Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 20 (1964)

Rubrik: Diskussion

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 09.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

O. Hubacher (Thun): Die von U. G. Middendorp, Zürich, erwähnten Schwierigkeiten bei der gemeinschaftlichen Erprobung eines Cytostatikums bezüglich der Weiterführung der Untersuchungen durch den praktischen Arzt kann ich sehr gut verstehen.

Insofern sind diese Untersuchungen in unserem Gebiete des *Berner Oberlandes* dadurch erleichtert, daß die Organisation schon seit 1953 besteht, als wir verschiedene Bestrahlungsmethoden, besonders die ultraharte, mit den konventionellen verglichen haben. Das Spezielle an unserer Organisation ist, daß sie von *ärztlichen Standesorganisationen* getragen und dem ärztlichen Bezirksverein von Thun geleitet wird. Sie umfaßt 144 Ärzte, 11 Bezirksspitäler, die alle radial um Thun in einer maximalen Distanz von ca. 30 km geographisch günstig gelegen sind. Mit wenigen Ausnahmen machen alle Ärzte und Spitalabteilungen an diesem kooperativen Versuchsprogramm mit; wichtig ist, daß die Allgemeinpraktiker, die die Karzinompatienten *zuerst* und *zuletzt* sehen, das Programm tragen helfen; sie konnten deshalb gewonnen werden, weil sie auf diese Weise nicht den Eindruck haben, von einer übergeordneten staatlichen Klinik kontrolliert zu werden.

Während wir früher alkylierende Substanzen prüften, befassen wir uns seit 1960 mit dem Antimitotikum der Sandoz (Podophyllinderivate SP-G und SP-I). Es wurden bisher 402 Karzinompatienten damit behandelt. Die Überlebenskurven der behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe werden in ca. 1 ½ Jahren vorliegen. In einem ermutigenden Prozentsatz von Einzelfällen inoperabler und ausbestrahlter Patienten sind mit dem Cytostatikum objektive Tumorrückbildungen erzielt worden, so daß wir die Studie fortsetzen, was umso leichter möglich ist, als Nebenwirkungen wie Haarausfall oder Leukopenien beim SP-G und SP-I nicht beobachtet wurden.

Die Ausführungen *G. C. Eschers*, New York, über den *Doppelblindversuch* waren überzeugend und stellen einen Idealfall dar, der bei uns schwieriger zu verwirklichen ist als in USA. Immerhin gehen wir bei unserer ländlichen Bevölkerung so vor, daß die meisten Karzinompatienten der Behandlungsgruppe nicht wissen, weshalb sie die Kapseln und Injektionen erhalten, so daß der psychologische Faktor sicher eine untergeordnete Rolle spielt. Es ist dann auch nicht notwendig, der Kontrollgruppe ein Placebo zu geben; man könnte von einem *einfachen Blindversuch* sprechen.

Die Bemerkungen Eschers über die *statistischen Auswertungen* sind sehr treffend. Der Arzt muß die Statistik programmieren und die betreffenden Fragen ausarbeiten. Wir haben deshalb eine Zusammenarbeit mit einem Statistiker des eidg. statistischen Amtes, der sich sonst nicht mit Medizinalstatistik befaßt, einem Spezialisten für medizinische Statistik vorgezogen.

R. L. Baart de la Faille (Utrecht): Prof. *Escher* spoke about chemotherapy but he gave us figures from patients treated with Thiotepa or Nitrogen Mustard. These drugs are dangerous and we do not use them. He destroyed with these drugs the host resistance. Prof. *Escher* gave us high numbers of patients but he mixed up many types and localisations of bronchial carcinoma and the good success from the treatment in one group can be covered by the bad success of another group.

In mean the oatcell carcinoma group has no survivors after 2 years[1], but in my small group I have with cytostatic treatment (operation-X-ray included) some survivors. I ask Prof. *Escher* not to speak about results of chemotherapy in carcinoma but about results of a treatment of one type of carcinoma with a named cytostatic.

Karl H. Schmidt-Ruppin (Basel):

1. *George C. Escher* berichtete über kontrollierte klinische Versuche mit alkylierenden Substanzen, die bekanntlich bei einigen Transplantationstumoren wie Walker-

[1] University Clinic Utrecht, also University Clinic Leiden

Karzinom, Yoshida-Sarkom u. a. Rattentumoren sehr gut wirksam sind und die auf Grund dieser Ergebnisse in die Klinik kamen – mit negativem Ergebnis. Diese Ergebnisse erinnern uns an einige Experimente, in denen sich alle bekannten Cytostatica als unwirksam hinsichtlich Überlebenszeit, Recidiv- und Metastasenhäufigkeit an Spontan- (Mamma-Ka.) wie Induktions-(Methylcholanthren)-tumoren der Maus erwiesen. Diese experimentellen Tumorformen und resistentere transplantable Tumoren, wie z. B. das solide Ehrlich-Karzinom, sind somit möglicherweise therapeutische Modelle, die den Verhältnissen beim Menschen näher kommen als die – zu oft noch verwendeten – gut ansprechenden Tumorstämme.

2. Wir möchten annehmen, daß die Sequenzanalyse mit Randomisierung und Doppelblind-Anordnung eine gute und beweiskräftige klinische Methode für die klinische Prüfung auf Wirkung bei Geschwülsten ist. Sie gestattet auch die Beurteilung mehrerer – sorgfältig auszuwählender – objektiver Kriterien im Unterschied zu subjektiven.

3. Die Versuche von *Henschke* sind interessant hinsichtlich der Möglichkeit therapeutischer Kombinationen. Bei solchen ist bekanntlich am ehesten ein additiver oder potenzierender Effekt zu erwarten, wenn die Einzelkomponenten verschiedenen Wirkungsmechanismus und Charakter haben, in diesem Fall also z. B. Kombination von Chemotherapie mit biologischen bzw. biochemischen Stoffen.

R. W. Wissler (Chicago): I want to try to clarify the question asked of Dr. Escher by Dr. *Baart de la Faille.* I believe he was criticising the way the figures were presented and that he was appealing to you not to consider all bronchogenic carcinomas in one group. He was suggesting that the squamous cell carcinomas be separated from other carcinomas in any analysis of long term results.

R. L. Baart de la Faille (Utrecht): In response to the answer of Prof. *Escher* about the types of carcinoma. I must warn him that it is very well possible that some of his patients benefited from the drugs but that others did not. In Holland we have a good discovery and follow up service.

K. Karrer (Wien): *Zu den Ausführungen von Herrn Escher:*

Wir stimmen völlig mit der vorgetragenen Auffassung überein, daß eine kurzfristige, einmalige Behandlungsperiode in unmittelbarem Anschluß an die Operation keine wesentliche Verbesserung der Überlebenschancen bewirken wird. Wir haben seinerzeit bei unserem ersten klinischen Vorversuch, den Herr Dr. *Wurnig* an der II. Chir. Universitätsklinik Wien durchgeführt hat, feststellen können, daß eine bis 6 Monate dauernde Nachbehandlung offenbar nicht ausreicht, um die Recidivrate zu vermindern. Es ist zwar wahrscheinlich auch von Bedeutung, welches Medikament und welche Dosis verwendet werden – Herr *Escher* arbeitet mit dem toxischen N-Lost bzw. Thio-Tepa, während wir mit Endoxan oder Mitomen arbeiten. Auf diese Frage soll aber jetzt nicht näher eingegangen werden.

Nach einer vorläufigen Beurteilung dieses ersten klinischen Vorversuches [1] wurde 1958 bei einem zweiten Therapieplan die Dauer der Nachbehandlung auf 2 Jahre ausgedehnt [2] und 1962 bei der Beurteilung der Ergebnisse dieser zweiten Behandlungsserie der Schluß gezogen [3], daß auch eine zweijährige Behandlungsdauer zu kurz sein dürfte und planten 1962 deren Ausdehnung auf zunächst 3 Jahre.

Wir sind der Auffassung, daß die während der Operation ausgeschwemmten Tumorzellen nur zum Teil die Ursache für die späteren Recidive und Metastasen sein können. Wir nehmen an, daß vielfach schon zur Zeit der Radikaloperation okkulte Metastasen bestehen. Bei der Natur der bis heute zur Verfügung stehenden Cytostatika erscheint es uns aber nicht denkbar, daß man eine völlige Abtötung der Tumorzellen im Organismus erzielen kann und man damit rechnen muß, daß man beim Großteil der Patienten nur eine Hemmung des Tumorwachstums durch langfristige Behandlung erwirkt.

Zu Herrn Middendorp:

Wir stimmen mit Herrn Middendorp darin überein, daß alternierende Reihen vom statistischen Standpunkt aus einen verläßlicheren Vergleich der Ergebnisse der cytostatischen Behandlung gegenüber den nur operierten Patienten ermöglichen. Wir halten es aber nur dann für praktisch sinnvoll, solche alternierenden Vergleichsuntersuchungen anzustellen, wenn die Anzahl der zu erwartenden Patienten groß genug ist. Wir mußten von unseren Wiener Verhältnissen ausgehend damit rechnen, daß nur eine relativ kleine Patientenzahl zur Behandlung kommen wird und haben deshalb auf alternierende Reihen verzichtet. Die Gründe haben wir bereits einmal ausführlich dargelegt [4].

Es freut uns feststellen zu können, daß nun auch in der Schweiz in vorbildlicher Zusammenarbeit mehrerer Kliniken die 2 Jahre dauernde Kombinationsbehandlung angewendet und entsprechend dem vorgetragenen Plan eine kritische Erfolgsbeurteilung ermöglichen wird.

Der derzeitige Stand der Ergebnisse unserer Beobachtungen vier Jahre nach der Operation zeigt beim Bronchuskarzinom Stadium I bis zu 3 ½ Jahre nach der Operation eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate der cytostatisch behandelten Patienten, wenn man die an derselben Klinik in den vorangegangenen Jahren operierten und nicht cytostatisch nachbehandelten Patienten als Kontrollgruppe anerkennt.

Beim Stadium II ist der Unterschied bis zu zwei Jahren nach der Operation signifikant (berechnet nach der direkten Methode Fisher). Da der weitere Verlauf der Absterbekurve der behandelten Patienten Annäherung an die Kontrollkurve zeigt, ist nicht mit einer Vermehrung der Fünfjahresheilungen zu rechnen. Wir halten aber auch eine Verlängerung des Lebens und eine Verzögerung der eintretenden Recidive für einen wertvollen Erfolg. Außerdem ist es denkbar, daß sich durch eine intensivere und länger dauernde Behandlung diese Ergebnisse verbessern lassen werden. Dafür spricht unserer Meinung nach eine statistische Untersuchung die zeigt, daß an die überlebenden Patienten mehr Kuren verabreicht worden waren als an jene, die verstorben sind, selbst wenn man berücksichtigt, daß sich bei den frühverstorbenen Patienten Ursache und Wirkung nicht trennen lassen.

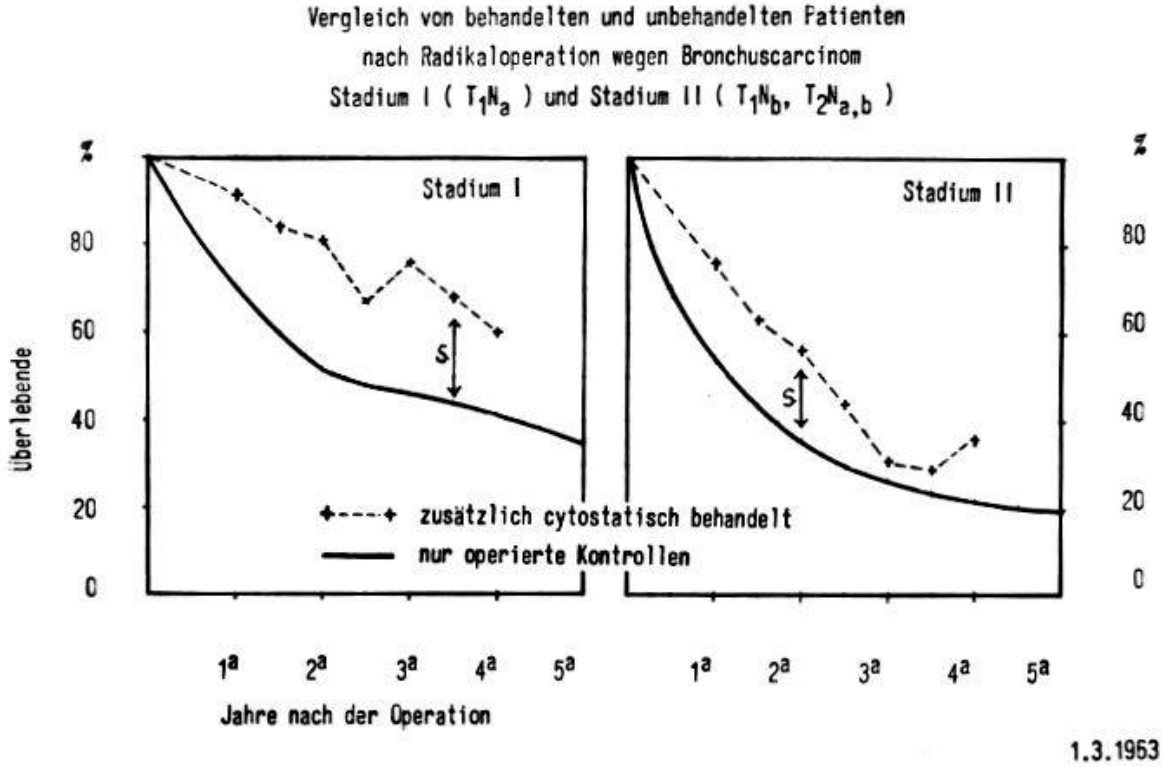

Abb. 1.

Tabelle I

Absterberate nach Radikaloperation wegen Bronchuskarzinom Stadium I und II mit und ohne Nachbehandlung

Op. vor mind. J.	Behandelte			Unbehandelte			Stat. Sich. p.
	Op.	ÜL.	%	Op.	ÜL.	%	
Stadium I							
1	57	52	91	299	220	74	0,0019
1,5	50	42	84		187	63	0,0017
2	48	39	81		153	51	0,00005
2,5	45	30	67		145	48	0,0167
3	37	28	76		137	46	0,0005
3,5	28	19	68		129	43	0,0103
4	15	9	60	299	121	40	0,1100
Stadium II							
1	89	68	76	188	102	54	0,0003
1,5	70	44	63		83	44	0,0055
2	61	34	56		65	35	0,0029
2,5	48	21	44		57	30	0,0570
3	42	13	31		50	27	–
3,5	38	11	29		46	24	–
4	22	8	36	188	43	23	–

Tabelle II

Abhängigkeit der Lebenserwartung von der Anzahl der Kuren

Vergleich der Anzahl verabreichter cytostatischer Kuren der toten und lebenden Patienten nach Radikaloperation wegen Bronchuskarzinom Stadium II

	Patienten[1]	Kuren		Stat. Sicherung p.
		Summe	∅	
Tote (alle).....	84	270	3,2	$p < 0{,}001$
Lebende	46	249	5,4	$p < 0{,}001$
Tote (o. F.)[2]	47	177	3,8	

[1] Ohne p.o. Verstorbene. Operiert vor mindestens einem Jahr.

[2] Ohne Frühverluste, die vor der Zeit verstarben, welche zur Verabreichung von 5,4 Kuren nötig ist.

Wenn ich Herrn *Middendorp* recht verstanden habe, so hat er Bedenken, Patienten mit inoperablen Karzinomen eine Chemotherapie vorzuenthalten. Nun ist aber die Erfolgsaussicht einer Chemotherapie bei inoperablen Karzinomen äußerst gering, während sie für die radikal operierten Patienten wesentlich günstiger ist. Man muß wohl deshalb bei Patienten mit radikal operablen Karzinomen viel eher ethische Bedenken haben. Ich will damit nicht sagen, daß eine alternierende Reihung nicht durchgeführt werden darf, möchte aber darauf hinweisen, daß man eine schwere Verantwortung auf sich lädt, wenn man radikal operierten Patienten eine Chemotherapie vorenthält.

U. G. Middendorp: Auf die Fragen von Herrn *Karrer* hin möchte ich doch festhalten, daß wir seitens der Patienten nie deshalb Schwierigkeiten hatten, weil diese es nicht begriffen hätten, daß der eine Patient Tabletten bekam und der andere nicht. Im allgemeinen befriedigt die Antwort auf eine diesbezügliche Frage, daß eben verschiedene Leiden eine Lungen- oder Magenresektion notwendig machen. Wir geben den Patienten die Diagnose Karzinom meistens nicht bekannt. Wenn es sich als notwendig erweist, machen wir sie jedoch darauf aufmerksam, daß ihr Leiden unter Umständen bösartig werden könnte.

Ich danke Herrn *Hubacher* für seine Anregung. Ich möchte jedoch betonen, daß die Zusammenarbeit mit den praktischen Ärzten sehr erfreulich ist. Ich habe nur deswegen auf diese Schwierigkeiten, welche wir besonders zu Beginn des Programmes hatten, hingewiesen, um zu erklären, wieso wir, d. h. drei von den größeren Kliniken der Schweiz nach fast 2½ Jahren noch keine größeren und damit verwertbaren Zahlen haben.

K. Karrer (Wien): Darf ich an die Herren *Escher* und *Middendorp* noch eine Frage richten: Wie verhalten Sie sich beim Doppeltblindversuch im Hinblick auf eintretende Nebenerscheinungen, z. B. bei Erbrechen? Geben Sie bei den nicht cytostatisch behandelten Patienten Placebos, um auch ein gelegentliches Erbrechen zu erzielen, oder dosieren Sie so, daß bei keinem der cytostatisch behandelten Patienten ein Erbrechen eintreten kann? Wir könnten uns vorstellen, daß ungünstige Diskussionen zwischen den Patienten entstehen, wenn der eine infolge der Medikation Nebenwirkungen erlebt, die der andere nicht hat. Wir sind vielleicht in Wien deshalb in einer etwas anderen Situation, weil wir den Patienten die richtige Diagnose nicht prinzipiell mitteilen. Deshalb ist es nicht immer leicht, den Patienten klar zu machen, daß eine weitere cytostatische Therapie unbedingt notwendig ist. Dies ist eine gewisse Schwierigkeit, vor allem im weiteren Verlauf der Behandlung, die zum Teil durch die Hausärzte durchgeführt werden soll.

In Ergänzung der früheren Bemerkungen erlaube ich mir, nochmals darauf hinzuweisen, daß wir besonders großen Wert auf die genaue Stadieneinteilung entsprechend der histologischen Untersuchung legen, weil sich gezeigt hat, daß die Prognose von Patienten mit karzinomatös befallenen Lymphknoten sich sehr unterscheidet von der jener Patienten, deren regionale Lymphknoten sich bei der histologischen Untersuchung als vom Karzinom nicht durchsetzt erweisen. Dies geht auch aus dem Vergleich der Kontrollkurven des Stadiums I und II hervor (Abb. 1). Es würde uns deshalb interessieren, nach welchen Gesichtspunkten die Gruppierung bei den von Herrn *Escher* behandelten Gruppen vorgenommen werden.

1. *Denk W.:* Weitere Erfahrungen mit der Rezidiv- und Metastasenprophylaxe nach Karzinomoperationen. Klin. Med. (Wien) **13,** 426–429 **(1958).**
2. *Denk W.* und *Karrer K.:* Chemotherapie als Versuch einer Rückfallverhütung nach Karzinomoperationen. Krebsarzt **14,** 81–84 **(1959).**
3. *Denk W., Karrer K.* und *Wurnig P.:* Experiences with chemotherapy as an adjuvant to the surgical treatment of cancer. Acta Un. int. Cancr. (im Druck).
4. *Karrer K.* und *Wurnig P.:* Zur Methode der Bewertung chemotherapeutischer Rezidivprophylaxe des operierten Karzinoms. Klin. Med. (Wien) **17,** 222–233 **(1962).**