

Reihenherausgeber

S. Eckhardt, Budapest; J. H. Holzner, Wien;

G. A. Nagel, Göttingen

Wirkung und Nebenwirkungen von Bleomycin

Klinische und experimentelle Ergebnisse

Symposium der Arbeitsgemeinschaft
Internistische Onkologie (AIO) der
Deutschen Krebsgesellschaft
und des Tumorzentrums Hamburg,
Hamburg 1981

Bandherausgeber

D. K. Hossfeld, Hamburg

Bleomycin in öliger Suspension und lokoregionäre Kombinationstherapie der ausgedehnten Plattenepithelkarzinome im ORL-Bereich*

(Mit Farbtafel II)

D. Marincic

ORL-Klinik St. Georg, Goldach, Schweiz

Spezifische Problematik und Besonderheiten der ORL-Region

In der Onkologie hat sich der Begriff «Tumoren im Kopf- und Halsbereich» eingebürgert. Diese makroskopische und teils topographisch, teils funktionell-anatomische Definition ist im Grunde genommen sehr ungenau und zu breit gefasst. Die Folgen einer solchen Definition sind jedoch kaum nur Schönheitsfehler; vielmehr können sie bei der Suche nach neuen therapeutischen Möglichkeiten bei der vielgestaltigen Gruppe der ORL-Tumoren zu einer unüberwindlichen Barriere werden.

Die «Tumoren der Kopf- und Halsregion» umfassen – embryologisch, histo-organogenetisch, funktionell sowie topographisch-anatomisch betrachtet – mehrere in ihrem biologisch-klinischen Verhalten unterschiedliche Einheiten, die wir unter einen Nenner der ORL-Region zusammenbringen wollen. Dieses Bestreben muß uns anspornen, die in Frage kommenden Tumoren für die klinisch-onkologischen Zwecke klar unterscheiden zu können.

In einem so heterogenen Gebiet, das einer Fülle von endogenen, vor allem aber exogen-kanzerogenen Substanzen ausgesetzt ist, entwickeln sich Kopf- und Halstumoren, die in ihrem biologisch-klinischen Verhalten große Unterschiede zeigen.

* Der experimentelle und der klinische Teil dieser Arbeit wurden mit Unterstützung der Firma Lundbeck, Zürich, an der ORL-Klinik des Kantonsspitals St. Gallen durchgeführt.

Schon so benachbarte und ineinander übergehende Regionen wie die Mundhöhle und der Oropharynx weisen einen unterschiedlichen Ursprung auf (ekto- bzw. endodermal). Das nicht verhornende Plattenepithel, welches diese zwei Regionen auskleidet, weist topographische Variationen auf in der Dicke, der Wachstumsart, im Reifegrad, in der Pigmentation und vor allem im zellulären Verhältnis zur Submukosa, die ihrerseits mesenchymalen Ursprungs ist. Die pathophysiologischen Reaktionen des Plattenepithels gegenüber unterschiedlichen Reizen können einen engen Zusammenhang mit der Lokalisation haben. Das Konzept der topographischen Histologie dieser Region hilft uns, das zu verstehen [Stram, 1972; Bauer, 1974, Leicher, 1978].

Diese einleitenden Gedanken könnten fälschlicherweise den Eindruck erwecken, die Tumoren im Kopf-Hals-Bereich hätten nichts gemeinsam. Aber im Gegenteil, unter Berücksichtigung der erwähnten Tatsachen ist es sogar sinnvoll, diese Tumoren gemeinsam zu behandeln, weil sie gewisse Merkmale aufweisen, die in einem therapeutischen Konzept nicht zu übersehen sind.

Einige wichtige Merkmale dieser Tumoren sind in der Tabelle I zusammengefaßt. 7–10% aller Malignome sind Tumoren, die im Kopf-Hals-Bereich ihren Ursprung finden. Das Gemeinsame dieser Tumoren ist, daß sie im Vergleich mit Tumoren anderer Körperregionen wenig Fernmetastasen aufweisen (klinisch nur ungefähr 5% erfaßbar, anhand des Obduktionsmaterials 10–15%). Somit wird klar, daß bei dieser Tumorgruppe in 85–90% der Fälle die lokoregionäre Problematik im Vordergrund steht. Dies muß im therapeutischen Konzept berücksichtigt werden.

Obwohl mehr als die Hälfte der uns interessierenden Tumoren relativ leicht sichtbar und zugänglich sind, werden sie leider in nahezu der Hälfte der Fälle erst im Stadium $T_{2-4}N_{1-3}M_0$ erfaßt, was anders ausgedrückt heißt, daß sie sich an der Grenze der Operabilität befinden. Ein weiteres

Tabelle I. Einige wichtige Merkmale der ORL-Tumoren, die bei der Therapieplanung berücksichtigt werden müssen

10% aller Malignome
50% im Stadium $T_{2-4}N_{1-3}M_0$
Bis 15% mit wahrscheinlichem Zweitumor
3–10% Halslymphknotenmetastasen ohne Primärtumor
Ungefähr 50% zugänglich
90% Plattenepithelkarzinome
85% Lokoregionäre Problematik

Merkmal dieser Tumoren, welches diagnostisch-therapeutische Schwierigkeiten bedeutet, ist der Umstand, daß bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich in 8–15 % der Fälle synchron oder metachron zweite oder sogar dritte Tumoren im ORL-Bereich auftreten. Dieser Umstand ist dadurch zu erklären, daß durch die langjährige Einwirkung verschiedener kanzerogener Substanzen entlang der kanzerogenen Straßen (Abb. 1) und ihren «Loci minoris resistentiae» in den oberen Luft- und Speisewegen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines zweiten Tumors steigt [Cachin, 1980]. Ein weiteres Merkmal der Tumoren der Kopf-Halsregion sind die der Lymphknotenmetastasen am Hals bei unbekanntem Primärtumor, ein onkologisches Problem, mit dem wir uns in etwa 3–10 % der Fälle konfrontiert sehen. Dieser Aspekt stellt vor allem therapeutisch ein belastendes Kapitel dar und erfordert diagnostisch sorgfältige und wiederholte Untersuchungen.

Etwa 80–85 % aller Malignome im Kopf-Hals-Bereich sind Plattenepithelkarzinome. Diese Tatsache war und ist wahrscheinlich der Grund, daß man die onkologische Problematik und das therapeutische Verfahren

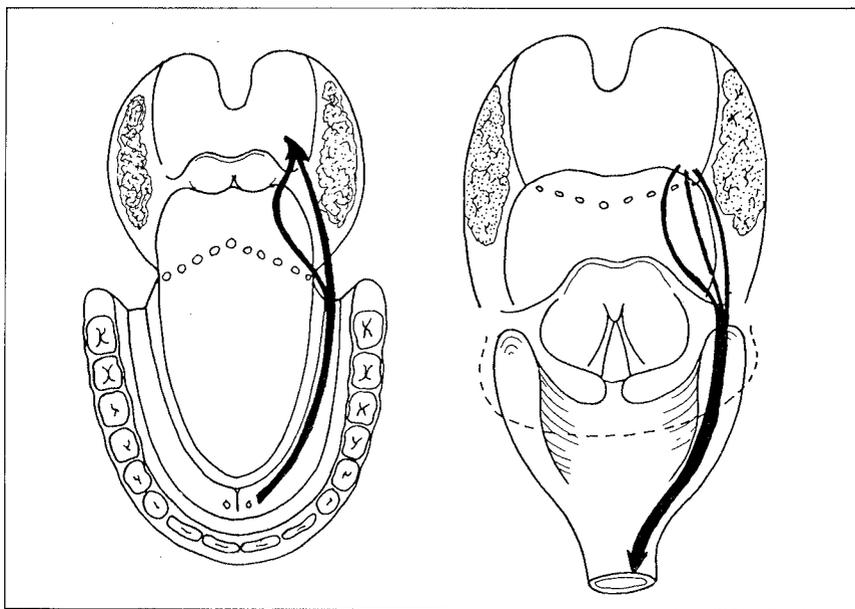


Abb. 1. Wege des Deglutitionsaktes und Akkumulationsstellen der möglichen kanzerogenen Substanzen; auch Stellen der Doppeltumorentstehung [nach Cachin, 1980].

vereinfacht und verallgemeinert hat, ohne die Variationen eines Plattenepithelkarzinoms und vor allem die Variationen des biologischen Verhaltens dieser Tumoren zu berücksichtigen. Gerade ein minuziöses experimentelles, histopathologisches und klinisches Studium der Plattenepithelkarzinome und deren biologisch-klinischem Verhalten zeigt deutlich die Notwendigkeit, diese Parameter bei der Therapieplanung nicht zu umgehen. Beim Studium des Schrifttums haben wir z. T. klinisch-biologisch so polymorphe Tumorgruppen und so ungenaue Beurteilungskriterien des Therapieerfolges gefunden, daß ein Zytostatikum, ein Bestrahlungs- oder überhaupt ein Therapieschema in Mißkredit geraten könnte.

Ein gut differenziertes Plattenepithelkarzinom der Mundhöhlenschleimhaut verhält sich ganz anders als ein gut differenziertes Plattenepithelkarzinom der Gesichtshaut. Ein Plattenepithelkarzinom der Unterlippschleimhaut hat bezüglich der Lokalisation eine andere Biologie als ein Mundbodenkarzinom und dieses wiederum eine ganz andere als ein Zungengrundkarzinom. Andererseits wäre es ein therapeutischer Fehler, ein lymphoepitheliales oder undifferenziertes Plattenepithelkarzinom und ein verruköses Plattenepithelkarzinom einem gleichen therapeutischen Schema zu unterziehen. Das erste ist biologisch maligner, reagiert jedoch gut auf die Bestrahlung; letzteres zeigt einen niedrigen Malignitätsgrad, ist mit der Therapie der Wahl (Chirurgie) zu heilen, kann sich jedoch unter der Bestrahlung entdifferenzieren und regionäre und Fernmetastasen entwickeln.

Das gesamt-onkologische Therapiekonzept und die Tumor-Wirt-Parameter in der ORL-Onkologie

Sowohl die besprochenen topographisch-anatomischen Gegebenheiten als auch die onkologischen Besonderheiten der ORL-Region, die Charakteristika der einzelnen Tumoren und der Allgemeinzustand des Patienten (Wirt) erfordern bei der heute erreichten Grenze der einzelnen therapeutischen Methoden einen Übergang von einem mechanistischen Therapiekonzept, bei dem nur die sichtbare Tumormasse, die Spitze des Eisberges, behandelt wird, zu einem gesamt-onkologischen Konzept (Abb. 2).

Die Wurzeln eines Behandlungserfolges liegen nicht nur in einem adäquaten Therapieschema, sondern, wie angetönt, in einer sorgfältigen und genauen Erhebung einerseits der Parameter des Tumors und anderer-

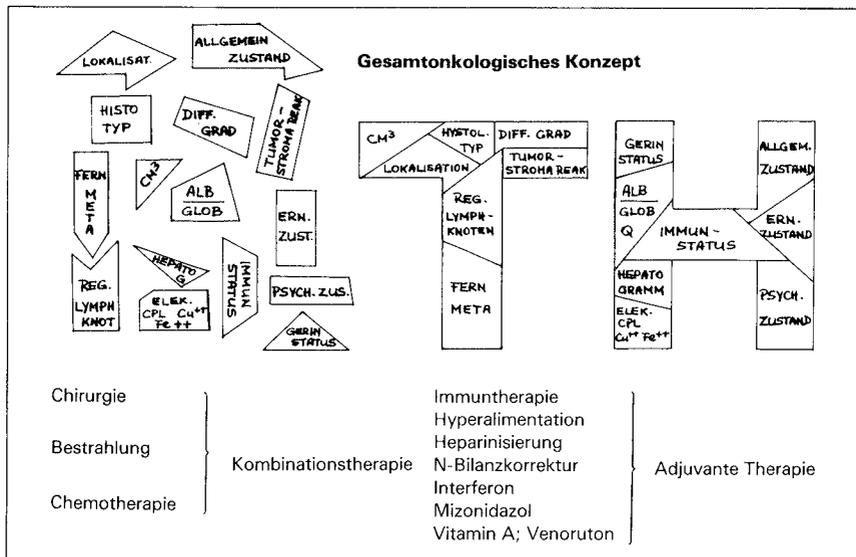


Abb. 2. Gezielte Therapieplanung aufgrund der wichtigen Tumor-Wirt-Parameter im Rahmen eines gesamtonkologischen Konzeptes am Beispiel eines 70jährigen Patienten.

seits des Allgemeinzustandes des Tumorwirtes. Eine unsorgfältige Abklärung und eine unvollständige Diagnose wie z. B. «Plattenepithelkarzinom des Oropharynx» erinnert uns an die Lage eines Herzchirurgen, der über einen Eingriff am Herzen nur anhand der Diagnose «Vitium cordis» entscheiden muß. Die nur scheinbar homogene Gruppe der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich kann deutliche Variationen aufweisen, die – zusammen mit der Berücksichtigung des Zustandes des Wirtes – die Festlegung eines therapeutischen Konzeptes maßgebend beeinflussen. Daraus resultiert, wie wichtig es ist, die Charakteristika des Tumors sorgfältig und genau zu erheben und das Stadium eines Plattenepithelkarzinoms genau festzuhalten.

Wenn immer wir ein neues Therapiekonzept bei einem so bunten klinischen und biologischen Verhalten eines Tumors ausprobieren und seine Wirksamkeit überprüfen wollen, dann müssen wir sämtliche Parameter und deren Varianten genau erfassen und messen [WHO, 1979; Marincic und Wespi, 1979].

Eine sorgfältige Abklärung muß unbedingt mindestens die folgenden wichtigen Punkte umfassen:

1. Eine gezielte Anamnese um z. B. ätiologische bzw. epidemiologische Fragen zu klären.
2. Eine sorgfältige Dokumentation der Lokalisation und der anatomischen Ausdehnung des Primärtumors sowie der regionären Lymphknoten, wie das am Beispiel des Primärtumors in der Abbildung 3 dargestellt ist.
3. Eine genaue Messung des Tumors in mindestens zwei Dimensionen und eine Beschreibung der Wachstumsart des Tumors sowie seiner Infiltrationstiefe. Bei der Erhebung der Tumorgöße und der anatomischen Ausdehnung des Tumors ist die Tumorfärbung mittels Toluidinblau und die Darstellung des Tumors mittels ^{57}Co -Bleomycin eine große Hilfe.

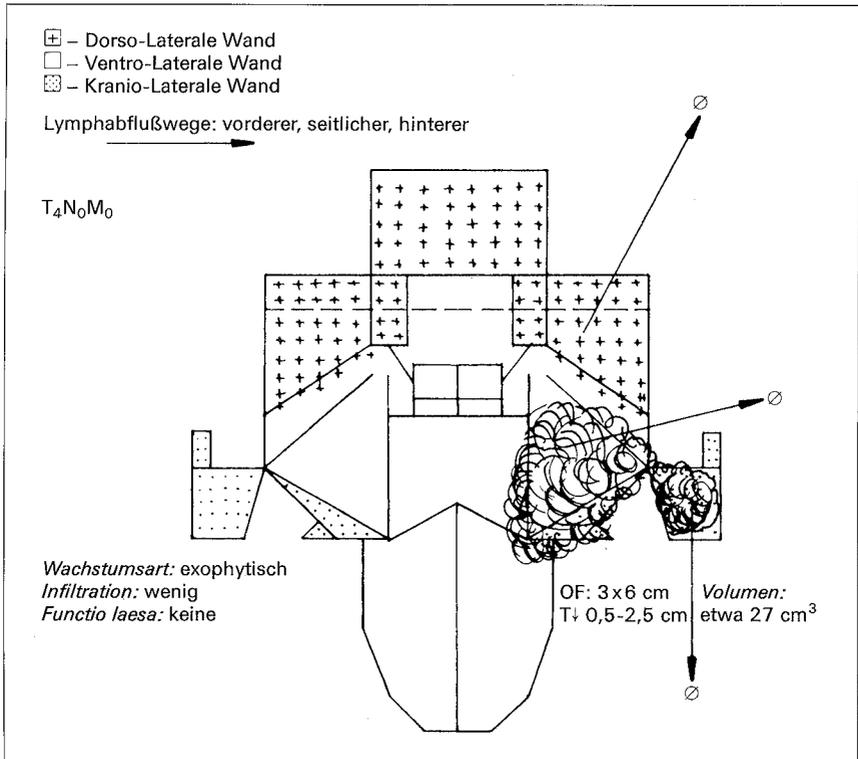


Abb. 3. Drei Teile des Oropharynx aufgrund der embryologisch-topographisch-anatomischen Kriterien und das Erhebungsschema eines oropharyngealen Tumors mit wichtigen Parametern.



Abb. 4. Szintigraphische Darstellung eines Zungengrundkarzinoms mittels ^{57}CO -Bleomycin. Klinisch stellten wir ein $\text{T}_4\text{N}_1\text{M}_0$ -Karzinom fest. Szintigraphisch lautete das Stadium $\text{T}_4\text{N}_2\text{M}_0$, was intraoperativ bestätigt wurde.

Durch diese zwei Verfahren konnten wir selbst einige Doppeltumoren der oberen Luft- und Speisewege sowie regionäre und Fernabsiedlungen nachweisen (Abb. 4).

4. Den klinischen und den biologischen Malignitätsgrad des Tumors durch genaue Bestimmung des Histologietyps sowie des Grades der Differenzierung; ferner histochemische Untersuchungen und die Beurteilung der Vaskularisation und der perifokalen Reaktion am Rande des Tumors [Stram, 1972; Burkhardt, 1980; Eneroth und Moberger, 1973; Paavolainen, 1973; Hermanek und Gall, 1979].

5. Eine möglichst sorgfältige Beurteilung des Allgemeinzustandes des Patienten (Tumorwirt), d. h. Erfassung des Ernährungszustandes (Karnofsky-Index), der Immunabwehr und der psychischen Verfassung [Harvey et al., 1979].

All diese Variablen ergeben ein eigentliches Puzzle, das wir in der Abbildung 1 graphisch darzustellen versucht haben. Die auf der Basis der genannten Überlegungen festgelegte Kombinationstherapie hat aber kei-

neswegs einen polypragmatischen Charakter, sondern ist unter Berücksichtigung der speziellen ORL-Problematik dem neuesten Stand der onkologischen Erkenntnisse angepaßt [Cooper und Pizzarello, 1980; Kruse et al., 1979; Shapshay und Strong, 1980; Marincic et al., 1980; Brunner und Nagel 1976]. Es mehren sich die Arbeiten, die darauf hinweisen, daß der Kampf zwischen der Antigenität des Tumors und den Abwehrkräften des Wirtes eine entscheidende Rolle spielt. Auch unsere Beobachtungen an einem Kollektiv von über 300 Patienten mit ORL-Tumoren stimmen mit den Angaben aus dem Schrifttum überein.

Wir konnten bei allen Verstorbenen, aber auch prätherapeutisch und zunehmend im Verlauf der Behandlung, verschiedene pathologische Merkmale statistisch signifikant feststellen, die auf ein immunologisches Ungleichgewicht und auf fehlende Wiederherstellung des normalen Ernährungszustandes hindeuten. Alle diese Merkmale zu erkennen, ist äußerst wichtig, vor allem wenn es darum geht, den Erfolg der Behandlung zu beurteilen (z. B. Überlebenszeiten), da solche Merkmale in einer klinischen Klassifikation nicht berücksichtigt werden, für das Überleben des Patienten jedoch von großer Bedeutung sein können. Auch darf ein Konzept der Tumorbehandlung gesamt-onkologische Gesichtspunkte nicht vernachlässigen. So können mit einer Kombinationstherapie nur dann optimale Resultate erreicht werden, wenn es gleichzeitig gelingt, den Allgemeinzustand des Patienten (Tumorstoffwechsel) wesentlich zu verbessern oder zu optimieren. So spielen besonders bei den Tumoren im ORL-Bereich die ätiologischen Faktoren Alkohol, Nikotin und mangelnde unadäquate Ernährung mit folgender Protein-Kalorien-Malnutrition eine nicht unbedeutende Rolle. Sie können nicht nur die Heilung des Patienten erschweren, sondern durch ihre tumorinduzierende Wirkung neues Unheil hervorrufen (Zweit- und Dritttumoren). Der Zustand der Malnutrition ist als häufigste Nebendiagnose bei unseren Tumorstoffwechselpatienten festzustellen. Nachgewiesenermaßen kann die Überlebensrate bei unseren Tumorstoffwechselpatienten wesentlich gesteigert werden, wenn vor der Einleitung einer kombinierten onkologischen Therapie eine Malnutrition festgestellt und durch adäquate adjuvante, parenterale und perorale Ernährung korrigiert wird. Unsere Behandlungsergebnisse stimmen mit denjenigen von Harvey et al. [1979] überein, die bei denjenigen Patienten, bei denen sie durch eine adäquate Ernährungstherapie die Immunkompetenz wieder herstellen konnten, eine Überlebenschance von bis zu 90 % fanden gegenüber 11 % bei jenen Patienten, welche einer solchen Ernährungstherapie nicht zugeführt werden konnten oder die anergisch blieben.

Der Erfolg der beschriebenen Ernährungstherapie läßt sich an mehreren Parametern verfolgen: zelluläre Immunität, Anstieg der Transferinkonzentration im Serum, Gesamtzahl der zirkulierenden Lymphozyten, Konzentration der zirkulierenden Immunkomplexe, Verhältnis zwischen dem Immunglobulin A und dem Immunglobulin E [Katz, 1980; Rosenbaum und Dwyer, 1977; Harvey et al., 1979], Besserung der Hepatogrammwerte und Gewichtszunahme – um nur einige der in Frage kommenden Parameter zu nennen.

Genauso wichtig wie die Aufdeckung und die Behandlung der sekundären Malnutrition ist es, das psychisch-physische Gleichgewicht und damit die adäquate Lebensqualität eines Tumorpatienten wiederherzustellen.

Intra- und peritumorale Applikation von Bleomycin-Öl-Suspension im Rahmen der lokoregionären Kombinationstherapie von ausgedehnten, zugänglichen, nicht generalisiert metastasierenden und gut differenzierten Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx (T₂₋₄N₀₋₃M₀)

Um eine möglichst homogene Tumorgruppe mit ähnlichem klinischen Verhalten nach demselben Therapiekonzept behandeln zu können, haben wir uns auf die oben beschriebenen Plattenepithelkarzinome im ORL-Bereich beschränkt. Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen einer vierarmigen randomisierten Studie, welche die Jahre 1977–1981 umfaßte. In der Tabelle II sind vier Behandlungsarme sowie die Anzahl von Patienten zusammengestellt. Bevor wir auf das eigentliche Therapieschema mit Bleomycin in öliger Suspension zu sprechen kommen, möchten wir

Tabelle II. Vier Behandlungsarme und Zahlenverteilung bei 149 Patienten (Februar 1977 bis November 1981), mit Plattenepithelkarzinomen (T₂₋₄, N₀₋₃, M₀) der Mundhöhle und des Oropharynx

Arm	Therapie	n
A	Bestrahlung (⁶⁰ Co)	27
B	Vorbestrahlung (C ⁶⁰ Co) und Spickung (¹⁹⁸ Au)	31
C	Vorbestrahlung und Operation	54
D	Bleomycin-Öl-Suspension mit Bestrahlung, anschließend Operation	37

zuerst die Untersuchungsmethodik und die Grundidee erörtern, welche uns dazu veranlassen, das genannte Schema anzuwenden.

Es handelt sich beim Öl-Bleomycin um eine Bleomycin-Sulfat-Suspension in Sesamöl, das mittels 1%igem Aluminium-Stearat dispergiert ist. 1 ml dieser Suspension enthält 15 mg Bleomycin-Potenz (0,76 mg Bleomycin). Die Bestimmung des Bleomycingehaltes in Serum und Tumorgewebe erfolgte mittels Agar-Diffusionstest mit dem Teststamm *Bacillus subtilis* ATCC 6633 als Sporensuspension. Als Testmedium benützten wir Penassay-Base-Agar plus Penassay-Sees-Agar (Difco). Die Gewebeprobe der Tumorbiopsie wurde mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (ph 7,2) nach Gewichtsanteilen mittels Ultra-Turrax homogenisiert, die Zentrifugation erfolgte bei +4 °C (10 000 U/min). Der Überstand wurde bis zur Auswertung bei -80 °C tiefgefroren. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung der halblogarithmischen Systems gegen homologen Standard (Bleomycin-Öl-Suspension, 30 mg/zml, Lot.-Nr. 70725; Lundbeck, Kopenhagen, Dänemark). Der Ansatz mit abgestuften Konzentrationen des Standardpräparates für die Bestimmung der Eichkurve wurde in mehrfachen Parallelversuchen durchgeführt. Die Konzentrationsbestimmungen der zu untersuchenden Proben erfolgte ebenfalls in Parallelansätzen. Die minimale nachweisbare Bleomycin-Konzentration betrug aufgrund der Standardeichkurve 0,05 mg/ml.

Es ist keineswegs neu, bei der Behandlung von zugänglichen Tumoren ein Zytostatikum intratumoral zu applizieren. Schon 1956 hat Pillat mit dem Zytostatikum E-39 bei Lidkarzinomen durch intratumorale Applikation aufsehenerregende Resultate erzielen können [Pillat, 1960]. In den letzten Jahren – angeregt einerseits durch oft lebensgefährliche Nebenwirkungen und andererseits durch die unzureichenden Konzentrationen im Gewebe nach intramuskulärer und intravenöser Applikation – wurde die Idee einer lokalen Anwendung von Zytostatika wieder aufgegriffen. Die wäßrige Lösung eines Zytostatikums wird nach lokaler intratumoraler Applikation durch das vaskuläre System absorbiert, und somit haben alle wäßrigen Präparate wenig oder kaum Affinität zu den regionären Lymphknoten. Dazu kommt, daß sich sowohl die Konzentrationen als auch die klinisch beobachteten Reaktionen der regionären Lymphknoten nicht optimal bewerten lassen. Theoretische und physiologische Überlegungen haben zum Resultat geführt, daß hochmolekulare Substanzen aus der Zelle und aus den intrazellulären Räumen grundsätzlich durch die Lymphdrainage in die regionären Lymphknoten abtransportiert werden (lipide Emulsionen und Suspensionen). Diese Überlegungen haben sich in

den ersten Pionierarbeiten japanischer Autoren niedergeschlagen und führten zur Herstellung und zur klinischen Anwendung der Bleomycin-Öl-Suspension [Abe et al., 1976; Inuyama et al., 1976; Tanaka et al., 1976; Toya et al., 1977]. Diesen ersten Beobachtungen schließen sich die neueren pharmakokinetischen Untersuchungen des Bleomycins von *Alberts* et al. [1979] und vor allem von *Bier* et al. [1979] über Ausscheidung und Organverteilung von Bleomycin nach systemischer und lokaler Applikation und von *Krakoff* et al. [1977] über die unterschiedliche biologische Wirkung in Abhängigkeit von der Applikationsart an. Aufgrund unserer pharmakokinetisch-klinischen Studie mit Öl-Bleomycin-Suspension können wir auch die Resultate einer experimentell-klinischen Studie von *Sugimura* et al. [1981] bestätigen. Es wird deutlich, daß bei der beschriebenen Tumorgruppe die Pharmakokinetik der Öl-Bleomycin-Suspension bei lokaler Applikation einige Vorteile gegenüber intravenöser oder intramuskulärer Applikation von Bleomycin in wäßriger Suspension hat. Aufgrund der gut fundierten experimentellen Studien sowie aufgrund eigener pharmakokinetischer Untersuchungen haben wir ein Therapieschema für die Öl-Bleomycin-Kombination entworfen, welches in der Tabelle III dargestellt ist. Ergänzend zu diesem Schema sind in der Abbildung 5 der zeitliche Ablauf und die Dosierungen bei der Behandlung mit Öl-Bleomycin-Suspension und Bestrahlung dargestellt. Bei Betrachtung dieses Therapieschemas kann man sich etwa folgende Fragen stellen:

Tabelle III. Schema der Öl-Bleomycin-Kombinationstherapie mit Vorbehandlung, Operation und eventueller Nachbestrahlung

1. Vorbehandlung

Erste Serie

Öl-Bleomycin-Suspension intratumoral 90 mg	2mal wöchentlich während 4 Wochen
⁶⁰ Co 24 Gy	

2 Wochen Pause

Zweite Serie

2 Wochen Pause

2. Chirurgie

Nur Nackendissektion, wenn Primärtumor nicht mehr feststellbar

«En bloc»

Primärtumor + Nackendissektion bei Teilremission des Primärtumors

Falls Primärtumor noch vorhanden, nur Nackendissektion bei Rezidiven!

3. Nachbestrahlung

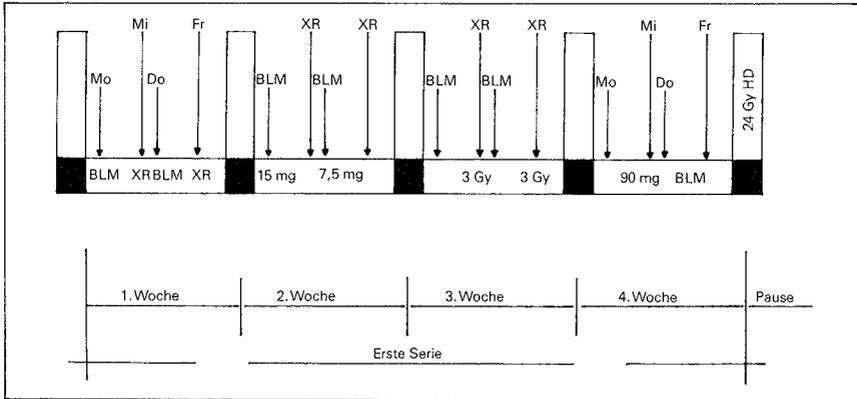


Abb. 5. Zeitlicher Ablauf sowie Einzel- und Gesamtdosen der Kombination von Bleomycin und Bestrahlung in zwei Serien als Vorbehandlung durchgeführt.

Warum lokoregionäre Therapie?

Warum Bleomycin?

Warum intratumorale Applikation?

Warum Öl-Bleomycin-Suspension?

Warum Kombinationstherapie?

Bei der Beantwortung dieser Fragen darf nicht außer acht gelassen werden, daß sich dieses Therapieschema auf die genau definierte Gruppe der zugänglichen ausgedehnten, nicht generalisiert metastasierenden, gut differenzierten Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx beschränkt. Die lokale Applikation eines Zytostatikums läßt sich zweifellos vertreten, da Bestrahlung und chirurgische Behandlung letzten Endes auch lokale Massnahmen sind.

Eine lokalisierte Krankheit, die an einem «Locus minoris resistentiae» entstanden ist, sollte durch lokoregionale Methoden behandelt werden unter gleichzeitigem Bemühen, den reduzierten Allgemeinzustand des Patienten zu verbessern.

In über 90% aller Zytostatikakombinationen [Holoje et al., 1978; Huntington et al., 1973], die bei der Behandlung der Tumoren im Kopf-Hals-Bereich angewendet werden, finden sich besonders die folgenden:

5-Fluorourazil, Methotrexat, Vincristin, Cis-Platin und Bleomycin. Dem Bleomycin ist bei der Behandlung der genannten Tumoren eine besondere Stellung einzuräumen, da bis zu 90% der ORL-Tumoren Plattenepithelkarzinome sind (70% davon mäßig bis gut differenziert).

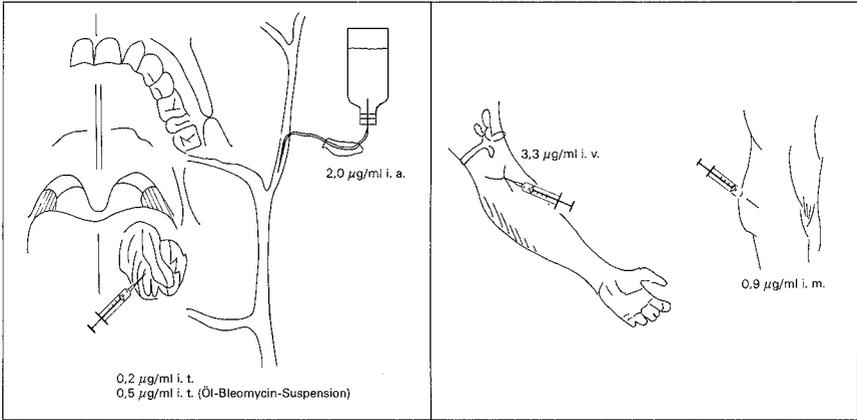


Abb. 6. Fünf Applikationsarten von Bleomycin in wässriger bzw. öliger Suspension und deren Blutkonzentrationen, die für die Nebenwirkungen mitverantwortlich sind.

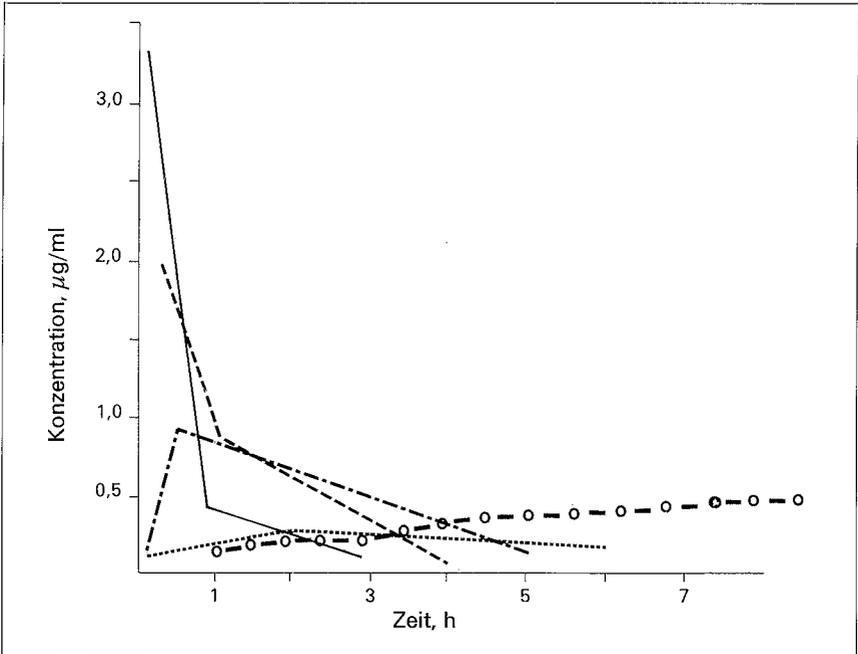


Abb. 7. Verweildauer und Konzentrationen von Bleomycin im Blut bei fünf verschiedenen Applikationsarten. — intravenös; - - - = intraarteriell; - . - = intramuskulär; . . . = intratumoral; ○ = Bleomycin-Öl-Suspension intratumoral.

Die Wirkung von Bleomycin hängt von der Konzentration und von der Verweildauer im Tumorgewebe ab, die Nebenwirkungen hingegen von der Konzentration im Blut und in den gesunden Geweben. Dazu ist noch die Konzentration des bleomycininaktivierenden Enzyms im Tumor und im gesunden Gewebe hinzuzufügen [Yoshioka et al., 1978]. Die Konzentration in Blut kann sowohl durch die Applikationsart als auch durch die Form des Präparates beeinflusst werden (Abb. 6, 7). Wir konnten anhand der eigenen pharmakokinetischen Untersuchungen das in der Abbildung 8 dargestellte und für ein Therapieschema mitbestimmende Verhältnis zwischen Tumorgewebe und Blutkonzentration bei verschiedenen Applikationsarten nachweisen. Der Vorteil einer lokalen bzw. lokoregionären Applikation von Bleomycin – hervorgehend aus grundsätzlichen Überlegungen – besteht darin, das Zytostatikum in loco tumori in hohe Konzentration zu bringen und gleichzeitig die Nebenwirkungen durch die niedrigere Konzentration in Blut und gesundem Gewebe zu senken. Grundsätzlich sind in der Kopf- und in der Halsregion zwei Arten der lokoregionären Applikation eines Medikamentes möglich: nämlich in-

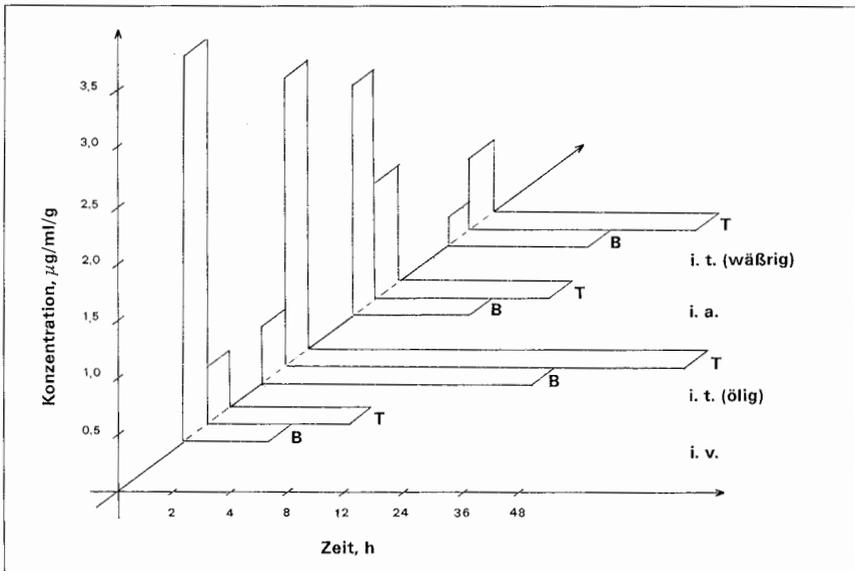


Abb. 8. Graphische Darstellung des Verhältnisses zwischen Tumorgewebe (T) und Blutkonzentration (B) bei verschiedenen Applikationsarten (je 15 mg) von Bleomycin in wäßriger bzw. öligem Suspension.

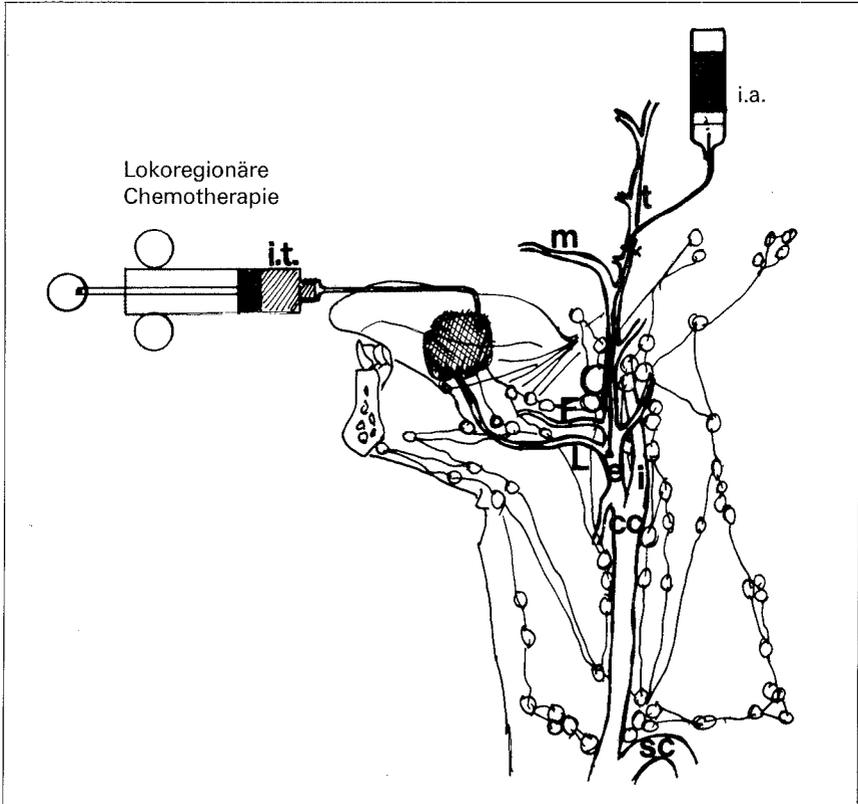


Abb. 9. Zwei lokoregionäre Applikationsarten von Bleomycin in Kopf- und Halsregion, intratumoral (i.t.) und intraarteriell (i.a.), deren Vorteil eine selektive und hohe Tumorgewebekonzentration des Zytostatikums ist. cc = A. carotis communis; sc = A. subclavia; e = A. carotis externa; i = A. carotis interna, f = A. facialis; l = A. lingualis; m = A. maxillaris; t = A. temporalis superficialis.

traarteriell und intratumoral (Abb. 9). Diese zwei Arten der lokoregionären Applikationen haben infolge der topographisch-anatomischen Gegebenheiten und der pharmakokinetischen Charakteristika des applizierten Zytostatikums ein günstigeres Konzentrationsverhältnis zwischen Tumor und gesundem Gewebe zur Folge. Dazu kommt, dass die in Lymphknoten erzielte Konzentration des Zytostatikums bei intratumoraler Applikation wesentlich höher ist als bei intraarterieller Gabe.

Die gut differenzierten Plattenepithelkarzinome weisen eine schlechte Vaskularisation mit avaskulären Zonen auf, so daß das Eindringen von

Bleomycin in wäßriger Suspension nach intravenöser Applikation manchmal sehr beschränkt ist. Die nur partielle Rückbildung der Tumormassen und die kurze Remissionsdauer nach intravenöser Gabe von Bleomycin sind erklärbar durch die niedrige Konzentration und die kurze Verweildauer. Auch bei intratumoraler Injektion von wäßriger Bleomycinlösung entsteht zwar nachweisbar eine hohe Tumorgewebekonzentration. Diese hält jedoch nur etwa 6 h an, und viele Zellen, die während der späten S-G₂-Phase arretiert werden, gehen nur teilweise synchron in die strahlensensible G₂-M-Phase über. Demgegenüber ist Bleomycin in Ölsuspension sogar bis zu 24–48 h während eines ganzen Zellzyklus im Tumorgewebe noch in einer Konzentration von zwischen 0,25 und 2,5 mg/g nachweisbar (Abb. 10). Damit kann eine größere Tumorzellzahl während der S-G₂-Phase arretiert und eine sehr gute Synchronisation erreicht werden (Abb. 11). Dass keine 100%ige Synchronisation erreicht wird, ist darauf zurückzuführen, daß wegen der Länge der S-G₂-Phase nicht das ganze Zellquantum gleichzeitig in die nächste M-Phase übergehen kann [Marin-

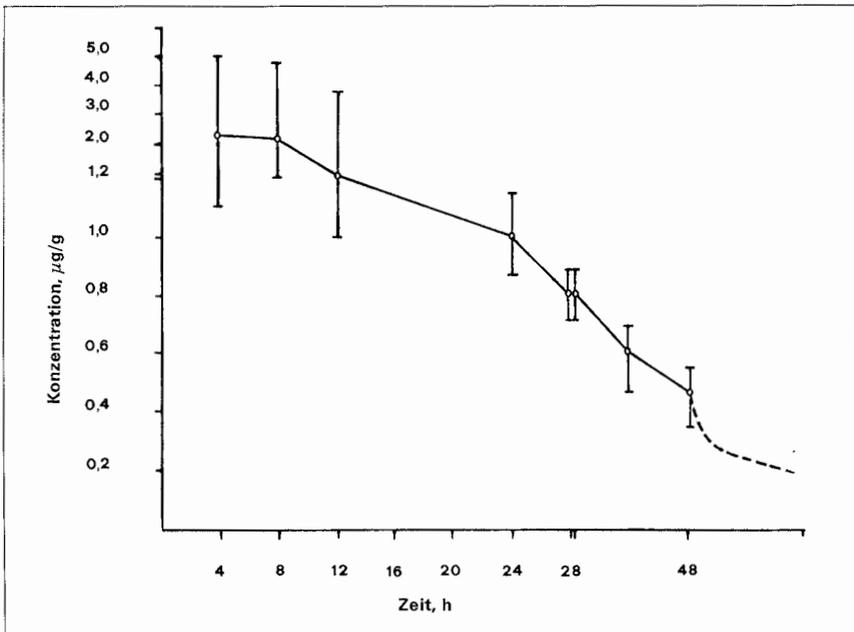


Abb. 10. Tumorgewebekonzentration nach lokaler Applikation der Öl-Bleomycin-Suspension (15 mg/ml/3–4 Einstichstellen).

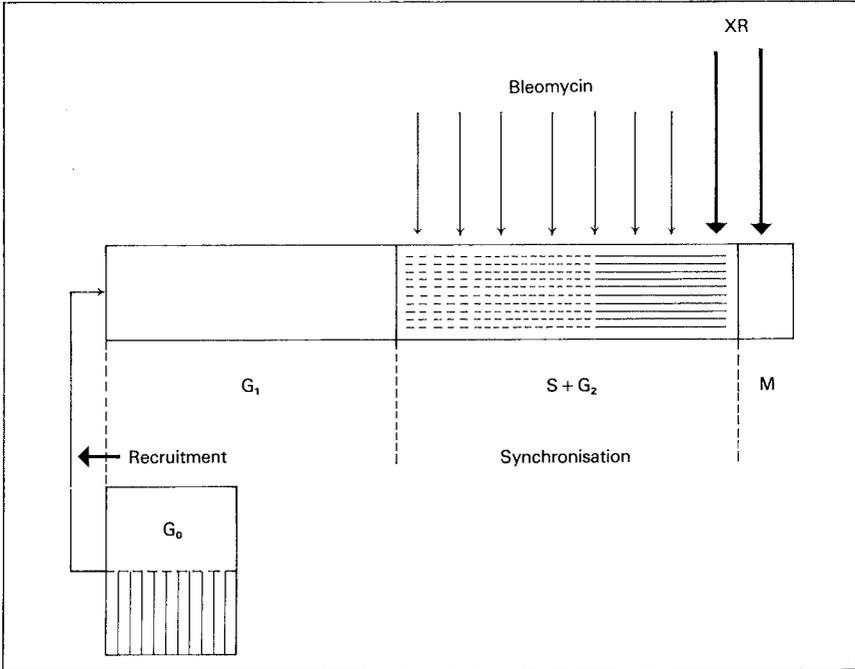


Abb. 11. Der Synchronisationseffekt der Öl-Bleomycin-Suspension während der S-G₂-Phase des Zellzyklus, der durch die hohe Tumorgewebekonzentration und die lange Verweildauer des Zytostatikums hervorgerufen wird. Die anschließende Bestrahlung bewirkt einen synergistischen Effekt.

cic et al., 1981]. Andererseits können wir uns nicht der Meinung von Ganzer [1978], der mit Bleomycin in wässriger Suspension gearbeitet hat, anschließen, da der Synchronisationseffekt von Bleomycin von seiner Konzentration und der Verweildauer im Tumorgewebe abhängig ist und gerade diese Parameter bei intravenös angewandtem Bleomycin in wässriger Suspension und bei lokaler Applikation von Öl-Bleomycin-Suspension diametral verschieden sind. Die genannten Ergebnisse unserer pharmakokinetischen Untersuchungen haben uns dazu geführt, das Bestrahlungsintervall nach der lokalen Applikation von Öl-Bleomycin-Suspension von 6 auf 36–48 h zu verlängern. Die Blutwerte (Abb. 12) nach intratumoraler Injektion von 15 mg Bleomycin verteilt auf drei bis vier Stellen sind durch ein Plateau bei 0,5 mg/ml nach 12–18 h gekennzeichnet. Im Vergleich zu Bleomycin in wässriger Suspension ist die Blutkon-

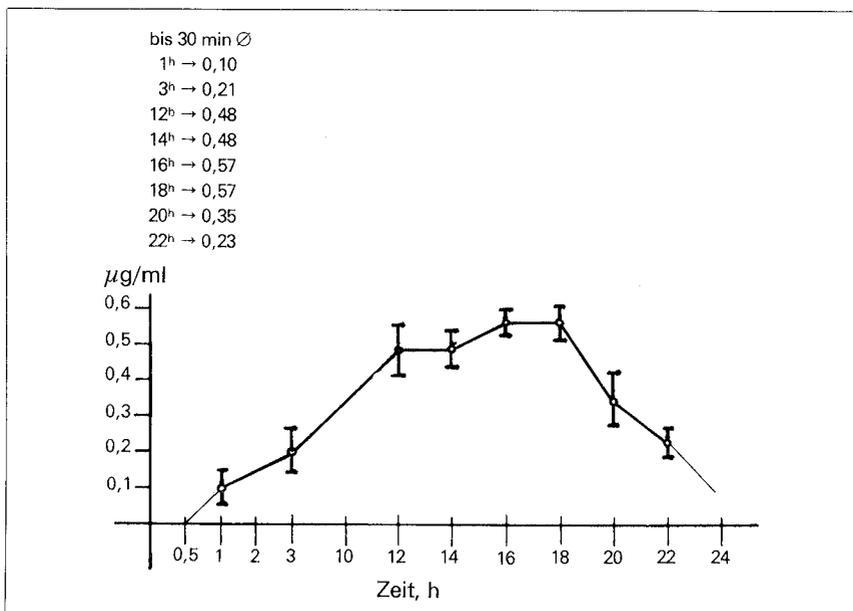


Abb. 12. Blutwerte nach lokaler intratumoraler Applikation der Öl-Bleomycin-Suspension.

zentration bei Öl-Bleomycin zwar nur um 0,3 µg/ml höher, aber dreimal länger nachweisbar. Beim untersuchten Material war aber nach 24 h zu 95 % kein Bleomycin im Blut mehr nachzuweisen. Diese Resultate stimmen mit den Angaben von Abe et al. [1976] überein.

Bei der Behandlung der Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx ist die Mitbehandlung der regionären Lymphknoten – unabhängig davon, ob sie am Anfang der Behandlung bereits feststellbar sind oder nicht – ein wichtiges Problem; deshalb so wichtig, weil bei 80 % der besprochenen Tumoren, bei denen zu Beginn der Behandlung keine regionären Metastasen nachweisbar waren, innerhalb von 12 Monaten bei ungenügender Behandlung Metastasen auftreten.

Eine weitere diagnostisch-therapeutische Bereicherung besteht in der Szintigraphie mit ⁵⁷Co-Bleomycin. Diese Methode erlaubt uns, die Treffsicherheit bei der diagnostischen Einteilung in die TNM-Kategorien zu verbessern und in einigen Fällen die An- oder Abwesenheit von regionären Lymphknotenmetastasen (und auch von Fernmetastasen) nachzuweisen, wie aus den Abbildungen 13 und 14 hervorgeht.

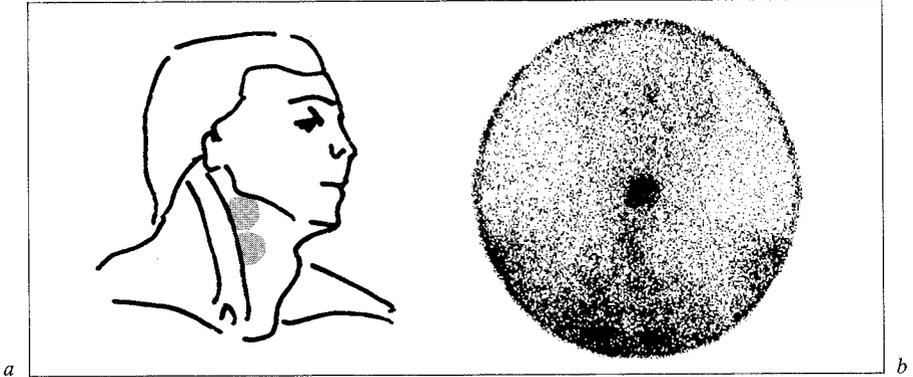


Abb. 13. Patient R. W., 1933, mit Oropharynx-Larynx-Eingangskarzinom und klinisch tastbaren, vergrößerten Lymphknoten ipsilateral entlang der Jugulariskette (2,0 x 2,5 cm/ 2,5 x 3,0 cm) $T_4N_1M_0$ (a). Die ^{57}CO -Bleomycin-Szintigraphie (b) zeigt eine negative Darstellung der klinisch tastbaren regionären Lymphknoten ($T_4N_0M_0$). Der histologische Befund des Laryngektomie- und Nackendissektionspräparates zeigte tumorfreie Lymphknoten. Postchirurgische TNM-Klassifikation: $T_4N_0M_0$.

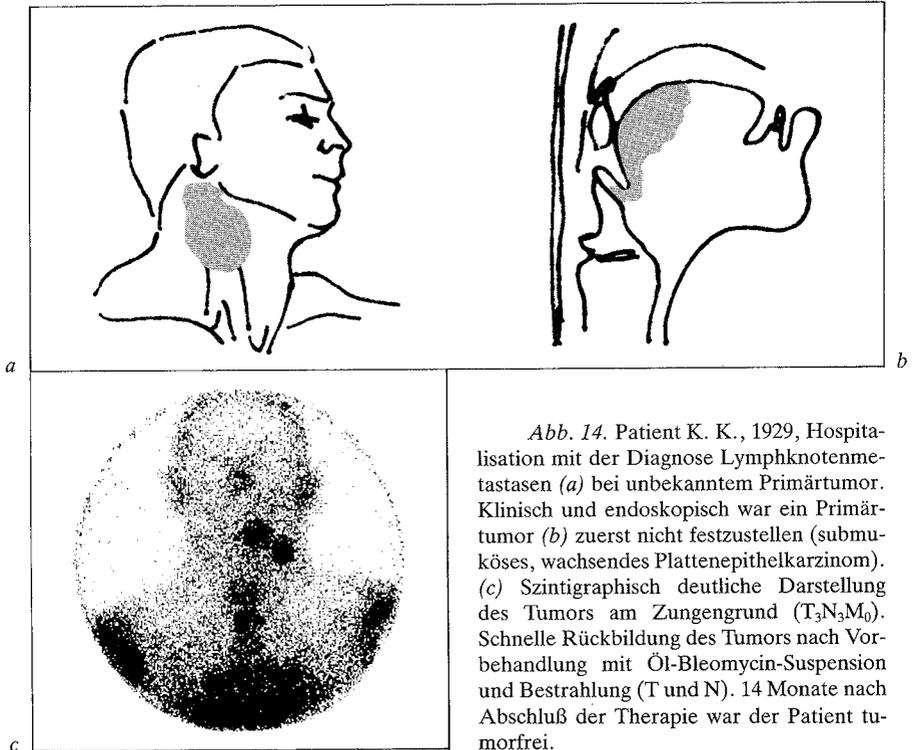


Abb. 14. Patient K. K., 1929, Hospitalisation mit der Diagnose Lymphknotenmetastasen (a) bei unbekanntem Primärtumor. Klinisch und endoskopisch war ein Primärtumor (b) zuerst nicht festzustellen (submuköses, wachsendes Plattenepithelkarzinom). (c) Szintigraphisch deutliche Darstellung des Tumors am Zungengrund ($T_3N_3M_0$). Schnelle Rückbildung des Tumors nach Vorbehandlung mit Öl-Bleomycin-Suspension und Bestrahlung (T und N). 14 Monate nach Abschluß der Therapie war der Patient tumorfrei.

Zusätzlich haben wir festgestellt, daß das Resultat der Behandlung mit Bleomycin um so besser ist, je besser sich ein Tumor gegenüber dem ihn umgebenden gesunden Gewebe darstellt (über 100 szintigraphische Untersuchungen von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich). Dazu kommt, daß die Konzentration im regionären Lymphknoten nach intratumoraler Applikation von Öl-Bleomycin-Suspension sehr hoch ist und sehr lange Verweilzeiten aufweist. Dies erklärt die klinische Beobachtung einer raschen Reaktion der regionären Lymphknoten, was wir nach Applikation von wäßriger Bleomycinlösung niemals in diesem Ausmaß gesehen haben. Die Lymphabflußwege eines Primärtumors nehmen das ölig suspendierte Bleomycin reichlich auf. Bei denjenigen Patienten, bei welchen eine Nackendisektion gemacht wurde, konnte das aktive Bleomycin noch 3 Wochen nach der letzten Injektion in einer Konzentration von $0,12 \mu\text{g/g}$ in den regionären Lymphknoten nachgewiesen werden. Das histologische Bild eines solchen Lymphknotens zeigt deutlich Lipophagengranulome und in stärkerer Vergrößerung sind Toutonsche Riesenzellen und Schaumzellen zu erkennen (Abb. 15, 16, s. Tafel II). Um die therapeutische Überlegenheit der lokal applizierten Öl-Bleomycin-Suspension gegenüber der intravenösen oder intratumoralen Anwendung von wäßriger Bleomycinlösung zu beweisen, wollen wir die pharmakokinetischen Ergebnisse dieser drei Applikationsarten im Tumorgewebe vergleichen (Abb. 10, 17). Das pharmakokinetische Muster bei der Anwendung von Öl-Bleomycin-Suspension (hohe und langanhaltende Konzentration in Tumor und Lymphknoten und relativ niedrigen Blutkonzentrationen) entspricht am besten dem biologisch-klinischen Verhalten eines gut differenzierten Plattenepithelkarzinoms mit regionären, aber keinen Fernmetastasen. Die Tatsache, daß eine Kombination ganz allgemein bei der Behandlung von Tumoren einer Monotherapie überlegen ist, sei als allgemein bekannt vorausgesetzt [*Holoye et al.*, 1978; *Shanta und Krishnamurthi*, 1980]. Durch die adäquate Kombination von Öl-Bleomycin-Suspension mit Bestrahlung kann die optimale Wirkung von Bleomycin auf gut differenzierte verhornende Plattenepithelkarzinome deutlich gesteigert werden. Dies läßt sich anhand von Reaktion, Regression und anhand der verminderten Rezidivrate beurteilen [*Marincic et al.* 1981; *Lundbeck*, 1981].

Unser Konzept der Tumorbehandlung in Mund und Oropharynx besteht in einer lokalen Applikation von Öl-Bleomycin gleichzeitig mit einer adjuvanten Allgemeinbehandlung der Malnutrition als Vorbehandlung, kombiniert mit der Kobaltbestrahlung in einem Zeitintervall von 36–48 h

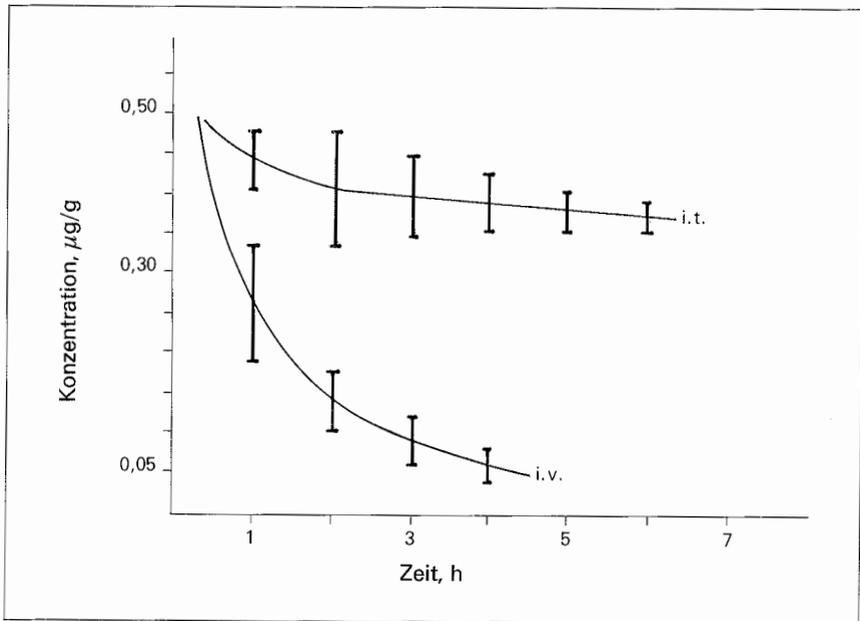


Abb. 17. Bleomycinkonzentration (wäßrige Suspension) im Tumorgewebe nach intratumoraler und intravenöser Applikation.

nach zellkinetischen Kriterien im Sinne eines Synchronisationseffektes bzw. einer synergistischen Wirkung und anschließend einer «En-bloc-Operation» des Primärtumors mit Neck-Nackendisektion (siehe Tab. III). Nach diesem Konzept haben wir insgesamt 37 Patienten behandelt. Die Beurteilungskriterien des Therapieerfolges bei Primärtumor und regionären Lymphknoten sind in den Abbildungen 18 und 19 dargestellt. Der Tabelle IV sind vergleichende Resultate aller vier Therapiearme zu entnehmen mit Teil- und Vollremissionen sowie Rezidiven als Kriterien.

Tabelle IV. Behandlungsergebnisse nach 1-Jahres-Kriterien für jeden Arm der randomisierten Studie

Arm	Vollremission	Teilremission	Rezidiv	n
A	8	19	3	27
B	20	11	4	31
C	28	26	8	54
D	32	5	3	37

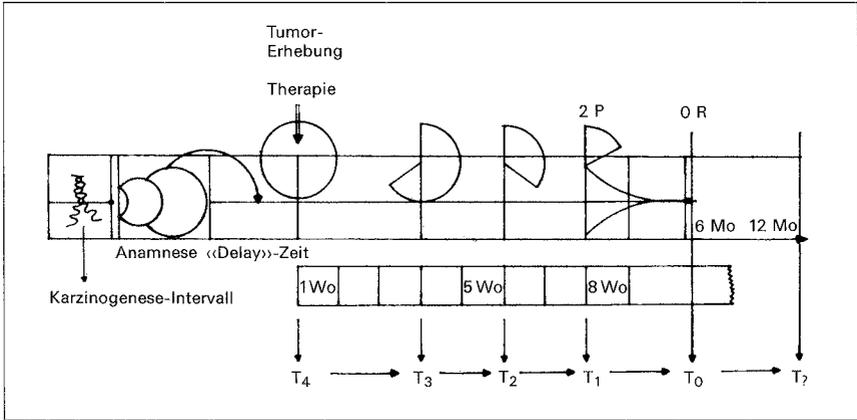


Abb. 18. Reaktion des Primärtumors nach Durchführung der Vorbehandlung (10 Wochen) und des ganzen erwähnten Therapieschemas mit drei Bewertungskriterien der Tumorrückbildung: 1. Tumorreaktion → wie schnell in Wochen? 2. Tumorregression → wieviel in Prozent der Masse? 3. Tumorrezidiv → wie lange Tumorfrei in Monaten? P = Persistenz bei > 50% Teilremission, 0 R = kein Rezidiv.

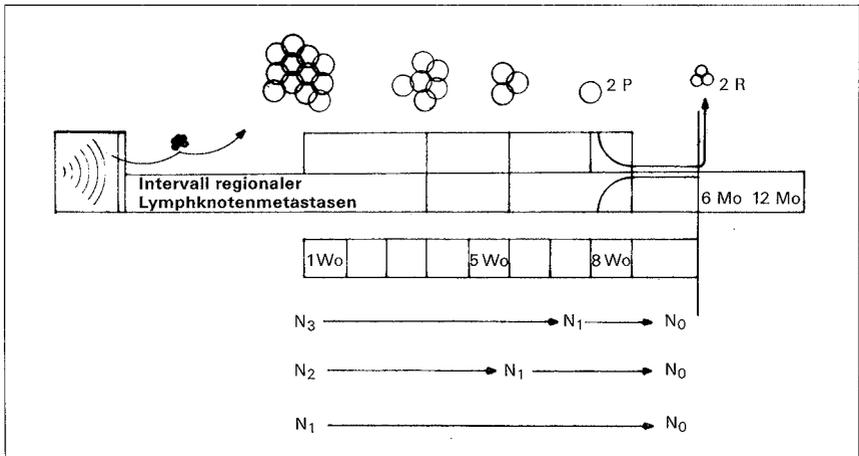


Abb. 19. Rückbildung der palpablen regionalen Lymphknoten am Hals nach lokaler Öl-Bleomycin-Applikation im Primärtumor. P = Persistenz bei > 50% Teilremission; R = Rezidiv.

Tabelle V. Einteilung der Patienten nach TNM-Klassifikation und vier Lokalisationsgruppen

Patient Nr.	Mundboden Venter linguae	Zungenkörper	Zungengrund	Ventraler Oropharynx
1	T ₂ N ₁ (DT-m)	T ₄ N ₂ (M ₁)	T ₂ N ₃ (DT-m, M ₁)	T ₄ N ₀
2	T ₂ N ₂	T ₄ N ₁	T ₃ N ₃	T ₂ N ₃
3	T ₂ N ₃	T ₂ N ₁ (DT-s)	T ₄ N ₃	T ₂ N ₁ (DT-s)
4	T ₃ N ₃	T ₃ N ₀	T ₃ N ₁	T ₄ N ₃
5	T ₄ N ₃	T ₂ N ₀	T ₄ N ₃	T ₄ N ₂ (DT-m)
6	T ₃ N ₁	T ₃ N ₂	T ₂ N ₂	T ₂ N ₁
7	T ₂ N ₃ (DT-m)	T ₃ N ₃	T ₄ N ₁	T ₃ N ₁
8	T ₂ N ₁ (DT-s, M ₁)	T ₂ N ₃	T ₂ N ₂	
9	T ₃ N ₀	T ₄ N ₃	T ₄ N ₂ (DT-m)	
10	T ₃ N ₀		T ₂ N ₀	
11	T ₄ N ₁			

DT-s = synchroner Doppeltumor; DT-m = metachroner Doppeltumor; M₁ = Fernmetastasierung nach Beendigung der Therapie.

Es wird deutlich, daß bei den erwähnten ausgedehnten Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx die Therapie mit der Öl-Bleomycin-Kombination die besten Resultate ergeben hat. Dabei handelt es sich, wie schon erwähnt, um sehr ausgedehnte Tumoren mit regionären Lymphknotenmetastasen. Die TNM-Klassifikationen dieser Tumoren sind in der Tabelle V zusammengestellt.

Es ist sehr wichtig zu erwähnen, daß die Nebenwirkungen bei dieser Dosierung und bei dieser Applikationsart sowie dieser Bleomycinform relativ niedrig gehalten werden konnten. Bei keinem der Patienten war eine Lungenfibrose zu beobachten (weder klinisch noch anhand von Obduktionsmaterial). Lokal konnten wir eine mäßige Sklerose des umgebenden Gewebes sowie eine mäßige Epithelitis beobachten. Es ist anzunehmen, daß geringe lokale sowie fehlende systemische Reaktionen einer prophylaktischen Therapie mit Heparin und Veneruton zuzuschreiben sind, die wir regelmäßig durchgeführt haben.

Schlußfolgerungen

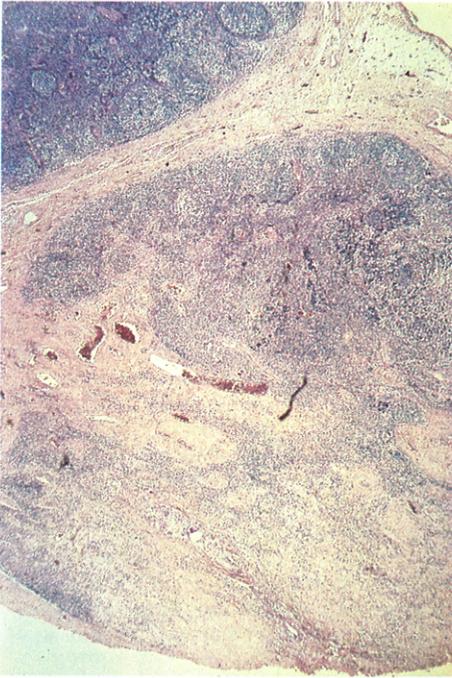
Bei der breiten Problematik vor allem ausgedehnter Tumoren im Kopf-Hals-Bereich mit biologisch-klinischen Unterschieden im Verhalten sowie einigen gemeinsamen Besonderheiten sollte unbedingt mit einer Kombinationstherapie vorgegangen werden.

Neben den erwähnten Unterschieden und Besonderheiten dieser Tumoren ist die Tatsache wichtig, daß oft unterschiedlichste Tumoren nach demselben Therapieschema behandelt werden, wodurch die Beurteilung des Behandlungserfolges zwangsläufig unsicher und uneinheitlich werden muß. Anzumerken wäre noch, wie wichtig es ist, den allgemeinen Ernährungs- und Immunitätszustand eines Patienten, der mit einer Kombinationstherapie behandelt wird, zu berücksichtigen. Man darf auch nicht den Fehler begehen, Therapieerfolge bei Patienten, die früher schon vorbehandelt wurden, mit den Erfolgen bei einer Patientengruppe, die zum ersten Mal behandelt wird, zu vergleichen, weil die Aufnahme von Zytostatika in vorbestrahltem Gewebe schlechter ist.

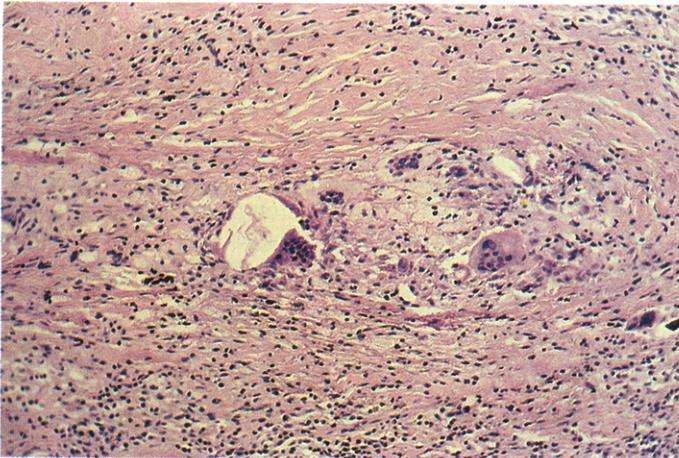
Die prozentuale Verteilung der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx ist geographisch von Region zu Region unterschiedlich. So schwanken z. B. die Plattenepithelkarzinome in Mundhöhle und Oropharynx prozentual zwischen 10% aller ORL-Tumoren in einigen westlichen Ländern und 60–70% beispielsweise in Indien. In unserem Krankengut waren es 40% (149 von 374 Patienten in 5 Jahren). Ein ebenfalls großes therapeutisches Problem stellt die Tatsache dar, daß in unserem Material 40% der genannten Tumoren sehr ausgedehnt waren und mit einer Monotherapie nicht erfolversprechend behandelt werden konnten. Aus diesem Grund und aufgrund der pharmakokinetischen Ergebnisse mit der intratumoral applizierten Öl-Bleomycin-Suspension haben wir uns entschlossen, eine Kombinationstherapie nach dem oben beschriebenen Schema vorzunehmen. Dabei konnten wir mit diesem Therapiekonzept die Hauptproblematik der ausgedehnten nicht fernmetastasierenden Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx angehen.

Die Behandlung dieser großen Tumorgruppe der ORL-Tumoren hat durch die Öl-Bleomycin-Kombinationstherapie möglicherweise einen Weg eingeschlagen, der von palliativen zu kurativen Ergebnissen führen kann.

Die Komplexität der onkologischen Problematik – das Verhältnis zwischen Wirt und Tumor, lokale anatomische Besonderheiten des Kopf-Hals-Bereiches, die Vor- und Nachteile einer Therapiekombination und anderes mehr – muß uns anspornen, einen adäquaten Therapieplan nach den erwähnten Kriterien festzulegen. Wenn wir so handeln, hüten wir uns vor einem nicht wieder gutzumachenden Fehler einer Super- oder Minimaltherapie. Der Tumorpatient hat nämlich meist nur eine Chance, und zwar die erste.



15



16

Abb. 15-16. Legenden siehe Rückseite.

Abb. 15. Histologisches Bild eines jugulo-digastrischen Lymphknotens nach der intratumoralen Applikation von Öl-Bleomycin-Suspension im Primärtumor des Zungengrundes, wo deutlich Lipophagengranulome sichtbar sind.

Abb. 16. Gleicher Lymphknoten unter stärkerer Vergrößerung, wo Touton-Riesenzellen und Schaumzellen zu erkennen sind.

Literatur

- Abe, F.; Tsubosaki, M.; Tanaka, T.; Katoh, Y.; Yoshioka, O.; Matsuda, A.: Studies on absorption, excretion and organ distribution of bleomycin oil suspension. *Jap. J. Antibiot.* 29: 826 (1976).
- Alberts, D. S.; Hsiao-Sheng G. Chen; Woolfenden, J. M.; Moon, T. E.; Sai Y. Chang; Hall, J. N.; Himmelstein, K. J.; Gross, J.; Salmon, S. E.: Pharmacokinetics of bleomycin in man. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 3: 33–40 (1979).
- Bauer, W. C.: Varieties of squamous carcinoma. Biologic behavior. *Front. Radiat. Ther. Onc.* vol. 9, pp. 164–186 (Karger, Basel 1974).
- Bier, J.; Benders, P.; Bitter, K.: ⁵⁷Co-bleomycin kinetics in normal and tumour-bearing mice after systemic and local administration. *J. maxillofac. Surg.* 7: 32 (1979).
- Brunner, K. W.; Nagel, G. A.: Internistische Krebstherapie (Springer, Berlin 1976).
- Burkhardt, A.: Der Mundhöhlenkrebs und seine Vorstadien. Ultrastrukturelle und immunopathologische Aspekte (Fischer, Stuttgart 1980).
- Cachin, Y.: Cancers du pharynx et du larynx: facteurs diététiques. *Der informierte Arzt*, Heft 17, Oktober 1980.
- Cooper, J. S.; Pizzarello, D. J.: Concepts in cancer care (Lea & Febiger, Philadelphia 1980).
- Eneroth, C.-M.; Moberger, G.: Histological malignancy grading of squamous cell carcinoma of the palate. *Acta oto-lar.* 75: 293–295 (1973).
- Ganzer, U.: Zellkinetische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Zytostaticums Bleomycin. *Lar. Rhinol.* 57: 177 (1978).
- Harvey, K. B.; Bothe, A., jr.; Blackburn, C. L.: Nutritional assessment and patient outcome during oncological therapy. *Cancer* 43: 2065–2069 (1979).
- Hermanek, P.; Gall, F. P.: Grundlagen der klinischen Onkologie (Witzstrock, Baden-Baden 1979).
- Holoye, P. Y.; Byers, R. M.; Gard, D. A.; Goepfert, H.; Guillaumondegui, O. M.; Jesse, R. H.: Combination chemotherapy of head and neck cancer. *Cancer* 42: 1661–1669 (1978).
- Huntington, M. C.; Priest, R. W. du; Fletcher, W. S.: Intra-arterial bleomycin therapy in inoperable squamous cell carcinomas. *Cancer* 31: 153–158 (1973).
- Inuyama, Y.; Ozu, R.; Horiuchi, M.; Asaoka, K.; Nakajima, Y.: Local bleomycin oil suspension therapy of malignant tumors of the head and neck. *Pract. otol.* 69: 347 (1976).
- Katz, A. E.: Advances in the immunology of head and neck cancer. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 13: 431–436 (1980).
- Krakoff, I. H. et al.: Clinical pharmacologic and therapeutic studies of bleomycin given by continuous infusion. *Cancer* 40: 2027–2037 (1977).
- Kruse, L. C.; Reese, J. L.; Hart, L. K.: Cancer, selected readings (Mosby, St. Louis 1979).
- Leicher, H.: Zur Entstehung bösartiger Geschwülste der oberen Luft- und Speisewege und des Ohres. *Lar. Rhinol.* 57: 162–176 (1978).
- Lundbeck, F.: Bleomycin oil suspension: update on experimental and clinical data (persönliche Mitteilung 1981).
- Marincic, D.; Wespi, H.-H.: TNM-SP, eine neue Tumorklassifikation für Oropharynxtumoren. *Akt. Probl. Otorhinolar.*, vol. 2, pp. 227–236 (Huber, Bern 1979).
- Marincic, D.; Wespi, H.-H.; Sonnabend, W.; Thomaidis, J.: Intratumorale Bleomycin-Applikation und synchronisierte Bestrahlungstherapie im ORL-Bereich. *Akt. Probl. Otorhinolar.*, vol. 3, pp. 207–217 (Huber, Bern 1980).
- Marincic, D.; Wespi, H.-H.; Thomaidis, J.; Sonnabend, W.: Vorteile der mit Bestrahlungstherapie kombinierten intratumoralen Bleomycin-Öl-Suspension-Behandlung bei Tumoren im ORL-Bereich. *Akt. Probl. Otorhinolar.*, vol. 4, pp. 114–127 (Huber, Bern 1981).

- Paavolainen, M.: Stromal reactions as prognostic factors in epidermoid carcinoma of the larynx. *Acta oto-lar.* 75: 315-317 (1973).
- Pillat, A.: Örtliche Behandlung von Lidkarzinomen mit Zytostatika. *Wien. med. Wschr.* 48: 975 (1960).
- Rosenbaum, J. T.; Dwyer, J. M.: The Role of IgE in the immune response to neoplasia: a review. *Cancer* 39: 11-20 (1977).
- Shanta, V.; Krishnamurthi, S.: Combined bleomycin and radiotherapy in oral cancer. *Clin. Radiol.* 31: 617-620 (1980).
- Shapshay, S. M.; Strong, M. S.: Modern perspectives in head and neck oncology. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 13: 401-402 (1980).
- Stram, J. R.: Topographical histology of the oral cavity. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 5: 201-206 (1972).
- Sugimura, M.; Horibata, K.; Shiba, R.; Tanioka, H.; Takada, K.; Sakuda, M.: Experimental and clinical studies of local application of solid and oil bleomycins for the treatment of oral cancer. *J. maxillofac. Surg.* 9: 26-34 (1981).
- Tanaka, T., et al.: Studies on acute toxicity of bleomycin oil suspension. *Jap. J. Antibiot.* 29: 894 (1976).
- Toya, M., et al.: Clinical experience of bleomycin oil suspension for malignant carcinoma of head and neck. *Chemotherapy* 25: 468 (1977).
- Who: Handbook for reporting results of cancer treatment. Offset Publication No. 48 (WHO, Geneva 1979).
- Yoshioka, O.; Amano, N.; Takahashi, K.; Matsuda, A.; Umezawa, H.: Intracellular fate and activity of bleomycin. *Bleomycin: current status and new developments* (Academic Press, New York 1978).

