

Durch die Bestrahlung können Schäden in den Pneumozyten sowie Lungenepithelzellen verursacht werden, welche die Alveolarräume der Lunge auskleiden.

## Pulmonale Toxizitäten von Krebstherapien – Teil 2

# Strahlentherapie-assoziierte Pneumonitiden

Jutta Ziegeltrum, Marco Galster, Christian Meyer, Markus Horneber

Die durch eine thorakale Bestrahlung induzierte Pneumonitis ist eine schwerwiegende Erkrankung, die nicht nur zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität des Patienten führen, sondern auch auf das Gesamtüberleben nach einer Krebsbehandlung Einfluss haben kann.

**E**ine durch therapeutisch und/oder diagnostisch verwendete Röntgenstrahlung induzierte Lungenschädigung (RILI; „radiation-induced lung injury“) wurde erstmalig bereits 1898 beschrieben [1].

Die Unterscheidung in zwei unterschiedliche Typen der RILI, die subakute Pneumonitis und die Fibrose, erfolgte dann 1925 [2]. In seltenen Fällen können auch eine Bronchilitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) oder bei einer hohen Gesamtdosis Bronchusstenosen auftreten.

Bis heute hat sich diese Aufteilung im Wesentlichen erhalten, denn auch im Jahr 2021 können die Patienten, die sich

einer Bestrahlung im thorakalen Bereich unterziehen, von diesen Nebenwirkungen betroffen sein.

Etwa 57.500 neu an Lungenkrebs erkrankte Patienten, 68.900 neue Brustkrebskrankungen – das sind die Zahlen des Newsletters des Robert-Koch-Institutes vom Dezember 2019 für das Jahr 2019.

Das Mammakarzinom wird nach brusterhaltender Operation häufig adjuvant strahlentherapeutisch behandelt. Ebenso ist beim Lungenkarzinom die Bestrahlung eine wichtige kurative oder auch palliative Option. Daher kann das Krankheitsbild der RILI dem Mediziner in vielen Fachbereichen begegnen.

### Pathogenese

Die strahleninduzierte Entzündung und Fibrose der Lunge gleicht der anderer Gewebe. Ionisierende Strahlung erzeugt durch Bruch von chemischen Bindungen stark reaktive freie Radikale, die die



Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)  
AGSMO im Internet: [www.agsmo.de](http://www.agsmo.de)



zellulären Strukturen, wie Lipide, Peptide oder die DNA beeinflussen und verändern. Der Effekt am Gewebe wird durch eine Zytokinexpression, u. a. TGF- $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , gesteuert, die wahrscheinlich unmittelbar nach der Bestrahlung beginnt und über Monate anhält.

Der zytotoxische Effekt auf das Lungengewebe ist in erster Linie eine Konsequenz der DNA-Schädigung. Dadurch wird ein Zelltod der Endothelien in den Kapillaren der Alveolarsepten sowie der Lungenepithelzellen verursacht, welche die Alveolarräume der Lunge auskleiden – die sogenannten Typ-I- und Typ-II-Pneumozyten [3]. Durch die Bestrahlung entstandene Schädigung der Pneumozyten führt zu einem Verlust der Barrierefunktion, der Surfactant-Produktion, einer damit verbundenen Herabsetzung der Oberflächenspannung und zu einer Transsudation von Serumproteinen in die Alveolarräume. Diese Schädigung hat eine gesteigerte Kapillarpermeabilität mit Entwicklung eines interstitiellen Lungenödems zur Folge.

Durch die ausgeschütteten proinflammatorischen Zytokine und Chemokine in das Interstitium und die Alveolen angelockten Effektorzellen (Neutrophile, Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten) definieren die subakute Phase und induzieren die Strahlenpneumonitis.

Für den irreversiblen Umbau in der Spätphase – mehrere Monate nach Bestrahlung – kommt die entscheidende Rolle aktivierten Fibroblasten zu. Eine

extensive Produktion von Kollagen, die Infiltration mit Entzündungszellen und schließlich die Okklusion der Alveolen sind die Folgen.

Der Umbau des Lungparenchyms, der sich radiologisch als Strahlenfibrose darstellt, führt zur Versteifung und Verfestigung des Lungparenchyms. Folglich ist der Gasaustausch reduziert und die totale Lungenkapazität nimmt ab [4, 5].

Allerdings sind auch Lungenveränderungen außerhalb des direkten Bestrahlungsbereiches möglich, im Sinne einer Hypersensitivitätsreaktion bedingt durch eine lymphozytäre Alveolitis [6].

### Risikofaktoren

Viele Faktoren können die Entstehung einer Strahlenpneumonitis beeinflussen. Die Wichtigsten sind das durchstrahlte Lungenvolumen und die mediane Lungendosis (MLD; „mean lung dose“). Die Unterschiede für das Risiko einer RILI in anbeacht der vielen Tumorentitäten, Bestrahlungstechniken und Behandlungsschemata erklären sie jedoch nicht allein.

### Bestrahlungsvolumen/Einzeldosis/ Fraktionierungsschema

Das Risiko an einer Pneumonitis zu erkranken ist direkt mit dem Volumen des durchstrahlten Lungengewebes verbunden. Für Patientinnen mit Mammakarzinom beträgt es nach adjuvanter Brustwandbestrahlung in Anbeacht des eher geringen mitbestrahlten Lungenvolumens etwa 1–5%. Es steigt mit zuneh-

mendem Lungenvolumen bei zusätzlicher Behandlung der regionalen Lymphabflusswege (supraklavikulär, axillär, mamma interna) [7].

Im Jahr 2010 erfolgte die Auswertung von mehr als 20 Veröffentlichungen als Teil der Quantec-Studie, um den Zusammenhang zwischen Bestrahlungsdosis und Lungenvolumen als Ursache der Pneumonitis zu ermitteln [8, 9].

Bei einer Standardfraktionierung von 1,8 bis 2,0 Gy pro Tag entwickeln 7% der Patienten mit Lungenkarzinomen eine strahleninduzierte Pneumonitis, wenn 22–31% des Lungenvolumens eine Dosis von mehr als 20 Gy erhalten (V20/Anzahl des Gesamtlungenvolumens abzüglich Tumolvolumen, der 20 Gy erhält). Die Inzidenz steigt auf 13% bei einer V20 von 32–40% [10].

Patienten mit Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphomen, die intensitätsmoduliert bestrahlt (IMRT; „intensity-modulated radiotherapy“) wurden, zeigten in bis zu 14% pneumonitische Symptome [11]. Das Ergebnis der Studie: V20 sollte kleiner als 30–35% und die MLD unter 20–23 Gy sein, um das Risiko einer Pneumonitis unter 20% halten zu können.

Bei der stereotaktischen Bestrahlung (SBRT; „stereotactic body radiotherapy“) steigt das Pneumonitisrisiko, wenn das V20 10% überschreitet oder die MLD größer als 6 Gy ist [12].

Prinzipiell gilt, dass Einzeldosen über 2 Gy bei größeren Bestrahlungsvolumen das Pneumonitisrisiko erhöhen. Ziel der Strahlentherapie muss daher eine Reduktion des durchstrahlten Lungengewebes sein, bei zusätzlicher Optimierung der Dosis im Tumoreareal. Die Kompensationsleistung des mit geringerer Dosis bestrahlten Lungenvolumens bestimmt den Schweregrad der Symptome der Pneumonitis.

Durch moderne Techniken, z. B. die IMRT oder auch die hochkonformale SBRT, z. B. bei intrapulmonalen Rundherden, ist eine durch die geringere Strahlenbelastung des umgebenden Gewebes eine Reduktion der strahleninduzierten Fibrosen zu erwarten (Abb. 1; Abb. 2).

### Chemotherapie

Bei vielen Krebserkrankungen ist eine sequenzielle oder kombinierte Chemotherapie im Rahmen einer Bestra-

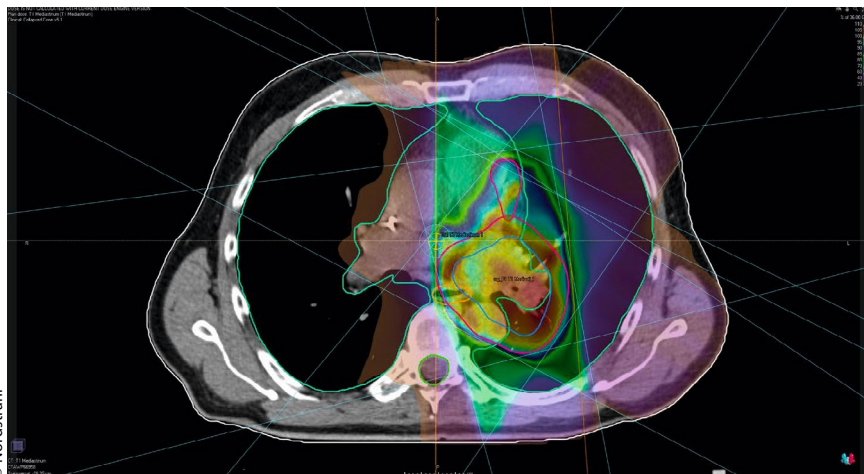


Abb 1: Bestrahlungsplan eines 64-jährigen Patienten mit NSCLC links zentral. Der klinische Verlauf ist in Abb. 2 dargestellt.

lungsbehandlung indiziert. Chemotherapeutika, wie Docetaxel, Gemcitabine, Cyclophosphamid, Vincristin, Bleomycin, Mitomycin, Taxane werden u. a. auch als Radiosensitizer bei der simultanen Radiochemotherapie eingesetzt. Patienten, die diese Substanzen erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für eine Strahlenpneumonitis. In einigen Studien wird eine erhöhte Fibroserate (relatives Risiko 2,0) bei Patientinnen diskutiert, die begleitend, nicht sequenziell, mit Tamoxifen behandelt wurden [13]. Auch durch die simultane Gabe von Interferon wird die Lungentoxizität erhöht [14].

### „Radiation Recall“

Die „Radiation-Recall-Pneumonitis“ ist eine selten auftretende, akute Inflammationsreaktion, die im vorbestrahlten Lungenareal als Ausdruck einer Hypersensitivitätsreaktion auftritt, wenn nach Abschluss der Bestrahlung antineoplastische Substanzen wie Paclitaxel, Etoposid, Pemetrexed, aber auch PD-L1 („programmed cell death-ligand 1“)-Inhibitoren oder andere Immuncheckpointinhibitoren gegeben werden [15]. Sie wird durch die Beteiligung von Lymphozyten und Cytokinen im ehemaligen Bestrahlungsfeld erzeugt. Zur Vertiefung dieses Themas ist im Rahmen dieser Fortbildungsreihe bereits der Artikel „Checkpointinhibitor assoziierte Pneumonitiden“ erschienen [Horneber M et al. Im Fokus Onkologie. 2021;24(1):30-4].

### Weitere Faktoren

Bereits in der Vergangenheit sind eine thorakale Bestrahlung, die postoperative

Reduktion des Lungenvolumens, ein schlechter prätherapeutischer Allgemeinzustand, eine schlechte prätherapeutische Lungenfunktion, COPD („chronic obstructive pulmonary disease“), Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD), weibliches Geschlecht, höheres Alter (> 60 Jahre), möglicherweise eine endokrine Therapie beim Mammakarzinom (Tamoxifen) als zusätzliche Risiken für eine Strahlenpneumonitis beschrieben [8].

### Klinische Symptomatik

Die subakute Strahlenpneumonitis tritt in der Regel etwa 4–12 Wochen nach Abschluss der Strahlenbehandlung auf, während sich die späte oder auch fibrotische Form nach 6–12 Monaten manifestiert.

Die Symptome und Beschwerden beider Phasen sind ähnlich:

- Unproduktiver Husten
- Dyspnoe, vor allem bei Belastung. Die Patienten fühlen sich nicht in der Lage tief durchzuatmen.
- Febrile Temperaturen, v. a. in der subakuten Phase
- Thoraxschmerz als Zeichen einer pleuralen Beteiligung
- Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, Unwohlsein, Gewichtsverlust

### Diagnostik

In der radiologischen Diagnostik der Strahlentherapie-assoziierten Lungenveränderungen ist die hochauflösende Computertomografie (HRCT) sensitiver als eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax [16].

In der subakuten Phase zeigen sich innerhalb des Bestrahlungsfeldes Milchglasstrübungen („ground-glass opacities“), fleckige bis dichte Konsolidierungen, oder beides. Entsprechend dem exponierten Lungengewebe halten sich die radiogenen Veränderungen daher nicht an anatomische Begrenzungen und kreuzen Fissuren oder Segmente.

Die Identifikation des ursprünglichen Bestrahlungsfeldes ist damit der Schlüssel zur Diagnose und erleichtert die differentialdiagnostische Einordnung.

Eine Beteiligung von nicht bestrahltem Lungenarealen ist zwar durch die begleitende Hypersensitivitätsreaktion möglich, verläuft in der Regel jedoch eher mild [17, 18]. Pleurale Verdickung oder ein geringer Pleuraerguss können begleitend auftreten.

Anders als die Strahlenpneumonitis tritt die radiogen induzierte, organisierte Pneumonie (BOOP) mit wandernden Infiltraten außerhalb des bestrahlten Lungenareals auf und wird als inflammatorische Reaktion des Lungengewebes angesehen. Es finden sich periphere Konsolidierungen abseits des bestrahlten Lungenareals [19].

Bei Atopikern oder Asthmatikern wurde auch eine radiogen induzierte Form der eosinophilen Pneumonie beschrieben, die sich ebenfalls außerhalb des Bestrahlungsfeldes manifestieren kann [20]. Die Morphologie ähnelt sehr der radiogenen organisierenden Pneumonie.

Bildet sich die Strahlenpneumonitis nicht komplett zurück, so wird sie sich zunehmend unter Ausbildung einer radiogenen Fibrose organisieren. Sie ist morphologisch durch streifig-retikuläre Verdichtungen, dichte Konsolidierungen mit Volumenminderung und Traktionsbronchiektasien innerhalb des bestrahlten Lungenareals gekennzeichnet. Die Volumenminderung resultiert in einer Verziehung der Lungenstrukturen mit Überblähung der umgebenden Lunge oder einem Zwerchfellhochstand. Oft sind die Veränderungen zur angrenzenden Lunge scharf berandet.

Aufgrund der gegenüber der konventionellen Bestrahlung besser an das Tumolvolumen angepassten Dosisverteilung bei 3D-konformaler Therapie und stereotaktischer Bestrahlung unterscheidet sich das Erscheinungsbild der Fibro-

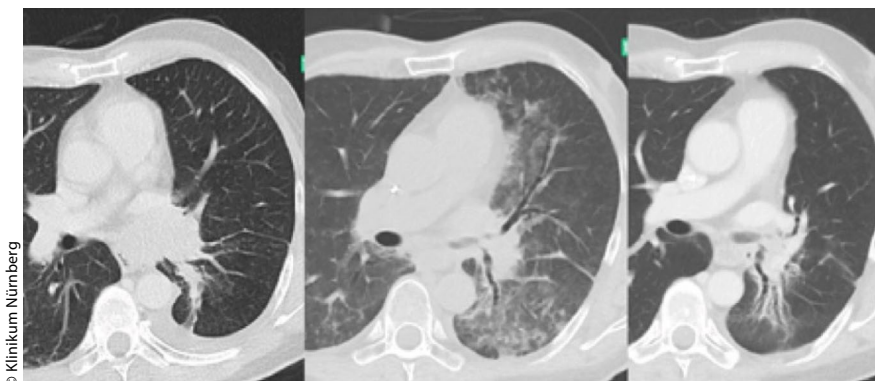


Abb 2: 64-jähriger Patient mit NSCLC links zentral, Pneumonitis und radiogene Fibrose mit Mediastinalverziehung nach simultaner Radiochemotherapie.





se. Die Ausprägung der Fibrose wird als modifiziert konventionell (inkomplett von anterior nach posterior reichend), „mass-like“ (saumartig um das bestrahlte, meist irreguläre Tumorareal) oder „scar-like“ (streifig-narbiges Residuum mit Volumenminderung) beschrieben [21, 22].

Ein neu aufgetretener solider Knoten oder Raumforderung innerhalb eines Fibroseareals ist immer verdächtig auf ein Tumorrezidiv. Die <sup>18</sup>FDG-PET (18-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie)/CT kann vitalen Tumor innerhalb der Fibrose nachweisen. Allerdings sollte die PET/CT frühestens drei Monate nach Bestrahlung erfolgen, da die floride Pneumonitis FDG-avide ist und somit falsch-positive Ergebnisse resultieren könnten. Ebenso sind voluminöse Pleuraergüsse suspekt auf Malignität, insbesondere bei verzögertem Auftreten nach Rückbildung der Pneumonitis.

Labormedizinisch ist es nicht möglich, eine Strahlenpneumonitis zu identifizieren. Im peripheren Blut sieht man oft nur eine geringe Leukozytose, LDH (Laktatdehydrogenase) oder/und CRP (C-reaktives Protein) können bei normwertigen Procalcitonin mäßig erhöht sein. Insgesamt sind diese Parameter unspezifisch.

Lungenfunktionstests können helfen, den Schweregrad der Lungenbeeinträchtigung abzuschätzen und auch eine differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Lungenerkrankungen, wie z. B. COPD, zu erleichtern.

Patienten mit Strahlenpneumonitis/Strahlenfibrose zeigen in Abhängigkeit vom Volumen und Grad der Inflammation/Fibrose eine Reduktion der totalen Lungenkapazität, forcierten Vitalkapazität, Residualvolumen und/oder der Diffusionskapazität.

### Differentialdiagnosen

Im klinischen Alltag wird die Diagnose einer Strahlenpneumonitis zunächst aus den typischen Zeichen und Beschwerden (unproduktiver Husten, Dyspnoe, subfebrile Temperaturen) und der zeitlichen Verbindung zu einer thorakalen Radiotherapie gestellt.

Aufgrund der fehlenden Spezifität müssen jedoch immer auch andere Ursachen in Betracht gezogen werden.

Exazerbation einer COPD, Infektionen, aktuell v.a. mit SARS-CoV-2,

**Tab. 1: Orale Glukokortikoidtherapie in der Subakutphase der Pneumonitis [23]**

| Behandlungsdauer       | Dosierung Prednisolon in mg/Tag |
|------------------------|---------------------------------|
| Tag 1–4                | 60                              |
| Tag 5–8                | 30                              |
| Tag 9–14               | 12                              |
| Tag 14 bis ca. Woche 6 | 6                               |

Lungenembolie, kardiale Ursachen, Ösophagitis, Pericarditis, medikamenteninduzierte Pneumonitiden sind ein Teil der in Frage kommenden Diagnosen.

Durch die Bildgebung im Rahmen der Computertomografie mit der Demaskierung der Bestrahlungsfelder und der zeitlichen Abhängigkeit ca. drei Monate nach Bestrahlung, ist eine Abgrenzung jedoch erleichtert.

### Behandlung

Zur Prävention und Behandlung der Strahlenpneumonitis beim Menschen gibt es bisher nur Ergebnisse einer randomisierten und placebokontrollierten Pilotstudie. In dieser wurde untersucht, ob

Nintedanib die Entwicklung von Strahlenpneumonitis bei Patienten verhindern kann, die aufgrund eines Lungenkarzinoms (NSCLC) in kurativer Absicht eine Radiochemotherapie erhielten. In die Studie wurden nur acht Patienten aufgenommen, da sie aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten vorzeitig beendet werden musste. Keine der fünf Teilnehmenden im Behandlungsarm entwickelten während der sechs monatigen Behandlung mit Nintedanib (2 × 200mg) eine Strahlenpneumonitis, während dies bei zwei der drei Teilnehmenden im Kontrollarm der Fall war. Diese vorläufigen Ergebnisse werden zurzeit in einer Folgestudie weiter untersucht (NCT02496585) [24].

### Fazit für die Praxis

- Thorakale Bestrahlung, z. B. bei Lungentumoren, Mammakarzinom oder Tumoren des Ösophagus können pulmonale Nebenwirkungen verursachen: in der subakuten Phase in Form einer Strahlenpneumonitis, in der späten Form als Fibrose.
- Die Symptome für beide Typen der Lungenschädigung sind sehr ähnlich: unproduktiver Husten, Dyspnoe, Fieber, Unwohlsein. Die subakute Form der Strahlenpneumonitis entwickelt sich etwa 4–12 Wochen nach Radiatio, die fibrotische Form nach 6–12 Monaten.
- Die klinische Untersuchung zeigt in der Auskultation unspezifische Befunde wie Knistern oder pleurales Reiben, sie kann auch unauffällig sein.
- Die HRCT des Thorax ist die aussagekräftigste Untersuchung und dem konventionellen Röntgen weit überlegen. In der CT sieht man meist die dem Bestrahlungsvolumen und der Dosisverteilung entsprechenden Lungenveränderungen in Form von Milchglastrübungen oder fleckigen Konsolidierungen. In der chronischen Phase kommt es zu retikulären Verdichtungen bis hin zur Volumenminderung.
- Um die Diagnose einer Strahlenpneumonitis stellen zu können, müssen – außer dem zeitlichen Zusammenhang der Symptome zu einer thorakalen Bestrahlung und der entsprechenden radiologischen Darstellung – andere Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Infrage kommen zum Beispiel kardiale Ursachen, Ösophagitis, exazerbierte COPD, Infekte, medikamenteninduzierte Pneumonitiden.
- Die Therapie der subakuten Strahlenpneumonitis beginnt, sobald bei dem Patienten mäßige Krankheitssymptome auftreten und besteht in der oralen Gabe von Glukokortikoiden über mehrere Wochen.
- Patienten mit ausgebildeter Fibrose profitieren nicht mehr von einer Kortisongabe und sollen symptomatisch behandelt werden.

In einer weiteren, allerdings retrospektiven Studie beobachteten Henkenbergs et al, dass von 24 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinomen und Strahlenpneumonitis es während einer hochdosierten Behandlung mit inhalativem Budesonid (800 µg, 2 × tgl.) bei 18 innerhalb von 14 Tagen zu einer deutlichen Verbesserung der Atembeschwerden kam und keine Gabe von oralen Kortikosteroiden erforderlich war [25].

Aus der klinischen Erfahrung heraus empfehlen Experten in der subakuten Phase die Behandlung mit Glukokortikoiden. Sie sollte bei mäßiger Symptomlast frühzeitig einsetzen, nicht jedoch bei nahezu Beschwerdefreiheit und lediglich radiologischem Nachweis, da in diesem Stadium auch eine spontane Selbstheilung eintreten kann. Die Behandlung erfolgt nach Schema (Tab. 1) über mehrere Wochen und sollte unbedingt ausreichend lang und dann langsam ausschleichend gegeben werden, um einen Steroidentzug mit erneuter Exazerbation der Beschwerden zu vermeiden.

Eine prophylaktische Gabe von Antibiotika wird unterschiedlich bewertet, bei erhöhtem Risiko des Patienten, z. B. im Rahmen einer Immunsuppression, ist sie indiziert. Bei schweren subakuten Verläufen kann eine zusätzlich Sauerstoffgabe bis hin zur assistierten Beatmung nötig werden. In Einzelfällen kommt auch das Xanthinderivat Pentoxifyllin zum Einsatz. Es mindert die Plättchenaggregation und verbessert so den Blutfluss in den kleinsten Gefäßen. In kleineren Studien gibt es Hinweise auf den Nutzen von in von Amifostin. Beide Substanzen haben signifikante Nebenwirkungen, so dass sie sich nicht in der Routine der Pneumonitistherapie wiederfinden [26].

In der Fibrosephase profitieren die Betroffenen nicht von einer Kortisontherapie. Die Entzündung steht nicht mehr im Vordergrund, unnötige Nebenwirkungen der Glukokortikoide müssen nun vermieden werden. Zu diesem Zeitpunkt ist eine supportive Behandlung mit Antitussiva und ggf. Sauerstoffgabe indiziert, bei Superinfektionen eine antibiotische Abdeckung. Atemgymnastik kann angeboten werden. Eine Verbesserung der Lungenleistung ist in der Regel in den ersten 3–18 Monaten nach Radiotherapie zu erreichen, nach 18 Monaten ist

eine positive Entwicklung eher untypisch und nicht mehr zu erwarten [27]. Bei hohen Bestrahlungsdosen über 75 Gy kann nach mehreren Jahren eine Stenose des Bronchialsystems auftreten.

#### Literatur

- Bergonie J et al. Rapport sur l'action des rayons X sur la tuberculose. Arch Electr Med. 1898;6:334
- Evans W, Leucutia T. Intrathoracic changes induced by heavy radiation. Am J Roentgenol Radium Ther. 1925;13:203-20
- Käsmann L et al. Radiation-induced lung-toxicity- cellular and molecular mechanism of pathogenesis, management, and literature review. Radiat Oncol. 2020;15(1):214
- Jin H et al. Radio- Induced Lung Fibrosis; Preclinical Animal Models and Therapeutic Strategies. Cancers (Basel). 2020; 12(6):1561
- Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31(2):361-9
- Martin C et al. Bilateral lymphocytic alveolitis: a common reaction after unilateral thoracic irradiation. Eur Respir J. 1999;13(4):727-32
- Lind PARM et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 52(1):137-43
- Marks LB et al. Radiation dose-volume effects in the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(suppl\_3):S70-6
- Bledsoe TJ et al. Radiation Pneumonitis. Clin Chest Med. 2017;38(2):201-8
- Graham MV et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45(2):323-9
- Pinnix CC et al. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):175-82
- Yamashita H et al. Radiation pneumonitis after stereotactic radiation therapy for lung cancer. World J Radiol. 2014;6(9):708-15
- Varga Z et al. Role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. Int J Oncol Biol Phys. 2011;80(4):1109-16
- Bradley JD et al. A phase III comparison of radiation therapy with or without recombinant beta-interferon for poor-risk patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (RTOG 93-04). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52(5):1173-9
- Antonia SJ et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(20): 1919-29; discussion 998
- Choi YW et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. Radiographics. 2004;24(4):985-98
- Ikezoe J et al. CT appearance of acute radiation-induced injury in the lung. AJR Am J Roentgenol. 1988;150(4):765-70
- Jenkins P, Welsh A. Computed tomography appearance of early radiation injury to the lung: correlation with clinical and dosimetric factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(1):97-103
- Crestani B et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O"p). Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(6):1929-35
- Nakayasu H et al. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for squamous cell lung cancer. Respiratory Medicine Case Reports 2017; 22:147-9
- König TR et al. Radiation injury of the lung after three-dimensional conformal radiation therapy. AJR Am J Roentgenol. 2002; 178(6):1383-8
- Larici AR et al. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer. Radiographics. 2011;31(3):771-89
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patienten. AWMF-Registernummer: 032/054OL. Berlin. 2020
- Dy GK et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating Nintedanib versus Placebo as prophylaxis against radiation pneumonitis in patients with unresectable NSCLC undergoing chemoradiation therapy. J Thorac Oncol. 2021;16(3):e19-e20
- Henkenbergs C et al. Inhalative steroids as an individual treatment in symptomatic lung cancer patients with radiation pneumonitis grade II after radiotherapy - a single-centre experience. Radiat Oncol. 2016;11:12
- 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(10):2145-54
- Borst GR et al. Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(3):639-44

#### Autoren:

Dr. med. Jutta Ziegeltrum  
Dr. med. Marco Galster  
Dr. med. Christian Meyer  
Dr. med. Markus Horneber

#### Korrespondenzautorin:

Dr. med. Jutta Ziegeltrum  
Klinik für Innere Medizin 3, Schwerpunkt Pneumologie, Abteilung für Strahlentherapie, Klinikum Nürnberg Nord  
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1, 90419 Nürnberg  
Jutta.Ziegeltrum@klinikum-nuernberg.de