



Intensivkurs Innere Medizin

Interstitielle Lungen- erkrankungen, Sarkoidose

Rudolf M. Huber



Pneumologie

LMU

Universität München

Diffuse interstitielle Lungenerkrankung DPLD

- Infektion
- Berufserkrankung (anorganische Stäube)
- Arzneimittelinduzierte Erkrankung
- Hypersensitivitätspneumonitis
(organische Stäube)
- Kollagenosen

Diffuse interstitielle Lungenerkrankung

DPLD

- Tumoren
 - Adeno-Ca mit lepidischem Wachstum (früher bronchoalveoläres Ca)
 - Lymphom
 - Lymphangiosis carcinomatosa
- Chronische Aspiration
- Herzerkrankung (chronisches Lungenödem)
- Idiopathische Lungenfibrose
- Anderes: Sarkoidose, Histiozytose, Amyloidose, eosinophile Pneumonie, Bestrahlung, pulmonale Hämorrhagie

Interstitielle Lungenerkrankungen – Definition

- Interstitielle Lungenerkrankungen sind eine Gruppe ätiologisch heterogener Erkrankungen, die über klinische und pathophysiologische Gemeinsamkeiten verfügen.
- Pathogenetisch steht eine Vermehrung der Fibroblasten und der extrazellulären Bindegewebsmatrix im Vordergrund, die mit einer variabel ausgeprägten Entzündung der Alveolarwand (Alveolitis) assoziiert auftritt.

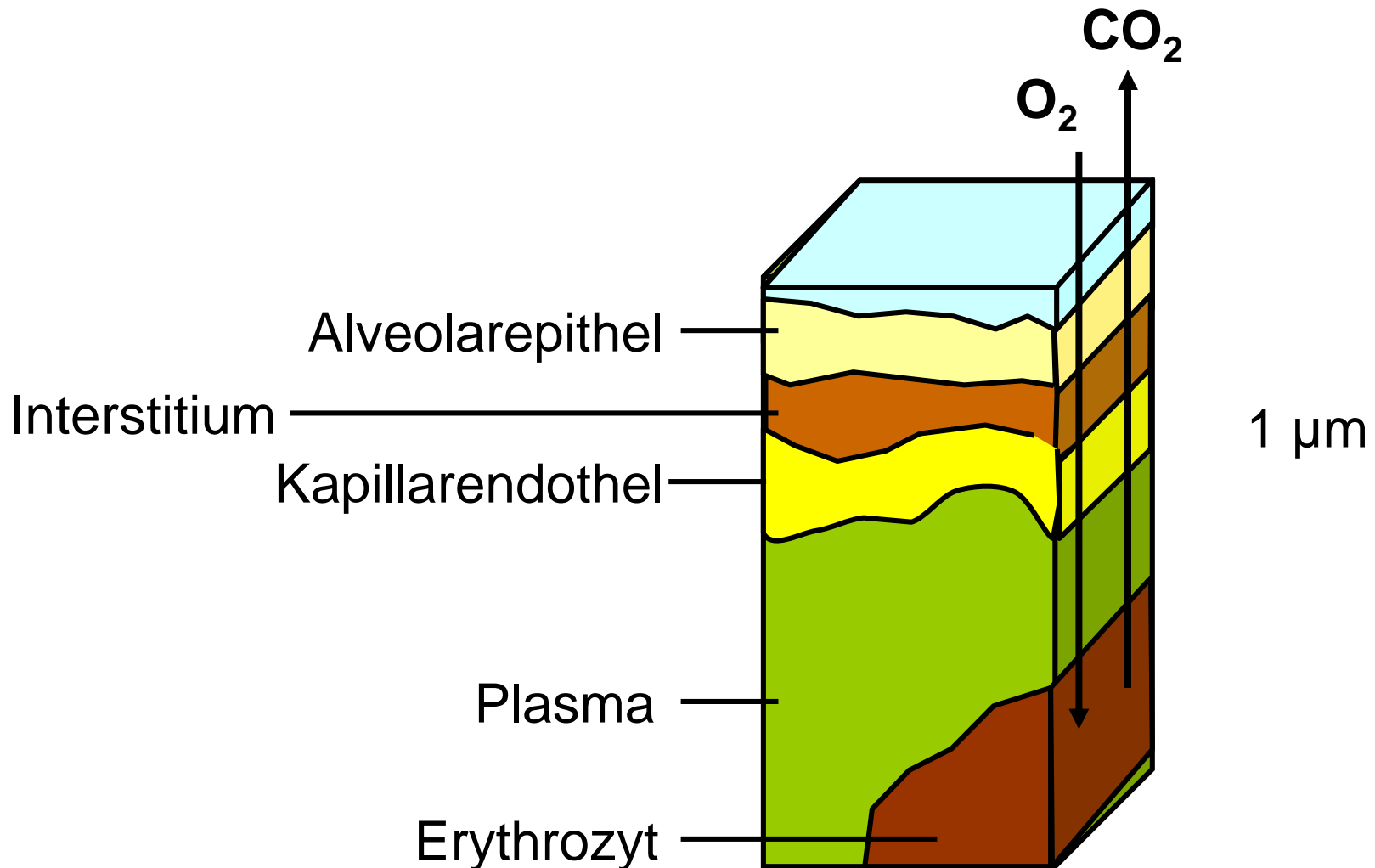
Interstitielle Lungenerkrankungen – Epidemiologie

| | |
|-------------------------------------|---|
| Prävalenz in der Bevölkerung | ca. 60 - 80 Fälle pro 100 000 Einwohner |
| Inzidenz | ca. 20 Fälle pro Jahr und 100 000 Einwohner |
| Todesfälle | ca. 10 000 pro Jahr in Deutschland |
| Klinische Bedeutung | 10 - 15 % des pneumologischen Krankengutes ca. 30 % der Indikationen zur Lungentransplantation |

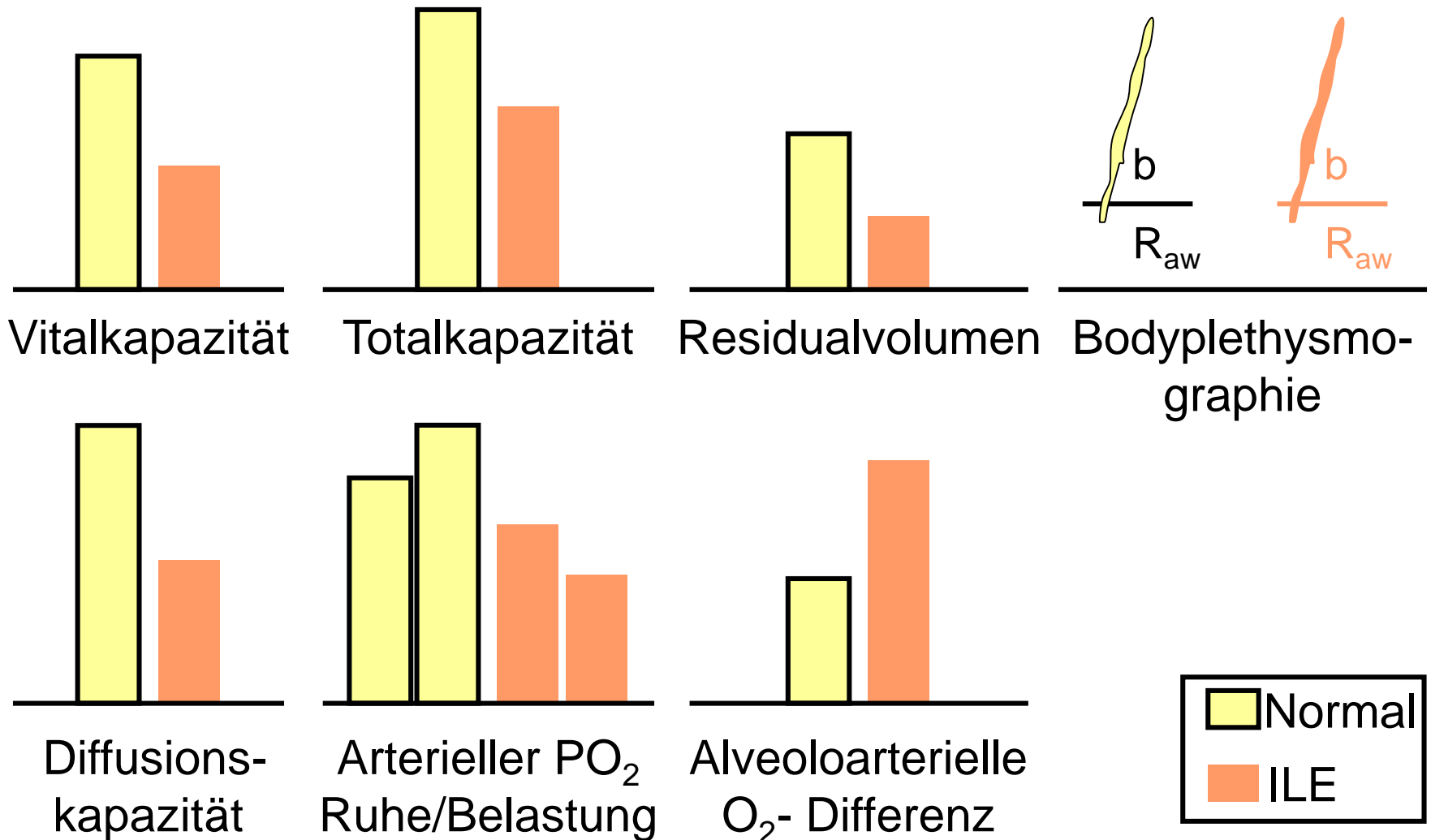
Interstitielle Lungenerkrankungen

- Anamnestisch Atemnot, insbesondere Belastungsdyspnoe
- Bei der Untersuchung (spätinspiratorisches) Knisterrasseln, Sklerosiphonie
- Lungenfunktionell Restriktion, verminderte Diffusionskapazität, Belastungshypoxämie
- Diffuse interstitielle Infiltrate beidseits

Ultrastrukturelle Ansicht der Diffusionsstrecke



Interstitielle Lungenerkrankungen – Lungenfunktionsbefunde



28 J, weiblich

Akute Beschwerden:

- **Dyspnoe**, plötzlich „über Nacht“, **belastungsabhängig** (Gehstrecke < 200m)
- Krankheitsgefühl „grippaler Infekt“
- kein Fieber, kein Husten, kein Auswurf
- Am Tag vor der Aufnahme aus dem Urlaub zurückgekehrt (Türkei)

28 J, weiblich – Anamnestische Daten

- seit ca. 5 Monaten zunehmend Belastungsdyspnoe
- vor 7 Monaten: atypische Pneumonie (serologisch Mykoplasmen) trotz adäquater antibiotischer Therapie protrahierter Krankheitsverlauf (8 Wochen)
- vor 5 Jahren „leichte Lungenentzündung“

Akute interstitielle Lungenerkrankung

Mögliche Differentialdiagnosen

- Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
- Hamman-Rich-Syndrom (akute, idiopathische, interstitielle fibrosierende Alveolitis)
- Atypische Pneumonie
- Exogen-allergische Alveolitis

28 J, weiblich – Bronchoskopische Befunde

Schleimhautbiopsie:

unspezifische chronische Entzündung

BAL:

- Mikrobiologie (negativ)
- **Differentialzytologie**
 - Lymphozytäre Alveolitis mit deutlicher Vermehrung der Neutrophilen
 - CD4/CD8 Quotient erniedrigt

28 J, weiblich – Serologie und Immunologie

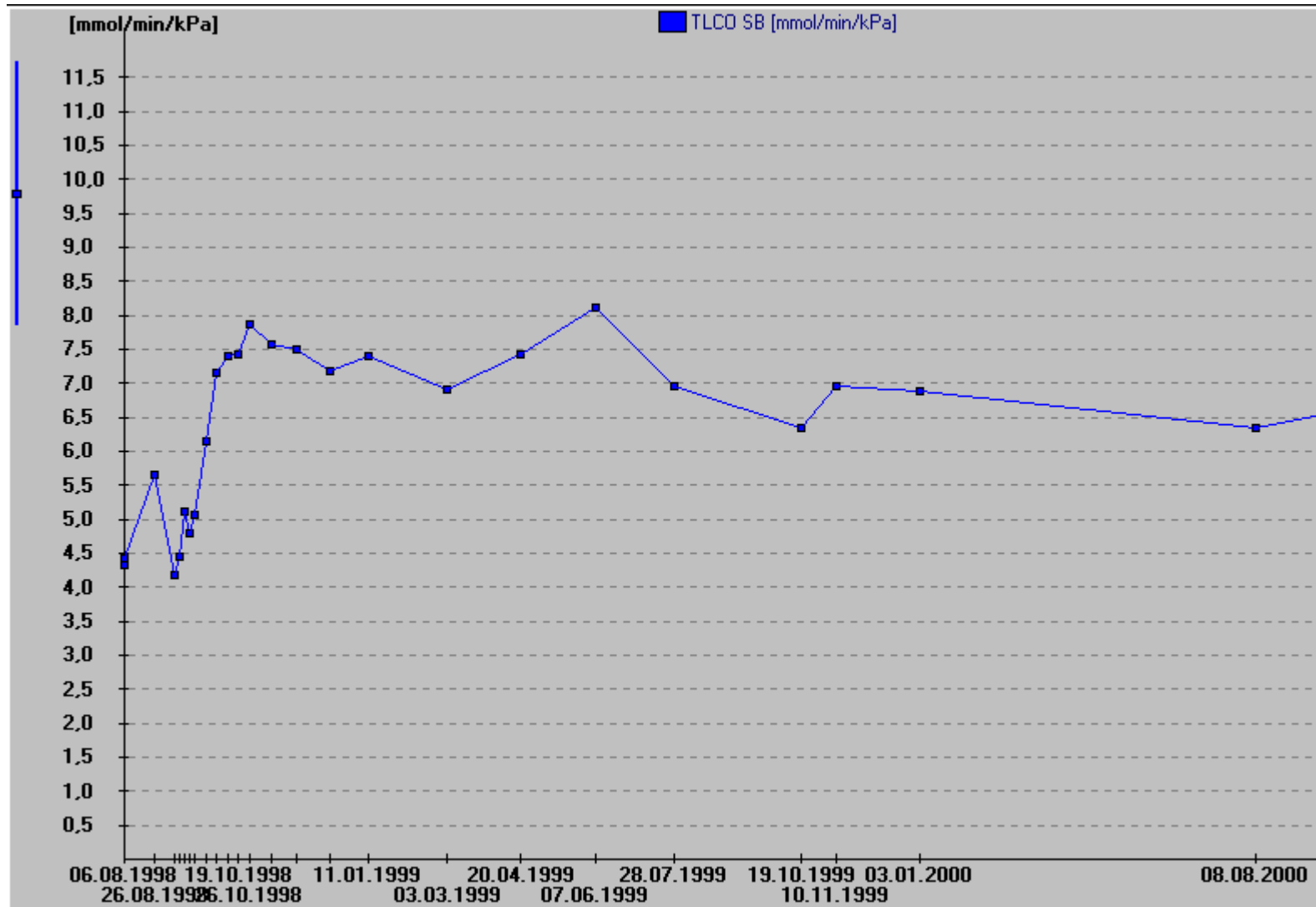
- Mykoplasmen: Durchseuchungstiter
- ANA, ANCA, RF negativ
- **Antigenspezifische IgG-AK:**

Aspergillus fumigatus 116 %
(Positiver Befund > 19%)

Thermoactinomyces vulgaris 65 %
(Positiver Befund > 19%)

28 J, Schlafzimmer vor dem Umzug

28 J, Lungenfunktion – Verlauf



Exogen-allergische Alveolitis

Klinische Symptome

- **Akutes Stadium**

einige Stunden nach Exposition: Atemnot, trockener Husten, Fieber, grippeartiges Gefühl

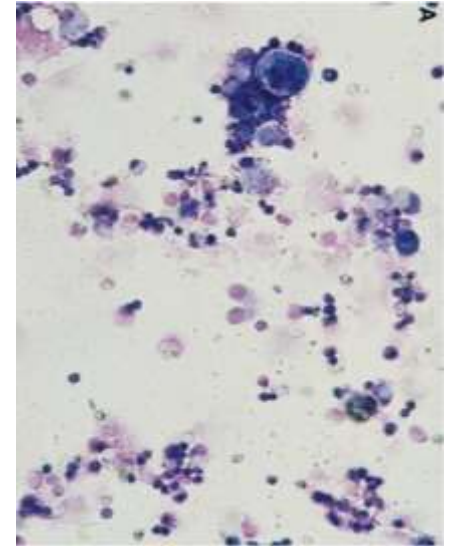
- **Chronisches Stadium**

häufig Dauerbeschwerden: Dyspnoe, Husten mit Auswurf, Gewichtsabnahme, Zyanose

EAA – Bronchoalveoläre Lavage

Typisch aber nicht spezifisch:

- Lymphozytose u. Gesamtzellzahl \uparrow
 - 30%-80% v. Gesamtzellzahl (Norm: $< 15\%$)
 - fehlende Lymphozytose \rightarrow EAA unwahrscheinlich
- CD4 / CD 8-Quotient < 1
 - aber: auch normaler oder erhöhter Quotient möglich
- BAL > 48 h nach Exposition, sonst überwiegend Neutrophilie!



EAA - Spezifische präzipitierende IgG-AK im Serum

- Screening bei ILD unklarer Genese empfohlen
- > 60 verschiedene Antigene
- **IgG-AK bei EAA in 80-90%** (hohe Konzentration!)

Aber:

- Ag-Exposition, aber asymptomatisch:
IgG-AK in 20-50% (niedrige Konzentration)
- Gesunde ohne Exposition:
IgG-AK in 1-8% (niedrige Konzentration)
- Antigenkarenz (< 6 Monate):
 - AK-Konzentration ↓ < Nachweisgrenze
 - aber: jahrelange AK-Persistenz trotz Karenz möglich !

| Antigen | Prävalenz (%) | Titration | Signifikanz |
|-----------------------|---------------|-----------|-------------|
| Aspergillus fumigatus | > 10 | > 10 | > 0,05 |
| Sarcodon imitator | > 10 | > 10 | > 0,05 |
| Trichosporium asperum | > 10 | > 10 | > 0,05 |
| Trichosporium longum | > 10 | > 10 | > 0,05 |
| Trichosporium minutum | > 10 | > 10 | > 0,05 |
| Trichosporium minutum | > 10 | > 10 | > 0,05 |
| Trichosporium minutum | > 10 | > 10 | > 0,05 |
| Trichosporium minutum | > 10 | > 10 | > 0,05 |
| Trichosporium minutum | > 10 | > 10 | > 0,05 |
| Trichosporium minutum | > 10 | > 10 | > 0,05 |

Bronchoalveoläre Lavage – Differentialdiagnose

Interstitielle Lungenerkrankungen

DIFFERENTIALZELLBILD

LYMPHOZYTULOSE

T4-Überwiegen

Sarkoidose
Berylliose

T8-Überwiegen

Exogen allerg.
Alveolitis
COP/BOOP
Tuberkulose
Viruspneumonien

NEUTROPHILE GRANULOZYTULOSE

Idiopathische
Lungenfibrose

Kollagenosen

Pneumokoniosen

ARDS

EOSINOPHILE GRANULOZYTULOSE

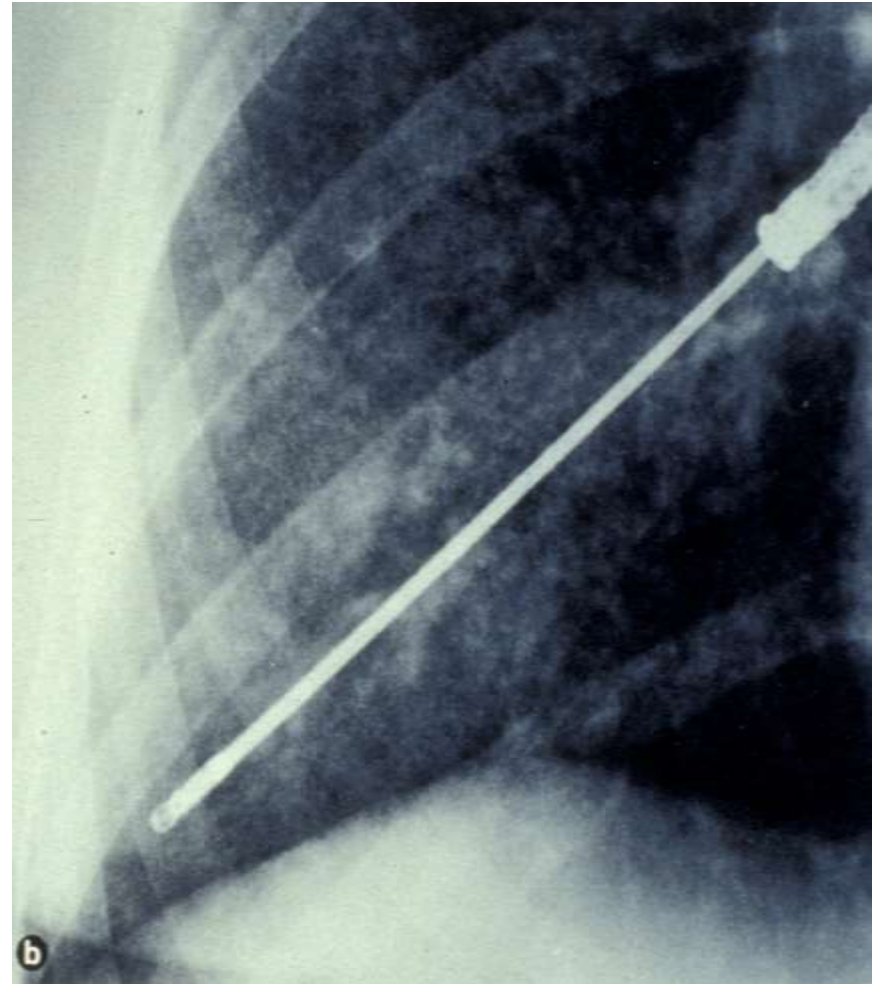
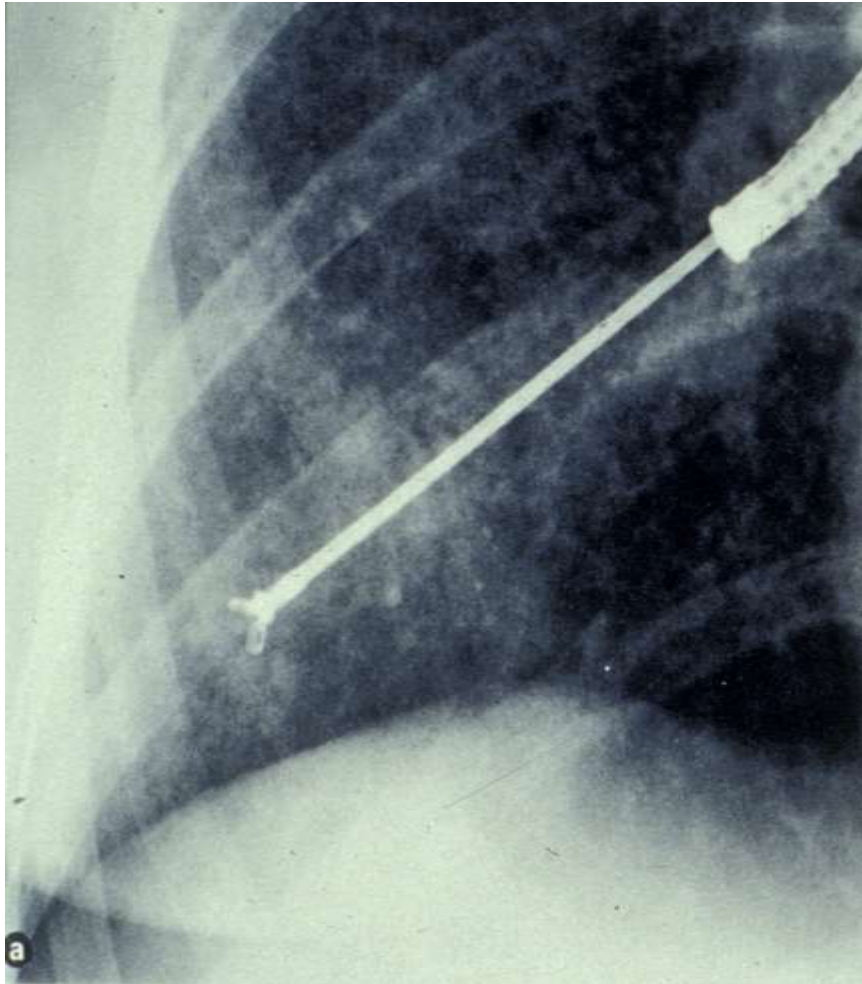
Parasitosen

Eosinophile
Pneumonie

Churg-Strauss S.

Allergische
bronchopulmonale
Aspergillose

Interstitielle Lungenerkrankungen Transbronchiale Lungenbiopsie



ATS/ERS Consensus

Diffuse parachymal lung disease

DPLD of known
cause or
association

Idiopathic
interstitial
pneumonias

Granulomatous

Other forms of IP
e.g. LAM, PLCH
eosinophilic pneumonia

- Pneumonie
- Lymphangiosis carcinomatosa
- Noxen
 - Inhalativ
 - Asbestose
 - Silikose
 - Medikamente
- Allergene

- IPF
- Nicht IPF

- Sarkoidose

Erkrankungen des Lungenparenchyms

- Infektiös vs. Nicht infektiös
- Lokal vs. Systemisch
- Akut, chronisch, akut auf chronisch

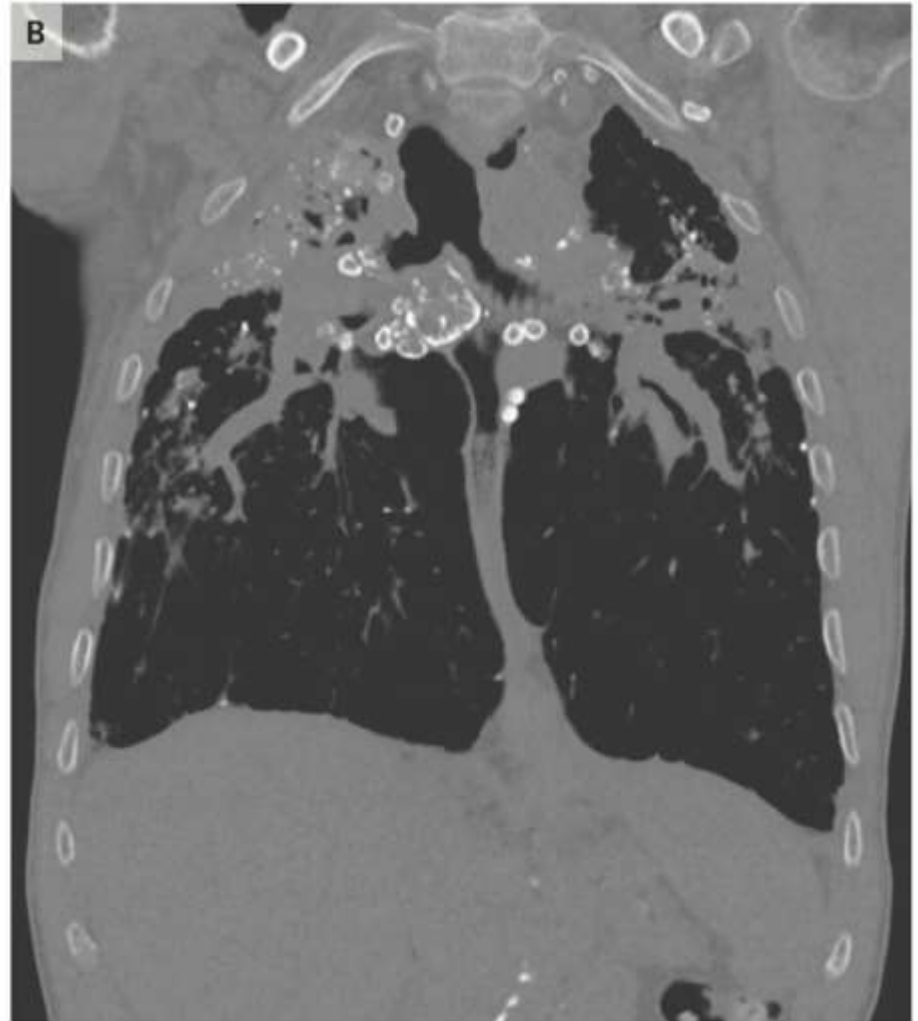
Interstitielle Lungenerkrankungen

- Anamnese !!!
- Lungenfunktion
- Radiologische Muster
 - Prädominant Oberfelder: Sarkoidose, EAA, Langerhans-Histiozytose, Pneumokoniosen (Berylliose, Silikose)
 - Negativ eines Lungenödems mit peripheren Verdichtungen: Chronische eosinophile Pneumonie

Rö

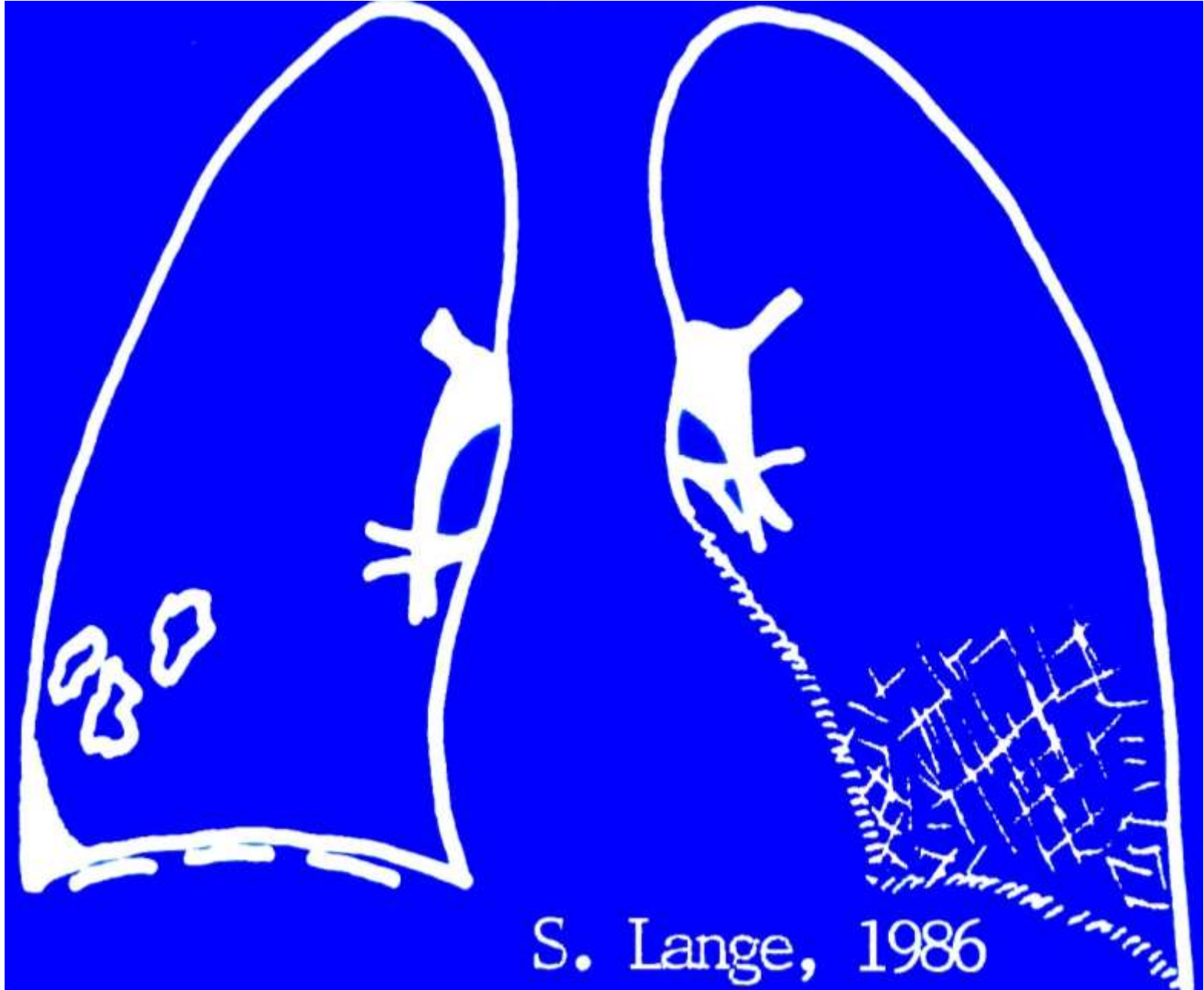
männlich, 40 Jahre

Silikose

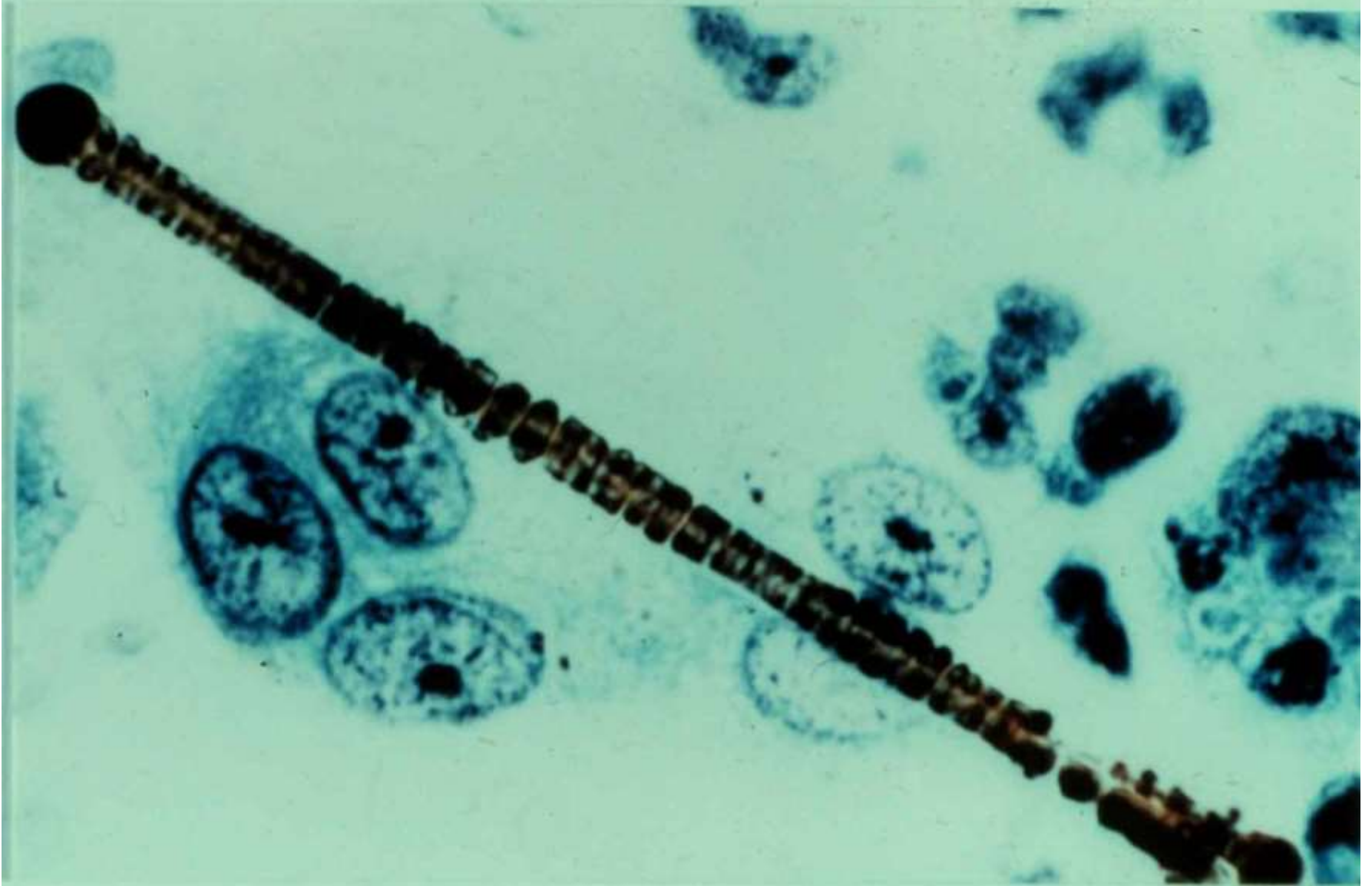


L Riley, D Urbine. N Engl J Med 2019;380:2256-2256

Asbestose



Asbestos body



Rö

Diffuse Parenchymal Lung Disease Langerhans cell histiocytosis



Typical appearance
of multiple irregular
cysts of various
sizes and shapes

Ad. from Wilcox A. Curr Opin Pulm Med **9** (2003)

Rö

Lungenfibrose – idiopathisch oder nicht? weiblich, 67 Jahre

- Überweisung wegen rasch progredienter Lungenfibrose
- Symptom rasch progrediente Belastungsdyspnoe
- vor kurzem noch aktive Bergwandin
- Nichtraucherin
- Röntgen: diffuse Verdichtungen bds.

weiblich, 67 Jahre

Lungenfunktion

- VC max 85,9 %
- TLC Body 79,1%, TLC Helium 60,8 %
- TLCO SB 31,7 %
- pO₂ 65,7 mm Hg, pCO₂ 30 mm Hg
- Bel. 40 Watt pO₂ 56,5 mm Hg, pCO₂ 31,7 mm Hg

CTs

weiblich, 67 Jahre

- AV-Reentry-Tachykardien
- rezidivierende Harnwegsinfekte seit vielen Jahren, multiple Antibiotika
- Resistenzen
- zuletzt mehrmals im Jahr Nitrofurantoin

Nitrofurantoin

- Die akuten Formen werden ... zwischen 1 und 10 % angegeben und äußern sich Stunden oder Tage nach der ersten Einnahme als allergisches Lungenödem oder sogenannte Nitrofurantoin-Pneumonie. Diese Krankheitsbilder sind nach dem Absetzen reversibel.
- Interstitielle Pneumonien und Lungenfibrosen treten nach längerer Therapie (meist mehr als ein Jahr) vornehmlich bei älteren Frauen auf und sind nur teilweise reversibel

Dtsch Ärztebl 2007; 104(30): A-2149 / B-1902 / C-1838

weiblich, 67 Jahre

- BAL gemischte Alveolitis, Eosinophilie
- 6 Wochen Steroide
- Rasche Besserung
- Auch ohne Steroide beschwerdefrei

Lungenschädigende Pharmaka

<http://www.pneumotox.com/>

Zytotoxisch

- Antibiotika
 - **Bleomycin**
- Alkylierende Substanzen
 - Busulfan
 - Cyclophosphamid
- Harnstoffverbindungen
 - Carmustin (BCNU)
- Antimetaboliten
 - **Methotrexat** (-3,2 % der RA-Patienten) *
- Verschiedene
 - Procarbazin
 - Vindesin

Nichtzytotoxisch

- Antibakterielle Substanzen
 - **Nitrofurantoin**, Amphotericin, Sulfasalazin
- Analgetika: ASS
- Opiate: Heroin
- Antikonvulsiva
- Diuretika
- **Psychopharmaka**: Antidepressiva
- Antiarrhythmika
- Verschiedene
 - Gold, Penicillamin, Cholchicin, **Amiodarone**
- **Immun-Checkpoint-Inhibitoren**
- **Tyrosinkinase-Inhibitoren**
- **E-Zigaretten**

* Cottin V ea. Chest **109** (1996)

Sarkoidose – Definition

- Die Sarkoidose ist eine multisystemische Erkrankung unbekannter Ursache.
- Sie befällt üblicherweise junge Erwachsene im mittleren Lebensalter.
- Häufige Krankheitsmanifestationen sind beidseitige Hiluslymphknotenvergrößerungen, Lungeninfiltrate sowie Augen- und Hautveränderungen.
- Leber, Milz, Lymphknoten, Speicheldrüsen, Herz, Nervensystem, Muskeln, Knochen und andere Organe können ebenso befallen sein.

Yamamoto M, OP Sharma, and Y Hosoda. 1992. Special report: the 1991 descriptive definition of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 9:33–34

Sarkoidose – Diagnosestellung (ATS Clinical Practice Guideline)

- The diagnosis of sarcoidosis is not standardized but is based on three major criteria: a compatible clinical presentation, finding non-necrotizing granulomatous inflammation, and the exclusion of alternative causes of granulomatous disease.
- There are no universally accepted measures to determine if each diagnostic criterion has been satisfied; therefore, the diagnosis of sarcoidosis is never fully secure.

Crouser ED ea. Am J Respir Crit Care Med. 2020. DOI: 10.1164/rccm.202002-

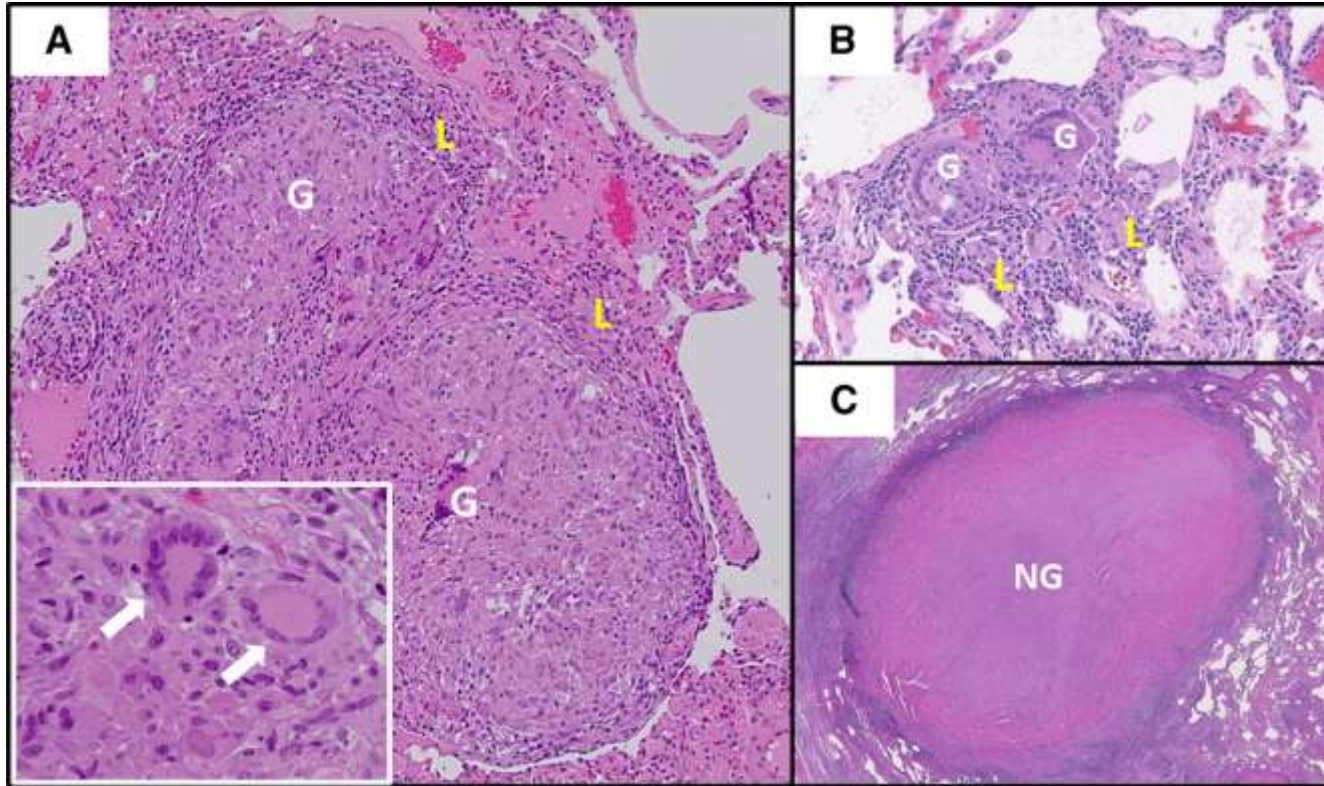
BAL in sarcoidosis

| Stage | Total cell number | AM (%) | Lymphocytes (%) | Neutrophils (%) |
|-------|-------------------|--------|-----------------|-----------------|
| 0 | = | ↓ | ↑ | = |
| 1 | ↑ | ↓ | ↑ | = |
| 2 | ↑ | ↓ | ↑ | = |
| 3 | ↑ | ↓ | ↑ | = |
| 3b | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ |

] 10 - 60

The lymphocytes are mainly T cells, with an increased OKT4 (helper)/OKT8 (suppressor) ratio

Granulome



- (A) Typical sarcoidosis histology with well-formed granulomas comprised of macrophage aggregates (G) and featuring multinucleated giant cells (white arrows, inset), with minimal surrounding lymphocytic inflammation (L).
- (B) Hypersensitivity pneumonitis featuring smaller granulomas (G) with more extensive surrounding lymphocytic alveolitis (L).
- (C) A large acellular necrotizing granuloma (NG) caused by pulmonary *Histoplasma capsulatum* infection.

Crouser ED ea. Am J Respir Crit Care Med. 2020. DOI: 10.1164/rccm.202002-0251ST

Einteilung der Sarkoidose

■ extrapulmonaler Befall

Auge, Nervensystem, Herz, Hyperkalzämie, entstellende Hautveränderungen, Fieber ...

■ pulmonaler Befall

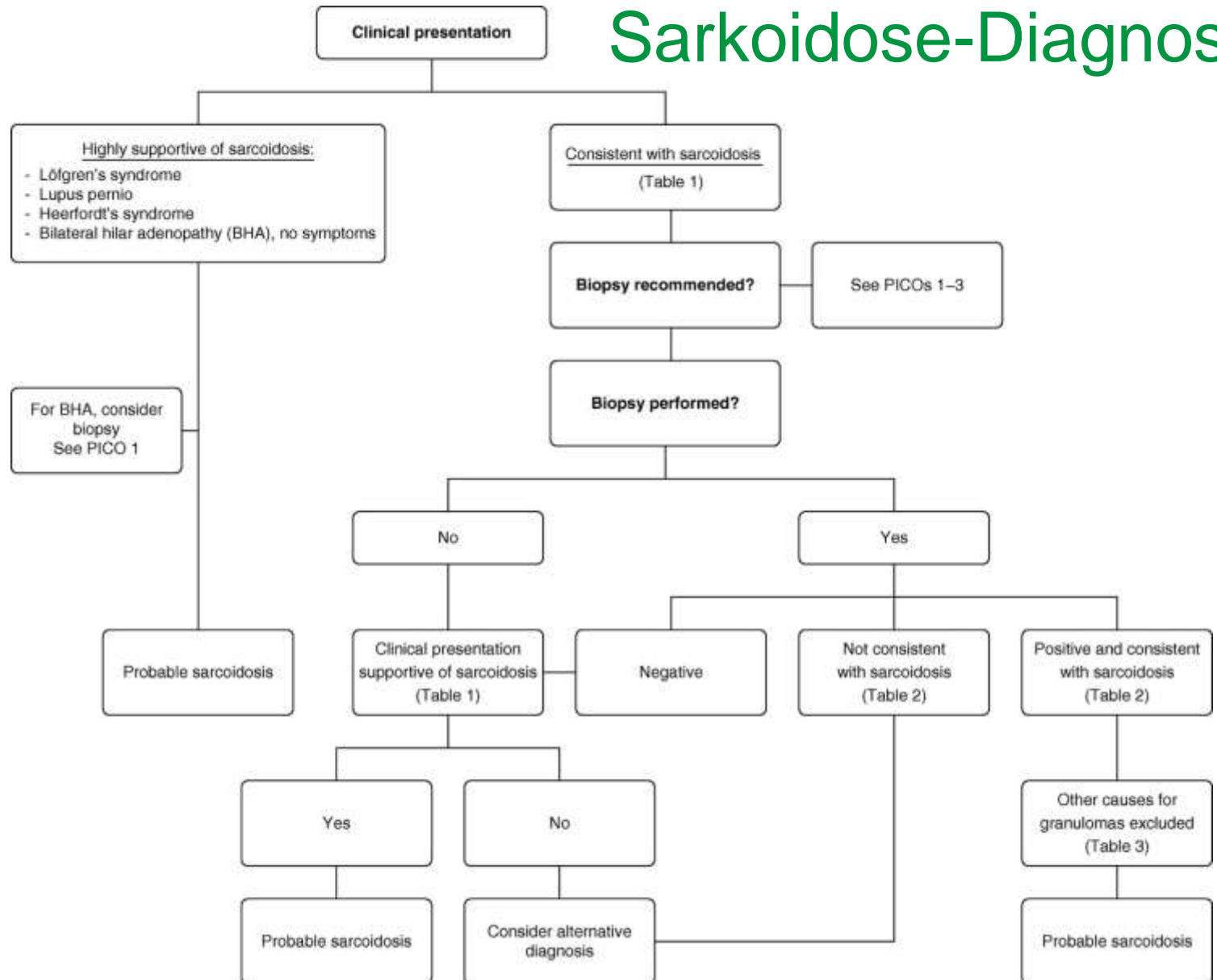
v.a. entscheidend Funktionseinschränkung

- Röntgenstadium (Statement on Sarcoidosis. AJRCCM 160, 1999)

- 0 (im CT evtl LK, BAL meist Alveolitis)
- I (hiläre LK, BAL Alveolitis)
- II (hiläre LK und Parenchymbeteiligung)
- III (Parenchymveränderungen, keine LK mehr)
- IV (Fibrose)

CT ... Computertomographie, BAL ... bronchoalveoläre Lavage, LK...Lymphknoten

Sarkoidose-Diagnose



PICO = problem, intervention, comparison, outcome question format.

Sarkoidose - Todesursachen

In nur < 50% ist die Sarkoidose
ante mortem bekannt

50% sterben am Herzbefall!
bekannt in < 30%

40% versterben am chron Cor pulmonale

*A. Perry: Causes of death in patients with
sarcoidosis - a morphologic study of 38 cases.
Arch Path Lab Med 1996*

Sarkoidose – Kardiale Beteiligung



- (A) ECG demonstrates first-degree A-V block (P-R interval, 200 ms) and right bundle branch block.
- (B) Cardiac magnetic resonance showing multifocal abnormal late gadolinium enhancement involving the mid- to epicardial lateral ventricular wall (arrowheads).
- (C) Cardiac positron emission tomography demonstrates intense hypermetabolic uptake of ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the lateral left ventricular wall (arrow).

Crouser ED ea. Am J Respir Crit Care Med. 2020. DOI: 10.1164/rccm.202002-0251ST

Spontane Rückbildung bei pulmonaler Sarkoidose

- Akute Sarkoidose >80%
- Chronische Sarkoidose
 - Typ I Bihiläre Lymphadenopathie (BHL) 55-90 %
 - Typ II BHL + Granulome im Parenchym 40-70 %
 - Typ III BHL ↓ + Parenchymfibrose 10-20 %
- Typ IV Fibrose ± LK-Verkalkungen 0 %

ATS/ERS/WASOG Consensus Statement 1999

Akute Sarkoidose

Löfgren 1953

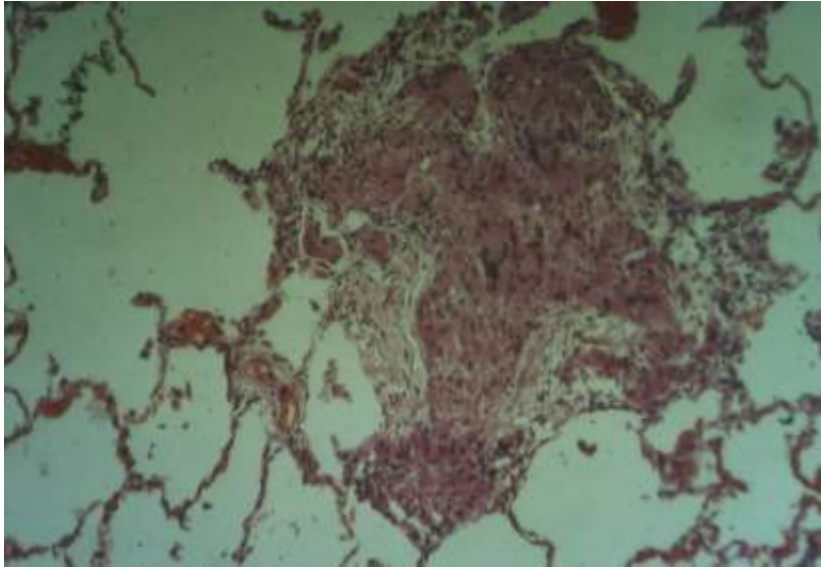
Trias

- Arthralgien
- Erythema nodosum
- Bilaterale Lymphadenopathie
- (Fieber)
- (Müdigkeit)
- (Malaise)



Therapie: Ruhigstellung! NSAP, selten kurzzeitig Kortison

Sarkoidose



- Keine Kausaltherapie
- Kortison Mittel der Wahl
0,3-0,5mg/kg
- Dauer 3-6(-12) Monate
 - Schrittweise Reduktion
 - Gelegentlich lebenslang
- Alternativen: Aza, Cyclo, POF, MTX, Infliximab
- Spontanremissionen!

ATS Statement on Sarcoidosis AJRCCM 1999

DGP-Empfehlungen Pneumologie 1998

Delphi Consensus Eur Respir Rev 2020;29:190146

Sarkoidose – Absolute Therapieindikationen

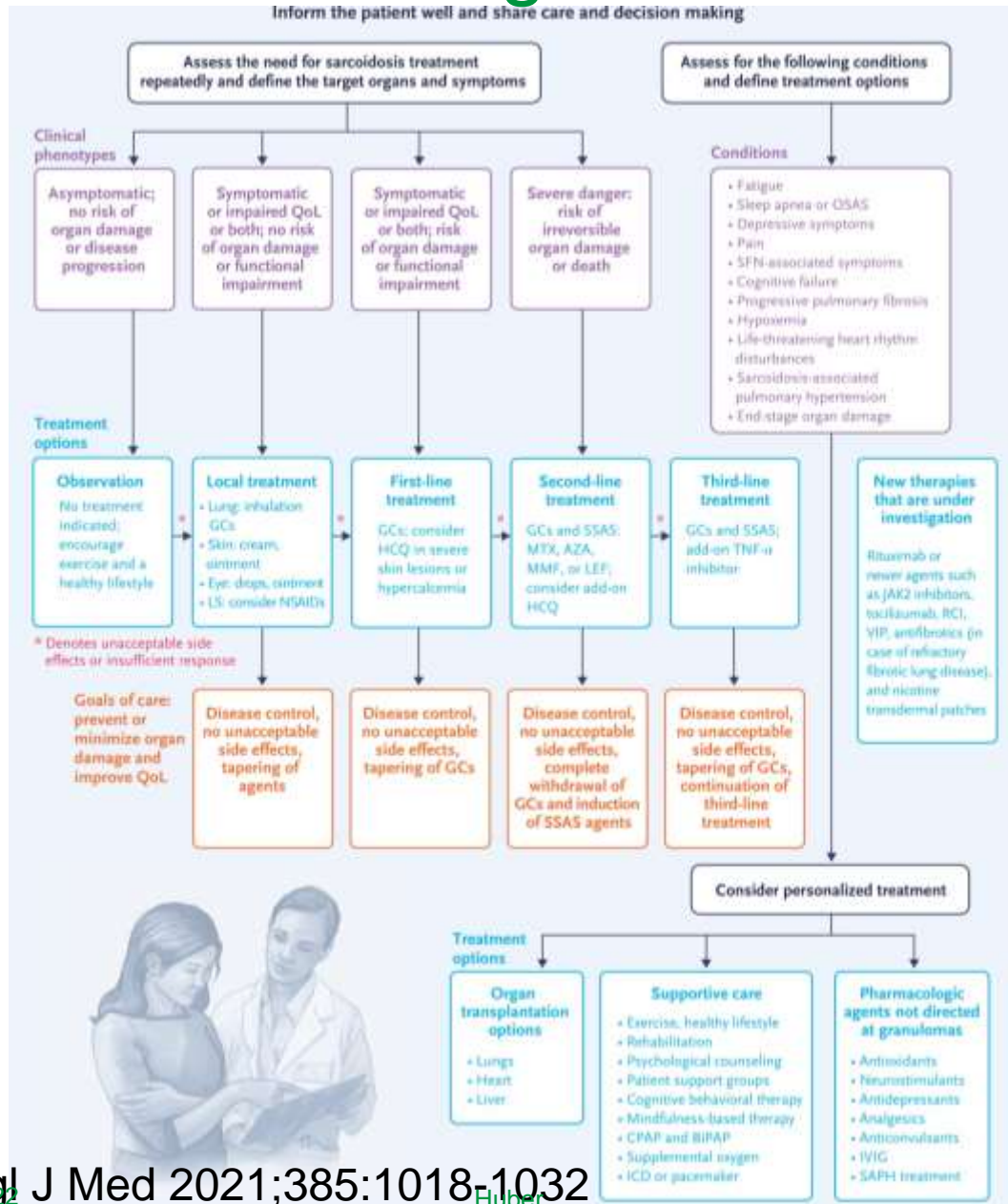
- Rascher Lungenfunktionsverlust: VC, DL_{CO}
- Herzbeteiligung
- Nierenbeteiligung, Hypercalcaemie
- ZNS-Befall
- Knochenbefall
- Ausgedehnter Hautbefall
- Ikterus
- Augenbefall, Uveitis

Entscheidungshilfe bei der Therapie der pulmonalen Sarkoidose

| Asymptomatische Patienten | Keine Therapie |
|----------------------------------|---|
| Milde LuFu – Störung | Keine Therapie |
| Gute Prognose | Beobachtung, ggf. NSAP |
| Milde-mäßige LuFu-Störung | Therapie bei Verschlechterung |
| Schwere LuFu-Störung | Therapie, unabhängig vom Röntgen-Typ |

AM Kirsten, D. Kirsten: Med. Klin. 2000; 95, 211

Proposed Treatment Algorithm for Sarcoidosis



Rö

Rö

Ein Jahr später
Huber

Rö

Rö

Sarkoidose

- Multiorgan-Erkrankung, charakterisiert durch epitheloidzellige Granulome als Antwort auf ein unbekanntes Antigen
- Lungen in > 90 % beteiligt. Narbenbildung und bleibender Funktionsverlust in 15 – 20 %
- Meist Spontanremission oder stabiler klinischer Verlauf
- Entzündliche Komponenten reagieren prompt auf Corticosteroide
- Prognose wird durch Corticosteroide wohl nicht beeinflusst
- Reserve-Medikamente: Methotrexat, Chloroquin, Azathioprin, Chlorambucil, anti-TNF- α (Infliximab) ...

ATS/ERS Consensus

Diffuse parenchymal lung disease

DPLD of known cause or association

Idiopathic interstitial pneumonias

Granulomatous

Other forms of IP
e.g. LAM, PLCH,
eosinophilic pneumonia

Idiopathic pulmonary fibrosis *

IP other than idiopathic pulmonary fibrosis

Alveolar macrophage pneumonia

Acute interstitial pneumonia

Nonspecific interstitial pneumonia

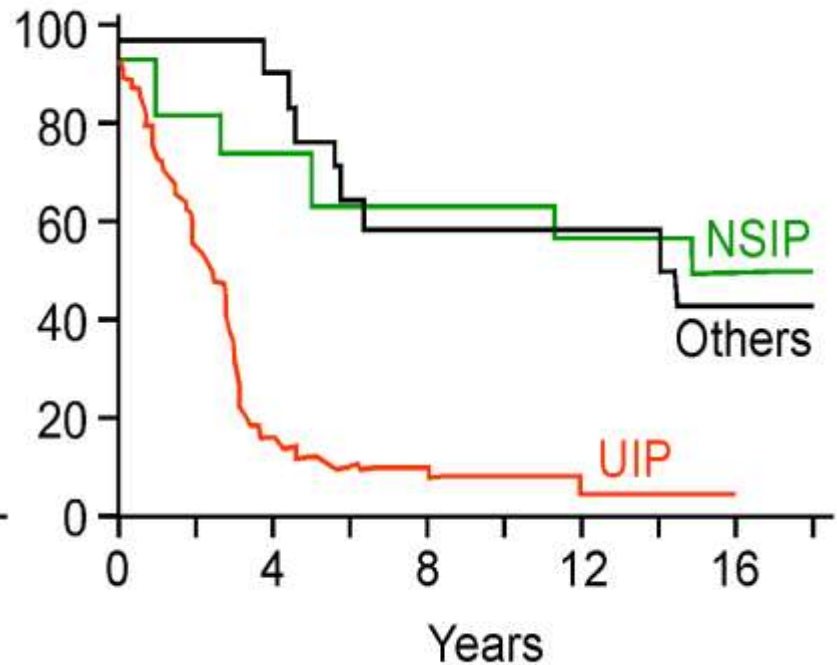
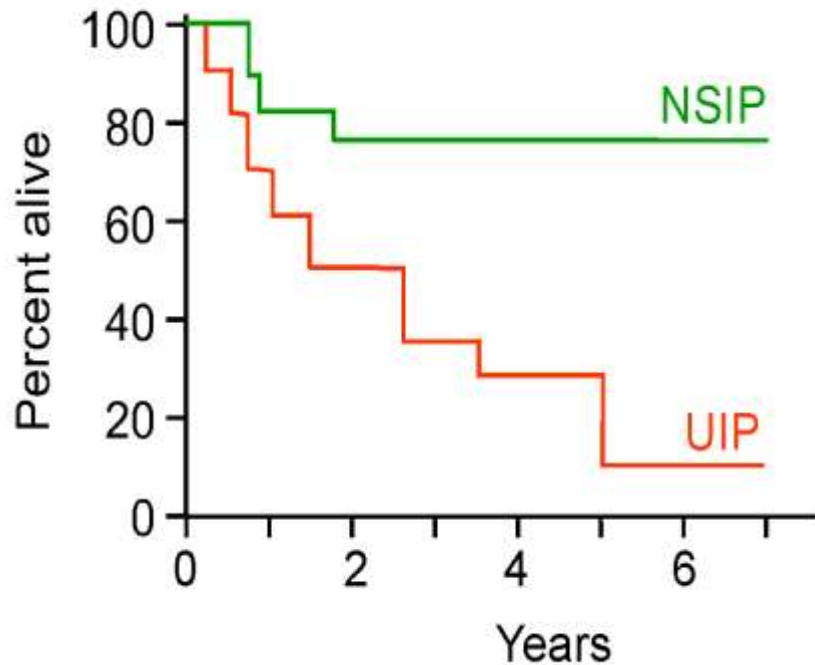
Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease

Cryptogenic organizing pneumonia

Lymphocytic interstitial pneumonia

* Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence Based Guidelines for Diagnosis and Management. A Joint ATS/ERS/JRS/ ALAT Statement. AJRCCM 2011; 183: 788. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. AJRCCM 2018; 198: e44 – e68

Prognose der IIPs



Daniil et al., AJRCCM, 1999
Bjoraker et al., AJRCCM, 1998

Diffuse Parenchymal Lung Disease

Idiopathic pulmonary fibrosis



peripheral and dependent cyst formation or honeycombing, with areas of interlobular septal thickening and architectural distortion

Ad. from Wilcox A. Curr Opin Pulm Med **9** (2003)

München, 13. 10. 2022

Huber

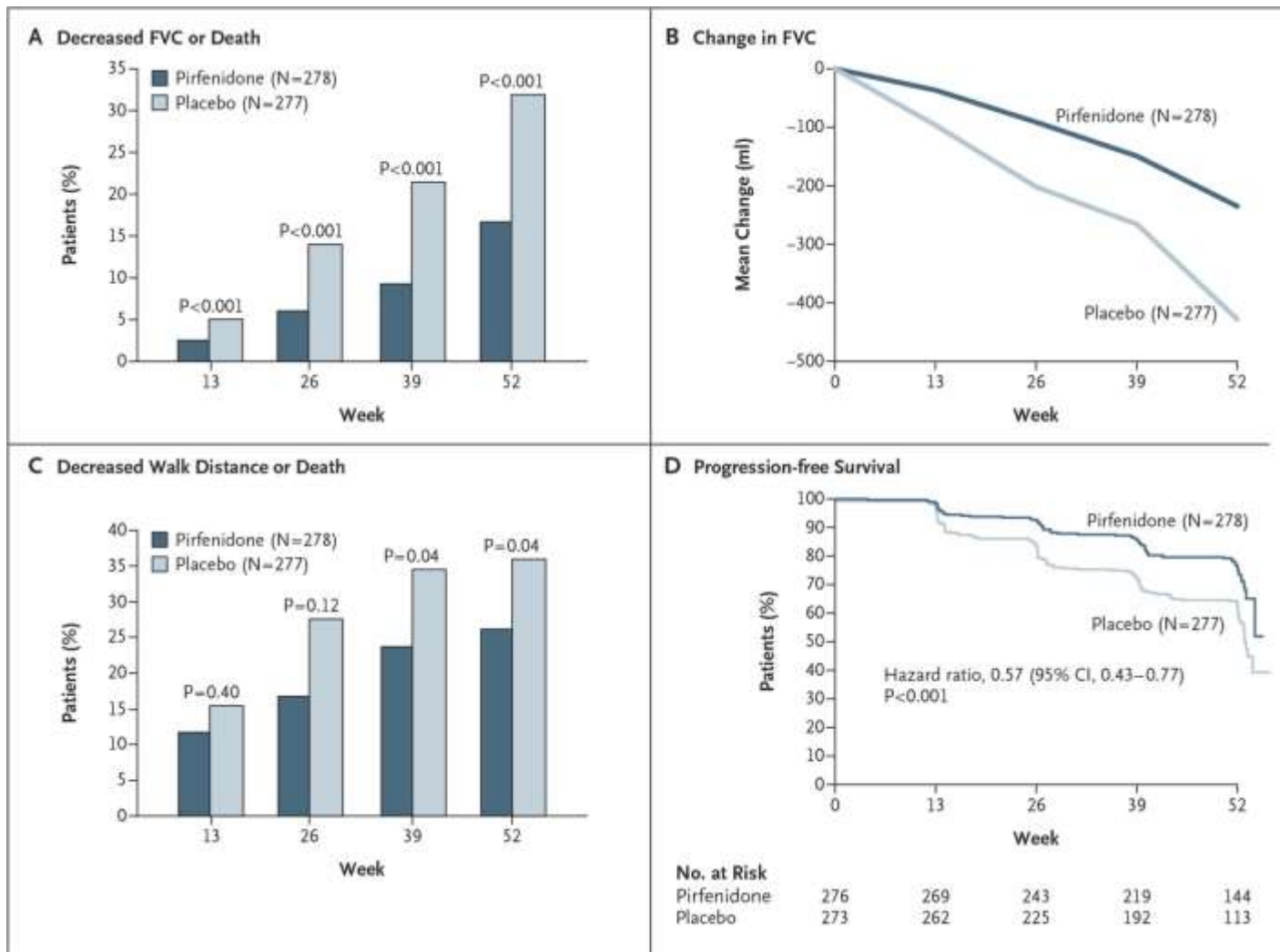
Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Conclusions:

- Pirfenidone, as compared with placebo, reduced disease progression, as reflected by lung function, exercise tolerance, and progression-free survival.
- Treatment was associated with an acceptable side-effect profile and fewer deaths. (Funded by InterMune; ASCEND ClinicalTrials.gov number, [NCT01366209](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01366209).)

IPF - Pirfenidon

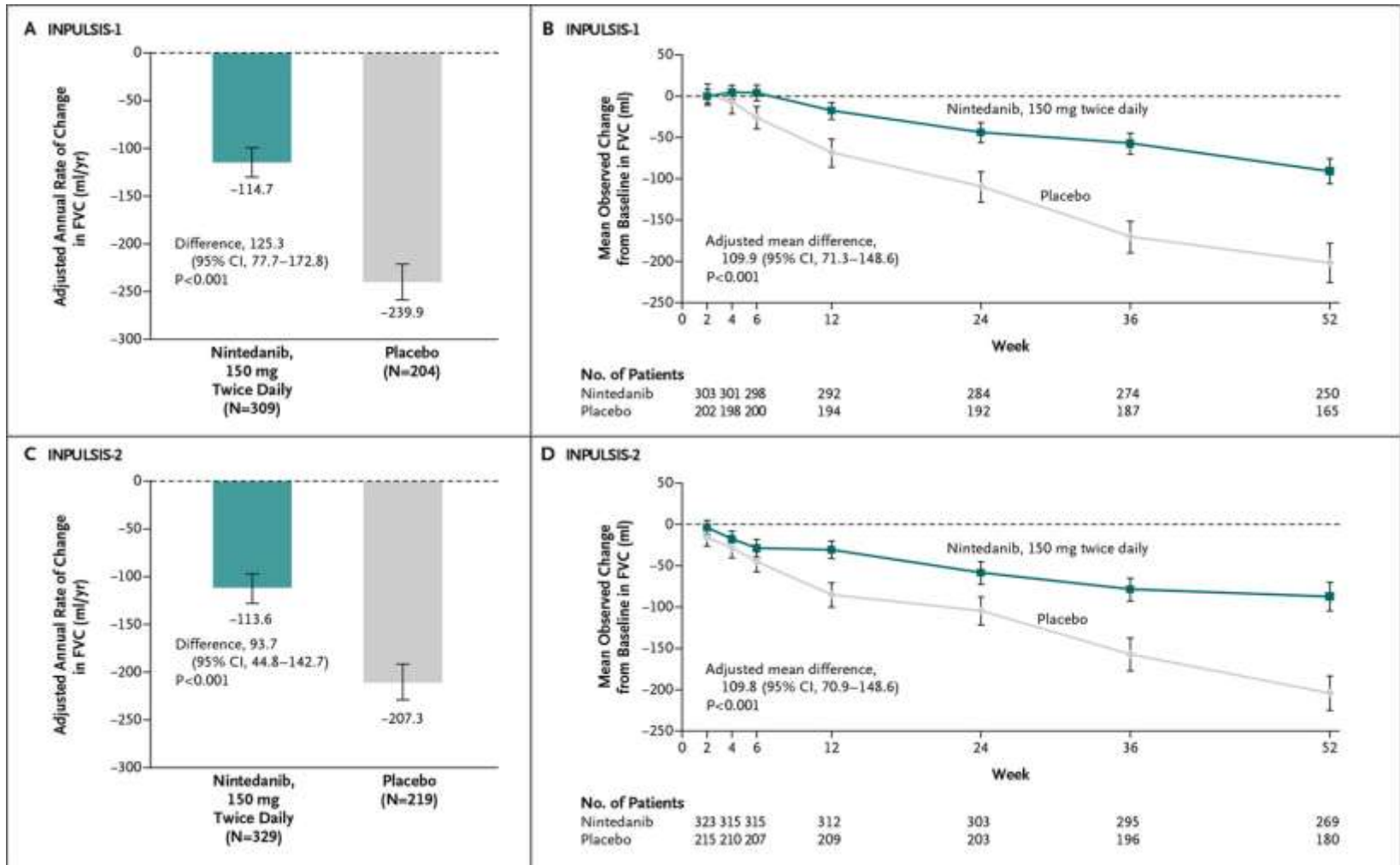
Primary and Key Secondary Efficacy Outcomes during 52-Week Study Period



King TE Jr et al. N Engl J Med 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582

IPF – Nintedanib

Annual Rate of Decline and Change from Baseline over Time in Forced Vital Capacity (FVC) in INPULSIS-1 and INPULSIS-2, According to Study Group.



Richeldi L et al. N Engl J Med 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584

LMU

LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN



Intensivkurs Innere Medizin

Thorakale Onkologie

Rudolf M. Huber

LMU

Universität München



THORACIC ONCOLOGY
MUNICH



Pneumologie

Thorakale Tumoren

- Lungenkarzinom
- Adenoid-zystisches Ca, Karzinoid
- Weitere seltene pulmonale Tumoren
- Endobronchiale und pulmonale Metastasen

- Benigne Tumoren (Hamartom, Infektion etc.)

- Pleuratumoren
- Mediastinaltumoren

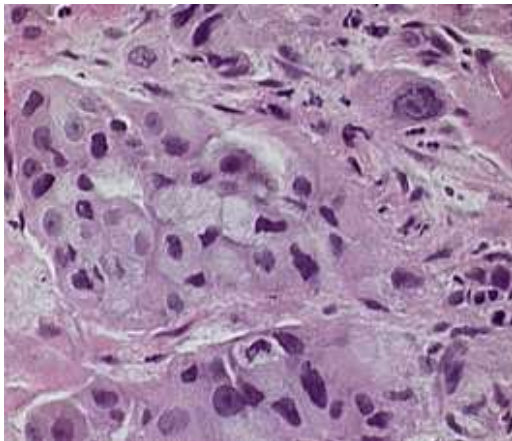
Lungenkarzinome

- Nichtkleinzellige Lungenkarzinome 80 %

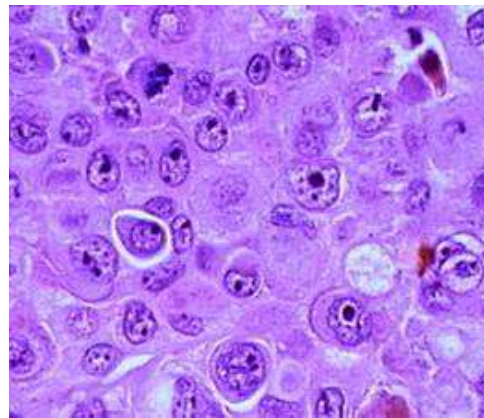
Adeno-Ca

Plattenepithel-Ca

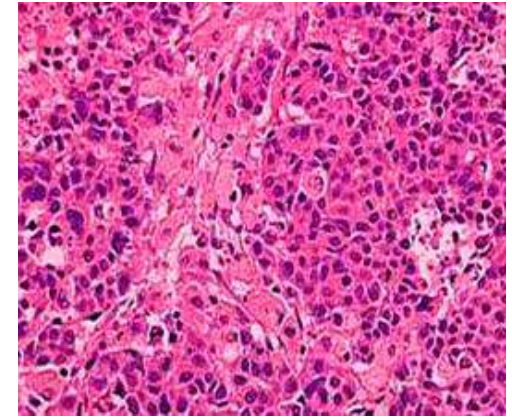
Großzelliges Ca



50–55%*



35–40%†

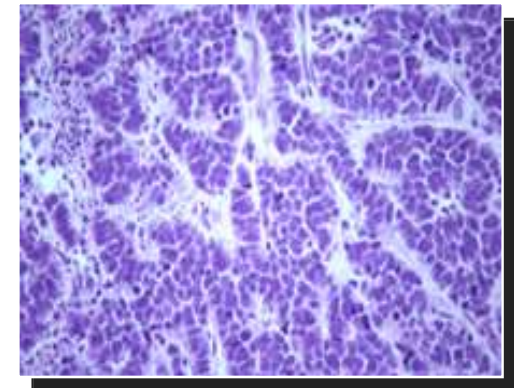


10%*

- Kleinzellige Lungenkarzinome

USA 13 – 20 %

Deutschland 20 %



Images used with permission:

*Image from www.surgical-pathology.com; †Image from <http://www.lmp.ualberta.ca/resources/pathoimages/PC-S.htm>

Lungenkarzinom

- Epidemiologie, Mortalität, Prognosefaktoren
- Risikofaktoren
- Symptome und Diagnostik
- Therapie

Lungenkrebs Deutschland

| 2016 | Frauen | Männer | Gesamt |
|--|--------|--------|----------------|
| Neuerkrankungen | 21.500 | 35.960 | 57.460 |
| Standardisierte Erkrankungsrate ¹ | 31,4 | 57,5 | |
| Sterbefälle | 16.481 | 29.324 | 45.805* |
| standardisierte Sterberate ¹ | 22,6 | 45,7 | |
| 5-Jahres-Prävalenz | 38.200 | 58.300 | |
| 10-Jahres-Prävalenz | 52.700 | 80.500 | |
| relative 5-Jahres-Überlebensrate | 21 % | 15 % | |
| relative 10-Jahres-Überlebensrate | 16 % | 11 % | |

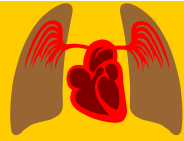
¹ je 100.000 Personen, altersstandardisiert nach altem Europastandard

***2008: 42.319**

<https://www.krebsdaten.de>. 29. 8. 2020

Lungenkarzinom - Prognose

- Allgemeinzustand
- Stadium
- Histologie
- Molekularbiologie
- Raucherstatus, Geschlecht, Komorbiditäten



TNM-KLASSIFIKATION

- TNM: Beschreibung der anatomischen Ausdehnung
- Seit 2010 TNM Version 7
- Seit 2017 TNM Version 8

T = Primärtumor (Größe, Infiltration)

N = Beteiligung der regionalen Lymphknoten

M = Fernmetastasen

Lungentumore – Einteilung

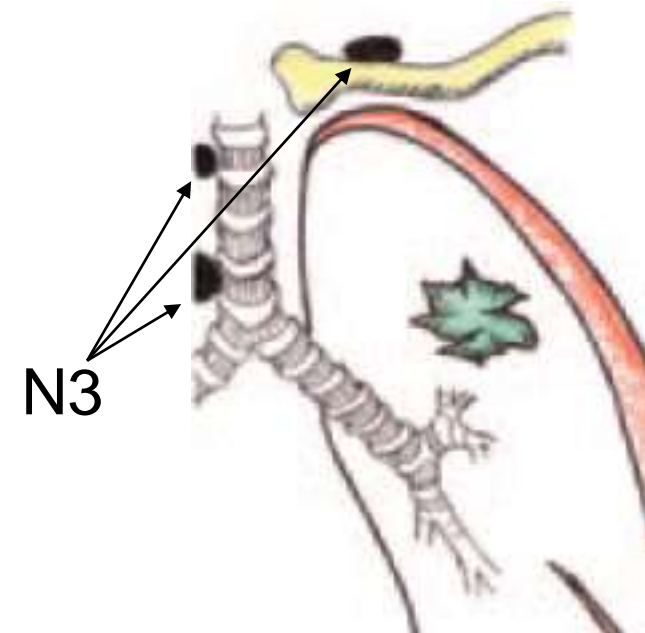
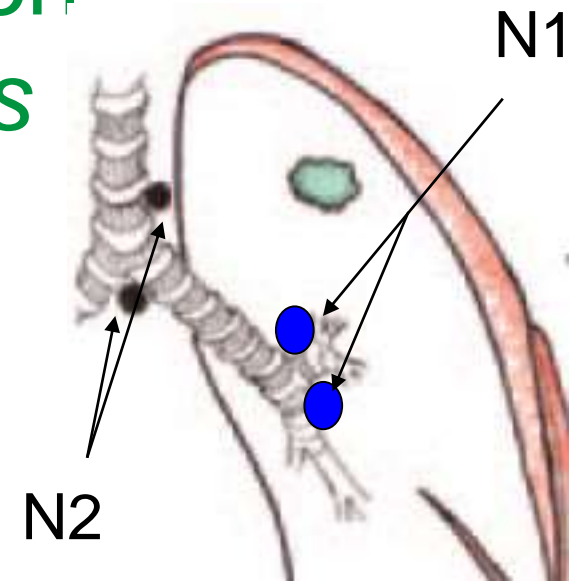
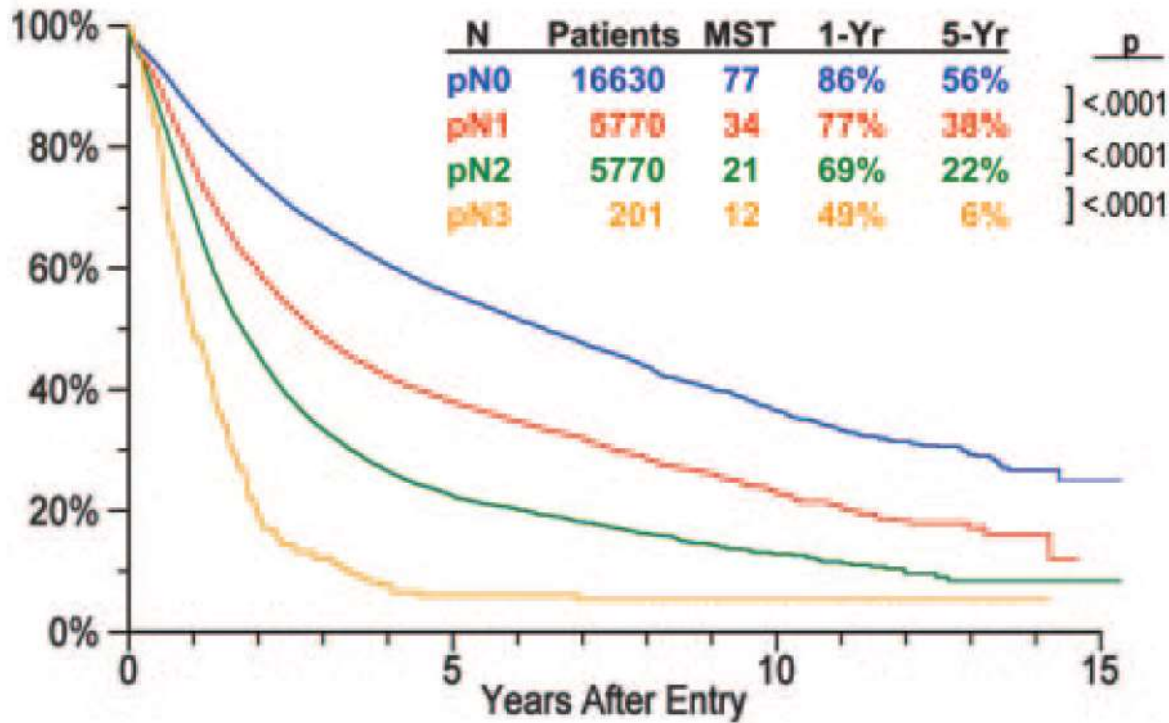
- Nichtkleinzellige Lungenkarzinome 80 %
 - Plattenepithel-Karzinom
 - Adenokarzinom
 - ...
 - Großzelliges Karzinom
 - ...
 - Kleinzellige Lungenkarzinome 20 %
 - Stadium IV 80 %
 - Stadium I - III 20 %
 - Karzinoide
- TNM 8**
- TNM 8**
- TNM 8**

TNM8 T-Einteilung: Änderungen

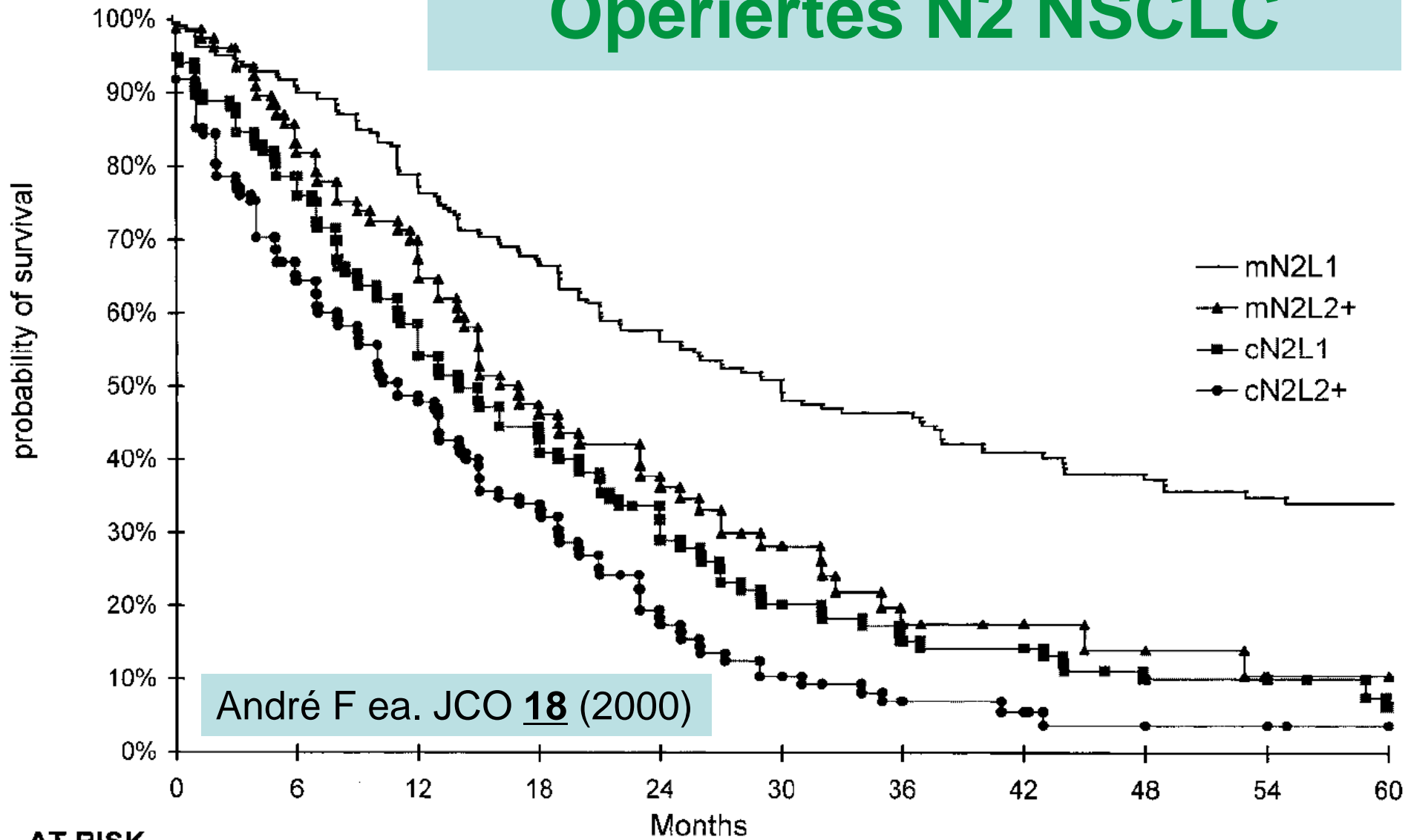
- 1cm-Schritte von T1a bis T2b
 - T1a < 1cm
 - T1b >1 bis 2cm
 - T1c > 2 bis 3cm
 - T2a > 3 bis 4cm
 - T2b > 4 bis 5cm
- T3 > 5 cm bis 7 cm
- T4 >7 cm
- Ein Tumor im Hauptbronchus ist T2 (auch < 2cm von der Hauptkarina)
- Komplette Atelektase ist T2 (war T3); Zwerchfellinvasion ist T4; mediastinale Pleura fällt weg

N = regionale Lymphknoten

Staging des Mediastinums



Operiertes N2 NSCLC

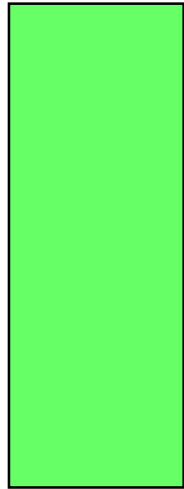


AT RISK

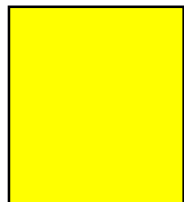
| | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|----|----|----|
| — | 244 | 181 | 113 | 78 | 48 | 34 |
| ▲ | 78 | 51 | 24 | 8 | 4 | 2 |
| ■ | 118 | 62 | 30 | 15 | 9 | 5 |
| ● | 122 | 55 | 18 | 5 | 2 | 1 |

München, 13. 10. 2022 Huber

Einteilung nach ACCP Guideline. Chest 2003



- IIIA₁ Inzidentelle Lymphknotenmetastasen (bei Aufarbeitung der LK durch den Pathologen)
- IIIA₂ Single Level N2 - Befall (intraoperativ detektiert)



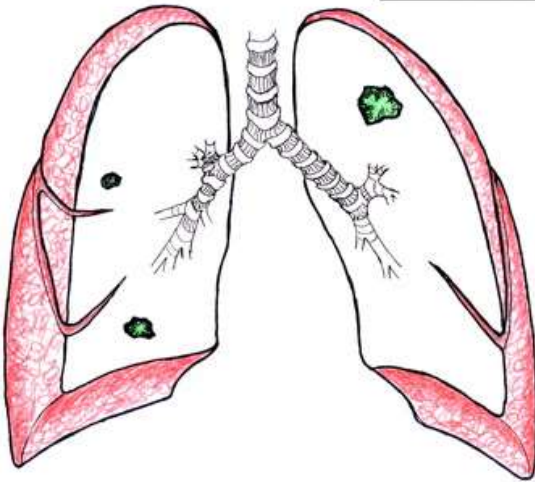
- IIIA₃ N2 – Status im präoperativen Staging nachgewiesen



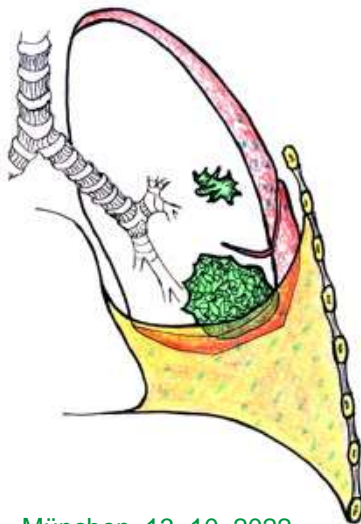
- IIIA₄ Bulky bzw. Multi-Level N2 - Befall

Stadium IV: TNM 7 seit 2010

M1a Contra Nod



M1a p1 Dissem

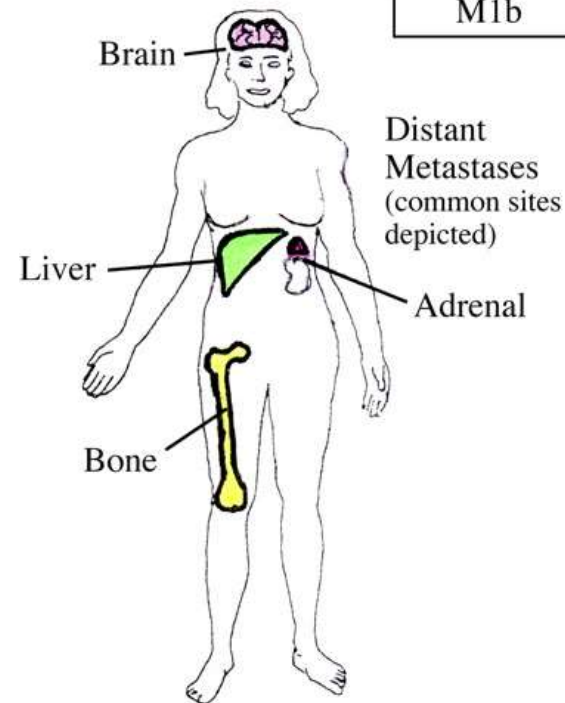


Pleural
Nodules

Malignant
Pleural
Effusion
(or pericardial
effusion)

- **Subklassifikation:** M1 in M1a und M1b
- **Umgruppierung** von pleuraler Aussaat nach M1a (bisher IIIB „wet“)

M1b



Brain

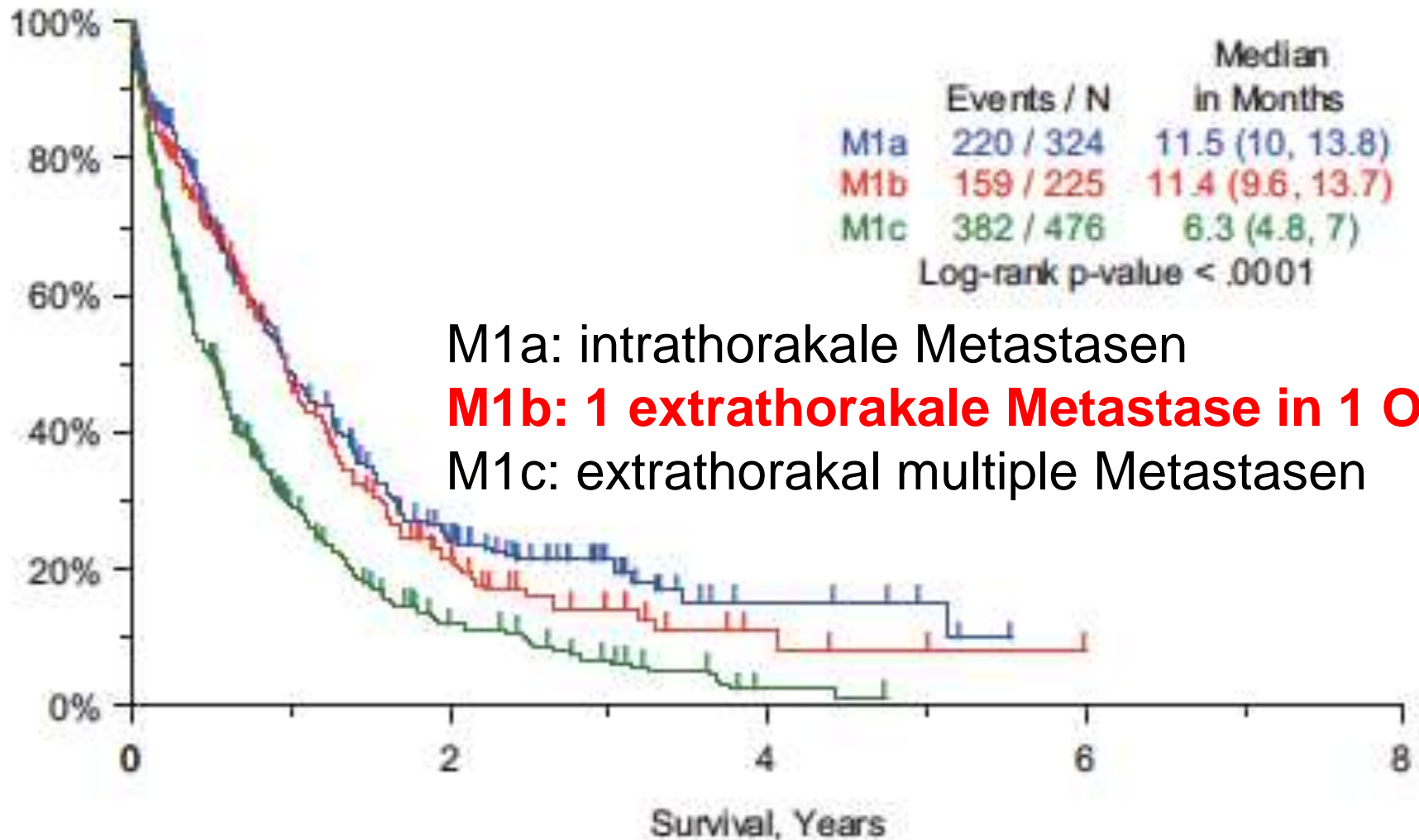
Distant
Metastases
(common sites
depicted)

Liver

Adrenal

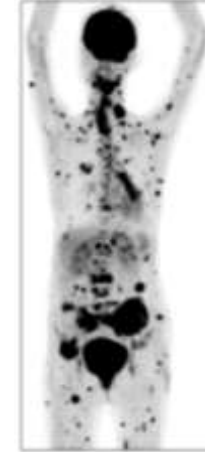
Bone

Neue M-Klassifikation und Überleben



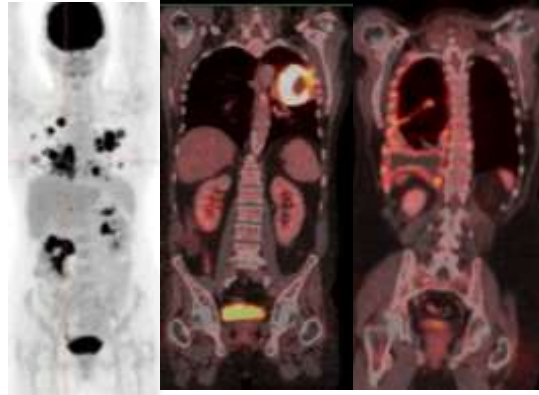
M-Einteilung

■ TNM 6: M1

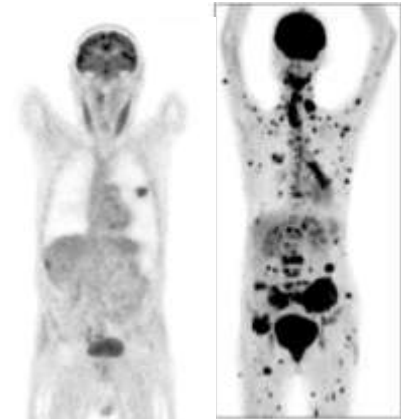


■ TNM 7:

M1a

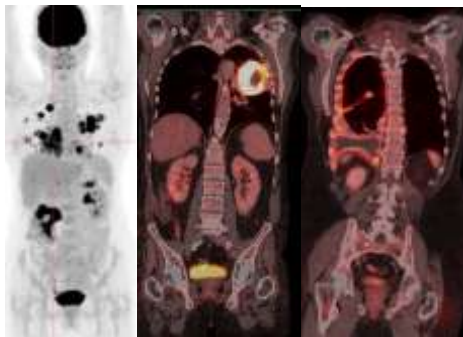


M1b



■ TNM 8:

M1a



M1b



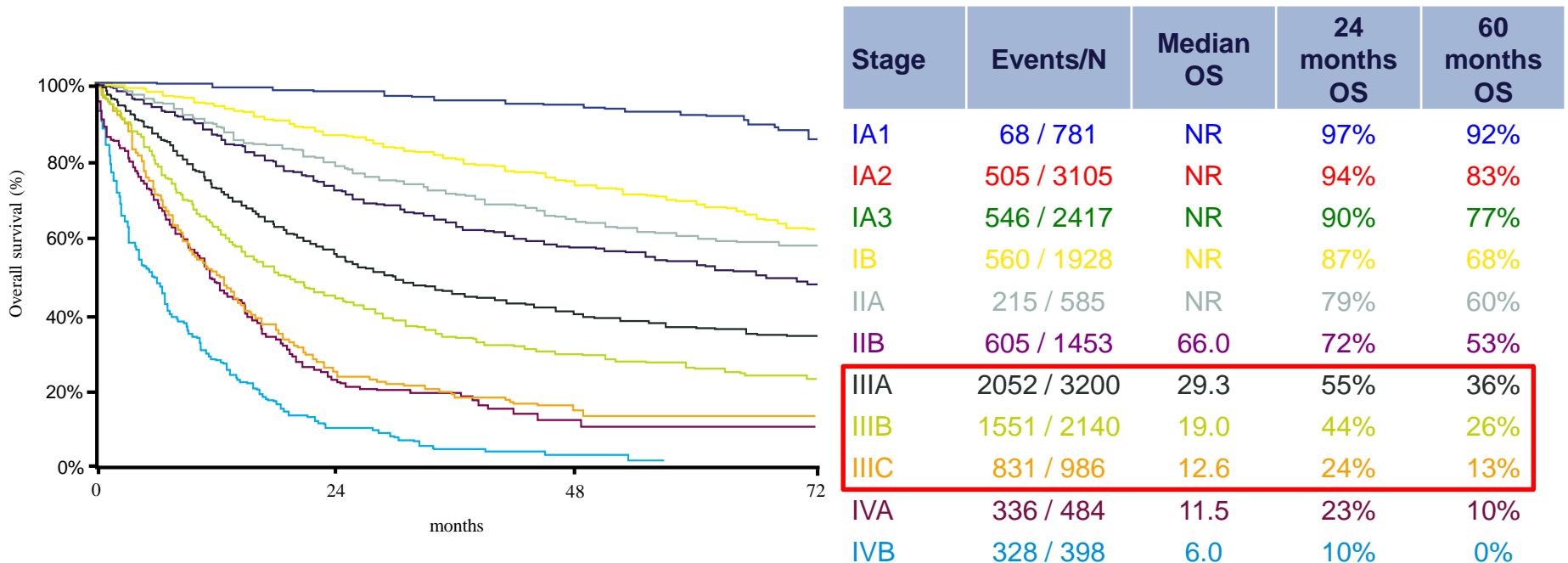
M1c



TNM8

| T/M | Label | N0 | N1 | N2 | N3 |
|-----|--------------------------|------|------|------|------|
| T1 | T1a ≤ 1 | IA1 | IIB | IIIA | IIIB |
| | T1b $> 1-2$ | IA2 | IIB | IIIA | IIIB |
| | T1c $> 2-3$ | IA3 | IIB | IIIA | IIIB |
| T2 | T2a <i>Cent, Yisc Pl</i> | IB | IIB | IIIA | IIIB |
| | T2a $> 3-4$ | IB | IIB | IIIA | IIIB |
| | T2b $> 4-5$ | IIA | IIB | IIIA | IIIB |
| T3 | T3 $> 5-7$ | IIB | IIIA | IIIB | IIIC |
| | T3 <i>Inv</i> | IIB | IIIA | IIIB | IIIC |
| | T3 <i>Satell</i> | IIB | IIIA | IIIB | IIIC |
| T4 | T4 > 7 | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC |
| | T4 <i>Inv</i> | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC |
| | T4 <i>Ipsi Nod</i> | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC |
| M1 | M1a <i>Contr Nod</i> | IVA | IVA | IVA | IVA |
| | M1a <i>Pl Dissem</i> | IVA | IVA | IVA | IVA |
| | M1b <i>Single</i> | IVA | IVA | IVA | IVA |
| | M1c <i>Multi</i> | IVB | IVB | IVB | IVB |

NSCLC Prognosis – Survival According To Stages (TNM 8)



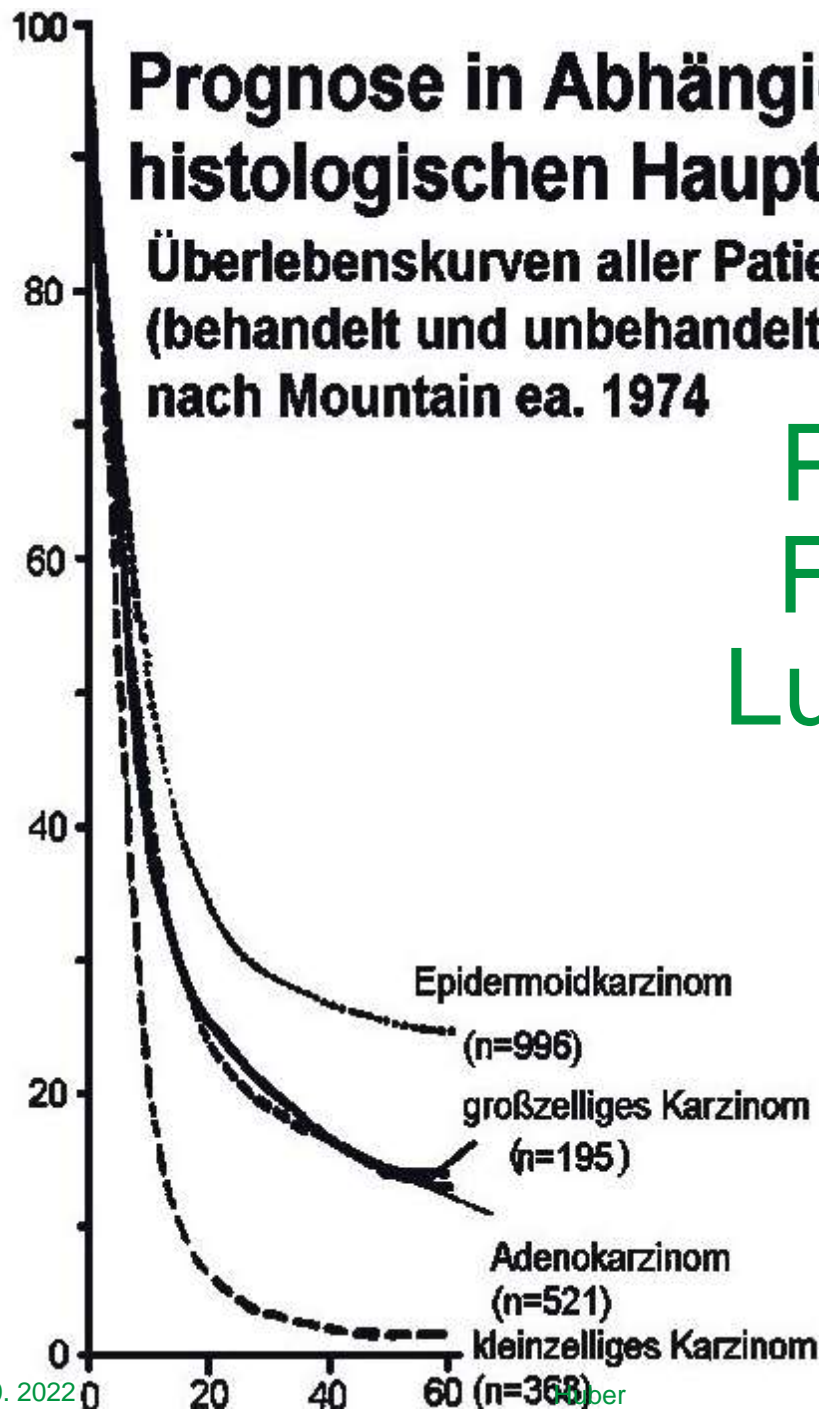
60 months OS *Pathological* stage IIIA 41 %, IIB 24 %, IIC 12 %

Chansky K et al. J Thorac Oncol. 2017; 12(7):1109-1121

Prognose in Abhängigkeit vom histologischen Haupttyp

Überlebenskurven aller Patienten
(behandelt und unbehandelt, alle Stadien)
nach Mountain ea. 1974

Prognostische Faktoren beim Lungenkarzinom



Prognostische Faktoren beim Lungenkarzinom

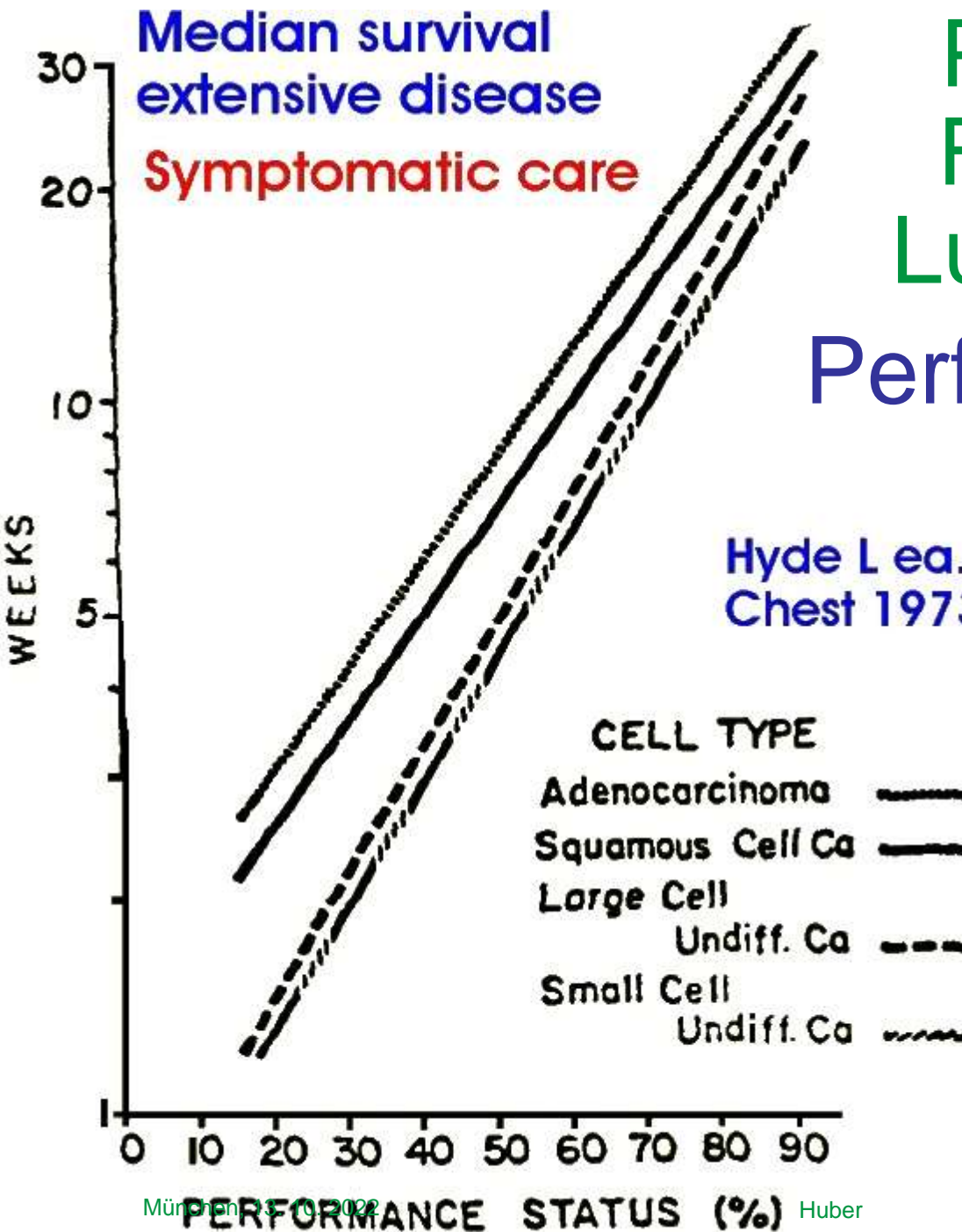
Performance Status

Auch von Relevanz:

- Gewichtsabnahme
- z. T. LDH ...
- Biologie

Median survival
extensive disease
Symptomatic care

Hyde L ea.
Chest 1973



Lungenkarzinom

- Epidemiologie, Mortalität, Prognosefaktoren
- **Risikofaktoren**
- Symptome und Diagnostik
- Therapie

Lungenkarzinom – Risikofaktoren

- **Rauchen**
 - Radon
 - Asbest (Nr. 4104 BeKV), ionisierende Strahlung (Nr. 2402 BeKV), ...
 - (Genetik)
 - Umweltbelastung
-
- 10 – 15 % der Patienten sind Nichtraucher

Lungenkarzinom

- Epidemiologie, Mortalität, Prognosefaktoren
- Risikofaktoren
- **Symptome und Diagnostik**
- Therapie

Zeichen und Symptome

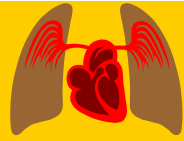
- Husten (40 – 75 %)
- Atemnot (30 – 40 %)
- Hämoptysen (15 – 35 %)
- Rezidivierende Pneumonie (15 – 25 %)
- Dumpfer Thoraxschmerz (20 – 40 %)
- Gewichtsverlust (40 – 50 %)
- ***...Keine Symptome, Paraneoplasie, Krampfanfall***

♀ 72 – Zufallsbefund bei Koronarkalk-CT - Rö

ECOG 0, Ex-Raucher 9 Pack years, Adeno-Ca.

♀ 72 – Zufallsbefund bei Koronarkalk-CT – PET-CT

♀ 72 – Zufallsbefund bei Koronarkalk-CT - CT



Diagnostische Tests

Bestätigung der Diagnose und Bestimmung der Ausdehnung (Staging):

- Körperliche Untersuchung
- Röntgen Thorax
- Computertomographie
- **Bronchoskopie, EBUS**
- **PET-CT**
- Mediastinoskopie / Thorakoskopie
- VATS, Chamberlain, Thorakotomie

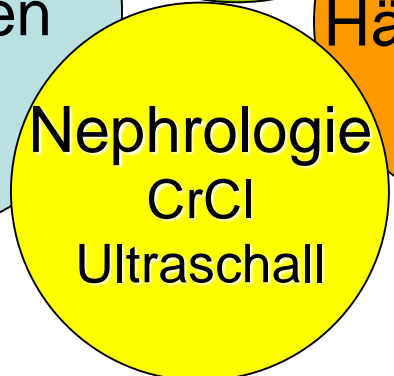
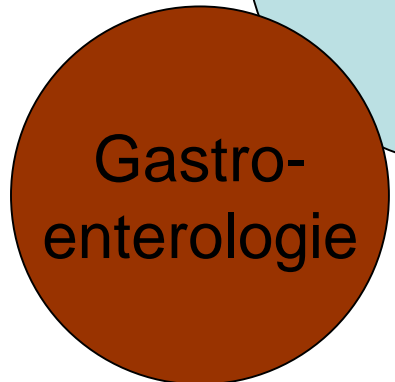
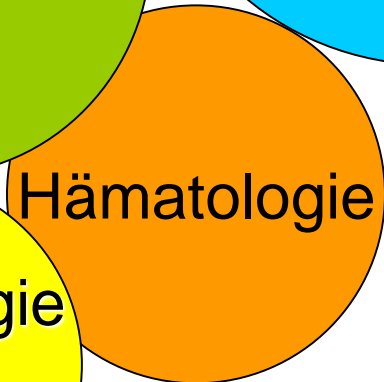
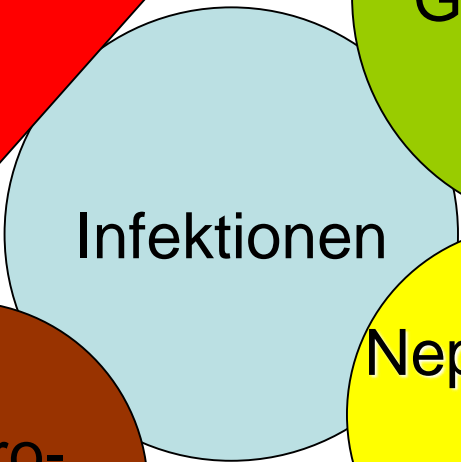
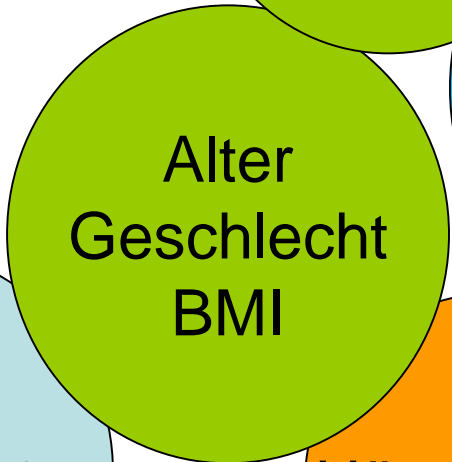
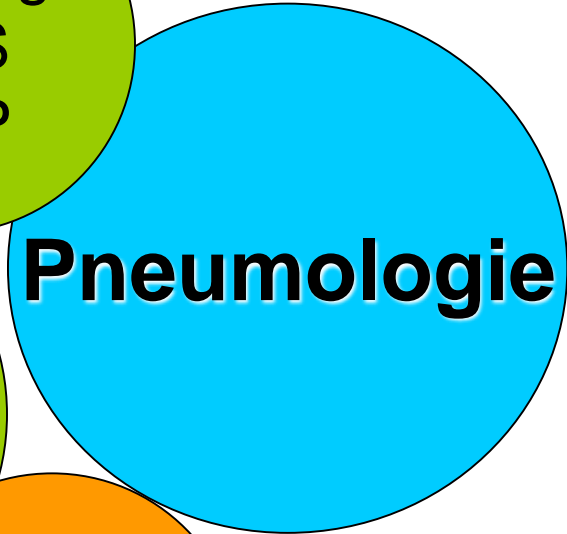
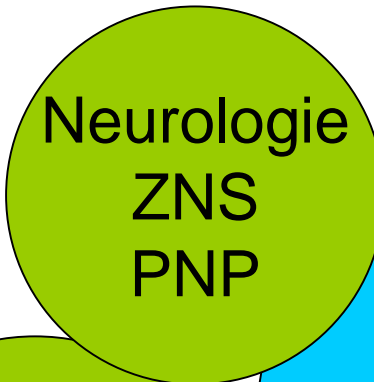
Histologie

Stadieneinteilung

Therapiemöglichkeiten

Therapierbar?

Organ Systeme



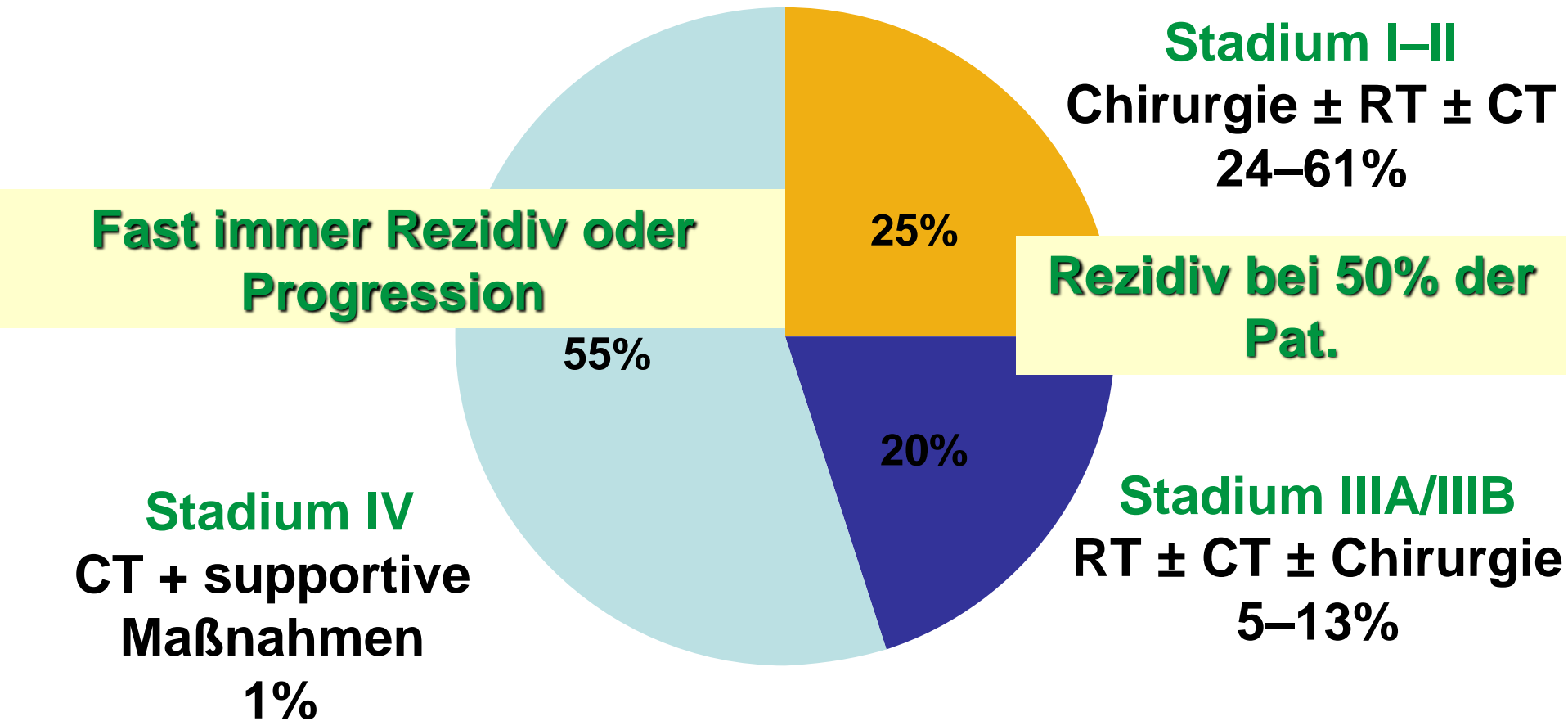
Rauchen und Alter

verursachen Schäden in vielen Organen

Lungenkarzinom

- Epidemiologie, Mortalität, Prognosefaktoren
- Risikofaktoren
- Symptome und Diagnostik
- **Therapie**

NSCLC: Stadium bei Diagnosestellung, Behandlung und 5-Jahres-Überlebensraten



RT = Radiotherapie
CT = Chemotherapie

München, 13. 10. 2022

Huber

Mountain C. Chest 1997;111:1710–17

Therapie des NSCLC:

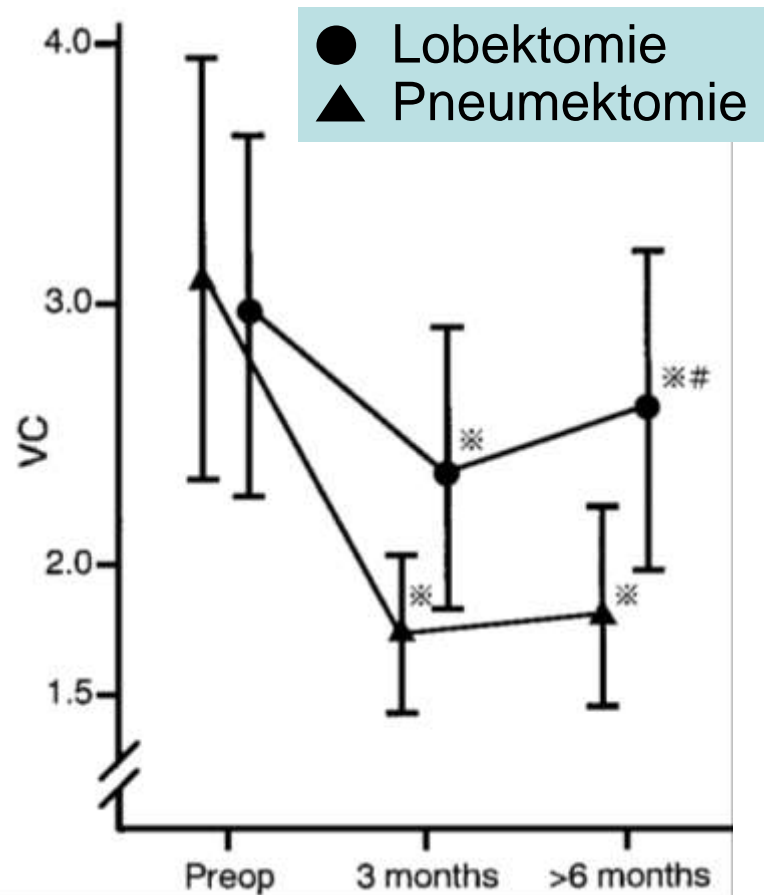
- **Stadium I:** primäre Operation (SBRT)
- **Stadium II:** primäre Operation, postoperative (adjuvante) Chemotherapie
- **Stadium IIIA:** vermutlich Kombination mit post- (prä-)operativer Chemotherapie
- **Stadium IIIB oder inoperables IIIA:** Radiochemotherapie (+ adjuvant Durvalumab bei PD-L1+)
- **Stadium IV:** palliative systemische Therapie Chemotherapie, TKIs, Immuntherapie (+ Chemotherapie)
- **Lokale Interventionen**

Interventionelle Maßnahmen

| Situs | NdYAG-Laser | Dilatation | Prothetik | Brachytherapie |
|--|-------------|------------|-----------|----------------|
| <i>Exophytisch</i> | | | | |
| zentral | *** | 0 | 0 | ** |
| peripher | * | 0 | 0 | * |
| <i>Kompression / murales Wachstum</i> | | | | |
| zentral | 0 | ** | ** | *** |
| peripher | 0 | * | * | ** |
| <i>bronchiale Instabilität</i> | 0 | 0 | *** | 0 |
| <i>narbige Stenose</i> | * | *** | ** | 0 |

Die Lungenresektion

Lungenfunktion nach Lungenresektion



■ Lobektomie:

- permanenter Verlust ca. 10 % der Lungenfunktion (FEV_1 , VC)
- Belastbarkeit nur gering eingeschränkt
- Mortalität 1.4 % - 2.7 %

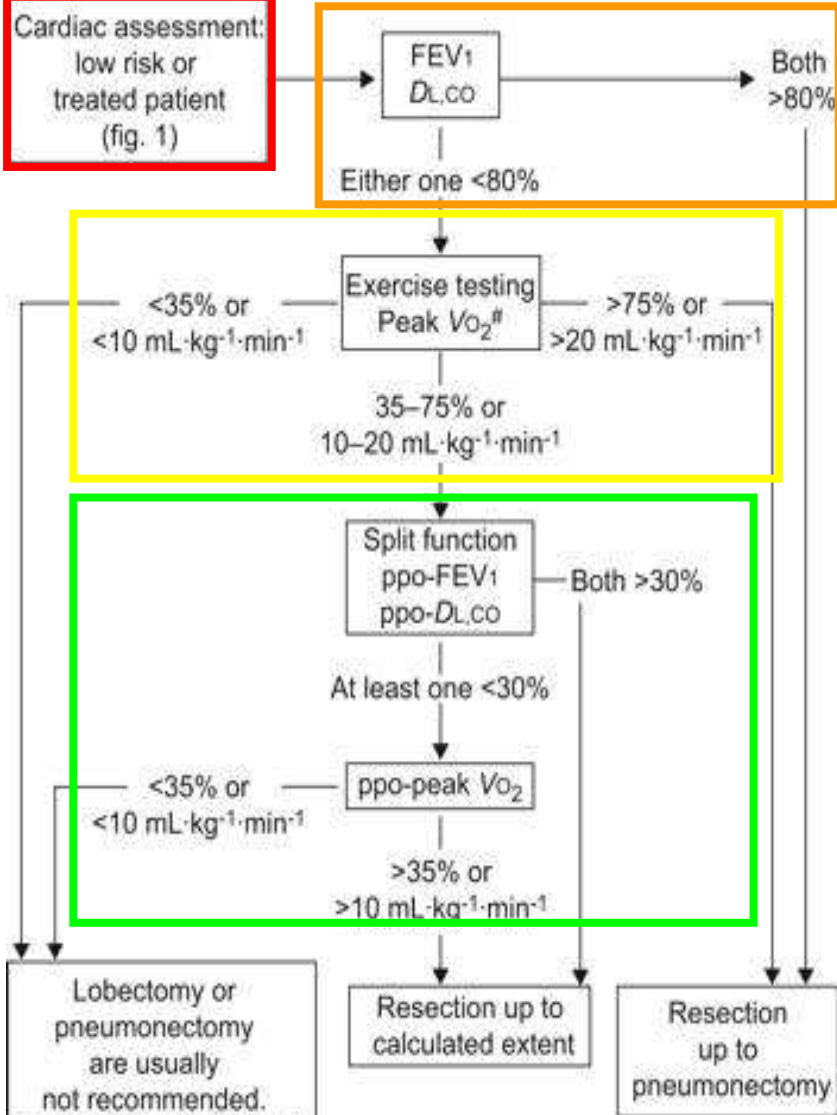
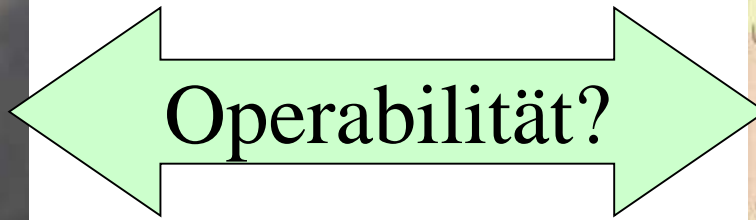
■ Pneumektomie:

- permanenter Verlust ca. 33 % der Lungenfunktion (FEV_1 , VC)
- Belastbarkeit: 20 % Verlust
- Mortalität 5.7 % - 7.9 %

Roxburg ea. (1991): Ann Thorac Surg 51: 800 – 803

Damhuis ea. (1996): Eur Respir J 9: 7 – 10

Licker ea. (1999): Eur J Cardio-Thorac Surg 15: 314 - 319



Kardiale Abklärung

Lungenfunktion

Spiroergometrie

Berechnung der postoperativen Funktion

ERS/ESTS. Eur Respir J 2009

Lungenkarzinom - Chirurgie

- Anatomische Resektion!
- systematische Lymphadenektomie
- Thorakotomie
 - Anterolateral
- Minimal-invasive Chirurgie (VATS)

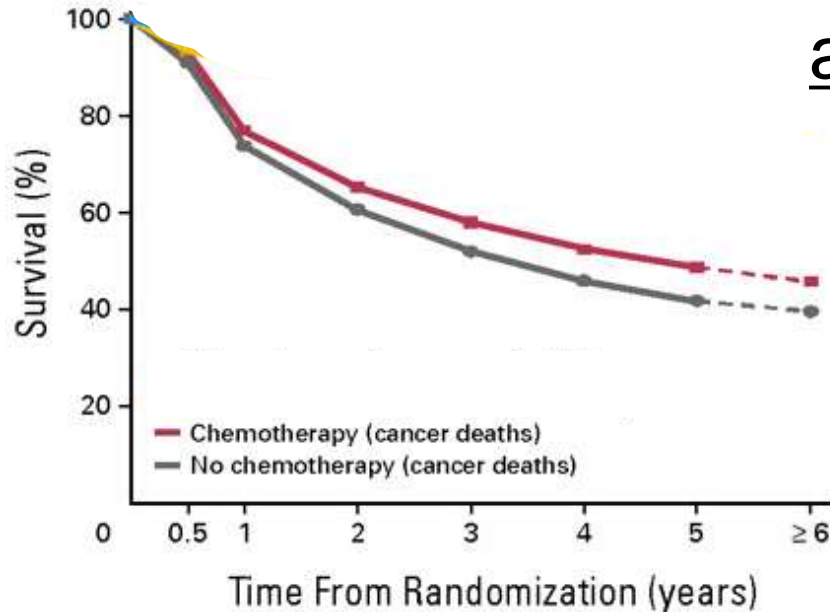
Verlauf nach chirurgischer Resektion beim operablen NSCLC

| postop. Stadium | | 5-Jahres-Überleben (%) | Rezidiv (%) | |
|-----------------|----------|------------------------|-------------|------------|
| | | | Lokal | Systemisch |
| IA | T1N0M0 | 67 | 10 | 15 |
| IB | T2N0M0 | 57 | 10 | 30 |
| IIA | T1N1M0 | 55 | | |
| IIB | T2N1M0 | 39 | 12 | 40 |
| | T3N0M0 | 38 | | |
| IIIA | T3N1M0 | 25 | 15 | 60 |
| | T1-3N2M0 | 23 | | |

Pisters und Le Chevalier. *J Clin Oncol.* 2005;23:3270-3278

Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group

N = 4584

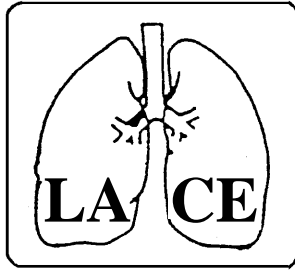


Effect of adjuvant chemotherapy:

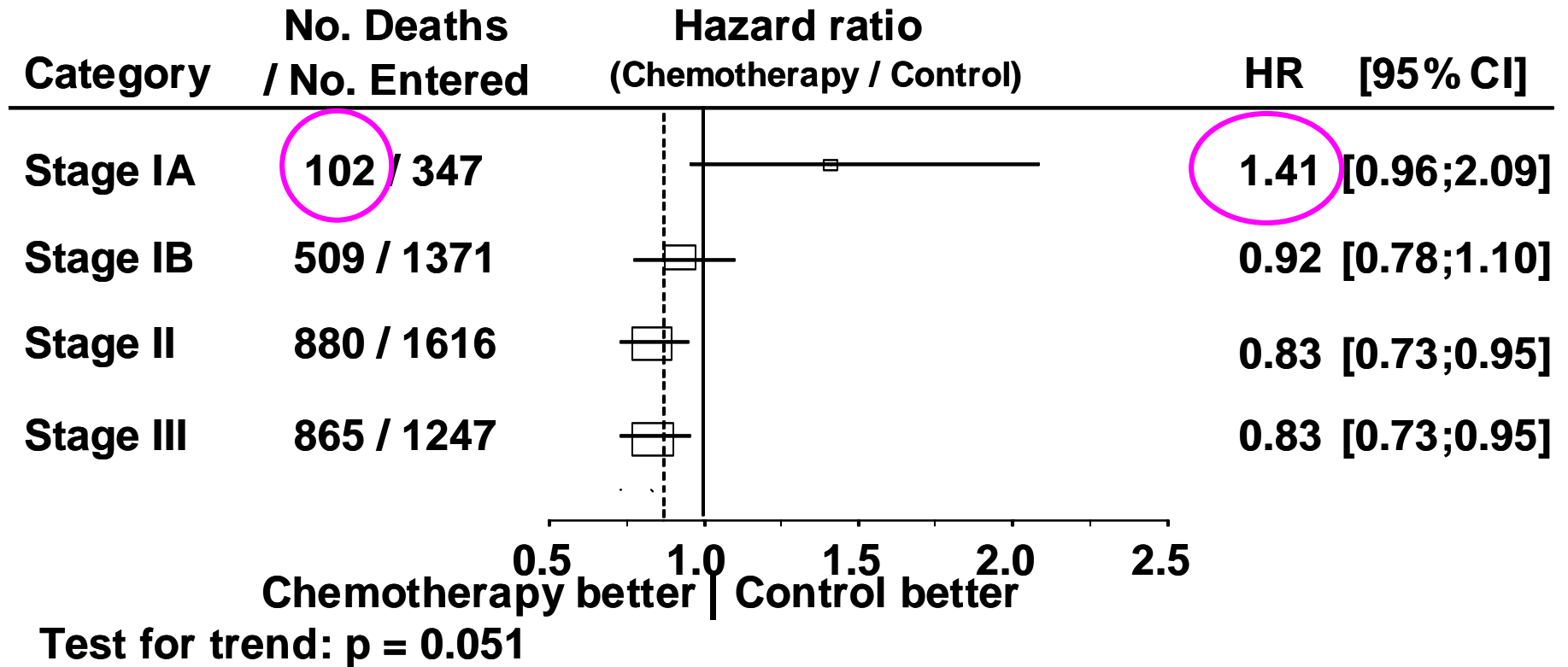
- decrease of 6.9% for lung cancer death
- increase of 1.4% for non-lung cancer death (toxicity?)

S3 Leitlinie: Empfehlung zur adjuvanten Chemo

- Pat. mit ECOG 0/1 im Stadium II, IIIa₁, IIIa₂ sollten adjuvante Chemotherapie bekommen (A)
- Stadium IB: Vorteil weniger klar, individuelle Entscheidung (D)
- Beginn nach Wundheilung, innerhalb von 60 Tagen nach Resektion (D)
- 4 Zyklen Cisplatin-Kombination (meistens mit Vinorelbine)



CT effect & stage



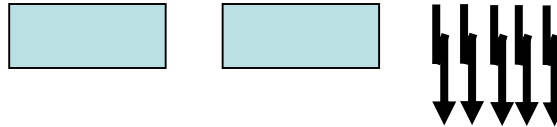
CT may be detrimental for stage IA

Vinorelbin in Kombination mit 320 - 400 mg/m² Cisplatin vermutlich am günstigsten (HR 0.80)

Inoperables Lungenkarzinom

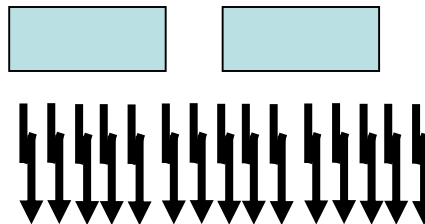
Radiochemotherapie

Induktions-RCT



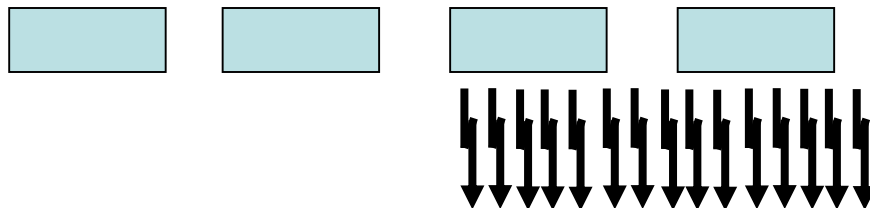
simultane RCT

(NSCLC + adjuvant
Durvalumab bei PD-L1+)

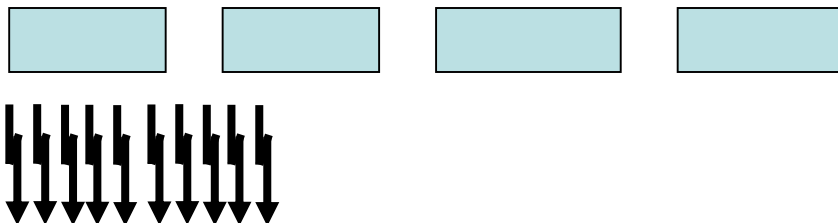


RT
hyperfraktioniert?

Induktion → sim. RCT

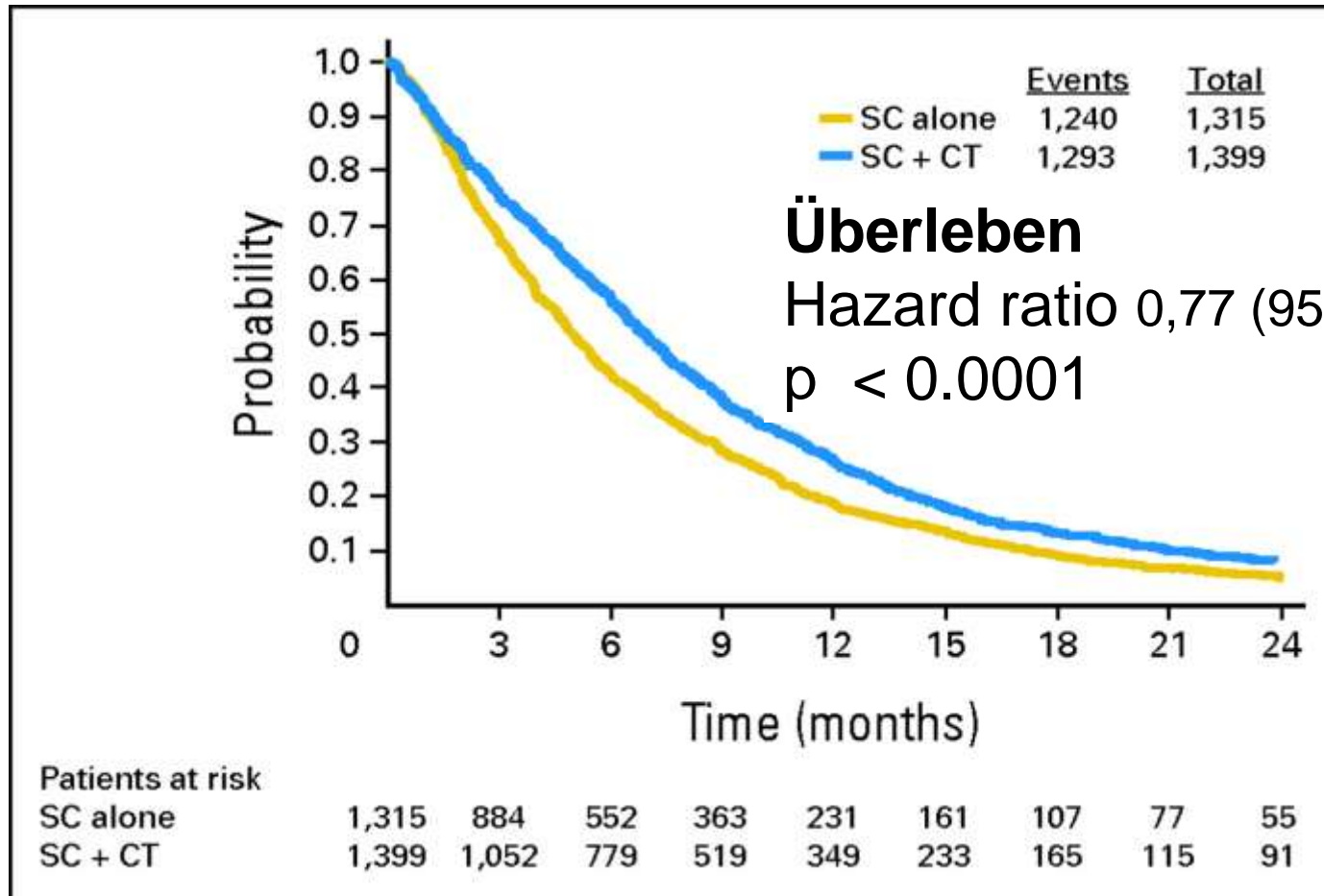


Sim. RCT → Konsolidierung



Chemotherapy in Addition to Supportive Care in Advanced NSCLC

Simple (nonstratified) Kaplan-Meier curve for survival by treatment



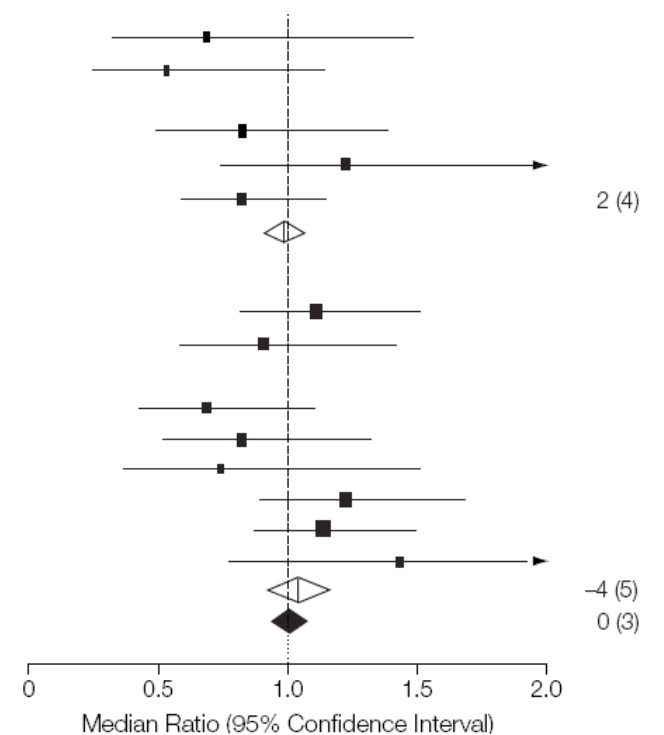
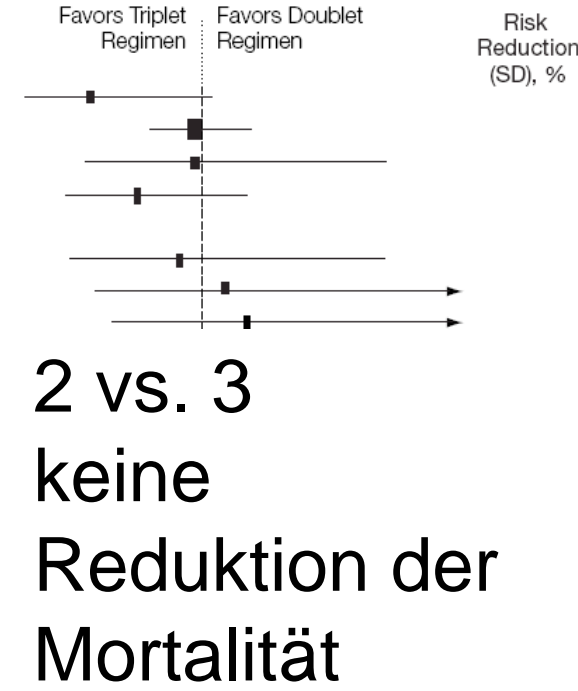
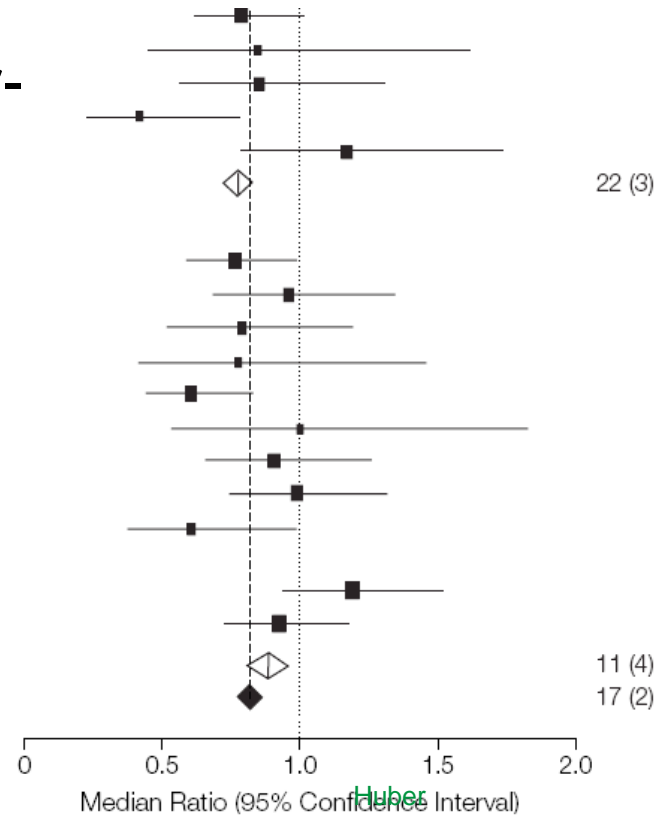
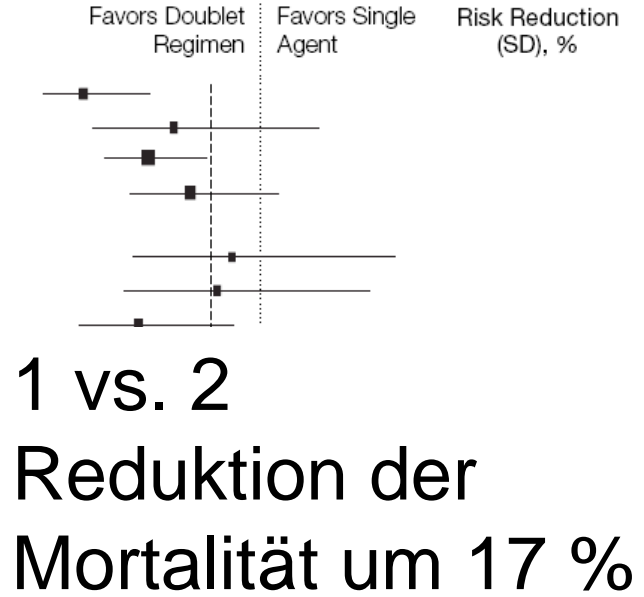
NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group, J Clin Oncol; 26:4617-4625 2008

NSCLC Stadium IV 1 vs. 2, 2 vs. 3 Substanzen

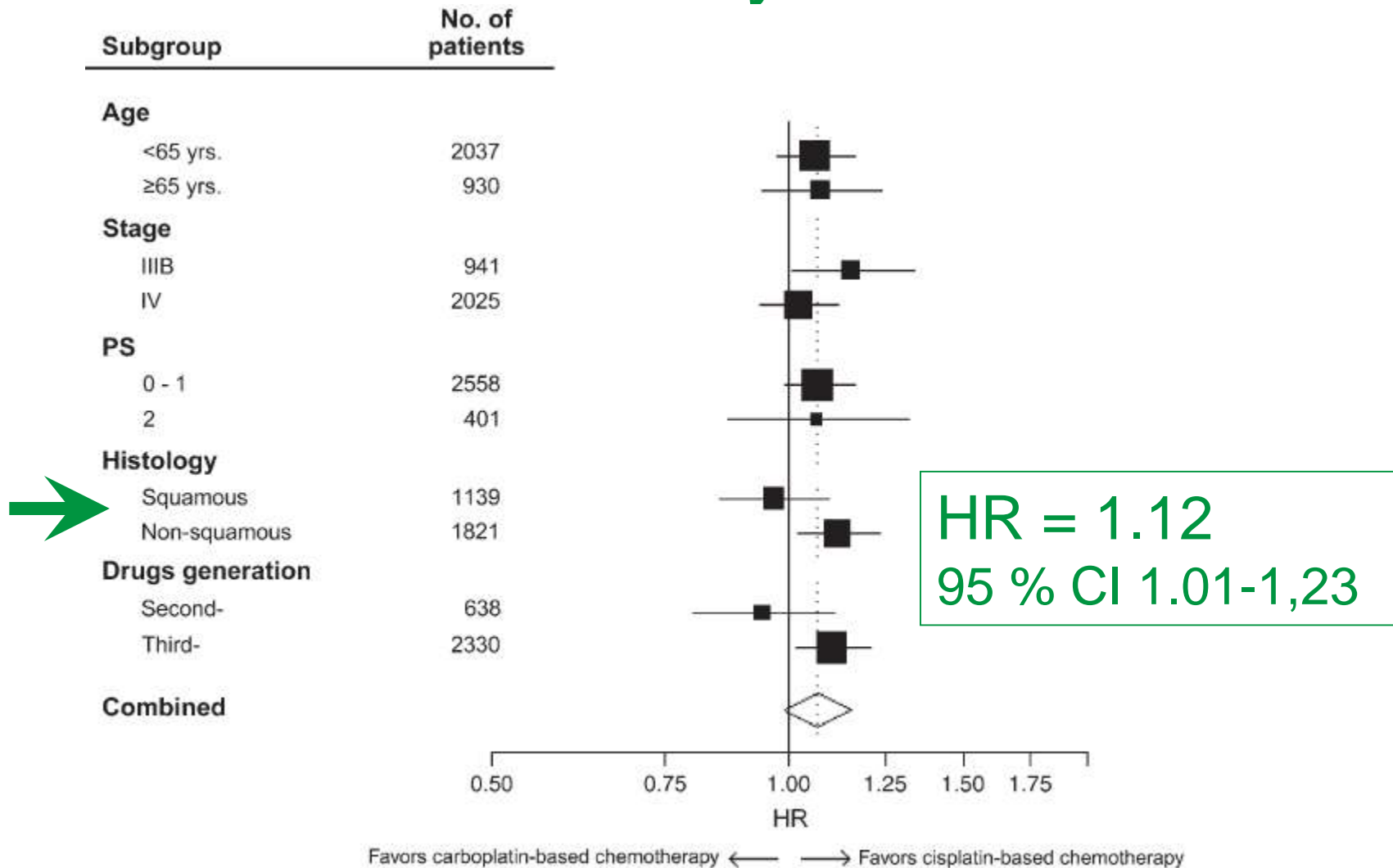
In der Regel Zweier-Kombination: Platin + „neue“ Substanz (Taxane, Gemcitabin, Vinorelbin)

Delbaldo C ea. *JAMA*. 2004;292:470-484

München, 13. 10. 2022



Cisplatin vs. Carboplatin Meta-Analysis: Mortality

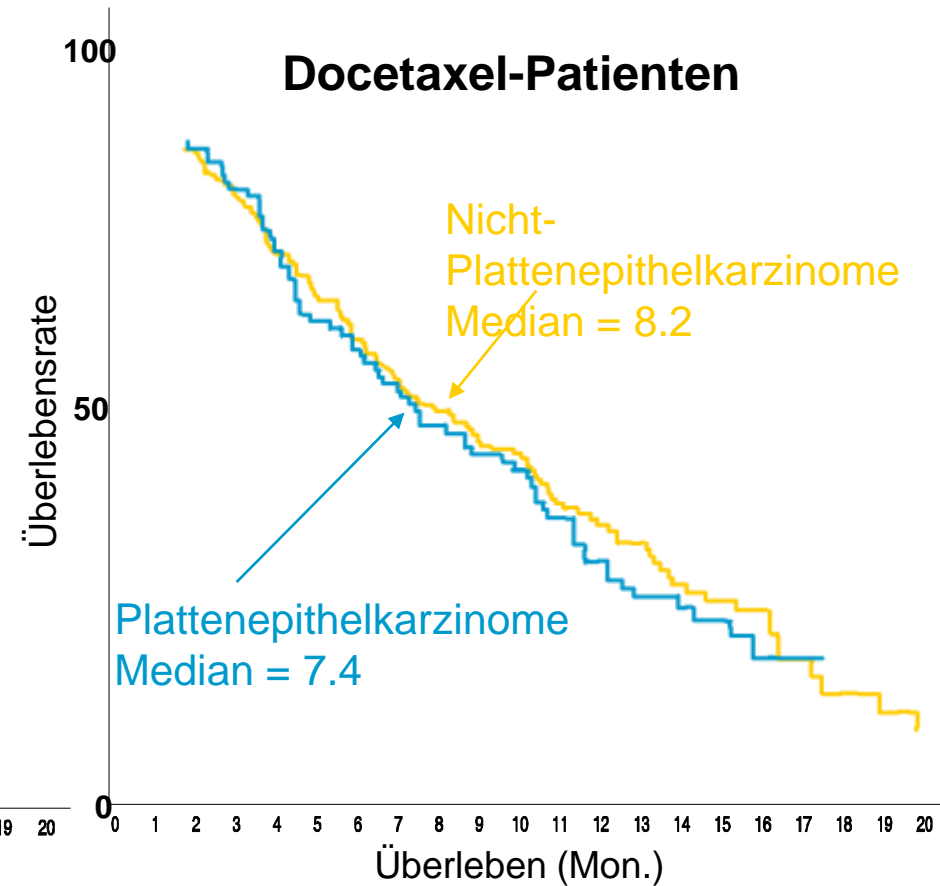
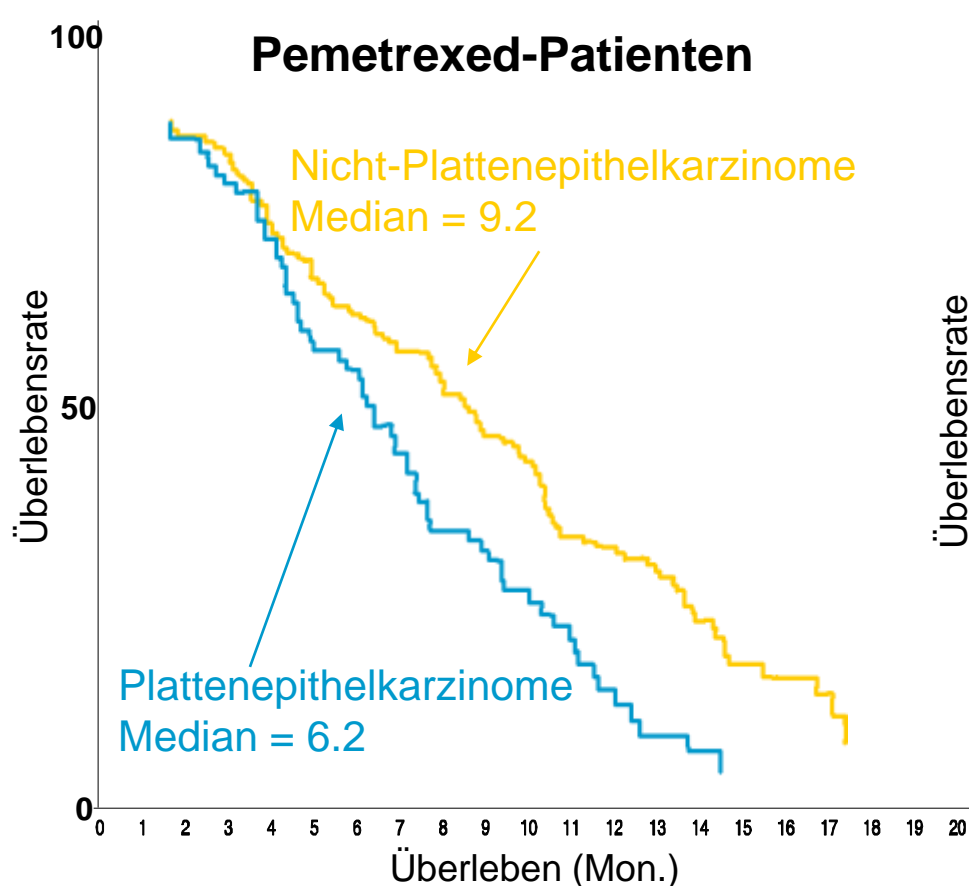


Ardizzoni A ea. J Natl Cancer Inst 2007;99: 847 – 57

Therapie mit Pemetrexed: nur bei „nicht-Plattenepithelkarzinome“ zugelassen

Pemetrexed bei Adeno-, Plattenepithel- und großzelligen Karzinomen (2nd-Line)

Überleben



WCLC 2007 – Peterson P et al., Abstract # P2-328

Biologische Zielstrukturen bei der Krebstherapie

Tumorzelle

1. Wachstumsfaktoren und Rezeptoren für Wachstumsfaktoren

HER-Familie, VEGF/R, c-kit/SCFR, IGF, EML4-ALK

2. Signalübertragungswege

Ras, raf, MAPK, MEK, ERK, Proteinkinase C, PI3K

3. Tumorassoziierte Antigene/Marker

Ganglioside, CEA, MUC1, MAGE, CD20, CD22, Immun-

Checkpoint-Inhibitoren

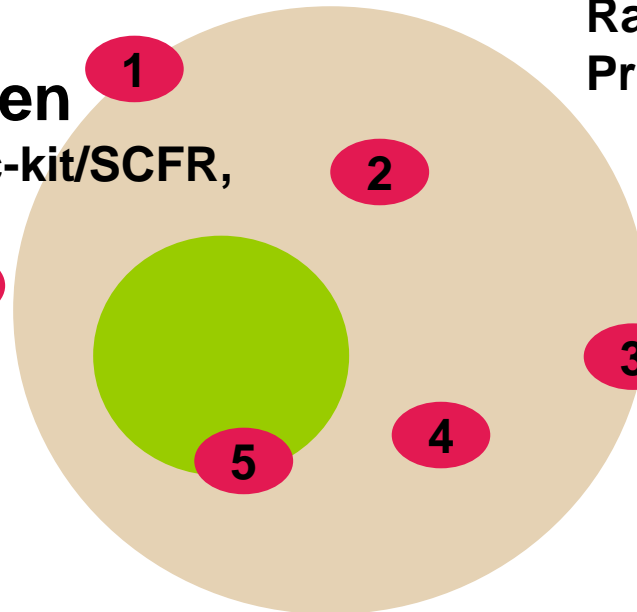
4. Proteasom

5. Mechanismen für das Zellüberleben

Cyclin-abhängige Kinasen, mTOR, cGMP, COX-2, p53, Bcl-2

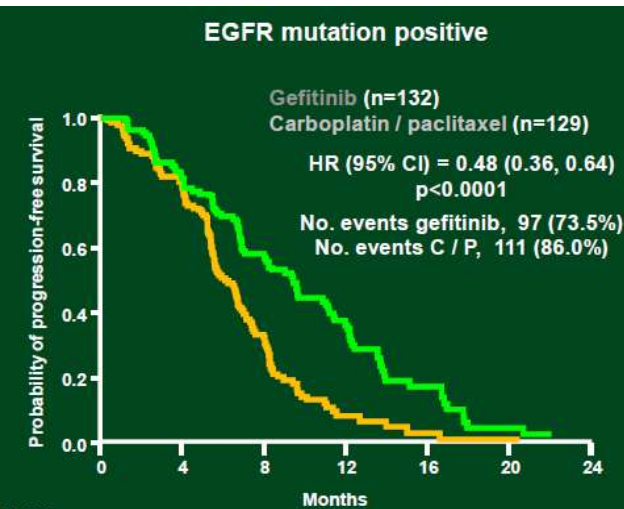
6. Extrazelluläre Matrix / angiogene Pathways

MMPs, VEGF, Integrine



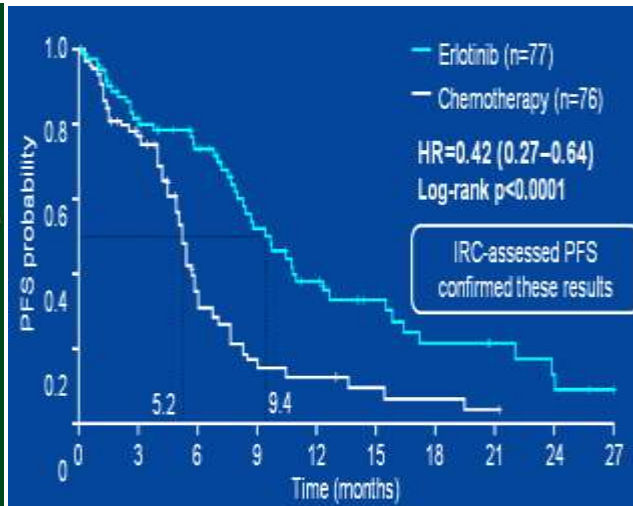
EGFR-Inhibition for EGFR-mutant NSCLC in First-Line Therapy

IPASS Trial
(Gefitinib)



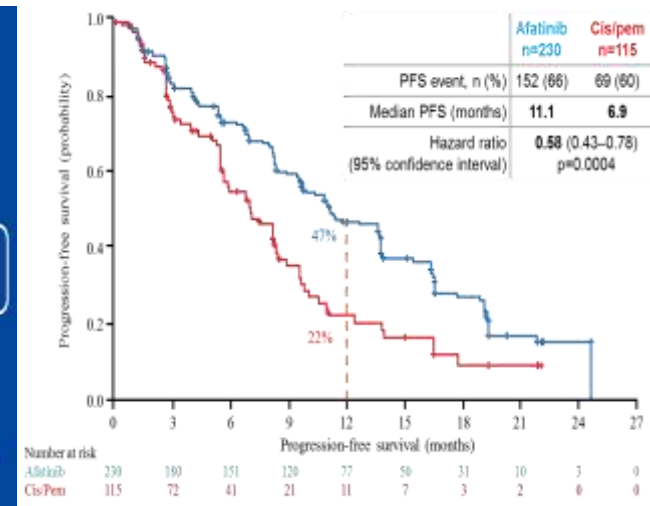
Mok et al.
NEJM 2009

EURTAC Trial
(Erlotinib)



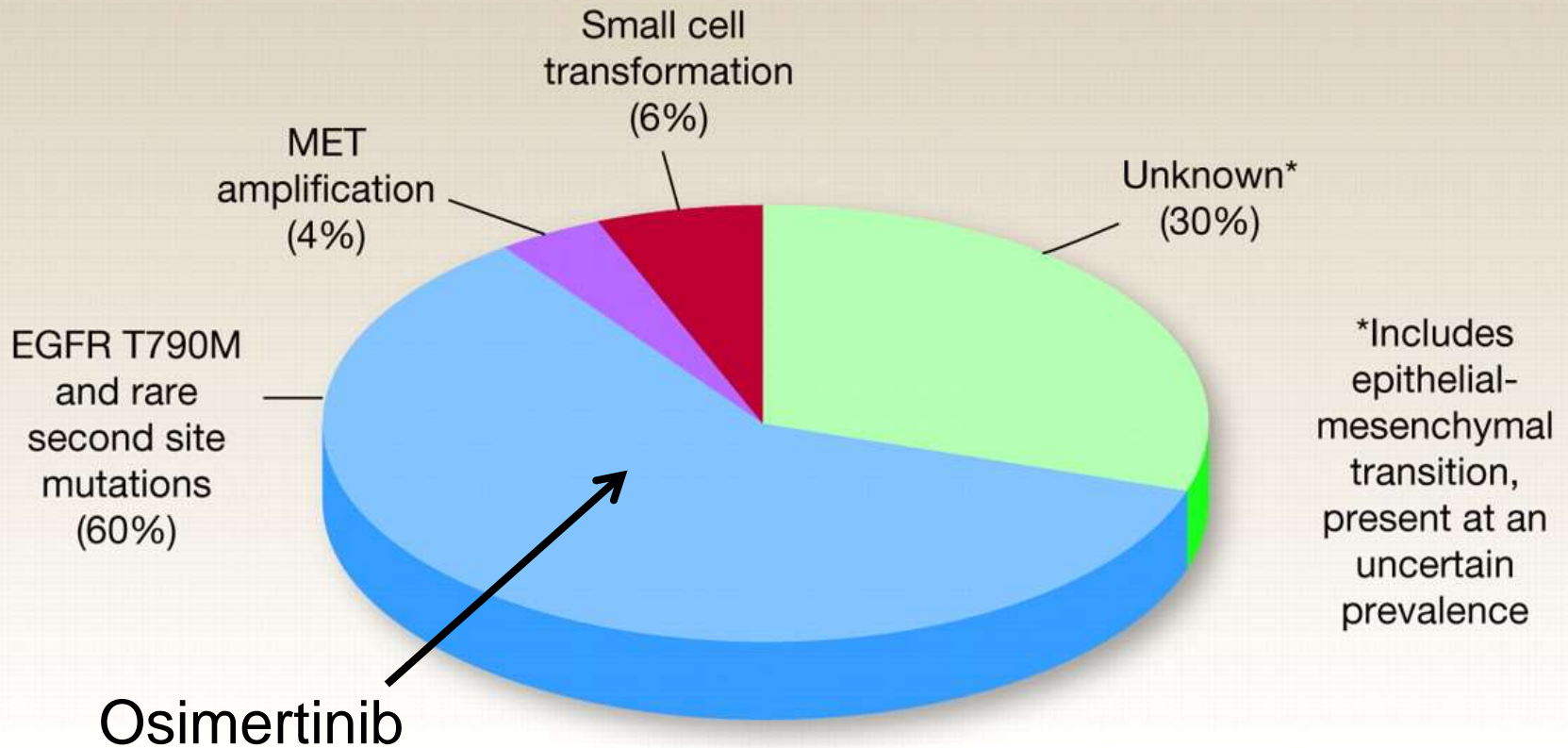
Rosell et al.,
Lancet Oncol 2012

LUX-Lung 3 Trial
(Afatinib)



Yang et al., ASCO
2012, #7500

Frequency of acquired **resistance** mechanisms for EGFR-TKIs



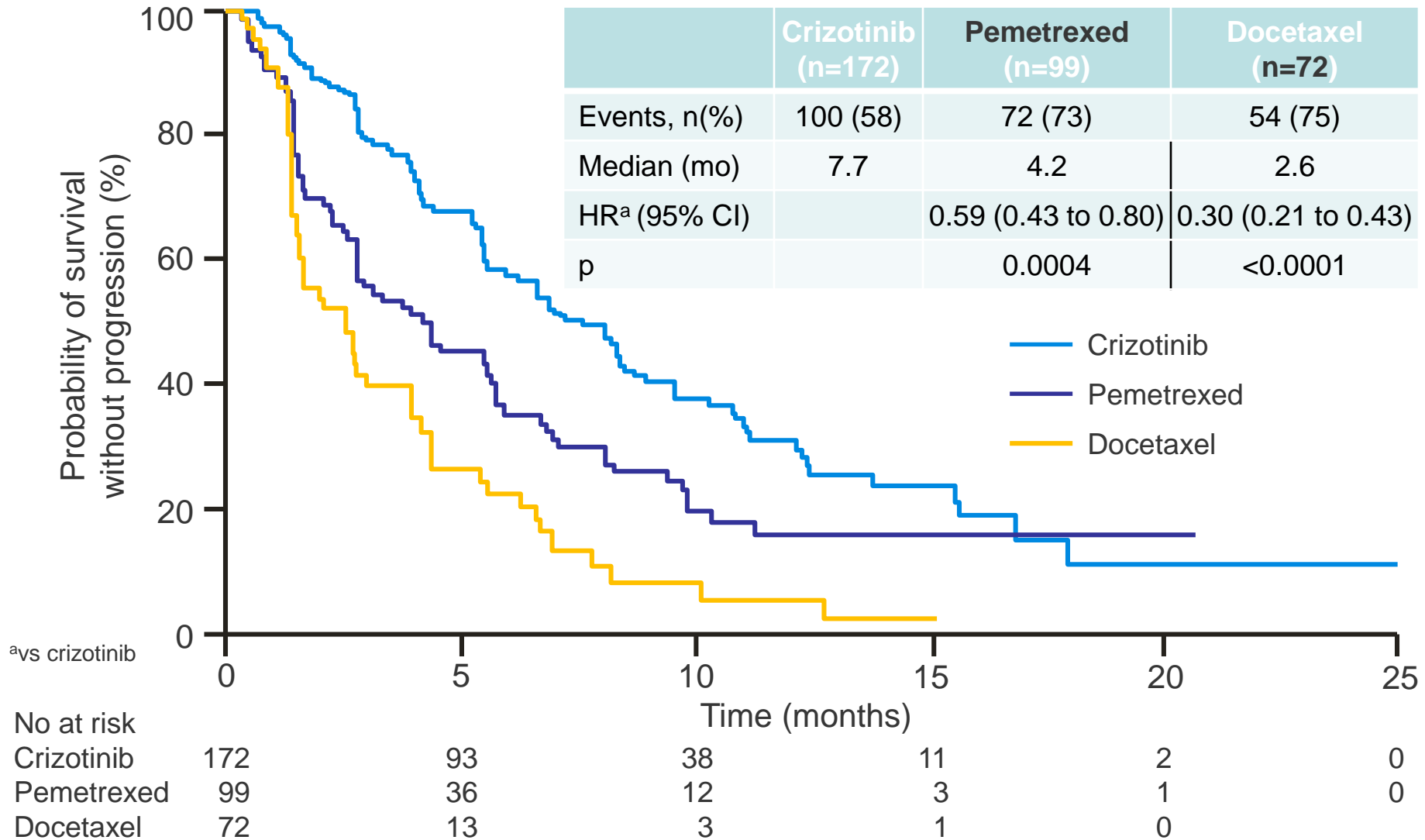
© 2011 American Association for Cancer Research

CCR New Strategies

ACR

Oxnard G R et al. Clin Cancer Res 2011;17:5530-5537

EML4-ALK – 2nd line: PFS by independent radiologic review (ITT population)



Shaw et al. Ann Oncol 2012;Vol (suppl; abstr LBA1_PR)

NSCLC – spezifische Therapie

- Epidermal growth factor receptor (EGFR)-Mutation
- Anaplastic lymphoma kinase (ALK)- Fusion
- ROS1 (c-ROS oncogene 1)-Fusion
- MET-Amplifikation, Splice-Mutation Exon 14
- BRAF V600E-Mutation
- RET-Fusion
- HER2-Amplifikation /-Mutation
- NTRK-Fusion
- kRAS G12C

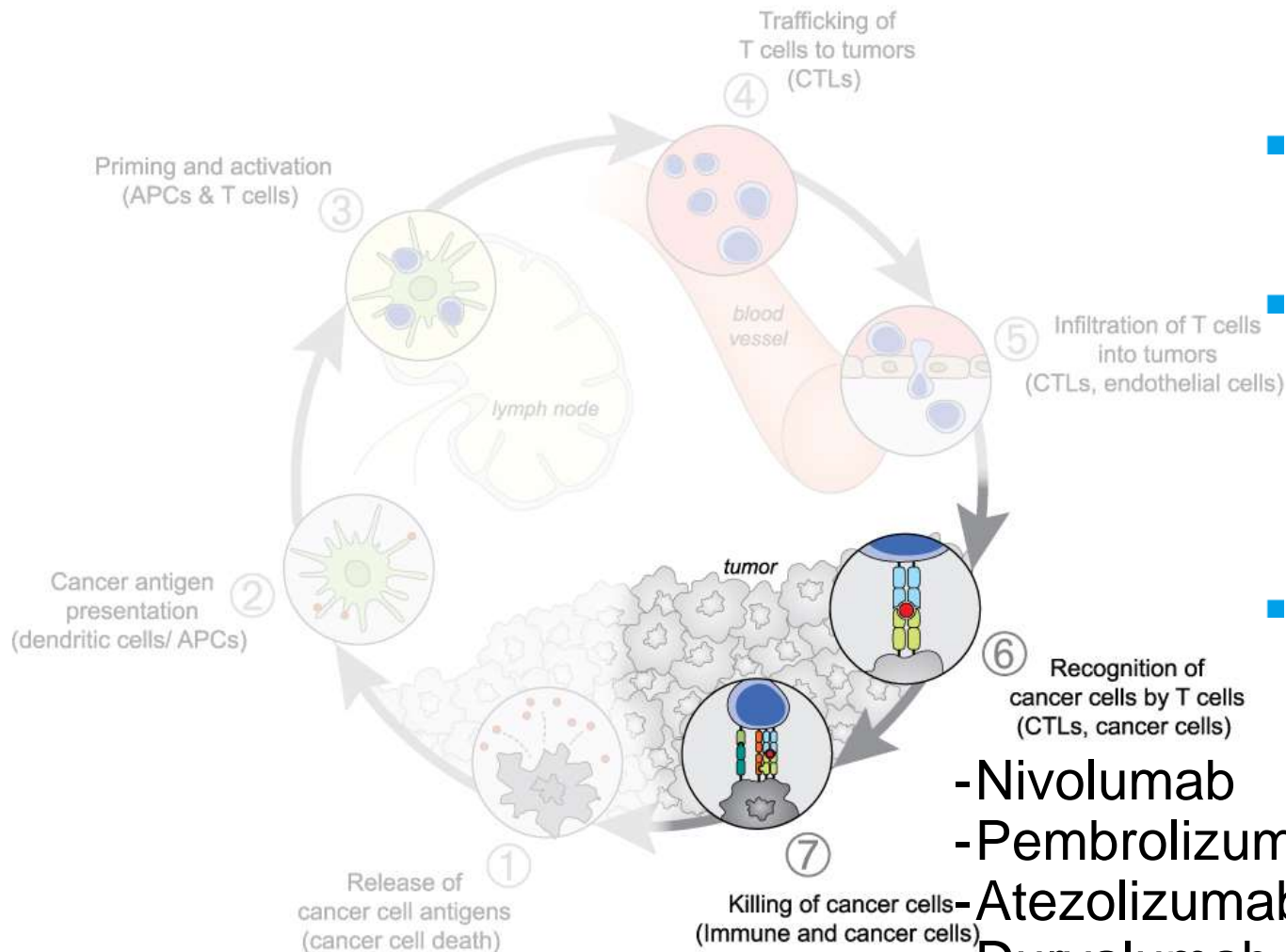
NSCLC – spezifische Therapie

- Epidermal growth factor receptor (EGFR)-Mutation: Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib, Osimertinib
- Anaplastic lymphoma kinase (ALK)- Fusion: Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib
- ROS1 (c-ROS oncogene 1)-Fusion
- MET-Amplifikation, Splice-Mutation Exon 14
- BRAF V600E-Mutation: Dabrafenib + Trametinib
- RET-Fusion: Selpercatinib
- HER2-Amplifikation /-Mutation
- NTRK-Fusion: Larotrectinib

♀ 2020-03-09

♀ 2020-03-09

Cancer Immunotherapy

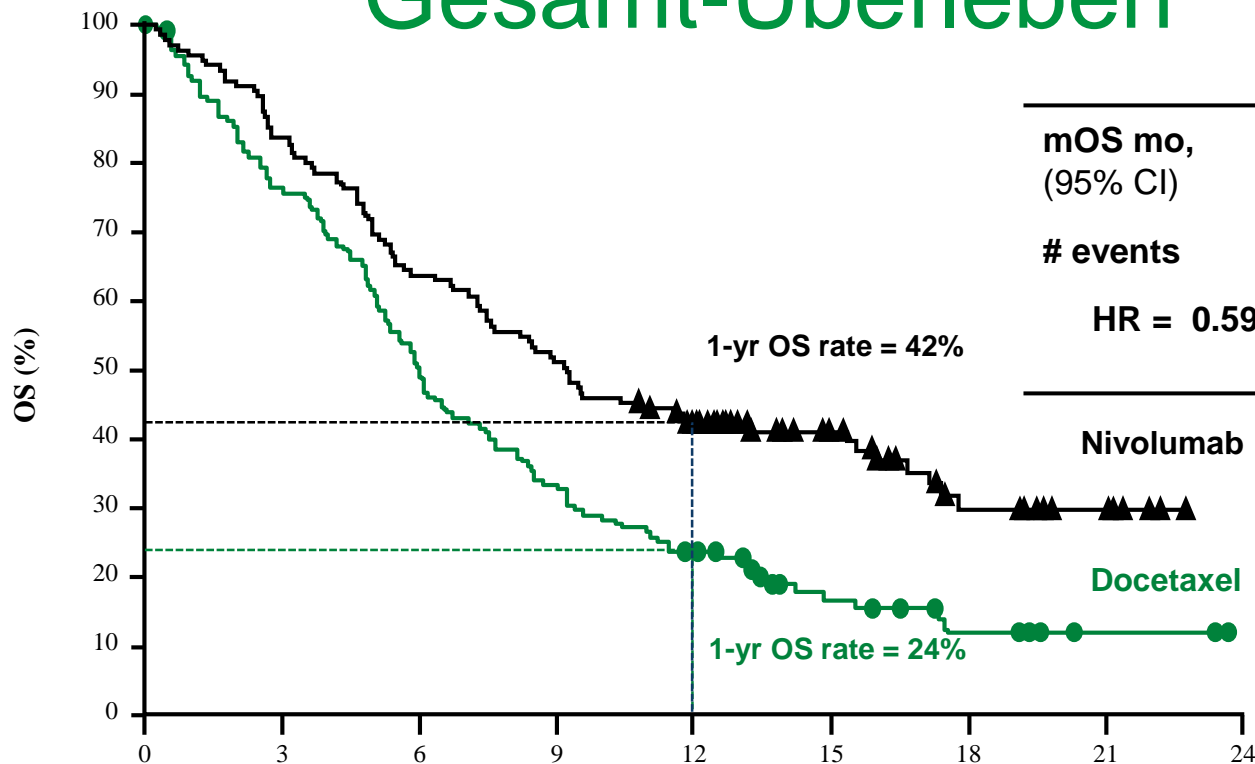


- Cancer cells may express tumor-specific antigens due to the presence of mutations
- These antigens may induce an immune response
- Up-regulation of PD-L1 in the tumor microenvironment enables cancers to evade T-cell-mediated killing
- Inhibition of the PD-L1/PD-1 and PD-L1/B7.1 interaction may restore antitumor T-cell activity

-Nivolumab
 -Pembrolizumab
 -Atezolizumab
 -Durvalumab
 -Cemiplimab

Plattenepithelkarzinom – Rezidiv

Gesamt-Überleben



| | Nivolumab n = 135 | Docetaxel n = 137 |
|--|---------------------------|--------------------------|
| mOS mo, (95% CI) | 9.2 (7.3, 13.3) | 6.0 (5.1, 7.3) |
| # events | 86 | 113 |
| HR = 0.59 (95% CI: 0.44, 0.79), P = 0.00025 | | |

PD-1/PD-L1-Inhibition wirksam beim NSCLC:

- Rezidiv
- Erstlinie
 - Pembrolizumab mono bei hoher PD-L1-Expression
 - Sonst Kombination mit Chemotherapie

■ Erstlinie: **NSCLC – Stadium IV**

- Platin-basierte Kombination (+/- Bevacizumab)
- Gefitinib (EGFR-Mutation)
- Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib, Osimertinib (EGFR-Mutation)
- Crizotinib, Ceretinib, Alectinib, Brigatinib (ALK-Fusion)
- Dabrafenib + Trametinib (B-Raf V600E)
- Plattenepithel Gem/Cis + Necitumumab
- Pembrolizumab (PDL1 +++), sonst + Pem/Platin / Pac/Platin

■ Erhaltungstherapie

- Pemetrexed (nicht-Platte) nach Platin-Therapie, ICIs

■ Zweitlinie: Monotherapie

- Docetaxel*, Erlotinib, Pemetrexed (nicht-Platte), Afatinib
- *+ Nintedanib (Adeno), Ramucirumab
- Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib (ALK-Fusion)
- Osimertinib (EGFR T790M-Mutation)
- Nivolumab, Atezolizumab, Cemiplimab, Pembrolizumab (PDL1 +)

■ Weitere Therapien

- Met-, NTRK-, RET-, kRAS G12C-Inhibition. Weiteres in

Rö

CT

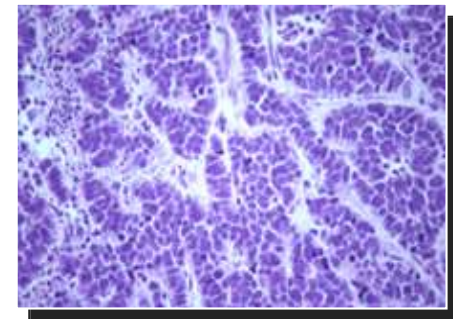
Kleinzelliges Lungenkarzinom

- Stadium I – III: Radiochemotherapie**, PCI, teilweise Operation

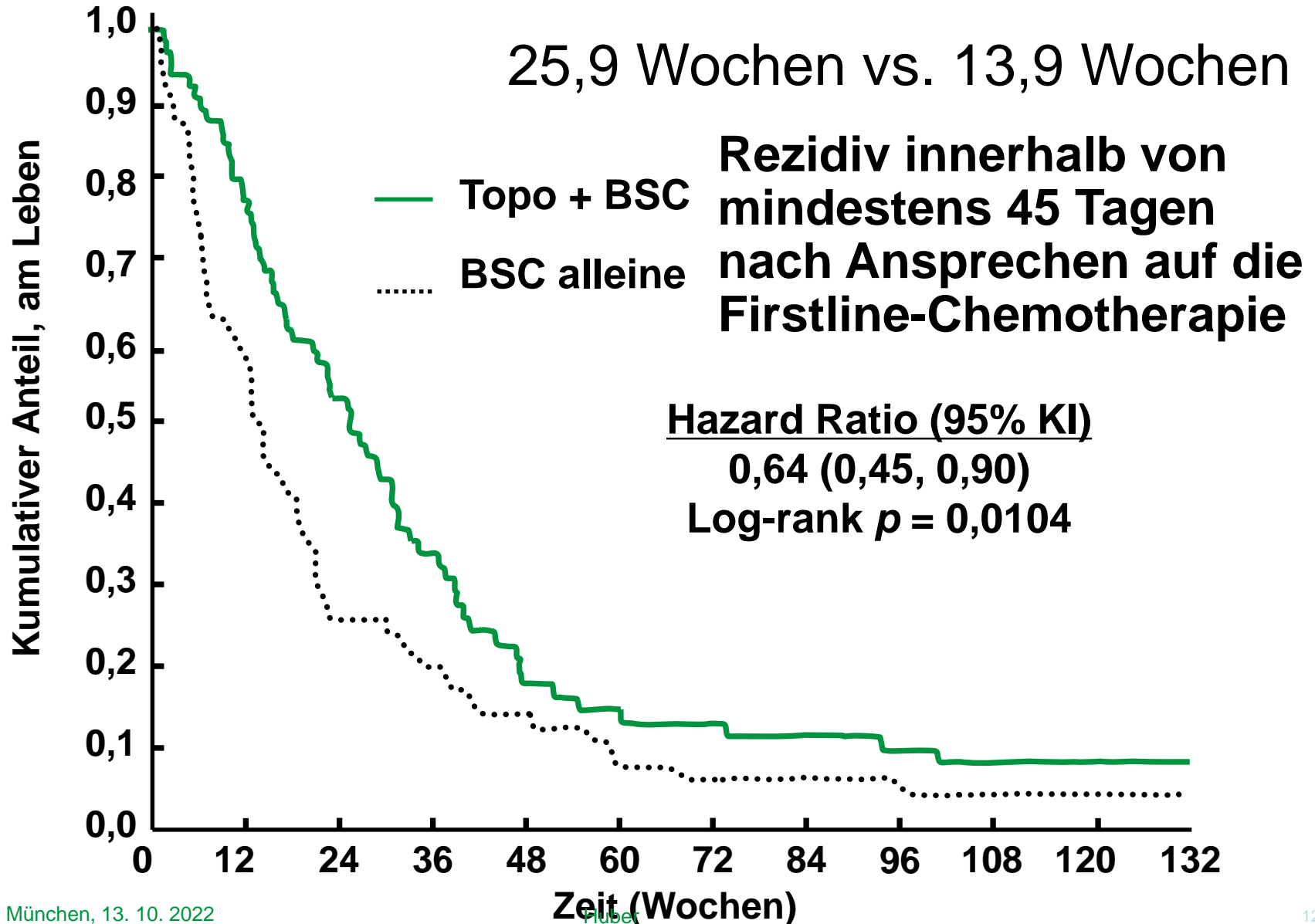
** Cisplatin / Etoposid

- Stadium IV: systemische Therapie mit Cis- / Carboplatin/Etoposid + Atezolizumab oder Durvalumab,
Reserve: ACO oder EpiCo, ACE, Ifosfamid/Etoposid

bei Ansprechen PCI,
ggf. thorakale Radiatio
(gutes extrathorakales Ansprechen,
Ort der Not)



2nd-line: Topotecan verdoppelt nahezu das mediane Gesamtüberleben



Therapie des Lungenkarzinoms

- Allgemeinzustand
Komorbidität, Funktion
- Histologie
 - SCLC
 - NSCLC: Adeno/Platte
- Biologie (möglichst NGS)
 - EGFR-Mutation
 - EML4-ALK, ROS1
 - B-Raf
 - NTRK
 - Met Exon 14 skipping
 - RET
 - PD-L1-Expression
- Stadium (genaues Staging!)
- Systemische Therapie
- Chirurgische Therapie
- Strahlentherapie
- **Multimodale Therapie**
Interdisziplinäres
Management

Zum Nachlesen

- Guidelines der ACCP: www.chestnet.org
- Manual des Tumorzentrums München: www.med.uni-muenchen.de
- S3-Leitlinie AWMF
Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF): Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.htm>
- ASCO, ESMO, SITC, IASLC



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Interdisziplinäre Zusammenarbeit, Studien und Behandlung in Zentren

