn Monaten ab Erstdiagnose des NEC bis zur Entstehung zerebraler Metastasen.

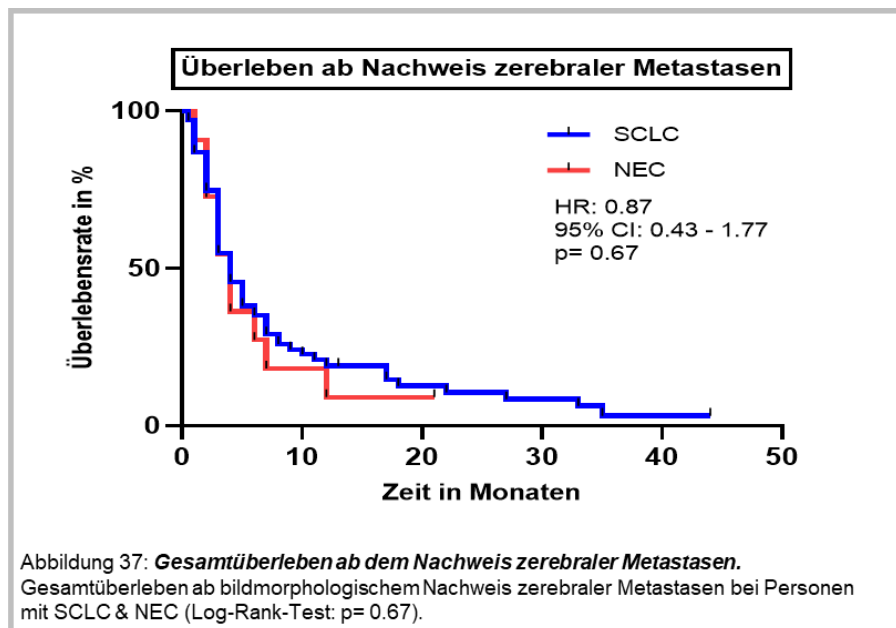
Zwischen beiden Kaplan-Meier-Kurven zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p= 0.91$ ). Des Weiteren weist die Analyse der Gefährdungsrate ( $HR= 0.97$ ;  $CI-95\%: 0.51-1.8$ ) keinen signifikanten Unterschied in der Zeit zur Entwicklung zerebraler Metastasen bei Personen mit SCLC oder NEC auf (siehe Abb. 36).

### **3.7.2 Gesamtüberleben nach Entstehung zerebraler Metastasen**

Bei den 74 Patientinnen und Patienten mit SCLC, welche zerebrale Metastasen im klinischen Verlauf entwickelten, lag der kleinste gemessene Wert bei 0,5 Monaten und der höchste gemessene Wert bei 44 Monaten bis zum Eintreten des Todes nach Diagnosestellung der zerebralen Metastasen. Nach Entstehung zerebraler Metastasen lag der Median bei vier Monaten bis zum Exitus letalis. Acht Patientinnen und Patienten mit zerebralen Metastasen waren zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch am Leben.

Bei den 11 Patientinnen und Patienten mit NEC, welche ebenfalls zerebrale Metastasen entwickelten, lag der kleinste gemessene Wert bei einem Monat und der höchste gemessene Wert bei 21 Monaten bis zum Eintreten des Todes nach Diagnosestellung der zerebralen Metastasen. Nach Entstehung zerebraler Metastasen zeigte sich bei der NEC Kohorte ebenfalls ein Median von vier Monaten bis zum Exitus letalis. Eine Person mit zerebralen Metastasen war zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch am Leben.

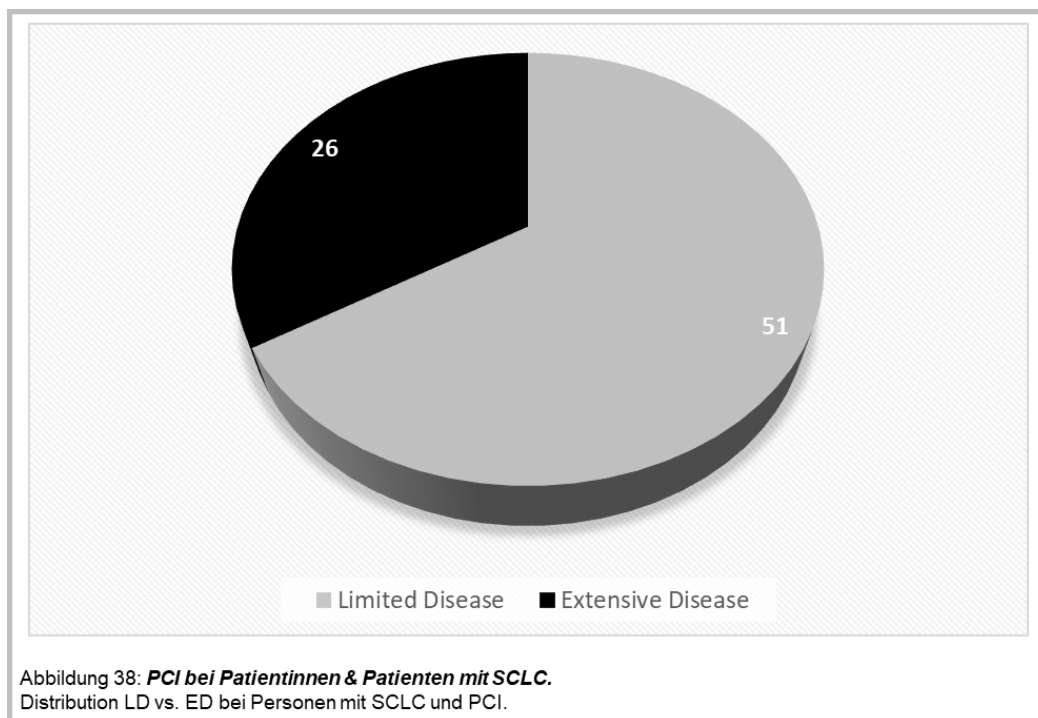
Insgesamt zeigte sich nach Auftreten einer zerebralen Metastasierung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Überlebenskurven bei Patientinnen und Patienten mit SCLC und NEC ( $p= 0.67$ ) (siehe Abb. 37).



Allerdings zeigte die Analyse in Bezug auf das Gesamtüberleben ab Nachweis von zerebralen Metastasen, dass bei Patientinnen und Patienten mit SCLC ab Nachweis von zerebralen Metastasen im Vergleich zu Personen mit NEC eine niedrigere Gefährdungsrate vorliegt (HR= 0.87; CI-95%: 0.43–1.77) (siehe Abb. 37). Folglich haben in unserer Kohorte Patientinnen und Patienten mit NEC, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit SCLC, ab Nachweis von zerebralen Metastasen ein höheres Risiko, rasch zu versterben.

### 3.8 Prophylaktische Ganzhirnbestrahlung

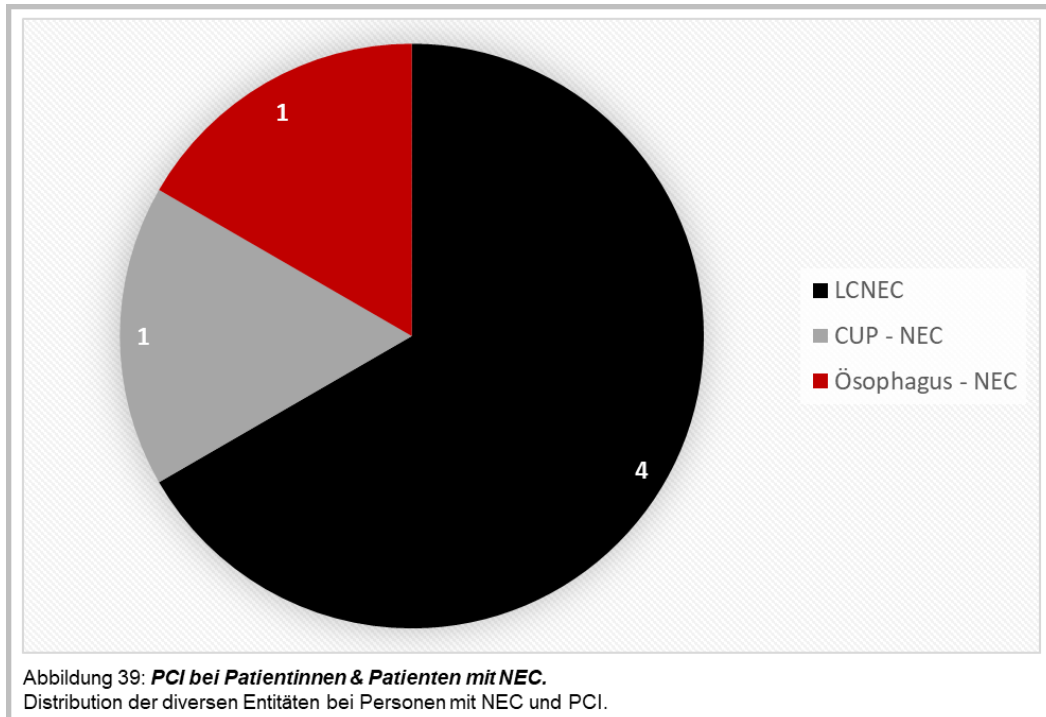
Von den 232 Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom erhielten 77 Patientinnen und Patienten (33,2%) eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI). Die restlichen 155 Patienten (66,8%) erhielten keine PCI.



Die Mehrheit (n= 51, 66%) der Patientinnen und Patienten, welche eine PCI erhielt, war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium der *limited disease*.

34% (n= 26) der Patientinnen und Patienten waren bereits im Stadium *extensive disease* (siehe Abb. 38).

Von den 109 Patientinnen und Patienten mit neuroendokrinen Karzinom erhielten 6 Patientinnen und Patienten eine PCI.



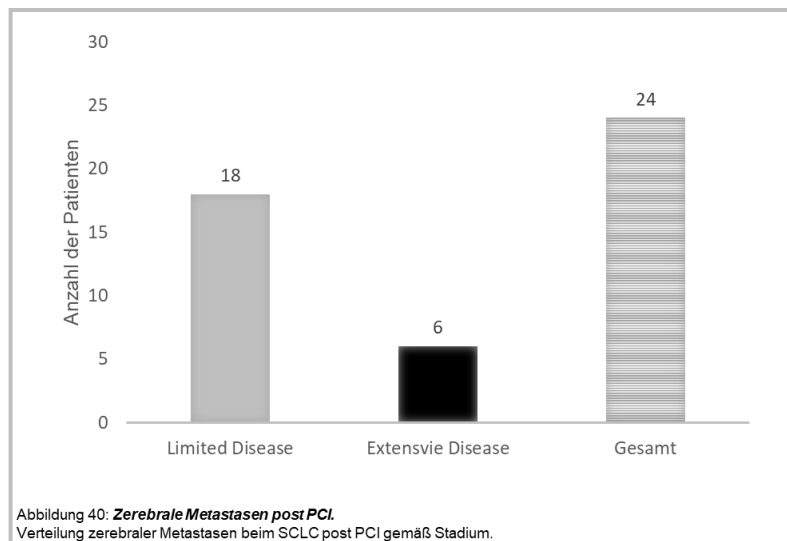
Die Mehrzahl (n=4, 66,7%) der Patientinnen und Patienten hatte die Diagnose eines großzelligen neuroendokrinen Lungenkarzinoms.

Ein Patient (16,7%) wurde mit einem CUP-NEC und ein Patient (16,7%) wurde mit einem NEC des Ösophagus diagnostiziert (siehe Abb. 39).

### 3.8.1 Zerebrale Metastasen nach PCI

Insgesamt 74 von 232 Patientinnen und Patienten mit SCLC entwickelten im klinischen Verlauf zerebrale Metastasen. Von den Patientinnen und Patienten, welche zerebrale Metastasen entwickelten, erhielten vorher 24 Patienten (32,4%) eine PCI.

18 (75%) Patientinnen und Patienten davon waren bei Erstdiagnose im Stadium der LD und 6 (25%) Patientinnen und Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Stadium der ED (siehe Abb. 40).



11 von 109 Patientinnen und Patienten mit NEC entwickelten im klinischen Verlauf zerebrale Metastasen. Von den insgesamt 6 Patientinnen und Patienten mit NEC, welche eine PCI erhielten, entwickelte ein Patient (16,7%) zerebrale Metastasen. Der Patient (maskulin) wurde mit einem LCNEC diagnostiziert.

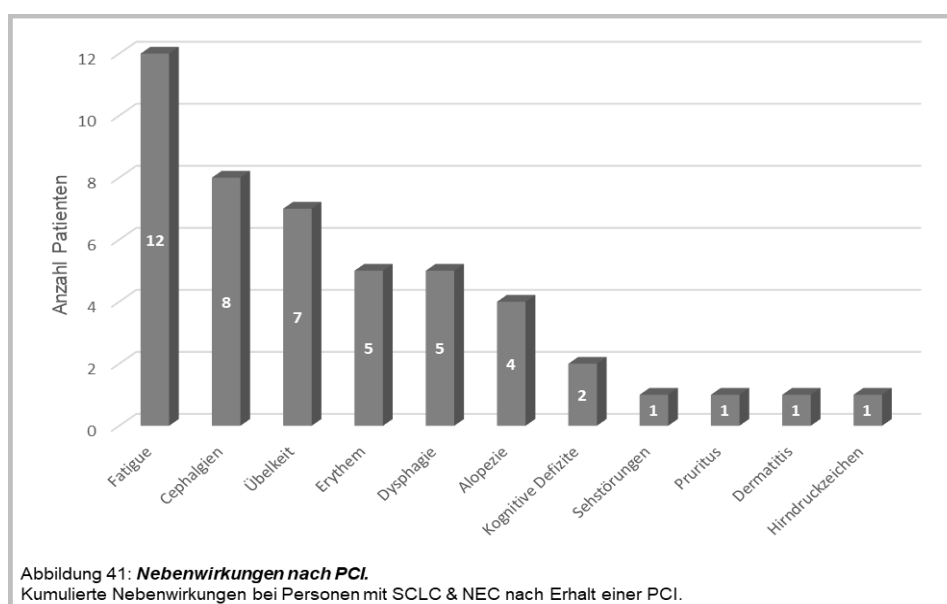


### 3.8.2 Dosis und Anzahl der Sitzungen

Von sämtlichen Patientinnen und Patienten mit SCLC erhielten 31 Patientinnen und Patienten eine PCI mit 25 Gy, bei 45 Patientinnen und Patienten wurden 30 Gy gewählt, und bei einer Patientin wurde die Dosis nicht dokumentiert. Des Weiteren hatten 36 Patientinnen und Patienten 10 Sitzungen der PCI, 39 Patientinnen und Patienten hatten 15 Sitzungen und bei zwei Patientinnen und Patienten konnte die Anzahl der Sitzungen nicht eruiert werden. Bei den Patientinnen und Patienten mit NEC erhielt ein Patient eine PCI mit 25 Gy, bei fünf Patientinnen und Patienten wurden 30 Gy gewählt. Des Weiteren hatten zwei Patientinnen und Patienten mit NEC 10 Sitzungen der PCI, vier Patientinnen und Patienten mit NEC hatten jeweils 15 Sitzungen.

### 3.8.3 Nebenwirkungen der PCI

Von 77 Patientinnen und Patienten mit SCLC, die eine PCI erhielten, entwickelten 32 Personen eine PCI-assoziierte Nebenwirkung. Von sechs Personen mit NEC entwickelten drei Personen eine PCI-assoziierte Nebenwirkung. Fatigue und Cephalgien waren die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen nach PCI. Schwere Nebenwirkungen wie Hirndruckzeichen oder kognitive Defizite waren selten (siehe Abb. 41).



### **3.9 Einfluss der PCI und ICI auf die Entstehungswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasen**

#### **3.9.1 Absolutes Auftreten von zerebralen Metastasen beim SCLC nach PCI**

Insgesamt erhielten 77 Patientinnen und Patienten mit SCLC eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung (PCI).

Von den 77 Patientinnen und Patienten, welche eine PCI erhielten, entwickelten 24 Patientinnen und Patienten zerebrale Metastasen (31,2%). Von den 155 Personen, welche keine PCI erhielten, entwickelten 50 Personen (32,3%) ebenfalls zerebrale Metastasen. In unserer SCLC-Kohorte konnte insgesamt kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Auftretungswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasen zwischen der Gruppe der Personen, welche eine PCI erhielt, und der Gruppe, welche keine PCI erhielt, erhoben werden (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0.87$ ) (siehe Abb. 42 (A)).

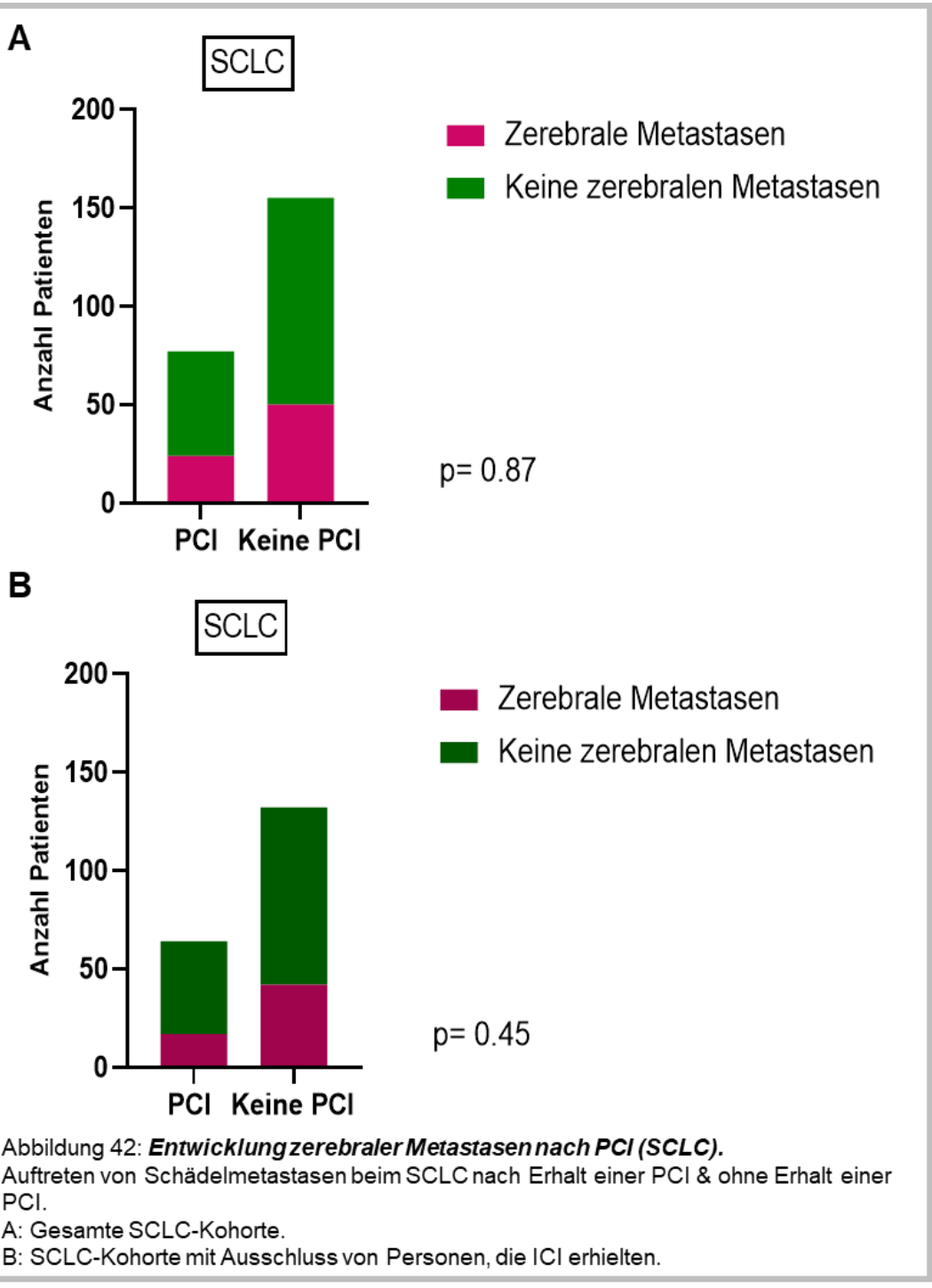
In unserer Untersuchung zeigte sich, dass mehrere Personen neben der PCI auch eine Therapie mit ICI erhielten. Zur adäquaten Analyse des Effektes der PCI und zum Ausschluss der Immuntherapie als möglichen Störfaktor erfolgte eine weitere Untersuchung beider Kohorten, mit dem Ziel, eine mögliche Beeinflussung der ICI auf den Effekt der PCI ausschließen zu können. Es erfolgte also eine weitere Analyse der Daten, in welcher Patientinnen und Patienten mit SCLC, die ebenfalls ICI erhielten, nicht miteingeschlossen wurden.

Von den 77 Patientinnen und Patienten mit SCLC, die eine PCI erhielten, erhielten 13 Patientinnen und Patienten auch mindestens einmal eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor. Folglich erhielten nur 64 Patientinnen und Patienten eine PCI ohne den Einfluss einer Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor.

Von den 155 Patientinnen und Patienten mit SCLC, die keine PCI erhielten, erhielten 23 Patientinnen und Patienten mindestens einmal eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor. Folglich erhielten 132 Patientinnen und Patienten keine solche Therapie, weder mit einer PCI noch einer ICI.

Von den 64 Patientinnen und Patienten mit PCI und ohne ICI entwickelten 17 Personen zerebrale Metastasen (26,6%) und von den 132 Patientinnen und Patienten, welche keine PCI oder ICI erhielten, entwickelten 42 Personen (31,8%) zerebrale Metastasen.

In der Untersuchung, in welcher die Personen, die ebenfalls eine Therapie mit ICI erhielten, als möglicher Störfaktor exkludiert wurden, zeigte sich zwar eine prozentuell geringere Auftretungswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasen, allerdings war das Ergebnis weiterhin nicht statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test:  $p= 0.45$ ) (siehe Abb. 42 (B)).



### 3.9.2 TTM nach PCI beim SCLC

In der folgenden Analyse wurde evaluiert, ob eine PCI einen Vorteil auf die Zeit bis zur Entstehung von zerebralen Metastasen (Time to metastasis = TTM) bietet.

74 Patientinnen und Patienten mit zerebralen Metastasen wurden untersucht. Der Median bis zur Entstehung von zerebralen Metastasen (Zeit von der Erstdiagnose des SCLC bis zum Auftreten einer zerebralen Metastasierung) war bei Patientinnen und Patienten, die eine PCI erhielten (n= 24), 19,50 Monate (95%-CI: 11–29 Monate), und bei Patientinnen und Patienten, die keine PCI erhielten (n= 50), 7 Monate (95%-CI: 6–8 Monate).

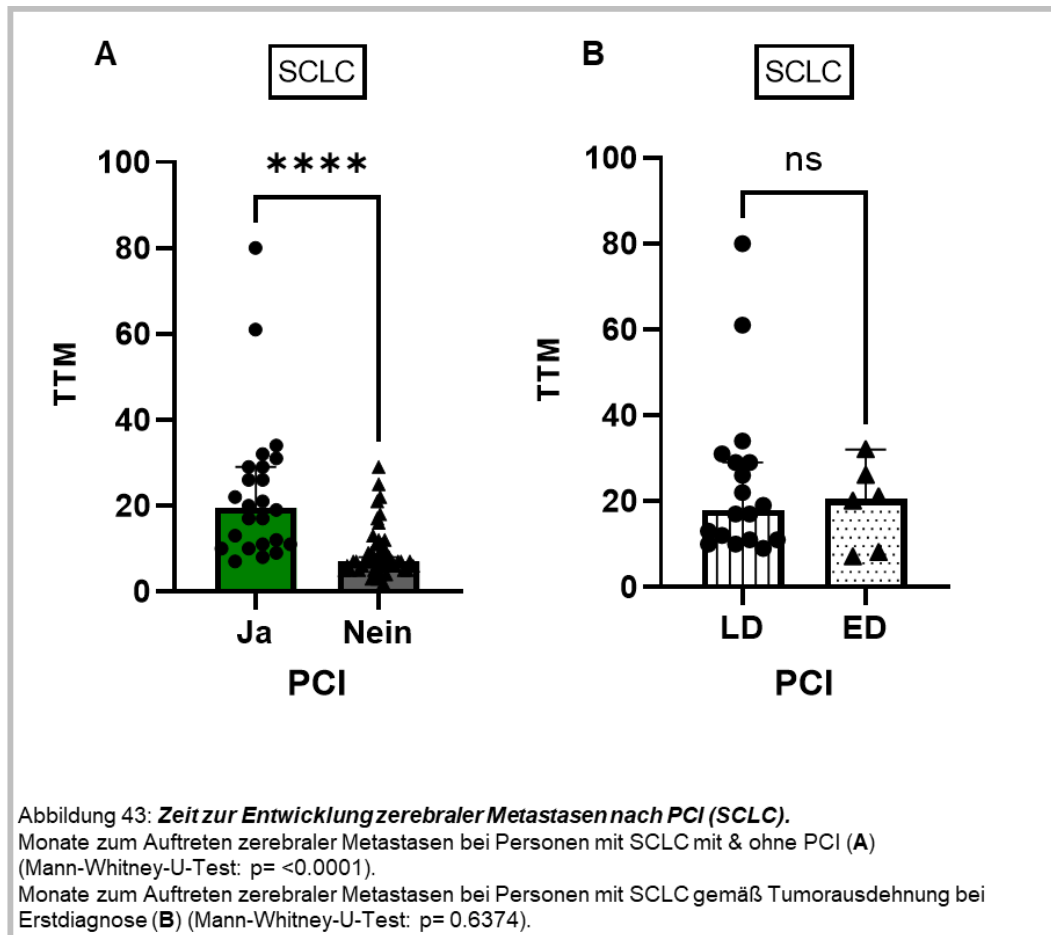
Bei den Personen, die eine PCI erhielten, konnte eine deutlich längere TTM (19,5 Monate) mit statistischer Signifikanz erhoben werden (siehe Abb. 43 (A)).

Die Durchführung einer PCI führte in unserer Kohorte also zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Zeitintervalls bis zum Auftreten einer Hirnmetastasierung (mediane TTM 19,5 Monate mit PCI vs. 7,0 Monate ohne PCI,  $p < 0.0001$ ).

Diesbezüglich wurde noch eine Subgruppenanalyse zwischen Patientinnen und Patienten im Stadium der LD und im Stadium der ED, bei denen jeweils nach der Erstdiagnose des SCLC zerebrale Metastasen auftraten, vorgenommen.

Der Median bis zum Auftreten einer zerebralen Metastasierung von Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium der LD (n= 18) war 18 Monate (95%-CI: 11–29 Monate) und bei Patientinnen und Patienten im Stadium der ED (n= 6) 20,5 Monate (95%-CI: 7–32 Monate).

Es ergibt sich für die Zeit in Monaten bis zum Auftreten einer Hirnmetastasierung (TTM) kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p= 0.6374$ ) in der Subgruppenanalyse nach LD und ED (siehe Abb. 43 (B)).



Es erfolgte eine zusätzliche Analyse, in welcher die Patientinnen und Patienten, die zusätzlich ICI erhielten, exkludiert wurden.

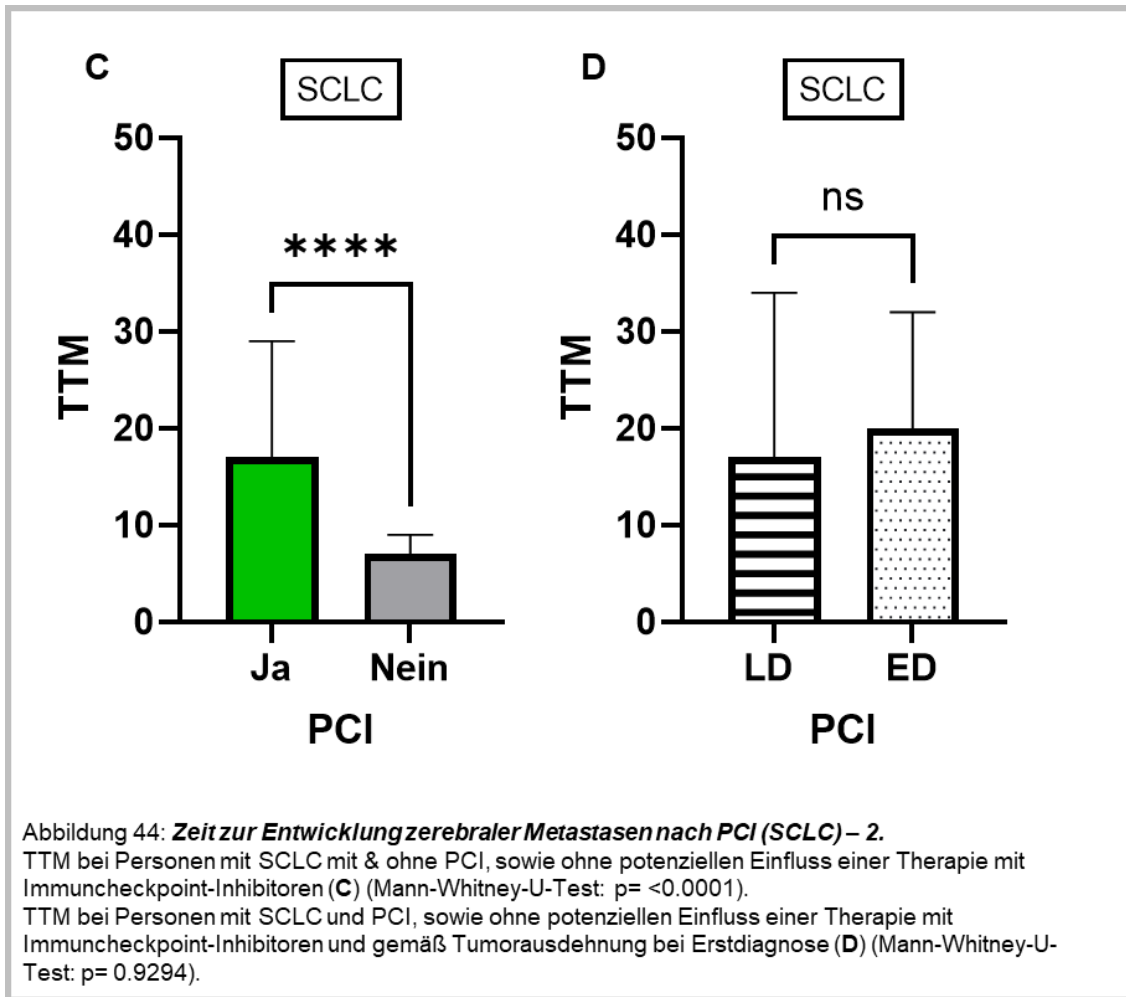
Bei den Patientinnen und Patienten, die eine PCI ohne den Einfluss von ICI (n= 17) erhielten und zerebrale Metastasen entwickelten, konnte weiterhin eine deutlich längere TTM (17 Monate, 95%-CI: 11–29 Monate) verglichen zu den Patientinnen und Patienten ohne PCI und ohne ICI (n= 42) (7 Monate, 95%-CI: 6–9 Monate) nachgewiesen werden (siehe Abb. 44 (C)).

Die Durchführung einer PCI führte also auch in dieser Analyse zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Zeitintervalls bis zum Auftreten einer Hirnmetastasierung (mediane TTM 17 Monate mit PCI und ohne ICI vs. 7,0 Monate ohne PCI und ohne ICI,  $p = <0.0001$ ).

Diesbezüglich wurde noch eine weitere Subgruppenanalyse zwischen Patientinnen und Patienten im Stadium der LD (n= 14) und im Stadium der ED (n= 3), bei denen jeweils nach der Erstdiagnose des SCLC zerebrale Metastasen auftraten, vorgenommen.

Der Median bis zum Auftreten einer zerebralen Metastasierung von Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium der LD lag bei 17 Monaten (95%-CI: 11–34 Monate) und bei Patienten im Stadium der ED bei 20 Monaten (95%-CI: 8–32 Monate).

Es ergibt sich auf die Zeit in Monaten bis zum Auftreten einer Hirnmetastasierung (TTM) erneut kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0.9294$ ) in der Subgruppenanalyse nach LD und ED (siehe Abb. 44 (D)).





### **3.9.3 Absolutes Auftreten von zerebralen Metastasen beim SCLC nach ICI**

Insgesamt erhielten 36 Patientinnen und Patienten mit SCLC eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI).

Von den 36 Patientinnen und Patienten, welche ICI erhielten, entwickelten 15 Patientinnen und Patienten zerebrale Metastasen (41,7%) und von 196 Patientinnen und Patienten, welche keine ICI erhielten, entwickelten 59 Patientinnen und Patienten (30,1%) zerebrale Metastasen. Insgesamt zeigte sich in unserer SCLC-Kohorte kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Auftretungswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasen zwischen der Gruppe der Personen, welche ICI erhielt, und der Gruppe, welche keine ICI erhielt (Chi-Quadrat-Test:  $p=0.17$ ) (siehe Abb. 45 (A)).

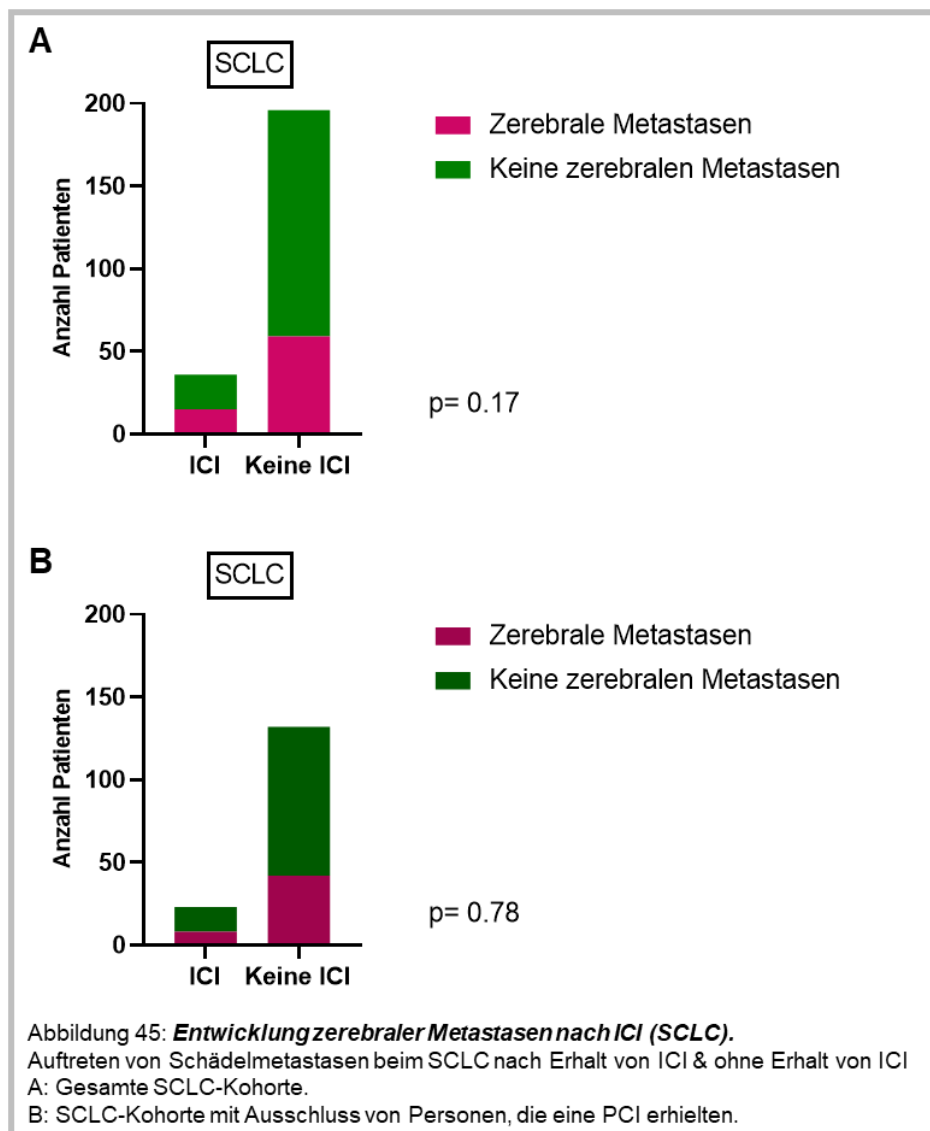
In unserer Untersuchung zeigte sich, dass mehrere Personen neben der Therapie mit ICI auch eine PCI erhielten. Zur adäquaten Analyse des prophylaktischen Effektes auf die Entstehung zerebraler Metastasen der Therapie mit ICI und zum Ausschluss der PCI als möglichen Störfaktor erfolgte eine weitere Untersuchung beider Kohorten, mit dem Ziel, eine mögliche Beeinflussung der PCI auf den Effekt der ICI ausschließen zu können. Es erfolgte also eine weitere Analyse der Daten, in welcher Patientinnen und Patienten mit SCLC, die ebenfalls eine PCI erhielten, nicht miteingeschlossen wurden.

Von den 36 Patientinnen und Patienten mit SCLC, die eine Therapie mit ICI erhielten, erhielten 13 Patientinnen und Patienten auch mindestens einmal eine PCI. Folglich erhielten nur 23 Patientinnen und Patienten ICI ohne den Einfluss einer PCI.

Von den 196 Patientinnen und Patienten mit SCLC, die keine ICI erhielten, erhielten 64 Patientinnen und Patienten mindestens einmal eine PCI. Folglich erhielten lediglich 132 Patientinnen und Patienten keine Therapie mit weder einer PCI noch ICI.

Von den 23 Patientinnen und Patienten, welche eine Therapie mit ICI aber keine PCI erhielten, entwickelten 8 Patientinnen und Patienten zerebrale Metastasen (34,8%) und von den 132 Patienten, welche keine PCI oder ICI erhielten, entwickelten 42 Patienten (31,8%) zerebrale Metastasen.

In der Untersuchung, in welcher die Personen, die zur ICI ebenfalls eine PCI erhielten, als möglicher Störfaktor exkludiert wurden, zeigte sich zwar eine prozentuell geringere Auftretungswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasen, ein statistisch signifikanter Unterschied konnte allerdings weiterhin nicht erhoben werden (Chi-Quadrat-Test:  $p = 0.78$ ) (siehe Abb. 45 (B)).

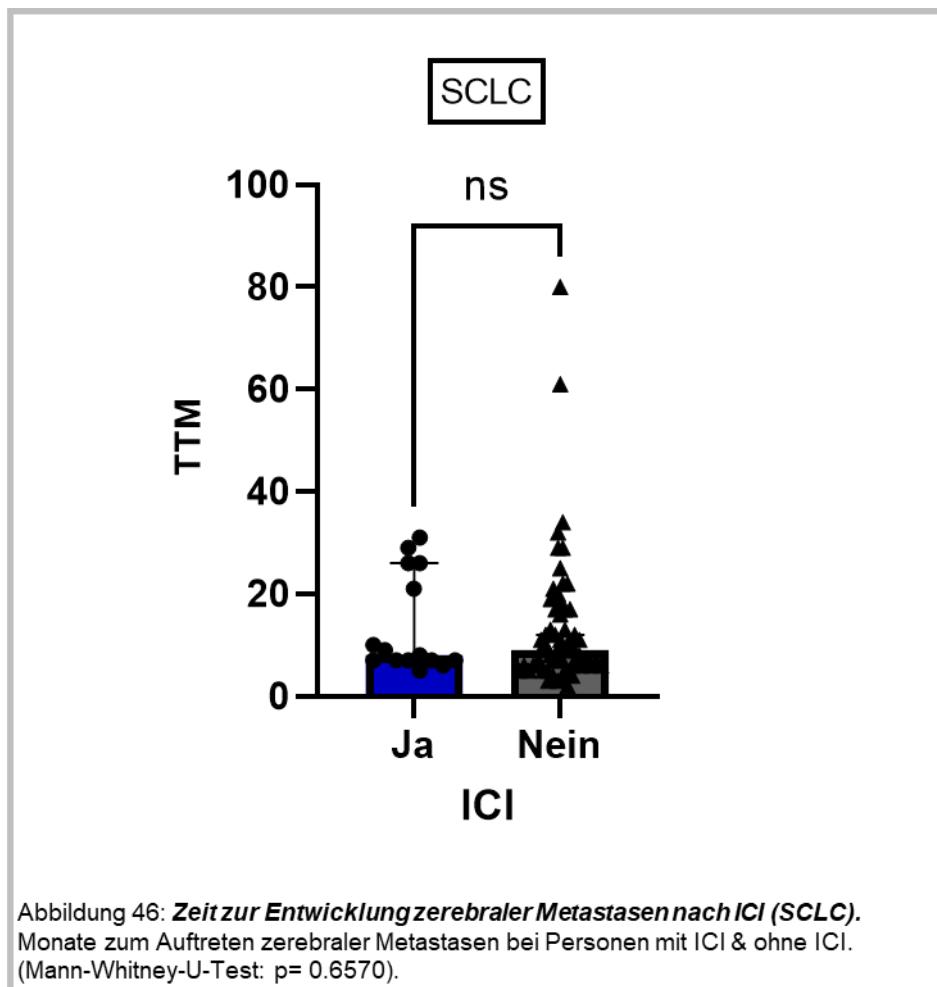


### 3.9.4 TTM beim SCLC nach Erhalt von ICI

Insgesamt entwickelten 74 von 232 Patienten zerebrale Metastasen, davon 15 Patientinnen und Patienten mit ICI und 59 ohne ICI.

Es zeigten sich ähnliche Werte in der TTM zwischen den Personen, die ICI erhielten (n= 15, Median= 8 Monate (95%-CI: 7–26 Monate), verglichen zu denen, die keine ICI erhielten (n= 59, Median= 9 Monate (95%-CI: 7–12 Monate). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied erhoben werden (p= 0.6570).

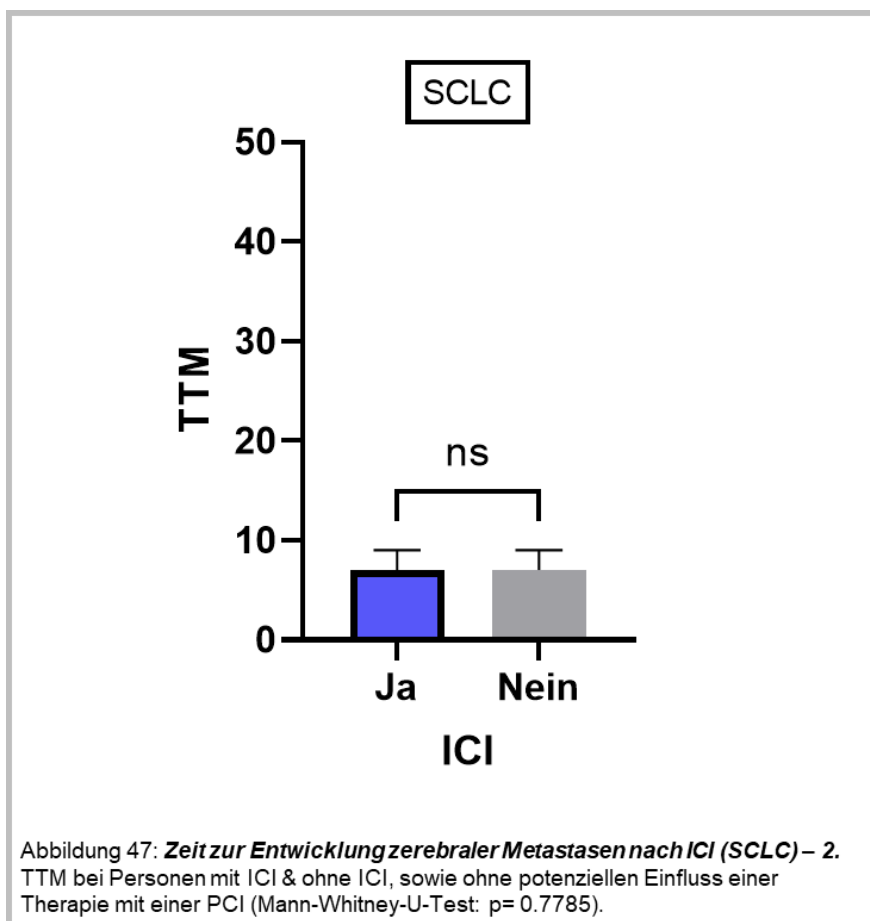
Es folgt die Schlussfolgerung, dass die Applikation einer Therapie mit ICI in unserer Kohorte keinen Einfluss auf die Zeit in Monaten bis zum Auftreten einer Hirnmetastasierung hat (siehe Abb. 46).



Es erfolgte eine zusätzliche Analyse, in welcher die Patientinnen und Patienten, die zusätzlich eine PCI erhielten, exkludiert wurden.

Bei den Personen, welche eine ICI ohne den Einfluss einer PCI (n= 23) erhielten, konnte weiterhin kein statistisch signifikanter Unterschied in der TTM (7 Monate, 95%-CI: 5–9 Monate), verglichen zu den Patientinnen und Patienten ohne PCI und ohne ICI (7 Monate, 95%-CI: 6–9 Monate) nachgewiesen werden (siehe Abb. 47).

Die Durchführung einer ICI führte auch in der Subgruppenanalyse zu keiner statistisch signifikanten Verlängerung des Zeitintervalls bis zum Auftreten einer Hirnmetastasierung (mediane TTM 7 Monate mit ICI und ohne PCI vs. 7 Monate ohne PCI und ohne ICI, p= 0.7785).



### **3.9.5 Absolutes Auftreten von zerebralen Metastasen beim SCLC nach PCI und ICI**

13 Patientinnen und Patienten von kumulativ 232 Patienten (5,6%) mit SCLC erhielten eine PCI sowie ICI im klinischen Verlauf.

7 von 13 Patientinnen und Patienten (53,8%), welche beide Therapieschemata (PCI & ICI) erhielten, entwickelten im klinischen Verlauf zerebrale Metastasen. Vier Patientinnen und Patienten waren im Stadium der LD und drei Patientinnen und Patienten waren im Stadium der ED. Im Vergleich zu den Personen, welche nicht beide Therapieschemata erhielten (n= 219), entwickelten 67 Personen zerebrale Metastasen (30,59%). Somit zeigte sich in unserer SCLC-Kohorte kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Auftretungswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasen zwischen der Gruppe der Personen, welche beide Therapieoptionen (PCI & ICI) erhielt, und der Gruppe, welche nicht beide Therapieoptionen erhielt (Chi-Quadrat-Test:  $p= 0.08$ ) (siehe Abb. 48 (A)).

Es erfolgte zusätzlich ein Vergleich der Patientinnen und Patienten, die beide Therapieschemata erhielten (n= 13) und im Verlauf zerebrale Metastasen entwickelten (n= 7; 53,8%) und den 132 Patientinnen und Patienten, welche weder eine PCI, ICI oder PCI und ICI erhielten und zerebrale Metastasen entwickelten (n= 42; 31,8%).

Auch in der Untersuchung, in welcher die Personen, die weder PCI noch ICI erhielten, als möglicher Störfaktor von der Kontrollgruppe exkludiert wurden, zeigte sich keine wesentlich geringere Auftretungswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasen. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Frequenzanalyse zwischen beiden Kohorten (PCI & ICI vs. weder PCI noch ICI) konnte weiterhin nicht erhoben werden (Chi-Quadrat-Test:  $p= 0.11$ ) (siehe Abb. 48 (B)).

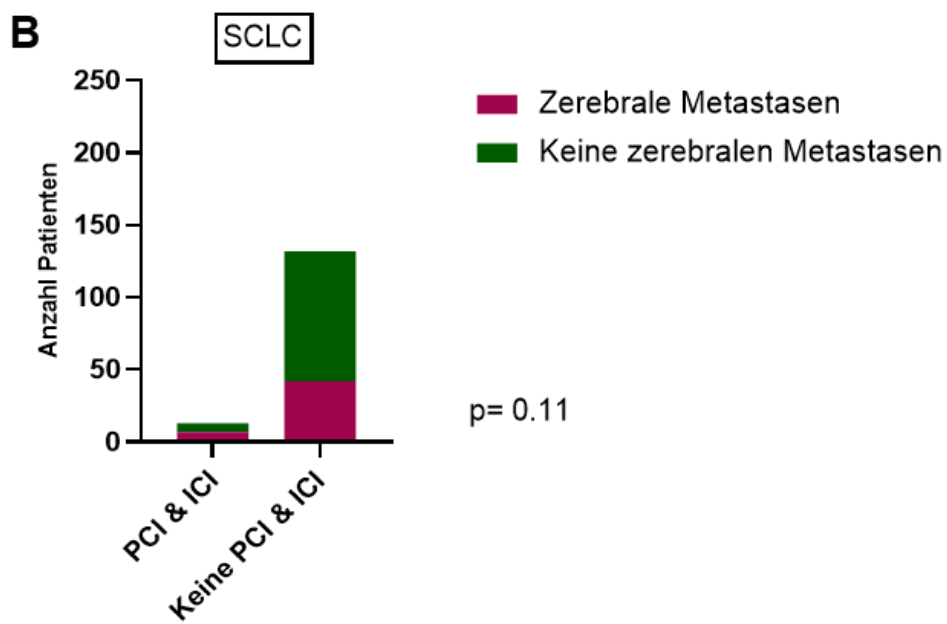
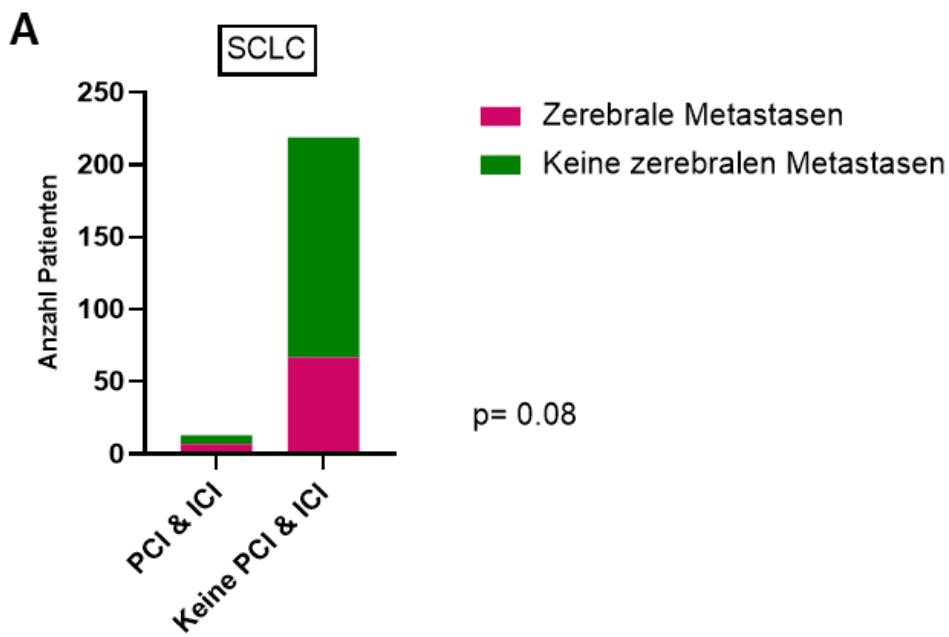


Abbildung 48: **Entwicklung zerebraler Metastasen nach PCI & ICI (SCLC).** Auftreten von Schädelmetastasen beim SCLC nach Applikation einer PCI & ICI und ohne Applikation einer PCI & ICI.  
 A: Gesamte SCLC-Kohorte.  
 B: SCLC-Kohorte mit Ausschluss von Personen in der Kontrollgruppe, die weder PCI noch ICI erhielten.

### 3.9.6 TTM beim SCLC nach Erhalt von PCI und ICI

In der Kohorte der Personen mit der Kombinationstherapie aus ICI und PCI, welche auch zerebrale Metastasen entwickelten ( $n=7$ ), zeigte sich eine mediane TTM von 26 Monaten (95%-CI: 7–31 Monate). Im Vergleich zeigte sich eine mediane TTM von 19,5 Monaten (95%-CI: 11–29 Monate) bei alleiniger Therapie mit PCI und eine mediane TTM von 8 Monaten bei alleiniger ICI (95%-CI: 7–26 Monate) (siehe Abb. 49).

Im Vergleich der alleinigen PCI zur alleinigen ICI konnte ein wesentlicher Unterschied erhoben werden. In der Analyse beider Therapieoptionen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0.0417$ ) bei der TTM zwischen der alleinigen PCI verglichen zur alleinigen Gabe von ICI (siehe Abb. 49). Somit ist hinsichtlich der Prophylaxe zerebraler Metastasen die PCI der Therapie mit ICI überlegen.

In der weiteren Analyse zeigte sich, dass die Kombination von ICI und PCI zwar einen positiven Einfluss auf die TTM im Vergleich zur alleinigen PCI hatte, allerdings zeigte sich in der weiteren Auswertung keine statistische Signifikanz ( $p>0.99$ ) (siehe Abb. 49).

Des Weiteren hatte die Kombination von ICI und PCI im Vergleich zur alleinigen ICI-Therapie ebenfalls einen positiven Einfluss auf die TTM, allerdings zeigte sich auch hier keine statistische Signifikanz ( $p=0.1949$ ) (siehe Abb. 49).

SCLC

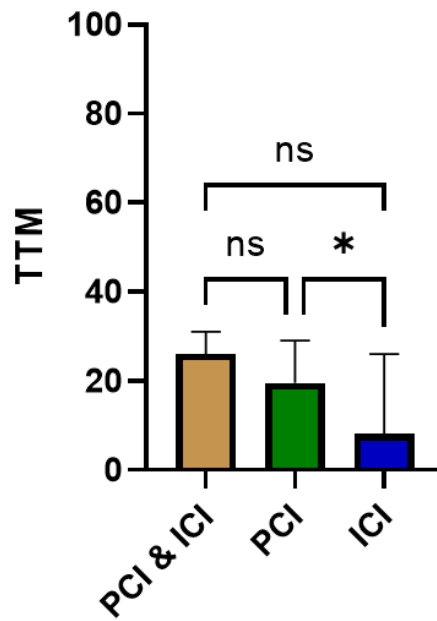


Abbildung 49: **Zeit zur Entwicklung zerebraler Metastasen nach PCI & ICI (SCLC).**  
TTM bei Personen mit SCLC mit PCI, ICI, oder PCI & ICI.

PCI in Kombination mit ICI - Verglichen zur Therapie mit PCI (Kruskal-Wallis-Test:  $p = >0.99$ ).  
PCI in Kombination mit ICI - Verglichen zur Therapie mit ICI (Kruskal-Wallis-Test:  $p = 0.1949$ ).  
PCI - Verglichen zur Therapie mit ICI (Kruskal-Wallis-Test:  $p = 0.0417$ ).



Es erfolgte eine zusätzliche Vergleichsanalyse der TTM, in welcher Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zur alleinigen PCI (n= 77) vereinzelt auch ICI erhalten haben (n= 13), sowie Personen, die zusätzlich zur alleinigen Therapie mit ICI (n= 36) vereinzelt auch eine PCI erhalten haben (n= 13), ausgenommen wurden.

In der Kohorte der Kombinationstherapie aus ICI und PCI, welche auch zerebrale Metastasen entwickelten (n= 7), zeigte sich eine mediane TTM von 26 Monaten (95%-CI: 7–31 Monate). Im Vergleich zeigte sich eine mediane TTM von 17 Monaten (95%-CI: 11–29 Monate) bei Personen mit alleiniger PCI (ohne potenziellen Einfluss von ICI; n= 17), und eine mediane TTM von 7 Monaten bei Personen mit alleiniger Gabe von ICI (ohne potenziellen Einfluss einer PCI, n= 8) (95%-CI: 5–9 Monate) (siehe Abb. 50).

Es zeigte sich auch ohne den potenziellen Einfluss einer weiteren Therapieoption einzelner Personen erneut ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der TTM der alleinigen PCI verglichen zur alleinigen ICI ( $p= 0.0006$ ) (siehe Abb. 50). Somit ist die PCI der Therapie mit ICI hinsichtlich der Prophylaxe zerebraler Metastasen weiterhin überlegen.

In der weiteren Analyse zeigte sich, dass die Kombination von ICI und PCI erneut einen positiven Einfluss auf die TTM im Vergleich zur alleinigen PCI hatte. Allerdings zeigte sich in der weiteren Auswertung erneut keine statistische Signifikanz ( $p= >0.99$ ) (siehe Abb. 50).

Des Weiteren hatte die Kombination von ICI und PCI im Vergleich zur alleinigen ICI-Therapie (ohne möglichen Einfluss einer PCI) ebenfalls in dieser Analyse einen positiven Einfluss auf die TTM. In der aktuellen Analyse zeigte sich nun auch ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p= 0.0052$ ) (siehe Abb. 50).

Die Auswertung verdeutlicht somit weiterhin den positiven Effekt der PCI auf die Prophylaxe zerebraler Metastasen.

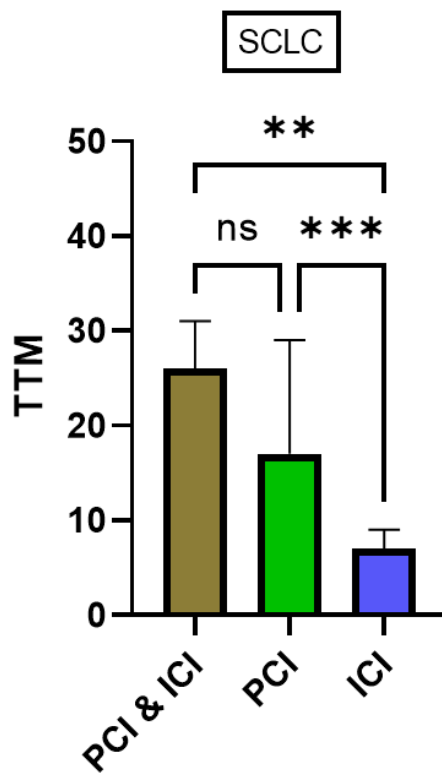


Abbildung 50: **Zeit zur Entwicklung zerebraler Metastasen nach PCI & ICI (SCLC) – 2.**  
TTM bei Personen mit SCLC mit PCI, ICI, oder PCI & ICI.

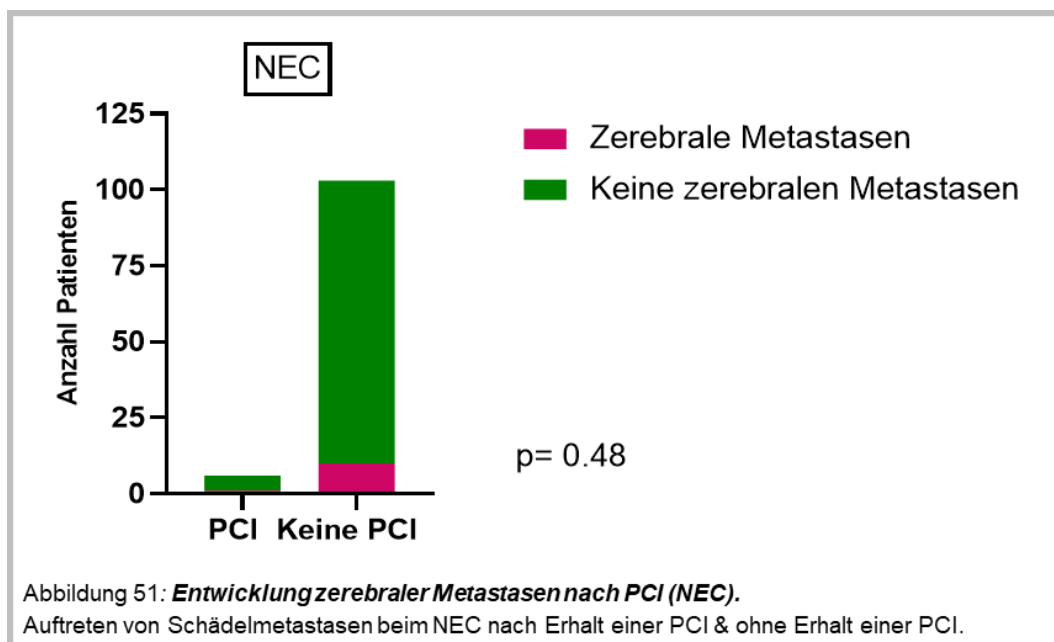
PCI in Kombination mit ICI - Verglichen zur Therapie mit PCI (Kruskal-Wallis-Test:  $p = >0.99$ ).  
 PCI in Kombination mit ICI - Verglichen zur Therapie mit ICI (Kruskal-Wallis-Test:  $p = 0.0052$ ).  
 PCI - Verglichen zur Therapie mit ICI (Kruskal-Wallis-Test:  $p = 0.0006$ ).

### 3.9.7 Absolutes Auftreten von zerebralen Metastasen beim NEC nach PCI

Insgesamt erhielten 6 von 109 Patientinnen und Patienten (5,5%) mit NEC eine PCI. Von den sechs Patientinnen und Patienten, die eine PCI erhielten, entwickelte ein Patient (16,7%) zerebrale Metastasen.

Von den 103 Patientinnen und Patienten mit NEC, die keine PCI erhielten (94,5%), entwickelten wiederum zehn Patientinnen und Patienten (9,7%) zerebrale Metastasen.

Insgesamt zeigte sich in unserer NEC-Kohorte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Auftretungswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasen zwischen der Gruppe der Personen, welche eine PCI erhielt, und der Gruppe, welche keine PCI erhielt (Exakter Fisher-Test:  $p = 0.48$ ) (siehe Abb. 51).



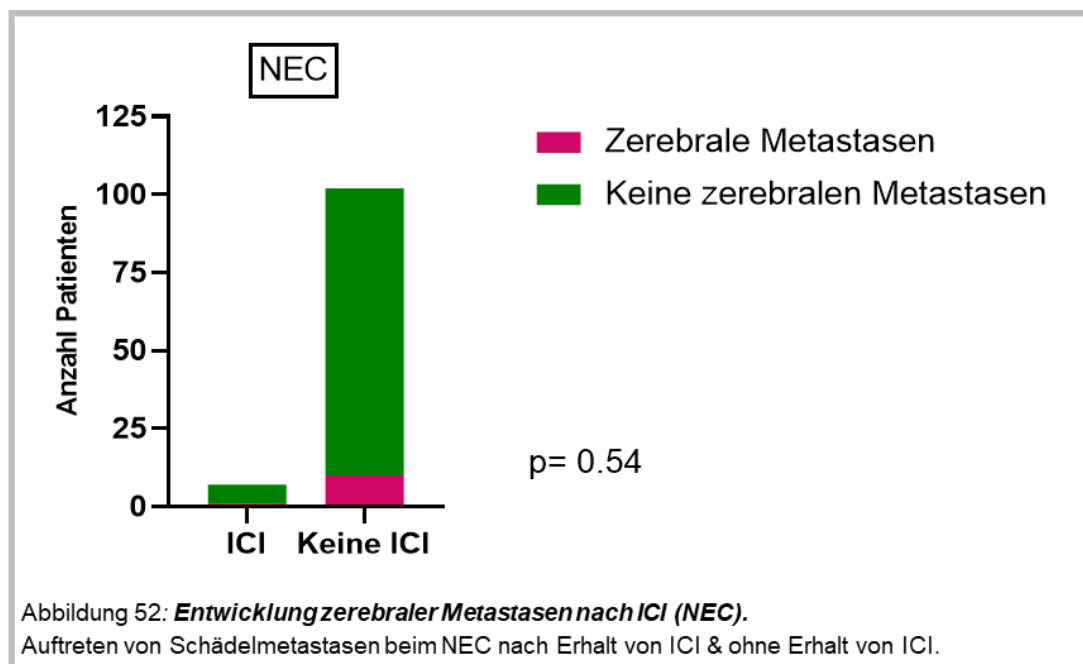
Die TTM wurde aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit NEC, welche zerebrale Metastasen entwickelten, sowie aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, welche eine PCI erhielten, nicht berechnet.

### 3.9.8 Absolutes Auftreten von zerebralen Metastasen beim NEC nach ICI

Kumulativ erhielten 7 von 109 Patientinnen und Patienten (6,4%) mit NEC eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor. Von diesen sieben Patientinnen und Patienten entwickelte ein Patient (14,3%) zerebrale Metastasen.

102 von 109 Patientinnen und Patienten (93,6%) mit NEC erhielten folglich keine ICI. Von diesen 102 Personen entwickelten zehn Personen (9,8%) zerebrale Metastasen.

Insgesamt zeigte sich in unserer NEC-Kohorte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Auftretungswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasen zwischen der Gruppe der Personen, welche ICI erhielt, und der Gruppe, welche keine ICI erhielt (Exakter Fisher-Test:  $p=0.54$ ) (siehe Abb. 52).



Die TTM wurde aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit NEC, welche ICI erhielten, nicht berechnet. Bei den Patientinnen und Patienten mit NEC gab es keinen dokumentierten Fall, in dem eine PCI und ICI appliziert wurden.

### **3.10 Laborchemische Analyse vor PCI**

Es erfolgte die Evaluation einer möglichen Korrelation spezieller laborchemischer Parameter mit der Indikationsstellung einer PCI bei Patientinnen und Patienten mit SCLC und NEC. Folgende Parameter der laborchemischen Analysen wurden erfasst und ausgewertet: LDH, absolute Neutrophilenzahl, absolute Lymphozytenzahl, Hämoglobin, Thrombozyten, NSE, CYFRA, Calcium, Kreatinin und CRP. Es wurden lediglich die laborchemischen Analysen, welche zeitlich am nächsten zur PCI lagen (mindestens 1 Tag, aber maximal 180 Tage vor PCI), in die Studie mitaufgenommen.

#### **LDH**

Bei 59 Personen mit SCLC wurde die LDH vor PCI bestimmt. Der kleinste und der größte erhobene Wert der LDH vor PCI lagen bei 104 U/L beziehungsweise bei 344 U/L. Der Median lag bei 212 U/L (95%-CI: 187–240 U/L).

Die LDH wurde bei drei Personen mit NEC vor PCI erhoben. Der kleinste und der größte erhobene Wert der LDH vor PCI lagen bei 148 U/L beziehungsweise bei 198 U/L. Der Median lag bei 153 U/L (95%-CI: 148–198 U/L) (siehe Abb. 53).

#### **Absolute Neutrophilenzahl**

53 Personen mit SCLC erhielten eine laborchemische Analyse der absoluten Neutrophilenzahl vor PCI. Der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Wert vor PCI lagen bei 0,21 tausend/ $\mu$ l beziehungsweise bei 11,22 tausend/ $\mu$ l. Der Median lag bei 3,53 tausend/ $\mu$ l (95%-CI: 2,09–4,41 tausend Zellen/ $\mu$ l).

Drei Personen mit NEC erhielten eine laborchemische Analyse der absoluten Neutrophilenzahl vor PCI. Der kleinste und der größte erhobene Wert vor PCI lagen bei 0,78 tausend/ $\mu$ l beziehungsweise bei 10,49 tausend/ $\mu$ l. Der Median lag bei 4,39 tausend/ $\mu$ l (95%-CI: 0,78–10,49 tausend/ $\mu$ l) (siehe Abb. 53).

### **Absolute Lymphozytenzahl**

52 Personen mit SCLC erhielten eine laborchemische Analyse der absoluten Lymphozytenzahl vor PCI. Der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Wert vor PCI lagen bei 0,2 tausend/ $\mu$ l beziehungsweise bei 3,08 tausend/ $\mu$ l. Der Median lag bei 1,38 tausend/ $\mu$ l (95%-CI: 1,16–1,7 tausend/ $\mu$ l).

Drei Personen mit NEC erhielten eine laborchemische Analyse der absoluten Lymphozytenzahl vor PCI. Der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Wert vor PCI lagen bei 0,58 tausend/ $\mu$ l beziehungsweise bei 1,95 tausend/ $\mu$ l. Der Median lag bei 0,81 tausend/ $\mu$ l (95%-CI: 0,58–1,95 tausend/ $\mu$ l) (siehe Abb. 53).

### **Hämoglobin**

64 Personen mit SCLC erhielten eine laborchemische Analyse der Hämoglobinkonzentration vor PCI. Der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Hämoglobinwert vor PCI lagen bei 7,4 g/dl beziehungsweise bei 16,4 g/dl. Der Median lag bei 11,0 g/dl (95%-CI: 10,3–11,90 g/dl).

Vier Personen mit NEC erhielten eine laborchemische Analyse der Hämoglobinkonzentration vor PCI. Der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Hämoglobinwert vor PCI lagen bei 7,9 g/dl beziehungsweise bei 11,4 g/dl. Der Median lag bei 10,15 g/dl (95%-CI 7,9–11,4 g/dl) (siehe Abb. 53).

### **Thrombozyten**

65 Personen mit SCLC erhielten eine laborchemische Analyse der Thrombozytenzahl vor PCI. Der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Wert der Thrombozyten vor PCI lagen bei 50 tausend/ $\mu$ l beziehungsweise bei 664 tausend/ $\mu$ l. Der Median lag bei 227 tausend/ $\mu$ l (95%-CI: 199–257 tausend/ $\mu$ l).

Vier Personen mit NEC erhielten eine laborchemische Analyse der Thrombozytenzahl vor PCI. Der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Wert vor PCI lagen bei 55 tausend/ $\mu$ l beziehungsweise bei 422 tausend/ $\mu$ l. Der Median lag bei 370,5 tausend Zellen/ $\mu$ l (95%-CI: 55–422 tausend/ $\mu$ l) (siehe Abb. 53).

### **NSE & CYFRA**

32 Personen mit SCLC erhielten eine laborchemische Analyse der NSE vor PCI. Bei Personen mit SCLC lagen der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Wert der NSE vor PCI bei 2,56  $\mu$ g/l beziehungsweise bei 254  $\mu$ g/l. Der Median lag bei 18,5  $\mu$ g/l (95%-CI: 13–35  $\mu$ g/l) (siehe Abb. 53).

Bei Patientinnen und Patienten mit NEC erfolgte in sämtlichen laborchemischen Analysen keine Bestimmung der NSE.

Der Parameter CYFRA wurde bei allen Patientinnen und Patienten (n= 341) lediglich einmal bestimmt. Daher erfolgte diesbezüglich keine weitere Auswertung.

### **Calcium**

63 Personen mit SCLC erhielten eine laborchemische Analyse des Serum-Calciums vor PCI. Bei Patientinnen und Patienten mit SCLC lagen der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Wert des Serum-Calciums vor PCI bei 2 mmol/l beziehungsweise bei 2,8 mmol/l. Der Median lag bei 2,3 mmol/l (95%-CI: 2,3–2,3 mmol/l).

Vier Personen mit NEC erhielten eine laborchemische Analyse des Serum-Calciums vor PCI. Bei Patientinnen und Patienten mit NEC lagen der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Wert vor PCI bei 2 mmol/l beziehungsweise bei 2,4 mmol/l. Der Median lag bei 2,25 mmol/l (95%-CI: 2,0–2,4 mmol/l) (siehe Abb. 53).

## **Kreatinin**

66 Personen mit SCLC erhielten eine laborchemische Analyse des Serum-Kreatinins vor PCI. Bei Patientinnen und Patienten mit SCLC lagen der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Wert vor PCI bei 0,5 mg/dl beziehungsweise bei 1,7 mg/dl. Der Median lag bei 0,8 mg/dl (95%-CI: 0,7–0,8 mg/dl).

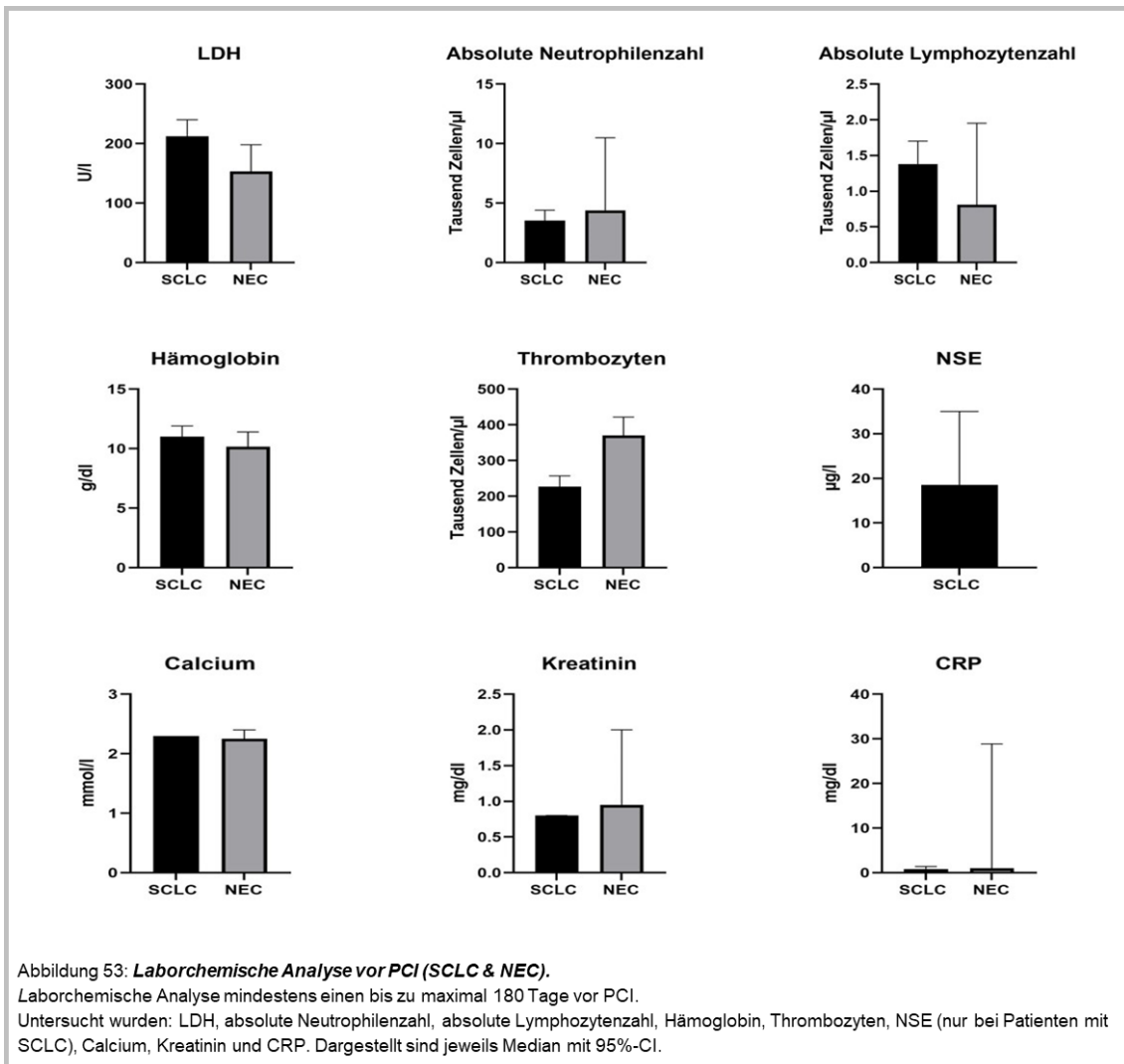
Vier Personen mit NEC erhielten eine laborchemische Analyse des Serum-Kreatinins vor PCI. Bei Patientinnen und Patienten mit NEC lagen der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Wert vor PCI bei 0,6 mg/dl beziehungsweise bei 2 mg/dl. Der Median lag bei 0,95 mg/dl (95%-CI: 0,6–2,0 mg/dl) (siehe Abb. 53).

## **CRP**

66 Personen mit SCLC erhielten eine laborchemische Analyse des Serum-CRP vor PCI. Bei Patientinnen und Patienten mit SCLC lagen der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Wert vor PCI bei 0,01 mg/dl beziehungsweise bei 18,6 mg/dl. Der Median lag bei 0,85 mg/dl (95%-CI: 0,44–1,4 mg/dl).

Vier Personen mit SCLC erhielten eine laborchemische Analyse des Serum-CRP vor PCI. Bei Patientinnen und Patienten mit NEC lagen der kleinste erhobene sowie der größte erhobene Wert vor PCI bei 0,15 mg/dl beziehungsweise bei 28,89 mg/dl. Der Median lag bei 1,02 mg/dl (95%-CI: 0,15–28,89 mg/dl) (siehe Abb. 53).





Eine Korrelation der untersuchten Parameter der laborchemischen Analysen zu einer möglichen Indikationsstellung einer PCI ließ sich nicht erheben.

#### 4. Diskussion

Das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) sowie neuroendokrine Karzinome anderen Ursprungs (NEC) haben ungeachtet der Fortschritte in der modernen Onkologie und einer primär multimodalen Behandlung eine äußerst schlechte Prognose. Insgesamt basiert das reduzierte Gesamtüberleben auf diversen Faktoren wie zum Beispiel einer frühen Bildung von Fernmetastasen.

Bei Patientinnen und Patienten mit SCLC wurde das Konzept der prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung (PCI) aufgrund einer hohen Frequenz an zerebralen Metastasen eingeführt (132). Die PCI ermöglicht eine Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasen sowie ein verlängertes Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit SCLC (47,96,133,147).

Bei NEC mit anderem Primarius hat sich die PCI trotz der biologischen Nähe zum SCLC nicht als Teil des Behandlungsstandards etabliert (93,97). Gemäß der S2k-Leitlinie neuroendokriner Tumore aus dem Jahr 2018 ist eine PCI, aufgrund einer deutlich reduzierten Wahrscheinlichkeit in der Entstehung zerebraler Metastasen bei extrapulmonalen NEC, nicht indiziert (97).

Auch wenn die PCI bei Personen mit SCLC eine langfristige Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit von Hirnmetastasen zeigt, stellen der in den vergangenen Jahren zunehmend breite Einsatz verbesserter bildgebender Verfahren (148–150) sowie der vermehrte Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) potenzielle Einflussfaktoren auf das Konzept der PCI dar (151).

Auf dieser Basis erfolgte die Untersuchung des Stellenwertes der PCI bei Patientinnen und Patienten mit SCLC und neuroendokrinen Karzinomen anderen Ursprungs an unserem Zentrum im Rahmen einer über 10 Jahre angelegten retrospektiven Datenanalyse.

#### 4.1 Vergleich der Studienpopulation mit Literaturdaten

Die im Rahmen dieser Auswertung untersuchten Patientinnen und Patienten mit SCLC und NEC demonstrierten einen Altersgipfel um die sechste Lebensdekade (siehe Abb. 7). Diese Daten decken sich mit den bereits in der Literatur publizierten Altersdistributionen der hier untersuchten Tumorentitäten (2,51,68,152).

In dieser Arbeit zeigten Personen unabhängig der Entität (SCLC vs. NEC) eine ähnlich hohe Letalität (siehe Abb. 16). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Stadium der LD und der ED bei SCLC (siehe Abb. 13) ist in der Literatur bereits vorbeschrieben (153,154). In der Subgruppen-Analyse der am häufigsten gemessenen Primärlokalisationen der Personen mit NEC (CUP-NEC, GEP-NEC, LCNEC und Urothel-NEC) zeigte sich unter sämtlichen Primärlokalisationen ein geringes medianes Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose (siehe Abb. 15). Ein Vergleich mit der Literatur war nur organspezifisch möglich.

So wurde beispielsweise beim NEC der Blase in einer Studie von Mollica et al. aus dem Jahr 2022 ein medianes Gesamtüberleben von 11 Monaten dokumentiert (155). In einer Studie von Fields et al. aus dem Jahr 2019 wurde beim kolorektalen NEC ein medianes Gesamtüberleben von 9 Monaten dokumentiert (152).

Die erhobenen Ergebnisse bestätigen die Aggressivität und hohe Letalität beider Entitäten (SCLC & NEC). Das in dieser Analyse dokumentierte geringe Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten mit neuroendokrinem Karzinom und kleinzelligem Lungenkarzinom könnte insgesamt auf dem aggressiven Krankheitsverlauf, dem bereits meist fortgeschrittenen Stadium bei Erstdiagnose sowie auf einem symptomarmen Verlauf in den Anfangsstadien beruhen (14,95,118,152,156).

## 4.2 Vergleich der Krankheitsmerkmale und Pathologie mit Literaturdaten

In der hier untersuchten SCLC-Kohorte zeigte sich, verglichen zu der in der Literatur genannten Distribution, in welcher sich ca. zwei Drittel der Patientinnen und Patienten mit SCLC im Stadium der ED bei Erstdiagnose präsentieren (157), eine homogene Verteilung zwischen dem Stadium der LD (n= 103/232) und der ED (n= 129/232) bei Erstdiagnose (siehe Abb. 9). Dies basiert möglicherweise auf einer im Vergleich zu der aktuell bestehenden Literatur früheren Diagnosestellung in der hier aufgeführten monozentrischen Studie der Personen mit SCLC oder der insgesamt eher geringen Fallzahl in unserer Studie.

In dem hier erhobenen Patientenkollektiv präsentierte die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit NEC, unabhängig der Primärlokalisierung, Fernmetastasen bei Erstdiagnose (n= 72/109) (siehe Tabelle 4). Eine Studie von Dasari et al. aus dem Jahr 2018 konnte, abhängig von der Lokalisation des Primarius, eine ähnlich hohe Anzahl (24% bis 77%) an Personen, welche bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufwiesen, dokumentieren (68). Diese meist bereits fortgeschrittene Tumorerkrankung korreliert am ehesten mit einem hochaggressiven Tumorwachstum und einer meist frühen Metastasierungsrate (14,67,68,158).

Insgesamt präsentierte sich in der untersuchten NEC-Kohorte der Großteil der Patientinnen und Patienten mit einem LCNEC (n= 21), GEP-NEC (n= 44) oder einem CUP-NEC (n= 23). Weitere erfasste Primärorgane waren diffus verteilt (siehe Abb. 11). Eine ähnlich diffuse Verteilung der Primärorgane der Personen mit NEC wurde bereits in weiteren Studien erfasst und publiziert (67,68).

In den hier erhobenen Daten finden sich drei Personen mit der Diagnose eines MiNEN (siehe Abb. 11). Die drei Fälle wurden aufgrund des überwiegend neuroendokrinen Anteils und des untergeordneten Adenokarzinomanteils sowie aufgrund eines hohen Ki-67-Proliferationsindex von mindestens 70% in die Studie mitaufgenommen.

### 4.3 Vergleich der histopathologischen Daten mit Literaturdaten

Bei der histopathologischen Auswertung wurden beim SCLC, wie auch in der Literatur empfohlen (159), überwiegend Synaptophysin (n= 179/232) und CD56 (n= 146/232) bestimmt. Seltener wurden die Proben auf Chromogranin A (n= 29/232) und TTF-1 (n= 51/232) gefärbt (siehe Abb. 17). Dieses Anwendungsmuster der Immunhistochemie ist bereits in weiteren Analysen vorbeschrieben (160).

In einer Vielzahl der histopathologischen Befundungen der Personen mit NEC führten eine HE-morphologische, neuroendokrine Differenzierung, die positive Färbung auf Synaptophysin sowie ein hoher Ki-67-Index zur Diagnosestellung. Des Weiteren wurde überwiegend auf Synaptophysin (n= 84/109) und CD56 (n= 53/109) getestet (siehe Abb. 18). Eine Limitation der hier dargestellten Daten, sowohl der Personen mit SCLC als auch der Personen mit NEC, bleiben die nicht einheitliche Färbung der Biopsien auf die untersuchten Marker sowie die verbleibende Anzahl an Tumorbiopsien, bei denen keine der genannten Färbungen durchgeführt wurde.

In der histopathologischen Untersuchung zeigte sich bei einer Vielzahl der Proben, unabhängig von der Entität, ein hoher Proliferationsindex (Ki-67 > 55%) (siehe Abb. 19 und Abb. 20). Dennoch zeigten sich in der Auswertung einige Ergebnisse von Proben, in denen der Ki-67-Index prinzipiell unter dem zur Diagnosestellung eines SCLC oder NEC vorgeschlagenen Wert lag. Eine mögliche Korrelation für die teils niedrigen Ki-67-Proliferationswerte könnten prinzipiell zu alte Proben, welche erst verspätet aufgearbeitet wurden, oder aber spätere Entnahmezeitpunkte der Biopsien sein. Daher ist anzunehmen, dass weitere ausschlaggebende histopathologische Kriterien, wie beispielsweise eine kleinzellige Morphologie, zur Diagnosestellung führten.

Neben den immunhistochemischen Markern wie Synaptophysin, CD56 und Chromogranin A sowie dem organspezifischen Marker TTF-1, war der Status des programmierten Zelltodligand 1 (PD-L1) in dieser Studie von hohem Interesse. PD-L1 ist für ein prognostisches und immuntherapeutisches Ansprechen als Marker bei diversen malignen Neoplasien etabliert (161).

Unabhängig von der Tumorentität wiesen die meisten Proben in dieser Untersuchung eine PD-L1-Expression von 0% auf (SCLC: n= 131/150; NEC: n= 35/51). Nur vereinzelt ließen sich geringe Expressionen auf den Tumorzellen erheben (siehe Abb. 21 und Abb. 22). Zu beiden Entitäten sind bereits Daten zu einer geringen PD-L1-Expression vorbeschrieben. (162–164).

Auch wenn diverse Studien eine positive Korrelation zwischen dem PD-L1-Status und dem Ansprechen auf eine Therapie mit ICI liefern (165,166), so konnte in weiteren Studien bei Personen mit geringer oder fehlender PD-L1-Expression auf Tumorzellen ebenfalls ein Behandlungseffekt erhoben werden (96). So zeigte sich bei diversen Tumorentitäten, wie auch dem SCLC, dass die PD-L1-Expression, trotz vorbeschriebener positiver Korrelation, für eine Reaktion auf ICIs nicht zwangsläufig prädiktiv war (167–169). Immuntherapien, wie beispielsweise Atezolizumab und Durvalumab, sind für die Behandlung des SCLC im Stadium der ED unabhängig von der PD-L1-Expression zugelassen (96,170).

#### 4.4 Nebendiagnosen und Risikofaktoren

In beiden Kohorten (SCLC und NEC) zeigte sich jeweils eine hohe Anzahl an Personen mit diversen malignen Erkrankungen in der Vorgeschichte. Die Tendenz, im Rahmen einer SCLC- oder NEC-Diagnose mehr als eine Tumorerkrankung im Leben zu durchlaufen, wurde bereits in verschiedenen Arbeiten beschrieben (171–173). Dies korreliert für das SCLC am ehesten mit einem meist hohen Tabakkonsum und dem höheren Lebensalter (174). Für Personen mit NEC kann es möglicherweise mit einer genetischen Prädisposition (175), dem fortgeschrittenen Lebensalter sowie den im Rahmen der malignen Vorerkrankung durchgemachten zytostatischen Systemtherapien oder strahlentherapeutischen Verfahren korrelieren (176,177). Wobei auch bei Personen mit NEC je nach Lokalisation (z.B. Urothel) eine starke Assoziation mit starkem Tabakkonsum beschrieben ist (74,178). Ein Großteil der erfassten Nebendiagnosen, insbesondere die kardiovaskulären Erkrankungen, korreliert am ehesten mit dem Lebensstil der Patientinnen und Patienten (179–181). Tendenziell wird ein paraneoplastisches Syndrom häufiger in Patienten mit SCLC verglichen zu NEC beschrieben (14). Dies zeigt sich auch in dieser Auswertung, in welcher mehr als 10% der Patientinnen und Patienten mit SCLC eine paraneoplastische Erkrankung im klinischen Verlauf entwickelten (siehe Tabelle 5).

Hinsichtlich der Risikofaktoren ist, wie in der Literatur bereits konstatiert (174), auch in der SCLC-Kohorte eine deutliche Assoziation von Tabakkonsum zur Entstehung eines SCLC erkennbar (siehe Abb. 25 und Abb. 26). Tendenziell zeigt sich auch in der NEC-Kohorte eine erhöhte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit positiver Nikotinanamnese (siehe Abb. 25). In der Literatur ist die Korrelation von Tabakkonsum zu NEC nicht genau definiert und korreliert deutlich mit der Lokalisation des Primarius (14,182). Die potenziellen Risikofaktoren wie Unter- oder Übergewicht erwiesen sich in beiden Kohorten des gesamten Patientenkollektivs als unauffällig. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit SCLC und NEC war normalgewichtig (BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m<sup>2</sup>). Eine Korrelation zu Unter- oder Übergewicht wird auch in weiteren Studien nicht beschrieben (183,184).

## **4.5 Vergleich der Behandlungsparameter mit Literaturdaten**

### **4.5.1 Anwendung operativer Verfahren**

Nur eine geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten mit SCLC (n= 6/232) durchlief ein operatives Verfahren (siehe Abb. 28). Die geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten im noch operablen Stadium und der daraus resultierenden erst späten Diagnosesicherung basiert am ehesten auf dem aggressiven Krankheitsverlauf mit frühem Fernmetastasierungspotential (96). In dieser Auswertung zeigte sich, dass Patientinnen und Patienten mit NEC wesentlich häufiger eine Tumorsektion des Primarius erhielten als Patientinnen und Patienten mit SCLC (n= 33/109) (siehe Abb. 28). Eine potenzielle Erklärung liefert die diffuse Verteilung extrapulmonaler NEC. Hier könnten sich, je nach Lokalisation, Symptome wie Blutungen möglicherweise früher sichtbar machen. Dies könnte anschließend in einer früheren Diagnosesicherung münden.

### **4.5.2 Anwendung zytostatischer Systemtherapien**

Die am häufigsten verwendeten zytotoxischen Systemtherapien in der Kohorte der Patientinnen und Patienten mit SCLC waren, wie der Literatur entsprechend, die leitliniengerechte Therapie aus einer platinhaltigen Systemtherapie in Kombination mit Etoposid (n= 221) und Topotecan als Zweitlinientherapie (n= 81) (siehe Abb. 31) (48,96). Die Kombination aus einer platinhaltigen Chemotherapie wie beispielsweise Cisplatin/Carboplatin und Etoposid (n= 89) war auch die am häufigsten verwendete Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit NEC (siehe Abb. 32). Dies basiert darauf, dass zu dieser Kombination die meiste Evidenz zur Therapie extrapulmonaler NEC vorliegt (69,97).

Ein unbeantwortetes Problem bei Personen mit NEC verbleibt die Wahl der Therapie nach Progress auf eine platinbasierte Therapie. Eine universelle Zweitlinienbehandlung, wie anhand der hohen Anzahl an verschiedenen applizierten Therapien in der NEC-Kohorte erkennbar, ist bis dato nicht fest etabliert (97,111). Alternative Therapien umfassen Schemata wie FOLFIRI und FOLFOX, eine Kombination aus Capecitabin und Temozolomid (97,185–188).



Eine Zweitlinientherapie mit Topotecan wird gemäß S2k-Leitline aus dem Jahr 2018 aufgrund einer zu geringen Effektivität bei extrapulmonalen NEC nicht empfohlen (97). Dennoch erhielten in dieser Auswertung mehrere Personen mit NEC Topotecan (n= 23). Dies korreliert möglicherweise mit der Tatsache, dass Topotecan trotz mangelnder Datenlage in früheren Behandlungsleitlinien noch als Zweitlinientherapie empfohlen wurde (189,190).

#### **4.5.3 Anwendung strahlentherapeutischer Verfahren**

Neben der eben erwähnten zytostatischen Systemtherapie sind strahlentherapeutische Verfahren beim SCLC ebenfalls fest etabliert (47). So erhielten 105 Personen eine Bestrahlung des Primarius (siehe Abb. 29). Diese Zahl korreliert mit der Anzahl an Personen, welche sich bei Erstdiagnose im Stadium der LD befanden (n= 103). In diesem Fall ist eine kombinierte Chemostrahlentherapie des Thorax indiziert (47,96).

Die geringe Anwendungsrate eines strahlentherapeutischen Verfahrens des Primarius bei Personen mit NEC (n= 19/109) im Vergleich zu Personen mit SCLC (n= 105/232) beruht möglicherweise darauf, dass strahlentherapeutische Verfahren des Primarius bei Personen mit NEC gemäß der S2k-Leitline neuroendokriner Tumore aus dem Jahr 2018 nicht universeller Bestandteil der Therapie sind (97). So besteht beispielsweise die Option, eine lokale Strahlentherapie Personen mit NEC nach operativem Verfahren mit R0/R1-Resektion und adjuvanter Chemotherapie anzubieten (96,97). Dies ist allerdings von multiplen Faktoren, wie beispielsweise der Primärtumorlokalisation oder des Bestrahlungsfelds, abhängig und stellt stets eine Einzelfallentscheidung dar (97,111).

#### 4.5.4 Anwendung von Immuncheckpoint-Inhibitoren

Seit der klinischen Einführung des Immuncheckpoint-Inhibitors Ipilimumab (CTLA-4-Inhibitor) im Jahr 2011 (122,123) hat die Forschung auf dem Gebiet der Immunonkologie in den letzten Jahren innovative und bedeutsame Durchbrüche in der Behandlung von soliden Malignomen, wie beispielsweise dem Melanom, hervorgebracht (122,191). Folglich hat die Immuntherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren den Krankheitsverlauf von diversen Tumorentitäten dramatisch verändert (192).

Obwohl die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in diversen klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse lieferte (111), gehören ICI bei extrapulmonalen NEC nicht zum Behandlungsstandard (97,111,193,194). So wurden ICI bei malignen Tumoren mit neuroendokriner Differenzierung bisher lediglich für die Tumorentitäten Merkelzellkarzinom und SCLC im Stadium der ED (mittlerweile Behandlungsstandard) zugelassen (195–198). Gemäß S2k-Leitlinie der neuroendokrinen Tumore aus dem Jahr 2018 können Personen mit NEC im fortgeschrittenen Stadium nach Progress auf die Erstlinientherapie eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren im Rahmen einer Studie allerdings angeboten werden (97). Gemäß NCCN-Leitlinie neuroendokriner und adrenaler Tumore aus dem Jahr 2021 kann Pembrolizumab Patientinnen und Patienten mit NEC unter bestimmten Bedingungen, wie beispielsweise einem Progress auf die Erstlinientherapie und dem Nachweis spezieller molekularpathologischer Marker, angeboten werden (111). Die fehlende klare Indikation liefert eine mögliche Korrelation für die geringere Anwendungsrate von ICI in der NEC-Kohorte ( $n= 7/109$ ) (siehe Abb. 34) und der höheren Anwendungsrate in der SCLC-Kohorte ( $n= 36/232$ ) (siehe Abb. 33).

Trotz dessen, dass die Therapie mit ICI beim ED-SCLC den Behandlungsstandard darstellt, ist die Patientenpopulation, die ICI erhielt, insgesamt klein ( $n= 36$ ). Eine mögliche Erklärung liefert hier der Beginn der Patientensammlung (Jahr 2011), in welcher ICI noch nicht fest etabliert waren (Prä-ICI-Ära).

#### **4.6 Vergleich des zerebralen Metastasierungsmusters mit Literaturdaten**

Die Auswertung des hier erhobenen Patientenkollektivs am Universitätsklinikum Tübingen ergab eine hohe Anzahl an Patientinnen und Patienten mit SCLC, welche sich bei Erstdiagnose bereits mit dem bildmorphologischen Nachweis von Hirnfiliae präsentierten (n= 64) (siehe Abb. 4). In der bereits publizierten Literatur werden ähnliche Daten hinsichtlich des Bestehens zerebraler Metastasen bei Erstdiagnose beim SCLC beschrieben (52).

Obwohl Hirnfiliae bei Personen mit NEC im Vergleich zum SCLC insgesamt deutlich seltener auftreten (67,93,199), präsentierten sich auch in dieser Auswertung Personen, welche bei Erstdiagnose bereits Hirnfiliae demonstrierten (n= 14/123) (siehe Abb. 4). Als wahrscheinlichste Ursache ist der hohe Anteil an Personen mit großzelligem NEC der Lunge (n= 6) sowie an Personen mit CUP-NEC (n= 7), welche ebenfalls ein gehäuft zerebrales Metastasierungsmuster aufweisen (200,201).

In der hier untersuchten SCLC-Kohorte ergab sich des Weiteren eine hohe Anzahl an Personen (n= 74), welche im klinischen Verlauf zerebrale Metastasen entwickelten (siehe Abb. 35). Der bildmorphologische Nachweis erfolgte im Median neun Monate nach Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung (siehe Abb. 36). Nach Diagnosestellung der zerebralen Metastasen verstarben die hier untersuchten Patientinnen und Patienten meist sehr rasch (Median= 4 Monate) (siehe Abb. 37). In der NEC-Kohorte zeigten sich im direkten Vergleich zur SCLC-Kohorte deutlich weniger Personen, welche im klinischen Verlauf zerebrale Metastasen entwickelten (n= 11) (siehe Abb. 35). In der Auswertung der Personen mit NEC zeigte sich ein Median von zehn Monaten bis zur Diagnosestellung zerebraler Metastasen nach Erstdiagnose (siehe Abb. 36). Die Patientinnen und Patienten verstarben wie beim SCLC meist rasch nach Diagnosestellung der zerebralen Metastasen (Median= 4 Monate) (siehe Abb. 37).

Die in dieser Auswertung erhobenen geringen zeitlichen Abstände in der Entwicklung zerebraler Metastasen (von Erstdiagnose der Krebserkrankung bis zur Diagnosestellung) entsprechen bereits publizierten Daten weiterer Untersuchungen (202). Auch die kurze Überlebenszeit ab Nachweis zerebraler Metastasen wird in weiteren Untersuchungen ebenfalls als gering beschrieben (202,203). Sowohl die Zeit zur Entwicklung zerebraler Metastasen als auch die kurze Überlebenszeit ab Nachweis zerebraler Metastasen korrelieren möglicherweise mit dem aggressiven Tumorwachstum (14,92,95,96).

Das allerdings im direkten Vergleich der SCLC-Kohorte mit der NEC-Kohorte geringere Risiko, ab Nachweis von zerebralen Metastasen rasch zu versterben (HR= 0.87), basiert möglicherweise auf der etablierten routinemäßigen zerebralen Verlaufsbildgebung bei Patientinnen und Patienten mit SCLC sowie einer erhöhten Wachsamkeit, verglichen zu Patientinnen und Patienten mit NEC, bei welchen zerebrale Metastasen insgesamt seltener auftreten (97).

Am Universitätsklinikum Tübingen erhalten Patientinnen und Patienten mit SCLC routinemäßig zur Komplettierung des Ausgangs-Stagings sowie durchschnittlich nach zwei bis drei Zyklen einer zytostatischen Systemtherapie eine erneute Verlaufsbildgebung inklusive Zerebrum. Bei Patientinnen und Patienten mit extrapulmonalen NEC wird eine zerebrale Bildgebung aufgrund einer deutlich niedrigeren Inzidenz von zerebralen Metastasen (97), weniger regelmäßig jedoch immer bei neurologischer Symptomatik angefordert.

Daraus resultieren potenziell nicht diagnostizierte Fälle von Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen zerebralen Manifestationen. Die hier erhobenen Daten unterstreichen insgesamt die Notwendigkeit einer routinemäßigen zerebralen Bildgebung bei Personen mit SCLC.

Insgesamt verdeutlichen die hier erhobenen Daten auch den deutlichen Unterschied im zerebralen Metastasierungsmuster beider Entitäten. Dennoch präsentierten sich auch Personen mit NEC mit zerebralen Metastasen bei Erstdiagnose und im klinischen Verlauf. Diese liefern somit Argumente für weitere Studien hinsichtlich der Notwendigkeit einer routinemäßigen zerebralen Bildgebung für Personen mit NEC, welche deutlich größere Kohorten inkludieren sollten.

#### **4.7 Vergleich der PCI mit Literaturdaten**

Die Applikation einer PCI zeigte in der SCLC-Kohorte, verglichen zu Personen ohne PCI, keinen deutlichen Vorteil hinsichtlich der Reduktion zerebraler Metastasen ( $p= 0.87$ ) (siehe Abb. 42), obwohl Daten zur Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasen durch eine PCI eindeutig vorbeschrieben sind (204). Verglichen mit weiteren Studiendaten dient die insgesamt geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten mit SCLC, welche hier eine PCI erhielten ( $n= 77$ ) als mögliche Korrelation. Ein weiteres potenzielles Korrelat bietet der Fakt, dass ein Drittel der SCLC-Kohorte bereits im Stadium der ED bei Erhalt der PCI war ( $n= 26/77$ ), und zerebrale Mikrometastasen, welche den Effekt der PCI minimieren würden, nicht sicher ausgeschlossen werden können.

Allerdings zeigte die Durchführung einer PCI bei Personen mit SCLC, verglichen zu Personen mit SCLC, welche keine PCI erhielten, eine statistisch signifikante Verlängerung des Zeitintervalls bis zum Auftreten von zerebralen Metastasen (mediane TTM 19,5 Monate mit PCI vs. 7,0 Monate ohne PCI,  $p= <0.0001$ ) (siehe Abb. 43). Ein zu erwartender Unterschied zwischen den Stadien der LD und der ED konnte in der Subgruppenanalyse nicht erhoben werden ( $p= 0.64$ ). Hierfür dient ebenfalls eine zu geringe Patientenzahl als mögliches Korrelat (Stadium der LD:  $n= 18$ ; Stadium der ED:  $n= 6$ ).

Aufgrund der wesentlichen Verlängerung des Zeitintervalls zur Entstehung zerebraler Metastasen bestätigte in dieser Auswertung die PCI in der SCLC-Kohorte einen insgesamt deutlich erkennbaren Vorteil.

In der hier erhobenen NEC-Kohorte zeigte sich kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Auftretenswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasen zwischen Personen, die eine PCI erhalten haben, und den Personen, welche keine PCI erhalten haben ( $p= 0.48$ ) (siehe Abb. 51). Die Analyse dieser Auswertung liefert keinen Hinweis auf einen potenziellen Nutzen der PCI bei Personen mit NEC.

Die allerdings insgesamt zu geringe Anzahl an Personen mit PCI in der NEC-Kohorte ( $n= 6$ ) bietet zusätzlich keine Grundlage, um eine repräsentative Aussage zu treffen. Der Grund für die geringe Anzahl an Personen, welche eine PCI erhielten, deckt sich mit der vorhandenen S2k-Leitlinie der neuroendokrinen Tumore aus dem Jahr 2018, die besagt, dass eine PCI bei extrapulmonalen NEC prinzipiell nicht indiziert ist (97).

Unsere Ergebnisse unterstützen die aktuelle Literatur und bestätigen den Nutzen einer PCI zur Prävention von zerebralen Metastasen bei Personen mit SCLC (47,96). Ein mögliches Umdenken hinsichtlich der Indikationsstellung einer PCI bei Personen mit NEC kann auf Basis der hier erhobenen Daten nicht empfohlen werden.

Obwohl die PCI potenziell neurotoxische Wirkungen hervorrufen kann, war die PCI in dieser Auswertung insgesamt gut verträglich und es zeigte sich nur eine geringe Anzahl an Personen mit schweren Nebenwirkungen (siehe Abb. 41).

#### **4.8 Vergleich der Immuntherapie mit Literaturdaten**

Immuntherapien, welche die Immunantwort gegen Tumorzellen reaktivieren, werden aufgrund eines guten Therapieansprechens mittlerweile bei diversen Tumorentitäten als Standardbehandlung eingesetzt (205). Bei diversen Tumorentitäten konnte neben einem klinisch relevanten Therapieansprechen zudem ein positiver Effekt von ICI speziell auch auf zerebrale Metastasen wie beispielsweise beim Melanom und beim NSCLC bestätigt werden (206).

Trotz des vorbeschriebenen positiven Effektes einer Immuntherapie auf zerebrale Metastasen konnte die Therapie mit ICI in den untersuchten Kohorten (SCLC und NEC) keine Reduktion hinsichtlich der Frequenz zerebraler Metastasen bei Personen, die ICI erhielten, gegenüber Personen, die keine ICI erhielten, aufweisen (SCLC:  $p= 0.17$ , s. Abb. 45; NEC:  $p = 0.54$ , s. Abb. 52).

Die Applikation von Immuncheckpoint-Inhibitoren hatte in unserer SCLC-Kohorte zusätzlich keinen Einfluss auf die Zeit in Monaten bis zum Auftreten zerebraler Metastasen ( $p= 0.66$ ) (s. Abbildung 46). Des Weiteren war der Effekt der ICI auf die TTM im direkten Vergleich zur PCI deutlich unterlegen ( $p= 0.04$ ) (s. Abbildung 49).

Der fehlende Vorteil der ICI-Therapie auf die Entstehung zerebraler Metastasen an sich sowie der ausbleibende Effekt auf eine verlängerte TTM korreliert möglicherweise mit dem Fakt, dass das Hirnparenchym insgesamt ein immundefizientes Milieu ist (125). Zusätzlich ist das Vorhandensein zerebraler Mikrometastasen speziell bei Personen mit SCLC im Stadium der ED, bei welcher ICI indiziert sind, deutlich wahrscheinlicher und ein prophylaktischer Effekt bleibt somit aus (207). Ein weiterer limitierender Faktor bleibt die insgesamt geringe Anzahl an Personen, welche eine Immuntherapie erhalten haben (SCLC:  $n= 36$ ), um schlussendlich ein repräsentatives Ergebnis zu produzieren.

Aufgrund der geringen Anzahl der Personen mit NEC, welche eine Therapie mit ICI erhielt ( $n= 7$ ), kann ebenfalls keine repräsentative Aussage bezüglich des Nutzens der ICI zur Reduktion der Frequenz zerebraler Metastasen sowie zur TTM getroffen werden. Zusätzlich hat sich bis dato noch keine Therapie mit ICI bei neuroendokrinen Karzinomen als Standardtherapie durchgesetzt (111,208).

Insgesamt muss der Nutzen der ICI zur Prävention zerebraler Metastasen bei Patientinnen und Patienten mit SCLC und NEC in unserer Kohorte also als limitiert betrachtet werden. Der zudem deutlich erkennbare Nutzen der PCI im direkten Vergleich verdeutlicht den geringen prophylaktischen Effekt von ICI auf die Entstehung zerebraler Metastasen im untersuchten Patientenkollektiv.

Es lässt sich aufgrund der geringen Anzahl an Personen, welche eine ICI-Therapie erhielten, allerdings insgesamt keine repräsentative Aussage treffen. Weitere Studien mit wesentlich höheren Fallzahlen zur Untersuchung der Effektivität von ICI auf die Entstehung zerebraler Metastasen beim SCLC sowie beim NEC sind notwendig.

#### **4.9 Effekt der Kombination aus PCI und ICI**

In dieser Auswertung zeigte sich für Patientinnen und Patienten, welche jeweils eine Therapie mit ICI sowie eine PCI erhalten haben (n= 13), kein statistisch signifikanter Nutzen hinsichtlich des Auftretens zerebraler Metastasen, verglichen zu Personen, die diese Kombination nicht erhalten haben (p= 0.08) (s. Abbildung 48).

Allerdings zeigte die Kombination aus PCI und ICI, verglichen zur alleinigen PCI sowie auch zur alleinigen ICI, eine positive Tendenz hinsichtlich des Einflusses auf die Zeit in Monaten zum Auftreten einer Hirnmetastasierung (TTM= 26 Monate) (s. Abbildung 49). Eine statistische Signifikanz hinsichtlich der Applikation einer PCI und ICI im direkten Vergleich zur alleinigen PCI ließ sich in dieser Auswertung nicht erheben (p= >0.99). Die große Limitation besteht auch hier in der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten, welche beide Therapien (PCI und ICI) erhalten haben (n= 13). Eine repräsentative Schlussfolgerung war folglich auch hier nicht möglich. Des Weiteren datieren die hier erhobenen Daten der Kohorten auch auf den Beginn der Prä-ICI-Ära, in der eine Therapie mit ICI nur teilweise oder auch überhaupt nicht etabliert war (209).

Die Auswertung des hier erhobenen monozentrischen Patientenkollektivs lässt also erkennen, dass eine zusätzliche ICI-Therapie zur PCI keinen additiven Benefit für die Prävention zerebraler Metastasen per se hat. Allerdings lässt die Kombination beider Therapien (ICI & PCI) eine positive Tendenz auf die zeitliche Entwicklung zerebraler Metastasen (TTM) erkennen.



Die dennoch erkennbar positive Tendenz in der Verlängerung der TTM durch Applikation von ICI sowie einer PCI könnte möglicherweise auf einer Störung der Integrität der Blut-Hirnschranke basieren (210). Diese Störung der Bluthirnschranke könnte die Zugänglichkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren zum Hirnparenchym möglicherweise verbessern. Die insgesamt geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten mit der Kombination aus PCI und ICI erlaubt allerdings nur eine stark eingeschränkte Aussage, und weitere Studien mit deutlich größerer Patientenzahl sollten folgen.

#### **4.10 Vergleich der laborchemischen Analyse vor PCI mit Literaturdaten**

Die hier durchgeführte Untersuchung der laborchemischen Analyse zielte darauf ab, bei Patientinnen und Patienten beider Kohorten (SCLC & NEC) spezielle laborchemische Faktoren vor PCI zu identifizieren, die möglicherweise zur Entscheidungsfindung einer PCI beigetragen haben können.

Die LDH wurde aufgrund der bereits bestehenden Etablierung als anerkannter prognostischer Marker beim SCLC und weiteren Malignomen selektiert (211). In der Auswertung der laborchemischen Analysen waren die Werte im Median allerdings dem Referenzwert entsprechend (212). Neben der LDH wurden auch systemische Entzündungsreaktionen als prognostische Marker beschrieben (213) und folglich wurden die laborchemischen Analysen ebenfalls auf eine zugrunde liegende Entzündungsreaktion untersucht. Die Parameter der absoluten Neutrophilenzahl, der absoluten Lymphozytenzahl, sowie das CRP und die Thrombozyten wurden diesbezüglich untersucht und ausgewertet. Insgesamt waren die erhobenen Werte im Median allerdings den jeweiligen Referenzwerten entsprechend (214,215). Eine potenzielle Korrelation zur Entscheidungsfindung einer PCI ließ sich folglich nicht erheben.

Des Weiteren erfolgte eine Analyse der Hämoglobinkonzentration der laborchemischen Analysen aufgrund der möglichen Korrelation einer Anämie mit dem Schweregrad einer Tumorerkrankung (216). Aufgrund der im Median im Vergleich zum Referenzwert nur leichtgradigen Reduktion der Hämoglobinkonzentration wurde kein Zusammenhang zur Entscheidungsfindung der PCI erhoben.

Das Serum-Kalzium wurde aufgrund der potenziellen Korrelation einer Hyperkalzämie zu einem paraneoplastischen Syndrom untersucht (217). Serum-Kreatinin wurde ebenfalls als Marker untersucht. Beide Werte ergaben im Median allerdings keine auffälligen Befunde und waren dem Referenzwert entsprechend (218,219).

Es besteht eine Korrelation mit den aus dem peripheren Blut entnommenen Tumormarkern wie NSE oder CYFRA mit dem Auftreten hochgradiger aggressiver NEN wie beispielsweise dem SCLC oder dem großzelligen NEC der Lunge (220,221). Zudem sind hohe Werte des Serum-NSE sowie des Serum-CYFRA 21-1 mit einer schlechteren Prognose bei diesen Entitäten assoziiert (221). In unserer Kohorte wurden NSE und CYFRA nur bei Patientinnen und Patienten mit SCLC und auch dort nur in geringer Anzahl vor PCI bestimmt. Die NSE war im Median nur marginal erhöht und eine mögliche Korrelation zur Entscheidungsfindung der PCI wurde folglich nicht weiter analysiert (222). Möglicherweise waren die Laborwerte, insbesondere die Tumormarker, in unserer Kohorte nur teilweise vorliegend.

Unter allen gesuchten Parametern konnten keine wegweisenden Befunde erhoben werden. Des Weiteren war die Anzahl an erhobenen Werten bei der NEC-Kohorte insgesamt zu klein, um eine repräsentative Aussage treffen zu können. Es kann also geschlussfolgert werden, dass die aufgeführten Laborwerte allenfalls in Einzelfällen und nicht in der Gesamtkohorte teils zur Entscheidungsfindung der Anwendung einer PCI dienen.

#### 4.11 Schlussfolgerung der Arbeit und Ausblick

Insgesamt präsentiert diese Studie eine hohe Fallzahl an Patientinnen und Patienten mit SCLC und NEC (n= 341) aus einem längeren Erhebungszeitraum.

Dennoch weist die Studie diverse Limitationen auf. Aufgrund fehlender Daten einiger Patientinnen und Patienten (z.B. fehlender Sterbedaten) konnte teilweise keine krebsspezifische Überlebensanalyse erstellt werden.

Zur Beurteilung des Nutzens einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) im Hinblick auf die Prophylaxe der Entstehung zerebraler Metastasen reichten die Fallzahlen dieser Studie (n= 43) leider bei weitem nicht aus.

Des Weiteren sind bei den Tumorentitäten SCLC und NEC bislang keine Biomarker verfügbar, welche helfen könnten, den Erfolg einer ICI-basierten Prophylaxe gegenüber zerebralen Metastasen frühzeitig zu erfassen und engmaschig zu monitoren.

Die Daten des Tübinger Kollektivs zeigen, dass auch in der Ära der ICI die Indikation zu einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung (*prophylactic cranial irradiation* - PCI) für Patientinnen und Patienten mit SCLC weiter besteht. Für Patientinnen und Patienten mit NEC liefert diese Analyse allerdings keine Resultate, aus welchen ein Umdenken in der Indikationsstellung hinsichtlich einer PCI abgeleitet werden könnte.

Weitere Studien mit höheren Fallzahlen zur Untersuchung des Effekts einer ICI-Therapie hinsichtlich der Vermeidung der Entstehung zerebraler Metastasen sowie des Nutzens der PCI in der modernen ICI-Ära sind notwendig.

## 5. Zusammenfassung

Die vorgelegte monozentrisch am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführte retrospektive Analyse erfolgte hinsichtlich des Einsatzes und Nutzens einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung (*prophylactic cranial irradiation* - PCI) bei Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (*small cell lung cancer* - SCLC) und bei Patientinnen und Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen (*neuroendocrine carcinoma* - NEC).

Diese Analyse erfolgte an 419 Patientinnen und Patienten (SCLC n= 296; NEC n= 123), die zwischen Januar 2011 und Dezember 2021 am Universitätsklinikum Tübingen in einer Tumorkonferenz vorgestellt und diskutiert wurden, wovon lediglich 341 Patientinnen und Patienten aufgrund des Kriteriums (i) „Vorhandensein einer histologisch gesicherten Diagnose“ und des Kriteriums (ii) „Kein Nachweis von Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose“ ausgewertet werden konnten (SCLC n= 232; NEC n= 109).

83 Patientinnen und Patienten (SCLC n= 77 (93%); NEC n= 6 (7%)) erhielten nach Primärdiagnose eine PCI. Diese Studie bestätigt, dass bei Patientinnen und Patienten mit NEC aufgrund der Seltenheit von NEC-bedingten Hirnmetastasen eine PCI weiterhin nur sehr selten zur Anwendung kommt.

In der gesamten Kohorte (n= 341) entwickelten im Verlauf 85 Patienten Hirnmetastasen. In der SCLC-Kohorte waren das insgesamt 74 Patienten, wovon 24 Patienten (32%) zuvor eine PCI erhalten hatten. Des Weiteren lässt sich feststellen, dass SCLC-Patienten mit PCI im Vergleich zu entsprechenden Patientinnen und Patienten ohne PCI erst signifikant später zerebrale Metastasen entwickelt hatten (im Median 12,5 Monate später). In der NEC Kohorte entwickelten im Verlauf insgesamt 11 Patientinnen und Patienten Hirnmetastasen, wovon ein Patient (9%) zuvor eine PCI erhalten hatte.

Von der gesamten Kohorte (SCLC & NEC; n= 341) bekamen 43 Patientinnen und Patienten (SCLC n= 36; NEC n= 7) eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI), entweder als Monotherapie oder in Kombination mit einer zytostatischen Chemotherapie. Von dieser Sub-Kohorte entwickelten im Verlauf 16 Patientinnen und Patienten (SCLC n= 15 mit vorhergehender ICI; NEC n= 1 mit vorhergehender ICI) Hirnmetastasen.

Des Weiteren demonstriert diese monozentrische Studie eine Verlängerung des Zeitintervalls bis zum Auftreten von Hirnmetastasen bei Patientinnen und Patienten mit SCLC, die eine PCI und zusätzlich eine Behandlung mit einem ICI erhalten hatten (lediglich PCI: 19,5 Monate (n= 77); lediglich ICI: 8 Monate (n= 36); PCI+ICI: 26 Monate (n= 13)). Allerdings sind diese Fallzahlen bei weitem nicht ausreichend, um auf dieser Basis bereits eine generelle Aussage treffen zu können, weshalb die PCI bei Patientinnen und Patienten mit SCLC zunächst weiterhin der uneingeschränkte Grundpfeiler bei der Prävention von Hirnmetastasen bleiben sollte.

In der Gesamtschau stimuliert dieser Datensatz dazu, eine multizentrische prospektive Studie aufzusetzen, die bei Patientinnen und Patienten mit SCLC insbesondere den kombinierten Einsatz von PCI und ICI überprüft.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Mar;21(1):15–31. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382263/>
2. Cetinkaya RB, Aagnes B, Thiis-Evensen E, Tretli S, Bergestuen DS, Hansen S. Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2017 Nov 1;104(1):1–10. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/442207>
3. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schultheis B, Kern P, et al. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2018 18:1 [Internet]. 2018 May 4;18(1):1–16. Verfügbar unter: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4447-x>
4. Zhang JY, Kunz PL. Making Sense of a Complex Disease: A Practical Approach to Managing Neuroendocrine Tumors. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2022 Apr;18(4):258–64. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34652954/>
5. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia (United States)* [Internet]. 2017 Dec 1;19(12):991–1002. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5678742/>
6. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med* [Internet]. 2017 Oct 1;33(5):324–30. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/481390>
7. Bilski M, Mertowska P, Mertowski S, Sawicki M, Hymos A, Niedźwiedzka-Rystwej P, et al. The Role of Conventionally Fractionated Radiotherapy and Stereotactic Radiotherapy in the Treatment of Carcinoid Tumors and Large-Cell Neuroendocrine Cancer of the Lung. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jan 1;14(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35008341/>
8. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Jan 1;24(1):70–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16382115/>
9. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumors: Digestive System Tumours*. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2019.
10. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology* [Internet]. 2018 Aug 23;31(12):1770–86. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/s41379-018-0110-y>
11. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2010 Mar;34(3):300–13. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20118772/>
12. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* [Internet]. 2013;24(1):152–60. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22967994/>

13. Nunez B, Nunez-Valdovinos N, Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Capdevila J, Castano A, et al. Neuroendocrine Tumor Heterogeneity Adds Uncertainty to the World Health Organization 2010 Classification: Real-World Data from the Spanish Tumor Registry (R-GETNE). *Oncologist* [Internet]. 2018 Apr 1;23(4):422–32. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/oncolo/article/23/4/422/6439565>
14. Corbett V, Arnold S, Anthony L, Chauhan A. Management of Large Cell Neuroendocrine Carcinoma. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Aug 27; 11:2940. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34513663/>
15. Strosberg J, Nasir A, Coppola D, Wick M, Kvols L. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* [Internet]. 2009 Sep;40(9):1262–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19368957/>
16. Hermans BCM, De Vos-Geelen J, Derks JL, Latten L, Liem IH, Van Der Zwan JM, et al. Unique Metastatic Patterns in Neuroendocrine Neoplasms of Different Primary Origin. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2021 Oct 1;111(11):1111–20. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/513249>
17. Rodriguez-Canales J, Eberle FC, Jaffe ES, Emmert-Buck MR. Why is it crucial to reintegrate pathology into cancer research? *Bioessays* [Internet]. 2011 Jul;33(7):490–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21590787/>
18. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2017 Sep 1;105(3):196–200. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190015/>
19. DeLellis RA. The neuroendocrine system and its tumors: an overview. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2001 Jun;115 Suppl: S5-16. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11993690/>
20. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 2021.
21. Scoazec JY, Couvelard A, Monges G, Leteurtre E, Belleannee G, Guyetant S, et al. Well-differentiated grade 3 digestive neuroendocrine tumors: Myth or reality? The PRONET study group. *J. Clin. Oncol.* 2012;30, 4129. [Internet]. Verfügbar unter: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2012.30.15\\_suppl.4129](https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4129)
22. Nakano K, Takahashi S, Yuasa T, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, et al. Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Aug;42(8):697–703. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22701038/>
23. Moritz AW, Schlumbrecht MP, Nadji M, Pinto A. Expression of neuroendocrine markers in non-neuroendocrine endometrial carcinomas. *Pathology* [Internet]. 2019 Jun 1;51(4):369–74. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31040050/>
24. Andrini E, Marchese PV, De Biase D, Mosconi C, Siepe G, Panzuto F, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Current Understanding and Challenges. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2022, Vol 11, Page 1461. 2022 Mar 7;11(5):1461. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/5/1461/htm>
25. Misch D, Blum T, Boch C, Weiss T, Crolow C, Griff S, et al. Value of thyroid transcription factor (TTF)-1 for diagnosis and prognosis of patients with locally advanced or metastatic small cell lung cancer. *Diagn Pathol* [Internet]. 2015 Apr 2;10(1):1–8. Verfügbar unter: <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13000-015-0250-z>
26. Jögi A, Vaapil M, Johansson M, Pålman S. Cancer cell differentiation heterogeneity and aggressive behavior in solid tumors. *Ups J Med Sci* [Internet]. 2012 May;117(2):217. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22376239/>

27. Cowherd SM. Tumor staging and grading: A primer. *Methods in Molecular Biology* [Internet]. 2012; 823:1–18. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22081335/>
28. Koffas A, Giakoustidis A, Papaefthymiou A, Bangeas P, Giakoustidis D, Papadopoulos VN, et al. Diagnostic work-up and advancement in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Front Surg* [Internet]. 2023;10. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC10025557/>
29. Raphael MJ, Chan DL, Law C, Singh S. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *CMAJ*[Internet]. 2017 Mar 3;189(10): E398. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5359105/>
30. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocrine Pathology* 2022 33:1 [Internet]. 2022 Mar 16;33(1):115–54. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12022-022-09708-2>
31. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med* [Internet]. 2017 Oct 1;33(5):324. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC5697503/>
32. Klimstra DS. Pathologic Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2016 Feb 1;30(1):1–19. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614366/>
33. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine Carcinomas (Carcinoid, Atypical Carcinoid, Small Cell Carcinoma, and Large Cell Neuroendocrine Carcinoma): Current Concepts. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2007 Jun 1;21(3):395–407. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17548031/>
34. Sorbye H, Kong G, Grozinsky-Glasberg S. PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3). *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2020 Mar 1;27(3): R67–77. Verfügbar unter: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/27/3/ERC-19-0400.xml>
35. Sorbye H, Baudin E, Borbath I, Caplin M, Chen J, Cwikla JB, et al. Unmet Needs in High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (WHO G3). *Neuroendocrinology* [Internet]. 2019 Jan 1;108(1):54–62. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/493318>
36. Janson ET, Knigge U, Dam G, Federspiel B, Grønbaek H, Stålberg P, et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* [Internet]. 2021;60(7):931–41. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33999752/>
37. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Jul 1;31(7):844–60. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272208/>
38. Raderer M, Kiesewetter B. The NET G3 enigma: dealing with a “new” entity. *memo - Magazine of European Medical Oncology* 2022 15:4 [Internet]. 2022 Oct 25;15(4):294–7. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12254-022-00848-z>
39. Wang H, Lin Z, Li G, Zhang D, Yu D, Lin Q, et al. Validation and modification of staging Systems for Poorly Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma. *BMC Cancer* [Internet]. 2020 Mar 6;20(1):1–8. Verfügbar unter: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-6634-9>



40. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The international association for the study of lung cancer 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. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2016 Mar 23;11(3):300–11. Verfügbar unter: <http://www.jto.org/article/S1556086415000301/fulltext>
41. Yang M, Zeng L, Zhang Y, Wang WG, Wang L, Ke NW, et al. TNM Staging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An Observational Analysis and Comparison by Both AJCC and ENETS Systems From 1 Single Institution. *Medicine* [Internet]. 2015 Mar 9;94(12): e660. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC4554009/>
42. Miura K, Shimizu K, Ide S, Mishima S, Matsuoka S, Takeda T, et al. A Novel Strategy for the Diagnosis of Pulmonary High-Grade Neuroendocrine Tumor. *Diagnostics* 2021, Vol 11, Page 1945 [Internet]. 2021 Oct 20;11(11):1945. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/11/1945/htm>
43. Šutić M, Vukić A, Baranašić J, Försti A, Džubur F, Samaržija M, et al. Diagnostic, Predictive, and Prognostic Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Management. *J Pers Med* [Internet]. 2021 Nov 1;11(11). Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC8624402/>
44. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, Albin A, Bresaola E, Marchiò C, et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2017 Oct 1;6(5):513. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC5653522/>
45. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2014 Mar;9(3):273–84. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518085/>
46. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F, Hengstler JG, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer - What limits limited disease? *Lung Cancer* [Internet]. 2002 Sep;37(3):271–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12234695/>
47. Wolf M, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Früh M, Gautschi O, et al. [onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc). *Onkopedia* [Internet]. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc>
48. Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now? -a review. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2016;5(1):26–38. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26958491/>
49. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2018 Feb 1;7(1):69–79. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535913/>
50. Couñago F, de la Pinta C, Gonzalo S, Fernández C, Almendros P, Calvo P, et al. GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for small-cell lung cancer. *World J Clin Oncol* [Internet]. 2021 Mar 24;12(3):115–43. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33767969/>
51. Blackhall F, Girard N, Livartowski A, McDonald L, Roset M, Lara N, et al. Original research: Treatment patterns and outcomes among patients with small-cell lung cancer (SCLC) in Europe: a retrospective cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2023 Feb 6;13(2): e052556. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC9906168/>
52. Li N, Chu Y, Song Q. Brain Metastasis in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Int J Gen Med* [Internet]. 2021; 14:10131. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC8710975/>

53. Wu X qin, Li J yi, Du W jing. Causes of death following small cell lung cancer diagnosis: a population-based analysis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2022 Dec 1;22(1):1–7. Verfügbar unter: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-022-02053-4>
54. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019 Dec 1;5(12):1749. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC6777271/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3411111/)
55. William WN, Glisson BS. Novel strategies for the treatment of small-cell lung carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2011 Oct;8(10):611–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21691321/>
56. Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1;121(5):664–72. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25336398/>
57. Pangua C, Rogado J, Serrano-Montero G, Belda-Sanchís J, Álvarez Rodríguez B, Torrado L, et al. World Journal of Clinical Oncology New perspectives in the management of small cell lung cancer. *World J Clin Oncol* [Internet]. 2022;13(6):429–47. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9244973/>
58. Kepka L. Radiotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: standards and controversies. *J Cancer Metastasis Treat* [Internet]. 2019 Jul 11; 5:53. Verfügbar unter: <https://www.oaepublish.com/articles/2394-4722.2018.114>
59. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EE, Groen HJM, Karnicka H, Lewinski T, et al. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy--a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 Oct 1;18(19):3400–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11013281/>
60. Dudnik E, Kareff S, Moskovitz M, Kim C, Liu S V., Lobachov A, et al. Real-world survival outcomes with immune checkpoint inhibitors in large-cell neuroendocrine tumors of lung. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2021 Feb 1;9(2): e001999. Verfügbar unter: <https://jitc.bmj.com/content/9/2/e001999>
61. Yesner R. Small Cell Lung Cancer: Sex and Survival. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2007 Nov 1;131(11):1631–3. Verfügbar unter: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/131/11/1631/460061/Small-Cell-Lung-Cancer-Sex-and-Survival>
62. Oronsky B, Abrouk N, Caroen S, Lybeck M, Guo X, Wang X, et al. A 2022 Update on Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer (SCLC). *J Cancer* [Internet]. 2022;2022(9):2945–53. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/2072-6694/2022/9/2945>
63. Keogh A, Finn S, Radonic T. Emerging Biomarkers and the Changing Landscape of Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Aug 3;14(15):3772. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35954436/>
64. Pellat A, Cottureau AS, Terris B, Coriat R. Neuroendocrine Carcinomas of the Digestive Tract: What Is New? *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Aug 1;13(15). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34359666/>
65. Feola T, Puliani G, Sesti F, Modica R, Centello R, Minotta R, et al. Risk factors for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): a three-centric case–control study. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2022 Apr 1;45(4):849–57. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-021-01715-0>

66. Alese OB, Jiang R, Shaib W, Wu C, Akce M, Behera M, et al. High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinoma Management and Outcomes: A National Cancer Database Study. *Oncologist* [Internet]. 2019 Jul 1;24(7):911–20. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/oncolo/article/24/7/911/6439260>
67. Heetfeld M, Chougnnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2015 Aug 1;22(4):657–64. Verfügbar unter: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/22/4/657.xml>
68. Dasari A, Mehta K, Byers LA, Sorbye H, Yao JC. Comparative Study of Lung and Extrapulmonary Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas: A SEER Database Analysis of 162,983 Cases. *Cancer* [Internet]. Verfügbar unter: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.31124>
69. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2014 Sep 1;120(18):2814–23. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24771552/>
70. Raderer M, Kiesewetter B. The NET G3 enigma: dealing with a “new” entity. *Memo - Magazine of European Medical Oncology* [Internet]. 2022 Dec 1;15(4):294–7. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12254-022-00848-z>
71. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System [Buch]. IARC Press; 2010. 1–420 p.
72. Frizziero M, Chakrabarty B, Nagy B, Lamarca A, Hubner RA, Valle JW, et al. Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review of a Controversial and Underestimated Diagnosis. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Jan 1;9(1). Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC7019410/>
73. Walenkamp AME, Sonke GS, Sleijfer DT. Clinical and therapeutic aspects of extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2009 May;35(3):228–36. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19068273/>
74. Conte B, George B, Overman M, Estrella J, Jiang ZQ, Mehrvarz Sarshekeh A, et al. High-Grade Neuroendocrine Colorectal Carcinomas: A Retrospective Study of 100 Patients. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2016 Jun 1;15(2): e1. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC4885752/>
75. Brenner B, Tang LH, Klimstra DS, Kelsen DP. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: A review. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2004 Sep 21;22(13):2730–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226341/>
76. Duguid JB, Kennedy AM. Oat-cell tumours of mediastinal glands. *J Pathol Bacteriol* [Internet]. 1930 Jan 1;33(1):93–9. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.1700330109>
77. Krishnamurthy A, Ravi P, Vijayalakshmi R, Majhi U. Small cell neuroendocrine carcinoma of the paranasal sinus. *Natl J Maxillofac Surg* [Internet]. 2013;4(1):111. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC3800372/>
78. Pang L, Yang H, Ning Y, Zheng C. Retrospective Analysis of Clinicopathological Features and Prognosis of Gynecological Small-Cell Carcinoma. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2021; 13:4529–40. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34135630/>
79. Cicin I, Karagol H, Uzunoglu S, Uygun K, Usta U, Kocak Z, et al. Extrapulmonary small-cell carcinoma compared with small-cell lung carcinoma: a retrospective single-center study. *Cancer* [Internet]. 2007 Sep 1;110(5):1068–76. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17614337/>
80. Kim JH, Lee SH, Park J, Kim HY, Lee S il, Nam EM, et al. Extrapulmonary small-cell carcinoma: a single-institution experience. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2004 May 1;34(5):250–4. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15231859/>

81. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, Venook AP, Bergsland EK, Warren RS, et al. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg* [Internet]. 2010 Mar;145(3):276–80. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20231629/>
82. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Oct 1;3(10):1335–42. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448665/>
83. Berner AM, Pipinikas C, Ryan A, Dibra H, Moghul I, Webster A, et al. Diagnostic Approaches to Neuroendocrine Neoplasms of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2020 Jul 1;110(7–8):563–73. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/504370>
84. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* [Internet]. 2009 Feb;36(1):52–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179188/>
85. Catena L, Bichisao E, Milione M, Valente M, Platania M, Pusceddu S, et al. Neuroendocrine tumors of unknown primary site: gold dust or misdiagnosed neoplasms? *Tumori* [Internet]. 2011;97(5):564–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22158484/>
86. Smith J, Reidy-Lagunes D. The Management of Extrapulmonary Poorly Differentiated (High-Grade) Neuroendocrine Carcinomas. *Semin Oncol* [Internet]. 2013 Feb 1;40(1):100–8. Verfügbar unter:
87. Bertaccini A, Marchiori D, Cricca A, Garofalo M, Giovannini C, Manferrari F, et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Urinary Bladder: Case Report and Review of the Literature. *Anticancer Res* [Internet]. 2008 Mar 1;28(2B):1369–72. Verfügbar unter: <https://ar.iaa-rjournals.org/content/28/2B/1369>
88. Badiu CD, Rahnea Nita G, Ciuhu AN, Manea C, Smarandache CG, Georgescu DG, et al. NEUROENDOCRINE RENAL CARCINOMA – THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC ISSUES. *Acta Endocrinologica (Bucharest)* [Internet]. 2016 Jul 1;12(3):355. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27155258/>
89. Perez-Ordóñez B, Caruana SM, Huvos AG, Shah JP. Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Hum Pathol* [Internet]. 1998;29(8):826–32. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9712424/>
90. Bouzbouz A, Abdulhakeem B, Laababsi R, Rouadi S, Abada R, Roubal M, et al. Rare cases of head and neck's neuroendocrine carcinomas disease: Case series of 4 patients and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2020 Jan 1; 66:270–6. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6939065/>
91. Heijden HFM van der, Heijdra YF. Extrapulmonary small cell carcinoma. *South Med J* [Internet]. 2005 Mar 1;98(3):345–50. Verfügbar unter: <https://sma.org/southern-medical-journal/article/extrapulmonary-small-cell-carcinoma/>
92. Kim JH, Lee SH, Park J, Kim HY, Lee S II, Nam EM, et al. Extrapulmonary small-cell carcinoma: a single-institution experience. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2004 May 1;34(5):250–4. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15231859/>
93. Naidoo J, Teo MY, Deady S, Comber H, Calvert P. Should Patients with Extrapulmonary Small-Cell Carcinoma Receive Prophylactic Cranial Irradiation? *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2013 Sep 1;8(9):1215–21. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23945390/>

94. Brennan SM, Gregory DL, Stillie A, Herschtal A, Mac Manus M, Ball DL. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer? *Cancer* [Internet]. 2010 Feb 15;116(4):888–95. Verfügbar unter: <https://online-library.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.24858>
95. Yazici O, Ozdemir NY, Sendur MAN, Aksoy S, Zengin N. Current approaches for prophylactic cranial irradiation in extrapulmonary small cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2014;30(7):1327–36. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628530/>
96. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>
97. Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, Bartenstein P, Bartsch DK, Begum N, et al. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. *Z Gastroenterol* [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-0604-2924>
98. Taniguchi H, Sen T, Rudin CM. Targeted Therapies and Biomarkers in Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2020 May 20;10. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC7251180/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3411180/)
99. Ilett EE, Langer SW, Olsen IH, Federspiel B, Kjær A, Knigge U. Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review. *Diagnostics* 2015, Vol 5, Pages 119-176 [Internet]. 2015 Apr 8;5(2):119–76. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/2075-4418/5/2/119/html>
100. Femia D, Prinzi N, Anichini A, Mortarini R, Nichetti F, Corti F, et al. Treatment of Advanced Merkel Cell Carcinoma: Current Therapeutic Options and Novel Immunotherapy Approaches. *Target Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1;13(5):567–82. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30073632/>
101. Esposito G, Palumbo G, Carillio G, Manzo A, Montanino A, Sforza V, et al. Immunotherapy in Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 Sep 1;12(9):1–17. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32899891/>
102. Albertelli M, Dotto A, Nista F, Veresani A, Patti L, Gay S, et al. 'Present and future of immunotherapy in Neuroendocrine Tumors'. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2021 Sep 1;22(3):615–36. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-021-09647-z>
103. Chen KS, Lawhn-Heath C, Behr S, Juarez R, Whitman J, Paciorek A, et al. Outcomes after high-dose radiation in the management of neuroendocrine neoplasms. *PLoS One* [Internet]. 2021 Jun 1;16(6). Verfügbar unter [/pmc/articles/PMC8171937/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171937/)
104. Petrella F, Bardoni C, Casiraghi M, Spaggiari L. The Role of Surgery in High-Grade Neuroendocrine Cancer: Indications for Clinical Practice. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022 Mar 25; 9:713. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.869320/full>
105. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Gronbæk H, Hellman P, et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* [Internet]. 2014 Oct 1;53(10):1284–97. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25140861/>
106. Gaujoux S, Sauvanet A, Belghiti J. Place of surgical resection in the treatment strategy of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Target Oncol* [Internet]. 2012 Sep;7(3):153–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22923166/>

107. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2012 Feb;95(2):157–76. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22262022/>
108. Fairchild A. Palliative radiotherapy for bone metastases from lung cancer: Evidence-based medicine? *World J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Dec 12;5(5):845. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC4259946/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/259946/)
109. Daly ME, Ismaila N, Decker RH, Higgins K, Owen D, Saxena A, et al. Radiation Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Endorsement of an ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021 Mar 10;39(8):931–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502911/>
110. Nesbit EG, Leal TA, Kruser TJ. What is the role of radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer in the immunotherapy era? *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2019 Sep 1;8(Suppl 2): S153. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC6795575/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502911/)
111. Shah MH, Goldner WS, Benson AB, Bergsland E, Blaszkowsky LS, Brock P, et al. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2021 Jul 28;19(7):839–68. Verfügbar unter: [https://jnccn.org/view/journals/jnccn/19/7/article-p839.xml](https://nccn.org/view/journals/jnccn/19/7/article-p839.xml)
112. Brieau B, Lepere C, Walter T, Lecomte T, Guimbaud R, Manfredi S, et al. Radiochemotherapy Versus Surgery in Nonmetastatic Anorectal Neuroendocrine Carcinoma: A Multi-center Study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Medicine* [Internet]. 2015 Oct 1;94(42): e1864. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC4620767/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/259946/)
113. May MS, Kinslow CJ, Adams C, Saqi A, Shu CA, Chaudhary KR, et al. Outcomes for localized treatment of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in the United States. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2021 Jan 1;10(1):71. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC7867769/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502911/)
114. Noronha V, Sekhar A, Patil VM, Menon N, Joshi A, Kapoor A, et al. Systemic therapy for limited stage small cell lung carcinoma. *J Thorac Dis* [Internet]. 2020 Oct 1;12(10):6275. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC7656383/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502911/)
115. Ohmoto A, Fujiwara Y, Horita N, Nakano K, Takahashi S. Platinum-doublet chemotherapy for advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Discover Oncology* [Internet]. 2022 Dec 1;13(1):1–12. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-022-00499-w>
116. Byers LA, Rudin CM. Small Cell Lung Cancer: Where Do We Go From Here? *Cancer* [Internet]. 2015 Mar 3;121(5):664. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25336398/>
117. Hagemann R, Hess V, Zippelius A, Rothschild SI. Second-Line Therapy of Small-Cell Lung Cancer: Topotecan Compared to a Combination Treatment with Adriamycin, Cyclophosphamide And Vincristine (ACO) - a Single Center Experience. *J Cancer* [Internet]. 2015;6(11):1148. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26516363/>
118. Amarasena IU, Chatterjee S, Walters JAE, Wood-Baker R, Fong KM. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Aug 2;2015(8). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233609/>
119. Cooper MR, Alrajhi AM, Durand CR. Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Small Cell Lung Cancer. *Am J Ther* [Internet]. 2018 May 1;25(3): E349–56. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29722737/>

120. Ochsenreither S, Marnitz-Schultze S, Schneider A, Koehler C, Daum S, Loddenkemper C, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma (EPSCC): 10 years' multi-disciplinary experience at Charité. *Anticancer Res* [Internet]. 2009 Aug;29(8):3411–5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19661365/>
121. Braun GS, Kirschner M, Rübben A, Wahl RU, Amann K, Benesova K, et al. Nebenwirkungen neuer onkologischer Immuntherapien. *Nephrologe* [Internet]. 2020 May 1;15(3):191. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC7189634/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37189634/)
122. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Dec 1;11(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32732879/>
123. Buqué A, Bloy N, Aranda F, Castoldi F, Eggermont A, Cremer I, et al. Trial Watch: Immunomodulatory monoclonal antibodies for oncological indications. *Oncoimmunology* [Internet]. 2015;4(4). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26137403/>
124. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nature Communications* 2020 11:1 [Internet]. 2020 Jul 30;11(1):1–3. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17670-y>
125. Hu X, Yu H, Zheng Y, Zhang Q, Lin M, Wang J, et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Survival Outcomes in Brain Metastasis: A Time Series-Based Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Oct 20;10:2180. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33194639/>
126. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2004 Sep 21;22(14):2865–72. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15254054/>
127. Villano JL, Durbin EB, Normandeau C, Thakkar JP, Moirangthem V, Davis FG. Incidence of brain metastasis at initial presentation of lung cancer. *Neuro Oncol* [Internet]. 2015 Jan 1;17(1):122. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC4483041/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25483041/)
128. D'Andrea G, Palombi L, Minniti G, Pesce A, Marchetti P. Brain Metastases: Surgical Treatment and Overall Survival. *World Neurosurg* [Internet]. 2017 Jan 1;97:169–77. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27667577/>
129. Wang Z, Chen L, Sun L, Cai F, Yang Q, Hu X, et al. Prophylactic cranial irradiation for extensive stage small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* [Internet]. 2023 May 17; 13:1086290. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37265787/>
130. Snider JW, Gondi V, Brown PD, Tome W, Mehta MP. Prophylactic cranial irradiation: recent outcomes and innovations. *CNS Oncol* [Internet]. 2014 May 1;3(3):219. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC6124370/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124370/)
131. Bovi JA. Prevention of Brain Metastases. *Front Neurol* [Internet]. 2018 Sep 28;9:758. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC6172309/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3172309/)
132. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Aug 12;341(7):476–84. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10441603/>
133. Suwinski R. Prophylactic cranial irradiation in SCLC. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2021 Apr 1;10(4):2071. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC8107729/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38107729/)
134. Manapov F, Käsmann L, Roengvoraphoj O, Dantes M, Schmidt-Hegemann NS, Belka C, et al. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: update on patient selection, efficacy and outcomes. *Lung Cancer: Targets and Therapy* [Internet]. 2018; 9:49. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC6181088/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3181088/)

135. Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, Attia A, Bassetti M, Boumber Y, et al. NCCN Guidelines Insights: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2018 Oct 1;16(10):1171–82. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30323087/>
136. Nieder C, Haukland E, Mannsåker B, Pawinski AR, Yobuta R, Dalhaug A. Presence of Brain Metastases at Initial Diagnosis of Cancer: Patient Characteristics and Outcome. *Cureus* [Internet]. 2019 Feb 21;11(2). Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC6476608/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22012633/)
137. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2012 Feb;14(1):48–54. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22012633/>
138. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* [Internet]. 2002 May 15;94(10):2698–705. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12173339/>
139. Davis FG, Dolecek TA, McCarthy BJ, Villano JL. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. *Neuro Oncol* [Internet]. 2012 Sep;14(9):1171–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22898372/>
140. Villano JL, Durbin EB, Normandeau C, Thakkar JP, Moirangthem V, Davis FG. Incidence of brain metastasis at initial presentation of lung cancer. *Neuro Oncol* [Internet]. 2015 Jan 1;17(1):122–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24891450/>
141. Nathoo M, Chahlavi A, Barnett GH, Toms SA. Pathobiology of brain metastases. *J Clin Pathol* [Internet]. 2005 Mar;58(3):237–42. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15735152/>
142. Krug S, Teupe F, Michl P, Gress TM, Rinke A. Brain metastases in patients with neuroendocrine neoplasms: Risk factors and outcome. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 Apr 16;19(1):1–9. Verfügbar unter: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5559-7>
143. Kromer C, Xu J, Ostrom QT, Gittleman H, Kruchko C, Sawaya R, et al. Estimating the annual frequency of synchronous brain metastasis in the United States 2010–2013: a population-based study. *J Neurooncol* [Internet]. 2017 Aug 1;134(1):55–64. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-017-2516-7>
144. Goncalves PH, Peterson SL, Vigneau FD, Shore RD, Quarshie WO, Islam K, et al. Risk of Brain Metastases in Patients with Non-metastatic Lung Cancer: Analysis of the Metropolitan Detroit Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data. *Cancer* [Internet]. 2016 Jun 6;122(12):1921. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC4892979/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264891450/)
145. Naidoo J, Santos-Zabala ML, Iyriboz T, Woo KM, Sima CS, Fiore JJ, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Clinico-Pathologic Features, Treatment, and Outcomes. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2016 Sep 1;17(5):e121. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC5474315/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264891450/)
146. Metro G, Ricciuti B, Chiari R, Baretta M, Falcinelli L, Giannarelli D, et al. Survival outcomes and incidence of brain recurrence in high-grade neuroendocrine carcinomas of the lung: Implications for clinical practice. *Lung Cancer* [Internet]. 2016 May 1;95:82–7. Verfügbar unter: <http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169500216302410/fulltext>
147. Manapov F, Käsmann L, Roengvoraphoj O, Dantes M, Schmidt-Hegemann NS, Belka C, et al. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: update on patient selection, efficacy and outcomes. *Lung Cancer: Targets and Therapy* [Internet]. 2018;9:49. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC6181088/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30323088/)



148. Chen Y, Wang Y, Ren F, Huang Z, Tan B, Zhao Z, et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) versus active surveillance in patients with limited-stage small cell lung cancer: a retrospective, multicentre study. *Respir Res* [Internet]. 2022 Dec 1;23(1):1–11. Verfügbar unter: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-022-02196-2>
149. Gaebe K, Erickson AW, Li AY, Ahluwalia MS, Mehta MP, Lok BH, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer patients in the era of magnetic resonance imaging: A systematic review and meta-analysis. [Internet]. Verfügbar unter: [https://doi.org/10.1200/JCO20234116\\_suppl.e20636](https://doi.org/10.1200/JCO20234116_suppl.e20636). 2023 May 31;41(16\_suppl):e20636–e20636.
150. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, 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* [Internet]. 2017 May 1;18(5):663–71. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28343976/>
151. Nesbit EG, Leal TA, Kruser TJ. What is the role of radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer in the immunotherapy era? *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2019 Sep 1;8(Suppl 2):S153–62. Verfügbar unter: <https://tlcr.amegroups.com/article/view/28932/html>
152. Fields AC, Lu P, Vierra BM, Hu F, Irani J, Bleday R, et al. Survival in Patients with High-Grade Colorectal Neuroendocrine Carcinomas: The Role of Surgery and Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2019 Apr 15;26(4):1127. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC6402804/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33969619/)
153. Huang LL, Hu XS, Wang Y, Li JL, Wang HY, Liu P, et al. Survival and pretreatment prognostic factors for extensive-stage small cell lung cancer: A comprehensive analysis of 358 patients. *Thorac Cancer* [Internet]. 2021 Jul 1;12(13):1943–51. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33969619/>
154. Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, Malhotra N, Movsas B, Norris K, et al. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Dec 1;33(34):4106–11. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351333/>
155. Mollica V, Massari F, Andriani E, Rosellini M, Marchetti A, Nuvola G, et al. Prognostic Factors of Survival for High-Grade Neuroendocrine Neoplasia of the Bladder: A SEER Database Analysis. *Curr Oncol* [Internet]. 2022 Aug 1;29(8):5846–54. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36005199/>
156. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2021 Jan 1;7(1):3. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC8177722/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35494084/)
157. Belluomini L, Calvetti L, Inno A, Pasello G, Roca E, Vattemi E, et al. SCLC Treatment in the Immuno-Oncology Era: Current Evidence and Unmet Needs. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Apr 14;0:1523. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35494084/>
158. West H, Author C. Moving Beyond Limited and Extensive Staging of Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019 Mar 1;5(3):e185187–e185187. Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2717231>
159. Wagner BJ, Buettner R. Immunohistochemical and molecular pathological diagnosis of lung carcinoma. *Pathologe* [Internet]. 2020 Feb 1;41(1):3–13. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00292-019-00732-4>
160. Yu S, Jia M, Li Y, Sun PL, Gao H. Differential Expression of PD-L1 in Central and Peripheral and TTF1-Positive and -Negative Small-Cell Lung Cancer. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021 Jan 25;7:1149. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.621838/full>

161. Lee W, Kim MJ, Choi Y, Kim H. PD-L1 expression and patient outcomes in gastrointestinal neuroendocrine neoplasm: a meta-analysis. *Transl Cancer Res* [Internet]. 2021 May 1;10(5):2210–8. Verfügbar unter: <https://tcr.amegroups.com/article/view/51571/html>
162. Yao JC, Strosberg J, Fazio N, Pavel ME, Bergsland E, Ruzniewski P, et al. Spartalizumab in metastatic, well/poorly differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2021 Mar 1;28(3):161–72. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33480358/>
163. Ali AS, Langer SW, Federspiel B, Hjortland GO, Grønabæk H, Ladekarl M, et al. PD-L1 expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms grade 3. *PLoS One* [Internet]. 2020 Dec 1;15(12):e0243900. Verfügbar unter: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0243900>
164. Sun Y, Zhai C, Chen X, Dong Z, Hou L, Zhou C, et al. Characterization of PD-L1 protein expression and CD8+ tumor-infiltrating lymphocyte density, and their associations with clinical outcome in small-cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2019 Dec 1;8(6):748–59. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010554/>
165. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2015;14(4):847–56. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695955/>
166. Aguiar PN, Santoro IL, Tadokoro H, De Lima Lopes G, Filardi BA, Oliveira P, et al. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy* [Internet]. 2016 Apr 1;8(4):479–88. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26973128/>
167. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Dec 6;379(23):2220–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280641/>
168. Chung HC, Piha-Paul SA, Lopez-Martin J, Schellens JHM, Kao S, Miller WH, et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2020 Apr 1;15(4):618–27. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870883/>
169. Doroshov DB, Bhalla S, Beasley MB, Sholl LM, Kerr KM, Gnjatic S, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2021 Jun 1;18(6):345–62. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33580222/>
170. Vranic S, Gatalica Z. PD-L1 testing by immunohistochemistry in immuno-oncology. *Biomolecules and Biomedicine* [Internet]. 2023 Feb 2;23(1):15. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC9901897/](https://pmc/articles/PMC9901897/)
171. Franco F, Carcereny E, Guirado M, Ortega AL, López-Castro R, Rodríguez-Abreu D, et al. Epidemiology, treatment, and survival in small cell lung cancer in Spain: Data from the Thoracic Tumor Registry. *PLoS One* [Internet]. 2021 Jun 1;16(6). Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC8171958/](https://pmc/articles/PMC8171958/)
172. Giraldi L, Vecchioni A, Carioli G, Bilotta M, La Rosa S, Imperatori A, et al. Risk factors for pancreas and lung neuroendocrine neoplasms: a case–control study. *Endocrine* [Internet]. 2021 Jan 1;71(1):233–41. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-020-02464-5>
173. Taggar AS, Simpson R, Hao D, Webster M, Khalil M, Lysack J, et al. Secondary Neuroendocrine Carcinoma Following High-Dose Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Report of Two Cases. *Cureus* [Internet]. 2016 Oct 26;8(10). Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC5120970/](https://pmc/articles/PMC5120970/)

174. Chen S, Wu S. Identifying Lung Cancer Risk Factors in the Elderly Using Deep Neural Networks: Quantitative Analysis of Web-Based Survey Data. *J Med Internet Res* [Internet]. 2020 Mar 1;22(3). Verfügbar unter: /pmc/articles/PMC7109611/
175. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* [Internet]. 2016 Jan 1;27(1):68–81. Verfügbar unter: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419353578/fulltext>
176. Taggar AS, Simpson R, Hao D, Webster M, Khalil M, Lysack J, et al. Secondary Neuroendocrine Carcinoma Following High-Dose Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Report of Two Cases. *Cureus* [Internet]. 2016 Oct 26;8(10). Verfügbar unter: /pmc/articles/PMC5120970/
177. Kaldor J. Second cancer following chemotherapy and radiotherapy. An epidemiological perspective. *Acta Oncol* [Internet]. 1990;29(5):647–55. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2206581/>
178. Cheng L, Pan CX, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Lin H, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer* [Internet]. 2004 Sep 1;101(5):957–62. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15329903/>
179. Saunders TJ, Mclsaac T, Douillette K, Gaulton N, Hunter S, Rhodes RE, et al. Sedentary behaviour and health in adults: an overview of systematic reviews. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2020 Oct 1;45(10 (Suppl. 2)):S197–217. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33054341/>
180. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2019 May 1;26(8):824–35. Verfügbar unter: <https://dx.doi.org/10.1177/2047487318825350>
181. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl* (2011) [Internet]. 2013 Dec 1;3(4):368. Verfügbar unter: /pmc/articles/PMC4089662/
182. Qin Y, Guo C, Chang X, Chen Y, Liu L, Zhang J, et al. Characteristics and treatment of patients with neuroendocrine carcinoma of the gastroesophageal junction: an analysis of 13 cases. *Transl Cancer Res* [Internet]. 2017 Dec 1;6(6):1340–4. Verfügbar unter: <https://tcr.amegroups.com/article/view/17801/html>
183. Shepshelovich D, Xu W, Lu L, Fares A, Yang P, Christiani D, et al. Body Mass Index (BMI), BMI Change, and Overall Survival in Patients With SCLC and NSCLC: A Pooled Analysis of the International Lung Cancer Consortium. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2019 Sep 1;14(9):1594. Verfügbar unter: /pmc/articles/PMC6734935/
184. Bongiovanni A, Riva N, Ricci M, Liverani C, La Manna F, De Vita A, et al. First-line chemotherapy in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2015 Dec 3;8:3613. Verfügbar unter: /pmc/articles/PMC4671803/
185. Hadoux J, Malka D, Planchard D, Scoazec JY, Caramella C, Guigay J, et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2015 Jun 1;22(3):289–98. Verfügbar unter: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/22/3/289.xml>
186. Olsen IH, Knigge U, Federspiel B, Hansen CP, Skov A, Kjær A, et al. Topotecan Monotherapy in Heavily Pretreated Patients with Progressive Advanced Stage Neuroendocrine Carcinomas. *J Cancer* [Internet]. 2014;5(8):628–32. Verfügbar unter: <http://www.jcancer.org>

187. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide–platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2012 Dec 1;19(6):751–7. Verfügbar unter: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/19/6/751.xml>
188. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Öberg K. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* [Internet]. 2011 Oct 15;117(20):4617–22. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.26124>
189. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* [Internet]. 2010 Aug;39(6):799–800. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664477/>
190. Olsen IH, Knigge U, Federspiel B, Hansen CP, Skov A, Kjær A, et al. Topotecan Monotherapy in Heavily Pretreated Patients with Progressive Advanced Stage Neuroendocrine Carcinomas. *J Cancer* [Internet]. 2014;5(8):628. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC4142324/>
191. Bongiovanni A, Maiorano BA, Azzali I, Liverani C, Bocchini M, Fausti V, et al. Activity and safety of immune checkpoint inhibitors in neuroendocrine neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2021 May 1;14(5):476. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/5/476/htm>
192. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Dec 1;11(1). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32732879/>
193. Al-Toubah T, Pelle E, Strosberg J. What is the role of checkpoint inhibitors in neuroendocrine neoplasms? *Oncotarget* [Internet]. 2020 Oct 10;11(42):3751. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC7584236/>
194. Gubbi S, Vijayvergia N, Yu JQ, Klubo-Gwiedzinska J, Koch C. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Neuroendocrine Tumors. *Hormone and Metabolic Research* [Internet]. 2022;54(12):795. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC9731788/>
195. Guaitoli G, Neri G, Cabitza E, Natalizio S, Mastrodomenico L, Talerico S, et al. Dissecting Immunotherapy Strategies for Small Cell Lung Cancer: Antibodies, Ionizing Radiation and CAR-T. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 12728 [Internet]. 2022 Oct 22;23(21):12728. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/21/12728/htm>
196. Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, Zugazagoitia J, Hann CL, de Braud F, et al. Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2020 Mar 1;15(3):426–35. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629915/>
197. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Dec 6;379(23):2220–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280641/>
198. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jun 30;374(26):2542–52. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27093365/>

199. Alese OB, Jiang R, Shaib W, Wu C, Akce M, Behera M, et al. High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinoma Management and Outcomes: A National Cancer Database Study. *Oncologist* [Internet]. 2019 Jul 1;24(7):911. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC6656466/](#)
200. Kinslow CJ, May MS, Saqi A, Shu CA, Chaudhary KR, Wang TJC, et al. Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: A Population-Based Study. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2020 Mar 1;21(2):e99–113. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601526/>
201. Balestrino R, Rudà R, Soffietti R. Brain Metastasis from Unknown Primary Tumour: Moving from Old Retrospective Studies to Clinical Trials on Targeted Agents. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 Nov 1;12(11):1–18. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC7697886/](#)
202. Akimoto J, Fukuhara H, Suda T, Nagai K, Ichikawa M, Fukami S, et al. Clinicopathological analysis in patients with neuroendocrine tumors that metastasized to the brain. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 Jan 22;16(1). Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC4724130/](#)
203. Li N, Chu Y, Song Q. <p>Brain Metastasis in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Int J Gen Med* [Internet]. 2021 Dec 21;14:10131–9. Verfügbar unter: <https://www.dovepress.com/brain-metastasis-in-patients-with-small-cell-lung-cancer-peer-reviewed-full-text-article-IJGM>
204. Suwinski R. Prophylactic cranial irradiation in SCLC. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2021 Apr 1;10(4):2071. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC8107729/](#)
205. Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2021 Jan 24;16:223–49. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197221/>
206. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. A Phase II trial of pembrolizumab for patients with melanoma or non-small cell lung cancer and untreated brain metastases. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jul 1;17(7):976. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC5526047/](#)
207. Sethi A, Islam M, Moses R, Finley G. Epidemiology and Retrospective Analysis in Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinoma. *Cureus* [Internet]. 2021 Jan 17;13(1). Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC7885533/](#)
208. Weber MM, Fottner C. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients with Neuroendocrine Neoplasia. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2018 Apr 1;41(5):306–12. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/488996>
209. Guo H, Li L, Cui J. Advances and challenges in immunotherapy of small cell lung cancer. *Chinese Journal of Cancer Research* [Internet]. 2020;32(1):115. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC7072020/](#)
210. Van Vulpen M, Kal HB, Taphoorn MJB, El Sharouni SY. Changes in blood-brain barrier permeability induced by radiotherapy: Implications for timing of chemotherapy? (Review). *Oncol Rep* [Internet]. 2002 Jul 1;9(4):683–8. Verfügbar unter: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.9.4.683/abstract>
211. Liu J, Wu D, Shen B, Chen M, Zhou X, Zhang P, et al. Serum lactate dehydrogenase predicts brain metastasis and survival in limited-stage small cell lung cancer patients treated with thoracic radiotherapy and prophylactic cranial irradiation. *Strahlentherapie und Onkologie* [Internet]. 2022 Dec 1;198(12):1094–104. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00066-022-01977-4>
212. Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. *StatPearls* [Internet]. 2023 May 1; Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536/>

213. Käsmann L, Bolm L, Schild SE, Janssen S, Rades D. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Outcome in Limited Disease Small-cell Lung Cancer. *Lung* [Internet]. 2017 Apr 1;195(2):217–24. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00408-017-9976-6>
214. Wakeman L, Al-Ismaïl S, Benton A, Beddall A, Gibbs A, Hartnell S, et al. Robust, routine haematology reference ranges for healthy adults. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2007 Aug 1;29(4):279–83. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2257.2006.00883.x>
215. Erlandsen EJ, Randers E. Reference interval for serum C-reactive protein in healthy blood donors using the Dade Behring N Latex CRP mono assay. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2000;60(1):37–43. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10757452/>
216. Madeddu C, Gramignano G, Astara G, Demontis R, Sanna E, Atzeni V, et al. Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Sep 20;9(SEP). Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC6159745/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111111/)
217. Shaka H, Raghavan S. Severe Hypercalcemia as the Initial Presentation of a Neuroendocrine Carcinoma of Unknown Primary Site: A Case Report. *Cureus* [Internet]. 2019 Nov 5;11(11). Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC6892572/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33111111/)
218. Junge W, Wilke B, Halabi A, Klein G. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffé method. *Clinica Chimica Acta* [Internet]. 2004 Jun;344(1–2):137–48. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15149882/>
219. Marwaha RK, Khadgawat R, Tandon N, Kanwar R, Narang A, Sastry A, et al. Reference intervals of serum calcium, ionized calcium, phosphate and alkaline phosphatase in healthy Indian school children and adolescents. *Clin Biochem* [Internet]. 2010 Oct 1;43(15):1216–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20655896/>
220. Korse CM, Taal BG, Vincent A, van Velthuysen MLF, Baas P, Buning-Kager JCGM, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer* [Internet]. 2012 Mar;48(5):662–71. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21945100/>
221. Pujol JL, Quantin X, Jacot W, Boher JM, Grenier J, Lamy PJ. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2003 Feb 1;39(2):131–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12581564/>
222. Xie E, Zhang W, Xu H, Ling Y, Zhang Q, Pan S. Correction of serum NSE reference intervals includes the unidentified hemolysis sample: 1-year data analysis from healthcare individuals. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2019 Nov 1;33(9):22997. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC6868418/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111111/)

## 7. Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:**

Maligne pulmonale Neoplasien.

**Abbildung 2:**

Therapieoptionen hochgradig aggressiver NEN.

**Abbildung 3:**

Selektion der Studienteilnehmer.

**Abbildung 4:**

Zerebrale Metastasierung bei Erstdiagnose.

**Abbildung 5:**

Geschlechterdistribution der exkludierten Patientinnen und Patienten.

**Abbildung 6:**

Status zum Zeitpunkt der Auswertung.

**Abbildung 7:**

Alter der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose.

**Abbildung 8:**

Geschlechterdistribution.

**Abbildung 9:**

Verteilung der Tumorausbreitung nach der *Veterans Administration Lung Study* (SCLC).

**Abbildung 10:**

Primärlokalisierung des Primarius.

**Abbildung 11:**

Distribution der Tumorlokalisationen (NEC).

**Abbildung 12:**

Kaplan-Meier-Kurve (SCLC).

**Abbildung 13:**

Kaplan-Meier-Kurve (SCLC – Subgruppenanalyse).

**Abbildung 14:**

Kaplan-Meier-Kurve (NEC).

**Abbildung 15:**

Kaplan-Meier-Kurve (NEC – Subgruppenanalyse).

**Abbildung 16:**

Kaplan-Meier-Kurve (SCLC vs. NEC).

**Abbildung 17:**

Histopathologische Aufarbeitung der neuroendokrinen & organspezifischen Marker (SCLC).

**Abbildung 18:**

Histopathologische Aufarbeitung der neuroendokrinen & organspezifischen Marker (NEC).

**Abbildung 19:**

Ki-67 Proliferationsindex (SCLC).

**Abbildung 20:**

Ki-67 Proliferationsindex (NEC).

**Abbildung 21:**

PD-L1 Status (SCLC).

**Abbildung 22:**

PD-L1 Status (NEC).

**Abbildung 23:**

Malignom in der Vorgeschichte (SCLC).

**Abbildung 24:**

Malignom in der Vorgeschichte (NEC).

**Abbildung 25:**

Tabakkonsum.

**Abbildung 26:**

Packungsjahre (PY).

**Abbildung 27:**

*Body-Mass-Index* (BMI).

**Abbildung 28:**

Operative Verfahren.

**Abbildung 29:**

Radatio Primarius & zerebrale Metastasen.

**Abbildung 30:**

Anzahl periinterventioneller zytostatischer Systemtherapien.

**Abbildung 31:**

Applizierte Systemtherapien (SCLC).

**Abbildung 32:**

Applizierte Systemtherapien (NEC).

**Abbildung 33:**

Immuntherapie (SCLC).

**Abbildung 34:**

Immuntherapie (NEC).

**Abbildung 35:**

Zerebrale Metastasen im klinischen Verlauf.

**Abbildung 36:**

Zeit zur Entwicklung zerebraler Metastasen.

**Abbildung 37:**

Gesamtüberleben ab dem Nachweis zerebraler Metastasen.



**Abbildung 38:**

PCI bei Patientinnen & Patienten mit SCLC.

**Abbildung 39:**

PCI bei Patientinnen & Patienten mit NEC.

**Abbildung 40:**

Zerebrale Metastasen post PCI.

**Abbildung 41:**

Nebenwirkungen nach PCI.

**Abbildung 42:**

Entwicklung zerebraler Metastasen nach PCI (SCLC).

**Abbildung 43:**

Zeit zur Entwicklung zerebraler Metastasen nach PCI (SCLC).

**Abbildung 44:**

Zeit zur Entwicklung zerebraler Metastasen nach PCI (SCLC) – 2.

**Abbildung 45:**

Entwicklung zerebraler Metastasen nach ICI (SCLC).

**Abbildung 46:**

Zeit zur Entwicklung zerebraler Metastasen nach ICI (SCLC).

**Abbildung 47:**

Zeit zur Entwicklung zerebraler Metastasen nach ICI (SCLC) – 2.

**Abbildung 48:**

Entwicklung zerebraler Metastasen nach PCI & ICI (SCLC).

**Abbildung 49:**

Zeit zur Entwicklung zerebraler Metastasen nach PCI & ICI (SCLC).

**Abbildung 50:**

Zeit zur Entwicklung zerebraler Metastasen nach PCI & ICI (SCLC) – 2.

**Abbildung 51:**

Entwicklung zerebraler Metastasen nach PCI (NEC).

**Abbildung 52:**

Entwicklung zerebraler Metastasen nach ICI (NEC).

**Abbildung 53:**

Laborchemische Analyse vor PCI (SCLC & NEC).

## 8. Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:**

Die 2019 WHO-Klassifikation der neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Neoplasien.

**Tabelle 2:**

Die 2021 WHO-Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien der Lunge.

**Tabelle 3:**

TNM-Stadium & UICC (SCLC).

**Tabelle 4:**

TNM-Stadium & UICC (NEC).

**Tabelle 5:**

Nebendiagnosen bei Erstdiagnose (SCLC & NEC).

## **9. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen, Abteilung für Medizinische Onkologie und Pneumologie, Innere Medizin VIII, unter Betreuung von Herrn Apl. Professor Dr. med. Ulrich M. Lauer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Martina Hinterleitner, Geschäftsführende Oberärztin der Abteilung Innere Medizin VIII, Medizinische Onkologie und Pneumologie.

Die retrospektive Datenanalyse wurde von mir eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach initialer Anleitung von Frau Dr. Hinterleitner durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach initialer Anleitung von Frau Dr. Hinterleitner verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 25.03.2024

## **10. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Universitäts-Professor Dr. Lars Zender und Herrn Apl. Professor Dr. Ulrich M. Lauer für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. med. Martina Hinterleitner bedanken, die mich auf meinem Weg mit Rat, Anregungen, produktiven Gesprächen und motivierenden Worten begleitet hat.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Frau Elena-Renata Dobrowolski meinen Dank ausdrücken. Sie hat meine Arbeit durch kontinuierliche Unterstützung, Bemühungen und Gedanken nicht nur beeinflusst, sondern auch geprägt und bewegt.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für sämtliche Ermutigungen und Unterstützung während der Arbeit an dieser Dissertation.