


Siegeszug der Chemotherapie

von Prof. Dr. Dr. E. H. Graul



Anmerkung
Diese Arbeit ist eine Einführung in das Thema "Krebstherapie - gestern, heute und morgen". Eine ausführliche Darstellung mit Zukunftsaspekten.

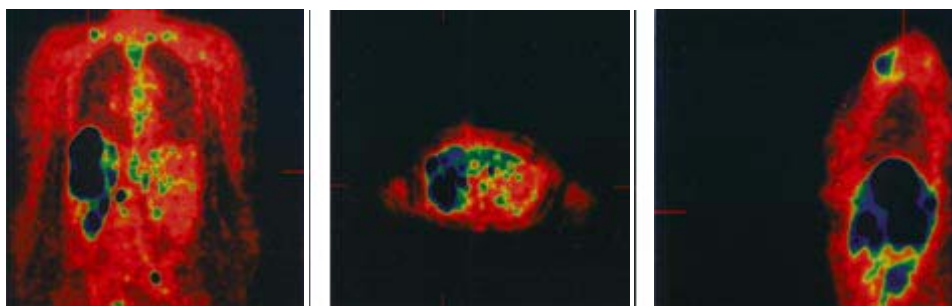
Der Autor, Prof. Dr. Dr. E. H. Graul, ist seit 1948 onkologisch tätig. Er entwickelte zusammen mit Siemens-Reiniger die moderne Weichstrahltherapie zur Behandlung von Hauttumoren mit hervorragenden kosmetischen Resultaten. In diese Zeit fällt auch die erste Chemotherapie von bösartigen Tumoren mit Stickstoff-Lost. In den 60er Jahren gründete er das Tumorzentrum Marburg-Giessen und übernahm die wissenschaftliche Leitung. In den letzten Jahrzehnten lag das Schwergewicht seiner onkologischen Arbeiten auf diagnostischen Gebieten (z. B. PET.)

Vorbemerkungen

Es ist ein schwieriges Unterfangen, das Krebsproblem wegen des immensen Umfangs und der Komplexität des Themas darzustellen, auch wenn eigene experimentelle und klinische Erfahrungen vorliegen. Als Wissenschaftsjournalist und onkologisch tätiger Arzt konnte ich die exponentielle Entwicklung in der Forschung und Behandlung krebserkrankter Patienten miterleben. Die Ergebnisse dieser frühen Forschung auf dem Gebiet der Krebstherapie, der Radiobiologie, der Strahlentherapie, der Nuklearmedizin, der Immunologie, der Molekularbiologie und der Chemotherapie konnten die angewandte Krebsforschung prägen und zu den heutigen Erfolgen beitragen.

Krebs ist als letzte große Seuche der Menschheit apostrophiert worden. Während um 1900 in der Bevölkerung unserer technisch zivilisatorischen Welt die Tuberkulose noch an erster Stelle der Todesursachen stand und der Krebs erst an 8. Stelle der Todesstatistik platziert war, nimmt heute nach der amerikanischen Statistik der Krebs nach den Herz- und Kreislauferkrankungen bereits den 2. Platz unter den Todesursachen ein.

"Krebs"-Definition



Coronal

Transaxial

Sagittal

CEA-Anstieg bei normalem CA 12-5. Eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurde angeordnet. Wir finden bei dieser Untersuchung multiple Metastasierung in allen 3 Schnittebenen. Besonders eindrucksvoll präsentieren sich die großen Lebermetastasen. (Case 37 Graul, PET- Abteilung NM. Wildungen).

Neoplasien sind Gewebsneubildungen. Wir unterscheiden gutartige und bösartige Geschwülste, Tumoren.

Nicht immer ist die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren sprachlich klar definiert und eindeutig. Manchmal differiert die Etikettierung je nach Standort. Was für den Pathologen unter "gutartig" eingestuft wird, ist aus klinischer Sicht bereits "bösartig", z. B. bei dem Meningiom.

Infiltratives Wachstum und Metastasierung sind Kardinalkriterien der Malignität. Weiterhin ist der Malignitätsgrad auch noch von anderen Parametern wie Differenzierungsgrad des Tumors, Wechselwirkungen mit dem Organismus (immunologische Abwehrlage, Alter des Tumorpatienten) u.a.m. abhängig. Die Formulierung, es gibt keine Krankheiten, sondern nur kranke Menschen, gilt auch c.g.s. für die Krebskranken.

Kurz nach dem 2. Weltkrieg standen für die Behandlung gutartiger und bösartiger Hauttumoren im wesentlichen Operation (Stahl) und Röntgenbestrahlung (Strahl) zur Verfügung. Ende der 40er Jahre ist neben den oben genannten Behandlungsmethoden als dritte Säule die Chemotherapie hinzugekommen.

Modellhaft habe ich die Chemotherapie des Krebses sowohl experimentell als auch klinisch in der Cyclophosphamid-Forschung bearbeitet. Ausgehend von der Synthese des radioaktiv markierten Endoxans, wobei neue Syntheseschritte entwickelt werden mussten, bis zur klinischen Anwendung des Cyclophosphamid und seiner Derivate. Wir glaubten damals mit anderen Krebsforschern, dass es möglich sein müsste, Zytostatika zu entwickeln, die sich möglichst selektiv im Tumor anreichern. Bald jedoch mussten wir enttäuscht feststellen, dass sich das radioaktiv markierte Cyclophosphamid nicht in nennenswerten Mengen im Tumorgewebe anreicherte, von einer selektiven Anreicherung konnte überhaupt keine Rede sein.

Die spezifische Aktivität im gesunden Gewebe und vor allem in der Leber lag wesentlich höher als im Tumorgewebe. Wir konnten nachweisen, dass erst durch die sog. Giftung des Cyclophosphamids in der Leber Metabolite entstanden, die als wirksames Agens identifiziert werden konnten.

Aus dieser Erkenntnis heraus wurden neue Präparate wie Iphosphamid und Trophosphamid entwickelt. Dadurch konnte die Wirksamkeit erhöht und die Nebenwirkungen reduziert werden. Die Chemotherapie mit Zytostatika im Sinne der Therapia magna sterilisans Paul Ehrlichs ist aber heute noch eine Utopie. Der Grund hierfür liegt letzten Endes in dem geringen genetischen und biochemischen Unterschied zwischen Tumorzelle und normaler Zelle des Organismus.

Das Thema einer Chemotherapie des Krebses muss differenzierter betrachtet werden. Es gibt nicht *die* Tumorzelle. Heute stehen uns chemische Substanzen mit den verschiedensten molekular-biologischen Angriffspunkten zur Verfügung, die es ermöglichen, maligne Erkrankungen zu heilen oder wenigstens in Remission zu bringen, so dass die Überlebenszeit der Patienten verlängert werden kann.

Eine weitere Gruppe maligner Erkrankungen spricht zwar auf eine Chemotherapie im Sinne einer Remission an, aber die Überlebenszeit der Patienten wird nicht verlängert. Sie repräsentieren 31 % aller Tumorpatienten bzw. 42 % aller Tumortodesfälle.

Gute Resultate bei der Chemotherapie verdankt man den einzelnen Stoffgruppen, den Alkylantien, Antimetaboliten, Vincaalkaloiden, Antibiotika, Enzymen und Hormonen. Man hat in den letzten Jahren gelernt, mit diesen Substanzen besser umzugehen und durch sinnvolle Kombination die Wirksamkeit zu verbessern. Überblickt man die Erfolge in der Krebstherapie der letzten 30 Jahre und der modernen Krebsforschung, so kann man sehr positiv in die Zukunft blicken. Hierzu werden Immunologie und andere neue Gebiete wesentliche Beiträge leisten.

Vor die Therapie haben die Götter die Diagnose gestellt

Bevor mit der Therapie begonnen werden kann, muß geklärt sein, ob ein Tumor gut- oder bösartig ist. Die in den letzten Jahrzehnten entwickelten modernen bildgebenden Verfahren (Imaging Diagnostics) wie Ultraschalldiagnostik, Computerdiagnostik (CT), Kernspintomographie und last but not least PET (Positronen-Emissions-Tomographie) ermöglichen heute im Körper der Patienten verdächtige Krebsherde und Metastasen nachzuweisen. Durch gezielte Punktion kann histologisch geklärt werden, wie das weitere therapeutische Vorgehen aussehen soll (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung, Kombinationstherapie.)

Am Beispiel unserer Patientin wurde leider erst durch eine PET-Untersuchung die ausgedehnte Metastasierung nachgewiesen, nachdem sie wegen eines Ovarialkarzinoms radikal operiert und chemotherapiert wurde. Ein Beispiel, dass präoperative Diagnostik nicht ausgeschöpft wurde.

Vorsorge und Nachsorge - Der Krebskranke als Individuum Interdisziplinäre Zusammenarbeit verbessert Heilungschancen

In der Zusammenschau sind 2 wesentliche Fragen noch nicht berührt worden. Vorsorge und Nachsorge!

Die Nachsorge stellt ein Problem dar, das besonders den praktischen Arzt angeht. Bei der Führung der Behandlung und der psychischen Betreuung der schwerkranken Patienten darf der Praktiker nicht im Stich gelassen werden und es muss ein schneller Befundaustausch zwischen Klinik und niedergelassenen Ärzten stattfinden.

Wer die Behandlung eines Krebskranken (federführend) übernimmt, muss über ein vielseitiges onkologisches Wissen verfügen. Heute kann die Krebsbehandlung nur im Team durchgeführt werden, wozu Fachärzte der verschiedensten Disziplinen gehören müssen. Ein solches Team erarbeitet nicht nur die Diagnose, sondern entwickelt zugleich die möglichst optimale Behandlungsstrategie, die einer permanenten Überprüfung durch das Team unterliegt. Dass in einem solchen Team auch forschende Onkologen und Vertreter der experimentellen Krebsforscher mitwirken müssen, halte ich für dringend erforderlich. So darf heute z. B. in der modernen Krebsforschung ein Stammzellenforscher nicht fehlen.

Leider fehlt aus personellen und monetären Gründen die Umsorgung der Patienten gerade während der ersten Krebsbehandlung in der Klinik. Bettennot für solche Schwerkranken ist groß. Das zwingt zur vorzeitigen Entlassung und möglichst schnellen Verlegung in sog. Nachsorge-Kliniken im Sinne der Anschlussheilbehandlung.

Die Wicker-Gruppe mit ihren auf allen Gebieten modernsten Kliniken mit z.T. universitärem Niveau betreibt gerade solche Reha- und Krebsnachsorgekliniken (Habichtswald-Klinik, Sonnenberg-Klinik, Inselsberg-Klinik). Dort stehen all die geforderten Behandlungsmöglichkeiten für Krebspatienten in optimaler Form zur Verfügung. Die von fachkundigen Ärzten geleiteten Kliniken repräsentieren Kliniken von sehr hohem Niveau.

Gutartig	Bösartig
<ul style="list-style-type: none"> • Meist langsames Wachstum • Wächst nur expansiv • Scharf begrenzt (weder Invasion, Destruktion, noch Metastasen) • Metastasierung • Architektur des Muttergewebes weitgehend erhalten (reife, ausdifferenzierte Gewebe) • Polymorphie bei Geweben, Zellen und Zellkernen • Wenig Mitosen 	<ul style="list-style-type: none"> • Häufig schnelles Wachstum • Wächst auch infiltrativ und zerstörend • Schlecht abgrenzbar, Einwachsen in Blutgefäße • Starkes Abweichen von der Struktur des Muttergewebes bis zur Unkenntlichkeit möglich (Atypie und • Meist viele Mitosen

Lunge	Mund	Colon-Rektum
<ul style="list-style-type: none"> • Starke Raucher über 50 • Raucher mit mehr als 20 Zigaretten/Tag • Zigarettenhusten • Raucher, die vor dem 15. Lebensjahr begannen • Raucher, die mit oder in der Umgebung von Asbest arbeiten 	<ul style="list-style-type: none"> • Starke Raucher und Trinker • Mangelnde Mundhygiene 	<ul style="list-style-type: none"> • Polypen-Anamnese • Polypen in der Familie • In der Anamnese ulceröse Colitis • Blut im Stuhl • Älter als 40
Mamma	Corpus uteri	Cervix-uteri
<ul style="list-style-type: none"> • Knötchen oder Veränderungen an der Mamille • Mamma-Ca in der Anamnese 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutungen außer der Reihe oder Ausfluss • Späte Menopause (n.55) 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutungen außer der Reihe oder Ausfluss, Kontaktblutung • Häufig wechselnder Geschlechtsverkehr

- Enge Verwandte mit Mamma-Ca
- Frauen über 35, bes. über 50
- Frauen, die kein Kind hatten oder das erste älter als 30
- Diabetes, hoher Blutdruck
- Übergewicht
- Älter als 50 - 64
- Sozial niedrig Gestellte
- Wenig Fürsorge während oder nach einer Gravidität
- Älter als 40 - 49
- Ovarien
- Ovarial-Ca-Anamnese unter Blutsverwandten

Prostata	Magen	Haut
<ul style="list-style-type: none"> • Älter als 65 • Schwierigkeiten beim Wasserlassen 	<ul style="list-style-type: none"> • Magen-Ca-Anamnese unter Blutsverwandten • Ernährung mit stark geräucherten gesalzenen oder sauren Nahrungsmitteln • Blutgruppe A scheint involviert zu sein 	<ul style="list-style-type: none"> • Exzessive Sonnenexposition • Arbeit mit Teer, Teerprodukten oder Creosot

Potentiell durch Chemotherapie heilbare Tumorleiden Tumor mit hoher Remissionswahrscheinlichkeit und langer Überlebenszeit

- akute Lymphoblastenleukämie des Kindes
- Lymphogranulomatose
- histiozytäres Lymphom
- Hodenkarzinom
- embryonales Rhabdomyosarkom
- Ewing-Sarkom
- Wilms-Tumor
- Burkitt-Lymphom
- Retinoblastom
- Choriokarzinom
- Ovarialkarzinom
- Mammakarzinom
- akute Leukämie des Erwachsenen
- Plasmozytom
- Endometriumkarzinom
- Prostatakarzinom
- lymphozytäres Lymphom
- Neuroblastom
- NNR-Karzinom
- malignes Insulinom

Gegenüber Chemotherapie Tumoren ohne wesentliche Verlängerung der Überlebenszeit, obwohl auf Chemotherapie ansprechend

- HNO-Karzinome
- Gastrointestinale Karzinome
- ZNS-Tumoren
- Tumoren endokriner Drüsen
- malignes Melanom
- kleinzelliges Bronchialkarzinom
- malignes Karzinoid
- Osteosarkom
- Weichteilsarkome

Tumoren, die durch Chemotherapie praktisch nicht zu beeinflussen sind

- Hypernephrom
- Blasenkarzinom
- Ösophaguskarzinom
- Plattenepithelkarzinom des Bronchus
- Pankreaskarzinom
- Leberkarzinom
- Schilddrüsenkarzinom

Die wichtigsten gegen bösartige Tumoren wirksamen Therapeutika

I. Alkylantien

A. N-Lost-Derivate

1. N-Lost, NH₂, Stickstoff-Lost, Dichloren
2. Chlorambucil, Leukeran

B. Äthylenimine

1. Triäthylthiophosphorsäureamid, Thio-Tepa
2. Trisäthyleniminobenzochinon, Trenimon

- 3. Phenylalanin-Lost, Melphalan, Alkeran
- 4. Cyclophosphamid, Cytoxan, Endoxan
- 5. Trophosphamid, Ixoten
- 6. Iphosphamid
- 7. 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclohexyl-1-Nitrosourea, CCNU
- 8. 1,3-Bis-(2-chloräthyl)-nitrosourea, BCNU
- 9. Mannit-Lost, Degranol
- 10. Dibromdulcit

C. Methansulfonsäureester

- 1. Busulfan, Myleran
- 2. Mannitmyleran, Mannogranol

E. Epoxyde

- 1. Blutandiepoxyd

D. Triazene

- 1. 5-(3,3-Dimethyl-1-triazen)-imidazol-4-carboxamid DJC

II. Naturstoffe

A. Pflanzeninhaltsstoffe (Mitosegifte)

- 1. Desacetyl-N-methylcolchicin, Colcemid
- 2. Podophyllotoxinderivate
 - a) Proresid
 - b) VM 26
 - c) VP 16
- 3. Vinca-Alkaloide
 - a) Vinblastin, Velbe
 - b) Vincristin, Onvocin
 - c) Vinleurosin

B. Antibiotika

- 1. a) Actionomycin D, Cosmegen-Lyovac
- 2. b) Actionomycin C + D, Sanamycin
- 3. (Mitomycin C)
- 4. Porfiromycin
- 5. Streptonigrin
- 6. Mithramycin
- 7. Bleomycin
- 8. Daunomycin, Rubidomycin, Daunoblastin, Ondena
- 9. Adriamycin, Adriblastin

C. Fermente

- 1. L-Asparaginase, Casnitin

III. Antimetabolite

A. Folsäureantagonisten

- 1. Aminopterin
- 2. Amethopterin, Methotrexat

B. Purin-Derivate

- 1. 6-Mercaptopurin, Puri-Nethol
- 2. Azathioprin, Immuran resp. Immurek
- 3. 6-Chlorpurin
- 4. 6-Thioguanin

C. Pyrimidin-Derivate

- 1. 5-Fluoruracil, Fluoro-uracil
- 2. N-(2-Furamidy)-5-Fluoruracil, Ftorafur
- 3. Cytosin-arabinosid, Alexan

IV. Peroxybildner

1. Procarbarzin, Natulan
2. (Streptonigrin)

V. Synthetische Substanzen unterschiedlicher Wirkung und Konstitution

1. Hydroxyurea, Litalir
2. Methylglyoxal-bis-guanylhydrazon, Methyl-GAG
3. Methoxy-2-2-oxybutyrylaldehyd-bisthiosemicarbazon, KTS
4. Phthalanilide

Heilungserfolge bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen

Krebstyp	Heilungsrate in %	
	1955	1986
Chorionkarzinom	0	60-90 (in Abhängigkeit von der Tumormasse)
Akute lymphatische Leukämie (Kinder)	0	75
Akute lymphatische Leukämie (Erwachsene)	0	40
Akute myeloische Leukämie	0	15-20
Morbus Hodgkin	0	80
Non-Hodgkin-Lymphom (Kinder)	0	60
Diffuses histiozytäres Lymphom	0	50
Burkitt-Lymphom	0	50
Hodenkarzinom	0	90
Ovarialkarzinom	0	10-20
Wilms-Tumor	0	65
Osteogenes Sarkom	0	65
Rhabdomyosarkom	0	70