



Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie,  
Brachytherapie des Klinikum Ernst von Bergmann gGmbH  
Potsdam und dem Tumorzentrum Potsdam e.V.

DISSERTATION

Endobronchiale Brachytherapie mit Iridium-192 im High- Dose-  
Rate Afterloadingverfahren beim Bronchialkarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Verona Siglinde Fürschke

aus Stalinstadt

Datum der Promotion: 25.06.2017

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung .....	1
2. Einleitung .....	4
2.1. Aufgabenstellung .....	4
2.2 Bronchialkarzinom .....	4
2.3 Entwicklung der Strahlentherapie.....	6
2.4 Entwicklung der Brachytherapie zum High- Dose- Rate Afterloadingverfahren .....	7
2.5 Stellenwert der Brachytherapie beim Bronchialkarzinom.....	9
2.6 Bisherige Erfahrungen mit der Afterloadingtherapie beim Bronchialkarzinom .....	10
2.7 Kombinationstherapien beim Bronchialkarzinom.....	13
2.8 Tumorzentrum und Krebsregister.....	14
3. Patienten und Methoden .....	15
3.1 Patienten .....	15
3.1.1 Geschlecht und Alter .....	17
3.1.2 Leistungszustand .....	21
3.1.3 Tumorlokalisierung.....	22
3.1.4 Tumorstadium .....	25
3.1.5 Histologie .....	27
3.1.6 Therapiemodalitäten .....	30
3.2 Behandlungsmethodik der Brachytherapie im HDR-Afterloadingverfahren .....	32
3.2.1 Technische Voraussetzungen .....	32
3.2.2 Durchführung der Afterloadingtherapie .....	34
3.3. Statistische Auswertung .....	42
4. Ergebnisse .....	43
4.1 Überlebenszeiten .....	43
4.1.1 Gesamtüberleben .....	43
4.1.2 Überlebenszeiten nach Leistungszustand.....	44

4.1.3 Überlebenszeiten nach Tumorlokalisation.....	47
4.1.4 Überlebenszeiten nach Stadien .....	49
4.1.5 Überlebenszeiten nach Histologie .....	53
4.2 Detaildarstellungen Brachytherapie .....	57
4.3 Nebenwirkungen und Komplikationen.....	61
4.4 Hämoptysen als Todesursache .....	62
5. Diskussion .....	64
5.1 Methodik der endobronchialen HDR- Brachytherapie .....	64
5.2 Eigene Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur.....	66
5.3 Ausblick .....	72
6. Literaturverzeichnis.....	74
7. Abbildungsverzeichnis.....	81
8. Eidesstattliche Versicherung .....	86
9. Lebenslauf.....	87
10. Danksagung.....	90

## 1. Zusammenfassung

### Einleitung:

Lungenkrebs ist in Deutschland mit einem Anteil von 24,9 Prozent die mit Abstand häufigste Krebstodesursache bei Männern und mit 13,6 Prozent die zweithäufigste bei Frauen. Trotz moderner Behandlungsmethoden bestehen unverändert schlechte Fünfjahresüberlebensraten von etwa 16 Prozent bei Männern und 21 Prozent bei Frauen. Die Indikation zur High- Dose- Rate Iridium 192 Brachytherapie besteht bei Patienten, die aufgrund der Lokalisation ihres Bronchialkarzinomes ein zentrales endobronchiales Tumorwachstum in den Bereichen Trachea, Hauptbronchien oder den Lappenbronchien aufweisen. Ziel ist die effektive Behandlung poststenotischer Pneumonien und Atelektasen sowie der Symptome Dyspnoe, Husten und Blutungen.

### Methodik:

Es werden in dieser Arbeit die Daten von 4005 Patienten mit Bronchialkarzinom dargestellt, welche von 1995 bis 2006 im Tumorzentrum Potsdam e.V. gemeldet wurden. Dabei werden die 3658 Patienten, die keine endobronchiale HDR-IR 192 Brachytherapie erhielten, jenen 347 Patienten gegenübergestellt, die diese Therapie erhalten haben. Insbesondere werden die Patienten im Hinblick auf Geschlecht und Alter, Leistungszustand, Tumorlokalisierung, Tumorstadium und Histologie ausgewertet. Weiterhin werden die Überlebenszeiten der Patientengruppen dargestellt.

### Ergebnisse:

Die UICC- Stadienverteilung ergibt für die Patienten ohne/mit Brachytherapie im Stadium III 30/ 44 Prozent und im Stadium IV 45/ 36 Prozent. Hinsichtlich des histologischen Befundes beträgt der Anteil der Plattenepithelkarzinome bei den Patienten ohne Brachytherapie 29 Prozent und in der Gruppe der Brachytherapiepatienten 53 Prozent. Die Fünfjahresüberlebensraten ohne HDR-Brachytherapie betragen 11,7 Prozent, mit endobronchialer HDR-Brachytherapie lediglich 3,8 Prozent. Alle Patienten beider Gruppen wurden nach individuellen Therapieplanungen unter Berücksichtigung der Krankheitsausdehnung und der weiteren Erkrankungen meist multimodal behandelt. Die ungünstigen Überlebensraten sind Ausdruck der schlechten Prognose aufgrund des initial fort-

geschrittenen Tumorleidens. Von unseren 347 Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie verstarben 45, das sind 13 Prozent, an einer Hämoptoe.

**Schlussfolgerung:**

Die endobronchiale HDR-Brachytherapie lindert effektiv und rasch durch die hohe kleinvolumige Strahlendosis in den funktionell entscheidenden Bronchusabschnitten die Symptome bei Patienten mit zentralem endobronchialen Tumorwachstum. Sie hat sich bewährt, ist ohne nennenswerte Komplikationen durchführbar und sollte somit im klinischen Alltag weitere Verbreitung finden.

**Abstract**

**Introduction:**

Lung cancer has been the most common cause of death due to cancer among men with a quota of 24,9 % whereas it has been the second frequent cause of death among women with 13,6 %. Despite latest treatment methods the five-year survival rate remains poor with 16 percent for men and 21 percent for women. The indication for therapeutic use of high- dose- rate Iridium 192 brachytherapy for patients is a central, endobronchial tumor growth into the trachea, main bronchi or lobar bronchi. The aim is to treat effectively post stenotic pneumonia and atelectasis and the symptoms dyspnea, coughing and bleeding.

**Methods:**

In this thesis 4005 patients with lung cancer are included, who have been reported during 1995 to 2006 in the Tumorzentrum Potsdam e.V. This work compares those 3658 patients who were not treated with a HDR - brachytherapy with 347 patients, who received treatment by endobronchial HDR – brachytherapy. The data has been analyzed especially regarding gender, age, performance level, tumor localization, tumor stage and histology. In addition we examined the survival rates of patient groups.

**Results:**

Applied to the UICC-stages, the groups divides without / with endobronchial therapy in stage III in 30 / 44 % while in stage IV in 45 / 36 %. Concerning the histological result,

the quota of squamous cell carcinoma has been 29 % within the group of patients without brachytherapy and 53 % for the group of patients with HDR-brachytherapy. The five-year survival rate without brachytherapy was 11,7 % and for those patients treated with endobronchial brachytherapy 3,7 %. All patients of both groups have been treated multimodal by individual therapy plans depending on the extension of the disease and additional illnesses. Of our 365 patients with endobronchial brachytherapy, 45 died due to hemoptysis, which is 13 %.

**Conclusion:**

The endobronchial HDR-brachytherapy eases effectively and rapidly symptoms of patients with central endobronchial tumor growth due to its small volume radiation dose on functional critical bronchial segments. It is an established treatment, viable without complications worth mentioning and should receive more propagation in the daily routine.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Aufgabenstellung**

Die Brachytherapie beim Bronchialkarzinom ist in der Klinik für Strahlentherapie des Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam fester Bestandteil im Gesamttherapiekonzept.

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der Brachytherapie im HDR-Afterloadingverfahren von 1995 bis Juni 2006 dargestellt und diskutiert. Sie werden den Daten der Patienten mit Bronchialkarzinom und Therapie ohne Brachytherapie gegenübergestellt und verglichen.

3658 Patienten wurden ohne Brachytherapie behandelt.

Es erhielten in diesem Zeitraum in unserer Klinik 347 Patienten insgesamt 1453 Brachytherapien.

### **2.2 Bronchialkarzinom**

Die Zahl der Krebserkrankungen hat in den Jahren 2000 bis 2010 bei Männern insgesamt um 21 Prozent, bei Frauen um 14 Prozent zugenommen. Ursache dafür war die Zunahme des Anteils älterer Menschen am Anteil der Gesamtbevölkerung. Bei Männern war dies noch stärker als bei Frauen nachweisbar [1].

Wie in Abbildung 1 zu erkennen ist, ist das Bronchialkarzinom als Tumorlokalisation bei Männern an zweiter mit 13,9 Prozent und bei Frauen mit 7,6 Prozent an dritter Stelle.

Betrachtet man das Jahr 2010, so waren in diesem Jahr etwa 35000 Männer und 17000 Frauen an einem Bronchialkarzinom erkrankt. 29400 Männer sowie 13600 Frauen verstarben daran. Es ist Lungenkrebs damit in Deutschland mit einem Anteil von 24,9 Prozent weiterhin mit Abstand die häufigste Krebstodesursache bei Männern. Bei Frauen liegt der Anteil bei 13,6 Prozent und ist somit die zweithäufigste Krebstodesursache, siehe Abbildung 2 [1, 2].

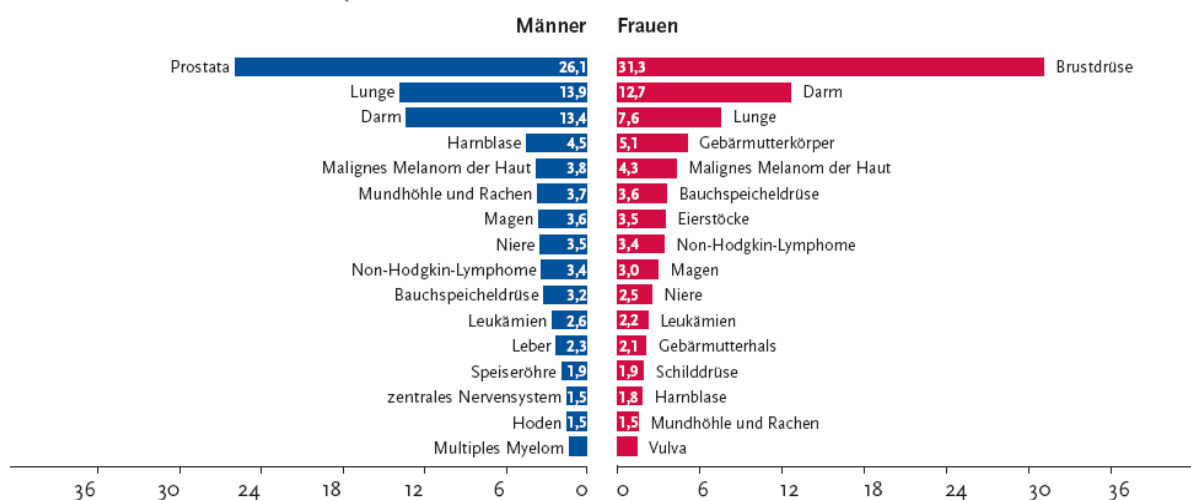
Bei relativen Fünfjahresüberlebensraten von etwa 16 Prozent bei Männern und 21 Prozent bei Frauen in den Jahren 2009 -2010 gehört der Lungenkrebs zu den prognostisch



ungünstigsten Krebserkrankungen. Histologisch sind als Hauptgruppen Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome und das kleinzellige Bronchialkarzinom zu nennen. Wegen seiner frühzeitigen Metastasierung hat das kleinzellige Bronchialkarzinom die schlechteste Prognose [1].

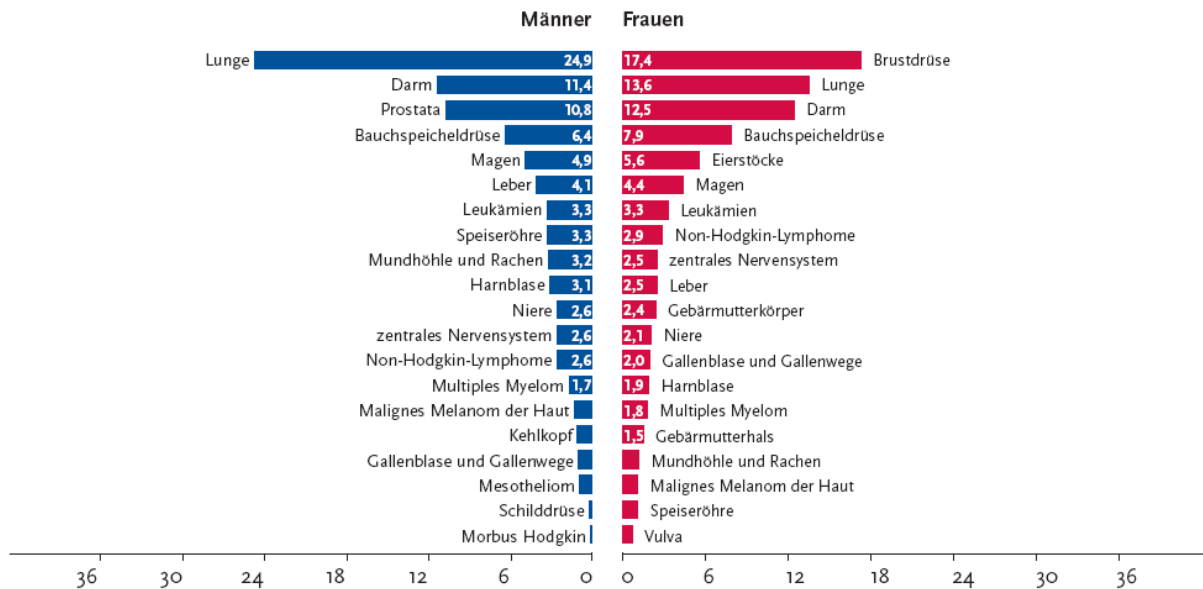
*„Seit langem ist Tabakrauch als Hauptrisikofaktor für den Lungenkrebs bekannt. Bei Männern sind neun von zehn, bei Frauen mindestens sechs von zehn Lungenkrebskrankungen auf das aktive Rauchen zurückzuführen. Passivrauchen steigert ebenfalls das Krebsrisiko und trägt maßgeblich zur Schadstoffbelastung in Innenräumen bei. Andere Risikofaktoren spielen eine vergleichsweise untergeordnete Rolle. Etwa 9 bis 15 von 100 Lungenkrebsfällen werden auf verschiedene kanzerogene Stoffe zurückgeführt, darunter Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sowie Quarz- und Nickelstäube.“[1]*

Daher wird das Bronchialkarzinom bei einem Teil der Patienten, bei denen Umwelt- und Arbeitsbelastungen als Ursache in Frage kommen, als Berufskrankheit anerkannt [3].



**Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2009/2010 (ohne nicht melanotischen Hautkrebs) [1]**

Eine kurative Strahlentherapie kann bei Patienten mit Bronchialkarzinom erfolgen. Meistens kommen jedoch, besonders bei Inoperabilität, nur noch palliative Maßnahmen in Frage. Neben perkutaner Strahlentherapie und Chemotherapie gewinnen endoskopische Verfahren zunehmend an Bedeutung, denn meist entwickelt sich auch ein zentraler Malignombefall im Bereich der Trachea sowie der Hauptbronchien. Diese sind für endoskopische Verfahren gut zugänglich [4].



**Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2009/2010 [1]**

### 2.3 Entwicklung der Strahlentherapie

Durch Röntgens Beschreibung der X- Strahlen 1895, die Entdeckung der „*unsichtbaren Strahlen*“ von Uran durch Bequerel 1896 und die Isolierung des Radiums durch das Ehepaar Marie und Pierre Curie 1898 wurde die Entwicklung der Strahlentherapie eingeleitet [5].

In der perkutanen Strahlentherapie werden heute für die Behandlung von Patienten mit bösartigen Erkrankungen fast ausschließlich Linearbeschleuniger eingesetzt. Mit Einführung der individuellen CT- gestützten Bestrahlungsplanung und hochkonformaler, bildgesteuerter Bestrahlungstechniken haben sich die Möglichkeiten der Strahlentherapie immer weiter verbessert. Damit können Nebenwirkungen minimiert werden. Andererseits gelingt es dadurch auch, höhere Strahlendosen am Tumor zu applizieren.

Die Strahlentherapie ist integraler Bestandteil im Gesamtbehandlungskonzept beim Bronchialkarzinom. Indikationen zur Strahlentherapie mit kurativen oder palliativen Behandlungszielen ergeben sich in Kombination mit der Operation, als primäre Behandlung bei Inoperabilität und in Kombination mit der Chemotherapie.

## 2.4 Entwicklung der Brachytherapie zum High- Dose- Rate Afterloadingverfahren

Die Möglichkeit, radioaktive Quellen bei Tumoren der Luftwege einzusetzen, ist lange bekannt.

Durch Forsell wurde der Begriff „*Brachytherapie*“ in der Krebsbehandlung eingeführt. Bei der Brachytherapie (brachy - kurz) werden Radionuklide in unmittelbarer Nähe oder in den Tumor eingebracht [6].

Yankauer beschrieb bereits 1922 die Implantation von Radon Seeds über ein starres Bronchoskop. Kernan berichtete 1929 über die Implantation von Radiumnadeln [7].

Von Eicken berichtete 1937 über die Platzierung von Radiumkapseln im Bronchialsystem. Probleme bestanden in Hinblick auf die dauerhafte Positionierung und die unvollkommene Narkosetechnik [8].

Gauwerky und Mohr beschrieben 1956 die endobronchiale Kontakttherapie mit Kobalt-60- Zylindern bei Bronchusstenosen. Die kleinen Radiocobaltzylinderchen (3mm lang und 0,5mm stark) waren geeignet für eine streng begrenzte Curiebehandlung. Zum Schutz vor Korrosion waren sie mit einem dünnen Goldüberzug versehen [9].

Aus Berlin berichteten Schlungbaum und Blum 1959 und Schlungbaum, Blum und Brandt 1962 über die Indikationen und die Technik der Einlage von Kobaltperlenketten für eine Dauer von 3 - 4 Stunden bei Vollnarkose. Die Dosis lag bei 3000 r in 3 mm Abstand von der Perlenoberfläche, die Behandlung konnte nach einer Woche wiederholt werden. Sie erreichten gute palliative Effekte bei guter Verträglichkeit. Die Therapie wurde auch bei rezidivgefährdeten Bronchusstümpfen nach Operation eingesetzt. Bei manifesten Rezidiven im Bronchusstumpf nach Operation wurden Heilungen nicht ausgeschlossen. Als Palliativeffekte wurden gewertet:

- „- die bronchoskopisch nachweisbare Rückbildung eines endobronchialen Tumors,*
- die Rückbildung bzw. Öffnung einer Dys -oder Atelektase,*
- die Rückbildung sekundärer Pneumonien bzw. die Verkleinerung von Tumorabszessen,*
- das Verschwinden des den Kranken quälenden Hustenreizes,*
- das Sistieren von Blutungen,*
- der erhebliche Rückgang eitriger Sekretion.“[10]*

Nachteile der Methode waren erforderliche Narkosen wegen der langen Bestrahlungszeit. Damit war diese Behandlung für schwerstkranke Patienten nicht geeignet. Außerdem ergab sich eine hohe Strahlenbelastung für den behandelnden Arzt [10].

1979 konnten Hilaris und Martini deutliche Verbesserungen erreichen. Die Strahlenbelastung des Personals wurde durch den endobronchialen Einsatz des computergesteuerten Afterloadingverfahrens verhindert. Mit Einsatz des Iridium-192-Strahlers wurde die Behandlungszeit auf 20 bis 25 Minuten verkürzt [11].

Mit Einführung der Megavolttherapie und der Möglichkeit, hohe Strahlendosen auch perkutan in tiefliegende Tumoren einzustrahlen, wurde die Brachytherapie zunächst für nicht mehr erforderlich gehalten und fand keine weitere Verbreitung.

Nori berichtete 1983 über die endobronchiale Afterloadingapplikation bei zehn Patienten als palliative Therapie bei Rezidiven nach Operation und Strahlentherapie [12].

In der Abteilung für Strahlentherapie und Nuklearmedizin des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin begannen Schumacher und Koch 1983 mit der endobronchialen Afterloadingbestrahlung [13].

Bisher gab es über die alleinige endobronchiale Strahlentherapie in der Literatur nur wenige Veröffentlichungen. Auch wurde bisher nur über kleine Patientenzahlen berichtet. Deswegen mussten sowohl die Strahlendosis als auch die Fraktionierung neu bestimmt werden [14].

In den beiden Lungenkliniken Berlins wurden in Zusammenarbeit mit der Strahlentherapieabteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin von Juni 1983 bis September 1985 106 Patienten der kombinierten Laser- Afterloading- Therapie unterzogen. Der Laser schafft bei einem totalen oder subtotalen Verschluss eines Haupt- oder Lappenbronchus zunächst einen Kanal im Tumor. Danach kann durch diesen Kanal die Afterloadingsonde gelegt werden [15].

Die Verwendung von Radionukliden, die eine hohe Radioaktivität aufweisen, mit resultierend kurzen Bestrahlungszeiten erfordert eine Fernsteuerung der Radionuklide (remote afterloading). Beim Afterloadingverfahren wird zunächst ein Applikator in den Patienten eingebracht, erst anschließend erfolgt die Bestrahlung mit der ferngesteuerten Quelle durch das Personal aus einem strahlengeschützten Schaltraum. Zum Patienten

besteht über Kamera und Mikrofon Sicht- und Sprechkontakt. Diese technischen Entwicklungen ermöglichen

- die Vermeidung einer Strahlenexposition des Personals
- den Einsatz sehr kleiner Quellen, besonders Iridium- 192, die in sehr kleinen Applikatoren wie endobronchialen Sonden einsetzbar sind
- die Verkürzung der Bestrahlungszeit in den Minutenbereich
- optimierte Dosisverteilungen, berechnet auf der Grundlage von rekonstruierten Röntgenaufnahmen oder CT- Schnitten.

Ferngesteuerte Afterloadingverfahren gehören heute zur Standardausrüstung jeder größeren Strahlentherapie.

## **2.5 Stellenwert der Brachytherapie beim Bronchialkarzinom**

*„Bei den fortgeschrittenen Tumorstadien der Bronchialkarzinome stehen häufig die pulmonalen Komplikationen im Vordergrund. Die zentralen Stenosen führen zu Husten, Dyspnoe, Hämoptysen, Atelektasen und retrostenotischen Pneumonien. Auch bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand und mit generalisiertem Tumorleiden ist es sinnvoll, Maßnahmen zur raschen Linderung der Symptome zu ergreifen. Diese Therapie sollte dann aber für den Patienten wenig belastend sein [14].“*

Die Indikation zur Brachytherapie beim Bronchialkarzinom besteht insbesondere bei intraluminalen Rezidiven oder Stenosen. Der charakteristische Dosisverlauf der endobronchialen Afterloadingtherapie mit hohen Dosen im Zentrum und steilem Dosisabfall in die Umgebung ermöglicht die Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie.

Das Ziel ist es, nach einer Lumeneröffnung durch Afterloading einem erneuten Verschluss der Bronchien vorzubeugen. Sowohl Lasern, Stenteinlage als auch die Brachytherapie können durch temporäre Beseitigung tumorbedingter Stenosen zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen [16].

Im Frühstadium von zentral sitzenden Tumoren kann die Afterloadingtechnik auch primär in Kombination mit der perkutanen Bestrahlung zur Anwendung kommen.

In den interdisziplinären S3-Leitlinien zum Bronchialkarzinom (Stand: 01.02.2010, gültig bis 28.02.2015) gibt es derzeit zur endobronchialen Brachytherapie folgende Empfehlungen:

*„Bei Patienten ohne strahlentherapeutische Vorbelastung ist der Einsatz der Brachytherapie in palliativer Intention im Einzelfall bei zentral stenosierendem Tumor geeignet. Wenn keine strahlentherapeutische Vorbelastung vorliegt, sollte die Brachytherapie mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert werden. Bei einem Tumor mit Stenose der zentralen Luftwege und strahlentherapeutischer Vorbelastung kann die endoluminale Brachytherapie im Einzelfall geeignet sein (C).“*[17] Empfehlungsgrad C bedeutet schwache Empfehlung.

*„Die Brachytherapie als Boost zur perkutanen Strahlentherapie in Therapiekonzepten in kurativer Situation ist umstritten und sollte nur innerhalb von Studien bzw. als Einzelfallentscheidung durchgeführt werden (D).“*[17] Empfehlungsgrad D bedeutet fehlende Studien oder Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung.

Zur Dosierung der endobronchialen Brachytherapie gibt es folgende Empfehlung: Der makroskopisch sichtbare Tumoranteil sollte in Bronchuslängsrichtung sicher erfasst werden. Der Afterloadingkatheter sollte in Bronchusmitte zentriert werden. Übliche Dosen pro Fraktion reichen von 3,8 bis 20 Gy im Referenzpunkt, appliziert mit hoher Dosisleistung (HDR). Die Dosierung erfolgt in der Regel berechnet auf 10 mm Quell-Achsabstand [18].

## **2.6 Bisherige Erfahrungen mit der Afterloadingtherapie beim Bronchialkarzinom**

In der Fachliteratur gibt es zahlreiche Veröffentlichungen zur Afterloadingtherapie (AL) beim Bronchialkarzinom.

So werteten Jason F. Kelly et. al vom M.D. Anderson Center in Houston die Daten ihrer 175 Patienten aus, welche von 1988 bis 1997 dort behandelt wurden. 160 dieser Patienten waren sowohl perkutan als auch mit der Afterloadingtherapie behandelt worden. Das mediane Überleben betrug sechs Monate vom Zeitpunkt der ersten Afterloadingtherapie. Bei den meisten Patienten konnten gute lokale palliative Effekte bei geringer Komplikationsrate erreicht werden [19].

Macha untersuchte die Daten von 94 Patienten zwischen 1989 und 1995, welche in der Lungenklinik Hemer mit einem Bronchialkarzinom eine externe Strahlentherapie erhalten hatten und bei einem lokalen Rezidiv anschließend einer endobronchialen Brachytherapie mit Iridium 192 unterzogen wurden. Durchschnittlich wurden 2,9 Brachytherapien pro Patient durchgeführt, die mediane Gesamtdosis betrug 15,36 Gy in 10 mm Abstand von der Strahlenquelle, die mediane bestrahlte Strecke betrug 50 mm. Die Patienten wurden im Rahmen der Tumornachsorge prospektiv untersucht. Die Daten wurden mit 94 Patienten verglichen, welche sich lediglich durch die nicht durchgeführte Afterloadingtherapie unterschieden, Alter, Geschlecht, Tumorstadium, Histologie, externe Strahlentherapie waren gleich. Die Überlebenskurven zeigten im Logrank - Test keinen signifikanten Unterschied. Jedoch lebten die 10 Patienten, bei denen eine komplette Remission erreicht werden konnte, mit 429 Tagen 302 Tage länger als die 54 Patienten, die nur eine Teilremission erreichten oder bei denen keine Wirkung der endobronchialen HDR-Brachytherapie nachweisbar war [20]. Eine detaillierte Zusammenfassung der durchgeführten Brachytherapien findet sich in den Abbildungen 3 bis 6.

Erstautor	Brachytherapie	Abstand zur Quelle	Perkutane Strahlentherapie
Macha	3 × 10,0 Gy	10 mm	–
Speiser (retrospektiv)	3 × 7,5 Gy	10 mm	–
	3 × 10,0 Gy	10 mm	–
	3 × 10,0 Gy	5 mm	–
Bedwinek	3 × 6,0 Gy	10 mm	–
Mantz ("matched pair")	3 × 5,0-7,0 Gy	10 mm	36 × 1,8 Gy (Mittel)
	–	–	36 × 1,8 Gy (Mittel)
Huber (randomisiert)	4 × 3,8 Gy	10 mm	–
	2 × 7,2 Gy	10 mm	–
Mallick (randomisiert)	2 × 8,0 Gy	10 mm	10 × 3,0 Gy
	1 × 10,0 Gy	10 mm	10 × 3,0 Gy
	1 × 15,0 Gy	10 mm	–
Stout (randomisiert)	1 × 15,0 Gy	10 mm	–
	–	–	10 × 3,0 Gy
Langendijk (randomisiert)	2 × 7,5 Gy	10 mm	10 × 3,0 Gy 30 × 2,0 Gy
	–	–	10 × 3,0 Gy 30 × 2,0 Gy

**Abbildung 3: Therapieprotokolle zur alleinigen endobronchialen und zur kombinierten endobronchialen und perkutanen Strahlentherapie [18]**

Die Verschreibung der Dosis ist sehr unterschiedlich. Berechnet auf einen Abstand von einem cm zu der Quelle, betragen die Gesamtdosen zwischen 8 und 35 Gy. Die Dosis ist von der klinischen Zielsetzung abhängig (siehe Abbildung 3) [18].

Erstautor	Patienten	Beobachtungszeitpunkt (Monate)	Anteil Überleben	Anteil lokale Tumorkontrolle
Taulelle	22	30	46 %	84 %
Perol	19	12	78 %	75 %
Peiffert	33	14	53 %	90 %
Marsiglia	34	24	78 %	85 %
Bleichner	98	24	44,6 %	62,5 %
Freitag	32	24	100 %	81 %
Tredanial	29	23	55 %	79 %
Hennequin	106	24/60	47,4 %/24 %	60,3 %/51,6 %

**Abbildung 4: Ergebnisse der alleinigen endobronchialen Brachytherapie bei kurativer Zielsetzung [18]**

Die Ergebnisse dieser Behandlung sind von der Auswahl der Patienten abhängig. Es handelt sich jeweils um wenige Patienten. In diesen kleinen Behandlungsserien wurden fast nur Patienten mit Karzinomen im Stadium I behandelt. Diese Tumoren begrenzen sich auf Bronchiallumen und die Bronchuswand (siehe Abbildung 4) [18].

Erstautor	Patienten	1-Jahres-Überleben	Besserung der Symptome			
			Husten	Dyspnoe	Haemoptoe	Retentionspneumonie
Bedwinek	38	n.a.	81 %	71 %	81 %	71 %
Speiser	362	25 %	85 %	86 %	99 %	99 %
Gollins	324	26 %	62 %	60 %	88 %	46 %
Muto	280	ca. 45 %	82 %	90 %	94 %	90 %
Mallick	15	n.a.	84,5 %	90,7 %	94,1 %	82,7 %
Kubaszewska	270	n.a.	77 %	76 %	92 %	82 %

**Abbildung 5: Ergebnisse der klinischen Studien zur endobronchialen Strahlentherapie bei palliativer Zielsetzung [18]**

Die Ergebnisse der endobronchialen HDR-Brachytherapie bei palliativer Zielsetzung zeigen ein einheitliches Bild, obwohl die Einschlusskriterien unterschiedlich waren. In Abbildung 5 ist zu erkennen: „Bei konsequenter Auswahl wird eine umfassende, alle Symptome betreffende Verbesserung der Lebensqualität bei mehr als 60 Prozent der Patienten erreicht.“[18]



Erstautor	Klinischer Endpunkt			Besserung der Symptome			
	Lokale 1-Jahres-Kontrolle	1-Jahres-Überleben	Remission	Husten	Dyspnoe	Haemoptoe	Retentionspneumonie
Huber	27 %	25 %	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Langendijk	57 %	25 %	n.a.	24 %	46 %	86 %	57 %
Sharma	n.a.	n.a.	80 %	65 %	63 %	100 %	60 %
Mallick	n.a.	n.a.	82,8 %	84,5 %	90,7 %	94,1 %	82,7 %

**Abbildung 6: Ergebnisse der klinischen Studien zur kombinierten perkutanen und endobronchialen Strahlentherapie bei palliativer Zielsetzung [18]**

„In einigen Studien, in denen eine symptomorientierte palliative Zielsetzung verfolgt wurde, zeigt sich die hohe Wirksamkeit der zusätzlichen endoluminalen Strahlentherapie in der Symptomkontrolle (vor allem Dyspnoe). Eine bessere lokale Tumorkontrolle oder gar eine Steigerung des Überlebens wurde nicht erreicht.“ Jedoch konnte auch hier eine Verbesserung der tumorbedingten Symptome und damit auch der Lebensqualität bei mehr als 60 Prozent der Patienten festgestellt werden. Bei mehr als der Hälfte der Patienten war diese Verbesserung der Symptome sogar bis zum Lebensende vorhanden (siehe Abbildung 6) [18].

## 2.7 Kombinationstherapien beim Bronchialkarzinom

Multimodale Therapieansätze sind beim Bronchialkarzinom in der Regel erforderlich, da frühe Stadien mit einer Heilung nach alleiniger Operation selten sind und in der Regel nur als Zufallsbefunde erkannt werden. Die Mehrheit der erstdiagnostizierten Bronchialkarzinome ist bereits fortgeschritten oder auch schon metastasiert.

Einer operativen Therapie folgt häufig eine Chemotherapie, auch in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie. Bei Inoperabilität kommt eine systemische Therapie allein, eine lokale Strahlentherapie oder die Kombination beider Maßnahmen in Frage.

Eine perkutane Strahlentherapie kann mit einer endobronchialen Brachytherapie ergänzt werden [17].

Beim Bronchialkarzinom wurde die kombinierte Radio-Chemotherapie seit den 80er Jahren beim kleinzelligen Karzinom (SCLC) Stadien abhängig eingesetzt. Aktuell ist die gleichzeitige Chemo- und Strahlentherapie heute die wirksamste Behandlungsform der SCLC der Stadien IIB, IIIA und IIIB. Eine frühzeitige Applikation der Strahlentherapie

möglichst parallel zum ersten Kurs der Chemotherapie verbessert die Prognose, das heißt eine kurze dosisdichte Chemoradiotherapie führt zu einem besseren Gesamtüberleben [23].

Später wurde eine systemische Therapie auch bei den nicht kleinzelligen Karzinomen eingesetzt. Diese Karzinome sind in frühen Stadien symptomarm und werden daher oft erst im höheren Stadium erkannt [54]. Beim Bronchialkarzinom wird derzeit bei den nicht kleinzelligen Tumoren die Kombination aus Chemotherapie und Strahlentherapie im Stadium III, besonders im Stadium IIIb, eingesetzt [21, 2]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die simultane im Vergleich zu einer sequentiellen Radiochemotherapie insbesondere die Langzeitprognose der Patienten verbessert. So konnte eine norwegische Studie den Nutzen einer zusätzlichen Strahlentherapie an 191 Patienten mit einem nicht operablen nicht- kleinzelligen Bronchialkarzinom untersuchen. Alle Patienten hatten eine Chemotherapie erhalten, die Hälfte der Patienten erhielt auch eine Strahlenbehandlung. Es konnte die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten von 9,7 auf 12,6 Monate verlängert werden. Außerdem war neu an der Studie, dass auch die Lebensqualität der Patienten untersucht wurde [22].

Aber auch eine präoperative endobronchiale Kleinraumbestrahlung kann eine lokale Resektabilität der Befunde bessern und die Lokalrezidivrate in ausgewählten Fällen senken [24].

## **2.8 Tumorzentrum und Krebsregister**

Das Tumorzentrum Potsdam e. V. (vormals Onkologischer Schwerpunkt Potsdam e. V.) wurde 1993 zur Förderung und Verbesserung der flächendeckenden, qualitätsgerechten und wohnortnahen Versorgung von Tumorpatienten gegründet.

Zu den Hauptaktivitäten gehörte der Aufbau eines klinischen Krebsregisters und einer Nachsorgeleitstelle. Voraussetzung ist die lückenlose, personenbezogene und standardisierte Dokumentation des Krankheitsverlaufes in allen Erkrankungsphasen.

Zur Datenverwaltung wird unter dem Datenbanksystem ORACLE die zentrale von der Arbeitsgruppe zur Koordination Klinischer Krebsregister (AKKK) an der Justus- Liebig-

Universität Gießen, Fachbereich Humanmedizin, Institut für Medizinische Informatik, entwickelte Software GTDS – Giessener Tumordokumentationssystem – genutzt [25].

Die Meldung zum gemeinsamen Krebsregister in Berlin erfolgt vierteljährlich durch elektronische Datenträger.

Das GTDS ist vor allem für den Einsatz klinischer Krebsregister und Aufgaben der Nachsorge vorgesehen, bietet aber auch Möglichkeiten zur Unterstützung klinischer Abläufe.

Zur Dokumentation stehen folgende Bögen zur Verfügung:

- Diagnosebericht der Primärerkrankung zur Dokumentation der Diagnostik und Verifikation des Tumorleidens
- Diagnosebericht eines sekundären Tumorgeschehens zur Dokumentation der diagnostischen Phase von Rezidiven und Metastasen der Primärerkrankung
- Konsilbericht zur Dokumentation eines interdisziplinären onkologischen Konsils
- Behandlungsbericht zur Dokumentation der Therapie eines malignen Tumors
- Nachsorgebericht zur Dokumentation der Nachsorgeergebnisse
- Abschlußbericht zur Dokumentation des Ausscheidens des Patienten aus der Nachsorge oder Tod

Statistische Auswertungen erfolgen mit SPSS zu Häufigkeiten, Therapien, Therapieergebnissen und Überlebenszeiten. Die anonymisierten Daten werden in der deutschen „Dachdokumentation Krebs“ im Robert- Koch-Institut gesammelt. Neben der Datenerfassung gehört das Vernetzen der verschiedenen onkologischen Fachdisziplinen zu den Aufgaben des Tumorzentrums.

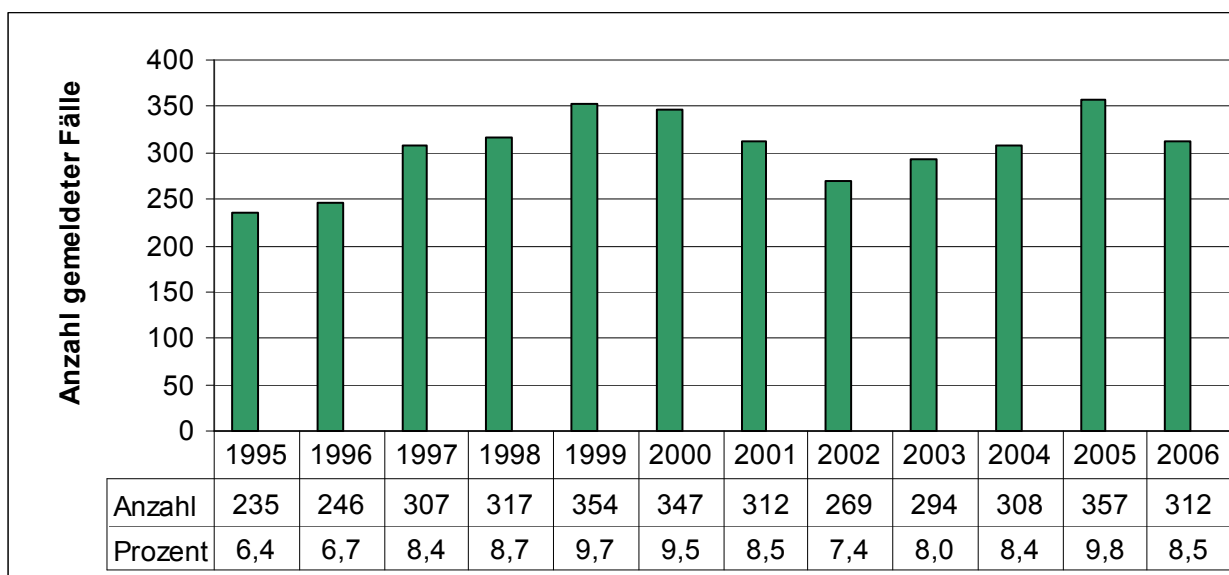
### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

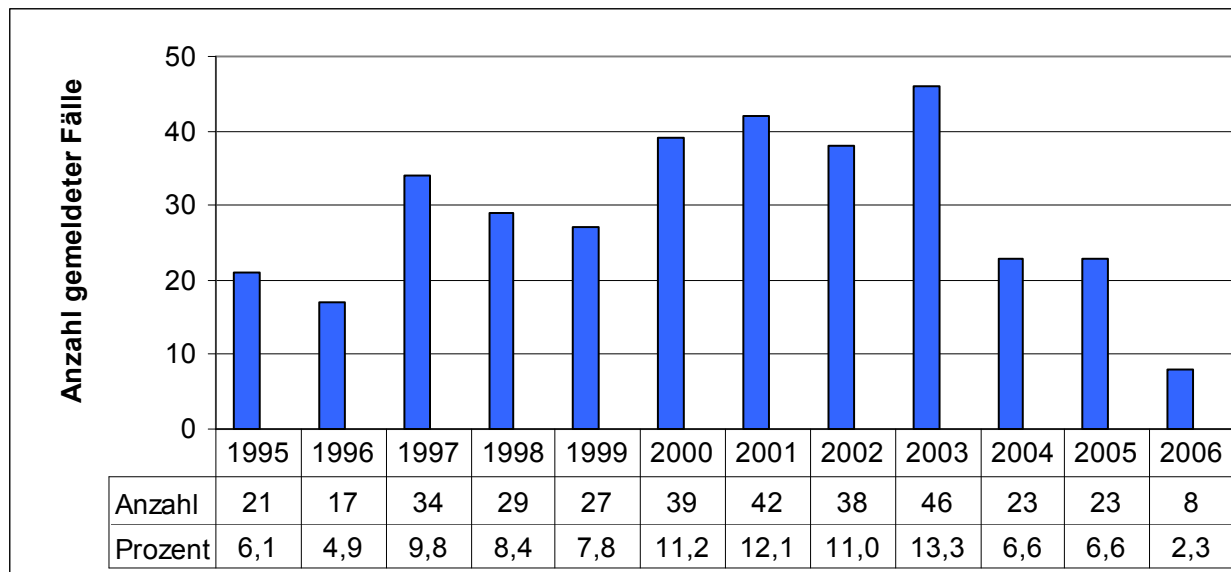
Zur Auswertung der Daten wurden zunächst alle Patienten herangezogen, welche von 1995 bis zum Jahre 2006 im Tumorzentrum Potsdam gemeldet wurden und Lungentu-

morfälle einschließlich Sarkom- und Lymphompatienten waren. Insgesamt waren dies 4032 Patienten.

Für die Berechnung der relevanten Daten wurden dann jedoch die Sarkom- und Lymphompatienten als sehr kleine Gruppe von 27 Patienten ausgeschlossen. Somit gelangten 4005 Patienten mit Bronchialkarzinom zur statistischen Auswertung. Davon wurden insgesamt 3658 Patienten ohne Brachytherapie behandelt (siehe Abbildung 7). Es ergibt sich eine Anzahl von 347 Patienten, welche unter anderem eine Afterloadingtherapie erhielten. Insgesamt erhielten die 347 Patienten 1453 Brachytherapieapplikationen (siehe Abbildung 8).



**Abbildung 7: Gemeldete Fälle je Diagnosejahr bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658**



**Abbildung 8: Gemeldete Fälle je Diagnosejahr bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347**

Datenquellen waren folgende:

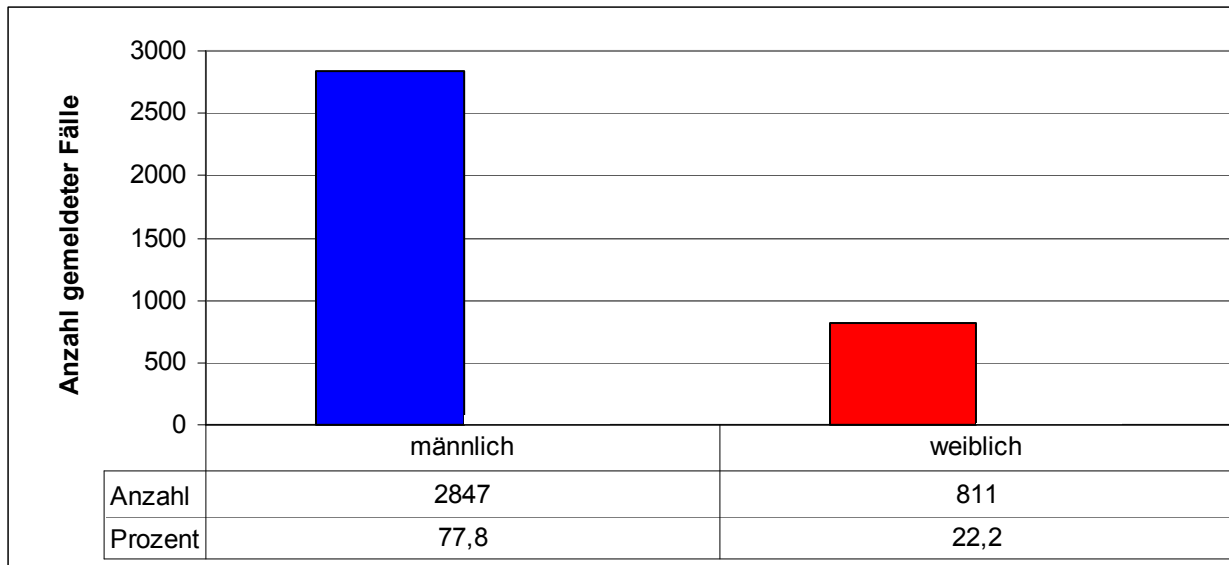
1. Tumordokumentationsbögen
2. Angaben der Patienten bei Tumornachsorgeuntersuchungen und Therapien
3. Krankenakten der Patienten
4. Telefonische Befragung Angehöriger bei unbekanntem weiteren Erkrankungsverlauf

Die Datenerhebung fand somit retrospektiv statt.

### 3.1.1 Geschlecht und Alter

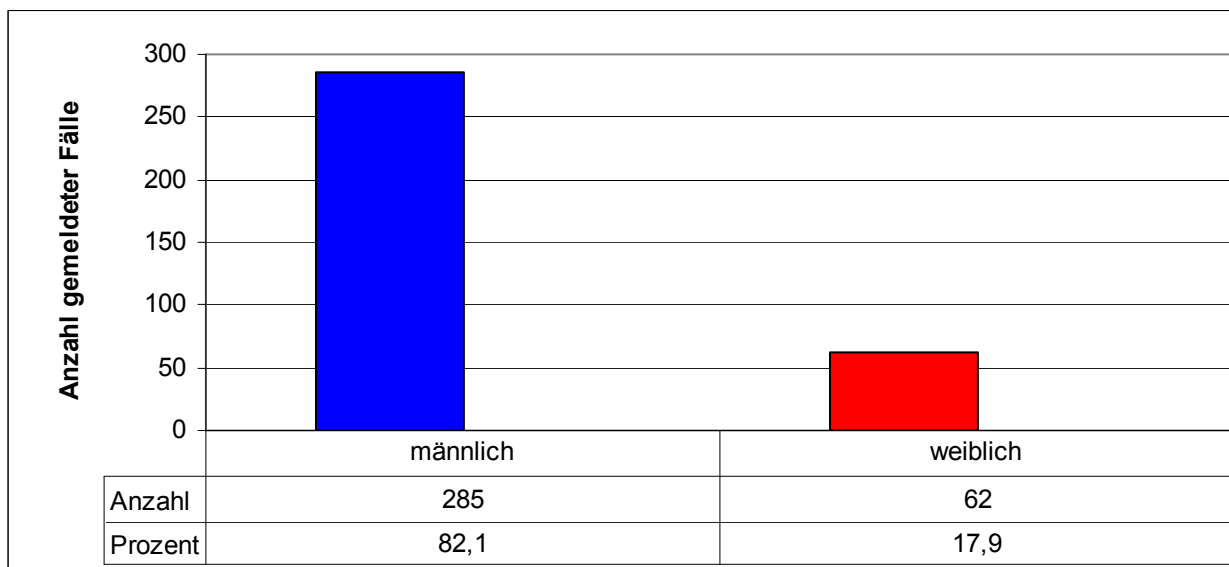
Von den 4005 behandelten Patienten mit Bronchialkarzinom waren 3132 (78,2 Prozent) Männer und 873 (21,8 Prozent) Frauen. Das entspricht einem Geschlechtsverhältnis von 3,6 zu 1.

Das mediane Alter der ohne Afterloading behandelten Patienten betrug 66 Jahre (21 bis 93 Jahre). Bei den mit Afterloading behandelten Patienten war das mediane Alter 65 Jahre (34 bis 89 Jahre).



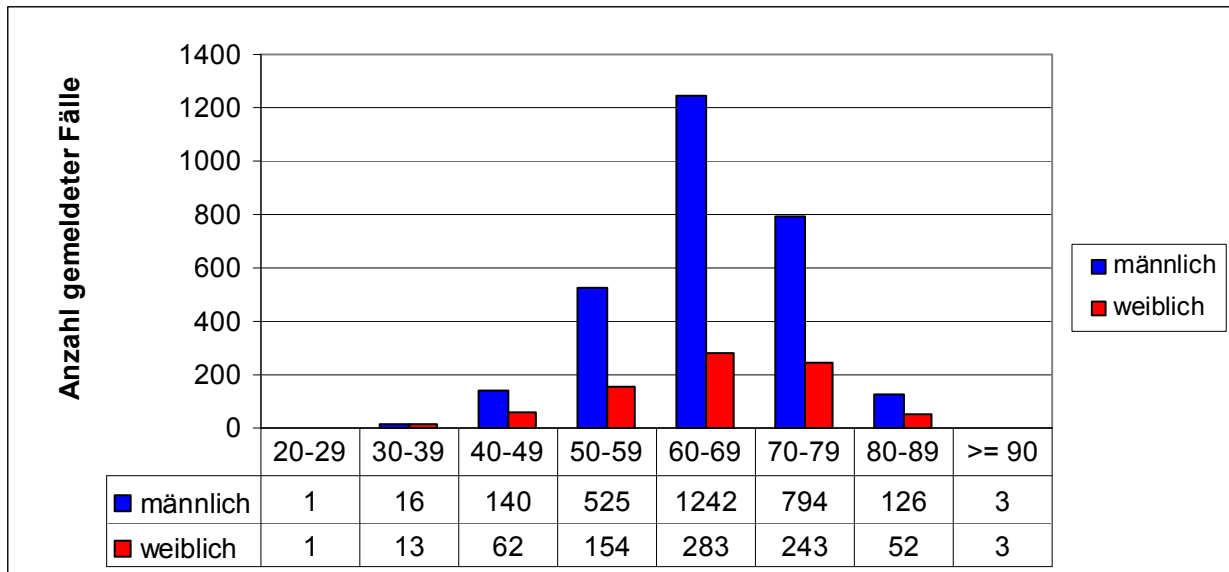
**Abbildung 9: Geschlechtsverteilung bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658**

Bei den 3658 ohne Brachytherapie behandelten Patienten waren 2847 (77,8 Prozent) Männer und 811 (22,2 Prozent) Frauen. Das Geschlechtsverhältnis beträgt somit 3,5 zu 1 (siehe Abbildung 9).

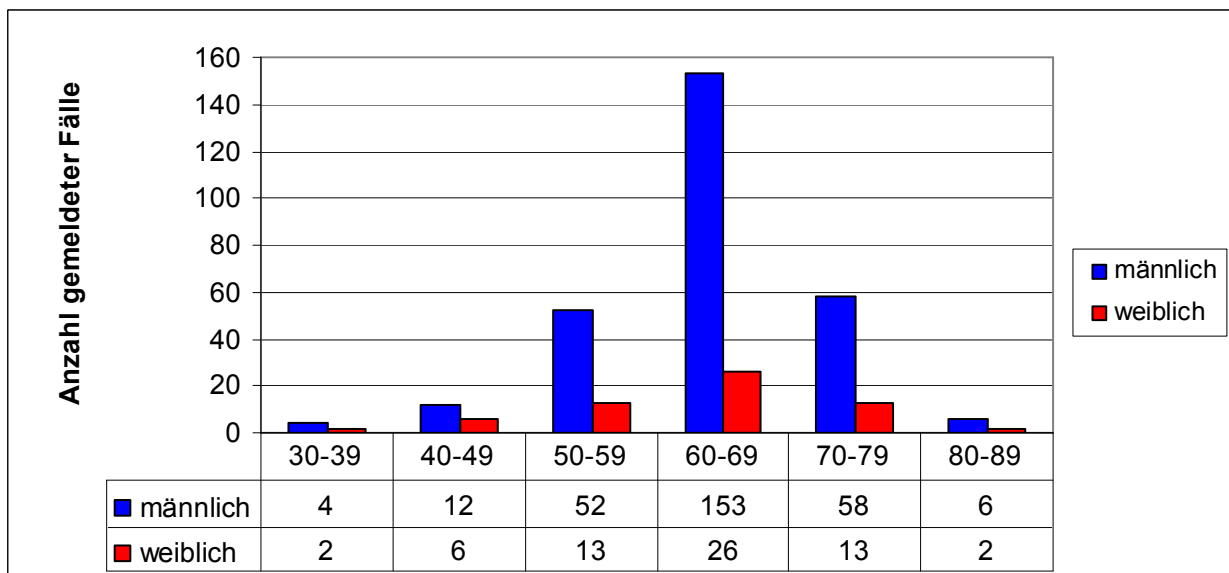


**Abbildung 10: Geschlechtsverteilung bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347**

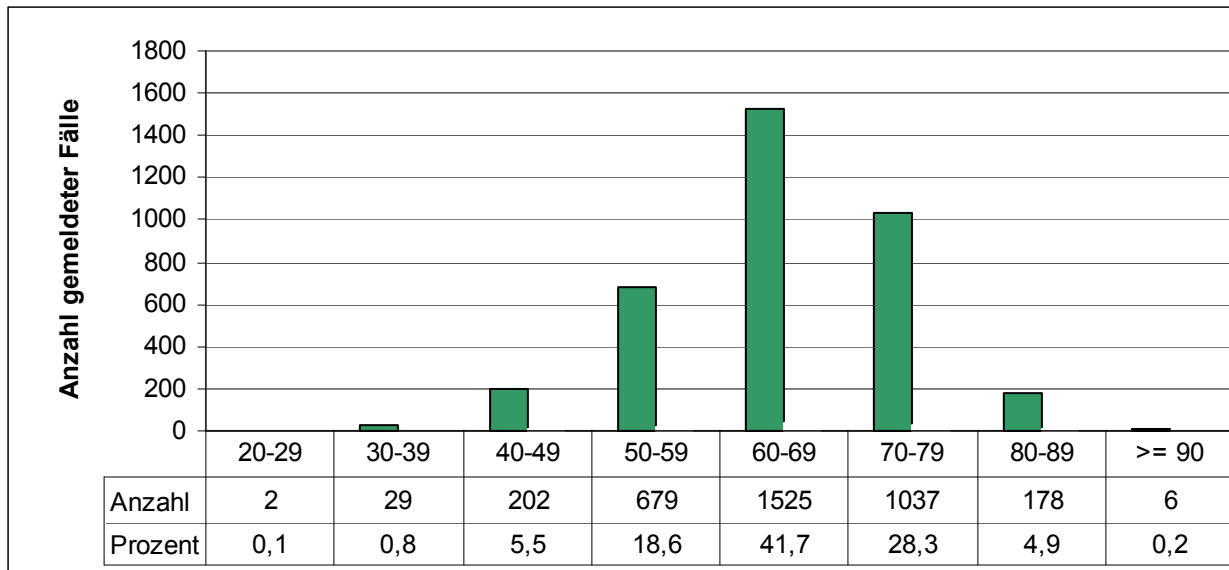
Bei den 347 mit Afterloading behandelten Patienten waren 285 (82,1 Prozent) Männer und 62 (17,9 Prozent) Frauen. Hier ist somit das Geschlechtsverhältnis 4,6 zu 1 (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 11: Geschlecht je Altersgruppe bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658**

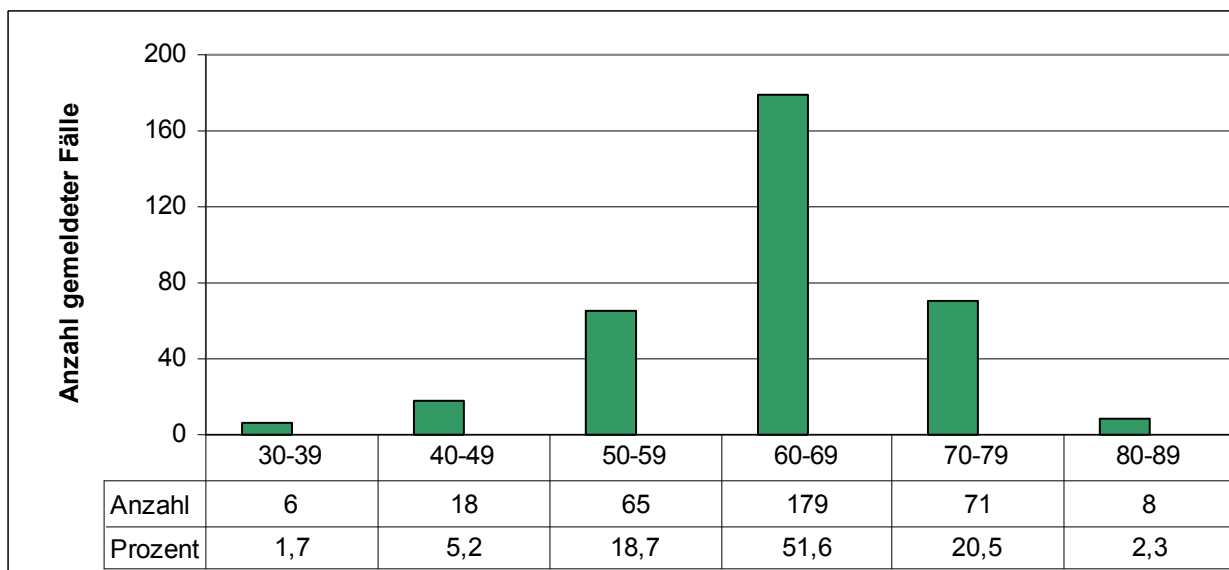


**Abbildung 12: Geschlecht je Altersgruppe bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347**



**Abbildung 13: Altersverteilung bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658**

Am häufigsten wurden somit Patienten zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr mit 41,7 Prozent ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie behandelt (siehe Abbildung 13).



**Abbildung 14: Altersverteilung bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347**

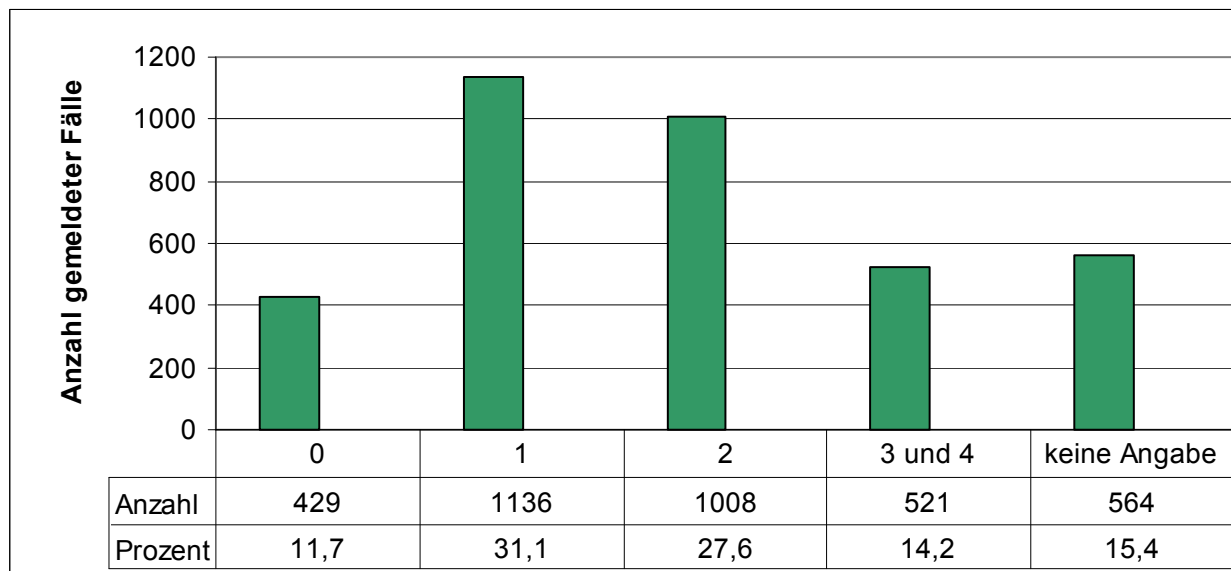
Mit HDR-Brachytherapie betrug die Altersgruppe vom 60. bis 69. Lebensjahr sogar 51,6 Prozent der Patienten und war auch hier die größte Gruppe (siehe Abbildung 14).



### 3.1.2 Leistungszustand

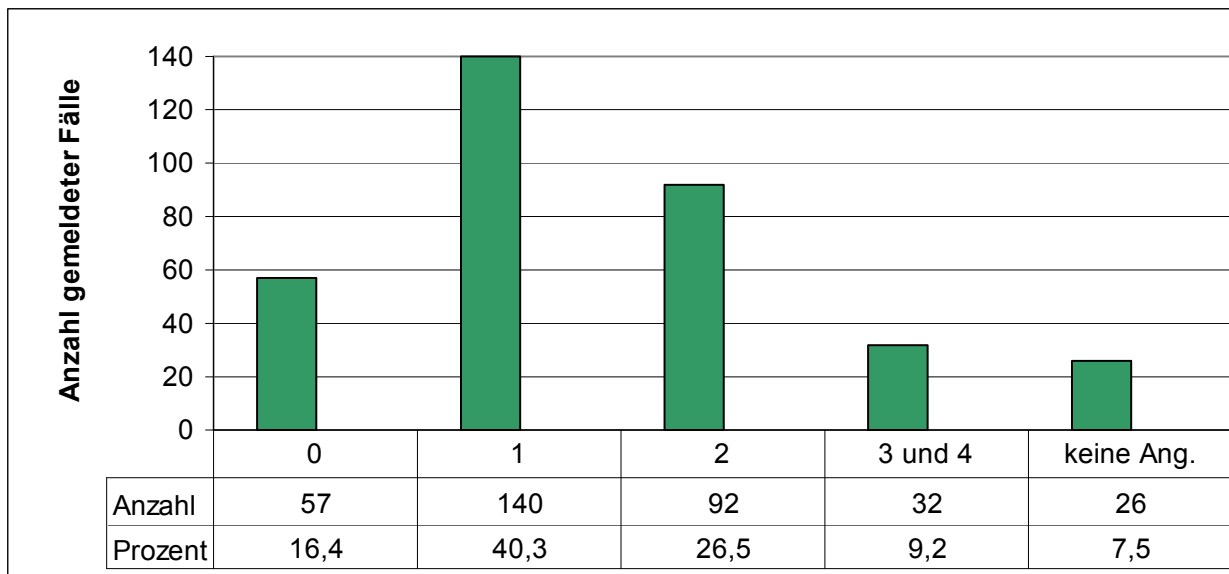
Der Leistungszustand wurde nach ECOG - WHO Klassifikation eingeteilt und bedeutet:

- 0 volle Aktivität, normales Leben
- 1 eingeschränkte Aktivität, leichte Arbeiten möglich
- 2 gehfähig, Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50 Prozent der Wachzeit aufstehen
- 3 Selbstversorgung nur begrenzt möglich, über 50 Prozent der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
- 4 voll pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden [26].



**Abbildung 15: Leistungszustand bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658**

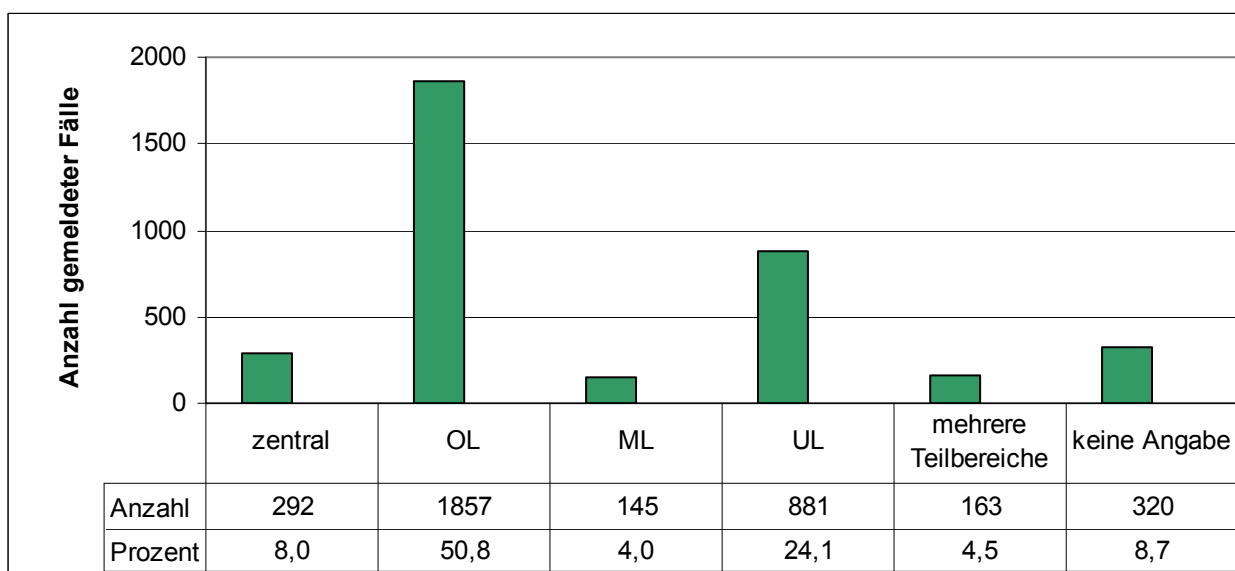
Insgesamt wurden 58,7 Prozent der Patienten ohne endobronchiale Brachytherapie im Leistungszustand 1 und 2 behandelt (siehe Abbildung 15).



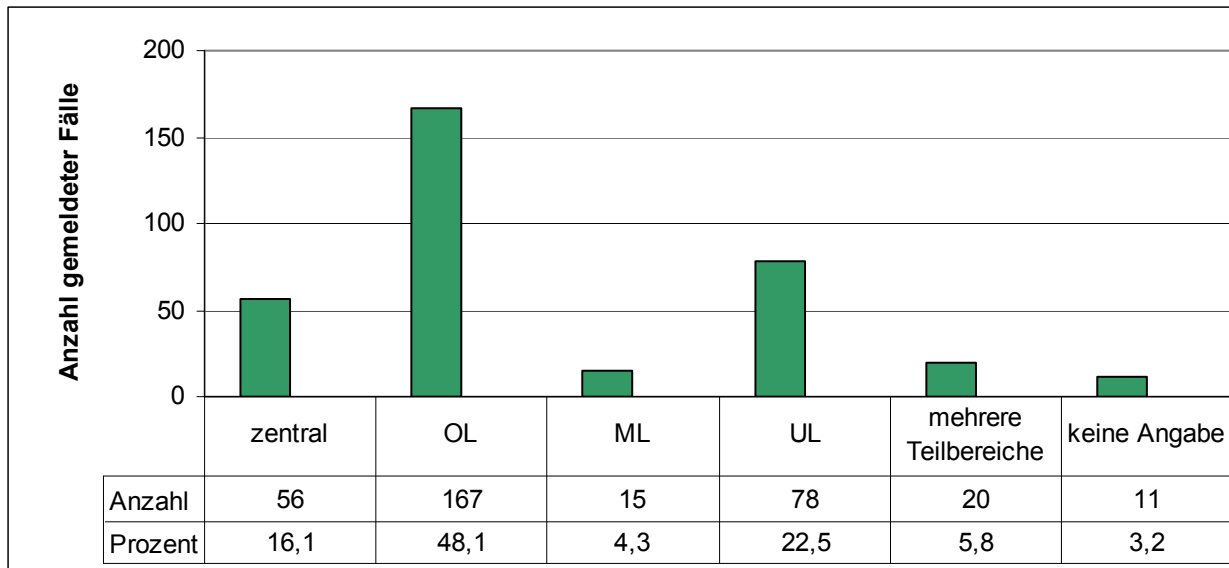
**Abbildung 16: Leistungszustand bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347**

Auch in der Patientengruppe mit endobronchialer HDR-Brachytherapie macht die Gruppe im Leistungszustand 1 und 2 mit insgesamt 66,8 Prozent die größte Gruppe aus. Mit 9,2 Prozent waren im Leistungszustand 3 und 4 etwas weniger Patienten vertreten als in der Gruppe ohne endobronchiale Brachytherapie, dort waren es 14,2 Prozent (siehe Abbildung 16).

### 3.1.3 Tumorlokalisation

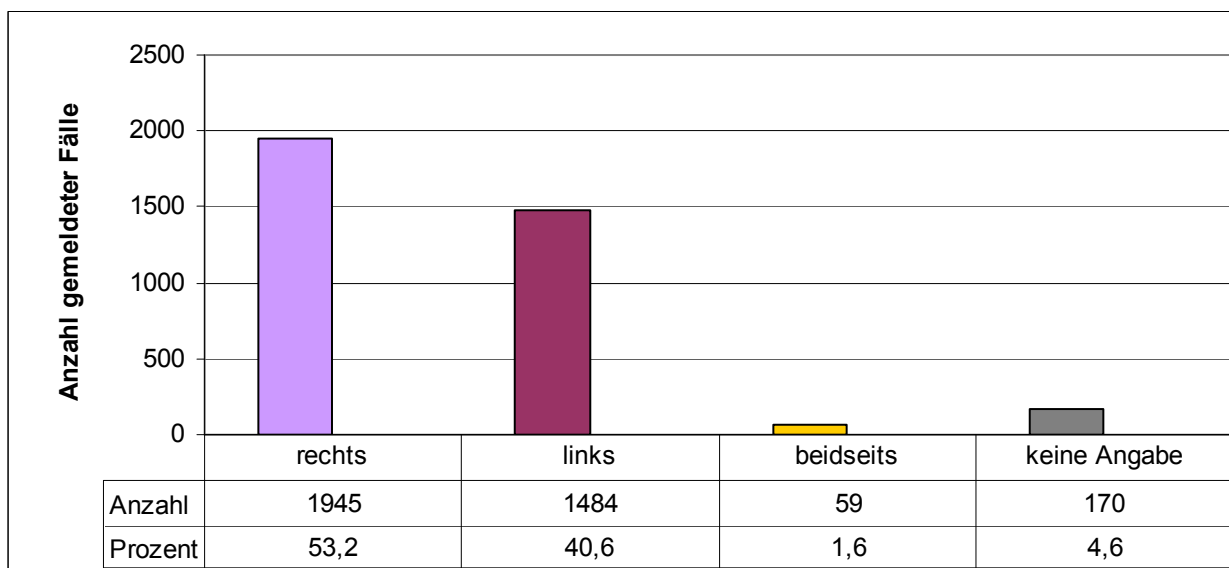


**Abbildung 17: Tumorsublokalisierung bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658**

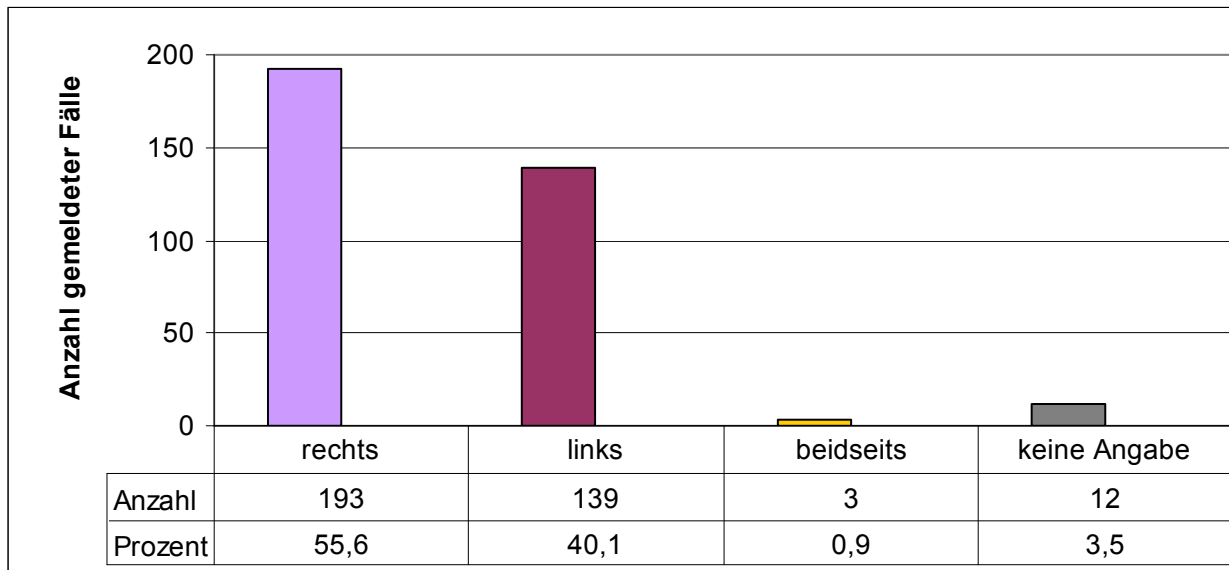


**Abbildung 18: Tumorsublokalisierung bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347**

Nahezu die Hälfte aller Patienten mit Bronchialkarzinom hat den Tumorsitz im Oberlappen. Mittellappen, Unterlappen sowie mehrere Teilbereiche sind in den Patientengruppen ohne und mit endobronchialer Brachytherapie etwa gleich vertreten. Der zentrale Tumorsitz kommt bei den Patienten mit endobronchialer Brachytherapie bei 16,1 Prozent gegenüber der Gruppe der Patienten ohne Brachytherapie mit 8,0 Prozent deutlich öfter vor (siehe Abbildungen 17 und 18).

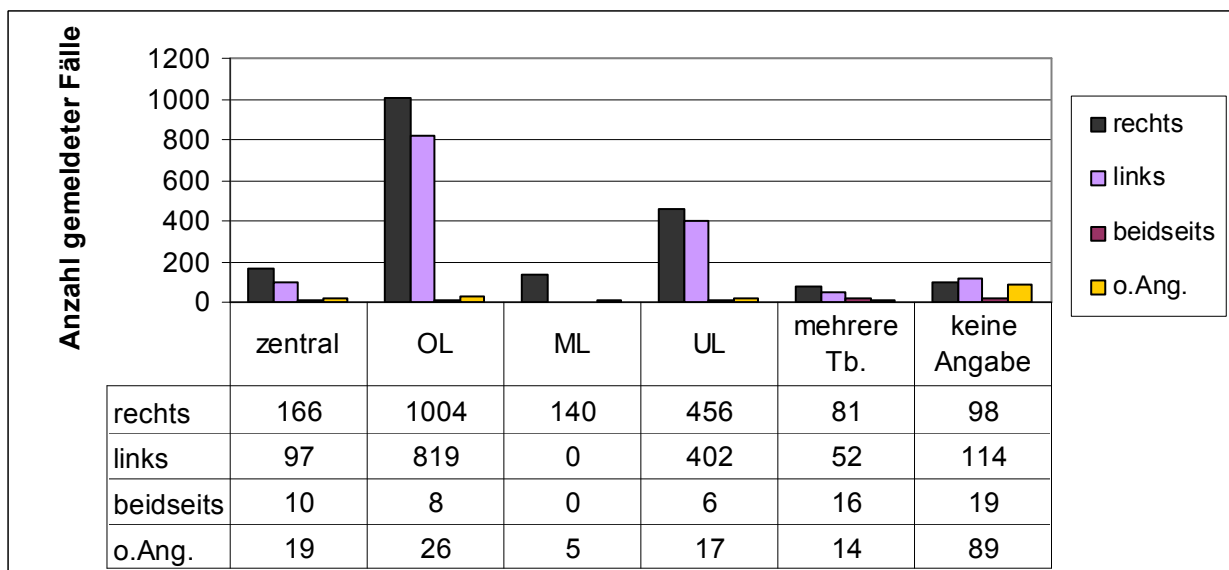


**Abbildung 19: Seitenverteilung bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658**



**Abbildung 20: Seitenverteilung bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347**

Hinsichtlich der Seitenverteilung gibt es in der Gruppe ohne sowie mit endobronchialer Brachytherapie keine wesentlichen Unterschiede (siehe Abbildungen 19 und 20).



**Abbildung 21: Seitenverteilung je Sublokalisierung bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658**

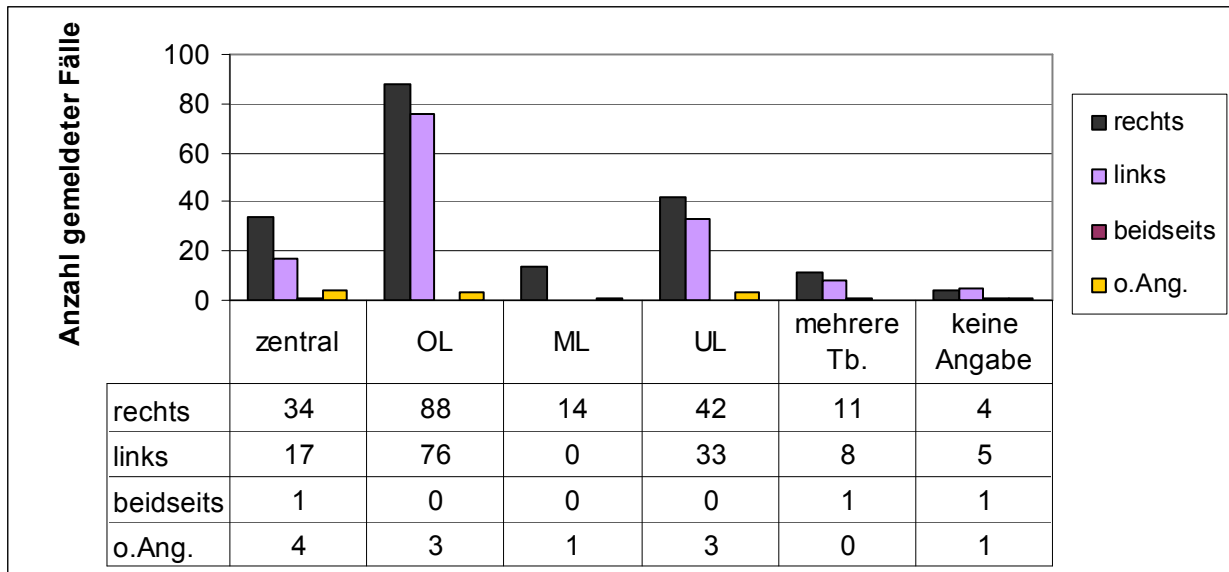


Abbildung 22: Seitenverteilung je Sublokalisierung bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347

### 3.1.4 Tumorstadium

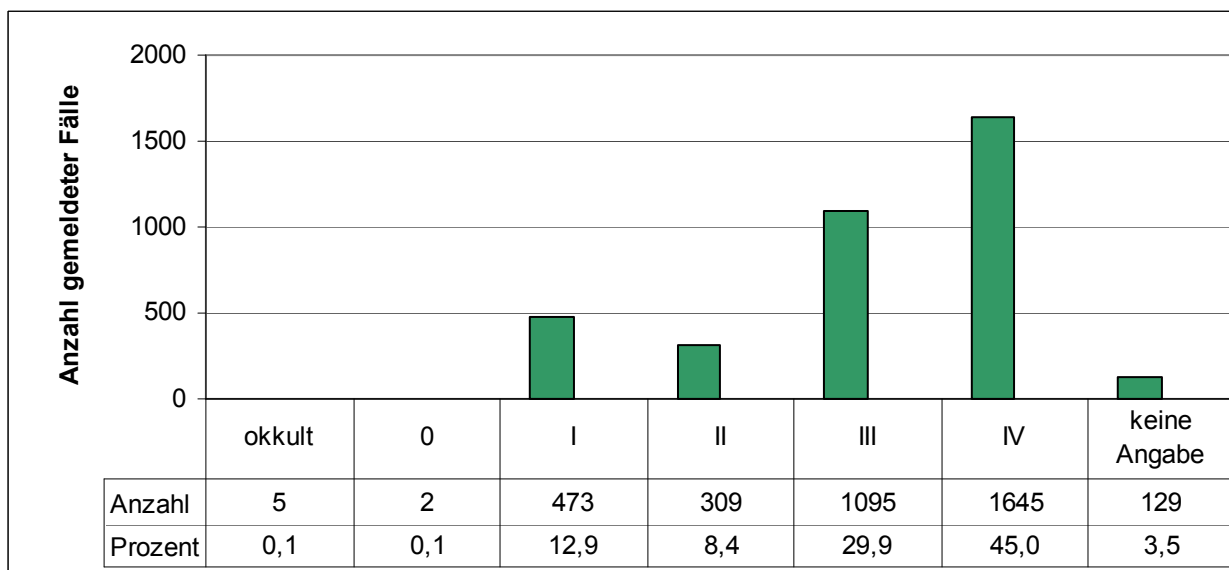
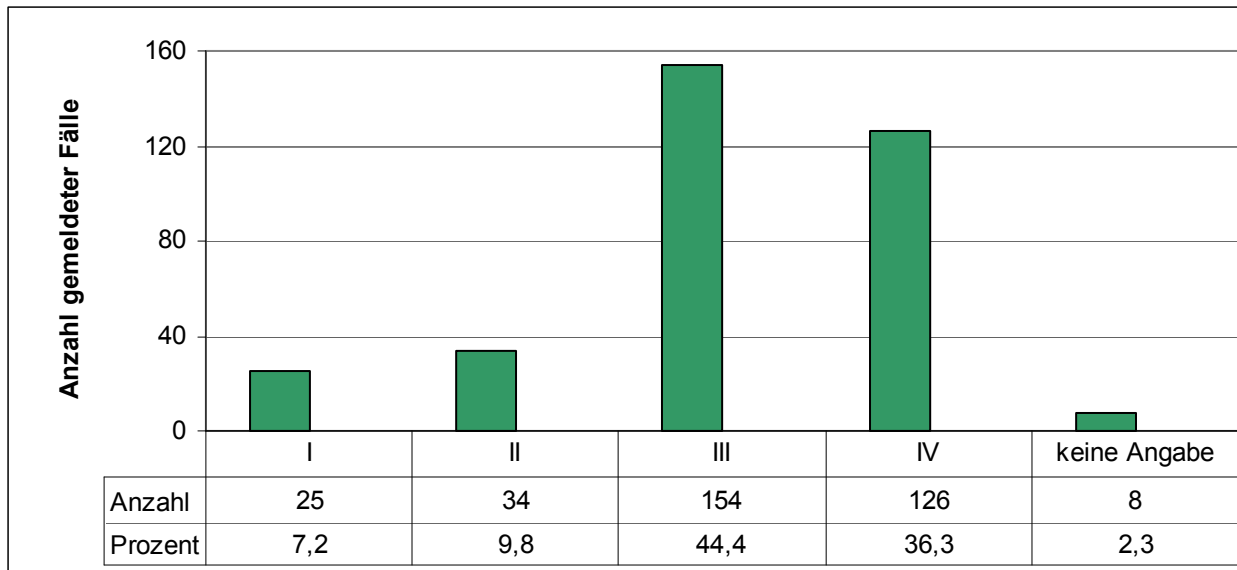


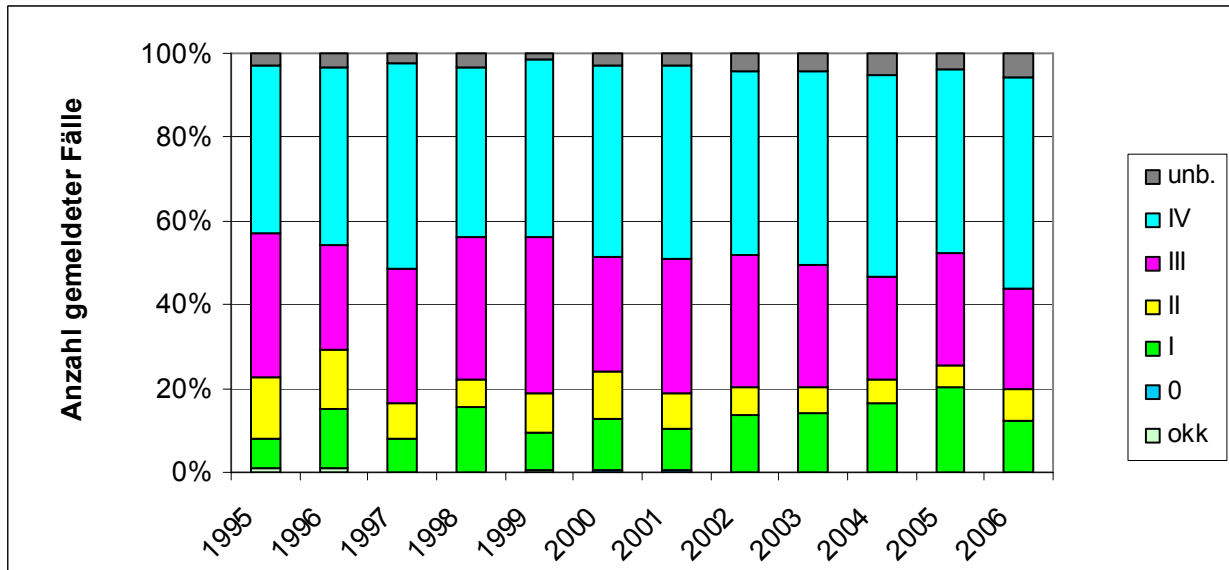
Abbildung 23: UICC- Stadium bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658

In der Gruppe der Patienten ohne endobronchiale Brachytherapie nimmt die Patientengruppe im Stadium IV mit 45 Prozent den größten Anteil ein, gefolgt von 29,9 Prozent der Patienten im Stadium III (siehe Abbildung 23).



**Abbildung 24: UICC- Stadium bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347**

Bei den Patienten mit endobronchialer Brachytherapie ist die größte Patientengruppe mit 44,4 Prozent im Stadium III vertreten, gefolgt von 36,3 Prozent der Patienten im Stadium IV (siehe Abbildung 24).



**Abbildung 25: Stadium je Diagnosejahr bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658**

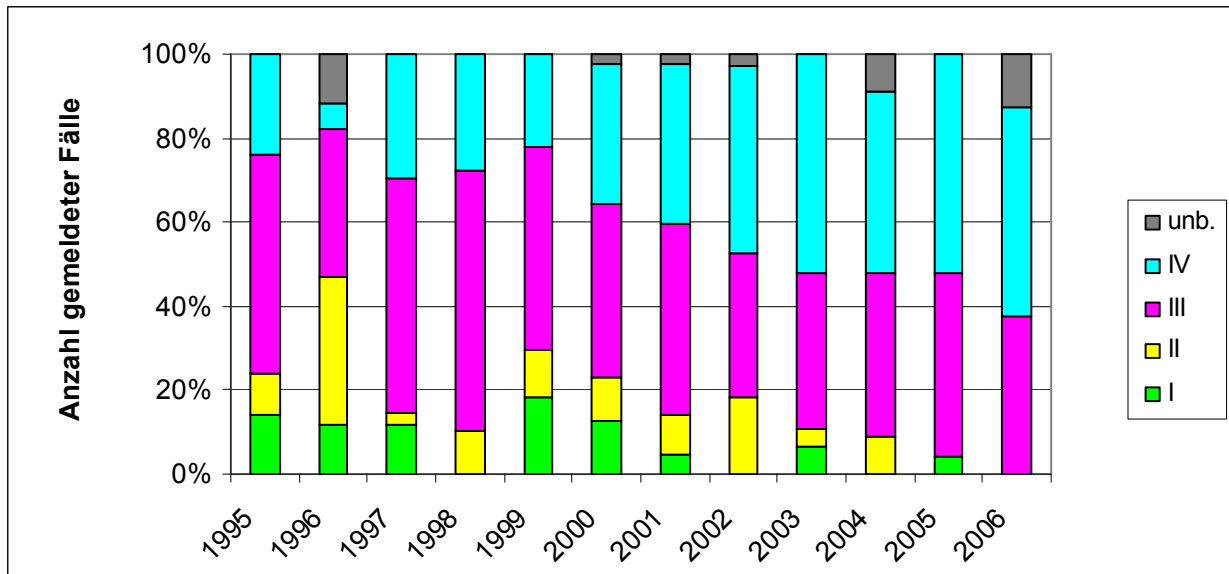


Abbildung 26: Stadium je Diagnosejahr bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347

### 3.1.5 Histologie

Insgesamt war bei ca. 94 Prozent der Patienten die histologische Typisierung bekannt. Bei den fehlenden sechs Prozent (230 Patienten) liegt jedoch aus klinischer Erfahrung hier eher ein Meldedefizit vor, oder es konnte bei Therapiewunsch des Patienten aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes eine Histologie nicht erzwungen werden.

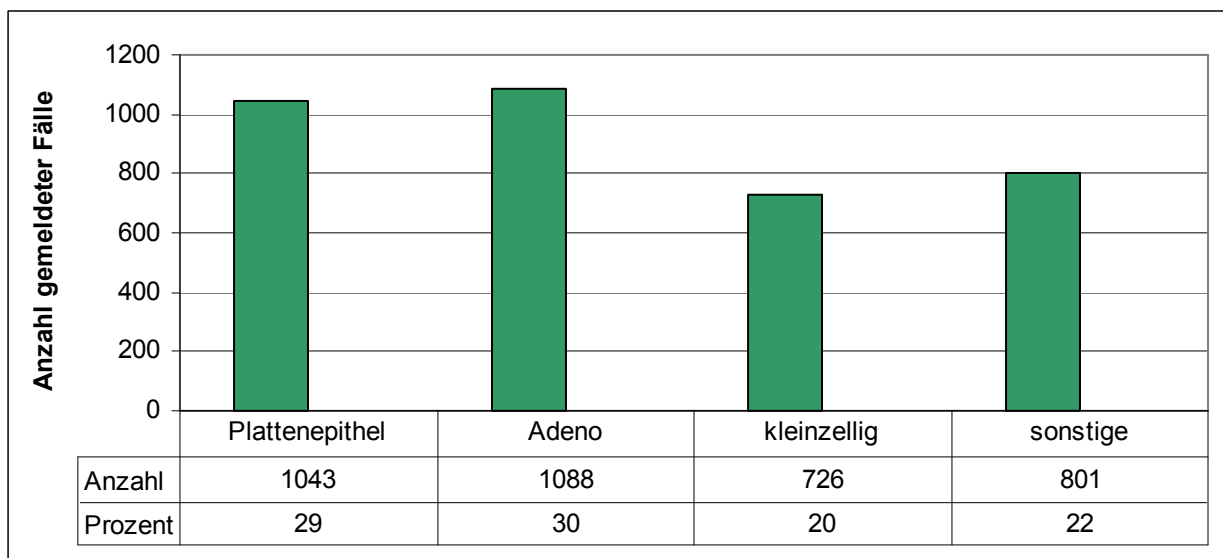
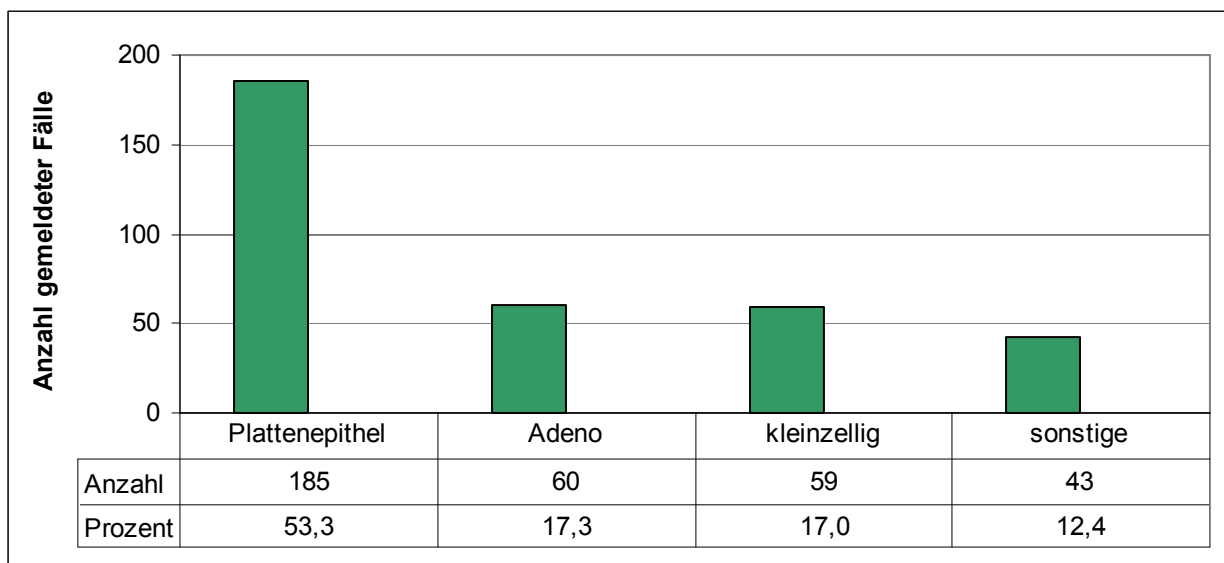


Abbildung 27: Histologie Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658

Bei den Patienten ohne HDR-Brachytherapie sind die Patienten mit Plattenepithel- sowie Adenokarzinom etwa jeweils zu einem Drittel vertreten, die Patientenzahl mit einem kleinzelligen Karzinom entspricht jedem fünften Patient (siehe Abbildung 27).

In der Gruppe der Patienten mit HDR-Brachytherapie überwiegen mit 53,3 Prozent der Patienten eindeutig die Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom. Die Gruppe der Patienten mit Adeno- bzw. kleinzelligen Karzinomen ist jeweils mit ca. 17 Prozent behandelt worden (siehe Abbildung 28).

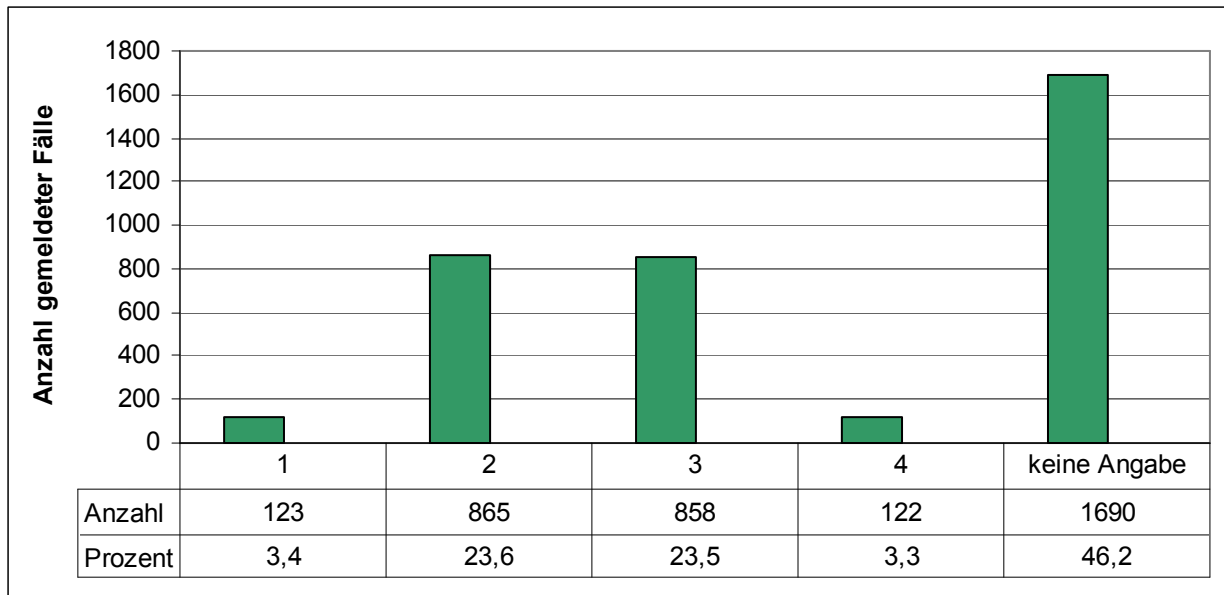


**Abbildung 28: Histologie Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347**

Eine weitere histologische Einteilung ergibt sich nach dem Grading, also dem Differenzierungsgrad der Zellen. Es bedeutet:

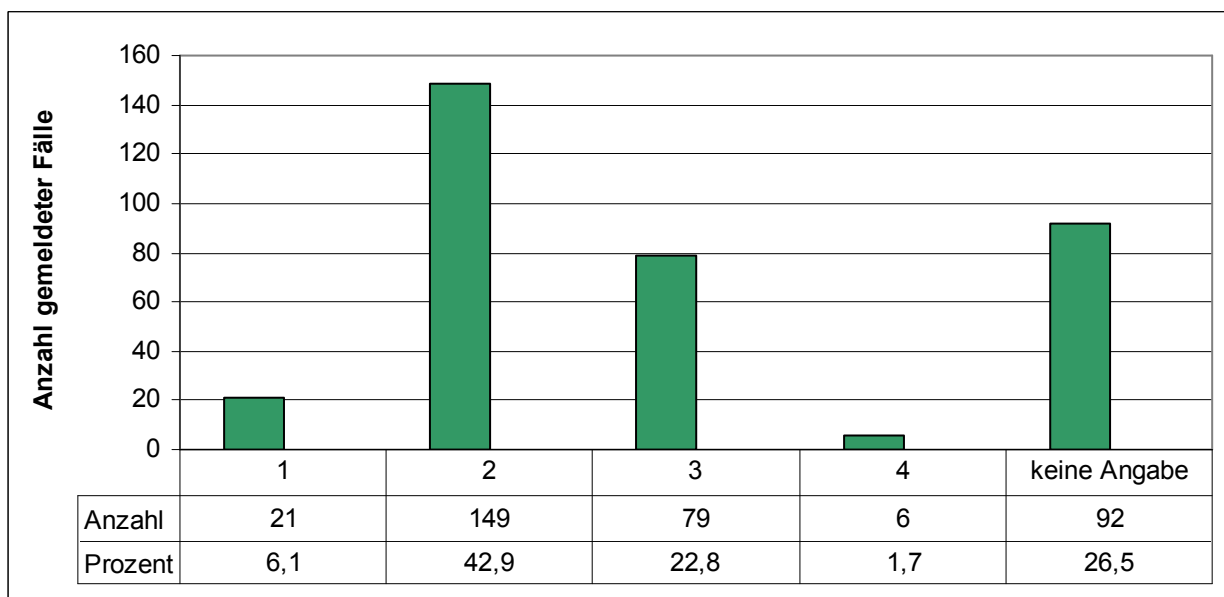
- GX Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1 gut differenziert
- G2 mäßig differenziert
- G3 schlecht differenziert
- G4 undifferenziert [27]





**Abbildung 29: Grading Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658**

Bei Patienten mit Bronchialkarzinom ohne HDR-Brachytherapie waren Patienten mit Grading 2 und 3 mit jeweils 23 Prozent gleich häufig vertreten, die übrigen Patienten machen einen vergleichsweise sehr geringen Anteil aus (siehe Abbildung 29).



**Abbildung 30: Grading Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347**

Bei den Patienten mit Bronchialkarzinom und mit HDR-Brachytherapie nimmt die Gruppe der Patienten mit Grading 2 mit 42,9 Prozent die größte Anzahl ein, Patienten mit Grading 3 sind wie ohne HDR-Brachytherapie behandelte Patienten vertreten (siehe Abbildung 30).

### 3.1.6 Therapiemodalitäten

Es verringert sich mit zunehmendem Tumorstadium bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie der Anteil der Patienten, bei welchen ein operatives Vorgehen möglich war, es erhöht sich hier der Anteil der Patienten, welche mit Chemotherapie bzw. Radiatio behandelt wurden (siehe Abbildung 31).

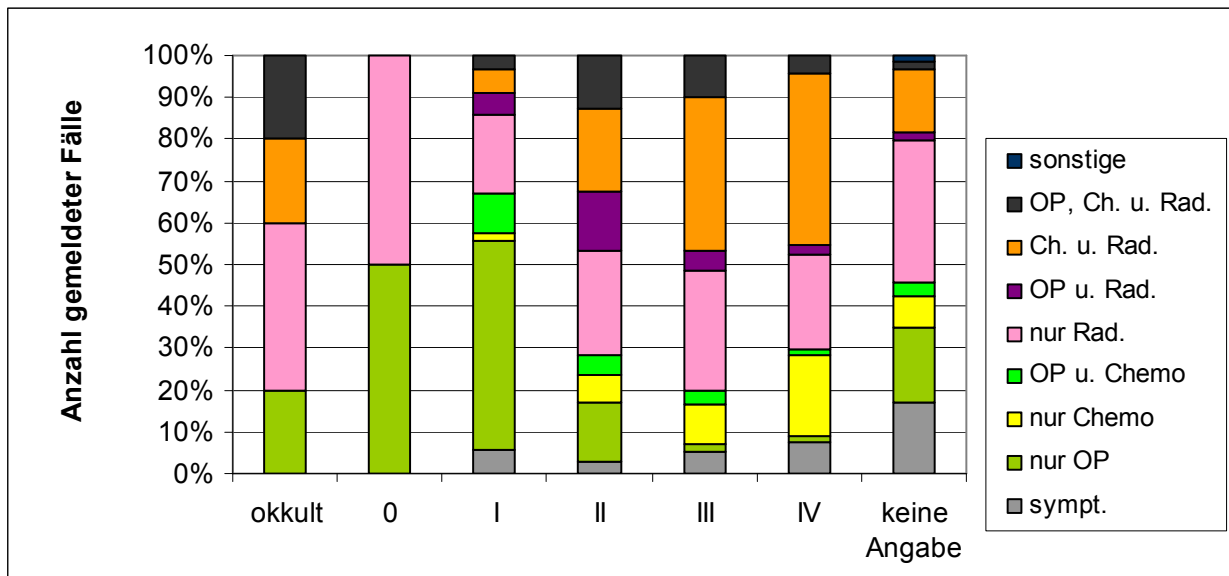


Abbildung 31: Primärtherapiekonzept je Stadium bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658

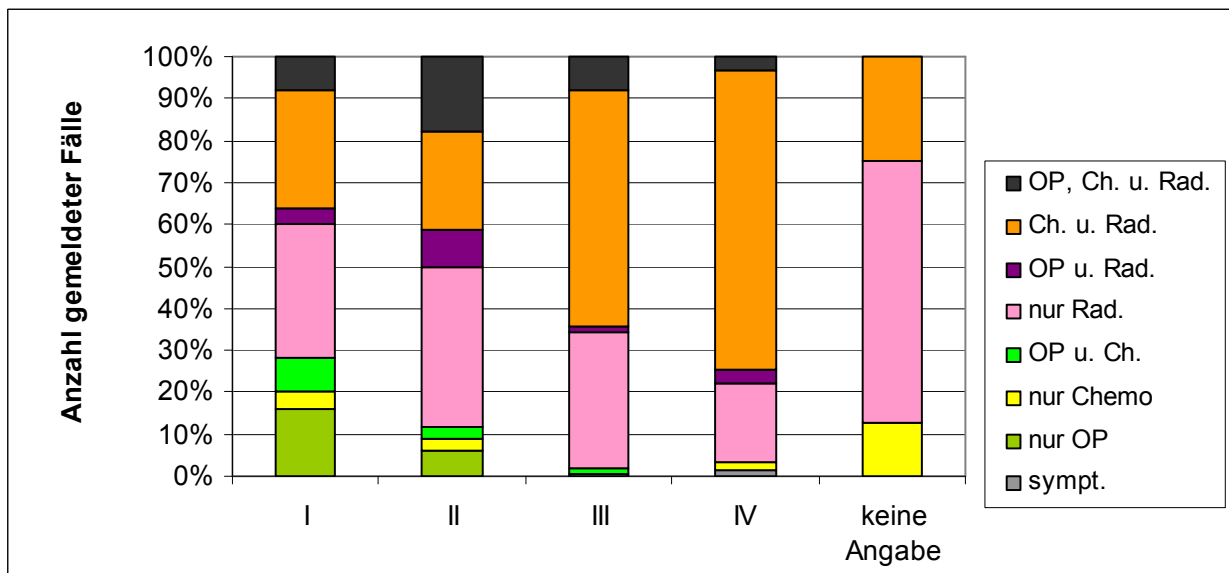
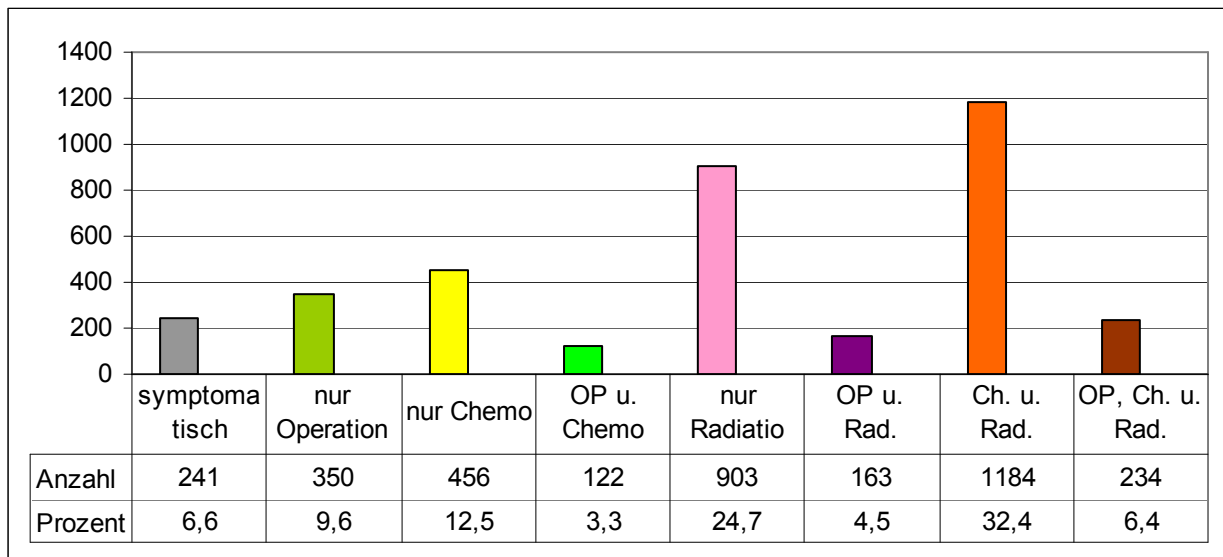


Abbildung 32: Primärtherapiekonzept je Stadium bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347

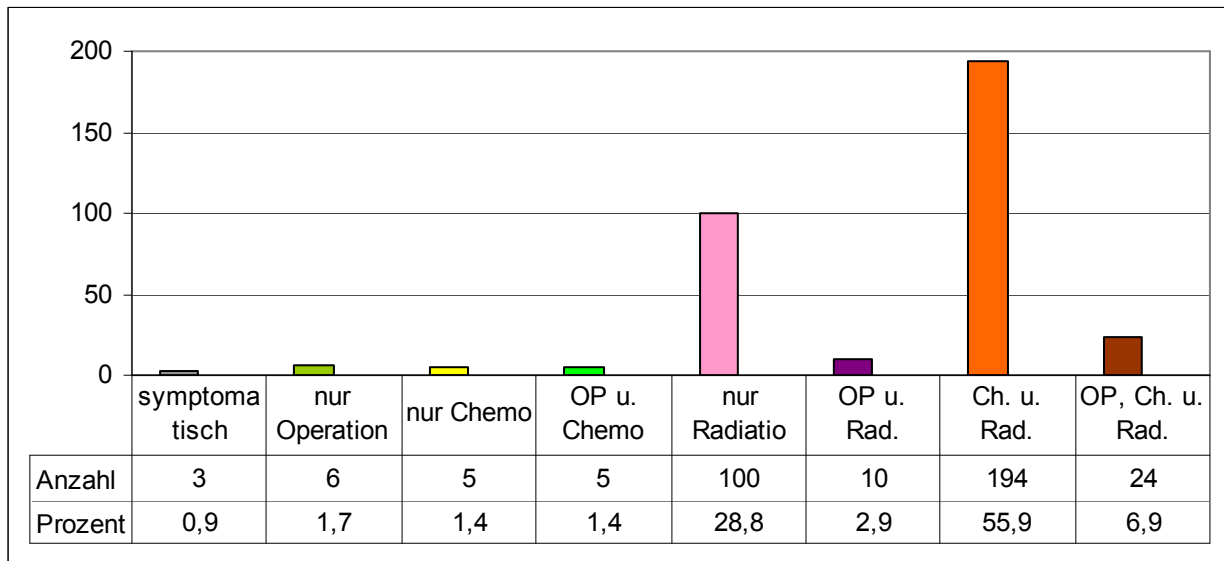
Bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie ab dem Stadium III spielt die operative Therapie nahezu keine Rolle mehr. Der größte Anteil an Patienten wird hier mit einer Radio-Chemotherapie behandelt. Aber auch die alleinige Strahlentherapie ist eine häufige Therapieform (siehe Abbildung 32).

Fasst man die gesamte Gruppe der Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie zusammen, so erhielt hier der größte Anteil mit 32,4 Prozent eine kombinierte Radio -Chemotherapie. Die zweitgrößte Patientengruppe wurde mit 24,7 Prozent allein durch eine Strahlentherapie behandelt. An dritter Stelle stehen hier die Patienten mit einer alleinigen Chemotherapie mit 12,5 Prozent, an vierter Stelle ist die operative Therapie bei 9,6 Prozent der Patienten zu nennen. Weitere Therapiekonzepte spielen nur eine untergeordnete Rolle (siehe Abbildung 33).



**Abbildung 33: Primärtherapiekonzepte bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658**

Bei unseren Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie sind 55,9 Prozent der Patienten mit Chemotherapie und Radiatio behandelt worden, 28,8 Prozent erhielten eine alleinige Bestrahlung. Die übrigen Therapiekonzepte sind hier nur minimal vertreten (siehe Abbildung 34).



**Abbildung 34: Primärtherapiekonzepte bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347**

### 3.2 Behandlungsmethodik der Brachytherapie im HDR-Afterloadingverfahren

#### 3.2.1 Technische Voraussetzungen

Zur Durchführung der HDR-Brachytherapie steht in unserer Klinik für Strahlentherapie des Klinikums Ernst von Bergmann modernste Technik zur Verfügung.

Wir arbeiten mit dem Afterloadinggerät der Firma Nucletron micro-Selectron-HDR. Die Strahlerquelle ist Ir-192 mit einem Durchmesser von 0,9 mm und einer Länge von 4,5 mm. Die mittlere Aktivität bei Lieferung beträgt 10,8 Ci bzw. 400 GBq. Die Halbwertszeit von Iridium liegt bei 74 Tagen. So resultiert ein Quellenwechsel von ca. 4 Mal pro Jahr.

An Applikatoren verwenden wir sechs french Bronchialkatheter mit 995 bzw. 1500 mm Länge. Letzte werden selten verwendet, da besonders im Bereich der Oberlappen die Gefahr des Abknickens besteht und damit eine erhebliche Störanfälligkeit vorliegt.

Das Afterloadinggerät ist mit der Steuerkonsole Treatment Control Station Version 1.50 C gekoppelt. Die Bestrahlungsplanung PLATO besteht aus folgenden Komponenten: dem Planungsprogramm Brachy Therapie Planning System Version 14.3, der Patientenverwaltung Patient Selection System Version 3.5, den Bildeingabesystemen und einem Digitalisiertisch Nucletron Digitizer. Zur Übernahme des Durchleuchtungsbildes diente seinerzeit IPSX-IBU Version 4.1. Es ist auch die Übernahme der Bestrahlungs-

daten in CT oder MR möglich mit dem PLATO Image Processing System Version 2.7.5 (DICOM-Import). PLATO ist in das Netzwerk der Strahlentherapie eingebunden.

An Bilderzeugungssystemen verwenden wir das isozentrische Durchleuchtungsgerät mit Schnittstelle für PLATO: Integrated Brachytherapie Unit (IBU). Die integrierte Röntgeneinheit (40-120 KV) mit L- und C- Arm ermöglicht Applikatoraufnahmen in beliebigen Ebenen. Der L-Arm entspricht der Gantry eines Simulators, während der C-Arm eine weitere Rotationsachse darstellt. Die Variabilität der Ebenen erlaubt hohe Freiheitsgrade, so auch bei der Dokumentation einer Standardapplikation (Beispiel endoluminale Sonde beim Bronchial-Karzinom). Die eingestellten Winkel für L- und C-Arm und der wählbare Fokus-Bildverstärkerabstand werden automatisch erfasst. Die Bildübernahme erfolgt online (filmlos) in das Bestrahlungsprogramm PLATO zur raschen Berechnung und Optimierung der Dosisverteilung mit der Möglichkeit der zweidimensionalen Isodose-Darstellung in allen drei Ebenen oder auch der dreidimensionalen Darstellung der Applikatoren, der Dosispunkte und einer beliebigen Isodose (zum Beispiel 100 Prozent).

*„Unsere Erfahrungen bei jährlich ca. 500-600 Applikationen haben die IBU für uns zu einem unverzichtbaren Bestandteil der HDR-Iridium-192-Afterloadingtherapie gemacht. Sie ermöglicht optimale Therapieplanungen beliebiger Applikatorsysteme entsprechend dem Niveau der heute bereits in der perkutanen Strahlentherapie angewandten 3-D-Planungssysteme.“[28]*

Im Jahre 2014 wurde in unserer Klinik auf das Oncentra Treatment Planning System umgestellt. So können jetzt digitale Röntgenbilder erzeugt werden, während es vorher bei PLATO nur möglich war, analoge Bilder herzustellen.

Das Endoskopiesystem im Afterloading- OP besteht aus drei Endoskopen sowie der Endoskopieeinrichtung mit Bildschirm, Videokassettenrekorder und Color Video Printer.

Zur Ausgabe der Protokolle und Isodosenpläne haben wir Laser Imager Dry View 8700, Schwarz-Weiß-Laser Drucker sowie Farblaser-Drucker.

An Patientenüberwachungssystemen verwenden wir zur Raumüberwachung die Domkamera Panasonic, PTC 67 Nucletron. Strahlenschutzmonitor ist der Nucletron Radiation Monitor. Die Patientenmessungen erfolgen mit dem Überwachungsgerät für die Vitalparameter PTW AM6C-N.

### 3.2.2 Durchführung der Afterloadingtherapie

In der Klinik für Strahlentherapie des Klinikums Ernst von Bergmann werden die Patienten für eine Bronchoskopie beziehungsweise Afterloadingbestrahlung in der Regel stationär aufgenommen. Sehr häufig befinden sie sich jedoch ohnehin in stationärer Behandlung, da aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums sowie einer Multimorbidität zusätzliche therapeutische Optionen erforderlich sind. Oft resultiert die Multimorbidität durch mit dem Nikotinabusus bedingte Begleiterkrankungen wie obstruktive Bronchitis mit Lungenemphysem, allgemeine Arteriosklerose, koronare Herzkrankheit, Hypertonus oder cerebrovaskuläre Begleiterkrankungen.

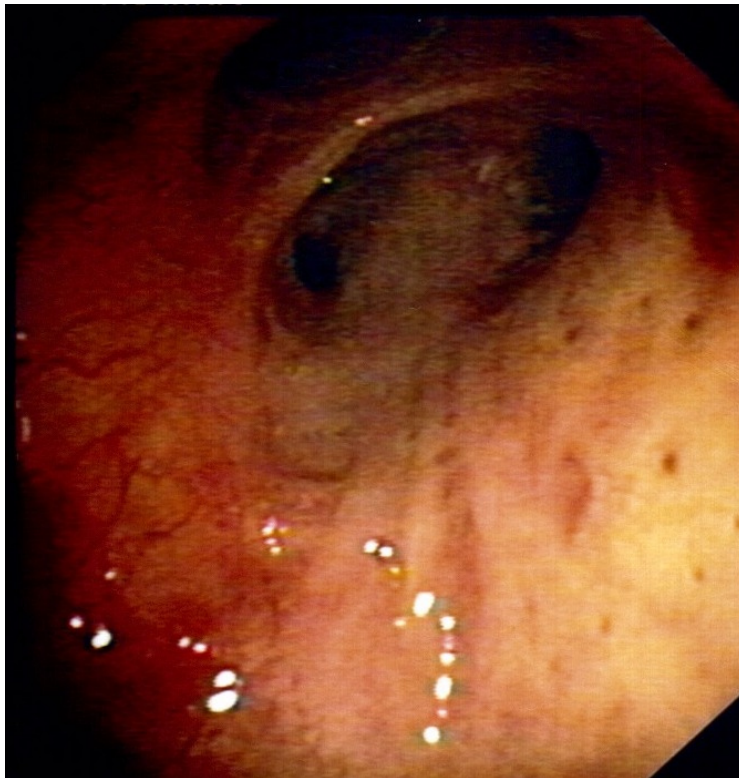
Am Vortag erfolgen bei den Patienten die Erhebung der aktuellen Anamnese, die klinische Untersuchung, Laborparameter, EKG sowie eine Röntgen-Thoraxaufnahme. An Laborparametern interessieren insbesondere die Blutgerinnung zum Ausschluss eines erhöhten Blutungsrisikos sowie ein kleines Blutbild und der Säure-Basenstatus. Weitere spezielle Untersuchungen erfolgen in Abhängigkeit von aktuellen weiteren Beschwerden oder pathologischen Befunden. Die Patientenaufklärung erfolgt ebenso auf der Station durch den Stationsarzt. Am Tag des Eingriffes bleibt der Patient nüchtern. Als Prämedikation erhielten unsere Patienten 0,5 mg Atropinsulfat sowie 15 mg Dicodid subcutan (Hydrocodon) etwa 30 Minuten vor dem Eingriff. Außerdem erfolgte eine Inhalation mit 2 ml Xylocain 2 Prozent.

Aktuell wird seit ersatzloser Streichung von Dicodid aus dem Arzneimittelbestand seit August 2008 folgende Prämedikation verwendet: 1 Ampulle Atropin 0,5 mg subcutan, Inhalation mit 2 ml Xylocain 2 Prozent und 1 ml physiologische Kochsalzlösung mit Berodual LS (Ipratropium und Fenoterol). Davon erhält der Patient zwei Hübe des Pumpsprays. In Ausnahmefällen können bei sehr starkem Husten zusätzlich 30 Tropfen Capval (Noscapin) gegeben werden. Die Vorbereitungszeit beträgt 20 Minuten.

Der Patient wird dann in den Afterloading - OP mit allen oben genannten Befunden sowie vollständigem Krankenblatt und Bestrahlungsakte gebracht. Nach optimaler Lagerung des Patienten auf dem Operationstisch wird dem Patienten intravenös in der Regel 5 mg Midazolam als Kurznarkotikum injiziert. Bei unzureichender Wirkung erfolgt adaptiert eine Dosiserhöhung. Je nach Erfahrung des Arztes wird auch Propofol verwendet. Nach Wirkungseintritt erfolgt die Bronchoskopie durch einen Pneumologen.

Aufgrund der strukturierten langjährigen Zusammenarbeit erhalten wir zahlreiche Patienten aus dem Johanniter-Krankenhaus im Fläming Treuenbrietzen GmbH mit einer Indikation zur Brachytherapie.

Zunächst erfolgt die Bronchoskopie des gesamten Bronchialsystems, um Entzündungen und Stenosen kontralateral auszuschließen. Zuletzt wird der zu bestrahlende Bronchiallappen eingestellt. Es wird beim ferngesteuerten Afterloadingverfahren zunächst eine hohle, flexible Sonde unter Bronchoskopiekontrolle im Bronchus platziert, erst dann wird die radioaktive Quelle ferngesteuert aus einem abgeschirmten Behälter in den Applikator gefahren. Dieser vollständige Strahlenschutz für das Personal erlaubt die Verwendung von Quellen mit hoher Radioaktivität (IR-192, 370GBq).



**Abbildung 35: Bronchoskopisches Bild**

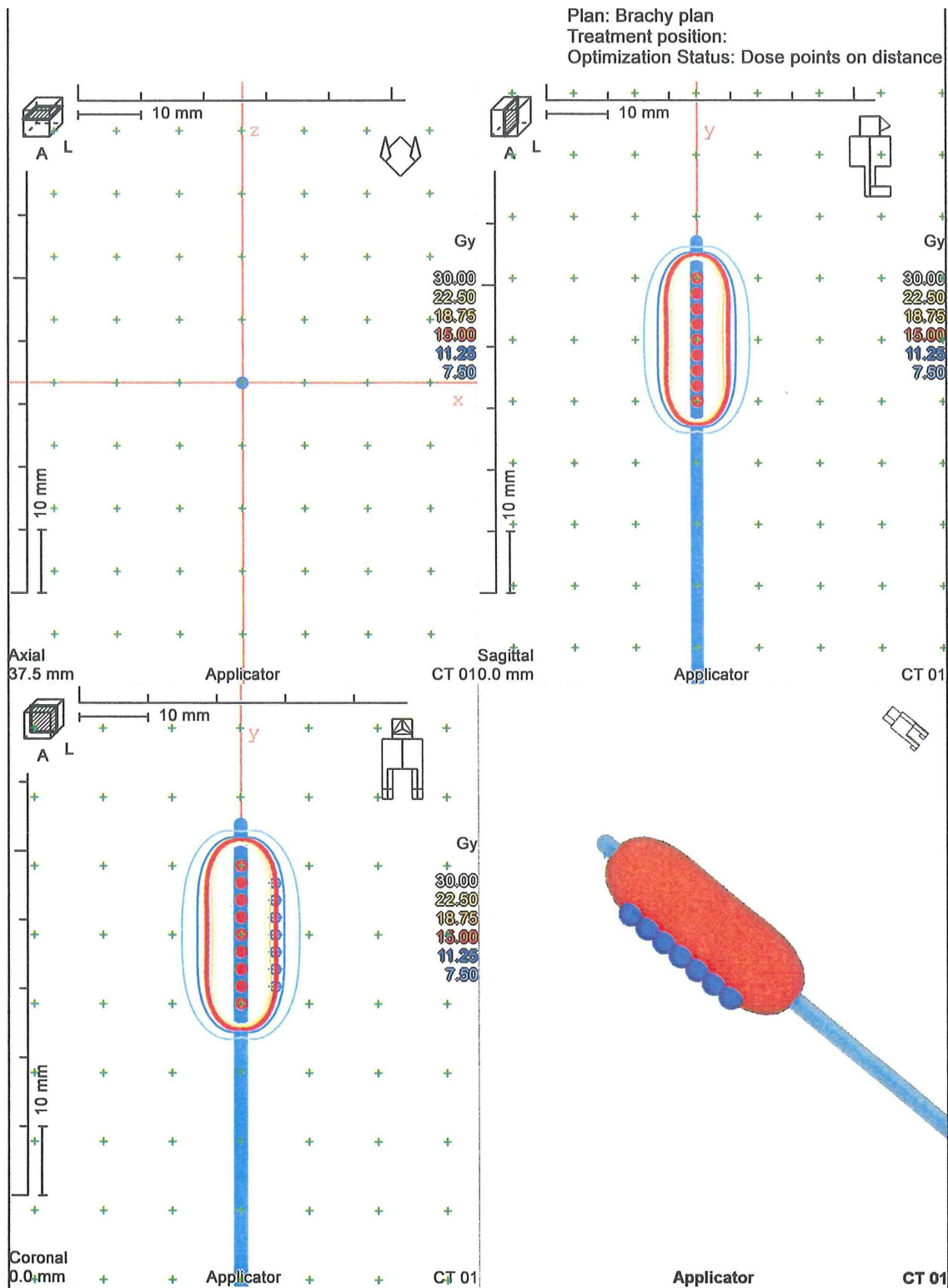
In Abbildung 35 wird ein unauffälliges bronchoskopisches Bild im Bereich der Bifurkation der Trachea dargestellt.



**Abbildung 36: Durchführung der Bronchoskopie im Afterloading- OP**

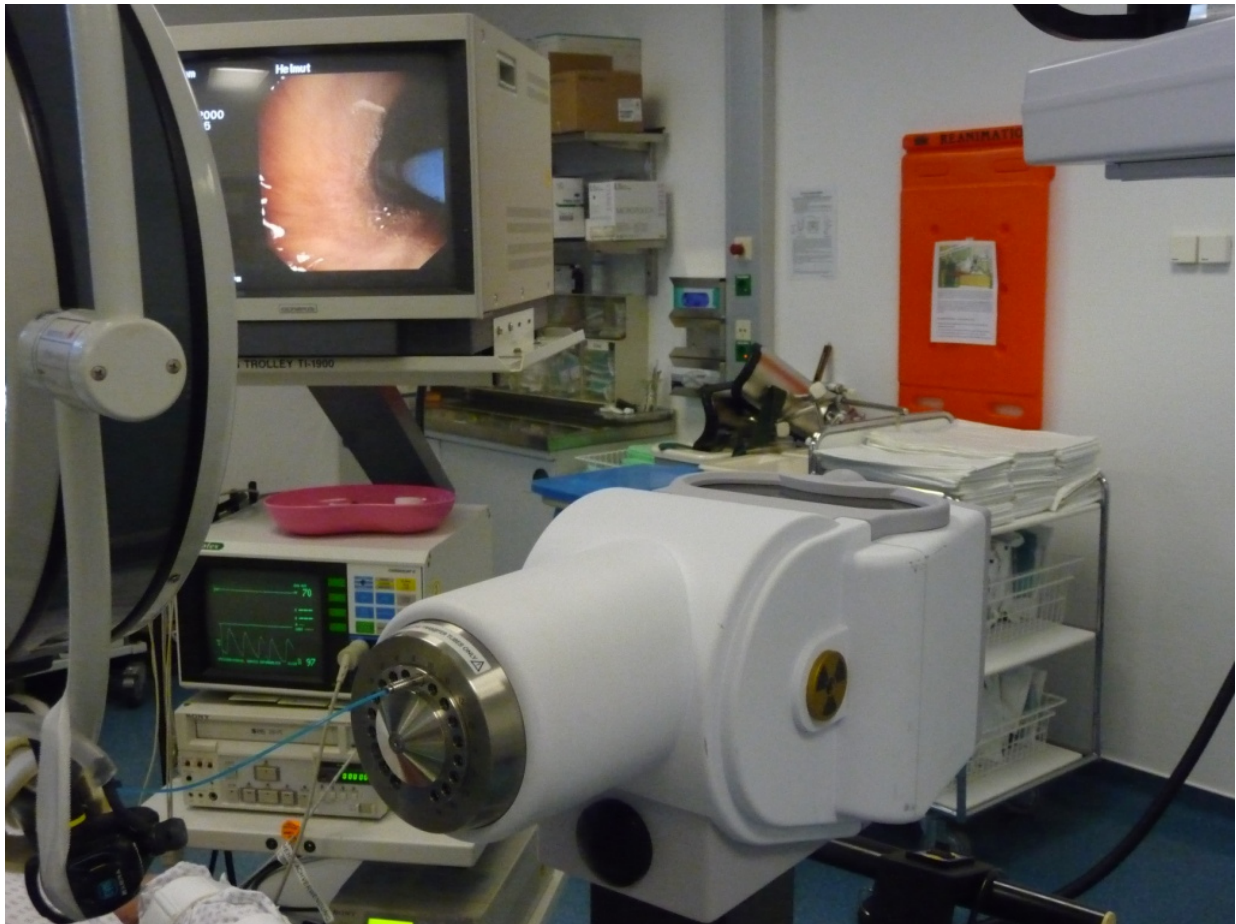
Gemeinsam durch Pneumologen und Strahlentherapeut erfolgt die Vorgabe der Bestrahlungslänge, der Gesamtdosis sowie des Referenzpunktes. Bewährt hat sich bei uns eine standardisierte Einzeldosis von 15 Gy pro Einzelsitzung, bezogen auf 5 mm Abstand von der Iridiumquellenachse, das entspricht einer Dosis von 6 bis 7 Gy in 1 cm Gewebetiefe (ICRU). Die Bestrahlungslänge variiert von 1 bis zu 7 cm. Die Bestrahlungssonde wird nach vorheriger Markierung der Bestrahlungslänge unter bronchoskopischer Sicht platziert und fixiert (siehe Abbildung 36).





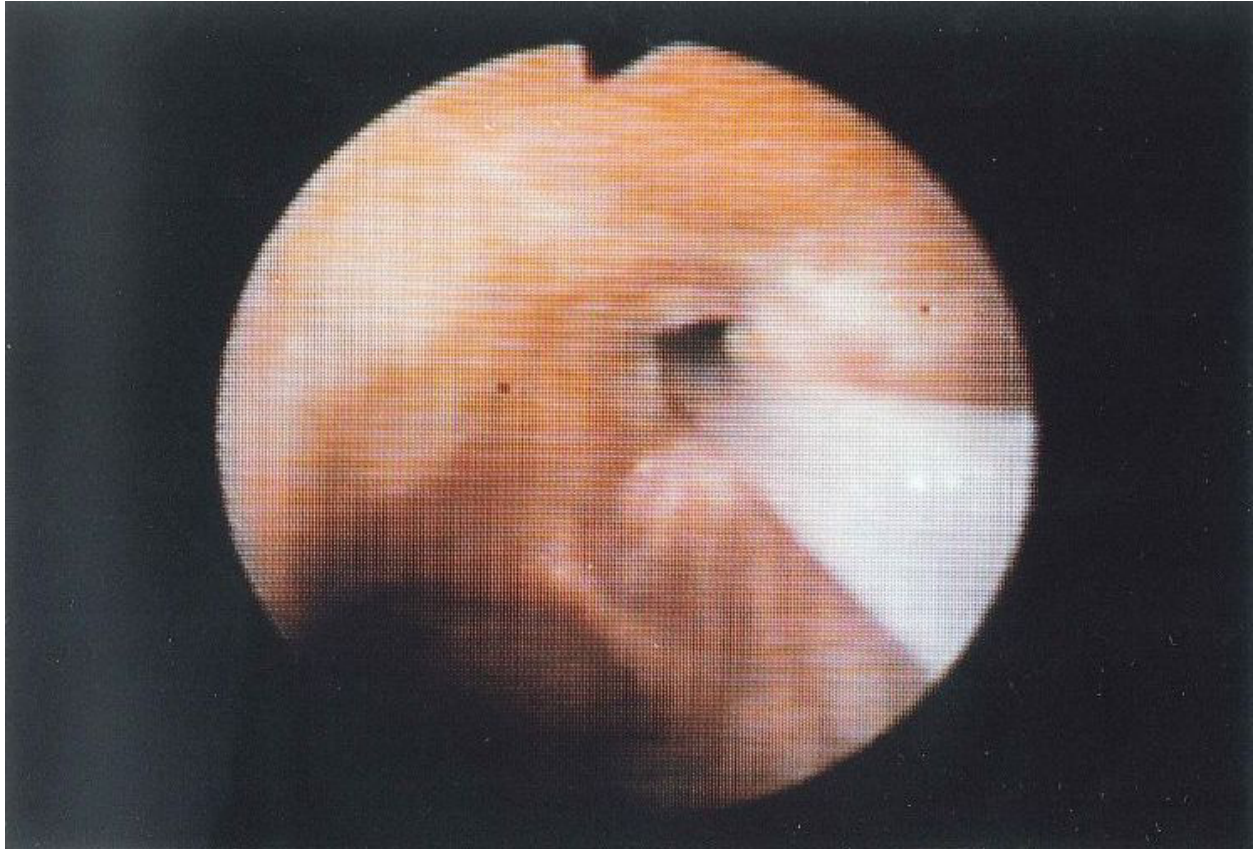
**Abbildung 37: Isodosenplan**

Abbildung 37 zeigt das Beispiel eines Isodosenplanes zur Bestrahlung eines Patienten im Segment 3 mit einer aktiven Bestrahlungslänge von 2 cm mit 15 Gy, bezogen auf 5 mm Abstand von der Iridiumquellenachse.



**Abbildung 38: Bestrahlungsraum mit Bestrahlungsgerät Micro Selectron-HDR**

Vor Verlassen des Afterloadingraumes wird die Bestrahlungssonde an einen Kanal unseres Afterloadinggerätes angeschlossen. Der Patient ist während der gesamten Prozedur mit Sauerstoffsonde versorgt und vom Schaltraum aus per Monitor überwacht (siehe Abbildung 38).



**Abbildung 39: Sonde im stenosierenden Bronchus**

Die Abbildung 39 zeigt das Beispiel eines Patienten mit stenosierendem Bronchus, in welchen zur Vorbereitung der endobronchialen HDR-Brachytherapie die flexible Sonde eingelegt wird. Über diese wird aus dem Abschirmbehälter die radioaktive Quelle ferngesteuert an den Tumor zur Bestrahlung positioniert.

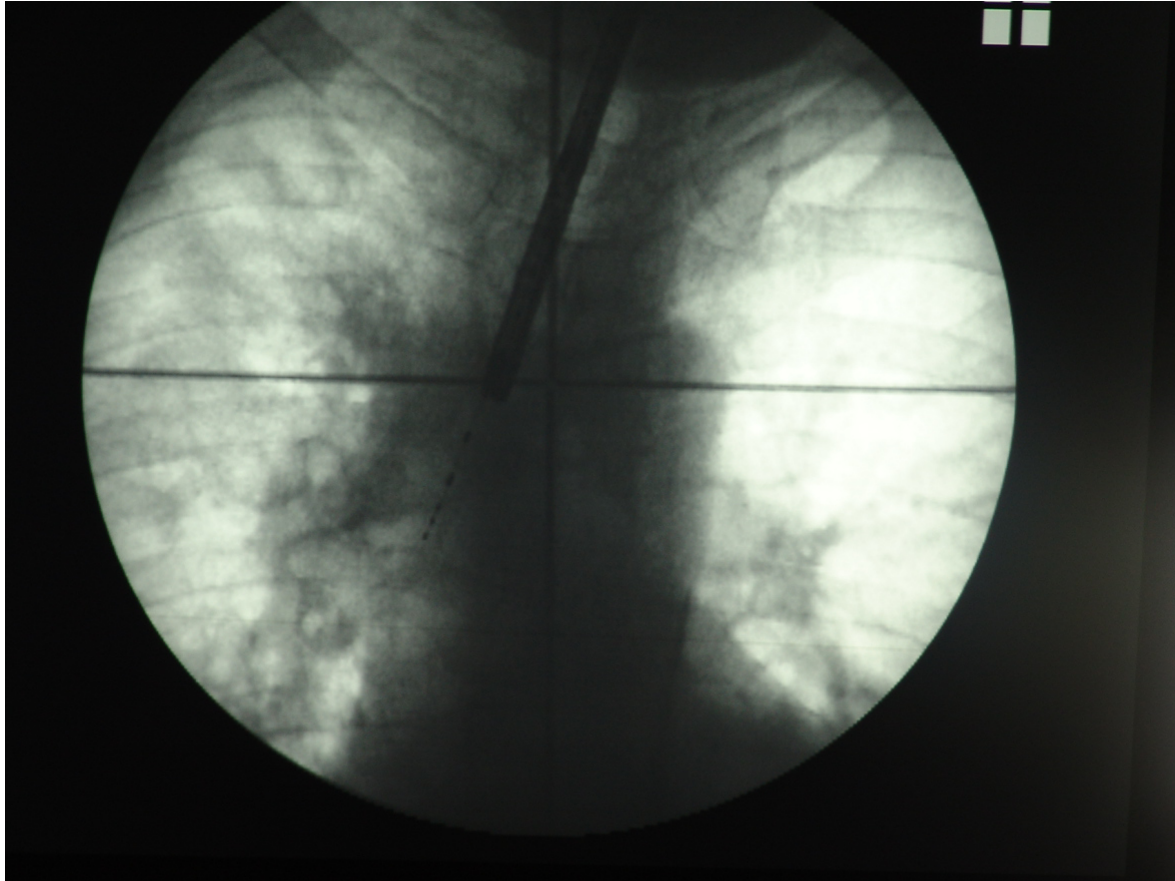




**Abbildung 40: Strahlengeschützter Schaltraum im Afterloading- OP Potsdam**

Nach Festlegen der Bestrahlungsparameter kann durch den ebenso anwesenden Medizinphysikexperten die Berechnung der Bestrahlungsdaten erfolgen. Sie werden durch den Strahlentherapeuten geprüft und zur Radiatio autorisiert und freigegeben (siehe Abbildung 40).

Für die Bestrahlungsunterlagen wird schließlich noch die Lage der Afterloadingsonde dokumentiert (siehe Abbildung 41).



**Abbildung 41: Röntgendokumentation der Lage der Afterloadingsonde**

Dann erfolgt die Bestrahlung unter Raumüberwachung des Patienten mit unserer Domkamera. Bei Komplikationen kann die Afterloadingbestrahlung sofort abgebrochen werden, um den Patienten gegebenenfalls zu versorgen.

Wurde die Afterloadingbestrahlung wie geplant durchgeführt, erfolgt danach das Ziehen der Afterloadingsonde unter bronchoskopischer Kontrolle. So besteht die Möglichkeit, bei Eintritt einer Blutung gezielt Adrenalin zu installieren, falls dies erforderlich ist. Danach wird der Patient durch 5 mg Flumacenil als Antidot aus seiner Kurznarkose geweckt und in das Stationsbett umgelagert. Dank der retrograden Amnesie durch die Kurznarkose erscheint den Patienten die Afterloadingbestrahlung als sehr wenig belastend. Anschließend wird der Patient in unserer Klinik stationär überwacht und bei unauffälligem Verlauf am Folgetag entlassen, sofern keine weiteren stationären Behandlungen erforderlich sind.

### 3.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Untersuchungsdaten erfolgte mit dem Programmsystem SPSS Version 21. Die Patientendaten wurden aus dem Tumordokumentationssystem (GTDS) ausgewählt und in eine SPSS- Datei überführt.

Zur Beschreibung der Verteilung von qualitativen und quantitativen Merkmalen wurden statistische Maßzahlen und Häufigkeiten berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte in Histogrammen und Balkendiagrammen.

Die qualitativen Merkmale werden mit der Kontingenztafelmethode und dem parameterfreien  $\chi^2$ -Test bewertet. Die Nullhypothese  $H_0$  geht von der gleichen Verteilung der Merkmalswerte eines Merkmals in den einzelnen Gruppen aus. Ist der aus den Daten errechnete  $\chi^2$ -Wert des Tests zu groß und folglich die zugehörige Überschreitungswahrscheinlichkeit  $p$  dieses errechneten  $\chi^2$ -Wertes zu klein, konkret: kleiner als eine vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$ , also  $p < \alpha$ , so muss die Nullhypothese abgelehnt werden. Es bestehen signifikante Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen zwischen den Gruppen. Dabei wurde, wie in der Medizin allgemein üblich, von einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  von 5 % ( $\alpha = 0,05$ ) ausgegangen.

Die Bewertung von quantitativen Merkmalen erfolgte mit dem t-Test nach Student und der Varianzanalyse. Auch hier wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  von 5% festgesetzt.

Zur Beurteilung der Ergebnisqualität wurde die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier gerechnet und die Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem Log-Rank-Test bewertet. Voraussetzung für diese Analyse ist eine gutes Follow-up und eine Bewertung des Status zum Beobachtungsende. Bestimmt wurde das Gesamtüberleben (Overall survival), da sich beim Lungenkarzinom der tumorbedingte Tod kaum vom Gesamtüberleben unterscheidet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Überlebenszeiten

Es werden nun die Überlebenszeiten der 3658 Behandelten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie mit den 347 Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie verglichen.

Insbesondere wurden die Patienten untersucht nach ihrem Gesamtüberleben, nach Überlebenszeiten nach Leistungszustand, nach Tumorlokalisierung, nach UICC -Stadien sowie nach Histologie.

Bei der Analyse berücksichtigt wurden die zensierten Daten. Das heißt, es sind mehrere Ursachen möglich, dass sich die Überlebenszeit nicht genau feststellen lässt. Möglich ist, dass der Patient vorzeitig ausscheidet. Oder aber es kann sein, dass der Patient nach Abschluss der Untersuchungszeit noch lebt. Diese Zeiten heißen zensiert. [29]

#### 4.1.1 Gesamtüberleben

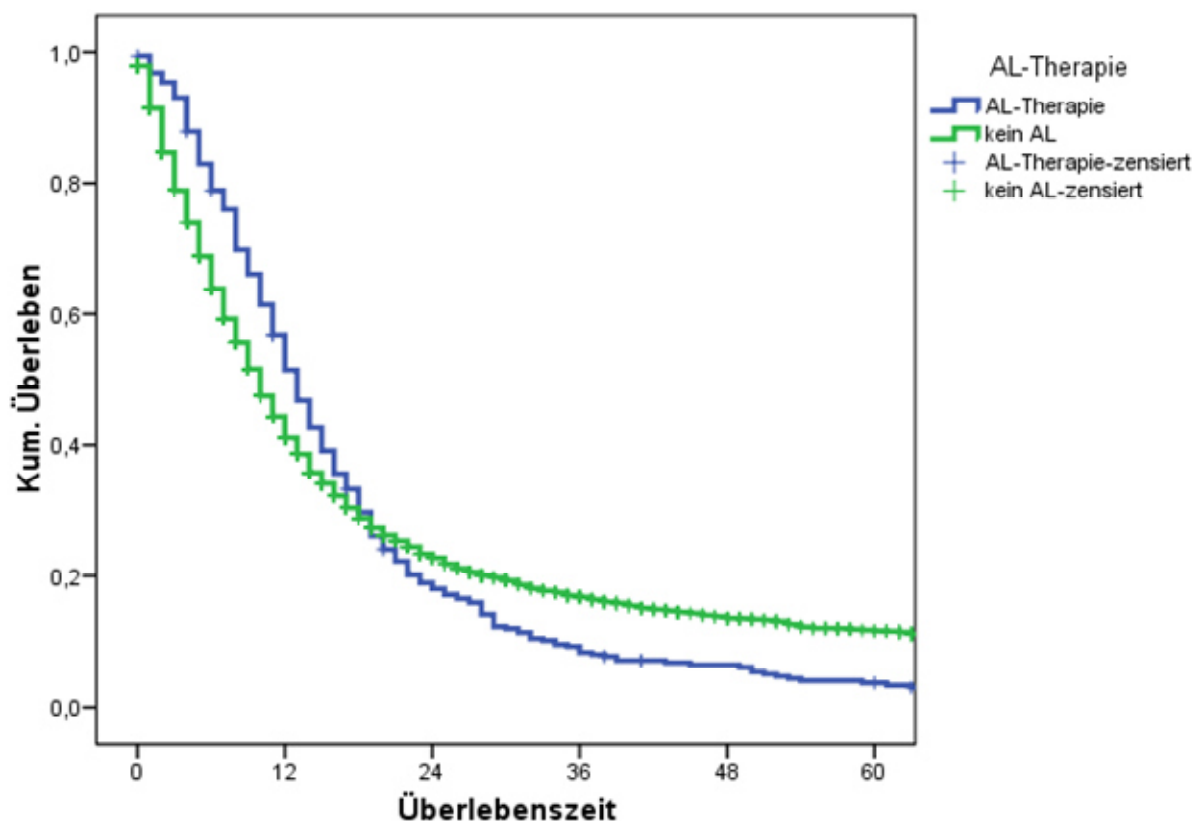
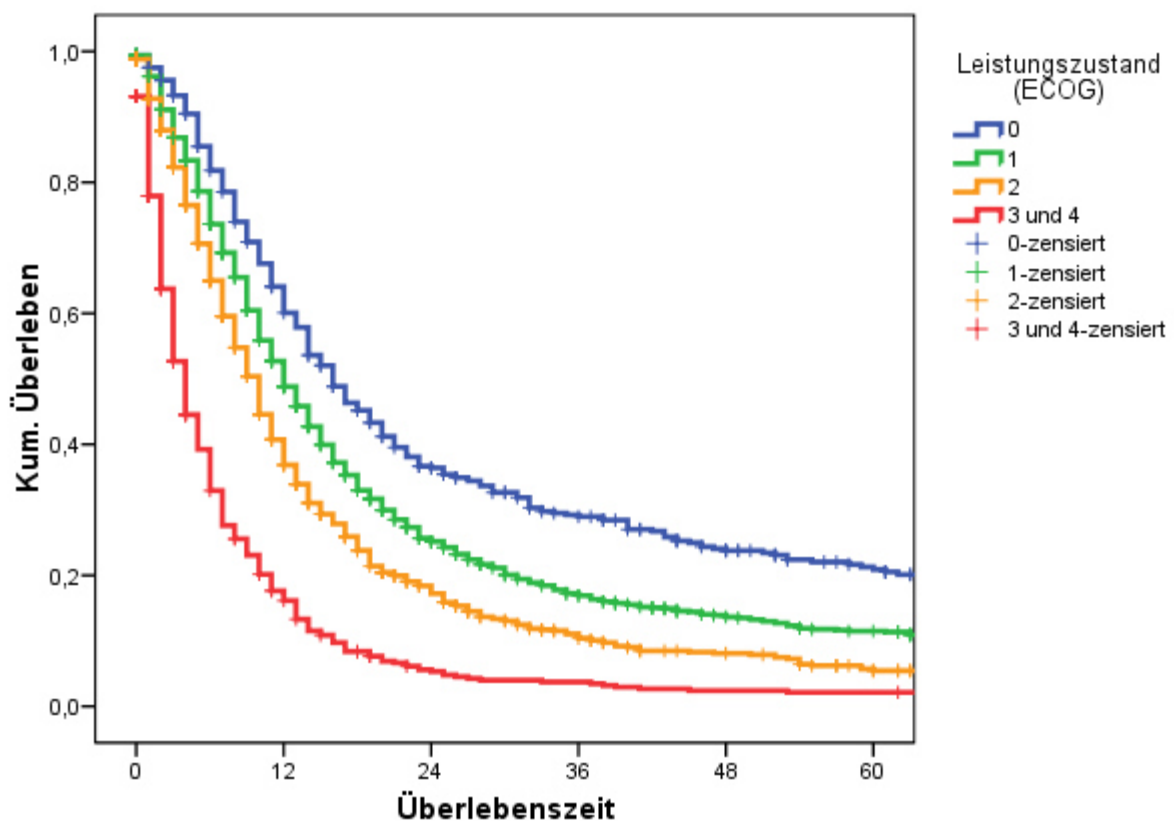


Abbildung 42: Gesamtüberleben alle Pat. mit und ohne AL in Monaten, n = 4005

Die Fünfjahresüberlebensrate aller 3658 Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie beträgt 11,7 Prozent. Bei den 347 Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie beträgt die Fünfjahresüberlebensrate 3,8 Prozent (siehe Abbildung 42).

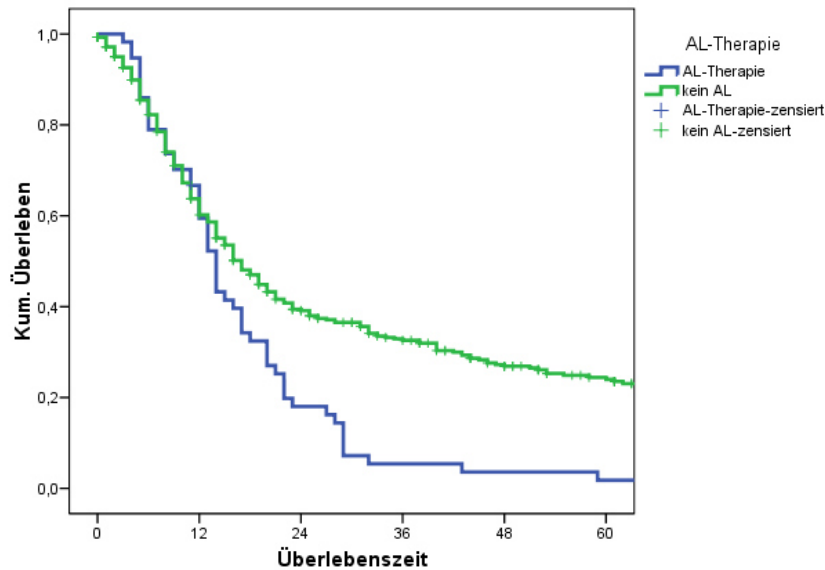
#### 4.1.2 Überlebenszeiten nach Leistungszustand



**Abbildung 43: Überleben je Leistungszustand bei Diagnose in Monaten, n = 3416 (590 Fälle o. Ang.)**

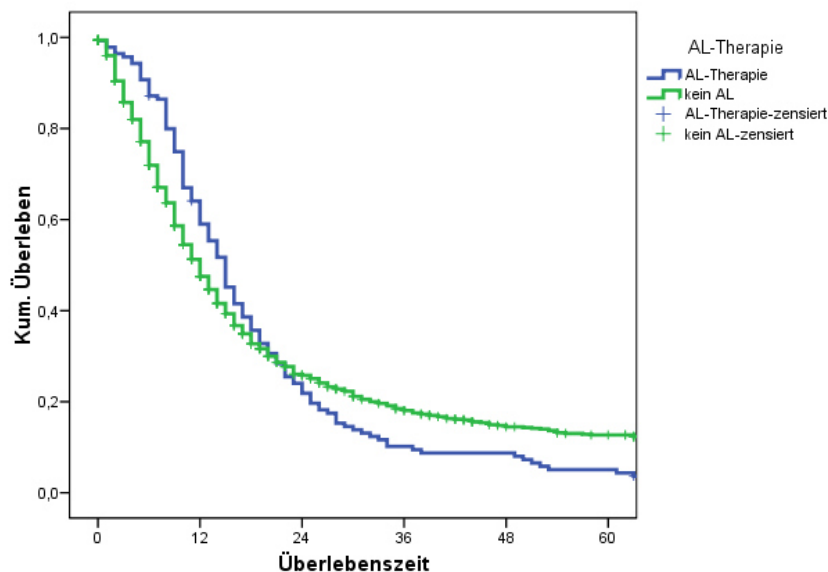
Von allen 486 Patienten im Leistungszustand 0 lebten nach 60 Monaten noch 20,9 Prozent. Im Leistungszustand 1 lebten nach 60 Monaten noch 11,5 Prozent, das waren 1276 Patienten. Schlechter waren die Fünfjahresüberlebensraten der 1100 Patienten im Leistungszustand 2 bei 5,4 Prozent sowie der 553 Patienten im Leistungszustand 3 und 4 bei nur noch 2,1 Prozent (siehe Abbildung 43).





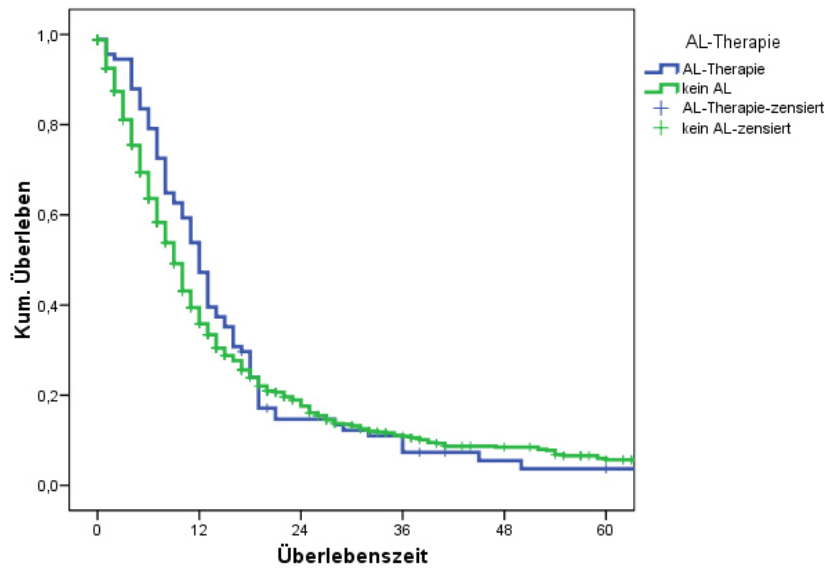
**Abbildung 44: Überleben mit und ohne AL mit LZ 0 bei Diagnose in Monaten, n = 486**

Bei den 486 Patienten im Leistungszustand 0 betrug die Fünfjahresüberlebensrate der 429 Patienten ohne HDR-Brachytherapie 23,5 Prozent und der 57 Patienten mit HDR-Brachytherapie 1,8 Prozent (siehe Abbildung 44).



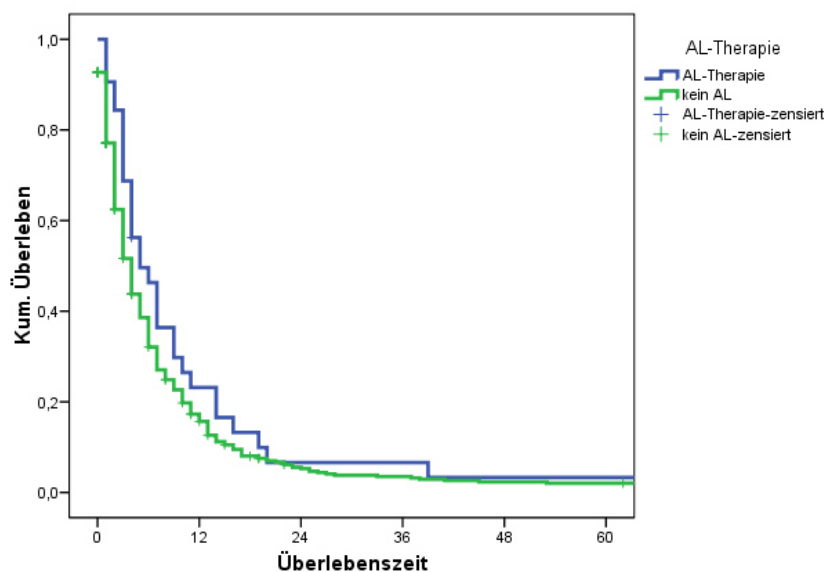
**Abbildung 45: Überleben mit und ohne AI bei Patienten mit LZ 1 bei Diagnose in Monaten, n = 1276**

Bei den 1276 Patienten im Leistungszustand 1 ergab sich bei den 1136 Patienten ohne HDR-Brachytherapie eine Fünfjahresüberlebensrate von 12,7 Prozent und den 140 Patienten mit HDR-Brachytherapie von 5,1 Prozent (siehe Abbildung 45).



**Abbildung 46: Überleben mit und ohne AL mit LZ 2 bei Diagnose in Monaten, n = 1100**

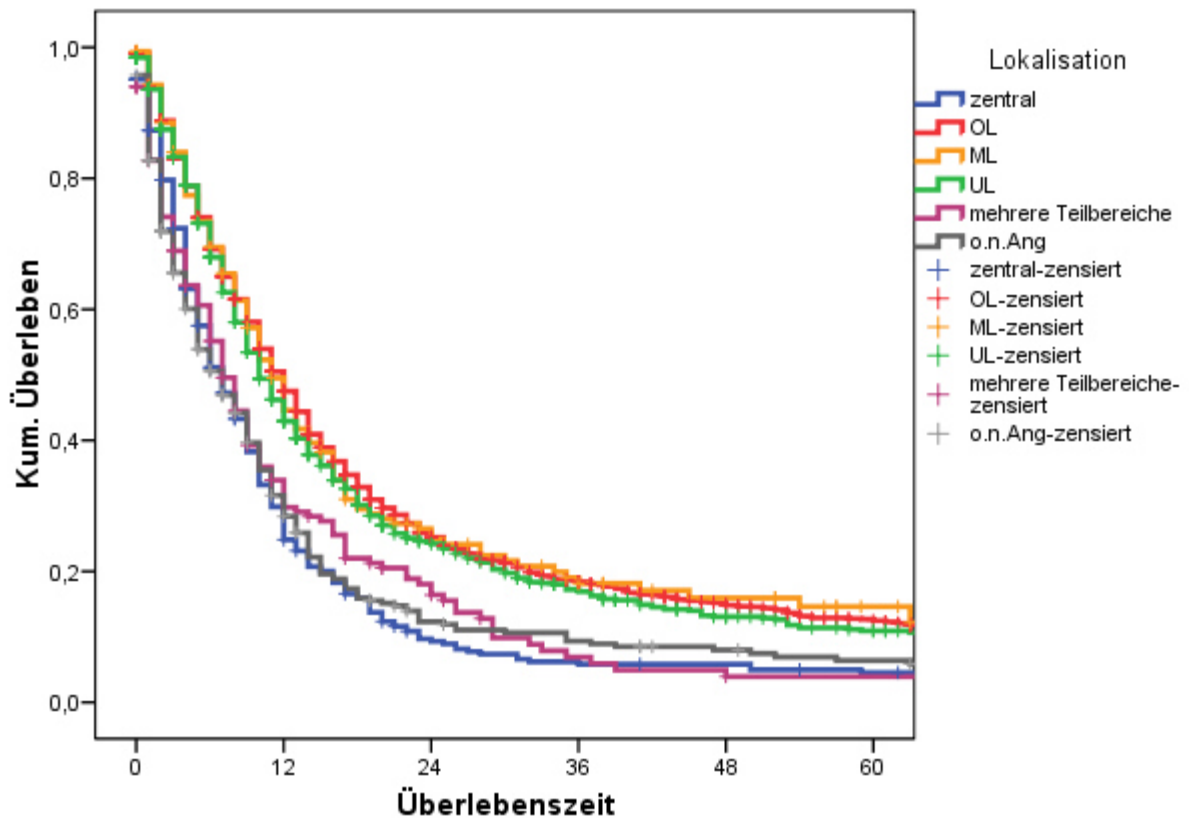
1100 Patienten waren im Leistungszustand 2. Davon zeigten die 1008 Patienten ohne HDR-Brachytherapie eine Fünfjahresüberlebensrate von 5,7 Prozent. Die 92 Patienten mit HDR- Brachytherapie erreichten 3,7 Prozent (siehe Abbildung 46).



**Abbildung 47: Überleben mit und ohne AL bei Pat. mit LZ 3 oder 4 bei Diagnose in Monaten, n = 553**

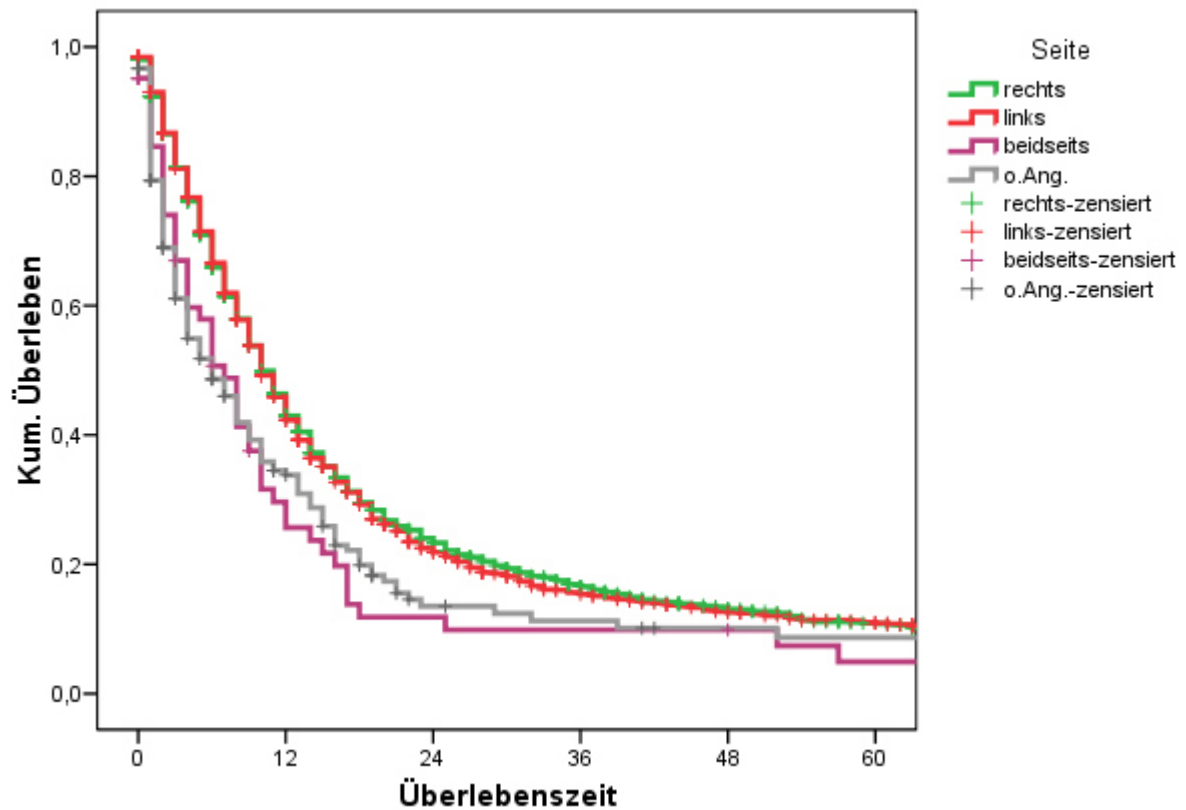
553 Patienten waren im Leistungszustand 3 oder 4. Die 521 Patienten ohne HDR-Brachytherapie hatten eine Fünfjahresüberlebensrate von 2 Prozent sowie die 32 mit HDR-Brachytherapie Behandelten erreichten hingegen nur 3,3 Prozent (siehe Abbildung 47).

### 4.1.3 Überlebenszeiten nach Tumorlokalisation



**Abbildung 48: Überleben je Primärlokalisierung in Monaten, n = 4005**

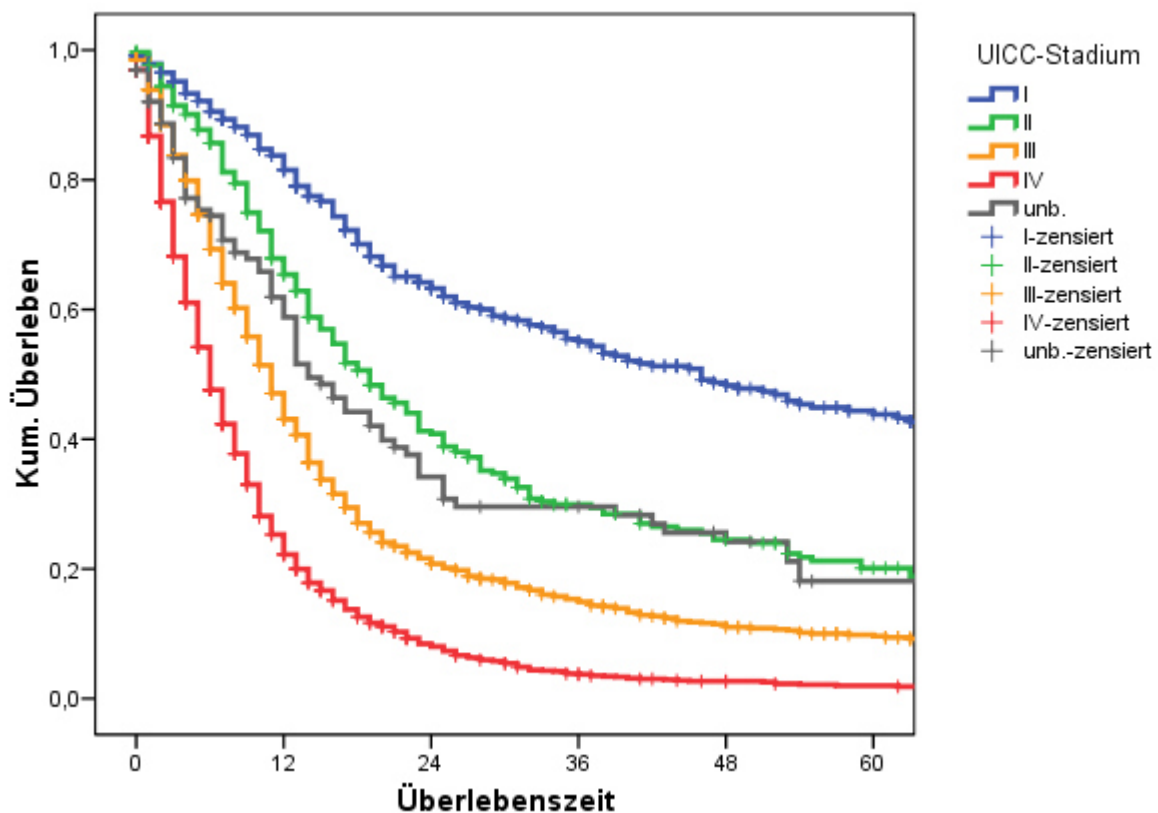
Vergleicht man alle 4005 Patienten nach Primärlokalisierung, so haben die 531 Patienten mit zentralem Sitz oder mehreren Teilbereichen mit ca. 4 Prozent die schlechtesten Fünfjahresüberlebensraten, es folgten 959 Patienten mit Tumorsitz im Unterlappen und 2024 Patienten mit Sitz im Oberlappen. Die 160 Patienten mit Tumorsitz im Mittellappen hatten bei 14,6 Prozent nach 54 Monaten sowie 12,2 Prozent nach 63 Monaten die beste Überlebensrate (siehe Abbildung 48).



**Abbildung 49: Überleben je Seitenlokalisierung in Monaten, n = 4005**

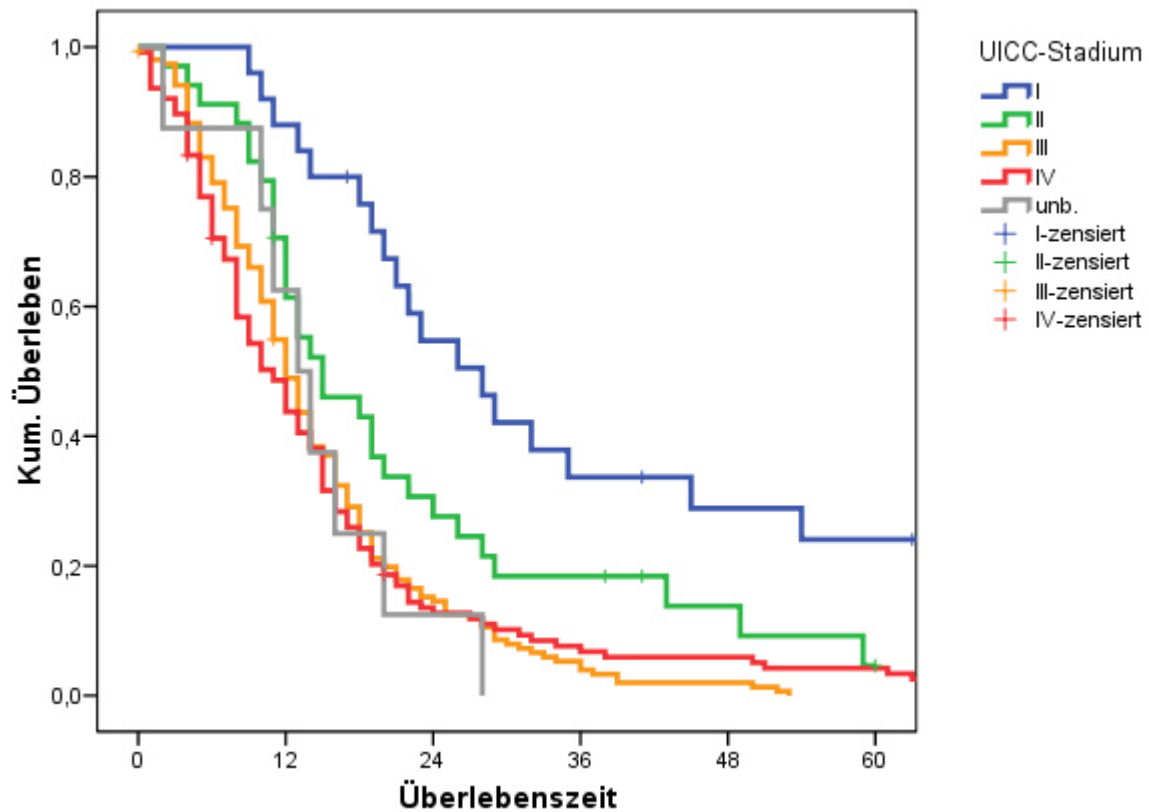
Nach der Seitenlokalisierung verglichen, ergaben sich für die 2138 Patienten mit rechtsseitigem und 1623 Patienten mit linksseitigem Sitz bei 10,8 bzw. 10,9 Prozent etwa gleiche Fünfjahresüberlebensraten. Befand sich der Tumorsitz beidseits, das waren 62 Patienten, ergab sich eine 4,9 Prozent Überlebensrate bei 57 Monaten. Ohne Angaben der Seitenlokalisierung waren 182 Patienten (siehe Abbildung 49).

#### 4.1.4 Überlebenszeiten nach Stadien



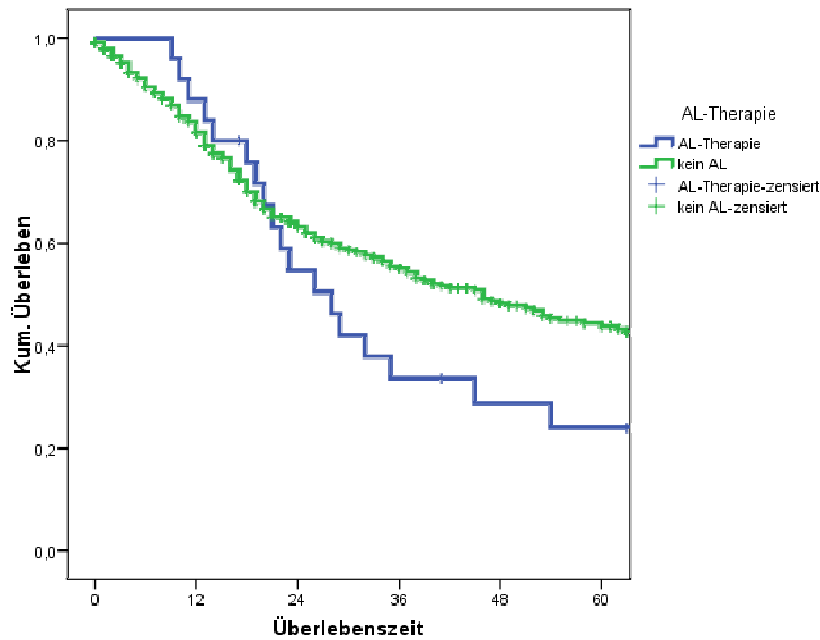
**Abbildung 50: Stadienabhängiges Überleben von Pat. ohne AL in Monaten, n = 3651**

Die Fünfjahresüberlebensrate abhängig von dem Stadium der Erkrankung spiegelt jeweils die Schwere der Erkrankung wider. So betrug diese für die 473 Patienten ohne HDR-Brachytherapie im Stadium I 43,8 Prozent nach 60 Monaten, im Stadium II waren es 309 Patienten mit 20,1 Prozent nach 60 Monaten. Im Stadium III lebten von den 1095 Patienten noch 9,6 Prozent nach 60 Monaten sowie im Stadium IV lebten von den 1645 Patienten noch 2 Prozent nach 57 Monaten und 1,8 Prozent nach 62 Monaten (siehe Abbildung 50).



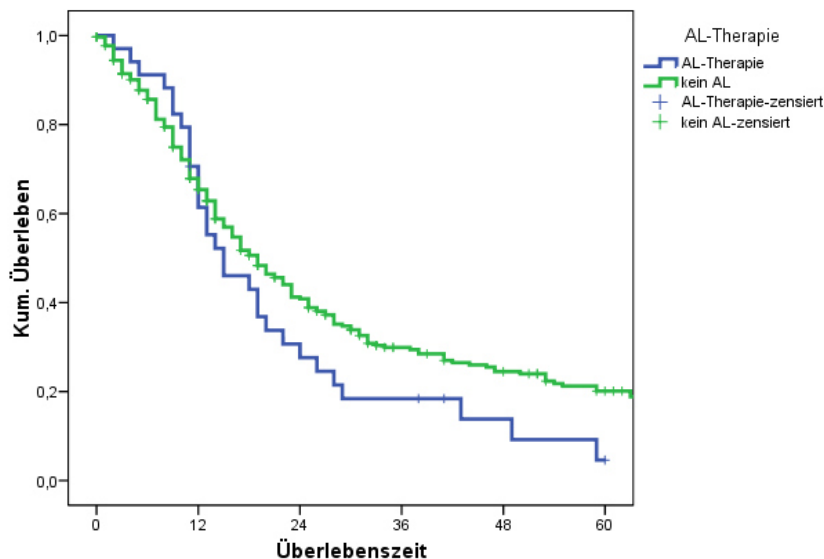
**Abbildung 51: Stadienabhängiges Überleben von Pat. mit AL in Monaten, n = 347**

Bei den 25 Patienten mit HDR-Brachytherapie im Stadium I betrug die Fünfjahresüberlebensrate 24,1 Prozent bei 54 Monaten und 18 Prozent bei 69 Monaten. Für das Stadium II mit 34 Patienten ergaben sich 4,6 Prozent nach 59 Monaten. Bei den 154 Patienten im Stadium III sind es 0 Prozent, bei 53 Monaten noch 3,4 Prozent (siehe Abbildung 51).



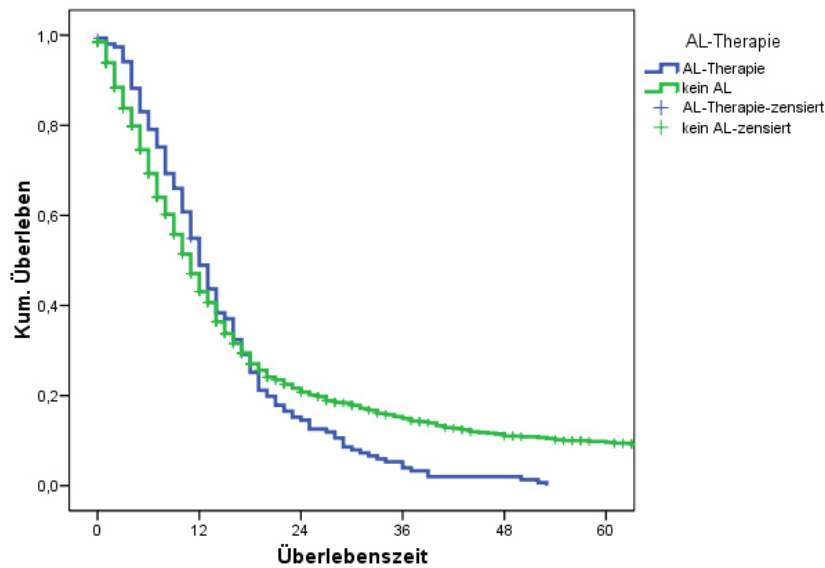
**Abbildung 52: Überleben mit und ohne AL Stadium I in Monaten, n = 498**

Im Stadium I betrug die Fünfjahresüberlebensrate unserer 473 ohne endobronchiale HDR- Brachytherapie behandelten Patienten 43,8 Prozent. Die Fünfjahresüberlebenszeit unserer 25 mit HDR- Brachytherapie behandelten Patienten im Stadium I war 24,1 Prozent nach 5 Monaten und 18 Prozent nach 69 Monaten (siehe Abbildung 52).



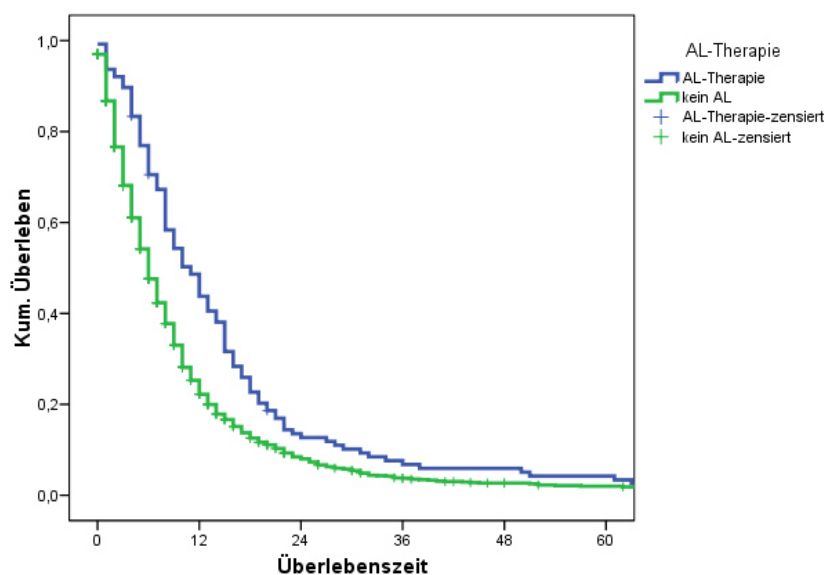
**Abbildung 53: Überleben mit und ohne AL Stad. II in Monaten, n = 343**

Vergleicht man alle 343 Patienten im Stadium II, so betrug die Fünfjahresüberlebensrate der 309 Patienten ohne HDR-Brachytherapie 20,1 Prozent, die der 34 Patienten mit HDR-Brachytherapie 4,8 Prozent (siehe Abbildung 53).



**Abbildung 54: Überleben mit und ohne AL Stadium III in Monaten, n = 1249**

Im Stadium III betrug die Fünfjahresüberlebensrate der 1095 Patienten ohne HDR-Brachytherapie 9,6 Prozent und die der 154 Patienten mit HDR-Brachytherapie 0 Prozent nach 53 Monaten (siehe Abbildung 54).

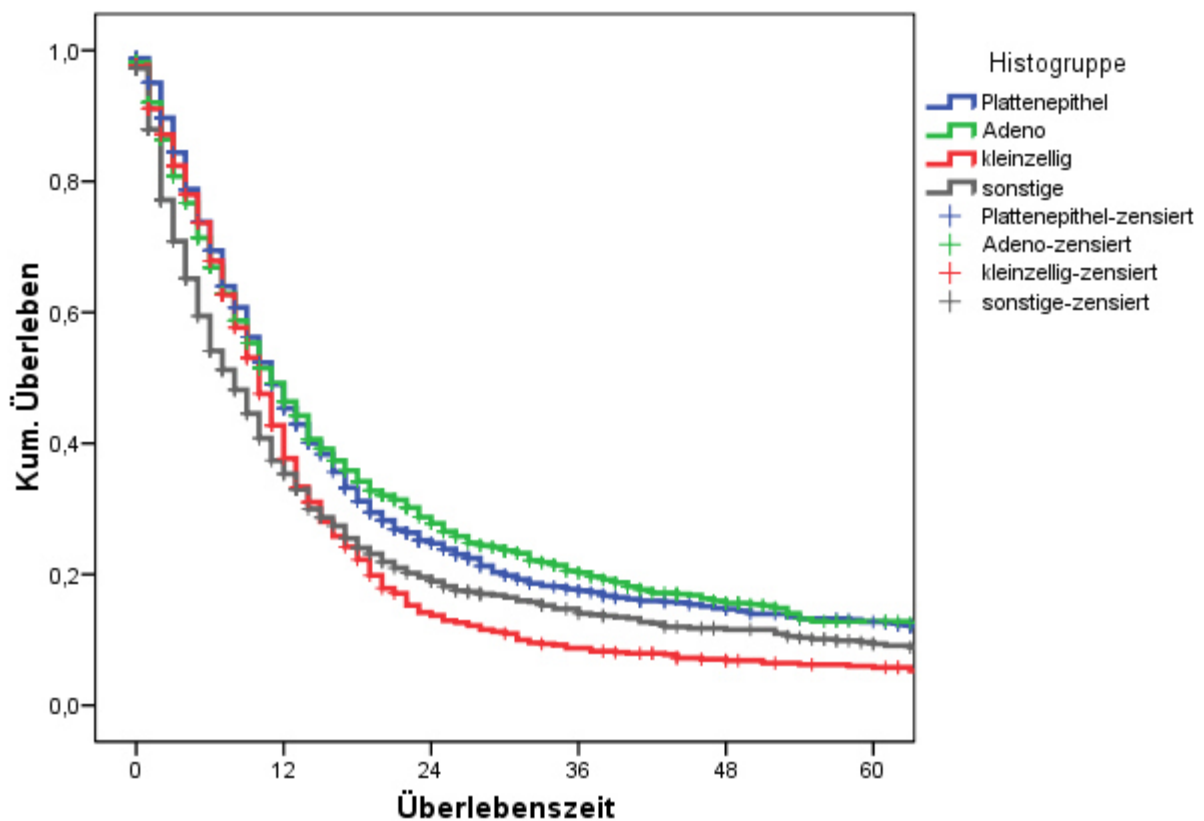


**Abbildung 55: Überleben mit und ohne AL Stadium IV in Monaten, n = 1771**

Im Stadium IV ergab sich für die 1645 Patienten ohne HDR-Brachytherapie eine Fünfjahresüberlebensrate von 2 Prozent, bei den 126 Patienten mit HDR-Brachytherapie eine höhere Rate von 4,2 Prozent (siehe Abbildung 55).

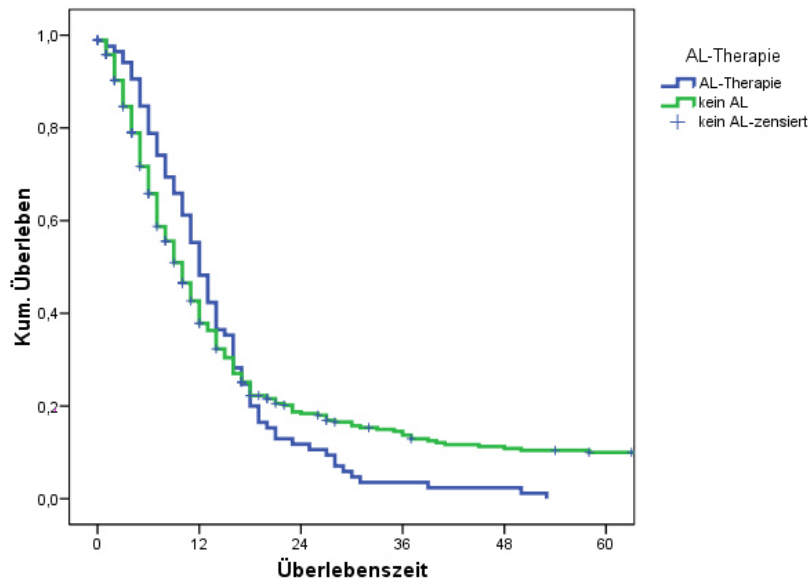


#### 4.1.5 Überlebenszeiten nach Histologie



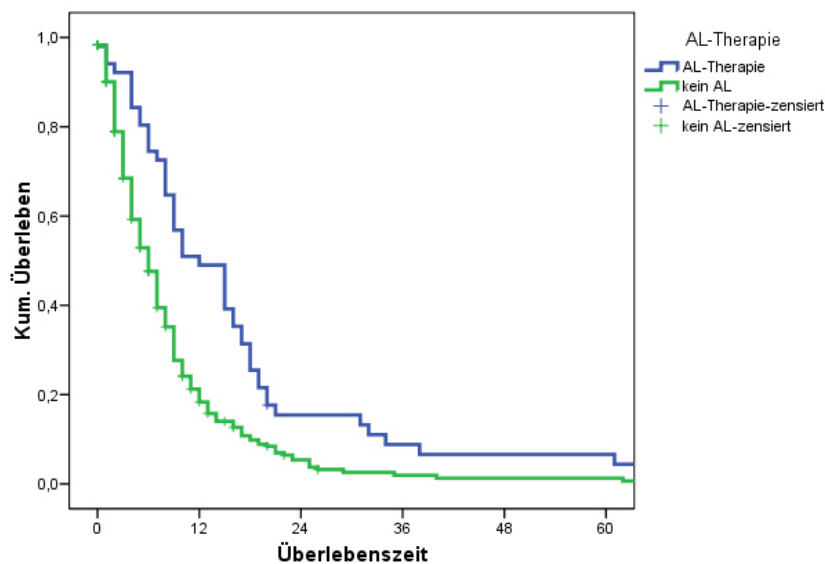
**Abbildung 56: Überlebensfunktion je Histologiegruppe in Monaten, n = 4005**

Die 1228 Patienten mit Plattenepithelkarzinom sowie 1148 mit Adenokarzinom hatten mit 12,6 bzw. 12,8 Prozent etwa gleiche Fünfjahresüberlebensraten. Hingegen hatten unsere 785 Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom eine niedrigere Fünfjahresüberlebensraten von 5,8 Prozent. Sonstige Histologien waren 844 Patienten (siehe Abbildung 56).



**Abbildung 57: Überleben mit und ohne AL, Plattenepithel- Ca Stad. III in Monaten, n = 472**

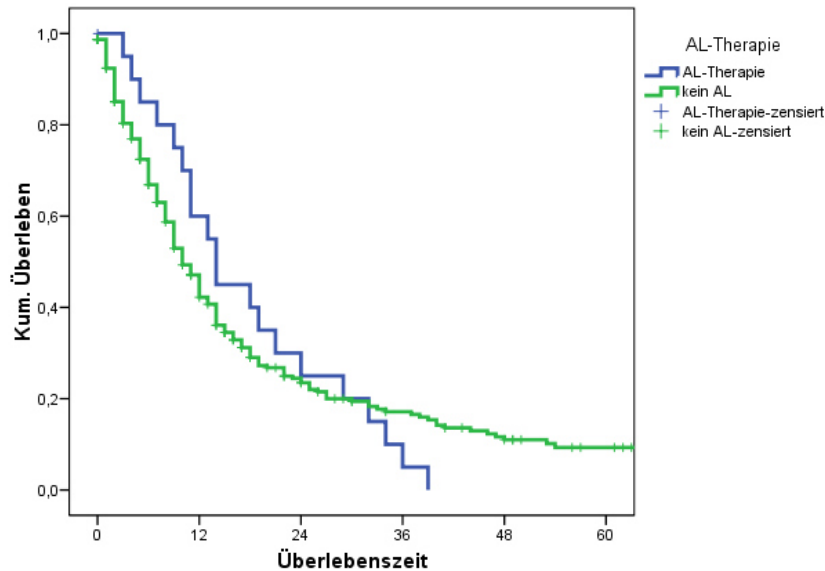
Vergleicht man die 472 Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium III, so hatten die 387 Patienten ohne HDR-Brachytherapie eine Fünfjahresüberlebensrate von 10 Prozent, mit HDR-Brachytherapie ergaben sich für die 85 Patienten 0 Prozent nach 53 Monaten (siehe Abbildung 57).



**Abbildung 58: Überleben mit und ohne AL, Plattenepithel- Ca Stad. IV in Monaten, n = 349**

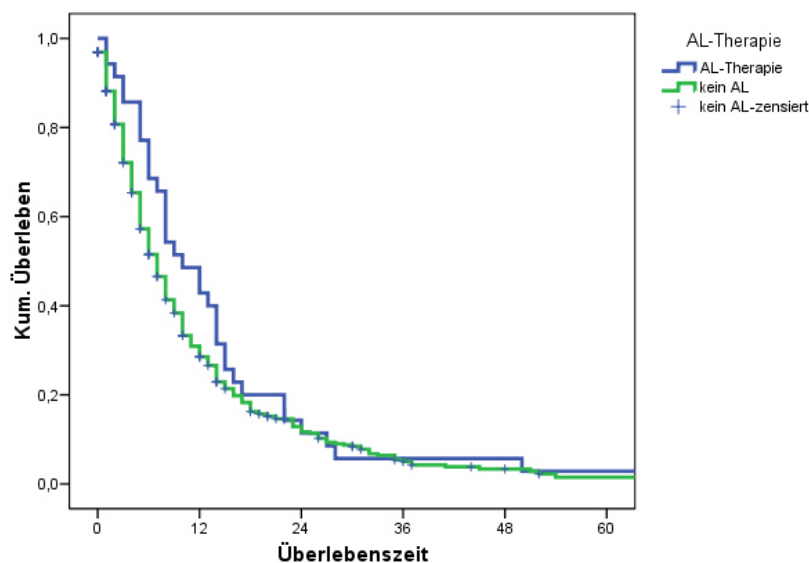
Der Abbildung 58 ist zu entnehmen, dass von den 298 Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom ohne HDR-Brachytherapie nach 40 Monaten noch 1,3 Prozent lebten, nach 62 Monaten lebten noch 0,6 Prozent der Patienten. Bei den 51 Patienten,

welche im Stadium IV eines Plattenepithelkarzinom mit HDR-Brachytherapie behandelt wurden, lebten nach 38 Monaten noch 6,6 Prozent sowie nach 61 Monaten noch 4,4 Prozent (siehe Abbildung 58).



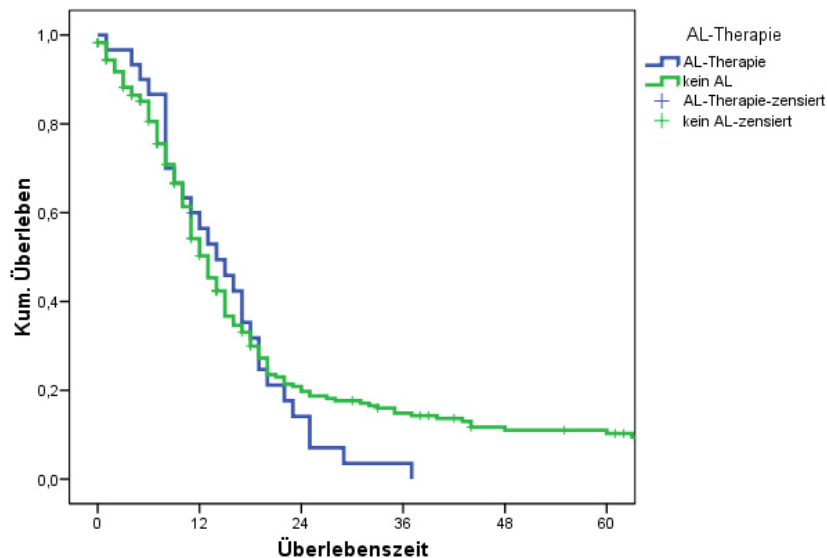
**Abbildung 59: Überleben mit und ohne AL, Adeno- Ca Stad. III in Monaten, n = 330**

Bei den 309 Patienten mit einem Adenokarzinom im Stadium III und Therapie ohne HDR-Brachytherapie lebten nach 54 Monaten noch 9,3 Prozent und nach 67 Monaten noch 7,5 Prozent der Patienten. Mit HDR-Brachytherapie behandelte 21 Patienten der gleichen Gruppe waren nach 39 Monaten alle verstorben (siehe Abbildung 59).



**Abbildung 60: Überleben mit und ohne AL, Adeno- Ca Stad. IV in Monaten, n = 522**

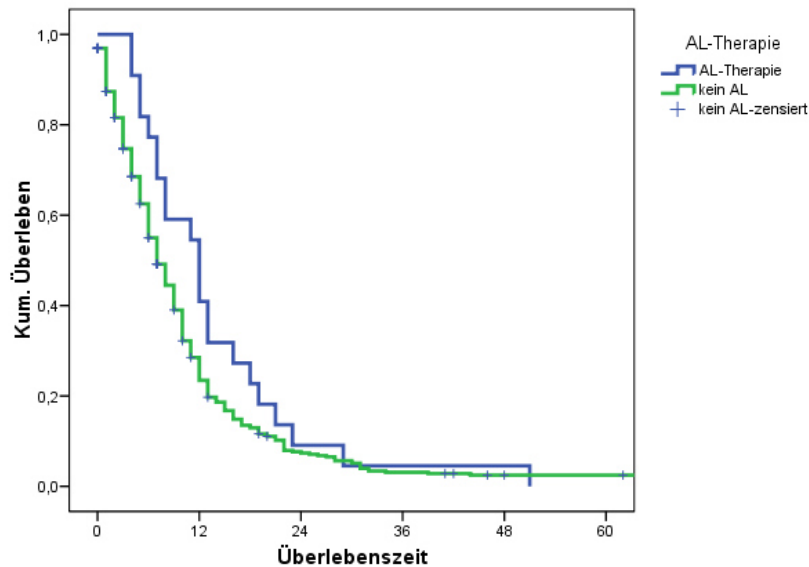
Nimmt man nun die Gruppe der Patienten im Stadium IV mit Adenokarzinom, so waren von den 487 ohne HDR- Brachytherapie behandelten Patienten nach 54 Monaten noch 1,5 Prozent sowie nach 75 Monaten noch 0,7 Prozent am Leben. In der Patientengruppe mit HDR- Brachytherapie, das waren hier 35 Patienten, lebten nach 50 Monaten noch 2,9 Prozent der Patienten, nach 70 Monaten sind es 0 Prozent (siehe Abbildung 60).



**Abbildung 61: Überleben mit und ohne AL, kleinzelliges CA, Stad. III in Monaten, n = 264**

Wenn man nun die Patientengruppe mit kleinzelligem Karzinom vergleicht, so ergab sich im Stadium III der 234 ohne HDR-Brachytherapie behandelte Patienten eine Fünfjahresüberlebensrate von 10,3 Prozent. Von den 30 Patienten mit HDR-Brachytherapie derselben Gruppe waren bereits nach 37 Monaten alle Patienten verstorben (siehe Abbildung 61).

Von den Patienten im Stadium IV mit kleinzelligem Bronchialkarzinom wurden 427 Patienten ohne HDR- Brachytherapie behandelt, davon waren nach 44 Monaten noch 2,5 Prozent der Patienten am Leben sowie nach 68 Monaten noch 1,9 Prozent. In derselben Gruppe und mit HDR-Brachytherapie behandelten 22 Patienten betrug die Überlebensrate nach 51 Monaten 0 Prozent (siehe Abbildung 62).

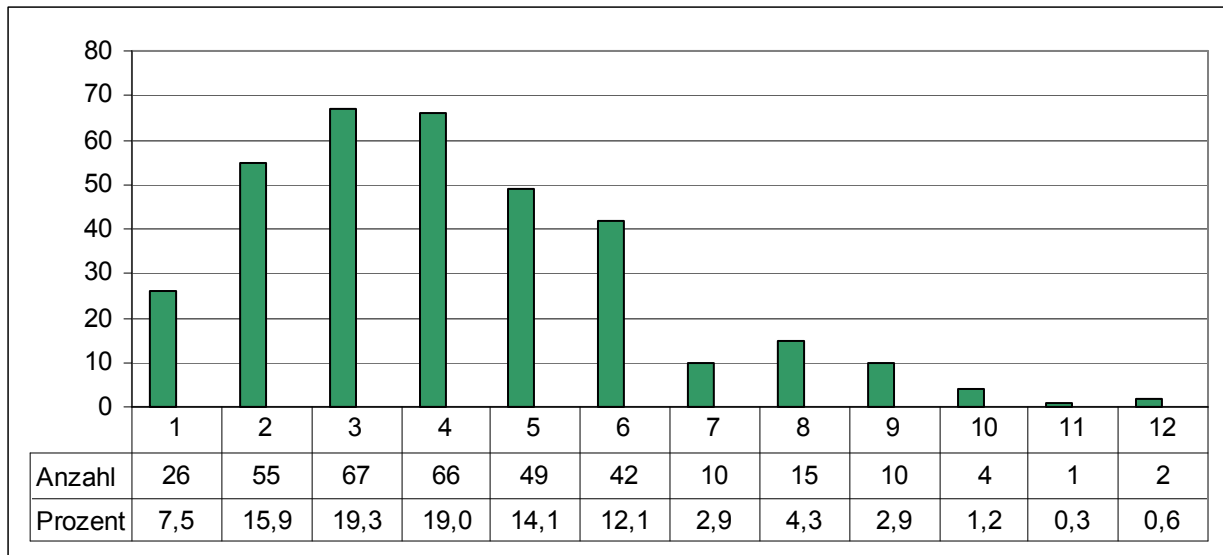


**Abbildung 62: Überleben mit und ohne AL, kleinzelliges Ca Stad. IV in Monaten, n = 449**

#### 4.2 Detaildarstellungen Brachytherapie

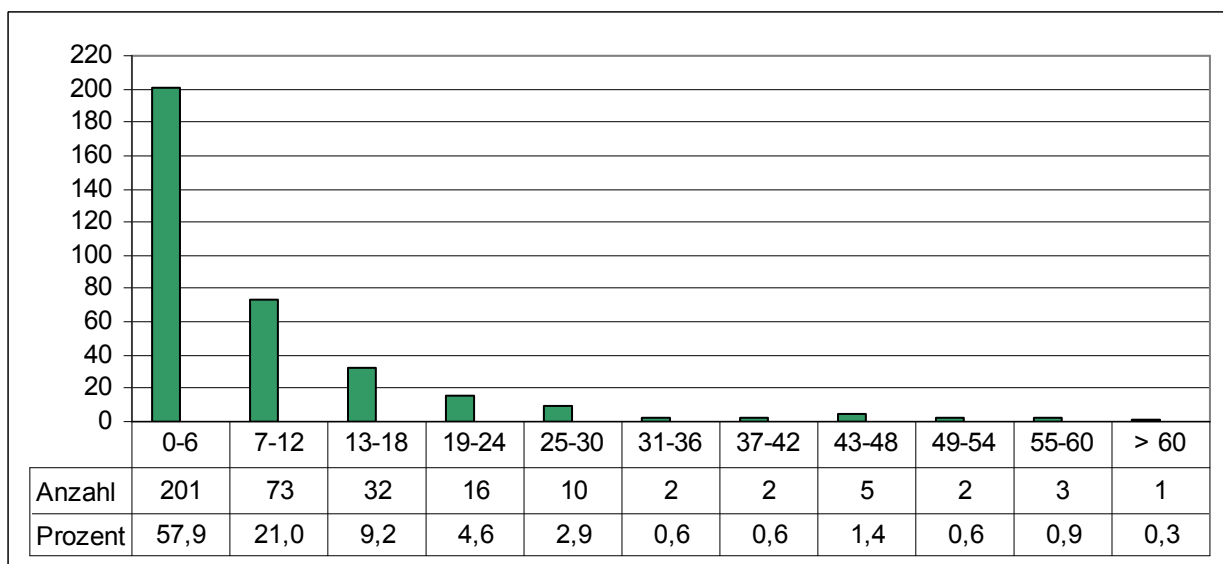
Die 347 mit endobronchialer HDR-Brachytherapie behandelten Patienten, welche in der Datenbank des Tumorzentrums Potsdam erfasst wurden, wurden nun weiter untersucht. Zunächst wurde die Anzahl der Behandlungen dargestellt. Des Weiteren wurde der Abstand von der Diagnose zur ersten, zur letzten sowie von erster zu letzter endobronchialer HDR-Brachytherapie bestimmt, ebenso der Abstand von der ersten sowie von der letzten endobronchialen HDR-Brachytherapie zum Sterbedatum. Darüber hinaus wurde noch der Abstand zwischen letzter endobronchialer HDR-Brachytherapie sowie Sterbedatum bei jenen Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Afterloadingbestrahlung verstorben waren, betrachtet.

Die meisten Patienten erhielten 2 bis 4 endobronchiale HDR- Brachytherapien, was 54,2 Prozent aller Patienten entspricht. Selten behandelten wir über neun Sitzungen hinaus, wenn der Allgemeinzustand der Patienten dies erlaubte und bei den Kontrollbronchoskopien deutlich Resttumor mit Beschwerden nachweisbar war (siehe Abbildung 63).

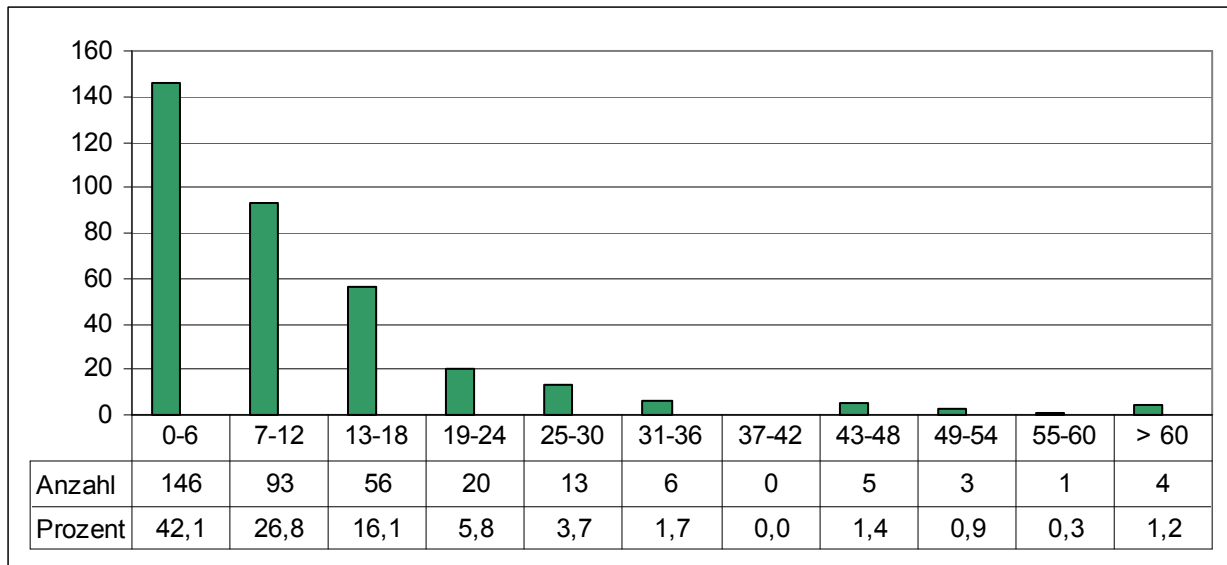


**Abbildung 63: Anzahl endobronchialer HDR- Brachytherapien je Patient, n = 347**

In Abbildung 64 wird ersichtlich, dass bei 57,9 Prozent der Patienten die endobronchiale HDR-Brachytherapie frühzeitig bis zum 6. Monat nach Erstdiagnose eingesetzt wurde. 21 Prozent erhielten die erste Brachytherapie nach 7-12 Monaten, 9,2 Prozent nach 13-18 Monaten nach Erstdiagnose. Spätere Brachytherapien wurden selten durchgeführt.

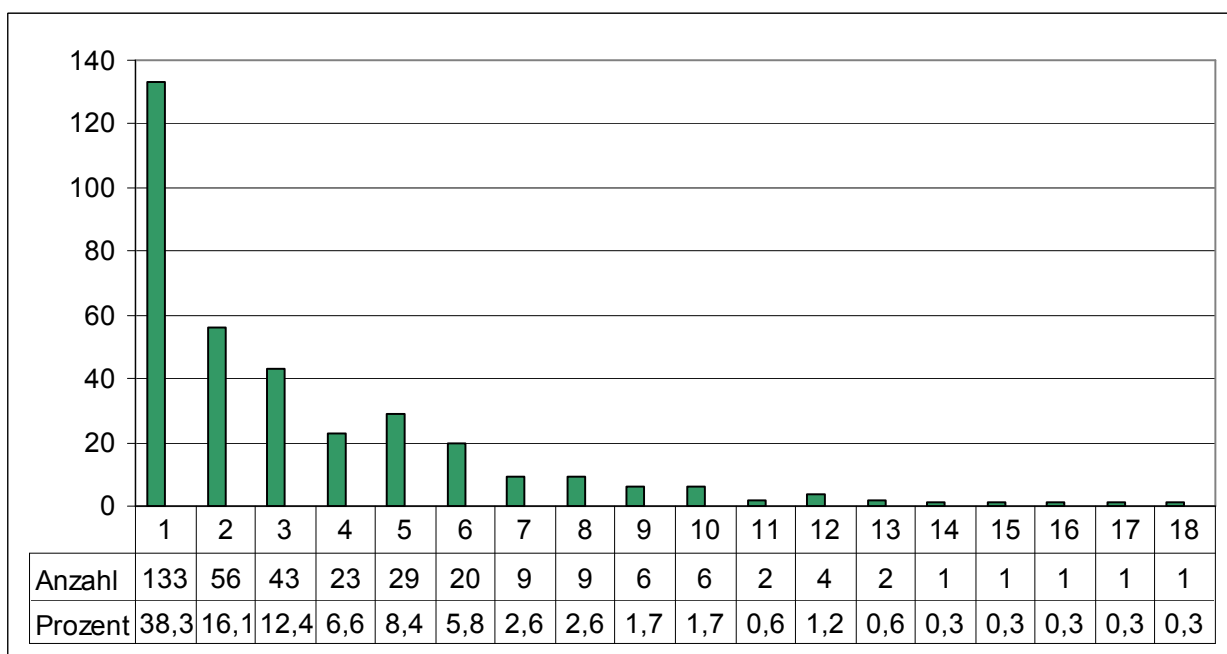


**Abbildung 64: Abstand von Diagnose zu 1. endobronchialer HDR-Brachytherapie in Monaten, n = 347**



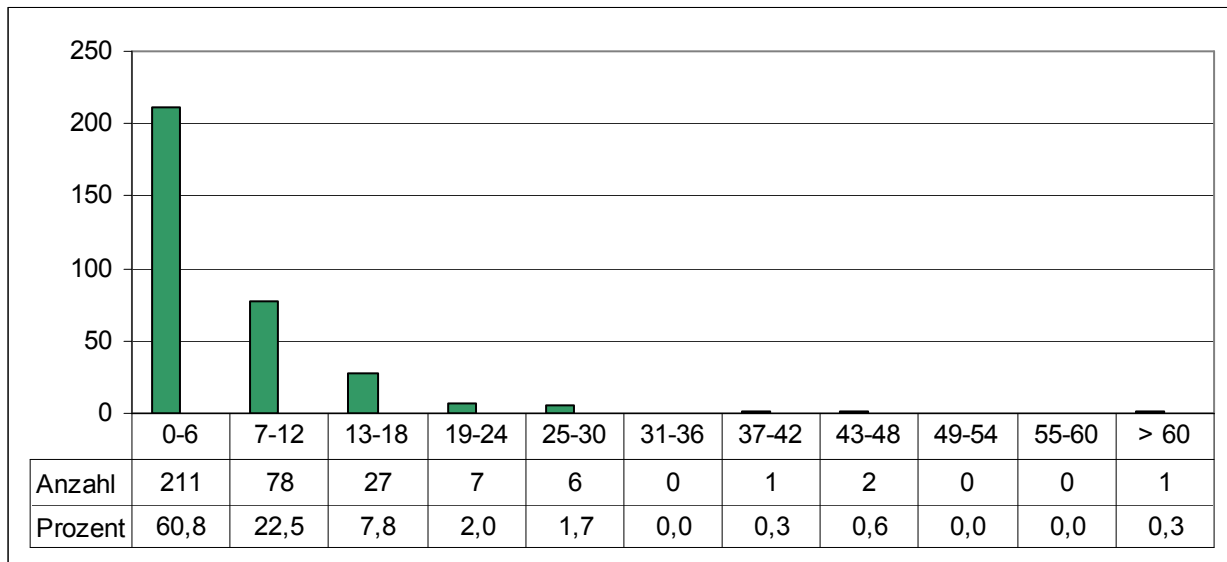
**Abbildung 65: Abstand von Diagnose zu letzter endobronchialer HDR-Brachytherapie in Monaten, n = 347**

Auch hier ist die größte Patientengruppe mit 42,1 Prozent der Patienten zwischen Diagnose und letzter Brachytherapie innerhalb von sechs Monaten behandelt worden. Bei 26,8 Prozent der Patienten war der Abstand von Diagnose zur letzten Brachytherapie 7 bis 12 Monate, über diese Zeit hinaus wurde selten behandelt (siehe Abbildung 65).



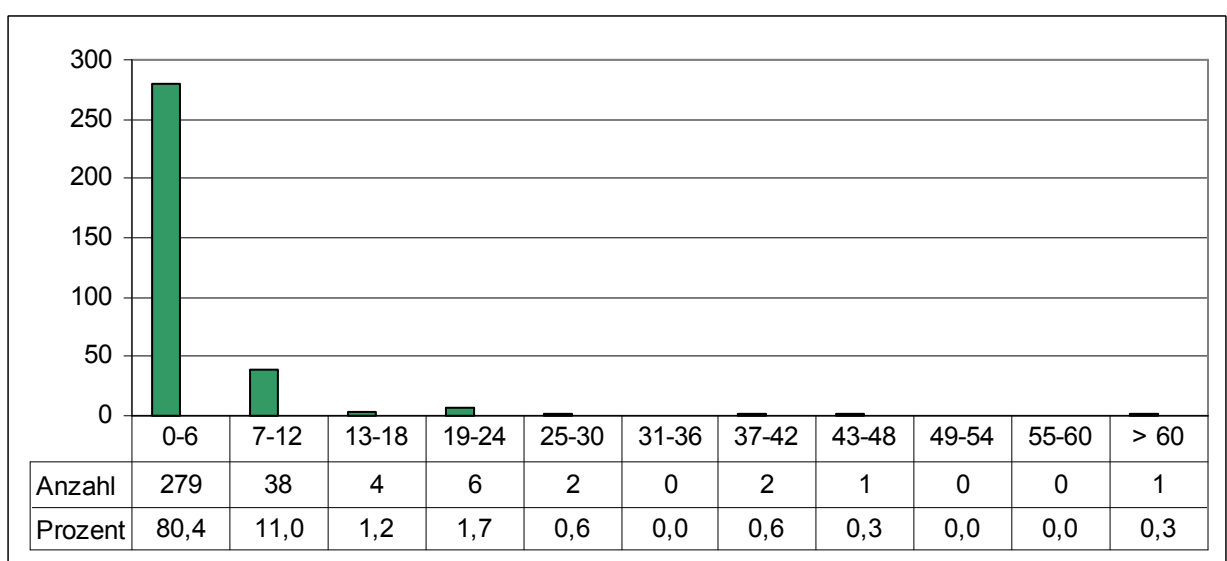
**Abbildung 66: Abstand von erster zu letzter endobronchialer HDR-Brachytherapie in Monaten, n = 347**

Bei 38,3 Prozent der Patienten betrug der Abstand von erster zu letzter endobronchialer HDR-Brachytherapie nur einen Monat, zwei Monate waren es bei 16,1 Prozent und drei Monate bei 12,1 Prozent der Patienten (siehe Abbildung 66).



**Abbildung 67: Abstand von 1. endobronchialer HDR-Brachytherapie zum Sterbedatum in Monaten, n = 347**

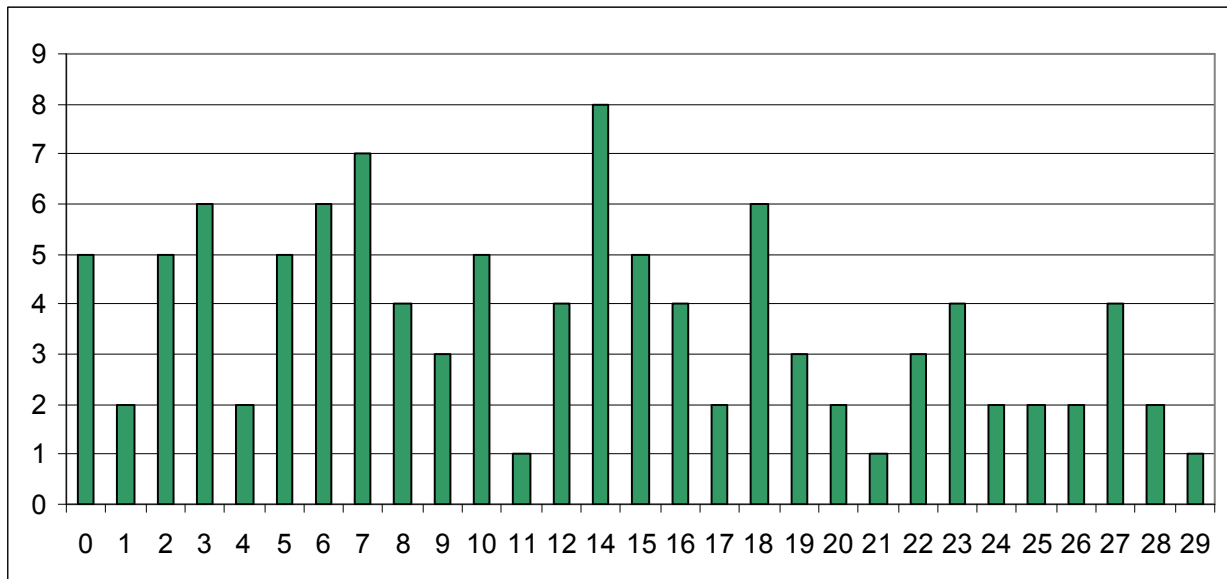
60,8 Prozent der Patienten verstarben bis sechs Monate nach der ersten endobronchialen HDR-Brachytherapie. 22,5 Prozent verstarben nach 7-12 Monaten und 7,8 Prozent der Patienten nach 13- 18 Monaten. Nur 17 Patienten lebten noch über diese Zeit hinaus (siehe Abbildung 67).



**Abbildung 68: Abstand von letzter endobronchialer HDR-Brachytherapie zum Sterbedatum in Monaten, n = 347**



Verglichen nach Abstand von letzter HDR-Brachytherapie zum Sterbedatum waren 80,4 Prozent nach sechs Monaten verstorben und 11 Prozent nach 7-12 Monaten. 16 Patienten lebten noch über diese Zeit hinaus (siehe Abbildung 68).



**Abbildung 69: Abstand zwischen letzter endobronchialer HDR-Brachytherapie und Sterbedatum bei Pat., die innerhalb von 30 Tagen nach letzter end. HDR-Brachytherapie verstorben sind in Tagen, n = 106**

Mit acht Patienten verstarben die meisten der Patienten nach 14 Tagen nach letzter HDR- Brachytherapie. Sieben Patienten verstarben sieben Tagen nach letzter HDR-Brachytherapie, sechs Patienten jeweils nach drei, sechs bzw. 18 Tagen. Alle weiteren Patientengruppen waren seltener vertreten (siehe Abbildung 69).

#### 4.3 Nebenwirkungen und Komplikationen

Grundsätzlich können als Komplikationen der endobronchialen Brachytherapie auftreten: Strahlenbronchitis, Ösophagitis, Ulzerationen, Stenosierungen und terminale Hämoptoe. Selten kann ein Pneumothorax auftreten, wenn der Führungsdraht für den Brachytherapiekatheter zu weit in das Lungenparenchym vorgeschoben wird [26].

Unbeherrschbare Komplikationen während der endobronchialen HDR-Brachytherapie traten in unserem analysierten Krankengut nicht auf.

In seltenen Fällen war bei respiratorischer Insuffizienz die Gabe von Prednisolon und Theophyllin intravenös erforderlich.

Wenn nach Afterloading lokal eine stärkere Blutung bei bronchoskopischer Kontrolle festgestellt wurde, setzten wir lokal Adrenalin mit sehr gutem Effekt ein. Jedoch war dies nur im Ausnahmefall erforderlich und wurde es wegen der Kreislaufwirkung bei unseren überwiegend schwer erkrankten Patienten kritisch verwendet.

Nach Bronchoskopie beklagten einige Patienten in der postoperativen Nachbeobachtungszeit leichte Schluckbeschwerden. Eine medikamentöse Therapie war jedoch nicht erforderlich.

Kein Patient verstarb während der Afterloadingbehandlung.

#### **4.4 Hämoptysen als Todesursache**

Die Problematik der massiven, tödlichen Blutungen wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Macha und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die an Hämoptoe verstorbenen Brachytherapiepatienten im Median 10,2 Monate länger lebten als die gematchten Kontrollpatienten [20].

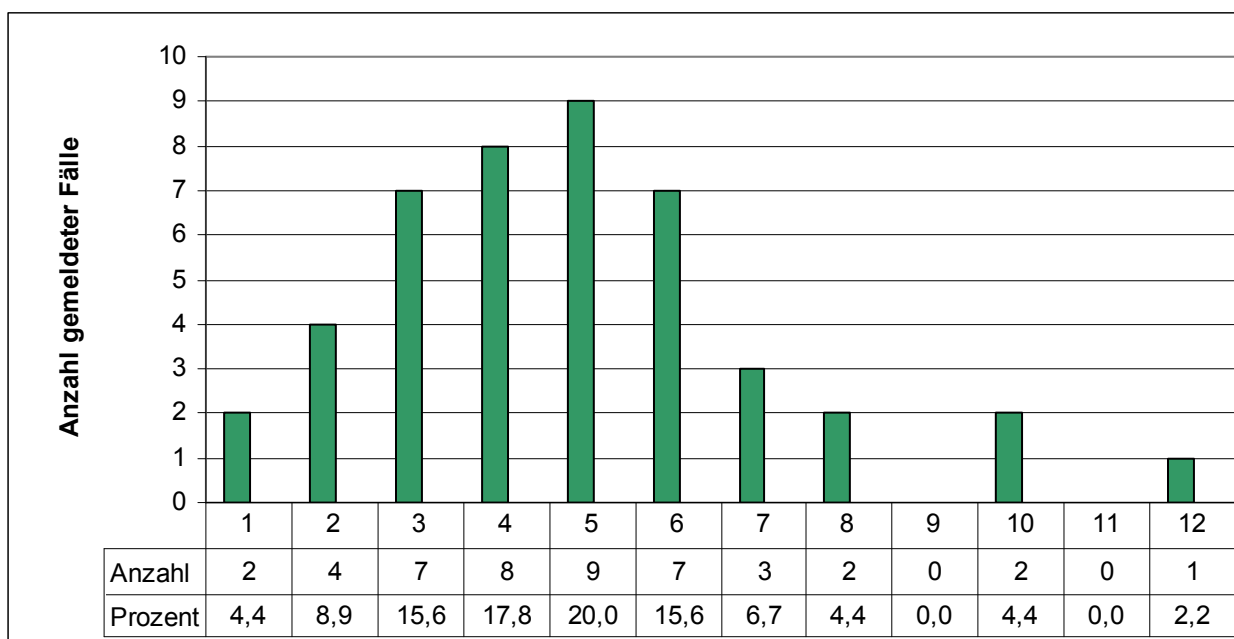
Langendijk untersuchte die Daten von 938 Patienten mit Bronchialkarzinom, welche eine externe und oder endobronchiale Brachytherapie erhalten hatten. 101 der 938 Patienten erlitten eine tödliche massive Hämoptoe, das sind 10,8 Prozent der Patienten. In der multivariaten Analyse war eine Dosis von 15 Gy der bedeutendste prognostische Faktor für das Auftreten einer tödlichen Hämoptoe [30].

Chang wertete 76 Patienten mit endobronchialer HDR- Brachytherapie aus. Sie hatten insgesamt 225 Behandlungen mit einer Dosis von je 7 Gy bezogen auf 10 mm Abstand von der Iridiumquellachse erhalten. Davon erlitten 4 Patienten akute Komplikationen in Form einer massiven Hämoptoe [31].

*„Man darf aus den bisher publizierten Daten wohl schlussfolgern, dass die endoluminale Brachytherapie bei einer Einzeldosis von unter 15 Gy (auf 10 mm) keine erhöhte Rate an akuten tödlichen Blutungen zur Folge hat und dass die späteren Blutungen als Folge des längeren Überlebens und des Fortschreiten des Tumorleidens anzusehen sind.“[32]*

Wannenmacher gibt zu bedenken, dass die Hämoptoe häufig durch die Verwendung zu dünner Applikatorschläuche bedingt sei [26, 20].

Der Vorteil unserer verwendeten 1,8 mm Katheter sowie das Legen desselben durch den Arbeitskanal liegt in der besseren Positionierbarkeit, besonders bei Lumeneinengungen im Bereich des rechten Oberlappens. In unserem Krankengut hatten 48,1 Prozent unserer Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie den Tumorsitz im Oberlappen. Daher haben wir uns in unserer Klinik bewusst für die Verwendung der 1,8 mm Katheter entschieden, wohl um die Risiken wissend. Unseres Erachtens lassen sich diese jedoch durch die große Erfahrung unserer Kollegen der Bronchoskopie weitestgehend minimieren. Von unseren 365 Patienten, welche eine Afterloadingbehandlung erhielten, verstarben 45 Patienten an einer Hämoptoe. Dies entspricht 13 Prozent der mit Afterloading behandelten Patienten.



**Abbildung 70: Anzahl AL bei Pat. mit tödlicher Hämoptoe, n = 45**

24 (53,4 Prozent) dieser Patienten hatten 3 bis 5 Afterloadingbestrahlungen erhalten. 6 Patienten (13,3 Prozent) hatten 1 oder 2 Afterloadingbehandlungen. 15 (33,3 Prozent) der an Hämoptoe verstorbenen Patienten hatten 6 und mehr Afterloadingbestrahlungen (siehe Abbildung 70).

---

## 5. Diskussion

### 5.1 Methodik der endobronchialen HDR- Brachytherapie

Das Bronchialkarzinom hat einen großen Stellenwert in der Onkologischen Therapie. Von allen Tumorlokalisationen liegt es bei Männern mit 13,9 Prozent an zweiter und bei Frauen mit 7,6 Prozent an dritter Stelle. Trotz verbesserter Therapiemethoden besteht eine unverändert schlechte Prognose. Zunehmend sind multimodale Therapiekonzepte erforderlich.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, welchen Stellenwert die endobronchiale HDR-Brachytherapie im Gesamtkonzept der Behandlung des Bronchialkarzinoms hat. Bis heute handelt es sich dabei um eine Behandlungsmethode, die nicht in jeder Strahlentherapeutischen Klinik eingesetzt wird. Sie erfordert neben den technischen Voraussetzungen eine enge Zusammenarbeit mit den Pneumologen sowie relativ hohe Patientenzahlen, um eine gleichbleibend gute Erfahrung mit der Methode zu gewährleisten.

Die Entwicklung der Brachytherapie zum High- Dose- Rate Afterloadingverfahren vollzog sich nur allmählich.

Durch die Einführung der Megavolttherapie können hohe Strahlendosen auch in tiefer gelegenen Körperregionen eingestrahlt werden. So wurde zunächst die Brachytherapie nicht weiter entwickelt. Durch den Einsatz von Quellen mit hoher Radioaktivität resultieren jedoch kurze Bestrahlungszeiten. Auch konnte durch die Fernsteuerung der Nuklide eine Strahlenexposition des Personals vermieden werden. Schumacher und Koch begannen 1983 in der Abteilung für Strahlentherapie und Nuklearmedizin des Rudolf- Virchow- Krankenhauses in Berlin mit der endobronchialen Afterloadingbestrahlung [13, 33].

Bei der endobronchialen HDR-Brachytherapie handelt es sich um eine Behandlungstechnik, welche sich an den klinischen Symptomen der Patienten sowie dem endoskopischen Befund ausrichtet und nicht primär auf eine Verlängerung der Überlebenszeit abzielt. Aus klinischer Erfahrung profitiert ein Großteil der Patienten von einer endobronchialen HDR-Brachytherapie. Somit hat die endobronchiale HDR-Brachytherapie einen hohen Stellenwert auch in der palliativen Therapie. Strahlenbehandlung unter palliativer oder symptomatischer Zielstellung bedeutet, Beschwerden zu bessern oder

drohende Komplikationen zu verhindern. Im Vordergrund steht eine Linderung quälender Symptome wie Dyspnoe, Hustenreiz, Hämoptoe, Schmerzen sowie durch Reduktion einer Stenose die Mitbehandlung einer Retentionspneumonie. Es ist nicht das Ziel, das gesamte Volumen des Tumors mit der Brachytherapie zu bestrahlen. Es soll ein kleines, funktionell entscheidendes Volumen mit einer höheren und effektiveren Strahlendosis durch die endobronchiale Brachytherapie erfasst werden, als dies mit der perkutanen Bestrahlung möglich ist. So sind sehr gute palliative Effekte zu erreichen [31, 34, 35, 36, 37, 38, 39].

Die endobronchiale Brachytherapie erreicht hohe Raten kompletter Remissionen bei okkulten und bis zu 2 cm großen nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen und ist als alleinige Maßnahme indiziert, wenn operative Verfahren beziehungsweise eine perkutane Strahlentherapie nicht eingesetzt werden können [20, 65].

Weitere Einsatzgebiete der endobronchialen HDR-Brachytherapie in der Literatur bestehen bei benignen Stenose der Trachea bei einer endobronchialen Tuberkulose [40].

Die Amerikanische Brachytherapiegesellschaft empfiehlt weitere klinische Trials zu entwickeln, um eine weitere Erhöhung der Evidence der endobronchialen HDR-Brachytherapie zu erreichen. Sie empfiehlt deren Einsatz nicht in der palliativen first-line Behandlung, jedoch zur Therapie bei Patienten nach externer Radiatio mit endobronchialer Obstruktion oder Hämoptoe [55]. Zu dem gleichen Ergebnis kommt der 3. Internationale Consensusworkshop der palliativen Radiotherapie und Symptomkontrolle im Jahre 2011 [64]. Bei der Auswertung waren alle Daten der im PubMed erschienen relevanten Artikel von 1996 bis 2010 herangezogen worden.

Auffällig bei der Bearbeitung des Themas war, dass die Fachliteratur zum Thema endobronchiale Brachytherapie beim Bronchialkarzinom in den 80er und 90er Jahren ein Maximum erreicht hatte, danach jedoch deutlich seltener diese Thematik untersucht wurde. Es ist schade, dass diese Methode mit der Weiterentwicklung der Möglichkeiten der externen Strahlentherapie sowie der systemischen Therapie etwas in den Hintergrund zu treten scheint. Somit war es auch Ziel dieser Dissertation, die Methodik der endobronchialen Brachytherapie beim Bronchialkarzinom noch einmal darzustellen.

## 5.2 Eigene Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

In unserer Klinik ist der Einsatz der endobronchialen HDR-Brachytherapie zu einem wesentlichen Bestandteil in der Behandlungsstrategie vor allem der fortgeschrittenen Bronchialkarzinome geworden. Im Zeitraum von 1995 bis 2006 wurden in unserer Klinik 4005 Patienten mit einem Bronchialkarzinom behandelt. Davon erhielten 347 Patienten insgesamt 1453 Brachytherapieapplikationen.

Es handelt sich dabei um alle Patienten, welche in unserer Klinik mit der Indikation eines Bronchialkarzinoms vorgestellt und nach entsprechender Indikation in unserer täglichen Arbeit als Klinik für Strahlentherapie in einem Versorgungskrankenhaus behandelt wurden. Bei dieser retrospektiven Zusammenstellung ist keine Aussage möglich, welches die bessere Behandlungsmodalität ist. Dennoch sind die Ergebnisse von Bedeutung für das Qualitätsmanagement beim Bronchialkarzinom.

Bei den Patienten mit meist fortgeschrittenem Bronchialkarzinom ist es ethisch auch kaum vertretbar, prospektive randomisierte Studien durchzuführen. So konnte auch die in Norwegen an 305 Patienten geplante Studie zu nicht operablen nicht- kleinzelligen Bronchialkarzinomen mit Radio-Chemotherapie nur insgesamt 191 Patienten einschließen. Hier sollte die Entscheidung zu einer zusätzlichen Radiatio mit Los gefällt werden, was aus verständlichen Gründen viele Patienten nicht akzeptieren konnten [22].

Bei den 3658 ohne endobronchiale Brachytherapie behandelten Patienten waren 77,8 Prozent Männer und 22,2 Prozent Frauen. Das Geschlechtsverhältnis beträgt somit 3,5 zu 1. Von den 347 mit endobronchialer HDR-Brachytherapie behandelten Patienten waren 82,1 Prozent Männer und 17,9 Prozent Frauen, somit liegt hier das Verhältnis bei 4,6 zu 1.

Den Leistungszustand der Patienten betreffend, waren es in der Gruppe ohne Brachytherapie 58,7 Prozent im Leistungszustand 1 und 2 sowie 66,8 Prozent in der Gruppe mit Brachytherapie. 14,2 Prozent der Patienten hatten ohne Brachytherapie den Leistungszustand 3 und 4 sowie mit Brachytherapie waren es hier 9,2 Prozent.

Nahezu die Hälfte aller Patienten hat mit 50,8 beziehungsweise 48,1 Prozent der Patienten den Tumorsitz im Oberlappen.

Nach dem UICC–Stadium nehmen bei den Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie die Patienten im Stadium IV mit 45 Prozent den größten Anteil ein, 29,9 Prozent waren im Stadium III.

Mit endobronchialer HDR-Brachytherapie ist die Gruppe im UICC-Stadium III mit 44,4 Prozent die größte Gruppe, gefolgt von 36,3 Prozent im Stadium IV.

In den Stadien I und II nach UICC wurden mit endobronchialer HDR- Brachytherapie 17 Prozent unserer Patienten behandelt. Dies zeigt, dass auch diese eher seltene Patientengruppe mit einer kurativen Intention wie in der Literatur beschrieben, auch in unserem Patientengut entsprechend vorhanden war [60].

Wenn die Histologie verglichen wird, sind bei den Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie die Plattenepithelkarzinome sowie Adenokarzinome jeweils zu einem Drittel vertreten, jeder fünfte Patient hatte ein kleinzelliges Karzinom.

Etwas anders stellt sich die Patientengruppe mit endobronchialer HDR-Brachytherapie dar. Hier sind mit 53,3 Prozent die Patienten mit Plattenepithelkarzinom deutlich überwiegend, Patienten mit Adenokarzinom und kleinzelligem Karzinom sind mit 17 Prozent in gleicher Zahl vertreten. Unsere Zahl der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen korreliert in hohem Maße mit den Daten der Literatur. So fanden auch Macha et al in ihrer Analyse von 365 Patienten mit endobronchialer HDR- Brachytherapie 65 Prozent der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom [41].

Im Vergleich des Grading zeigen sich bei ohne und mit endobronchialer HDR-Brachytherapie behandelten Patienten mit Grading 3 jeweils 23 Prozent. Beim Grading 2 waren es ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie 23,6 Prozent der Patienten, mit Brachytherapie 42,9 Prozent unserer Patienten.

Es wurden die Überlebenszeiten der Patienten ohne und mit endobronchialer HDR-Brachytherapie verglichen, insbesondere im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach Leistungszustand, Tumorlokalisation, Tumorstadium und Histologie.

Die Fünfjahresüberlebensrate aller Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie beträgt in unserem Krankengut 11,7 Prozent, mit Brachytherapie beträgt sie 3,8 Prozent

Diese ungünstigen Überlebensraten spiegeln einerseits die prognostisch ungünstige Ausgangssituation der Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom wieder. Je-

doch ist der Vergleich der Überlebenszeiten auch kritisch zu werten, insbesondere bei den kombinierten Therapiemodalitäten. So ist die perkutan eingestrahlte Gesamtdosis abhängig vom kurativen oder palliativen Ansatz. Auch wurde bei Patienten mit weit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom individuelle Therapiekonzepte erstellt, in denen Vergleichsgruppen fehlen. Die relativen Fünfjahresüberlebensraten wurden in dem von der Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland 2010 für Männer mit einem Bronchialkarzinom bei 16 Prozent und bei Frauen bei 21 Prozent angegeben [1].

Den Leistungszustand aller 4005 Patienten betreffend, war die Fünfjahresüberlebensrate im LZ O noch 20,9 Prozent, bei LZ 1 insgesamt 11,5 Prozent sowie bei LZ 2 nur 5,4 Prozent und im LZ 3 und 4 erwartungsgemäß am schlechtesten bei 2,1 Prozent. Die Fünfjahresüberlebensraten sind bei den Patienten im Leistungszustand 3 oder 4 jedoch sogar besser bei den mit HDR-Brachytherapie behandelten Patienten mit einer Rate von 3,3 Prozent gegenüber ohne HDR-Brachytherapie behandelten Patienten von 2 Prozent. Dies spricht für die konsequente Fortsetzung der endobronchialen HDR-Brachytherapie bei selektioniertem Krankengut.

Von der Seitenlokalisation ergaben sich beim Gesamtkollektiv der Patienten zu rechts und links keine wesentlichen Unterschiede in den Überlebensraten.

Eine klare Korrelation ergab sich zwischen dem Tumorstadium und der Überlebenszeit. Die Fünfjahresüberlebensrate nach Stadien ergibt für die Patientengruppe ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie im Stadium I 43,8 Prozent, im Stadium II 20,1 Prozent, im Stadium III 9,6 Prozent sowie im Stadium IV unter 2 Prozent.

Mit endobronchialer HDR-Brachytherapie behandelte Patienten hatten eine Fünfjahresüberlebensrate im Stadium I von 24,1 Prozent bei 54 Monaten und 18 Prozent bei 69 Monaten, im Stadium II sind es 4,6 Prozent, im Stadium III sind es bereits 0 Prozent nach 53 Monaten, im Stadium IV leben nach 51 Monaten noch 4,2 Prozent und nach 61 Monaten noch 3,4 Prozent der Patienten. Damit liegt in unserem Patientengut die Fünfjahresüberlebensrate der Patienten mit HDR-Brachytherapie im Stadium IV sogar höher als die der Patienten ohne HDR-Brachytherapie. Wir halten es daher besonders für erforderlich, auch Patienten mit ungünstiger Prognose und begrenzter Lebenserwartung zu bestrahlen.



Die Patienten mit Plattenepithelkarzinom sowie mit Adenokarzinom haben mit 12,6 bzw. 12,8 Prozent etwa gleiche Fünfjahresüberlebensraten, wenn man die Patienten aller Stadien zusammenfasst. Die Patienten mit einem kleinzelligen Karzinom haben in beiden Patientengruppen eine sehr schlechte Prognose. Bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen in unserem Krankengut zeigt sich im Stadium IV bei den mit HDR-Brachytherapie behandelten Patienten eine höhere Fünfjahresüberlebensrate als bei den Patienten ohne HDR-Brachytherapie.

Bisher liegt nur eine prospektiv randomisierte Studie vor. Die Ergebnisse zeigen einen geringen Überlebensvorteil für Plattenepithelkarzinome, für das gesamte Kollektiv jedoch nicht [53].

Festzustellen ist bei der Durchsicht der Literatur, dass ein Vergleich unserer Ergebnisse mit klinischen Daten anderer Autoren problematisch war. In der überwiegenden Mehrzahl sind kleine heterogene Patientengruppen untersucht worden. Insbesondere wurden in Studien zur endobronchialen HDR-Brachytherapie überwiegend Patienten mit Plattenepithelkarzinomen einbezogen [35, 36].

Skowronek et al. hatten die in der Literatur verfügbare größte Patientenanzahl mit endobronchialer HDR-Brachytherapie behandelten Patienten untersucht. Sie verglichen 648 Patienten in 2 Gruppen und applizierten in Abhängigkeit vom klinischen Stadium sowie dem Karnofsky-Index eine Strahlendosis von 22,5 Gy in 3 Fraktionen gegen eine einmalige Fraktion von 10 Gy. Es konnte in multivariaten Analysen kein statistisch signifikanter Einfluss der Dosierung hinsichtlich des Überlebens festgestellt werden [62].

Fleming et al. berichten über 58 Patienten, welche bei Thoraxmalignomen bei positiven Schnitträndern mit intraoperativer Brachytherapie mit guter lokaler Kontrolle behandelt wurden [58]. Diese Indikation kam in unserem Patientengut nicht vor.

In den in dieser Arbeit erhobenen Daten wurden die 27 registrierten Patienten mit Sarkomen und Lymphomen im Bereich der Thoraxorgane für die statistische Auswertung ausgeschlossen. Dennoch wird auch in der Literatur über dieses Krankengut berichtet [61].

Hinsichtlich der Anzahl der durchgeführten endobronchialen Brachytherapien waren in unserem Patientenkollektiv 61,7 Prozent der Patienten mit 1 bis 4 Sitzungen behandelt worden, alle weiteren Patienten erhielten mehr als 4 Behandlungen. In einer prospekti-

ven Analyse von Goldbert et. al wurden gar alle 98 untersuchten Patienten mit 1- 4 Sitzungen behandelt [56]. Skowronek empfiehlt eine Brachytherapie in 2 bis 3 Fraktionen [59].

Ähnliche Ergebnisse wie in der Literatur angegeben, konnten hinsichtlich der tödlichen Hämoptysen festgestellt werden. Die Häufigkeit schwankt in der Literatur von 0 Prozent [57] bis zu 50 Prozent [42]. Eine tödliche Hämoptoerate von 23 Prozent wird für Patienten mit Plattenepithelkarzinom angegeben [26]. In einem kleinen Patientengut von 50 Patienten mit endobronchialer Brachytherapie werden 41 Prozent tödliche Blutungen angegeben [43]. Ozkok hatte bei 158 Patienten mit endobronchialer Brachytherapie eine Hämoptoerate mit Todesfolge von 11 Prozent [63]. Macha et al. fanden bei 365 Patienten 21 Prozent tödliche Hämoptysen [41]. In einem brasilianischen Krankengut von 78 Patienten mit endobronchialer HDR- Brachytherapie fanden sich 10,2 Prozent tödliche Blutungen [44]. Bei der Analyse von 95 Patienten von Mallick verstarb nur ein Patient an einer Hämoptoe [45]. In einer 2011 von Guilcher et al. veröffentlichten retrospektiven Studie an 226 Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom fanden sich 5 Prozent tödliche Blutungen [36]. Langendijk et al. fanden in ihrer prospektiven randomisierten Studie an 95 Patienten keine wesentlich unterschiedliche Hämoptoerate der ohne bzw. mit endobronchialer HDR- Brachytherapie behandelten Patienten (13 vs.15 Prozent) [35]. So schwanken in randomisierten Studien die Hämoptoeraten zwischen 7 Prozent bis 22 Prozent [55]. In unserem Gesamtpatientengut mit endobronchialer HDR-Brachytherapie verstarben 13 Prozent der Patienten an einer Hämoptoe.

Wenn man unter diesem Aspekt die minimalen und maximalen Überlebenszeiten der an terminaler Hämoptoe verstorbenen Patienten in der Literatur betrachtet, so liegen sie bei Kanavkar (42) zwischen 14 und 217 Tagen, Bedwinek [46] zwischen 14 und 392 Tagen, Sutedja [47] zwischen 14 und 168 Tagen und Seagrean [48] zwischen 120 und 870 Tagen.

*„Während die terminale Hämoptoe vor dem 10.Monat nach Brachytherapie auf eine therapieinduzierte Komplikation hinweist, ist die spätere Hämoptoe eher als natürlicher Verlauf des Plattenepithelkarzinoms zu deuten. Durch eine erfolgreiche endobronchiale Intervention lebt der Patient lange genug, so dass der Tumor nun auch die Gefäße arrodieren kann.“*[19] Leider macht es die zunehmend geringere Anzahl an Autopsien schwer, diese Erfahrung zu evaluieren.

Dennoch sollte das Risiko der terminalen Blutung immer abgewogen werden gegenüber dem therapeutischen Gewinn, insbesondere dem Überlebensvorteil bzw. der Linderung der Symptome durch die endobronchiale Brachytherapie [49].

Endobronchial werden fast ausschließlich Bronchialkarzinome der Hauptbronchien bis maximal zu den Lappenbronchien behandelt. Hier besteht durch die Gefäßnähe häufig bereits eine Tumordinfiltration der Pulmonalarterien. Somit sind dies Hochrisikopatienten für letale Blutungen, besonders bei fortschreitendem Tumorwachstum [50]. So zeigt sich auch im untersuchten Krankengut bei zentralem Tumorsitz die schlechteste Überlebensrate, bei Tumorsitz im Mittellappen die beste. Weitere Ursachen für eine Hämoptoe sind Ausbildung von Nekrosehöhlen durch Tumorregredienz und damit Verkürzung des Abstandes zu den zentralen Gefäßen, aber auch Begleitentzündungen spielen ursächlich eine Rolle.

Die Applikationstechniken der endobronchialen Brachytherapie sind etabliert, Dosis und Fraktionierung abhängig von der Indikation: bei einem kurativen Ansatz werden zumeist wöchentliche Einzeldosen von 5 Gy verwendet, in der palliativen Situation bis zu 10 Gy pro Anwendung. Naszaly et al. verwendeten bei ihren 35 Patienten eine Dosis von drei mal 8 Gy in 5 mm Referenztiefe der Hauptbronchien [51]. Rochet et al. applizierten bei ihren 35 ausgewerteten Patienten eine mittlere Dosis von 15 Gy in 1 cm Abstand von der Iridiumquellachse [34]. Durch geeignete Selektion und den Einsatz moderner Applikationsformen können fatale Spätfolgen vermieden werden [34]. Niemoeller untersuchte 142 Patienten, er randomisierte zwei Arme. Die erste Patientengruppe erhielt vier Fraktionen mit je 3,8 Gy, die zweite Gruppe erhielt zwei Fraktionen mit je 7,2 Gy. Das lokale Ansprechen war in der Patientengruppe mit zwei mal 7,2 Gy signifikant höher [52]. Bei unseren fast ausschließlich mit palliativer Indikation durchgeführten endobronchialen HDR- Brachytherapien hat sich eine standardisierte Einzeldosis von 15 Gy pro Einzelsitzung bewährt, bezogen auf 5 mm Achsabstand, das entspricht einer Dosis von 6 bis 7 Gy in 1 cm Gewebetiefe (ICRU).

Die endoluminale HDR-Brachytherapie mit Iridium-192 hat einen anhaltenden und tumorspezifischen Effekt. Kleine Tumoren können sogar kurativ behandelt werden. Jedoch darf die Wortwahl „kurativ“ nicht darüber hinweg täuschen, dass die Langzeitprognose der nur bestrahlten Patienten mit einem Bronchialkarzinom schlecht bleibt.

*„Darüber hinaus ist eine Kombination mit allen anderen lokalen und systemischen Tumorthérapien möglich. Sie stellt zwar eine permanente interdisziplinäre Herausforderung dar mit engem Kontakt zwischen Radioonkologen und Pneumologen, verdient aber einen breiteren Einsatz in der pneumologischen Onkologie“ [32].*

### **5.3 Ausblick**

Die Strahlentherapie bei Patienten mit Bronchialkarzinom muss zumutbar sein und Aussicht auf eine Verbesserung des Krankheitsverlaufes bieten.

Die endobronchiale Therapie ist für uns eine wesentliche Ergänzung im Gesamtbehandlungskonzept beim Bronchialkarzinom geworden.

Nachteile der endobronchialen Brachytherapie sind lediglich:

- Es besteht keine Indikation bei peripher gelegenen Tumoren.
- Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Strahlentherapeut und Pneumologe ist erforderlich.
- Ein Afterloadinggerät mit entsprechender Ausstattung muss vorhanden sein.
- Bis heute gibt es keine verbindlichen Dosierungs- und Fraktionierungsempfehlungen, so dass eine Expertise der behandelnden Ärzte unbedingt erforderlich ist.

Deutlich überwiegen die Vorteile der endobronchialen Brachytherapie:

- Die Methode ist in kurativer und palliativer Indikation einsetzbar.
- Auch wenn eine Verlängerung der Überlebenszeit bei palliativer Indikation damit nicht erreicht werden kann, so ist sie doch zur Linderung von Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom sehr gut geeignet.
- Technische Fortschritte ermöglichen heute kurze Behandlungszeiten (gemessen in Minuten), so dass die HDR- Brachytherapie auch für Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien geeignet ist.
- Es besteht ein sicherer Strahlenschutz des Personals durch Nachladetechnik.
- Sie ist durch die kurze Behandlungszeit auch für Patienten mit schlechtem Karnofsky-Index einsetzbar.
- Es ist eine sehr gute Schonung des umgebenden Gewebes durch den steilen Dosisabfall möglich. Damit ist die Methode auch sehr gut für Patienten mit hoher perkutaner

Strahlenvorbelastung geeignet.

- Bei lokal sehr begrenzten Tumoren (T1 bis T2) kann die endobronchiale Brachytherapie auch allein in kurativer Zielstellung allein Anwendung finden.
- Weitere Indikationen sind der Einsatz im Bereich des Bronchusstumpfes nach Resektion mit positivem Schnittrand.
- Sie kann mit weiteren lokalen Methoden wie der Laserresektion, Prothesenimplantation oder Kryotherapie kombiniert werden.
- Insbesondere ist sie indiziert bei Patienten mit zentral stenosierenden, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen.
- Es ist eine Kombination mit anderen systemischen Therapien möglich.
- Sie hat sich bewährt und ist einfach durchführbar.

Die Strahlentherapie der Bronchialkarzinome wird bei uns für alle Indikationen konsequent eingesetzt.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) Ergebnisse nach ICD-10. In: Krebs in Deutschland 2009 / 2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin, 2013:16-18, 56.
- (2) Fietkau R. Simultane Radiochemotherapie zur Behandlung solider Tumoren Strahlenther Onkol. 2012;188 Suppl 3:263-71.
- (3) Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(31-32):525-31.
- (4) Freitag L, Tekolf E, Anweiler H, Hermcs-Husmann E, Stamatis G, Linz B, Bellenberg B, Greschuchna D. Interventionelle Bronchologie als Palliation inoperabler Bronchialcarcinome. Tumordiagnostik und Therapie 1993; 14 : 83-90.
- (5) Curie P, Curie M. Sur une substance nouvelle radio-active contenue dans la pechblende. C R Acad Sci Gen. 1898;127:175-8.
- (6) Forssell G. La lutte sociale contre le cancer. J Radiol d'Electrol 1931;15:621-634.
- (7) Kernan JD, Cracovaner AJ. Carcinoma of the lung. Arch Surg. 1929; 18 (1\_PART\_II):315-328.
- (8) Eicken C v. Über Bronchialcarzinom. Dtsch Med Wochenschr 1937;63:383-4.
- (9) Gauwerky F, Mohr H :Spezielle Methoden der lokalisierten Curie-Therapie mit Cobalt60. Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed. 1956;85:460-73.
- (10) Schlunbaum W., Blum H., Brandt H.-J. Ergebnisse der endobronchialen Strahlentherapie des Bronchuskarzinoms. Radiol Austriaca. 1962;13:201-14.
- (11) Hilaris BS, Martini N. Interstitial Brachytherapie in cancer of the lung: a 20 year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1979;5:1951-6.
- (12) Nori D., Hilaris BS., et al. Remote afterloading in cancer management. In: Hilaris BS, Batata, MA. Brachytherapy oncology 1983: a collection of papers presented at the Fourth Annual Brachytherapy Update, March 24-25 1983. New York: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1983: 101-118.

- 
- (13) Koch K., Krumhaar D.,Loddenkempe R., Macha H., Mai J., Schumacher W., Stadler M., Die endobronchiale Laser- und Afterloadingbestrahlung beim Bronchialkarzinom einschließlich Kombinationsbehandlung. In: Hammer, J. Fortschritte in der interstitiellen und intrakavitären Strahlentherapie. München: W. Zuckerschwerdt Verlag, 1987:51.
- (14) Koch K. , Frank W., Krumhaar D., Loddenkemper R., Neusetzer H. Laser- und Afterloadingtherapie Bronchialkarzinom. Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir 1990:179-83.
- (15) Macha H, Mai J, Stadler M, Koch K, Loddenkemper R, Krumhaar D, Schumacher W. Neue Wege der Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms. Dtsch Med Wochenschr 1986;111:687-691.
- (16) Thomas M..et al. Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. Pneumologie 2002;56:113-31.
- (17) Goeckenjan G et.al. Prevention, Diagnosis, Therapy, and Follow-up of Lung Cancer. Pneumonologie 2011;65:39-59.
- (18) Lungenkarzinom. In: Strnad V., Pötter R., Kovacs G. Praktisches Handbuch der Brachytherapie. 2.Aufl. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag AG, 2010:203-214.
- (19) Kelly JF, Delclos ME, Morice RC, Huaranga A, Allen PK, Komaki R. High-dose-rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to airway tumors: the 10-year M. D. Anderson cancer center experience. Int J Radiat OncolBiol Phys. 2000;48:697-702.
- (20) Macha HN, Bach P, Wahlers B, Reichle G, Kullmann HJ, Freitag L. Überleben und Todesursachen nach palliativer endobronchialer Brachytherapie mit Iridium 192-High dose bei rezidivierendem Bronchialkarzinom. Pneumonologie 2005;59:12-17.
- (21) Anegg U. Chirurgie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms im Stadium III B und IV. Interdisz Onkol 2013;5:33-36.

- (22) Strom HH, Bremnes RM, Sundstrom SH, Helbekkmo N, Flotten O, Aesebo U. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomised trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2013;109:1467-75.
- (23) Manapov F., Klöcking S., Niyazi M., Belka C., Hildebrandt G., Fietkau R., Klautke G. Chemoradiotherapy duration correlates with overall survival in limited disease SCLC patients with poor initial performance status who successfully completed multimodality treatment. *Strahlenther Onkol* 2012;188:29-34.
- (24) Kaiser D., Mai J., Hussels M., Liebig S., Gabler A., Koch K., Verbesserung der lokalen Operabilität durch endobronchiale Kleinraumbestrahlung-Wunschtraum oder Realität. *Prax Klin Pneumol.* 1987;41:805-806.
- (25) Arbeitsgruppe zur Koordination klinischer Krebsregister (Accessed June 23, 2015, at: <http://www.akkk.de/>)
- (26) Wannemacher M., Wenz F., Debus J. *Strahlentherapie. 2., überarb. Aufl* Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2013.
- (27) Einleitung: Histopathologisches Grading. In: Wittekind C, Meyer H J. *TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl., 4., korr. Nachdr.* Weinheim : Wiley-Blackwell, 2012:15
- (28) Koch K., Haker H. 3 Jahre IBU- Erfahrung in Potsdam, Integrated- Brachytherapie-Unit beim HDR-IR-192-Afterloading. *Strahlenther Onkol* 1997;173:570.
- (29) Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik. 6. überarb. Aufl.* Berlin, Heidelberg: Springer, 2013.
- (30) Langendijk JA, Tjwa MK, de Jong JM, ten Velde GP, Wouters EF. Massive haemoptysis after radiotherapy in inoperable non-small cell lung carcinoma: is endobronchial brachytherapy really a risk factor?. *Radiother Oncol.* 1998;49:175-83.
- (31) Chang LF, Horvath J, Peyton W, Ling SS. High dose rate afterloading intraluminal brachytherapy in malignant airway obstruction of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28:589-96.



- (32) Huber R.M., Fischer R. Endoluminale Brachytherapie mit Iridium 192 - eine zu wenig genutzte Therapieform für endobronchiale Tumoren. *Pneumologie* 2005;59:7-8.
- (33) Macha H.-N., Wahlers B. Endobronchiale Brachytherapie : die endoluminale Kleinraumbestrahlung von Bronchialtumoren mit dem Afterloading HDR-Verfahren. *Pneumologie* 1991;45:95-99.
- (34) Rochet N, Hauswald H, Stoiber EM, Hensley F, Becker HD, Debus J, Lindel K. Primary radiotherapy with endobronchial high-dose-rate brachytherapy boost of inoperable lung cancer: long term results. *Tumori*. 2013;99:183-90.
- (35) Langendijk H, de Jong J, Tjwa M, Muller M, ten Velde G, Aaronson N, Lamers R. External irradiation versus external irradiation plus endobronchial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother Oncol*. 2001;58:257-68.
- (36) Aumont-le Guilcher M, Prevost B, Sunyach MP, Peiffert D, Maingon P, Thomas L, Guillaume D, Begue M, Lerouge D, Campion L, Mahe MA. High-dose-rate brachytherapy for non-small-cell lung carcinoma: a retrospective study of 226 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:1112-6.
- (37) Kubaszewska M, Skowronek J, Chichel A, Kanikowski M. The use of high dose rate endobronchial brachytherapy to palliative symptomatic recurrence of previously irradiated lung cancer. *Neoplasma* 2008; 55: 239-245.
- (38) Guarnaschelli JN, Jose BO. Palliative high-dose-rate endobronchial brachytherapy for recurrent carcinoma: the University of Louisville experience. *J Palliat Med*. 2010;13:981-9.
- (39) Frey JG, Bieri S. Brachytherapie endobronchique palliative. *Rev Med Suisse* 2011;7:789-791.
- (40) Tscheikuna J., Disayabutr S, Kakanaporn C, Tuntipumi-Amorn L, Chansilpa Y. High dose rate endobronchial brachytherapy (HDR-EB) in recurrent benign complex tracheobronchial stenosis: experience in two cases. *J Med Assoc Thai*. 2013;96 Suppl 2:S252-6.

- 
- (41) Macha HN, Wahlers B, Reichle C, von Zwehl D. Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: ten years' experience with iridium-192 high-dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients. *Lung*. 1995;173:271-80.
- (42) Khanavkar B, Stern P, Alberti W, Nakhosteen JA. Complications associated with brachytherapy alone or with laser in lung cancer. *Chest* 1991;99:1062-5.
- (43) Schedel H, Rohloff R, Huber M, Duft St, Kantlehner R. Endoluminale Bestrahlung mit dem HDR-Iridium-192 Afterloadingverfahren bei tracheobronchialen Tumoren. *Strahlenther Onkol* 1988;164:202-7.
- (44) de Aquino Gorayeb MM, Gregório MG, de Oliveira EQ, Aisen S, Carvalho Hde A. High-dose-rate brachytherapy in symptom palliation due to malignant endobronchial obstruction: a quantitative assessment. *Brachytherapy*. 2013;12:471-8.
- (45) Mallick I, Sharma SC, Behera D. Endobronchial brachytherapy for symptom palliation in non-small cell lung cancer-analysis of symptom response, endoscopic improvement and quality of life. *Lung cancer*.2007; 55: 313-318.
- (46) Bedwinek J, Petty A, Bruton C, Sofield J, Lee L. The use of high dose rate endobronchial brachytherapy to palliate symptomatic endobronchial recurrence of previously irradiated bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22: 23-30.
- (47) Sutedja G, Baris G, Schaake-Koning C, van Zandwijk N. High dose rate brachytherapy in patients with local recurrences after radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24:551-3.
- (48) Seagren SL, Harrel JH, Horn RA. High dose rate intraluminal irradiation in recurrent endobronchial carcinoma. *Chest* 1985;88:810-4.
- (49) Gollins SW, Ryder WDJ, Burt PA, Barber PV, Stout R. Massive haemoptysis death and other morbidity associated with high dose rate intraluminal radiotherapy for carcinoma of the bronchus. *Radiother Oncol* 1996;39:105-16.
- (50) Koch K, Frank W, Fürschke V, Haker, H, Loddenkemper, R, Oehm, C, Schütz, R.

- HDR-Ir-192-Afterloadingbestrahlung beim Bronchialkarzinom, *Strahlenther Onkol* 1997;173:567.
- (51) Naszaly A, Mayer A, Kegye A. Endobronchiales HDR - Afterloading bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom. *Strahlenther Onkol* 1997;173:571.
- (52) Niemoeller OM, Pöllinger B, Niyazi M, Corradini S, Manapov F, Belka C, Huber RM. Mature results of randomized trial comparing two fractionation schedules of high dose rate endoluminal brachytherapy for the treatment of endobronchial tumors. *Radiat Oncol*. 2013;8:8.
- (53) Huber RM, Fischer R, Hautmann H, Pöllinger B, Häussinger K, Wendt T. Does additional brachytherapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38:533-40.
- (54) Schirren M, Bölükbas S, Oguzhan S, Sponholz S, Schirren J. Stellenwert der Manschettenresektion am Bronchial- und Gefäßbaum der Lunge beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. *Onkologe* 2014;20:961-8
- (55) Stewart A, Parashar B, Patel M, O'Farrell D, Biagiolo M, Devlin P, Mutylia S. American Brachytherapy Society consensus guidelines for thoracic brachytherapy for lung cancer. *Brachytherapy* 2016;15:1-11
- (56) Goldberg M, Timotin E, Farell T, Puksa S, Donde B, Sur R. A prospective analysis of high-dose-rate endobronchial brachytherapy in the palliation of obstructive symptoms in lung cancer patients: A single-institution experience. *Brachytherapy* 2015;14:655-61
- (57) Nori D, Allison R, Kaplan B. High dose-rate intraluminal irradiation in bronchogenic carcinoma. Technique and results. *Chest* 1993;104:1006-1011
- (58) Fleming C, Rimner A, Cohen GN, Woo KM, Zhang Z, Rosenzweig KE, Atelektiar KM, Zelefsky MJ, Bains MJ, Wu AJ. High-and low-dose-rate intraoperative radiotherapy for thoracic malignancies resected with close or positive margins. *Brachytherapy* 2016;15:208-15
- (59) Skowronek J. Brachytherapy in the treatment of lung cancer - a valuable solution.

- J Contemp Brachytherapy 2015;7:297-311
- (60) De Ruyscher D, van Elmpt W, Lambin Ph. Radiotherapy with curative intent for lung cancer: a continuing success story. *Radiother Oncol* 2011;101:237-9
- (61) Yoon RG, Kim MY, Song JW, Chae EJ, Choi CM, Jang S. Primary endobronchial marginal zone B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue: CT finding in 7 patients. *Korean J Radiol* 2013;14:366-74
- (62) Skowronek J, Kubaszewska M, Kanikowski M, Chichel A, Mlynarczyk W. HDR endobronchiale brachytherapy ( HDRBT) in the management of advanced lung cancer - Comparison of two different dose schedules. *Radiother Oncol* 2009;93:436-40
- (63) Ozkok S, Karakoyun-Celik O, Goksel T, Mogulkoc N, Yalman D, Gok G, Bolukbasi Y. High-dose rate endobronchial brachytherapy in the management of lung cancer: response and toxicity evaluation in 158 patients: *Lung Cancer* 2008;62:326-33
- (64) Rodrigues G, Macbeth F, Burmeister B, Kelly KL, Bezjak A, Langer C, Hahn C, Movsas B. Consensus statement on palliative lung radiotherapy: third international consensus workshop on palliative radiotherapy and symptom control. *Clin Lung Cancer* 2012;13:1-5
- (65) Hennequin C, Bleichner O, Trédaniel J, Quero L, Sergent G, Zalcman G, Maylin C. Long-term results of endobronchial brachytherapy: A curative treatment? *Int J. Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:425-30

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2009/2010 (ohne nicht melanotischen Hautkrebs) [1].....	5
Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2009/2010 [1].....	6
Abbildung 3: Therapieprotokolle zur alleinigen endobronchialen und zur kombinierten endobronchialen und perkutanen Strahlentherapie [18].....	11
Abbildung 4: Ergebnisse der alleinigen endobronchialen Brachytherapie bei kurativer Zielsetzung [18].....	12
Abbildung 5: Ergebnisse der klinischen Studien zur endobronchialen Strahlentherapie bei palliativer Zielsetzung [18].....	12
Abbildung 6: Ergebnisse der klinischen Studien zur kombinierten perkutanen und endobronchialen Strahlentherapie bei palliativer Zielsetzung [18].....	13
Abbildung 7: Gemeldete Fälle je Diagnosejahr bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658.....	16
Abbildung 8: Gemeldete Fälle je Diagnosejahr bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347.....	17
Abbildung 9: Geschlechtsverteilung bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658.....	18
Abbildung 10: Geschlechtsverteilung bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347.....	18
Abbildung 11: Geschlecht je Altersgruppe bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658.....	19
Abbildung 12: Geschlecht je Altersgruppe bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347.....	19

Abbildung 13: Altersverteilung bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658 .....	20
Abbildung 14: Altersverteilung bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347 .....	20
Abbildung 15: Leistungszustand bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658 .....	21
Abbildung 16: Leistungszustand bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347 .....	22
Abbildung 17: Tumorsublokalisierung bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658 .....	22
Abbildung 18: Tumorsublokalisierung bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347 .....	23
Abbildung 19: Seitenverteilung bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658 .....	23
Abbildung 20: Seitenverteilung bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347 .....	24
Abbildung 21: Seitenverteilung je Sublokalisierung bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658 .....	24
Abbildung 22: Seitenverteilung je Sublokalisierung bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347 .....	25
Abbildung 23: UICC- Stadium bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658 .....	25
Abbildung 24: UICC- Stadium bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347 .....	26
Abbildung 25: Stadium je Diagnosejahr bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658 .....	26

Abbildung 26: Stadium je Diagnosejahr bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347 .....	27
Abbildung 27: Histologie Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658 .....	27
Abbildung 28: Histologie Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347	28
Abbildung 29: Grading Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658 .....	29
Abbildung 30: Grading Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347 ...	29
Abbildung 31: Primärtherapiekonzept je Stadium bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658 .....	30
Abbildung 32: Primärtherapiekonzept je Stadium bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347 .....	30
Abbildung 33: Primärtherapiekonzepte bei Patienten ohne endobronchiale HDR-Brachytherapie, n = 3658 .....	31
Abbildung 34: Primärtherapiekonzepte bei Patienten mit endobronchialer HDR-Brachytherapie, n = 347 .....	32
Abbildung 35: Bronchoskopisches Bild .....	35
Abbildung 36: Durchführung der Bronchoskopie im Afterloading- OP .....	36
Abbildung 37: Isodosenplan .....	37
Abbildung 38: Bestrahlungsraum mit Bestrahlungsgerät Micro Selectron-HDR .....	38
Abbildung 39: Sonde im stenosierenden Bronchus .....	39
Abbildung 40: Strahlengeschützter Schaltraum im Afterloading- OP Potsdam .....	40
Abbildung 41: Röntgendokumentation der Lage der Afterloadingsonde .....	41
Abbildung 42: Gesamtüberleben alle Pat. mit und ohne AL in Monaten, n = 4005 .....	43

Abbildung 43: Überleben je Leistungszustand bei Diagnose in Monaten, n = 3416 (590 Fälle o. Ang.).....	44
Abbildung 44: Überleben mit und ohne AL mit LZ 0 bei Diagnose in Monaten, n = 486	45
Abbildung 45: Überleben mit und ohne AL bei Patienten mit LZ 1 bei Diagnose in Monaten, n = 1276 .....	45
Abbildung 46: Überleben mit und ohne AL mit LZ 2 bei Diagnose in Monaten, n = 1100 .....	46
Abbildung 47: Überleben mit und ohne AL bei Pat. mit LZ 3 oder 4 bei Diagnose in Monaten, n = 553.....	46
Abbildung 48: Überleben je Primärlokalisierung in Monaten, n = 4005 .....	47
Abbildung 49: Überleben je Seitenlokalisierung in Monaten, n = 4005.....	48
Abbildung 50: Stadienabhängiges Überleben von Pat. ohne AL in Monaten, n = 3651.	49
Abbildung 51: Stadienabhängiges Überleben von Pat. mit AL in Monaten, n = 347.....	50
Abbildung 52: Überleben mit und ohne AL Stadium I in Monaten, n = 498.....	51
Abbildung 53: Überleben mit und ohne AL Stad. II in Monaten, n = 343 .....	51
Abbildung 54: Überleben mit und ohne AL Stadium III in Monaten, n = 1249.....	52
Abbildung 55: Überleben mit und ohne AL Stadium IV in Monaten, n = 1771 .....	52
Abbildung 56: Überlebensfunktion je Histologiegruppe in Monaten, n = 4005.....	53
Abbildung 57: Überleben mit und ohne AL, Plattenepithel- Ca Stad. III in Monaten, n = 472 .....	54
Abbildung 58: Überleben mit und ohne AL, Plattenepithel- Ca Stad. IV in Monaten, n = 349 .....	54
Abbildung 59: Überleben mit und ohne AL, Adeno- Ca Stad. III in Monaten, n = 330...	55
Abbildung 60: Überleben mit und ohne AL, Adeno- Ca Stad. IV in Monaten, n = 522 ...	55



Abbildung 61: Überleben mit und ohne AL, kleinzelliges CA, Stad. III in Monaten, n = 264 .....	56
Abbildung 62: Überleben mit und ohne AL, kleinzelliges Ca Stad. IV in Monaten, n = 449 .....	57
Abbildung 63: Anzahl endobronchialer HDR- Brachytherapien je Patient, n = 347 .....	58
Abbildung 64: Abstand von Diagnose zu 1. endobronchialer HDR-Brachytherapie in Monaten, n = 347.....	58
Abbildung 65: Abstand von Diagnose zu letzter endobronchialer HDR-Brachytherapie in Monaten, n = 347.....	59
Abbildung 66: Abstand von erster zu letzter endobronchialer HDR-Brachytherapie in Monaten, n = 347.....	59
Abbildung 67: Abstand von 1. endobronchialer HDR-Brachytherapie zum Sterbedatum in Monaten, n = 347 .....	60
Abbildung 68: Abstand von letzter endobronchialer HDR-Brachytherapie zum Sterbedatum in Monaten, n = 347 .....	60
Abbildung 69: Abstand zwischen letzter endobronchialer HDR-Brachytherapie und Sterbedatum bei Pat., die innerhalb von 30 Tagen nach letzter end. HDR-Brachytherapie verstorben sind in Tagen, n = 106 .....	61
Abbildung 70: Anzahl AL bei Pat. mit tödlicher Hämoptoe, n = 45.....	63

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Verona Siglinde Fürschke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Endobronchiale Brachytherapie mit Iridium - 192 im High- Dose- Rate Afterloadingverfahren beim Bronchialkarzinom“

selbständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

### **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Derzeit liegen keine Publikationen zu dieser Dissertation vor.

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Chefärztin Priv. Doz. Dr. med. K. Koch für die Überlassung des Themas sowie für die geduldige Unterstützung und ständige fachliche und inhaltliche Betreuung bei dieser Arbeit.

Frau Dr. D. Niepmann aus dem Tumorzentrum Potsdam danke ich für Bereitstellung der Daten.

Herrn B. Schicke aus dem Tumorzentrum Berlin danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Herzlichen Dank auch allen Mitarbeitern, welche auf den Abbildungen zu sehen sind und mit der Veröffentlichung der Fotos einverstanden waren.

Ich möchte auch meiner Familie danken, besonders meinen Söhnen und meiner Mutter, die mir familiäre Unterstützung und Motivation gaben.