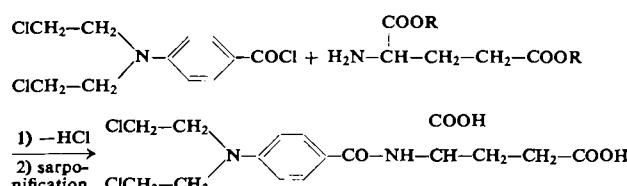


Internationaler Krebskongreß in Moskau

22. bis 28. Juli 1962

Der VIII. Internationale Krebskongreß in Moskau umfaßte das gesamte Krebsproblem, angefangen von Fragen der Ätiologie und Prophylaxe über den Komplex der Forschung und Therapie bis hin zu organisatorischen Maßnahmen. Aus der kaum überschaubaren Fülle des Materials sei hier jedoch nur das ausgewählt, was im Zusammenhang mit dem Problem der Chemotherapie maligner Erkrankungen interessant erscheint.

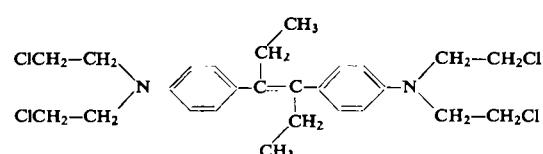
Die im Tierexperiment und in der Klinik neu untersuchten Substanzen gehören zu einem großen Teil zur Gruppe der alkylierenden Verbindungen. Als aktive Gruppierungen wurden immer noch vorzugsweise der Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-amino-, der Methansulfonyloxy- sowie der Äthylenimino-Rest verwendet. Durch ihren Einbau in Moleküle, denen selbst eine Bedeutung im biologischen Geschehen zukommt, wurde versucht, eine gewisse Spezifität der Wirkung auf Tumoren zu erreichen. In diese Richtung zielte die Synthese der p-[Bis-( $\beta$ -chloräthyl)]-amino-benzoylglutaminsäure, in welcher die N-Lost-Gruppierung mit einem Bruchstück der Folsäure verknüpft ist. (S.-C. J. Fu, Boston, USA).



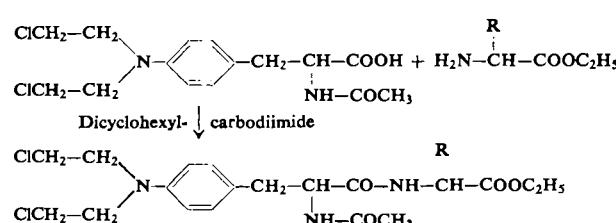
Die m- und o-isomeren Verbindungen wurden analog dargestellt. Die biologische Wirkung auf experimentelle Tumoren und andere mikrobiologische Systeme ist im wesentlichen auf die L-Verbindungen beschränkt.

Der Cholesterinester der p-[Bis-( $\beta$ -chloräthyl)]-aminophenyl-essigsäure wurde unter dem Namen „Fenesterin“ geprüft (S. A. Dyogteva, Moskau). Infolge der geringen Toxizität sowie der guten und zum Teil spezifischen Wirkung bei einer Reihe experimenteller Tumorsysteme ist eine klinische Prüfung vorgesehen.

Durch Einbau von Bis-( $\beta$ -chloräthyl)-amino-Gruppen in Moleküle, welche die Wirkung von Sexualhormonen besitzen (Testosteron, Stilboestrol, Hexoestrol) wurden Verbindungen gewonnen, die möglicherweise einen spezifischen Hemmeffekt auf Tumoren von hormonabhängigen Organen ausüben können (A. M. Milcu, Bukarest, Rumänien), z. B.

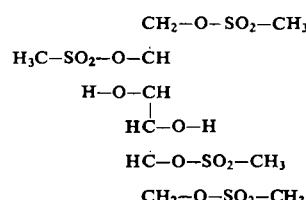


Der Arbeitskreis von L. F. Larionov (Moskau) beschäftigte sich in der Reihe der Sarkolysin-peptide mit der Struktur-spezifität der tumorhemmenden Wirkung. Auf folgendem Weg wurden verschiedene Dipeptidester dargestellt:

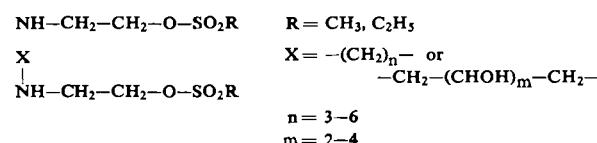


Im Falle von Phenylalanin als Aminosäurekomponente erwies sich das L-L-Isomere als besonders wirksam, während die D-D-Verbindung selbst in hohen Dosen überhaupt keinen Effekt zeigte. Bei Verknüpfung des Sarkolysins mit Valin lag das Wirkungsmaximum dagegen bei der Substanz mit L-D-Konfiguration. Diese Befunde deuten darauf hin, daß der Einwirkung auf den Tumor keine Spaltung der Peptidbindung vorausgeht.

L. Varga und Mitarbeiter (Budapest) berichteten über die Weiterführung ihrer Arbeiten auf dem Gebiet cytostatisch wirkender Zucker-Derivate. In der Hauptsache handelte es sich bei den neuen Verbindungen um Methansulfonsäure-polyester von Zuckerkoholen. Davon ist vor allem der 1,2,5,6-Tetramethansulfonsäureester des Mannits (TSM) bemerkenswert, der infolge seiner guten Verträglichkeit und Antitumorwirkung in der Klinik Eingang fand.

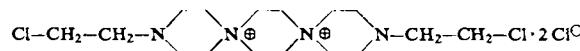


In den schon früher hergestellten N-Lost-Derivaten hat L. Varga die Chloratome durch Methan- bzw. Äthansulfonyloxy-Gruppen ersetzt.

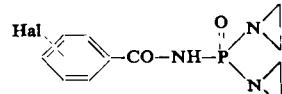


Dabei ist auffällig, daß die meisten dieser Verbindungen eine mehr oder weniger starke tumorhemmende Wirkung zeigen, während bei den entsprechenden Chloräthyl-Derivaten dieser Effekt ganz eng auf einige wenige Substanzen beschränkt ist.

Über Untersuchungen mit cytostatisch wirkenden Piperazinen trug J. A. Sorkina (Moskau) vor. Einen besonders günstigen therapeutischen Index zeigte das „Spiradizin“, dem folgende Struktur zukommt:



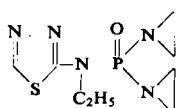
Die Gruppe der Phosphorsäureäthylenimide war durch halogen-substituierte Derivate des Benzoyl-diäthylen-phosphoramids (Benzo-TEPA) vertreten (I. M. Peisakovich, Kiew/USSR).



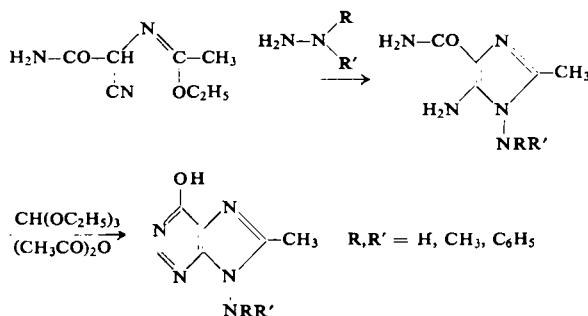
Ihre geschwulsthemmenden Eigenschaften wurden an mehreren experimentellen Tumorsystemen geprüft und verglichen.

Bereits in klinischer Untersuchung befindet sich das „Thiatriamide“, das bei metastasierenden gastrointestinalen Tumoren

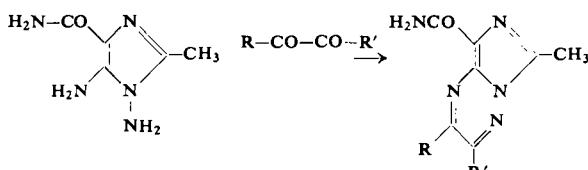
sowie beim metastasierenden Cervixcarcinom die bisher verwendeten Präparate übertreffen soll (J. C. Bateman, Washington, USA).



Bei den behandelten Antimetaboliten handelte es sich in erster Linie um Pyrimidin- bzw. Purinantagonisten. G. M. Timmis (London) berichtete über die Synthese von 9-Aminopurinen auf folgendem Wege:

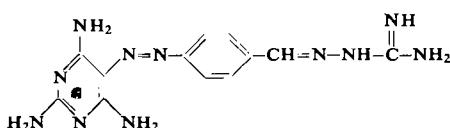


Die Hydroxylgruppe dieser Verbindungen wurde dann durch Chlor ersetzt und dieses gegen die Mercapto- oder Amino-Gruppen ausgetauscht. Ein neues, den Purinen ähnliches Ringsystem konnte durch Kondensation des nach obigem Schema als Zwischenprodukt auftretenden 1,5-Diamino-4-carboxamidoimidazols mit 1,2-Diketonen (Diacetyl, Phenanthrenchonin) aufgebaut werden:

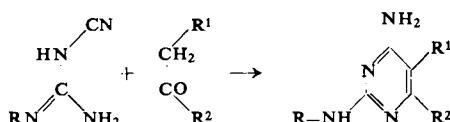


Die Prüfung der Substanzen steht zum Teil noch aus.

In der Reihe der 5-Phenylazopyrimidine bildet das Vorhandensein von Aminogruppen in 2-, 4- und 6-Stellung des Pyrimidinringes die Voraussetzung für das Auftreten einer tumorhemmenden Wirksamkeit. Gleichzeitig muß der Benzolkern in der p-Stellung durch eine elektronegative Gruppe (z. B. Sulfonyl, Sulfamyl, Phosphonyl u. a.) substituiert sein (K. Tanaka, Osaka). Einen besonders günstigen Effekt zeigte das Guanylhydrazone des 4-(2,4,6-Triamino-5-pyrimidinyl-azo)-benzaldehyds.

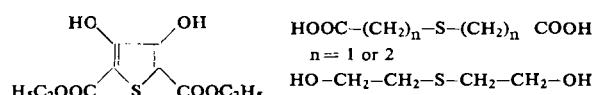


Über die Synthese von 2,4-Diaminopyrimidinen durch Kondensation von Dicyandiamid mit offenkettigen und cyclischen Ketonen berichtete J. Modest (Boston, USA).

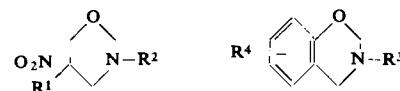


Viele dieser Verbindungen zeigten Aktivität in verschiedenen mikrobiologischen Systemen.

Auf dem VII. Internationalen Krebskongreß 1958 in London hatte M. B. Sahasrabudhe (Bombay) mitgeteilt, daß die Thiophen-2,5-dicarbonsäure eine tumorhemmende Wirkung besitzt. Als Wirkungsmechanismus wurde eine Interferenz mit dem Hexosemonophosphat-Stoffwechsel angenommen. Inzwischen gelang die Darstellung und Testung einer größeren Anzahl von Verbindungen, die dem erwähnten Körper strukturell mehr oder weniger nahe stehen. Unter ihnen befanden sich einige mit bemerkenswerter Aktivität und therapeutischer Breite (besonders bei der Ascites-Form des Yoshida-Sarkom). Dabei handelte es sich neben dem Diäthylester der 3,4-Dihydroxythiophen-2,5-dicarbonsäure auch um offenkettige Verbindungen wie Thiodiglykolsäure, Bis-(hydroxyäthyl)-sulfid oder Bis-(carboxyäthyl)-sulfid.



Eine weitere Gruppe von Substanzen mit tumorhemmender Wirksamkeit im Tierexperiment stellen die Tetrahydro- und Dihydro-1,3-oxazine dar (J. B. Chylinska, Breslau).



Obgleich viele Verbindungen getestet worden sind, ließ sich eine Beziehung zwischen Struktur und Wirkung noch nicht erkennen.

Bei der Prüfung von etwa 150 Acridin-Derivaten am Sarkom 180 fand Z. Ledochowski (Gdansk, Polen) nur 8 Substanzen mit einem gewissen Effekt. Ihnen ist eine Dialkylaminoalkyl-Seitenkette in 9-Stellung des Acridinmoleküls gemeinsam.

Während aus der Gruppe der Pflanzenstoffe vor allem das sich schon länger in der Diskussion befindliche Vincaleukoblastin das Thema einiger Vorträge bildete, stand bei den Antibiotika vor allem das am Institut für Antibiotika-Forschung in Moskau aufgefundenen Olivomycin im Mittelpunkt des Interesses. Es handelt sich um eine aus *Actinomyces olivoreticuli* isolierte Substanz. Der wachstumshemmende Effekt erstreckt sich in erster Linie auf Rattentumoren. In der Klinik sollen ebenfalls bereits positive Befunde erhoben worden sein.

Neben diesen zum Teil neuen Substanzen waren die schon längere Zeit in die Krebstherapie eingeführten Verbindungen Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, die in erster Linie der Erprobung neuer Testsysteme und der Aufklärung von Wirkungsmechanismen galten. Hinsichtlich der Anwendung am Patienten war das Bestreben zu erkennen, die therapeutischen Ergebnisse der vorhandenen Präparate durch methodische Weiterentwicklung zu verbessern. Eine wichtige Rolle spielten dabei die isolierte Durchströmung von tumorbefallenen Extremitäten oder die Dauerinfusion von Cytostatika über längere Zeit.

Der Überblick läßt erkennen, daß es möglich war, in mancher Hinsicht neues Material zu ermitteln. In fast allen Fällen handelte es sich aber letzten Endes doch nur um eine Weiterführung von Bekanntem. Eine Türe in wirkliches Neuland wurde nicht aufgestoßen. Die Chemotherapie ist noch nicht in der Lage, eine entscheidende Wende in der Behandlung des Krebses herbeizuführen. Die von eingearbeiteten Spezialisten an ausgesuchten Fällen mit den vorhandenen Möglichkeiten immer wieder erzielbaren Erfolge berechtigen jedoch zu der Hoffnung, daß es nicht so bleiben muß.

[VB 638]