



Neuroendokrine Tumoren der Lunge: State of the Art

Barbara Kieseewetter-Wiederkehr · Philipp Melhorn · Markus Raderer

Univ. Klinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Zusammenfassung

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) machen zirka ein Fünftel aller Lungenmalignome aus, meist liegt dabei das kleinzellige Bronchuskarzinom (SCLC) vor. Die gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET) der Lunge (auch als Lungenkarzinoid bezeichnet) sind hingegen selten. Die Prognose ist im Allgemeinen günstig, mit 10-Jahres-Überlebensraten von zirka 60 % für typische Karzinoid (NET G1) und 20 % für atypische Karzinoid (NET G2) im metastasierten Stadium. Klinisch gesehen können NET der Lunge – wenn auch selten – hormonelle Syndrome aufweisen (beispielsweise Karzinoidsyndrom oder Cushing-Syndrom). Interessanterweise haben diese Tumoren eine niedrige Mutationsrate, wobei am häufigsten Epigenetik-relevante Gene mutiert sind. Zu den Behandlungsstrategien von Lungen-NET gehören die chirurgische Resektion (als potenziell kurative Intervention im lokalisierten Stadium), ein Watch-and-wait-Vorgehen in ausgewählten Fällen und systemische Therapieoptionen. Everolimus ist die einzige zugelassene systemische Therapie und führte in der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS; medianes PFS 9,2 Monate unter Everolimus versus 3,6 Monate in der Placebo-Kohorte). Trotz fehlender formeller Zulassung in dieser Indikation sind Somatostatinanaloga eine weitere von den Leitlinien empfohlene Therapie und können (wie die Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie) eingesetzt werden, sofern ein Somatostatin-Rezeptorbesatz vorliegt. Weitere systemische Behandlungsoptionen sind vor allem Chemotherapien, z. B. Temozolomid- oder Oxaliplatin-basierte Kombinationen, während Immuntherapien und molekular gematchte Therapien bisher keine relevanten Effekte gezeigt haben.

Schlüsselwörter

Lungenkarzinoid · Thoraxmalignome · Somatostatin-Rezeptor · Everolimus · Somatostatinanaloga

Einleitung

Die neuroendokrinen Tumoren (NET) der Lunge sind seltene Tumorentitäten, die zirka 2 % aller primären Lungenmalignome darstellen. Die beiden NET-Formen, sprich typisches Karzinoid (TC) und atypisches Karzinoid (AC), sind histologisch gut differenzierte Tumoren und verlaufen klinisch oft indolent. Das und andere biologische Eigenschaften unterscheidet sie stark von ihrem höhergradigen schlecht differenzierten Counterpart, nämlich dem kleinzelligen Bronchuskarzinom (SCLC) und dem großzelligen neuroendokrinen Karzinom (LC-NEC). Diese vier Entitäten werden unter dem Überbegriff der

neuroendokrinen Neoplasie (NEN) zusammengefasst. Dieser Artikel soll einen State-of-the-art-Überblick über NET der Lunge geben.

Histologie und Biologie

Für die histologische Klassifikation von NEN sind die Differenzierung (Übereinstimmung mit dem Ursprungsgewebe) und der Tumordgrad (biologische Aggressivität, Proliferationsausmaß) von Bedeutung [1]. Bei den gut differenzierten Lungen-NET unterscheidet man das typische Karzinoid (= NET G1, <2 Mitosen/2 mm² und keine Nekrosen) vom atypischen Karzinoid (= NET G2, 2–10 Mitosen/2 mm²



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

und/oder Nekrosen) [1, 2]. Ferner wird in jüngerer Zeit analog zu gastroenteropan-kreatischen (GEP) NET auch eine Kategorie „Karzinoid/NET mit erhöhter Mitoseanzahl und/oder Ki-67-Proliferationsindex“ angeführt (atypische Karzinoidmorphologie mit > 10 Mitosen/mm² und/oder Ki-67 > 30%) [1]. Anders als bei den digestiven NET aber ist der Ki-67-Index sonst aktuell bei den Lungen-NET nicht in der Klassifikation inkludiert, er hat aber eine prognostische Bedeutung [2]. Die immunhistochemischen Marker neuroendokriner Differenzierung (Chromogranin A, Synap-tophysin, *INSM1*) sind bei Lungen-NET positiv [3]. Mutationen in *MEN1*, *TP53* und *RB1* können bei der Differenzialdiagnose (zur Unterscheidung von den schlecht differenzierten NEN) hilfreich sein [4]. Einige Lungen-NET sind positiv für die Somatostatinrezeptoren (SSTR) 2 und 5, was eine therapeutische Implikation hat (siehe auch unten) [5]. Hierbei ist aber zu beachten, dass eine immunhistochemische Positivität nicht zwingend mit einer positiven SSTR-Bildgebung (beispielsweise 68Ga-DOTANOC-PET-CT) einhergehen muss und vice versa, wie auch eine Untersuchung an unserem Zentrum gezeigt hat (diskrepante Ergebnisse in 38%) [6].

Eine umfassende Studie zu Lungen-NET hat bei 40% Mutationen in Genen mit Bezug zu kovalenten Histonmodifikationen (Histon-Methyltransferasen und -Demethylasen sowie Mitglieder des Polycomb-Komplexes) und bei über 20% Veränderungen in Genen des Chromatinumbaus beschrieben [7]. Ein Gen, das beim Chromatin-Remodelling eine Rolle spielt, ist *MEN1* [7]. Etwa 5% der Lungen-NET weisen *MEN1*-Keimbahnmutationen und 8% somatische *MEN1*-Mutationen auf, während sie bei etwa 30% der funktionellen Pankreas-NET vorhanden sind (6% Keimbahnmutationen und 24% somatische Mutationen) [8]. Das unterscheidet die Lungen-NET von SCLC und LC-NEC, wo vor allem *TP53* und *RB1* mutiert sind [9]. Ferner ist die Mutationslast von Lungen-NET deutlich geringer als bei diesen beiden Entitäten [9]. Auch konnte gezeigt werden, dass es epigenetische Unterschiede zwischen den Lungen-NET und LC-NEC gibt [10, 11].

Epidemiologie

Insgesamt stellen Lungen-NEN etwa 20–25% aller primären Lungentumoren dar, wobei SCLC am häufigsten vertreten ist (15–20%), gefolgt von LC-NEC (3%) und NET der Lunge (1–2%, davon sind ca. 10% AC) [12]. Die Inzidenz von Lungenkrebs liegt laut GLOBOCAN 2020 bei zirka 58,4/100.000 pro Jahr für Österreich und bei zirka 77,3/100.000 pro Jahr für Deutschland, wobei die altersstandardisierten Inzidenzwerte bei 26,8 respektive 31,9 liegen [13]. Amerikanische Daten aus dem Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programm zeigen, dass die Inzidenz von Lungen-NET in den letzten Jahrzehnten zugenommen hat (von 0,3/100.000 pro Jahr im Jahr 1973 auf 1,6/100.000 pro Jahr im Jahr 2012) [14]. Dieser Aufwärtstrend lässt sich unter anderem durch bessere Diagnosemethoden erklären, so auch durch den breiteren Einsatz von Computertomographen oder spezieller immunhistochemischer (IHC) Färbungen [15].

Bezogen auf alle NET-Lokalisationen körperweit machen Lungen-NET etwa 30% aus, wobei sie oft in einem frühen Stadium diagnostiziert werden (zirka 80% im Stadium I und II) [16, 17]. Anhand zahlreicher chirurgischer Kollektive zeigt sich, dass Frauen tendenziell häufiger betroffen sind und Lungen-NET vergleichsweise in jungem Alter auftreten (mittleres Alter meist 45–55 Jahre), wobei atypische Karzinoide im Mittel oft eine Dekade später auftreten [18, 19].

Ätiologie und Risikofaktoren

Während Tabakrauchen für zirka 90% aller Lungenkarzinome verantwortlich ist und eine starke Assoziation mit dem Auftreten von SCLC und LC-NEC besteht, ist dieser Zusammenhang für Lungen-NET nicht eindeutig [20]. Generell gibt es nur sehr wenig Evidenz zu Risikofaktoren bei Lungen-NET – einzelne Hinweise gibt es aber für eine Verbindung mit dem Rauchen und der Familienanamnese [21]. Lungen-NET treten meist sporadisch auf, wobei Fälle im Rahmen von multipler endokriner Neoplasie Typ 1 (*MEN1*) und auch von familiärer Häufung beschrieben sind [22].

Die diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH) wird als Vorläufer für NET der Lunge angesehen [3]. Diese Erkrankung kann klinisch durch Symptome einer konstriktiven Bronchiolitis ähnlich wie bei Asthma in Erscheinung treten oder inzidentell diagnostiziert werden [3].

Prognose

Der klinische Verlauf von Lungen-NET ist häufig indolent und insbesondere bei lokalisierter Erkrankung ist das Gesamtüberleben eher günstig. Eine SEER-Analyse basierend auf 4645 Lungen-NET-Fällen zeigte, dass die krankheitsspezifische 10-Jahres-Überlebensrate stark vom Krankheitsstadium und von der Histologie abhängt: Für TC im Stadium I–IV 96,3%, 85,3%, 80,7% und 58,8% und für AC 87,8%, 75,5%, 47,5% und 18,5% [17]. Ferner sind Alter bei Diagnose, Operation oder Radiotherapie der primären Tumorlokalisierung und Tumorgröße signifikante prognostische Faktoren [23].

Klinik

Abhängig von der Primärtumorlokalisierung und dem Krankheitsausmaß sind Lungen-NET bei Diagnose häufig asymptomatisch oder mit unspezifischen Symptomen vergesellschaftet. Zentral lokalisierte Tumoren (eher TC) verursachen häufig Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen oder Hämoptysen, während periphere Tumoren (oft AC) eher asymptomatisch sind [24]. Ein Teil von Lungen-NET ist funktionell aktiv, wobei dies seltener ist als bei digestiven NET (laut einer Studie beispielsweise Karzinoidsyndrom bei 7,6% der Lungen-NET, aber 32,4% der Dünndarm-NET) [25]. Weitere hormonelle Syndrome wie das Cushing-Syndrom (Sekretion von ACTH/adrenocorticotropem Hormon) und Akromegalie (Sekretion von GHRH/Wachstumshormon-Releasing-Hormon) kommen nur bei vereinzelt NET-Erkrankten vor (insgesamt < 5% in chirurgischen Kohorten) [4, 26]. Lungen-NET weisen im Vergleich zu GEP-NET ein spezifisches Metastasierungsmuster auf, mit einer Prädisposition für Hirnmetastasen, die im Einzelfall auch noch viele

Jahre nach Operation des Primärtumors auftreten können [27].

Diagnostik

Die aktuellen ESMO-Guidelines 2021 geben einen strukturierten Überblick über die diagnostische Abklärung von Lungen-NET [4]: Wie bereits erwähnt, sollen bei der Anamnese insbesondere funktionelle Symptome und gegebenenfalls ein vorbekanntes MEN1-Syndrom berücksichtigt werden. Während eine biochemische Analyse von Kalium, Kalzium, Glukose und Chromogranin A standardmäßig für alle Patientinnen und Patienten vorgesehen ist, soll bei Syndromverdacht 24-Stunden-Urin-5-Hydroxyindollessigsäure (5-HIES), Serum-Cortisol, ACTH, 24-Stunden-Urinfreies Cortisol, Serum-GHRH und Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) bestimmt werden. Bei MEN1-Verdacht soll eine genetische Testung erfolgen. Diagnostisch kann ferner bronchoskopisch, transthorakal-bioptisch, mediastinoskopisch, mittels endobronchialen endoskopischem Ultraschall (EBUS) oder unter speziellen Umständen im Sinne einer Upfront-Operation vorgegangen werden. Wenn kein verlässliches Grading bei wenig Tumormaterial (beispielsweise bronchoskopische Biopsie) möglich ist, wird empfohlen, die Diagnose Karzinoidtumor NOS („not otherwise specified“) anzugeben [2].

Therapie

Die Chirurgie ist die wichtigste Säule bei der Therapie der lokal begrenzten Lungen-NET und abgesehen von wenigen Spezialfällen ist ein chirurgisches Vorgehen im Sinne einer anatomischen Resektion (also Segmentektomie, Lobektomie, Bilobektomie, Sleeve-Resektion) und Lymphknoten-dissektion empfohlen [4]. Für eine adjuvante Chemotherapie nach einer Resektion von einem Lungen-NET gibt es bisher keine belastbaren Daten und das wird von den gängigen Leitlinien auch nicht generell empfohlen [4, 28].

Die therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten für fortgeschrittene/metastatische Lungen-NET sind begrenzt, zudem ist die Evidenz meist retrospektiv, mit Ausnahme einiger Phase-II-Studien und Subgrup-

penanalysen aus Phase-III-Studien. Bis dato ist der mTOR(mammalian Target of Rapamycin)-Inhibitor Everolimus der einzige von der FDA/EMA zugelassene Wirkstoff zur antiproliferativen Behandlung von Lungen-NET, dessen Zulassung auf der Grundlage der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie RADIANT-4 erfolgte [29]. In dieser Studie hatte man sich für das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären Endpunkt entschieden und insgesamt wurden 205 Patienten mit progredienten, hormonell inaktiven, pulmonalen oder gastrointestinalen NET zu Everolimus 10 mg/Tag und 97 zu Placebo randomisiert – es zeigte sich ein statistisch signifikant längeres Überleben für Everolimus (medianes PFS von 11,0 versus 3,9 Monaten bei Placebo) mit einer Risikoreduktion von Progression/Tod von 52 % (HR 0,48; 95 %-KI 0,35–0,67) [29]. In einer Post-hoc-Analyse der Lungen-NET-Patienten ($n = 90$) konnte auch ein signifikanter PFS-Vorteil für diese Subgruppe bestätigt werden (medianes PFS von 9,2 versus 3,6 Monaten; HR 0,50; 95 %-KI 0,28–0,88) [30]. Des Weiteren erreichte unter Everolimus ein höherer Anteil eine Tumorverkleinerung (58 % versus 13 %), wobei in beiden Gruppen jeweils nur eine Person ein partielles Ansprechen im Sinne von RECIST erzielte [30]. Erwähnenswert sind die lungenspezifischen Nebenwirkungen unter Everolimus – während Dyspnoe allgemein mit der Placebo-Gruppe vergleichbar häufig auftrat, war die Rate an nichtinfektiöser Pneumonitis mit 12,9 % in der Everolimus-Kohorte versus 3,7 % in der Kontrollgruppe zwar erhöht, jedoch nicht häufiger als im Gesamtkollektiv der RADIANT-4 Studie (inklusive gastrointestinale [GI]-NET) [30].

Nach den aktuellen europäischen Leitlinien gehören zu den anderen Behandlungsstrategien bei Lungen-NET Somatostatinanaloga (SSA), Chemotherapie auf Temozolomid-Basis, Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT), platinbasierte Chemotherapie und Interferon- α (siehe **Abb. 1**; [4, 15]). Zur optimalen Reihenfolge der Therapien gibt es kaum Daten bei Lungen-NET.

Anders als bei gastroenteropankreatischen NET, wo zwei positive Phase-III-Studien den Wirksamkeitsnachweis für die beiden SSA Octreotid und Lanreotid erbracht haben [31, 32], ist die

Evidenzbasis für Lungen-NET schwächer, nicht aber die mechanistische Grundlage (Wirkweise über SSTR-Expression): Die besten prospektiven Daten stammen von der randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie SPINET – die Aussage ist aber eingeschränkt durch die vorzeitige Terminierung der Studie aufgrund der verbreiteten Off-Label-Verwendung von SSA (bereits von den Leitlinien empfohlen) und der damit erschwerten Rekrutierung [33]. In dieser Studie wurden 77 Somatostatinrezeptor-positive Lungen-NET mit Lanreotid Autogel 120 mg alle 4 Wochen oder Placebo behandelt, wobei das mediane PFS nur geringfügig verbessert war (16,6 Monate versus 13,6 Monate; HR 0,90; 95 %-KI 0,46–1,88) [33]. Auffallend ist ein um 10 Monate längeres PFS in der Placebo-Gruppe von SPINET verglichen mit RADIANT-4, was unter anderem auf ein kürzeres Diagnose-Studieneinschluss-Intervall beziehungsweise auf ein günstigeres Tumorverhalten (Ki-67-Proliferationsindex, Lebermetastasenlast, Vortherapien) zurückzuführen ist [30, 33]. Unerwartet hoch war die objektive Ansprechrates für Lanreotid (14 % versus 0 %), da in den GEP-NET-Studien nur sehr vereinzelt ein partielles Ansprechen registriert wurde [31–33]. Wie vorbekannt war die Verträglichkeit dieser Therapie aber sehr gut (Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse Grad 3–5 bei jeweils ca. 30 %) [33]. Trotz fehlender Zulassung unterstützt diese Studie somit den Einsatz von SSA (Lanreotid) bei Lungen-NET, eine positive SSTR-Bildgebung (oder hormonelle Symptome) und eine indolente Krankheitsdynamik vorausgesetzt. Für Octreotid LAR gibt es Daten (Placebo-Gruppe) aus einer Subgruppenanalyse der Lungen-NET-Kohorte der Phase-III-Studie RADIANT-2 [34].

Die Temozolomid-basierte Chemotherapie wird in den aktuellen Leitlinien wegen ihrer guten Verträglichkeit und der einfachen oralen Anwendung in einer frühen Therapielinie favorisiert [4]. Die Erfahrung mit der Kombination Temozolomid/Capecitabin ist primär retrospektiv, aber die relativ hohen Response-Raten (ORR bei 20–30 %) und die guten Überlebensergebnisse (medianes PFS von 9–13 Monaten und medianes Gesamtüberleben [OS] von 30–68 Monaten) sprechen für diese The-

rapie [35, 36]. Jedenfalls ist noch weitere prospektive Evidenz notwendig, speziell in Bezug auf die Therapieregime (Dosis und Anzahl der Zyklen) und auf potenziell prädiktive Biomarker wie MGMT-Status. Die Phase-II-Studie ATLANT hat konkomitantes Lanreotid/Temozolomid bei 40 Lungen-NET-Patienten untersucht, wobei eine 9-Monats-Krankheitskontrollrate von 35 % gezeigt wurde, was aber nicht statistisch signifikant höher war als die vordefinierte Schwelle für klinische Relevanz [37]. Auch das mediane PFS von 37 Wochen (ca. 8,5 Monate) war etwas schlechter als in der RADIANT-4-Studie [30]. Zu Temozolomid mono gibt es auch Daten ($n=31$), jedoch zeigte sich eine niedrigere objektive Responderate (ORR) von 14 %, ein medianes PFS von 5,2 Monaten und ein OS von 23,3 Monaten [38].

Es wurden verschiedene Platin-basierte Chemotherapie-Kombinationen getestet. Platin/Etoposid hatte eine Responderate von 23 % und ein medianes PFS von 10 Monaten laut einer retrospektiven Serie [39]. CAPOX wurde in einer Phase-II-Studie untersucht – 5/40 hatten ein Lungen-NET, 3/5 eine partielle Remission [40]. In einer weiteren retrospektiven Analyse wurden nicht so hohe Ansprechraten mit CAPOX beobachtet (2/13 Patienten) [41]. Daten von Walter et al. hingegen hatten nur Lungen-NET eingeschlossen ($n=45$) und für die Regime Gemcitabin/Oxaliplatin (GEMOX, $n=24$) und 5-Fluoruracil/Oxaliplatin (FOLFOX, $n=21$) eine Responderate von 20 % und ein medianes PFS von 15 Monaten gezeigt [42]. Somit scheint es insgesamt bessere Evidenz für Oxaliplatin-basierte als für Cisplatin-basierte Regime zu geben.

Eine weitere Option für SSTR-positive Lungen-NET bei Progress ist die PRRT. Diese Tumoren waren nicht in der Zulassungsstudie NETTER-1 – hier wurde das PFS von SSTR-positiven GI-NET untersucht – eingeschlossen [43], aber es gibt zunehmend retrospektive und Phase-II-Evidenz für diese Therapie bei Lungen-NET [44]. Die ORR liegt insgesamt bei 15–80 % (Median ca. 30 %), das mediane PFS bei 11–31 Monaten und das mediane OS bei 32,4–61 Monaten [44]. Ähnliche Ergebnisse haben auch zwei rezenter retrospektive Studien gezeigt [45, 46].

Über die Standardtherapien hinaus sind ferner auch die Immuntherapie und mole-

kular-zielgerichteten Therapien anzuführen. Gerade beim SCLC hat die Immuntherapie zu einem Paradigmenwechsel geführt. Was Biomarker betrifft, hat eine finnische Studie eine niedrige PD-L1-Expression bei Lungen-NET gezeigt, nämlich 7 % bei den typischen Karzinoiden (9/131) und 0 % bei den atypischen Karzinoiden (0/37), während 16 % (27/168) eine hohe Expression von PD-1 zeigten [47]. Die KEYNOTE-028-Studie hat Pembrolizumab bei 25 Karzinoidtumoren (davon 9 Lungen-NET) und bei 16 Pankreas-NET untersucht und eine objektive Ansprechrates von 12,0 % respektive 6,3 % erzielt [48]. Das mediane PFS in der Karzinoid-Gruppe war 5,6 Monate und das mediane OS 21,1 Monate [48]. Damit vergleichbar sind die Resultate zu Spartalizumab, wobei auch hier die Ergebnisse der pulmonalen NET-Kohorte besser waren als die der GI-Kohorte [49]. Mit der Kombination Temozolomid/Nivolumab lag in einer Phase-II-Studie das objektive Ansprechen bei 64 % (7/11 Lung-NEN-Patienten) [50]. Zum jetzigen Zeitpunkt sind diese Daten aber als präliminär anzusehen und es sind weitere prospektive Daten erforderlich, bevor man allgemeine Empfehlungen aussprechen kann.

Anders als beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) haben Lungen-NET selten therapierbare molekulare Veränderungen (wie *EGFR*, *ALK*, *ROS1* oder *BRAF*), weswegen molekulares Profiling beim Management dieser Tumoren aktuell kaum eine Rolle spielt [51]. Dasselbe gilt für Veränderungen im mTOR-Signalweg, die eine präklinische Rationale für den mTOR-Inhibitor Everolimus darstellen [52]. Denn hier gibt es aktuell keine Evidenz, dass Veränderungen im PI3K/AKT/mTOR-Signalweg eine prädiktive Bedeutung für das Therapieansprechen haben – vielmehr ist es so, dass molekulare Alterationen in diesem Signalweg bei Lungen-NET relativ selten sind [51]. Entsprechend der Bedeutung der Epigenetik bei Lungen-NET (siehe oben) könnten epigenetisch aktive Substanzen in Zukunft zur Anwendung kommen; erste Studien sind bereits im Gange beziehungsweise mit teils gemischten Ergebnissen abgeschlossen [51].

Letztlich ist es aber wichtig, zu bedenken, dass viele Lungen-NET, insbesondere typische Karzinoide (NET G1), auch viele Jahre indolent verlaufen können und

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

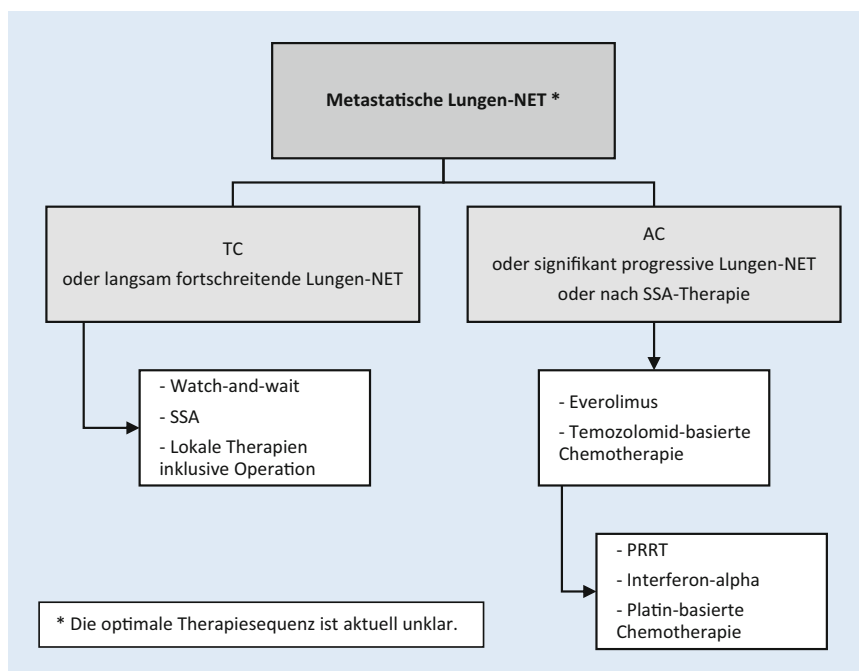


Abb. 1 ▲ Aktuelle ESMO-Leitlinienempfehlung zur Therapie fortgeschrittener neuroendokriner Tumoren (NET) der Lunge. (Nach Baudin et al. [4]). TC typisches Karzinoid, AC atypisches Karzinoid, SSA Somatostatinanalog, PRRT Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie

nicht immer ein hoher Therapiedruck herrscht. So wird auch beispielsweise von den ESMO-Guidelines eine Watch-and-wait-Strategie bei einer gewissen Befundkonstellation (asymptomatisch, langsames radiologisches Tumorwachstum) empfohlen [4]. Ferner können lokale Therapien für eine Krankheitskontrolle sinnvoll sein (Leber-gerichtete Therapien inklusive Chirurgie und ablative/embolisierende Verfahren, Strahlentherapie bei Knochen- oder Hirnmetastasen) [4]. Für das Management von hormonell bedingten Symptomen sei ebenfalls auf die ESMO-Leitlinie verwiesen – potenzielle Therapien für das Karzinoidsyndrom sind SSA und der Serotonin-Synthesehemmer Telotristat-Ethyl, für das Cushing-Syndrom die Steroid-Syntheseinhibitoren Metyrapon und Ketoconazol [4].

Die Nachsorge sollte bei Lungen-NET lebenslang erfolgen, da Rezidive häufig vorkommen – klinisch, biochemisch und bildgebend nach einer radikalen Resektion in größer werdenden Intervallen [4]. Bei den fortgeschrittenen Tumoren soll eine Follow-up-Untersuchung initial in der Regel alle 3–12 Monate durchgeführt werden, je nach Histologie, Wachstumsverhalten und Symptomkontrolle [4].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Lungen-NET eine seltene Kategorie von Lungenmalignomen sind, die idealerweise in einem spezialisierten Zentrum von einem multidisziplinären Team behandelt werden. Im Vergleich zu den häufigen Lungenkrebsformen SCLC/NSCLC gibt es große Unterschiede in der zugrundeliegenden Tumorbiologie, im klinischen Verhalten und in der Prognose. Die einzige kurative Therapieoption ist weiterhin die Resektion. Everolimus, Somatostatinanaloge und Chemotherapie sind die etablierten systemischen Behandlungsoptionen, wobei die optimale Therapiesequenz relativ unklar ist.

Korrespondenzadresse

**Ap. Prof. PD. DDr.
Barbara Kiesewetter-Wiederkehr**
Univ. Klinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Onkologie, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
barbara.kiesewetter@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Kiesewetter-Wiederkehr, P. Melhorn und M. Raderer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Rindi G, Mete O, Uccella S et al (2022) Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol* 33(1):115–154
- Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB et al (2022) The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol* 17(3):362–387
- Vocino Trucco G, Righi L, Volante M, Papotti M (2024) Updates on lung neuroendocrine neoplasm classification. *Histopathology* 84(1):67–85
- Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R et al (2021) Lung and thymic carcinoids: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). *Ann Oncol* 32(4):439–451
- Kanakis G, Grimelius L, Spathis A et al (2015) Expression of somatostatin receptors 1–5 and dopamine receptor 2 in lung carcinoids: implications for a therapeutic role. *Neuroendocrinology* 101(3):211–222
- Kiesewetter B, Mazal P, Kretschmer-Chott E, Mayerhoefer ME, Raderer M (2022) Pulmonary neuroendocrine tumours and somatostatin receptor status: an assessment of unlicensed use of somatostatin analogues in the clinical practice. *ESMO Open* 7(3)
- Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X et al (2014) Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun* 5:3518
- Kawasaki K, Rekhtman N, Quintana-Villalonga Á, Rudin CM (2023) Neuroendocrine neoplasms of the lung and gastrointestinal system: convergent biology and a path to better therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 20(1):16–32

9. Simbolo M, Mafficini A, Sikora KO et al (2017) Lung neuroendocrine tumours: deep sequencing of the four World Health Organization histotypes reveals chromatin-remodelling genes as major players and a prognostic role for TERT, RB1, MEN1 and KMT2D. *J Pathol* 241(4):488–500
10. Alcalá N, Leblay N, Gabriel AAG et al (2019) Integrative and comparative genomic analyses identify clinically relevant pulmonary carcinoid groups and unveil the supra-carcinoids. *Nat Commun* 10(1):3407
11. Laddha SV, da Silva EM, Robzyk K et al (2019) Integrative genomic characterization identifies molecular subtypes of lung carcinoids. *Cancer Res* 79(17):4339–4347
12. Travis WD (2010) Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 21(Suppl 7):vii65–71
13. (2020) Global cancer observatory: cancer today. International agency for research on cancer. <https://gco.iarc.fr/today>
14. Dasari A, Shen C, Halperin D et al (2017) Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 3(10):1335–1342
15. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P et al (2015) Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 26(8):1604–1620
16. Yao JC, Hassan M, Phan A et al (2008) One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26(18):3063–3072
17. Yoon JY, Sigel K, Martin J et al (2019) Evaluation of the prognostic significance of TNM staging guidelines in lung carcinoid tumors. *J Thorac Oncol* 14(2):184–192
18. Cao C, Yan TD, Kennedy C, Hendel N, Bannon PG, McCaughan BC (2011) Bronchopulmonary carcinoid tumors: long-term outcomes after resection. *Ann Thorac Surg* 91(2):339–343
19. Soldath P, Binderup T, Kjær A et al (2021) Long-term survival and recurrence after resection of bronchopulmonary carcinoids: a single-center cohort study of 236 patients. *Lung Cancer* 156:109–116
20. Alberg AJ, Samet JM (2003) Epidemiology of lung cancer. *Chest* 123(1 Suppl):21s–49s
21. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G (2016) Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 27(1):68–81
22. Oliveira AM, Tazelaar HD, Wentzlaff KA et al (2001) Familial pulmonary carcinoid tumors. *Cancer* 91(11):2104–2109
23. He Y, Zhao F, Han Q, Zhou Y, Zhao S (2021) Prognostic nomogram for predicting long-term cancer-specific survival in patients with lung carcinoid tumors. *BMC Cancer* 21(1):141
24. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R (2017) Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. *J Thorac Oncol* 12(3):425–436
25. Halperin DM, Shen C, Dasari A et al (2017) Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 18(4):525–534
26. García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A et al (2007) Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish multi-centric

Neuroendocrine tumors of the lung: state of the art

Neuroendocrine neoplasms (NEN) account for around a fifth of all lung malignancies, with small cell lung cancer (SCLC) being the most common of them. The well-differentiated neuroendocrine tumors (NET) of the lung (also known as lung carcinoids), on the other hand, are rare. The prognosis is generally favorable, with 10-year survival rates of around 60% for typical carcinoids (NET G1) and 20% for atypical carcinoids (NET G2) in the metastatic stage. Clinically, NETs of the lung can—albeit rarely—exhibit hormonal syndromes (e.g., carcinoid syndrome or Cushing’s syndrome). Interestingly, these tumors have a low mutation rate, with epigenetic-related genes being the most frequently mutated. Treatment strategies for NET of the lung include surgical resection (as a potentially curative intervention in the localized stage), a wait-and-see approach in selected cases, and systemic therapy options. Everolimus is the only approved systemic therapy and led to a prolongation of progression-free survival (PFS) in the placebo-controlled pivotal study (median PFS 9.2 months for everolimus versus 3.6 months for placebo). Despite lack of formal approval, somatostatin analogs are another therapy recommended by various guidelines and can be used (like peptide receptor radionuclide therapy) if somatostatin receptors are present. Further systemic treatment options are mainly chemotherapies, such as temozolomide- or oxaliplatin-based combinations, while immunotherapy or molecular matched-treatment strategies have not yet shown any relevant effects.

Keywords

Lung carcinoids · Thoracic malignancies · Somatostatin receptor · Everolimus · Somatostatin analogues

- study of neuroendocrine tumours of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 31(2):192–197
27. Hermans BCM, de Vos-Geelen J, Derks JL et al (2021) Unique metastatic patterns in neuroendocrine neoplasms of different primary origin. *Neuroendocrinology* 111(11):1111–1120
28. Sobash PT, Ullah A, Karim NA (2022) Survival benefit of adjuvant chemotherapy in pulmonary carcinoid tumors. *Cancers* 14(19):4730
29. Yao JC, Fazio N, Singh S et al (2016) Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 387(10022):968–977
30. Fazio N, Buzzoni R, Delle Fave G et al (2018) Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors: RADIANT-4 lung subgroup analysis. *Cancer Sci* 109(1):174–181
31. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C et al (2009) Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 27(28):4656–4663
32. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB et al (2014) Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 371(3):224–233
33. Baudin E, Horsch D, Singh S et al (2021) 1096O Lanreotide autogel/depot (LAN) in patients with advanced bronchopulmonary (BP) neuroendocrine tumors (NETs): Results from the phase III SPINET study. *Ann Oncol* 32:S906
34. Fazio N, Granberg D, Grossman A et al (2013) Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study. *Chest* 143(4):955–962
35. Papaxoinis G, Kordatou Z, McCallum L et al (2020) Capecitabine and temozolomide in patients with advanced pulmonary carcinoid tumours. *Neuroendocrinology* 110(5):413–421
36. Al-Toubah T, Morse B, Strosberg J (2020) Capecitabine and temozolomide in advanced lung neuroendocrine neoplasms. *Oncologist* 25(1):e48–e52
37. Ferolla P, Berruti A, Spada F et al (2023) Efficacy and safety of lanreotide autogel and temozolomide combination therapy in progressive thoracic neuroendocrine tumors (Carcinoid): results from the phase 2 ATLANT study. *Neuroendocrinology* 113(3):332–342
38. Crona J, Fanola I, Lindholm DP et al (2013) Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology* 98(2):151–155
39. Chong CR, Wirth LJ, Nishino M et al (2014) Chemotherapy for locally advanced and metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer* 86(2):241–246
40. Bajetta E, Catena L, Procopio G et al (2007) Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 59(5):637–642
41. Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R et al (2016) Oxaliplatin-based chemotherapy in advanced neuroendocrine tumors: clinical outcomes and preliminary correlation with biological factors. *Neuroendocrinology* 103(6):806–814
42. Walter T, Planchard D, Bouledrak K et al (2016) Evaluation of the combination of oxaliplatin and 5-fluorouracil or gemcitabine in patients with sporadic metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer* 96:68–73
43. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al (2017) Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 376(2):125–135

44. Naraev BG, Ramirez RA, Kendi AT, Halfdanarson TR (2019) Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced lung carcinoids. *Clin Lung Cancer* 20(3):e376–e392
45. Mirvis E, Toumpanakis C, Mandair D, Gnanasegaran G, Caplin M, Navalkissoor S (2020) Efficacy and tolerability of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in advanced metastatic bronchial neuroendocrine tumours (NETs). *Lung Cancer* 150:70–75
46. Zidan L, Irvani A, Oleinikov K et al (2022) Efficacy and safety of (177)Lu-DOTATATE in lung neuroendocrine tumors: a bicenter study. *J Nucl Med* 63(2):218–225
47. Vesterinen T, Kuopio T, Ahtiainen M et al (2019) PD-1 and PD-L1 expression in pulmonary carcinoid tumors and their association to tumor spread. *EndocrConnect* 8(8):1168–1175
48. Mehnert JM, Bergsland E, O’Neil BH et al (2020) Pembrolizumab for the treatment of programmed death-ligand 1-positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: Results from the KEYNOTE-028 study. *Cancer* 126(13):3021–3030
49. Yao JC, Strosberg J, Fazio N et al (2021) Spartalizumab in metastatic, well/poorly differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 28(3): 161–172
50. Owen DH, Benner B, Wei L et al (2023) A phase II clinical trial of nivolumab and temozolomide for neuroendocrine neoplasms. *Clin Cancer Res* 29(4):731–741
51. Sun TY, Hendifar A, Padda SK (2022) Lung neuroendocrine tumors: how does molecular profiling help? *Curr Oncol Rep* 24(7):819–824
52. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW (2020) Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev* 41(2):371–403

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Save the Date



© iStockphoto / Getty Images / iStock.com / Symbolbild

Kongresse & Veranstaltungen

26th European Congress of Endocrinology (ECE 2024)

11.–14. Mai 2024, Stockholm, Schweden
ese-hormones.org/education-and-training

Schilddrüsen-Donnerstag: Indikationen für nuklearmed. Untersuchungen in der Schilddrüsendiagnostik

23. Mai 2024, Live Webinar
www.schilddruesengesellschaft.at

Kongress Ernährung 2024

13.–14. Juni 2024, Leipzig, Deutschland
www.kongress-ernaehrung.de

11th International Conference on Children’s Bone Health (ICCBH)

22.–25. Juni 2024, Salzburg
<https://theiscbh.org/iccbh/2024>

ESE Summer School 2024

23.–26. Juni 2024, Innsbruck
ese-hormones.org/education-and-training

46th Annual European Thyroid Association (ETA)

7.–10. September 2024
www.endoscience.com

11. Oberösterreichischer Diabetestag für Ärztinnen

14. September 2024, Schlossmuseum Linz
www.ooe-diabetestag.at

55. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM)

18.–20. September 2024, Salzburg Congress
www.oegim.at

Endokrino Update 2024

20.–21. September 2024, Berlin, Deutschland
<https://endokrino-update.com/>

JA-PED | Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED) e. V.

26.–28. September 2024, Köln, Deutschland
www.congress-info.ch

40. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie ACO-ASSO

3.–5. Oktober 2024, St. Wolfgang
www.aco-asso.at

AKE-Herbsttagung – 33. Seminar für Infusions- und Ernährungstherapie & 20. Infusionskurs

3.–5. Oktober 2024, Bad Hofgastein
www.kongressmanagement.at

EndoBridge 2024

17.–20. Oktober 2024, Antalya, Türkei
www.endobridge.org

2024 World Endocrine, Diabetes & Cardiovascular Conference

18.–19. Oktober 2024, Osaka, Japan
<https://endocrine.episirus.org/>

52. ÖDG-Jahrestagung 2024

14.–16. November 2024, Salzburg
www.oedg.at/oedg_jt.html

62nd Annual ESPE Meeting

16.–18. November 2024, Liverpool, UK
www.eurospe.org/event/62nd-espe-meeting

Herbstfortbildung 2024 der Österreichischen Schilddrüesengesellschaft

29.–30. November 2024, Salzburg
www.schilddruesengesellschaft.at/herbstfortbildung-2024