

AUS RADIUMHEMMET (PROV. DIREKTOR: DOZENT FOLKE JACOBSSON), DER MEDIZINISCHEN THORAXKLINIK (DIREKTOR: PROF. STIG BJÖRKMAN), UND DER THORAX-RADIOLOGISCHEN ABTEILUNG (DIREKTOR: DOZENT BJÖRN NORDENSTRÖM), KAROLINSKA SJUKHUSET, STOCKHOLM 60, SCHWEDEN.

KURZZEITFRAKTIONIERUNG BEI BESTRAHLUNG VON LUNGENKARZINOMEN MIT KOBALT 60 BEI SIMULTANER SAUERSTOFFATMUNG UND TEMPORÄRER BLOCKIERUNG DER ARTERIA PULMONALIS

von

G. NOTTER, Bj. NORDENSTRÖM, ÅKE NORHAGEN und PER Å. JAKOBSSON

Die Ergebnisse der Strahlenbehandlung beim Lungenkarzinom sind, unabhängig von der bei der Behandlung verwandten Strahlenqualität, schlecht (1). Nach einem Jahr leben im Durchschnitt nur noch 20 bis 30 % und nach 3 Jahren weniger als 5 % der behandelten Patienten. Dies beruht hauptsächlich darauf, dass es sich bei den strahlenbehandelten Lungenkarzinomen um relativ grosse, inoperable und oft metastasierende Tumoren handelt, bei denen die Behandlung des Primärtumors ohne Bedeutung für die Prognose des Patienten ist. Andererseits neigen diese, zu über 50 % aus Plattenepithelkrebsen bestehenden Tumoren, sehr zu Lokalrezidiven: wahrscheinlich auf Grund frühzeitiger hypoxämischer Nekrosen und der hierdurch bedingten geringeren Strahlenempfindlichkeit.

Bei der Redaktion am 14. September 1965 eingegangen.

Tabelle 1*Zahl der strahlenbehandelten Patienten nach Behandlungsgruppen und Tumortyp geordnet*

Patientengruppe	A	B	C	D
Blockierung von der Art. pulm. Atmung	+ 100 % O ₂	+ Atmosph. Luft	— 100 % O ₂	— Atmosph. Luft
Plattenepithelkarzinom	4	1	4	5
Adenokarzinom				1
Oatcell-Karzinom		1	3	4
Zahl der Patienten	4	2	7	10

Wie THOMLINSON und GRAY (14) bei Untersuchung von humanem Lungengewebe feststellten, kommt es beim Lungenkarzinom in Vegetationen von über 180 μ Dicke immer zu zentralen Nekrosen, an deren Peripherie halbnekrotische Tumorzellen vegetieren. Eine Erhöhung des Sauerstoffgehaltes verbessert die Strahlenempfindlichkeit dieser Zellen und eröffnet der Strahlentherapie neue Möglichkeiten. Auf diese im Tierexperiment bewiesenen Umstände gründet sich die Strahlenbehandlung in einer Sauerstoff-Überdruckkammer (3) und bei intraarterieller Applikation von H₂O₂ (8).

Für das Lungengewebe bestehen noch weitere Möglichkeiten für eine Verbesserung des Sauerstoffmilieus. NORDENSTRÖM u. Mitarb. (9, 11) konnten nach Verschluss der Art. pulmonalis mit einem Ballonkatheter und Atmen reinen Sauerstoffs unter atmosphärischem Druck eine Erhöhung des Sauerstoffdruckes im venösen Blut peripher vom Verschluss feststellen.

Diese Technik wurde nun erstmalig im Rahmen einer Kurzzeitbestrahlung von Lungenkarzinomen angewandt, und deren Wirkung auf den Bestrahlungseffekt im Primärtumor wurde untersucht.

Material und Methoden. Vom 1. August 1963 bis 30. November 1964 wurden 23 Patienten mit inoperablen Lungenkarzinomen behandelt. Die Altersverteilung war:

Alter, in Jahren	51—60	61—70	71—80
Zahl der Patienten	4	15	4

Alle Patienten waren Männer und Zigarettenraucher. In 14 Fällen lag ein Plattenepithelkarzinom, in 8 Fällen ein undifferenziertes kleinzelliges Karzinom ('Oatcell') und in einem Fall ein Adenokarzinom vor (Tabelle 1). Neun Fälle waren inoperabel auf Grund von Metastasen, in den übrigen

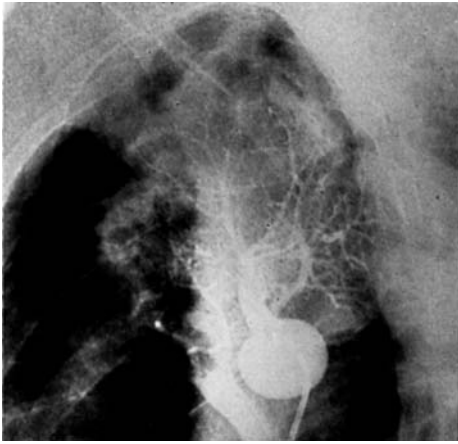


Abb. 1. Plattenepithelkarzinom im rechten Oberlappen. Okklusion der Oberlappenarterie mit Ballonkatheter; Injektion von 10 ml Kontrastmittel peripher vom Ballon. Die peripheren Zweige der Oberlappenarterie sind teilweise durch den Tumor disloziert.



Abb. 2. Okklusion der linken Lungenarterie durch kontrastgefüllten Ballonkatheter; das in die rechte Herzkammer injizierte Kontrastmittel strömt zu den erweiterten Zweigen der rechten Lungenarterie; ein minimaler Teil des Kontrastmittels hat den Ballon passiert und füllt die sehr schmalen Gefäßverzweigungen der linken Unterlappenarterie.

Fällen war eine Operation nicht möglich wegen schlechter Lungenfunktion infolge Emphysems. In allen Fällen war ein Karzinom histologisch oder zytologisch nachgewiesen, 9-mal durch transthorakale Aspirationsbiopsie des Primärtumors, 3-mal durch Mediastinoskopie und 11-mal durch Bronchoskopie.

Da vor der Untersuchung nicht bekannt war, wie lange ein Ballonkatheter in der Art. pulmonalis liegen konnte, ohne Risiko für Thrombose und Infektion, begrenzten wir die Behandlungszeit auf maximal 14 Tage. Für diese Art der Fraktionierung lagen für die Bestrahlung von Lungenkarzinomen keine Erfahrungen vor. Es wurden daher Kontrollgruppen von Patienten mit und ohne Blockierung der Art. pulmonalis sowie mit und ohne Sauerstoffatmung behandelt. In Tabelle 1 werden diese vier Gruppen getrennt aufgeführt.

Katheterisierung. Die Blockierung der Lungenarterien geschieht mit einem perkutan durch die Vena femoralis eingeführten Ballonkatheter (9, 10). Der Ballonkatheter hat 2 Kanäle. Der eine dient zum Aufblasen des Ballons, der andere endet mit seiner Öffnung peripher vom Ballon und dient zur Entnahme von Blutproben oder zur Injektion von Kontrastmitteln. Das Einführen der Katheter in die Lungenarterien geschieht unter Durchleuchtungskontrolle,

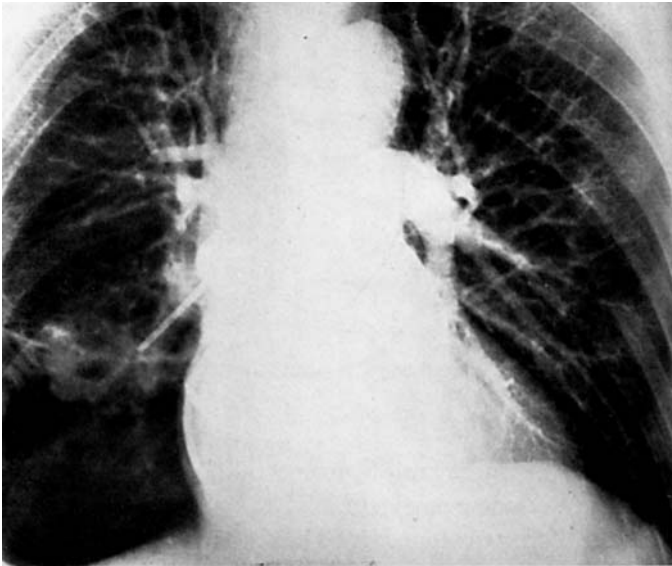


Abb. 3. Kontrolle der Grössenausdehnung des von der blockierten rechten Unter- und Mittellappenarterie versorgten Gebietes; das in den rechten Vorhof injizierte Kontrastmittel füllt nur die Gefässe der linken Lunge und des rechten Oberlappens.

ebenso die Injektion von wasserlöslichem Kontrastmittel, 40 % Urografin[®] zum Aufblasen des Ballons. Um zu kontrollieren, ob die Blockade vollständig ist, werden 10 ml Kontrastmittel peripher vom Ballon injiziert (Abb. 1).

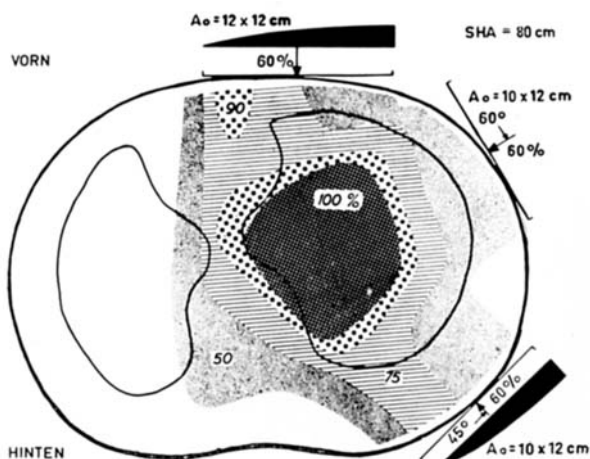
Die Kontrolle kann auch mit einer zentralen Injektion des Kontrastmittels erfolgen (Abb. 2). In diesem Falle benutzt man einen Cava-Katheter und injiziert 1 ml Kontrastmittel pro kg Körpergewicht. Auch die selektive Okklusion einer Lungenlappenarterie kann mit einer zentralen Kontrastmittelinjektion kontrolliert werden (Abb. 3).

Der Katheter in der Vena cava wird sowohl für Kontrastmittelinjektionen wie auch Dauertropfinfusionen verwendet.

Bei besonderen Messungen des Sauerstoffdruckes wird zur Entnahme von peripherem arteriellen Blut ausserdem ein Katheter perkutan in die Art. femoralis eingelegt.

Klinische Untersuchungen. Folgende Untersuchungen wurden bei jedem Patienten vor der Behandlung ausgeführt: Lungen- und Skelettröntgen (Becken und Thorax), Hb, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild, Blutzucker, Papierelektrophorese, Serum-Eisen, -Bilirubin, -Kreatinin Thymoltest, alkalische Phosphatasen, GOT, GPT, Blutungs- und Koagula-

Abb. 4. Behandlungsplan mit Dosisverteilung für die Bestrahlung eines zentral gelegenen Lungenkarzinoms mit Telecurie ^{60}Co : Dreifelder-Bestrahlung mit einem Keilfilterfeld vorn und hinten und einem offenen Feld von der Seite. Die Dosisverteilung wurde standardisiert zur Durchschnittsdosis im für die Bestrahlung gewünschten Volumen, wobei die Dosisbelastung per Feld 60 % beträgt.



tionszeit, Na, K, Ca, Cl im Serum, Spirometrie, EKG, Grundumsatz, Urinsediment, Albumin und Zucker im Urin.

Zweimal wöchentlich wurden Hb, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Koagulations- und Blutungszeit, sowie Protrombinindex und EKG kontrolliert. Einmal wöchentlich fand eine Kontrolluntersuchung mit Papierelektrophorese, Leberfunktionsproben und Blutelektrolyten statt.

Die mit dem Ballonkatheter behandelten Patienten und ein Teil der Kontrollpatienten wurden während der Bestrahlung und der darauffolgenden 2 Wochen stationär aufgenommen. Nach der Behandlung wurde einmal im Monat eine Röntgenaufnahme der Lungen und ein Blutstatus angefertigt.

Alle Patienten erhielten während der Behandlung und der darauffolgenden 2 Wochen Antibiotika oder Sulfonamide. Alle Patienten der Gruppe A und B erhielten täglich als Dauertropfinfusion 3 ml einer 5 %-igen Heparinlösung in 1 000 ml 5 %-iger Glukoselösung.

Bei einem der ersten mit dem Ballonkatheter behandelten Patienten entstand eine lokale Thrombose in der Lungenarterie trotz Heparinbehandlung. Um diese Komplikation zu vermeiden, erhielten alle folgenden Patienten der Behandlungsgruppen A und B ausser Heparin täglich auch 500 ml einer Dextranlösung niedrigen Molekulargewichtes $\sim 40\,000$, Rheomacrodex[®] 10 % als Dauertropf.

Bestrahlung. Für alle Patienten wurde, mit Hilfe von Röntgenbildern, ein individueller Behandlungsplan angefertigt. Die Behandlung erfolgte auf 3 Stehfelder, ein vorderes und hinteres Keilfilter-Feld und ein offenes seitliches Feld (Abb. 4).

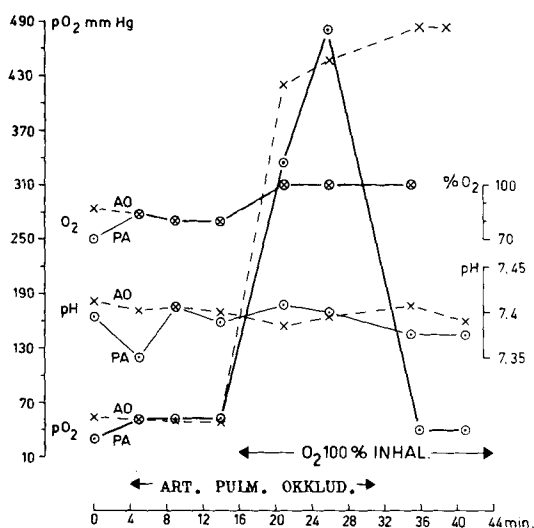


Abb. 5. Deutliche Erhöhung der Sauerstoffspannung (pO_2) und Sauerstoffsättigung (O_2) peripher von der Blockade in der A. pulm. während der Atmung reinen Sauerstoffs unter atmosphärischem Druck. Keine signifikative Veränderung des pH-Wertes im Lungenarterienblut. AO = Aorta, PA = Pulmonalarterie.

Die Feldgrösse und der Einfallswinkel, sowie die prozentuelle Strahlenbelastung per Feld, variierte bei den einzelnen Patienten mit Hinsicht auf die Tumorlokalisation.

Die Dosisberechnung erfolgte mit Korrektur für schrägen Einfall des Strahlenbündels auf die Körperoberfläche (5) und für den Luftgehalt der Lungen (13). Die kalkulierte Dosis im Zentralschnitt des gewählten Behandlungsvolumens variierte um $\pm 5\%$. Bei der Planung der Behandlung wurde die gesunde Lunge nach Möglichkeit geschont, das Mediastinum aber in einer Breite von 3 cm auf der dem Tumor gegenüberliegenden Seite mitbestrahlt.

Tabelle 2

Grösse des Tumordurchmessers vor und nach der Strahlenbehandlung mit Okklusion der Lungenarterie und Sauerstoffatmung (Gruppe A) (Plattenepithelkarzinom)

Patient	Alter	Lokalisation	Vor Bestrahlung	Nach Bestrahlung	
			Tumordurchmesser in cm	Tumordurchmesser in cm	nach n-Tagen gemessen
B.E.	72	li. Ol.	3	1	16
O.W.	67	re. Ol.	3	0,5	18
A.E.	69	re. Ul.	3,5	0	14
H.J.	69	li. Ul.	1	0,5	51

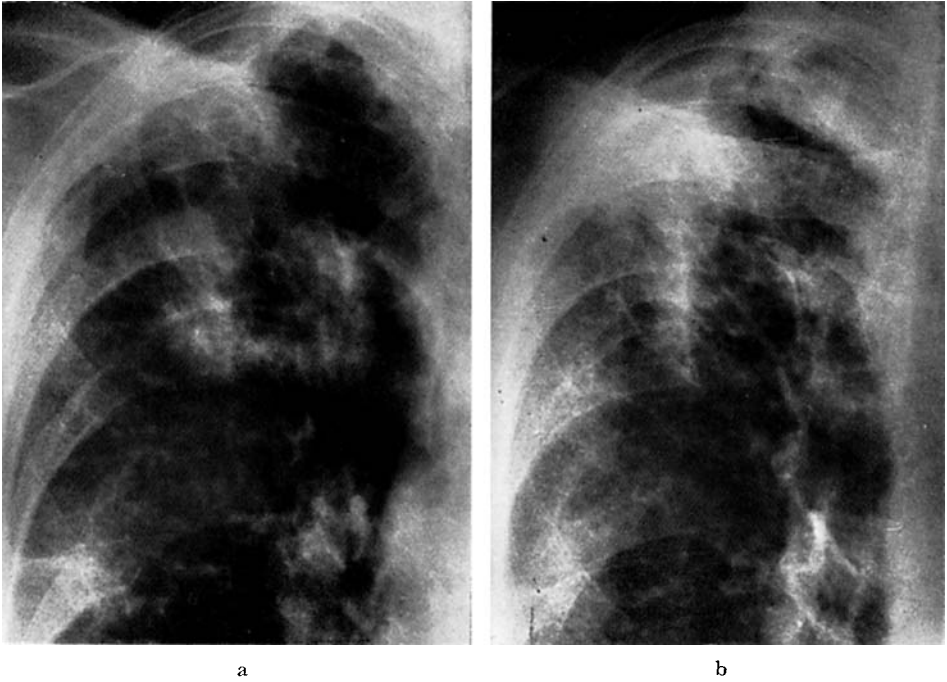


Abb. 6. Plattenepithelkarzinom im rechten Oberlappen mit unscharfer peripherer Begrenzung und zentraler Einschmelzung (a). Verkleinerung des Tumors 18 Tage nach Bestrahlung mit simultaner Okklusion der rechten Oberlappenarterie und Atmung reinen Sauerstoffes (b).

Alle Patienten erhielten eine Gesamttumordosis von 4 500 rad während 9 bis 14 Tagen. Die Tagesumordosis betrug 500 rad. Es wurden täglich alle drei Felder bestrahlt. Die Feldgrösse variierte von 120 bis 180 cm². Die SHA betrug 80 cm.

Nach Aufblasen des Ballons in der Art. pulmonalis unter Durchleuchtungskontrolle atmete der Patient mindestens 10 Minuten vor Beginn und während der Strahlenbehandlung reinen Sauerstoff unter atmosphärischem Druck durch eine Nase- und Mund bedeckende, fest am Kopf fixierte Stoffmaske mit separatem Ausatemungsventil.

Nach jeder Bestrahlung wurde der Ballon unter Durchleuchtungskontrolle entleert, blieb aber in der Art. pulmonalis liegen.

In einer früheren Arbeit (11) konnte gezeigt werden, wie sich das Sauerstoffmilieu in der Lunge nach einfacher Blockierung eines Lungenarterienzweiges und in Kombination mit simultaner Atmung von reinem Sauerstoff verändert. Die wichtigsten Veränderungen die bei der Anwendung dieser

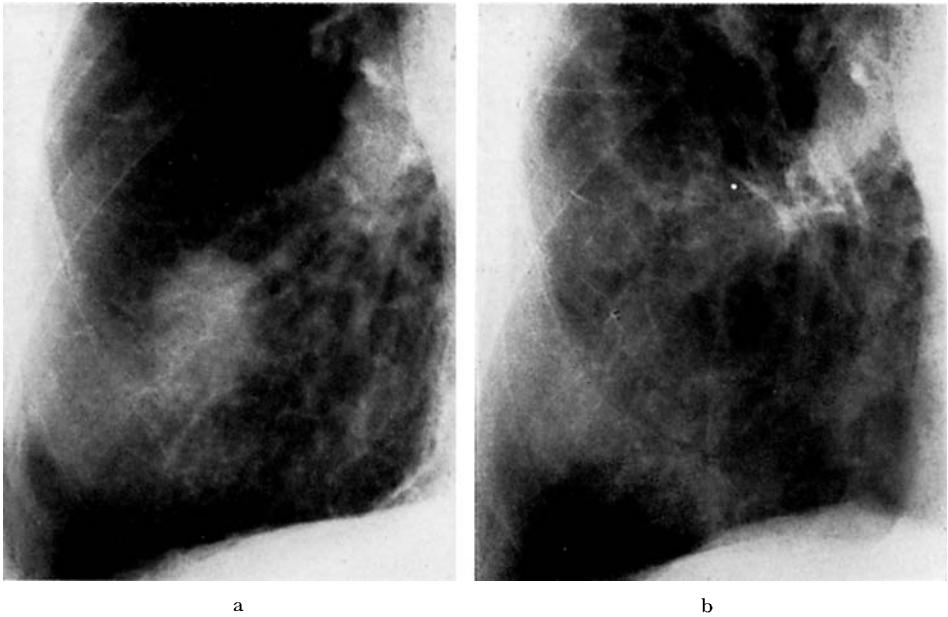


Abb. 7. Rückbildung eines Plattenepithelkarzinomes im rechten Unterlappen nach Bestrahlung mit simultaner Okklusion der rechten Unterlappenarterie und Atmung reinen Sauerstoffes: vor Bestrahlung (a), und 14 Tage nach der Behandlung (b).

Technik auftreten, werden in Abb. 5 illustriert. Nach Blockierung der Pulmonalarterie erhöht sich der Sauerstoffdruck mässig. Wenn der Patient dann zusätzlich reinen Sauerstoff atmet, steigt der Sauerstoffdruck deutlich an, in diesem Falle über das achtfache des Wertes bei einfacher Blockade der Lungenarterie.

Resultate

Lokale Veränderungen im Tumorgebiet nach der Bestrahlung. Die geringe Zahl der in dieser Untersuchung behandelten Fälle lässt keine endgültige Beurteilung der therapeutischen Möglichkeiten der hier beschriebenen Methode zu. Es scheint jedoch bei der Strahlenbehandlung mit temporärer Blockierung der Lungenarterie und simultaner Sauerstoffbehandlung zu einem auffallend schnellen Rückgang des Tumors zu kommen. Diese Tumorverkleinerung konnte an Hand von Röntgenbildern studiert werden, wobei der Durchmesser des Tumors vor der Behandlung und zum Zeitpunkt der besten Rückbildung nach der Strahlenbehandlung verglichen wurde. Die Röntgenkontrollen geschahen zu Beginn mehrmals und später mindestens einmal monatlich.

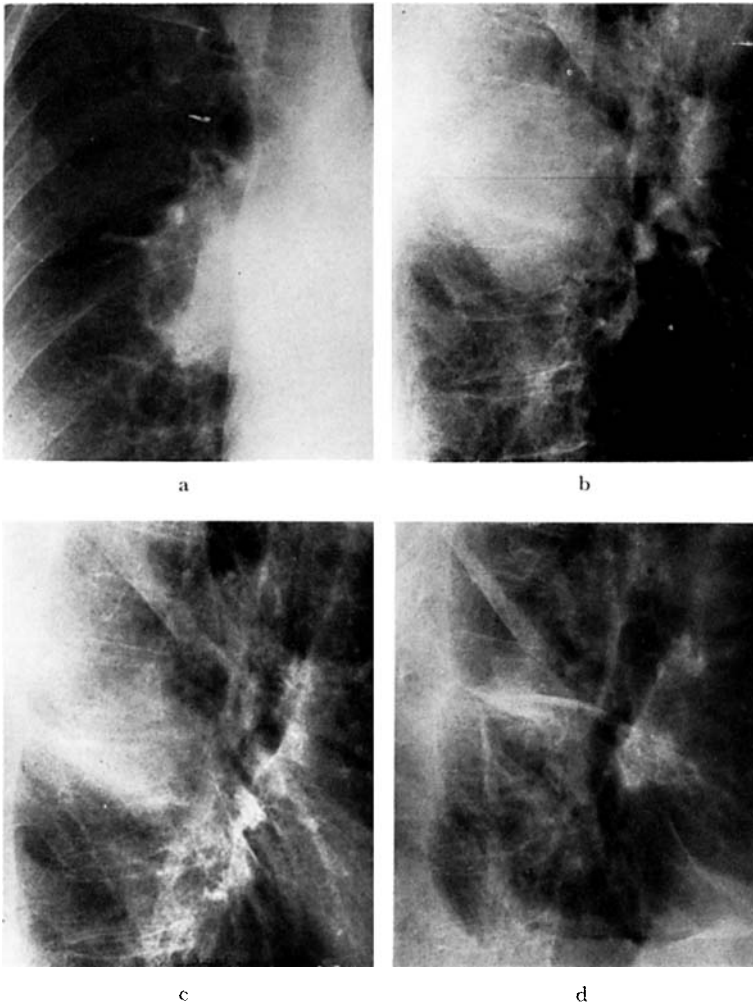


Abb. 8. Plattenepithelkarzinom im apikalen Segment des rechten Unterlappens, Frontalbild (a) und Seitenbild (b) vor der Behandlung. Nach fraktionierter Strahlenbehandlung verkleinerte sich der Tumor rasch. Seitenbild (c) 37 Tage, (d) 108 Tage nach Abschluss der Behandlung.

Gruppe A. Die oben beschriebene Verkleinerung des Tumors in dieser Behandlungsgruppe geht aus der Tabelle 2 hervor. Zwei Fälle mögen die Rückbildung des Tumors in dieser Gruppe illustrieren.

Ein Plattenepithelkarzinom im rechten Oberlappen bei einem 67-jährigen Mann mit langjährigem mittelschweren Asthma bronchiale wird in Abb. 6

Tabelle 3

Grösse des Tumordurchmessers vor und nach der Strahlenbehandlung mit Okklusion der Lungenarterie und ohne Sauerstoffatmung (Gruppe B)

Patient	Alter	Tumortyp ¹	Lokalisation	Vor Bestrahlung	Nach Bestrahlung	
				Tumordurchmesser in cm	Tumordurchmesser in cm	nach n-Tagen gemessen
H.S.	68	O	re. Ul.	6	1,5	40
O.K.	59	P	re. Ul.	4	1,5	89

¹ Tumortyp: O = kleinzelliges undifferenziertes Karzinom, P = Plattenepithelkarzinom.

gezeigt. Sechs bis sieben Monate vor der Krankenhausaufnahme hatte er Husten mit Blut-tingiertem Sputum. Die Lungenfunktionsprobe zeigte ein bedeutendes obstruktives Emphysem. Bei der Röntgenuntersuchung fand man im rechten Oberlappen einen runden, unscharf begrenzten Tumor mit zentraler Einschmelzung von 6 cm Durchmesser und vergrösserte Lymphknoten im oberen Teil des rechten Hilus. Die Pleura über dem Oberlappen war etwas verdickt und in beiden Lungen fand sich ein Emphysem. Eine transthorakale Aspirationsbiopsie wurde vom Rücken her, medial vom Schulterblatt vorgenommen. Die mikroskopische Untersuchung des Zell-

Tabelle 4

Grösse des Tumordurchmessers vor und nach der Strahlenbehandlung ohne Okklusion der Lungenarterie und mit Sauerstoffatmung (Gruppe C)

Patient	Alter	Tumortyp ¹	Lokalisation	Vor Bestrahlung	Nach Bestrahlung	
				Tumordurchmesser in cm	Tumordurchmesser in cm	nach n-Tagen gemessen
G.L.	70	P	re. Ul.	8	5	142
K.H.	58	P	li. Ol. Hilus reg.	Nicht abgrenzbar	—	—
B.F.	55	O	li. Ul.	5	2	59
S.E.	67	P	li. Ul.	3	0	38
E.T.	71	O	li. Ol.	8	2	70
E.R.	65	O	li. Ul.	6,5	2,5	80
R.J.	63	P	re. Ul.	9	2	53

¹ Tumortyp: P = Plattenepithelkarzinom, O = kleinzelliges undifferenziertes Karzinom.

Tabelle 5

Grösse des Tumordurchmessers vor und nach der Strahlenbehandlung ohne Okklusion der Lungenarterie und ohne Sauerstoffatmung (Gruppe D)

Patient	Alter	Tumortyp ¹	Lokalisation	Vor Bestrahlung	Nach Bestrahlung	
				Tumordurchmesser in cm	Tumordurchmesser in cm	nach n-Tagen gemessen
N.P.	63	O	li. Ul.	7	5	47
E.P.	52	O	li. Ul.	8	5	115
E.R.	65	O	re. Ol.	4,5	2,5	32
H.C.	69	P	li. Ol.	4	1,5	77
N.I.	65	A	li. Ul.	3	0,5	22
N.R.	63	O	li. Ol.	3,5	1,5	7
A.L.	72	P	re. Ul.	7	4	109
N.H.	65	P	li. Ol.	6	2	25
T.L.	77	P	re. Mi.	5	4,5	79
A.K.	63	P	li. Ul.	4,5	3,0	70

¹ Tumortyp: P = Plattenepithelkarzinom, O = kleinzelliges undifferenziertes Karzinom, A = Adenokarzinom.

materialies zeigte ein Plattenepithelkarzinom. Die rechte Oberlappenarterie wurde mit einem Ballonkatheter blockiert und die Grösse des blockierten Lungenabschnittes durch Injektion einer kleinen Menge Kontrastflüssigkeit kontrolliert (Siehe Abb. 1.)

In Abb. 7 wird die Rückbildung eines Plattenepithelkarzinoms im rechten Unterlappen eines 68-jährigen Mannes demonstriert. Bereits 14 Tage nach der Strahlenbehandlung war der Primärtumor röntgenologisch nicht mehr feststellbar. Nach 143 Tagen konnte man jedoch multiple kleine runde Infiltrate in der rechten Lunge feststellen. Der Patient starb 6 Monate nach der Behandlung und bei der Sektion fand man multiple Metastasen in der rechten Lunge.

Gruppe B. Diese Gruppe besteht nur aus zwei Fällen. Sowohl das 'Oatcell'-Karzinom wie auch das Plattenepithelkarzinom zeigten eine markante Verkleinerung nach der Strahlenbehandlung, die in dieser Gruppe mit Okklusion der Lungenarterie, doch ohne simultane Atmung von reinem Sauerstoff, erfolgte (Tabelle 3).

Gruppe C. Wie aus der Tabelle 4 hervorgeht fehlen einige Messwerte von Tumordiametern in Folge der Schwierigkeiten für die Bestimmung der defi-

Tabelle 6

Zahl der Patienten mit Allgemeinreaktion während, und innerhalb eines Monats nach der Strahlenbehandlung in den verschiedenen Behandlungsgruppen

Reaktionen	Behandlungsgruppen			
	A	B	C	D
Hb < 10 g %	1	1	1	
Leukozyten < 3 000/mm ³	2		2	
Thrombozyten < 100 000 mm ³		1 ⁺		
EKG ⁺	2	1	2	2
Thrombose in Art. pulm.	1			
Fieber < 38° C	1			1
Singultus		1		

EKG⁺ = kurzzeitige ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen, ++ hämorrhagische Diathese.

nitiven Tumorgrosse auf Grund von Atelektasen, Sekundärinfektion und Ergüssen. Bemerkenswert ist, dass bei einem Patienten ein vollständiger Rückgang des Tumors 38 Tage nach der Behandlung zu verzeichnen war.

Gruppe D. Aus der Tabelle 5 geht hervor, dass sowohl 'Oatcell'-Karzinome, wie auch Plattenepithelkarzinome und ein Adenokarzinom in dieser Gruppe vertreten sind. In allen Fällen konnte eine Verkleinerung des Tumors beobachtet werden, bei einem 'Oatcell'-Karzinom und bei dem einzigen behandelten Adenokarzinom trat diese überraschend schnell ein.

Allgemeine Symptome nach der Bestrahlung. Die Kurzzeitbestrahlung mit Blockierung der Art. pulmonalis und simultaner Sauerstoffatmung (Gruppe A) wurde von allen Patienten trotz ihres hohen Alters und schlechten Allgemeinzustandes gut vertragen. Trotz eines relativ grossen bestrahlten Volumens, das neben dem Primärtumor noch 2/3 des Mediastinums umfasste, kam es nur in wenigen Fällen zu Blutveränderungen (Tabelle 6). Ein Patient der Gruppe B entwickelte am letzten Tage der Bestrahlung eine hämorrhagische Diathese mit ausgedehnten Petechien am ganzen Körper, Schleimhautblutungen und schwerer Thrombozytopenie, die erst mit mehreren Bluttransfusionen behoben werden konnte. Diese Komplikation ist jedoch früher bei bedeutend kleineren Strahlendosen beobachtet worden und muss einer individuellen Überempfindlichkeit zugeschrieben werden. Sie hat kausal nichts mit dem Typ der Kurzzeitbestrahlung zu tun.

Die meisten Patienten klagten am Schluss der Behandlung über Schluck-

Tabelle 7

Überlebenszeit vom Abschluss der Bestrahlung bis zum 1.6.1965

Behandlungsgruppe	Patient	Tage	Verstorben	Lebend
A	{ B.E.	105	×	
	{ O.W.	292	×	
	{ A.E.	171	×	
	{ H.J.	45	×	
B	{ H.S.	102	×	
	{ O.K.	508	×	
C	{ G.L.	181	×	
	{ K.H.	462		×
	{ B.F.	142	×	
	{ S.E.	253	×	
	{ E.T.	426		×
	{ E.R.	114	×	
	{ R.J.	155	×	
D	{ N.P.	172	×	
	{ E.P.	283	×	
	{ E.R.	279	×	
	{ H.C.	349	×	
	{ N.I.	524		×
	{ N.R.	26	×	
	{ A.L.	408	×	
	{ N.H.	59	×	
	{ T.L.	90	×	
	{ A.K.	179		×

beschwerden infolge einer Strahlenreaktion in der Speiseröhre. Diese Beschwerden verschwanden spontan nach 2 bis 3 Wochen. Sie sind ein Ausdruck für die relativ hohe Strahlenempfindlichkeit der Ösophagusschleimhaut.

Bei einem Patienten entwickelte sich ein hartnäckiger Singultus, der eine Woche anhielt und therapeutisch sehr schwer zu beeinflussen war.

Überlebenszeit. Aus Tabelle 7 ist die Überlebenszeit vom Ende der Bestrahlung bis zum Abschluss der Beobachtungszeit ersichtlich. Von den behandelten Patienten leben noch vier (ein Plattenepithelkarzinom und ein 'Oatcell'-Karzinom der Gruppe C, sowie ein Plattenepithelkarzinom und ein Adenokarzinom der Gruppe D). Es besteht kein Unterschied zwischen den mittleren Überlebenszeiten der mit dem Ballonkatheter behandelten Patienten (236 Tage) und derjenigen der Kontrollfälle in den Gruppen C und D (241 Tage).

Tabelle 8*Histologischer Nachweis von Primärtumor nach Bestrahlung (Sektionsbefund)*

Behandlungsgruppe	Zahl der Patienten	Zahl der obduz. Fälle	Plattenepithelkarzinom		Adenokarzinom		'Oatcell'-karzinom	
			+	—	+	—	+	—
A	4	2	1	1				
B	2	1	1					
C	7	4	1	1			2	
D	10	6	3				2	1

+ Tumorgewebe nachweisbar, — kein Tumor nachweisbar.

Histo-zytologischer Nachweis von Primärtumorzellen nach der Bestrahlung. Zur zytologischen Kontrolle des Bestrahlungseffektes wurde die seit einiger Zeit entwickelte transthorakale Aspirationsbiopsie unter Durchleuchtungskontrolle angewandt. Wenn nach der Bestrahlung in einem erneut wachsenden Tumorzidiv mit der Aspirationsbiopsie viable Tumorzellen nachgewiesen werden konnten, erhielten insgesamt 4 Patienten eine zusätzliche Bestrahlung. Die verabfolgten Dosen variierten mit dem Allgemeinzustand des Patienten und der Lokalisation des Rezidives zwischen 2 000 bis 2 500 rad innerhalb 7 bis 10 Tagen. Nach dieser Behandlung kam es zu bedeutenden Strahlenreaktionen im Zentrum des behandelten Volumens, u.a. zur Einschmelzung von Lungengewebe im Bereich des Tumors, bedeutender Fibrose, Phrenikusparese und Pleuraexsudaten. In zwei Fällen kam es zu umschriebenen Ösophagusnekrosen, Pneumonie und Mediastinitis.

In einem Teil der behandelten Fälle war eine histologische Untersuchung des Primärtumorgebietes nach dem Tode möglich. In zwei Fällen von Plattenepithelkarzinomen (Gruppe A und C) und einem Fall von 'Oatcell'-Karzinom (Gruppe D) konnte kein Tumorrest mehr nachgewiesen werden (Tabelle 8). In einem Falle wurde ein grosser, wandständiger Thrombus in der Lungenarterie an der Okklusionstelle des Ballonkatheters gefunden. In 8 der 13 obduzierten Fälle lagen Metastasen des Knochenskelettes, der parenchymatösen Organe und der abdominalen Lymphdrüsen vor.

Diskussion

Der Hauptzweck dieser Untersuchung war, zu prüfen, ob die Okklusion der Lungenarterie mit einem Ballonkatheter bei simultaner Atmung von reinem Sauerstoff unter atmosphärischem Druck bei der Bestrahlung von

Lungenkarzinomen praktisch durchführbar war. Durch die Erhöhung der Sauerstoffsättigung im Tumorbett, und wenn möglich im Tumor selbst, beabsichtigte man eine Steigerung der Strahlensensibilität. Ob es mit der angewandten Technik wirklich möglich war, die Sauerstoffsättigung in den Tumorzellen zu erhöhen, kann nicht beurteilt werden, solange keine zuverlässige Methode für eine intrazelluläre Messung des Sauerstoffdruckes im lebenden Patienten entwickelt ist.

Es wurde versucht, die Bestrahlungswirkung auf den Primärtumor durch Messungen des Tumordurchmessers im Röntgenbild vor und nach der Bestrahlung zu analysieren. Diese Messungen haben natürlich nur eine approximative Genauigkeit auf Grund der im Röntgenbild vorhandenen Schwierigkeiten zur genauen Abgrenzung des Tumors. Am lebenden Patienten sind sie jedoch eine Möglichkeit für die objektive Beurteilung der primären Strahlenwirkung auf den Primärtumor, ohne erneute Traumatisierung des Tumorgebietes, wie z.B. durch Bronchoskopie oder transthorakale Aspirationsbiopsie. Diese diagnostischen Eingriffe haben wir wegen der Blutungs- und Infektionsgefahr während der Strahlenreaktion 2 bis 3 Monate nach der Strahlenbehandlung möglichst vermieden.

Es konnte in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass die Okklusion der Lungenarterie mit einem Ballonkatheter auch bei alten Patienten mit weit fortgeschrittenen Lungenkarzinomen bis zu 15 Tagen durchgeführt werden konnte. Soweit es sich beurteilen lässt, kann das Risiko einer Thrombose, die einmal in einer Lungenarterie auftrat, mit Hilfe von Heparin- und Rheomacrodex-Dauertropfinfusionen beherrscht werden. Auf Grund der angewandten Kathetertechnik war es notwendig, die Strahlenbehandlung in einem möglichst kurzen Zeitraume durchzuführen. Die von uns gewählte Bestrahlungszeit war 9 bis 14 Tage. Die während dieser Zeit verabfolgte Tumordosis war 4 500 rad. Sie kann strahlenbiologisch mit einer 6-wöchentlichen Fraktionierung von 6 000 rad verglichen werden.

Die Kurzzeitbestrahlung bietet gegenüber der längeren Fraktionierung gewisse Vorteile. Sie verkürzt eine evtl. notwendige stationäre Behandlung, verringert die Arbeitsbelastung einer Bestrahlungsabteilung und eignet sich besser für eine evtl. präoperative Bestrahlung. Wenn sie ohne Okklusion der Lungenarterie geschieht, kann sie in den meisten Fällen ohne Schwierigkeiten poliklinisch durchgeführt werden.

Bemerkenswert ist, dass trotz des relativ grossen bestrahlten Gewebevolumens und des notwendigerweise bestrahlten Blutvolumens keine stärkeren Reaktionen im Blutbilde auftraten.

Die Anzahl der in dieser Untersuchung behandelten Patienten ist zu klein, um sichere Schlüsse auf den Bestrahlungseffekt der Kurzzeitbestrahlung

zuzulassen, gleichgültig ob sie mit oder ohne Okklusion der Lungenarterie resp. Atmung reinen Sauerstoffs durchgeführt wurde.

Die gemessene Erhöhung des Sauerstoffdruckes in der Lungenarterie, die mit der hier beschriebenen Technik erreicht werden kann, ist jedoch von einer Grössenordnung, die eine Erhöhung des Strahleneffektes vermuten lassen dürfte.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Bestrahlung von Lungenkarzinomen wurde erstmalig mit einer simultanen, intermittenten Okklusion der A. pulmonalis und Atmung reinen Sauerstoffes unter atmosphärischem Druck durchgeführt. Die bereits früher beschriebene Ballonkatheter-Technik führt zu einer Erhöhung der Sauerstoffsättigung und möglicherweise gesteigerten Strahlenempfindlichkeit im Tumorbett. Auf Grund der Katheter-Technik wurde die Behandlungszeit auf 9 bis 14 Tage verkürzt und eine Tumordosis von 4 500 rad verabreicht. Der Katheter lag maximal 15 Tage in der A. pulmonalis. Zur Thromboseprophylaxe wurde während der Behandlung eine Heparin-Glukose und Rheomacrodex-Dauertropfinfusion gegeben. Die Untersuchung hat gezeigt, dass sowohl die intermittente Okklusion der Lungenarterie mit Sauerstoffatmung, wie auch die Kurzzeitbestrahlung weit fortgeschrittener Lungenkarzinome praktisch durchführbar ist.

SUMMARY

Radiotherapy of bronchial carcinoma with simultaneous intermittent occlusion of the pulmonary artery and inhalation of oxygen at ordinary atmospheric pressure has been performed for the first time. The application of a catheter with an inflatable cuff, previously described, results in higher oxygen saturation and possibly increased radiosensitivity in the tumour bed. The catheter method enabled the period of treatment to be shortened to between 9 and 14 days: the total tumour dose was 4 500 rad and the catheter remained in the pulmonary artery for a maximum period of 15 days. A continuous drip of heparine-glucose and rheomacrodex was employed to prevent thrombosis. The investigation has demonstrated the feasibility of intermittent occlusion of the pulmonary artery during oxygen inhalation and of the short-span radiotherapy of cases suffering from advanced bronchial carcinoma.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont pratiqué pour la première fois l'irradiation de cancers du poumon avec occlusion simultanée intermittente de l'artère pulmonaire et inhalation d'oxygène pur à la pression atmosphérique. La technique de la sonde à ballonnet, qui a déjà été décrite, entraîne une élévation de la saturation en oxygène et peut-être une augmentation de la radiosensibilité du lit tumoral. Cette technique de cathétérisme a permis de réduire le traitement à une durée de 9 à 14 jours et de délivrer une dose à la tumeur de 4 500 rad. Le cathéter a été maintenu en place au maximum 15 jours dans l'artère pulmonaire. Pour prévenir la thrombose, on a administré pendant le traitement une longue perfusion d'héparine-glucose et de rhéomacrodex. Ce travail a prouvé qu'on peut procéder pratiquement à l'occlusion intermittente de l'artère pulmonaire avec inhalation d'oxygène ainsi qu'au traitement court de cancers pulmonaires très avancés.

SCHRIFTTUM

1. BELING U. und EINHORN J.: Radiotherapy for carcinoma of the lung. *Acta radiol. Ther. Phys. Biol.* 3 (1965), 281.
2. BIERMAN H., KELLY K. and SINGER G.: Studies on the blood supply of tumors in man. IV. The increased oxygen content of venous blood draining neoplasms. *J. Nat. Cancer Inst.* 12 (1952), 701.
3. CHURCHILL-DAVIDSON I., SANGER C., THOMLINSON R. H.: High pressure oxygen and radiotherapy. *Lancet* I (1955), 1091.
4. — — — Oxygenation in radiotherapy. II. Clinical application. *Brit. J. Radiol.* 30 (1957), 406.
5. DUTREIX A. et DUTREIX J.: Construction des isodoses pour les surfaces obliques et irrégulières. *J. Radiol. Électrol.* 43 (1962), 671.
6. GARLAND L. H. and SISSON M. A.: Results of radiotherapy of bronchial cancer. *Radiology* 67 (1956), 48.
7. GUTTMAN R. J.: Experiences in treatment of inoperable carcinoma of lung with 2 MeV and cobalt 60 irradiation. *Amer. J. Roentgenol.* 79 (1958), 505.
8. MALLAMS J. T., FINNEY J. W. and BALLA G. A.: The use of hydrogen peroxide as a source of oxygen in a regional intraarterial infusion system. *South. Med. J.* 55 (1962), 230.
9. NORDENSTRÖM B.: Temporary unilateral occlusion of the pulmonary artery. *Acta radiol.* (1954) Suppl. No. 108.
10. — Balloon catheters for percutaneous insertion into the vascular system. *Acta radiol.* 57 (1957), 411.
11. — NORDÉN I. and NORHAGEN Å.: Oxygen tension distally to a temporary occlusion of the pulmonary artery during oxygen breathing. *Acta radiol. Ther. Phys. Biol.* 4 (1966), 385.
12. PIERQUIN B., GRAVIS P. et GELLE X.: Étude de 688 cas de cancers bronchiques traités par téléradiothérapie (200 kV et 22 MV). *J. Radiol. Électrol.* 45 (1965), 201.
13. SUNDBOM L.: Dose planning for irradiation of thorax with ^{60}Co in fixed-beam teletherapy. *Acta radiol. Ther. Phys. Biol.* 3 (1965), 342.
14. THOMLINSON R. and GRAY L.: The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Brit. J. Cancer* 9(1955), 539.