

» Photodynamische Therapie in der Pneumologie

F. Stanzel¹, K. Häußinger¹, D. Geiger¹, J. Pichler², W. Sauer¹, H. Stepp²

¹ Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Pneumologische Klinik (Chefarzt: Prof. Dr. K. Häußinger)

² Laser-Forschungslabor, Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. A. Hofstetter)

Einleitung

Die photodynamische Therapie (PDT) ist ein endoskopisches Behandlungsverfahren, das in den letzten 20 Jahren in spezialisierten Zentren zunehmend zur kurativen Therapie des oberflächlich wachsenden Bronchialkarzinoms eingesetzt wird. Sie basiert auf der Anwendung einer tumoraffinen Substanz, die durch Licht einer spezifischen Wellenlänge aktiviert wird [1]. Die dadurch ausgelöste photooxidative Reaktion führt zum Zelltod durch Gefäßverschlüsse mit Hypoxie und sekundärer Tumornekrose, während normales Gewebe nicht oder nur geringfügig reagiert [1,2].

Geschichte

Die photodynamische Therapie wurde bereits Anfang des Jahrhunderts erstmals beschrieben [3]. Ihr erster klinischer Einsatz erfolgte 1903 in Deutschland bei einem Patienten mit Hautkrebs [4]. Die klinische Wirkung der Hautsensibilisierung wurde Anfang dieses Jahrhunderts vom Münchner Pharmakologen Meier-Betz in Selbstversuchen eindrucksvoll gezeigt (Abb. 1).

In den frühen 60er Jahren berichteten Lipson und Baldes über die Entwicklung von Hämatoporphyrinderivaten (HpD), die nicht mit den toxisch-allergischen Effekten von Hämatoporphyrin belastet waren. Sie zeigten als erste, dass mit diesen Substanzen und dem Einsatz einer Quecksilberbogenlampe bronchogene Karzinome lokalisiert werden konnten und legten damit den Grundstein zur heutigen Fluoreszenzdiagnostik [5,6]. Mitte der 70er Jahre wurde im Roswell Park Memorial Institut die erste erfolgreiche Behandlung maligner Tumoren tierexperimentell durchgeführt. Als Lichtquelle diente eine Xenon-Bogenlampe. Später wurden Laser mit spezifischen Wellenlängen eingesetzt. Erste Behandlungen von Frühstadien des Plattenepithelkarzinoms der Lunge beim Menschen wurden Anfang der 80er Jahre durchgeführt [2]. Die wichtigsten Beiträge zur klinischen Evaluierung dieser neuen Behandlungsmethode leisteten die Mayo Klinik, Rochester, USA, und das Tokio Medical College, Japan [7,8]. Die Zulassung von Photofrin II erfolgte in den USA und Deutschland unter anderem aufgrund einer von der FDA geprüften prospektiven randomisierten Studie der Pneumologischen Klinik Gauting Anfang 1998 [9].



Abb. 1 Hautreaktion nach Hämatoporphyringabe und Lichtexposition im Selbstversuch 1903.

Biophysikalische Grundlagen

Die zytotoxische Reaktion basiert auf der Aktivierung der photoaktiven Substanz durch Licht einer spezifischen Wellenlänge. Jede Lichtquelle, die Photonen mit geeigneten spektralen Eigenschaften erzeugt, kann den Sensitizer aktivieren. Laserlicht ist deshalb besonders gut geeignet, weil die konstante Wellenlänge und Kohärenz der Strahlung eine Fokussierung in eine fiberoptische Faser erleichtern. So kann das Anregungslicht durch das Fiberbronchoskop ohne wesentlichen Funktionsverlust in die Atemwege eingebracht werden [2].

In Abhängigkeit von der oberflächlichen Tumorausdehnung und der Anatomie der betroffenen Atemwege sind diverse Fasern und Strahlkörper in Gebrauch, um eine möglichst

homogene Bestrahlung zu gewährleisten. Bei größerer Tiefenausdehnung werden die Fasern in den Tumor eingestochen, um einen Behandlungseffekt auch in tiefer gelegenen Schleimhautschichten zu erreichen [9–11].

Die Wahl der Wellenlänge hängt ab von der Absorptionscharakteristik der Substanz und der Eindringtiefe der Strahlung. Da die Eindringtiefe mit größerer Wellenlänge zunimmt, werden Substanzen bevorzugt, die in Bereichen ab 600 nm eine ausreichend hohe Lichtabsorption aufweisen. Licht dieser Wellenlänge dringt 3 bis 5 mm ins Gewebe ein und ist energiereich genug, um hier den zytotoxischen Prozess in Gang zu setzen.

Am häufigsten werden Argon-gepumpte Rhodamin-Farbstofflaser und Excimer-Laser eingesetzt. Beim Bronchialkarzinom werden Dosierungen von 200 (bis 300) mW pro cm Faserlänge bzw. pro cm² Tumoroberfläche bzw. Energiedichten von 200 (bis 400) J pro cm bzw. cm² angewandt. Bei zu hohen Dosierungen drohen überschießende phototoxische und unkalkulierbare thermische Effekte [2].

Nach systemischer Gabe wird der Sensitizer zunächst homogen im Gewebe verteilt, im weiteren Verlauf aber in malignen Geweben langsamer abgebaut. Dies führt zu einer selektiven Kumulation der Substanz im Tumor. Der Konzentrationsunterschied zum Normalgewebe ist am höchsten nach etwa 2 Tagen, das Verhältnis liegt bei ca. 1 : 4 [2].

Nach Aktivierung durch geeignetes Licht steht eine photooxidative Reaktion vom Typ II im Vordergrund. Dabei kommt es zu einer Energieübertragung vom Sensitizer auf Sauerstoff, es entstehen aktivierte Formen des Sauerstoffs. Wichtigstes Endprodukt dieser Kaskade ist Singlet-Sauerstoff in Zellmembranen, im Zytoplasma und in Organellen. Diese oxidative Reaktion bewirkt die Schädigung und schließlich den Tod der Zelle [12].

Der genauere Mechanismus dieser Apoptose ist komplex und basiert u.a. auf der Anreicherung von Lysylchlorin p6 in Lysosomen und von monokationischem Porphyrin in Membranen. Der Schaden an der Membran kann bereits Minuten nach Lichtexposition beobachtet werden. Er zeigt sich in Schwellung, Blasenbildung, Auslaufen von enzymbeladenen Vesikeln, Reduktion des aktiven Transports, Depolarisation der Zellwand, gesteigerter Aufnahme des Sensitive, erhöhter Permeabilität für Chromate und in einer Inhibierung der ATPase [1].

Neben selektiv zellulären Effekten treten auch spezifische Gewebewirkungen auf. Dies sind Entzündung, Schwellung, Störung der Mikrozirkulation mit Stase, vaskulärer Kollaps, Leckage, Störung des Lymphabflusses und pH-Verschiebungen [15].

Der Effekt der PDT kann durch bestimmte Pharmaka beeinflusst bzw. modifiziert werden. Genauer untersucht ist dies für Adriamycin [16] und Glukokortikoide [17,18], die den Bereich der Tumornekrose vergrößern.

Substanzen

Porfimer Sodium (Photofrin®)

Photofrin® (DHE oder Photofrin II) ist der am besten untersuchte Photosensitizer. Vorgängersubstanzen sind Hämatoporphyrinderivat (HpD oder Photofrin I) und Hämatoporphyrin. Photofrin II und HpD sind komplexe Gemische oligomerer Ester und Äther des Hämatoporphyrins. Die selektive Akkumulation und längere Verweildauer in Tumorzellen oder Tumorgewebe wurde für diese Substanzen bereits Anfang der 60er Jahre belegt [5,6].

Die Absorptionscharakteristik von Photofrin zeigt Abb. 2. Die Bestrahlung erfolgt mit 630 nm, nutzt also wegen der besseren Eindringtiefe dieser Wellenlänge nur das kleinste Maximum. Die nekrotisierende Wirkung reicht 3 bis 5 mm tief. Die photosensibilisierende Wirkung der Haut erstreckt sich für diese Substanz über einen Zeitraum von 4 bis 12 Wochen [12].

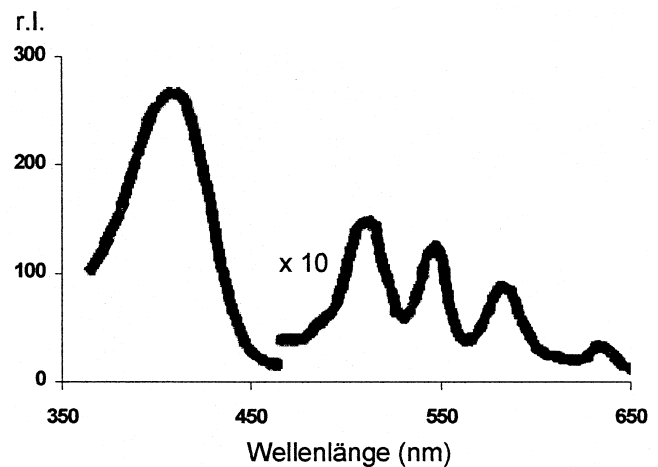


Abb. 2 Absorptionsspektrum von Photofrin.

Benzoporphyrin Derivat

Benzoporphyrinderivat (BPD) ist ein Photosensitizer der zweiten Generation. Es ist ein hydrophobes Molekül mit einem maximalen Absorptionsgradienten bei 690 nm. Da diese Wellenlänge im Absorptionsminimum des Hämoglobins liegt, wird das Licht nicht wesentlich von Blut oder Blutkörperchen absorbiert, sondern dringt maximal in die Tiefe. Ein anderer Vorteil ist die sehr schnelle Anreicherung der Substanz im Tumor. Der optimale Behandlungszeitpunkt ist 30–150 Minuten nach intravenöser Gabe. Die Substanz wird schnell aus dem Körper eliminiert, die Photosensibilität der Haut erstreckt sich nur über wenige Tage [12].

Andere Photosensitizer im klinischen Versuch

Derzeit werden einige neue Photosensibilisatoren in klinischen Phase-II- und -III-Studien getestet. Beispiele sind Tin Etiopurpurin, SnET2 (Purlytin); Lutetium Texaphyrin (Lu-Tex); Benzoporphyrinderivat Monoacid Ring A (BPD-MA); Tetra(m-hydroxyphenyl)chlorin, mTHPC (Foscan) und N-Aspartyl Chlorin e6(NPe6) [1,13].

5 Delta-Aminolävulinsäure (ALA)

Delta-Aminolävulinsäure führt im Rahmen der Hämbiosynthese in der Zelle zur Bildung von Protoporphyrin IX (PPIX). PPIX verursacht unter Lichteinfluss die Zerstörung der Zelle. ALA wird systemisch oder topisch zugeführt [1,14].

Beim therapeutischen Einsatz ist der Hauptvorteil dieser Substanz die besonders kurze Hautsensibilisierung von nur 1 bis 2 Tagen. Die Bestrahlung erfolgt bei 630 nm mit einem Rhodamin-Farbstofflaser oder einem KTP-Laser 4–5 Stunden nach oraler Gabe von 30–40 mg/kg KG [19]. Als Nebenwirkungen werden gelegentlich Transaminasenerhöhungen beobachtet. Die lokale Reaktion ist verglichen mit der nach Photofrin® geringer ausgeprägt, der Effekt scheint auf das Epithel begrenzt zu sein [19].

Das Hauptinteresse bei Gabe dieser Substanz liegt in der Diagnostik, insbesondere im Bereich der Urologie und der Neurochirurgie. An einer kleineren Zahl von Patienten gibt es Erfahrungen mit der bronchoskopischen Diagnostik nach oraler oder inhalativer Gabe [14,19,20,21]. Autofluoreszenzverfahren erlauben aber mit höherer Zuverlässigkeit ohne Einsatz einer Substanz die Detektion maligner oder frühmaligner Veränderungen der Atemwege [22,23,24], Ultraschallverfahren in Ergänzung die Abschätzung der Tiefenausdehnung [25].

Kurative Behandlung oberflächlicher endobronchialer Tumoren

Patienten mit zentralem Bronchialkarzinom haben eine schlechte Prognose. Operation und Hochdosisstrahlentherapie sind die Standard-Therapieoptionen für Frühstadien des primären Bronchialkarzinoms bzw. beim Rezidiv. Viele dieser Patienten leiden gleichzeitig an einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung oder an kardiovaskulären Erkrankungen. Die Therapiemöglichkeiten sind daher begrenzt.

Obwohl Frühkarzinome der Lunge definitionsgemäß klein sind, ist bei operativer Therapie in etwa 70% der Fälle eine Lobektomie erforderlich, in 30% sogar eine Bilobektomie oder Pneumonektomie [26]. Oft sind Gründe, die Inoperabilität bedingen, auch Gründe, die eine Strahlentherapie ausschließen. Bei Patienten mit reduzierter pulmonaler Reserve kann die perkutane Bestrahlung die Lungenfunktion durch Pneumonitis und Fibrose weiter beeinträchtigen [27]. Aufgrund der beschränkten Lungenfunktion vieler Patienten mit Bronchialkarzinom und der Häufigkeit erneuter Primärtumoren (secundum primum) [28,29] ist eine Behandlungsform, die den Verlust an Lungengewebe minimiert, besonders wünschenswert.

Für Patienten, die nicht operiert oder bestrahlt werden können, stehen nur als experimentell einzustufende Behandlungsformen wie Chemo- oder Immuntherapie oder endobronchiale lokale Behandlungsmodalitäten wie Brachytherapie, Kryotherapie, konventionelle Lasertherapie [30,31] oder PDT zur Verfügung.

Von den lokalen Behandlungsmodalitäten ist neben der Brachytherapie nur die PDT systematisch untersucht und als kurativ belegt [9,21,28,32–42]. Ihr Vorteil gegenüber ande-

ren Formen mit kurativer Therapieoption liegt in der Selektivität. Deshalb verursacht die Behandlung keinen Funktionsverlust. Die Radikalität aber wird trotz einer größeren Zahl veröffentlichter Untersuchungen kontrovers diskutiert. Das Studiendesign variiert jedoch erheblich, ein Vergleich der Ergebnisse ist daher problematisch.

Die Therapie erfolgt mit 2 mg/kg KG Photofrin® intravenös. Für die Behandlung sind ein Laser mit 630 nm Lichtemission, 2 Watt Leistung und spezielle Lichtleiter, die für das zu bestrahlende Tumorfeld geeignet sind, erforderlich (Abb. 3). Die Gesamtdosis sollte 200 J/cm² betragen. Die Bestrahlungszeit errechnet sich aus der Größe des Bestrahlungsfeldes und der Gesamtlichtleistung am Austritt aus dem Applikator.

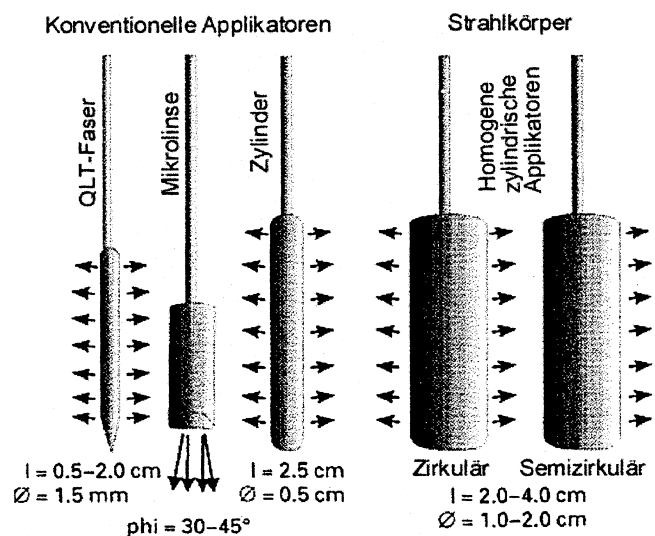


Abb. 3 Verschiedene in der kurativen PDT gebräuchliche Strahlkörper.

Studien

Phase-I- und -II-Studien von Hayata et al. in Japan [21,36] zeigen, dass nahezu 90% der oberflächlichen Tumoren unter 1 cm Durchmesser mit PDT komplett eradiziert werden konnten. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten mit nodulären Tumoren unter 0,5 cm Durchmesser erreicht. Von 81 Patienten mit kompletter Remission nach PDT starben nur 2 an der Primärerkrankung. 15 Patienten waren 5 Jahre, 3 Patienten 10 Jahre nach Behandlung noch am Leben und rezidivfrei. Die Ansprechrate nach PDT war insgesamt 71%.

Hayata [35] fasste die Ergebnisse von mit PDT behandelten 168 Frühkarzinomen der Lunge und des Ösophagus bei 150 behandelten Patienten zusammen, getrennt in superfizielle und noduläre Wachstumsarten (Tab. 1). Eine komplette Remission wurde in 95% der oberflächlichen Läsionen unter 0,5 cm Durchmesser und in 88% der Läsionen zwischen 0,5 und 1,0 cm erreicht. Die Rate kompletter Remissionen sank signifikant bei Veränderungen über 1,0 cm Durchmesser. Ein Rezidiv entwickelte sich bei Patienten, deren Läsionen unter 1,5 cm Durchmesser lagen, nur in 4 Fällen. Von den 83 nur photodynamisch behandelten Fällen mit kompletter Remis-

Tab. 1 Ergebnis der PDT beim „Frühkarzinom“ in Abhängigkeit von Ausdehnung und Wachstumstyp

maximale Ausdehnung	Läsionen	CR (%)
oberflächlicher Typ (123 Läsionen bei 110 Patienten)		
< 0,5 cm	64	61 (95)
< 1,0 cm	25	22 (88)
< 2,0 cm	20	9 (45)
> 2,0 cm	14	6 (43)
nodulärer Typ (45 Läsionen bei 43 Patienten)		
< 0,5 cm	29	27 (93)
< 1,0 cm	9	6 (67)
> 1,0 cm	7	1 (14)

CR = histologisch bestätigte komplette Remission.

Tab. 2 Tumorcharakteristik und Gründe für Inoperabilität (102 Patienten)

Tumorcharakteristik (102 Patienten)	n	%
Plattenepithelkarzinom	87	85
Tis	23	23
T ₁	63	62
T ₂ /T ₃	8	8
radiologisch okkult	90	88
Gründe für Inoperabilität		
vorhergehende Lungenresektion	48	47
schlechte Lungenfunktion	43	42
multilobäre Tumoren	20	20
zentrale Lokalisation	11	11
Alter	5	5
Operation abgelehnt	4	4
mehrere Gründe	61	60

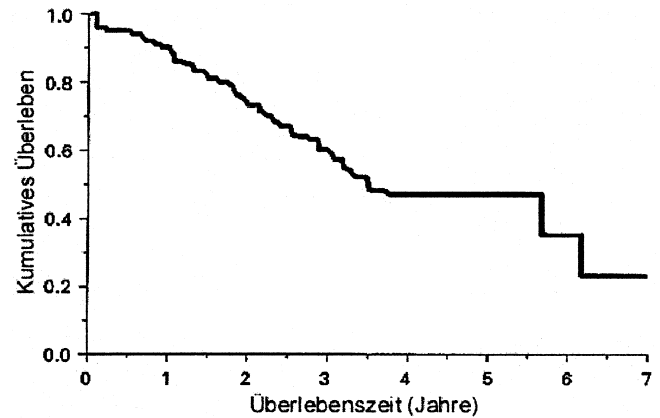
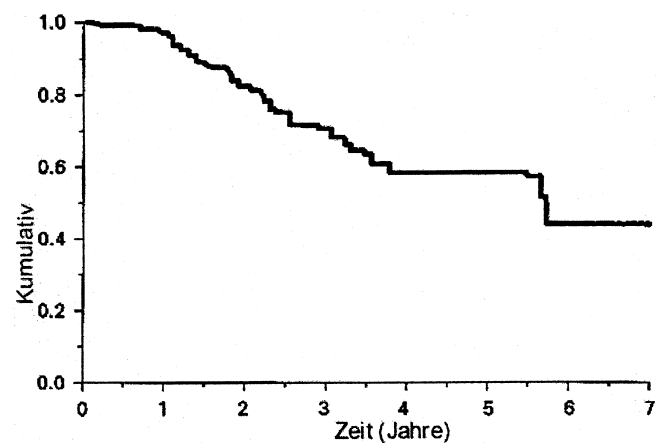
Tab. 3 Ansprechraten, Überleben und Rezidivraten nach PDT in kurativer Zielsetzung (n = 100 Patienten)

CR insgesamt	79 Patienten (79%)
95% Konfidenzintervall	71%–87%
medianes Überleben	3,5 Jahre
medianes krankheitsspezifisches Überleben	5,7 Jahre
Rezidiv nach CR	35 Patienten (44%)
mediane rezidivfreie Zeit	2,8 Jahre
Zeitspanne	0,1–10,1 Jahre

CR = histologisch bestätigte komplette Remission

sion starben 3 an der malignen Erkrankung und 47 Patienten überlebten. Von diesen waren 10 Patienten 5 Jahre und länger tumorfrei.

Bei Veränderungen vom nodulären Typ wurde eine Vollremission in 93% bei einer Größe unter 0,5 cm Durchmesser und in 67% bei 0,5 bis 1,0 cm Durchmesser erreicht. In den 32 Fällen

**Abb. 4** Überlebenszeit nach PDT beim oberflächlichen Frühkarzinom.**Abb. 5** Krankheitsspezifisches Überleben nach PDT beim Frühkarzinom.

mit kompletter Remission starben 8 an nicht tumorbedingten Erkrankungen, 23 überlebten. Von diesen 23 Patienten überlebten 12 Patienten fünf Jahre und länger tumorfrei.

3 offen ausgewiesene Einarmstudien zur Bewertung der Sicherheit und Effektivität der PDT mit Photofrin wurden in Deutschland, Frankreich, den Niederlanden und Kanada durchgeführt. Ihre Ergebnisse führten zur Anerkennung des Einsatzes von Photofrin® für oberflächliche Frühkarzinome der Lunge bei Patienten, die nicht für Operation oder Strahlentherapie geeignet sind [43]. Die Auswertung umfasste insgesamt 102 Patienten. Die Indikationen waren Carcinoma in situ, mikroinvasive Tumoren, die bei histologischer Beurteilung nicht den Knorpel infiltrierten und Bronchialkarzinome bei inoperablen Patienten.

Patientendaten, Tumorcharakteristika und Gründe für Inoperabilität zeigt Tab. 2 [43]. In Tab. 5 sind die Gesamtergebnisse dargestellt [42]. Die Behandlung führte bei 79% der Patienten zu einer histologisch gesicherten Vollremission (95% Konfidenzintervall, 71–85%). Die mittlere Überlebenszeit lag bei 3,5 Jahren (Abb. 4), das mittlere krankheitsspezifische Überleben bei 5,7 Jahren (Abb. 5) [43].

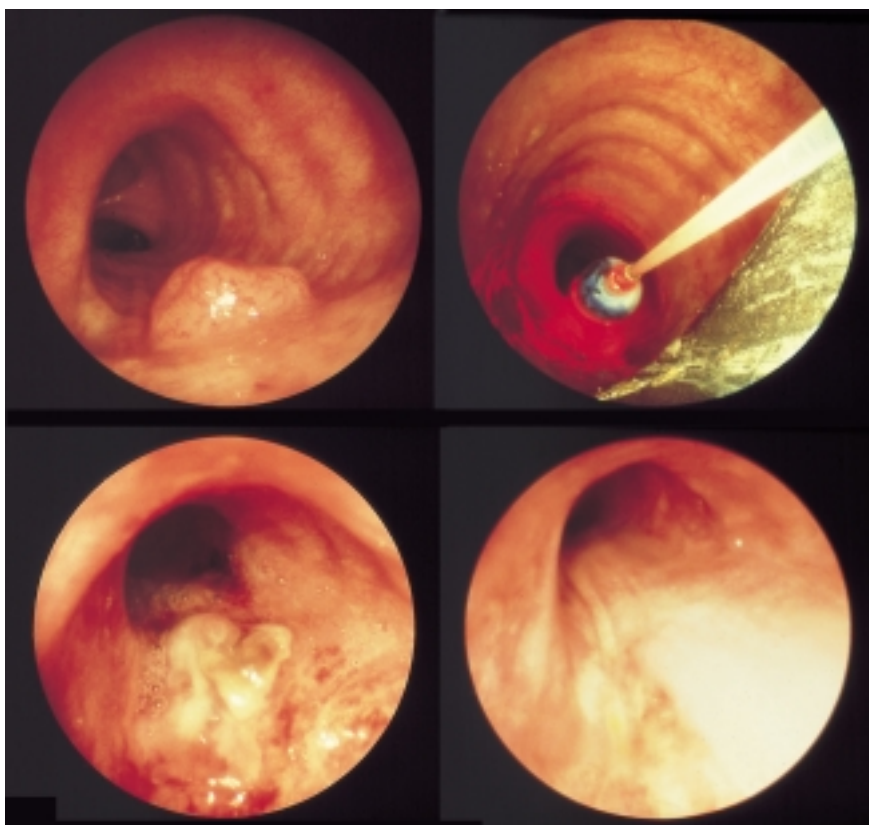


Abb. 6
a Plattenepithelkarzinom im linken Hauptbronchus
b Photodynamische Bestrahlung mit einem Feststrahlkörper
c Tumornekrose 6 Tage nach Bestrahlung
d Narbenareal nach mehr als 3 Jahren.

Tab. 4 PDT beim radiologisch okkulten Bronchialkarzinom: Studien

Literatur	Läsionen	Ansprechen CR (%)	Überleben Monate
Monnier et al., 1990 [51]	16	69	3–60
Okunaka et al., 1991 [52]	27	98	mittleres Überleben 38
Edell und Cortese, 1992 [18]	14	71	7–49
Furuse et al., 1993 [20]	59	83	14–32
Imamura et al., 1994 [33]	39	64	4–169
Sutedja et al., 1994 [63]	39	72	2–95

CR = histologisch bestätigte komplette Remission

Tab. 5 Ansprechraten der PDT gegenüber Nd:YAG-Laser-Therapie: US-Studie, Europäische Studie

	US-Studie		europäische Studie	
	PDT n = 33	Nd:YAG n = 37	PDT n = 69	Nd:YAG n = 72
CR + PR Woche 1	45%	51%	65%	61%
CR + PR Monat 1	42%	19%	61%	36%

CR = complete response: Kein Nachweis eines endoskopisch sichtbaren Tumors; PR = partial response: Zunahme von >50% vom Ausgangswert des kleinsten Lumendurchmessers oder Rückgang um >50% der endobronchialen Verlegung.

In Tab. 4 sind die Ergebnisse der PDT oberflächlicher endobronchialer Karzinome mehrerer Studien zusammengefasst, die in den letzten 10 Jahren mitgeteilt wurden. Die Patientenzahlen sind klein, weil diese frühen Veränderungen asymptomatisch sind und meist nur zufällig bei Bronchoskopien [28,33,34,37,41,42] entdeckt werden.

In unserem Zentrum wurde die PDT zwischen April 1987 und Juli 1997 bei 39 Patienten mit 52 Karzinomen (47 invasive Tumoren, 5 Carcinomata in situ) eingesetzt. Alle Veränderungen waren einschließlich CT radiologisch invisibel. Die Patienten waren sämtlich technisch oder funktionell inoperabel oder lehnten eine Operation ab. Das Sofortergebnis zeigte eine histologisch bestätigte Vollremission in 92%. Im Langzeitverlauf (mittlere Beobachtungszeit 25,7 Monate) blieben 64% der Patienten tumorfrei, 36% entwickelten ein Lokalrezidiv. Bronchoskopische Kontrollen wurden alle 6 Monate durchgeführt. Es ergab sich eine Gesamtheilungsrate von 59% [9]. Der Therapieverlauf eines dieser Patienten ist in Abb. 6a–d dokumentiert.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Folgen der Photosensibilisierung, meist milde bis mäßige sonnenbrandartige Reaktionen der Haut (23%). Andere unerwünschte Wirkungen sind lokale Folgen der Behandlung, nämlich vermehrte Schleimsekretion (23%), lokales Ödem (18%), Narben bis hin zu Strikturen (10%) und Ulzerationen (9%). Perforationen wurden nicht beobachtet.

Der Vergleich der Daten mit dem Verlauf bei unbehandelten Patienten [44] und mit den Ergebnissen der Strahlentherapie zeigt eine Überlegenheit der PDT. Im Stadium I liegt die Vollremissionsrate für die Strahlentherapie zwischen 52 bis 70%, das mittlere Überleben zwischen 48 und 72 Monaten [45–49]. Freitag und Macha zeigten die Möglichkeit auf, PDT mit endoluminaler Brachytherapie zu kombinieren. Durch eine PDT mit Photofrin® und Bestrahlung bei 630 nm konnte bei sechs von 12 voroperierten Patienten mit Rezidiven bereits im ersten Kurs eine Tumoreradizierung erzielt werden. Durch weitere PDTs und zusätzliche Brachytherapien wurde bei allen Patienten eine lokale Tumorkontrolle erreicht [50].

Von Kato u. Mitarb. [51] wurde dargestellt, dass in ausgewählten Fällen eine präoperative PDT von Vorteil sein kann: Tumoren, die vom Oberlappen- oder Zwischenbronchus ausgehen, zeigen manchmal eine oberflächliche Ausdehnung in den Hauptbronchus oder in die distale Trachea und sind deswegen nicht resezierbar oder würden eine Pneumonektomie erforderlich machen. Durch eine präoperative PDT konnten 4 von 5 Patienten mit initial nicht resezierbaren Tumoren in einen operablen Zustand übergeführt werden. Von 10 Patienten, bei denen anfangs eine Pneumonektomie erforderlich gewesen wäre, konnten 7 weniger extensiv operiert werden.

Edell und Cortese [33] untersuchten die PDT als Alternative zur Operation. In einer Pilot-Studie wurden 12 Patienten mit 14 Karzinomen primär photodynamisch behandelt. Eine komplette Eradikation nach PDT wurde bei 13 von 14 Tumoren (93%) erreicht, in nur 3 Fällen trat 7 bis 18 Monate nach der PDT ein Lokalrezidiv auf. Insgesamt rezidierten 10 der 13 Tumoren, die eine komplette Remission zeigten, im 5-Jahresverlauf nicht, 10 der 13 Patienten (77%) wurden von einem chirurgischen Eingriff verschont. 3 Patienten mit Tumoreradikation nach PDT mussten sich einer Operation unterziehen, das chirurgische Tumorstadium war schließlich T₁N₀M₀.

Palliation des Bronchialkarzinoms

Für den Tod von Patienten mit inoperablem Bronchialkarzinom sind in der Mehrzahl der Fälle lokale Komplikationen verantwortlich. Die Patienten sterben an Asphyxie, Hämoptoe, Pneumonie oder Empyem. Eine systematische Untersuchung zeigte, dass 58% der Patienten nach vorausgegangener Operation und 83% der inoperablen Patienten an den genannten Komplikationen versterben [52]. Berücksichtigt man, dass nur 30% der Patienten mit Bronchialkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung operiert werden können, ist davon auszugehen, dass bei den meisten Patienten im Verlauf der Erkrankung eine palliative Maßnahme erforderlich wird.

Der palliative Einsatz der PDT zur Beseitigung zentraler Tumorobstruktionen muss zumindest ebenso effektiv sein, wie bereits etablierte konventionelle Therapieformen. Bei der Nd:YAG-Laserbehandlung wird der Laser zur Koagulation und Vaporisation von Tumorgewebe genutzt. Die Behandlung erfolgt üblicherweise unter Vollnarkose und hat sich im klinischen Einsatz bewährt [53]. Komplikationen sind selten, schwerere Blutungen, respiratorische Insuffizienz und Rhythmusprobleme kommen in weniger als 0,5% der Fälle vor [54]. Die Laserbehandlung gilt daher als Goldstandard für die palliative Therapie der partiellen oder totalen Obstruktion

zentraler Atemwege durch Tumor [54,55]. Dennoch ist auch die photodynamische Behandlung eine effektive Methode, die gegenüber konventionellen Behandlungen Vorteile bietet.

Klinische Daten

Eine kürzlich publizierte prospektive Studie analysiert über einen Zeitraum von 14 Jahren den Verlauf von 175 Patienten mit primärem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom, die operativ, radiotherapeutisch oder mittels PDT behandelt worden waren. Die Ergebnisse zeigen, dass das Überleben in allen 3 Behandlungsgruppen in erster Linie vom Stadium der Erkrankung abhängig war [56]. Für die PDT lag das krankheitspezifische geschätzte 5-Jahres-Überleben bei 16 Patienten mit Stadium I bei 93%. Die mittleren Überlebenszeiten für die PDT lagen bei 22,5 Monaten im Stadium II, bei 5,7 Monaten im Stadium IIIA, bei 5,5 im Stadium IIIB und bei 5,0 Monaten im Stadium IV. Beim Stadium I wurde diese nicht erreicht [56].

In einer anderen prospektiven Untersuchung wurde bei 41 Patienten die photodynamische Therapie in Kombination mit Radiotherapie mit alleiniger Strahlentherapie verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Atemwegsobstruktion nach alleiniger Bestrahlungsbehandlung nur bei 10% komplett beseitigt wurde, während nach Kombination von PDT und Radiotherapie eine Erfolgsrate von 70% erreicht wurde. Bei 20% sprach keine der Behandlungsformen an [57].

1998 wurde in zwei prospektiven randomisierten Studien die Wirksamkeit der PDT im Vergleich zur Nd:YAG-Lasertherapie zur Beseitigung partieller Tumorobstruktionen untersucht (Tab. 5) [11]. Die Studie umfasste Daten von 16 Zentren in Europa und 20 Zentren in Amerika und Kanada. Beide Therapiemodalitäten führten nach einer Woche endoskopisch zu den gleichen Ergebnissen. Nach Ablauf von 4 Wochen zeigten jedoch die PDT-Patienten in 61 bzw. 42% (Europa bzw. USA/Kanada) ein weiterhin stabiles Behandlungsergebnis, während in der Nd:YAG-Laser-Gruppe nur bei 36 bzw. 19% der Patienten ein positiver Langzeiteffekt erzielt wurde. Auch die Symptomenkontrolle in Bezug auf Husten und Dyspnoe war in der PDT-Gruppe besser als in der Nd:YAG-Gruppe [11]. Die Zahl „unerwünschter Reaktionen“ war in beiden Gruppen gleich groß, allerdings hatten 20% der Patienten in der PDT-Gruppe ungewöhnlich lang anhaltende und heftige Hautreaktionen, die auf eine Nichtbeachtung der Vorsichtsmaßnahmen zurückgeführt wurden [1].

Die genannten Ergebnisse wurden an der vorerst jüngsten Studie an 31 Patienten mit zentralen Atemwegsobstruktionen durch maligne Tumoren bestätigt [55]. 14 dieser Patienten erhielten eine Therapie mit Photofrin®, 17 eine konventionelle Lasertherapie mit dem Nd:YAG-Laser. Der Rekanalisierungserfolg wurde mittels Kontrollbronchoskopie eine Woche bzw. 4 Wochen nach der Behandlung überprüft. Nach einer Woche lagen die Erfolgsraten in der PDT-Gruppe bei 43% und in der Nd:YAG-Laser-Gruppe bei 33%. Die endoskopische Kontrolle nach einem Monat zeigte dagegen, dass in der PDT-Gruppe noch 38,5% der eröffneten Bronchien frei durchgängig waren, während sich in der Nd:YAG-Gruppe das positive Erstergebnis von 53% auf 23,5% reduzierte. Auch die Überlebenszeit war im PDT-Arm signifikant länger. Die Symptomenkontrolle war in beiden Armen gleich.

Schlussfolgerungen

Kurative Therapie

Für Patienten mit zentralen Frühkarzinomen der Lunge, die aus funktionellen Gründen einer externen Strahlentherapie oder Operation nicht zugeführt werden können, eröffnet die photodynamische Therapie eine neue und wirkungsvolle Therapiemöglichkeit mit kurativem Ansatz. Verglichen mit anderen Formen der Lokalbehandlung, beispielsweise endobronchialer Brachytherapie, Kryotherapie, und Elektrotherapie und thermischen Laserkoagulation basiert die PDT auf selektiver Abtötung von Tumorzellen mit nachfolgender Nekrose der bestrahlten Tumoraläsionen. Ein vergleichbarer lokaler Effekt der unselektiven Behandlungsformen wird nur in singulären Fallberichten erwähnt, Studien an größeren Kollektiven liegen nicht vor. Der kurative Effekt der PDT bei frühen oberflächlichen Karzinomen ist aber systematisch untersucht und in mehreren Phase-II- und -III-Studien dokumentiert.

Als lokales Verfahren ist die PDT zwar auf zentral gelegene Veränderungen im Sichtbereich des Endoskopes und Eindringtiefen von nur wenigen Millimetern begrenzt. Die Entwicklung und Verbreitung neuer Methoden zur Frühdiagnostik des Bronchialkarzinoms wie automatisierte Sputumzytometrie und Fluoreszenzbronchoskopie führt aber bei einer zunehmenden Zahl von Patienten zur Diagnose frühmaligner Läsionen. Da die Karzinogenese bis zur Entwicklung von Invasivität Jahre beansprucht, besteht auch zeitlich die Chance, maligne Befunde rechtzeitig zu entdecken. Es ist also zu erwarten, dass eine zunehmende Zahl von Patienten der photodynamischen Therapie zugeführt werden kann.

Einer der Gründe für das Langzeitversagen ist die hohe Inzidenz metachroner Zweitumoren bei Patienten mit Bronchialkarzinom. Daher sollten alle behandelten Patienten einer regelmäßigen bronchoskopischen Nachsorge zur Kontrolle des Lokalbefundes und zum Ausschluss metachroner Tumoren unterzogen werden. Metachrone Tumoren können ebenfalls photodynamisch behandelt werden.

Ein schwer wiegendes Problem der PDT ist die lang anhaltende Photosensibilisierung der Haut. Das in den meisten klinischen Studien benutzte photosensibilisierende Medikament ist Photofrin[®], dessen photosensibilisierende Wirkung bis zu 3 Monate anhalten kann. Bronchoskopische Eingriffe sind auf einen Zeitraum von 2 Wochen nach der i.v. Gabe von Photofrin[®] begrenzt. Ein Augen- und Hautschutz sind unerlässlich, die Patienten müssen Lichtexpositionen vermeiden, insbesondere die Exposition gegenüber Sonnenlicht für einen Zeitraum von 4–8 Wochen [58]. Es ist zu erwarten, dass mit der zweiten Generation von Photosensitizern diese Zeitspanne beträchtlich kürzer wird [13].

Palliative Therapie

Die PDT hat ihre Effektivität auch in der Palliation bewiesen. Die erste photodynamische Therapie wurde Anfang der 80er Jahre durchgeführt. Seither steigt die Zahl der Behandlungen kontinuierlich.

Die derzeit verfügbaren klinischen Daten vergleichen meist die Wirksamkeit der PDT gegenüber Nd:YAG-Lasertherapie, die seit den 70er Jahren zur Palliation eingesetzt wird und als Goldstandard gilt. Beide, PDT und Nd:YAG-Laserresektion führen zur Wiedereröffnung von Atemwegsobstruktionen, die durch endoluminale Tumoren verursacht werden. Die Nd:YAG-Laserresektion hat Vorteile bei zentralen Tumoren, welche leicht mit dem starren Bronchoskop erreicht, koaguliert und abgetragen werden können. Die photodynamische Therapie andererseits wird mit dem flexiblen Bronchoskop durchgeführt, mit dem man peripherer gelegene Tumoren erreichen kann. Hierbei bedarf es keiner sofortigen mechanischen Abtragung. Wiederholte Clean-up-Bronchoskopien sind aber einige Tage nach PDT erforderlich, um Detritus zu entfernen.

Weil die meisten Patienten mit Atemwegsobstruktionen eine Kombination aus intraluminalen, submukösen oder peribronchialen Tumoranteilen aufweisen, scheint es sinnvoll, eine Kombination aus PDT und externer Bestrahlung einzusetzen [57]. In ausgewählten Fällen kann die PDT auch zur Wiedereröffnung tumorös verschlossener Atemwege genutzt werden, um eine Operation vorzubereiten oder sogar erst möglich zu machen [20,51].

Als alleiniger Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und tracheobronchialer Obstruktion kommt der PDT nur eine begrenzte Rolle zu. Mindestens gleichberechtigt sind insbesondere die Laserresektion und Brachytherapie, die zudem weniger komplex und aufwendig sind.

Ergänzend müssen einige Nachteile der PDT beachtet werden. Sie ist nicht geeignet für Patienten mit trachealen Läsionen, Obstruktionen, die beide Hauptbronchien betreffen oder in singulären Atemwegen bei pneumonektomierten Patienten. Das gelegentlich schwere, der Therapie folgende Ödem kann die Teilverlegung verschlimmern und zum Verschluss mit Lebensgefahr führen [55]. Wenn der Tumor die Bronchialwand oder Gefäßstrukturen infiltriert, kann die PDT zu Perforation oder tödlicher Blutung führen [59].

Ein weiterer Nachteil ist, dass die PDT eine Atemwegsverengung nicht sofort beseitigen kann. Die PDT ist damit für Patienten mit akuter respiratorischer Erschöpfung durch Tumorobstruktion nicht geeignet und dürfte sich auch wegen lang anhaltender Hautsensibilisierung bei Patienten, deren Lebenserwartung nur wenige Monate beträgt, in der klinischen Routine nicht durchsetzen.

Entwicklungen, zukünftige Aspekte

Eine vordringliche Aufgabe für die Zukunft liegt darin, neue Photosensitizer mit höherer Anreicherung der Substanz im Tumor und geringerer Photosensibilisierung der Haut zu entwickeln. Eine solche Substanz würde die klinische Wirksamkeit erhöhen und sowohl lokale als auch allgemeine Nebenwirkungen der photodynamischen Therapie verringern. Auch in technisch-apparativer Hinsicht besteht Verbesserungspotenzial. Dies betrifft zum einen die Entwicklung besserer und billigerer Lichtquellen mit spezifischen Eigenschaften. Laser sollten durch konventionelle Lichtquellen mit integrierten Filtern für die Emission variabler Wellenlängen ersetzt werden, um ein besseres Eindringen in tiefere Ge-

websschichten und eine spezifische Lichtabsorption durch den eingesetzten Sensitizer zu erhalten. Zum zweiten sollten die Lichtleitersysteme und -applikatoren für den jeweiligen Bedarf modifiziert werden: dünne flexible Fasern sollten nur in den kleineren Bronchien benutzt werden. Die Bestrahlung zentraler Läsionen sollte mit speziellen, an die komplexe Geometrie des Bronchialbaums angepassten Applikatoren erfolgen, um die Dosisverteilung zu verbessern und eine möglichst homogene Bestrahlung der Läsionen zu gewährleisten. Die genannten Bemühungen könnten helfen, die Praktikabilität, die Effektivität und Sicherheit dieses neuen Behandlungsverfahrens zu erhöhen und den Einsatz der PDT im klinischen Alltag breiter zu etablieren.

Die abschließende Aufgabe liegt auf klinischer Seite. Hier muss verstärkt durch randomisierte vergleichende Studien versucht werden, die Wertigkeit der lokalen Behandlungsverfahren für die verschiedenen Indikationen zu evaluieren, miteinander zu vergleichen und ihre kurative Wirksamkeit ggf. auch durch Kombination verschiedener Verfahren zu erhöhen (Tab. 3).

Literatur

- 1 Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 889–905
- 2 Edell ES, Cortese DA. Photodynamic Therapy – Its Use in the Management of Bronchogenic Carcinoma. *Clin Chest Med* 1995; 16: 455–463
- 3 Raab O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe. *Infusoria Z Biol* 1900; 39: 524
- 4 Jesoniek A, von Tappeiner H. Zur Behandlung des Hautcarcinoms mit fluoreszierenden Stoffen. *Muench Med Wschr* 1903; 47: 2043
- 5 Lipson RL, Baldes EJ, Olsen AM. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection. *J Natl Cancer Inst* 1961; 26: 1–11
- 6 Lipson RL, Baldes EJ. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. *Arch Dermatol* 1960; 82: 508–516
- 7 Cortese DA, Edell ES, Kinsey JH. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 595–602
- 8 Kato H, Konaka C, Kawate N, Shinohara H, Kinoshita K, Noguchi M, Ootomo S, Hayata Y. Five-year disease-free survival of a lung cancer patient treated only by photodynamic therapy. *Chest* 1986; 90: 768–770
- 9 Häußinger K, Stanzel F, Sauer W. Photodynamic therapy of inoperable patients with early stage lung cancer. Abstract. World Congress for Bronchology. June 1998. 118
- 10 Häußinger K, Stanzel F, Nimmermann C, Huber RM, Baumgartner R. Hämatoporphyrinderivate in der Therapie: Momentane Erkenntnisse und Ausblicke für die Zukunft. *Atemw Lungenerkrh* 1996; 22: 295–300
- 11 Wieman TJ, Diaz-Jiménez JP, Moghissi K, Leroy M, McCaughan J, Spinelli P, Lang N, Diaz-Agero P, York E. The Photodynamic Therapy Lung Cancer Study Group Louisville, KY, USA/Barcelona, Spain. Photodynamic therapy (PDT) with Photofrin is effective in the palliation of obstructive endobronchial lung cancer. Results of two clinical trials (abstract). ASCO. 1998
- 12 Levy J. Photosensitizers in photodynamic therapy. *Semin Oncol* 1994; 21: 4–10
- 13 Kessel D. PDT: Expanding the Database. An Update on New Drugs and Mechanisms of Phototoxicity. *Photodynamic News* 1998; 1: 2–4
- 14 Baumgartner R, Huber RM, Schulz H, Stepp H, Rick K, Gamarra F, Leberig A, Roth C. Inhalation of 5-aminolevulinic acid: A new technique for fluorescence detection of early stage lung cancer. *J Photochem Photobiol B* 1996; 36: 169–174
- 15 Oleinick NL. Apoptosis in Response to Photodynamic Therapy. *Photodynamic News* 1998; 1: 6–9
- 16 Edell ES, Cortese DA. Potentiation of hemato porphyrin derivative phototherapy with adriamycin. Porphyrin photosensitization Workshop. Abstract from IPA Los Angeles. July 1986. 15
- 17 Cowled PA, Maekenzie L, Forbes M. Potentiation of photodynamic therapy with haematoporphyrin derivatives by glucocorticoids. *Cancer Lett* 1986; 29: 101–114
- 18 Edell ES, Cortese DA. Interaction between glucocorticosteroids and hematoporphyrin derivative phototherapy. Porphyrin photosensitization Workshop (abstract). Los Angeles: IPA, July 1986. 16
- 19 Awadh N, MacAulay C, Lam S. Detection and Treatment of Superficial Lung Cancer by Using δ -Aminolevulinic Acid: A Preliminary Report. *J Bronchol* 1997; 4: 13–17
- 20 Hayata Y, Kato H, Konaka C, Ono J, Takizawa N. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer. *Chest* 1982; 81: 269–277
- 21 Hayata Y. The indications of photodynamic therapy in early stage lung cancer (abstract). *Chest* 1993; 103: 262
- 22 Häußinger K, Pichler J, Stanzel F, Markus A, Stepp H, Morres-Hauff A, Baumgartner R. Autofluorescence Bronchoscopy: The D-Light System. Aus Bollinger CT, Mathur PN (Editors). *Interventional Bronchology. Prog Respir Res. Basel: Karger, 2000. 30243–252*
- 23 Häußinger K, Stanzel F, Huber RM, Pichler J, Stepp H. Autofluorescence detection of bronchial tumors with the D-Light/AF. *Diagn Ther Endosc* 1999; 5: 105–112
- 24 Häußinger K, Stanzel F, Markus A, Bolliger CT, Pichler J. Frühdiagnostik des Bronchialkarzinoms. Technisch-endoskopische Neuentwicklungen – ein Anstoß für ein neues Screening-Konzept? *Pneumologie* 1999; 53: 77–82
- 25 Becker HD, Messerschmidt E, Schindelbeck F, Ott S. Endobronchialer Ultraschall. *Pneumologie* 1997; 51: 620–629
- 26 Cortese DA, Pairolero PC, Bergstrahl EJ, Woolner LB, Uhlenkopp MA, Piehler JM, Sanderson DR, Bernatz PE, Williams DE, Taylor WF, Payne WS, Fontana RS. Roentgenographically occult lung cancer. A ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 373–380
- 27 Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med* 1977; 86: 81–92
- 28 Okunaka T, Kato H, Konaka C, Kawate N, Bonaminio A, Yamamoto H, Ikeda N, Tolentino M, Eckhauser ML, Hayata Y. Photodynamic therapy for multiple primary bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 253–258
- 29 Pairolero PC, Williams DE, Bergstrahl EJ et al. Postsurgical stage 1 bronchogenic carcinoma: Morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 331–338
- 30 Prakash UBS. Options in the Bronchoscopic Therapy of Airway Neoplasms. Editorial. *J Bronchol* 1997; 4: 97–100
- 31 Sutedja G, Postmus PE. Bronchoscopic treatment of lung tumors. *Lung Cancer* 1994; 11: 1–17
- 32 Edell ES, Cortese DA. Bronchoscopic phototherapy with hematoporphyrin derivative for treatment of localized bronchogenic carcinoma: A 5-year experience. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 8–14
- 33 Edell ES, Cortese DA. Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. *Chest* 1992; 102: 1319–1322
- 34 Furuse K, Fukoka M, Kato H et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with Photofrin for centrally located early stage lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1852–1857
- 35 Hayata Y, Kato H, Furuse K, Kusunoki Y, Suzuki S, Nimura S. Photodynamic therapy of 168 early stage cancers of the lung and

- oesophagus: A Japanese multicenter study. *Lasers Med Sci* 1996; 11: 255–259
- ³⁶ Hayata Y, Kato H, Konaka C. Photodynamic therapy (PDT) in early stage lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 9: 287–294
- ³⁷ Imamura S, Kusunoki Y, Takifuji N et al. Photodynamic therapy and/or external beam radiation therapy for roentgenologically occult lung cancer. *Cancer* 1994; 73: 1608–1614
- ³⁸ Konaka C, Kato H, Havata Y. Lung cancer treated by photodynamic therapy alone: Survival for more than three years. *Lasers Med Sci* 1987; 2: 17–19
- ³⁹ McCaughan JS, Hawley PhC, Bethel BH, Walker J. Photodynamic therapy of endobronchial malignancies. *Cancer* 1988; 62: 691–701
- ⁴⁰ McCaughan JS, Williams TE. Photodynamic therapy for endobronchial malignant disease: A prospective fourteen-year study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 940–947
- ⁴¹ Monnier PH, Savary M, Fontollet Ch, Wagnieres G, Chatelain A, Comaz P, Depeursinge Ch, van den Bergh H. Photodetection and photodynamic therapy of “early” squamous cell carcinomas of the pharynx, oesophagus and tracheobronchial tree. *Lasers Med Sci* 1990; 5: 149–169
- ⁴² Sutedja G, Lam S, LeRiche C, Postmus PE. Response and pattern of failure after photodynamic therapy for intraluminal stage I lung cancer. *J Bronchol* 1994; 1: 295–298
- ⁴³ Lam S, Häußinger K, Leroy M, Sutedja T, Huber RM. Photodynamic therapy (PDT) with Photofrin, a treatment with curative potential for early stage superficial lung cancer (abstract). ASCO, 1998
- ⁴⁴ Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, Kuroishi T, Ikeda S, Naruke T. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. *Cancer* 1992; 69: 685–692
- ⁴⁵ Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzler PH, Rubenstein JH, Salenius S, Rashid M, Dosani RA, Mestas G, Siegel AD, Chadha TT. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: Results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 3–9
- ⁴⁶ Haffty BG, Goldberg MB, Gerstley J, Fischer DB, Peschel R-E. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 69–73
- ⁴⁷ Ono R, Egawa S, Suemasu K, Sakusa M, Kitogawa T. Radiotherapy for inoperable stage I lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1991; 21: 125–128
- ⁴⁸ Sandler HM, Curran WJ, Turrisi AT. The influence of tumor size and treatment staging on outcome following radiation therapy alone for stage I non small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 9–13
- ⁴⁹ Slotman BJ, Njo KH, Karim AB. Curative radiotherapy for technically operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 33–37
- ⁵⁰ Freitag L, Korupp A, Itzigebl I, Dankwart F, Tekolf E, Reichle G, Kullmann HJ. Erfahrungen mit Fluoreszenzdiagnostik und photodynamischer Therapie im multimodalen Therapiekonzept des operierten, rezidivierenden Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 1996; 50: 693–699
- ⁵¹ Kato H, Konaka C, Ono J, Kawate N, Nishimiya K, Shinohara H, Saito M, Sakai H, Noguchi M, Kito T. Preoperative laser photodynamic therapy in combination with operation in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 420–429
- ⁵² Carroll M, Morgan SA, Yamold JR, Hill JM, Wright NM. Prospective evaluation of a watch policy in patients with inoperable non-small cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1352–1356
- ⁵³ Bölskei PL, Dierkesmann R, Becker HD, Bolliger CT, Frank W, Freitag L, Gottschall DA, Häußinger K, Huber R, Kirsten D, Kreuzer A, Loddenkemper R, Macha HN, Mäder I, Mall W, Morr H, Nakhosteen J, Strausz J, Tekolf E, Wagner M, Wilkens H, Witt C. Empfehlungen zur bronchoskopischen Behandlung tracheo-bronchialer Verschlüsse, Stenosen und muraler malignen Tumoren. *Pneumologie* 1998; 52: 243–248
- ⁵⁴ Personne C, Colchen A, Leroy M, Vourc’h G, Toty L. Indications and technique for endoscopic laser resections in bronchology. A critical analysis based upon 2.284 resections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 710–715
- ⁵⁵ Diaz-Jiménez JP, Martínez-Ballarín JE, Lluell A, Farrero E, Rodríguez A, Castro MJ. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. *Eur Respir J* 1999; 14: 800–805
- ⁵⁶ McCaughan Jr JS, Williams Jr TE, Bethel BH. Photodynamic therapy of endobronchial tumors. *Lasers Surg Med* 1986; 6: 336–345
- ⁵⁷ Lam S, Cory P. Combined photodynamic therapy (PDT) using Photofrin and radiotherapy (XRT) versus radiotherapy alone in patients with inoperable distribution of non-small cell bronchogenic cancer. *Proc SPIE* 1991; 5: 20–28
- ⁵⁸ Dachowski LJ, DeLaney TF. Photodynamic therapy: The NCI experience and its nursing implications. *Oncol Nurs Forum* 1992; 19: 63–67
- ⁵⁹ Cortese DA. Photodynamic Therapy for Early Stage Lung Cancer: A Treatment in Search of a Disease. Editorial. *J Bronchol* 1997; 4: 3–4
- ⁶⁰ Balchum OJ, Doiron DR. Photoradiation therapy of endobronchial lung cancer: Large obstructing tumors, non-obstructing tumors, early stage bronchial cancer lesions. *Clin Chest Med* 1985; 6: 255–275
- ⁶¹ Huber RM, Gamarra F, Hautmann H, Häußinger K, Wagner S, Castro M, Baumgartner R. 5-Aminolaevulinic Acid (ALA) for the Fluorescence Detection of Bronchial Tumors. *Diagn Ther Endosc* 1999; 5: 113–118
- ⁶² Huber RM, Gamarra F, Leberig A, Stepp H, Rick K, Häußinger K, Baumgartner R. Stellenwert der Fluoreszenzmethoden in der bronchologischen Diagnostik: Früherkennung des Bronchialkarzinoms möglich? *Atemw Lungenkrkh* 1995; 21: 558–561
- ⁶³ Kato H. Photodynamic therapy for early stage central type of lung cancer – Editorial. *Chest* 1997; 72: 688–690
- ⁶⁴ Lam S. Photodynamic therapy in lung cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 15–19
- ⁶⁵ LoCicero J, Metzendorf M, Almgren C. Photodynamic therapy in the palliation of late stage obstructing non-small cell lung cancer. *Chest* 1990; 98: 97–100
- ⁶⁶ McCaughan JS. Photodynamic Therapy versus Nd-YAG laser treatment of endobronchial or esophageal malignancies; in *Photodynamic Therapy and Biomedical Lasers. Proceedings of the International Conference on Photodynamic Therapy and Medical Laser Applications. Milan: 1992. 23–36*
- ⁶⁷ Reynolds T. Using lasers and light-activated drugs, researches home in on early lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 411–418

Dr. med. F. Stanzel

Asklepios Fachkliniken München-Gauting
Pneumologische Klinik
Robert-Koch-Allee 2
82131 Gauting

E-mail: fstanzel@t-online.de