

Eine gemeinschaftliche klinische Erprobung eines Cytostaticums zur Recidivprophylaxe operierter maligner Tumoren

Autor(en): **Middendrop, U.G.**

Objektyp: **Article**

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

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

PDF erstellt am: **17.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307568>

Nutzungsbedingungen

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

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

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

Haftungsausschluss

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

Aus den chirurgischen Universitätskliniken Zürich (Prof. Ä. Senning) und Basel (Prof. R. Nissen) sowie der chirurgischen Abteilung des Kantonsspitals Winterthur (Prof. A. M. Fehr)

Eine gemeinschaftliche klinische Erprobung eines Cytostaticums zur Recidivprophylaxe operierter maligner Tumoren

Von U. G. Middendorp, B. Schweingruber und B. Peter

Die Probleme der Behandlung maligner Geschwülste sind heute noch ungelöst. Die Kombination der chirurgischen mit der radiotherapeutischen Therapie vermochte die Resultate etwas zu verbessern und die Hoffnung auf eine weitere Verbesserung durch Kombination mit den Cytostatica ist wohl begründet. Noch sind die Aussichten der Chemotherapie bei großen Tumor- oder Metastasenmassen relativ ungünstig und die primäre Anwendung der Cytostatica kommt vorderhand nur in Frage, wenn Operation oder Radiotherapie nicht mehr oder noch nicht möglich sind.

Im jetzigen Zeitpunkt erhofft und erwartet die Chirurgie von der Entwicklung der Cytostatica, daß durch sie inoperable Tumoren operabel werden, kleine Metastasen zur Abheilung kommen und die intra operationem ausgeschwemmten Tumorzellen vernichtet werden. 1952 schlug *Otsuki* [25], 1953 *Hamaguchi* [22] und 1955 *Denk* [10, 11, 12] die zusätzliche Verwendung von Cytostatica zur Recidivprophylaxe radikal operierter maligner Tumoren vor. *Druckrey* [13] konnte 1955 zeigen, daß die Heilungsaussichten der Chemotherapie des Yoshidasarkoms mit der Größe des zu behandelnden Tumors indirekt proportional sind. Damit wurde die – unabhängig von diesen Resultaten erkannte – Möglichkeit der Behandlung von Mikrometastasen experimentell fundiert. Ab 1956 wurde dann an den Wiener Kliniken vorerst das Mitomen, später das Endoxan auf breiter Basis klinisch verwendet [12, 29]. Wohl wurden über relativ günstige Resultate berichtet [11, 16, 20, 24], doch konnten diese bei kritischer Beurteilung nicht immer überzeugen.

In der Schweiz wurden die Cytostatica ebenfalls klinisch verwendet, sowohl lokal mit Perfusionen wie auch allgemein resorptiv durch per os- und i.v.-Applikation; eine eigentliche klinische Prüfung fand jedoch nicht statt. 1960 beschloß die chirurgische Universitätsklinik Zürich eine exakte klinische Prüfung eines Cytostaticums. Gesucht wurde ein Cytostaticum, welches in wirksamer Dosis unschädlich ist, um den radikal operierten Patienten nicht durch schädliche Nebenwirkungen um die Chancen seiner Heilung zu bringen. Das Medikament durfte keine grossen subjektiven Unannehmlichkeiten mit sich bringen, da es über längere Zeit angewendet werden sollte. Die Wahl fiel auf die alkylierende Substanz Endoxan der Firma Asta, in USA Cytoxan genannt, ein N-Lost-phosphamidester (N, N-bis-(b-chloräthyl)-NO-propylen-phosphorsäureester-diamid), welche von *Arnold* und *Bourseaux* [1, 2] synthetisiert und von *Brock* [4, 5] pharmakologisch geprüft worden war.

Bei diesem Präparat war die Konzeption *Druckreys* [15] der unwirksamen «Transportform», aus der erst im Organismus – und zwar möglichst am beabsichtigten Wirkungsort – die eigentliche «Wirkform» freigesetzt wird, adoptiert worden. Das Endoxan ist chemisch und biologisch in vitro eine inaktive Transportform [7] und zeichnet sich in vivo durch eine ausgeprägte tumorhemmende Wirksamkeit gegenüber einem grösseren Spektrum verschiedener Tiertumoren aus [4, 6]. Die therapeutische Breite ist groß [3, 5, 6, 7], der leukotoxische Effekt vergleichsweise gering. Die Granulopoese wird erst in wesentlich höherer Dosierung gehemmt als das Tumorwachstum [5, 6, 8]. Gemeinsam mit anderen Cytostatica birgt Endoxan die Gefahr des Haarausfalles [17, 20, 26], der Magen-Darmstörung im Sinn von Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen in sich [24, 27].

Die schon vorliegenden Untersuchungsergebnisse gaben keine Anhaltspunkte für Alteration der Leber, der Nierenfunktion, Blutzuckerkurven, Ketosteroidausscheidung, Blutdruck, Elektrokardiogramm, der Venenwände, der Wundheilung sowie des roten Blutbildes [8, 18, 23, 24, 27].

Wenn überhaupt, kam es zu einer nur geringen Thrombopenie. Beim Abfall resp. Anstieg der Leukozyten sind die Granulozyten und Lymphocyten bezogen auf ihren Ausgangswert etwa gleichmäßig beteiligt [21].

Aus der Erkenntnis, daß man möglichst rasch eine möglichst große homogene Gruppe von Fällen haben sollte, um über den Wert eines Cytostaticums Entscheidendes aussagen zu können, wurde dann nach einigen klinischen Vorversuchen am 3. November 1960 eine orientierende Sitzung einberufen unter Teilnahme der Vertreter der chirurgischen Universitätskliniken Basel, Zürich, der chirurgischen Abteilung des Kantonsspitals Winterthur, sowie einer weiteren größeren Klinik und den

wissenschaftlichen Vertretern der Firma Asta. Anfangs 1961 wurden daraufhin sämtliche Universitätskliniken orientiert und zur Teilnahme eingeladen und das Programm begonnen. Die erwähnten Kliniken von Basel, Winterthur und Zürich haben bis heute daran teilgenommen, während eine weitere Klinik nach einigen Monaten ausschied und in jüngster Zeit eine größere Klinik neu sich dem Programm anschloß.

Es stellt dies unseres Wissens den ersten derartigen Versuch auf dem Gebiet der Krebsbekämpfung in der Schweiz dar, ein Versuch, der im Ausland, speziell Amerika [28], in jüngster Zeit auch in Österreich [30] und Deutschland mit Erfolg durchgeführt wurde. Die Organisation wurde dabei zentralisiert und der chirurgischen Universitätsklinik Zürich übertragen. Das Medikament wird durch die Firma Asta, Brackwede (Westfalen, Deutschland) in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt. Ebenfalls wird eine Laborantin von der gleichen Firma honoriert. Um den Versuch statistisch einwandfrei durchführen zu können, wurde ein Statistiker beigezogen.

Das Ziel ist, im Rahmen einer prä- und postoperativen Behandlung die Recidiv- und Metastasenrate bei einigen der am häufigsten vorkommenden prognostisch ungünstigen Karzinomarten zu verringern. Es erwies sich als notwendig, den chemotherapeutisch vorbehandelten Fällen eine ebenso große Gruppe gleichwertiger unbehandelter Fälle, die also nur radikal operiert werden, gegenüberzustellen, damit die Resultate nicht durch äußere Umstände, wie z. B. Operationsindikation, Operationstechnik beeinflusst würden.

Es wurden folgende Tumoren in das Programm einbezogen: Lungenkarzinom, hypernephroides Nierenkarzinom und Magenkarzinom, also Tumoren, welche sich durch ihre schlechte Prognose infolge ihrer frühzeitigen Metastasierung und Recidivfreudigkeit auszeichnen und damit eine große Absterberate zur Folge haben. Die Behandlung mit Endoxan soll vor der Operation beginnen und während 2 Jahren oder bis zum vorzeitigen Tod dauernd weitergeführt werden. Wir verzichteten auf einen Doppelblindversuch, halten aber dafür, daß bei der Auswahl der Patienten das Gesetz der Zufälligkeit gewahrt werden muß: als «Endoxanfall» gelten alle jene Patienten, die unter einer geraden Nummer, als «Kontrollfall» alle jene, welche unter einer ungeraden Nummer bei ihrem Klinikeintritt fortlaufend durch die Laborantin in eine Liste eingetragen sind. Alle jene Fälle, bei welchen intra operationem eine andere Diagnose gefunden wird, fallen aus dem Rahmen des Programmes. Ebenso kommen die Fremdarbeiter nicht in Frage, bei denen eine Nachprüfung nicht mit Sicherheit möglich ist. Folgende weitere Gründe verunmöglichen eine Aufnahme in das Programm:

- Radiotherapeutische, chemotherapeutische oder chirurgische Behandlung des vorliegenden Karzinoms im Laufe von 6 Monaten vor der Operation.
- Vorhandensein eines anderen malignen Tumors, unabhängig von dessen Lokalisation im Moment der Spitalaufnahme. Ausnahme: Oberflächliches Hautkarzinom.
- Leukocytenwert unter 4000.
- Thrombocytenwert unter 150 000 (Hb-Wert spielt keine Rolle).
- Beim Magenkarzinom: karzinombedingte akute Perforationen, die notfallmäßig behandelt werden müssen.
- Beim Bronchuskarzinom: Vorliegen einer aktiven Tuberkulose.

Es werden nur jene operierten Patienten ins Programm aufgenommen, bei denen der Tumor «radikal» entfernt werden konnte. Wir halten es für nicht zulässig, die inoperablen Fälle in eine Kontrollgruppe zu nehmen und ihnen damit eine cytostatische oder radiotherapeutische Behandlung vorzuenthalten.

Ein Patient, welcher aus obigen Gründen aus dem Programm ausgeschlossen wurde, kann selbstverständlich Cytostatica erhalten, je nach Ansicht und Erfahrung der betreffenden Klinik, aber diese Resultate sind für uns nicht im Rahmen der gemeinsamen Untersuchung verwertbar.

Die entsprechenden Vor- und Nachuntersuchungen, die Applikation und Dosierung des Cytostaticums wurden einheitlich festgelegt, wie auch das Vorgehen bei Auftreten allfälliger Komplikationen. Wir werden bei anderer Gelegenheit darauf zurückkommen, dann, wenn wir die ersten Resultate bekanntgeben können. Um die absolute Objektivität zu wahren, geben wir die Resultate auch der eigenen Klinik erst bekannt, wenn sie statistisch gesichert sind. Wir hoffen, in einem Jahr so weit zu sein.

Nachstehende Tabelle zeigt den Stand des seit anfangs 1961 laufenden Programmes Ende Mai 1963.

Die Zahlen der Kolonne N sind zu verdoppeln, wenn man die Kontrollgruppen, welche ja auch zum Untersuchungsprogramm gehören, mitrechnet. Trotzdem zeigt die Zusammenstellung drastisch, wie schwierig es ist, statistisch verwertbare Zahlen an Resultaten zu erhalten. Die hauptsächlichsten Gründe für den Abbruch waren:

1. Unmöglichkeit der regelmäßigen Nachkontrolle
2. Zusätzliche Röntgenbestrahlung
3. Unkenntnis des nachbehandelnden Arztes des Programms
4. Schwerere Komplikationen.

Stand des «Endoxan-Programmes»

Tumorart	N	n ₁	n ₂	n ₃	n ₄
Bronchuskarzinom	67 (12)	23 (4)	4	12 (1)	28 (2)
Magenkarzinom	46 (2)	14	4	11	18 (1)
Hypernephrom	15	5	2	1	7

- N: Gesamtzahl der Patienten, bei denen mit der Behandlung begonnen wurde.
n₁: Zahl der Patienten, bei denen die Therapie bis zum Tode durchgeführt wurde.
n₂: Zahl der Patienten, bei denen die Behandlung nach 2 Jahren abgeschlossen wurde.
n₃: Zahl der noch in Behandlung stehenden Patienten.
n₄: Zahl der ausgeschiedenen Patienten.
(): Rö- bzw. Kobaltbestrahlte.

Der Prozentsatz der bis jetzt gesehenen Komplikationen entspricht etwa dem Erwarteten [19, 20]. Alle Komplikationen, außer die schweren, sind, soweit wir bis jetzt beurteilen können, gut reversibel.

Da die Dosierung sich nach der Leukocytenzahl richtet, muß diese regelmäßig kontrolliert werden, mit Vorteil durch den Hausarzt. Zudem ist eine regelmäßige Kontrolle in größeren Abständen durch die Klinik zur Beurteilung des Verlaufes notwendig. Für beides hat der praktische Arzt vorerst wenig Verständnis. Auch ist er geneigt, die Medikation schon bei leichten Komplikationen abzusetzen, ist doch der Patient häufig anscheinend geheilt. Wir haben deswegen eine orientierende Broschüre für den Arzt und ein Kontrollheft für den Patienten geschaffen.

Recht häufig wird der Patient in Unkenntnis des Programmes mit einem anderen, angeblich wirksameren Cytostaticum weiterbehandelt, die Dosierung nicht eingehalten oder eine Röntgennachbestrahlung eingeleitet. Dies mag die Schwierigkeiten seitens der Kollegen andeuten, deren Wille zur fruchtbaren Mitarbeit jedoch sehr erfreulich ist. Die Widerstände des Patienten bedürfen keiner Erläuterung, sie sind aber im allgemeinen geringer als bei der doch erheblichen psychischen Belastung zu erwarten wäre.

Eine größere Klinik mußte aus dem Programm ausscheiden, da sie die Zufälligkeit der Zuteilung in Endoxan- und Kontrollgruppen nicht gewährleisten konnte.

Eines der Nebenziele dieser gemeinsamen Untersuchung ist die Schaffung des nötigen Verständnisses bei den Kliniken und Praktikern. Weitere Untersuchungen werden sicher notwendig sein, bis das ideale Cytostaticum, dessen Indikation, Anwendungsweise und optimale Dosierung einmal bekannt sein werden.

Zusammenfassung

Orientierung über ein Programm, in dessen Rahmen mehrere Kliniken gemeinsam ein Cytostaticum klinisch prüfen. Dabei wird die Wirksamkeit des Cytostaticums Endoxan (Asta) als prä- und postoperative zusätzliche Behandlung zur Verminderung der Recidiv- und Metastasenrate untersucht. Der vorliegende Bericht orientiert nach kurzer Begründung der Untersuchung über die Organisation, Auswahl des Cytostaticums, der Tumorarten sowie der Patienten und weist auf die großen Schwierigkeiten hin, in kurzer Zeit eine größere Anzahl Resultate einer möglichst homogenen Patientengruppe zu gewinnen. Der heutige Stand des seit anfangs 1961 laufenden Programms wird kurz dargelegt, während auf die Bekanntgabe von klinischen Resultaten noch verzichtet wird. Diese sollen erst veröffentlicht werden, wenn sie statistisch gesichert sind. Die Einführung in die Probleme der klinischen Gemeinschaftsuntersuchung – wie sie auf dem Gebiet der Krebsbekämpfung in der Schweiz hier erstmals verwirklicht wurden – bei den Kliniken und den praktischen Ärzten wird als Nebenzweck des Programms erwähnt. Es ist damit zu rechnen, daß diese Untersuchungsmethode in Zukunft stark an Bedeutung gewinnen wird.

Résumé

Orientation générale sur un programme, dans le cadre duquel plusieurs cliniques se sont occupées de tester l'efficacité d'un cytostatique. On étudie l'action du cytostatique Endoxan (Asta) comme adjuvant pré- et postopératoire, pour diminuer le pourcentage des récidives et des métastases. Après une courte introduction pour en expliquer le but, le présent travail expose l'organisation des recherches cliniques, le choix du cytostatique, le genre de tumeurs étudiées et le choix des patients, et montre les grosses difficultés qu'il y a à rassembler en peu de temps un grand nombre de cas et de résultats dans un groupe de malades aussi homogène que possible. Les résultats obtenus ne peuvent encore être publiés, et les auteurs se contentent de donner l'état actuel des recherches commencées en 1961. Ces résultats cliniques ne pourront être publiés que lorsqu'on aura pu en faire une étude statistique. Quant au problème de l'étude clinique en équipe dans les cliniques en collaboration étroite avec le médecin praticien, comme cela a été réalisé pour la première fois en Suisse dans la lutte contre le cancer, ce problème n'est qu'un côté secondaire du programme établi. Et il faut envisager la probabilité que ce genre d'études en équipe gagnera en importance dans l'avenir.

Riassunto

Orientamento su di un programma, nel corso del quale diverse cliniche esaminano clinicamente un citostatico. Si tratta di analizzare l'efficacia del citostatico Endoxan (Asta), quale cura pre- e post-operatoria accessoria per diminuire le rate dei recidivi o delle metastasi. Dopo una breve motivazione dell'esame, si dà un resoconto dell'organizzazione, della scelta del citostatico, dei generi di tumori e dei pazienti, e si indicano le maggiori difficoltà incontrate, nel voler acquisire in breve tempo un numero massimo di risultati, con un gruppo di pazienti possibilmente omogeneo.

Si espone brevemente la situazione attuale del programma in corso dal 1961, rinunciando ancora a dar conoscenza dei risultati clinici. Questi non verranno comunicati che quando saranno statisticamente provati.

L'introduzione delle cliniche e dei medici pratici ai problemi delle visite cliniche collettive – quale è stata da noi effettuata per la prima volta in Svizzera nel campo della lotta contro il cancro – è menzionata quale scopo secondario del programma. Si deve calcolare che questo sistema di visite diventerà in futuro di massima importanza.

Summary

Orientation is given of a program in which several clinics collaborated to test clinically a cytostatic. The effectiveness of the cytostatic Endoxan (Asta) was investigated as pre- and postoperative additional treatment to prevent relapse and metastasis. The present report describes the organisation, choice of cytostatic and type of tumor and patient, and points out the great difficulties in obtaining in a short time a larger number of results in a group of patients as homogeneous as possible. The present stage of the program which was begun at the beginning of 1961 is briefly stated, although the clinical results are not yet reported. These will only be published when they are statistically certain. The introduction to problems of clinical collaboration in such investigations—is realised here in Switzerland for the first time in the field of cancer—is mentioned, both for clinics and for the practitioner, as a secondary purpose of this program. It is to be supposed that these methods of investigation will in the future gain immensely in significance.

1. *Arnold H., Bourseaux F., Brock N.*: Neuartige Krebschemotherapeutika aus der Gruppe der zyklischen N-Loth-Phosphamidester. *Naturwissenschaften* **45**, 64 (1958).
2. *Arnold H., Bourseaux F.*: Synthese und Abbau zytostatisch wirksamer N-Phosphamidester des Bis-(b-chloroethylamins). *Angew. Chem.* **70**, 539 (1958).
3. *Arnold H., Bourseaux F., Brock N.*: Chemotherapeutic action of a cyclic nitrogen

- mustard phosphamide ester (B 518-Asta) in experimental tumours of the rat. *Nature* **181**, 931 (1958).
4. Brock N.: Neue experimentelle Ergebnisse mit N-Lost-phosphamidester. *Strahlentherapie* **41**, 347 (1959) Sonderband.
 5. Brock N.: Zur pharmakologischen Charakterisierung zyklischer N-Lost-phosphamidester als Krebs-Chemotherapeutika. *Arzneimittelforsch.* **8**, 1 (1958).
 6. Brock N., Wilmanns H.: Wirkung eines zyklischen N-Lost-phosphamidesters auf experimentell erzeugte Tumoren der Ratte. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 453 (1958).
 7. Brock N.: Zur Frage der selektiven Tumorwirkung von Endoxan. *Méd. et Hyg. (Genève)* **17**, 480 (1959).
 8. Brock N., Hohorst H. J.: Zur Frage der Knochenmarksschädigung durch cancerotoxische Substanzen. *Klin. Wschr.* **2**, 69 (1960).
 9. Burkert H.: Chemotherapie maligner Tumoren. *Ärztl. Sammelbl.* **4**, 118 (1960).
 10. Denk W., Karrer K.: Chemotherapie als Versuch einer Rückfallverhütung nach Karzinomoperation. *Krebsarzt* **14**, 81 (1959).
 11. Denk W., Karrer K.: Modellversuch einer Rezidivprophylaxe des Karzinoms. *Wien. klin. Wschr.* **67**, 986 (1955).
 12. Denk W., Karrer K.: Chemotherapie zur Rezidivprophylaxe des Karzinoms. *Wien. klin. Wschr.* **50**, 977 (1956).
 13. Druckrey H., Schmähl D. u. Mitarb.: *Arzneimittelforsch.* **6**, 539 (1956).
 14. Druckrey H.: Chemotherapie des Krebses. *Klin. Wschr.* **33**, 784 (1955).
 15. Druckrey H.: Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie des Krebses. *Dtsch. med. Wschr.* **77**, 1534 (1952).
 16. Druckrey H., Kuk B. T., Schmähl D., Steinhoff D.: Kombination von Operation und Chemotherapie beim Krebs. *Münchn. med. Wschr.* **100**, 1913 (1958).
 17. Dubois-Ferrière H., Kalagi S., Rudhardt M.: A propos d'un nouvel antimitotique: l'endoxan. *Méd. et Hyg. (Genève)* **18**, 572 (1960).
 18. Eckhardt S., Sellei C., Hartai F.: Klinische Erfahrungen mit Endoxan. *Münchn. med. Wschr.* **49**, 2273 (1959).
 19. Fichtner H. J., Gregl A.: Zusätzliche zytostatische Behandlung bei 290 Patienten mit malignen Geschwülsten. *Med. Welt* **46**, 2457 (1962).
 20. Gross R., Lambers K.: Erste Erfahrungen in der Behandlung maligner Tumoren mit einem neuen N-Lost-Phosphamidester. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 458 (1958).
 21. Gross R., Wulf G.: Klinische und experimentelle Erfahrungen mit zyklischen und nicht zyklischen Phosphamidestern des N-Lost in der Chemotherapie von Tumoren. *Strahlentherapie* **41**, 361 (1959) Sonderband.
 22. Hamaguchi E. u. Mitarb.: *J. Japan med.* **29**, 635 (1953), zit. nach 12.
 23. Kallenbach H.: Karzinostatika und Wundheilung. *Med. Kl.* **53**, 1773 (1958).
 24. Obrecht P.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen zyklischen Phosphamidester Endoxan. *Strahlentherapie* **41**, 358, (1959) Sonderband.
 25. Otsucki u. Mitarb.: zit. n. Kurakowa T. in: *Chiryō Clin. Mag.* **34**, 10 (1952), zit. nach 12.
 26. Petrides P., ClMoncke: Die Beeinflussung der Hämatopoese bei der Therapie von malignen Tumoren und Hämoblastosen mit einem N-Lost-phosphamidester (Endoxan). *Mitt. Ges. Bekämpfung Krebskrh. Nordrh.-Westf.* **6**, 1 (1958).
 27. Poulson O.: Cyclophosphamide, an Evaluation of its cytostatic effects on surgically treated carcinoma of the lung. *J. int. Coll. Surg.* **2**, 177 (1962).
 28. Veterans Administration cooperative study: Status of adjuvant cancer chemotherapy. *Arch. Chir.* **82**, 466 (1961).
 29. Wurnig P.: Ergebnisse und Grundsätze der Rezidivprophylaxe mit Mitomen bei radikal operierten malignen Tumoren anhand des Bronchuskarzinoms. *Wien. klin. Wschr.* **4**, 63 (1958).
 30. Wurnig P.: Organisation einer Rezidivprophylaxe mit Cytostatica in 17 österreichischen Kliniken. *Klinische Grundlagen*. In H. Wilmanns: *Chemotherapie maligner Tumoren*. Stuttgart: F.-K. Schattauer, 1959, 165–168.