



**Nicht kleinzelliges  
Lungenkarzinom:**

**Hausärzte und Experten  
im Dialog**

Onkologische Fortbildungsveranstaltung  
der Projektgruppe 'Lungenkarzinom'  
des Tumorzentrums  
der Universität Erlangen-Nürnberg  
in Zusammenarbeit mit dem  
Bayerischen Hausärzteverband

**Samstag, 24. Oktober 2009**  
9.00 - 13.15 Uhr  
in Erlangen



**Was kann der Hausarzt bei der  
Begleitung eines Patienten tun?**

**-bei der Strahlentherapie**

**C. Albrecht**

Klinik für Radioonkologie  
Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie  
Klinikum Nürnberg



**Lungentumorzentrum  
Nürnberg**





## Nicht Rauchen = bessere Lebensqualität

Bei Patienten mit NSCLC im Stadium I und II, die sich einer Strahlentherapie unterzogen,

war Tabakrauchen ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität .

Bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) im Stadium limited disease, die mit einer Radiochemotherapie behandelt wurden,

konnte gezeigt werden, dass die Beendigung des Tabakrauchens die Prognose verbessert (Evidenzgrad 2b).

Während einer Bestrahlung treten Infektionen bei Rauchern gehäuft auf .

In einer dieser Untersuchungen war das Langzeitüberleben verkürzt, wenn Infektionen auftraten (Evidenzgrad 4).

Eine andere Studie untersuchte 83 Patienten, die eine kurative Strahlentherapie bei Lungenkarzinom erhielten,

hinsichtlich des Auftretens einer Strahlenpneumonitis. Neben dem Performance-Status und der Lungenfunktion war der Raucherstatus ein Prädiktor für das Auftreten einer Strahlenpneumonitis .

# Toxizität bei Bestrahlung der Lunge

- ▶ Lunge
  - ▶ Pneumonitis nach  $> 20$  Gy auf 25% der Lunge bei 8%, auf 37% der Lunge bei 40%
  - ▶ Lungenfibrose nach 30–40 Gy
- ▶ Ösophagus
  - ▶ Ösophagitis ab 30 Gy (läßt unter RT wieder nach)
  - ▶  $TD_{5/5} = 63$  Gy für Fisteln / Strikturen
- ▶ Rückenmark
  - ▶ 40 Gy (max. 45 Gy) nicht überschreiten
- ▶ Knochenmark (Wirbelkörper), besonders in Verbindung mit Chemotherapie.

# Strahlenwirkung

**Frühe (akute) Strahlenfolgen:**

**Ionisierung, Radikale, Hitze sec**

**DNA Damage, Reparatur      Min - Stunden**

**Späte (chronische) Strahlenfolgen:**

**Zelltod                      Stunden – Tage**

**Mutationen                      Tage - Monate**

**Krebs                      Jahre - Jahrzehnte**

**Letale Dosis              4 Gy (Ganzkörper) LD50**

**Energie              J/ kg      äquivalent zu Temperaturanstieg von 0.002°C**

# Darstellung des Fraktionierungseffekts

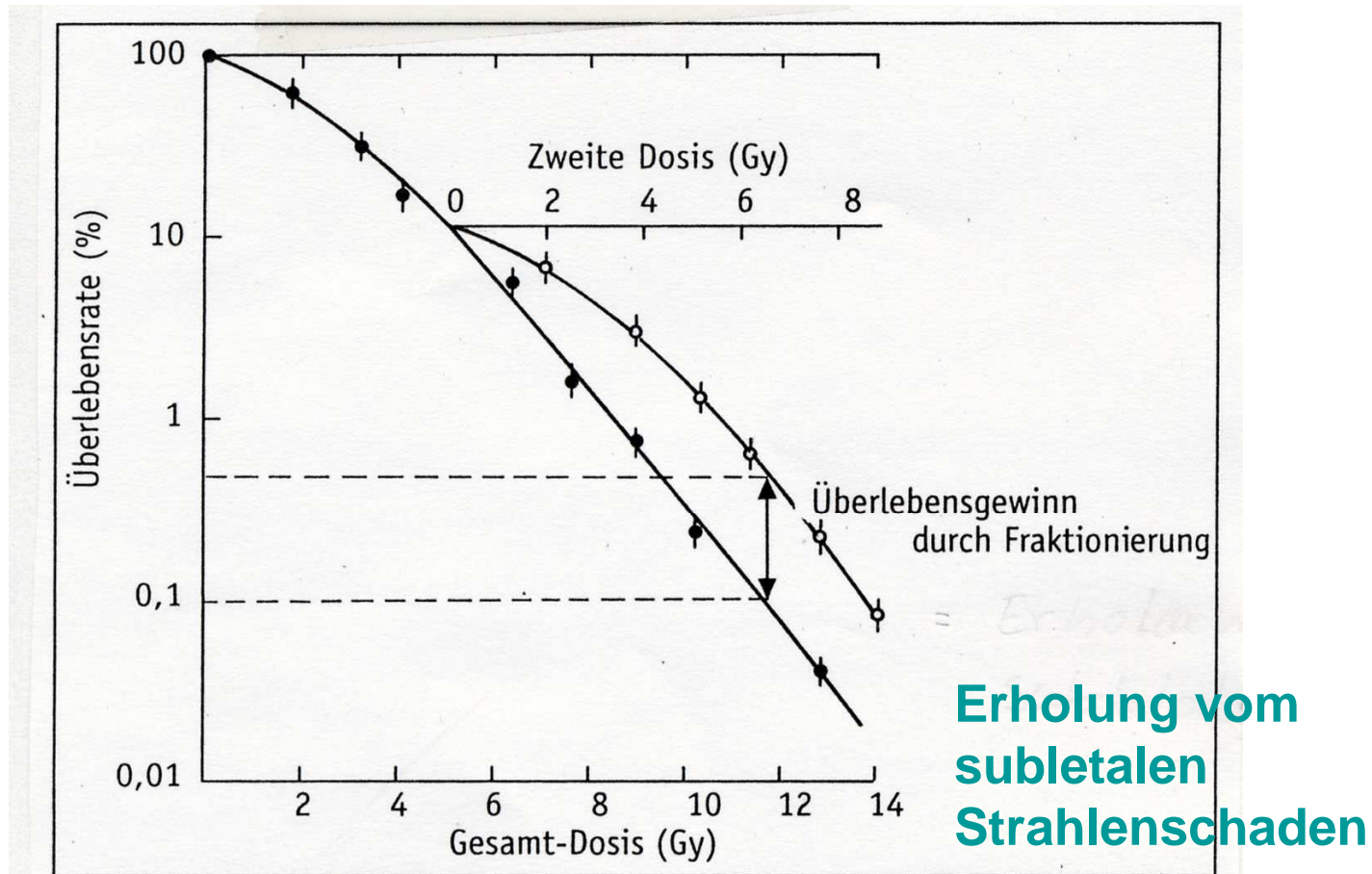
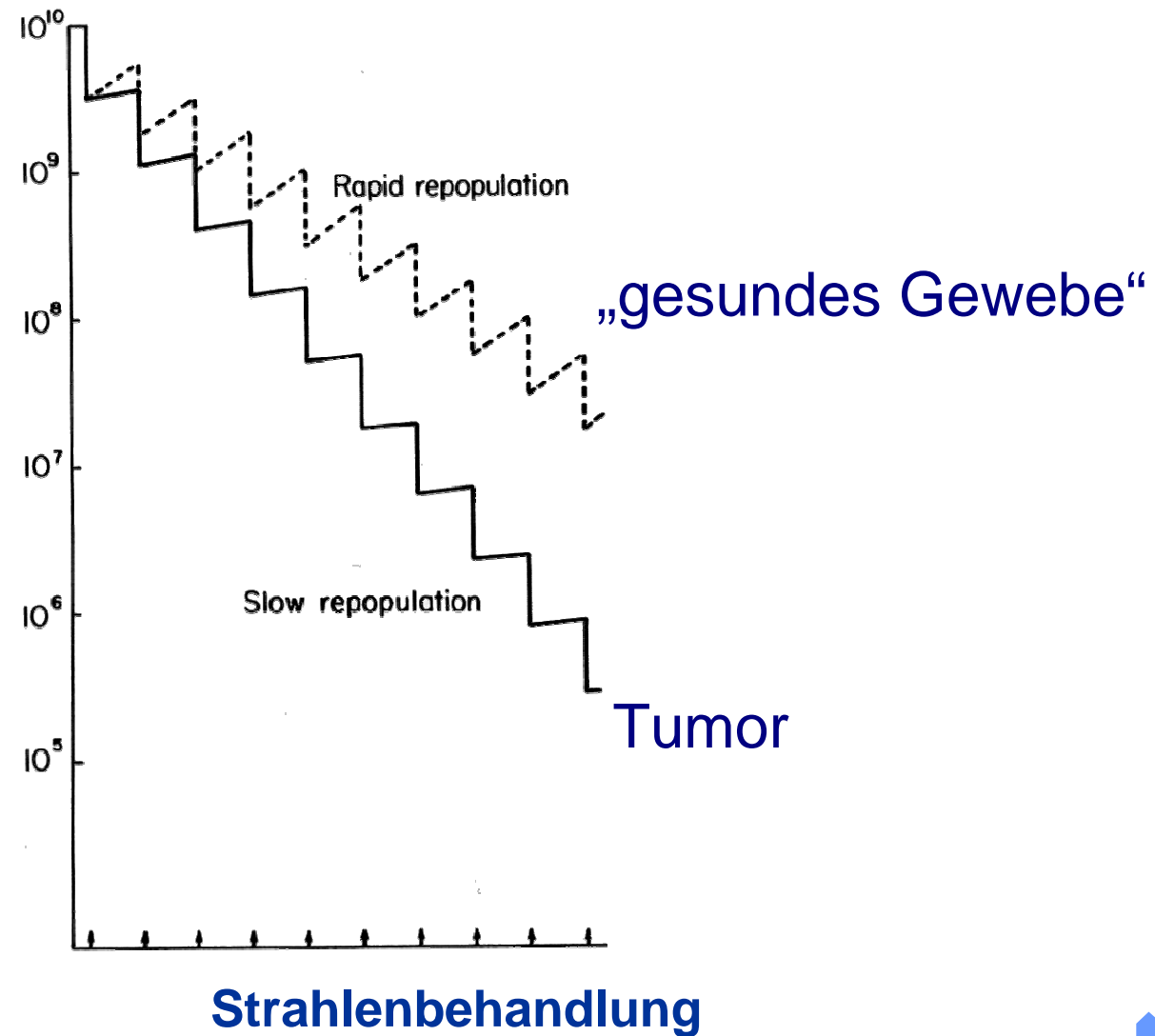


Abb. 4.8: Effekt der Fraktionierung einer Dosis auf das Zellüberleben. Die Schulterregion wiederholt sich, das Überleben steigt an (nach ELKIND und SUTTON 1960)

# Repopulation



# Risikofaktoren für die Entwicklung einer Strahlenpneumonitis

## Patienten-spezifisch spezifisch

Alter > 60 Jahre

Raucheranamnese

Tumor im Unterlappen

schlechter Allgemeinzustand

vorbestehender Lungenschaden

Anstieg des TGF- $\beta$ 1-Spiegels

## Behandlungs-

hohe Strahlendosis

großes Bestrahlungsvolumen

erhöhte Einzeldosis

zusätzliche Chemotherapie  
(z.B. Cisplatin, Paclitaxel, Gemcitabin)

Oncology Exchange, Vol. 5, No. 2, April  
2006



# Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Strahlenpneumonitis

Schwankungen zur Angabe der Häufigkeit in verschiedenen Untersuchungen:

radiologische Veränderungen	13 bis 100 %
„symptomatische“ Pneumonitis	1 bis 34 %

durchschnittliches Auftreten bei Zusammenfassung der verschiedenen Untersuchungen:

„symptomatische“ Pneumonitis	~ 20 %
radiologische Veränderungen	~ 43 %

# Häufigkeit einer Strahlenpneumonitis

Eine mäßig bis schwer ausgeprägte Pneumonitis wird nach kurativer Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms mit 60-70 Gy zu **15-30%** beobachtet.

# Häufigkeit einer Strahlenpneumonitis

## CAVE:

Das **radiologische** Bild der Pneumonitis/Fibrose

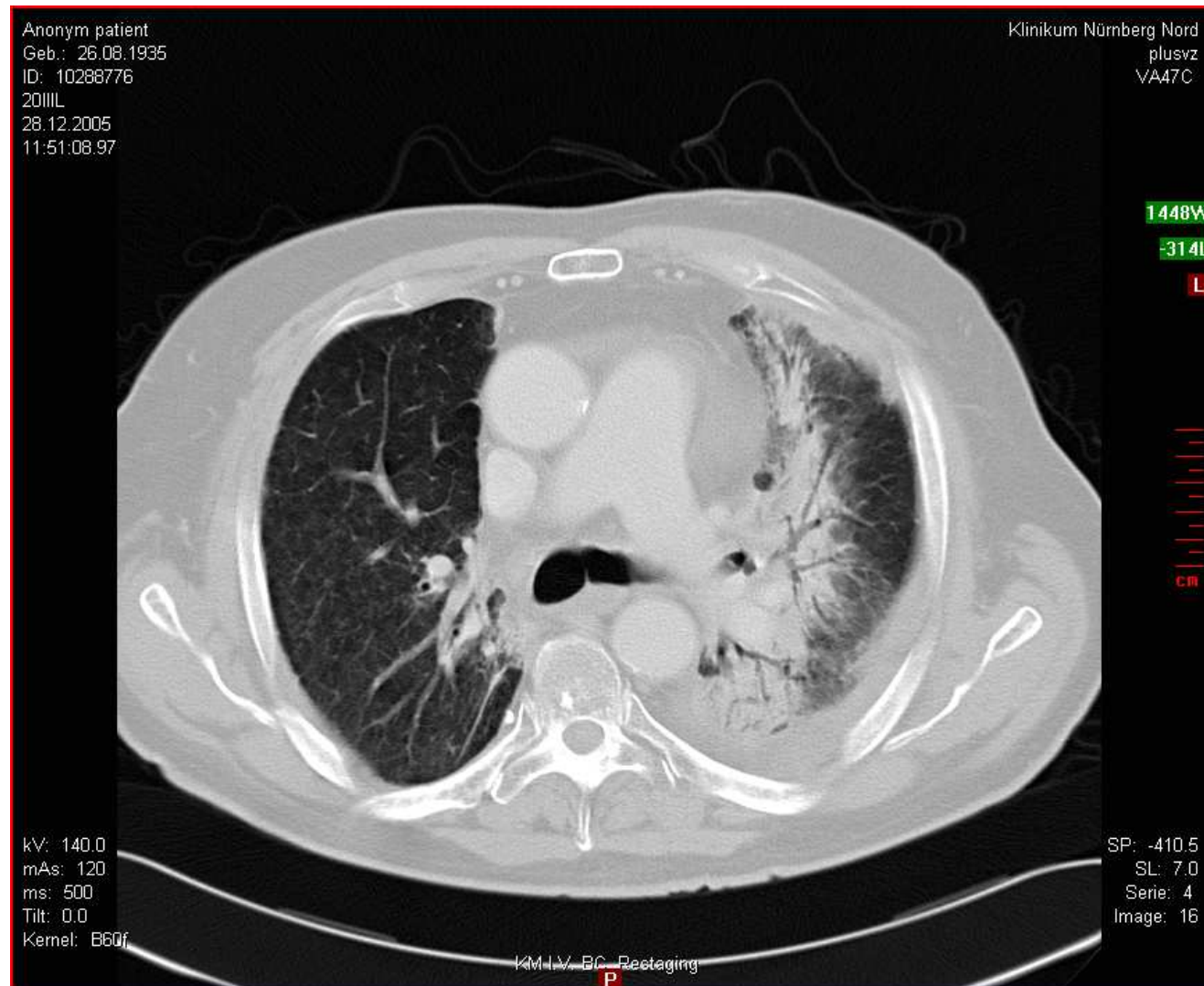
tritt nach Bestrahlung mit  $\geq 40$  Gy bei 70-100% der Patienten auf.

Radiologisches Bild und klinischer Befund korrelieren nicht gut, weil die Symptomatik v.a. durch das betroffene Lungenvolumen und die Funktion des verbleibenden Lungenvolumens bestimmt wird.

# Verlauf der Pneumonitis

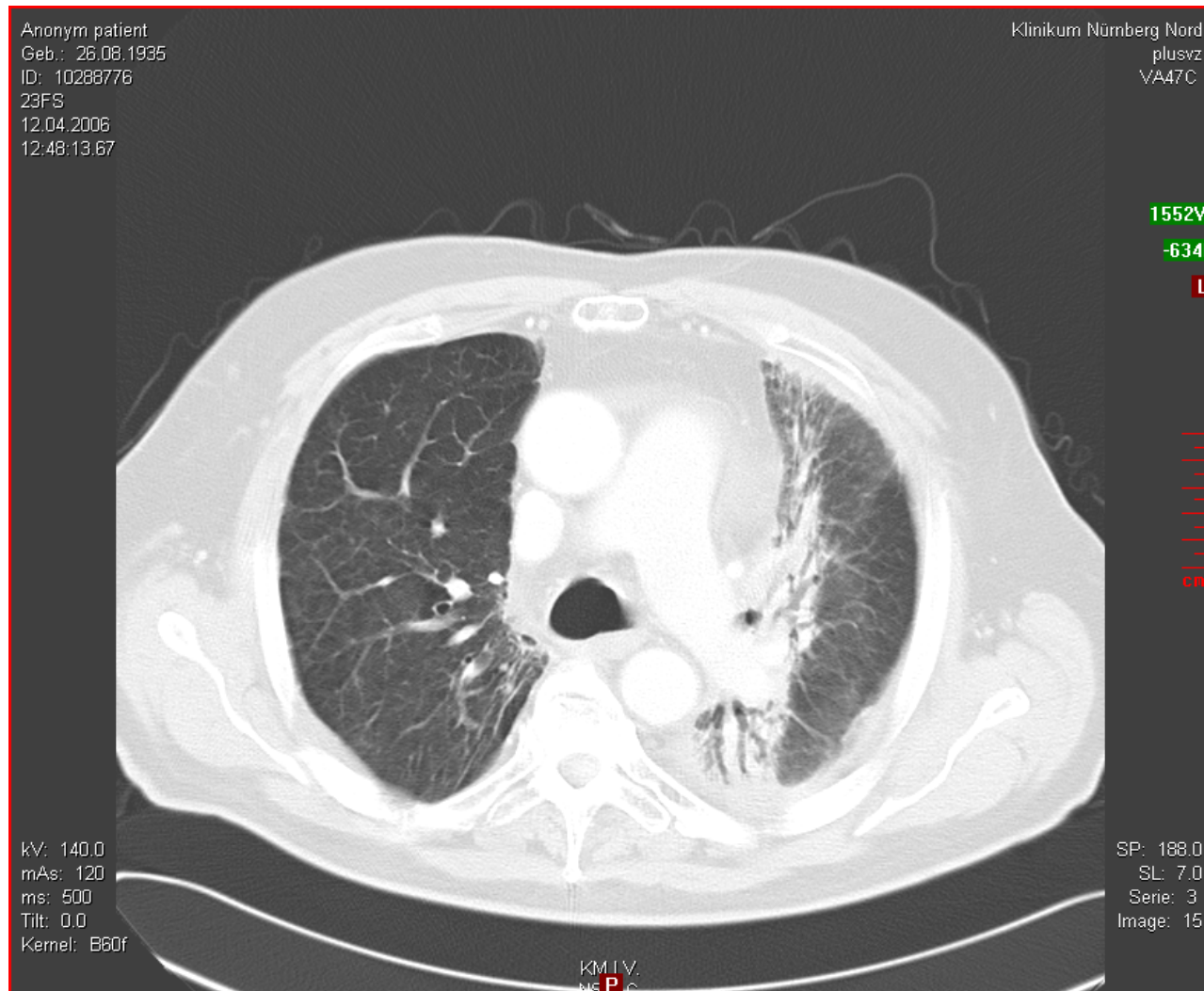
<b>Latente Phase</b>	<b>bis 4 Wochen</b>	Veränderungen der zellulären Ultrastruktur, Mitochondrien, Vakuolen, „Kaskade der Cytokine“
<b>Exsudative Phase</b>	<b>3 bis 8 Wochen</b>	fibrinreiche Serumproteine im Alveolarraum, Surfactant, Kapillarschaden, Manifestation in der Lungenfunktion
<b>Akute Pneumonitis</b>	<b>2 bis 6 Monate</b>	Auftreten von Entzündungszellen und Ödem im Interstitium und im Alveolarraum
<b>Chronische Phase</b>	<b>6 bis 12 Monate</b>	Reparaturvorgänge, Einbau von Kollagen, Zerstörung der Alveolarstruktur
<b>Fibrose</b>	<b>ab 6 Monate</b>	Irreversibler Endzustand mit bindegewebigem Umbau und Verödung der Kapillaren

# Beispiel: Pneumonitis 8 Wochen post RT



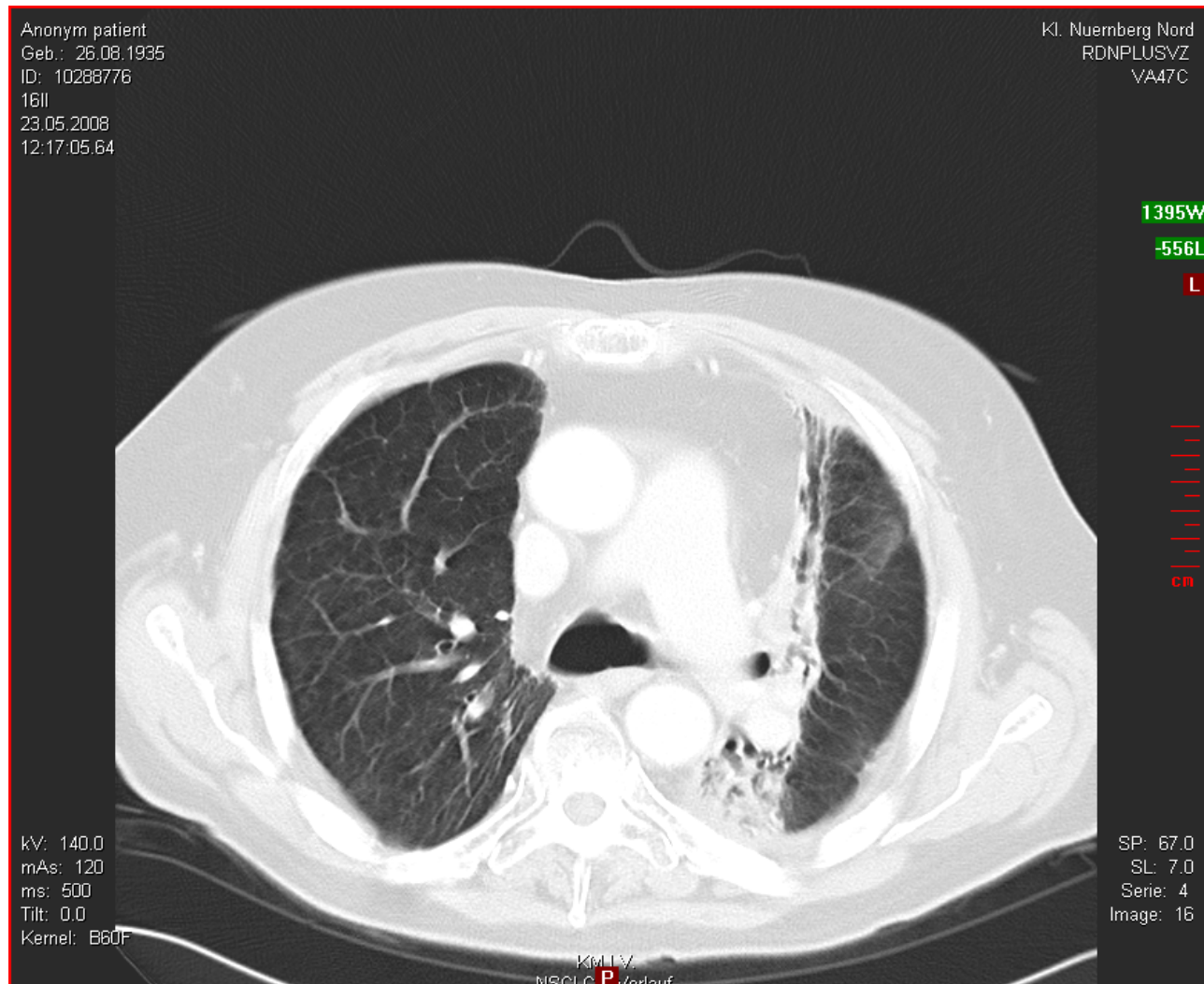
„milchglasartige Trübung als Ausdruck des interstitiellen Ödems.....“

# Beispiel: Pneumonitis 4 Monate später



„verstärkte, unscharfe interstitielle Zeichnung sowie fleckförmige, teilweise konfluierende Infiltrate.....“

# Pneumonitis nach 3 Jahren



„die Infiltrate werden durch fibrotische Schrumpfungprozesse streifenförmig, die Lungenstrukturen werden verzogen und, bei ausgeprägter Fibrose, die Mediastinalorgane verlagert“

# Einteilung der Pneumonitis

Tabelle 1

## Die verschiedenen Klassifikationssysteme der Pneumonitis:

	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).



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

# Behandlung der Pneumonitis

Tabelle 3

**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

*(Riesenbeck 2000)*

# Behandlung der Pneumonitis

CAVE:

Recall-Pneumonitis im vorbestrahlten Lungenareal  
(Ausdruck einer Hypersensitivitätsreaktion) nach Gabe von

Paclitaxel

Adriamycin

Etoposid

Gemzitabine

Eine kurzfristige Steroidtherapie führt zur schnellen Rückbildung  
der Infiltrate.

# Behandlung der Mukositis

## Prophylaktische Mundspülungen:

Salbei Tee

0,9%ige NaCl-Lösung

Panthenol

Benzydamin

Polyvidonjod

Tepilta®

# Ösophagitis

Setzt nach ca. 3 Wochen ein (27-30 Gy)

Lässt trotz Fortsetzen der Radiatio nach

(wegen der Repopulierung)

TD5/5      63 Gy

TD50/5     67 Gy

Fisteln, Strikturen

# Behandlung der Ösophagitis

Xylocain viscös®

Tepilta®

Schmerzmittel/Analgetika WHO 2

Soorprophylaxe

# S3-Leitlinie Lungenkarzinome

## **Empfehlungen:**

**Bei alleiniger lokaler Strahlentherapie eines Lungenkarzinoms wird keine routinemässige antiemetische Prophylaxe empfohlen (Empfehlungsgrad C).**

**Bei Strahlentherapie mit niedrigem Emesisrisiko (craniospinale Achse, Einbeziehung des unteren Thorax) kann eine Prophylaxe während der gesamten Behandlung oder eine Medikation mit einem 5-HT3-Rezeptorantagonisten erst bei Auftreten von Erbrechen gegeben werden (Empfehlungsgrad B).**

**Im Rahmen einer Radiochemotherapie sollte sich die antiemetische Prophylaxe nach dem emetogenen Potential der eingesetzten Zytostatika richten (Empfehlungsgrad D).**

Vielen Dank für

die Aufmerksamkeit



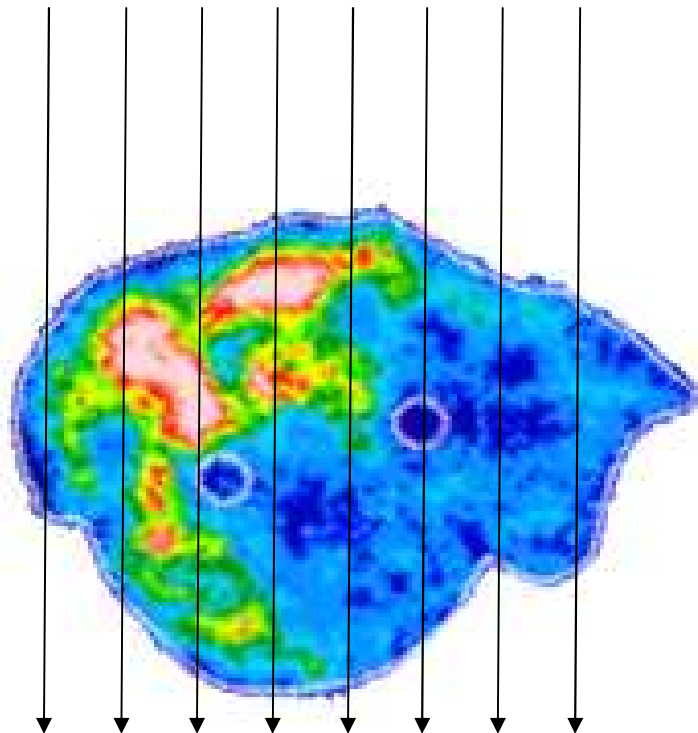
**Lungentumorzentrum Nürnberg**



# Der grundsätzliche Unterschied zwischen Strahlentherapie und Behandlung mit Medikamenten:

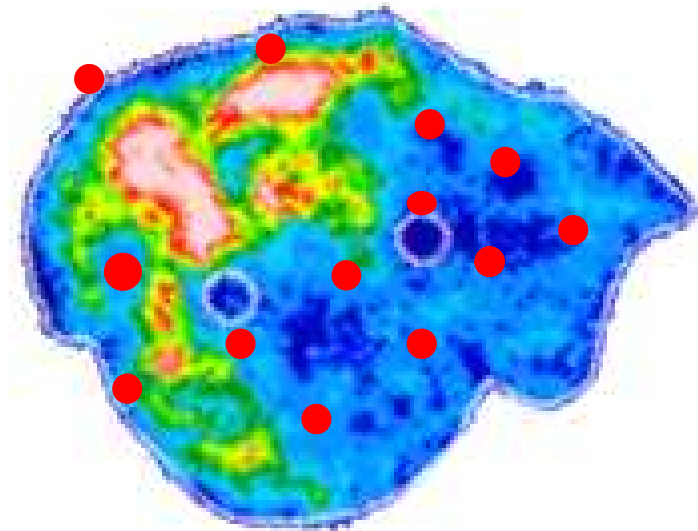
## Strahlen

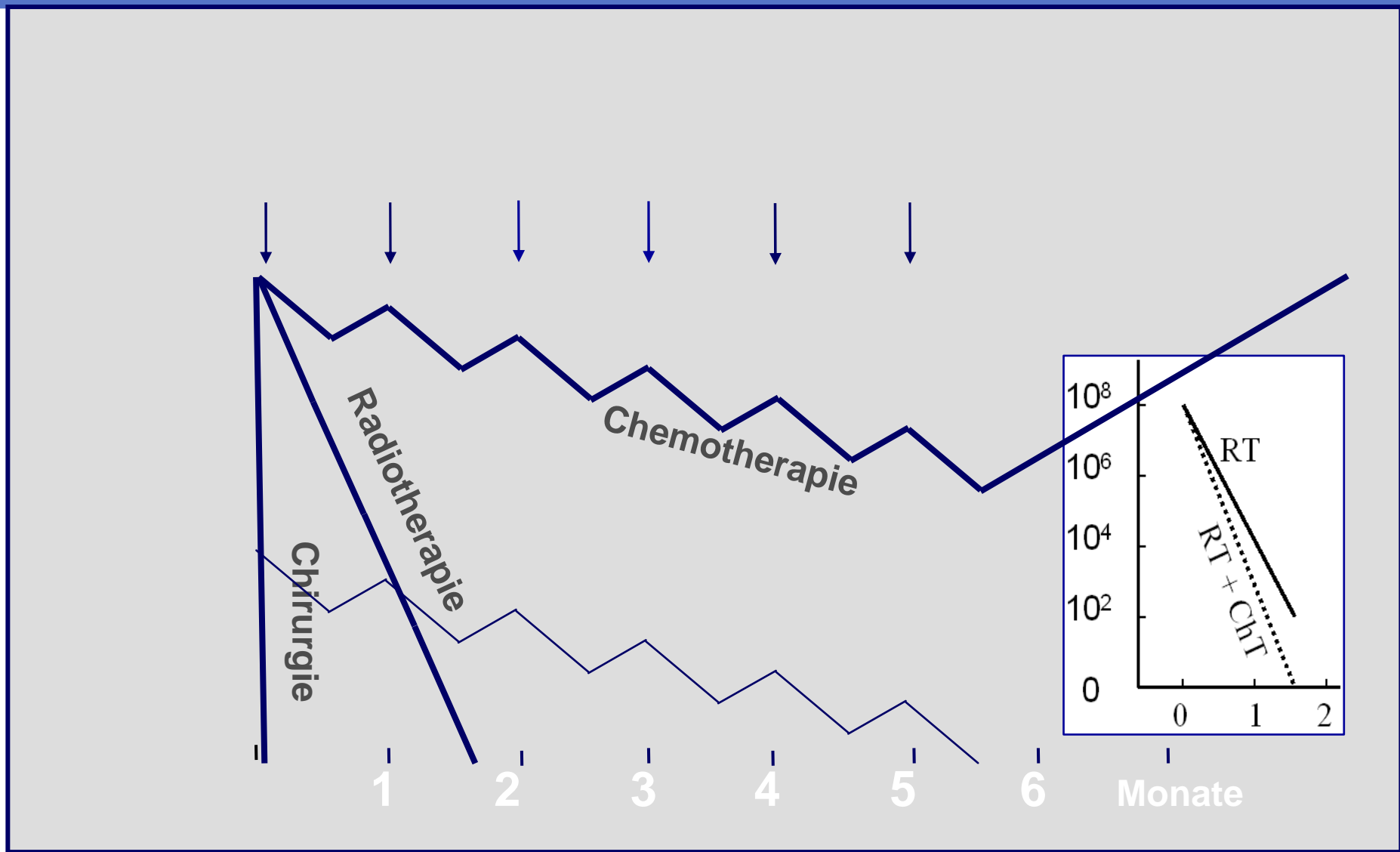
- **homogene** Dosisverteilung
- homogen hohe Dosis bedeutet **Vernichtung** aller Tumorzellen



## Medikamente

- **inhomogene** Dosisverteilung
- Unterdosierungen bedeuten **Überleben** von Tumorzellen





Makroskopischer Tumor:  $\geq 5\text{mm}$  ( $10^6 - 10^7$  Zellen)  
 Mikroskopischer Tumor:  $< 5\text{mm}$  ( $1 - 10^6$  Zellen)