

Sonderdruck aus

Krebsforschung und Krebsbekämpfung

BAND V

Achte Tagung des Deutschen Zentralausschusses für Krebsbekämpfung
und Krebsforschung e. V.

in Mainz vom 26. bis 28. September 1963

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Dr. med. vet. h. c. Dr. med. h. c. *H. A. Gottron*, Mainz

Bearbeitet von

Privatdozent Dr. *K.-J. Hempel*, Mainz

(Sonderbände zur Strahlentherapie Bd. 57)



1964

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks,
der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN-BERLIN

*Aus der Hämatologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik
der Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend
(Direktor: Prof. Dr. H. Frhr. v. Kreß)*

Ergebnisse einer Chemotherapie von Hämoblastosen mit Vinblastin- und Vincristin-Sulfat

Von

Klaus Erich Hampel und Heinrich Gerhartz

Mit 3 Abbildungen

Heilpflanzen von Naturvölkern haben bis in die jüngste Zeit als Ausgangspunkt für die Entdeckung und Reindarstellung neuer Pharmaka Bedeutung. Wie *Peckolt* bereits 1910 beschrieb, war brasilianischen Indianern ein Infus aus *Vinca rosea* L., einer Immergrünpflanze, bekannt und diente u. a. zur Behandlung des Skorbut, von Blutungsneigung und schlecht heilenden Wunden. Auf Jamaika [52] und auf den Philippinen [19] benutzte man *Vinca rosea* als Antidiabetikum. Bei tierexperimenteller Prüfung der Pflanzenextrakte durch *Beer* ergab sich statt der erwarteten anti-diabetischen eine leukopenische Wirkung. Weitere Versuche [13, 15] ergaben eine reproduzierbare Granulozytopenie bis zur vollständigen Agranulozytose. *Noble*, *Beer* und *Cutts* isolierten ein zytostatisch wirksames Alkaloid [21, 49], welches den Namen Vincalokoblastin (Vinblastin-Sulfat, Velbe) erhielt. Darüber hinaus sind weitere Alkaloide aus dem Rohextrakt von *Vinca rosea* isoliert worden [4, 21, 22, 38, 41, 49, 58—61, 67], wovon einige ebenfalls eine zytostatische Wirkung aufwiesen. Unter diesen erwies sich besonders Leurocristin (Vincristin-Sulfat) als beachtenswert.

Der Wirkungsmechanismus von *Vincalokoblastin* ist noch nicht vollständig geklärt, doch führt er in ähnlicher Weise wie Colchizin zu einer Blockierung der Mitose in der frühen Metaphase [11, 12, 39, 53]. Dieser sogenannte stathmokinetiche Effekt ließ sich an normalen Knochenmark von Mäusen [6, 7], Ratten [7, 13, 14, 23, 24], Hamstern [7] und Hunden [7] sowie an Hühnerembryonen [62] und embryonalen Bindegewebszellen [53] nachweisen, aber auch bei der experimentellen Leukämie von Mäusen [6, 7, 11, 12, 14, 40, 41, 50, 52] und Ratten [14, 52] sowie bei experimentellen Tumoren [11, 12, 14, 29, 41, 47, 57]. Im Gegensatz zum Colchizin war Vincalokoblastin auch bei syrischen Hamstern wirksam [8].

Am menschlichen Gewebe war die Blockierung der Mitosen sowohl an Kulturen normalen Knochenmarks [23, 24] als auch am Knochenmark chronischer Myelosen [23], an Tumorgewebe [63] und an menschlichen Leukosezellen [41, 53] *in vitro* darstellbar. Die morphologischen Alterationen derartig blockierter Mitosen sind eingehend beschrieben worden [6, 11, 25, 57, 63, 64], wobei polyzentrische und konzentrische Schrumpfformen, Aberrations-, Zerstreungs- und Degenerationsformen unterschieden wurden [25]. Zwar ließ sich eine Hemmung der Nukleinsäuresynthese durch Vinca-

leukoblastin nicht nachweisen [2], jedoch wurde die zytostatische Wirksamkeit durch Zusatz bestimmter Aminosäuren und Koenzym A vermindert bzw. aufgehoben [11, 41].

Im Tierversuch führt Vincaleukoblastin zu einem rapiden Leukozytensturz, der nach einer intensiven Agranulozytose in eine überschießende Leukozytose überzugehen pflegt [23, 24]. Bemerkenswert ist die geringe Beeinträchtigung der Erythropoese und Thrombopoese [13, 23, 24, 52]. Diese Befunde stimmen im wesentlichen auch mit den klinischen Ergebnissen überein [18, 23, 24, 31, 35, 43, 63, 66]. Der Einfluß hoher Dosen auf die experimentelle Wundheilung [37] und die DNCB-Kontakt-Dermatitis [46] sind ferner geprüft worden.

Die experimentellen Ergebnisse ließen eine günstige Wirksamkeit auch bei menschlichen Hämoblastosen und Tumoren erwarten. Im folgenden soll ein Überblick über 414 bisher mit Vincaleukoblastin behandelte Patienten gegeben werden, soweit sie veröffentlicht sind und auswertbar erscheinen (Tab. 1).

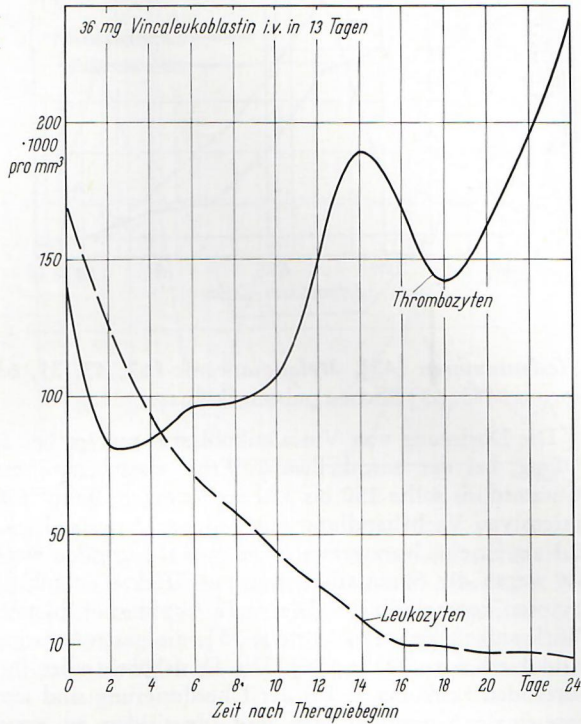
Tabelle 1

Klinische Ergebnisse mit Vincaleukoblastin (nach der Literatur zusammengestellt)

	Fallzahl	Besserung		unbeeinflusst
		objektiv	subjektiv	
Lymphogranulom	143	92	15	36
Retothelsarkom	11	5	1	5
M. Brill-Symmers	4	1	—	3
Lymphosarkom	17	2	3	12
akute Leukose	48	21	3	24
chron. lymph. Leukämie	13	2	—	11
chron. myel. Leukämie	14	10	1	3
Erythroleukose	1	—	—	1
Plasmozytom	7	—	2	5
Chorionepitheliom	13	8	—	5
Mammakarzinom	28	6	7	15
Karzinome und Sarkome	115	24	13	73

Die besten klinischen Ergebnisse wurden bei der *Lymphogranulomatose* [1, 16, 17, 18, 31, 33, 34, 36, 43, 44, 48, 63, 65, 66] erzielt: Von 143 verwertbaren Fällen wurde eine objektive Besserung mit einer vollständigen oder doch weitgehenden Rückbildung peripherer Lymphome bei 92 Patienten (= 64%) erzielt. Darüber hinaus konnte zusätzlich eine subjektive Besserung durch lang anhaltende Fieberfreiheit, Gewichtszunahme und Nachlassen des Juckreizes erreicht werden. Unbeeinflusst blieben 25% der Patienten. Mit Vincaleukoblastin waren auch dann noch Remissionen erreichbar, wenn im Verlauf einer langdauernden Chemotherapie mit anderen Zytostatika, wie Cyclophosphamid, eine Therapieresistenz eingesetzt hatte [43]. Bei 8 eigenen Fällen konnten wir viermal eine Rückbildung der peripheren Lymphome bzw. der Milzvergrößerung erzielen. In zwei Fällen bildeten sich unter der Behandlung neue Lymphome. Eine eindrucksvolle Besserung des Allgemeinzustandes erreichten wir in einem Fall, eine mäßige bei zwei weiteren. Ein wesentlicher Rückgang der Blutsenkungsbeschleunigung war stets zu beobachten. Der Wirkungseintritt erfolgte nach 25 bis 105 mg, die wöchentlich verabfolgte Dosis betrug 5 bis 10 mg. In einem Fall sahen wir eine länger anhaltende Leukopenie, bei einem weiteren mußte die Therapie wegen einer Polyneuritis abgebrochen werden.

Abb. 1. Vincaleukoblastin. Mittelwerte von 6 chronischen Myelosen (peripheres Blut).



Bei 11 Patienten mit *Retothelsarkomen* [18, 31, 36, 43, 55] trat fünfmal eine deutliche Rückbildung der Metastasen ein. Demgegenüber ließ von 4 Patienten mit M. Brill-Symmers [31, 66] lediglich einer eine objektive Besserung erkennen. Auch die Mehrzahl der *Lymphosarkome* [17, 31, 34, 63, 65, 66] sowie der *lymphatischen Leukämien* [31, 34] waren nicht zu beeinflussen. Unterschiedliche Ergebnisse brachte die Behandlung *akuter Leukosen* [31—36, 43, 65, 66]: Von 48 Patienten reagierten 21 mit einem deutlichen Abfall der Leukozyten unter Rückbildung des prozentualen Anteils der Paraformen [32]. Bei einem Patienten bildeten sich ausgedehnte Hautinfiltrate zurück [55]. Bessere Ergebnisse wurden bei der *chronischen myeloischen Leukämie* erzielt (Abb. 1). Hier kam es regelmäßig zu einem rasch einsetzenden Granulozytensturz, wobei besonders beachtenswert der in jedem Fall nachweisbare Anstieg der Thrombozyten erschien [24]. *Erythroleukosen* [36], *Polyzythämien* [31] und *Plasmozytome* hingegen [17, 31, 33] blieben weitgehend unbeeinflusst.

Die Anwendung von Vincalurekablastin bei verschiedenen Neoplasien brachte relativ günstige Ergebnisse beim *Chorionepitheliom* [26—28, 30, 43, 66]. So wurde bei 10 Frauen siebenmal ein Rückgang der Metastasen [27, 28] und der Gonadotropinausscheidung [27] nachgewiesen. Auch reagierten Männer mit *choreaalem Hodenkarzinom* [43] günstig. Im übrigen aber blieben *Karzinome und Sarkome* [17, 31, 33, 34, 63, 65, 66, 68] relativ gering beeinflussbar. Lediglich das zytostatisch besser beeinflussbare *Mammakarzinom* [17, 31, 42, 63, 66] bildete hierbei eine Ausnahme: Von 28 Patientinnen zeigten 6 die Rückbildung von Metastasen [42], zuweilen unter Rekalzifizierung osteolytischer Skeletterde [42]. Bei *Hypernephromen* [31, 43, 63], *Bronchialkarzinomen* [17, 31, 34, 43, 45, 63, 66] und *Adenokarzinomen des Kolons* [17, 31, 34, 63] konnte vereinzelt objektive Besserung nachgewiesen werden. Maligne

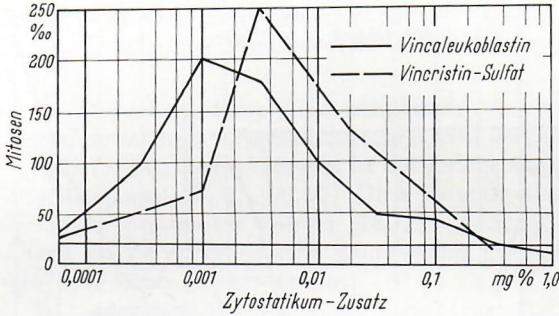


Abb. 2. Mitose-Index. Knochenmark-Kultur.

Hodentumoren [43], *Melanosarkome* [17, 43, 31, 63] sowie Sarkome anderen Ursprungs [43, 63] blieben unbeeinflussbar.

Die Dosierung von Vincalukoblastin beträgt bei der initialen Stoßtherapie 35 bis 60 mg, bei der anschließenden Erhaltungstherapie etwa 0,1 mg/kg pro Woche. Die Gesamtdosis sollte 150 bis 350 mg betragen. Bei primärer Leukopenie oder nach einer intensiven Vorbehandlung mit anderen Zytostatika kann einschleichend mit 0,05 bis 0,1 mg/kg ein- bis zweimal wöchentlich begonnen werden. Die tägliche Verabreichung ist wegen der Summation toxischer Effekte und der Gefahr irreversibler Agranulozytosen kontraindiziert. Die orale Applikation bietet hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit keinerlei Vorteile [5], die gastrointestinalen Nebenwirkungen hingegen sind hierbei verstärkt [36]. Die Dosishöhe findet ihre Begrenzung in der stets einsetzenden Leukopenie. Bei der Überdosierung sind septische Agranulozytosen, gastrointestinale Komplikationen und Neuritiden zu erwarten [18, 43]. Demgegenüber bleiben Nebenwirkungen, wie Haarausfall [1, 2, 31, 36, 42, 63, 66, 68], Übelkeit [7, 31, 32, 36, 42, 66], Erbrechen [18, 31, 36, 66], vermehrtes Durstgefühl, allgemeine Müdigkeit [42], Muskelschmerzen und Obstipation [18, 27, 63] durchweg reversibel. Bei protrahierten Gaben höherer Dosen [17] können Diarrhoe [17, 18, 31, 36, 66, 68], Stomatitis [17, 32, 63, 66, 68], Gastroenterokolitis [63], Ileus [63] sowie neurotoxische Erscheinungen mit neurologischen Ausfallerscheinungen [27, 63], Parästhesien [17, 18, 27, 42, 66], Konvulsionen [17], Depressionen [17, 32, 63] oder auch sekundäre Psychosen [17, 18, 31, 63, 66, 68] im Vordergrund stehen. Bei paravenöser Injektion kann es zu lokalen Reizerscheinungen bis zur Nekrose kommen [63].

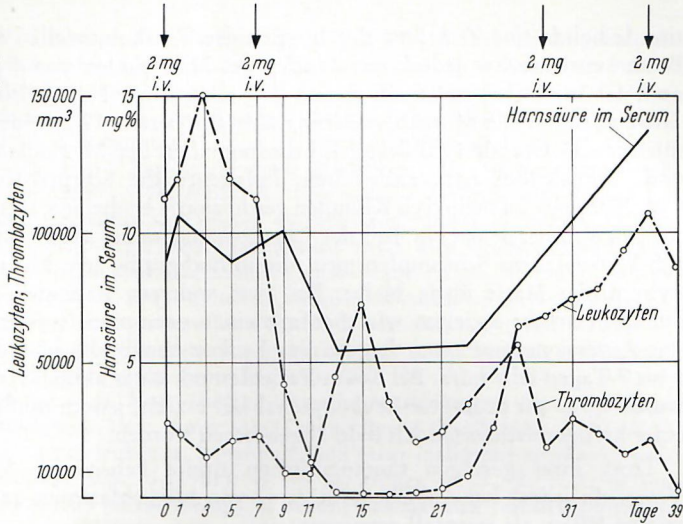
Auf Grund der bisherigen klinischen Erfahrungen ergeben sich somit folgende Indikationen für Vincalukoblastin:

Lymphogranulomatosen, insbesondere fortgeschrittene, therapieresistente Formen,
Chorionepitheliome,
chronische myeloische Leukämien, insbesondere bei Patienten mit Thrombopenie, sowie therapierefraktäre *Mammakarzinome*.

Angesichts seiner geringen therapeutischen Breite sollte Vincalukoblastin außer beim Chorionepitheliom vorwiegend therapieresistenten Fällen vorbehalten bleiben.

Die mitosehemmende Wirkung von *Vincristin* wurde am Knochenmark der Maus [9] sowie bei Mäuseleukämien [9, 10] nachgewiesen. Eigene Untersuchungen am menschlichen Knochenmark in vitro (Abb. 2) unter den Bedingungen der Gewebekultur zeigten nach 22stündiger Bebrütung auf Grund der Mitosenblockierung einen erheblichen Anstieg des Mitoseindex, der für die Granulopoese seinen Gipfel bei einer Konzentration von 0,005 mg% Vincristin mit 252 % gegenüber 25 % bei den Kontrollkulturen erreichte.

Abb. 3. Vincristin-Therapie einer chronisch-myeloischen Leukämie im Myeloblastenschub.



Wegen der günstigen Wirkung von Vincristin bei der akuten Lymphoblastenleukose der Maus fand es klinisch zunächst bei der akuten Lymphadenose des Kindes [42 a, 56] und später bei Lymphogranulomatose und Lymphosarkom des Erwachsenen [10] Anwendung. Wir haben insgesamt 5 Patienten mit Vincristin behandelt: 2 akute Leukosen, 1 akute lymphatische Leukämie sowie 2 chronische myeloische Leukämien im Myeloblastenschub.

Bei einem Patienten im finalen Myeloblastenschub erzielten wir einen deutlichen Leukozytensturz, der am 12. Tag nach der 1. Injektion zur Leukopenie führte, während die primär deutlich erniedrigten Thrombozyten vorübergehend einen signifikanten Anstieg aufwiesen (Abb. 3). Bereits nach 5 Tagen setzte jedoch ein erneuter Leukozytenanstieg ein. Die Remissionsdauer war mit 9 Tagen relativ kurz. Bei der Differenzierung des Knochenmarks (Tab. 2) ergab sich 12 Stunden bzw. 3 Tage nach der Injek-

Tabelle 2

Knochenmarkbefunde im Myeloblastenschub einer chron. myeloischen Leukämie

	vor Vincristin	12 Std. nach 2 mg Vincristin	3 Tage nach 2 mg Vincristin
Myeloblasten	97,6	95,0	96,7
Promyelozyten	0,3	0,4	0,1
Myelozyten	0,2	0,2	0,1
Metamyelozyten	0,1	0,5	0,2
Stabkernige	0,5	—	—
Segmentkernige	0,4	0,8	0,1
Proerythroblasten	0,1	—	—
Erythroblasten	0,2	0,3	0,5
Megakariozyten	0,1	—	—
Plasmazellen	—	0,1	0,2
lymphoide Retikulumzellen	0,4	2,1	1,5
übrige	0,1	0,6	0,6
Mitoseindex	4‰	97‰	5‰

tion lediglich eine Zunahme der lymphoiden Retikulumzellen und der Plasmazellen. Bemerkenswert war jedoch der Anstieg des Mitoseindex von 4 auf 97^{0/00} 12 Stunden nach der Injektion, wobei am dritten Tag bereits eine Normalisierung eingetreten war. Die eindrucksvolle Mitoseblockierung läßt sich bereits 12 Stunden nach der Vincristininjektion in Gestalt vielfältiger Mitoseanomalien der Myeloblasten ähnlicher Art wie nach Vincalokoblastin nachweisen. Polyzentrische Schrumpfformen, bei denen die Chromosomen zu mehreren Klumpen geschrumpft erscheinen, treten neben Aberrationsformen auf, bei denen ein Teil der Chromosomenmasse abgetrennt wurde, und schließlich konzentrische Schrumpfformen, die so hochgradig sein können, daß nur noch eine pyknotische Masse übrig bleibt. Bei zwei weiteren Patienten mit akuter Paramyeloblastenleukose erzielten wir ebenfalls einen prompten Leukozytensturz, jedoch war die Remissionsdauer vom Beginn des Leukozytenabfalls bis zum Wiederanstieg mit 5 bis 7 Tagen sehr kurz. Bei einem Patienten mit einer akuten lymphatischen Leukämie wurde zwar ein prompter Leukozytenabfall erzielt, jedoch mußte die Therapie wegen einer heftigen Ischiasneuritis bald abgebrochen werden.

Trotz ihrer geringen therapeutischen Breite haben sich Vincalokoblastin und Vincristin jedoch bei der Chemotherapie von Hämoblastosen und Neoplasien in zahlreichen Fällen als wertvoll erwiesen.

Schrifttum

1. *Armstrong, J. G., and R. W. Dyke*: Hodgkins disease and other tumors treated with vinblastine (vincalokoblastine) sulfate. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 3 (1961): 206. —
2. *Beer, C. T.*: Biochemical studies with vincalokoblastine. Canad. Cancer Conf. 4 New York 1961. —
3. *Ders.*: The leukopenic action of extracts of *Vinca rosea*. A. R. Brit. Emp. Cancer Campgn, 33 rd ann. Rep. 1955: 487. —
4. *Bierman, H. R., and G. J. Marshall*: The effects of vincalokoblastine, streptonigrin and eponate on the hematopoietic system of man. Fed. Proc. 20 (1961): 69. —
5. *Bond, W. H., R. J. Rohn, J. Yardley and M. E. Hodes*: Dose-reponse comparison of oral and intravenous forms of VLB (vinblastine sulfate). Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 3 (1961): 211. —
6. *Cardinali, G., G. Cardinali and J. Blair*: The stathmokinetic effect of vincalokoblastine on normal bone marrow and leukemic cells. Cancer Res. 21 (1961): 1542. —
7. *Cardinali, G., G. Cardinali and A. M. Enein*: The effect of vincalokoblastine on cell proliferation in vivo. Proc. VIIIth Congr. europ. Soc. Haemat. I: 146. Wien 1961. Basel 1962. —
8. *Cardinali, G., G. Cardinali, A. H. Handler and M. F. Agrifoglio*: Comparative effects of colchicine and vincalokoblastine on bone marrow mitotic activity in syrian hamster. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 1961: 107. —
9. *Cardinali, G., G. Cardinali and A. M. Enein*: Studies on the antimitotic activity of leurocristine (vincristine). Blood 21 (1963): 102. —
10. *Carbone, P. P., V. Bone, E. Frei and Brindley*: Clinical studies with vincristine. Blood 21 (1963): 640. —
11. *Cutts, J. H.*: Changes in mitosis in ascites tumors and normal bone marrow induced by vincalokoblastine in vivo. Canad. Cancer Conf. 4: 363. New York 1961. —
12. *Ders.*: The effect of vincalokoblastine on dividing cells in vivo. Cancer Res. 21 (1961): 168. —
13. *Ders.*: Biological effects of extracts of *Vinca rosea*. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 2 (1958): 289. —
14. *Cutts, J. H., C. T. Beer and R. L. Noble*: Biological properties of vincalokoblastine, an alkaloid in *Vinca rosea* Linn. with reference to its antitumor action. Cancer Res. 20 (1960): 1023. —
15. *Dies.*: Effects on hematopoiesis in rats of extracts of *Vinca rosea*. Rev. Canad. Biol. 16 (1957): 476. —
16. *Fischman, S.*: pers. Mitt. —
17. *Frei, E., A. Franzino, B. I. Shider, G. Costa, J. Colsky, C. O. Brindley, H. Hosley, J. F. Holland, G. L. Gold and V. Jonson*: Clinical studies of vinblastine. Cancer Chemother. Rep. 12 (1961): 125. —
18. *Frost, J. W., M. I. Goldwein and J. A. Bryan*: Clinical experience with vincalokoblastine in far-advanced Hodgkins disease and various malignant states. Ann. intern. Med. 56 (1962): 854. —
19. *Garcia, F. A.*: zit. nach *Johnson* [39]. —
20. *Gerhartz, H.*: Vergleichende Untersuchungen zur Toxizität und Seitenwirkung moderner Zytostatika. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 68 (1962): 251. —
21. *Gorman, M., N. Neuss and G. H. Svoboda*: *Vinca* alkaloids. IV. Structural features of leurosine and vincalokoblastine, representatives of a new type of indole-indoline alkaloids. J. Amer. chem. Soc. 81 (1959): 4745. —
22. *Gor-*

man, M., N. Neuss, G. H. Svoboda, A. J. Barnes and N. J. Cone: A note on the alkaloids of *Vinca rosea* Linn (*Catharanthus roseus* G. Don) II. Catharanthine, lochnericine, vindoline, and vindoline. *J. Amer. pharm. Ass.* 48 (1959): 256. — 23. *Hampel, K. E., u. H. Gerhart*: Über die zytostatische Wirkung von Vincaläuboblastin. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 68 (1962): 256. — 24. *Dies.*: The cytostatic action of vincaläuboblastine. *Proc. int. Cancer Congr. Moskau 1962.* — 25. *Dies.*: Zur Morphologie blockierter Mitosen der Hämopoese nach Vincaläuboblastin. *Blut* (1963). — 26. *Hertz, R.*: Five years' experience with the chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. *Cancer Chemother. Rep.* 16 (1962): 341. — 27. *Ders.*: Therapeutic trials with vincaläuboblastine in patients with methotrexate-resistant choriocarcinoma. *Canad. Cancer Conf.* 4 (1961): 383. — 28. *Hertz, R., M. B. Lipset and R. H. Moy*: Effect of vincaläuboblastine on metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. *Cancer Res.* 20 (1960): 1050. — 29. *Hertz, R.*: Suppression of human choriocarcinoma maintained in the hamster cheek-pouch by extracts and alkaloids of *Vinca rosea*. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 105 (1960): 281. — 30. *Hertz, R., M. B. Lipset and R. H. Moy*: Therapy of methotrexateresistant choriocarcinoma in women with vincaläuboblastine. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 3 (1960): 118. — 31. *Hill, J. M., and E. Loeb*: Treatment of leukemia, lymphoma, and other malignant neoplasms with vinblastine. *Cancer Chemother. Rep.* 15 (1961): 41. — 32. *Hodes, M. E., R. J. Rohn and W. H. Bond*: Preliminary studies on the therapy of acute leukemia with vincaläuboblastine. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 3 (1960): 120. — 33. *Dies.*: Vincaläuboblastine II. Further experience in solid tumors and leukemias. *Canad. Cancer Conf.* 4 (1961): 389. — 34. *Dies.*: Vincaläuboblastine I. Preliminary clinical studies. *Cancer Res.* 20 (1960): 1041. — 35. *Dies.*: Effects of a plant alkaloid vincaläuboblastine in human beings. *J. Lab. clin. Med.* 54 (1959): 826. — 36. *Hodes, M. E., R. J. Rohn, W. H. Bond and J. Yardley*: Vincaläuboblastine III. Clinical trial with the oral preparation. *Cancer Chemother. Rep.* 14 (1961): 129. — 37. *Hoppe, I.*: Der Einfluß verschiedener zytostatischer Substanzen auf die Granulationsgewebsbildung experimentell gesetzter Wunden. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 68 (1962): 259. — 38. *Jakovljevic, I. M.*: Colorimetric method for the determination of vinblastine, an alkaloid from *Vinca rosea* L. *J. Pharm. Sci.* 51 (1962): 187. — 39. *Johnson, I. S., J. Vlantis, B. Matras and H. I. Wright*: Anti-tumorprinciples derived from *Vinca rosea* Linn. II. Further studies of biological activities of vincaläuboblastine. *Canad. Cancer Conf.* 4 (1961): 339. — 40. *Johnson, I. S., H. E. Wright and G. H. Svoboda*: Experimental bases for clinical evaluation of anti-tumor principles derived from *Vinca rosea* Linn. *J. Lab. clin. Med.* 54 (1959): 830. — 41. *Johnson, I. S., H. F. Wright, G. H. Svoboda and J. Vlantis*: Anti-tumor principles derived from *Vinca rosea* Linn. I. Vincaläuboblastine and leurosine. *Cancer Res.* 20 (1960): 1016. — 42. *Johnston, B., and E. T. Novales*: The use of velban (Vinblastinesulfate) in metastatic carcinoma of the breast. *Cancer Chemother. Rep.* 12 (1961): 109. — 42. *Karon, M. R., E. J. Freireich and E. Frei*: A preliminary report on vincristine sulfate. A new active agent for the treatment of acute leukemia. *Pediatrics* 30 (1962): 791. — 43. *Keiser, G., K. Brunner u. G. Martz*: Klinische Erfahrungen mit Vincaläuboblastin (Velbe), einem neuen Zytostatikum. *Schweiz. med. Wschr.* 1962: 486. — 44. *Linke, A.*: Chemotherapy of hemoblastosis and malignant tumors with trenimon and vincaläuboblastin. *Proc. IXth Intern. Congr. Haemat. Mexico 1962.* — 45. *MacFarlane, J. C. W., B. J. Doughty and W. A. Crosbie*: The treatment of inoperable carcinoma of the lung by vinblastine sulphate. *Brit. J. Dis. Chest.* 56 (1962): 1. — 46. *Maguire, H. C., and H. I. Maibach*: Effect of cyclophosphamide, 6-mercaptopurine, actinomycin D and vincaläuboblastine on the acquisition of delayed hypersensitivity (DNCEB contact dermatitis) in the guinea-pig. *J. invest. Derm.* 37 (1961): 427. — 47. *di Marco, A., M. Soldati and M. Gaetani*: Ricerche sull' azione della évincaläuboblastine sulphate“ in associazione ad altre sostanze. *Tumori* 47 (1961): 279. — 48. *Mathé, G., O. Schweisguth, G. Brule, J.-L. Amiel, A. Cattani, M. Thomas and P. Zamet*: Essai de traitement de la maladie de Hodgkin et d'autres affections réticulo-histiocytaires malignes par la vincaläuboblastine. *Presse méd.* 27 (1962): 3349. — 49. *Neuss, N., M. Gorman, G. H. Svoboda, G. Maciak and C. T. Beer*: *Vinca* alkaloids. III. Characterization of leurosine and vincaläuboblastine, new alkaloids from *Vinca rosea* Linn. *J. Amer. chem. Soc.* 81 (1959): 4754. — 50. *Noble, R. L., C. T. Beer and J. H. Cutts*: Further biological activities of vincaläuboblastine — an alkaloid from *Vinca rosea* (L.). *Biochem. Pharm.* 1 (1958): 347. — 51. *Dies.*: Role of chance observations

in chemotherapy: *Vinca rosea*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 76 (1958): 882. — 52. *Noble, R. L.*: Symposium on Vincalokoblastine (VLB). Canad. Cancer Conf. 4 (1961): 333. — 53. *Palmer, C. G., D. Livengood, A. Warren, P. J. Simpson and I. S. Johnson*: The action of vincalokoblastine on mitosis in vitro. Exp. Cell. Res. 20 (1960): 198. — 54. *Peckolt, T.*: Heil- und Nutzpflanzen Brasiliens. Ber. dtsh. Pharm. Ges. 20 (1910): 36. — 55. *Rohn, R. J., W. H. Bond and M. E. Hodes*: Newer concepts in the chemotherapy of neoplastic disease. J. Indian. med. Ass. 53 (1960): 649. — 56. *Selawry, O. S., and J. Hananian*: Vincristine treatment of cancer in children. J. Amer. med. Ass. 183 (1963): 741. — 57. *Soldati, M., and M. Gaetani*: Ricerche sull' azione antineoplastica di un nuovo farmaco di origine vegetale: la "Vincalokoblastine". Tumori 47 (1961): 87. — 58. *Svoboda, G. H.*: A note on several new alkaloids from *Vinca rosea* Linn. I. Leurosine, virosine, pervine. J. amer. pharm. Ass. 47 (1958): 834. — 59. *Ders.*: Alkaloids from *Vinca rosea*. Lloydia 24 (1961): 173. — 60. *Svoboda, G. H., M. Gorman, N. Neuss and A. J. Barnes*: Alkaloids of *Vinca rosea* Linn. (*Catharanthus roseus* G. Don) VIII. Preparation and characterization of new minor alkaloids. J. pharm. Sci. 50 (1961): 409. — 61. *Svoboda, G. H., N. Neuss and M. Gorman*: Alkaloids of *Vinca rosea* Linn. (*Catharanthus roseus* G. Don) V. Preparation and characterization of alkaloids. J. Amer. pharm. Ass. 48 (1959): 659. — 62. *Taglioretti, D., F. Pizzi e P. M. Carrara*: Ricerche sperimentali sulla attività biologica della vincalokoblastina. Atti Accad. med. lombarda 6 (1961): 101. — 63. *Vaitkevicius, V. K., R. W. Talley, J. L. Tucker and M. J. Brennan*: Cytological and clinical observations during vincalokoblastine therapy of disseminated cancer. Cancer 15 (1962): 294. — 64. *Walker, D.G., and J. C. Wright*: The effect of vincalokoblastine on primary cultures of human neoplasms. A preliminary report. Cancer Chemother. Rep. 14 (1961): 139. — 65. *Warwick, O. H., J. M. M. Darte and J. S. Olin*: Some further observations on the effects of vincalokoblastine with special reference to Hodgkins disease. Canad. Cancer Conf. 4 (1961): 373. — 66. *Warwick, O. H., J. M. M. Darte and T. C. Brown*: Some biological effects of vincalokoblastine, an alkaloid in *Vinca rosea* Linn. in patients with malignant disease. Cancer Res. 20 (1960): 1032. — 67. *West, W. L., G. M. Baird, J. D. Steward and S. N. Pradhan*: Some studies on the anti-tumor effect of reserpine in mice. J. Pharm. exp. Ther. 131 (1961): 171. — 68. *Will, J. J., D. R. Korst, R. W. Monto and J. D. Hurley*: Evaluation of Vincalokoblastine. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 3 (1961): 278.

Diskussionen zum Vortrag Hampel und Gerhartz

J. Oehme, Marburg/Lahn:

Die Ausführungen über Vincristinsulfat, das jetzt als Oncovin im Handel ist, möchte ich aus pädiatrischer Sicht ergänzen. Wir haben mit Vincristinsulfat bisher 10 Kinder mit akuten Leukämien behandelt. In 7 Fällen wendeten wir das Medikament erst an, nachdem eine Resistenz gegenüber den Antimetaboliten Purinethol und Methotrexat eingetreten war. Dabei konnten wir Teilremissionen erzielen, die Wochen bzw. Monate anhielten. Obwohl die Parablasten nie ganz aus dem peripheren Blut verschwanden und die Thrombozyten subnormal blieben, fühlten sich die Kinder während dieser Zeit wohl und waren schulfähig. Die Behandlung erfolgte intravenös, meist ambulant einmal wöchentlich. Auch wir beobachteten neurotoxische Nebenwirkungen, die bei einem Jungen zum Abbruch der Behandlung zwangen. Trotzdem blieb die mit hohen Dosen (Einzeldosis 0,15 mg/kg Körpergew.; Gesamtdosis 46,5 mg Vincristinsulfat) erzielte Teilremission bisher 8 Monate erhalten, obwohl der Junge seit 4 Monaten nicht mehr behandelt wird. (Vgl. auch *J. Oehme* u. *C. Eschenbach*: Die Behandlung von Leukämien mit Vincristinsulfat — im Druck.)

K. Schumacher, Bonn:

Hampel und *Gerhartz* kommen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß Vincaläuboblastin bei verschiedenen malignen Erkrankungen, wie chronische Myelose, therapieresistente Lymphogranulomatose und Mammakarzinom, eine gute therapeutische Wirksamkeit hat. Dies versuchen sie u. a. durch eine Zusammenstellung von Therapieergebnissen aus der Literatur zu belegen.

Es ist m. E. unmöglich, eine Zusammenstellung von dazu noch inhomogenen Fällen verschiedener Autoren als Grundlage für die Beurteilung der chemotherapeutischen Wertigkeit eines Zytostatikums anzusehen, da jeder Autor andere und unterschiedlich definierte Kriterien zur Beurteilung eines therapeutischen Effektes verwendet.

Verwertbar ist nur eine Aussage, die durch einen therapeutischen Vergleich homogener Patientenkollektive zustandekommt. Die Kollektive müssen nach repräsentativen Kriterien (Diagnose, Histologie, Stadium, Verlaufsform und anderen objektiven Beobachtungsgrößen sowie Vorbehandlung, Zusatztherapie, Begleitkrankheiten) identisch sein und dürfen sich nur durch die Art der Behandlung unterscheiden. Nur wenn die statistische Bearbeitung genügend großer homogener Kollektive einen signifikanten Unterschied zwischen zwei Behandlungsarten ergibt, ist ein therapeutischer Effekt als gesichert anzusehen. Die Mitteilung eindrucksvoller Ergebnisse bei Einzelfällen ist zwar wichtig, sie kann aber nie ein gesichertes Urteil über ein therapeutisches Prinzip ersetzen.

H. Gerhartz, Berlin (Schlußwort):

Aufgabe unseres Beitrages war es nicht nur, die eigenen experimentellen und klinischen Ergebnisse darzulegen, sondern zugleich dem klinisch tätigen Arzt einen Überblick über die Wirksamkeit, die Indikationen und Nebenwirkungen sowie die Dosierung von Vinblastin- und Vincristin-Sulfat nach dem derzeitigen Stand der Erfahrungen zu geben. Die tabellarische Zusammenstellung der bisherigen klinischen Ergebnisse hat somit rein informatorischen Charakter und ist keineswegs als statistische Bearbeitung gedacht. Bei der Buntheit des Krankheitsgutes würde eine den statistischen Anforderungen gerecht werdende Sammlung von Krankheitsfällen viele Jahre beanspruchen und damit — angesichts des anhaltenden Nachstromes an neuen Zytostatika — jeden praktischen klinischen Wert verlieren.

Der größte Teil des hier dargelegten Fallgutes ist nach den einheitlichen Richtlinien amerikanischer Testgruppen bewertet worden, wobei ein höchstmögliches Maß an repräsentativen Kriterien berücksichtigt wurde. Auf Einzelheiten konnte hier nicht eingegangen werden, sie können jedoch an Hand der beigelegten Literaturstellen leicht nachgelesen werden.