Die Behandlung des Krebses mit Mesothorium und ihre Kombination mit anderen Verfahren.¹⁾

Von Prof. Dr. A. Pinkuss in Berlin.

Wie ich bereits im Mai d. J. auf dem Deutschen Gynäkologen-Kongreß in Halle und am 21. V. d. J. in der Berliner Medizinischen Gesellschaft erörtern²⁾, habe ich mit der Mesothorium-Bestrahlung seit Anwendung zweckmäßigerer Filtrierung und Applikationstechnik weiterreichende Erfolge als früher, wo ich nur Oberflächenvernarbung sah, erreicht. In der Tat lassen sich mit der richtigen und ausgiebigen Anwendung des Mesothoriums durch ausschließliche Benutzung der γ -Strahlung oder zuerst der oberflächlich wirkenden β -Strahlung mit nachfolgender Tiefenwirkung der γ -Strahlung örtlich nicht

zu weit in die Tiefe reichende Krebsstellen, seien es primäre, seien es Rezidivstellen, beseitigen und zur völligen Vernarbung bringen. Es ist wohl sicher, daß diese Erfolge mit den großen Dosen von mehreren hundert mg Radiumbromid-Aktivität weitgehend sind; aber gerade die Notwendigkeit dieser großen, für den Einzelnen schwer erreichbaren Mengen Mesothorium oder Radium geben dem Anwendungsgebiet eine gewisse Beschränkung. Die zurzeit verfügbare Menge dieser radioaktiven Substanzen steht in keinem Verhältnis zu der großen Anzahl Behandlung erfordernder Krebserkrankungen, sodaß bei ausschließlicher Anwendung der Bestrahlungstherapie nur ein verhältnismäßig geringer Teil davon zur baldigen Ausheilung gebracht werden kann. Aber ganz abgesehen von diesem und dem später noch zu erörternden weiteren Moment des noch nicht endgültigen Ausbaues der Applikationstechnik, ist es noch zweifelhaft, ob es möglich ist, während der Dauer der ausschließlichen Anwendung der Strahlenbehandlung den etwaigen Eintritt von Metastasierungen zu verhüten, und ob nicht die sofort und schnell ausgeführte Operation in dieser Beziehung der Strahlenbehandlung überlegen ist und bleibt. In Anbetracht aller dieser Momente stehe ich auf dem Standpunkt, daß noch heute jede Krebserkrankung, die einer radikalen Operation leicht zugänglich ist, zunächst durch diese zu beseitigen und nach Operation mittels längere Zeit hindurch in gewissen Abständen wiederholter Mesothorium-Bestrahlung, zu der dann nicht so große Dosen erforderlich sind, gewissermaßen prophylaktisch behufs bestmöglicher Verhütung von Rezidiven zu behandeln ist. Mögen die Erfolge der Bestrahlung mit größten Dosen noch so hervorragend sein, so ist doch daran festzuhalten, daß die operative Entfernung zunächst die sicherste und kürzeste Beseitigung der bösartigen Geschwulst herbeiführt und hierin die beste Möglichkeit zur Verhütung der weiteren Entstehung von Metastasen besteht; mit im Operationsgebiet etwa zurückgebliebenen Krebsresten wird dann die Bestrahlungstherapie um so leichter und schneller fertig werden. Hingegen besteht bei der ausschließlichen Bestrahlungsbehandlung eines sonst operablen Krebsfalles durch die naturgemäß erforderliche längere Behandlungsdauer eine größere Möglichkeit für die inzwischen eintretende Bildung von Metastasen auf dem Lymph- oder Blutwege.

So habe ich einen Fall beobachtet, in dem nach vorangeschickter Bestrahlung der karzinomatös erkrankten Portio uteri eine scheinbar vollständige Vernichtung des Krebses und Vernarbung eingetreten war, wo aber bei der histologischen Untersuchung des Uterus nach vorgenommener operativer Entfernung in der Tiefe noch Krebsnester aufgefunden wurden; längere Bestrahlungsversuche hätten hier wohl die Prognose der Operation in Anbetracht der Gefahr inzwischen eintretender Metastasierung gewiß verschlechtert. Einen anderen Fall möchte ich noch kurz erwähnen:

Bei einer 40jährigen Frau, die an einem Rezidiv auf dem Sternum nach vorangegangener Mammakarzinom-Operation erkrankt war, gelang es mir, dieses durch die Mesothorium-Bestrahlung zur Vernarbung zu bringen, ohne daß ich es verhüten konnte, daß im Verlauf der nachfolgenden Monate in der anderseitigen Mamma und auf dem Unterschenkel metastatische Krebsknoten entstanden.

Dieser Fall ist also lehrreich dafür, daß die Bestrahlungstherapie wohl örtlich die Vernichtung des Krebses herbeizuführen vermag, aber ohne Einfluß auf die Entwicklung etwaiger Metastasen bleibt, und es ist ein Beweis dafür, daß man sich hüten soll, in der ausschließlichen Anwendung der Bestrahlungstherapie eine sichere Methode zur radikalen Krebsbeseitigung zu erblicken.

Die Mesothorium-Bestrahlung ist von vornherein indiziert und dann mit den größten zur Verfügung stehenden Dosen (mindestens 200 mg) anzuwenden bei allen inoperablen oder der Operation schwer zugänglichen Krebserkrankungen, wie z. B. bei Oesophaguskrebs; sie ist ferner indiziert bei sonst operablen Fällen, bei denen die Operation mit größerer Schwierigkeit und demgemäß größerer Lebensgefahr verbunden ist, oder wo Altersgebrechlichkeit oder andere schwere organische Erkrankungen die Vor-

¹⁾ Vortrag auf der III. Internationalen Konferenz für Krebsforschung in Brüssel am 2. August 1913.

²⁾ Siehe diese Wochenschrift S. 1121.

nahme der Operation verbieten, ferner bei allen Rezidiven.

Bei den von mir im September v. J. auf dem Internationalen Gynäkologen-Kongreß (in Berlin) vorgestellten Fällen (eine ältere Frau mit exulzeriertem Portiokarzinom und völliger Vernarbung nach erfolgter Bestrahlung; eine andere Frau mit teils subkutan gelegenen, teils exulzerierten Mammakarzinom-Rezidivknoten und Vernarbung bzw. Beseitigung derselben nach der Bestrahlung) besteht noch heute der klinische Erfolg der Zuhellung. Bei einer 38jährigen Frau, bei der im September 1911 die Mammakarzinom-Operation vorgenommen worden war, konnte ich etwa ein Jahr später das Auftreten kleiner Rezidivknötchen in einer weiteren Ausbreitung durch rechtzeitige Bestrahlungsbehandlung beseitigen, sodaß die Frau bis heute rezidivfrei ist.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Anwendung der Bestrahlungstherapie in geeigneten Fällen, d. h. solchen, wo es sich nur um die Beseitigung einer lokalen Krebsgeschwulst, die noch nicht zu Metastasierung geführt hat, handelt, günstige Heilerfolge erzielen läßt. Allerdings bedarf es noch eines weiteren Ausbaues der Applikationstechnik.

Ueber die Anordnung und Konzentration des Mesothoriums und über die Filtertechnik herrscht heute noch keine Klarheit. Von diesen hängt aber einerseits der Erfolg und andererseits die Vermeidung der mit der Bestrahlung verbundenen Gefahren ab. Bisher hatte man rein empirisch die Bestrahlungstherapie angewandt. Es sind aber noch eingehende und exakte Versuche erforderlich, um die zur richtigen und zweckmäßigen Ausnutzung und Gestaltung der Applikation erforderliche Filter- und Konzentrationstechnik festzustellen. Sicher ist, daß mit geringer Konzentration ein weitgehender Erfolg nicht erreicht wird.

Folgende Tatsachen bedürfen der Erwägung:

Das Mesothorium und Radium haben α -, β - und γ -Strahlen. Die α - und β -Strahlen von Mesothorium und Radium unterscheiden sich voneinander erstens durch ihre Menge und zweitens durch ihre Geschwindigkeit. (Die β -Strahlen sind negativ geladene Elektronen.) Das Radium hat im Vergleich zu dem Mesothorium sehr viel weniger β -Strahlen.

Sämtliche β -Strahlen werden von einer Gewebsschicht von $\frac{1}{2}$ —1 cm Dicke absorbiert. Durch die β -Strahlen erfolgt ein intensiver und schneller Zerfall, wobei unter Umständen erhebliche Verbrennungen und eventuell Arrosionsblutungen eintreten können, wozu noch die Gefahr einer zu rapiden Resorption hinzutreten kann.

Beim Mesothorium ist zu unterscheiden die γ -Strahlung des Mesothors 2 und die γ -Strahlung des aus dem Radiothor gebildeten Thorium D. (Das Radiothor entsteht durch den Zerfall des Mesothors.) Die γ -Strahlung des Mesothors 2 ist weniger durchdringend als diejenige des Radiums. Die γ -Strahlung des Thoriums D ist etwas durchdringender als diejenige des Radiums.

Die γ -Strahlen des Mesothors, Radiothors und des Radiums haben Lichtgeschwindigkeit.

Die β - und γ -Strahlen sind denselben Gesetzen unterworfen wie das Licht, d. h. die Intensität pro Flächeneinheit nimmt mit dem Quadrat der Entfernung ab.

Dieses ist für die Tiefentherapie von ganz besonderer Bedeutung. Für diese kommen nur die γ -Strahlen in Frage, nachdem, wie oben erwähnt, die β -Strahlen durch eine Gewebsschicht von $\frac{1}{2}$ —1 cm absorbiert werden. Da fraglos pro Flächeneinheit eine Minimaldosis von γ -Strahlung zur Vernichtung von Krebsstellen in einer bestimmten Zeit notwendig ist, so ergibt dieses Moment zusammen mit dem Entfernungsgesetz und dem Absorptionskoeffizienten der γ -Strahlen im Gewebe die Gesichtspunkte für eine richtige Tiefentherapie.

Hat man aber eine gewisse Minimaldosis in die Tiefe zu bringen, so ist von ganz wesentlichem Interesse die Menge und Konzentration der Mesothorium- und Radium-Präparate pro Flächeneinheit. Je größer die Menge und je höher die Konzentration ist, um so größer die Oberflächendichte und die Dichte in der nächsten Entfernung von der Oberfläche. Zur energischen γ -Strahlenwirkung wird also ein hoch konzentriertes Präparat mit kleiner Strahlungsfläche eine genügende Dichte abgeben. Hat man weniger starke Präparate, so hat man die Möglichkeit, mit Hilfe eines richtig angelegten Kreuzfeuers mit der genügenden Strahlung in die Tiefe zu dringen. Daraus folgt, daß man zunächst vor der Verwendung den Wirkungswert der Präparate kennen muß.

Was die Filtertechnik anbetrifft, so können die bei gewissen Fällen unerwünschten β -Strahlen durch genügende Filtrierung vollkommen absorbiert werden. Die Dicke des Filtermaterials hängt von dem dazu benutzten Metall ab. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß, je höher das Atomgewicht und das

spezifische Gewicht des Metalls ist, um so dünner die Filter sein können.

Um z. B. sämtliche β -Strahlen mit Filtern zu absorbieren, bedarf es einer Silberschicht von 1—1½ mm; zu demselben Zweck bedarf es einer Dicke von 0,8 mm Gold, bzw. 0,5 mm Platin und 1,2 mm Blei. Ueberschreitet man die soeben genannten Filterstärken, so wird ein Teil der für die Tiefentherapie wirksamen γ -Strahlen ebenfalls absorbiert.

Durch die besprochenen Maßnahmen ist es möglich, sämtliche β -Strahlen des Mesothors zu absorbieren. Aber es entstehen, hervorgerufen durch die γ -Strahlen, an den Filtermetallen die sogenannten Sekundärstrahlen, die in ihrer Wirkung den β -Strahlen ähnlich sind. Die Art der Sekundärstrahlen hängt ab von der Durchdringungsfähigkeit der γ -Strahlen und von dem Filtermaterial. Im allgemeinen wächst die Sekundärstrahlung mit steigendem Atomgewicht sowohl in ihrer Intensität wie in ihrer Durchdringungsfähigkeit. So z. B. gibt Silber eine relativ weiche und leicht absorbierbare Sekundärstrahlung, Blei dagegen überaus intensive und sehr durchdringende Sekundärstrahlung. Um die von Blei ausgehenden Sekundärstrahlen zu absorbieren, bedarf es z. B. einer Zellschicht von etwa 6—7 mm. Es wird also unter allen Umständen verkehrt sein, in gesundem Gewebe mit Bleifiltern zu arbeiten, da die Sekundärstrahlung in diesem Falle entfernt werden muß und dadurch der Abstand des Präparates vom Karzinomherd übermäßig vergrößert wird. Daß man die Sekundärstrahlen dagegen unter Umständen beim Arbeiten im Karzinomtumor selbst sehr gut nutzbar machen kann, ist wahrscheinlich. Es darf aber nie vergessen werden, daß die β -Strahlung sowohl wie diese Sekundärstrahlung die Gefahr der direkten Verbrennung mit sich bringt. Es ist ferner nicht ausgeschlossen, daß die Durchdringungsfähigkeit der γ -Strahlen des Radiums und Mesothoriums verschieden ist, demnach auch der Abbau des Krebsgewebes verschiedenartig geschieht und es somit einer verschiedenartigen Filtrierung bei beiden bedarf.

Aus alledem ergibt sich also, daß noch weitere eingehende Studien zur genauen Feststellung der mannigfachen Applikationstechnik erforderlich sind, und dazu bedarf es der Zusammenarbeit des Physikers und Mediziners, um die mit der Bestrahlungstherapie verbundenen Gefahren zu vermeiden und einer Diskreditierung dieses Behandlungsverfahrens durch unzweckmäßige Anwendung vorzubeugen.

Durch die Anwendung von lokal in den Krebstumor direkt vorgenommenen Thor-X-Injektionen, selbst bei hohen Dosen von 2 = 3000 e. s. E., habe ich keine weitreichenden Erfolge erzielt, hingegen bei kleineren Krebsknoten nach Injektion eines unlöslichen Thor-X-Präparates, der Aluminium-Hydroxydverbindung, das Verschwinden der Knoten nach vorangegangener entzündlicher Infiltration beobachten können, nachdem ich zuvor mit der Anwendung der Baryum-Sulfatverbindung eine nicht so große Wirkung erreichte.

Gleichzeitig mit der Bestrahlung oder nach dieser bzw. nach vorgenommener Operation halte ich die Anwendung von Maßnahmen, welche Aussicht bieten, das Krebsleiden im Organismus selbst zu beeinflussen, für indiziert. Die Möglichkeit ist nicht von der Hand zu weisen, daß durch solche kombinierte Behandlungsweisen die Anwendung der Bestrahlungstherapie in mittleren Dosen, wie sie dem Einzelnen eher zugänglich sind, gleiche Resultate erzielen läßt wie die Anwendung sehr großer Dosen, die doch nur wenigen Bevorzugten zur Verfügung stehen. So wende ich seit langem die Kombination mit intravenösen Thor-X-Injektionen oder längere Zeit hindurch geübten Trinkkuren an, unter gleichzeitiger innerlicher Darreichung von Pankreatin-Präparaten. Es ist wohl anzunehmen, daß das in den Organismus eingeführte Thor-X eine Stimulierung oder Umänderung der Fermenttätigkeit herbeiführt und dadurch auf das Krebsleiden günstig einwirken kann.

Ich beobachte seit längerer Zeit eine jetzt 63jährige, vor vier Jahren an Mastdarmkrebs operierte Frau mit in den beiderseitigen Inguinal- und Kruralgegenden aufgetretenen metastatischen Drüsenumoren bis zu Hühnereigröße und einem weiteren Rezidiv in der Kreuzbeinnarbe, welche seit etwa 1½ Jahren 50—100 e. s. E. Thor-X täglich trinkt, mit dem Erfolge, daß seit etwa ¾ Jahr ein völliger Stillstand in der

Ausdehnung der Metastasen bzw. Rezidive eingetreten ist; abgesehen von den durch die Tumoren hervorgerufenen Druckschmerzen besteht allgemeines Wohlbefinden.

Natürlich muß man solche Beobachtung mit der erforderlichen Skepsis beurteilen in Berücksichtigung der bei der Krebserkrankung sicher anzunehmenden verschiedenartigen Virulenz derselben, die in dem einen Falle ein langsames Fortschreiten des vernichtenden Prozesses, in dem anderen ein schnelleres bedingt.

Ich kombiniere die Thor-X-Injektionen auch seit einiger Zeit mit intravenösen Injektionen von Enzytol (Borcholin), die jedenfalls reaktionslos vertragen werden. Bei einem 35jährigen Mann, bei dem wegen inoperablen Kolon- und Rectum-Karzinoms nur der Anus praeternaturalis hatte angelegt werden können, konnte ich bei dieser kombinierten Behandlung eine auffällige Besserung des Allgemeinbefindens, Schwinden des bestehenden Fiebers längere Zeit hindurch beobachten. In anderen Fällen verwandte ich die Kombination von Thor-X mit Injektionen von Atoxyl und arseniger Säure und sah bei dieser längere Zeit anhaltende Stillstände im Krebswachstum eintreten. Hingegen habe ich von den Injektionen von Elektro-Selenium, Selenium-Vanadium oder Kollargol nie eine besondere Beeinflussung gesehen. Es läßt sich natürlich nicht einwandsfrei feststellen, ob die beobachteten Besserungszustände wirklich auf die kombinierten Maßnahmen zurückzuführen sind. Es sind dies ja nur subjektive Annahmen. Dennoch besteht die Pflicht, solche Heilversuche ständig fortzusetzen, seitdem die Erfahrungen über deren günstige Einwirkung von so mannigfacher Seite gewonnen worden sind.

Es ist sicher als eine Errungenschaft der modernen Heilbestrebungen zu bezeichnen, daß man versucht, das traurige Los der armen Krebskranken, die früher in inoperablem Zustand unbehandelt ihrem Schicksal überlassen wurden und nur symptomatisch Narcotica erhielten, nach Möglichkeit wenigstens durch Erzielung von Stillständen, der Beseitigung von Blutung und Jauchung, günstiger zu gestalten.

Ueber eine weitere, die Bestrahlungstherapie unterstützende Kombinationsbehandlung, nämlich der mit Auto-Vakzine, in geeigneten Fällen behufs Verhütung von Rezidiven und Metastasen, berichte ich an anderer Stelle. Jedenfalls müssen unsere Bestrebungen dahin gehen, die günstigen Erfolge, welche die Bestrahlungstherapie bei der Beseitigung örtlicher Krebserkrankungen erzielen läßt, durch eine Beeinflussung des Organismus auf dem Blutwege mittels der Chemo- oder Vakzinationstherapie weiter zu vervollständigen.

Zusammenfassung. Die ausschließliche Mesothoriumbehandlung mit großen Dosen ist bei allen inoperablen oder der Operation schwer zugänglichen Krebserkrankungen, ferner bei sonst operablen Fällen, bei denen die Operation mit größeren Schwierigkeiten und demgemäß größerer Lebensgefahr verbunden ist, oder wo Altersgebrechlichkeit oder andere schwere organische Erkrankungen die Vornahme der Operation verbieten, sodann bei allen Rezidiven indiziert. In Anbetracht der Umstände, daß zur Vernichtung des Krebses durch die ausschließliche Bestrahlung große und daher sehr kostspielige und schwerer erreichbare Dosen von Mesothorium erforderlich sind, daß ferner die Möglichkeit der Verhütung von Metastasierungen während derselben noch nicht sicher erwiesen ist, daß außerdem die richtige Anordnung und Konzentration des Mesothoriums und die Filtertechnik noch nicht endgültig festgestellt ist, gilt noch heute die Operation in allen leicht operablen Fällen als das sicherste und kürzeste Mittel zur Beseitigung des Krebses. Nach geschehener Operation ist die längere Zeit hindurch in bestimmten Abständen vorzunehmende Mesothoriumbestrahlung ein sicheres Mittel zur Verhütung von Rezidiven.

Die mit der Bestrahlungsbehandlung gleichzeitig kombinierte Chemo- und Vakzinationstherapie bietet Aussicht auf Vervollkommnung der Heilerfolge.