
Stephan Tanneberger

Krebsprävention: Eine Herausforderung an Wissenschaft und Gesellschaft*

Danksagung

Professor Franco Pannuti und die Associazione Nazionale Tumori (ANT) haben mich bei der Arbeit an diesem Artikel jederzeit in großzügiger Weise unterstützt. Viele anregende Gespräche mit Frau Professor Marina Marinelli (Institut für Epidemiologie und Statistik der Universität Bologna) und Frau Professor Patrizia Hrelia (Institut für Pharmakologie der Universität Bologna) haben den Fortgang der Arbeit maßgeblich gefördert. Professor Cesare Maltoni, European Foundation of Oncology and Environmental Sciences „B. Ramazzini“ hat mich immer wieder ermutigt, an einzelnen Gedanken festzuhalten. Allen genannten spreche ich meinen aufrichtigen Dank aus.

1. Das Krebsproblem am Ende unseres Jahrhunderts

Als US Präsident Richard Nixon, nach der erfolgreichen Mondlandung amerikanischer Astronauten, im Jahre 1971 in Aussicht stellte, daß in diesem Jahrhundert noch ein zweites großes Problem der Wissenschaft, das Krebsproblem, gelöst würde, hielten das viele für sehr optimistisch, aber dennoch für möglich. Immerhin wurde das National Cancer Institute fortan, so wie die NASA, direkt dem Weißen Haus unterstellt. Und es wurde ein Budget von jährlich ca. 1 Milliarde \$ für die Krebsforschung vorgesehen. Trotz solcher Förderung und des Einsatzes eines beachtlichen Wissenschaftspotentials auch in anderen Ländern, trotz erheblicher Investitionen der Pharmaindustrie und einer fast unübersehbaren Zahl an wissenschaftlichen Veranstaltungen in der ganzen Welt, wurde das Ziel nicht erreicht.

Dabei wäre es ignorant, erzielten Fortschritt in Frage zu stellen. Frühe Stadien von Tumoren sind heute in vielen Fällen heilbar. Durch neue,

* Vortrag, gehalten vor dem Plenum der Leibniz-Sozietät am 16. April 1998

kombinierte Therapiekonzepte wurden die Behandlungsergebnisse weiter verbessert. Unsere Möglichkeiten der Krebspalliation sind dank moderner Chemo- und Strahlentherapie um vieles besser geworden. Dennoch sind wir von einer „Lösung des Krebsproblems“ weit entfernt (6, 8, 56, 85). Die aktuellen Analysen der Krebsmorbidity und -mortality weisen das sehr eindeutig aus (6, 17, 101, 102).

Die Zahl der Krebsneuerkrankungen stieg weltweit von 5,9 Mio. im Jahr 1975 über 6,4 Mio. 1980 auf 7,6 Mio. im Jahr 1985 an. Unter der Annahme, daß die altersspezifische Erkrankungsrate konstant bleibt, bedeutet das 10,3 Mio. Neuerkrankungen im Jahr 2000 (17, 120). Gegenwärtig werden jährlich 2,6 Mio. Krebstote in den Industrieländern und 3,8 Mio. in den Entwicklungsländern registriert. Allein durch die voraussehbare demographische Entwicklung wird die letztere Zahl im Jahr 2000 etwa 4–5 Mio. betragen (91). Schätzungen für das Jahr 2020 sprechen von weltweit 15–18 Mio. Krebsneuerkrankungen und 10–11 Mio. Krebstoten pro Jahr (175).

Eine solche summarische Betrachtung allein erlaubt allerdings nicht, die Situation wirklich zu verstehen. Eine detaillierte Analyse deckt auf, daß in diesem Jahrhundert durchaus sehr grundsätzliche Veränderungen der Krebsituation in der Welt eingetreten sind und daß sich noch drastischere Veränderungen andeuten. Diese gilt es zu berücksichtigen, um die richtigen Strategien für das weitere Vorgehen abzuleiten.

Ein wesentlicher Grund für die *ansteigende Krebsinzidenz ist das zunehmende Alter der Weltbevölkerung*. Dieses ist gewollt und ein Erfolg der weltweiten Gesundheitsfürsorge. In den Industrieländern wird dieser Zuwachs, dank der sich gleichzeitig auswirkenden Verbesserungen der Krebsbekämpfung, nicht zu einer Erhöhung der Krebsmortality führen. Diese wird bei ca. 2,5 Mio. bleiben. Für immer mehr Kranke wird dort aber der Tod an Krebs das natürliche Lebensende bedeuten. Im Jahre 2020 wird die Hälfte aller derer, die in den Industrieländern an Krebs sterben, älter als 75 Jahre sein. Auch in der Dritten Welt wird durch Ausrottung vieler Infektionskrankheiten ein immer höheres Lebensalter erreicht. Hier wird allerdings nicht erwartet, daß die dadurch bedingte, höhere Inzidenz, dank besserer Bekämpfungsmaßnahmen, keinen Anstieg der Mortality auslöst. Die WHO prognostiziert für die Entwicklungsländer einen Anstieg von jetzt 3,5 Mio. Krebstoten pro Jahr auf ca. 8 Mio. im Jahre 2020 (175).

Neben der ansteigenden Lebenserwartung sind *Krebsrisikofaktoren für die steigende Krebsinzidenz* verantwortlich zu machen. Das gilt für die industrialisierte Welt wie die Entwicklungsländer gleichermaßen. Sie verhindern, daß der demografisch mögliche Rückgang der Krebsmortalität in den Industrieländern zustandekommt und tragen zur steigenden Krebsmortalität in der Dritten Welt bei. Deren Art und Wirkungsweise in Industrie- und Entwicklungsländern ist sehr unterschiedlich. Am Verteilungsmuster der auftretenden Krebslokalisationen läßt sich dies deutlich erkennen.

In der **Dritten Welt** steht an der Spitze der Häufigkeitsskala das Zervixkarzinom (11,7%), gefolgt vom Magenkarzinom (10,7%), dem Mundhöhlenkrebs (8,6%) und dem Ösophaguskarzinom (8,3%). Das macht deutlich, daß ungenügende Sexualhygiene und Hunger, letzterer verbunden mit Fehlernährung, sowie Alkohol- und Tabakabusus, Hauptkrebserisikofaktoren der Dritten Welt sind (120, 176). Gegenwärtig sind diese Faktoren keineswegs unter Kontrolle (36, 54, 91). Wenn auch im letzten Jahrzehnt Fortschritte bei der Bewältigung des Hungers in den Entwicklungsländern gemacht wurden, sind die erreichten Ergebnisse dennoch mangelhaft (161, 174, 175). Dazu kommt der zügellose Transfer von Risikofaktoren der Industrieländer in die Dritte Welt. Zu nennen sind insbesondere wiederum Alkohol und Tabak, aber auch Drogenabusus und Umweltkanzerogene (112, 113). Während der Tabakkonsum in den Industrieländern auf eine Steigerungsrate von nur noch 1,1% zurückgegangen ist, liegt diese in der Dritten Welt bei jährlich 2,1% (90, 91, 93, 136, 168). Noch ist die Lungenkrebshäufigkeit in der Dritten Welt niedrig. Aber die Zahlen täuschen.

Die massive Entwicklung des Tabakkonsums in der Dritten Welt wird die Situation bald ändern (134). Wenn es dort nicht gelingt den Tabakkonsum einzudämmen, wird das einen dramatischen Anstieg der Krebserkrankungen in den nächsten 20–30 Jahren zur Folge haben (16, 113). Auf eine andere wachsende Gefahr hat Maltoni sehr nachdrücklich hingewiesen. Er nennt die Herstellung und Verbreitung von Asbest einen Frevel gegenüber den heute Lebenden, aber auch gegenüber den kommenden Generationen (11). Ungeachtet dessen sind die Entwicklungsländer zu einem beliebten Absatzmarkt für Asbestprodukte geworden, womit versucht wird, eine in den Industrieländern sterbende Industrie an

anderer Stelle wiederzubeleben. (73). Zu einem Anstieg der Krebsrisikofaktoren führt auch die Verlagerung ganzer Industrien in die Dritte Welt, da dort zwar billiger aber zumeist unter weitaus niedrigeren Standards der Umwelthygiene produziert wird. Zu Recht wurde allerdings auch darauf hingewiesen, daß das Profitstreben der dort ansässigen Unternehmer oft eine durchaus mögliche Verbesserung der Arbeitsplatzhygiene verhindert (124). Natürlich steht auch die hohe Arbeitslosigkeit in den meisten Entwicklungsländern der Durchsetzung von mehr Arbeitsschutz entgegen (167).

In den **Industrieländern** (33, 38, 48, 104) sind ungenügende Sexualhygiene und Hunger nicht das Problem, sondern es läßt sich Gegenteiliges erkennen. Hier ist Übergewicht einer der maßgeblichen Krebsrisikofaktoren. Daß ca. 35% der Krebstodesfälle in den Industrieländern auf falsche Ernährungsgewohnheiten und insbesondere zu hohen Fettverbrauch zurückgehen, wurde bereits 1981 von Sir Richard Doll nachgewiesen. Obwohl die diesbezügliche Literatur seitdem enorm angewachsen ist, gilt diese Einschätzung unverändert (177). Das Tabakproblem findet sich auch hier (16, 93, 108, 134). Zu beobachten ist eine epidemieartige Ausbreitung des Lungenkrebses bei Frauen, die immer stärker zum Hauptkonsumenten von Zigaretten werden. Gegenwärtig sind 25–30% der bösartigen Geschwülste in den Industrieländern Tabak bedingt. Die Hälfte der Krebstoten durch Tabakschäden finden sich in der Altersgruppe 35–64 Jahre und jeder dieser Todesfälle bedeutet 20–25 Jahre Verlust an Lebenserwartung gegenüber Nichtrauchern (20, 28, 47, 85).

Zu diesen traditionellen Krebsrisikofaktoren der Konsumgesellschaft scheinen neue zu kommen. Die nunmehr gültige Betrachtung der Kanzerogenese als Fehler im molekularen Programm des Zellkerns, legt theoretisch nahe, daß wie bei genetisch bedingten Erkrankungen, steigendes Lebensalter der Eltern zum Zeitpunkt der Konzeption, das Geschwulst-risiko der Kinder erhöht. Dazu gibt es inzwischen zahlreiche Hinweise (21, 72, 74, 98, 105, 186). In eigenen Untersuchungen fanden wir in drei parallelen Studien zum Auftreten von Neoplasien bei Kindern (189 Familien), Sarkomen (97 Familien) und Neoplasien aller Typen (388 Familien) ein 6–12 Monate höheres Alter der Mütter von Krebspatienten (148). Die Ergebnisse machen eine Tendenz im Sinne der theoretischen Erwartungen deutlich. Sicher ist dieser Krebsrisikofaktor von untergeordneter Bedeu-

tung, solange das Alter der Eltern zum Zeitpunkt der Konzeption, nur um wenige Jahre nach oben vom biologischen Optimum abweicht. Dieses Abweichen ist für das nächste Jahrhundert aber offenbar nicht auszuschließen. Bereits jetzt sind 50% aller Mütter in den Niederlanden über dreißig. Die immer länger werdenden Ausbildungszeiten, Jugendarbeitslosigkeit und sich wandelnde Wertvorstellungen der jungen Generation machen wenig Hoffnung, daß eine Trendwende eintritt, und sorgfältige Beobachtungen sind erforderlich.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die weltweit hohe Zahl vermeidbarer Krebstodesfälle am Ende des zwanzigsten Jahrhunderts auf wenige Ursachen zurückzuführen ist. Das ist einmal das sozio-ökonomische Drama der Entwicklungsländer, zum anderen sind es Umweltschäden und der Lebensstil der Konsumwelt in den industrialisierten Ländern. Daß Krebs auch ein Zufallsfehler der Biologie sein kann, steht außer Zweifel, hat aber untergeordnete Bedeutung.

2. Wie wäre Krebsprävention zu erreichen?

Die dargestellten Fakten zur Krebsinzidenz und -mortalität scheinen die Antwort auf diese Frage leicht zu machen. Zu recht wird immer wieder darauf hingewiesen, daß durch Ausschaltung der genannten Hauptrisikofaktoren ein großer Teil der Krebsneuerkrankungen (50–80%) verhütet werden könnte (11, 18). Die Forderung, die sozio-ökonomische Situation in der Dritten Welt zu ändern, ist dabei keineswegs neu (174, 175). Auch gibt es mehr als genug Appelle, den Lebensstil der Menschen in den Industrieländern zu ändern. Sinnvolle Strategien zur Krebsprävention wurden entwickelt. Das NCI (34), die IACR (159, 160, 161) und die European Ramazzini Foundation (92) haben hervorragende Arbeit geleistet. Dennoch scheint dies, wie die Ergebnisse zeigen, keineswegs auszureichen. Die Konzepte greifen nicht oder die Mittel, die für die Krebsprävention eingesetzt werden, sind zu gering. In ihrem kürzlich veröffentlichten Review weisen Bailar et al. sehr richtig auf die dringliche Notwendigkeit hin, die vorherrschende Orientierung der Krebsbekämpfung auf Therapie zu überprüfen und eine Umorientierung zugunsten der Prävention einzuleiten (6).

Insgesamt ist keineswegs erkennbar, daß die gegebene logische Basis für eine erfolgreiche Krebsprävention zu überzeugenden praktischen Ergebnissen geführt hätte. Der scheinbar einfache Ansatz, die gut bekannten Krebsrisikofaktoren auszuschalten, hat sich in diesem Jahrhundert nicht realisieren lassen. Im folgenden werden die Gründe dafür untersucht.

3. Krebsprävention in der Dritten Welt: Chance und Herausforderung

Schon seit längerem wird von Kennern der Situation auf die ungerechte Verteilung der Mittel für die Krankheitsbekämpfung in der Welt hingewiesen. Obwohl 60% der Krebskranken in der Dritten Welt leben, stehen dort nur 5% der ökonomischen Ressourcen der Welt zur Verfügung (91, 135, 136). Schon 1992 wurde vorausgesagt, daß sich dieses Ungleichgewicht im kommenden Jahrzehnt voraussichtlich noch verschärfen wird. Diese alarmierende Vorhersage ist in der Tat eingetroffen. 1997 mußte die WHO einschätzen, daß 90% aller gesundheitlichen Schäden in der Dritten Welt auftreten, daß dort aber nur 10% der Gesamtheit der Mittel zur Gesunderhaltung des Menschen eingesetzt werden (102, 175).

Es besteht kein Zweifel daran, daß positive Änderungen dieser dramatischen Imbalancen, den größten Effekt bei der Krebsprävention in der Dritten Welt haben würden. Natürlich ist Krebs dort nicht das erste Problem der Krankheitsbekämpfung. Die rasch steigende Inzidenz der Geschwulsterkrankungen fordert aber ein rasches Handeln. Die Welt scheint jedoch nicht gut vorbereitet zu sein, um dieser Herausforderung zu begegnen. 1979 flossen 40 Milliarden \$ von Nord nach Süd, gegenwärtig fließen jährlich ca. 20 Milliarden \$ von den armen Ländern der südlichen Hemisphäre in die reichen der nördlichen Hälfte des Erdballs. Dabei erhöht die Armut des Einzelnen dessen Krankheitsrisiko, die Armut der Länder, in Verbindung mit den hohen Weltmarktpreisen für moderne Technologien, deren Unvermögen, eine moderne Onkologie zu entwickeln (39, 41, 42). Zur Zeit ist nicht zu erkennen, daß die internationalen Geldgeber ihren Kurs gegenüber den armen Ländern ändern (175).

Ein realistischer Schritt, bestehende Ungleichgewichte der internationalen Krebsbekämpfung zu beseitigen, wäre ein Verzicht auf das zum Teil

übertriebene Bemühen, in den Industrieländern minimale Risikofaktoren auszuschalten. Mit den so freiwerdenden Fonds, könnten in der Dritten Welt Tausende, wenn nicht Millionen Menschenleben gerettet werden (17). Wenn in Berlin 300–400 Millionen \$ dafür bilanziert werden, um einige wenige öffentliche, asbesthaltige Bauwerke zu sanieren, dann senkt das wahrscheinlich das Erkrankungsrisiko für einige tausend Menschen. Aber das steht in keinem Verhältnis zu der Tatsache, daß noch immer in vielen Entwicklungsländern Asbest das vorrangig verwendete Material für Wasserleitungen und Abwassersystem ist (35, 100). Ames (5) quantifizierte kürzlich die enormen Kosten, die entstehen, wenn Umwelthygiene sich das Ziel setzt, auch geringste Spuren krebserregender Stoffe zu eliminieren. Die Environment Protection Agency hat errechnet, daß so verstandene Umwelthygiene, die amerikanische Gesellschaft jährlich 140 Milliarden \$ kostet. Andere haben ermittelt, daß im US Toxikologie-Kontrollprogramm die Aufwendungen um ein Menschenleben zu schützen, 146 mal höher sind, als die Kosten medizinischer Maßnahmen (5). Sicherlich berührt die Weltgesundheitsorganisation einen wunden Punkt mit der Forderung: Das Ziel ist adäquate Gesundheit für alle und nicht immer bessere Gesundheit für die, deren Versorgung bereits adäquat ist (175). Insgesamt sind wir wohl weit entfernt von einem universalen Verständnis dafür, daß globale Probleme auch globale Lösungen brauchen (91). Und daß menschliche Solidarität (110) und Investment in der Dritten Welt, Vorteile für uns alle bringen. Daß dies weitaus klüger ist, als Inseln des Wohlstands in einem Meer von Armut zu konstruieren.

An diesem Punkt erscheint es allerdings auch berechtigt zu fragen, was die Entwicklungsländer selbst zur Krebsprävention beitragen. Es gibt wachsende Besorgnis über die unzureichenden, nationalen Bemühungen vieler Länder um Ausschaltung lebensstil-bedingter und beruflicher Krebsrisikofaktoren (83, 124). Die Gründe dafür sind in dem Zusammenreffen von Armut und Neokolonialismus zu suchen (167). Aber auch ungezügelttes Profitstreben der einheimischen Unternehmen ist mitunter nicht zu übersehen. Letztendlich sind politische Unruhen nicht selten der Grund dafür, daß Projekte der Krebsprävention nicht funktionieren (42). In diesem Zusammenhang muß der enorme Waffenexport in die Dritte Welt, derzeit in einem Umfang von 19,4 Milliarden \$, nachdrücklich verurteilt werden (166).

Es gibt keinen Zweifel daran, daß eine Verbesserung des Bildungsstands den größten Einfluß auf die Krebsprävention in der Dritten Welt haben würde (2, 31). In Bangladesch gelang es uns, ein Programm der Krebsprävention erfolgreich in ein Projekt komplexer Entwicklung von Bildung, Hygiene, Landwirtschaft und Umweltschutz zu integrieren (BASBEE) (183). In einem Territorium von ca. 12 km² mit 10180 Einwohnern (Nilmonogonj Chuadanga Project) wurde so eine deutliche Verbesserung der Krebsprävention erreicht.

Aber solche Beispiele sind Ausnahmen. Weiterreichende Initiativen zur Gesundheitserziehung bleiben eine Illusion in einer Welt, in der es 1995 etwa 870 Millionen Analphabeten gab. Das sind 4 Millionen mehr als 1990. Und genau das ist die moralische Herausforderung für das nächste Jahrhundert. Jeder Erfolg in dieser Richtung bedeutet wirksame Krebsprävention und Senkung der Krebssterblichkeit. Ohne wirksame Maßnahmen auf diesem Gebiet bleiben alle Reden über Veränderung des Lebensstils letztendlich blanke Illusion (122). Hilfe auf diesem Gebiet bedarf der Solidarität, nicht des Mitleids (157). Die Menschen in der Dritten Welt sind nicht dümmer, sondern unverdient ärmer.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die Zahl der Menschen in der Dritten Welt, die der Wirkung von gut bekannten Krebsrisikofaktoren ausgesetzt sind, steigt. Bessere Lebens- und Arbeitsbedingungen, verbunden mit Programmen der Krebsfrüherkennung und Frühbehandlung, bleiben der einzig vernünftige Weg, die Krebssterblichkeit in der Dritten Welt zu senken (99, 127, 156). Dies ist nur über politische und ökonomische Veränderungen zu erreichen.

4. Veränderung der Lebensgewohnheiten in den Industrieländern: Chance und Illusion

Die Appelle und Initiativen, gesundheitsschädigende Lebensgewohnheiten in den Industrieländern zu verändern, sind nicht zu zählen. Solche Veränderungen sind möglich. Ein Beispiel ist die Reduzierung des Fettkonsums, wie er seit den achtziger Jahren zu beobachten ist (37). Auch der zu beobachtende Rückgang des Magenkrebses ist sicher auf Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen. Alle diese Veränderungen sind

jedoch weitaus mehr das Resultat veränderter Lebensmittelkonservierung als erfolgreicher Gesundheitserziehung (135). Die wirklichen Erfolge der meisten Initiativen zur Gesundheitserziehung sind bescheiden. Diese konnten nicht verhindern, daß Krebs am Ende dieses Jahrhundert in manchen Ländern auf Platz 1 der Todesursachenstatistik rückt (22).

Anti-Tabak-Kampagnen sind ein typisches Beispiel für diese fast entmutigende Situation. Die Europäische Union ist der weltweit zweitgrößte Zigarettenhersteller (694 Milliarden 1993) und der größte Zigarettenexporteur. Das europäische Büro zur Koordinierung aller Anti-Tabak-Aktivitäten wurde geschlossen. Die Initiativen des Europaparlaments, Tabakwerbung zu unterbinden, wurden unter Applaus der internationalen Tabak-Lobby von Deutschland und Österreich boykottiert (32). Noch immer rauchen in Europa 42% der Männer und inzwischen auch 28% der Frauen. Besonders interessant ist, daß die Zahl der Raucher unter dem medizinischem Personal, obwohl diesem eine exemplarische Rolle zukommt, in den Industrieländern unverändert hoch bleibt (16). Auch bezüglich der Prävention des Zervix- und Mammakarzinoms, sowie des Melanoms, wurde kritisiert, daß die Nachlässigkeit einer Reihe von Regierungen hinsichtlich der Durchsetzung wohlbekannter onkologischer Prinzipien ins Auge fällt (92).

Aber Mißerfolge im Bemühen, Lebensgewohnheiten zu verändern, sind nicht überraschend. Sind sie doch viel mehr in der Natur des Menschen selbst zu suchen, als in unserer Unfähigkeit, Vernünftiges vorzuschlagen. Das gilt es zu begreifen, wenn nach realistischen Strategien zur Krebsprävention gesucht wird. Es dürfte kaum ein tragfähiges Konzept für das nächste Jahrhundert sein, die alten Appelle gegen das Rauchen, das viele Essen und das Sonnenlicht immer wieder neu zu wiederholen. Wir müssen akzeptieren, was Goethe schon 1790 in seinem „Tasso“ sehr treffend formuliert hat. Die Menschen tun nicht einfach, was gesund ist, sondern tun trotz besseren Wissens auch ungesundes (53). Sie wollen uneingeschränkten Lebensgenuss (43). Und das heißt für die meisten, ungesundes Leben in der Konsumgesellschaft. Lebensgewohnheiten sind nicht rational, sondern meist geographisch oder emotional begründet. Und Emotionen zu ändern ist möglich, aber schwer. Die Menschen wollen keine Einschränkungen ihres Lebensgenusses, sondern die magische Pille. Das ist zwar nicht logisch, aber Realität. Diese Tatsache zu ignorieren,

führt zu Illusionen. Appelle die Lebensgewohnheiten zu ändern, sind sicher gegenüber der jungen Generation sinnvoll, in Altersgruppen, die noch nach dem individuellen Lebensstil suchen. Für die Mehrheit der erwachsenen Personen, müssen wir andere Lösungen der Krebsprävention anbieten. Hier ist es sicher besser, die Mittel erfolgloser Gesundheitserziehungskampagnen, für die Forschung auf dem Gebiet der aktiven Krebsprävention einzusetzen. Aber dies ist bisher nicht gelungen. MEDLINE hat bisher 11.000 Artikel mit Appellen, den Lebensstil zu ändern, registriert. Dort finden sich aber nur 1000 Veröffentlichungen über Krebschemoprävention. Aber gerade dort ist die Herausforderung für das beginnende Jahrhundert zu suchen .

5. Chemoprävention bösartiger Geschwülste: Gegenwärtiger Stand

Das Konzept der Chemoprävention bösartiger Geschwülste hat sich in hunderten von tierexperimentellen Studien als tragfähig erwiesen(18, 61, 62). Neben diesen Daten liegen eine ganze Reihe von ermutigenden Befunden aus Studien am Menschen vor(61, 62, 70, 92, 114, 130, 158). Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Teilschritte der mehrstufigen Kanzerogenese sind drei Hauptgruppen chemopräventiver Präparate bekannt geworden. Dies sind blockierende, differenzierende und unterdrückende Substanzen. Dabei konzentriert sich die Forschung auf dem Gebiet der Chemoprävention allerdings hauptsächlich auf die Retinoide, die Antioxydantien und auf Tamoxifen. Die Ergebnisse mit diesen Substanzklassen am Menschen sind trotzdem noch unvollständig (15,108).

Die Benutzung von *Retinoiden* zur Krebschemoprävention ist ein rationales Konzept (1, 87). Untersucht wurden mehr als 4000 verschiedene Retinoide mit einem breiten Spektrum bezüglich Struktur, präklinischer Aktivität, Pharmakologie und Toxikologie. Die Ergebnisse sind insgesamt ermutigend (70, 71, 86). Allerdings ist die Bewertung der klinischen Ergebnisse schwierig. Bevorzugtes Studienobjekt ist die Kanzerogenese im HNO Bereich. Die publizierten Daten stammen aus Studien zur Prävention der Tumorentstehung und adjuvanter Chemoprävention der Metastasierung nach Entfernung des Primärtumors. Dabei bleibt unberücksich-

tigt, daß die biologische Situation hinsichtlich zellulärer Homeostase und der Kontrollmechanismen der Zellproliferation bei Präneoplasie und postoperativer Restneoplasie möglicherweise sehr unterschiedlich ist. Betrachtet man allein die Daten der Chemoprävention präneoplastischer Zustände, muß man sicher Lippman (86) recht geben, der 1993 schrieb: „Obwohl fünf randomisierte Studien eine signifikante Aktivität von Retinoiden bezüglich der Rückbildung von Präneoplasien ergeben haben, muß vor voreiligen Schlußfolgerungen gewarnt werden“. Diese Position wurde in späteren Arbeiten bestätigt (1, 111) Es besteht kein Zweifel daran, daß Retinoide die Differenzierung der meisten Epithelien steigern. Der Mechanismus zur verbesserten Bioregulation funktioniert aber offenbar nur in sehr frühem Stadien der Kanzerogenese. So wurde gezeigt, daß Retinoide die komplette histologische Regression von Präneoplasien der Zervix uteri deutlich steigert. Dieser Effekt tritt aber nicht mehr auf, wenn eine schwere Dysplasie vorliegt (96, 129).

Betreffs der *Antioxydantien* gibt es ebenfalls ermutigende tierexperimentelle Daten (67). Demgegenüber konnten bisher keine überzeugenden Ergebnisse für diese Substanzklasse am Menschen vorgelegt werden. Ähnlich ist die Situation bei den *Isothyocanaten*, die die metabolische Aktivierung von Benzpyren und Tabak-spezifischen Nitrosaminen hemmen. Als Folge ist die karzinogene Wirkung dieser Substanzen auf die DNS herabgesetzt (64). Auch das Glutathionsystem stellt einen wirksamen psychologischen Schutzmechanismus gegenüber toxischen Substanzen dar. *N-Acetylcystein* wurde intensiv tierexperimentell und klinisch auf chemopräventive Wirkungen untersucht (EUROSCAN). Die Substanz besitzt verschiedene Eigenschaften, die für einen Kandidaten zur Chemoprävention unerlässlich sind, wie niedrige Kosten, orale Applikation, Wirksamkeit am Tier und Sicherheit (36). Die extrem wichtigen Studien über die Rolle von *Tamoxifen* zur Prävention des Mammakarzinoms (18) sind nicht frei von polemischen Diskussionen über die Nebenwirkungen dieser Substanz (40, 75, 88). Eine abschließende Aussage über die Möglichkeit der Chemoprävention mit Antiöstrogenen wird erst möglich werden, wenn die Langzeitergebnisse der drei grossen Tamoxifenstudien vorliegen. Daran wird auch die frühzeitige Bekanntgabe von Ergebnissen mit Antiöstrogenen der zweiten Generation wenig ändern (26). Auch für die Benutzung von *Flavonen* zur Chemoprävention gibt es eine rationale Basis. Es liegt

eine große Zahl epidemiologischer Daten über den protektiven Wert einer Ernährung mit Gemüse und Obst vor. Zitrusfrüchte enthalten unterschiedliche Mengen von Flavonoiden. Inzwischen wissen wir, daß Flavone wie Diosmin, Hesperidin und die Protokatechusaure, hochaktive Inhibitoren der initialen und postinitialen Phase der oralen Kanzerogenese durch 4-Nitroquinolin 1-Oxyd sind (145, 146, 147). Reich an Isoflavonoiden, die im Darm zu Substanzen mit antiproliferativen Eigenschaften konvertiert werden, sind Sojabohnen. Präklinische Studien zeigen, daß Sojabohnen-Produkte Priorität bei klinischen Studien zur Brustkrebsprävention verdienen (137).

Darüber hinaus haben noch eine ganze Reihe anderer Substanzen, mit weit weniger rationaler Basis, Eingang in Untersuchungen zur Chemoprävention gefunden. Dazu gehören vor allem die sogenannten „Mikronutrients“ und verschiedene Klassen von „non-nutrients“ (123). Die Ergebnisse sind schwer zu deuten. Ein kritischer Review über die epidemiologischen Studien, betreffend Diät und Lungenkrebs, hat keine überzeugenden Ergebnisse dafür erbracht, daß mehr Verzehr von Gemüse und Obst, von niedrig-Cholesterolfett oder von „micronutrients“ wie Karotinoiden, Selen und Vitaminen, das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken senkt (82). Wenn dazu oft noch Kombinationen solcher Stoffe benutzt wurden, verringert das natürlich die Möglichkeit zu einer sicheren Bewertung zu kommen. Im Moment ist eine deutliche Tendenz zu verzeichnen, diese Substanzen unkritisch in sogenannten alternativen Konzepten zu verwenden. Dies verdient die Aufmerksamkeit der Arzneimittelprüfstellen, denn oft haben solche Produkte einen hohen Preis. Bei erfahrenen Onkologen ist der anfängliche Optimismus hinsichtlich der „Mikronutrients“ deutlich zurückgegangen. Andere Konzepte finden zur Zeit mehr Interesse (172).

Zusammenfassend scheint es sich anzudeuten, daß die meisten Studien über spezifische Chemoprävention derzeit doch hinter den Erwartungen zurückbleiben (61, 62, 98). Mettlin hat sicher mit der Meinung Recht, daß die vorliegenden Ergebnisse sehr gemischt sind und eher Zweifel an der Möglichkeit der Chemoprävention des Krebses ausgelöst haben (94). Die Ergebnisse müssen als vorläufig und noch nicht ausreichend bewertet werden, solange keine überzeugenderen Daten vorliegen (18).

6. Immunprävention könnte das rationalste Konzept für eine Krebsprävention sein

Wir haben bereits anfangs der neunziger Jahre darauf hingewiesen, daß geringfügig von der Norm abweichende Zellen, wie sie mit großer Wahrscheinlichkeit in der Frühphase der Kanzerogenese vorkommen, ein sehr logisches Substrat für eine Immunprävention des Krebses sein sollten (69, 149, 150, 151). Diese Annahme wird durch die Aussage von Guterman (60) gestützt, der ebenfalls schon 1992 schlußfolgerte: „Die optimale klinische Anwendung von Immunmodulatoren wie Interferon-a ist während der frühen Geschwulstentwicklung gegeben, bevor die verschiedensten molekularen Vorgänge betreffend Onkogene, Wachstumsfaktoren und den Verlust von Suppressorgenen die Situation bestimmen“. Wahrscheinlich entsteht schon im Stadium der Präneoplasie eine intratumorale immunologische Heterogenität, die mehr und mehr jede Immunabwehr unmöglich macht (97).

Unsere Hypothese basiert auf dem theoretischen Verständnis des Immunsystems als biologischem Abwehrmechanismus, als natürlicher Körperfunktion zur Eliminierung von „minimal abweichenden“ Zellen, wie sie regelmäßig während der Zellproliferation vorkommen. Natürlich sind einige Kritiken, die gegen die „Surveillance-Theorie“ der Krebsentstehung vorgebracht wurden, berechtigt (65, 116). Dennoch erscheint die Auffassung (7), Immunmodulatoren als Substanzen zu betrachten, die die Aufrechterhaltung und Restauration der biologischen Homeostase gewährleisten, bis heute gerechtfertigt.

Die folgenden Fakten stützen die Auffassung, daß Immunregulatoren eine maßgebliche Rolle in den frühen Tumor-Wirt-Beziehungen spielen:

1. Es wurde nachgewiesen, daß gesteigerte Proliferation aneuploider und hyperploider Zellen im Anfangsstadium durch einen Apoptosemechanismus gegenreguliert wird (3). Dies führt offenbar dazu, daß sich neoplastische *Frühstadien spontan zurückbilden* können, wie in Studien zur epithelialen Kanzerogenese gezeigt wurde (51, 63, 133). So bildet sich eine erhebliche Zahl (84%) präinvasiver Zervixkarzinome zurück, insbesondere wenn solche Veränderungen in jüngeren Jahren auftreten (107). Im Gegensatz dazu sind spontane Rückbildungen invasiver Karzinome extrem selten (19). Darüber, daß die Kanzerogenese mit immunologischen

Fehlleistungen verbunden ist, gibt es wachsenden Konsens (14, 76, 117, 155, 179). Es kann davon ausgegangen werden, daß das Immunsystem einer der natürlichen Mechanismen biologischer Abwehr ist. Dies geschieht durch Elimination fehlerhafter Zellen und Kontrolle der zellularen Homeostase. Kawade (77) hat deshalb sicher recht, wenn er Interferone als „Homeokine“ bezeichnet. Leider wissen wir nur sehr wenig über die spezifischen Mechanismen der Immunkontrolle während der initialen Tumorentwicklung. Forschung wird auf diesem Gebiet nur sehr sporadisch betrieben (182). Möglicherweise gehen Veränderungen der natürlichen Killerzellaktivität mit der frühen Tumorentwicklung einher, wie für prä-neoplastische Veränderungen an Mausmodellen (171) und beim Menschen gezeigt wurde (4, 119). Dementsprechend verwundert es auch nicht, daß Defekte der natürlichen Killerzellen mit Interferon rückgängig gemacht werden konnten.

2. Die Wirkung der meisten Bioregulatoren ist an die Anwesenheit spezifischer *Rezeptoren* oder anderer Bindungsstrukturen an der Zelloberfläche gebunden. Es konnte gezeigt werden, daß solche Rezeptoren auf unterschiedlichen Stufen des Wachstums und der Entwicklung maligner Tumoren, aber auch während der Metastasierung, unterschiedlich ausgebildet werden. Beispielsweise wurde nachgewiesen, daß die Reaktion menschlicher Tumorzellpopulationen auf Interferon strikt von der Wachstumskinetik der Population abhängt (25, 153). Wie van der Bosch und Zirri (13) gezeigt haben, werden stationäre Zellpopulationen zerstört, während rasch wachsende Populationen durch die gleiche Dosis von Interferon-a lediglich reversibel gehemmt werden. Kinetikrelevante Rezeptorunterschiede werden auch für die unterschiedliche Sensibilität von Primärtumoren und Metastasen verantwortlich gemacht. Bisher gibt es leider keine vergleichenden Untersuchungen über die Rezeptorsituation während der prä-neoplastischen und neoplastischen Stufen der Tumorentwicklung. Es ist jedoch auf Grund der beschriebenen Zellzyklusabhängigkeit anzunehmen, daß solche Differenzen existieren.

3. Daß Immunregulatoren bei der Wachstumsteuerung prä-neoplastischer Zustände eine besondere Rolle spielen, wurde auch noch in anderer Weise nachgewiesen. Es wurde eine enge Verbindung zwischen Interferon und dem Wachstum oraler Mukosa-Neubildungen gezeigt. Das *Interferonsystem* wurde im Moment prä-neoplastischer Veränderung sofort akti-

viert. Eine Gruppe von 26 Patienten mit Lichen planus und Leukoplakie der oralen Mukosa zeigten einen signifikanten Anstieg des saure-stabilen Interferon im Vergleich zu normalen Kontrollen (164). Vergleichbare Beobachtungen für hochmaligne, orale Neoplasien gibt es nicht. Ähnliche Beobachtungen wurden in Studien gemacht, bei denen die Interferonproduktion in Blutzellkulturen von 74 Patienten mit kolorektalen Karzinomen und von 20 Patienten mit benignen kolorektalen Tumoren mit 314 Kontrollen verglichen wurden. Die Patienten mit Tumoren zeigten signifikant niedrigere Interferonwerte als die Kontrollen (44).

Es wird angenommen, daß die Hitzeschockproteinexpression (HSP) ein wichtiger Teil der Immunantwort ist. Die HSP Expression wurde bei 22 benignen Veränderungen, 18 Dysplasien und 14 malignen Veränderungen der oralen Mukosa im Vergleich zu 15 Kontrollen signifikant erhöht gefunden. Die HSP 60 Expression war auch in Dysplasien im Vergleich zu Neoplasien bemerkenswert höher (140). Bis jetzt fehlen systematische Untersuchungen über die proliferativen und antigenen Eigenschaften prä-neoplastischer Zustände beim Menschen. Die wenigen verfügbaren Daten weisen aber deutlich darauf hin, daß die normale Immunantwort auf einer sehr frühen Stufe der Kanzerogenese verloren geht. (10, 46)

4. Gut bekannt ist auch, daß Immunmodulatoren die Induktion und Entwicklung maligner Neoplasien in verschiedenen *tierexperimentellen Systemen* verhindern können. Beispielsweise wurde gezeigt, daß die Behandlung mit Thymushormonen die Bildung neoplastischer Veränderungen am Ösophagus und Vormagen von Ratten durch N-Nitroso-sarcosin-ethyl-ester herabsetzt (9). Gleiches gilt für Methylcholantren-induzierte Fibrosarkome (162) und das Lewis Lung Karzinome der Maus (81). Untersucht wurde auch die Verhütung Diäthylnitrosamin-induzierter Plattenepithelkarzinome am Ösophagus von C57BI Mäusen. Bei synchroner Behandlung mit Interferon und Diäthylnitrosamin, wurde ein signifikant herabgesetzter Tumorindex im Vergleich zu den Kontrollen beobachtet. Eine Behandlung mit Interferon nach vorheriger Gabe des Karzinogens erwies sich als wirkungslos (45).

5. Im Gegensatz zu den Mißerfolgen der „Immuntherapie“ von Tumoren, hat die *Behandlung von Präneoplasien mit Bioregulatoren* zum Teil eindrucksvolle Ergebnisse gebracht. Dies betrifft beispielsweise die Behandlung von in situ Karzinomen der Harnblase mit BCG oder Inter-

feron (12, 66, 95, 178). Nach alleiniger Resektion rezidivieren diese Präneoplasien in 70-80% der Fälle. Bei langzeitiger, postoperativer, intravesicärer Instillation von Interferon sinkt die Rezidivhäufigkeit auf 30-50%. Erhaltungstherapie mit BCG als dreiwöchentliche Behandlung aller 6 Monate, erhöht die Zahl der Langzeitremissionen bei Ta und T1 Blasenkarzinom von 50 auf 83% (84). Außerordentlich interessant sind die Ergebnisse ultrastruktureller Studien, die eine zumindest partielle Restauration des Urotheliums unter Interferon in Richtung auf eine normale Morphologie deutlich machten. Untersucht wurden der Golgi-Apparat, die Symmetrie der Basalmembran, das Auftreten von Kernkörperchen, und das Vorhandensein tuboretikulärer Strukturen (139). Daß das Interferonsystem während der Latenzperiode der Karzinogenese spezifisch aktiviert wird, zeigt sich auch daran, daß im Gegensatz zu anaplastischen, die differenzierten Hodentumoren auf Interferon ansprechen (128). Im gleichen Sinn kann das deutliche Ansprechen prämaligener Veränderungen der Mundhöhle auf Interferon (126, 132) und die eindrucksvolle Sensibilität des Carinoma in situ der Zervix gegenüber Interferon und Thymopentin (27, 49, 109, 184), gewertet werden. Dem entspricht auch, daß mit dem Interferon-induktor Larifan 88% klinische Heilungen bei Zervixdysplasie erreicht wurden (50). Auch die Bowenoid papillomatose und andere Präkanzerosen mit HPV-genese sprechen gut auf Interferon an (121). Da bisher nichts darüber bekannt ist, daß Interferon das HPV hemmt, kann dieser Effekt als ein immunologischer angesehen werden. Auch andere benigne Neubildungen, wie die pulmonale Hämangiomatose und die juvenile Larynxpapillomatose, zeigen eine bemerkenswerte Sensibilität gegenüber Interferon (52). Zu erwähnen ist auch, daß bei 518 Hochrisikopatienten für ein hepatozelluläres Karzinom bei Interferon-a-behandlung nach einem Jahr Beobachtung kein einziger Fall manifester Neoplasie gefunden wurde, während in einer Kontrollgruppe von 190 Patienten 10% maligne Neoplasien auftraten (106). Letztendlich konnten Uchibashi et al. zeigen, daß sich mit Interferon-a postoperative Rezidive von Robson Stadium I und II Nierenkarzinomen verhindern lassen. (165). Hingewiesen sei auch auf die noch unsicheren, aber dennoch interessanten Befunde von Corocleanu. 167 Patientinnen mit Mastopathie und/oder Fibroadenomatose der Mamma wurde mit einer Präparation aus Plazentasuspension und BCG behandelt. Alle Patienten erreichten eine komplette Remission,

in den meisten Fällen für die gesamte Beobachtungszeit von 12 Monaten (23).

6. Bisher wurde die potentielle Rolle des Immunsystems als Abwehrmechanismus diskutiert. Immunmodulatoren sind daneben offenbar auch Teil verschiedener Mechanismen, innerhalb der *Antikarzinogenese*, wie der Modulation von Enzymen die bei der Karzinogenaktivierung und -entgiftung eine Rolle spielen, oder der Genreparatur. Letztendlich können sie offenbar die Zellreplikation echt hemmen (29, 78). Durch Vakzination mit Tumorzellen, die mit zytokin-produzierenden, rekombinanten Vakzinenvirus modifiziert waren, konnte die Entstehung von Mammakarzinomen bei Mäusen verhindert werden (118). Interferon ist in der Lage den Metabolismus und die Verfügbarkeit von Karzinogenen durch Hemmung der Bioaktivierung zu beeinflussen (55). So wurde gezeigt, daß murines Interferon- β die Mutagenität von 7,12-Dimethylbenzanthracen und Benzopyren in einem Keratinozytenassay hemmt (125). Bei Mäusen wurde eine positive Korrelation zwischen der Vorbehandlung mit α, β -Interferon und dem Schutz gegenüber Benzopyren-induzierter Klastogenität gefunden. Parallel zur Hemmung der hepatischen Benzopyren-Aktivierung durch Interferon, läßt sich ein signifikanter Rückgang der Karzinogen-induzierten Chromosomenbrüche zeigen (68, 69). Interferon ermöglichte eine Verzögerung der Karzinogenese durch 3-Methylcholantren (80, 131). DNS-Reparaturenzyme haben eine Schlüsselfunktion bei der Antikarzinogenese, indem sie DNS-Schäden verhindern oder reparieren. In verschiedenen Studien wurde eine Stimulierung der DNS Reparatur durch Immunregulatoren gezeigt (141, 142). Insgesamt stützen auch die verfügbaren Daten über Antikarzinogenese die Idee, daß Immunregulatoren brauchbare Kandidaten für zukünftige Forschung über eine Immunprävention bei Krebs sind.

7. Über *Immunprävention des Krebses beim Menschen* gibt es bisher nur wenige Studien. Jedoch wurden ermutigende Beobachtungen über Immunoprävention mit einem synthetischen Immunstimulator mitgeteilt, der an Probanden mit hohem beruflichen Krebsrisiko getestet wurde. (180). Außerordentlich interessant sind epidemiologische Daten über Immunoprävention mit Ginseng, einem in Korea weit verbreiteten Immunstimulator. Es wurde eine Kohorte von 4584 Personen im Alter von über vierzig Jahren interviewt. Ginseng-Nutzer hatten ein herabgesetztes

Krebsrisiko (RR 0.41) im Vergleich zu nicht-Ginseng-Nutzern (143, 144). Das präventive Potential von Ginseng wurde auch in eine vergleichenden Studie über Nahrungsmittelzusätze und Magenkrebsrisiko nachgewiesen. Yoon (181) beschrieb für beide Gruppen, die ständigen und die temporären Ginseng-Nutzer, ein verringertes Krebsrisiko (95% CI) von 0.36 bzw. 0.34. Inzwischen gibt es erste Einblicke in den präventiven Mechanismus von Ginseng. Ein saures Polysaccharid, Ginsan, stimuliert LAK sowohl aus NK als auch aus T-Zellen durch endogene Zytokinbildung (79). Interferon wird in Präventivstudien kombiniert mit Retinoiden eingesetzt (24). Die vorliegenden Daten erlauben aber noch keine endgültigen Aussagen über diesen Weg der Chemoprävention.

Zusammenfassend erlauben diese Fakten die Schlußfolgerung, daß es eine gut gesicherte experimentelle Basis für die Immunprävention bösartiger Geschwülste gibt. Die bisher vorliegenden klinischen Ergebnisse zur Immuntherapie präneoplastischer Veränderungen stimmen gut mit den theoretischen Erwartungen überein. Allerdings kann die Berechtigung für die Einführung eines Verfahrens der Krebsprävention nicht allein von der zu erwartenden Wirksamkeit abgeleitet werden. Es müssen auch die toxiologischen Konsequenzen des Verfahrens bekannt und akzeptabel sein. In diesem Zusammenhang ist auf mögliche Risiken hinzuweisen. Für verschiedene Immunmodulatoren wurden adverse Effekte nachgewiesen (57, 58, 154). Die Suche nach nicht-toxischen Immunmodulatoren für die langzeitige präventive Anwendung beim Menschen sollte intensiviert werden.

Welche zukünftigen Schritte wären angezeigt und denkbar? Auf der vor nunmehr zwanzig Jahren organisierten Konferenz des National Cancer Institute der USA über „Präneoplasien und die Entwicklung invasiver Malignome“ wurde eingeschätzt, daß „Präneoplasien kein sonderlich populäres Gebiet für die Krebsforschung sind. Die Methoden seien schwierig und es gäbe nur wenige Endpunkte und Kriterien zur Quantifizierung der Resultate“. Dennoch wurde kein Zweifel daran gelassen, daß dieses Problem gelöst werden muß, bevor Erfolge in der Verhütung invasiver Neoplasien erreicht werden können (133). Leider hat sich die Situation in den vergangenen zwei Jahrzehnten nicht grundsätzlich verändert. Noch

immer konzentriert sich die Krebsforschung auf das Problem fortgeschrittener Neoplasien. Emotional ist das gut zu verstehen und dies entspricht auch den Wünschen der Pharmaindustrie, schnelle ökonomische Erfolge zu erreichen. Ungeachtet dessen scheint es an der Zeit, diese Strategie der Onkologie zu überdenken. Angezeigt sind insbesondere weitaus mehr Studien über Präneoplasien, die von ganz grundsätzlicher Bedeutung für die Entwicklung einer wirkungsvollen Krebsprävention sind (76, 89). Das Interferonsystem könnte ein zentraler Punkt in diesem Sinne sein (103). Interferon ist der Prototyp der Zytokine, einer ganzen Familie ähnlicher Substanzen mit immunregulativen Eigenschaften (58). Es ist gut bekannt, daß Interferon die Apoptose beeinflusst und eine Wirkung auf Gene hat, die bei der malignen Transformation wie auch der Angiogenese eine Rolle spielen (138).

7. Schlußfolgerungen

1. Aus den verfügbaren Daten muß abgeleitet werden, daß sowohl die globale Krebsinzidenz als auch die Krebsmortalität in den nächsten Jahrzehnten steigen werden. Dieser Anstieg ist dem Anwachsen der Weltbevölkerung, der weltweit steigenden Lebenserwartung und dem Wirken von Krebsrisikofaktoren zuzuschreiben. Die Bedeutung dieser drei Faktoren ist in Entwicklungsländern und Industrieländern verschieden, weshalb für beide Bereiche sehr unterschiedliche Bekämpfungsstrategien erforderlich sind.

2. In der Dritten Welt sind einerseits Hunger, verbunden mit Fehlernährung und Alkohol sowie Tabakabusus, andererseits mangelhafte Sexualhygiene die Hauptrisikofaktoren. Dort hat eine Verbesserung des Bildungsgrades der Bevölkerung zweifelsfrei den größten Effekt auf die Krebsinzidenz. Allerdings sind die ökonomischen und kulturellen Probleme, die dem entgegenstehen, noch immer enorm. Rasche Lösungen sind nicht abzusehen. Wesentlich scheint zu sein, daß wir unsere Rolle als Zuschauer ablegen und echte Partnerschaft entwickelt wird. Noch immer ist die Idee angemessener Krebsprävention in der Dritten Welt ein Traum. Aber wenn wir für Ideen etwas Konkretes tun, kann aus Träumen auch Wirklichkeit werden.

3. In den Industrieländern ist die hohe Krebsinzidenz eng mit dem Lebensstil in der Konsumgesellschaft verbunden. Dazu kommt das Wirken krebsregender Umweltfaktoren. Überzeugendere Anti-Krebs-Propaganda ist erforderlich. Dies betrifft insbesondere das Zigarettenrauchen. Allerdings sollten wir auch illusionäre Positionen verlassen und zu realistischen Strategien kommen. Es ist Zeit für die intensivere Suche nach aktiver Krebsprävention und für Verzicht auf manche sinnlosen Appelle, den Lebensstil zu ändern. Die Menschen sind müde immer wieder zu hören, was sie alles nicht sollen. Sie wollen leben, wie sie möchten und erwarten von uns nicht Verbote sondern hilfreiche Angebote.

4. Immunprävention ist sicher eines der logischsten Konzepte zur Krebsverhütung. Bedauerlicherweise gibt es auf diesem Gebiet, sowohl im Bereich der Forschung, als auch hinsichtlich praktischer Anwendung, nur wenig Initiativen. Ein besseres Verständnis der initialen Schritte der Kanzerogenese und der langen, präneoplastischen Latenzphase, hinsichtlich der in dieser Zeit ablaufenden Tumor-Wirt-Beziehungen, sind die Voraussetzungen für erfolgreiche Immunprävention. Das Immunsystem ist eine sehr geeignete Körperfunktion, um in die präklinische Phase der Krebsentstehung einzugreifen. Zu tun ist nichts weiter, als die mit Sicherheit vorhandenen, aber unter Umständen nicht ausreichenden biologischen Mechanismen zur Aufrechterhaltung der biologischen Homeostase zu verstärken. Anstatt der wenig logischen Bemühungen zur Immuntherapie bösartiger Geschwülste, sind stärkere Aktivitäten zur Immunprävention anzuraten. Diese müssen neben der Betrachtung der Effizienz Studien zur Sicherheit und Compliance der Kandidaten einschließen. Dosis und Applikationsform für die einzelnen Immunpräventiva müssen festgelegt werden. Insgesamt stellt die Immunprävention des Krebses eine nachdrückliche Herausforderung für die Wissenschaft und die pharmazeutische Industrie im nächsten Jahrhundert dar.

5. Die ethischen Regeln für Forschung auf dem Gebiet der Krebsprävention sind derzeit noch wenig ausgereift. Ein intensiver Dialog über die Studienmethodik und die Grenzen der Forschung ist notwendig. Ohne Zweifel sind auch frühzeitige Kosten-Nutzen-Betrachtungen erforderlich.

Literatur

- 1 Aapro M. S.: Retinoids in Oncology. *Eur. J. Cancer.* 31A, 834–835, 1995.
- 2 Ali N. S., Khalil H. Z.: Cancer prevention and early detection among Egyptians. *Cancer Nurs.* 19, 104–111, 1996.
- 3 Allemann L., Grimber G., Komprobst M. et al.: Compensatory apoptosis in response to SV 40 large T antigen expression in the liver. *Oncogen.* 11/12, 2583–90, 1995
- 4 Anstey, A. V., Arlett, C. F., Cole, J., et al.: Long-term survival and preservation of natural killer cell activity in xeroderma pigmentosum patient with spontaneous regression and multiple deposits of malignant melanoma. *Brit. J. Dermatol.* 125, 272–278, 1991.
- 5 Ames B. N., Gold L. S.: Environmental pollution, pesticides, and the prevention of cancer: misconceptions. *FASEB J.* 11, 1041–1052, 1997.
- 6 Bailar J. C., Gomik H. L.: cancer undefeated. *New Engl. J. Med.* 336, 1569–1574, 1997.
- 7 Balkwill F. R., Fiers W. (ed): Biological Response Modifiers. *Cancer Surveys*, 8 (4), 1–927, 1989.
- 8 Berkel H. J.: Progress against cancer...? *J. La State Med. Sci.* 147, 449–457, 1995.
- 9 Bespalov, V. G., Troian, D. N. and Petrov, A. S. Inhibiting effect of thymogen on the development of tumours of the esophagus and forestomach induced by N-nitrososarcosine ethylester in rats. *Eksp. Oncol.* 11(4), 23–6, (1989)
- 10 Biasco G., Lipkin M., Minarini A., et al.: Proliferative and antigenic properties of rectal calls in patients with chronic ulcerative colitis. *Cancer Res.* 44, 5450–5454, 1984.
- 11 Bingham E., Rall D. P. Preventive strategies for living in a chemical world. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 837, 1997
- 12 Boccardo, F., Cannata, D., Rubagotti, A., et al.: Prophylaxis of superficial bladder cancer with mitomycin or interferon-alpha-2b. *J. Clin. Oncol.* 12(1), 7–13, 1994.
- 13 van der Bosch, J., Zirvi, K. A.: Growth state-specific responsiveness of primary cultures of a nude mouse-xenografted human colon carcinoma to 4'-deoxydoxorubicin and a crude human leucocyte alpha interferon preparation. *Cancer Res.* 42, 3789–3792, 1982.
- 14 Bovberg, D. H., Valdimarsdottir, B.: Familial cancer, emotional distress, and low natural cytotoxic activity in healthy women. *Ann. Oncol.* 4, 745–753, 1993.
- 15 Boyle P., Chiesa F., Scully C.: Chemoprevention and oral cancer- (more) trial and (more) tribulations. *Eur. J. Cancer* 31A, 1–2, 1995.
- 16 Boyle P.: European Cancer Experts recommendations for tobacco control. *Ann. Oncol.* 8, 9–13, 1997.
- 17 Boyle P.: Global burden of cancer. *Lancet* 349, S11 23–S1126, 1997.
- 18 Bradlow H. L., Osborn M. P., Veronesi U. (eds): Cancer prevention *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 768, 1995.
- 19 Challis, G. B., Stam, H. J.: The spontaneous regression of cancer. *Acta Oncologia.* 29(5), 545–550, 1990.
- 20 Coggon D., Inskip H.: Is there an epidemic of cancer? *BMI* 308, 705–708, 1994.
- 21 Colditz G. A., Willett W. C., Stampfer M. J., et al.: Parental age at birth and risk of breast cancer in daughters: a prospective study among US women. *Cancer Causes Control* 2 Suppl. 1, 31–36, 1991.
- 22 Cole P., Sateron W.: The evolving picture of cancer in America. *J. Natl. Cancer Inst.* 87, 159–160, 1995.
- 23 Corocleanu M.: From hyperplasia to frank breast neoplasia. *Carcinogenesis. Immunoprevention.* *Eur. J. Gyn. Oncol.* 16, 307–309, 1995.

- 24 Costa A., Formelli F., Chiesa F., et al.: Prospects of chemoprevention of human cancers with synthetic retinoid fenretinide. *Cancer Res.* **54** (Suppl), 2032s–2037s, 1994.
- 25 Creasey, A. A., Bartholomew, J. C., Merigan, T.: Role of G0-G1 arrest in the inhibition of tumour cell growth by interferon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 1471–1474, 1980.
- 26 Cunnings S. R., Norton L., Eckert S., Grady D., Cauley J., Knickerbocker R., Bmlack D. M., Nickelsen T., Glusman J., Krueger K.: Raloxifen reduces the risk of breast cancer and may decrease the risk of endometrial cancer in post-menopausal women. Two-year findings from the multiple outcomes of Raloxifen evaluation (MORE) trial. ASCO, 4 septembre 1998.
- 27 D'Aloysio D., Miliffi L., Iannicelli T., et al.: Intramuscular Interferon-beta treatment of cervical intraepithelial neoplasia II associated with human papilloma virus infection *Acta Obstet. Gyn. Scand.* **73**(5), 420–424, 1994.
- 28 Decarli A., La Vecchia C.: Cancer mortality in Italy, 1992. *Tumori* **82**, 511–518, 1996.
- 29 De Flora S., Ramel C.: Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. *Muta. Res.* **202**: 285–306, 1988.
- 30 De Flora S., D'Agostini F. D., Izzotti A., et al.: Chemoprevention studies with N-Acetylcysteine. *Intern. Cancer Congress Symposia* : **352**, 1994.
- 31 Desai P. B.: Cancer control in the Asia Pacific region - the next lap. *Indian J. Med. Sci* **50**, 50–52, 1996.
- 32 Deutsche Welle Köln: 05.12.1997
- 33 Devesa S. S., Blot W. J., Stone B. J. et al.: Recent cancer trends in the United States. *J. Nat. Cancer Inst.* **87**, 175–182, 1995
- 34 De Wys W. D., Costlow R. D., Malone W. F.: The National Cancer Institute's Cancer Prevention Research Program. *J. Occup. Med.* **28**, 902–905, 1986.
- 35 Dieckmann, J.: Tagesspiegel, Berlin 25.01.1994
- 36 v. Dittfurth, H.: So laßt uns denn noch ein Apfelbäumchen pflanzen. Es ist soweit. Rasch und Rohweg, Hamburg 1985
- 37 Doll R.: The lessons of life: keynote address to the nutrition and cancer conference. *Cancer Res.* **52**, 2024S–2029S, 1992.
- 38 Editorial: Cancer trends in Sweden until 2000. *Acta Oncol.* **35**, 37–45, 1996.
- 39 Editorial: Tragic worsening of health indicators in the former Soviet Union. *Ann. Oncol.* **5** (8), 670–671, 1994.
- 40 Editorial: Tamoxifen in the carcinogen court: Much ado about nothing ? *Ann.Oncol.* **7**, 327–328, 1996.
- 41 Editorial: World bank's cure for donor fatigue. *Lancet* **342**, 63–64. 1993.
- 42 Editorial: Increasing difficulties for oncology in developing countries. *Ann. Oncol.*; **2**, 81, 1991.
- 43 Editorial: Das Streiflicht. *Süddeutsche Zeitung* 05/06/1998
- 44 Elsasser-Beile U., Kleist S., Fischer R., et al.: Impaired cytokine production in whole blood cell cultures from patients with colorectal carcinoma as compared to benign colorectal tumours and controls. *J. Clin. Lab. Anal.* **6**(5), 311–314, 1992.
- 45 Fagerberg J, Rubio C, Gresser I., et al.: Interferon-a/b can impede development of carcinogen-induced squamous-cell tumours in the esophagus of C57B1 mice. *Int. J. Cancer* **62**, 103–106, 1995.
- 46 Fissler-Eckhoff A., Prebeg M., Voss B. et al.: Extracellular matrix in preneoplastic lesions and early cancer of the lung. *Pathol. Res. Pract.* **186**, 95–101, 1990.
- 47 Garfinkel L., Mushinski M.: Cancer incidence, mortality and survival: trends in four leading sites. *Stat. Bull. Metrop. Insur. Co.* **75**, 19–27, 1994.

- 48 Garfinkel L; Boring C. C., Heath C. W. jr.: Changing trends. An overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer* 74(1 Suppl) 222-227, 1994.
- 49 Garzetti, G. G., Clavattini, A., Romanini, C., et al.: 1994) Interferon alpha 2b treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: Modulation of natural killer cells *Gyn. Obst. Investig.* 37, 204-209, 1994.
- 50 Gasparian, M. G., Dzhagatspanian, N. G., Gevorgian R. A.: The experimental and clinical action of the interferon inducer Larifan. *Vopr. Virusol.* 36, 127-130, 1991.
- 51 Glomp I. Das Phänomen der unerwarteten Genesung. *Deutsches Ärzteblatt* 94, C-1268-1269, 1997
- 52 Goepfert H., Sessions R. B., Gutterman J. U.: Leucocyte interferon in patients with juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann. Otol. Laryngol.* 19, 413-436, 1982.
- 53 v. Goethe J.W. Tasso 1790.
- 54 Graf H. W., Kieninger C. H.: *Unsere Welt. Study of Club of Rome* 1993.
55. Grandt D., Sangfelt O., Erickson S.: How does interferon exert its cell growth inhibitory effect? *Eur. J. Haematol.* 59, 129-135, 1997.
- 56 Greenberg D. S.: A sober anniversary of the „war on cancer“ *Lancet* 338, 1582-1583, 1991.
- 57 Gresser I., Tovey M. G., Maury C.: Lethality of interferon preparations for new-born mice *Nature* 258, 76-78, 1975.
- 58 Gresser I.: Biologic effects of interferons. *J. Invest. Dermatol.* 95, 66S-71S, 1990.
59. Gross G., Roussaki A., Papendick U.: Efficacy of Interferons on Bowenoid Papulosis and other Precancerous Lesions. *J. Invest. Dermatol.* 95(6), 152S-157S, 1990.
- 60 Gutterman J. U.: Biologic therapy of human cancer. *Cancer Suppl.* 906-908, 1992.
- 61 Hakama M.: Chemoprevention Research in Europe. *Int. J. Cancer. Suppl.* 19, 30-33, 1997.
- 62 Hakama M.: Chemoprevention of cancer. *Acta Oncol.* 37(3), 227-230, 1998.
- 63 Hammond W. G., Teplitz R. L., Benfield J. R.: Variable regression of experimental bronchial preneoplasia during carcinogenesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 101, 800-806, 1991
- 64 Hecht S. S., Staretz M. E., Trushin N.: Chemoprevention in lung cancer with isothiocyanates. *Intern. Cancer Congress Symposia*: 350, 1994.
- 65 Herberman R. B.: Cell-mediated immunity to tumour cells. *Adv. Cancer Res.* 19, 207-263, 1974.
- 66 Herr H. W.: Immunotherapy of bladder tumours. *Uremia Investigation* 8 (3&4), 257-261, 1984/85.
- 67 Hirose M., Futakuchi M., Ito N.: Chemoprevention of heterocyclic amine induced carcinogenesis by antioxidants. *Intern. Cancer Congress Symposia*: 354, 1994.
- 68 Hrelia P., Morotti M., Vignani F. et al.: The modulating activity of interferon on benzo (a) pyrene bioactivation and clastogenesis in mice. *Pharmacol. Toxicol.* 74, 249-254, 1994.
- 69 Hrelia P., Tanneberger St.: Immunoprevention of cancer poses a challenge to pharmacological research. *Pharmacol. Res.* 35, 391-401, 1997.
- 70 Hong W. K., Sporn M. B. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 278 (5340), 1073-1077, 1997.
- 71 Hong W. K., Lippman S. M., Wolf G. T: Recent advances in head and neck cancer-larynx preservation and cancer chemoprevention. The seventeenth annual Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.* 53, 5113-5120, 1993.
- 72 Holmberg L., Ekblom A., Calle E. et al.: Parental age and breast cancer mortality. *Epidemiology* 6/4, 425-427, 1995.
- 73 Huncharek M.: Exporting asbestos: Disease and policy in the developing world. *J. Public. Health Policy* 14, 51-65, 1993.

- 74 Janerich D. T., Hayden C. L., Thompson W. D., et al.: Epidemiological evidence of perinatal influence in the etiology of adult cancers. *J. Clin. Epidemiol.* **42**(2), 151–157, 1989.
- 75 Jordan V. C.: What if tamoxifen (ICI 46, 474) had been found to produce rat liver tumours in 1973? A personal perspective. *Ann. Oncol.* **6**, 29–35, 1995.
- 76 Kavanaugh D. Y., Carbone D. P.: Immunologic dysfunction in cancer. *Hematology/Oncology clinics of North America* **10**, 927–941, 1996.
- 77 Kawade Y.: Cytokine network in analogy to language. A general view of interferon research from a distance. *J. Interferon Res. Special Issue* January 1991.
- 78 Kelloff G. J., Boone C. W., Malone W.: Recent results in preclinical and clinical drug development of chemopreventive agents at the National Cancer Institut. In: *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis mechanisms III*, Bronzetti H, Hyatsu S, De Flora S, Waters M. D., Shankel D. M. (eds.), New York Plenum Press: 373–386, 1993.
- 79 Kim KH, Lee YS, Jung IS, Park SY, Chung HY, Lee IR, Yun YS. Acidic polysaccharide from Panax ginseng, ginsan, induces Th1 cell and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with rIL-2. *Planta Med.* **64**(2), 110–115, 1998.
- 80 Kishada T., Toda S., Toida A., et al.: Effect dell'interferon sur la cellule maligne de la souris. *CR Soc Biol.* **165**, 1489–1492, 1971.
- 81 Klein, A. S., Shoham J. :Effect of the thymic factor thymostimulin (TP-1) on the survival rate of tumour-bearing mice. *Cancer Res.* **41**, 3217–3221,1981.
- 82 Koo L. C.:Diet and lung cancer 20+ years later: more questions than answers. *Int. J. Cancer Suppl.* **19**, 22–29, 1997.
- 83 Krishna Murti C. R.: Environmental cancer in the Indian context – an overview. *Indian J. Cancer* **26**, 102–114, 1989.
- 84 Lamm DL. BCG in perspective: Advances in the treatment of superficial bladder cancer. *Eur. Urol.* **27 Suppl.** **1**, 2–8, 1995.
- 85 Levi F., Te V. C., Randimbison L. et al.: Trends in cancer incidence and mortality in Vaud, Switzerland. *Ann Oncol.* **7**, 497–504, 1996.
- 86 Lippman S. M., Heyman R. A., Kurie J. M., et al.: Retinoids and Chemoprevention: Clinical and basic studies. *J. Cell Biochem.* **58 Suppl.** **22**, 1–10, 1995.
- 87 Lotan R. Retinoids and their receptors in modulation of differentiation, development, and prevention of head and neck cancers. *Anticancer Res.* **16**, 2415–2420, 1996.
- 88 Love R. R. :Tamoxifen chemoprevention: Public health goals, toxicities for all and benefits to a few. *Ann. Oncol.* **6**, 127–128, 1995.
- 89 Lupulescu A. P.: Control of precancer cell transformation into cancer cells: its relevance to cancer prevention. *Cancer Detect. Prev.* **20**, 634–637, 1996.
- 90 Mackay J. L.: The fight against tobacco in developing countries. *Tuber.Lung. Dis.* **75**, 8–24, 1994.
- 91 Magrath I., Litvak J.: Cancer in Developing Countries: Opportunity and Challenge. *J. Natl. Cancer Inst.* **85**, 862–874, 1993.
- 92 Maltoni C., Soffritti, M., Davis W. (eds): The scientific basis of cancer chemoprevention. *International Congress Series 1120. Excerpta Medica. Elsevier, Amsterdam*, 1996.
- 93 Masironi R, Rothwell K.: Smoking trends and effects world-wide. *World Health Stat. Q.* **41**, 228–241, 1988.
- 94 Mccrllin C.: Chemoprevention: Will it work? *Int.J. Cancer Suppl.***19**, 18–21, 1997.
- 95 van der Meijden, A. P. M., Steerenberg, P. A., de Jong, W. H.: Intravesical Bacillus Calmette Guerin treatment for superficial bladder cancer: results after 15 years of experience. *Anticancer Research*, **11**, 1253–1258, 1990.

- 96 Meyskens F. I., Surwit E., Moon T. E. et al.: Enhancement of regression of cervical intraepithelial neoplasia II with topically applied all-trans-retinoic acid: a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* **86**, 539-543, 1994.
- 97 Miller F. R.: Intratumour immunologic heterogeneity. *Cancer Metastasis Rev.* **1**, 319-334, 1982.
- 98 Moll A. C., Imhof S. M., Kuik D. J. Bouter L. M. Den Otter W., Bezemer P. D., Koten J. W., Tan K. E.: High parental age is associated with sporadic hereditary retinoblastoma: the Dutch retinoblastom register 1862-1994.
- 99 Munoz N., Xavier Bosch F.: Cervical cancer and human papillomavirus: epidemiological evidence and perspectives for prevention. *Salud Publica Mex.* **39**, 274-282, 1997.
- 100 Murray R. Asbestos: A chronology of its origin and health effects. *Med.Lav.* **82**, 480-88, 1991.
- 101 Murray C. J., Lopez A. D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, **349**, 1269-1276, 1997.
- 102 Murray C. J., Lopez A. D.: Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* **349**, 1436-1442, 1997
- 103 Murren J. R., Buzaid A. C.: The role of interferons in the treatment of malignant neoplasms. *Yale J. Biol. Med.* **62**, 271-290, 1989.
- 104 Negri E., La Vecchia C., Franceschi S. et al.: Patterns of mortality from major cancers in Europe. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **3**, 531-536, 1994.
- 105 Olson J. M., Breslow N. E., Beckwith J. B.: Wilms tumour and parental age: A report from the national Wilm's tumour study. *Brit. J. Cancer* **67**, 813-818, 1993.
- 106 Oon C.: Long-term survival following treatment of hepatocellular carcinoma in Singapore: Evaluation of Welferon in the prophylaxis of high-risk pre-cancerous conditions. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **31** (Suppl), S137-42, 1992.
- 107 Oortmarsen G. J., Habbema J. D. F.: Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Brit. J. Cancer* **64**, 559-565, 1991.
- 108 Osborn M., Boyle P., Lipkin M.: Cancer prevention. *Lancet* **349**, SII27-SII30, 1997
- 109 Osengo G., Maina G., Gordini G.: Beta interferone intralesionale piu timopentina sistemica. valutazione su 35 CIN III a 2 VAIN III associate ad HPV, *Minerva Ginecol.* **42**, 123-128, 1990.
- 110 Panmuti F.: *Pensieri in liberta 199+1*. 1990. Aula Gaggi Editore, Bologna
- 111 Papadimitrakopoulou V. A., Lippman S. M., Lee S. E., et al.: Long term follow-up of low-dose isotretinoin (13-cRA) versus beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *Proc.Amer. Soc. Clin. Oncol.* **15**, 172, 1996.
- 112 Parkin D. M.: Cancer in Developing countries. *Cancer Surv.* **19-20**, 519-561, 1994.
- 113 Parkin D. M., Pisani P., Lopez A. D., et al.: At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *Int. J. Cancer*, **59**, 494-504, 1994
- 114 Pastorino U.: Nutrition and chemoprevention controversies. *Ann.Oncol.* **4**, 117-120, 1993.
- 115 Pearce N., Matos E., Boffetta P. et al.: Occupational exposures to carcinogens in developing countries. *Ann. Acad. Med. Singapore* **23**, 684-689, 1994.
- 116 Penn, I. Depressed immunity and the development of cancer. *Clin. Exp. Immunol.*, **46**, 459-474, 1981.
- 117 Penn I.: Secondary neoplasms as a consequence of transplantation and cancer therapy. *Cancer Detect. and Prevent.* **12**, 39-57, 1988.
- 118 Peplinski G. R., Tsung K., Meko I. B. et al.: Prevention of murine breast cancer by vaccination with tumour cells modified by cytokine-producing recombinant vaccine virus. *Ann. Surg. Oncol.* **3**, 15-23, 1996.

- 119 Pillai M. R., Balaram D., Kannan S.: Interferon activation of latent natural killer cells and alteration in kinetics of target cell lysis: Clinical implications for oral precancerous lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* **70**(4), 458-461, 1990.
- 120 Pisani P., Parkin D. M., Ferley J.: Estimates of the world-wide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int. J. Cancer*, **55**, 891-903, 1993.
- 121 Puligheddu P., Marcello C., Medda F.: Activity of Interferon b in Condylomata with dysplastic lesion of the Uterine cervix. *Eur. J. Gyn. Oncol.* **IX** (2), 161-162, 1988.
- 122 Raeburn J., Beaglehole R.: Health Promotion: can it redress the health effects of social disadvantage? *Community Health Stud.* **13**, 289-293, 1989
- 123 Reddy B. S., Chintsalapally Rao V., Jagveer Sing.: Chemoprevention in colon cancer. *Intern. Cancer Congress. Symposia*: **353**, 1994.
- 124 Reich R. B.: Niedrige Produktionskosten oder globale Ausbeutung. *Handelsblatt, Köln*, Nr. 118, 22.6.1994
- 125 Reiners J. J. jr., Crowe D., Mc Keown, et al.: Gamma interferon induction depresses murine hepatic promutagen/ procarcinogen activation. *Carcinogenesis* **5**, 125-128, 1984.
- 126 Richtsmeyer W.: Biologic modifiers and chemoprevention of cancer of the oral cavity. *New. Engl. J. Med.* **328**, 58-59, 1993.
- 127 Robles S. C., White F., Periga A.: Trends in cervical cancer mortality in the Americas. *Bull. Pan. Am. Health Organ.* **30**, 290-301, 1996.
- 128 Rustin G. J. S., Kaye S. B., Williams C. W.: Response of differentiated but not anaplastic teratoma to interferon *Br. J. Cancer* **50**, 611-616, 1984.
- 129 Ruidi C., Aihua D., Pcyu B, Zhongru G, Huazao L., Shifeng S, Rui H, Shiping X. Chemoprevention of cancer of uterine cervix: a study on chemoprevention of retinamide II from cervical precancerous lesions. *J. Cell Biochem. Suppl.* **28-29**, 140-143, 1997
- 130 Scully C.: Oral precancer: preventive and medical approaches to management. *Eur. J. Cancer* **31B**, 16-26, 1995.
- 131 Salerno R. A., Whitmire C. E., Garcia I. M, et al.: Chemical carcinogenesis in mice inhibited by interferon. *Nature* **229**, 31-2, 1972.
- 132 Sato M., Yoshida H., Yanagawa T.: Therapeutic effect of human fibroblast interferon on premalignant lesions arising in oral mucosa. *Int. J. Oral Surg.* **14**, 184-194, 1985.
- 133 Sporn M. B.: Symposium on Early Lesions and the Development of Epithelial Cancer. *Cancer Res.* **36**, 2475-2706, 1976.
- 134 Stanley K., Stjernsward J.: Lung cancer in developed and developing countries. *Cancer Treatment Res.* **45**, 1-14, 1989.
- 135 Stjernsward J., Koroltschuk V., Teoh N.: Palliative medicine - a global perspective. In: Doyle D, Hanks G, Mc Donald G.(eds):Palliative medicine, Oxford University Press, 1992.
- 136 Stanley K., Stjernsward J., Koroltschuk V.: Cancers of the stomach, lung and breast: mortality trends and control strategies. *World Health Stat Q*, **41**, 107-114, 1988.
- 137 B. A. Eating to beat breast cancer: Potential role for soy supplements. *Ann. Oncol.* **8**, 223-227, 1997.
- 138 Strander H., Einhorn S.: Interferons and the tumour cell. *Biotherapy* **8**, 213-218, 1996.
- 139 Stravoravdi P., Belinasis J., Dimopoulos T.: Ultrastructural and clinical study of the urothelium after interferon treatment. Fourth International Congress on Anticancer Chemotherapy, Paris, Feb. 2-5, 1993.
- 140 Sugerma P. B., Savage N. W., XU L. J., et al.: Heat shock protein expression in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. *Eur. J. Cancer* **31 B**, 63-67, 1995.