

Das kleinzellige Bronchialkarzinom ist die bösartigste Form der Lungentumoren. Es dominiert die Chemotherapie. Sie wird bei den noch lokoregionären Stadien durch die Radiotherapie, sehr selten durch die Chirurgie ergänzt.

1. Biologie und Symptomatik

Das kleinzellige Bronchialkarzinom unterscheidet sich grundsätzlich sowohl in seinen klinischen als auch in seinen biologischen Eigenschaften von den verschiedenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Es proliferiert wesentlich rascher und metastasiert früher regionär und systemisch. Zum Zeitpunkt der Diagnose müssen 85 Prozent aller Patienten bereits den Stadien III und IV der UICC zugeordnet werden. Mit klinischen Untersuchungsmethoden sind zum Zeitpunkt des primären Stagings bereits bei mehr als der Hälfte der Patienten Fernmetastasen nachweisbar (Tabelle 1 a). Prädispositionsstellen sind wie bei den anderen Bronchialkarzinomen, aber in anderer Häufigkeit die Leber, das Skelett, extrathorakale Lymphknoten sowie die homo- beziehungsweise kontralaterale Lunge (Tabelle 1 b).

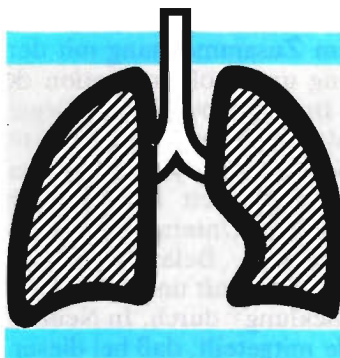
In der vergangenen Dekade wurden neue Erkenntnisse zur Biologie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms gewonnen, die auch therapeutische Konsequenzen bedingen. Es gelang, Tumorzellen in vitro zu kultivieren, Zelllinien zu etablieren und zu charakterisieren. Verschiedene Tumormarker wie das Bombesin, die neuronenspezifische Enolase und CK-BB (Isoenzym der Kreatininkinase) wurden identifiziert. Sie erleichtern nicht nur die primäre Diagnostik dieses Tumors, sondern können auch wirkungsvoll in der Verlaufsbeobachtung eingesetzt werden.

Erkrankungen der Lunge (8)

Das kleinzellige Bronchialkarzinom

Peter Drings und Ingolf Vogt-Moykopf

Die Symptomatik dieses Tumors entspricht im wesentlichen jener der nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome, wird allerdings durch die besondere Neigung zu paraneoplastischen Syndromen ergänzt. Der Krankheitsverlauf ist wegen der höheren Malignität dieses Tumors besonders rasch.



2. Therapie

Vor jeder Behandlung eines Patienten mit diesem Tumor steht das interdisziplinäre Konsilium. Die Chemotherapie stellt bei diesem Tumor die führende Behandlungsmodalität dar (6). Lokale Therapieverfahren wie die Radiotherapie oder die chirurgische Behandlung werden ergänzend bei noch lokoregionärer Ausdehnung im Stadium „limited disease“ mit potentiell kurativem Ziel eingesetzt. Obwohl die meisten der Patienten initial auf die Chemo-

therapie mit einer deutlich meßbaren Tumorrückbildung reagieren, werden nur 5 bis 10 Prozent aller Patienten definitiv geheilt (Tabelle 3). Hierin unterscheidet sich dieses Karzinom grundlegend von anderen malignen Erkrankungen, wie die malignen Lymphome hohen Malignitätsgrades oder die Hodentumoren, bei denen komplette Remissionen später auch zu einer höheren Rate definitiver Heilungen führen.

Für die beiden wichtigen Therapiemodalitäten, die Radiotherapie und die Chemotherapie, bewährte sich eine Einteilung in die beiden Stadien „limited disease“ und „extensive disease“ (Tabelle 2). In letzter Zeit differenziert man im Stadium „extensive disease“ zusätzlich die Patienten mit extrathorakalen Fernmetastasen.

2.1. Chemotherapie

Zehn bis zwölf verschiedene Zytostatika haben der Monotherapie ihre Wirksamkeit beim kleinzelligen Bronchialkarzinom bewiesen (5). Es werden zwei bis vier Zytostatika simultan eingesetzt (3). Dabei ist von entscheidender Bedeutung, daß die Einzelsubstanzen in der maximal tolerablen Dosis zur Anwendung kommen, denn eine verminderte Aggressivität der Therapie bedeutet eine wesentliche Reduktion der Remissionsraten und damit eine Verschlechterung des Spätschicksals der Patienten (1).

Weit verbreitet ist die Kombination eines Anthrazyklin-Antibiotikums mit Cyclophosphamid und Vincristin, bekannt als VAC- oder

Abteilung Innere Medizin – Onkologie (Professor Dr. med. Peter Drings) und Chirurgische Abteilung (Professor Dr. med. Ingolf Vogt-Moykopf) der Thoraxklinik der LVA Baden, Heidelberg-Rohrbach

ACO-Schema. Bei Therapieresistenz beziehungsweise Kontraindikation gegenüber dieser Kombination stehen andere Verfahren zur Verfügung, die bei nicht vorbehandelten Patienten zu gleichen Resultaten führen. Beispiel sind die Kombinationen Cisplatin-Etoposid, Ifosfamid-Etoposid und andere.

Die Behandlungsergebnisse sind im Stadium „limited disease“ (Begrenzung des Tumors auf einen Hemithorax) am günstigsten. Die mediane Überlebensdauer der Patienten wird mit zwölf bis fünfzehn Monaten, bei kompletten Remissionen mit fünfzehn bis zwanzig Monaten angegeben. Fünf bis zehn Prozent aller Patienten leben zwei Jahre und länger rezidivfrei und gelten damit als potentiell geheilt. Wegen der ungünstigeren Voraussetzungen sind die Ergebnisse im Stadium „extensive disease“ schlechter. Nur ein geringer Anteil der Patienten hat die Chance, nach zwei Jahren noch rezidivfrei zu überleben. Es gibt jedoch auch in dieser primär prognostisch wesentlich ungünstigeren Gruppe einzelne potentiell kurativ behandelte Patienten.

Die Ansprechbarkeit des Tumors auf die Behandlung ist bereits nach dem ersten Zyklus erkennbar. Ein Therapieverfahren gilt als ineffektiv, wenn im Thoraxröntgenbild zu diesem Zeitpunkt nicht eine deutliche Tumorverkleinerung sichtbar wird und muß durch ein Alternativschema ersetzt werden. In der Regel handelt es sich in diesen Fällen nicht um ein reines kleinzelliges Karzinom, sondern um Mischtumoren mit lediglich kleinzelligen Anteilen. Ungeklärt ist gegenwärtig noch die optimale Behandlungsdauer. In der Regel werden sechs Behandlungszyklen appliziert. Eine weitere Ausdehnung der Therapie führt meistens nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse. Der Wert einer Erhaltungstherapie ist bei erreichter kompletter Remission umstritten.

2.2. Radiotherapie

Dieser Tumor ist auch gegenüber der Radiotherapie hoch sensibel. Sie spielt in der Behandlung des

Tabelle 1 a: Häufigkeit von Fernmetastasen beim primären Staging. Die Zahlen beziehen sich auf eine Analyse von 1758 Patienten der Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach. Bei 624 Patienten (35 Prozent) wurden Fernmetastasen (M 1) nachgewiesen.

| | Zahl der untersuchten Patienten | MO | | M 1 | |
|--|---------------------------------|-----|----|-----|----|
| | | n | % | n | % |
| Kleinzelliges Karzinom | 365 | 180 | 49 | 185 | 51 |
| Plattenepithelkarzinom | 620 | 474 | 77 | 146 | 23 |
| Adenokarzinom | 436 | 267 | 61 | 169 | 39 |
| Großzelliges Karzinom | 142 | 87 | 61 | 55 | 39 |
| Mischtumoren | 77 | 58 | 75 | 19 | 25 |
| Nicht exakt klassifizierbare Karzinome | 118 | 68 | 58 | 59 | 42 |

Tabelle 1 b: Verteilung der Fernmetastasen beim primären Staging

| | Kleinzellige Karzinome n = 185 | | Nicht kleinzellige Karzinome n = 389 | | Karzinome ohne nähere Klassifizierung n = 50 | |
|---------------|-----------------------------------|----|---|----|---|----|
| | n | % | n | % | n | % |
| Lunge* | 32 | 17 | 156 | 40 | 18 | 36 |
| Pleura | 7 | 4 | 44 | 11 | 4 | 8 |
| Leber | 78 | 42 | 65 | 17 | 20 | 20 |
| Nebenniere | 20 | 11 | 42 | 11 | 1 | 2 |
| Skelett | 64 | 35 | 129 | 33 | 18 | 36 |
| Gehirn | 11 | 6 | 26 | 7 | 3 | 6 |
| Lymphknoten** | 41 | 22 | 78 | 20 | 10 | 20 |
| Sonstige | 14 | 8 | 20 | 5 | 1 | 2 |

Die Prozentwerte beziehen sich auf die Gesamtzahl der M 1-Fälle des entsprechenden histologischen Karzinomtypes.

* Metastasen in der homo- bzw. kontralateralen Lunge

** extrathorakale Lymphknotenmetastasen

kleinzelligen Bronchialkarzinoms als ergänzendes Therapieverfahren eine wichtige Rolle. Im Stadium „limited disease“ wird die Radiotherapie als konsolidierende Maßnahme nach durch Chemotherapie erzielter kompletter oder partieller Remission eingesetzt. In höherem Maße als die Chemotherapie führt sie zur lokalen Kontrolle des Tumors. Die Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie führt zwar im Stadium „limited disease“ zu keinen höheren Remissionsraten, verbessert jedoch statistisch signifikant den Anteil der zwei Jahre und länger rezidivfrei überlebender Patienten (3). Es werden auf die primäre Tumorregion und das Mediastinum sowie beide Supraclavicularregionen jeweils Referenzdosen von 45 bis 50 Gy appliziert.

Im Stadium „extensive disease“ wird die Radiotherapie ergänzend lediglich als palliative Maßnahme am „Ort der Not“ eingesetzt.

Es muß bei der Kombination dieser beiden Therapieverfahren mit einer Kumulation der Toxizität gerechnet werden, die sich in einer höheren Kardiotoxizität, Schleimhauttoxizität am Ösophagus und pulmonaler Toxizität manifestiert. Dies ist besonders ausgeprägt bei simultaner Anwendung von Chemotherapie und Radiotherapie.

Mit der Verbesserung der Spätergebnisse erlangten in den letzten Jahren, wie auch bei anderen Tumoren, Hirnmetastasen eine größere klinische Bedeutung. Man kann der klinischen Manifestation von Hirnmetastasen durch eine prophylaktische Hirnbestrahlung begegnen. Sie wird inzwischen in den meisten Institutionen mit einer Dosis von 24 bis 35 Gy in 8 bis 14 Fraktionen über zwei bis zweieinhalb Wochen durchgeführt und als Standardtherapie für Patienten mit kompletter Remission und Chemotherapie angesehen.

2.3. Operation

Die Operation erlebte bei diesem Tumor in den letzten Jahren eine Renaissance, nachdem sie von einigen Onkologen teilweise als obsolet angesehen worden war. Gegen-

Tabelle 2: Stadieneinteilung für klinische Karzinome

„Limited Disease“

1. Primärtumor auf einen Hemithorax begrenzt
2. Ipsilaterale hiläre Lymphknoten
3. Ipsilaterale supraclaviculäre Lymphknoten
4. Ipsilaterale und kontralaterale mediastinale Lymphknoten
5. Eventuell vorhandene Atelektase
6. Recurrens- und/oder Phrenicusparese
7. Kleiner Winkelerguß ohne maligne Zellen

„Extensive Disease“

1. Kontralaterale hiläre Lymphknoten
2. Kontralaterale supraclaviculäre Lymphknoten
3. Thoraxwandinfiltration (auch ipsilateral)
4. Pleuritis carcinomatosa
5. Pleuraerguß (außer kleiner Winkelerguß ohne maligne Zellen)
6. Lymphangiosis carcinomatosa
7. Vena cava superior (VCS)-Syndrom
8. Metastase in der kontralateralen Lunge
9. Sonstige Fernmetastasen (Leber, Gehirn, Knochen, sonstige Lymphknoten usw.)

Tabelle 3: Ergebnisse der Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms

| | limited disease | extensive disease |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|
| Remissionsraten | 50–90% | 50–90% |
| Komplette Remissionen | 50% | 20% |
| Mediane Überlebensdauer | 12–15 Monate | 6–9 Monate |
| 2 Jahre rezidivfrei Überlebende | 6–10% | vereinzelt |

wärtig besteht kein Zweifel, daß die Operation in den Stadien I und II als ergänzende Maßnahme zur Chemotherapie berechtigt ist. Allerdings erfüllen nur etwa fünf Prozent aller Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom diese Voraussetzungen. Zur Zeit wird in verschiedenen prospektiv randomisierten Studien erprobt, ob die Operation der Chemotherapie vorangestellt oder nachgeordnet werden sollte. Fünf-Jahres-Überlebensraten von 27 Prozent lassen erkennen, daß das Spätchicksal dieser Patienten nicht

schlechter als das operierter Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom sein muß (4).

Somit ergeben sich für die interdisziplinäre Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms folgende Empfehlungen:

① Die Operation hat bei Patienten im Stadium I und II ihre Berechtigung und sollte deshalb durchgeführt werden. Gegenwärtig ist noch nicht entschieden, ob es für diese Patienten besser ist, die Chemotherapie der Operation vorzuschalten oder ihr folgen zu lassen. ▷

② Es dominiert wegen der meist fortgeschrittenen Tumorerkrankung als Therapieverfahren die Chemotherapie.

③ Die Kombination von zwei und mehr Zytostatika ist der Monotherapie überlegen.

④ Das Therapieverfahren muß unabhängig vom klinischen Stadium sofort gewechselt werden, wenn nicht eine deutliche Tumorrogression erkennbar ist.

⑤ Nur Patienten mit kompletter Remission haben die Chance eines langfristigen rezidivfreien Überlebens.

⑥ Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Aggressivität der Therapie und dem Spätschicksal der Patienten.

⑦ Bei unbehandelten Patienten ist die Überlegenheit einer bestimmten Zytostatika-Kombination bisher nicht erkennbar.

⑧ Die Radiotherapie ist im Stadium „limited disease“ als konsolidierende Maßnahme unverzichtbar.

3. Nachsorge

Die Nachsorge erfolgt nach dem gleichen Schema wie bei den nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Im ersten Jahr nach Erreichen einer kompletten Remission wird man jedoch die Kontrolluntersuchung in sechswöchigen Intervallen vornehmen, da in dieser Zeit besonders mit Rezidiven gerechnet werden muß.

Literatur

1. Aisner, J.; Alberto, P.; Bitran, J.; Comis, R.; Daniels, J.; Hansen, H.; Smyth, J.: Role of chemotherapy in small cell lung cancer: A consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer Workshop. *Cancer Treatm. Rep.* 67 (1983) 37-43
2. Bleehen, N. M.; Bunn, P. A.; Cox, J. D.; Domernowsky, P.; Fox, R. M.; Host, H.;

Joss, R.; White, J. E.; Wittes, R. E.: Role of radiation therapy in small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Cancer Treatm. Rep.* 67 (1983) 11-19

3. Greco, F. A.; Johnson, D. H.; Hainsworth, J. D.; Wolff, St. N.: Chemotherapy of small cell lung cancer. *Semin. Oncol.* 12 (1985) 312-37
4. Merkle, N. M.; Mickisch, G. H.; Kayser, K.; Drings, P.; Vogt-Moykopf, I.: Surgical resection and adjuvant chemotherapy for small cell carcinoma. *Thorac. cardiovasc. Surg.* 34 (1986) 39-42
5. Niederle, N.; Schütte, J.: Chemotherapeutic results in small cell lung cancer. In: Seeber (ed.): *Small cell lung cancer. Recent results in cancer research 97.* Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, pp. 127-145, 1985
6. Perloff, M.; Killen, J. V.; Wittes, R. E.: Small cell bronchogenic carcinoma. *Curr. Probl. Cancer* 10 (1986) 171-214

Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. med. Peter Drings
Prof. Dr. med.
Ingolf Vogt-Moykopf
Thoraxklinik der LVA Baden
Amalienstraße 5 · 6900 Heidelberg 1

Stellenwert der HIV-Bestimmung im Enzymimmunoassay

Stute und Isenberg sind der Frage nachgegangen, ob eine routinemäßige Untersuchung auf HIV-Antigen bei Blutspendern derzeit erforderlich ist. Untersucht wurden 33 076 Proben gleichzeitig auf HIV-Antigen mit dem Enzymimmunoassay von Abbott und auf HIV-Antikörper, ebenfalls mit dem Abbott-Enzymimmunoassay. Die im HIV-Antikörpertest reaktiven Proben wurden im Western Blot bestätigt. Die 33 076 Proben stammten von 21 496 Blutspendern, 11 086 „Risikopersonen“, 101 AIDS-Patienten und retrospektiv 393 Patienten mit hohem Risiko, einschließlich einer Gruppe Homosexueller aus New York. In 82 Seren von 297 HIV-Infizierten konnte HIV-Antigen nachgewiesen werden, aber stets in Kombination mit HIV-Antikörpern. Es wurde in keiner Probe ein isolierter Antigennachweis beobachtet. Deshalb erscheint die regelmäßige Untersuchung von Blutspendern auf HIV-Antigen gegenwärtig nicht notwendig zu sein, da mit diesem HIV-

Antigentest keine zusätzliche Information zu erhalten ist.

Stute, R.; Isenberg, E.: Diagnostischer Stellenwert der HIV-Antigenbestimmung im Enzymimmunoassay. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 113 (1988) 605-607.

Blutspendezentrale Saarland des Staatlichen Instituts für Gesundheit und Umwelt, Malstatter Straße 17, 6600 Saarbrücken.

Malaria-Rezidive

Innerhalb von zwei Monaten nach Falciparum-Malaria-Therapie entwickelten sich bei 58 (33 Prozent) von 174 Patienten, die eine Chinin- oder Chinidin-Behandlung erhalten hatten, und bei 46 (32 Prozent) von 145 Patienten, die Mefloquin bei stationärer Nachsorge länger als sechs Wochen erhielten, Plasmodium-vivax-Infektionen.

Die Zeit bis zum Plasmodium-vivax-Rezidiv war nach Mefloquin-

Therapie signifikant länger (im Mittel 47 Tage, Reichweite 30-65) als nach Chinin- oder Chinidin-Therapie (im Mittel 21 Tage, 15-36; $p < 0,0001$). Alle Patienten befanden sich außerhalb von Malaria-Anstekungsgebieten.

Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß diese Ergebnisse einen sehr hohen Anteil an Doppelinfektionen in Thailand mit akuter Suppression von Plasmodium vivax durch Falciparum-Malaria zeigen und ein weiteres Indiz für die radikale Therapie mit Primaquin in Kombination mit Mefloquin bei bestimmten Patienten mit Falciparum-Malaria sind, bei denen Plasmodium-vivax-Rezidive nicht beobachtet wurden. jhn

Looareesuwan, S. et al.: High Rate of Plasmodium vivax Relapse following Treatment of Falciparum Malaria in Thailand, *The Lancet* II (1987) 1051-1055

Dr. Nicholas J. White, Bangkok, Hospital for Tropical Diseases, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand