

Die Vorbestrahlung

Autor(en): **Zuppinger, A.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **20 (1964)**

PDF erstellt am: **28.04.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307565>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Die Vorbestrahlung

Von A. Zuppinger, Bern

Obwohl auf chirurgischem wie auch auf radiotherapeutischem Gebiet in den letzten Jahrzehnten wesentliche Fortschritte in der Tumorbildung gemacht worden sind, bleiben die Ergebnisse noch durchaus unbefriedigend. Bei einzelnen Geschwulstkategorien, die zu den häufigsten gehören, wie den Magen- und Bronchuskarzinomen, können wir das Resultat nicht anders als schwer enttäuschend bezeichnen. Es muß uns Ärzten nicht nur eine Pflicht, sondern ein Bedürfnis sein, alle theoretischen Möglichkeiten, die eine Verbesserung erwarten lassen, kritisch zu sichten und auf ihre praktische Durchführbarkeit zu prüfen.

Die Indikationen für kurative Behandlung der malignen Geschwülste haben in den letzten Jahren keine großen Wandlungen erfahren. Man weiß, welche Geschwülste am besten operativ und welche mit besserer Aussicht radiologisch behandelt werden. Es gibt eine ganze Reihe von Neubildungen, bei denen eine Kombination beider Behandlungen zu den besten Ergebnissen führt. Während die Nachbestrahlung bei gewissen Geschwülsten nur auf relativ wenig Widerstand stößt, hat sich die *Vorbestrahlung*, mit Ausnahme einiger weniger Tumorlokalisationen, nicht einbürgern können und auch dort ist ihre Anwendung, obwohl der statistische Beweis der besseren Leistung erbracht ist, noch nicht Allgemeingut in der Tumorbildung geworden. Eine *Analyse der Gründe des Widerstandes* gegen die Vorbestrahlung sollte aufschlußreich sein, wenn wir damit eine Untersuchung der Prinzipien der Vorbestrahlung verbinden. Eine neuerliche Betrachtung drängt sich an und für sich auf, weil eine ganze Reihe von biologischen Erkenntnissen und technischen Entwicklungen vorliegen, welche die ganze Stellung der Strahlentherapie bei der chirurgischen Behandlung der malignen Tumoren ändern und speziell die Betrachtungsweise der Vorbestrahlung wesentlich beeinflussen. Gleichzeitig müssen wir die Frage neu überprüfen, ob die bisherige Auffassung der Zuordnung der Geschwülste zu ausschließlich chirurgischer oder kombinierter Behandlung immer noch zu Recht besteht.

Die Heilung des Kranken auf operativem Wege wird vereitelt, entweder, weil die Geschwulst nicht vollständig entfernt werden kann, oder nach anscheinend makroskopisch radikaler Operation Lokalrezidive oder Fernmetastasen auftreten.

Die *makroskopisch unvollständige Operation* ist, was leider immer noch zu wenig bekannt ist, ein schlechter Eingriff. Vielfach schadet man den Patienten. Die Vorstellung, daß der *Rest des Tumors* dem Strahlentherapeuten zur Entfernung überlassen werden kann, führt leider nur selten zur Heilung. Wir verlieren die Fälle meistens wegen rascher Dissemination. Die Ergebnisse sind bei den unvollständig operierten Magen- und Bronchuskarzinomen auch mit Hochvoltstrahlung so schlecht, daß wir uns fragen, ob es überhaupt einen Sinn hat, solche Fälle einer anschließenden Strahlentherapie zu unterziehen. Mit Ausnahme der ganz seltenen Situationen, bei denen ein sehr langsam wachsender Tumor vorliegt, oder was häufiger vorkommt, wenn es gilt, eine lebensbedrohende Situation zu beheben, sollte man von der makroskopisch unvollständigen Operation Abstand nehmen. Wir müssen aber Wege finden, um diese inoperablen, oder an der Grenze der Operabilität stehenden Geschwülste, in ein operables Stadium überzuführen.

Das *Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen nach makroskopisch radikaler Operation* entsteht durch Zellkomplexverschleppungen, die inaperzept schon vorgelegen haben können oder durch das Operationstrauma sowohl im Operationsgebiet, wie auch lymphogen oder hämatogen begünstigt werden. Auch bei sehr kritischer Betrachtung darf man, wie dies an diesem Symposium mehrfach dargelegt wurde, als gesichert annehmen, daß derartige Ausbreitungen im Operationsgebiet in erheblicher Zahl zustande kommen, selbst wenn der Tumor scheinbar im Gesunden entfernt worden ist. Es sei auch auf die Zusammenstellung von *Arons und Myers* in «Cancer» 1961 verwiesen. Auch im Darm sind bei Resektionen Verschleppungen von Tumorzellverbänden ins Lumen bis über 40 cm vom Tumor entfernt festgestellt worden. (*McGrew, Lews und Cole*). In den letzten Jahren hat man der Tatsache, daß während oder kurz nach dem operativen Eingriff Tumorzellen im strömenden Blut vermehrt nachgewiesen werden können, eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Es ist auch sicher, daß nicht jede Verschleppung zu einer Metastase führt, daß demnach gut wirksame Abwehrmechanismen vorkommen. Strittig ist nur, ob dieser Propagation eine wesentliche Bedeutung zukommt (*Engel*). Es ist an und für sich irrelevant, ob die Verschleppung durch Desquamation oder durch Embolie zustande kommt. Wesentlich ist, daß wir durch Schädigung der Tumorelemente eine Störung in der Relation Wirt-Tumor zugunsten des Wirtes erzeugen. Es

liegen Anhaltspunkte vor, daß zwischen dem Angehen der Metastase und der Zahl der verschleppten Zellen eine Beziehung besteht. Aufschlußreich sind die Versuche, die *Southam* und *Brunschwig* bei Patienten mit infauster Prognose durchgeführt haben. Sie haben Zellemlulsionen mit verschiedener Zahl subcutan injiziert und erzielten nur Metastasen, wenn die Zellzahl 1 Million überstieg. Unter Berücksichtigung aller Fehlermöglichkeiten schließen die Autoren, daß mindestens 10 000 Zellen für das Manifestwerden einer Metastase notwendig sind.

An der Tatsache, daß bei jeglicher Manipulation eine iatrogen bedingte klinisch bedeutsame Aussaat, vor allem eine lokale und lymphogene, wahrscheinlich auch eine solche hämatogener Art erfolgt, kann nicht gezweifelt werden. Auf Grund dieser Erkenntnisse ist das folgerichtige *Vorgehen* klar vorgezeichnet: Wir müssen die Propagation beim chirurgischen Eingriff verhindern oder reduzieren und diejenige, die doch erfolgt, ungefährlich gestalten.

Die Verhinderung der Propagation durch besondere Maßnahmen während des chirurgischen Eingriffes ist nicht vollständig möglich. Es gibt aber Wege, die es gestatten, die Zahl der beim Eingriff zur Verschleppung gelangenden Keime herabzusetzen. Sie werden allgemein angewandt und stehen hier nicht zur Diskussion. Strahlentherapeutisch kommt die Vor- und Nachbestrahlung in Frage. Die Vorbestrahlung hat den Vorteil, daß sowohl die weit entfernt verschleppten Keime geschädigt sind, als auch die lokalen und regionären schlechtere Ansiedelungsbedingungen vorfinden.

Vor- und Nachteile der Vorbestrahlung sind schon oft besprochen worden. Durch die Gegenüberstellung der *befürwortenden* und *ablehnenden Argumente* soll versucht werden, den heutigen Stand des Wissens darzustellen. Als befürwortende Argumente werden angeführt:

- A. Eine Herabsetzung der lokalen, regionären und allgemeinen Metastasierung infolge
 - 1. Schädigung der Tumorzellen,
 - 2. Erzeugung eines Ödems im Frühstadium,
 - 3. Auftreten einer Fibrose im Spätstadium, und
- B. Reduktion der Tumorgroße.

Die Schädigung der Tumorzellen ist keineswegs gleichförmig. Nach dem schon 1904 von *Bergognié* und *Tribondeau* aufgestellten Gesetz erfolgt die Schädigung am intensivsten bei jenen Zellen, die die größte Zellaktivität entfalten. Der Tumor wächst an der Peripherie. Dort haben wir auch die zahlreichsten Mitosen, die hoch empfindlich sind, und von dort aus erfolgen ohne Zweifel im wesentlichen auch die Tumoraussaaten.

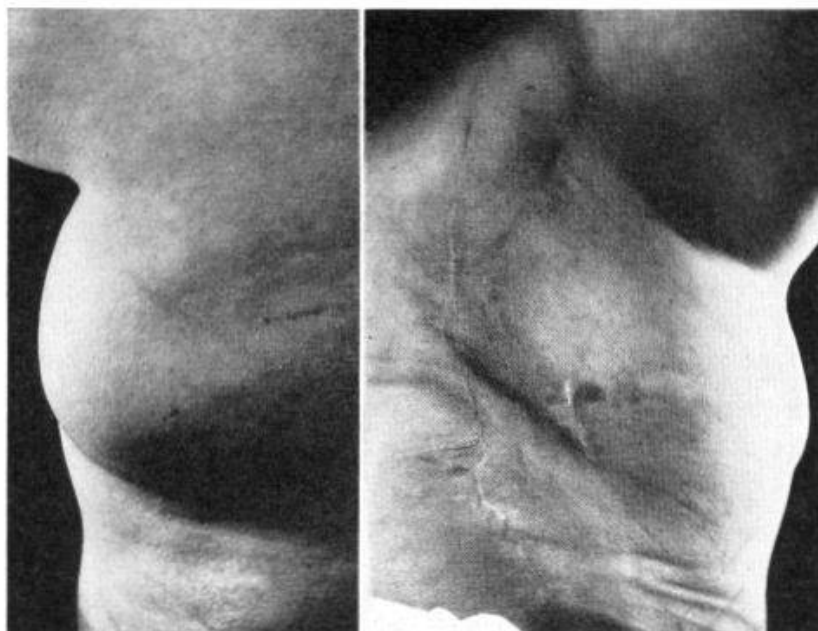


Abb. 1. Z. E., 1927. Ausgedehntes Feldrandrezidiv im Bereiche der hinteren Axillarfalte 1 Jahr nach Operation und Nachbestrahlung. Die an der Pigmentation sichtbare laterale Feldgrenze zeigt, daß das Recidiv sich außerhalb des Nachbestrahlungsfeldes entwickelte. Keine Recidive im Nachbestrahlungsgebiet. Links Ansicht von hinten, rechts Ansicht von vorn.

Die Vorbestrahlung schädigt gerade diese Zellen schon mit verhältnismäßig niedrigen Dosen. Es zeigt sich auch tatsächlich in der Praxis, daß die Zahl der lokalen Metastasen nach durchgeführter Vorbestrahlung, der allerdings in den meisten Fällen eine Nachbestrahlung angeschlossen werden soll, erheblich herabgesetzt werden kann. Noch augenfälliger läßt sich diese Wirkung der Strahlung darstellen, wenn wir weit fortgeschrittene Tumorstadien vorbestrahlen, operieren und nachbestrahlen. Man sieht vielfach die Metastasen außerhalb der Bestrahlungsfelder auftreten (Abb. 1). Dies ist gleichzeitig der Beweis, daß die gewählte Behandlung, die ja nur eine lokale sein kann, tatsächlich wirksam ist, und der lokale Effekt nicht in Erscheinung tritt, wenn die Behandlung in irgendeiner Beziehung nicht adäquat appliziert wird. Dies besagt ferner, daß Vor- und Nachbestrahlung entsprechend dem individuellen Sitz des Tumors und dessen Ausbreitungstendenz gewählt werden müssen, wenn wir einen guten Effekt erwarten wollen. Wir erzielen damit eine Schädigung der im Operationsgebiet ausgebreiteten Tumorzellkomplexe. Diese Betrachtungen erhalten durch die sehr schönen Untersuchungen von *Smith* eine bedeutsame experimentelle Bestätigung. Wenn wir bisher auf Grund der Beobachtung bei prophylaktischer Bestrahlung, besonders auch bei der Vorbestrahlung operabler Geschwülste, relativ kleine Dosen verabreichten, so stützten wir unser Vorgehen auf der statistischen Auswertung der Lokalrezidive. Der experimentelle Beweis verleiht un-

sern Überlegungen viel größere Beweiskraft. Es ist aber kein Grund anzunehmen, daß nicht auch die lymphogenen und hämatogenen Verschleppungen in gleicher Weise geschädigt werden.

Das *Ödem der Gefäßendothelien* läßt sich bei hoher Dosis auch histologisch nachweisen. Wir können es auch klinisch gut beobachten, besonders wenn wir mit einmaligen hohen Dosen bestrahlen. Es ist offensichtlich, daß sowohl die lymphogene, wie auch die hämatogene Propagation dadurch eine Behinderung erfährt, d. h. gerade die großen Embolien, und diese sind offensichtlich die gefährlichen, werden durch dieses Ödem der Gefäßendothelien erschwert. Wenn auch dieser Einfluß nicht ein überragender ist, so kann ihm doch unter Umständen eine gewisse Bedeutung zugesprochen werden. Der experimentelle und statistische Nachweis dürfte allerdings auf große Schwierigkeiten stoßen.

Die in der Folge der Bestrahlung sich einstellende *Fibrose* manifestiert sich histologisch durch das Auftreten von kollagenen Fasern, die nach 2–3 Wochen schon sehr deutlich sichtbar sind. Schon *Ewing* hat dieser Bindegewebsreaktion große Bedeutung zugesprochen, weil sie das Auftreten von Rezidiven erschwert. Tatsächlich sehen wir, wenn wir versehentlich oder unter Umständen absichtlich eine Fibrose erzeugen, in diesem Gebiet nur selten Rezidive auftreten. Dieser Faktor erlangt aber erst Bedeutung, wenn wir das Intervall zwischen Vorbestrahlung und Operation auf 4–6 Wochen ausdehnen und wenn die Dosis hoch gewählt wird.

Warten wir nach der Vorbestrahlung bis zur Durchführung der Operation mehrere Wochen ab, so sehen wir fast regelmäßig eine deutliche *Schrumpfung des Tumors*. Es wird das Stadium der Geschwulst von einem ausgedehnten in ein weniger ausgedehntes überführt. Wir wissen, daß ausgedehnte Tumoren eine schlechtere Prognose haben. Eine eventuell bereits vorliegende Fernmetastasierung wird selbstverständlich durch die lokale Bestrahlung nicht beeinflußt. Ein wesentlicher Faktor für die Tumorheilung ist aber der Zustand des Primärtumors. Es ermöglicht demnach die Vorbestrahlung, die Geschwulst in einem früheren Stadium der kurativen Behandlung zuzuführen.

Von all diesen erwähnten Faktoren ist unserer Auffassung nach den ersten die größere Bedeutung zuzusprechen.

Die gegen die Vorbestrahlung ins Feld geführten Argumente lassen sich unter die folgenden Gesichtspunkte einordnen:

1. Erschwerung des chirurgischen Eingriffes
2. Erhöhte Zahl postoperativer Komplikationen
3. Metastasierung im Intervall zwischen Bestrahlung und Operation

4. Erschwerung der histologischen Diagnose

5. Psychologische Momente für sofortige chirurgische Intervention.

Die Erschwerung der Operation tritt tatsächlich auf, wenn man mit hohen Dosen in der Phase der Hyperämie oder viele Monate nach erfolgter Bestrahlung operiert, wenn die Fibrose sich eingestellt hat, die ohne Zweifel vielfach eine schwere Behinderung darstellt. Wenn man aber mit niedrigen Dosen vorbelastet und im richtigen Zeitpunkt operiert, – beide Faktoren sind heute bekannt – fallen diese Einwände dahin.

Die erhöhte Rate von *postoperativen Komplikationen* entspricht ebenfalls den Tatsachen, wenn man mit hoher Dosis vorbestrahlt. Wenn man mit niedrigeren Dosen, die bei gut operablen Geschwülsten meistens genügen, die Vorbestrahlung durchführt, ist die Komplikationsrate nicht erhöht. Es gibt aber Chirurgen wie *Domanig*, die den Standpunkt vertreten, daß ein etwas erhöhtes Risiko von Komplikationen durch die besseren Heilungsaussichten aufgewogen wird und deswegen in Kauf genommen werden muß. Wir haben heute – dies ist noch zu wenig bekannt – neue Möglichkeiten. Mit der Anwendung der *Hochvoltstrahlung* erfolgt eine zusätzliche Schonung der normalen Gewebe bei gleichzeitig geringerer Belastung des Allgemeinbefindens. Dies gilt speziell bei der Anwendung von schnellen Elektronen. Wir haben bei weit über 150 Vorbestrahlungen mit schnellen Elektronen bei Geschwülsten verschiedenster Lokalisation keine vermehrten Komplikationen feststellen können. Selbstverständlich muß man, da die lokale Abwehr durch die Bestrahlung sicherlich etwas Schaden leidet, einen chemotherapeutischen Infektionsschutz durchführen. Am überzeugendsten ist wohl die Tatsache, daß selbst nach Vorbestrahlung mit hohen Dosen, wie sie beim Melanom notwendig ist, die Thierschung des Defektes möglich ist (Abb. 2). Es zeigt sich demnach, daß bei den heutigen Möglichkeiten auch der Einwand der erhöhten Zahl postoperativer Komplikationen mit Ausnahme derjenigen Fälle, die mit inoperablen oder an der Grenze der Operabilität stehenden Geschwülsten zur Vorbestrahlung kommen, dahinfällt. Bei der letzten Situation ist aber der Einwand unbegründet, weil ohne diesen Bestrahlungsversuch der Patient überhaupt keine Heilungsaussichten aufweist.

Die Befürchtung, daß zwischen *Vorbestrahlung und Operation* neue Metastasen auftreten, wird hinfällig, wenn sich nachweisen läßt, daß durch die Vorbestrahlung der Mechanismus, der zum Auftreten von Metastasen führt, gestört wird. Der erste Strahleneffekt ist an den Zellen in Mitose nachweisbar. Die Prophase ist das empfindlichste Stadium. Es



Abb. 2 a.



Abb. 2 b.

kommt zu einem Mitosestillstand, dessen Dauer von der applizierten Dosis abhängig ist. Auf jeden Fall werden die vitalsten Zellen, die an der Peripherie des Tumors gelegen sind und von denen die Metastasen ihren Ausgang nehmen, am stärksten geschädigt. Die an den Gefäßendothelien auftretenden Veränderungen, die mechanisch die Entstehung von Metastasen behindern, sind bereits früher besprochen worden. Man darf deswegen mit großer Wahrscheinlichkeit den Schluß ziehen, daß neue Metastasen bei Vorbestrahlung mit kleiner Dosis (1500 bis 2000 r) und Zuwarten von etwa 1–2 Wochen nicht zu erwarten sind, und daß bei hoher Dosis (bis 4000 r) die Gefahr des Auftretens neuer Metastasen erst reell wird, wenn das Intervall länger als 2 Monate gewählt wird. Es gibt aber eine Betrachtung, die noch genauer untersucht werden muß. Die Quaddelresorptionszeit wird durch die Bestrahlung stark beschleunigt, der Effekt ist allerdings nicht spezifisch, man sieht ihn auch bei Entzündungen. Es ist aber denkbar, daß, wie *Heite* vermutet, die Metastasierung begünstigt wird. Die experimentelle Widerlegung dieser Möglichkeit steht noch aus. Wir besitzen aber eine klinische Beobachtung, der wir große Beweiskraft zusprechen dürfen. Beim malignen Melanom ist die Zahl der Fernmetastasen bei Vorbestrahlung kleiner als bei primärer Operation. Es sei auf die Mitteilung von *Zurkirchen* hingewiesen. Während von 17 chirurgisch behandelten Fällen ohne Metastasen nach 5 Jahren 10 verstorben sind, leben von 25 vornehmlich vorbestrahlten Fällen alle noch symptomfrei. Die Differenz ist trotz der kleinen Zahl mit einem p von 0,001 gesichert. Es sei in diesem Zusammenhang neuerlich mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß man bei Verdacht auf Melanom zuerst mit hoher Dosis vorbestrahlen soll. Man braucht, besonders im Hinblick auf die Möglichkeiten der Hochvolttherapie mit der geringeren Komplikationsrate keine Bedenken zu haben, wenn einmal wider Erwarten ein gutartiger Naevus bestrahlt wird, zumal die klinische Diagnose des malignen Naevus eine hohe Treffsicherheit aufweist. Bei andern Tumorlokalisationen ist die statistische Untersuchung sehr schwierig durchzuführen, weil ein eventuell gehäuftes Auftreten von Fernmetastasen durch bessere lokale Ergebnisse überkompensiert werden könnte. Es darf auf jeden Fall als gesichert betrachtet werden, daß eine

Abb. 2. T. L., 38jähriger Mann. Melanom am linken Unterschenkel. Excision zur Histologie (auswärts) mit dem Elektrocauter und 2 Tage später Beginn der Bestrahlung mit 10 MeV Elektronen 4200r^{11d}. Breite Excision am Schluß der Bestrahlung. 18 Tage später Thierschung. Die Thierschlappen heilen größtenteils an. – Bild a zeigt den Zustand 11 Tage nach durchgeführter Thierschung. – Bild b: Zustand 2½ Monate nach der Thierschung. Der ganze Defekt ist 3 Wochen nach der Thierschung vollständig epithelisiert.

eventuell auftretende gehäufte Metastasierung im Endresultat sich nicht bemerkbar macht. Die wenigen Arbeiten, die sich mit der Fernmetastasierung beschäftigen, machen es wahrscheinlich, daß die Zahl derselben gesamthaft meistens etwas geringer ist. *Sowohl Überlegung wie Beobachtung besagen, daß dem Argument der gehäuften Metastasierung im Intervall keine Bedeutung zukommt.*

Von den meisten Stellen wird zwischen Vorbestrahlung und Operation ein Intervall von 6–8 Wochen eingeschaltet. Dieses lange Zuwarten bedeutet sowohl für den Patienten wie für den Chirurgen eine erhebliche nicht zu vernachlässigende psychische Belastung. Die Absicht des Chirurgen, den Tumor so rasch als möglich zu entfernen, ist sehr wohl verständlich und an und für sich auch gut begründet. Man soll diesem Bestreben nachleben, wenn man nicht durch eine zusätzliche Maßnahme die Heilungsaussichten steigern kann. Auch der Patient weiß in der Regel, daß er einen Tumor hat. Er ist vorbereitet, daß man ihn entfernen muß und begrüßt meistens eine Abkürzung der Zeit des Zuwartens. Das vorgeschlagene Intervall von 6–8 Wochen ist bei den inoperablen oder an der Grenze der Operabilität stehenden Tumoren notwendig. Wenn man das Ziel der Vorbestrahlung, die Überführung des Tumors von einem fortgeschrittenen in ein weniger fortgeschrittenes Stadium abwarten muß, muß man längere Zeit zuwarten, weil eben die Strahlenreaktion im Sinn der Schrumpfung der Geschwulst eine gewisse Latenz aufweist. Wenn wir aber einen operablen Tumor vorbestrahlen, kann man nach unserem Dafürhalten das Intervall abkürzen. Vom biologischen Standpunkt aus ist es keineswegs notwendig, das makroskopisch sichtbare Maximum des Strahleneffektes abzuwarten, weil die Schädigung der Zelle gesetzt ist und nur äußerst schwierig beseitigt werden kann und nur unter Bedingungen, die sich normalerweise nicht abspielen. Schon seit Jahren treten wir bei der Vorbestrahlung operabler Geschwülste für die Verkürzung des Intervalls ein. *Pfähler*, einer der ersten Befürworter der Vorbestrahlung, ließ sofort operieren. Seine Resultate sind, obwohl sie schon mehr als zwei Jahrzehnte zurückliegen, bisher nicht mehr erreicht worden. *Melnizky* schaltet ein Intervall von 10 Tagen zwischen Vorbestrahlung und Operation ein und kommt ebenfalls zu einer so offensichtlichen Verbesserung der Ergebnisse, daß die Salzburger Chirurgen, die in Vergleichs-Serien vorbestrahlt und nachbestrahlt und nur nachbestrahlt haben, jetzt alle zur Vor- und Nachbestrahlung übergegangen sind. Wir glauben, daß das lange Intervall ein wesentlicher Faktor ist, weswegen die Vorbestrahlung sich nicht allgemein eingeführt hat. *Melnizky* rät zu einem Intervall von 10 Tagen, damit die Operation nicht in die Zeit des Bestrahlungsstreß hineinfällt.

Wir haben wie *Pfähler* nach wenigen Tagen operieren lassen, doch mag das längere Intervall bei großen Eingriffen ratsamer sein.

Überblicken wir die mehr rationalen Argumente, die für und gegen die Vorbestrahlung angeführt werden, so erkennen wir, daß wichtige befürwortende Gesichtspunkte vorliegen und daß die Gegenargumente heute alle hinfällig werden. Die besseren Heilergebnisse der Vorbestrahlung sind schon vielfach statistisch erwiesen. Nicht alle Statistiken ergeben bessere Ergebnisse. Es wäre dies auch eine Forderung, die schlechterdings unerfüllbar ist, weil erstens die Methoden sehr differieren und häufig das Material, das der Vorbestrahlung unterzogen wird, ein schlechteres ist, als das der allein operierten Fälle. Eine Vorbestrahlungstechnik, die an operablem Material zu zahlreichen Komplikationen führt, kann die Ergebnisse sogar verschlechtern, in gleicher Weise wie dies bei Nachbestrahlung mit zu hoher Dosis seit Jahren bekannt ist. Mit meinem Mitarbeiter *Renfer* haben wir die Ergebnisse 1956 zusammengestellt. Die Dauerresultate sind bei Vorbestrahlung noch besser. Noch überzeugender ist das Ergebnis der lokalen Rezidivrate, die um 50–75 % herabgesetzt werden kann. Eine gleichsinnig laufende Zusammenstellung neuerer Ergebnisse findet sich bei *Eichhorn*. Es sei ferner auf die neuesten Ergebnisse von *Melnizky* hingewiesen. Während bei Vorbestrahlung mit kleiner Dosis und Operation nach 10 Tagen die Ergebnisse einwandfrei besser sind, ergaben sich aus einer Serie mit Vorbestrahlung mit hoher Dosis und sofortiger Operation einwandfrei schlechtere 5-Jahres-Ergebnisse. Dieser Befund läßt auch die unbefriedigenden Ergebnisse von *Bergström* und *Lindgren* erklären, indem die Autoren über zahlreiche Spätkomplikationen berichten. Es liegen ferner bei Bronchuskarzinomvorbestrahlung günstigere Berichte von *Huguenin* und *Eichhorn* vor, bei kindlichen Nierentumoren solche von *Renfer* und vielen anderen. Über weitere Ergebnisse wird Herr *Henschke* in der Diskussion berichten. Diese letzteren Ergebnisse sind bisher statistisch noch nicht sichergestellt. Gesicherte Ergebnisse liegen nur bei Mammakarzinomen und malignen Melanomen vor.

Die Vorbestrahlung bei inoperablen Tumorsituationen ist nur auf wenig Widerstand gestoßen. Man kann höchstens einwenden, daß es keinen Sinn hat, strahlenresistente Geschwülste vorzubestrahlen. Auch hier hat sich eine Wandlung vollzogen. Adenokarzinome, die auf konventionelle Strahlung vielfach kaum angesprochen haben, lassen sich mit schnellen Elektronen heute zur Rückbildung bringen. Dies gilt nicht nur für das Adenokarzinom des Magens, sondern auch für dasjenige des Colons und des Rectums. Man hat früher mit konservativer Strahlung die Vorbestrahlung bei abdominellen Tumoren, dem hauptsächlichsten Sitz der

Adenokarzinome, nicht durchführen können, weil zu schwere Allgemeinreaktionen auftraten. Die Hochvoltstrahlung, speziell die Behandlung mit schnellen Elektronen, läßt die Katererscheinungen stark vermindern; vielfach treten sie überhaupt nicht mehr auf oder sind dann meist leicht beeinflußbar. Diese Beobachtung rechtfertigt die Empfehlung, bei allen inoperablen Lokalisationen, bei denen keine anderweitigen Gründe gegen eine spätere Operation vorliegen, die Vorbestrahlung – wenn möglich – mit Hochvoltstrahlung vorzunehmen. *Wenn wir aber die Vorbestrahlung nur auf inoperable Situationen beschränken, sind die Dauerheilungsaussichten gering*, weil es erstens nur in einem Teil der Fälle gelingt, den Tumor in ein operables Stadium überzuführen und zweitens – und dies ist der Hauptgrund – weil gerade diese weit fortgeschrittenen Tumoren in der großen Mehrzahl der Fälle schon ausge dehnte regionäre und oft auch Fernmetastasen aufweisen, die das Behandlungsziel zum vornherein vereiteln. Man kann dann wohl gelegentlich erfreuliche Einzelresultate erzielen, doch erreicht man damit keine merkliche Hebung der Gesamtheilungsziffern. Dieses Ziel, das wir unbedingt anstreben müssen, rückt erst in den Bereich einer möglichen Realisation, *wenn wir die Vorbestrahlung in systematischer Weise bei operablen Geschwülsten durchführen*. Die Möglichkeiten der Hochvoltstrahlung gestalten die Aussichten günstiger und für die Patienten weniger belastend.

Die Vorbestrahlung ermöglicht vor allem die Gefahren der iatrogenen Tumoraussaat herabzusetzen. In den letzten Jahren ist besonders auf dem Gebiete der chemischen Tumorbeeinflussung sehr intensiv gearbeitet worden, die mit ähnlichem Wirkungsmechanismus das gleiche Ziel wie die Bestrahlung anstrebt.

Beide Möglichkeiten führen zu einer allgemeinen und lokalen Einwirkung. Der *allgemeine Effekt* ist unerwünscht, wenn er nicht die Zahl der Metastasen herabsetzt. Auf chemotherapeutischem Wege wäre dies möglich, wenn eine selektive Anreicherung in den Tumorzellen erfolgen würde. Ob eine derartige Einwirkung auf bereits angesiedelte Metastasen ausreicht um sie zu sterilisieren, ist bisher nicht nachgewiesen und äußerst fraglich. Wir kennen auch eine entsprechende Fernwirkung der Bestrahlung. Man kann diesen Effekt experimentell nachweisen (Zuppinger u. Mitarb.). Er ist temporärer Natur. In der klinischen Beobachtung kennen wir besonders beim Lymphogranulom Fernwirkungen. Sie führen gerade bei dieser Erkrankung gelegentlich zum Rückgang von Geschwülsten. Der Effekt ist aber nicht ausreichend für die Sterilisation. Die Ferneffekte können sich durch die Störung der Relation Wirt-Tumor nachteilig auswirken. Viel wichtiger ist auf jeden Fall der *lokale Effekt*.

Dort haben wir die Möglichkeit durch geeignete Methoden unsere Einwirkungen stark zu konzentrieren. Bisher ist es auf chemotherapeutischem Wege, sofern wir nicht durch besondere Maßnahmen ausgesprochen hohe Dosen lokal zur Anwendung brachten, leider nicht gelungen, Tumoren in namhafter Zahl dauernd zu beseitigen. An der strahlentherapeutischen Heilungsmöglichkeit kann aber nicht gezweifelt werden. Der Wirkungsmechanismus ist sicher auch ein unterschiedlicher. Die bisherigen Cytostatica wirken offenbar auf Enzymsysteme oder Coenzyme, wobei vor allem die RNS-Synthese beeinflusst wird, während der strahlentherapeutische Wirkungsmechanismus, zwar auch noch nicht restlos geklärt ist, sich aber sicher anders abwickelt. Es wird vor allem das System beeinflusst, das die DNS und damit die Erbmasse der Tumorzelle schädigt. Ferner erzeugen wir sicher Strukturstörungen, die die weitere Existenz der Tumorzellen in Frage ziehen. Es wäre demnach sehr wohl möglich, durch die kombinierte Anwendung eine Steigerung der Wirkung zu erzielen. Wenn wir aber beabsichtigen, vor allem eine lokale Schädigung hervorzurufen, dann besagen diese Überlegungen, daß der Strahlentherapie der Vorzug zu geben ist. Die chemotherapeutische Beeinflussung ist einfacher und ohne Zweifel bisher weniger wirksam als die Strahlentherapie. Sie droht aber ernstlich die Bemühungen der breiten Anwendung der Vorbestrahlung zurückzudrängen.

Wir würden unsern hippokratischen Grundsätzen zuwiderhandeln, würden wir ob der zwar einfacheren, aber nicht sichergestellten Möglichkeit der chemotherapeutischen Beeinflussung die zwar kompliziertere, aber bei vielen Lokalisationen sichergestellte, bessere strahlentherapeutische Vorbehandlung zurückstellen.

Es schließt die eine Möglichkeit die andere nicht aus. Wir können allein chemotherapeutisch oder strahlentherapeutisch vorbehandeln, nach strahlentherapeutischer Vorbehandlung chemotherapeutisch nachbehandeln, oder auch eine kombinierte Anwendung durchführen. Einem solchen Vorgehen kann man entgegenhalten, daß die Beurteilung erschwert wird. Es sollte aber durchaus möglich sein, mit einer wohlüberlegten Organisation, wie sie kürzlich im Nationalfonds auf Initiative von Herrn von Muralt angeregt worden ist, eine Koordination vorzunehmen, die es gestattet, die verschiedenen angeschnittenen Probleme der Bearbeitung ohne Zeitverlust einer Lösung zuzuführen.

Die verbesserten Aussichten der heutigen Vorbestrahlung verlangen, daß wir auch jene Situationen untersuchen, die heute allein oder fast ausschließlich der Strahlenbehandlung unterzogen werden und bei denen die Ergebnisse unbefriedigend sind. In erster Linie denke ich an die Mundhöhlen- und Hypopharynxtumoren. Ansätze zu kombinierter Be-

handlung liegen vor, doch verfügen wir noch nicht über genügend Erfahrung, die eine Aussage gestatten würde.

Zusammenfassung

Die Vorbestrahlung ist eine Möglichkeit, die sowohl auf Grund der theoretischen Betrachtung als auch gemäß bisheriger Erfahrung die Aussage gestattet wirksam in den Kampf gegen die Tumorpropagation einzugreifen. Sie stellt wahrscheinlich heute das wirksamste Mittel dar, um zur Verschleppung gelangende Keime zu schädigen. Die bisher geäußerten Bedenken gegen die Vorbestrahlung fallen bei richtiger Technik dahin. Die neuen Möglichkeiten der Hochvolttherapie gestatten uns die Operationserschwerung und die Komplikationen der Wundheilung auf ein praktisch zu vernachlässigendes Risiko herabzusetzen. Wir unterscheiden zwei verschiedene Formen der Vorbestrahlung, eine solche bei operablen Geschwülsten mit relativ kleiner Dosis und kurzem Intervall und eine zweite bei inoperablen oder an der Grenze der Operabilität stehenden Geschwülsten mit hoher Dosis und einem Intervall von 4–6 Wochen. Eine wesentliche Hebung der Gesamtheilungsziffer ist nur zu erwarten, wenn wir uns entschließen, systematisch nicht nur bei Mammakarzinomen und den malignen Melanomen, sondern auch bei den häufigsten Tumorgruppen, den Bronchus-, Magen- und Oesophagustumoren, diese Behandlungsform einzuführen.

Résumé

L'irradiation préalable nous donne la possibilité d'agir activement dans la lutte contre la dissémination tumorale, comme semblent nous le montrer aussi bien les résultats obtenus jusqu'ici, que les considérations théoriques. Elle est même probablement le moyen le plus efficace pour détruire les cellules tumorales en migration. En appliquant une technique rigoureuse, l'on peut négliger les réserves que l'on faisait jusqu'ici contre l'irradiation préopératoire. La thérapie à voltage élevé nous donne la possibilité de réduire à une valeur négligeable les difficultés postopératoires et les complications dans la cicatrisation des plaies.

Nous distinguons deux sortes d'irradiation préalable, l'une qui s'applique dans les tumeurs opérables avec des doses relativement faibles et répétées à brefs intervalles, l'autre réservée aux tumeurs inopérables ou à la limite de l'opérabilité et qui se fait avec des doses élevées et à intervalles de 4–6 semaines. Nous ne pourrions améliorer nos statistiques de guérison que si nous nous décidons à appliquer ce schéma de traitement, non seulement dans les cancers du sein et les mélanomes malins,

mais aussi dans les groupes des tumeurs les plus fréquentes, comme les tumeurs bronchiques, gastriques ou œsophagiennes.

Riassunto

L'irradiazione preventiva è una possibilità che permette di intervenire in modo efficace nella lotta contro la propagazione di tumori, basandosi sia sulle considerazioni teoriche che sulle esperienze finora acquisite. Essa rappresenta probabilmente il mezzo più potente per distruggere quei germi che si stanno disseminando.

I timori finora manifestati contro l'irradiazione preventiva vengono a mancare se essa è applicata con una tecnica esatta. Le nuove possibilità della terapia ad alto voltaggio, rendono praticamente trascurabile il rischio di un aggravamento della operazione o di una complicazione nella guarigione delle ferite. Si distinguono due forme di irradiazione preventiva: la prima, in caso di tumori operabili, a dose relativamente piccola e a breve intervallo, l'altra in caso di tumori inoperabili o al limite dell'operabilità, a grandi dosi e a un intervallo di 4-6 settimane.

È da attendersi un aumento considerevole del numero di guarigioni complete, se ci decidiamo ad introdurre sistematicamente questa forma d'irradiazione, non solo nei casi di carcinoma mammario, e di melanoma maligni, ma pure in caso di tumori più frequenti quali il carcinoma del bronco, dello stomaco e dell'esofago.

Summary

Preliminary irradiation is one possibility, based both on theoretical considerations and on experience, to attack effectively the propagation of tumors. It probably represents today the most effective method to damage the elements which spread out. The objections so far expressed against preliminary irradiation are not valid with a correct technique. The new possibilities of high voltage therapy permit us to reduce the difficulties for the operation and the complications of wound healing to a practically negligible risk. We would distinguish between two different forms of preliminary irradiation: one for operable tumors with relatively small doses and short intervals, and a second for inoperable tumors, or those on the limits of operability, with high doses and an interval of 4 to 6 weeks. Any important advance in the figures for complete healing is only to be expected if we decide to use this form of treatment systematically, not only in mammary carcinomas and malignant melanomas, but also in the much more frequent group of the bronchial, gastric and œsophageal tumors.

Arons M. S., Smith R. B. und Myers M. H.: Cancer **14**, 1041–1044 (1961). – Borgström S. und Lindgren M.: Acta radiol. (Stockh.) **58**, 9 (1962). – Eichhorn H. T.: IXth International Congress of Radiology, G. Thieme Stuttgart, Vol. 1 586–592, (1961). – Engel A. C.: Acta chir. scand. suppl. **201** (1955). – Ewing J.: Amer. J. Roentgenol. **39**, 1–18 (1938). – McGrew E., Lews J. und Cole W. H.: J. Amer. med. Ass. **154**, 1251 (1954). – Heite H. J.: Zbl. Haut- und Geschl.-Kr. **107**, 99 (1960). – Henschke U. K. und Myers W. G.: Radiology **63**, 390–399 (1954). – Henschke U. K., Hilaris B. S. und Mahan G. D.: Handbuch der Mediz. Radiologie (im Druck). – Huguenin R., Redon H., Lemoine J. M., Fauvet J. und Bourdin J. S.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, série 4, **70**, 980 (1954). – Melnizky F.: Radiologia Austriaca **XI**/4, 241–248 (1961). – Pfähler G. E.: Amer. J. Roentgenol. **39**, 1–18 (1938). – Renfer H. R.: Strahlentherapie **90**, 219 (1953). – Roberts S., Watne A., McGrath R., McGrew E. und Cole W. H.: Arch. Surg. (Chicago) **76**, 334 (1958). – Zuppinger A. und Minder W.: IXth International Congress of Radiology. G. Thieme, Stuttgart, 1960. – Zuppinger A. und Renfer H. R.: Radiol. clin. Basel **25**, 384–408 (1956). – Zuppinger A.: Radiologia Austriaca. Sonderdruck Bd. **X**/2, 125–130 (1958). – Zuppinger A., Poretti G., Schwarz K., Zaoralek P. und Aebi H.: Radiol. clin. Basel **32**, 402–410 (1963). – Zurkirchen A.: Med. Diss. Basel, 1962.