

Beiträge zur Krebsforschung Band 5

STEROIDE UND KREBS

VON

K. SCHUBERT

THEODOR STEINKOPFF, DRESDEN UND LEIPZIG

STEROIDE UND KREBS

PROBLEME UND NEUERE ERGEBNISSE

VON

DR. K. SCHUBERT

LEITER DES LABORATORIUMS FÜR KREBSCHEMIE AM INSTITUT FÜR
MIKROBIOLOGIE UND EXPERIMENTELLE THERAPIE, JENA



VERLAG VON THEODOR STEINKOPFF
DRESDEN UND LEIPZIG 1956

Alle Rechte vorbehalten
einschließlich der Reproduktion durch Photokopie, Mikrofilme und dgl.
Copyright 1956 by Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig
Printed in Germany

Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 283, Gen.-Nr. 360/11/56
Buchdruckerei Richard Hahn (H. Otto), Leipzig O 5 (III/18/12)

Vorwort

Die vorliegende Arbeit soll in möglichst knapper Darstellung den gegenwärtigen Stand unseres Wissens über die Beziehungen zwischen Steroiden und Krebs aufzeigen. Es handelt sich hierbei um ein Gebiet, auf dem experimentelle Forschung und klinische Praxis bereits in besonders enger Weise miteinander verknüpft sind. Endokrinologische Fragen gewinnen in diesem Zusammenhang immer mehr an Bedeutung, und die Sterinforschung, deren Entwicklung einmal in Deutschland ihren Ausgang nahm, hat sich in den letzten Jahren derart verstärkt, daß sich oft innerhalb kurzer Zeit aus den jüngsten Fortschritten völlig neue Perspektiven ergeben.

Eine Ordnung des schon recht umfangreichen Stoffes kann natürlich gewisse Überschneidungen nicht ausschließen. Ja, es mag bisweilen fraglich erscheinen, ob die Einordnung eines Punktes gerade an der gewählten Stelle oder auch die Reihenfolge richtig ist. Doch eben diese zahlreichen Übergänge könnten geeignet sein, einen Eindruck von den äußerst komplizierten und wechselseitigen Verhältnissen zu vermitteln, welche wir hier antreffen, und uns mahnen, einer zwar verlockenden, weil übersichtlicheren, aber oft unerlaubten Vereinfachung ein allzu großes Gewicht beizulegen.

Die hier gewählte Einteilung geht auf eine Gliederung der auf dem Gebiet Sterine und Krebs an unserem Institut verfolgten Arbeitsrichtungen zurück. Bei der Fülle an einschlägigen Veröffentlichungen wurden nicht alle direkt angeführt. Weitere Zitate sind an entsprechender Stelle in den angeführten Arbeiten zu finden.

Beim Schreiben der Arbeit war zunächst nicht beabsichtigt, diese in der vorliegenden Form herauszubringen, und ich möchte daher Herrn Prof. Dr. H. Knöll und dem Verlag Theodor Steinkopff, insbesondere Herrn Oehler, dafür danken, daß sie sogleich bereit waren, diese in der Sammlung „Beiträge zur Krebsforschung“ erscheinen zu lassen. Für die Durchsicht des Manuskriptes danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. W. Fischer. Bei den Schriftumsarbeiten unterstützte mich Frl. Gudrun Frankenberg in dankenswerter Weise.

Jena, im Frühjahr 1956

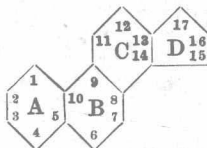
Kurt Schubert

Inhalt

Vorwort	V
Einleitung	1
1. Zur Frage der endogenen Krebsentstehung	3
2. Die Rolle der Steroide in der Krebstherapie	9
3. Die experimentelle Krebsbeeinflussung	18
4. Calciumstoffwechsel und Krebs	26
5. Wechselwirkungen zwischen Steroiden und Enzymen	31
6. Der Steroidstoffwechsel und seine Beziehungen zum Krebsproblem.	36
7. Untersuchungsmethoden zur Feststellung eines abnormen Steroidstoffwechsels und deren Bedeutung für die Klinik	47
8. Der Steringehalt der Tumoren	59
9. Die Veränderung von Steroiden unter dem Einfluß von UV-Licht	62
10. Die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Steroide	65
11. Die pyrolytische und oxydative Umwandlung von Steroiden und deren mögliche Bedeutung für die Cancerogenese	69
Abschließende Betrachtung	74
Gesamtüberblick über die bisher aus Harn isolierten Steroide	76
Schrifttum	91
Autorenregister	100
Sachregister	104

Einleitung

Die Sterine, als Grundstoffe vieler Bausteine des Körpers, bilden unter den Naturstoffen eine besondere Klasse in der Biochemie. In Analogie zu den Lipoiden wurde die aus dem Englischen stammende Bezeichnung „Steroide“ eingeführt. Viele dieser Stoffe sind von besonderer funktioneller Bedeutung und spielen im Stoffwechsel eine lebenswichtige Rolle. Allen gemeinsam ist das Vierringsystem des Sterans (Cyclopentanoperhydrophenanthren).



Außerordentlich mannigfaltig sind die Variationsmöglichkeiten. Bereits geringe strukturelle sowie konfigurative Änderungen des Moleküls können Richtung und Stärke der biologischen Wirkung weitgehend beeinflussen. Größere zusammenfassende Darstellungen über Nomenklatur und Chemie der Steroide wurden von H. H. Inhoffen, H. Lettré, L. F. Fieser und A. Butenandt gegeben (210, 98, 43, 143). An wichtigen Gruppen sind zu nennen: die Hormone der Keimdrüsen und der Nebennierenrinde, die D-Vitamine, Giftstoffe wie die pflanzlichen Herzgifte und Krötengifte, die Alkaloide und schließlich die Saponine und Gallensäuren.

Steroide sind in allen tierischen und pflanzlichen Zellen zu finden, fehlen aber auffallenderweise in beinahe allen Bakterien. Bei der überaus weiten Verbreitung sowie der vielfältigen auch antagonistischen Wirkung der Steroide ist mit einer besonderen Einflußnahme dieser Wirkstoffe auf Stoffwechselvorgänge aller Art zu rechnen. Es wird angenommen, daß Steroide ganz allgemein in pathologische Verhältnisse verwickelt sind (52).

Daß Steroide viele Beziehungen insbesondere zum Krebs aufweisen, kommt in einer großen Zahl von Arbeiten zum Ausdruck, deren Ergebnisse bei der Kompliziertheit der hier vorliegenden Verhältnisse keineswegs immer übereinstimmend

sind. Wohl liegen bereits viele wertvolle Einzelbeobachtungen vor, die Zusammenhänge aber sind noch weitgehend in Dunkel gehüllt, wie ja überhaupt im Grunde genommen über das Krebsgeschehen vorläufig verhältnismäßig wenig Endgültiges bekannt ist. Dies dürfte, wie H. Lettré schon einmal treffend sagte, daran liegen, daß von der Grundlagenforschung her auf vielen Gebieten eben nicht die Kenntnisse vorliegen, die wir zur Klärung des Krebsproblems brauchen, und daß alle Fortschritte der experimentellen Krebsforschung von den Fortschritten der Grundlagenforschung aller beteiligten Fachrichtungen abhängen (209).

Es sollen hier bereits aufgefundene, aber darüber hinaus auch möglich erscheinende Zusammenhänge zwischen Steroiden und Krebs im Lichte der Chemie und Biochemie betrachtet werden. Dabei handelt es sich um Fragen, die sowohl Krebsentstehung wie Krebshemmung bzw. -heilung, als auch Metabolismus und Diagnostik betreffen. Von der Biochemie der Sterine sagt K. H. Bauer, daß diese für die Zukunft voraussichtlich die Hauptbedeutung erlangen wird (12).

Die beispielhaft stürmische Entwicklung, welche die Sterinchemie erlebt, findet ihren Ausdruck in einer Reihe von Nobel-Preisen (Windaus, Wieland, Butenandt, Reichstein, Kendall, Hench), welche für hervorragende Leistungen auf dem Gebiet der Steroide verliehen wurden. Zwar wird Beziehungen zwischen Steroiden und Krebs bereits seit langem nachgegangen, doch die Auffindung und Anwendung leistungsfähiger Methoden sowie die Weiterentwicklung und Verfeinerung der Untersuchungstechnik eröffnen jetzt die Möglichkeit, die Forschung auf diesem Gebiet verstärkt voranzutreiben. Tatsächlich hat in den letzten Jahren eine auffallend intensive Bearbeitung der angedeuteten Beziehungen vorwiegend in Amerika und England eingesetzt. Es treten hier bedeutende Forschungszentren hervor, welche mit großen Mitteln und den notwendigen modernen apparativen Einrichtungen die Untersuchung des Komplexes Steroide und Krebs in Angriff nehmen. Die Bedeutung dieser Arbeiten wird hervorgehoben durch zwei Konferenzen, welche den Beginn einer neuen Entwicklung anzeigen. Es war dies einmal die Konferenz in Cuernavaca in Mexiko, welche 1951 stattfand, bei der führende Wissenschaftler des amerikanischen Kontinents ihre Erfahrungen über die Anwendung der Steroide in der experimentellen und klinischen Praxis mitteilten (315), und zum anderen ein Kolloquium der Ciba in der Schweiz im Jahre 1952, an dem darüber hinaus namhafte Forscher der Schweiz und aus England teilnahmen und über Steroide und Tumorstadium berichteten (52). Nicht zuletzt seien alljährlich stattfindende Veranstaltungen, wie die „Laurentian Hormone Conference“, das „Mosbacher Kolloquium“ oder das „Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie“, genannt.

In der vorliegenden Darstellung sollen vor allem die neueren Ergebnisse der letzten Jahre sowie die Entwicklungsrichtungen, welche sich hier abzuzeichnen beginnen, behandelt werden. Eine zusammenfassende und vergleichende Betrachtung der schon überaus zahlreichen, aber weit verstreuten Einzelbeobachtungen und die Diskussion möglicher, aber noch aufzuklärender Beziehungen

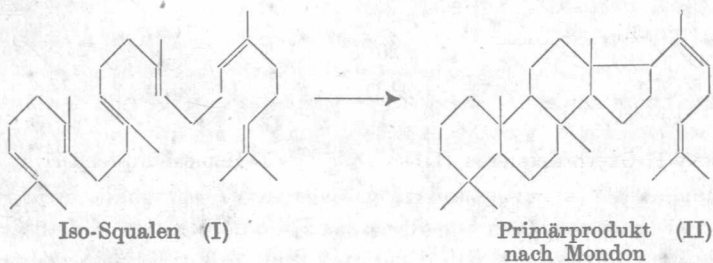
sollen zu weiterer eigener Arbeit anregen. Da sich die Entwicklung auf dem hier dargestellten Gebiet noch in vollem Fluß befindet, werden immer wieder neue Ergebnisse, welche ihre Existenz allzu häufig nicht ganz zutreffenden, aber außerordentlich fruchtbaren Arbeitshypothesen verdanken, unsere bisherigen Anschauungen korrigieren und uns schließlich dem angestrebten Ziele näherbringen.

1. Zur Frage der endogenen Krebsentstehung

Der experimentellen Krebsforschung ist die Aufdeckung einer großen Anzahl exogener Krebsnoxen zu verdanken. Insbesondere unter den aromatischen Kohlenwasserstoffen konnten hochwirksame cancerogene Substanzen aufgefunden werden (283). Die chemische Verwandtschaft des stark krebserregenden Methylcholanthrens mit körpereigenen Stoffen, wie den Steroiden, führte zunächst zu der hypothetischen Annahme, daß ein gestörter Steroidstoffwechsel zur Bildung cancerogener Verbindungen Anlaß geben könnte, und regte an, nach weiteren krebserzeugenden Steroiden zu suchen.

Die nachfolgenden Ausführungen sollen einen Überblick vermitteln über die bisher zur Frage der Beteiligung der Steroide in der Tumorgenese gewonnenen Erkenntnisse sowie über vermutete Beziehungen, wobei weniger auf eine historische Reihenfolge als vielmehr auf systematische Gesichtspunkte Wert gelegt wird.

Triterpen-Kohlenwasserstoffe vom Typus des Squalens bzw. Isosqualens (I) werden als Vorläufer vieler Steroide des Tier- und Pflanzenreiches angesehen (235).



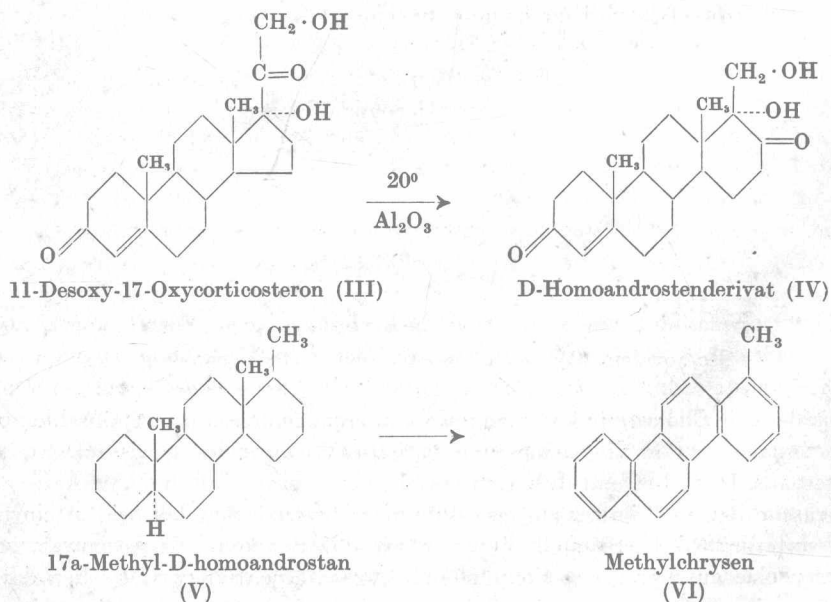
Squalen und Cholesterin kommen unter anderem gemeinsam im Haifischleberöl vor. Squalen übt in vitro eine fungistatische Wirkung auf gewisse Dermatophyten aus. H. Sobel und J. Marmorston nehmen an, daß diese Wirkung auf eine rasche Peroxydbildung zurückzuführen ist, welcher Squalen bei Luftenwirkung unterliegt (301). Sie stellten weiter fest, daß Benzpyren in Gegenwart von Squalen eine ausgeprägte antioxydierende Aktivität entfaltet und sehen darin eine Übereinstimmung zu den Ergebnissen von L. M. Bernheim und Mitarbeitern, welche zeigten, daß Cancerogene die Fettsäureoxydation in der Epidermis der Maus hemmen und dadurch offenbar günstige Wachstumsbedingungen schaffen (24).

Da Methylcholanthren nur eine begrenzte oxydationshemmende Wirkung ausübt, bleibt noch zu prüfen, inwieweit das Reaktionsprodukt mit Squalen noch cancerogen wirksam ist. G. C. Mueller u. a. fanden Benzpyren und Methylcholanthren in oxydierbaren, ungesättigten Fettsäuren zerstört (238).

Dem Squalen bzw. squalenähnlichen Substanzen des Smegmas (Absonderung der Eichel- und Vorhautdrüsen) werden neuerdings cancerogene Eigenschaften zugeschrieben. Im Smegma finden sich die sog. Smegmabakterien, sie sind säurefest und ähneln den Tuberkelbakterien. Die cancerogene Wirkung des Smegmas ist zwar noch umstritten, doch setzt man diese in Beziehung zu dem relativ häufigen Auftreten des Peniscarcinoms bei Unbeschnittenen und der auffallenden Seltenheit bei Beschnittenen (306).

Die sog. D-Homosteroide (IV und V) besitzen an Stelle des üblichen 5-Ringes einen weiteren 6-Ring und dürften genetisch zwischen den Steroiden und den pentacyclischen Triterpenen stehen. Durch Dehydrierung lassen sich davon Chrysenderivate (VI) ableiten, welche schwach cancerogene Eigenschaften besitzen.

Aus menschlichem Haar, das von Bantunegern stammte, wurden Extrakte erhalten, deren weitere Fraktionierung kristalline Anteile ergab. Die UV-Spektren sprachen für 3-Methylchrysen und andere aromatische Kohlenwasserstoffe (164).

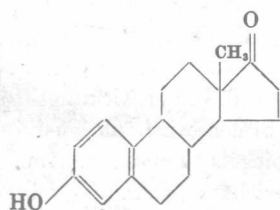


L. F. Fieser äußerte die Ansicht, daß die Nebennierenrindensteroiden möglicherweise Vorläufer von Cancerogenen sein könnten, und zieht eine Kondensation von Dehydrocorticosteron mit Formaldehyd zu Cholanthen in Be-

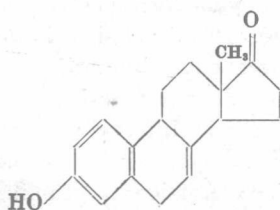
tracht (98). Von C. Huggins wurde erst neuerdings wieder die besondere Bedeutung der Nebennierenrinde für das Krebsgeschehen deutlich gemacht (166). Dabei wird hervorgehoben, daß die Hormone der Nebennierenrinde unter besonderen Umständen Krebs hervorrufen können. So ist es beispielsweise möglich, durch eine Hyperfunktion der Nebennierenrinde bei der Maus ein Mammacarcinom auszulösen.

Auf die Möglichkeit der Umwandlung eines Nebennierenrindenhormons (III) über ein D-Homoandrosterderivat in das krebserzeugende Methylchrysen (VI) wies Shoppee 1947 hin. Die Bildung von IV aus III ist unter physiologischen Bedingungen durchführbar. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang das Auftreten von D-Homosteroiden als Stoffwechselprodukte, die von W. Klyne aus Stutenharn isoliert werden konnten (200). 17a-Methyl-D-homoandrostan (V) wurde inzwischen von N. Gough und C. W. Shoppee hergestellt und zeigte zunächst bei der Hautpinselung von Mäusen keine cancerogenen Eigenschaften (118). Die Aromatisierung des Ringsystems ist für den Chemiker unter physiologischen Bedingungen zwar noch nicht durchführbar, doch vermag der Körper, wie es das Beispiel der Östrogene lehrt, sich derartiger Reaktionen durchaus zu bedienen. Auch Mikroorganismen können z. B. in α, β -ungesättigte Steroidketone eine weitere Doppelbindung einführen.

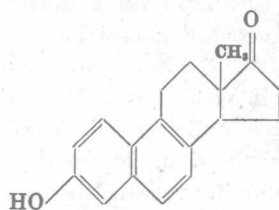
Die Östrogene stellen teilweise aromatisierte Steroide dar. Östron (VII) besitzt einen aromatischen Ring, Equilenin (IX) schon zwei.



Östron (VII)



Equilin (VIII)



Equilenin (IX)

Eine Umwandlung von Östrogenen in krebserzeugende Verbindungen unter anderem durch Kondensation mit Brenztraubensäure, Ringschluß und Aromatisierung wurde diskutiert (98), doch konnten bisher keine Anhaltspunkte für eine von östrogenen Hormonen ausgehende cancerogene Wirkung erhalten werden. Einige cancerogene Kohlenwasserstoffe besitzen übrigens in größeren Dosen angewandt östrogene Eigenschaften (112).

Bekannt ist das Auftreten des Mammacarcinoms auch bei den Männchen krebsselasteter Mäusestämme nach Östrogenbehandlung. Es ist sicher, daß Hormone einen Krebs vor allem in den Organen beeinflussen, die unter hormonalem Einfluß stehen. So darf angenommen werden, daß den Östrogenen durch ihre Wirkung auf die Proliferation des Brustdrüsengewebes eine Mitwirkung bei der Entstehung des Mammacarcinoms zukommt. Man spricht hier sinngemäß von einer bedingt krebsauslösenden Wirkung (187) und bezeich-

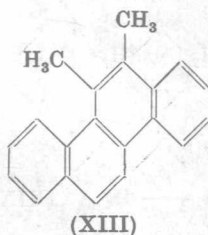
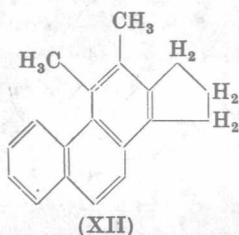
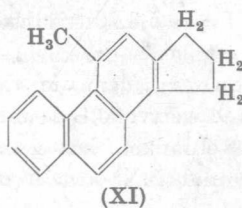
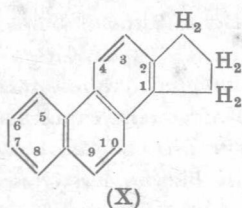
net die Östrogene nach A. Graffi als Co-Cancerogene (120). Wird 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen zusammen mit Östradiol bei Ratten gespritzt, so treten die Tumoren früher auf, als wenn der Kohlenwasserstoff allein verabfolgt wird, während die Östrogene ohne den cancerogenen Kohlenwasserstoff keine Geschwülste erzeugen (114).

Das Gleichgewicht der Körperfunktionen hat nach A. Lipschutz große Bedeutung als antitumorogene Selbstverteidigung des Körpers (219). Die Steroidhormone erzeugenden Drüsen, die Hypophyse und der Hypothalamus, stehen miteinander in Beziehung und wirken auf dieses Gleichgewicht. Die Östrogene kontrollieren offenbar nicht nur die gonadotrope Funktion, sondern auch die corticotrope Funktion der Hypophyse. C. Huggins und Mitarbeiter glauben, daß Krebs bereits durch eine hormonale Funktion, welche keineswegs abnorm in der Art oder übertrieben in der Menge ist, zu ungehemmtem Wachstum veranlaßt werden kann (168). Es ist in diesem Zusammenhang interessant, daß Östrogene auch in bestimmten Butterarten nachgewiesen werden konnten, und zwar in Mengen, welche möglicherweise zur Enthemmung eines latenten Adenocarcinoms ausreichen könnten (169). Da es sich bei den Steroidhormonen um Wirkstoffe höchster Aktivität handelt, welche unter Umständen einen krebsbegünstigenden Einfluß entfalten können, sobald Wachstum und Regeneration hormonal gesteigert werden, ist die medikamentöse Anwendung großer Hormondosen über lange Zeit ohne zureichende Indikation möglichst zu vermeiden.

A. Lipschutz führt die „gynäkologische“ Geschwulstbildung auf ein Versagen der Steroidhomoioastase zurück und sieht in der kontinuierlichen Wirkung des Östrogens ein ausschlaggebendes tumorigenes Moment. Danach könnte ein Vielfaches der tumorigenen Schwellendosis und der Zufuhrdauer wirkungslos bleiben, wenn die Verabfolgung in Intervallen vorgenommen wird, die ausreichend sind, um eine rhythmische Senkung des Hormonspiegels zu erzielen. Auch durch Progesteron kann eine derartige Rhythmik bewirkt werden. Es wird die Ansicht vertreten, daß eine langfortgesetzte Östrogenbehandlung nur in diskontinuierlicher Form zulässig ist (221).

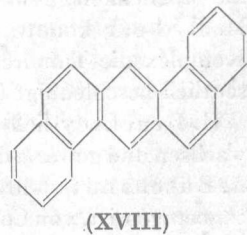
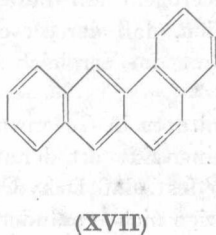
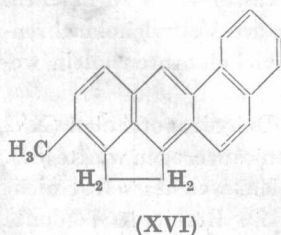
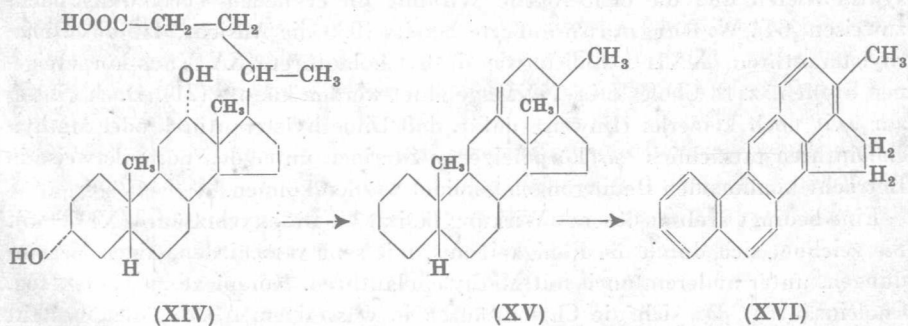
Wie schon erwähnt, wird in einer fortschreitenden Aromatisierung der Steroide verbunden mit Isomerisierungen und Ringschlüssen ein möglicher Weg gesehen, der zur Bildung von cancerogenen Derivaten führen kann. In Deutschland haben vor allem A. Butenandt, H. Dannenberg und H. H. Inhoffen eine große Anzahl von Kohlenwasserstoffen synthetisiert, welche sich von Steroiden ableiten oder mit diesen in struktureller Hinsicht nahe verwandt sind und einen interessanten Einblick in die sonst noch wenig aufgeklärten Beziehungen zwischen Konstitution und cancerogener Wirksamkeit erlauben (175, 62).

Das 1,2-Cyclopentenophenanthren (X) ist unwirksam. Die Einführung einer Methylgruppe in 4-Stellung (XI) führt zu einer schwachen Aktivität, während alle anderen Monomethylderivate unwirksam sind. Unter den synthetisierten Dimethylderivaten zeigt nur das 3,4-Dimethylderivat (XII) eine gewisse Aktivität. In Analogie zu den bereits weiter oben angeführten Beziehungen zwischen



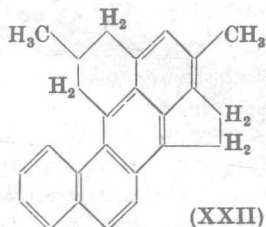
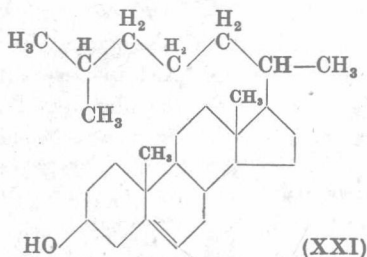
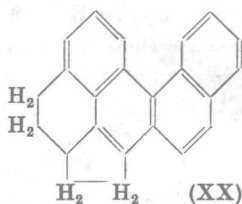
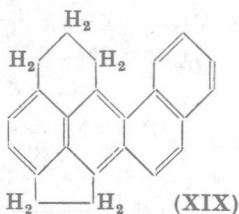
Homosteroiden (IV, V) und Methylchrysen (VI) ist die cancerogene Aktivität des 1,2-Dimethylchrysens (XIII) interessant, welches mit XII in der Stellung der Methylgruppen übereinstimmt. Auf die besondere Bedeutung der Methylgruppen in diesem Zusammenhang wurde bereits an anderer Stelle hingewiesen (283).

Das von Wieland und Dane sowie von J. W. Cook und Haslewood aus der Desoxycholsäure (XIV) hergestellte 20-Methylcholanthen (XVI) erwies sich entsprechend der Aussage von J. W. Cook auf Grund der strukturellen Beziehungen zu 1,2-Benzanthracen (XVII) bzw. 1,2,5,6-Dibenzanthracen (XVIII),



wonach (XVI) ein 5,6,10-trisubstituiertes 1,2-Benzanthracen darstellt, als hochwirksam.

H. Dannenberg, dem wir wie schon erwähnt die Synthese zahlreicher Verbindungen und wertvolle Erkenntnisse zur Wirkungsweise cancerogener Kohlenwasserstoffe verdanken, hatte schon vor einiger Zeit die Existenz zweier Formen (XIX) und XX) des hypothetischen Kohlenwasserstoffes Steranthren diskutiert.



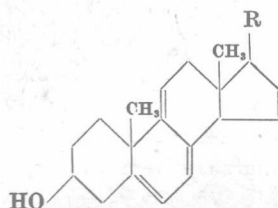
Es ist nun H. Dannenberg gelungen, das angulare Steranthren (XX) zu synthetisieren und die cancerogene Wirkung dieser neuen Verbindung nachzuweisen (64). W. Bergmann äußerte bereits 1939 die Ansicht, daß das Dimethylsteranthren (XXII) ähnlich wie Methylcholanthren (XVI) aus körpereigenen Stoffen, z. B. Cholesterin (XXI), gebildet werden könnte (21). Doch gibt es zur Zeit noch keinerlei Hinweise dafür, daß Dimethylsteranthren oder Methylcholanthren tatsächlich aus körpereigenen Sterinen unter den normalerweise in Betracht kommenden Bedingungen gebildet werden können.

Eine bedingt krebsauslösende Wirkung besitzt die Desoxycholsäure (XIV) (45). Sie zeichnet sich durch die Fähigkeit aus, mit sehr verschiedenartigen Verbindungen, unter anderem auch mit Methylcholanthren, Komplexe zu bilden, sog. Choleinsäuren. Da sich die Choleinsäuren in wässrigem Alkali lösen, besteht die Möglichkeit, gewisse Cancerogene auf diese Weise wasserlöslich zu machen. M. J. Shear konnte feststellen, daß der Desoxycholsäure-Methylcholanthren-Komplex die Tumorentwicklung im Vergleich zu Methylcholanthren allein wesentlich beschleunigt (295).

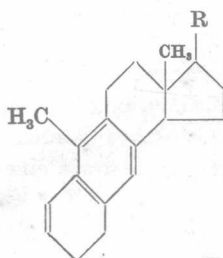
H. Druckrey ließ Coli-Kulturen in Gegenwart von Dehydronorcholen (XV) wachsen und gewann daraus einen Extrakt, der auf Ratten cancerogen wirkte (81). A. Butenandt stellte später fest, daß Dehydronorcholen, welches selbst nicht cancerogen ist, von Colibakterien nicht verändert wird (42). Bereits 1937 konnte

L. M. Schabad in der Leber an Krebs gestorbener Patienten die Existenz cancerogener Faktoren nachweisen (270). Von verschiedenen Arbeitskreisen wird die Möglichkeit einer Bildung cancerogener Substanzen aus natürlich vorkommenden Steroiden durch Untersuchung des fettlöslichen Anteils aus Tumorgewebe sowie auch aus Geweben nicht betroffener Organe geprüft. Dabei wurden Cancerogene nachgewiesen. Es gelang bisher jedoch nicht, diese zu isolieren und zu identifizieren.

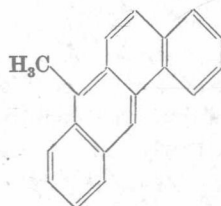
Eine 1953 von W. R. Nes und E. J. Mosettig aufgefundene Umlagerung verdient besondere Beachtung (242).



(XXIII)



(XXIV)



(XXV)

Dehydroergosterin (XXIII) wird durch katalytische Mengen Chlorwasserstoff leicht in ein Anthracenderivat (XXIV) übergeführt, dessen nahe strukturelle Verwandtschaft mit dem hochwirksamen 10-Methyl-1,2-benzanthracen (XXV) auffallend ist. Auch von englischer und japanischer Seite wurde kürzlich über ähnliche Umlagerungen von 7-Ketoderivaten des Lumisterins und Dehydrocholesterins berichtet (30, 205).

H. H. Inhoffen und K. Brückner ziehen für das Photodehydroergosterin die Struktur eines analogen Anthracenderivates in Betracht, wobei sie eine Lösung der 10,1-Bindung unter der Einwirkung der UV-Bestrahlung annehmen (178).

Es darf angenommen werden, daß gerade die Untersuchung von Isomerisierungsreaktionen der Steroide, deren Aufklärung in speziellen Fällen uns besonders beschäftigt, manches zur Klärung der komplexen Wirkungsweise der Steroide im Krebsgeschehen beitragen kann.

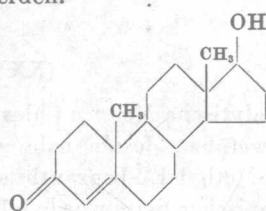
2. Die Rolle der Steroide in der Krebstherapie

Die hormonale therapeutische Beeinflussung des Tumorstwachstums geht zurück auf Schinzinger (1889), der in der Kastration von Frauen mit Mammacarcinom eine Verbesserung der Erfolgsaussichten sah. Es zeigte sich später, daß ein von Krebs befallenes Gewebe, welches mit Sexualfunktionen zu tun hat, durch Sexualhormone beeinflußt werden kann, und es ist vor allem das Verdienst von A. Loeser (1938) und C. Huggins (1941), die gegengeschlechtliche Therapie mit Erfolg eingeführt zu haben.

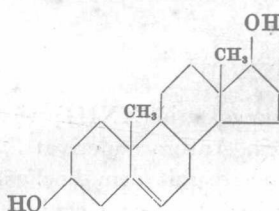
Nach Operation und Bestrahlung ist die Steroidhormontherapie in geeigneten Fällen eine weitere Möglichkeit, Krebskranken zu helfen. K. H. Bauer weist darauf hin, daß es mit Hormonen zum ersten Male in der Geschichte der Krebsbekämpfung gelungen ist, dem Krebs biochemisch beizukommen (13).

Die Zunahme der Mammacarcinome wird als sicher angesehen. H. Schoen und H. Ziegler verweisen auf eine schwedische Statistik, nach der eine Steigerung der Brustkrebshäufigkeit im Jahre 1947 um 70% gegenüber dem Jahre 1931 zu verzeichnen ist (277).

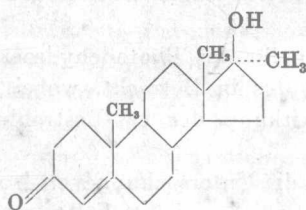
Die Verwendung androgener Hormone bei der Behandlung des Mammacarcinoms der Frau hat sich auf Grund der damit erzielten Erfolge weitgehend durchgesetzt. Die Hormonbehandlung wird vorwiegend dann angewandt, wenn Operation und Bestrahlung wegen zu weiter Ausbreitung nicht mehr in Betracht kommen bzw. zur Nachbehandlung nach erfolgtem Eingriff. Gerade bei ausgedehnten osteolytischen Metastasen können durch eine Hormontherapie subjektive und objektive Besserungen sowie eine Verlängerung der Lebenszeit erreicht werden.



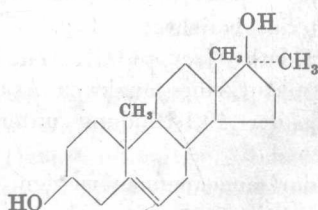
Testosteron (I)



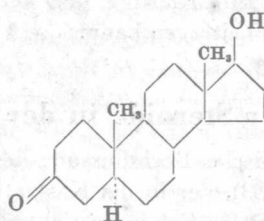
Androstendiol (II)



17α-Methyl-testosteron (III)



17α-Methyl-androstendiol (IV)



Dihydrotestosteron (V)

Das Testosteron (I) und seine Ester haben hier einen wohlverdienten Platz eingenommen. Ein weiterer Fortschritt für die Hormontherapie könnte die Einführung der sog. Depothormone sein. Es handelt sich hierbei z. B. um das Testo-

steronönanthathat [Schering (183)] und das Testosteron-caprinoyl-acetat [Boehringer (325)]. Durch vergleichende Harnsteroiduntersuchungen nach Applikation der gebräuchlichen verschiedenen Präparate konnte J. Bauer nachweisen, daß die Depothormone eine Wirkungsdauer von etwa 28 Tagen besitzen, gegenüber nur 4 Tagen bei Testosteronpropionat in ebenfalls ölgiger Lösung. Im Vergleich zu den Implantaten ist die Wirkungsintensität wesentlich höher. Bemerkenswerterweise kommt es nach der Injektion nicht zu dem sonst üblichen „Überlauf“ an Metaboliten (11).

Ganz allgemein kann gesagt werden, daß der Hormonbedarf von den jeweiligen Belastungen der Patienten stark abhängig ist (L. Weißbecker) (329). Hinzu kommt, daß die einzelnen Mamma- oder Prostatakrebsse sich durchaus unterschiedlich verhalten können. H. Druckrey fordert daher eine Dosierung nach der Wirkung und nicht nach Milligramm (84).

Die Notwendigkeit einer parenteralen Verabreichung ist bei Verwendung des 17α -Methyltestosterons (III) zu umgehen. III besitzt eine hohe androgene Wirksamkeit, und A. Segaloff erzielte bei oraler Anwendung von III bei fortgeschrittenem Mammacarcinom etwa ebensogute Ergebnisse wie mit I (288). Bei langdauernder Anwendung soll es allerdings zu einer Leberschädigung kommen (37). Auch Dihydrotestosteron (V) entsprach in seiner Wirkung weitgehend I (292).

Bei der üblicherweise hohen Dosierung kommt es häufig zu Vermännlichungserscheinungen, welche als unangenehme Nebenwirkung der Testosterontherapie zu einer unerwünschten Belastung der Patientinnen führt. Ein Fortschritt scheint hier das 17α -Methylandrostendiol (IV) zu sein, welches auch bei höherer Dosierung diese Virilisierung nicht hervorruft. Es wurde von F. Homburger (1950) in die Therapie des Mammacarcinoms eingeführt (160), und seine weitere erfolgreiche intramuskuläre, aber auch sublinguale Anwendung wurde wiederholt bestätigt (324), bedarf aber noch weiterer Prüfung. Auch Androstendiol (II) wurde auf Grund seiner strukturellen Beziehungen zu Testosteron bzw. 17α -Methylandrostendiol von A. Segaloff beim Mammacarcinom der Frau versucht, allerdings ohne Erfolg (287).

Die Einführung der Methylgruppe in 17α -Stellung schützt ebenso wie beim 17α -Methylöstradiol die Steroide weitgehend vor einer Veränderung an dieser Stelle in der Leber und erlaubt somit eine orale Anwendung dieser Körper. Im Gegensatz zu Testosteron wird Methylandrostendiol nicht zu 17-Ketosteroiden abgebaut (161).

Nach vergleichender Prüfung verschiedener androgener Substanzen auf ihre Antitumoraktivität bei fortgeschrittenem metastasierendem Mammacarcinom kommen A. Segaloff und Mitarbeiter zu dem Ergebnis, daß die wirksamen Verbindungen bei den behandelten Patientinnen eine Senkung der Ausscheidung an gonadotropen Hormonen im Harn und gleichzeitig Virilisierung bewirken. Zu den wirksamen Verbindungen gehören: Testosteron, Dihydrotestosteron und Methyltestosteron. Methylandrostendiol zeigt eine reduzierte Wirksamkeit. Un-

wirksam sind: Androstandion und Androstendiol. Schon früher wurde beobachtet, daß die Glucocorticoide bei den Kranken abfielen, deren Gesundheitszustand sich besserte, während diese anstiegen in Fällen, in denen keine Besserung eintrat (291).

Mit einem Resistenzwerden der Geschwulstzellen gegen die Hormontherapie ist nach K. H. Bauer im Verlaufe einer längeren Behandlungszeit zu rechnen. Es wird daher von einer prophylaktischen Anwendung im Stadium I abgeraten (277).

Über den Wirkungsmechanismus der Androgene bei der günstigen Beeinflussung des Mammacarcinoms gibt es sehr verschiedenartige Auffassungen, worauf jedoch nicht im einzelnen eingegangen werden soll. Vielfach wurde angenommen, daß es sich hierbei um einen biologischen Antagonismus handelt, wobei die geschlechtsspezifische Wirkung übrigens auch im Falle der Östrogene beim Prostatakrebs nur eine unerwünschte Nebenreaktion darstellt. Von besonderer Bedeutung dürften allgemeine Stoffwechselwirkungen sein, die sich auf den Krebskranken günstig auswirken. Untersucht wurde die Wirkung auf den Stickstoffhaushalt, und es wurde gefunden, daß die Androgene den Eiweißaufbau fördern. Die ausgeprägte Wirkung auf den Calciumstoffwechsel wird gerade in den neueren Arbeiten betont und soll später noch gesondert behandelt werden.

Aus experimentellen Untersuchungen von W. Hohlweg und A. K. Schmauss an Ratten wird die Hemmung und Desensibilisierung des Hypophysenvorderlappens durch Testosteronpropionat deutlich (273, 274). Schmauss kommt hierbei zu dem bemerkenswerten Ergebnis, daß nach einer Unterbrechung der Hormonzufuhr eine zeitweise gesteigerte Aktivität des Hypophysenvorderlappens eintritt, worin eine Erklärung für die Verschlechterung der Mammatumoren nach einer Unterbrechung der Hormonbehandlung gesehen wird. Für die Hormontherapie des Brustkrebses wird hieraus gefolgert, daß diese möglichst nicht unterbrochen und die Dosis im Verlaufe der Behandlung etwas erhöht werden soll. Weiterhin werden daraus auch Folgerungen für eine prophylaktische Hormonbehandlung bei der Radikaloperation gezogen.

Die Probleme der konträren Sexualhormontherapie wurden von W. Hohlweg, der auf diesem Gebiet von der experimentellen Seite her über langjährige Erfahrungen verfügt, ausführlich dargestellt (153). Danach ist die Erkenntnis, daß in scheinbar rein männlichen Organen bisexuelle Anteile verborgen sein können, von Bedeutung für das Problem der konträren Therapie. Ein Östrogen-Androgen-Antagonismus in bezug auf die Entwicklung der Mamma ist nicht gegeben. Es ist bemerkenswert, daß beim Meerschweinchen sogar durch die gleichzeitige Zufuhr von 5000 γ Testosteronpropionat die Wirkung von 1 γ Östradiolbenzoat je Tag nicht aufgehoben werden konnte. Die Verhornung des Vaginalepithels kann durch die 500fache Menge Androgen beseitigt werden. Nach W. Hohlweg und K. Junkmann regelt ein Sexualzentrum die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. Das Testosteron hemmt die gonadotrope