

# Metastasiertes kleinzelliges Bronchialkarzinom ohne nachweisbaren Primärtumor

## Extrapulmonary Small-Cell Lung Cancer

### Autor

A. Hermes

### Institut

Onkologischer Schwerpunkt, Krankenhaus Großhansdorf

eingereicht 12. 4. 2011

akzeptiert 2. 5. 2011

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256529>  
 Online-Publikation: 1. 7. 2011  
 Pneumologie 2011; 65:  
 671–674 © Georg Thieme  
 Verlag KG Stuttgart · New York  
 ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Dr. Andreas Hermes**  
 Onkologischer Schwerpunkt  
 Krankenhaus Großhansdorf  
 Wöhrendamm 80  
 22927 Großhansdorf  
 pahermes@hotmail.com

### Zusammenfassung

Wir berichten über einen 61 Jahre alten Patienten, der aufgrund einer progredienten Dysphagie, Heiserkeit und inspiratorischem Stridor vorstellig wurde. Das TCT dokumentierte ausgeprägte Metastasen in der Schilddrüse und der linken Nebenniere. Histologisch wurde ein kleinzelliges Bronchialkarzinom nachgewiesen. Ein pulmonaler Primarius war nicht nachweisbar. Durch die platinumbasierte Chemotherapie konnte eine gute Symptomkontrolle erzielt werden.

### Fallbericht

Der 61 Jahre alte Patient hatte über ein Jahr Halsschmerzen bemerkt. Vor 3 Monaten war erstmals eine Fatigue aufgefallen; intermittierend trat eine Dysphagie auf. Zusätzlich bestanden eine mittelgradige Belastungsdyspnoe, trockener Husten und häufiger Nachtschweiß. Es war eine Gewichtsabnahme von 5 kg innerhalb der letzten 4 Wochen zu verzeichnen. In den letzten Tagen waren eine zunehmende Heiserkeit und ein inspiratorischer Stridor aufgetreten. Die Belastungsdyspnoe und Fatigue waren rasch progredient. Eine neurologische Symptomatik lag nicht vor. HNO-ärztlich war eine linksseitige Rekurrensparese diagnostiziert werden. Der Patient hatte im Alter von 13 Jahren mit dem Rauchen begonnen (10 Zigaretten pro Tag) und sukzessive seinen Nikotinkonsum auf 40–50 Zigaretten täglich erhöht. Bei der Untersuchung war der Patient wach und ansprechbar. Der Allgemeinzustand war mittelgradig reduziert, entsprechend einem Karnofsky-Index von 70%. Der Ernährungszustand war normal (73 kg bei 171 cm Größe, BMI 25). Es bestand eine mittelgradige Belastungsdyspnoe. Die Schilddrüse war bilateral deutlich vergrößert und steinhart druckschmerzhaft tastbar. Über den basalen Lungenabschnitten war ein gienendes Atemgeräusch zu auskultieren. Prätracheal

### Abstract

We report on a 61-year-old male patient who was admitted due to dysphagia, hoarseness and stridor. CT showed extensive metastasis to the thyroid and left adrenal gland. Histology revealed small-cell lung cancer. A primary tumour could not be detected in the lungs and mediastinum. Good symptom control could be achieved by administration of platinum-based chemotherapy,

war ein inspiratorischer Stridor vorhanden. Es fand sich Druckschmerz im linken Oberbauch ohne sicher abgrenzbare Resistenz. Der übrige Untersuchungsbefund einschließlich der Lymphknotenstationen war unauffällig. Insbesondere waren Haut- und Schleimhäute unauffällig, die Speicheldrüsen waren nicht vergrößert tastbar. Das Routinelabor erbrachte eine auf 320 U/l erhöhte LDH (Normwert 135–225 U/l). Das C-reaktive Protein war mit 12,8 mg/l minimal erhöht. Die übrigen Laborparameter einschließlich der Schilddrüsenwerte und eines Urinsediments waren unauffällig. Die Blutgasanalyse unter Raumluft und das EKG zeigten regelrechte Befunde. Die Spirometrie bot eine leichtgradige obstruktive Ventilationsstörung, wobei die Aussagefähigkeit der Untersuchung durch den Stridor eingeschränkt war. Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte rechtsapikal eine paratracheale Verbreiterung. Das Lungparenchym kam nativradiologisch unauffällig zur Darstellung (Abb. 1 u. 2). Eine thorakale Computertomografie mit i.v.-Kontrastmittelgabe zeigte eine inhomogen kontrastmittelaufnehmende tumoröse Raumforderung der Schilddrüsenregion von axial 6 cm Größe. Die Trachea war zirkulär ummauert, komprimiert und infiltriert (Abb. 3).

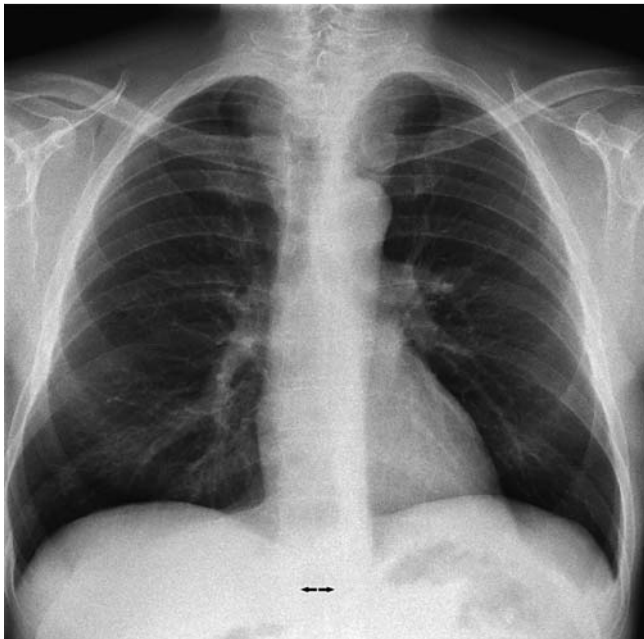


Abb. 1 Röntgen-Thorax p. a.



Abb. 2 Röntgen-Thorax rechts anliegend.

In der linken Nebennierenloge war eine  $11,5 \times 9,8$  cm durchmessende Raumforderung erkennbar, die einer großen Nebennierenmetastase entsprach. Die rechte Nebenniere und die Leber waren unauffällig. Die Nieren und ableitenden Harnwege waren nicht komprimiert (► Abb. 4).

Das Lungenparenchym und das Mediastinum waren unauffällig. Es wurde keine tumorverdächtige Struktur nachgewiesen.



Abb. 3 Schilddrüsenmetastase mit sichtbarer Invasion der dorsalen Trachea.

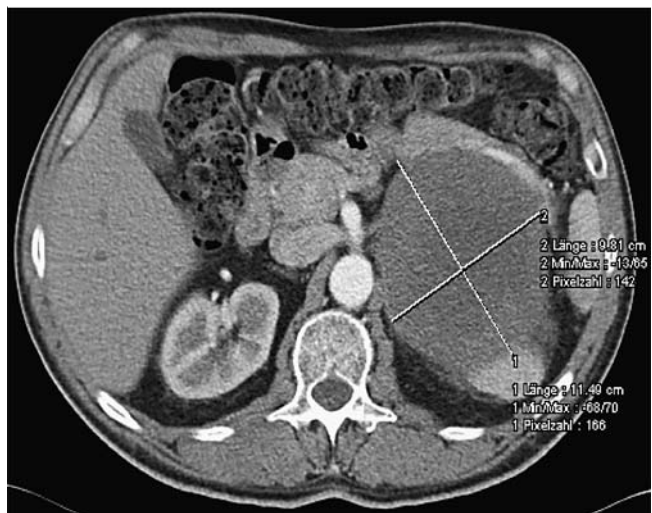


Abb. 4 Nebennierenmetastase links.

Eine ergänzend durchgeführte Abdomensonografie zeigte normale Verhältnisse der Harnblase und der Prostata. Ein MRT des Neurokraniums und eine Skelettszintigrafie ergaben unauffällige Befunde.

Eine perkutane Feinnadelbiopsie der Schilddrüse erbrachte einen malignen epithelialen Tumor, das histologische Bild war jedoch untypisch für ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom.

Es folgte eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Darstellung einer 3 cm langen Pelottierung des Ösophagus bei 15 cm aboral beginnend. Tumorgewebe war nicht sichtbar. Eine diagnostische Koloskopie konnte aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes nicht erfolgen.

Die am darauf folgenden Tag durchgeführte Bronchoskopie zeigte gerötete und geschwollene Stimmbänder ohne eine eindeutige Stimmbandparese. 3 cm distal der Stimmbänder war ein kontaktvulnerabler Tumor sichtbar, der von der Hinterwand der Trachea einbrach und zu einer Lumeneinengung führte. Der Befund erstreckte sich über 5 Zentimeter. Der übrige endobronchiale Untersuchungsbefund war bis auf eine mittelgradige chronische Bronchitis unauffällig. Es wurden 2 Bürstenbiopsien entnommen.

Die histologische Untersuchung zeigte einen zellreichen Tumor mit soliden Komplexen kleiner Zellen. Zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen zeigten keine Exprimierung von

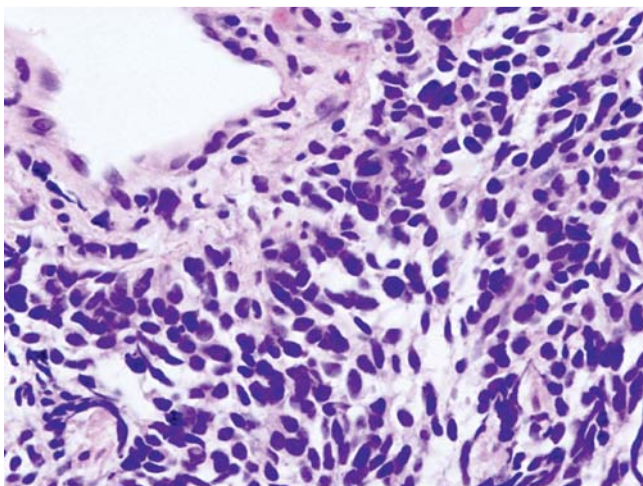


Abb. 5 Histologisches Bild des kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

Zytokeratin 5, Zytokeratin 7 und Thyreoglobulin. Auffällig war ein starker nukleärer Nachweis von TTF1. Die Ki67-Markierungsrate lag bei 90% (Abb. 5).

Die Befundkonstellation sprach für das Vorliegen einer Metastase eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

Es wurde die Diagnose eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms ohne nachweisbaren pulmonalen Primarius gestellt. Es lag eine symptomatische Metastasierung in die Schilddrüse und die linke Nebenniere vor.

Es bestand eine vitale Behandlungsindikation. Die Tumorlast war erheblich, was sich im reduzierten Allgemeinzustand und dem deutlich erhöhten LDH-Wert widerspiegelte. Wir begannen eine Kombinationschemotherapie mit Carboplatin (Calvert AUC5 i.v. Tag 1) und Etoposid (140 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1–3) mit einer geplanten Zykluslänge von 3 Wochen. In den ersten Tagen kam es trotz einer zusätzlichen systemischen Steroidgabe (Solu-Decortin 100 mg i.v. täglich) zu rezidivierenden Stridorattacken. Dann jedoch besserte sich der Zustand des Patienten zusehends. Innerhalb einer Woche waren die Belastungsdyspnoe und die Dysphagie erheblich rückläufig. Die Nahrungsaufnahme war wieder nahezu uneingeschränkt möglich.

Es wurden 6 Zyklen der Chemotherapie verabreicht. Im Behandlungsverlauf kam es zu keiner nennenswerten hämatologischen Toxizität. Die subjektive Verträglichkeit war sehr gut. Die Lebensqualität war kaum noch beeinträchtigt. Das Restaging mittels TCT ergab eine Remission der Schilddrüsen- und der Nebennierenmetastasen, wobei formal eine Teilremission nach RECIST (Response Criteria in Solid Tumors) noch nicht erreicht war.

7 Wochen nach Abschluss der Erstlinientherapie kam es jedoch zu einem symptomatischen Tumorprogress mit wieder zunehmender Dysphagie und Oberbauchschmerzen. Bei noch gutem Allgemeinzustand (Karnowsky Index 80%) wurden 4 Zyklen einer Zweitlinientherapie mit Adriamycin und Cyclophosphamid verabreicht. Die Verträglichkeit war mit einer leicht- bis mittelgradigen Fatigue schlechter. Das TCT zeigte jetzt ein Stable Disease. Zwei Monate später kam es zu einer rapiden AZ-Verschlechterung. Der Patient verstarb unter supportiver Therapie an einem erheblichen Tumorprogress. Die Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 10 Monate.

## Diskussion



Die Inzidenz des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC) wurde in den letzten Jahrzehnten relativ konstant mit etwa 20–25% aller Fälle eines Bronchialkarzinoms angegeben. In den letzten 20 Jahren ist eine eher abnehmende Häufigkeit zu verzeichnen [1,2]. Dies ist teilweise dem veränderten Rauchverhalten zuzuschreiben; ein Teil der ehemals als SCLC klassifizierten Tumore wird heutzutage allerdings den nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen vom neuroendokrinen Typ zugeordnet [2]. Etwa 60% der Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits in einem metastasierten Erkrankungsstadium [3,4]. Die häufigste Lokalisation für Metastasen eines SCLC sind Leber, Knochen, Gehirn und Nebennieren. Patienten mit einem SCLC bieten aufgrund der eher zentralen Lage des Tumors mit häufig erheblicher mediastinaler Tumorausbreitung bzw. Lymphknotenmetastasen oftmals eine ausgeprägte Symptomatik.

Extrapulmonale SCLC (EPSCC) sind überaus selten. In einer Übersichtsarbeit wurden in einem Zentrum von 1971–2002 retrospektiv 101 Fälle gefunden [5]. Der Primärtumor kann sich grundsätzlich in der Harnblase, Prostata, Kolon und Rektum, Gallenblase, Larynx, Ösophagus, Haut und Zervix finden. Im o.g. Patientenkollektiv war ein EPSCC ohne erkennbaren Primarius in 31% der Fälle vorhanden. Auch bei unserem Patienten lag ein EPSCC ohne sichtbaren Primärtumor vor. Der pulmonale Ursprung des SCLC konnte immunhistochemisch eindeutig belegt werden.

Die Behandlung sollte in Analogie zum SCLC mit pulmonalem/mediastinalem Primarius erfolgen. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2010 zeigte ähnliche mittlere Überlebenszeiten für das EPSCC wie für das SCLC [6]. Eine platinumbasierte Kombinationstherapie ist als Erstlinientherapie etabliert, wobei sich Etoposid als Kombinationspartner bewährt hat. Carboplatin wird in der palliativen Situation des metastasierten SCLC gerne dem Cisplatin vorgezogen, da die Therapie einfacher verabreicht werden kann, eine kardiale Komorbidität des Patienten keine relative Kontraindikation darstellt und die Verträglichkeit deutlich besser ist. Neben dem Etoposid wurde auch für die Topoisomeraseinhibitoren Irinotecan und Topotecan eine vergleichbare Effektivität dokumentiert [7–9]. Alternativ kann in der Erstlinientherapie eine Kombination aus Adriamycin und Cyclophosphamid, ggf. zusätzlich Vincristin (CAV-Schema) zum Einsatz kommen. Die Verträglichkeit ist allerdings im Vergleich zu den platinumbasierten Therapien tendenziell schlechter. In der Rezidivtherapie kommt – in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs und vom Allgemeinzustand des Patienten – eine Therapie mit Topotecan, mit Adriamycin und Cyclophosphamid oder bei den im metastasierten Tumorstadium relativ seltenen Fällen mit einem Rezidiv mindestens 6 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie eine Reinduktionstherapie mit dem primär eingesetzten Therapieschema in Frage. Patienten mit Ansprechen auf die Erstlinientherapie und gutem Allgemeinzustand profitieren von einer prophylaktischen Schädelbestrahlung [10]. Bei heutigen Patientenkollektiven mit einem metastasierten SCLC werden mittlere Überlebenszeiten von 9–11 Monaten erreicht.

Bei unserem Patienten stand die durch die eindrucksvollen Schilddrüsen- und Nebennierenmetastasen bedingte Symptomatik im Vordergrund. Unter der platinumbasierten Erstlinientherapie konnte eine effektive Symptomkontrolle erzielt werden. Trotz der erheblichen Tumorausbreitung und Tumorlast konnte eine Überlebenszeit von 10 Monaten erreicht werden.

## Interessenkonflikt



Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- 1 Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71–96
- 2 Govindan R, Page N, Morgenstern D et al. Changing epidemiology of small cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4539–44
- 3 Groome PA, Bolejach V, Crowley JJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the proposals for Revision of the T,N, and M Descriptors and Consequent Stage Grouping in the Forthcoming Edition of the TNM Classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 694–705
- 4 Hermes A, Waschki B, Gatzemeier U et al. Characteristics, treatment patterns and outcomes of patients with small cell lung Cancer – A retrospective single institution analysis. *Lung Cancer* 2011; 71: 363–366
- 5 Haider K, Shahid R, Finch D et al. Extrapulmonary small cell cancer. *Cancer* 2006; 107: 2262–2269
- 6 Brennan S, Gregory D, Stillie A et al. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer? *Cancer* 2010; 116: 888–895
- 7 Hanna N, Bunn PA Jr., Langer C et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2038–2043
- 8 Hermes A, Bergman B, Bremnes R et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4261–4267
- 9 Heigener DF, Freitag L, Eschbach C et al. Topotecan/cisplatin (TP) compared to cisplatin/etoposide (PE) for patients with extensive disease-small cell lung cancer (ED-SCLC): final results of a randomised phase III trial. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (suppl): Abstr 7513
- 10 Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *New Engl J Med*. 2007; 357: 664–672