

THERAPIE WOCHE

WOCHENSCHRIFT FÜR PRAKTISCHE MEDIZIN

Eine Pilotstudie zum Verlauf der Tumormarker CEA, TPA und Ferritin

bei 29 markerpositiven Patienten mit Mamma-Ca
unter der Therapie mit NeyTumorin-Sol in Verbindung mit Chemotherapie

B. Kisseler* / Th. Stiefel**

* Radiologische Zentralabteilung des Kreiskrankenhauses Böblingen
(Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. B. Kisseler)

** Forschungslaboratorien für Organo- und Immunotherapie, Ostfildern
(Leiter: Prof. Dr. K. E. Theurer)

Therapiewoche 33, 4993-5006 (1983)

Sonderdruck Heft 38 September 1983

© Verlag G. Braun
Karl-Friedrich-Straße 14-18
Postfach 1709
7500 Karlsruhe 1
Telefon 07 21/165-1
Telex 07826904 vgb d

Schriftleitung
Dr. med. H.F. Späth
Dr. med. P. Hoffmann
Kaiserallee 30
7500 Karlsruhe 1
Telefon 07 21/84 30 21

Biologische Response-Modifikatoren in Form xenogener Peptide und Proteine, die aus gesundem, nicht malignem Gewebe verschiedener Spezies isoliert werden können, bilden ein neues physiologisches Antitumorkonzept, dessen Wirksamkeit in ausführlichen In-vitro- und In-vivo-Experimenten nachgewiesen ist. Um die experimentell erfolgreichen systemischen Spiegel dieser Substanzen (NeyTumorin®) auch klinisch zu erreichen, wurde zunächst die intravenöse Verträglichkeit von NeyTumorin® in Tagesmaximaldosen von 3 bis 4 mg/kg Körpergewicht geprüft. Die unproblematische Verträglichkeit hat uns veranlaßt, die ersten Untersuchungen zur antitumoralen Wirksamkeit an einem Patientengut von 29 Patienten mit Mamma-Ca durchzuführen. Die Beurteilung der Tumoraktivität unter der Behandlung mit NeyTumorin® wurde anhand der bei diesen Patienten positiven Tumormarker CEA, TPA und Ferritin bestimmt. Nach einer Beobachtungszeit von mindestens 13 Wochen zeigte sich bei etwa der Hälfte der Patienten eine weitgehende Normalisierung der Tumormarker, 30 bis 40% der Patienten wiesen keine weitere Erhöhung der Marker auf, und zwischen 10 und 27% der Patienten zeigten nach einem Rückgang der Marker in den ersten Wochen eine therapeutisch nicht beeinflussbare Zunahme der geprüften Marker. Bedenkt man das im Vergleich zu herkömmlichen Therapiekonzepten außerordentlich positiv zu bewertende subjektive Befinden der Patienten, so ergibt sich um so mehr die Notwendigkeit, mit Hilfe weiterer kontrollierter Studien die Leistungsfähigkeit dieses Behandlungsprinzips zu objektivieren.

A new physiological anti-tumor concept with so called "biological response modifiers" in form of xenogeneic peptides and proteins, isolated from non malignant tissue of different organs and species was very successful in detailed in-vitro and in-vivo experiments. To achieve the experimentally successful systemical mirrors of these substances (NeyTumorin®) in clinical conditions too, the intravenous tolerance of NeyTumorin® was proven in a phase I-study in 31 patients by injecting a maximum dose of 3. to 4 mg/kg body weight per day. The problemless compatibility has given rise to examine the anti-tumor activity of this preparation on a group of 29 patients, who suffered from breast cancer. The condition to introduce a patient in this phase II-study was an increasing trend of the tumor markers CEA, TPA and ferritin, which could not be influenced by cytostatic or radiation therapy. Over an observation period of in minimum 13 weeks we followed the behaviour of the markers CEA, TPA and ferritin. About the half of patients showed an extensive normalization of the markers, 30 to 40% showed no more increase and about 10 to 27% showed decrease of the markers in the first weeks of treatment with NeyTumorin®, but a not influenceable increase in the last weeks of the observation period. The positive general condition of the patients compared to usual anti-cancer therapy concepts and the result of this study in relation to the tumor activity suggest more controlled studies to objectify the efficiency of these physiological treatment principles.

Xenogene Peptide und Proteine, die aus gesundem, nicht malignem Gewebe verschiedener Spezies isoliert werden können, sind in der Lage, menschliche Tumorzellen in Kultur in ihrer Syntheseaktivität zu inhibieren, während Normalzellen eher stimuliert werden [1]. Letnansky [2 bis 5] untersuchte die ³H-Thymidin-Einbaurrate in die DNA bei diploiden Zellen und bei Tumorzellen unter der Behandlung mit gereinigten Deziduafraktionen. Neben der Beobachtung, daß Tumorzellen signifikant gehemmt werden, während Normalzellen weitgehend unbeeinflusst bleiben, konnten Rezeptoren für diese xenogenen Peptide und Proteine auf Tumoroberflächen identifiziert werden, die auf Normalzellen nicht zu finden sind. Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen von Ketelsen [6] an Tumorzellmembranen, die unbehandelt blieben, mit *NeyTumorin*®* (eine komplexe Mischung verschiedener Peptide und Proteine aus Thymus, Dezidua, Leber und anderen Organen zweier verschiedener Spezies) oder einem chemischen Zytostatikum (6-Mercaptopurin) behandelt wurden, ergaben, daß bei der behandelten Kultur die Proteindichte in der Zellmembran in Richtung einer Normalzelle differenzierte, während das Zytostatikum eine völlige Membrandestruktion bewirkte.

Diese unter dem Gesichtspunkt einer direkten Wirkung auf die Tumorzellen durchgeführten Arbeiten werden durch Berichte mehrerer Autoren [7 bis 12] ergänzt, die die Antitumoraktivität xenogener Proteine zellulären Immunmechanismen zuschreiben. So konnte in vitro gezeigt werden, daß durch Inkubation von Milzzellen mit xenogenen Peptiden und Proteinen im Verlauf von 1 bis 2 Tagen in der Kultur zytotoxische T-Lymphozyten gebildet werden, die syngene Tumorzellen angreifen und zerstören können [13]. In vivo konnte Munder in prophylaktischen und therapeutischen

* vitOrgan Arzneimittel GmbH, Ostfildern

Versuchen am Meth-A-Sarkom der Maus durch diese Präparationen nicht nur das Wachstum von syngen Tumoren verhindern, sondern auch bereits etablierte Tumoren in 50 bis 80% der Fälle zur Regression bringen. Ähnliche Ergebnisse wurden in zahlreichen weiteren Tumormodellen im Tierversuch beobachtet [14].

Neben den antitumoralen Wirkungen des NeyTumorin wurde in Tierversuchen ein weiterer, für die Tumorthherapie wichtiger Aspekt untersucht. Bestrahlt man Versuchstiere mit einer Strahlendosis, die der LD₅₀ entspricht, und behandelt die Tiere nach der Strahlenexposition mit NeyTumorin, so überleben alle Tiere die Strahlenbelastung [15]. Dies deutet auf einen zytoprotektiven Effekt dieser Substanz hin, der in Verbindung mit der Strahlentherapie unter dem Gesichtspunkt der Reduktion eventueller Nebenwirkungen von klinischer Bedeutung sein könnte.

Substanzen mit diesem Wirkungsspektrum:

- Stimulierung und Verstärkung körpereigener immunologischer Abwehrmechanismen,
- direkte regulative Inhibition und Differenzierung von Tumorzellen,

werden als „biological response modifiers“ bezeichnet [16]. In Toxizitätsstudien konnten auch bei extrem hohen Dosierungen bisher im Tierversuch keine toxischen Grenzkonzentrationen ermittelt werden.

Phase I: Prüfung der Verträglichkeit von NeyTumorin-Sol

Die Stagnation auf dem Gebiet der Tumorthherapie einerseits und die ausführlichen In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur tumorhemmenden Wirkung von NeyTumorin an-

Tabelle 1

Mo —	1. Tag	2 Amp. NeyTumorin®-Dil. St. I i. v. (nach Vortestung mit 1 Amp. i. c./s. c.)
Di —	2. Tag	3 Amp. NeyTumorin®-Dil. St. I i. v.
Mi —	3. Tag	3 Amp. NeyTumorin®-Dil. St. II i. v.
Do —	4. Tag	3 Amp. NeyTumorin®-Dil. St. II i. v.
Fr —	5. Tag	3 Amp. NeyTumorin®-Dil. St. III i. v.
Sa —	6. Tag	
So —	7. Tag	
Mo —	8. Tag	10 Amp. NeyTumorin®-Sol i. v. als Infusion
Di —	9. Tag	
Mi —	10. Tag	
Do —	11. Tag	20 Amp. NeyTumorin®-Sol i. v. als Infusion
Fr —	12. Tag	
Sa —	13. Tag	
So —	14. Tag	
Mo —	15. Tag	20 Amp. NeyTumorin®-Sol i. v. als Infusion
Di —	16. Tag	
Mi —	17. Tag	
Do —	18. Tag	
Fr —	19. Tag	20 Amp. NeyTumorin® Sol i. v. als Infusion

dererseits haben uns bewogen, diese Substanz klinisch zu prüfen. Voraussetzung für den klinischen Einsatz ist eine problemlose Verträglichkeit. In der Phase-I-Studie wurde deshalb an 31 Tumorpatienten die Verträglichkeit der intravenösen Applikation von NeyTumorin-Sol geprüft. Da es sich auch bei diesen löslichen Faktoren um xenogene Peptide und Proteine handelt, die eine gewisse Restantigenität besitzen, muß vor Einsatz des NeyTumorin-Sol (15 mg Lyophilisat) mit NeyTumorin-Dilutionen (pg-, ng-, µg-Bereich) einschleichend behandelt werden, um im Sinne einer spezifischen Hyposensibilisierung eine immunologische Toleranz gegenüber den Antigenstrukturen des Präparates zu erzeugen (siehe Tab. 1). Somit kann die intravenöse Applikation von NeyTumorin-Sol erst nach einer 1- bis 2tägigen Vorbehandlungsserie mit NeyTumorin-Dilutionen in ansteigender Konzentration erfolgen. Nach dieser toleranzerzeugenden Behandlung können bis zu 20 Ampullen NeyTumorin-Sol in 1000 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst als Infusion appliziert werden. Tabelle 2 zeigt die Diagnostik, die bei der Phase-I-Studie mit NeyTumorin-Sol ange-

Tabelle 2 Diagnostik der Verträglichkeitsstudie NeyTumorin-Sol

1. Laborwerte:	A. BSG, großes Blutbild, LDH, Serumelektrophorese
	B. CEA, TPA, Ferritin
2. Röntgenthorax in 2 Ebenen	
3. Szintigramme:	A. Lunge
	B. Knochen
	C. Leber
	D. Hirn

Tabelle 3 Ergebnisse der Verträglichkeitsstudie (Phase I) mit NeyTumorin-Sol an 31 Tumorpatienten

Patientenzahl	31	100%
Nebenwirkungen	6	19%
davon reversibel (mit Ca oder Antihistaminika)	6	19%
Gute Verträglichkeit	25	81%
Örtliche Venenreizung	0	0%

Intensivbehandlung mit NeyTumorin-Sol
Initial NeyTumorin-Dilutionen
Infusion bis 20 Ampullen/1000 ml physiologische NaCl

wendet wurde. Neben den Laborwerten: BSG, großes Blutbild, LDH, Serumelektrophorese, wurden insbesondere die Verläufe der

Tumormarker CEA, TPA und Ferritin geprüft. Daneben wurde die Lage des Tumors durch Röntgen-thorax in zwei Ebenen sowie durch Szintigramme der Organe Lunge, Knochen, Leber und Hirn objektiviert.

Die Auswertung der Studie (Tab. 3) ergab, daß 19% der Patienten Nebenwirkungen im Sinne eines Exanthems, Juckreiz und Kreislaufbeschwerden aufwiesen. Diese Nebenwirkungen waren reversibel durch Gabe von Antihistaminika oder Kalzium. In einem Fall mußte zusätzlich Cortison eingesetzt werden.

Keine Nebenwirkungen zeigten sich bei 81% der Patienten. Eine örtliche Venenreizung war bei keinem der Patienten zu beobachten. Bei denjenigen Patienten, bei denen Nebenwirkungen festzustellen waren, wurden Serumproben entnommen und auf ihren Antikörpergehalt gegen NeyTumorin-Sol geprüft. Mit den eingesetzten Methoden (Immun-elektrophorese) konnten bei keinem der Patienten Anti-NeyTumorin-Antikörper nachgewiesen werden, die bei einer Sensibilisierung gegen das Präparat aufgetreten wären (Tab. 4).

Pilotstudie: Verlauf der Tumormarker CEA, TPA und Ferritin bei 29 markerpositiven Patienten mit Mamma-Karzinom

Die insgesamt problemlose Verträglichkeit des NeyTumorin rechtfertigte den Einsatz des Präparates an 29 Patienten mit Mamma-Ca, bei denen herkömmliche chirurgische, Strahlen- und chemotherapeutische Maßnahmen keinen Einfluß auf den Anstieg der Tumormarker zeigten. Die Patientinnen erhielten einen 8wöchigen Behandlungszyklus, bei dem zusätzlich zu zwei NeyTumorin-Stößen patienteneigene Antikörperfragmente verabreicht wurden, an die der zytotoxische Purinantagonist 6-Mercaptopurin gekoppelt war [17]. Das Behandlungsschema ist in Tabelle 5 dargestellt. Eingangsvoraussetzung für die Studie waren erhöhte Werte der Tumormarker CEA, TPA und Ferritin. Die behandelten Patienten waren im Durchschnitt $60,7 \pm 12,2$ Jahre alt. 10 Patientinnen dieser Gruppe hatten mehrere nachweisbare Metastasen, 19 Patientinnen wiesen keine klinisch erkennbaren Metastasen auf. Neben den Tumormarkern CEA, TPA und Ferritin wurden die in Tabelle 6 dargestellten Laborparameter erhoben. Die Patienten wurden über eine mindestens 13wöchige Beobachtungszeit verfolgt. Nach dieser für Tumorerkrankungen relativ kurzen Zeit sind noch keine Aussagen zur Rezidivrate bzw. zur Veränderung der Tumorgroße zu erhalten. Als wichtiger Hinweis für die Aktivität der Resttumoren erschien uns jedoch die Beobachtung des Verlaufs der bei diesen Patienten positiven Tumormarker.

Tabelle 4

Tumor	Geschlecht	Nebenwirkungen	Venenreizungen	Subjektive Verträglichkeit	Antikörper gegen NeyTumorin
Mamma	weibl.	keine	keine	+	
Mamma	weibl.	keine	keine	+	
Mamma	weibl.	keine	keine	+	
Mamma	weibl.	keine	keine	+	
Mamma	weibl.	keine	keine	+	
Mamma	weibl.	keine	keine	+	
Mamma	weibl.	+	keine	-	-
Mamma	weibl.	+	keine	-	-
Mamma	weibl.	+	keine	-	-
Prostata	männl.	keine	keine	+	
Prostata	männl.	keine	keine	+	
Prostata	männl.	+	keine	-	-
Bronchial	weibl.	keine	keine	+	
Bronchial	männl.	keine	keine	+	
Bronchial	männl.	keine	keine	+	
Bronchial	weibl.	keine	keine	+	
Bronchial	männl.	keine	keine	+	
Kolon	männl.	keine	keine	+	
Kolon	weibl.	keine	keine	+	
Oropharynx	weibl.	keine	keine	+	
Schilddrüse	weibl.	+	keine	-	-
Ovarial	weibl.	keine	keine	+	
Hypopharynx	männl.	keine	keine	+	
Hypernephrom	weibl.	keine	keine	+	
M. Hodgkin	weibl.	+	keine	-	-
Adeno	weibl.	keine	keine	+	
Zunge	männl.	keine	keine	+	
Weichteil, Hals	männl.	keine	keine	+	
Zervix	weibl.	keine	keine	+	
Zökum	weibl.	keine	keine	+	
Unterlippen-Ca	weibl.	keine	keine	+	

Mehrzahl der Patienten: Tumormarker abfallend bzw. „no change“

Bei der Sichtung der Erhebungsbögen fiel auf, daß immerhin die Hälfte der Patienten (CEA: 46%, TPA: 52%, Ferritin: 45%) abfal-

lende Tumormarker aufwiesen. Keine Änderung im Rahmen der $\pm 10\%$ -Marke zeigten 36% (CEA), 27% (TPA) bzw. 45% (Ferritin) der Patienten. Nur bei 12% (CEA), 27% (TPA) bzw. 10% (Ferritin) war eine Verschlechterung der Tumormarker festzustellen (siehe auch Abb. 1).

Um eine Vergleichbarkeit innerhalb dieser Gruppen zu erreichen, wurde der höchste Wert, der im Beobachtungszeitraum erreicht wurde, als 100%-Wert angesetzt und die restlichen Werte prozentual dazu relativiert. Jeder Meßpunkt wurde einer Varianzanalyse unterzogen und die relative Standardabweichung ermittelt. Außerdem wurden die Daten in einem Ausreißertest nach Nalimov auf eine statistisch signifikante Homogenität überprüft.

Die in Abbildung 2 dargestellte CEA-Verlaufskurve bei Patientinnen mit abnehmendem CEA-Wert ($n = 15$) zeigt, daß innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen ein signifikanter Abfall des CEA-Wertes eintritt, der über die Beobachtungszeit von 13 Wochen hinweg relativ konstant und knapp

Tabelle 5

1. Woche		
Mo	1. Tag	Reizbestrahlung
Di	2. Tag	Blutabnahme für F(ab) ₂ -6MCP morgens: 2 Amp. NeyTumoren-Dil. St. I i. v. abends: 2 Amp. NeyTumoren-Dil. St. II i. v.
Mi	3. Tag	1 Amp. NeyTumoren-Dil. St. III i. v.
Fr	5. Tag	10 Amp. NeyTumoren-Sol in 500 ml phys. NaCl als i. v. Infusion
So	6. Tag	20 Amp. NeyTumoren-Sol in 500 ml phys. NaCl als i. v. Infusion
2. Woche		
Di	8. Tag	20 Amp. NeyTumoren-Sol in 500 ml phys. NaCl als i. v. Infusion
Do	10. Tag	20 Amp. NeyTumoren-Sol in 500 ml phys. NaCl als i. v. Infusion
Fr	11. Tag	Blutabnahme für F(ab) ₂ -6MCP
3. Woche		
Pause		
4. Woche		
Mo	21. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1:100 5 ml i. v.
Di	22. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 50 5 ml i. v.
Mi	23. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 20 5 ml i. v.
Do	24. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 10 5 ml i. v.
Fr	25. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 5 2 ml i. v.
Sa	26. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 5 5 ml i. v.
So	27. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 3 2 ml i. v.
5. Woche		
Mo	28. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 3 5 ml i. v.
Di	29. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 1 2 ml i. v.
Mi	30. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 1 5 ml i. v.
Do	31. Tag	F(ab) ₂ -6MCP-Konzentrat: 2 ml i. v.
Fr	32. Tag	F(ab) ₂ -6MCP-Konzentrat: 5 ml i. v.
6. Woche		
Mo	35. Tag	1 Ampulle NeyTumoren-Dil. St. III i. v.
Mi	37. Tag	10 Ampullen NeyTumoren-Sol in 500 ml phys. NaCl als i. v. Infusion
Fr	39. Tag	20 Ampullen NeyTumoren-Sol in 1000 ml phys. NaCl als i. v. Infusion
So	41. Tag	20 Ampullen NeyTumoren-Sol in 1000 ml phys. NaCl als i. v. Infusion
7. Woche		
Di	43. Tag	20 Ampullen NeyTumoren-Sol in 1000 ml phys. NaCl als i. v. Infusion
Mi	44. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1:100 5 ml i. v.
Do	45. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 50 5 ml i. v.
Fr	46. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 20 5 ml i. v.
Sa	47. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 10 5 ml i. v.
So	48. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 5 2 ml i. v.
8. Woche		
Mo	49. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 5 5 ml i. v.
Di	50. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 3 2 ml i. v.
Mi	51. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 3 5 ml i. v.
Do	52. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 1 2 ml i. v.
Fr	53. Tag	F(ab) ₂ -6MCP: 1: 1 5 ml i. v.
Sa	54. Tag	F(ab) ₂ -6MCP-Konzentrat: 2 ml i. v.
So	55. Tag	F(ab) ₂ -6MCP-Konzentrat: 5 ml i. v.

Tabelle 6 Laborparameter des Tumorverlaufsprotokolls unter Therapie

Blutbild
Hämoglobin
Hämatokrit
Retikulozyten
Thrombozyten
Leukozyten
Neutrophile
Monozyten
Eosinophile
BSG
Erythrozyten
Laborwerte
Gesamtprotein
Gesamtalbumin
Tumormarker
CEA
TPA
Ferritin
Elektrophorese
Albumin
α_1 -Globulin
α_2 -Globulin
β -Globulin
γ -Globulin
Immunelektrophorese
IgG
IgA
IgM

über dem Normbereich bleibt. Auch bei der in Abbildung 3 dargestellten CEA-Verlaufskurve bei Patienten mit ansteigendem CEA-Wert (n = 5) ist in den beiden ersten Wo-

chen ein Rückgang des CEA-Wertes zu verzeichnen. Nach einem Steady-state von 4 Wochen steigt jedoch nach Abschluß der Behandlung der CEA-Wert deutlich an und

bleibt während der gesamten Beobachtungszeit auf diesem Level.

Ähnliche Verläufe zeigen die TPA-Kurven: Bei Patientinnen mit abnehmendem TPA-Wert (n = 13) tritt zunächst ein signifikanter Abfall während der ersten 4 Behandlungswochen auf (Abb. 4). Dann konnte allerdings bei allen Patienten ein nochmaliger Anstieg beobachtet werden. Nach der 6. Woche ist wieder eine deutlich abnehmbare Tendenz erkennbar. In der 12. Woche steigen die Werte wieder leicht an. Bei den Patienten mit ansteigendem TPA-Wert (n = 8) ist ebenfalls ein den CEA-Werten ähnlicher Verlauf zu beobachten (Abb. 5). Während in der ersten Woche noch ein leichter Rückgang festzustellen ist, steigen die Werte bis zu einem Maximum in der 10. Woche an und fallen in der 12. Woche wieder leicht ab.

Auch die Kurvenverläufe des Ferritins decken sich in vielen Details mit den CEA- und TPA-Verlaufskurven. So tritt bei den Patienten mit abnehmenden Ferritinwerten (n = 13) in den ersten beiden Behandlungswochen ein deutlicher Abfall auf, während in der 4. Woche der Ausgangswert fast wieder erreicht wird. Dann jedoch nehmen die Ferritinwerte bis in den Normbereich ab und verbleiben in etwa in diesem Bereich (Abb. 6). Im Verlauf der Ferritinwerte bei Patienten mit ansteigender Ferritintendenz findet in den ersten beiden Behandlungswochen ebenfalls zunächst ein Rückgang der Werte in den Normbereich statt. In der 5. Woche ist das Maximum erreicht, die Ferritinwerte fallen zur 9. und 10. Woche nochmals deutlich ab und steigen in der 12. und 13. Woche wieder an (Abb. 7).

Alle sonstigen Laborparameter bewegten sich im Normbereich und zeigten keinerlei Auffälligkeiten. Von besonderem Interesse waren hierbei die Leukozyten-, die Lymphozyten- und die BSG-Werte, die bei allen Patienten im Normbereich lagen. Auch das Gesamtprotein sowie das Albumin und die Gamma-globuline lagen bei allen Patienten

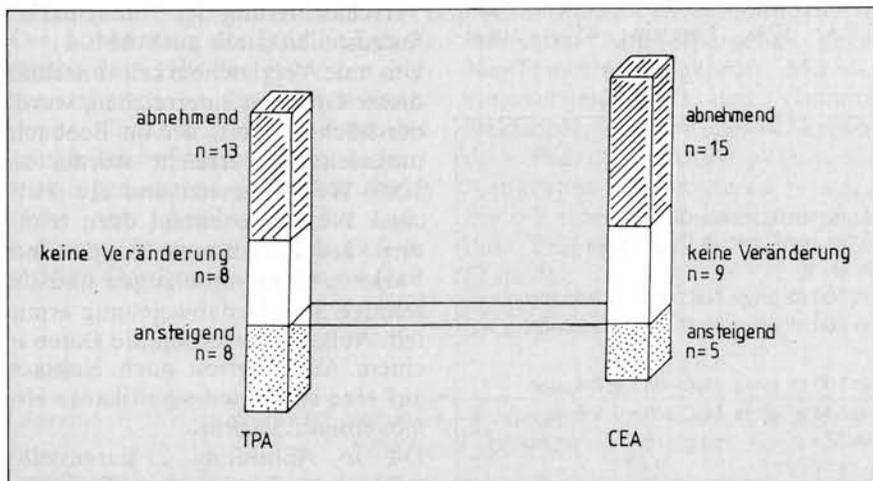


Abbildung 1 Verlauf der Tumormarkerwerte bei 20 Patienten mit Mamma-Ca unter NeyTumorin-Therapie

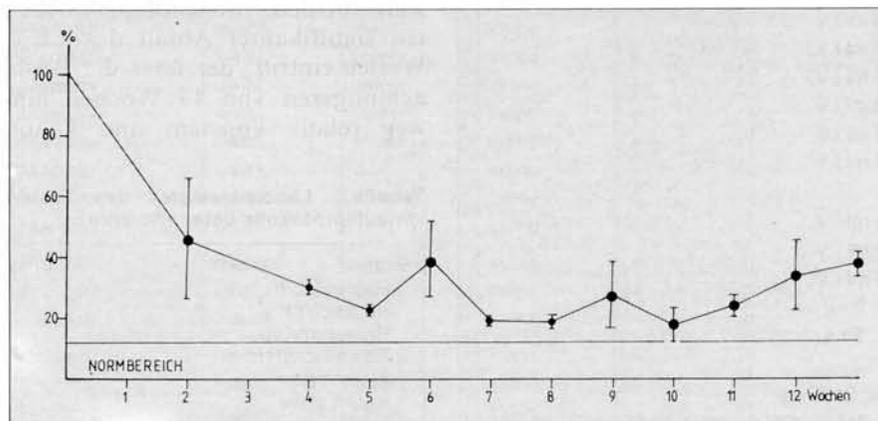


Abbildung 2 CEA-Verlaufskurve bei Patienten mit abnehmendem CEA-Wert (n = 15)

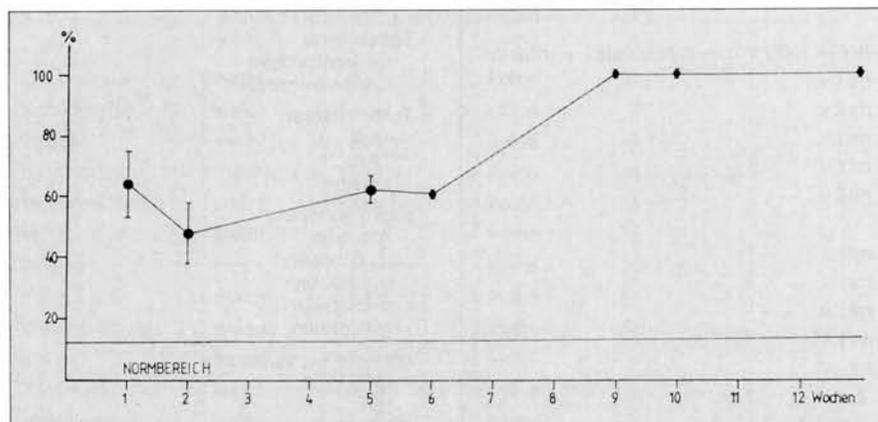


Abbildung 3 CEA-Verlaufskurve bei Patienten mit ansteigendem CEA-Wert (n = 5)

im Normbereich und wiesen keine signifikanten Veränderungen auf.

Diskussion der Ergebnisse

Die auffallende Gruppenbildung der Patienten in Gruppen, bei denen die Tumormarker abfallen bzw. auf gleichem Niveau bleiben, und in Gruppen, die trotz der Behandlung ansteigende Tendenzen der Tumormarker aufweisen, scheint auf eine Disposition der Patienten auf diese nichttoxische Therapie hinzuweisen. Auffallend war, daß die Gruppen homogen waren, d.h. daß Patienten, die abfallende CEA-Werte aufwiesen, auch abfallende TPA- und Ferritinwerte zeigten. Gewisse Überschneidungen gab es bei einigen Patienten zwischen den Gruppen der abfallenden Tumormarker und den Gruppen mit unveränderten Tumormarkern sowie zwischen den „no change“-Gruppen und den Gruppen mit zunehmenden Markern. Besonders hervorzuheben ist, daß bei allen Patientengruppen in den ersten 2 bis 4 Wochen Rückgänge der Tumormarker zu beobachten waren. Nach der 4. Woche scheint sich zu entscheiden, ob dieser positive Therapieeinfluß weiter stabilisiert werden kann oder zu einem „no change“ oder zu einem nicht aufhaltbaren Anstieg der Tumormarker führt. Dieser primäre Abfall der Tumormarker findet in der Zeit des ersten intensiven NeyTumorin-Sol-Stoßes statt. Die Behandlungspause zwischen der 3. und 4. Woche führte bei fast allen Patientengruppen zu einer ansteigenden Tendenz der Marker. Je nach Ansprechen auf die 6-Mercaptopurin-Therapie erfolgte wieder eine Tendenzumkehr.

Da insbesondere beim Mammakarzinom ein deutlicher Zusammenhang zwischen Tumoraktivität und dem Verlauf der Tumormarker besteht [19], geben diese Markerver-

läufe Aufschluß über den therapeutischen Effekt der NeyTumorin-Behandlung. Der Versuch, die Gruppen mit abfallender Markertendenz dem Schweregrad der Erkrankung

zuzuordnen, erbrachte keine statistisch signifikanten Zuordnungsmöglichkeiten. Auch eine vermutete Abhängigkeit zwischen Metastasierungsgrad und Therapieerfolg be-

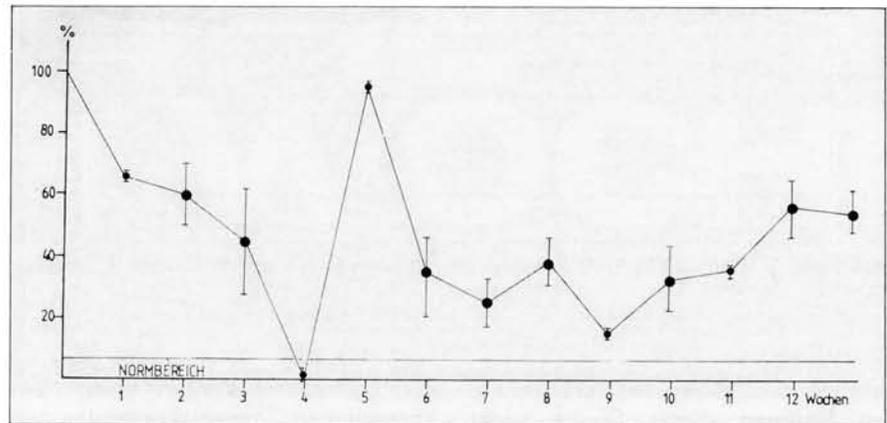


Abbildung 4 TPA-Verlaufskurve bei Patienten mit abnehmendem TPA-Wert (n = 13)

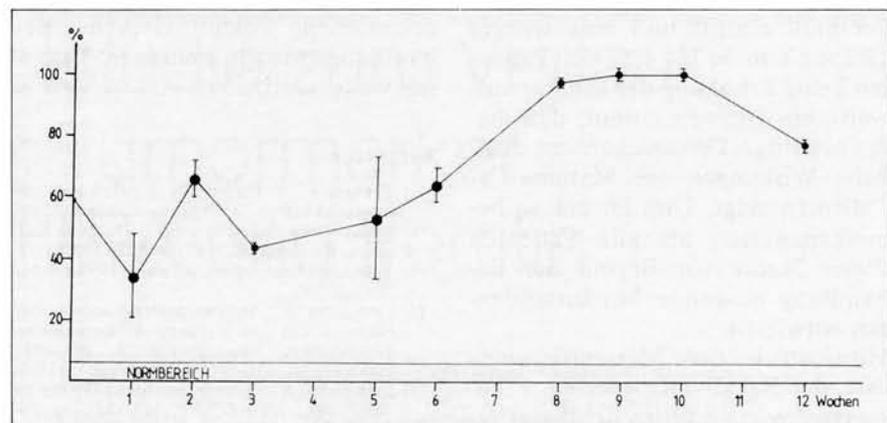


Abbildung 5 TPA-Verlaufskurve bei Patienten mit ansteigendem TPA-Wert (n = 8)

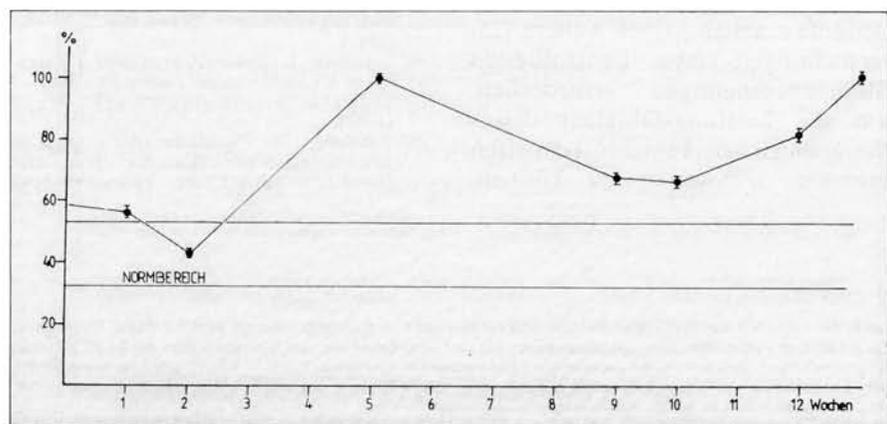


Abbildung 7 Ferritin(FE)-Verlaufskurve bei Patienten mit ansteigendem FE-Wert (n = 3)

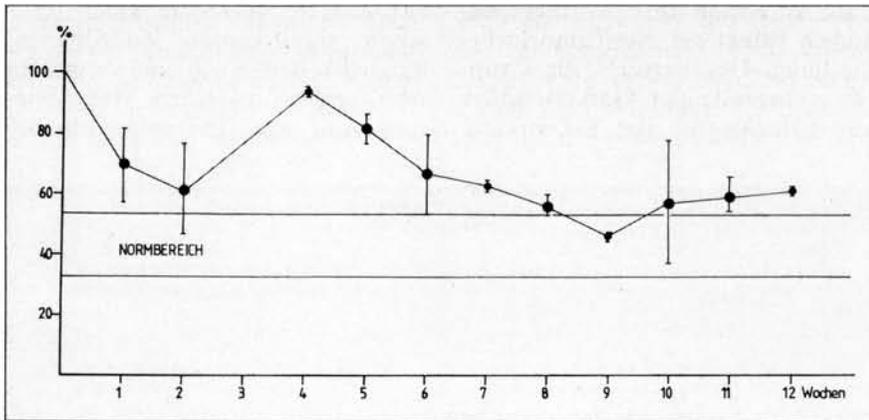


Abbildung 6 Ferritin (FE)-Verlaufskurve bei Patienten mit abnehmenden FE-Werten (n = 13)

züglich des Markerverlaufs konnte im Rahmen dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Dennoch ist der Befund, daß bei etwa der Hälfte der Patienten ein deutlicher Markerabfall eintritt und eine weitere Gruppe von 30 bis 40% der Patienten keine Erhöhung der Marker aufweist, ein Hinweis darauf, daß dieses neuartige Therapiekonzept deutliche Wirkungen bei Mamma-Ca-Patienten zeigt. Dies ist um so bemerkenswerter, als alle Patienten dieser Studie vor Beginn der Behandlung steigende Markertendenzen aufwiesen.

Hinsichtlich der Metastasierungsrate, der Rezidivrate oder einer Tumorrogression können bei dieser relativ kurzen Beobachtungszeit keine verwertbaren Aussagen gemacht werden. Die Ergebnisse der Markerverläufe machen jedoch weitere Untersuchungen unter kontrollierten Studienbedingungen erforderlich, um die Leistungsfähigkeit dieses therapeutischen Prinzips statistisch relevant nachweisen zu können.

Auch das im Vergleich zu herkömmlichen Therapiekonzepten außerordentlich positiv zu bewertende subjektive Befinden der Patienten zwingt uns, an diesem physiologisch orientierten, nichttoxischen Behandlungsprinzip maligner Tumoren weiterzuarbeiten.

Literatur

- [1] Theurer K., V. Paffenholz: Einfluß von makromolekularen Organsubstanzen auf menschliche Zellen in vitro. I. Diploide Kulturen: *Kassenarzt* 27, 5218—5226 (1978); II. Tumorzellkulturen: *Kassenarzt* 19, 1876 bis 1887 (1979)
- [2] Letnansky K.: Stoffwechselregulatoren der Plazenta und ihre Wirkung in Normal- und Tumorzellen. *Exp. Pathol.* 8, 205—212 (1973)
- [3] Letnansky K.: Tumorspezifische Faktoren der Plazenta und Zellproliferation. *Exp. Pathol.* 9, 354—360 (1974)
- [4] Letnansky K.: Inhibition of thymidine incorporation into the DNA of normal and neoplastic cells by a factor from bovine maternal placenta: interaction of the inhibitor with cell membranes. *Biosci. Rep.* 2, 39—45 (1982)
- [5] Letnansky K.: Entdeckung zellulärer Rezeptoren für antitumorale plazentare Faktoren in NeyTumoren. *Therapiewoche* 33, 59—61 (1983)
- [6] Ketelsen U.-B.: Pilotstudie zum Einfluß eines biologischen „Response Modifiers“ (NeyTumoren) auf die Plasmamembran

menschlicher Tumorzellen (Wish) in vitro im Vergleich zu einem Chemozytostatikum (6-Mercaptopurin). *Therapiewoche* 33, 62 bis 70 (1983)

- [7] Levy R. B., G. M. Shearer, K. J. Kim, R. M. Asofky: Xenogeneic serum-induced murine cytotoxic cells. *Cell. Immunol.* 48, 276—287 (1979)
- [8] Kedar E., M. Schwartzbach: Further characterization of suppressor lymphocytes induced by fetal calf serum in murine lymphoid cell cultures: comparison with in vitro generated cytotoxic lymphocytes. *Cell. Immunol.* 43, 326—346 (1979)
- [9] Watson J., S. Gillis, J. Marbrook, D. Mochizuki, K. A. Smith: Biochemical and biological characterization of lymphocyte regulatory molecules. *J. exp. Med.* 150, 849—861 (1979)
- [10] Tsutsui J., N. B. Everett: Specific versus non-specific target cell destruction by T-lymphocytes sensitized in vitro. *Cell. Immunol.* 10, 359—370 (1974)
- [11] Golstein P., M. F. Luciani, H. Wagner, M. Röllinghof: Mouse T cell-mediated cytotoxicity specifically triggered by cytophilic xenogeneic serum determinants: a caveat for the interpretation of experiments done under „syngeneic“ conditions. *J. Immunol.* 121, 2533—2538 (1978)
- [12] Golstein P., B. Rubin, F. Denizot, M. F. Luciani: Xenoserum-induced cytotoxic „T“-cells: Polyclonal specificity with an apparent „anti-self“ component, and cooperative induction. *Immunobiol.* 156, 121—137 (1979)
- [13] Munder P. G.: Experimentelle Untersuchungen über den antitumoralen Wirkungsmechanismus von NeyTumoren. *Therapiewoche* 33, 71—73 (1983)
- [14] Munder P. G., Th. Stiefel, K. H. Widmann, K. Theurer: Antitumorale Wirkung xenogener Substanzen in vivo und in vitro. *Onkologie* 5, 2—7 (1982)
- [15] Schick P.: Strahlenschutzsubstanzen auf zytoplasmatischer Basis (Revitorgan) im Test mit letalen Strahlendosen. *Therapiewoche* 33, 187—190 (1983)
- [16] Oldham R. K.: Biological response modifier program. *J. Biol. Response Modifiers* 1, 81 to 100 (1982)
- [17] Theurer K. E.: Multifaktorielle Krebstherapie mit hochmolekularen Organextrakten und tumortropen Antikörperfragmenten. *Therapiewoche* 33, 17—22 (1983)
- [18] Bifang S., W. Köpcke, M. A. Schreiber: Manual für die Planung und Durchführung von Therapiestudien, medizinische Informatik und Statistik, Band 13. In: Koller S., P. L. Reichertz, K. Überlahr (Hrsg.): Springer, Wien — Heidelberg — Berlin — New York 1979
- [19] Lütghens M., G. Schlegel: CEA und TPA in der klinischen Tumordiagnostik, insbesondere des Mammakarzinoms. *Tumordiagnostik* 63—77 (1980)

Für die Verfasser: Priv.-Doz. Dr. med. B. Kisseler, Radiologische Zentralabteilung des Kreiskrankenhauses, 7030 Böblingen

Die in der Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Dies gilt auch für diesen Sonderdruck. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, sind vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf (abgesehen von den Ausnahmefällen der §§ 53, 54 UrhG, die unter den darin genannten Voraussetzungen zur Vergütung verpflichten) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form — durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren — reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen, verwendbare Sprache übertragen werden. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehendung, im Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benützte Kopie dient gewerblichen Zwecken und verpflichtet gemäß § 54 (2) UrhG zur Zahlung einer Vergütung.

Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlen sollte.