

Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom des Kopf-Hals-Bereichs: eine Übersichtsarbeit und Fallserie

Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: a review of literature and case series

Autoren

Felix Böhm¹, Patrick J. Schuler¹, Johannes Döscher¹, Stephanie E. Weissinger², Julian Benckendorff², Jens Greve¹, Thomas K. Hoffmann¹, Marie-Nicole Theodoraki¹

Institute

- 1 Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Ulm Medical Centre, Ulm, Germany
- 2 Department of Pathology, University Ulm Medical Centre, Ulm, Germany

Korrespondenzadresse

Felix Böhm
Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery,
University Ulm Medical Centre,
Frauensteige 12, 89075 Ulm, Germany
Tel.: +49/7 31/50 05 95 01
Fax: +49/7 31/50 05 95 02
felix.boehm@uniklinik-ulm.de

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Kleinzellige neuroendokrine Karzinome (KNK) des Larynx sind eine seltene Tumorentität mit schlechter Prognose bei einer 5-Jahres-Überlebensrate nach Standardtherapie mit primärer Radiochemotherapie (pRCT) von 5%.

Methoden Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche auf PubMed mit den Suchbegriffen „small cell neuroendocrine carcinoma“ und „head and neck“ sowie die Aufarbeitung von Patientenfällen aus unserer Klinik.

Ergebnisse Die Recherche ergab keine großen randomisierten kontrollierten Studien zur Standardtherapie. Bisherige

Therapiestrategien basieren auf den Erfahrungen bei kleinzelligen Karzinomen der Lunge. 0,5% aller KNK treten im Kopf-Hals-Bereich auf. In unserer Klinik wurden in 12 Jahren 9 KNK diagnostiziert, 2 davon mit laryngealer Manifestation. Wir berichten über einen 29-jährigen Patienten mit Erstdiagnose (ED) eines Larynx-KNK im Frühjahr 2018. Im Staging zeigten sich zervikale Lymphknotenmetastasen, eine Fernmetastasierung wurde ausgeschlossen. Es erfolgte eine pRCT mit Cisplatin/Etoposid mit darauffolgender Komplettremission. Im Re-Staging 6 Monate nach ED zeigten sich Metastasen-suspekte Lungenherde. Unter 6 Zyklen palliativer Systemtherapie mit Cyclophosphamid, Adriamycin und Vincristin kam es zu einer partiellen Remission. Nach 12 Monaten erfolgte bei Progress die Therapieumstellung auf den PD-1-Antikörper Nivolumab. Der Patient verstarb 22 Monate nach ED an einer tumorbedingten Massenblutung mit Verlegung der Atemwege.

Schlussfolgerung Bisher existieren keine Studienergebnisse über den Einsatz von Nivolumab als Third-Line-Therapie bei KNK. Die Analyse einer NTRK-Fusion (neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase) oder einer Folatrezeptor-Expression sollte erwogen werden zur Evaluation einer Tropomyosin-Rezeptor-Kinase-Inhibitor- oder einer Radionuklidtherapie.

ABSTRACT

Introduction Small cell neuroendocrine carcinoma (SCNC) of the larynx is a rare tumor entity with a 5-year overall survival (OS) of only 5% after treatment with chemoradiotherapy.

Methods A systematic review of the literature was performed for “SCNC” and “SCNC in head and neck”. Our hospital’s own electronic patient file database was investigated for patients diagnosed with a SCNC over the last 12 years.

Results The effectiveness of chemoradiotherapy in SCNC is still unclear since randomized clinical trials are missing for the evaluation of standard of care treatment. Common therapy approaches are based on experiences with small cell lung cancer. 0.5% of all SCNC occur in the head and neck region. In the last 12 years, we diagnosed 9 patients with SCNC, two of which were located in the larynx. Exemplarily, we report the case of a 29-year-old male with the initial diagnosis of a SCNC of the larynx with concurrent lymph node metastasis. This case is particularly interesting due to the young age at disease onset and the lack of major risk factors. Treatment

was modified to nivolumab due to progressive disease after treatment with chemoradiotherapy. After an OS of 22 months, the patient deceased due to a tumor-associated major bleeding with airway obstruction.

Conclusion So far there are no clinical reports evaluating the use of nivolumab in third-line-therapy of SCNC. NTRK fusion

(neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion) or the folate receptor expression analysis should be considered to evaluate the potential use of a tropomyosin receptor kinase inhibitor or a folate receptor targeting therapy.

Einleitung

Kleinzellige neuroendokrine Karzinome (KNK) des Kopf-Hals-Bereichs stellen eine seltene Tumorentität mit einer ungünstigen Prognose dar. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Standardtherapie mit primärer Radiochemotherapie differiert abhängig vom Manifestationsort. Der Larynx ist die am häufigsten betroffene Region im Kopf-Hals-Bereich [1–3].

Das KNK des Larynx ist eine aggressive Tumorerkrankung und hat mit einem 5-Jahres-Überleben von 5% [1, 2] und einer mittleren Überlebenszeit von 9,8 Monaten eine sehr schlechte Prognose [4]. 90% der Patienten entwickeln letztlich systemische Metastasen [5]. Am häufigsten metastasiert das KNK des Larynx in die zervikalen Lymphabflusswege, gefolgt von pulmonalen, hepatischen und ossären Metastasen. Im Gegensatz zum kleinzelligen Karzinom der Lunge sind zerebrale Metastasen selten, sie treten bei 8% aller Patienten auf [6].

Neuroendokrine Tumoren, darunter auch das KNK, machen anteilmäßig weniger als 1% aller Larynxkarzinome aus [4, 7]. Der Altersgipfel bei Erstdiagnose liegt zwischen 50 und 70 Jahren [1, 2]. Die meisten Patienten weisen als Risikofaktor Nikotinabusus in der Krankengeschichte auf [2]. Evidenzbasierte Therapieempfehlungen sind rar. Die vorhandene Literatur beschränkt sich hauptsächlich auf Einzelfallstudien oder kleine Fallserien.

Aufgrund der Absenz spezifischer klinischer Studien basieren die Therapieschemata weitgehend auf den Erfahrungen der Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC). Hier werden standardmäßig platinbasierte Radiochemotherapie-Regime angewandt [8].

In der Therapie des SCLC konnten in den letzten Jahren viele neuartige Zielmoleküle identifiziert werden, die auch einen potenziellen Therapieangriffspunkt für die KNK des Kopf-Hals-Bereichs bieten [9]. Hierzu zählen zum Beispiel die Transkriptionsfaktoren der MYC-Gen-Familie [10]. Aktuelle Studien zeigen, dass das genomische Profil des KNK erheblich variiert und stark abhängig vom Manifestationsort ist. Therapieerkenntnisse des SCLC sind somit nicht direkt auf das KNK des HNO-Bereichs übertragbar [11], und weitere Analysen spezifischer Zielmoleküle in Abhängigkeit des Manifestationsorts werden in Zukunft nötig sein [2].

Methoden

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche auf PubMed mit den Suchbegriffen „small cell neuroendocrine carcinoma“ und „head and neck“. Die klinikeigene elektronische Patientenakte (ePA) wurde nach Patienten, welche in den letzten 12 Jahren mit einem kleinzelligen neuroendokrinen Karzinom in unserer Klinik diagnostiziert und therapiert wurden, durchsucht und die Daten

hinsichtlich Therapie, Verlauf und Outcome ausgewertet. Ein Patient zeigte einen atypischen Verlauf mit einem jungen Erkrankungsalter von unter 30 Jahren bei Erstdiagnose (ED) sowie fehlendem Noxenkonsum. Aufgrund dieser Besonderheiten wird dieser Fall hier exemplarisch hervorgehoben.

Ergebnisse

Nach unserer Literaturrecherche treten etwa 0,5% aller KNK im Kopf-Hals-Bereich auf [3].

Aufgrund der Seltenheit dieser Tumorerkrankung ergab die Recherche der aktuellen Literatur keine großen randomisiert-kontrollierten klinischen Studien bezüglich einer Standardtherapie des KNK im HNO-Bereich. Die derzeit angewendeten Therapiestrategien basieren auf den Erfahrungen bei kleinzelligen Karzinomen der Lunge. Bisherige Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die alleinige chirurgische Therapie oder auch ggf. die Kombination mit einer Radiatio nicht als Erstlinientherapie geeignet ist, da diese Therapieformen keinen Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle zu haben scheinen [2, 5]. Eine Metaanalyse von 436 Fällen kommt zu dem Schluss, dass Patienten mit KNK des Larynx in Bezug auf das Gesamtüberleben am stärksten von einer primären Radiochemotherapie profitieren [5].

In der Palliativsituation zählen die Transkriptionsfaktoren der MYC-Gen-Familie zu neuartigen Therapiezielstrukturen [10]. Aktuelle Studien zeigen, dass das genomische Profil des KNK erheblich variiert und stark abhängig vom Manifestationsort ist. Therapieerkenntnisse des SCLC sind somit nicht direkt auf das KNK des HNO-Bereichs übertragbar [11], und weitere Analysen spezifischer Zielmoleküle in Abhängigkeit des Manifestationsorts werden in Zukunft nötig sein [2].

In unserer Klinik wurden innerhalb von 12 Jahren 9 KNK diagnostiziert, 2 davon mit Manifestation im Larynx, 2 in der Glandula parotis, 1 im Hypopharynx, 2 des Nasennebenhöhlen-Systems (NNH) und 2 bei Cancer-of-Unknown-Primary (CUP)-Konstellation (► **Tab. 1**). Eine Fernmetastasierung bei Erstdiagnose (ED) lag bei keinem der Fälle vor. Das durchschnittliche Alter bei ED betrug 63 Jahre (Altersspanne 29–88 Jahre). Die Follow-up-Daten von 7 unserer 9 Patienten zeigten ein mittleres Gesamtüberleben von 38,4 Monaten.

Wir berichten über einen 29-jährigen Patienten mit KNK des Larynx, ED Anfang 2018 (► **Abb. 1**). Bei unklarer Raumforderung der Glottis mit dem initialen Verdacht auf ein benignes Geschehen wurde eine Histologiegewinnung über Mikrolaryngoskopie durchgeführt.

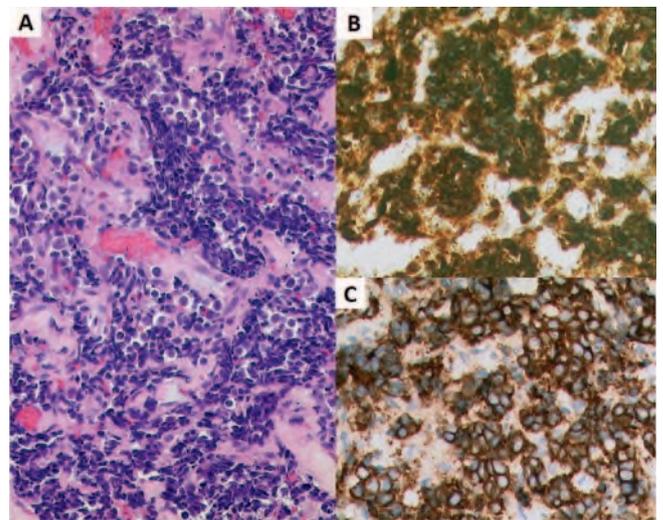
Nach immunhistologischer Aufarbeitung des Tumorgewebes wurde die Diagnose eines kleinzelligen neuroendokrinen Karzinoms gestellt. In der Immunhistochemie zeigten die Tumorzellen

► **Tab. 1** Patientendaten von n = 9 Patienten unserer Klinik mit kleinzelligen neuroendokrinen Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs: Alter (bei Erstdiagnose), Geschlecht (m = männlich, w = weiblich), Tumorklassifikation, bisherige Therapie, Ergebnis, Überlebenszeit (Erstdiagnose bis letzte Vorstellung zum Follow-up).

n	Geschlecht	Alter	Risikofaktoren	Lokalisation	Therapie	Ergebnis	Überlebenszeit
1	m	29	keine	Larynx	Radiochemotherapie (Cisplatin, Etoposid), ACO, Nivolumab	verstorben	22 Monate
2	m	88	Nikotinkonsum (PY unbekannt)	Glandula parotis	Radiochemotherapie (Details unbekannt)	unbekannt (kein Follow-up)	1 Monat
3	m	67	Nikotinkonsum (36 PY)	Hypopharynx	Radiochemotherapie (Cisplatin, Etoposid)	Vollremission	12 Monate
4	m	61	Nikotinkonsum (40 PY)	Larynx	Radiochemotherapie	8 Jahre tumorfrei	106 Monate
5	w	45	Nikotinkonsum (10 PY)	NNH	Pansinus-OP	Vollremission	50 Monate
6	w	71	Nikotinkonsum (PY unbekannt)	CUP	radikale Neck Dissection, Chemotherapie (Cisplatin, Etoposid)	kein Krankheitsprogress	24 Monate
7	m	78	Nikotinkonsum (20 PY)	Glandula parotis	totale Parotidektomie mit Neck Dissection, Radiatio	Vollremission	19 Monate
8	m	68	Nikotinkonsum (40 PY)	CUP	Chemotherapie (Details unbekannt)	unbekannt (kein Follow-up)	1 Monat
9	m	63	keine	NNH	Pansinus-OP, Radiochemotherapie (Cisplatin, Etoposid)	Vollremission	36 Monate



► **Abb. 1** KNK des Larynx rechts (Glottis/Supraglottis) bei einem 29-jährigen Patienten.

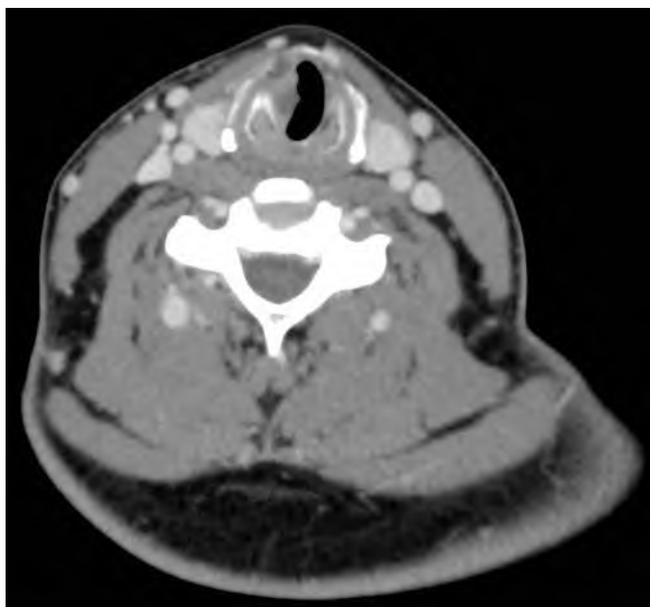


► **Abb. 2 a** H.E.-Färbung KNK des Oropharynx. Tumorzellen mit kleinen, runden Nuklei und wenig Zytoplasma; Immunohistochemie mit Expression von **b** Synaptophysin und **c** CD56 des 29-jährigen Patienten.

eine Expression von Synaptophysin, CD56 und p16 (► **Abb. 2**). Zudem konnte in der PCR-Untersuchung DNA des humanen Papillomavirus (HPV) vom Typ 18, einem High-Risk-Typus, nachgewiesen werden.

Die Staging-Diagnostik erfolgte mittels FDG-PET-CT, Dünnschicht-CT Larynx (► **Abb. 3**) und MRT Schädel. Es zeigten sich Metastasen-suspekte Lymphknoten zervikal rechts, eine Fernmetastasierung hingegen wurde ausgeschlossen.

Gemäß Empfehlung des interdisziplinären Tumorboards der Uniklinik Ulm erfolgte eine Radiatio der Primärtumorregion inklusive der Lymphabflusswege in Kombination mit einer Chemotherapie.



► **Abb. 3** CT Kopf/Hals eines 29-jährigen Patienten mit KNK des Larynx rechts: Raumforderung Larynx rechts mit Kontakt zum rechten Schilddrüsenknorpel.

rapie mit Cisplatin/Etoposid. Eine Laryngektomie wurde als alternative Therapieoption diskutiert, eine Empfehlung konnte bei fehlendem Überlebensvorteil in der Literatur nicht ausgesprochen werden [2, 5, 8, 12, 13]. Im Re-Staging 6 Monate nach ED zeigten sich jedoch Metastasen-suspekte Lungenrundherde und suspekter mediastinaler Lymphknoten. In der konsekutiven Tumorboardvorstellung wurde eine palliative Systemtherapie empfohlen. Unter 6 Zyklen palliativer Systemtherapie mit Cyclophosphamid, Adriamycin und Vincristin (ACO-Schema) kam es zunächst zu einer partiellen Remission. Die ergänzenden immunhistologischen Untersuchungen zu weiteren Therapieoptionen ergaben keine potenziellen Zielstrukturen. Das Tumorgewebe zeigte keine Expression von PD-L1 oder Folatrezeptoren. Ebenso konnte keine Genfusion der Neurotrophin-Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK-Fusion) festgestellt werden. Der Einsatz eines Tropomyosin-Rezeptor-Kinase-Inhibitors oder einer Radionuklidtherapie stellten daher keine zielführenden Therapieoptionen dar, sodass sich bei partiellem Ansprechen auf das ACO-Schema zunächst für eine Fortführung der Therapie entschieden wurde.

Im Herbst 2019 erfolgte bei Progress die Therapieumstellung auf den PD-1-Antikörper Nivolumab, basierend auf den Phase-II-Studienergebnissen bei kleinzelligen Lungenkarzinomen, welche auch bei fehlender PD-L1-Expression gute Ansprechraten aufweisen [14, 15]. Im Verlauf zeigte sich die Erkrankung weiterhin progressiv mit Exitus letalis Ende 2019 durch eine Tumormassenblutung mit Verlegung der Atemwege. Die Überlebenszeit des Patienten nach ED betrug insgesamt 22 Monate.

Diskussion

Der exemplarisch beschriebene Patient zeigte einen atypischen Verlauf bei relativ jungem Alter und anamnestisch fehlenden Risi-

kofaktoren für die Entwicklung eines KNK, wie z. B. Nikotinkonsum. Dieser Umstand führt zu der Frage, ob weitere Faktoren eine kausale Rolle in der Entwicklung eines KNK spielen. Andere Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs, wie das Plattenepithelkarzinom, zeigen eine Assoziation mit HPV-Infektionen, sodass die Vermutung nahe liegt, dass auch hier ein Zusammenhang bestehen könnte, besonders da der Tumor des Patienten p16- und HPV-positiv war.

Aktuelle Studien zeigen, dass viele KNK der Kopf-Hals-Region eine starke und diffuse p16-Expression aufweisen. p16 dient als Surrogatmarker für HPV-Infektionen. Allerdings war in der Literatur, im Gegensatz zum oben geschilderten Patienten, bei vielen Fällen keine HPV-DNA in der PCR-Untersuchung nachweisbar [16]. Dies lässt vermuten, dass die p16-Überexpression im KNK des Kopf-Hals-Bereichs nicht primär HPV-bedingt ist, sondern eher auf einer Dysregulation des p16/cyclin D1/Rb Pathways beruht [2]. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines KNK im Kopf-Hals-Bereich wurden bisher noch nicht identifiziert.

In der Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms wurden in den letzten Jahren neue vielversprechende Therapieansätze entwickelt. Die CheckMate-032, eine große multizentrische Studie, zeigte, dass mit Nivolumab, einem PD-1-Inhibitor, in Kombination mit oder ohne dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab ein dauerhaftes Ansprechen bei Patienten erreicht werden kann, welche bereits eine oder mehrere platinhaltige Therapien ohne zufriedenstellendes Therapieansprechen erhalten haben [15, 17, 18]. In Kopf-Hals-Tumoren erzielte Pembrolizumab, ebenfalls ein PD-1-Inhibitor, vielversprechende Resultate in der KEYNOTE-48-Studie als First-Line-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen PD-L1-positiven Plattenepithelkarzinomen [19].

Die Ergebnisse der Checkmate-032-Studie zeigten, dass die PD-L1-Expression in SCLC keine Auswirkung auf das Therapieansprechen mit PD-1-Inhibitoren hat [15, 17, 18]. Im Falle unseres Patienten ergab sich jedoch kein Ansprechen auf die Therapie mit Nivolumab.

Im Falle eines Therapieversagens sollte weiterführende immunhistochemische Diagnostik durchgeführt werden, um alternative Zielstrukturen für eine spezifische individuelle Therapie zu finden. Mögliche Zielstrukturen wären z. B. eine NTRK-Fusion oder eine Folatrezeptor-Expression. In unserem Fall konnten bei negativer Immunhistochemie keine alternativen Zielmoleküle für eine Therapie gefunden werden.

Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Gene sind Protoonkogene, welche in vielen verschiedenen Tumorentitäten mutiert sind. Dazu zählen neben dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und einigen hämatologischen Tumorerkrankungen beispielsweise das Mamma-analoge sekretorische Karzinom (MASC) der Speicheldrüsen, das sekretorische Mammakarzinom, das kindliche Fibrosarkom und das kongenitale mesoblastische Nephrom [20–22]. Aufgrund des Auftretens der NTRK-Genvariation in vielen Tumorentitäten sollten die NTRK-Fusion und Mutation unabhängig von der Histologie des Tumors im Falle einer progressiven Erkrankung unter Standardtherapie getestet werden [23]. Erste klinische Einsätze von TRK-Inhibitoren wie Larotrectinib oder Entrectinib zeigen hohe Ansprechraten (> 75 %) in NTRK-Fusion-positiven Karzinomen unabhängig von der Tumorentität [24]. Die Therapie-Toxizität ist bei den meisten Patienten tolerabel. Als

häufigste therapieassoziierte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien Leberwerterhöhung, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Schwindel beobachtet. Bei den meisten (81–93 %) therapieassoziierten Nebenwirkungen handelt es sich um leichtgradige Nebenwirkungen I-II° [24, 25]. Die meisten fortgeschrittenen Tumoren werden im Laufe der Therapie refraktär auf die TRK-Inhibitor-Gabe. TRK-Inhibitoren der nächsten Generation wie LOXO-195 und TPX-0005 (Repotrectinib) könnten diese Resistenzen überwinden und werden aktuell in klinischen Phase-I- und -II-Studien (NCT03 215 511, NCT03 093 116) getestet [26].

Der Folatrezeptor weist bei einer großen Zahl solider Tumoren eine Überexpression auf. Hierzu zählen bösartige Tumoren des Ovars, der Niere, der Lunge, des Gehirns, aber auch Karzinome der Kopf-Hals-Region und nichtkleinzellige Lungenkarzinome [27]. Aktuell gibt es hauptsächlich 2 Ansätze, den Folatrezeptor als Angriffspunkt für Tumortherapien zu nutzen. Der erste Ansatz basiert darauf, Folsäure an ein Chemotherapeutikum zu koppeln. Vintafolid ist eine solche Verbindung aus Folsäure und Vincaalkaloid (Desacetyl-vinblastine-hydrazid).

In Phase-II-Studien zeigten sich vielversprechende Resultate unter Therapie mit Vintafolid bei Patienten mit Folatrezeptor-positiven soliden Tumoren, darunter auch Lungenkarzinome [27]. Diese Therapiestrategie wird aktuell in Phase-III-Studien (PROCEED, NCT01170650) weitergehend evaluiert [28].

Der zweite Therapieansatz basiert auf dem Einsatz von Anti-Folatrezeptor-Antikörpern (z. B. Farletuzumab). In einer Phase-II-Studie wurde Farletuzumab in Kombination mit Carboplatin und Taxan für den Einsatz bei Patienten mit Erstrezidiv eines Ovarial-/Tuben-/Peritonealkarzinoms untersucht. Die Kombinationstherapie mit Farletuzumab war assoziiert mit einem verlängerten Ansprechzeitraum und einer länger anhaltenden Remissionsphase. Farletuzumab wird aktuell in weiteren klinischen Studien evaluiert [28, 29].

Schlussfolgerung

In diesem Artikel berichten wir über einen Patienten mit einem KNK des Larynx, einem seltenen und aggressiven Tumor mit schlechter Prognose. Nach initial gutem Ansprechen auf die Standardtherapie mit Radiochemotherapie zeigte sich die Erkrankung weiter progredient. Basierend auf vielversprechenden Ergebnissen aus Phase-II-Studien bei kleinzelligen Lungenkarzinomen wurde auf Beschluss unseres interdisziplinären Tumorboards die Therapie auf den PD-1-Inhibitor Nivolumab umgestellt. Die Erkrankung zeigte sich unter Nivolumab-Einnahme weiter progredient. Zielstrukturen für eine individualisierte Therapie, wie eine NTRK-Fusion oder eine Folatrezeptor-Expression, konnten nicht identifiziert werden. Schließlich erlitt der Patient eine tumorassoziierte letale Massenblutung.

Die Analyse einer NTRK-Fusion oder einer Folatrezeptor-Expression sollte bei Nichtansprechen der Standardtherapie zur Evaluation einer Tropomyosin-Rezeptor-Kinase-Protein-Inhibitor- oder einer Radionuklidtherapie erwogen werden. Auch die Immuntherapie mit einem PD-1-Inhibitor stellt selbst bei fehlender PD-1-Expression eine Therapieoption dar, da Studien auch bei dieser Konstellation gute Ansprechraten zeigen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Iqbal MS, Paleri V, Moor J et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of larynx: case series and literature review. *J Laryngol Otol* 2015; 129: 910–915. doi:10.1017/S0022215115001668
- [2] Arango JF, Lopez JC, Arrazubi V et al. An unusual neck tumor in a young pregnant woman: challenge diagnosis and response to treatment. *Im Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28852532>*; Stand: PMC5569942. doi:10.1093/omcr/omx039
- [3] Assi HA, Patel R, Mehdi S. Neuroendocrine carcinoma of the larynx with metastasis to the eyelid. *J Community Support Oncol* 2015; 13: 378–380. doi:10.12788/jcso.0165
- [4] Ferlito A, Silver CE, Bradford CR et al. Neuroendocrine neoplasms of the larynx: an overview. *Head Neck* 2009; 31: 1634–1646. doi:10.1002/hed.21162
- [5] van der Laan TP, Plaat BE, van der Laan BF et al. Clinical recommendations on the treatment of neuroendocrine carcinoma of the larynx: A meta-analysis of 436 reported cases. *Head Neck* 2015; 37: 707–715. doi:10.1002/hed.23666
- [6] Ferlito A, Rinaldo A. Small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: a preventable and frustrating disease with a highly aggressive lethal behavior. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003; 65: 131–133. doi:10.1159/000072249
- [7] Deep NL, Ekbohm DC, Hinni ML et al. High-Grade Neuroendocrine Carcinoma of the Larynx: The Mayo Clinic Experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016; 125: 464–469. doi:10.1177/0003489415619179
- [8] Ferlito A, Rinaldo A. Primary and secondary small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: a review. *Head Neck* 2008; 30: 518–524. doi:10.1002/hed.20797
- [9] George J, Lim JS, Jang SJ et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015; 524: 47–53. doi:10.1038/nature14664
- [10] Hwang DH, Sun H, Rodig SJ et al. Myc protein expression correlates with MYC amplification in small-cell lung carcinoma. *Histopathology* 2015; 67: 81–89. doi:10.1111/his.12622
- [11] Bergsland EK, Roy R, Stephens P et al. Genomic profiling to distinguish poorly differentiated neuroendocrine carcinomas arising in different sites. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34: 4020. doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4020
- [12] Singh H, Chauhan A. Primary small cell carcinoma of the larynx: report of a rare tumor. *Case Rep Oncol Med* 2011; 2011: 978676. doi:10.1155/2011/978676
- [13] Coca-Pelaz A, Devaney KO, Rodrigo JP et al. Should patients with laryngeal small cell neuroendocrine carcinoma receive prophylactic cranial irradiation? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 2925–2930. doi:10.1007/s00405-015-3799-y
- [14] Jumah MD, Fleiner F, Wendt S et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx. Diagnostic features, treatment strategy, and prognosis. *HNO* 2009; 57: 135–141. doi:10.1007/s00106-008-1815-x
- [15] Ready N, Farago AF, de Braud F et al. Third-Line Nivolumab Monotherapy in Recurrent SCLC: CheckMate 032. *J Thorac Oncol* 2019; 14: 237–244. doi:10.1016/j.jtho.2018.10.003
- [16] Alos L, Hakim S, Larque AB et al. p16 overexpression in high-grade neuroendocrine carcinomas of the head and neck: potential diagnostic pitfall with HPV-related carcinomas. *Virchows Arch* 2016; 469: 277–284. doi:10.1007/s00428-016-1982-1

- [17] Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 883–895. doi:10.1016/s1470-2045(16)30098-5
- [18] Ho WJ, Rooper L, Sagorsky S et al. A robust response to combination immune checkpoint inhibitor therapy in HPV-related small cell cancer: a case report. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 33. doi:10.1186/s40425-018-0348-4
- [19] Burtneß B, Harrington KJ, Greil R et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 1915–1928. doi:10.1016/s0140-6736(19)32591-7
- [20] Chetty R. Neurotrophic tropomyosin or tyrosine receptor kinase (NTRK) genes. *J Clin Pathol* 2019; 72: 187–190. doi:10.1136/jclinpath-2018-205672
- [21] Chu QS. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Im Internet (Stand: PMC6984433)*: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6984433/pdf/10.1177_1758835919895756.pdfdoi:10.1177/1758835919895756
- [22] Siveen KS, Prabhu KS, Achkar IW et al. Role of Non Receptor Tyrosine Kinases in Hematological Malignances and its Targeting by Natural Products. *Stand: PMC5817858*. doi:10.1186/s12943-018-0788-y
- [23] Markl B, Hirschbuhl K, Dhillon C. NTRK-Fusions – A new kid on the block. doi:10.1016/j.prp.2019.152572
- [24] Ricciuti B, Genova C, Crinò L et al. Antitumor activity of larotrectinib in tumors harboring NTRK gene fusions: a short review on the current evidence. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 3171–3179. doi:10.2147/OTT.S177051
- [25] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378: 731–739. doi:10.1056/NEJMoa1714448
- [26] Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 731–747. doi:10.1038/s41571-018-0113-0
- [27] Assaraf YG, Leamon CP, Reddy JA. The folate receptor as a rational therapeutic target for personalized cancer treatment. *Drug Resist Updat* 2014; 17: 89–95. doi:10.1016/j.drug.2014.10.002
- [28] Ledermann JA, Canevari S, Thigpen T. Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments. *Ann Oncol* 2015; 26: 2034–2043. doi:10.1093/annonc/mdv250
- [29] Armstrong DK, White AJ, Weil SC et al. Farletuzumab (a monoclonal antibody against folate receptor alpha) in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 452–458. doi:10.1016/j.ygyno.2013.03.002