



## Management und Prophylaxe von organbezogenen Toxizitäten

# Pneumotoxizität unter Strahlentherapie

ULRIKE HÖLLER, PETRA FEYER

Die radiogene Pneumopathie hat viele Gesichter: Was sich subakut als Pneumonitis manifestiert kann später in eine Fibrose mit schwerer Lungenfunktionsstörung übergehen. Weil es momentan keine kausale Therapie gibt, ist es umso wichtiger, die Risikofaktoren zu kennen, damit ein Lungenschaden erst gar nicht entsteht.

**D**ie radiogene Pneumopathie ist eine Strahlenreaktion des Lungenparenchyms. Sie tritt subakut als Pneumonitis auf, die in eine Fibrose übergeht. Seltener Formen sind die Pneumonitis vom Hypersensitivitäts-Typ oder die strahleninduzierte Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) sowie die Bronchusstenose.

### Pneumonitis und Lungenfibrose

#### — Klinisches Bild

Die Pneumonitis manifestiert sich mit einer Latenzzeit von vier bis zwölf Wochen nach Abschluss der Bestrahlung. Die Patienten klagen über ein typisches Hüsteln, Dyspnoe, Leistungsknick und Krankheitsgefühl. Subfebrile Temperaturen oder Fieber sind im Vergleich zur Pneumonie infektiöser Genese seltener. Entscheidend für den Schweregrad der Symptome ist die Kompensationsleistung des nicht bzw. mit geringer Dosis bestrahlten Lungenvolumens. Superinfektionen verstärken die Symptomatik. In schweren Fällen können ein akutes respiratorisches Syndrom (ARDS) und ein akutes Cor pulmonale auftreten, die zum Tod führen können.

Die Pneumonitis klingt nach mehreren Wochen bis Monaten ab und kann in eine irreversible Fibrose des bestrahlten Lungenvolumens übergehen. Je nach Ausdehnung des betroffenen Lungengewebes bleibt die Fibrose entweder asymptomatisch oder führt zu einer restriktiven Lungenfunktionsstörung. Bei

ausgeprägter Fibrose kann sich ein Cor pulmonale entwickeln.

#### — Pathomechanismus

Der Mechanismus der Pneumopathie ist komplex und nur zum Teil bekannt. Auf zellulärer Ebene gleicht die akute Strahlenreaktion einer interstitiellen Pneumonie. Die Strahlenreaktion der Lunge hat eine parenchymale, eine entzündliche und eine vaskuläre Komponente.

Hauptzielzellen sind die Pneumozyten II und die Endothelzellen. Die Pneumozyten I und II kleiden den Alveolarraum aus. Die Pneumozyten II sind Stammzellen der postmitotischen (nicht teilungsfähigen) Pneumozyten I und bilden den Surfactant Factor. Unmittelbar nach Bestrahlung erhöhen sie zunächst die Surfactant-Produktion, später reduzieren sie die Sekretion. Die Bestrahlung führt zu einem Zellverlust der Pneumozyten I und einer Proliferationshemmung der Pneumozyten II. Als Folge der Zelledepletion ist die Schutzfunktion der alveolaren Membran gegen exogene Einflüsse und gegenüber dem Interstitium gestört. Ein interstitielles Ödem tritt auf und die Migration entzündlicher Zellen, v. a. Makrophagen, setzt ein. In der akuten Phase reagieren die Endothelzellen der Lungengefäße mit Ödem, Endothellücken bilden sich und die Membranpermeabilität ist erhöht. Dies trägt zur intraalveolären Exsudation und Bildung hyaliner Membranen bei. Der Gasaustausch wird durch Ödem und Exsudation erschwert. Im weiteren Ver-

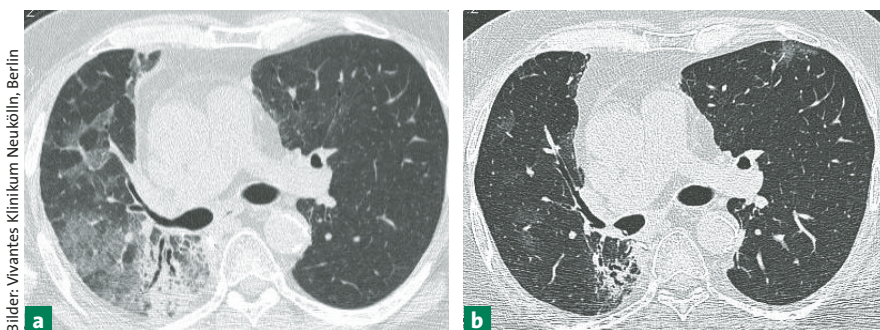
lauf bilden sich perivaskuläre Fibrosen, die Kapillardichte wird reduziert.

Auf molekularer und zellulärer Ebene ist die Pneumopathie ein aktiver, orchestrierter Prozess, der durch eine Kaskade von Zytokinen ausgelöst wird und durch eine Vielzahl von Zellarten (entzündliche, stromale, endotheliale und parenchymale) vermittelt wird [Bentzen 2006]. Die frühe, klinisch latente Phase der Pneumopathie wird als Wundheilung verstanden. Pro-entzündliche Zytokine (der Tumor-Nekrose-Faktor TNF $\alpha$  sowie die Interleukine IL6 und IL1) und Wachstumsfaktoren (TGF $\beta$ ) werden vermehrt ausgeschüttet und Chemokine, die Entzündungszellen aus benachbartem Gewebe anziehen, werden freigesetzt.

Im Gegensatz zur physiologischen Wundheilung, die eine Balance von profibrotischen Proteinen wie TGF $\beta$  und antifibrotischen Proteinen wie Interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) ist, kommt es bei der Pneumopathie dagegen zu einem über Jahre währenden pathologischen Prozess, der schließlich in der Fibrose des Lungenparenchyms resultiert. Eine Schlüsselrolle für die Inflammation spielen der strahleninduzierte oxidative Stress und die Bildung freier Radikale, die zu komplexen Interaktionen von Endothelzellen, Makrophagen, Fibroblasten und Pneumozyten führen. Für die Fibrose ist TGF $\beta_1$  das Schlüsselytokin. Es ist u. a. ein Promoter für die vorzeitige terminale Differenzierung der Fibroblasten in postmitotische Fibrozyten, die vermehrt interstitielles Kollagen bilden [Bentzen 2006; Kong 2005; Tsoutsou 2006].

#### — Diagnostik

*Klinische Untersuchung und Lungenfunktion:* Die klinische Untersuchung der Lunge ist in der Akutphase meist unauffällig. Ein frühes und sensitives Zeichen der Pneumonitis ist die Reduktion der



**Abb. 1 a + b:** Bild der Pneumopathie in der hochauflösenden Computertomografie. a) Symptomatische Pneumonitis vier Wochen nach Strahlentherapie eine Lungenkarzinoms mit 60 Gy. b) Fibrotische Residuen sechs Monate nach Strahlentherapie.

CO-Diffusionskapazität aufgrund der gestörten alveolo-kapillären Diffusionsstrecke.

Die Lungenfibrose ist gekennzeichnet durch reduzierte CO-Diffusionskapazität ( $DL_{CO}$ ), verminderte Forcierte Vitalkapazität (FVC) und ein geringeres Forciertes Expiratorische Sekundenvolumen ( $FEV_1$ ). Diese Parameter können sich auch mehr als zwei Jahre nach Therapie eines Lungenkarzinoms weiter verschlechtern (FVC und  $FEV_1$  um ca. 7–9%,  $DL_{CO}$  um ca. 3,5% jährlich).

**Bildgebende Verfahren:** Die konventionelle Röntgenthorax-Aufnahme zeigt nur bei ausgeprägter Pneumonitis nach großen Bestrahlungsvolumina die pathognomonische milchglasartige Trübung. Die hochauflösende Computertomografie (HR-CT) ist wegen ihrer hohen Sensitivität das Verfahren der Wahl. Charakteristisch ist eine milchglasartige Trübung als Ausdruck des interstitiellen Ödems (Stadium I) vier bis acht Wochen nach

Strahlentherapie (Abbildung 1). Im Stadium II werden eine verstärkte, unscharfe interstitielle Zeichnung sowie fleckförmige, teilweise konfluierende Infiltrate sichtbar. Bei Übergang in die Fibrose demarkieren diese sich schärfer. Im Lauf von Monaten bis Jahren werden durch fibrotische Schrumpfungsprozesse die Infiltrate streifenförmig, die Lungenstrukturen werden verzogen und, bei ausgeprägter Fibrose, die Mediastinalorgane verlagert (Stadium III).

Die Pneumonitis kann von anderen interstitiellen pulmonalen Erkrankungen durch die typische Lokalisation im Bestrahlungsfeld (mit Ausnahme der BOOP, s. u.) und den zeitlichen Zusammenhang zur Radiotherapie differenziert werden

Die radiologischen Zeichen der Pneumonitis/Fibrose treten nach Bestrahlung mit  $\geq 40$  Gy bei 70–100% der Patienten auf. Das radiologische und das klinische Bild korrelieren nicht gut, weil die klinische Symptomatik vor

allem durch das betroffene Lungenvolumen und die Funktion des verbleibenden Lungenvolumens bestimmt wird. Meist geht der Fibrose eine Pneumonitis voraus, sie kann sich möglicherweise aber auch unabhängig entwickeln. Eine Pneumonitis kann sich ohne fibrotische Residuen vollständig zurückbilden.

**Nuklearmedizin:** Das Ventilationsperfusionsszintigramm zeigt häufiger eine Störung der Perfusion (50–90% der Patienten) als der Ventilation (35–45%), wahrscheinlich auf Grund pathologischer vaskulärer Shunts. In der SPECT („Single Photon Emission Computed Tomography“) zeigt sich eine der Dosisverteilung der Strahlentherapie zuzuordnende regionale Minderperfusion. Dies Verfahren ist nicht gut reproduzierbar und korreliert schwach mit den Lungenfunktionsstörungen.

In der Positronenemissionstomografie (PET) korreliert die vermehrte Anreicherung mit dem Schweregrad der Pneumonitis und kann einem Tumor vergleichbare Werte erreichen, so dass die Differenzialdiagnose Tumorrezidiv nur mit Hilfe der geographischen Information der Computertomographie möglich ist [Nestle 2002].

**— Dokumentation**

Üblicherweise wird die Pneumonitis als subakute Strahlenfolge oder späte Frühreaktion der Lunge bis drei Monate nach Strahlentherapie bezeichnet [Herrmann 1995] (nach einigen Autoren bis sechs Monate danach), die Lungenfibrose als Spätfolge. Weil die klinische Differen-

Die verschiedenen Klassifikationssysteme der Pneumonitis:				Tabelle 1
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>SWOG</b>	Radiografische Veränderungen, Symptomatik erfordert keine Steroidtherapie	Steroidtherapie oder Punktion eines Pleuraergusses	O <sub>2</sub> -Bedarf	erfordert assistierte Beatmung
<b>RTOG</b>	Geringe Symptome eines trockenen Hustens oder einer Belastungsdypnoe	Persistierender Husten, der zentralwirksame Antitussiva erfordert; Dyspnoe bei geringer Belastung, aber nicht in Ruhe	Schwerer Husten ohne Ansprechen auf zentralwirksame Antitussiva oder Ruhedyspnoe; klinische oder radiologische Zeichen einer akuten Pneumonitis; intermittierender O <sub>2</sub> - oder Steroid-Bedarf möglich	Schwere respiratorische Insuffizienz; kontinuierlicher O <sub>2</sub> -Bedarf oder assistierte Beatmung

*Southwest Oncology Group (SWOG) und Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC).*



zierung schwierig sein kann, wurde der Begriff der Penumopathie geprägt. Mehrere Klassifikationen wurden und werden eingesetzt, die sich vor allem in der Bewertung der mittelschweren Pneumonitis unterscheiden (Tab. 1). Die Southwest Oncology Group (SWOG) klassifiziert die Pneumonitis mit Steroidbedarf als Grad (G) II und mit Sauerstoffbedarf als GIII, während die Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) Steroid- und Sauerstoffbedarf gleichsetzt als GIII. Nach internationalem Konsens soll die Klassifikation der (sub-)akuten und späten Lungenreaktion nach den „common terminology criteria for adverse events“ (CTCAE v 3) erfolgen (Tab. 2).

### — Inzidenz

Schweregrad und Häufigkeit der Pneumonitis werden bestimmt von der applizierten Strahlendosis und vom durchstrahlten Lungenvolumen. Nach Strahlentherapie der Mamma und Lymphabflusswege mit 50 Gy tritt eine Pneumonitis geringen Schweregrades mit einer Inzidenz von 1–25% auf. Eine mäßig bis schwer ausgeprägte Pneumonitis wird nach kurativer Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms mit 60–70 Gy in 15–30% der Fälle beobachtet. Nach Ganzkörperbestrahlung zur Konditionierung vor Knochenmarktransplantation wurde bei bis zu 15% der Patienten eine Pneumonitis mit zum Teil letalem Verlauf beobachtet.

— **Risikofaktoren der Pneumopathie**  
Entscheidend für das Risiko, eine Pneumopathie zu entwickeln, sind das Bestrahlungsvolumen und die Dosis, aber auch andere klinische Faktoren eine Rolle. Zahlreiche Studien haben die Risikofaktoren untersucht, mit uneinheitlichen Ergebnissen [Mehta 2005].

### — Risikofaktoren der Pneumopathie

Entscheidend für das Risiko, eine Pneumopathie zu entwickeln, sind das Bestrahlungsvolumen und die Dosis, aber auch andere klinische Faktoren eine Rolle. Zahlreiche Studien haben die Risikofaktoren untersucht, mit uneinheitlichen Ergebnissen [Mehta 2005].

*Patientenspezifische Faktoren:* Patienten, die älter sind als 60–70 Jahre, scheinen ein erhöhtes Pneumonitisrisiko zu haben. Bei aktiven Rauchern ist eine im Vergleich zu Nichtrauchern geringere akute entzündliche Reaktion der Lunge zu beobachten, möglicherweise auf Grund einer veränderten Immunantwort.

Präexistente Lungenerkrankungen, z. B. die chronisch obstruktive Lungener-

krankung, können das Risiko der radio-genen Pneumopathie erhöhen.

*Chemotherapie:* Für das CMF-Schema (Mammakarzinom) sowie für Cisplatin, Carboplatin, Etoposid (Lungenkarzinom) wurde keine vermehrte akute Lungentoxizität beobachtet, weder für die sequentielle noch die simultane Gabe [Sause 2000; Huber 2006]. In der Analyse mehrerer Phase-III-Studien mit Cisplatin/Vinorelbin oder Etoposid zeigte sich jedoch eine erhöhte Rate an schwerer später Lungentoxizität nach simultaner im Vergleich zu sequentieller Chemotherapie. Mehrere kleine Studien weisen daraufhin, dass Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan und Gemcitabin das Risiko einer Pneumonitis erhöhen [Übersicht bei Mehta 2005]. Tamoxifen kann das Fibrosierisiko erhöhen, die Daten sind jedoch widersprüchlich.

Das Risiko der Pneumonitis nach Knochenmarkstransplantation wird u. a. von der Fraktionierung, Art der Induktionschemotherapie, der autologen versus allogenen Transplantation und der langdauernden Immunsuppression bestimmt.

Tabelle 2

### Die Klassifikation nach „common terminology criteria of adverse events, version 3“

Unerwünschtes Ereignis	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>Husten</b>	symptomatisch, nur nicht-zentral wirksame Antitussiva nötig	symptomatisch und zentral wirksame Antitussiva indiziert	symptomatisch und deutliche Beeinträchtigung des Schlafs oder Alltagstätigkeiten	–
<b>Dyspnoe</b>	Belastungsdyspnoe, aber 1 Treppe kann ohne Pause gestiegen werden	Belastungsdyspnoe, 1 Treppe oder 0,1 km können nicht ohne Pause gegangen werden	Dyspnoe mit Einschränkungen der Alltagstätigkeiten	Ruhedyspnoe: Intubation indiziert
<b>Pneumonitis/ pulmonale Infiltrate</b>	asymptomatisch, nur radiologischer Befund	symptomatisch, keine Beeinträchtigung der Alltagstätigkeiten	symptomatisch, Beeinträchtigung der Alltagstätigkeiten, Sauerstoffbedarf	lebensbedrohlich, Beatmung indiziert
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Verminderung auf 90–75% des erwarteten Werts	Verminderung auf < 75–50% des erwarteten Werts	Verminderung auf < 50–25% des erwarteten Werts	Verminderung auf < 25% des erwarteten Werts
<b>Hypoxie</b>	reduzierte O <sub>2</sub> -Sättigung bei Belastung; intermittierend unterstützend O <sub>2</sub>	reduzierte O <sub>2</sub> -Sättigung in Ruhe; kontinuierlich O <sub>2</sub>	lebensbedrohlich; Intubation oder Beatmung indiziert	
<b>DL<sub>co</sub></b>	Verminderung auf 90–75% des erwarteten Werts	Verminderung auf < 75–50% des erwarteten Werts	Verminderung auf < 50–25% des erwarteten Werts	Verminderung auf < 25% des erwarteten Werts
<b>Atemnotsyndrom (ARDS)</b>	–	–	vorhanden, Intubation nicht indiziert	vorhanden, Intubation indiziert





Bilder: Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin

**Abb. 2 a + b + c:** Konformale Strahlentherapie mit CT-gestützter dreidimensionaler Therapieplanung bei einem Patienten mit Lungenkarzinom. a) Darstellung der Dosisverteilung mit Isodosenlinien: homogene Dosisverteilung im Zielvolumen, Dosisabfall zur ipsilateralen Lunge und maximale Schonung der kontralateralen Lunge. b) geformtes Strahlenfeld, aus der Sicht des Beschleunigers („beam’s eye view“). c) Dosis-Volumen-Histogramm der Lunge, um das Risiko der Pneumonitis abzuschätzen. Angabe des V20/30 (das Volumen der Gesamtlunge, das  $\geq 20$  bzw. 30 Gy erhält) und die „mean dose“ werden abgelesen.

**Strahlentherapie:** Pneumonitis und Fibrose sind zugleich dosis- und volumenabhängig. Einzeldosen  $> 2$  Gy erhöhen das Pneumonitisrisiko, ebenso große Bestrahlungsvolumina. Die Toleranzdosis für 5% Nebenwirkung in fünf Jahren (TD5/5) sinkt von 45 Gy bei Bestrahlung eines Drittels der Lunge auf 17 Gy bei Bestrahlung der gesamten Lunge.

Ziel der Strahlentherapietechnik ist daher die Reduktion des durchstrahlten Lungengewebes bei gleichzeitiger optimaler Dosisverteilung im Tumor. Dies wird mit Computertomografie-gestützter dreidimensionaler Therapieplanung (3D-Planung) und individueller Anpassung der Bestrahlungsfelder durch „multileaf collimatoren“ des Linearbeschleunigers (konformale Therapie) realisiert (Abbildung 2). Aktuelle technische Entwicklungen berücksichtigen die Atemexkursionsabhängige Tumorbeweglichkeit während der einzelnen Bestrahlung (atemgetriggerte Verfahren).

**— Prädiktion der Pneumopathie**

Die Prädiktion der Pneumopathie ist von entscheidender Bedeutung, um die Therapieplanung entsprechend optimieren zu können. Das Risiko wird vor allem anhand der physikalischen Parameter, die sich aus der 3D-Planung ergeben, abgeschätzt: physikalische „mean dose“ (TD 50/5 28–30 Gy) und das Volumen der Gesamtlunge, das  $\geq 20$  bzw. 30 Gy erhält [Rodrigues 2004]. Der prädiktive Wert ist jedoch gering. In einer Analyse relevanter Untersuchungen ergab sich

für das typische Kollektiv von Lungenkarzinompatienten mit einer Pneumonitisprävalenz von 13–37% eine Falschnegativrate (Patient hat Pneumonitis trotz angenommenen niedrigen Risikos) von 25–50% und eine Treffsicherheit von 55–82%. Daher wurden Modelle entwickelt, die die Lungenfunktion des Patienten (FEV<sub>1</sub>, DL<sub>CO</sub>, 6-Minuten-Test), das Alter, COPD, Rauchen (protektiver Effekt) und die Chemotherapie berücksichtigen. Diese konnten die Prädiktion nicht oder nur wenig verbessern, so dass die Einschätzung des Risikos für den individuellen Patienten weiterhin schwierig bleibt.

**Zytokine:** Lungenkarzinom-Patienten mit initial erhöhtem und nach Strahlentherapie größerer Volumina anhaltend erhöhtem Serum-TGF $\beta_1$  haben ein erhöhtes Pneumonitisrisiko. Die Erhöhung des IL6 im Serum, ein Zytokin der akuten Inflammation, vor Strahlentherapie kann Indikator eines erhöhten Pneumonitisrisikos sein.

**— Therapie**

**Pneumonitis:** Der Therapieansatz der Pneumonitis ist nur symptomatisch. Steroide reduzieren zwar die Alveolitis und unterdrücken die Symptomatik der leichten bis mittelgradigen Pneumonitis, beeinflussen jedoch die Ausbildung der Fibrose wahrscheinlich nicht. Die Steroidtherapie ist bei klinischer Symptomatik und röntgenologischen Zeichen der Pneumonitis frühzeitig indiziert, sollte jedoch nicht bei asymptomatischer, radiologisch nachgewiesener Pneumonitis eingesetzt werden. Sie sollte ausreichend lang, d. h. über mehrere Wochen, gegeben und langsam reduziert werden, um eine Exazerbation der Symptomatik durch vorzeitigen Steroidentzug zu vermeiden (Tabelle 3) [Riesenbeck 2000]. Im Einzelfall, z. B. bei Kontraindikation gegen eine Steroidtherapie, kann die Steroiddosis durch zusätzliche Gabe von Azathioprin reduziert werden. Superinfektionen werden antibiotisch behandelt.

Der Nutzen einer prophylaktischen Antibiotikatherapie wird kontrovers

Steroidtherapie bei mäßig ausgeprägter Pneumonitis-Symptomatik und gutem Ansprechen auf die Therapie	
<b>Behandlungsdauer in Tagen</b>	<b>Therapie mit Prednisolon</b>
1–4	60 mg/die
5–8	30 mg/die
9–14	12 mg/die
> 15 (ca. 6 Wochen)	6 mg/die
<i>(Riesenbeck 2000)</i>	

Tabelle 3



diskutiert. Sie ist bei erhöhtem Risiko einer Superinfektion, z. B. stenosierenden Bronchialkarzinomen oder immungeschwächten Patienten, indiziert. Bei anhaltender ausgeprägter Symptomatik unter Steroidtherapie und Antibiotikabehandlung sind eine Bronchiallavage zur weiteren Diagnostik und gegebenenfalls eine antimykotische Therapie indiziert.

Als unterstützende Maßnahmen sind Atemgymnastik, allgemein robrierende Maßnahmen und Inhalation von  $\beta$ -Sympathomimetika geeignet. Bei schwerer Pneumonitis sind Sauerstoffgabe, die medikamentöse Prophylaxe des Rechtsherzversagens und die assistierte Beatmung nötig.

**Fibrose:** Die Lungenfibrose gilt zurzeit als nicht beeinflussbar, so dass die Therapie sich auf symptomatische Maßnahmen beschränkt. Entsprechend der Erkenntnisse über die Mechanismen der Fibrose werden Interventionen auf molekularer Ebene gesucht. Idiopathische Fibrosen konnten in Einzelfällen mit Infliximab (Regulation von VEGF, Inhibition von TNF $\alpha$ ), Pentoxifyllin und Relaxin (Inhibitoren des Smad-Signalweges von TGF $\beta$ ) und Pirifenidon (Suppression des TNF $\alpha$  und TGF $\beta$ ) sowie Imatinib (Blockade von PDGF) stabilisiert oder reduziert werden [Tsoutsou 2006].

### — Prophylaxe der Pneumopathie

Die Kenntnis des Mechanismus der Pneumopathie auf molekularer und zellulärer Ebene eröffnet in Zukunft die Möglichkeit, gezielt die Entwicklung der Fibrose zu verhindern oder diesen Prozess umzukehren. Die Komplexität der Prozesse und die Vielzahl der möglichen Targets zeigten Tsoutsou und Mitarbeiter auf [Tsoutsou 2006].

Der meist untersuchte Radioprotektor ist das Aminothiold Amifostin, das u. a. als Radikalfänger wirkt und zytotoxische Substanzen inaktiviert. Im Gegensatz zu den Ergebnissen kleinerer Studien reduzierte Amifostin in einer großen Phase-III-Studie die Häufigkeit der akuten Pneumonitis nach Radiochemotherapie des Lungenkarzinoms nicht [Movsas 2005]. Es wird v. a. wegen der Nebenwirkungen und der nicht sicher ausgeschlossenen Tumorphrotektion sel-

ten eingesetzt. In einer kleinen, placebo-kontrollierten Phase-II-Studie reduzierte die prophylaktische Gabe von Pentoxifyllin, das TNF $\alpha$  herunterreguliert, die klinische Pneumonitisrate [Öztürk 2004]. Eine Studie mit Captopril wird zurzeit von der RTOG durchgeführt.

Im Tierversuch wirksame Protektoren gegen die Entzündungsreaktion und/oder Fibrose (Angiotensin-1-converting-enzyme-Inhibitoren, Angiotensin-2-Rezeptoren-Blocker, Interferon- $\gamma$ , Vitamin A, Antiphlogistika, N-Acetylcystein, Theophyllin, Cromolyn) wurden klinisch nicht oder nicht ausreichend untersucht.

### Seltene Strahlenreaktionen

#### — BOOP

Von der klassischen Pneumonitis ist die seltene Pneumonitis vom Hypersensitivitäts-Typ bzw. die strahleninduzierte Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) zu differenzieren. Sie tritt vor allem bei Patientinnen mit Mammakarzinom mehrere Monate nach adjuvanter Strahlentherapie der Mamma-Lymphabflusswege auf. Sie ist durch wandernde Infiltrate inner- und außerhalb des Bestrahlungsfeldes in der ipsi- und kontralateralen Lunge charakterisiert. BOOP bedarf einer langdauernden Steroidtherapie von mehreren Monaten, ist reversibel und bleibt ohne Langzeitfolgen.

#### — Bronchusstenosen

Bronchialstenosen können nach hohen Gesamtdosen von 74–86 Gy mit einer Latenzzeit von zwei Monaten bis vier Jahren auftreten.

#### — Recall-Pneumonitis

Eine Recall-Pneumonitis ist Ausdruck einer Hypersensitivitäts-Reaktion. Sie wurde nach Gabe von Paclitaxel, Adriamycin und Etoposid im vorbestrahlten Lungenareal beobachtet. Eine kurzfristige Steroidtherapie führt zu schneller Rückbildung der Infiltrate.

### Literatur

1. Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 702–13.
2. Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: Mechanisms un-

derlying its pathogenesis and implications for future research. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1281–93.

3. Nestle U et al. Comparison of early pulmonary changes in 18FDG-PET and CT after combined radiochemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a study in 15 patients. *Front Radiat Ther Oncol* 2002; 37: 26–33.
4. Herrmann T, Knorr A. Strahlenreaktion der Lunge: Pathogenese-Prävention-Therapie. *Strahlenther Onkol* 1995; 171: 490–8.
5. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 5–24.
6. Sause W et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117: 358–64.
7. Huber RM et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4397–404.
8. Rodrigues T et al. Prediction of radiation pneumonitis by dose – volume histogram parameters in lung cancer – a systematic review. *Radiother Oncol* 2004; 71: 127–38.
9. Riesenbeck D, Herrmann T. Lunge und Bronchialsystem. In Herrmann T, Dörr W (eds.) *Nebenwirkungen in der Radioonkologie*. München: Urban und Vogel, 2000.
10. Movsas B et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2145–54.
11. Öztürk B et al. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: A double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 213–9.

#### Autoren:

PD Dr. med. Ulrike Höller  
Prof. Dr. med. Petra Feyrer

#### Korrespondierende Autorin:

PD Dr. med. Ulrike Höller  
Klinik für Strahlentherapie, Radioonkologie und Nuklearmedizin  
Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin  
Rudower Str. 48, 12351 Berlin  
E-Mail: ulrike.hoeller@vivantes.de

#### Für den Arbeitskreis

Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). [www.onkosupport.de](http://www.onkosupport.de)