

Radiologe 2021 · 61:955–967
<https://doi.org/10.1007/s00117-021-00912-5>
Angenommen: 24. August 2021
Online publiziert: 22. September 2021
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2021

Wissenschaftliche Leitung
S. Delorme, Heidelberg (Leitung)
P. Reimer, Karlsruhe
W. Reith, Homburg/Saar
C. Weidekamm, Wien
M. Uhl, Freiburg
J. Vogel-Claussen, Hannover



CME

Zertifizierte Fortbildung

Moderne Tumorthérapien und ihre pulmonalen Nebenwirkungen

Katharina Hellbach

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg,
Deutschland

Zusammenfassung

Die Strahlentherapie und in jüngerer Zeit insbesondere die medikamentöse molekulare Therapie sind zentrale Bestandteile der modernen Onkologie. Beide Therapieformen eignen sich dazu, Tumoren bei vergleichsweise geringen systemischen Nebenwirkungen effektiv zu behandeln. Dennoch haben auch diese Behandlungsansätze Nebenwirkungen, die zum einen durch die Toxizität der Strahlung, zum anderen durch immunmodulatorische Effekte der verabreichten Medikamente ausgelöst werden. Das pneumotoxische Potenzial dieser Therapieformen spiegelt sich unter anderem in der Entstehung von interstitiellen Pneumonitiden wider, die in fibrotische Lungengerüstveränderungen übergehen können. Erschwert wird die klinische Diagnose der Erkrankung durch die unspezifischen Symptome. Die Computertomographie (CT) stellt ein ausgezeichnetes Mittel dar, um korrespondierende Verdichtungen zu diagnostizieren und im zeitlichen Verlauf zu monitoren. Damit wird dem Radiologen im interdisziplinären Kontext eine wichtige Rolle bei der Diagnostik dieses Krankheitsbildes zuteil.

Schlüsselwörter

Pneumotoxizität · Molekulare Therapie · Lungenerkrankungen · Pneumonitis · Radiatio

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit
werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen
zur Teilnahme und Zertifizierung finden
Sie im CME-Fragebogen am Ende des
Beitrags.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Lernziele

Nach Absolvieren dieser Fortbildungseinheit ...

- kennen Sie den zeitlichen Verlauf, in dem pulmonale Verdichtungen infolge von Strahlentherapie auftreten.
- können Sie postradiogene Veränderungen der Lunge besser einordnen.
- erhalten Sie einen Überblick über pneumotoxische Substanzen aus der Gruppe moderner Onkologika („targeted therapy“).
- erkennen Sie typische pulmonale Veränderungen, die als medikamententoxische Nebenwirkungen auftreten können.
- können Sie die diagnostischen Kriterien der DRP („drug-related pneumonitis“) benennen.

Einleitung

Der Begriff der **Pneumotoxizität** beschreibt das Potenzial verschiedener Faktoren, Lungenparenchym zu schädigen. Hierunter zählt z.B. ionisierende Strahlung, wie sie in der Strahlentherapie angewendet wird, oder eine Vielzahl unterschiedlicher Medikamente. Hinreichend bekannt ist z.B. die toxische Wirkung von Amiodaron, Nitrofurantoin und Bleomycin [1]. Begrifflichkeiten wie „**Amiodaronlunge**“ haben sich im deutschsprachigen Raum etabliert. In den vergangenen 10 bis 15 Jahren hat die Medizin deutliche Fortschritte auf dem Gebiet der Tumorthherapie gemacht. Neben den klassischen Chemotherapeutika halten moderne, zielgerichtete Therapieansätze (sog. „**targeted therapies**“) sowie die **Immuncheckpoint-Inhibitoren** (ICI) Einzug. Zahlreiche neuartige Medikamente (antiangiogenetisch, immunmodulatorisch etc.) erhöhen die Frequenz und das Spektrum der Pneumotoxizität und stellen damit den Radiologen bei der Diagnostik pulmonaler Verdichtungen vor neue Herausforderungen [2].

► Merke

Einen Überblick über die Pneumotoxizität aller gängigen Medikamente, inklusive des radiologischen Erscheinungsbildes der Infiltrate, gibt die Webseite www.pneumotox.com.

Pulmonale Veränderungen infolge von molekularer Therapie – DILD

Im Gegensatz zu den klassischen Chemotherapeutika adressiert die gezielte Therapie („targeted therapy“) insbesondere Tumorzellen, da diese Wirkstoffe an speziellen Oberflächenmolekülen der entarteten Zellen binden, die auf gesunden Zellen nicht oder in sehr geringem Umfang exprimiert werden. Zudem ist es mit dem Einsatz von ICI möglich, immunsupprimierende Eigenschaften der Tumorzellen zu blockieren, was zu einer effizienten Antwort des Immunsystems gegen Tumorzellen führt. Das macht diese Therapieformen hoch wirksam bei gleichzeitig verhältnismäßig geringen systemischen Nebenwirkungen [3].

Dennoch haben auch Substanzen aus dem Spektrum der molekularen Therapeutika zum Teil erhebliche Nebenwirkungen. Eine Übersicht über gängige Wirkstoffe aus der Gruppe dieser antineoplastischen Medikamente mit pneumotoxischem Potenzial gibt **Tab. 1** [4, 5, 6]. Im Jahr 2003 wurde erstmals über Fälle von schwerem akuten Lungenversagen (ALI) nach Gabe von **Gefitinib** bei

Abstract

Modern tumor therapy and its pulmonary side effects

Radiation therapy and more recently, drug-based molecular therapy in particular, are a central component of modern oncology. Both forms of therapy are suitable for effectively treating tumors with comparatively low systemic side effects. Nevertheless, even these treatment approaches have side effects, which are triggered by the toxicity of the radiation and by the immunomodulatory effects of the administered drugs. The pneumotoxic potential of these forms of therapy is reflected in the development of interstitial pneumonitis, which can transition into fibrotic changes in the lung structure. The clinical diagnosis of the disease is made more difficult as the symptoms are nonspecific. Computed tomography (CT) is an excellent means of diagnosing the corresponding consolidations and to monitor them over time. Therefore, in the interdisciplinary context the radiologist plays a central role in the diagnostics of this disease.

Keywords

Pneumotoxicity · Lung diseases · Pneumonitis · Molecular therapy · Radiation

NSCLC berichtet [7]. In jüngerer Zeit rückten zudem die ICI in den Fokus des medizinischen Interesses, da nach deren Verabreichung vermehrt Fälle immunbedingter Nebenwirkungen auftraten [8]. Letztlich können alle zielgerichteten Therapien Reaktionen in der Lunge auslösen, die dem Krankheitsbild der **DILD („drug-induced lung disease“)** zugerechnet werden. CT-morphologisch lässt sich die DILD in ihren verschiedenen Ausprägungsformen gut abbilden [9].

► Merke

Durch molekulare Therapeutika verursachte entzündliche Lungenveränderungen werden unter dem Begriff der DRP zusammengefasst. CT-morphologisch zeigen sich Verdichtungen mit unterschiedlichen Mustern.

DRP („drug-related pneumonitis“)

Klinische Charakteristika

Die klinischen Symptome der DRP sind unspezifisch und können Atemnot, trockenen Husten und Fieber umfassen. Manche Patienten zeigen trotz CT-morphologisch sichtbarer Verdichtungen keinerlei Symptome. Andere wiederum entwickeln eine akut ausgeprägte Dyspnoe und sind vital gefährdet. **Tab. 2** gibt eine Übersicht über die klinische Stadieneinteilung der DRP [10]. Auch die klinische Untersuchung, Bluttests oder Lungenfunktionsuntersuchungen erlauben meist keine spezifische Diagnose, sind aber für den Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen hilfreich [11]. Eine sichere klinische Unterscheidung zu anderen pulmonalen Erkrankungen (z. B. Infektionen oder Lungenarterienembolien) ist daher schwierig. Letztlich spielt für die korrekte Diagnose die Medikamentenanamnese eine entscheidende Rolle: Besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Beginn der Symptome oder neu nachweisbaren pulmonalen Verdichtungen in der CT-Bildgebung und der Gabe potenziell ursächlicher Medikamente, kann die Verdachtsdiagnose einer DRP gestellt werden. Der Zeitraum zwischen Therapiebeginn und Auftreten der Pneumotoxizität ist variabel und beträgt meist zwischen 2 und 6 Monaten. Für die

Ein männlicher Patient, 75 Jahre, mit Erstdiagnose eines nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms („non-small cell lung cancer“ [NSCLC], Adenokarzinom) im rechten Oberlappen stellt sich in der Klinik vor. Initial liegt keine Metastasierung vor, sodass eine Oberlappenmanschettenresektion mit systematischer Lymphknotendissektion durchgeführt wird. Im Anschluss erfolgt eine thorakale Radiatio rechts hilär. 8 Wochen nach Beendigung der Bestrahlung zeigen sich im Verlauf typische postradiogene Veränderungen insbesondere in den dorsalen Anteilen des Bestrahlungsfelds (**Abb. 1a**). 12 Monate nach Radiatio kommt es zu einem Progress der Grunderkrankung mit Nachweis bipulmonaler Metastasen und einer Lymphangiosis carcinomatosa. Nun erfolgt die Umstellung auf eine Systemtherapie mit Gefitinib 250 mg

(EGFR[„epidermal growth factor receptor“]-Tyrosinkinaseinhibitor [TKI]). Unter Therapie entwickelt der Patient eine leichte Dyspnoe. In der CT(Computertomographie)-Untersuchung des Thorax zeigen sich neu aufgetretene Milchglastrübungen („ground glass opacity“, GGO) im ehemaligen Bestrahlungsfeld (**Abb. 1b**). Daraufhin Entschluss zur Pausierung von Gefitinib. Konsekutiv sind die Verdichtungen komplett rückläufig (**Abb. 1c**). Unter Aussetzen der Systemtherapie kommt es allerdings zu einem Progress der Grunderkrankung, weswegen der Entschluss zur Reexposition mit Gefitinib gefasst wird, nun allerdings in verringerter Dosierung (250 mg alle 2 Tage). Hierunter kommt es binnen 1 Monats zu einem Wiederauftreten der Milchglastrübungen im ehemaligen Bestrahlungsfeld (**Abb. 1d**). Daraufhin erfolgt der Abbruch der Therapie.

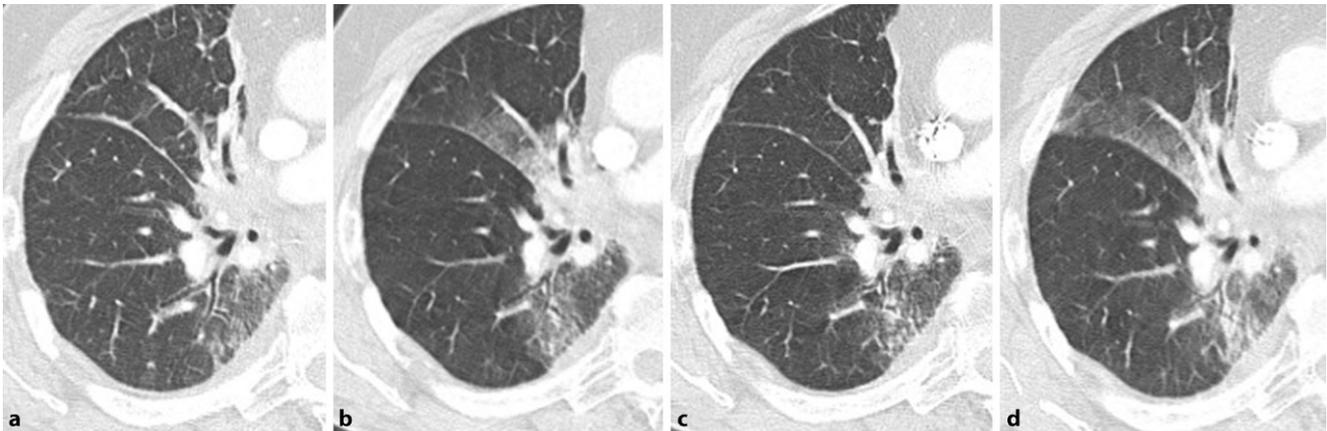


Abb. 1 ▲ Kurzkasuistik: **a** Posttherapeutische Veränderungen 8 Wochen nach Radiatio rechts hilär. **b** Pulmonaler Befund 4 Monate nach Start der Gefitinibtherapie: neu aufgetretene und zunehmende Milchglastrübungen im ehemaligen Bestrahlungsfeld rechts perihilär, insbesondere den Mittellappen betreffend, geringer ausgeprägt auch im Unterlappen. **c** 5 Monate nach Beendigung der Gefitinibtherapie haben sich die Infiltrate vollständig zurückgebildet, lediglich die strahlenfibrotischen Veränderungen im rechten Unterlappen sind weiterhin abgrenzbar. **d** 1 Monat nach Reexposition mit Gefitinib in reduzierter Dosis aufgrund eines Tumorprogresses kommt es zu einem Wiederauftreten der vormals bestehenden Milchglastrübungen im ehemaligen Bestrahlungsfeld. (Mit freundlicher Genehmigung, © Prof Dr. med. Claus Peter Heußel, alle Rechte vorbehalten)

EGFR-TKI Gefitinib und **Erlotinib** wurden jedoch kürzere Zeiträume von 4 Wochen berichtet. ICI zeigen eine hohe Variabilität: Hier wurden Fälle von Pneumotoxizität zwischen 1 Woche und mehr als 2 Jahren nach Therapiebeginn gemeldet [12]. Andere mögliche Differenzialdiagnosen der DRP müssen vor Diagnosestellung ausgeschlossen werden [9].

► Merke

Die Symptome der DRP sind unspezifisch und umfassen viele Differenzialdiagnosen. Bei Gabe eines potenziell pneumotoxischen Medikaments sollte jedoch an das Vorliegen einer DRP gedacht werden.

Bildgebung

Die CT der Lunge (dünn-schichtige Volumen-CT, Schichtdicke <1,5 mm, inkl. koronarer Rekonstruktionen) ist ein wichtiges Werkzeug für die Diagnose der DRP [13]. Sowohl die Ausdehnung und das Muster als auch die Entwicklung der Verdichtungen im zeitlichen Verlauf können mithilfe der CT dargestellt werden (**Abb. 2**). Zudem ist die Bildgebung dem Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen dienlich [14].

Erschwert wird die Diagnostik allerdings dadurch, dass die DRP kein einheitliches CT-morphologisches Muster aufweist. Auch ein und dasselbe Medikament kann unterschiedliche Muster verursachen [15]. Verschiedene Muster können gleichzeitig vorliegen. Es

bleibt also festzustellen, dass das HR („high-resolution“)-CT-morphologische Muster prinzipiell nicht vorhersehbar ist, jedoch gewisse Häufungen bei bestimmten Medikamenten zeigt. Ein Großteil der DRP-typischen Verdichtungen wird der Gruppe der **interstitiellen Pneumonie (IP)** zugeteilt [9]. **Tab. 3** gibt einen Überblick über die verschiedenen Muster, deren Erscheinungsform in der CT sowie der potenziell auslösenden Substanzen.

Ein **NSIP(nichtspezifische interstitielle Pneumonie)**-Muster findet man vermehrt bei Patienten, die eine Therapie mit EGFR-TKI oder ICI erhalten haben (**Abb. 2**; [16]). Die **Hypersensitivitäts-pneumonitis (HP)** tritt gehäuft nach Gabe von EGFR-TKI, mTOR-Inhibitoren und ICI auf [17]. Besondere Aufmerksamkeit des Radiologen verdient das Muster eines diffusen alveolären Schadens („diffuse alveolar damage“, **DAD**; **Abb. 3**). Es tritt auf nach Therapie mit EGFR-TKI, ALK-Inhibitoren, CD20-Antikörpern und ICI. Veränderungen im Rahmen eines DAD sind mit schweren klinischen Symptomen und einer vergleichsweise schlechten Prognose verbunden [18]. Völlig gegensätzlich hierzu hat der Patient bei Diagnose eines **Löffler-Syndroms** (einfache pulmonale Eosinophilie), das zumeist nach Gabe von **Osimertinib** auftritt, eine exzellente Prognose [19]. Die Verdichtungen bilden sich in der Regel binnen 4 Wochen spontan zurück. Das Muster einer **organisierenden Pneumonie (OP)** wurde dokumentiert bei Therapien mit ICI, EGFR-TKI, mTOR- und ALK-Inhibitoren (**Abb. 4**; [20]).

| Tab. 1 „Targeted therapy“ (Zeilen 1–4) und Immuntherapie (Zeile 5): Medikamentengruppen mit pneumotoxischem Potenzial, deren Wirkstoffe und Wirkmechanismen | | |
|---|--------------------------|---|
| Gruppe | Wirkstoff (Beispiele) | Wirkmechanismen |
| EGFR-TKI | Gefitinib, Osimertinib | Unterbrechung der Signalkette im epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (auf der Zellmembran der Tumorzellen überexprimiert) → Stopp oder Verzögerung des Tumorwachstums |
| mTOR-Inhibitoren | Temsirolimus, Everolimus | Komplexbildung mit dem (überexprimierten) Enzym mTOR innerhalb der (Tumor-)Zelle → Hemmung des Zellstoffwechsels und der Zellproliferation |
| ALK-Inhibitoren | Alectinib, Ceritinib | Hemmung von ALK → Unterbrechung wichtiger Signalwege innerhalb der Tumorzelle |
| CD20-Antikörper | Rituximab | Antikörper gegen das Oberflächenprotein CD20 (hauptsächlich von B-Lymphozyten exprimiert) → Apoptose |
| ICI | Nivolumab, Pembrolizumab | Bindung an den PD-1-Rezeptor in der T-Zell-Membran → Blockade immunsupprimierender Signale der Tumorzelle → Aktivierung der T-Zellen zur Tumorbekämpfung |
| EGFR „epidermal growth factor receptor“, TKI Tyrosinkinaseinhibitor, mTOR „mechanistic target of rapamycin“, ALK anaplastische Lymphomkinase, ICI Immuncheckpoint-Inhibitor, PD-1 „programmed cell death protein 1“ | | |

| Tab. 2 NCI(National Cancer Institute)-CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Pneumonitis-Grading-System | |
|--|--|
| Grad | Symptome |
| 1 | Asymptomatisch oder milde Symptome, klinische und diagnostische Beobachtung, keine Intervention nötig |
| 2 | Moderate Symptome, lokale oder nicht-invasive Interventionen, geringe Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens |
| 3 | Schwere, jedoch nicht unmittelbar lebensbedrohliche Symptome; Hospitalisierung notwendig; Sauerstoffgabe; deutliche Einschränkung des täglichen Lebens |
| 4 | Lebensbedrohliche respiratorische Verschlechterung, dringliche Interventionen (z. B. Tracheostomie oder Intubation) notwendig |
| 5 | Tod |

Eine Besonderheit der durch ICI-verursachten Pneumonitis besteht in der Tatsache, dass die CT-morphologischen Muster partiell mit der Ausprägung des Krankheitsbildes korrelieren. Liegt ein NSIP- oder HP-Muster vor, bestehen eher milde Krankheitsverläufe, gefolgt vom OP-Muster. Das DAD-Muster scheint mit schwereren Krankheitsverläufen assoziiert zu sein [21].

► Merke

Die CT-morphologischen Muster der DRP sind häufig dem Formenkreis der IP zuzuordnen. Die verschiedenen CT-morphologischen Muster sind unspezifisch für die verabreichte Medikation.

► Cave

Ein DAD-Muster in Zusammenhang mit einer DRP kann auf einen schweren Krankheitsverlauf hindeuten und sollte dementsprechend kommuniziert werden.

Diagnose

Eine frühzeitige Diagnose der DRP ist relevant, da die Erkrankung unbehandelt fortschreitet und zu schweren, irreversiblen Lungenschäden (z. B. Fibrose) führen kann [22]. Die ausschließlich bildbasierte Diagnose der DRP kann den Radiologen vor Herausforderungen stellen. Absolut grundlegend für die korrekte Diagnose sind hinreichende klinische Angaben zur aktuellen Tumorthherapie des Patienten. So sollte bekannt sein, welche Systemtherapie verabreicht wird und wann mit dieser begonnen wurde. Die Fleischner Society hat in ihrem Positionspaper 3 Kriterien für die Diagnose der DRP festgelegt [9]:

- In der Bildgebung (CT oder Röntgen) zeigen sich neue Verdichtungen; diese sind meist bilateral und eher diffus verteilt.

- Zudem muss ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Milchglastrübungen oder Konsolidierungen und der Verabreichung des ursächlichen Medikaments bestehen.
- Zuletzt sollten alle anderen Ursachen für die bildmorphologischen Veränderungen (z. B. erregerassoziierte Pneumonie) ausgeschlossen worden sein.

Ob zur Diagnosesicherung eine **Lungenbiopsie** durchgeführt werden sollte oder nicht, hängt von multiplen patientenspezifischen Faktoren ab (klinischer Kontext, Differenzialdiagnosen, Nutzen-Risiko-Abwägung etc.). Prinzipiell sollte beachtet werden, dass die traumatischere chirurgische Probengewinnung mittels **videoassistierter Thorakoskopie (VATS)** zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Erkrankung stattfinden sollte, da sonst die Morbidität und die Mortalität erhöht sind [9]. Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Möglichkeit der multidisziplinären Zusammenarbeit. Hierzu ist der Austausch zwischen Klinikern, Radiologen und Pathologen (falls eine Lungenbiopsie durchgeführt wurde) essenziell, um alle nötigen Informationen für die Diagnose der DRP zuverlässig bereitstellen zu können.

► Merke

Für die zuverlässige Diagnose der DRP wird ein multidisziplinäres Team aus Klinikern, Radiologen und ggf. Pathologen empfohlen.

Therapie

Wie bei Auftreten einer DRP zu verfahren ist, richtet sich nach der bereits genannten klinischen Stadieneinteilung (Tab. 2; [10]). Bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf (NCI[National Cancer Institute]-Grad 3 und 4) sollte das auslösende Agens sofort abgesetzt werden. Außerdem werden in der Regel **Glukokortikoide** verabreicht, die den Heilungsprozess beschleunigen. Eine

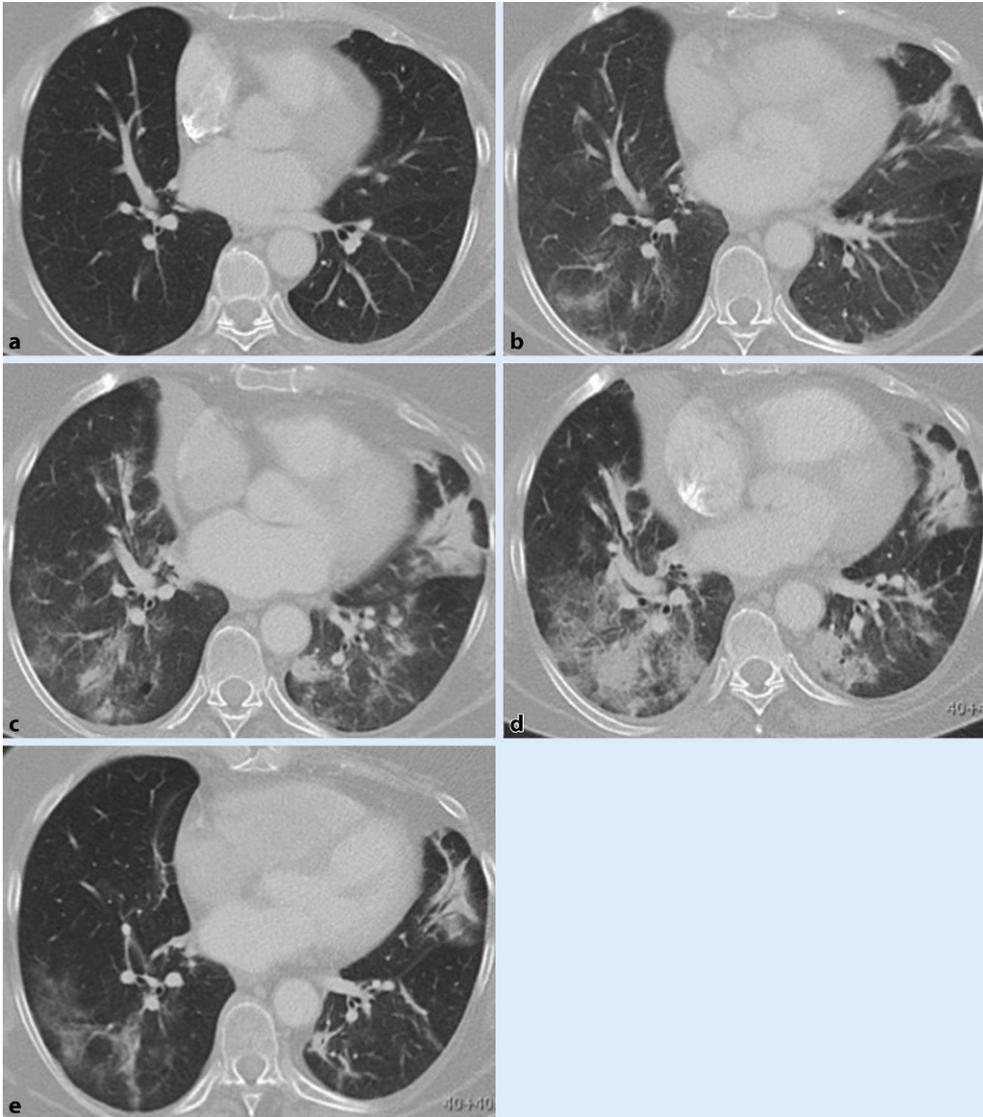


Abb. 2 ▲ Pneumotoxische Reaktion nach Gabe von EGFR („epidermal growth factor receptor“)-Tyrosinkinaseinhibitoren (EGFR-TKI): **a** 65-jährige Patientin, NSCLC („non-small cell lung cancer“; Adenokarzinom Oberlappen rechts), Stadium IV. **b** 6 Monate nach Beginn der Therapie mit Nivolumab (4 Zyklen); CT(Computertomographie)-morphologisch DRP („drug-related pneumonitis“); Besserung unter Steroidtherapie. **c** 1 Monat später: klinische Verschlechterung – Grad-3-Pneumonitis mit schwerer respiratorischer Partialinsuffizienz (arterieller Sauerstoffpartialdruck [paO₂]: 44 mm Hg); zunehmende Verdichtungen in der CT; klinische Besserung unter Steroidtherapie. **d** 2 Monate später: progrediente DRP unter Steroidreduktion – erneut Grad 3 mit schwerer respiratorischer Partialinsuffizienz (paO₂: 42 mm Hg) unter 3 l O₂ und mittelgradiger Restriktion; Erhöhung der Steroiddosis. **e** 2 Monate später: regrediente DRP. (Mit freundlicher Genehmigung, © Prof Dr. med. Claus Peter Heußel, alle Rechte vorbehalten)

zusätzliche Sauerstoffgabe bis hin zur Intubation kann in diesen Fällen nötig werden [23]. Eine Ausnahme bildet die durch ICI- verursachte DRP: In diesem Fall wird empfohlen, die Medikation unabhängig vom Schweregrad der DRP zu pausieren, also auch bei milden Symptomen. Lag eine Pneumonitis Grad 3–4 vor, sollte die ICI-Therapie nach Abklingen der DRP nicht wiederaufgenommen werden [9].

Medikamenteninduzierte sarkoidoseähnliche Reaktion

Die medikamenteninduzierte sarkoidoseähnliche Reaktion („drug-induced sarcoidosis-like reaction“, DISR) ist eine systemische granulomatöse Reaktion, deren Auftreten in zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe bestimmter Medikamente steht. Die DISR ist klinisch und bildgebend nicht von der eigentlichen Sarkoidose zu unterscheiden: Betroffene Patienten zeigen unter anderem eine bilaterale hiläre Lymphadenopathie, kutane Läsionen und Uveitis. Histopathologisch finden sich wie bei der Sarkoidose auch bei der DISR nichtverkäsende, epitheloidzellige Granulome mit Langhans-

| Tab. 3 Typische CT(Computertomographie)-morphologische Erscheinungsformen der DRP („drug-related pneumonitis“) | | |
|--|---|--|
| Radiologisches Muster | Bildmorphologische Charakteristika | Häufiges auslösendes Agens |
| NSIP | Irreguläre intralobuläre Verdichtungen | EGFR-TKI, ICI |
| | Traktionsbronchiektasen in Arealen mit Retikulationen | |
| | Symmetrische, bilaterale Milchglastrübungen, zumeist basal und peripher lokalisiert | |
| | Relative Aussparung des Subpleuralraums | |
| OP | Konsolidierungen, meist bilateral und peripher oder peribronchovaskulär | ICI, EGFR-TKI, mTOR-Inhibitoren, ALK-Inhibitoren |
| | Rundherde mit irregulärer Berandung | |
| | Bronchiektasen in Konsolidierungen, Luftbronchogramm | |
| DAD | Exsudative Phase: meist bilateral; ausgedehnte Milchglastrübungen, die in Konsolidierungen übergehen können | EGFR-TKI, ALK-Inhibitoren, CD20-Antikörper, ICI |
| | Fibrotische Phase: Traktionsbronchiektasen, reduziertes Lungenvolumen | |
| HP | Unscharfe, zentrilobuläre Noduli | EGFR-TKI, mTOR-Inhibitoren, ICI |
| | Bilaterale Milchglastrübungen | |
| | Mosaikmuster | |
| Eosinophile Lungenerkrankung/ Löffler-Syndrom | Flüchtige und wechselnde Konsolidierungen, bevorzugt apikal und peripher lokalisiert, unscharf berandet | EGFR-TKI |
| | Milchglastrübungen | |
| | Rundherde mit umgebendem Milchglas | |

NSIP nichtspezifische interstitielle Pneumonie, *EGFR* „epidermal growth factor receptor“, *TKI* Tyrosinkinaseinhibitor, *ICI* Immuncheckpoint-Inhibitor, *OP* organisierende Pneumonie, *mTOR* „mechanistic target of rapamycin“, *ALK* anaplastische Lymphomkinase, *DAD* „diffuse alveolar damage“

Riesenzellen und einem Randwall aus Lymphozyten, Monozyten und Fibroblasten. Die Unterscheidung der DISR von der Sarkoidose ist lediglich durch das Absetzen des potenziell auslösenden Medikaments möglich. Hiernach bildet sich die DISR im Gegensatz zur „echten“ Sarkoidose regelhaft zurück. Folgende Medikamentengruppen konnten als potenzielle Auslöser der DISR identifiziert werden [24]:

- ICI,
- antiretrovirale Medikamente,
- Interferone,
- Tumornekrosefaktor- α -Inhibitoren,
- BRAF („V-Raf [rat fibrosarcoma] murine sarcoma viral oncogene homolog B1“)-Inhibitoren.

► Cave

An die DISR denken! Eine Missinterpretation der bilhilären Lymphadenopathie als Tumorprogress ist sonst möglich.

Strahleninduzierte pulmonale Erkrankungen – Pneumonitis und Fibrose

Veränderungen im Lungenparenchym sind regelhafte Folge thorakaler Bestrahlungen und werden unter dem Begriff „RILI“ („radiotherapy-induced lung injury“) subsummiert. In Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, wie z. B. der applizierten Dosis und des bestrahlten Lungenvolumens, Lokalisation, Art und Größe des bestrahlten Tumors sowie patientenbasierten Faktoren (Rauchen, Komorbiditäten etc.), kann es zu mehr oder weniger ausgeprägten postradiogenen Veränderungen kommen [25, 26, 27, 28]. Klinisch unterscheidet man zwischen der akuten (Symptombeginn <6 Monate nach Bestrahlung) und der chronischen Phase (Symptombeginn >6 Monate nach Bestrahlung). CT-morphologisch äußern

sich frühe Lungenschäden als Strahlenpneumonitis. Im chronischen Stadium ist eine Strahlenfibrose sichtbar [29].

Frühe Reaktionen – Strahlenpneumonitis

Die Strahlenpneumonitis tritt zumeist mit einer Latenz von 4 bis 12 Wochen nach Beendigung der Bestrahlung des Lungenparenchyms auf. Wie auch bei der DRP sind die klinischen Symptome der Strahlenpneumonitis unspezifisch. Die Patienten klagen über Husteln, Dyspnoe, Leistungsknick und Krankheitsgefühl. In Abhängigkeit von der Kompensationsleistung des nichtbestrahlten Lungenparenchyms können jedoch schwere Krankheitsverläufe bis hin zu akutem Lungenversagen („acute respiratory distress syndrome“, ARDS) und Tod vorkommen. Das in Tab. 2 aufgeführte CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Pneumonitis-Grading-System wird auch zur klinischen Beurteilung von Patienten mit RILI herangezogen. Die Differenzierung von anderen entzündlichen Lungenerkrankungen geschieht aufgrund ihrer Lokalisation im Strahlenfeld und dem zeitlichen Bezug zur erfolgten Radiatio. Mit Erreichen der Schwellendosis von 40 Gy ist das Entstehen einer Strahlenpneumonitis mit einer Häufigkeit von 70–100% sehr wahrscheinlich [30]. CT-morphologisch zeigen sich im Rahmen einer Strahlenpneumonitis regelhaft Milchglastrübungen und Konsolidierungen im bestrahlten Lungengewebe (Abb. 4). Diese können sich entweder vollständig zurückbilden oder zu einer Strahlenfibrose umwandeln. Eine Sonderform der frühen Strahlenfolgen stellt die OP dar. Diese wird ebenfalls durch thorakale Radiatio verursacht, kann im Gegensatz zur Strahlenpneumonitis jedoch auch außerhalb des Bestrahlungsfelds auftreten.

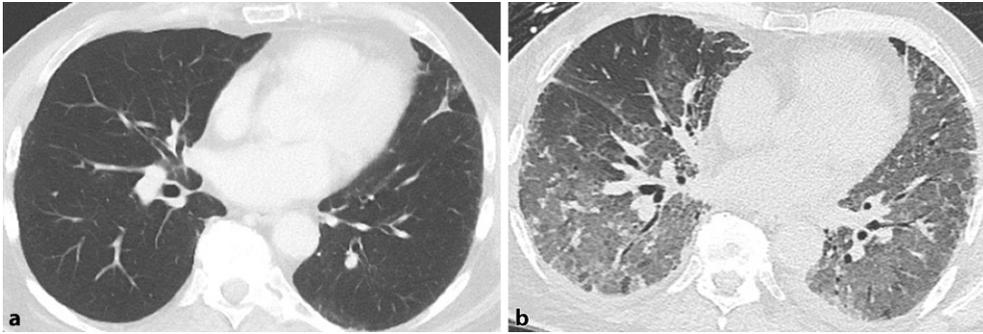


Abb. 3 ▲ Diffuser alveolärer Schaden („diffuse alveolar damage“, DAD) nach Therapie mit VEGF („vascular endothelial growth factor“-)Antikörpern: **a** 73-jährige Patientin mit kolorektalem Karzinom; **b** 9 Wochen nach Beginn der Therapie mit Bevacizumab. (Mit freundlicher Genehmigung, © Prof Dr. med. Claus Peter Heußel, alle Rechte vorbehalten)

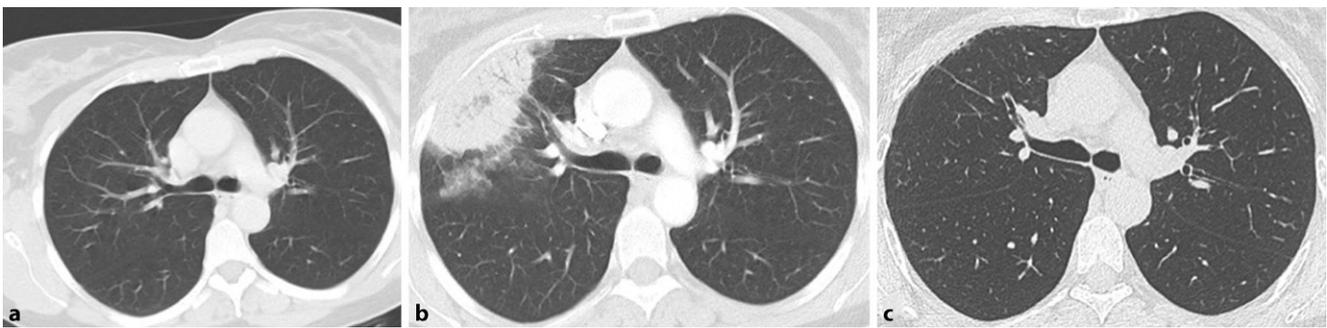


Abb. 4 ▲ Organisierenden Pneumonie (OP) nach Radiatio: **a** Patientin mit rechtsseitigem Mammakarzinom und tangentialer Gegenfeldbestrahlung mit 50 Gy Herddosis; die ipsilaterale Lunge erreicht eine Exposition mit 5 Gy. **b** 12 Wochen später zeigt sich in der Peripherie des Mittellappens eine ovaläre Konsolidierung mit umgebendem Milchglas. **c** Weitere 6 Monate später haben sich die Verdichtungen vollständig zurückgebildet; lediglich dezente subpleurale Retikulationen im Sinne fibrotischer Residuen verbleiben. (Mit freundlicher Genehmigung, © Prof Dr. med. Claus Peter Heußel, alle Rechte vorbehalten)

► **Merke**

Das Entstehen einer Strahlenpneumonitis ist multifaktoriell bedingt. Ab einer Schwellendosis von 40 Gy tritt diese Erkrankung regelhaft auf. Bereits wesentlich niedrige Dosen können die Pneumonitis auslösen. Milchglastrübungen und Konsolidierungen sind typische CT-morphologische Muster und treten mit einer Latenz von bis zu 6 Monaten nach Radiatio auf.

Späte Veränderungen – Strahlenfibrose

Die Strahlenfibrose entsteht typischerweise 6 bis 12 Monate nach Bestrahlung und kann über 2 Jahre zunehmen, ehe ein stabiler Befund erreicht ist [30]. Viele Patienten sind asymptomatisch. Trockener Husten und Kurzatmigkeit sind die am häufigsten angegebenen Beschwerden [31]. CT-morphologisch zeigt sich ein Volumenverlust der bestrahlten Lunge mit konsekutivem Mediastinalshift zur betroffenen Seite und ipsilateralem Zwerchfellhochstand. Traktionsbronchiektasen sowie chronische Konsolidierungen mit Luftbronchogramm sind typische Zeichen der Fibrose (Abb. 5). Auch pleurale Reaktionen mit Pleuraverdickungen und geringen Pleuraergüssen sind regelhaft zu finden [32].

► **Merke**

Ab ca. 6 Monaten nach Bestrahlung kann sich eine Strahlenfibrose bilden.

Besonderheiten nach stereotaktischer Bestrahlung

Die stereotaktische Bestrahlung („**stereotactic body radiation therapy**“, SBRT) ist eine effektive Behandlungsmethode des NSCLC im Stadium 1 für Patienten, die nicht operabel sind bzw. eine Operation ablehnen. Komplexe Strahlenverläufe und steile Dosisgradienten am Rand des Tumors führen zu einer hohen Dosis im Tumervolumen und damit zu einer guten lokalen Tumorkontrolle, was ein Tumorrezidiv unwahrscheinlich macht. Im Gegensatz hierzu sind RILI nach SBRT sehr häufig: 54–79% der Patienten entwickeln eine Strahlenpneumonitis, und sogar 80–100% der Patienten zeigen strahlenfibrotische Veränderungen [33]. Diese sind im Gegensatz zu den RILI nach konventioneller Radiotherapie jedoch nicht flächig innerhalb der Bestrahlungsfelder lokalisiert und damit zumeist gut von Lokalrezidiven zu unterscheiden, sondern haben häufig einen raumfordernden Effekt [34]. Dies macht die Unterscheidung zwischen RILI und Lokalrezidiv nach SBRT häufig schwierig. Folgende CT-morphologische Kriterien sind suspekt für das Vorliegen eines Lokalrezidivs innerhalb des Bestrahlungsfelds nach SBRT [33, 35]:

- Zunahme der Verdichtung im Ablationsareal (insbesondere > 12 Monate nach erfolgter SBRT),
- fortlaufende Vergrößerung der Verdichtung in Follow-up-Untersuchungen,

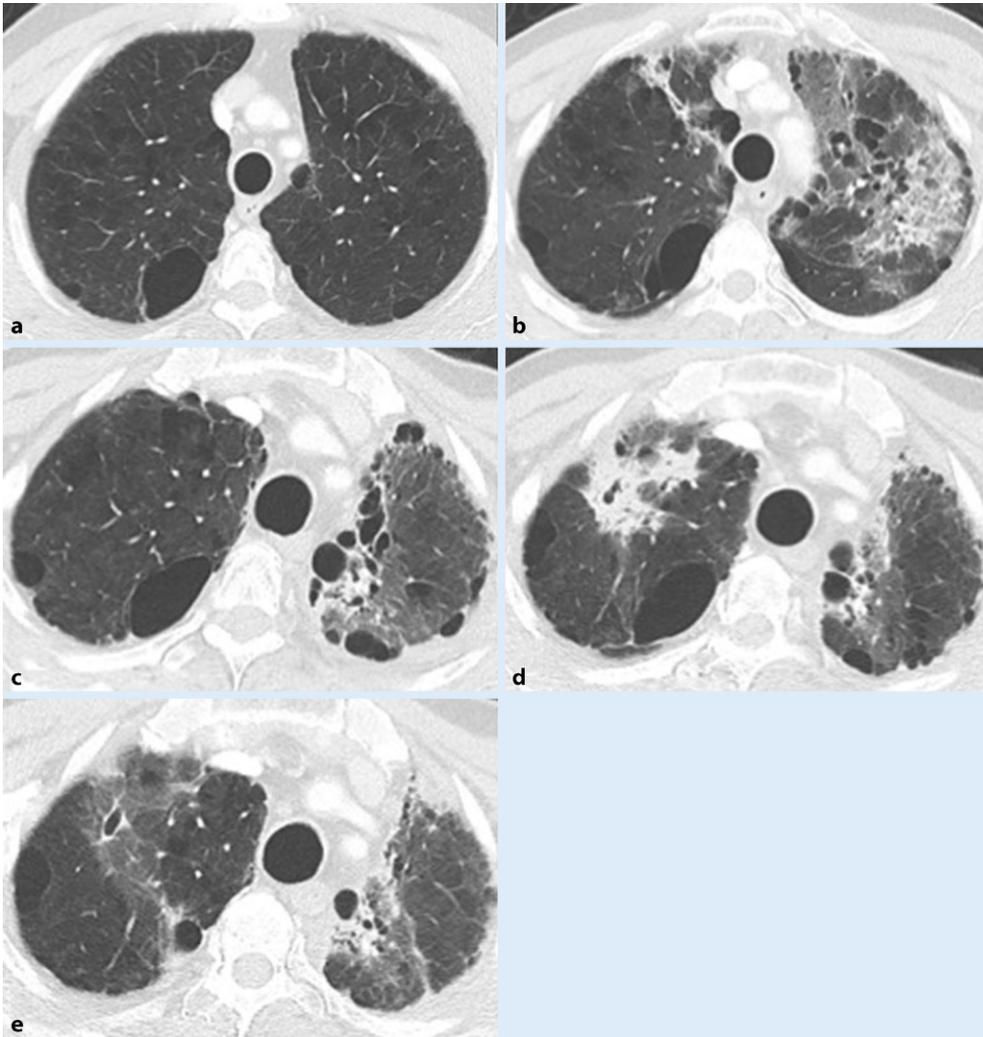


Abb. 5 ▲ Bestrahlungsfolgen im zeitlichen Verlauf: **a** 67-jähriger Patient mit kleinzelligem Lungenkarzinom, Stadium IIIA im linken Oberlappen. **b** 2 Monate nach Radiotherapie des Thorax mit 60 Gy (verteilt auf 30 Fraktionen); es erfolgte eine notfallmäßige Aufnahme mit Strahlenpneumonitis. **c** 4 Monate später Besserung der Infiltrate. **d** 6 Monate später konsolidierende Verdichtung im rechten Oberlappen (organisierende Pneumonitis, OP). **e** 8 Monate später Resorption des Infiltrats. Im gesamten zeitlichen Verlauf zeigen sich links progrediente fibrotische Veränderungen mit deutlicher Schrumpfung des linken Hemithorax. (Mit freundlicher Genehmigung, © Prof Dr. med. Claus Peter Heußel, alle Rechte vorbehalten)

- nach außen gewölbter Randbereich des Ablationsareals im Sinne eines raumfordernden Effekts,
- Verlust der glatten Berandung des Randbereichs,
- (partieller) Verlust des Bronchopneumogramms im Ablationsareal,
- Wachstum in kраниokaudale Richtung.

Auch die PET(Positronenemissionstomographie)-CT kann helfen, RILI von Lokalrezidiven zu unterscheiden: Studien zeigten ein höheres durchschnittliches SUV_{max} („maximum standardized uptake value“) für Lokalrezidive (5,0 für frühe Rezidive; 6,3 für späte Rezidive) im Vergleich zu RILI mit einem durchschnittlichen SUV_{max} von 1,8 [36]. Bei fortbestehender diagnostischer Unsicherheit oder zur definitiven Diagnosesicherung kann, falls möglich, eine Lungenbiopsie durchgeführt werden [37].

Auflösung der Kurzkasuistik: RRP

Bei der RRP („radiation recall pneumonitis“) handelt es sich um einen selten auftretenden, durch Bestrahlung ausgelösten Lungenschaden. Die Entstehung der RRP wird durch verschiedene Medikamente getriggert. Charakteristischerweise treten die Veränderungen innerhalb ehemaliger Bestrahlungsfelder auf [38]. Dies geschieht mit einer Latenz von Wochen bis Monaten, manchmal sogar Jahren nach erfolgter Radiatio [39]. Neben Chemotherapeutika wie Taxanen und Anthrazyklinen wurde die RRP insbesondere auch nach Gabe von ICI und TKI beobachtet [40]. Nach Absetzen des auslösenden Agens bilden sich die Verdichtungen in der Regel zurück, so auch in diesem Fall geschehen. Die Gabe von Kortikosteroiden kann den Heilungsprozess beschleunigen [41].

► Merke

Bei neu aufgetretenen pneumonitischen Veränderungen innerhalb der Grenzen ehemaliger Bestrahlungsfelder und gleichzeitiger Einnahme von Chemotherapeutika an die RRP denken!

Fazit für die Praxis

- Diagnostische Kriterien der DRP („drug-related pneumonitis“) sind:
 1. neu aufgetretene pulmonale Verdichtungen in der Bildgebung; diese sind meist bilateral und nichtsegmental verteilt,
 2. zeitlicher Zusammenhang zwischen den morphologischen Veränderungen und dem Beginn der Systemtherapie,
 3. Ausschluss anderer möglicher Gründe für die beobachteten Veränderungen;
- Häufige CT(Computertomographie)-morphologische Muster der DRP sind nichtspezifische interstitielle Pneumonie, organisierende Pneumonie (OP), Hypersensitivitätspneumonitis, DAD („diffuse alveolar damage“) und die einfache pulmonale Eosinophilie (Löffler-Syndrom).
- Die Diagnose einer DRP sollte interdisziplinär (Kliniker, Radiologen und ggf. Pathologen) gestellt werden.
- Die sarkoidoseähnliche Reaktion der Lunge kann nach Gabe verschiedener Medikamente (z. B. Immuncheckpoint-Inhibitoren) auftreten und bildet sich im Gegensatz zur Sarkoidose regelhaft nach Absetzen des auslösenden Agens zurück.
- Man unterscheidet zwischen Strahlenpneumonitis und Strahlenfibrose, die mit unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Radiatio auftreten.
- CT-morphologische Zeichen der Strahlenpneumonitis sind Milchglastrübungen und Konsolidierungen. Sie können bis zu 6 Monate (durchschnittlich 4 bis 12 Wochen) nach Radiatio auftreten. Die Strahlenfibrose entwickelt sich in der Regel mehr als 6 Monate nach Radiatio.
- Die OP ist eine interstitielle Lungenerkrankung, welche durch Radiatio ausgelöst werden kann, im Gegensatz zur Strahlenpneumonitis aber auch außerhalb der bestrahlten Lungenfelder auftritt.

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. Katharina Hellbach

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 420, 69120 Heidelberg, Deutschland
katharina.hellbach@med.uni-heidelberg.de

Danksagung. Bedanken möchte sich die Autorin recht herzlich bei Herrn Prof Dr. med. Claus Peter Heußel (Chefarzt der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie mit Nuklearmedizin, Thoraxklinik Heidelberg), der ihr das gesamte, in diesem Artikel verwendete Bildmaterial zur Verfügung gestellt hat.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. K. Hellbach: A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar: DRG 2020, b.e. imaging, Thema: COVID-19: vaskuläre Komplikationen, Kostenerstattung: 25. Klinisch-Radiologisches Symposium Stuttgart-Tübingen 2019, Referent, Thema: entzündliche Lungenerkrankungen. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellte Radiologin, Oberärztin, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg | Mitgliedschaften: DRG, RSNA, ESR, ESTI.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Foth H (1995) Role of the lung in accumulation and metabolism of xenobiotic compounds—implications for chemically induced toxicity. *Crit Rev Toxicol* 25(2):165–205. <https://doi.org/10.3109/10408449509021612>
2. Shannon VR (2017) Pneumotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapies. *Curr Opin Pulm Med* 23(4):305–316. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000382>
3. Murdoch D, Sager J (2008) Will targeted therapy hold its promise? An evidence-based review. *Curr Opin Oncol* 20(1):104–111. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3282f44b12>
4. Cruz BD, Barbosa MM, Torres LL, Azevedo PS, Silva VEA, Godman B, Alves-Teodoro J (2021) Crizotinib versus conventional chemotherapy in first-line treatment for ALK-positive non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncol Ther*. <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00155-3>
5. Sun L, Guo YJ, Song J, Wang YR, Zhang SL, Huang LT, Zhao JZ, Jing W, Han CB, Ma JT (2021) Neoadjuvant EGFR-TKI therapy for EGFR-mutant NSCLC: a systematic review and pooled analysis of five prospective clinical trials. *Front Oncol* 10:586596. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.586596>
6. Zhao Z, Gao Y, Xue Q, Gao S, He J (2021) Safety and efficacy of neoadjuvant immune checkpoint inhibitor therapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Target Oncol*. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00818-1>
7. Mitsui H, Nakajima J, Maruyama T, Hanajiri K, Omata M (2003) Clinical efficacy and toxicity of gefitinib in patients with lung cancer. *Lancet* 361(9373):1993. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13574-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13574-x)
8. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA (2016) Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* 2(10):1346–1353. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1051>
9. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, Travis WD, Ryu JH, Lee HY, Ryerson CJ, Franquet T, Bankier AA, Brown KK, Goo JM, Kauczor HU, Lynch DA, Nicholson AG, Richeldi L, Schaefer-Prokop CM, Verschakelen J, Raoof S, Rubin GD, Powell C, Inoue Y, Hatabu H (2021) Chest CT diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors: a position paper from the Fleischner society. *Radiology* 298(3):550–566. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203427>
10. Cancer Therapy Evaluation Program (2017) Common terminology criteria for adverse events. Version 5.0. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Zugriffen: 15. Juni 2021

11. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, Chaft JE, Segal NH, Callahan MK, Lesokhin AM, Rosenberg J, Voss MH, Rudin CM, Rizvi H, Hou X, Rodriguez K, Albano M, Gordon RA, Leduc C, Rektman N, Harris B, Menzies AM, Guminski AD, Carlino MS, Kong BY, Wolchok JD, Postow MA, Long GV, Hellmann MD (2017) Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 35(7):709–717. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2005> (Erratum in: *J Clin Oncol*. 2017 Aug 1;35(22):2590. PMID: 27646942)
12. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, Giollo A, Wild JM, Waterton JC, Buch M, Linton K, Bruce IN, Leonard C, Bianchi S, Chaudhuri N (2018) Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med* 7(10):356. <https://doi.org/10.3390/jcm7100356>
13. Kuhlman JE (1991) The role of chest computed tomography in the diagnosis of drug-related reactions. *J Thorac Imaging* 6(1):52–61. <https://doi.org/10.1097/00005382-199101000-00008>
14. Taylor CR (1990) Diagnostic imaging techniques in the evaluation of drug-induced pulmonary disease. *Clin Chest Med* 11(1):87–94
15. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC (2000) Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 20(5):1245–1259. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.5.g00se081245>
16. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, Ariyoshi Y, Fukuoka M (2006) Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 24(16):2549–2556. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.9866>
17. Silva CI, Müller NL (2006) Drug-induced lung diseases: most common reaction patterns and corresponding high-resolution CT manifestations. *Semin Ultrasound CT MR* 27(2):111–116. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2006.01.001>
18. Nishino M, Hatabu H, Hodi FS, Ramaiya NH (2017) Drug-related pneumonitis in the era of precision cancer therapy. *JCO Precis Oncol* 1:PO.17.00026. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00026>
19. Lee H, Lee HY, Sun JM, Lee SH, Kim Y, Park SE, Ahn JS, Park K, Ahn MJ (2018) Transient asymptomatic pulmonary opacities during osimertinib treatment and its clinical implication. *J Thorac Oncol* 13(8):1106–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.038>
20. Nishino M, Hatabu H, Sholl LM, Ramaiya NH (2017) Thoracic complications of precision cancer therapies: a practical guide for radiologists in the new era of cancer care. *Radiographics* 37(5):1371–1387. <https://doi.org/10.1148/rg.2017170015>
21. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, Sholl LM, Maattala JA, Taibi M, Hatabu H, Ott PA, Armand PF, Hodi FS (2016) PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res* 22(24):6051–6060. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1320>
22. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusumoto M, Genma A, Saijo Y, Sakai F, Sugiyama Y, Tatsumi K, Dohi M, Tokuda H, Hashimoto S, Hattori N, Hanaoka M, Fukuda Y (2013) Japanese Respiratory Society Committee for formulation of Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig* 51(4):260–277. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2013.09.001>
23. Dy GK, Adjei AA (2013) Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA Cancer J Clin* 63(4):249–279. <https://doi.org/10.3322/caac.21184>
24. Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, Judson MA (2018) Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Chest* 154(3):664–677. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.03.056>
25. Wang Y, Kong D, Wang C, Chen J, Li J, Liu Z, Li X, Wang Z, Yao G, Wang X (2020) A systematic review and meta-analysis of immune-related adverse events of anti-PD-1 drugs in randomized controlled trials. *Technol Cancer Res Treat*. <https://doi.org/10.1177/1533033820967454>
26. Matsuo Y, Shibuya K, Nakamura M, Narabayashi M, Sakanaka K, Ueki N et al (2012) Dose–volume metrics associated with radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(4):e545–e549
27. Vogelius IR, Bentzen SM (2012) A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncol* 51(8):975–983
28. Ren C, Ji T, Liu T, Dang J, Li G (2018) The risk and predictors for severe radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with thoracic reirradiation. *Radiat Oncol* 13(1):69
29. Giridhar P, Rath Gk MS et al (2015) Giridhar PRGKMS. Radiation induced lung injury: prediction, assessment and management. *Asian Pac J Cancer Prev* 16:2613–2617
30. Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, Park KJ, Chung WK, Jeon SC, Park CK (2004) Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics* 24(4):985–997. <https://doi.org/10.1148/rg.244035160> (discussion 998)
31. Benveniste MF, Gomez D, Carter BW, Betancourt Cuellar SL, Shroff GS, Benveniste APA, Odisio EG, Marom EM (2019) Recognizing radiation therapy–related complications in the chest. *Radiographics* 39(2):344–366
32. Glazer HS, Levitt RG, Lee JK et al (1984) Differentiation of radiation fibrosis from recurrent pulmonary neoplasm by magnetic resonance imaging. *AJR Am J Roentgenol* 143(4):729–730
33. Huang K, Dahele M, Senan S, Guckenberger M, Rodrigues GB, Ward A, Boldt RG, Palma DA (2012) Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR)—can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 102(3):335–342. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.12.018>
34. Takeda A, Kunieda E, Takeda T, Tanaka M, Sanuki N, Fujii H, Shigematsu N, Kubo A (2008) Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(4):1057–1065. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.07.2383>
35. Huang K, Senthil S, Palma DA, Spoelstra FO, Warner A, Slotman BJ, Senan S (2013) High-risk CT features for detection of local recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 109(1):51–57. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.06.047>
36. Takeda A, Kunieda E, Fujii H, Yokosuka N, Aoki Y, Oooka Y, Oku Y, Ohashi T, Sanuki N, Mizuno T, Ozawa Y (2013) Evaluation for local failure by 18F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Res* 79(3):248–253. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.11.008>
37. Gould MK, Kuschner WG, Ryzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, Chan JK, Owens DK (2003) Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 139(11):879–892. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-11-200311180-00013>
38. Levy A, Hollebecque A, Bourcier C, Loriot Y, Guigay J, Robert C et al (2013) Targeted therapy-induced radiation recall. *Eur J Cancer* 49(7):1662–1668
39. McGovern K, Ghaly M, Esposito M, Barnaby K, Seetharamu N (2019) Radiation recall pneumonitis in the setting of immunotherapy and radiation: a focused review. *Future Sci OA* 5(5):FSO378. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2018-0123>
40. Chiang CL, Chen YW, Wu MH, Huang HC, Tsai CM, Chiu CH (2016) Radiation recall pneumonitis induced by epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer. *J Chin Med Assoc* 79(5):248–255. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.01.008>
41. Awad R, Nott L (2016) Radiation recall pneumonitis induced by erlotinib after palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: case report and literature review. *Asia Pac J Clin Oncol* 12(1):91–95. <https://doi.org/10.1111/ajco.12447>



Moderne Tumorthérapien und ihre pulmonalen Nebenwirkungen

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-der-radiologe

? Bei welchem Grad nach dem Pneumonitis Grading System des National Cancer Institute können Patienten trotz apparenter Computertomographieinfiltrate symptomfrei sein?

- Grad 1
- Grad 2
- Grad 3
- Grad 4
- Grad 5

? Welches ist *keine* klinische Differenzialdiagnose der DRP („drug-related pneumonitis“)?

- Pneumonie
- Fibrose
- Lungenarterienembolie
- Thorakales Tumorrezidiv
- Hiatushernie

? Welches radiologische Muster korreliert mit schwersten bzw. leichtesten Verläufen einer DRP („drug-related pneumonitis“)?

- Nichtspezifische interstitielle Pneumonie schwer, DAD („diffuse alveolar damage“) leicht
- Organisierende Pneumonie (OP) leicht, Löffler-Syndrom schwer
- DAD schwer, Löffler-Syndrom leicht
- Löffler-Syndrom schwer, Hypersensitivitätspneumonitis (HP) leicht
- HP schwer, OP leicht

? Durch welche Medikamentengruppe ist die Pneumonitis verursacht, bei der das computertomographische Muster partiell mit der Krankheitsausprägung korreliert?

- EGFR („epidermal growth factor receptor“)-Tyrosinkinaseinhibitoren
- ALK (anaplastische Lymphomkinase)-Inhibitoren
- CD20-Antikörper
- Immuncheckpoint-Inhibitoren
- mTOR („mechanistic target of rapamycin“)-Inhibitoren

? Wann sollte die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) pausiert werden?

- Immer
- Grad-1-DRP („drug-related pneumonitis“)
- Grad-2-DRP
- Grad-3-DRP
- Grad-4-DRP

? Was ist *kein* typisches Symptom der Strahlenpneumonitis?

- Hohes Fieber
- Kurzatmigkeit
- Verminderte Leistungsfähigkeit
- Husten
- Unwohlsein

? Das Auftreten einer Strahlenpneumonitis ist hoch wahrscheinlich ab einer applizierten Dosis von ...

- 5 Gy.
- 10 Gy.
- 15 Gy.
- 20 Gy.
- 40 Gy.

? Bei einem u. a. mit Interferonen therapierten Patienten mit zentralem Bronchialkarzinom entdecken Sie in der Verlaufsc Computertomographie neu auch eine kontralaterale hiläre Lymphadenopathie. Welche Differenzialdiagnose sollten Sie in diesem Setting nicht unerwähnt lassen?

- Tumorprogress
- DISR („drug-induced sarcoidosis-like reaction“)
- Tumorpneumonie
- Sarkoidose
- Tuberkulose

? Welche Sonderform der frühen Bestrahlungsfolgen kann im Gegensatz zur Strahlenpneumonitis auch außerhalb des Bestrahlungsfelds auftreten?

- Nichtspezifische interstitielle Pneumonie
- DAD („diffuse alveolar damage“)
- RRP („radiation recall pneumonitis“)
- Organisierende Pneumonie
- Hypersensitivitätspneumonitis

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

? Welches ist *kein* computertomographiemorphologisches Kriterium für das Vorliegen eines Lokalrezidivs innerhalb des pulmonalen Bestrahlungsfelds nach SBRT („stereotactic body radiation therapy“)?

- Zunahme der Verdichtung im Ablationsareal
- Fortlaufende Vergrößerung der Verdichtung im Follow-up
- Nach innen gewölbter Randbereich des Ablationsareals
- Verlust der glatten Beratung des Randbereichs
- Wachstum in kraniokaudaler Richtung



CME-Punkte sammeln in 3 Schritten

Als Zeitschriftenabonnent stehen Ihnen unter CME.SpringerMedizin.de alle zertifizierten Fortbildungskurse Ihrer Zeitschrift zur Verfügung.

So einfach sammeln Sie CME-Punkte:

➤ Registrieren

Um CME-Fortbildungen bearbeiten zu können, müssen Sie sich einmalig unter www.springermedizin.de/register registrieren. Bitte geben Sie bei der Registrierung die Lieferadresse Ihrer abonnierten Zeitschrift an, damit die Angaben Ihres Online-Accounts mit den Angaben Ihres Zeitschriften-Abonnements übereinstimmen. Die CME-Beiträge werden anschließend automatisch freigeschaltet.

➤ Beitrag auswählen

Sobald Sie sich mit Ihren Zugangsdaten angemeldet haben, können Sie auf CME.SpringerMedizin.de die gewünschten CME-Kurse Ihrer Zeitschrift nutzen. Die Kurse können jederzeit unterbrochen und später fortgesetzt werden.

➤ CME-Punkte sammeln

Zu jedem Fortbildungskurs gehört ein Fragebogen mit 10 CME-Fragen. Mit 7 richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
CME.SpringerMedizin.de

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bieten die e.Med-Kombi-Abos. Hier stehen Ihnen die CME-Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin in elektronischer Form zur Verfügung. Auf Wunsch erhalten sie mit den e.Med-Kombi-Abos außerdem eine gedruckte Fachzeitschrift Ihrer Wahl.

Testen Sie e.Med kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter www.springermedizin.de ⇒ „Abo-Shop“ oder telefonisch unter 0800-77 80 777 (Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)



Hier steht eine Anzeige.

