

Aus dem Zentrum der Chirurgie
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Klinik für Allgemeinchirurgie
(Direktor: Professor Dr. med. A. Encke)

**Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms
mit intraarteriell appliziertem Mitomycin C
in Kombination mit intraarteriell/intravenös appliziertem Gemcitabine
– eine Phase II Studie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Daniela Kraft
aus
Marburg an der Lahn

Frankfurt am Main, 2002

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. M. Sachs

Koreferent: Prof. Dr. med. H. Förster

Tag der mündlichen Prüfung: 28.02.03

Für Luise

*Wer je gelebt in Liebesarmen,
Der wird im Leben nicht verarmen;
Und müßt er sterben fern, allein,
Er fühlte noch die sel'ge Stunde,
Wo er gelebt an ihrem Munde,
Und noch im Tode ist sie sein.*
(Theodor Storm)

Inhaltsverzeichnis

1	Ziel der Arbeit	1
2	Einleitung	2
2.1	Das Pankreas	2
2.1.1	Makroskopische Anatomie	2
2.1.2	Mikroskopische Anatomie	3
2.1.3	Funktion des Pankreas	4
2.2	Pankreastumoren	5
2.3	Das Pankreaskarzinom	5
2.3.1	Ätiologie und Epidemiologie	6
2.3.2	Symptome	8
2.3.3	Diagnostik	9
2.3.3.1	Bildgebende Diagnostik	9
2.3.3.2	Tumormarker CA 19-9	13
2.3.4	Staging und Grading	15
2.3.5	Karnofsky-Performance-Status	16
2.3.6	Therapie des Pankreaskarzinoms	17
2.3.6.1	Chirurgische Therapie	17
2.3.6.2	Palliativmaßnahmen	18
2.3.6.3	Systemische Chemotherapie	19
2.3.6.4	Regionale Chemotherapie	23
2.3.6.5	Radiotherapie	32
2.3.6.6	Radiochemotherapie	33
2.3.6.7	Hormontherapie	34
2.3.6.8	Neue Therapieansätze	35
2.4	Verwendete Zytostatika	36
2.4.1	Gemcitabine (GEM)	36
2.4.2	Mitomycin C (MMC)	37

3	Patienten, Material und Methode	39
3.1	Patienten der Studie	39
3.2	Patienten der Universitätsklinik Frankfurt am Main im Zeitraum von Mai 1997 bis August 2000	42
3.3	Methode der intraarteriellen Chemotherapie	45
3.4	Verwendete Medikamente und Materialien der intraarteriellen Chemotherapie	45
3.4.1	Lokalanästhetikum	45
3.4.2	Sidewinder	45
3.4.3	Katheter	46
3.4.4	Führungsdraht	46
3.4.5	Schleuse	46
3.4.6	Angiographiespritze	46
3.4.7	Hochdruckverbinder für Angiographiespritze	46
3.4.8	Röntgenkontrastmittel	46
3.4.9	Mitomycin C (MMC)	46
3.4.10	Gemcitabine (GEM)	46
3.5	Studienprotokoll	47
3.6	Follow up	49
3.7	Ansprechen	50
3.8	Nebenwirkungen	51
3.9	Statistik	52
4	Ergebnisse	53
4.1	Tumormarker CA 19-9	53
4.2	Leberfunktion und Blutbildstatus	54
4.3	Nebenwirkungen	54
4.4	Komplikationen während der Chemotherapie	55
4.5	Therapiedauer	56
4.6	Therapiepausen	56
4.7	Dosisreduktion	57
4.8	Ansprechen	57

4.9 Überleben	60
4.9.1 Überleben (regional/systemische Therapie)	60
4.9.2 Überleben (systemische und palliative Therapie)	61
4.10 Progression	62
4.11 Kaplan-Meier-Kurven	63
5 Diskussion	66
5.1 Klinischer Nutzen	66
5.2 Ansprechkriterien Computertomographie und Tumormarker CA 19-9	70
5.3 Vergleich mit systemischen Chemotherapien	72
5.4 Vergleich mit regionalen Chemotherapien	74
5.5 Fazit für die Praxis	75
6 Zusammenfassung	76
7 Abkürzungsverzeichnis	78
8 Tabellenverzeichnis	79
9 Abbildungsverzeichnis	80
10 Literaturverzeichnis	82
11 Danksagung	97
12 Ehrenwörtliche Erklärung	98
13 Lebenslauf	99

1 Ziel der Arbeit

Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Pankreaskarzinom stellt eine der schwierigsten Herausforderungen in der Onkologie dar. In klinischen Phase II Studien zur Prüfung neuer Substanzen konnten bisher keine Einzelsubstanzen oder Kombinationstherapien identifiziert werden, die bei systemischer Gabe zu einer Remissionsrate von mehr als 20 % führen. In den letzten Jahren zeigten gerade regionale Chemotherapien gute Ansprechraten und akzeptable Überlebenszeiten bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen.

Die vorliegende Arbeit „Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit intraarteriell appliziertem Mitomycin C in Kombination mit intraarteriell/intravenös appliziertem Gemcitabine – eine Phase II Studie“ wurde als offene multizentrische Phase II Studie geplant und dementsprechend durchgeführt. Die palliative Kombinationschemotherapie der Studie bestand aus einer regionalen Gabe von Mitomycin C und einer regionalen/systemischen Gabe von Gemcitabine. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den klinischen Nutzen dieser Therapiestudie zu evaluieren und zu bewerten. Zusätzlich enthält die vorliegende Arbeit eine Zusammenstellung aller Pankreastumorpatienten, die im Zeitraum von Mai 1997 bis August 2000 in der Abteilung für Allgemein- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelt wurden.

2 Einleitung

2.1 Das Pankreas

2.1.1 Makroskopische Anatomie

Das Pankreas ist circa 15 cm lang, 3-4 cm breit, 2-3 cm dick und 60-80 g schwer. Es liegt s-förmig gekrümmt im Oberbauch und setzt sich aus Kopf (Caput pancreatis), Körper (Corpus pancreatis) und Schwanz (Cauda pancreatis) zusammen.

Mit der Konkavität des Duodenal-C ist das Caput pancreatis fest verwachsen. Es verläuft dorsal in den Processus uncinatus über [111]. Das Corpus pancreatis erstreckt sich horizontal zum 1. Lendenwirbelkörper und wird ventral vom Magen überdeckt. Der Schwanz des Pankreas endet im Milzhilus. Das Pankreas befindet sich im anterioren Retroperitonealraum, der nach ventral durch das parietale Peritoneum und nach dorsal durch die Gerotafaszie eingrenzt wird. Das Ende des nach kranial aufsteigenden Pankreasschwanzes liegt im splenorenalen Ligament bereits wieder intraperitoneal. Entwicklungsgeschichtlich entstand die retroperitoneale Lage des Pankreas durch die Verschmelzung des Duodenums und seines Gekröses mit der dorsalen Bauchwand [133]. Aorta und Vena cava, die großen Bauchgefäße, liegen dorsal des Pankreas. Der Hauptausführungsgang, Ductus pancreaticus, mündet gemeinsam mit dem Ductus choledochus auf der Papilla duodeni major in die Pars descendens des Duodenums. Der Ductus pancreaticus durchzieht das Pankreas in seiner ganzen Länge.

Die Arterien des Pankreaskopfes, Rami pancreatici, entstammen aus den Ästen des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior, die miteinander in einem vorderen und einem hinteren Arterienbogen anastomosieren.

Die Rami pancreatici der Arteria lienalis versorgen Pankreaskörper und -schwanz. Zur Gegend der Incisura pancreatis zieht die Arteria pancreatica dorsalis, die aus dem Anfangsteil der Arteria lienalis entspringt. Die Arteria pancreatica magna aus dem mittleren Anteil der Arteria lienalis erstreckt sich zur Hinterfläche der Bauchspeicheldrüse. Die Arteria caudae pancreatis endet im Pankreasschwanz [112].

Die Venen aus dem Pankreas münden an mehreren Stellen in die Vena lienalis, in den Venenbogen zwischen Pankreaskopf und Duodenum, sowie in die Vena mesenterica superior ein. Das venöse Blut wird über die Pfortader der Leber zugeleitet.

Die Lymphe des Pankreaskopfes wird von den Nodi lymphatici pancreaticoduodenales transportiert. Sammelknoten für diese Lymphe sind die Nodi lymphatici coeliaci hepatici im Ligamentum hepatoduodenale sowie die Nodi lymphatici coeliaci am Truncus coeliacus, die auch Lymphe aus dem Pankreaskörper enthalten. Die Nodi lymphatici pancreaticolienales an der Vena lienalis befördern Lymphe aus Pankreaskörper und Pankreasschwanz [75].

2.1.2 Mikroskopische Anatomie

Histologisch lassen sich im Pankreas das exokrine Drüsenparenchym und die endokrinen Langerhans-Inseln unterscheiden.

Beim exokrinen Anteil des Pankreas handelt es sich um eine azinöse, rein seröse Drüse. Das Pankreas ist durch feinfaseriges Bindegewebe in einzelne Läppchen gegliedert. Jedes Läppchen besitzt mehrere Gangverzweigungen mit ihren endständigen Azini. Die Azini enthalten etwa 100 Drüsenzellen. Diese Drüsenzellen verfügen über einen rundlichen Kern, der sich im basalen Drittel befindet und von zahlreichen Mitochondrien umhüllt ist. Der apikale Teil der Drüsenzellen ist mit Prosekret (Zymogengranula) gefüllt. Das Sekret der Drüsenzellen läuft über lange Schaltstücke direkt in das Ausführungsgangsystem. Die Ausführungsgänge besitzen ein hochprismatisches Epithel, das mit Mikrovilli besetzt ist [17].

Die Langerhansschen Inseln, die in ihrer Gesamtheit als Inselorgan bezeichnet werden, verteilen sich unregelmäßig zwischen den Drüsenazini. Sie zeichnen sich durch eine starke Vaskularisierung und Innervation aus. Jede der 0,5-2 Millionen Zellhaufen besteht aus epitheloiden Zellen, die sich zu netzartig verbundenen Strängen ordnen und Kapillaren zwischen sich einschließen. Die 0,1-0,3 mm großen Langerhansschen Inseln befinden sich besonders häufig im Schwanzteil des Pankreas.

Nach Form und fäberischem Verhalten lassen sich in ihnen A-, B-, D-, und PP-Zellen unterscheiden. Diese hormonproduzierenden Zellen geben ihre Produkte (Insulin, Glukagon, Somatostatin) direkt an die Blutgefäße ab [113].

2.1.3 Funktion des Pankreas

Die Bauchspeicheldrüse besitzt sowohl die Funktion einer Verdauungsdrüse (exokriner Anteil, 90 %) als auch die einer Hormondrüse (endokriner Anteil).

Das exokrine Pankreas sezerniert im Mittel täglich zwei Liter eines alkalischen Sekrets, das wichtige hydrolytische Enzyme enthält [113]. Etwa 90 % der Proteine des Pankreassaftes sind Verdauungsenzyme, wobei die proteolytischen Enzyme (Endo- und Exopeptidasen) überwiegen. Diese Verdauungsenzyme werden speziell in den Azinuszellen produziert. Der exokrine Anteil der Bauchspeicheldrüse unterliegt einer nervalen (Vagus) und hormonellen (Cholezystokinin-Pankreozytm) Steuerung, wobei eine kephalische, gastrale und intestinale Phase unterschieden werden kann. Die Azinuszellen werden hauptsächlich von den cholinergen Parasympathikusfasern des Vagus versorgt. Die Epithelien der Ausführungsgänge (Ductuszellen) sezernieren eine bicarbonatreiche Flüssigkeit. Sekretin regt als wichtigstes Hormon die Sekretion der Ductuszellen an.

Der endokrine Anteil produziert Hormone, die ins Blut abgegeben werden. 50-80 % Insulin von den B-Zellen; 20-30 % Glukagon von den A-Zellen; 2-8 % Somatostatin von den D-Zellen und weniger als 1 % pankreatisches Polypeptid von den PP-Zellen. Insulin und Glukagon regulieren den Blutzuckerspiegel. Somatostatin und pankreatisches Polypeptid steuern die Motilität des Darms und die Exkretion des Pankreas. Die Sekretion von Insulin wird im Wesentlichen durch die Glucosekonzentration im Blut reguliert. Der Mechanismus der Glucagonwirkung beruht auf der Aktivierung der Adenylatcyclase. Glukagon wirkt im Organismus als direkter Gegenspieler von Insulin. Das Hormon Glukagon biokatalysiert den Abbau von Glykogen zur Bereitstellung von Energiereserven.

2.2 Pankreastumoren

Benigne Tumoren der Bauchspeicheldrüse sind selten. Im Vordergrund steht das vom Pankreasepithel ausgehende Pankreaskarzinom. Daneben werden zystische Tumoren (Zystadenom, Zystadenokarzinom) und hormonell aktive, vom Inselapparat bzw. den APUD-Zellen ausgehende Tumoren differenziert [90].

Zystische Tumoren	Endokrine Pankreastumoren	Exokrine Pankreastumoren
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Papilläres Zystadenom ▪ Zystadenokarzinom ▪ Adenom der Azini 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beta-Zellentumor (Insulinom) ▪ Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom) ▪ Diarrhogener Inselzelltumor (Verner-Morrison-Syndrom) ▪ Alpha-Zellentumor (Glukagonom) ▪ Inselzelltumoren mit Serotonin-Bildung ▪ Inselzelltumoren mit ACTH-Bildung 	<p>Duktaler Ursprung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adenokarzinom > 80% ▪ Muzinöses Karzinom ▪ pleomorphes Karzinom <p>Azinärer Ursprung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ azinäres Zystadeno- ▪ Pankreatoblastom <p>Unbestimmter Ursprung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kleinzelliges Karzinom ▪ solid-zystischer Tumor

Tab. 1: Pankreastumoreneinteilung [90]

2.3 Das Pankreaskarzinom

Maligne Tumoren des Pankreas entstehen zu 95 % aus dem exokrinen Pankreasanteil. Mehr als 80 % der Karzinome sind ductalen Ursprungs (Adenokarzinome). Das ductale Adenokarzinom des Pankreas besitzt von allen Tumoren des Gastrointestinaltraktes die ungünstigste Prognose [60]. Es ist ein hoch maligner epithelialer Tumor, dessen atypische Drüsenformationen die mittelgroßen und kleinen Pankreasgänge in Form und Funktion (Schleimbildung) imitieren. Trotz des Einsatzes moderner bildgebender Diagnostik gestaltet sich die Frühdiagnose des Pankreaskarzinoms schwierig, da charakteristische Symptome fehlen oder erst in lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien auftreten. 80 % der Patienten mit einem Pankreaskarzinom werden erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (UICC-Stadium III oder IV) diagnostiziert [10]. Das Pankreaskarzinom zeichnet sich durch frühe Metastasierung aus [86]. Fernmetastasen finden sich primär zunächst in den Lymphknoten und in der Leber und erst später in der Lunge. Die

pulmonale und hepatische Metastasierung erfolgt hämatogen. Trotz intensiver therapeutischer Bemühungen konnte die Prognose des Pankreaskarzinoms nicht verbessert werden. Sie hängt von der Lokalisation und Größe des Tumors, den Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose, dem histologischen Typ und dem biologischen Verhalten des Tumors ab. Wegen der frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung und der Tendenz zu invasivem Wachstum sind Pankreaskarzinome zum Zeitpunkt der Diagnose nur selten (10-20 %) operabel [89]. Die Pankreastumoren befinden sich zu 70 % im Pankreaskopf-, zu 20 % im Korpus- und zu 10 % im Schwanzbereich [16].

Die mediane Überlebenszeit aller Pankreaskarzinompatienten beträgt nach Stellung der Diagnose ohne Therapie 2 bis 3 Monate [136]. Für R0-resezierte Patienten liegt die mediane Überlebenszeit bei 12 Monaten. Weniger als 20 % leben länger als 1 Jahr und nur 3 % leben länger als 5 Jahre nach Diagnosestellung [11, 71]. Die einzige kurative Methode ist bei Ausschluß von Fernmetastasen zur Zeit die chirurgische Resektion [37, 90]. Standardoperationen des Pankreas sind partielle Duodenopankreatektomie (Kausch-Whipple-Operation), totale Pankreatektomie und distale Pankreatektomie.

2.3.1 Ätiologie und Epidemiologie

Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms ist in den letzten Jahren steigend. Das Pankreaskarzinom ist das fünfthäufigste Malignom bei Männern und Frauen in den westlichen Ländern [33, 88]. Die alterskorrigierte Mortalitätsrate erhöhte sich z. B. in den USA zwischen 1920 und 1970 von 2,9 auf 9 Fälle pro 100 000 Menschen [49]. 1997 starben 28 000 Menschen in den USA und 7 000 Menschen in England an einem Pankreaskarzinom [58]. In den USA diagnostiziert man heute jährlich 10 Neuerkrankungen je 100 000 Einwohner. Schwarze US-Amerikaner erkranken häufiger als weiße. Die höchste Inzidenz zeigt das Land Neuseeland. In Deutschland beträgt die Inzidenzrate (1994) für Männer 8,1 und für Frauen 5,4 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner. 1995 verstarben in Deutschland 6 017 Frauen und 5 132 Männer an einem Pankreaskarzinom [13]. Der Altersgipfel liegt in der 7. und 8. Dekade, wobei 2/3 aller Patienten älter als 60 Jahre sind [63]. Vor dem 40. Lebensjahr wird das Pankreaskarzinom sehr selten und nur in Einzelfällen diagnostiziert.

Männer mit einem Pankreaskopfkarzinom erkranken 1,5-mal häufiger an einem Pankreaskarzinom als Frauen [25, 92]. Für das Korpus- und Schwanzkarzinom liegt das Geschlechtsverhältnis Männer zu Frauen bei 0,6.

Die genaue Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist trotz vieler epidemiologischer Studien immer noch ungeklärt. Als sicherer Risikofaktor gilt das Rauchen [33, 42, 87, 118]. Tierexperimentelle Studien zeigen, daß die Nitrosamine des Tabaks an der Tumorgenese beteiligt sind. Das relative Risiko des Tabakkonsums beträgt 2,5 [36]. Weiterhin wird eine fleisch- und fettreiche Ernährung als prädisponierender Faktor angesehen [42, 44, 81]. Der Risikofaktor regelmäßiger Kaffeekonsum wird in verschiedenen Publikationen kontrovers diskutiert. Einige Veröffentlichungen sehen in ihm einen Risikofaktor, andere widerlegen diesen Zusammenhang [42, 44, 46].

Mehrere Studien der letzten Jahre belegen, daß eine chronische Pankreatitis ein erhöhter Risikofaktor (bis zu 15-faches Risiko) für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms ist [8, 34, 65]. Patienten mit Zustand nach partieller Gastrektomie zeigen ein zwei- bis fünf-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms [78, 91]. Im Rahmen beruflicher Exposition besteht ein deutlich erhöhtes Risiko gegenüber Noxen wie 2-Naphtylamin, Benzidin oder Benzolderivate [97].

Molekularbiologisch ist interessant, daß bei 80-95 % der Pankreaskarzinome eine Aktivierung des Ki-ras-Onkogens durch Mutation im Kodon 12, 13 und 61 gefunden wird [3, 20, 52, 137]. Die Mutation ist ein Merkmal der deutlich atypisch veränderten Tumorzelle. Das K-ras-Gen codiert Proteine, die an der Signaltransduktion beteiligt sind. Bei 60 % der Pankreaskarzinome ist zusätzlich das Tumorsuppressor-Gen p53 auf dem Chromosom 17q mutiert. Das Tumorsuppressor-Gen p53 ist funktionell ein Transkriptionsfaktor. Es wirkt hemmend auf die Zellteilung und kann Apoptose einleiten [51, 101, 119]. Zu den weiteren inaktivierten Tumorsuppressorgenen gehören p16 und DPC [3, 21]. Das Tumorsuppressor-Gen p16 auf dem Chromosom 9p ist bei 95 % aller Pankreaskarzinome inaktiviert [21]. Pankreaskarzinome benötigen für ihre invasive Expansion Wachstumsfaktoren. Die Zellen des Pankreaskarzinoms sezernieren Wachstumsfaktor EGF, TGF- α und β und FGF [70, 140].

2.3.2 Symptome

Das Pankreaskarzinom zeigt keine typischen Leitsymptome oder spezifische Frühsymptome [66]. Das ist ein Grund für die meist erst späte Diagnosestellung. Das Pankreaskarzinom führt im fortgeschrittenen Stadium zur Gewichtsabnahme, Oberbauchschmerzen, Ikterus, Erbrechen, Diarrhöen und Rückenschmerzen [71, 135]. Fettstühle als Zeichen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz werden erst nach Ausfall von über zwei Dritteln des exokrinen Parenchyms klinisch symptomatisch. Eine pathologische Glucosetoleranz kann auf den Beginn einer Tumorerkrankung hindeuten [93, 94, 100].

Thrombosen und Thrombophlebitiden (Trousseau Syndrom) gehören zu den häufigsten Paraneoplasien des Pankreaskarzinoms. Grund für diese Thrombosen ist ein Gewebefaktor, der von den Karzinomzellen produziert wird und Hyperkoagulabilität des Blutes auslöst [2, 117].

Tumoren, die im Pankreaskopf gelegen sind, führen über eine Obstruktion des Ductus choledochus zum Ikterus. Das Courvoisier Zeichen, eine prallelastische, tastbare und schmerzlose Gallenblase, ist Folge eines tumorbedingten Verschlusses des Ductus choledochus. Bei Tumoren im Bereich von Pankreaskörper oder -schwanz zeigt sich ein Ikterus überwiegend erst bei der Metastasierung.

Schmerzen im Epigastrium und im Rücken sind bei der Infiltration des Retroperitoneums oder des Plexus solaris häufig [37]. Bei 5 % aller Patienten stellt eine akute Pankreatitis die Erstmanifestation eines Pankreaskarzinoms dar [67].

2.3.3 Diagnostik

Die Diagnostik des Pankreaskarzinoms gestaltet sich aufgrund des Fehlens einer effektiven und gleichzeitig wenig invasiven Screeningdiagnostik schwierig. Selbst bei symptomatischen Patienten und nachweisbaren Tumoren erreicht sie häufig schnell ihre Grenzen hinsichtlich Artdiagnose oder lokaler Resektabilität. Zur präoperativen Abklärung zählen weiterhin die Metastasensuche sowie die Beurteilung der allgemeinen Operabilität.

Bei der klinischen Untersuchung sind Ikterus, tastbare Resistenz im Oberbauch, Aszites, Schmerzen, Gewichtsabnahme und vergrößerte supraklavikuläre Lymphknoten Zeichen eines fortgeschrittenen Tumorleidens. Über 90 % der Patienten eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms klagen über Schmerzen [64].

2.3.3.1 Bildgebende Diagnostik

Die bildgebende Pankreasdiagnostik basiert auf der endoskopischen retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP), der Endosonographie, dem Ultraschall und der Computertomographie (CT). Derzeit bietet die CT das breiteste Informationsspektrum.

Mit der Sonographie beginnt die gezielte morphologische Pankreasdiagnostik, die bei Pankreastumoren eine Sensivität von über 65 % aufweist [14, 84]. Die Spezifität der Sonographie beträgt 70 %. Dieses Vorgehen ist mit der breiten Verfügbarkeit der Sonographie und der für den Patienten risikolosen und nicht belastenden Methode zu begründen. Pankreastumoren können ab einer Größe von 2 cm echographisch diagnostiziert [136] werden. Die Qualität der Sonographie ist abhängig von der Erfahrung des Untersuchers.

Das typische Bild eines Pankreaskarzinoms zeigt eine umschriebene Vergrößerung des Pankreas, die sich aufgrund ihrer gleichmäßigen echoarmen Struktur von dem dichteren normalen Pankreasgewebe und der Umgebung abhebt. Große Tumoren können im Ultraschall zentrale Nekrosen besitzen. Indirekte Zeichen wie erweiterter Hepatocholedochus und Gallenblasenhydrops erhärten bei Pankreaskopfprozessen die Diagnose.

Die Computertomographie stellt anatomische Strukturen des Pankreas und benachbarte Organe besser dar als die herkömmliche Sonographie [7, 35]. Sie besitzt eine Sensitivität zwischen 65 % und 90 % und eine Spezifität zwischen 53 % und 88 %. Mit der Computertomographie werden Tumoren erfaßt, die bei der vorausgegangenen Ultraschalluntersuchung nicht ersichtlich waren. Im CT zeigt sich das Pankreaskarzinom oft als umschriebene Konturunregelmäßigkeit. Nativ präsentiert sich das Pankreaskarzinom fast immer isodens zum Parenchym. Erst nach Kontrastmittelgabe demarkiert sich das Adenokarzinom in der Parenchymphase hypodens. Dichteminderung des Pankreas und

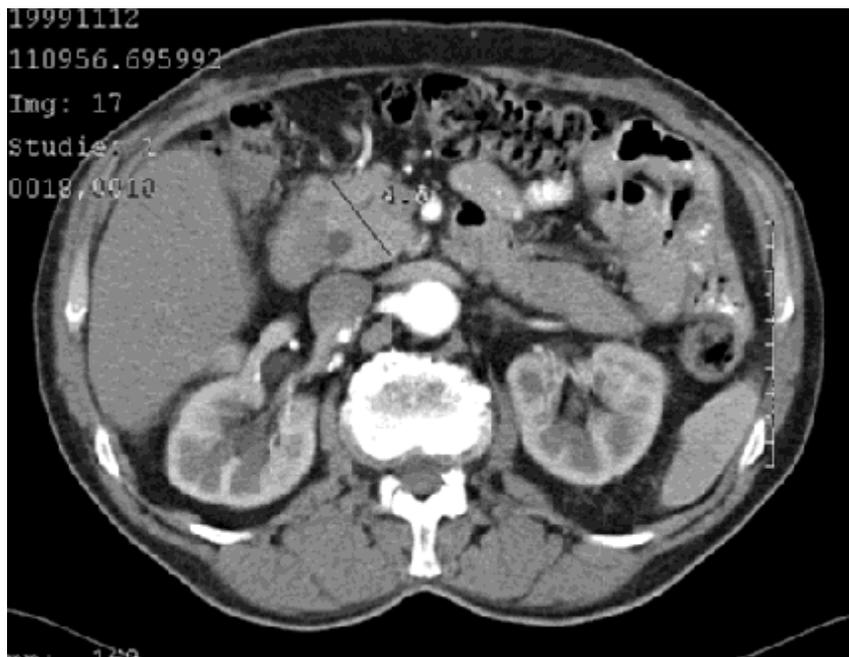


Abb. 1: Computertomographie des Abdomens

sekundäre Tumorzeichen wie dilatierte Gallenwege, vergrößerte Lymphknoten und Lebermetastasen lassen die Verdachtsdiagnose auf ein Pankreaskarzinom erhärten. Die Infiltration des peripankreatischen Fettgewebes kann in einigen Fällen auf ein Pankreaskarzinom hindeuten. Die Abgrenzung einer chronischen Pankreatitis von einem Pankreaskarzinom bereitet auch bei der CT Schwierigkeiten [123].

Die Angiographie hat seit der Einführung von CT- und Ultraschalluntersuchungen an Bedeutung verloren. Sie wird zur Überprüfung der technischen Operabilität und zur Darstellung der Gefäßanatomie (Anomalien) eingesetzt. Gefäßverschlüsse können mit der Angiographie zuverlässig nachgewiesen werden [84, 104].

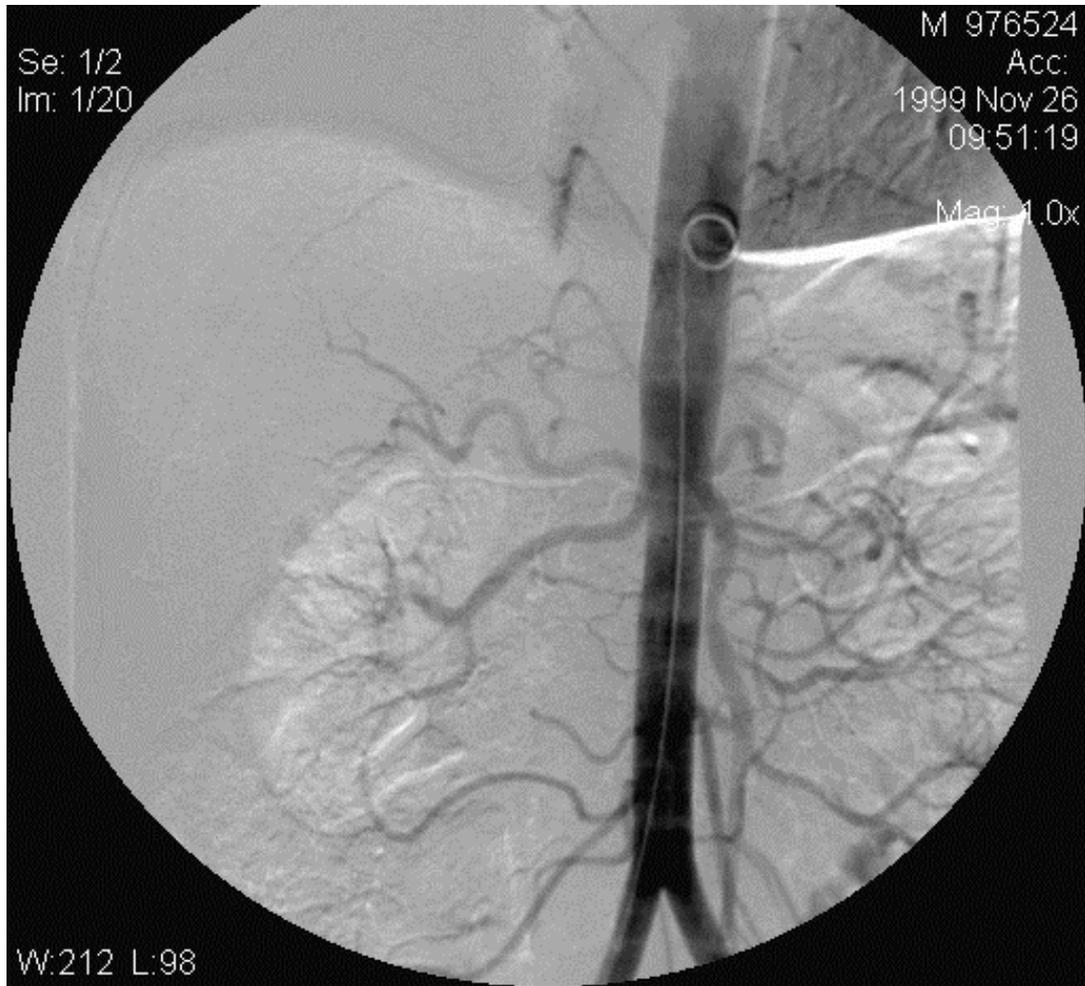


Abb. 2: Angiographie der Aorta abdominalis

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein hochauflösendes funktionelles Verfahren. Mit diesem Untersuchungsverfahren, das auf physiologischen und biochemischen Funktionsprinzipien basiert, können Stoffwechselaktivitäten, Proliferation oder tumorale Aufnahme von Zytostatika gemessen werden. Die PET ist eine ideale Ergänzung zu den konventionellen bildgebenden Untersuchungsverfahren. PET-Scanner ermöglichen es, Stoffwechselveränderungen in 0,1 bis 0,2 ml Volumen in vivo zu erfassen. 2-[F-18-]Fluorodesoxyglucose (FDG) spielt in der Routinediagnostik der PET als markierter Transmitter die wichtigste Rolle.

Maligne Tumoren transformieren eine Vielzahl von Veränderungen im Intermediärstoffwechsel. Otto Warburg beobachtete erstmals 1926, daß maligne Tumoren über eine gesteigerte Glykolyse verfügen. Darüber hinaus zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Tumoraggressivität und dem Ausmaß der gesteigerten Glykolyse [137]. Die FDG-PET ermittelt eine gesteigerte Glykolyse. Liegt eine vermehrte Glykolyse vor, kommt es durch zunehmende Anreicherung von FDG-6-Phosphat im Tumorgewebe zu einem quantitativen bildgebenden Kontrastunterschied zwischen Tumorgewebe und Nicht-Tumorgewebe. Zanzi et al. führten 1990 die Technik der FDG-PET zur Diagnostik von Pankreaskarzinomen als neues Untersuchungsverfahren ein [143].

Seit der Erstbeschreibung im Jahre 1968 gewinnt die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) immer mehr an diagnostischer Bedeutung. Sie ist heute der „Goldstandard“ in der Pankreasdiagnostik. Die Sensitivität der ERCP in der Diagnose des Pankreaskarzinoms beträgt über 90 % [107, 141]. Sie ist die sensitivste Methode zur Detektion kleiner duktaler Karzinome. Verlust von Seitenästen des Pankreasganges, Gangabbruch oder irregulär geformte Stenosen des distalen Ductus choledochus sind charakteristische Befunde für ein Pankreaskarzinom. Das „Double-Duct-Zeichen“ mit Aufstau und Ausweitung der prästenotischen Ganganteilen deutet auf einen Tumor hin.

Die Endosonographie (ES) ist ein bildgebendes Verfahren, das es ermöglicht, einen Hochfrequenzschallkopf (Transducer) nahe an das Pankreas heranzuführen. Der hochfrequente Ultraschallkopf wird entweder blind oder unter endoskopischer Kontrolle in den gastrointestinalen Trakt eingeführt. Mit der ES lassen sich das Pankreas und das benachbarte Gewebe detailliert darstellen. Die ES kommt sowohl in der Primärdiagnostik als auch in der Verlaufskontrolle des Pankreas zum Einsatz.

Tio et al. zeigten, daß die ES mehr als andere Verfahren zum präoperativen Staging (Genauigkeit 84,4 %) von Ampullamalignomen beiträgt [130]. Lymphknoten werden ab einer Größe von 2-3 mm in der ES bildlich erfaßt. Limitierender Faktor für die optimale Untersuchung der ES sind Stenosen im gastrointestinalen Trakt. Sie ermöglichen nicht die exakte Positionierung des Ultraschallkopfes.

Die diagnostische Laparotomie ist das invasivste Untersuchungsverfahren des Pankreaskarzinoms. Sie kann nur unter Intubationsnarkose durchgeführt werden und birgt die

allgemeinen Risiken einer Operation. Anhand von Biopsien, die während der Laparotomie entnommen werden, lassen sich eine mikroskopische (zytologische oder histologische) Bestätigung der Karzinomdiagnose nachweisen und fernmetastasenverdächtige Strukturen (Leber, Peritoneum) sowie maligne Lymphknoten exzidieren. Bei oberflächlich gelegenen Tumoren kann zur Probenentnahme die Inzisionsbiopsie herangezogen werden. Die Punktion mit einer Tru-Cut-Nadel wird bei Tumoren im Pankreaskopf transduodenal angewandt.

2.3.3.2 Tumormarker CA 19-9

Die Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9 ist wichtig für die Differentialdiagnose zwischen Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis. Der monoklonale Antikörper wurde 1979 ursprünglich von Koprowski zur Detektion von kolorektalen Krebszelllinien entwickelt. Das tumorassoziierte Antigen CA 19-9 ist ein Zelloberflächenantigen gastrointestinaler Tumoren und wird vom Pankreasgewebe synthetisiert. Es ist nicht spezifisch pathognomonisch für Tumorerkrankungen des Pankreas [56, 124].

80 % der Patienten mit einem Pankreaskarzinom haben CA 19-9 Spiegel von über 37 µg/ml. Die Sensitivität des Tumormarkers CA 19-9 in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms variiert zwischen 68 % und 93 %, die Spezifität zwischen 76 % und 98 %. Bei Cholelithiasis, Lebererkrankungen und akuter Pankreatitis kann die hohe Spezifität auf unter 70 % reduziert sein. Bei Werten über 1000 µg/ml wird eine Spezifität von annähernd 100 % erreicht [103, 125]. Die diagnostische Aussagekraft der Tumormarker des Pankreas (CA 19-9, CA 50, Ca 125, CEA und Dupan-2) ist nur begrenzt einsetzbar. Sie gewinnt im Zusammenhang mit bildgebenden Untersuchungen an Bedeutung. Gerade die CA 19-9-Bestimmung ist ein wichtiger Prognosefaktor für das Ansprechen einer Chemotherapie und ein etablierter Verlaufsparemeter in der postoperativen Tumornachsorge [39, 110]. Ein rascher Anstieg des Antigens deutet meist auf ein Lokalrezidiv oder Metastasen hin.

Heinemann et al. beobachteten, daß Patienten, die auf eine Chemotherapie ansprechen, einen deutlichen Rückgang des CA 19-9 Antigens unter der Therapie aufzeigten [56].

Halm et al. stellten fest, daß es eine signifikante Korrelation ($p = 0,001$) zwischen Tumormarkeransprechen und der Überlebenszeit gibt. Patienten, die auf eine Therapie mit einem CA 19-9-Rückgang von über 20 % ansprechen, hatten eine signifikant ($p = 0,001$) längere mediane Überlebenszeit als nicht ansprechende Patienten [53].

Hiroshi et al. sehen in der Tumormarker CA 19-9 Bestimmung eine kostengünstige Methode, mit der künftig chemotherapeutisches Ansprechen bestimmt werden wird, sowie aufwendige und teure bildgebende Untersuchungsverfahren (CT/MRT) eingespart werden können [57].

Autor	n	Protokoll	Benefit	Signifikanz
Heinemann	21	GEM, CDDP	Patienten, die objektiv (CT) ansprechen, zeigen auch CA 19-9 Rückgang	k.A.
Halm	43	GEM	Patienten, die mit CA 19-9 Rückgang > 20 % ansprechen, leben länger als Non-Responder	$p = 0,001$
Gogas	39	5 FU, Epirubicin, CDDP	Patienten, die mit CA 19-9 Rückgang > 15 % ansprechen, leben länger als Non-Responder	$p = 0,001$
Hiroshi	66	80 % 5 FU	Patienten, die mit CA 19-9 Rückgang ansprechen, leben länger als Non-Responder	k.A.

Tab. 2: Publikationen (Tumormarker CA 19-9)

Neuere Untersuchungen belegen ferner den wirksamen Einsatz der Molekular-Tumormarker-Bestimmung von Onkogenen oder Suppressorgenen in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms [122, 139]. Der Ki-ras-Codon 12-Mutationsnachweis im Pankreassaft erweist sich hierbei als besonders aussichtsreich.

2.3.4 Staging und Grading

Die Grundlage jeder rationalen Therapieentscheidung ist das vorausgehende Staging. Das Staging beinhaltet Informationen über die lokale Tumorausbreitung und über das Vorhandensein von Metastasen. In der TNM-Klassifikation werden Primärtumor (T), Lymphknotenstatus (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) beurteilt [121]. In Deutschland wird vermehrt die UICC-Klassifikation von 1997 eingesetzt. Diese Klassifikation baut auf dem TNM-System auf. Das Grading beurteilt den histopathologischen Differenzierungsgrad der malignen Tumoren.

Primärtumor (T)	Kriterien
T	Kein Anhalt für Primärtumor
T _{is}	Carcinoma in situ
T 1	Tumor beschränkt sich auf das Pankreas, 2 cm oder weniger im größten Durchmesser
T 2	Tumor beschränkt sich auf das Pankreas, größer als 2 cm im größten Durchmesser
T 3	Tumor erstreckt sich direkt ins Duodenum, Ductus choledochus oder peripankreatische Gewebe
T 4	Tumor erstreckt sich direkt in Magen, Kolon, Milz oder benachbarte große Organe
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Regionärer Lymphknotenstatus (N)	Kriterien
N 0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N 1a	Regionäre Lymphknotenmetastasen in einzelnen Lymphknoten
N 1b	Regionäre Lymphknotenmetastasen in multiplen Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
Fernmetastasen (M)	Kriterien
M 0	Keine Fernmetastasen
M 1	Fernmetastasen vorhanden
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

Tab. 3: TNM-Klassifikation [121]

UICC-Stadium	T	N	M
I	T 1-2	N 0	M 0
II	T 3	N 0	M 0
III	T 1-3	N 1	M 0
IV a	T 4	Jedes N	M 0
IV b	Jedes T	Jedes N	M 1

Tab. 4: UICC-Klassifikation [121]

Grading (G)	Kriterien	Mitosezahl pro 10 HPF (high power fields)
G 1	Gut differenziert	< 5
G 2	Mäßig differenziert	6-10
G 3	Schlecht differenziert	> 10

Tab. 5: Grading

2.3.5 Karnofsky-Performance-Status

Zur objektiven Beurteilung der Lebensqualität und der allgemeinen Leistungsfähigkeit des Patienten wird der Karnofsky-Index herangezogen.

Prozent	Karnofsky
100	Normal, keine Beschwerden und Krankheitszeichen sichtbar
90	Fähig zu normaler Arbeit, wenig Symptome oder Zeichen einer Krankheit
80	Normale Aktivität unter Anstrengung, einige Krankheitszeichen oder -symptome
70	Sorgt für sich selbst, unfähig zu normaler Aktivität oder zu aktiver Arbeit
60	Braucht gelegentlich Hilfe, ist aber fähig, für die meisten seiner Angelegenheiten zu sorgen
50	Braucht beträchtliche Hilfe und oft medizinische Pflege
40	Braucht besondere Pflege und Hilfe
30	Stark behindert, Krankenhausaufnahme ist indiziert, keine Lebensgefahr
20	Krankenhausaufnahme ist notwendig, sehr krank, aktive unterstützende Therapie notwendig
10	Patient sterbend
0	Tod

Tab. 6: Karnofsky-Index

2.3.6 Therapie des Pankreaskarzinoms

2.3.6.1 Chirurgische Therapien

Die Resektion bildet die einzige kurative Maßnahme beim Pankreaskarzinom. Ziel der operativen Therapie ist die Tumorentfernung einschließlich des regionalen Lymphabflußgebietes im Gesunden (R0-Resektion). Bei kurativen Resektionen ist ein makroskopischer Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm einzuhalten. Die Tumorfreiheit wird im Schnellschnitt mit Hilfe eines Pathologen geprüft. Nur bei 20 % der Patienten ist eine kurative Operation möglich. Die Resektabilität wird anhand des Lokalbefundes, des Vorliegens von Fernmetastasen sowie der Beteiligung der Mesenterialgefäße bestimmt. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist keine Kontraindikation für die kurative Operation, es erhöht jedoch die Rezidivneigung.

Das operative Standardverfahren für Pankreaskopfkarzinome ist die partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple. Die erste erfolgreiche Resektion eines periampullären Adenokarzinoms wurde 1898 von Halsted in Baltimore durchgeführt. 1912 beschrieb Kausch erstmals die Pankreaskopfresektion. Die Resektionstechnik von Kausch benötigte zwei Operationen [66]. Whipple entwickelte 1935 eine vereinfachte Pankreaskopfresektion [138]. Bei dieser Operation wird das Pankreas - abhängig von der Größe des Primärtumors - links der Vena portae durchtrennt. Die Pankreasmobilisation erfolgt hierbei nach Kocher. Die klassische Operation nach Whipple beinhaltet neben der Resektion des Pankreaskopfes und des Duodenum auch eine 2/3 Resektion des Magens (subtotale Magenresektion), die häufig zu assoziierten Problemen wie „Dumping Syndrom“ oder Maldigestion führt. Aus diesem Grund wurde die pyloruserhaltene Duodenopankreatektomie, eine Modifikation der Pankreaskopfresektion, angestrebt, bei der die Kontinuität des Magens bis zum pylorischen Teil erhalten bleibt. 1978 führten Traverso und Longmire die erste pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie durch. Patienten, die sich einer Whippleoperation bzw. modifizierten Whippleoperation unterziehen, haben eine mediane Überlebenszeit von 11 bis 18 Monaten [15, 29, 40, 72]. An spezialisierten Zentren beträgt die Mortalität nach Pankreasresektion aktuell zwischen 0 % und 11 % [6, 9, 10, 28, 47].

Bei Pankreasschwanzkarzinomen ist die Pankreaslinksresektion mit Splenektomie die Therapie der Wahl. Das Pankreas wird rechts der Vena portae abgesetzt. Die Hälfte des Pankreas wird bei der Pankreaslinksresektion reseziert. Die totale Duodenopankreatektomie wird heute nur noch selten bei Tumorbefall des gesamten Pankreas praktiziert.

Lokalisation	Operationsverfahren
Kopf	Partielle Duodenopankreatektomie bzw. pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie
Körper	(Sub)Totale Duodenopankreatektomie
Schwanz	Pankreaslinksresektion (plus Splenektomie)

Tab. 7: Operationsverfahren

2.3.6.2 Palliativmaßnahmen

Palliative Verfahren richten sich nach den sich bietenden Symptomen der Krebserkrankung. Die Palliativbehandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms setzt sich aus endoskopischen, interventionell radiologischen, medikamentösen und operativen Maßnahmen zusammen.

Die adäquate Schmerztherapie hat hierbei Priorität. Häufig wird ein multimodales therapeutisches Vorgehen angestrebt. Ein Großteil der Patienten bedarf einer medikamentösen Opioidtherapie. Der Einsatz von Analgetika erfolgt nach dem WHO-Stufenschema.

Die Injektion des Plexus coeliacus wird zur spezifischen Verminderung von Pankreaskarzinomschmerzen verwandt. Als Medikamente für die Plexus coeliacus Blockade werden 50 %-iger Alkohol (Ethanol) oder 6 %-ige Phenollösung eingesetzt. Die perkutane Injektion des Plexus coeliacus findet unter CT-Kontrolle statt.

Bei 9 von 10 Patienten mit einem Pankreaskarzinom bildet sich im Verlauf der fortgeschrittenen Erkrankung eine Obstruktion der Gallengänge mit nachfolgendem Ikterus. Diese Obstruktion läßt sich mittels endoskopischer Stenteinlage, perkutaner transhepatischer Drainage (PTD) oder operativer Cholecdochojejunostomie (biliodigestive Anastomose, BDA) beheben. Vorteile der Stenteinlage sind der kurze Krankenhausaufenthalt der Patienten und die Vermeidung einer Intubationsnarkose für die Platzierung

des Stentes. Die Cholecystojejunostomie hingegen zeigt eine längere Dauer für den Gallenabfluß von über 6 Monaten.

Bietet der Patient das klinische Bild einer duodenalen Obstruktion oder Magenausgangsstenose, ist als operative Maßnahme die Gastroenterostomie (GE) angezeigt.

2.3.6.3 Systemische Chemotherapie

Patienten mit primär fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen sowie Patienten mit einem Tumorrezidiv nach kurativer Operation sind Kandidaten für eine palliative Chemotherapie.

Eine palliative Chemotherapie gilt als effektiv, wenn mindestens 20 % der behandelten Patienten eine Remission der Tumorgröße um mehr als 50 % aufzeigen [109].

Das am häufigsten untersuchte Chemotherapeutikum in der Pankreaskarzinomologie ist der Pyrimidinantagonist 5-Fluorouracil (5-FU) [1, 43, 74, 76]. Er zeigt Remissionsraten von 0 bis zu 67 %, im Mittel liegt das objektive Ansprechen bei 20 %. Die Annahme, daß Kombinationschemotherapien mit 5-FU zu längeren Überlebenszeiten führen als 5-FU-Monotherapien, konnte in mehreren Studien nicht bestätigt werden [1, 31, 68, 106]. Vielfach getestete Kombinationstherapien sind 5-FU und Mitomycin C plus Adriamycin (FAM-Schema), 5-FU und Mitomycin C plus Streptozotocin (SMF-Schema) und das Mallison-Regime (5-FU, Methotrexat, Cyclophosphamid, Vincristin). Monotherapien mit den Substanzen Streptozotocin oder Mitomycin C zeigen eine objektivierbare Ansprechrate von weniger als 15 %.

Autor	Jahr	n	Therapie	Ansprechen (Remissionen/ Patienten (%))	Medianes Überleben (Monate)
Choi	2000	23	5-FU, Leukovorin	4/23 (17,4)	6
Burch	2000	46	5-FU, Leukovorin, MMC	10/46 (22)	4,6
Ikedo	2000	31	FU, MTX	4/31 (13)	4
Nose	1999	37	5-FU, CDDP	3/37 (8)	5
John	1998	13	5-FU, IFN α	1/13 (8)	8,3
Raderer	1997	28	5-FU, Leukovorin, Epirubicin	6/28 (21)	6
Sporn	1997	16	5 FU, Leukovorin, CDDP, IFN α	6/16 (37,5)	5
Andre	1996	48	5-FU, Leukovorin, CDDP	10/48 (21)	9,5
Nicolson	1995	63	5-FU, CDDP	10/63 (16)	7,6

Tab. 8: Palliativ-systemische Kombinationschemotherapien mit 5-FU

Autor	Jahr	n	Therapie	Ansprechen (Remissionen/ Patienten (%))	Medianes Überleben (Monate)
Rougier	2000	40	Docetaxel	6/40 (15)	7
Storniolo	1999	2380	GEM	120/2380 (12)	4,8
Lutz	1999	26	5-FU	2/26 (8)	8,3
Carmichael	1996	32	GEM	2/32 (6,3)	6,3
Casper	1994	44	GEM	5/44 (11)	5,6
Wils	1993	33	CDDP	7/32 (21)	k.A.

Tab. 9: Palliativ-systemische Monochemotherapie

Bisher ist keine einheitliche Chemotherapie in der Therapie von Pankreaskarzinomen anerkannt. Die Kombination der Chemotherapeutika 5-FU, Streptozotocin, Leukovorin, Folsäure und Mitomycin C zeigt keine eindeutigen Erfolge. Das Pankreaskarzinom spricht schlecht auf systemische Chemotherapien an. Dieses Verhalten wird als allgemeine Chemoresistenz bezeichnet. Zum einen exprimieren Pankreastumoren einen hohen Anteil an Multidrug-resistent Genen (MDR). Das am besten untersuchte Produkt dieser MDR ist ein 170-kD Plasmamembran Glykoprotein (P-gp). Zum anderen ist der Primärtumor meist in eine dichte, wenig vaskularisierte, fibrotische Pseudokapsel eingebettet, die eine mechanische Barriere bildet [45, 83].

Seit der Behandlung von Pankreaskarzinomen mit Gemcitabine wird als neue Bewertung eines Chemotherapeutikums der gesteigerte klinische Patientennutzen („Clinical Benefit“) verwendet. Nach den insgesamt enttäuschenden Ergebnissen der systemischen Chemotherapien in puncto Lebensverlängerung gewannen im Verlauf der letzten Jahre Fragen nach der Lebensqualität in der Auswertung klinischer Studien zunehmend an Bedeutung. Der Clinical Benefit setzt sich aus den Komponenten Schmerzreduktion, Karnofsky-Performance-Status und Gewichtszunahme zusammen.

Ein „Clinical-Benefit-Response“ (CBR) wird als Verbesserung der Lebensqualität angesehen. Angesichts der geringen Lebensverlängerung durch Chemotherapien stellt die Palliation der krankheitsspezifischen Symptome einen sinnvollen neuen Endpunkt im Hinblick auf Effektivität eines chemotherapeutischen Verfahrens dar.

Ansprechen (CBR)	
Schmerzreduktion	> 50 %
Abnahme des Analgetikaverbrauchs	> 50 %
Gewichtszunahme	> 7 %

Tab. 10: Ansprechen (CBR)

Ein Ansprechen auf die Chemotherapie im Sinne eines CBR wird als Verbesserung mindestens einer Komponente definiert, ohne daß sich einer der anderen Parameter verschlechtert. Der Verbesserungseffekt sollte mindestens 4 Wochen anhalten.

In den nachfolgenden Studien wurden bislang das bessere Ansprechen und der erhöhte Clinical Benefit von Gemcitabine gegenüber 5-FU erwähnt.

Burris et al. verglichen in einer randomisierten, klinischen Phase III Studie die beiden Monotherapien von 5-FU und Gemcitabine bei 126 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. 15 der mit Gemcitabine behandelten Patienten (23,8 %) erzielten ein klinisches Ansprechen (CBR) gegenüber 3 (4,8 %) der mit 5-FU behandelten Patienten. Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant ($p = 0,0022$). Gemcitabine erwies sich gegenüber 5-FU auch hinsichtlich der medianen Überlebenszeit (5,7 versus 4,4, $p = 0,0025$), des Überlebens nach 12 Monaten (18 % versus 2 %), der objektiven Remissionsrate (5,4 % versus 0 %) und der Dauer des CBR (18 Wochen versus 13 Wochen) als überlegen [18, 19].

Rothenberg et al. behandelten 63 Patienten mit Gemcitabine, nachdem das Versagen einer 5-FU Monotherapie festgestellt worden war. 17 Patienten (24 %) erreichten eine Verbesserung des klinischen Zustandes (Clinical-Benefit-Response). Die mediane Dauer des CBR war 14 Wochen. Objektiv (CT) sprachen 6 Patienten auf die Chemotherapie an [108].

Autor	Jahr	n	Therapie	Ansprechen (Remissionen/ Patienten (%))	Medianes Überleben (Monate)	Clinical Benefit Response (%)	1ÜLR (%)
Klein	2000	47	5-FU, Leukovorin,	2/47 (4)	k.A.	19	32
		35	GEM	3/35 (9)	k.A.	48	23
Burris	1997	63	GEM	(5,4)	5,7	23,8	18
		63	5-FU	(0)	4,4	4,8	2
Rothenberg	1996	63	GEM nach 5-FU refraktärer Chemo- therapie	6/63 (9,5)	3,9	24	k.A.

Tab. 11: Gemcitabine/5-FU vergleichende Veröffentlichungen

Autor	Jahr	n	Therapie	Ansprechen (Remissionen/Patient (%))	Medianes Überleben (Monate)	Clinical Benefit Response (%)
Rauch	2001	25	GEM, 5-FU	5/25(20)	--	65
Rocha Lima	2001	45	GEM, Irinotecan	9/45 (20)	6	--
Heinemann	2000	35	GEM, CDDP	4/35 (11)	8,2	--
Brodowiszcz	2000	17	GEM, CDDP	5/17 (29)	9,6	--
Kurtz	2000	29	GEM, 5-FU	3/29 (10)	4	39
Oettle	2000	38	GEM, 5-FU, FA	2/38 (5)	9,3	--
Berlin	2000	37	GEM, 5-FU	5/37 (14)	4,4	--
Matano	2000	11	GEM, 5-FU	--	--	64
Cascinu	1999	18	GEM, Doxetaxel	1/18 (6)	5	--
Cascinu	1999	54	GEM, 5-FU	2/54 (4)	7	51

Tab. 12: Palliativ-systemische Kombinationschemotherapien mit Gemcitabine

2.3.6.4 Regionale Chemotherapie

Da systemische Chemotherapien keinen großen Behandlungserfolg erzielen und mit einer geringen Ansprechrate des Pankreaskarzinoms einhergehen, wird nach alternativen Chemotherapieansätzen gesucht. Die regionale Chemotherapie bietet die Möglichkeit, gewählte Zytostatika in hoher Konzentration in die tumortragende Region zu infundieren, und die systemische Toxizität dabei zu reduzieren [31, 43, 61, 120]. Eine hohe lokale Substratkonzentration führt zu einer hohen Zytostatikaaufnahme in das maligne Gewebe. In den letzten Jahren wurden einige neue Techniken entwickelt. Dazu gehört die Infusion der Zytostatika über den Truncus coeliacus mit Hilfe implantierbarer Port-Systeme oder Angiographiekatheter, die sogenannte Celiac-Axis-Infusion (CAI). Während der CAI können das Pankreas und die Leber, die häufig metastatisch infiltriert ist, mit hohen Konzentrationen perfundiert werden. Die CAI zeigt geringe systemische Nebenwirkungen mit akzeptablen klinischen Resultaten. Sie kann mit venöser Hämofiltration und Stärkemikrosphären (Spherex[®]) kombiniert werden [85]. Die Hämofiltration dient der Zytostatikaextrahierung aus dem venösen Blut. Systemische Konzentrationen werden durch dieses Vorgehen reduziert. Durch Okklusion der zuführenden Tumorgefäße mit Stärkemikrosphären läßt sich ein geringerer Auswascheffekt der verwendeten

Substanzen erzielen, da sich die Zytostatikakonzentration antiproportional zum regionalen arteriellen Blutfluß verhält.

Hafström, Smith, Theodors et al. beobachteten in einigen Veröffentlichungen Anfang der 1980er Jahre eine unbefriedigende mediane Überlebenszeit von 5 bis 6,5 Monaten nach intraarterieller Chemotherapie [50, 120, 129]. Hafström et al. publizierten 1980 eine nichtrandomisierte Studie über die tägliche intraarterielle Gabe von 5-FU (10 mg/kg) über einen Monat bei 19 nicht resektablen Patienten. Die Applikation des Chemotherapeutikums 5-FU erfolgte über einen transbrachial liegenden Katheter. 11 dieser 19 Patienten behandelten Hafström et al. zusätzlich mit einer täglichen oralen Testolactontherapie (150 mg/Tag). Die mediane Überlebenszeit betrug 6,5 Monate. Ansprechkriterium bei dieser Chemotherapie war die Angiographie. Eine messbare Tumoregression konnte bei keinem Patienten beobachtet werden. Die katheterassoziierten Nebenwirkungen waren hoch. Bei elf Patienten entwickelte sich im Verlauf der Therapie eine Thrombose der Arteria brachialis. Zwei Patienten hatten zerebrale Embolien. Thrombosen der Arteria gastroduodenalis, Arteria hepatica communis oder Arteria lienalis traten in vier Fällen auf. Die Nebenwirkungen der systemischen Chemotherapie waren gering. Ein Patient hatte eine vorübergehende Leukopenie. Fünf Patienten zeigten milde gastrointestinale Nebenwirkungen (Nausea). Ein Patient bekam eine Sepsis. Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität konnte während der Chemotherapie nicht nachgewiesen werden [50].

Theodors et al. behandelten 1982 19 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom mit einer regionalen FAM-S-Chemotherapie bestehend aus 5-FU (800-1000 mg/m²), Mitomycin C (4-6 mg/m²), Doxorubicin (15-20 mg/m²) und Streptozotocin (500-600 mg/m²). Ein Zyklus bestand aus einer einmaligen regionalen Gabe von FAM-S am Tag 1. Die nachfolgenden Zyklen infundierten Theodors et al. in vierwöchentlichen Intervallen bis zur Progression der Tumorerkrankung. Eine meßbare Indikatorläsion der Tumorerkrankung war keine Aufnahmebedingung für die Studie. Von 19 Patienten zeigten zwölf Patienten meßbare Pankreaskarzinome. Als Ansprechkriterien wurden bei acht Patienten die Computertomographie, bei drei Patienten die tastbare Pankreastumormasse und bei einem Patienten die Sonographie des Abdomens verwandt. Von zwölf Patienten zeigten sieben Patienten eine partielle Remission und ein Patient eine komplette Remission. Die Remissionsrate der Chemotherapie betrug 65 %. Es errechnete sich eine mediane Über-

lebenszeit von 5,2 Monaten. Vier Patienten hatten Katheter-assoziierte Komplikationen (dreimal Embolie; einmal Sepsis). Hämatologische Nebenwirkungen konnten bei 18 Patienten und gastrointestinale Nebenwirkungen bei allen 19 Patienten evaluiert werden. Die hämatologischen Nebenwirkungen der Chemotherapie waren gering. Vier Patienten entwickelten unter Therapie moderate Leukopenien ($2000-3000/\text{mm}^3$). Ein Patient hatte eine Knochenmarkdepression. 84 % der Patienten zeigten gastrointestinale Nebenwirkungen in Form von Nausea und Erbrechen [129].

Muchmore et al. behandelten 1996 32 Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom mittels CAI plus extrakorporaler Hämofiltration. Ein Therapiezyklus bestand aus einer intraarteriellen Infusion von Mitomycin ($20-24 \text{ mg}/\text{m}^2$) über 20 bis 25 Minuten; gefolgt von einer intraarteriellen Infusion von 5-FU ($500-700 \text{ mg}/\text{m}^2$) über 10 Minuten. Die vor Applikation der ersten regionalen Zytostatikagabe begonnene venöse Hämofiltration dauerte 60 bis 70 Minuten. Das Intervall zwischen den Therapiezyklen betrug vier Wochen. Die regionalen Chemotherapien infundierten Muchmore et al. bei 14 Patienten über subcutan liegende Portsysteme und bei 18 Patienten via Angiographiekatheter. Insgesamt konnten 85 Zyklen durchgeführt werden. Zwei komplette Remissionen und zehn partielle Remissionen sind radiologisch (CT) ausgewertet worden. Eine Remissionsrate von 37,5 % ließ sich errechnen. Eine Patientin, die initial an einem lokal inoperablen Pankreaskarzinom mit peripankreatischen Lymphknotenmetastasen litt, konnte nach zwei Zyklen mit einer Pankreatikoduodenotomie kurativ operiert werden. Das Ansprechen dieser Patientin ist in der Veröffentlichung als komplette Remission nach Resektion beschrieben worden. Das durchschnittliche Überleben der Patienten im Stadium II/III bzw. Stadium IV betrug 13 Monate bzw. 9 Monate. Als Komplikationen der Therapie beobachteten Muchmore et al. bei zwei Patienten Thrombophlebitiden und bei einem Patient eine tiefe Beinvenenthrombose. Fünf Patienten entwickelten unter Therapie eine Leukopenie. Bei drei Patienten konnte eine Thrombozytopenie evaluiert werden. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind während der Chemotherapie nicht aufgetreten [86].

Gansauge et al. führten 1995 bei 32 Patienten mit nicht resektablem Pankreaskarzinom (17 Patienten im UICC-Stadium III, 15 Patienten im UICC-Stadium IV) eine regionale Chemotherapie mit 5-FU, Folinsäure, Mitoxantron und Cisplatin durch. Ein Zyklus bestand aus 10 mg/m^2 Mitoxantron am Tag 1, 600 mg/m^2 5-FU und 170 mg/m^2 Folinsäure an den Tagen 2 bis 4 und 60 mg/m^2 Cisplatin am Tag 5. Die Zyklen wiederholten sich im fünfwöchentlichen Turnus bis zur Progredienz der Tumorerkrankung. Die Gesamtzahl der Zyklen betrug 101. Bei 5 Patienten implantierte man operativ ein Portsystem in die Arteria gastroduodenalis bzw. Arteria gastrica sinistra. Bei den anderen Patienten wurde zu Beginn eines Zyklus ein Angiographiekatheter im Truncus coeliacus platziert und dort fünf Tage belassen. Das Ansprechen ließ sich zum dritten Zyklus der Chemotherapie anhand des Tumormarkers CA 19-9 und der Computertomographie ermitteln. Sechs von 32 Patienten zeigten in der CT eine partielle Remission. Als radiologische Ansprechrate konnte 18,8 % errechnet werden. Eine komplette Remission war nicht erkennbar. Bezüglich der Überlebenszeiten zeigte sich eine deutliche Diskrepanz zwischen Patienten mit oder ohne Fernmetastasen. Das mediane Überleben für Patienten ohne Fernmetastasen im UICC-Stadium III betrug 12 Monate und für Patienten mit Fernmetastasen im UICC-Stadium IV vier Monate. Die regionale Chemotherapie erwies sich als nebenwirkungsarm. Lediglich bei der Infusion mit Cisplatin traten Übelkeit und Erbrechen (26 % WHO-Grad 1, 17 % WHO-Grad 2) auf. Nur während eines Zyklus kam es zu einer Leukopenie (WHO-Grad 3), die jedoch komplett reversibel war. Eine Gastritis konnte in 5,5 % der Zyklen beobachtet werden. In drei Fällen kam es zu einer Dislokation des Portkatheters. Bei einem Patienten trat nach fünfmaliger regionaler Chemotherapie ein Aneurysma spurium im Bereich der Arteria femoralis auf, das operativ versorgt werden mußte [38].

Klapdor et al. beschrieben 1997 eine regional/systemische Kombinationstherapie zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Pankreaskarzinome. Ein Zyklus bestand aus einer 30minütigen intraarteriellen Infusion von 10 bis 15 mg/m^2 Mitomycin C und aus einer 60minütigen intraarteriellen Infusion von Gemcitabine von 800 mg/m^2 über einen transfemorale Truncuskatheter am Tag 1, gefolgt von einer systemischen Infusion von 800 mg/m^2 Gemcitabine über 90 Minuten am Tag 8 und Tag 15. Der zweite Chemotherapiezyklus begann am Tag 22. Insgesamt erhielten 28 Patienten 125 Zyklen. CT, Tumormarker CA 19-9 und der Clinical Benefit (Schmerzreduktion, Gewichtszunahme, Karnofsky-Index) sind als Ansprechkriterien verwandt worden. Es konnten zwölf par-

tielle Remissionen und eine komplette Remission beobachtet werden. Die progressionsfreie Zeit betrug 7,5 Monate und die mediane Überlebenszeit 9 Monate. 20 von 25 Patienten (80 %) zeigten einen Tumormarkerrückgang von mehr als 50 % (5mal CR; 15mal PR). Eine Körpergewichtszunahme ließ sich bei 19 Patienten während der Chemotherapie mit Mitomycin C und Gemcitabine beobachten. Bei 21 Patienten konnte im Verlauf der Therapie der Analgetikaverbrauch gesenkt werden. Die Nebenwirkungen der regional/systemischen Chemotherapie waren denen einer systemischen Chemotherapie mit Gemcitabine vergleichbar. Katheterassoziierte Komplikationen sind nicht beobachtet worden [69].

Shibuya et al. führten eine CAI mit Mitomycin C (20 mg), 5-Fluorouracil (500 mg) und Epirubicin (60 mg) an 18 Patienten mit Pankreaskarzinomen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium durch. Die Infusionsrate der regionalen Chemotherapie betrug 2-3 ml/sec über 15-20 Minuten. Shibuya et al. applizierten am Tag 1 die Chemotherapeutika intraarteriell in der Reihenfolge MMC, 5-FU und Epirubicin. Der zweite Zyklus der Therapie begann am Tag 28 (4-Wochen-Intervall). Von 14 evaluierten Patienten zeigten fünf in der Computertomographie eine partielle Remission und ein Patient eine komplette Remission (Remissionsrate 43%). Die 1-Jahresüberlebensrate bzw. das mediane Überleben betragen 37,5 % bzw. elf Monate. Ein CA 19-9 Tumormarkerabfall von mehr als 50 % zeigte sich bei zehn von 15 evaluierten Patienten (Remissionsrate 67 %). Neun Patienten sind nach der CAI operiert worden. Eine palliative Bypassoperation wurde bei drei Patienten vorgenommen. Bei fünf Patienten konnte der Primärtumor partiell und bei einem Patienten komplett (kurativ) reseziert werden. Während der Chemotherapie kam es zu keiner katheterassoziierten Komplikation. Häufigste systemische Nebenwirkungen, die bei allen Patienten für wenige Stunden nach der CAI auftraten, waren Nausea und Erbrechen. Ein Patient zeigte einen Anstieg der Amylase um mehr als 900 U/l. Der Verdacht einer akuten Pankreatitis konnte sich bei diesem Patienten in der Sonographie und im CT nicht bestätigen. 17 von 18 Patienten hatten vor der Therapie starke Rückenschmerzen. Bei zehn Patienten sank der Analgetikaverbrauch unter Therapie. Sechs Patienten litten während der Chemotherapie unter persistierenden Rückenschmerzen. Bei einem Patienten kam es zu einer Progression der Rückenschmerzen [116].

Homma et al. berichteten 2000 über eine regionale Kombinationschemotherapie mit 5-FU und Cisplatin nach vaskulärer Embolisation bei 23 Patienten mit einer Pankreas-Karzinomerkrankung im UICC-Stadium IV. Vor Beginn der regionalen Chemotherapie wurde die Arteria gastroduodenalis embolisiert. Nach der Embolisation perfundierten Homma et al. bei sieben Patienten ohne Fernmetastasen die Arteria lienalis und bei 16 Patienten mit Lebermetastasen die Arteria hepatica communis und die Arteria lienalis regional über ein in der Femoralarterie liegendes Portsystm. Ein Therapiezyklus bestand aus einer 24-Stunden-Infusion von 250 mg/m^2 5-FU über 7 Tage in der ersten und dritten Woche und einer Infusion von 10 mg/m^2 Cisplatin an den Tagen 1, 3, 5, 14, 16 und 18. In der zweiten und vierten Woche erfolgte keine Therapie. Die Zyklen wiederholten sich im vierwöchentlichen Intervall bis zur Progredienz der Tumorerkrankung. Ansprechkriterium bei dieser Chemotherapie war die Computertomographie. Es konnte eine radiologische Ansprechrate von 74 % gemäß den WHO-Kriterien errechnet werden. Die 23 Patienten lebten im Mittel 19 Monate. Die 1-Jahresüberlebensrate betrug 91 %. Bei vier Patienten dislozierte die intraarterielle Portkatheterspitze. In zwei Fällen (bzw. drei Fällen) kam es zu einer Stenose der Arteria hepatica communis (bzw. Arteria lienalis). Als systemische Nebenwirkungen zeigten sich bei elf Patienten Knochenmarkdepressionen im WHO-Grad 1 und 2 und bei neun Patienten Nausea im WHO-Grad 1 [59].

Eine Veröffentlichung von Cantore et al. faßte 2000 eine multizentrische Studie von sieben Kliniken in Italien zusammen. 96 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom sind in dieser multizentrischen Studie palliativ mit einer FLEC-CAI (Folinsäure, 5-FU, Carboplatin, Epirubicin) behandelt worden. Ein Therapiezyklus bestand aus einer regionalen Infusion von 100 mg/m^2 Folinsäure, 1000 mg/m^2 5-FU, 300 mg/m^2 Carboplatin und 60 mg/m^2 Epirubicin. Die Chemotherapeutika wurden jeweils in 100 ml NaCl gelöst und nacheinander am Tag 1 über 10 Minuten intraarteriell infundiert. Zusätzlich erhielt jeder Patient zehn Tage nach erfolgter regionaler Chemotherapie sechs Tage lang einen hämatologischen Wachstumsfaktor (5 g/kg/Tag Filgrastim; orale Medikation). Die Therapiezyklen wiederholten sich alle drei Wochen bis zur Progredienz der Tumorerkrankung. Die 96 Patienten erhielten insgesamt 341 Zyklen. Das Ansprechen beurteilten Radiologen nach drei Zyklen mittels Computertomographie gemäß den WHO-Kriterien. Es konnten 14 partielle Remissionen, aber keine komplette Remission beobachtet werden. Mit dieser Methode erreichten Cantore et al. radiologische Ansprechraten von 15

%, Tumormarker-Response-Raten von 51 % und ein medianes Überleben von 9,9 Monaten. Patienten im UICC-Stadium III lebten mit 10,6 Monaten signifikant ($p = 0,005$) länger als Patienten im UICC-Stadium IV (6,8 Monate). Das mediane Überleben der CA 19-9 Responder unterschied sich signifikant von den Non-Respondern ($p = 0,02$). Die mediane progressionsfreie Zeit betrug für die Gesamtgruppe fünf Monate. Bei 43 % der Patienten konnte eine Schmerzreduktion erreicht werden. Hämatologische Toxizitäten in den WHO-Graden 3 und 4 konnten bei 25 %, gastrointestinale Nebenwirkungen im WHO-Grad 3 bei 3 % der Patienten ermittelt werden. Als einzige katheterassoziierte Komplikation ließ sich eine Intimadisektion der Arteria iliaca communis beobachten [22, 23].

Autor	Jahr	n	Protokoll	Ansprechen (Remissionen/ Patienten (%))	Medianes Über- leben (Monate)	Ansprech- kriterium
Cantore	2000	96	FA, 5-FU, Carboplatin, Epiru- bicin	14/96 (15) 49/96 (51)	9,9 * UICC III 10,6 * UICC IV 6,8	CT Tumormarker
Homma	2000	23	5-FU, CDDP plus Embolisation	17/23 (74)	k.A. (Mittelwert 19)	CT
Shibuya	1999	18	5-FU, MMC, Epirubicin	6/14 (43) 10/15 (67)	11	CT Tumormarker
Nazli	1999	7	5-FU, MMC	k.A.	k.A. (Mittelwert 10,5)	---
Klapdor	1999	28	MMC, GEM	13/28 (46) 20/25 (70)	9	CT Tumormarker
Maurer	1998	12	Mitoxantrone, 5-FU, CDDP, FA	1/12 (8) 1/12 (8)	6 *UICC III 8,5 *UICC IV 5	CT Tumormarker
Thomas	1997	16	CDDP plus 5-FU Bolus i.v. und EBRT (2 Gy)	2/16 (12)	9	CT
Ohigashi	1996	15	MTX, Angiotensin plus 5-FU Bolus-i.v. und Leukovorin oral	1/15 (7)	14	CT
Muchmore	1995	32	MMC, 5-FU plus Hämofiltration	12/32 (38)	UICC II/III 13 UICC IV 9	CT
Gansauge	1995	32	Mitoxantron, 5-FU, Folinsäure, CDDP	6/32 (19)	UICC III 12 UICC IV 4	CT
Aigner	1990	26	5-FU, MMC, CDDP	22/26 (77)	9-12	Tumormarker
Theodors	1982	19	5-FU, Streptozoto- cin, Doxorubicin, MMC	8/19 (42)	5,2	CT
Hafström	1980	19	5-FU	0/19 (0)	6,5	Angiographie

Tab. 13: Palliativ-regionale Chemotherapie

Autor	Jahr	n	Protokoll	Medianes Überleben (Monate)	Medianes Überleben der Kontrollgruppe (Monate)	Signifikanz
Beger	1999	24	Mitoxantron, 5-FU, FA, CDDP	23	10,5	k.A.
Link	1997	20	Mitoxantron, 5-FU, FA, CDDP	21	9,3	p < 0,0003
Gansauge	1996	18	Mitoxantron, 5-FU, FA, CDDP	17,8	9,3	p < 0,0003

Tab. 14: Adjuvant-regionale Chemotherapie

Bei der Aortic-Stop-Flow-Technik (ASF) wird die lokale Konzentration des Chemotherapeutikums durch eine Okklusion der zuführenden Gefäße mittels Ballonkatheter erhöht. Die isolierte hypoxische Perfusion (IHP) erreicht regional die höchsten zytostatischen Konzentrationen. Das Chemotherapeutikum wird über eine extrakorporale Pumpe in das Tumorgebiet geleitet. Die IHP erzielt eine 3- bis 6fach höhere regionale Konzentration als die CAI und eine 16fach höhere als die systemische Chemotherapie bei gleicher Zytostatikagabe. ASF und IHP sind kostspielige Verfahren. Sie zeigen hohe Nebenwirkungs- und Komplikationsraten [77]. IHP benötigt eine allgemeine Intubationsnarkose und ist mit einem längeren Krankenhausaufenthalt verbunden.

Lorenz et al. berichteten 1998 von einer isolierten hypoxischen Perfusion (IHP) des Abdomens mit Mitomycin C an 17 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. Nach der operativen Freilegung der Leiste wurden über die Arteria bzw. Vena femoralis je ein Ballonkatheter in die Aorta und in die Vena cava inferior geschoben. Diese Katheter wurden oberhalb der Lebervenen respektive des Truncus coeliacus positioniert und geöffnet. Nach Entfaltung der Ballonkatheter und Anlage einer Blutsperre an den Beinen wurden 40 mg Mitomycin über fünf Minuten in das laufende Perfusionssystem instilliert und die Perfusion anschließend über weitere 20 Minuten aufrechterhalten. Insgesamt wurden 20 Perfusionen mit einem medianen Perfusionsvolumen von 300 ml/min und einem Perfusionsdruck von 160-180 mmHG durchgeführt. Ein Patient wurde mit zwei Perfusionen, ein weiterer Patient mit drei Perfusionen behandelt. Das Ansprechen der Therapie wurde mittels Computertomographie nach Beginn der IHP eruiert und gemäß

den WHO-Kriterien ausgewertet. Kein Patient sprach radiologisch mit einer Remission an. Die mediane Überlebenszeit betrug 4,2 Monate. Mit dem durchgeführten Verfahren konnte keine Verlängerung des medianen Überlebens im Vergleich zu unbehandelten Patienten erreicht werden. Die Nebenwirkungen nach IHP waren hoch. Bei acht von 20 Perfusionen (40 %) kam es zu schweren Nebenwirkungen im Stadium NCI III/IV, die mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt betrafen. Fünf Patienten erlitten nach der IHP eine tiefe Venenthrombose. Nach drei von 20 Perfusionen kam es zu postoperativen Wundheilungsstörungen. Ein Patient entwickelte im Gebiet der Operationswunde ein Serom. Die Studie wurde aufgrund der unbefriedigenden Erfolge abgebrochen [77, 96].

Gebauer et. al. führten eine ASF mit Mitomycin C an 17 Patienten mit lokal inoperablem oder metastasierendem Pankreaskarzinom durch. Nach der Kompartimentierung des Abdomens erfolgten die Bolusinjektion von 20 mg Mitomycin C und die Aufrechterhaltung eines hypoxischen Zustandes über 20 Minuten. Die Wiederholung der Therapie erfolgte nach vier Wochen. Gebauer et al. erreichten eine komplette Remission und zwei partielle Remissionen. Insgesamt wurde eine Remissionsrate von 18 % ermittelt. Das mediane Überleben betrug 4,5 Monate. Die hauptsächlichsten Nebenwirkungen waren Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe und eine Knochenmarksdepression, alle im Grad 3-4 nach WHO. Die Aortic-Stop-Flow Therapie dieser Studie erbrachte keine Verbesserung der Ansprechraten und der medianen Überlebenszeit gegenüber unbehandelten Patienten. Es wurden hohe Toxizitäten und eine 30-Tage-Letalität von ca. 10 % beobachtet. Die Studie wurde abgebrochen [41].

2.3.6.5 Radiotherapie

In der Strahlentherapie lassen sich die externe Bestrahlung (External beam radiation, EBR) und die intraoperative Bestrahlung (Internal operative Radiotherapy, IORT) unterscheiden. Die IORT erlaubt hohe Bestrahlungsdosen unter Schonung gesunder Strukturen.

2.3.6.6 Radiochemotherapie

Parallel zur externen Bestrahlung werden zumeist bei der adjuvanten Radiochemotherapie 5-FU oder Mitomycin C eingesetzt. In vitro Studien haben gezeigt, daß 5-FU in

Kombination mit einer Bestrahlung gesteigerte Zytotoxizität besitzt [102]. Ein wesentlicher Begleiteffekt der Therapie ist die Linderung von Schmerzen. Bei konventioneller Fraktionierung werden Gesamtdosen von bis zu 50 Gy verwendet. Eine IORT in Kombination mit einer Chemotherapie hat den Vorteil einer präzisen Dosisapplikation gegenüber der perkutanen Radiotherapie. In der Radiochemotherapie lassen sich neoadjuvante, adjuvante und palliative Therapieformen unterscheiden.

Autor	Jahr	n	Therapie	Ansprechen (Remissionen/ Patienten (%))	Medianes Überleben (Monate)	1 ÜLR (%)
Kornek	2001	15	EBRT (45 Gy), MMC, GEM	1/15 (7)	8,3	13,3
Safran	2001	42	EBRT (50,4 Gy), Paclitaxel	11/42 (26)	8	30
Kornek	2000	38	EBRT, 5-FU, Leukovorin, CDDP	18/38 (47)	14	53
Andre	2000	32	EBRT (45 Gy), 5-FU, CDDP, Leukovorin	5/32 (16)	9	31
Ishii	1997	20	EBRT (50,4 Gy), 5-FU	2/20 (10)	10,3	41,8
Eschwege	1990	12	EBRT(20 Gy), 5-FU, Adria- mycin, CDDP	3/12 (25)	k.A.	56

Tab. 15: Palliative Radiochemotherapie

Autor	Jahr	n	Modus (neoadjuvant/ adjuvant)	Therapie	Medianes Ü- berleben (Mo- nate)
Andre	2000	10	adjuvant	EBRT (45 Gy), 5-FU, CDDP Leukovorin	17
Regine	2000	14	adjuvant	EBRT (54 Gy), 5-FU	13
Staley	1996	39	neoadjuvant	EBRT (30-50,4 Gy), 5-FU	19
Yeo	1997	99	adjuvant	EBRT (40-45 Gy), 5-FU	21
Carducci	1996	14	adjuvant	EBRT, 5-FU, Leukovorin	13,9
Hoffmann	1995	23	neoadjuvant	EBRT (50,4 Gy), 5-FU, MMC	17
GITSG	1987	30	adjuvant	EBRT (40 Gy), 5-FU	18

Tab. 16: Neoadjuvante/adjuvante Radiochemotherapie

Autor	Jahr	n	Therapie	Medianes Überleben (Monate)	Randomisiert/Nicht-Randomisiert	Signifikanz
Klinkenbijl	1999	110	EBRT, 5-FU	24,5	Randomisiert	p = 0,208
		108	Kontrollgruppe	19		
Thomas	1998	k.A.	EBRT (40 Gy), 5-FU	20	Randomisiert	p = 0,03
			Kontrollgruppe	11		
Kaiser	1985	21	EBRT (40 Gy), 5-FU	20	Randomisiert	k.A.
		22	Kontrollgruppe	11		

Tab. 17: Adjuvante Radiochemotherapie vs. Kontrollstudien

*Kontrollgruppe (nur kurative Operation)

2.3.6.7 Hormontherapie

Da sich bislang in der Betreuung von fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen keine einheitliche Chemotherapie etablieren konnte, schien die Hormontherapie sich zu einer Alternative zu den konventionellen Therapiemöglichkeiten (Radiotherapie, Radiochemotherapie und Chemotherapie) des Pankreaskarzinoms zu entwickeln. Die Annahme, das fortgeschrittene Pankreaskarzinom könnte mit Octreotid (Somatostatinanalogon), Tamoxifen (Antiöstrogen) oder Flutamid (Antiandrogen) erfolgreich behandelt werden, konnte aber in mehreren klinischen Studien nicht bestätigt werden. Monohormontherapien sind den systemischen Chemotherapien hinsichtlich der medianen Überlebenszeit und der objektiven Remissionsrate unterlegen [48, 105, 114, 115, 127, 142].

Taylor et al. behandelten in einer randomisierten klinischen Phase II Studie 22 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom mit Tamoxifen (2* 20 mg/d) und die gleiche Anzahl an Patienten mit einem Placebo. Sie konnten in dieser Studie keinen effektiven klinischen Nutzen von Tamoxifen gegenüber einer Placebo-Behandlung in der Therapie fortgeschrittener Pankreaskarzinome feststellen. Die errechnete mediane Überlebenszeit der Patienten in der Placebo-Gruppe betrug 131 Tage, die der Patienten in der Tamoxifengruppe nur 75 Tage. Die Studie wurde abgebrochen [127].

Sulkowski et al. führten eine Hormonbehandlung mit hochdosiertem Octreotid an 49 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom durch. Die Therapie bestand aus einer dreimal täglich verabreichten subkutanen Injektion von 2000 µg Octreotid bis zur Progression der Tumorerkrankung. Eine Remission konnte während der Therapie nicht beobachtet werden. Mit dieser Methode erreichten sie ein medianes Überleben von 21,4 Wochen und eine progressionsfreie Zeit von 9 Wochen [114].

Sharma et al. behandelten 14 Patienten mit Pankreaskarzinomen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit dem Antiandrogen Flutamid, nachdem das Versagen einer 5-FU-Monochemotherapie festgestellt worden war. Die Therapie bestand aus einer oralen Medikation von dreimal täglich 250 mg Flutamid. Eine Remission wurde nicht beobachtet. Ein medianes Überleben von 4,7 Monaten ließ sich errechnen. Die Schmerzsymptomatik konnte im Verlauf der Therapie bei keinem Patienten verbessert werden. Die Secondline-Therapie mit Flutamid erwies sich in dieser Studie als ineffektiv [115].

2.3.6.8 Neue Therapieansätze

Neue Konzepte in der Therapie des Pankreaskarzinoms greifen in die Angiogenese von Tumorgefäßen ein. Unter der Annahme, daß ein Tumor abhängig von seiner Neovaskularisation wächst, werden neue Substanzen in vitro erprobt, die die Neoangiogenese inhibieren. Zu den getesteten Angiogeneseinhibitoren gehören monoklonale Antikörper gegen vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) und VEGF-Rezeptorenblocker. Ob die Neoangiogeneseinhibitoren sich in der klinischen Behandlung von Pankreaskarzinomen gegenüber anderen Therapieformen behaupten können, muß in künftigen Studien geprüft werden [27, 54, 62, 88].

2.4 Verwendete Zytostatika

2.4.1 Gemcitabine (GEM)

Das Nukleosidanalogon Gemcitabine (2',2'-Difluorodeoxycytidin, dFdC) ist ein Pyrimidin-Antimetabolit, der seine zytostatische Wirksamkeit bei einer Reihe von soliden Karzinomen entfaltet. Gemcitabine ist ein Prodrug und wird erst intrazellulär durch Phosphorylierung in seine aktiven Metaboliten Gemcitabine-Diphosphat (dFdCDP) und Gemcitabine-Triphosphat (dFdCTP) umgewandelt.

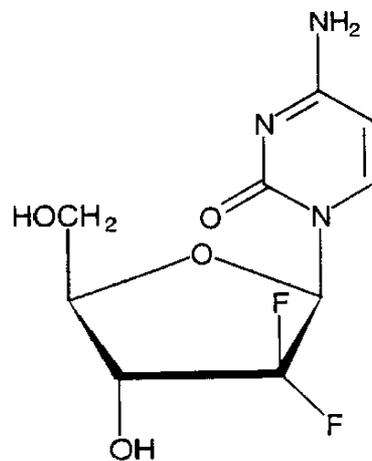


Abb. 3: Gemcitabine

Metabolit dFdCTP wird anstelle von Desoxycytidin-Triphosphat in die DNA eingebaut. Als falsches Nukleotid inhibiert dFdCTP die DNA-Elongation. Dies führt zum Strangabbruch der DNA. Dieser Wirkmechanismus ist der Hauptgrund für den programmierten Zelltod (Apoptose) durch Gemcitabine. Der maskierte Einbau von Gemcitabine in die DNA („masked chain termination“) verhindert das Eingreifen von DNA-Reparaturenzymen. Die dFdCTP-Wirkung auf die DNA-Synthese wird über die Entleerung des natürlichen Deoxycytidintriphosphatpools (dCTP) weiter verstärkt. Zusätzlich inhibiert dFdCTP die DNA-Polymerasen α und β . Gemcitabine besitzt einen selbstpotenzierenden Wirkmechanismus. Dieser erreicht durch verschiedene metabolische Interaktionen eine hohe zelluläre Anreicherung und eine langsame Elimination von Gemcitabine und seiner Metaboliten [19, 95, 98, 99, 131].

Die Gemcitabine-Elimination aus dem Plasma verläuft bei einer Gabe von 1000 mg/m² über 30 Minuten dosisunabhängig mit einer medianen Halbwertszeit ($t_{1/2\alpha}$) von 8-17 Minuten. Eine maximale Gemcitabineplasmakonzentration wird ca. 5-15 Minuten nach der Infusionsgabe gemessen. Die „Area under the curve“ (AUC) ist proportional zur verabreichten systemischen Dosis ($r = 0,627$). Die mittlere Clearance von Gemcitabine beträgt 90 l/h/m² und erfolgt dosisunabhängig. Gemcitabine wird zu 2'-Deoxy-2', 2'-difluoruridin (dFdU) metabolisiert und renal ausgeschieden (mittlere renale Clearance 2-7 l/h/m²) [95].

Gemcitabine führt zu keiner Induktion des P-Glykoprotein-Multi-Drug-Resistance (MDR)-Mechanismus und bildet keine Kreuzresistenz mit anderen Zytostatika. Es ist deswegen besonders gut für Kombinationstherapien geeignet. Momentan wird Gemcitabine in der Therapie von Bronchial-, Mamma-, Blasen-, Ovarial- und Nierenzellkarzinomen eingesetzt. Zur Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms wird Gemcitabine seit 1994 verwendet. Gemcitabine besitzt eine relativ niedrige hämatologische Toxizität. Als Nebenwirkungen werden Übelkeit, Erbrechen, grippeähnliche Symptome, Hautexantheme und Haarausfall beschrieben. Gemcitabine bewirkt insbesondere eine Verbesserung der krankheitsabhängigen Symptome (Clinical Benefit Response) [19, 24, 26, 108, 126].

2.4.2 Mitomycin C (MMC)

Mitomycin C ist ein alkylierendes, antitumorales Antibiotikum. Es wurde 1958 von Waki und seinen Mitarbeitern von *Streptomyces caespitus* isoliert [134]. Es hat ein Molekulargewicht von 334 Dalton und ist löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln. Als potentiell aktive Gruppen enthält es eine Urethan- und eine Chinongruppe sowie einen Azidinring.

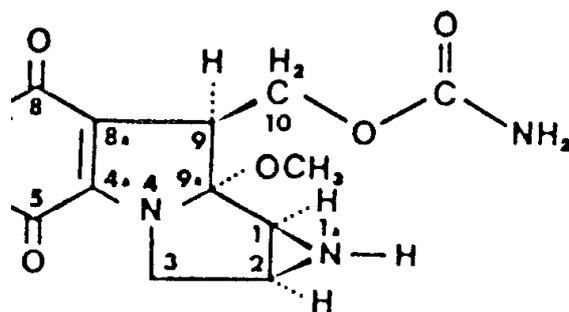


Abb. 4: Mitomycin C

Mitomycin C unterbricht selektiv die Neubildung der DNA und hemmt die Mitose sowie die Proteinsynthese [131]. Es bewirkt eine Überkreuzungsverbindung ('cross-linking') zwischen den DNA-Strängen. Mitomycin C reduziert weder den vorhandenen Nucleotidenpool, noch hat es einen zytostatischen Effekt auf die DNA-Polymerasen [30, 132]. Die DNA-Reparation wird nicht inhibiert. Mitomycin C wird erst in der Leber durch zwei Enzymsysteme aktiviert. Nach der intrazellulären Aufnahme erfolgt durch eine Reduktion des eigentlichen Moleküls eine Aktivierung ('bioreductive alkylation') zu einem bi- oder trifunktionellen Alkylans [73]. Für die Aktivierung wird NADPH benötigt, Sauerstoff hemmt die Aktivierungskaskade. Mitomycin C wirkt Zellzyklusunspezifisch, allerdings mit einer besonderen Sensitivität in der späten S-Phase und G₂-Phase. Die Zellzykluswirkung ist dosisunabhängig. Die höchste Toxizität erreicht Mitomycin C gegenüber Zellen mit hohen Mitoseraten [32]. Mitomycin C ist teratogen und karzinogen. Bei Ratten verursacht es bei einer Dosis von 0,5 mg/kg/Tag Schwanz- und Pfotenmißbildungen [80].

Mitomycin C verteilt sich nach systemischer Gabe schnell im Gewebe. Hauptsächlich wird es in der Leber metabolisiert, wobei die Ursachen und Strukturen für die Metabolisierung noch weitgehend unerforscht sind. Die Elimination von Mitomycin C erfolgt biphasisch. Die initiale Halbwertszeit α (Diffusionszeit) beträgt 4-8 Minuten. Die Halbwertszeit β (Ausscheidungszeit) wird mit 30-70 Minuten angegeben [132].

Als häufigste Nebenwirkung des Mitomycin C wird eine Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion beobachtet, wobei eine Erniedrigung der Thrombozyten im Vordergrund steht [30, 128, 132]. Seltene Nebenwirkungen wie Lungenfibrose und hämolytisch-urämisches Syndrom treten vorwiegend erst ab einer kumulativen Gesamtdosis von über 60 mg/m² auf.

Mitomycin C wird in Kombinationstherapien mit 5-FU und Doxorubizin erhöht renal ausgeschieden [132]. Der Kombinationseinsatz von Mitomycin C und Gemcitabine in menschlichen Kolonkarzinomzelllinien zeigt in vitro Synergismus. Während Mitomycin C die Neubildung und Synthese von DNA hemmt, inhibiert Gemcitabine DNA-Reparationsenzyme. Dadurch wird der zytostatische Effekt noch weiter verstärkt [4].

3 Patienten, Material und Methode

3.1 Patienten der Studie

Zwischen Mai 1997 und August 2000 sind 17 Patienten mit histologisch gesichertem Adenokarzinom des Pankreas in die Studie „Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit intraarteriell appliziertem Mitomycin C in Kombination mit intraarteriell/intravenös appliziertem Gemcitabine – eine Phase II Studie“ aufgenommen worden. Das Durchschnittsalter der 17 Patienten betrug 62,2 Jahre mit einem Median von 61 (Range 53-76). Unter ihnen waren vier Frauen und dreizehn Männer. Alle 17 Patienten der Studie sind verstorben.

Zwölf Patienten hatten Pankreaskopfkarzinome, drei Patienten Pankreaskorpuskarzinome und zwei Patienten Pankreasschwanzkarzinome. Die Diagnose war bei allen Patienten histologisch gesichert. Alle Primärtumoren waren Adenokarzinome.

Das histologische Grading ergab mäßig differenziert (G2) bei dreizehn Patienten und schlecht differenziert (G3) bei vier Patienten. Bei Auswertung der Primärtumorstadien lagen zwei Patienten im UICC-Stadium I, ein Patient im UICC-Stadium II, sechs Patienten im UICC-Stadium III und acht Patienten im UICC-Stadium IV.

Nach primärer Resektion entwickelten sieben Patienten ein Tumorrezidiv ihrer Erkrankung. Sechs dieser Tumoren wurden kurativ durch eine partielle Duodenopankreatektomie (R0) und ein Tumor kurativ mittels Pankreaslinksresektion (R0) operiert. Zehn Patienten sind mit primär inoperablen Pankreastumoren in die Studie aufgenommen worden. Zwei Patienten wurden vor Therapiebeginn palliativ operiert. Ein Patient wurde palliativ mit einer Choledochojejunostomie und einer vorderen Gastrojejunostomie mit Fußpunktanastomose nach Braun versorgt. Ein Patient unterzog sich einer Hemicolektomie und einer Ileumsegmentresektion bei stenosierender Sigmametastase. Die diagnostische Abklärung der primär inoperablen Patienten erfolgte mit Hilfe einer Probelaparoskopie. Zur histologischen Sicherung der Diagnose wurden den primär inoperablen Patienten Biopsien aus Pankreastumorgewebe und gegebenenfalls Fernmetastasen entnommen.

Ein Patient ist vor der Aufnahme in die Studie mit einer wöchentlichen Gemcitabinetherapie behandelt worden. Ihm wurden systemisch sechsmal $1000\text{mg}/\text{m}^2$ Gemcitabine infundiert.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigten dreizehn Patienten einen regionären Lymphknotenbefall. Vor Beginn der Therapie hatten zehn Patienten Fernmetastasen. Sitz der Fernmetastasen war bei acht Patienten die Leber. Ein Patient hatte Lungenmetastasen. Ein Patient besaß eine Sigmametastase und Peritonealkarzinose.

An den 17 Patienten wurden insgesamt 37 Therapiezyklen durchgeführt. Bei allen Patienten wurde die Chemotherapie aufgrund von Tumorprogression seitens Lokalrezidiv oder Fernmetastasen beendet. Die Anzahl der Zyklen pro Patient variierte zwischen eins und fünf.

• Anzahl der Patienten (Studie)	n = 17
• Verhältnis Frauen/Männer	n = 4/13
• Medianes Alter (Range)	n = 61 (53-76)
• Lokalisation des Primärtumors	
➤ Pankreaskopf	n = 12
➤ Pankreaskörper	n = 3
➤ Pankreasschwanz	n = 2
• Fernmetastasen	n = 10
➤ Leber	n = 8
➤ Lunge	n = 1
➤ Sigma	n = 1
• Lymphknotenmetastasen	n = 13

Tab. 18: Patientencharakteristika der Studie (1)

• Operationen vor Therapie	
➤ Diagnostisch (Probelaparotomie)	n = 10
➤ Palliativ	n = 2
➤ Kurativ	n = 7
▪ Operation nach Whipple	n = 6
▪ Pankreaslinksresektion	n = 1
• Behandlung vor Therapie	
➤ Systemische Gemcitabinetherapie	n = 1
• Tumorstadium vor Therapie	
➤ Primär inoperabel	n = 10
▪ mit/ohne Metastasen	n = 7/3
➤ Rezidiv	n = 7
▪ mit/ohne Metastasen	n = 3/4
• Grading vor Therapie	
➤ G2	n = 13
➤ G3	n = 4
• UICC-Stadium vor Therapie	
➤ UICC I	n = 2
➤ UICC II	n = 1
➤ UICC III	n = 6
➤ UICC IV	n = 8
• Anzahl der Therapiezyklen (gesamt)	n = 37
➤ 1 Zyklus/Patient	n = 7
➤ 2 Zyklen/Patient	n = 5
➤ 3 Zyklen/Patient	n = 1
➤ 4 Zyklen/Patient	n = 3
➤ 5 Zyklen/Patient	n = 1

Tab. 19: Patientencharakteristika der Studie (2)

3.2 Patienten der Abteilung Allgemein- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main im Zeitraum von Mai 1997 bis August 2000

Es wurden insgesamt 82 Patienten mit Pankreaskarzinomen in der Zeit von Mai 1997 bis August 2000 in der Abteilung für Allgemein- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelt.

Das Durchschnittsalter der 82 Patienten betrug 61,1 Jahre mit einem Median von 60,5 Jahren (Range 28-84). 66 (79,5 %) Patienten waren 55 Jahre oder älter, 17 (20,5 %) Patienten jünger als 55 Jahre. Die Geschlechtsverteilung ergab einen Anteil von 66 % Männer und 34 % Frauen.

37 Patienten sind palliativ in der Abteilung für Allgemein- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelt worden. 17 von 37 palliativ behandelten Patienten wurden in die Therapiestudie „Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit intraarteriell appliziertem Mitomycin C in Kombination mit intraarteriell/intravenös appliziertem Gemcitabine – eine Phase II Studie“ aufgenommen. Zwei Patienten wurden einmalig intraarteriell mit Mitomycin C und Gemcitabine behandelt. Sie brachen danach die Therapie ab. Elf Patienten sind in der chirurgisch-onkologischen Ambulanz der Abteilung Allgemein- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main mit einer palliativ-systemischen Chemotherapie behandelt worden. Die Chemotherapie bestand aus einer wöchentlichen intravenösen Gemcitabinegabe (600-1000 mg/m²). Sieben Patienten mit primär inoperablen Pankreaskarzinomen wurden in der Abteilung Allgemein- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main laparotomiert und extern in umliegenden Krankenhäusern weiterbehandelt. Die externe Weiterbehandlung gestaltete sich als rein palliative Schmerztherapie („best supportive therapy“).

45 von 82 Patienten sind kurativ behandelt worden. 32 Patienten wurden mit einer partiellen Duodenopankreatektomie (Operation nach Whipple), zwölf Patienten mit einer Pankreaslinksresektion und ein Patient mit einer totalen Pankreatektomie therapiert. Bei zehn von zwölf Pankreaslinksresektionen erfolgte begleitend eine operative Splenektomie.

• Anzahl der Patienten (Abteilung Allgemein- und Gefäßchirurgie Universitätsklinik Frankfurt am Main gesamt)	n = 82
• Verhältnis Frauen/Männer	n = 28/54
• Medianes Alter (Range)	n = 60,5 (22-84)
• palliative Therapie	n = 37
➤ Studie „Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreas- karzinoms mit intraarteriell appliziertem Mitomycin C in Kombination mit intraarteriell/intravenös applizier- tem Gemcitabine – eine Phase II Studie“	n = 17
➤ systemische Gemcitabinetherapie (600- 1000mg/m ² /Woche)	n = 11
➤ einmalige regionale Chemotherapie mit MMC und GEM	n = 2
➤ Schmerztherapie („best supportive therapy“)	n = 7
• kurative Therapie	n = 45
➤ Operation nach Whipple	n = 32
➤ Pankreaslinksresektion	n = 12
➤ Totale Pankreatektomie	n = 1

Tab. 20: Patientencharakteristika (Universitätsklinik Frankfurt am Main)

Das Durchschnittsalter der elf palliativ-systemisch behandelten Patienten betrug 62,5 Jahre mit einem Median von 67 (Range 41-78 Jahre). Die Geschlechtsverteilung ergab einen Männeranteil von 64 % und einen Frauenanteil von 36 %. Zwei Patienten leben noch bei Abschluß der Arbeit. Neun Patienten sind verstorben.

Sieben Primärtumoren waren im Pankreaskopf gelegen. Drei wiesen ihren Sitz im Pankreasschwanz auf. Ein Primärtumor erstreckte sich über den gesamten Pankreaskörper. Alle elf Primärtumoren waren Adenokarzinome. Bei Therapiebeginn hatten sechs der elf Patienten Fernmetastasen. Vier Patienten besaßen Lebermetastasen, zwei Patienten zeigten Lungenmetastasen. Das Verhältnis von Pankreasrezidiven zu primär inoperablen Pankreaskarzinomen betrug sechs zu fünf.

• Anzahl der Patienten (systemische Gemcitabinetherapie)	n = 11
• Verhältnis Frauen/Männer	n = 4/7
• Medianes Alter (Range)	n = 68 (41-78)
• Lokalisation des Primärtumors	
➤ Pankreaskopf	n = 7
➤ Pankreaskörper	n = 1
➤ Pankreasschwanz	n = 3
• Fernmetastasen	n = 6
➤ Leber	n = 4
➤ Lunge	n = 2
• Tumorform vor Therapie	n = 11
➤ Primär inoperabel	n = 5
➤ Rezidiv	n = 6

Tab. 21: Patientencharakteristika (systemische Therapie)

Gründe gegen die Aufnahme in die Studie „Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit intraarteriell appliziertem Mitomycin C in Kombination mit intraarteriell/intravenös appliziertem Gemcitabine – eine Phase II Studie“ waren bei zwei Patienten Lungenmetastasen, bei einem Patienten eine Peritonealkarzinose. Zwei Patienten lehnten die regionale Therapie ab. Aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes konnten zwei Patienten nicht in die Studie aufgenommen werden. Eine Patientin wurde von den Gastroenterologen der Universitätsklinik Frankfurt am Main weiterbehandelt. Weitere Ausschlußkriterien waren KHK, psychische Begleiterkrankung und kein sicherer Tumornachweis.

3.3 Methode der intraarteriellen Chemotherapie

Zuerst wurde die Regio inguinalis mit einem Lokalanästhetikum infiltriert. Danach erfolgte die perkutane Punktion der Arteria femoralis.

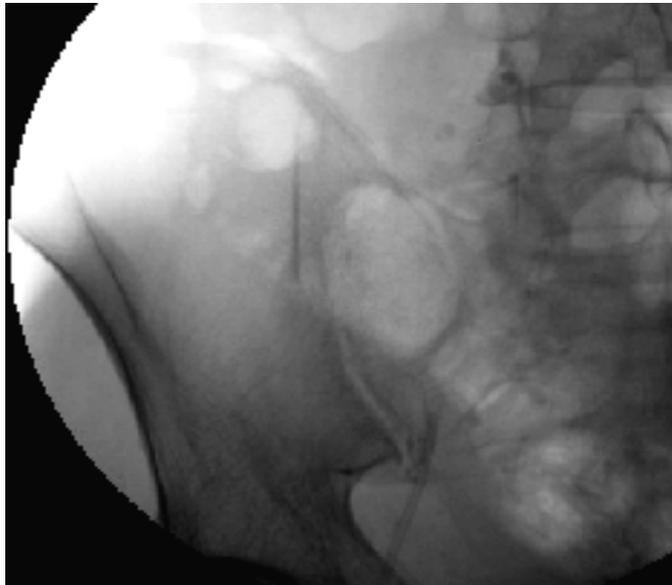


Abb. 5: Einführung des Führungsdrahtes

In Seldingertechnik wurde eine Schleuse in die Arteria femoralis eingeführt. Über diese wurde ein Sidewinder-Katheter in die Aorta bis zum Abgang des Truncus coeliacus vorgeschoben. An dieser Stelle führte man eine Übersichtsangiographie im anteroposterioren Strahlengang als digitale Subtraktionsangiographie durch. Hierbei wurden Gefäßverhältnisse und -varianten des Oberbauchs ersichtlich. Im Anschluß daran fand eine selektive Angiographie des Truncus coeliacus statt.

3.4 Verwendete Medikamente und Materialien der intraarteriellen Chemotherapie

3.4.1 Lokalanästhetikum

Meaverin[®] 1 %, Rhöne-Poulenc Rover GmbH, Wirkstoff: Mepivacainhydrochlorid

3.4.2 Sidewinder

Cordis Standard ducor, 5F(1,65 mm) 0.038, 100 cm

3.4.3 Katheter

1. Diagnostikkatheter Cobra, 5F Optitorque, 80 cm
2. Soft-Vu[®] Pigtail, 5F 0.035, 90 cm, AngioDynamics[®], Inc.

3.4.4 Führungsdraht

Terumo, Radiofocus[®] Guide Wire M, 150 cm, Durchmesser 0,46 mm, Länge der flexiblen Spitze 3 cm, gebogen

3.4.5 Schleuse

Terumo, Radiofocus[®] Introducer 2, 5F 0.97, 100cm

3.4.6 Angiographiespritze

Angiomat 3000[™] injector, Liebel-Flarsheim Company

3.4.7 Hochdruckverbinder für Angiographiespritze

Angiokard, Medizintechnik Produktion und Vertrieb GmbH, 120 cm, 1200 psi, ohne Rotating

3.4.8 Röntgenkontrastmittel

Ultravist[®]-370 (Firma Schering), nichtionisches Röntgenkontrastmittel, Wirkstoff: Iopromid 0,769 g/ml Lösung, Iodgehalt 370 mg/ml Lösung

3.4.9 Mitomycin C (MMC)

Mitomycin medac[®] (medac GmbH Hamburg), 1 Durchstechflasche mit 250 mg Trockensubstanz enthält 10 mg Mitomycin

3.4.10 Gemcitabine (GEM)

Gemzar 1000[®] der Firma Lilly S. A., Frankreich, Wirkstoff: Gemcitabinehydrochlorid, 1 Durchstechflasche mit 2202,5 mg Trockensubstanz enthält 1140 mg Gemcitabinehydrochlorid, entsprechend 1000 mg Gemcitabine

3.5 Studienprotokoll

Die Studie „Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit intraarteriell appliziertem Mitomycin C in Kombination mit intraarteriell/intravenös appliziertem Gemcitabine – eine Phase II Studie“ wurde als offene multizentrische Phase II Studie konzipiert.

Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, mußten die in Tabelle 23 dargestellten Aufnahme- und Ausschlußkriterien erfüllen.

Aufnahmekriterien	Ausschlußkriterien
◆ Histologische Diagnose eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms	◆ mehr als eine Chemo- oder Strahlentherapie vor Beginn der Studie
◆ Inoperabilität	◆ Kreatinin > 2,0 mg/dl
◆ Zweidimensionale meßbare Indikatorläsion	◆ Thrombozyten < 100000/ml
◆ Performance Status von 70 und höher (Karnofsky-Skala)	◆ Teilnahme an einer anderen Therapiestudie
◆ schriftliche Einverständniserklärung	◆ Bilirubin > 2,0 mg/dl
◆ maximal 1 Behandlungsregime vor Therapiebeginn	◆ Leukozyten < 3000/ml
◆ Lebenserwartung > 8 Wochen	◆ dekompensierte Herzinsuffizienz
◆ Patientenalter 18-75 Jahre	◆ Schwangerschaft oder Stillzeit
	◆ schwere Gefäßerkrankungen
	◆ ZNS-Metastasen
	◆ respiratorische Globalinsuffizienz
	◆ psychiatrische Behandlung
	◆ aktive Infektion

Tab. 22: Aufnahme- und Ausschlußkriterien

Vor dem Beginn der intraarteriellen/systemischen Kombinationschemotherapie wurden die 17 Patienten in der chirurgisch-onkologischen Ambulanz der Abteilung Allgemein- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main körperlich untersucht, eine klinische Anamnese erhoben, die Parameter Körpergewicht, Körpergröße und Karnofsky-Performance-Status dokumentiert, und ein komplettes Blutbild plus Laborchemie, Gerinnungsstatus und Tumormarker CA 19-9 bestimmt. Die Inoperabilität des Tumors wurde anhand histologischer Probebiopsien und bildgebender Untersuchungen (CT) gesichert.

Ein Behandlungszyklus dauerte 6 Wochen. Er bestand aus zwei intraarteriellen Chemotherapien mit Mitomycin C und Gemcitabine am Tag 1 und 22 und aus vier intravenösen Chemotherapien mit Gemcitabine am Tag 8, 15, 29 und 36.

Am Tag 1 und 22 wurden der Truncus coeliacus katheterisiert und $8,5 \text{ mg/m}^2$ Mitomycin C, gelöst in 50 ml NaCl 0,9 %, über 30 Minuten und 500 mg/m^2 Gemcitabine, gelöst in 100 ml NaCl 0,9 %, über 60 Minuten den Patienten regional infundiert. Die regionale Chemotherapie dauerte insgesamt zwei Stunden. Der Katheter wurde nach der Gemcitabineinfusion gezogen. Die Patienten konnten nach 24 Stunden das Krankenhaus verlassen. Vor jeder intraarteriellen Therapie wurden den Patienten als Prophylaxe gegen Übelkeit und Erbrechen 5 mg Ondansetron (Navoban™) sowie 20 mg Fortecortin verabreicht. 8 und 24 Stunden nach der intraarteriellen Therapie wurden den Patienten je 8 mg Fortecortin oral gegeben. Am Tag 8, 15, 29 und 36 wurden 500 mg/m^2 Gemcitabine, gelöst in 500 ml NaCl 0,9 %, über 30 Minuten den Patienten systemisch verabreicht. Die Wiederholung des Behandlungszyklus begann am Tag 43 (Tag 1_{2.Zyklus}).

Die Chemotherapie wurde bei Progression des Primärtumors und/oder Auftreten von zusätzlichen Lymphknoten-/Fernmetastasen bzw. Auftreten von malignem Aszites- oder Pleuraerguss beendet. Beim Auftreten intolerabler Toxizitäten wurde die Therapie abgebrochen.

Zyklus	vor	1. Zyklus						2.
		1	8	15	22	29	36	43 (1 ₂)
Tag								
Aktivität								
Einwilligungserklärung	X							
Gemcitabine (i.a./i.v.)		X (i.a.)	X (i.v.)	X (i.v.)	X (i.a.)	X (i.v.)	X (i.v.)	X (i.a.)
Mitomycin C (i.a.)		X			X			X
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X
Klinische Anamnese	X	X	X	X	X	X	X	X
Körpergewicht	X				X			X
Körpergröße	X							
Karnofsky-Performance-Status	X				X			X
Vitalzeichen	X				X			X
Tumormarker CA 19-9	X							X
CT	X							X
Labor- γGT, GPT, GOT, Bilirubin, Kreatinin, Amylase	X				X			X
Blutbild	X		X	X	X	X	X	X
Gerinnungsstatus	X			X			X	

Tab. 23: Studiendesign

3.6 Follow up

Das komplette Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozytenzahl, blutchemische Tests (Bilirubin, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Elektrolyte, GOT, GPT etc.) und die Vitalzeichen (Messung von Blutdruck, Pulsfrequenz, Temperatur) wurden vor jedem neuen Therapietag kontrolliert. Zu jedem neuen Therapiezyklus erfolgten eine körperliche Untersuchung und eine medizinische Kurzanamnese sowie die Dokumentation des Körpergewichtes. Alle 6 Wochen wurde eine Kontroll-Computertomographie erstellt

und der Tumormarker CA 19-9 bestimmt. Nach Beendigung der Chemotherapie aufgrund von Tumorprogression wurden die Patienten weiter im Rahmen der üblichen Nachsorge in der chirurgisch-onkologischen Ambulanz der Abteilung für Allgemein- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main betreut.

3.7 Ansprechen

Das Ansprechen auf diese Therapieform wurde mit Hilfe von Kontroll-Computertomographien und Tumormarker CA 19-9 Bestimmungen gemäß den WHO-Kriterien beurteilt. Nach jedem Therapiezyklus wurde das Ansprechen erneut bestimmt. Alle Pankreaskarzinome wurden anhand von CT-Bildern nach Ende der Studie von Herrn Wolfram Schwarz aus dem Zentrum für Radiologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main in drei Ebenen ausgemessen. Das radiologische Ansprechen wurde mit dem Produkt der zwei größten Diameter des Tumors bestimmt. Die eingescannten CT-Bilder sind zur Archivierung auf CD-ROM gebrannt worden. Einige Bilder wurden für die vorliegende Arbeit verwendet.

Ansprechen (CT)	Kriterien
Komplette Remission (CR)	Verschwinden des vorhandenen Tumors, Nachweis anhand zweier Kontrollen im Abstand von mind. 4 Wochen
Partielle Remission (PR)	Reduktion des Produktes der zwei größten Diameter des Tumors um mehr als 50 %, Nachweis anhand zweier Kontrollen im Abstand von mind. 4 Wochen
Stabil disease (SD)	Reduktion des Tumors um weniger als 50 % oder Größenzunahme um weniger als 25 %
Progression (PD)	Größenzunahme des Tumors um mehr als 25 % oder Neuauftreten metastatischer Läsionen

Tab. 24: Ansprechen (CT) nach WHO-Kriterien

Ansprechen (Tumormarker)	Kriterien
Komplette Remission (CR)	Abfall des Tumormarkers in den Normalbereich, d.h. für CA 19-9 unter 37 U/ml
Partielle Remission (PR)	Abfall des Tumormarkers um mehr als 50 %
Stabil disease (SD)	Abfall des Tumormarkers um weniger als 50 % oder Anstieg des Tumormarkers um weniger als 25 %
Progression (PD)	Anstieg des Tumormarkers um mehr als 25 %

Tab. 25: Ansprechen (Tumormarker CA 19-9) nach WHO-Kriterien [110]

3.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden nach den Kriterien des National Cancer Institute ausgewertet [55].

	Einheit	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Leukozyten	x 1000/ μ l	> 4,0	3,0 – 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	< 1,0
Thrombozyten	x 1000/ μ l	N	75,0 – N	50,0 – 74,9	25,0 – 49,9	< 25,0
Hämoglobin	g/dl	N	10,0 – N	8,0 – 10,0	6,5 – 7,9	< 6,5
Bilirubin	mg/dl	N	/	< 1,5 x N	1,5 – 3,0 x N	> 3,0 x N
Transaminasen	U/l	N	< 2,5 x N	2,6 – 5,0	5,1 – 20,0 x N	> 20,0 x N
Alk. Phosphatase	U/l	N	< 2,5 x N	2,6 – 5,0	5,1 – 20,0 x N	> 20,0 x N
Kreatinin	mg/dl	N	< 1,5 x N	1,5 – 3,0 x N	3,1 – 6,0 x N	> 6,0 x N
Amylase	U/l	N	< 1,5 x N	1,5 – 5,0 x N	> 5,1 x N	/
Alopezie		keine	gering	stark oder total	/	/
Übelkeit		keine	kann essen	Intake reduziert	kein Intake	/
Erbrechen	x/Tag	kein	1	2 - 5	6 - 10	> 10
Durchfall	x/Tag	kein	2 - 3	4 - 6	7 - 9	> 10

Tab. 26: Nebenwirkungen nach NCI-Kriterien [55]

(N = Normalwert)

3.9 Statistik

Die Daten wurden mittels dBase erfaßt und verwaltet. Zur statistischen Auswertung wurde das Testimate-Programm der Firma IDV-Gauting verwendet. Das Statistikprogramm untersuchte eventuelle Unterschiede im Überleben verschiedener Untergruppen auf Signifikanz mit dem Logrank-Test und ermittelte kumulative Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier. Korrelationen zwischen zwei Gruppen wurden mit der Spearman-Methode ermittelt. Die Statistikauswertung wurde vor Abgabe der Arbeit von Herrn Dr. med. Hans-Helge Müller vom Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps Universität Marburg an der Lahn überprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Tumormarker CA 19-9

Der Tumormarker CA 19-9 wurde vor Beginn der Therapie und nach jedem Therapiezyklus gemessen. Neun Patienten hatten vor Beginn der Therapie einen CA 19-9 Wert von über 500 µg/ml. Bei sechs Patienten wurde unter Therapie ein Wert von über 500 µg/ml festgestellt. Vor Beginn der Therapie konnte bei zwei Patienten und unter Therapie bei vier Patienten ein CA 19-9 Wert im Normalbereich, d.h. unter 37 µg/ml, beobachtet werden. Der Median von CA 19-9 sank im Verlauf der Therapie von 506 auf 290.

CA 19-9 (µg/ml)	Vor Therapie	Unter Therapie
n = 17		
< 37	2	4
37-500	6	8
> 500	9	5
Median	506	290
Range	9,3-7458	3-8747

Tab. 27: Tumormarker CA 19-9

Die Korrelation zwischen radiologischem Ansprechen und der Höhe des Tumormarkers CA 19-9 war gering ($r = 0,37$; 95 % CI: -0,31-0,72). Die Korrelation zwischen der Höhe des Tumormarkers CA 19-9 und radiologischen Ansprechen war bei den primär fortgeschrittenen Pankreastumoren ($r = 0,6$; 95 % CI: -0,05-0,89) höher bei den Rezidive ($r = 0,16$; 95 % CI: -0,68-0,81). Die initiale Serumkonzentration des Tumormarkers CA 19-9 zeigte keine Korrelation mit den Parametern medianes Überleben und radiologisches Ansprechen.

4.2 Leberfunktion und Blutbildstatus

Die Leberfunktion und der Blutbildstatus wurden vor Beginn der Therapie gemessen und dokumentiert. Die Kontrolle der Leber- und Blutbildparameter erfolgte vor jedem Behandlungstag. Der Median des Hämoglobinwertes sank unter Therapie. Im Median wurde ein Hämoglobinwert von 13 g/dl vor Therapie und 10,8 g/dl bzw. 11 g/dl nach dem 1. und 2. Therapiezyklus gemessen. Der Median von γ -GT stieg unter Therapie von 31 U/l auf 122 U/l nach dem 1. Therapiezyklus.

	Vor Therapie	Nach 1. Therapiezyklus	Nach 2. Therapiezyklus
n	17	17	10
GOT	12	15	10
GPT	17	13	11
Bilirubin	0,55	0,4	0,5
γ -GT	31	122	43
Alk. Phosphatase	150	157	101

Tab. 28: Leberwerte (Median)

	Vor Therapie	Nach 1. Therapiezyklus	Nach 2. Therapiezyklus
n	17	17	10
Leukozyten	7,25	5,9	6,15
Thrombozyten	204	229	163
Erythrozyten	4,41	3,66	3,47
Hämoglobin	13	10,8	11

Tab. 29: Blutbildwerte (Median)

4.3 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden nach den Kriterien des National Cancer Institute bestimmt [70]. Dabei wurde zwischen Nebenwirkungen nach intraarterieller und intravenöser Chemotherapie unterschieden. Ein Todesfall als Folge einer Nebenwirkung wurde nicht beobachtet. Keine Therapie wurde aufgrund einer Nebenwirkung abgebrochen.

Im Verlauf von insgesamt 37 Therapiezyklen mit 74 intraarteriellen und 148 intravenösen Applikationen ergaben sich die in Tabelle 31 ersichtlichen Nebenwirkungen.

Toxizität	NCI 1			NCI 2			NCI 3			NCI 4		
	i.a.	i.v.	gesamt	i.a.	i.v.	gesamt	i.a.	i.v.	gesamt	i.a.	i.v.	gesamt
Hämoglobin	16	56	72	17	28	45	1	5	6	--	--	--
Thrombozyten	12	10	22	4	17	21	2	9	11	--	1	1
Leukozyten	15	28	43	11	25	36	1	2	3	--	--	--
AP	1	2	3	3	7	10	7	16	23	--	--	--
Transaminasen	1	2	3	2	4	6	1	5	6	--	--	--
Bilirubin	--	--	--	1	2	3	--	2	2	1	1	2
Übelkeit	2	2	4	3	1	4	--	--	--	--	--	--
Erbrechen	1	2	3	--	2	2	--	1	1	--	--	--
Fieber	3	1	4	2	2	4	--	--	--	--	--	--
Schmerzen	--	1	1	2	--	2	--	--	--	--	--	--
insgesamt	51	104	155	45	88	133	12	40	52	1	2	3
(% der Applikationen)	69%	70%	70%	61%	59%	60%	16%	27%	23%	1%	1%	1%

Tab. 30: Nebenwirkungen

Häufige, insgesamt milde Nebenwirkungen waren Blutbildveränderungen, Erhöhung der Transaminasen und alkalischen Phosphatase sowie Übelkeit und Erbrechen. Schwere Nebenwirkungen (NCI III/IV) konnten in 9 % der Applikationen als Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion und in 15 % der Applikationen als Leberfunktionsstörungen beobachtet werden.

4.4 Komplikationen während der Chemotherapie

Bei einem Patienten verschloß sich nach Katheterisierung des Truncus coeliacus als Folge einer intraarteriellen Chemotherapie die Arteria iliaca externa sinistra komplett. Der Gefäßverschluß konnte mit einer Thrombendarterieektomie und Patchplastik erfolgreich behandelt werden. Der Patient wurde nach der Rehabilitation wieder in die laufende Therapie eingegliedert und zeigte eine partiellen Remission.

4.5 Therapiedauer

Die Zeit zwischen dem ersten und letzten Therapietag wurde als Therapiedauer definiert. Die mediane Therapiedauer betrug 5,4 Monate (Range 1,2-21,6 Monate).

Therapiedauer (Monate)	Gesamt
Median	5,4
Range	1,2-21,6

Tab. 31: Therapiedauer

4.6 Therapiepausen

Insgesamt wurden 52 Therapietage im Verlauf der 37 Therapiezyklen (74 intraarterielle und 148 intravenöse Applikationen) verschoben bzw. eine Therapiepause eingelegt. Häufigster Grund (49-mal) für eine Therapiepause war eine Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion (Hämoglobinabfall, Leukopenie und Thrombopenie).

Therapiepausen variierten zwischen einer und vier Wochen mit einem Median von 1.

Grund für Therapiepause	n = 52	Dauer der Therapiepausen	n = 52
Hämoglobinabfall	18	1 Woche	36
Leukopenie	13	2 Wochen	12
Thrombopenie	11	3 Wochen	3
Leukopenie und Hämoglobinabfall	4	4 Wochen	1
Leuko- und Thrombopenie	3		
Bilirubinanstieg	1		
k.A.	2		

Tab. 32: Gründe und Dauer der Therapiepausen

Auffallend häufig waren Therapiepausen nach Tag 15 und 22. Insgesamt 14 Therapiepausen wurden nach Tag 15 (2. intravenöse Medikation) und 13 Therapiepausen nach Tag 22 (2. intraarterielle Medikation) eingelegt.

4.7 Dosisreduktion

Im Verlauf von 37 Therapiezyklen (74 intraarterielle und 148 intravenöse Applikationen) wurde an 38 Therapietagen die Therapiedosis reduziert. Häufigster Grund (34-mal) für eine Dosisreduktion war eine Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion (Hämoglobinabfall, Leukopenie und Thrombopenie).

Grund der Dosisreduktion	n = 38
Hämoglobinabfall	10
Leukopenie	9
Thrombopenie	8
Leuko- und Thrombopenie	4
Leukopenie und Hämoglobinabfall	3
Parästhesien	1
k.A.	3

Tab. 33: Gründe der Dosisreduktion

4.8 Ansprechen

Das Ansprechen wurde anhand von Kontroll-Computertomographien und Tumormarker CA 19-9 Bestimmungen nach jedem Therapiezyklus gemäß den WHO-Kriterien ausgewertet.

Vier Patienten zeigten eine Regression. Eine komplette Remission wurde bei einer Patientin, eine partielle Remission bei drei Patienten beobachtet. Die Remissionsrate betrug 24 %. Bei fünf Patienten ließ sich unter Therapie keine Größenzunahme des Tumors erkennen (Stable disease). Neun Patienten waren progredient. Ihre Therapie wurde abgebrochen.

Der Primärtumor eines Patienten, der nach drei Therapiezyklen als stabil eingestuft wurde, zeigte in der Computertomographie Resektabilität, da sich Lymphknotenmetastasen zurückgebildet hatten und umliegendes Gewebe und Blutgefäße frei von Primärtumor waren. Dieser Patient wurde mit der Absicht einer kurativen Resektion laparotomiert.

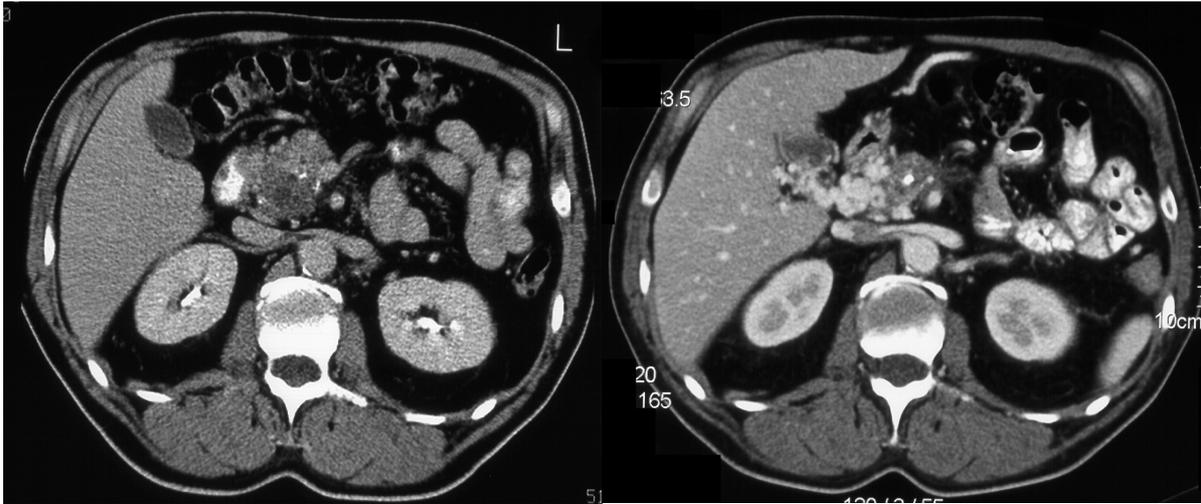


Abb. 6: CT-Bilder des Patienten, der nach 3 Zyklen lapratomiert wurde (*links vor, rechts nach dem 3. Therapiezyklus*)

Intraoperativ waren alle Biopsien tumorfrei, das umliegende Gewebe und die zuführenden Blutgefäße waren aber in einer solchen Weise mit dem Primärtumor verwachsen, daß eine kurative Resektion unmöglich war. Der Patient setzte nach erfolgter Laparotomie die begonnene Therapie fort.

Ansprechen (CT)	Gesamt (n = 17)	Ohne Metastasen (n = 7)	Mit Metastasen (n = 10)
CR	1	1	-
PR	3	-	3
SD	4	3	1
PD	9	3	6

Tab. 34: Ansprechen CT (mit/ohne Metastasen)

Ansprechen (CT)	Gesamt (n = 17)	Rezidiv (n = 7)	Primär inoperabel (n = 10)
CR	1	1	-
PR	3	1	2
SD	4	1	3
PD	9	4	5

Tab. 35: Ansprechen CT (Rezidiv/Primär inoperabel)

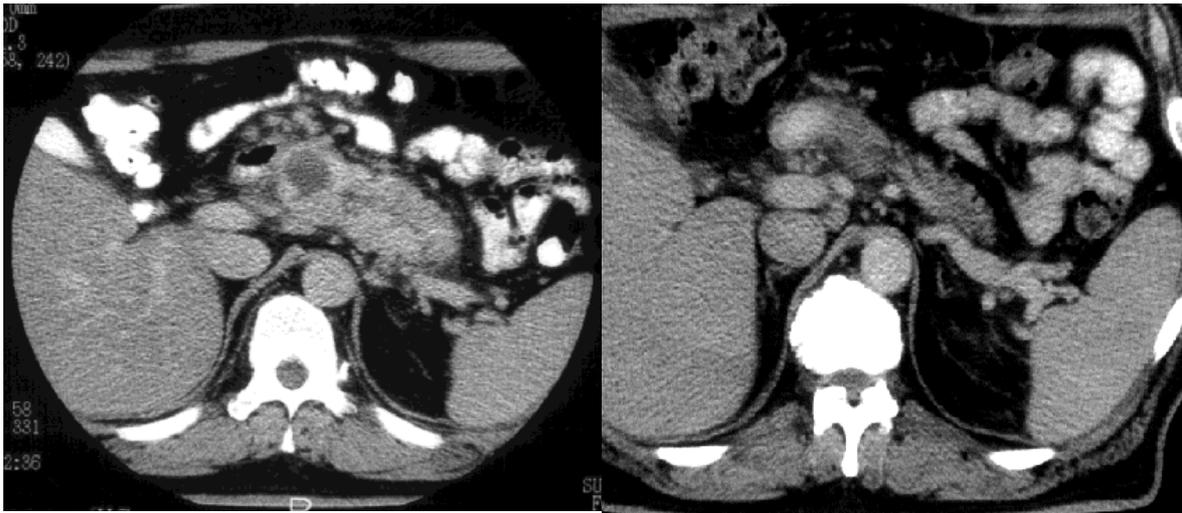


Abb. 7: CT-Bilder eines Patienten mit partieller Remission (*links vor Therapie, rechts unter Therapie*)

Bei sieben Patienten wurde ein Tumormarkerrückgang von mehr als 50 % beobachtet. Die Remissionsrate des Tumormarkers CA 19-9 betrug 41 %. Insgesamt zeigten sich zwei komplette Remissionen mit Sinken des Tumormarkers in den Normbereich, d.h. unter 37 µg/ml, und fünf partielle Remissionen. Bei fünf Patienten war der Tumormarker unter Therapie stabil (Stable disease). Der CA 19-9 Wert stieg progredient bei fünf Patienten.

Ansprechen (CA 19-9)	Gesamt (n = 17)	Ohne Metastasen (n = 7)	Mit Metastasen (n = 10)
CR	2	2	--
PR	5	2	3
SD	5	2	3
PD	5	1	4

Tab. 36: Ansprechen Tumormarker CA 19-9 (mit/ohne Metastasen)

Ansprechen (CA 19-9)	Gesamt (n = 17)	Rezidiv (n = 7)	Primär inoperabel (n = 10)
CR	2	1	1
PR	5	2	3
SD	5	2	3
PD	5	2	3

Tab. 37: Ansprechen Tumormarker CA 19-9 (Rezidiv/Primär inoperabel)

4.9 Überleben

4.9.1 Überleben (regional/systemische Therapie)

Die Zeit zwischen 1. Therapietag und Tod wurde als Überlebenszeit definiert. Die mediane Überlebenszeit für alle 17 Patienten betrug 9,1 Monate (95 % CI: 6-12 Monate, Range 3-23). Fünf Patienten lebten länger als ein Jahr. Kein Patient lebte länger als 2 Jahre. Die 1- Jahresüberlebensrate betrug 29,4 %.

Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit einem Rezidiv ihrer Tumorerkrankung (n = 7) war länger als für Patienten in einem primär fortgeschrittenem Stadium (n = 10; 9,9 Monate versus 6,9 Monate). Die Differenz der beiden medianen Überlebenszeiten ergab keinen signifikanten Wert (p = 0,27).

Patienten ohne Fernmetastasen (n = 7) hatten mit 15 Monaten (95 % CI: 3-23 Monate) eine signifikant (p = 0,037) längere mediane Überlebenszeit als Patienten mit Fernmetastasen (n = 10) mit 7,1 Monaten (95 % CI: 4,6-12 Monate).

Das mediane Überleben war für Patienten (n = 7), die auf die Chemotherapie mit einem Rückgang des Tumormarkers CA 19-9 von mehr als 50 % ansprachen, deutlich länger als für Patienten (n = 10) mit Stable disease oder Progression des Tumormarkers CA 19-9 (15,3 Monate vs. 6,3 Monate).

Überleben (Monate)	Gesamt	Ohne Metastasen	Mit Metastasen
Median	9,1	15	7,1
Range	3-23	3-23	4,6-12,5

Tab. 38: Medianes Überleben (mit/ohne Metastasen)

Überleben (Monate)	Gesamt	Rezidiv	Primär inoperabel
Median	9,1	9,9	6,9
Range	3-23	4,5-23	3-18,6

Tab. 49: Medianes Überleben (Rezidiv/Primär inoperabel)

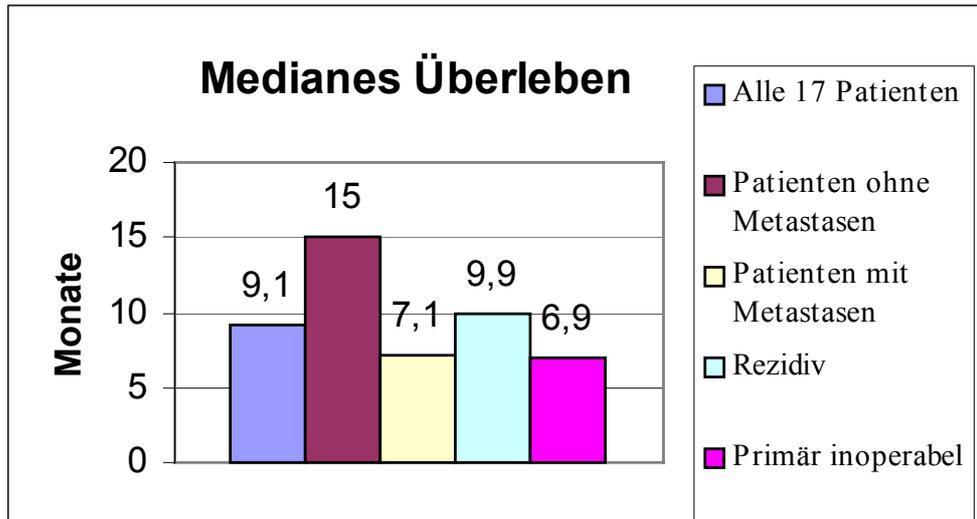


Abb. 8: Medianes Überleben der Therapieuntergruppen

4.9.2 Überleben (systemische und palliative Therapie)

Das mediane Überleben der elf Patienten, die ambulant mit einer intravenösen Gemcitabintherapie (600-1000 mg/m²) in der chirurgisch-onkologischen Ambulanz der Abteilung Allgemein- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main im Zeitraum von Mai 1997 bis August 2000 behandelt wurden, betrug 14,6 Monate (Range 4,3-21,7 Monate). Das mediane Überleben der systemischen Therapiegruppe war mit 14,6 Monaten länger als das mediane Überleben der regional/systemischen Therapiegruppe (9,1 Monate). Es lag jedoch keine Signifikanz (p = 0,17) vor. Bei den sieben extern behandelten Patienten wurde eine mediane Überlebenszeit von 1,4 Monaten (Range 0,4-4,5) ermittelt.

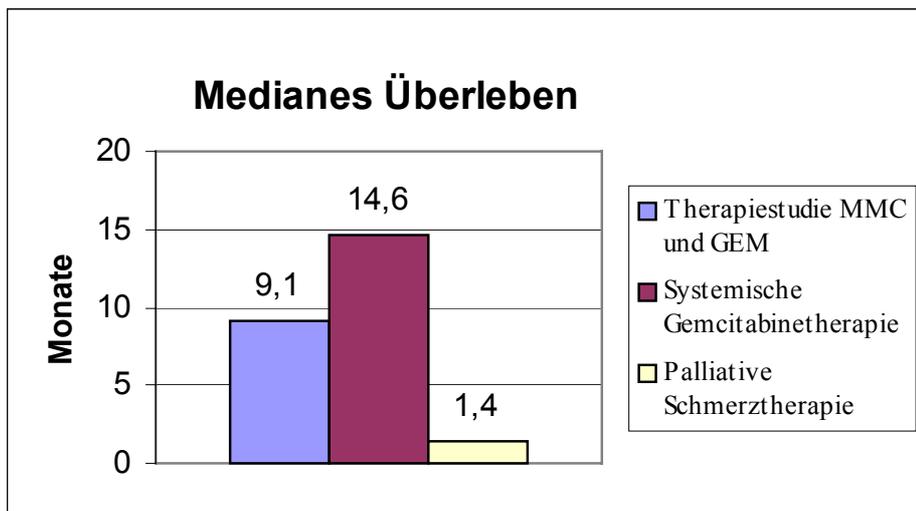


Abb. 9: Medianes Überleben der Therapiestudie vs. systemische und palliative Therapie

4.10 Progression

Die mediane progressionsfreie Zeit aller 17 Patienten betrug 4,6 Monate (Range 1,4-18,6 Monate). Die mediane progressionsfreie Zeit war für Patienten ohne Fernmetastasen (6,2 Monate) länger als für Patienten mit Fernmetastasen (3,2 Monate). Die Patientin, die mit einer kompletten radiologischen Remission auf die Chemotherapie ansprach, hatte eine progressionsfreie Zeit von über eineinhalb Jahren.

Progressionsfreie Zeit (Monate)	Gesamt (n = 17)	Ohne Metastasen (n = 7)	Plus Metastasen (n = 10)
Median	4,6	6,2	3,2
Range	1,4-18,6	2,3-18,6	1,4-10,2

Tab. 40: Progressionsfreie Zeit (ohne/mit Metastasen)

Progressionsfreie Zeit (Monate)	Gesamt (n = 17)	Rezidive (n = 7)	Primär inoperabel (n = 10)
Median	4,6	4,6	5,5
Range	1,4-18,6	1,4-18,6	1,5—15,3

Tab. 41: Progressionsfreie Zeit (Rezidiv/Primär inoperabel)

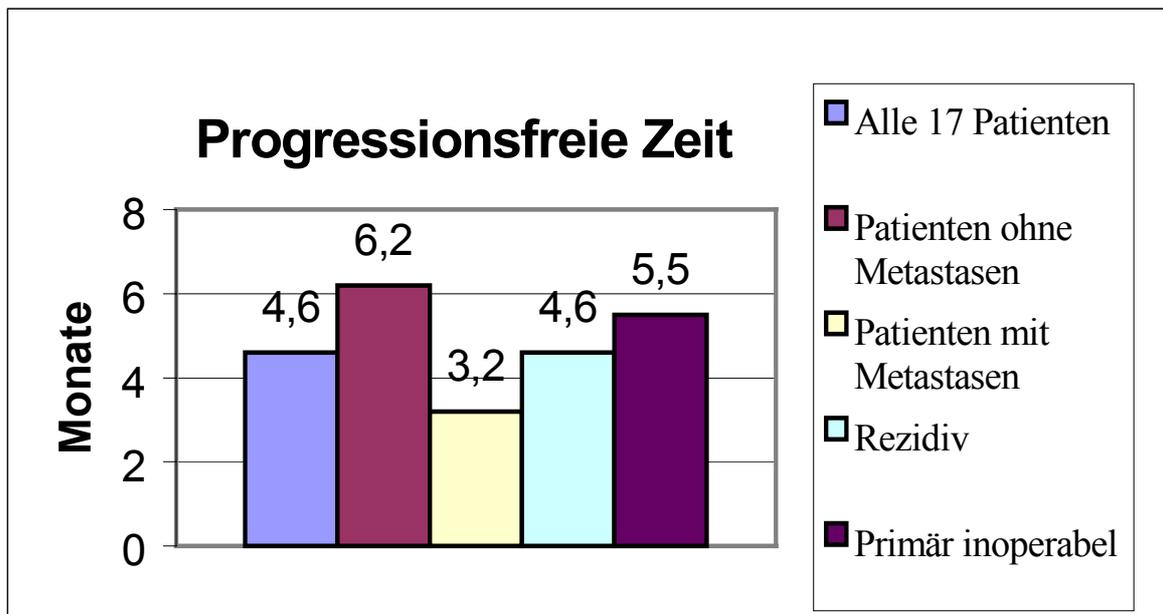


Abb. 10: Progressionsfreie Zeit (Therapieuntergruppen)

4.11 Kaplan-Meier-Kurven

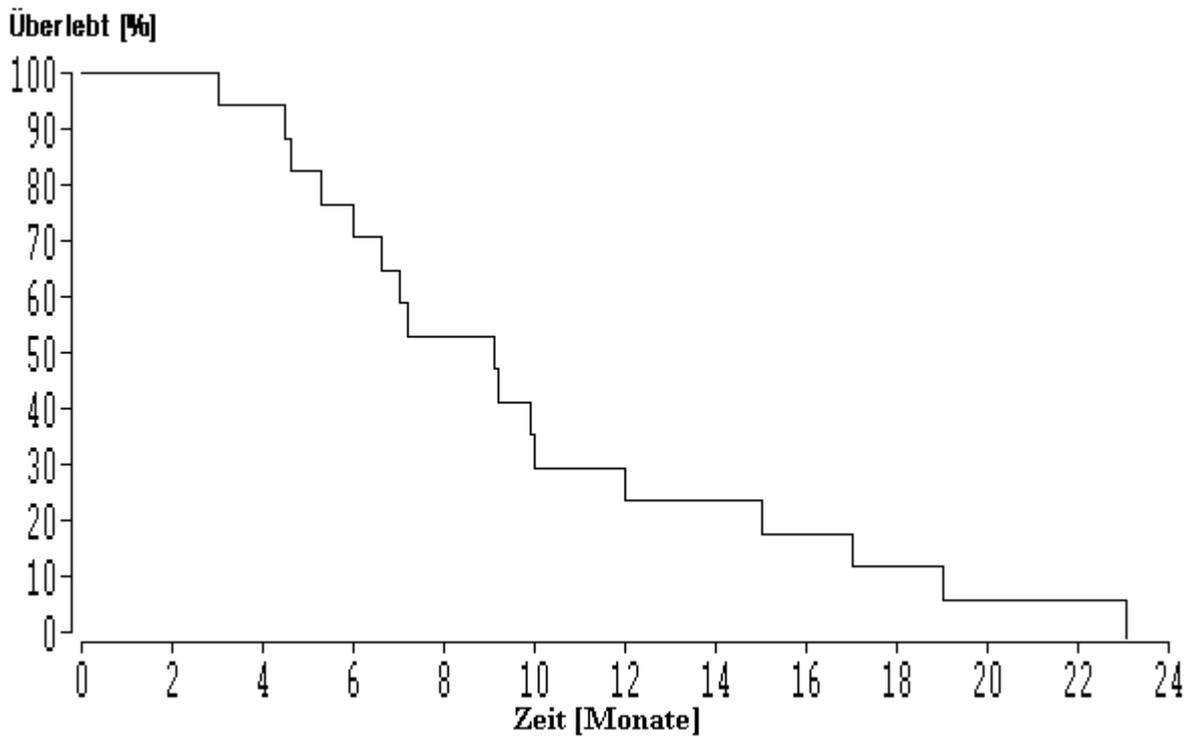


Abb. 11: Überlebenszeit der regionalen/systemischen Therapiestudie

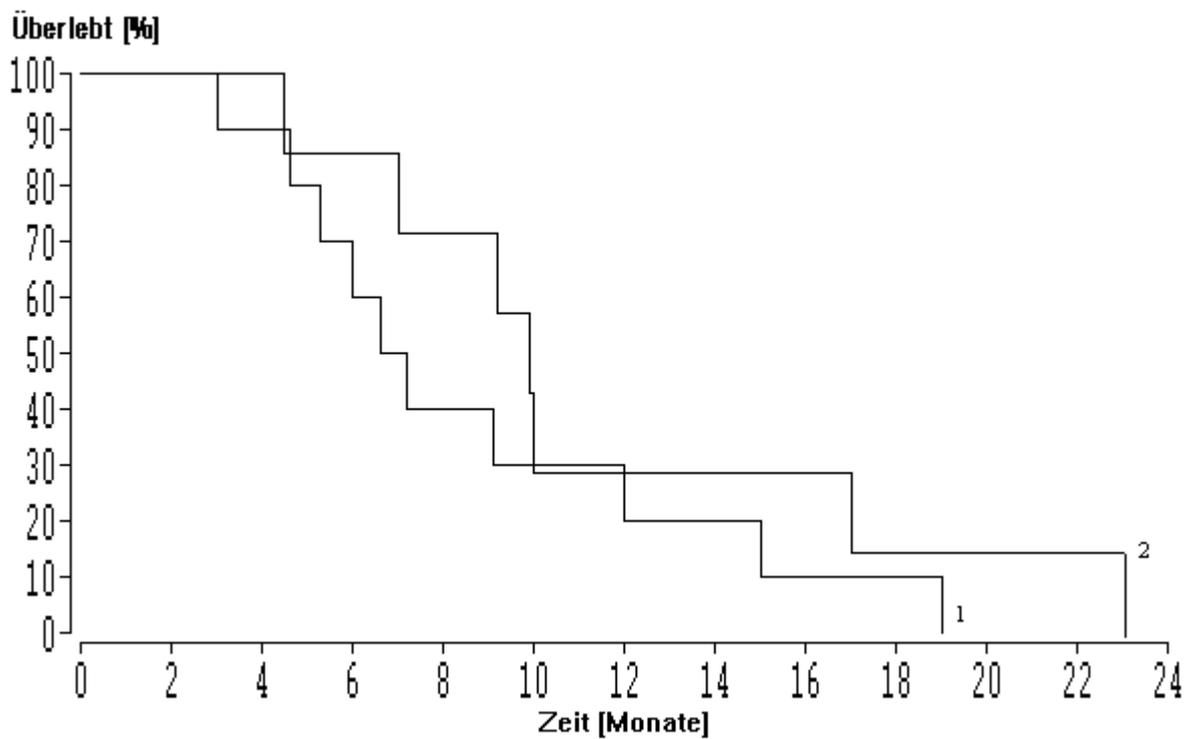


Abb. 12: Überlebenszeit Primär inoperabel (1) vs. Rezidiv (2)

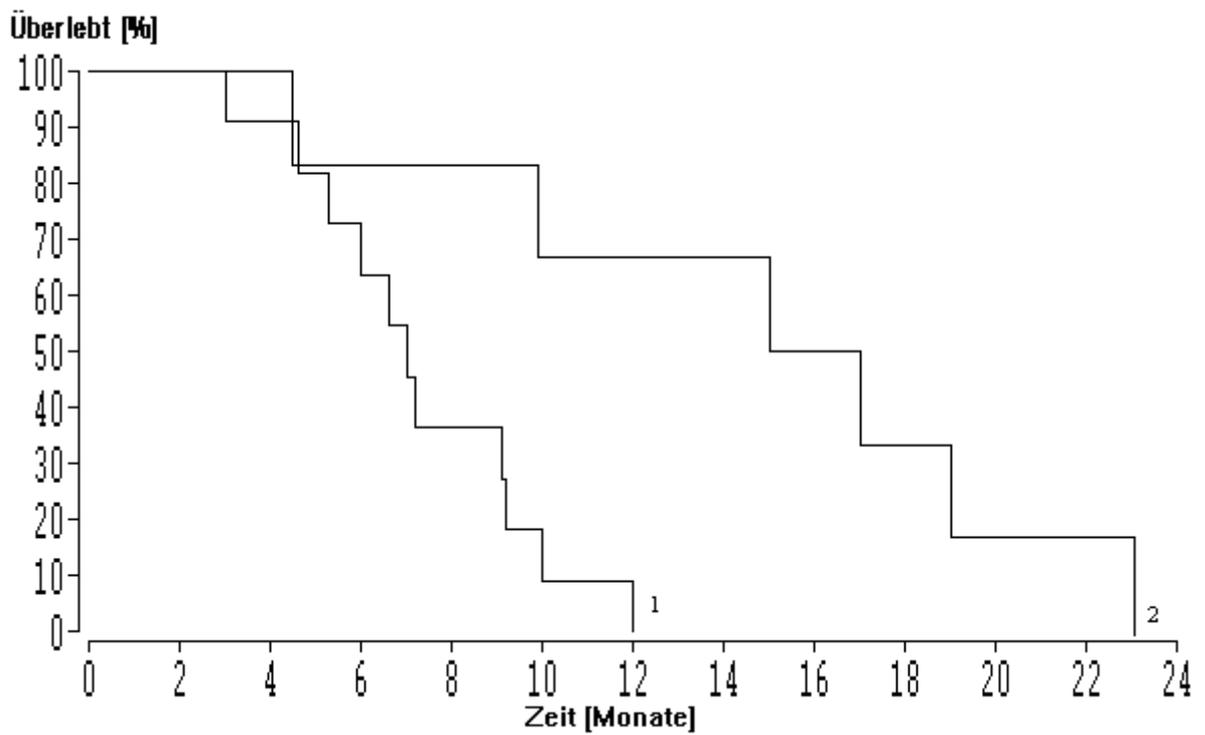


Abb. 13: Überlebenszeit Patienten mit Metastasen (1) vs. ohne Metastasen (2)

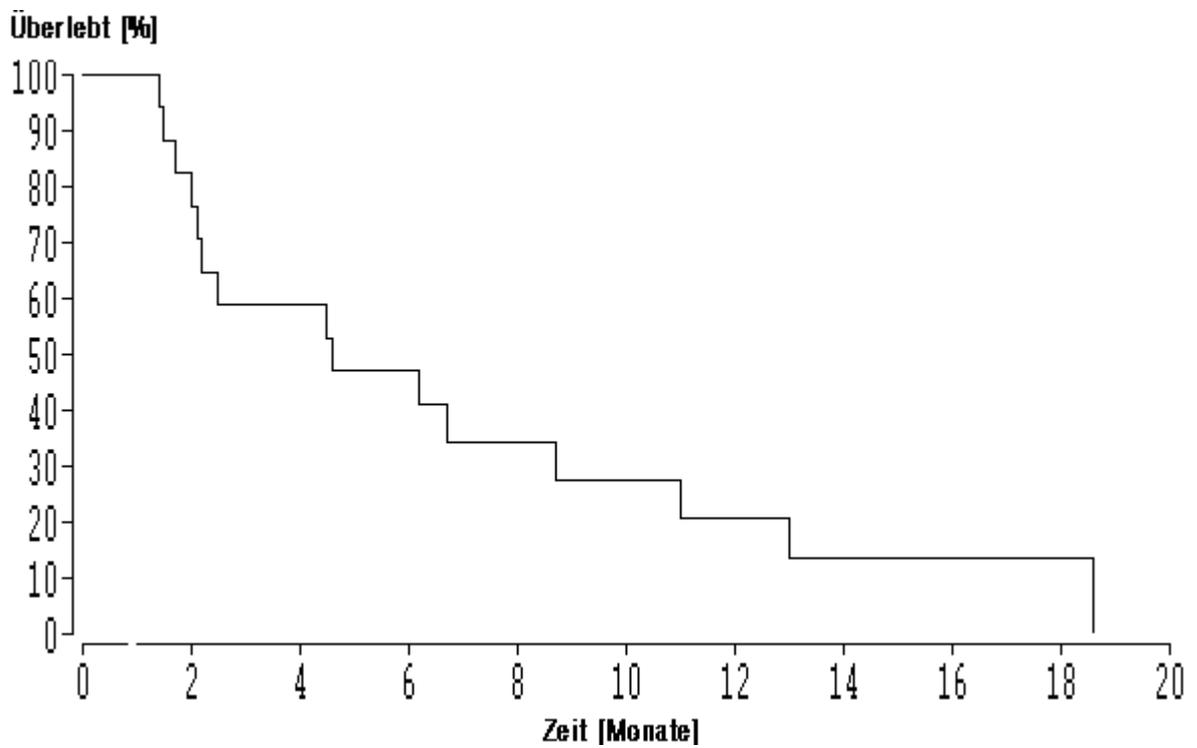


Abb. 14: Progressionsfreie Zeit der regionalen/systemischen Therapiestudie

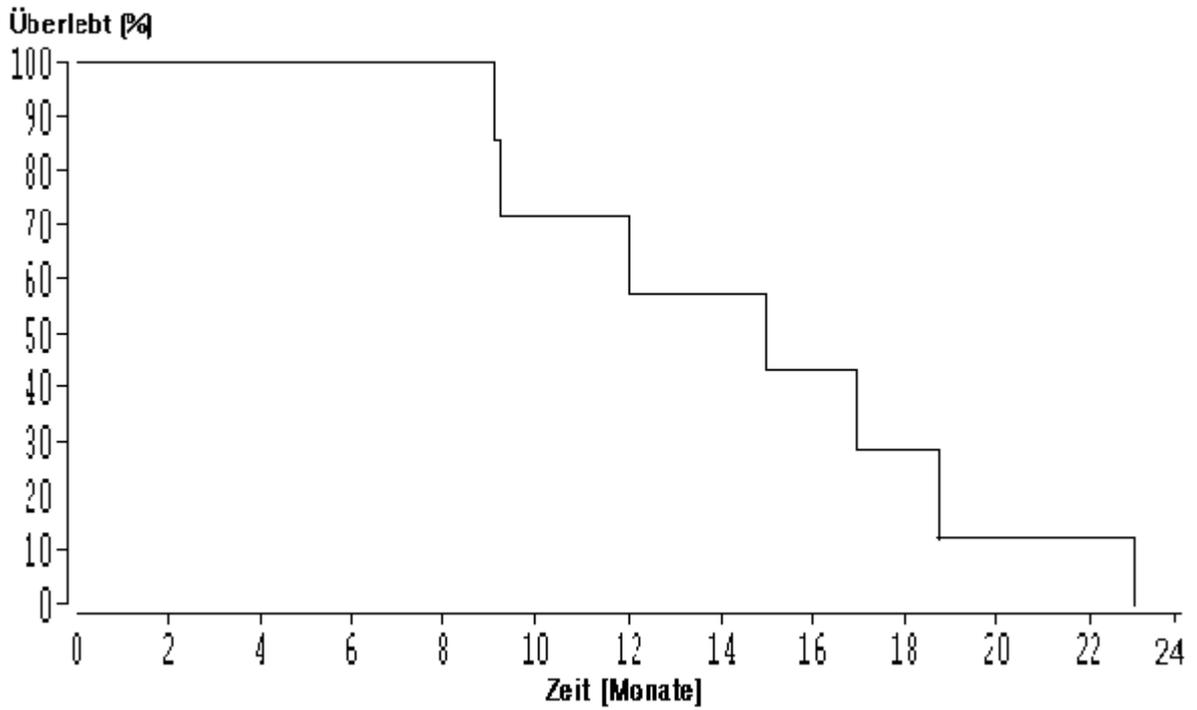


Abb. 15: Überlebenszeit der Tumormarker-Responder (n = 7)

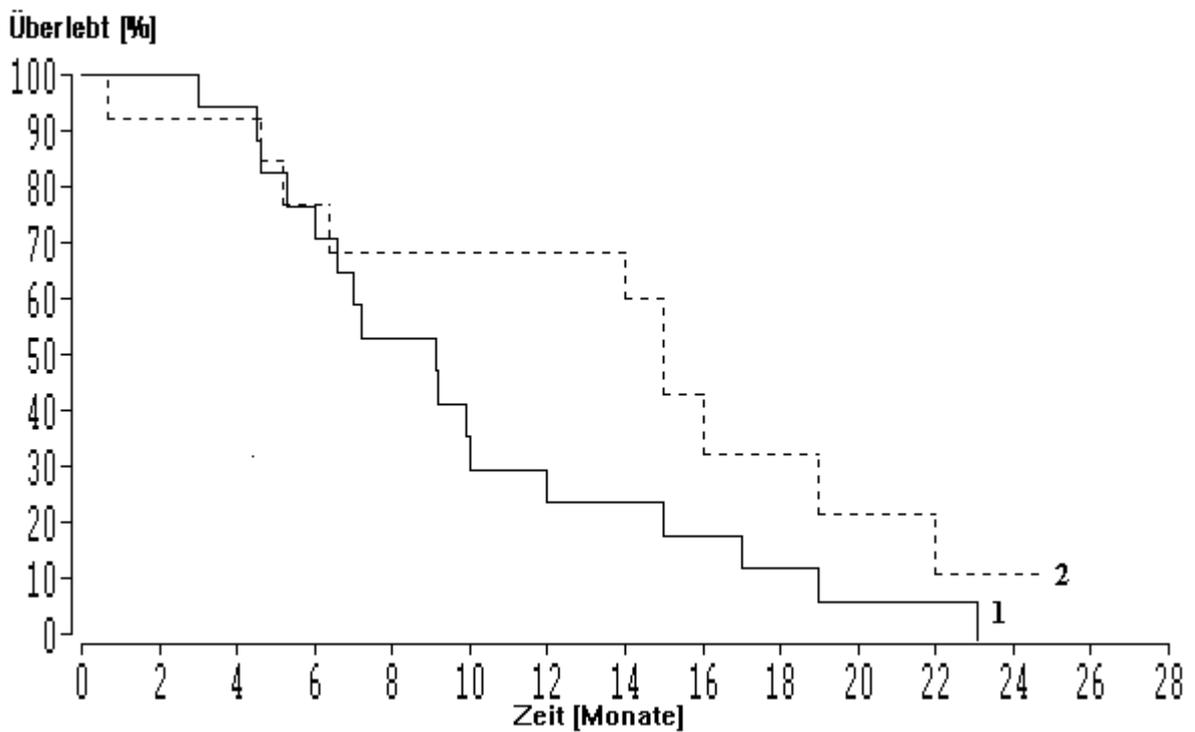


Abb. 16: Überlebenszeit regional/systemische Therapie (1) vs. systemische Therapie (2)

5 Diskussion

Nur die kurative Resektion bietet Patienten, die an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, eine Aussicht auf Heilung. Da mehr als 80 % aller Pankreastumorpatienten in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, richtet sich der Großteil der therapeutischen Behandlungen an Patienten, die eine palliative Therapie benötigen.

Systemische Chemotherapien zeigten weder in der Monotherapie noch in Kombinationstherapien ausreichende Erfolge in der palliativen Therapie von Pankreaskarzinomen. Gute Ansprechraten und akzeptable Überlebenszeiten konnten in den letzten Jahren mit regionalen Chemotherapien erzielt werden. Die regionale Chemotherapie ermöglicht es, Tumorgewebe des Pankreas in hohen Konzentrationen von Chemotherapeutika zu infundieren, und systemische Konzentrationen bzw. Nebenwirkungen dabei zu reduzieren.

5.1 Klinischer Nutzen

Zwischen Mai 1997 und August 2000 wurden 17 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom oder Rezidiv ihrer Tumorerkrankung in die Therapiestudie „Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit intraarteriell appliziertem Mitomycin C in Kombination mit intraarteriell/intravenös appliziertem Gemcitabine – eine Phase II Studie“ aufgenommen und mit einer Kombinationschemotherapie aus regionaler Gabe von Mitomycin C und regional/systemischer Gabe von Gemcitabine- in der Abteilung Allgemein- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelt.

Die Kombinationschemotherapie war nebenwirkungsarm. Sie zeigte im Verlauf von insgesamt 37 Therapiezyklen mit 74 regionalen Applikationen und 148 systemischen Applikationen überwiegend milde Nebenwirkungen im NCI-Stadium I und II. Schwere Nebenwirkungen im NCI-Stadium III und IV wurden in 9 % der Applikationen als Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion und in 15 % der Applikationen als Leberfunktionsstörungen (Erhöhung von Transaminasen, alkalischen Phosphatase und Bilirubin) beobachtet. Die Nebenwirkungen nach regionalen Therapien waren mit den Nebenwirkungen nach venösen Therapien vergleichbar. Kein Patient verstarb an den Folgen einer Nebenwirkung.

Die technische Durchführbarkeit der regionalen Perfusion erwies sich als verhältnismäßig komplikationsarm. 73 von 74 regionalen Perfusionen konnten komplikationslos durchgeführt werden. Nach einer regionalen Perfusion verschloß sich bei einem Patienten mit bekannter arteriellen Gefäßerkrankung (AVK) im Stadium IIb die Arteria iliaca externa sinistra. Der Patient konnte nach operativer Thrombendarteriektomie (TEA) und Patchplastik der Arteria iliaca externa sinistra die begonnene Therapie fortsetzen und sprach im Verlauf der Therapie mit einer partiellen Remission an.

Schwere Gefäßerkrankungen waren laut Studienprotokoll für die Aufnahme in die Studie ein Ausschlußkriterium. Dieser Patient wurde dennoch mit AVK im Stadium IIb in die Studie aufgenommen. Das Ausschlußkriterium „schwere Gefäßerkrankungen“ sollte bei Fortsetzung dieser Studie überdacht und eventuell mit einer Stadieneinteilung nach Fontaine-Ratschow beziffert werden, damit der Ausdruck „schwere Gefäßerkrankungen“ nicht nur der Interpretation des Prüfarztes unterliegt, sondern standardisiert vergleichbar mit anderen Ausschlußkriterien - z.B. Leukozyten unter 3000/ml oder Thrombozyten unter 100000/ml – wird [5].

Während der Studie wurde die Therapie vierzehnmal nach Tag 15 und dreizehnmal nach Tag 22 aufgrund von Knochenmarksdepressionen unterbrochen. Für die Fortsetzung dieser Therapieform wäre eine Umstrukturierung des Studiendesigns - eventuell 2 Wochen Therapiepause nach Tag 15 - sinnvoll, damit sich die Blutbildparameter Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten stabilisieren und normalisieren könnten. Insgesamt wurden 23 % aller Therapien verschoben.

Während der Studie wurde die Therapiedosis an 38 Behandlungstagen reduziert, d.h. an 17 % aller Behandlungstage wurde eine reduzierte Dosis verabreicht. Die Dosierungen von Mitomycin C (8 mg/m^2) und Gemcitabine (500 mg/m^2) sollten in künftigen Studien wegen der möglichen Knochenmarksdepression nur behutsam erhöht werden.

Die mediane Überlebenszeit betrug für alle 17 Patienten 9,1 Monate. Die mediane Überlebenszeit war für Patienten ohne Fernmetastasen mit 15 Monaten (95 % CI: 3-23 Monate) signifikant ($p = 0,037$) länger als für Patienten mit Fernmetastasen mit 7,1 Monaten (95 % CI: 4,6-12 Monate). Fernmetastasen waren - abgeleitet aus diesen Ergebnissen - prognostisch ungünstige Faktoren für die Überlebenszeit. Der Ausschluß von Pati-

enten mit Fernmetastasen aus dieser Studie würde aber bedeuten, den größten Anteil aller Patienten in primär fortgeschrittenen Krankheitsstadien oder mit einem Tumorrezidiv von vornherein aus dieser Studie auszuschließen, da primär inoperable Patienten häufig mit Fernmetastasen diagnostiziert werden und Patienten nach kurativer Resektion neben Lokalrezidiven nicht selten auch Fernmetastasen entwickeln. Ob Patienten mit Fernmetastasen von regionalen Chemotherapien ausgeschlossen werden sollten, muß erst in künftigen Studien mit großen Patientenzahlen gezeigt werden.

Von neun Patienten, die vor Therapiebeginn keine Lebermetastasen hatten, entwickelte nur ein Patient unter Therapie Lebermetastasen. Acht Patienten hatten vor Therapiebeginn Lebermetastasen. Unter Therapie sprach ein Patient mit einem Rückgang der Lebermetastasen von über 50 % (partielle Remission) an. Vier Patienten zeigten einen stabilen Verlauf (Stable disease) ihrer Lebermetastasen. Bei drei Patienten verlief die Lebermetastasierung progredient. Sie entwickelten unter Therapie neue Leberfiliae. Das bedeutet, daß die regionale Chemotherapie dieser Studie durchaus in der Lage ist, eine Lebermetastasierung zu verhindern. Durch die Perfusion der Arteria hepatica communis via Truncus-coeliacus-Katheterisierung kann eine gute Kontrolle der Leberfiliarisierung bei nicht metastasierten Patienten erfolgen. Bei bestehender Lebermetastasierung scheint die Wirkung der regionalen Chemotherapie limiert zu sein. Die regionale Chemotherapie in dieser Studie zeigt bei bestehender Lebermetastasierung keine maßgebliche Regression der hepatischen Filiarisierung.



Abb. 17: Lebermetastasen (*Pfeile*) in der Computertomographie

Die mediane Überlebenszeit war für Patienten mit primär inoperablen Tumoren (n = 10) mit 6,9 Monaten kürzer als für Patienten mit Tumorrezidiven (n = 7) mit 9,9 Monaten. Der Unterschied der beiden Überlebenszeiten war nicht signifikant (p = 0,27). Auffallend prekär ist die arterielle Versorgung von Pankreaskopfrezidiven, da bei der kurativen Operation nach Whipple die Arteria gastroduodenalis mit dem Primärtumor reseziert wird. Die Abbildungen 18/19 veranschaulichen die arterielle Gefäßversorgung von Lokalrezidiven im Pankreaskopfbereich und primär inoperablen Tumoren des Pankreas. Der abgebildete Pfeil zeigt den Gefäßstumpf der ehemaligen Arteria gastroduodenalis.

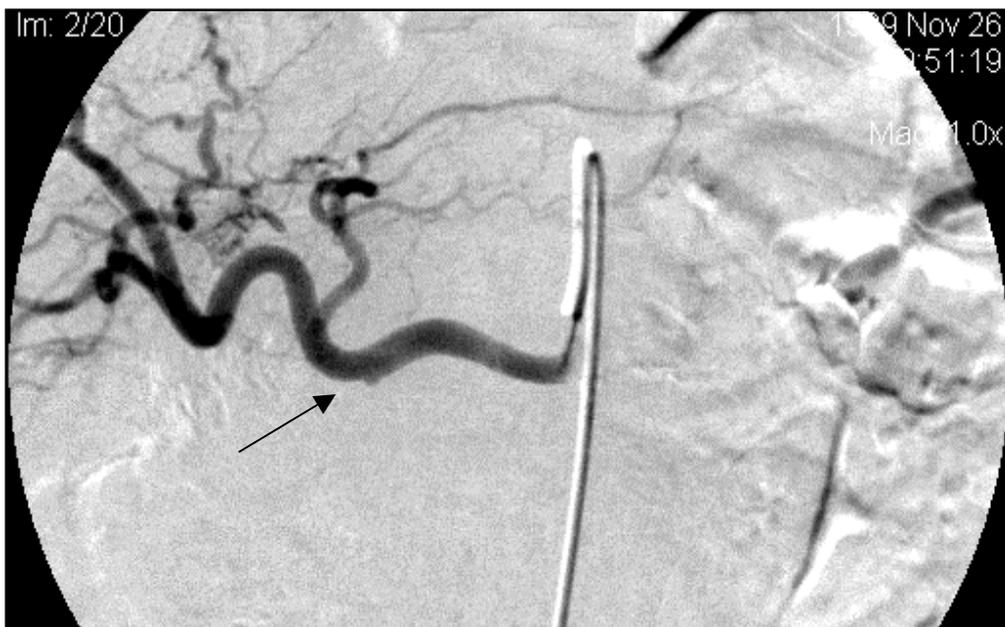


Abb. 18: Angiographie des Truncus coeliacus eines Pankreaskopfrezidivs



Abb. 19: Angiographie des Truncus coeliacus eines primär inoperablen Pankreaskopfkarzinoms

Primär inoperable Tumoren im Pankreaskopfbereich scheinen aufgrund ihrer besseren arteriellen Gefäßversorgung effektiver mit Chemotherapeutika über den Truncus coeliacus infundiert zu werden als Lokalrezidive im Pankreskopfbereich.

5.2 Ansprechkriterien Computertomographie und Tumormarker CA 19-9

Das Ansprechen dieser Studie wurde mittels Computertomographie und Tumormarker Ca 19-9 Bestimmungen beurteilt.

Vier Patienten sprachen in der Computertomographie an. Sieben Patienten zeigten ein Ansprechen des Tumormarkers CA 19-9. Bei drei Patienten wurden sowohl ein radiologisches Ansprechen als auch ein Tumormarkerrückgang von mehr als 50 % beobachtet. Die mediane Überlebenszeit von Tumormarker-Respondern (n = 7) war mit 15,3 Monaten gegenüber Patienten (n = 10), die nicht auf die Therapie mit einem Tumormarkerrückgang von mehr als 50 % ansprachen, mit 6,3 Monaten erhöht. Die mediane Überlebenszeit von Tumormarker-Respondern war auch gegenüber CT-Respondern (n = 4; 10,8 Monate) erhöht. Die kürzeste mediane Überlebenszeit (6 Monate) wurde bei neun Patienten, die weder in der CT noch mit einem Tumormarker Rückgang auf die Therapie ansprachen, beobachtet. Die Ergebnisse der Studie zeigen, daß die Ansprechkriterien Computertomographie und Tumormarker effektiv den klinischen Nutzen einer Chemotherapie beurteilen können. Die Tumormarkerbestimmung scheint in dieser Studie der Computertomographie im Hinblick auf das Ansprechen und den klinischen Nutzen einer Chemotherapie überlegen zu sein. Grund dafür kann die unzureichende computertomographische Auswertung von Lokalrezidiven während einer Chemotherapie sein. Während sich primär inoperable Tumoren des Pankreas in der CT scharf vom umliegenden Gewebe abgrenzen und leicht beurteilen lassen (vgl. Abbildung 20), ist die Auswertung von Lokalrezidiven, die häufig diffus infiltrativ an der Stelle des zuvor kurativ resezierten Primärtumors wachsen und keine klaren Abgrenzungen zum umliegenden Gewebe zeigen (vgl. Abbildung 21), erschwert.

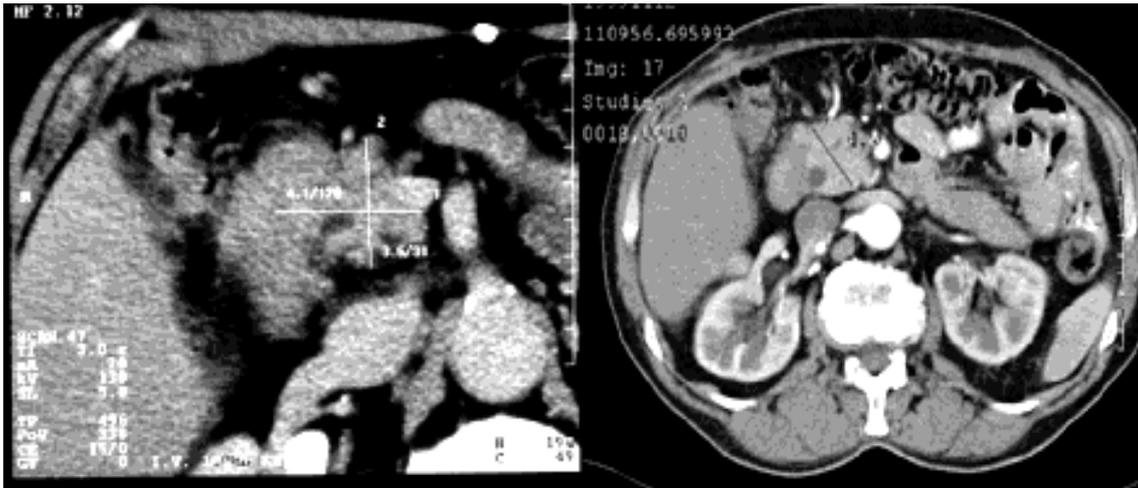


Abb. 20: CT-Bilder eines primär inoperablen Pankreaskopfkarzinoms

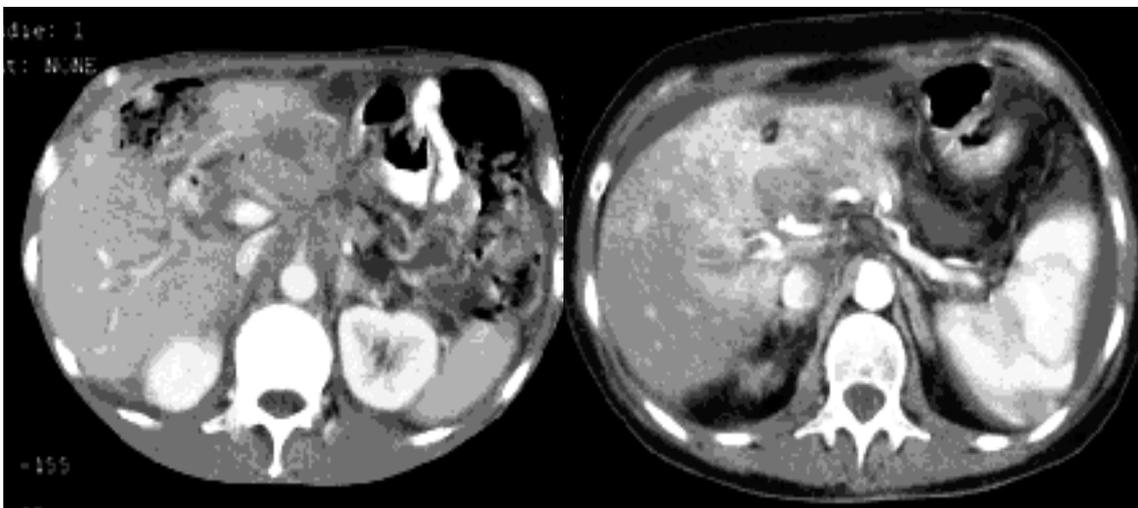


Abb. 21: CT-Bilder eines Lokalrezidivs im Pankreaskopfbereich

Das radiologische Ansprechen eines Lokalrezidivs und die damit verbundene Größenveränderung dieses Tumors während einer Chemotherapie zu beurteilen, ist wegen der diffusen Infiltration und der schlechten Abgrenzbarkeit von Lokalrezidiven extrem schwierig. Es ist nicht auszuschließen, daß das radiologische Ansprechen bei einigen Lokalrezidiven dieser Studie aufgrund des erschwerten Erscheinungsbildes falsch ausgewertet wurde, und die radiologische Remissionsrate eigentlich höher als 24 % für die gesamte Therapiegruppe von 17 Patienten liegen müßte. Diese Hypothese wird durch den Vergleich der niedrigen Korrelation ($r = 0,16$; 95 % CI: $-0,68-0,81$) zwischen Tumormarker CA 19-9 und radiologischem Ansprechen bei den Lokalrezidiven und der hohen Korrelation ($r = 0,6$; 95 % CI: $-0,05-0,89$) zwischen Tumormarker CA 19-9 und radiologischem Ansprechen bei den primär inoperablen Tumoren noch weiter unter-

stützt. Um das radiologische Ansprechen von Lokalrezidiven während einer Chemotherapie richtig interpretieren zu können, sollte in Zukunft der Verlauf des Tumormarkers Ca 19-9 unter Therapie mit den CT-Bildern in Bezug genommen werden. Diese Vorgehensweise wurde schon 1997 von Bluemke et al. angewandt [12].

In einigen Veröffentlichungen wurde bislang die hohe prognostische Aussagekraft des Tumormarkers CA 19-9 im Hinblick auf den klinischen Nutzen einer systemischen Chemotherapie beobachtet [40, 44, 54, 56]. Der Tumormarker CA 19-9 ist auch in dieser Studie ein prognostischer Marker für das Ansprechen einer Chemotherapie. Patienten, die auf die Therapie mit einem Tumormarkerrückgang von mehr als 50 % ansprachen, lebten um das ca. 2,5fache länger als Patienten, die kein Tumormarkeransprechen zeigten. Ob die kostengünstige Tumormarkerbestimmung teure bildgebende Verfahren (CT/MRT) als das Ansprechkriterium der ersten Wahl ablösen sollte, muß in der Zukunft geprüft werden. Die Vergleichbarkeit klinischer Studien wird derzeit nur durch die Auswertung bildgebender Verfahren gewährleistet.

Die Resektabilität eines Primärtumors anhand von CT-Bildern während einer Chemotherapie zu beurteilen, bereitete in dieser Studie große Schwierigkeiten. Ein Patient, der radiologisch für operabel gehalten wurde, ist ohne kurativen Erfolg laparotomiert wurden. Der Operationssitus entsprach nicht der radiologischen Voraussage. Der Primärtumor konnte nicht reseziert werden, da er mit dem umliegenden Gewebe und den zuführenden Gefäßen verwachsen war.

5.3 Vergleich mit systemischen Chemotherapien

In den bisherigen systemischen Chemotherapien wurde Gemcitabine wöchentlich als 30 Minuten Kurzinfusion mit Konzentrationen zwischen 800-1000 mg/m² ambulant verabreicht. Die Patienten konnten nach Beendigung der Infusion das Krankenhaus verlassen. In der Studie „Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit intraarteriell appliziertem Mitomycin C in Kombination mit intraarteriell/intravenös appliziertem Gemcitabine – eine Phase II Studie“ wurde die systemische Standardapplikation von Gemcitabine mit einer intraarteriellen Applikation von Mitomycin C und Gemcitabine kombiniert. Die Standarddosierung von 800-1000 mg/m² Gemcitabine wurde auf 500 mg/m² reduziert, da sowohl Mitomycin C als auch Gemcitabine ähnliche hämatologi-

sche Nebenwirkungen verursachen. Der eintägige Krankenhausaufenthalt nach intraarterieller Chemotherapie wurde von allen Patienten gut toleriert und nicht als Belastung empfunden.

Das radiologische Ansprechen der Therapiestudie war mit 24 % gegenüber systemischen Chemotherapien mit Gemcitabine, die Ansprechraten von 6,3 % bis 12 % erreichten, erhöht [24, 26, 126]. Die mediane Überlebenszeit der Therapiestudie (9,1 Monate) war länger als die mediane Überlebenszeit der systemischen Chemotherapien mit Gemcitabine (4,8-6,3 Monate). Die Therapiestudie war auch in puncto progressionsfreie Zeit der systemischen Chemotherapien überlegen (4,6 Monate versus 2,3 Monate). Anhand der Kriterien Ansprechen, mediane Überlebenszeit und progressionsfreie Zeit läßt sich die Schlußfolgerung ziehen, daß die Resultate der Therapiestudie effektiver sind als die Ergebnisse der bisherigen systemischen Chemotherapien mit Gemcitabine.

Autor	Jahr	Ansprechen CT (%)	Medianes Überleben (Monate)	Progressionsfreie Zeit (Monate)
Storniolo	1999	12	4,8	2,3
Carmichael	1996	6,3	6,3	--
Casper	1994	11	5,6	--
Eigene Studie	2001	24	9,1	4,6

Tab. 42: Vergleich systemische Chemotherapie/eigene Studie

Die mediane Überlebenszeit der 11 Patienten, die mit einer systemischen Chemotherapie (Gemcitabine 600-1000 mg/m²/Woche) in der Abteilung Allgemein- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main behandelt wurden, war mit 14,6 Monaten länger als die mediane Überlebenszeit der Therapiestudie (9,1 Monate) und länger als die mediane Überlebenszeit der bisherigen Chemotherapien mit Gemcitabine (4,8-6,3 Monate). Grund für dieses Ergebnis kann die geringe Patientenzahl (n = 11) sein, die bei positiven Langzeitverläufen von Einzelfällen zu Verzerrungen der Gesamtgruppe führt. Um die Effektivität der Studie im Hinblick auf den klinischen Nutzen mit der Effektivität des Standardverfahrens (systemische Chemotherapie mit Gemcitabine) objektiv vergleichen zu können, sind in Zukunft randomisierte Vergleiche der beiden Therapieformen von Nöten.

5.4 Vergleich mit regionalen Chemotherapien

In den bisherigen aktuelleren regionalen Chemotherapien wurden radiologische Ansprechraten von 8 % bis 74 %, Tumormarker-Ansprechraten von 8 % bis 77 %, mediane Überlebenszeiten von 6 Monaten bis 14 Monaten und 1-Jahresüberlebensraten von 35 % bis 90 % beobachtet [23, 59, 69, 116]. Die Ansprechraten (CT = 24 %; CA 19-9 = 41 %), die mediane Überlebenszeit (9,1 Monate) und die 1-Jahresüberlebensrate (29,4 %) der Therapiestudie „Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit intraarteriell appliziertem Mitomycin C in Kombination mit intraarteriell/intravenös appliziertem Gemcitabine – eine Phase II Studie“ lagen nicht über denen der derzeitigen regionalen Chemotherapien. Klapdor et al. erzielten mit einem identischen Studiendesign bei 28 Patienten ein Ansprechen von 46 % nach CT-Kriterien, ein Ansprechen des Tumormarker CA 19-9 von 70 % und eine mediane Überlebenszeit von 9 Monaten [69].

Die Veröffentlichungen von Gansauge und Homma sahen in ihren Studienprotokollen 5-tägige intraarterielle Infusionen vor [38, 59]. Vorteil der vorliegenden Studie ist der nur eintägige Krankenhausaufenthalt noch regionaler Therapie. Dieser regionale Applikationsmodus wirkt sich nicht belastend für die Patienten aus und läßt sich gut in ihr Alltagsleben integrieren.

Autor	Jahr	Ansprechen CT (%)	Ansprechen CA 19-9 (%)	Medianes Überleben (Monate)	1 ÜLR (%)
Cantore	2000	15	51	9,9	35
Homma	2000	74	--	k.A. (Mittelwert 19)	91
Shibuya	1999	43	67	11	37,5
Klapdor	1999	46	70	9	--
Maurer	1998	8	8	6	--
Thomas	1997	12	--	9	--
Ohigashi	1996	7	--	14	60
Aigner	1990	--	77	9-12	--
eigene Studie	2001	24	41	9,1	29,4

Tab. 43: Vergleich regionale Chemotherapie/eigene Studie

Künftige regionale Behandlungsstrategien des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms werden vor allem Gemcitabine in multimodale Behandlungsschemata integrieren müssen. Als Kombinationschemotherapeutika für Gemcitabine wären Doxetacel, Cisplatin oder 5-FU im Austausch gegen Mitomycin C denkbar.

5.4 Fazit für die Praxis

Die regional/systemische Kombinationschemotherapie von Mitomycin C und Gemcitabine ist eine nebenwirkungs- und komplikationsarme Therapieform mit einem hohen klinischen Nutzen. Sie kann ohne Bedenken Patienten mit palliativem Therapiewunsch angeboten werden.

6 Zusammenfassung

Das Adenokarzinom des Pankreas ist das fünfthäufigste Malignom der westlichen Länder mit einer sehr schlechten Prognose. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist das Pankreaskarzinom wegen der frühen lokalen Infiltration und Metastasierung meist nicht mehr kurativ behandelbar. 80 % aller Pankreaskarzinome werden in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert. Die Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms gestaltet sich problematisch. Bislang führten systemische chemotherapeutische Ansätze nicht zur erhofften Verlängerung der Lebenszeit.

In der vorliegenden Phase II Studie wurden in der Abteilung für Allgemein- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main 17 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom mit einer regional/systemischen Kombinationschemotherapie behandelt. Ein Therapiezyklus bestand aus einer 30minütigen intraarteriellen Infusion von 8,5 mg/m² Mitomycin C und aus einer 60minütigen intraarteriellen Infusion von 500 mg/m² Gemcitabine über einen transfemorale Truncuskatheter an den Tagen 1 und 22, gefolgt von einer systemischen Infusion von 500 mg/m² Gemcitabine über 30 Minuten an den Tagen 8, 15, 29 und 36.

Die Kombinationschemotherapie war nebenwirkungs- und komplikationsarm. Schwere Nebenwirkungen im NCI-Stadium III/IV wurden im Verlauf von 37 Therapiezyklen mit 74 regionalen Applikationen und 148 systemischen Applikationen in 9 % der Applikationen als Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion (Leukopenie, Thrombopenie und Hämoglobinabfall) und in 15 % der Applikationen als Leberfunktionsstörungen (Erhöhung von Transaminasen, alkalischer Phosphatase und Bilirubin) beobachtet. Die Nebenwirkungen nach regionalen Therapien waren mit den Nebenwirkungen nach venösen Therapien vergleichbar. Kein Patient verstarb an den Folgen einer Nebenwirkung. Ein Patient erlitt nach einer regionalen Chemotherapie einen kompletten Verschluss der Arteria iliaca externa sinistra.

Der Therapieerfolg wurde anhand von Computertomographien (CT) und Tumormarker CA 19-9 Bestimmungen nach jedem Chemotherapiezyklus beobachtet und gemäß den WHO-Kriterien beurteilt.

Nach CT-Kriterien zeigten vier Patienten eine Regression. Eine komplette Remission wurde bei einer Patientin, eine partielle Remission bei drei Patienten beobachtet. Eine radiologische Remissionsrate von 24 % konnte errechnet werden. Bei fünf Patienten ließ sich unter Therapie keine Größenzunahme des Tumors erkennen (Stable disease). Das Tumorwachstum war bei neun Patienten progredient.

Bei sieben Patienten konnte unter Therapie ein Tumormarkerrückgang von mehr als 50 % evaluiert werden (Remissionsrate 41%). Insgesamt zeigten sich zwei komplette Remissionen mit Sinken des Tumormarkers CA 19-9 in den Referenzbereich, d.h. unter 37 µg/ml, und fünf partielle Remissionen. Bei fünf Patienten war der Verlauf des Tumormarkers CA 19-9 unter Therapie stabil (Stable disease). Der Tumormarker CA 19-9 stieg progredient bei fünf Patienten.

Das mediane Überleben nach der Kombinationschemotherapie betrug 9,1 Monate (95 % CI: 6-12 Monate). Das mediane Überleben war für Patienten ohne Fernmetastasen (n = 7) mit 15 Monaten (95 % CI: 3-23 Monate) signifikant (p = 0,037) länger als für Patienten mit Fernmetastasen (n = 10) mit 6,3 Monaten (95 % CI: 4,6-12 Monate). Die mediane progressionsfreie Zeit während der Kombinationschemotherapie betrug 4,6 Monate (95 % CI: 2,1-8,7 Monate).

Das radiologische Ansprechen (24 %) und die mediane Überlebenszeit (9,1 Monate) dieser regional/systemischen Kombinationschemotherapie waren im Vergleich zu systemischen Standardchemotherapien mit Gemcitabine, die radiologische Remissionsraten von 6,3 % bis 12 % und mediane Überlebenszeiten von 4,8 bis 6,6 Monaten zeigten, erhöht. Die Studie wird aufgrund ihres hohen klinischen Nutzens weiter fortgesetzt.

Eine randomisierte Phase III Studie, die die vorliegende regional/systemische Kombinationschemotherapie (Mitomycin C 8,5 mg/m²; Gemcitabine 500 mg/m²) mit dem systemischen Standardverfahren (Gemcitabine 1000 mg/m²) vergleicht, wird angestrebt.

7 Abkürzungsverzeichnis

1-ÜLR	1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
5-FU	5-Fluorouracil
Abb.	Abbildung
ASF	Aortic Stop Flow
AP	Alkalische Phosphatase
CAI	Celiac axis infusion
CBR	Clinical Benefit Response
CDDP	Cisplatin
CI	Konfidenzintervall
CR	Complete Remission
CT	Computertomographie
ERCP	Endosonokopische retrograde Cholangiopankreatikographie
FA	Folinsäure
FDG	2-[F-18]Fluorodesoxyglucose
GEM	Gemcitabine
IFN α	Interferon alpha
IHP	Isolierte hypoxische Perfusion
k.A.	keine Angaben
mind.	mindestens
MMC	Mitomycin C
MTX	Methorexat
n	Patientenzahl
PD	Progression
PET	Positronenemissionstomographie
PR	Partielle Remission
PTD	Perkutane transhepatische Drainage
SD	Stabile Disease
Tab.	Tabelle
vs.	versus

8 Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabelle 1: Pankreastumoreneinteilung	5
Tabelle 2: Publikationen (Tumormarker CA 19-9)	14
Tabelle 3: TNM-Klassifikation	15
Tabelle 4: UICC-Klassifikation	16
Tabelle 5: Grading	16
Tabelle 6: Karnofsky-Index	16
Tabelle 7: Operationsverfahren	18
Tabelle 8: Palliativ-systemische Kombinationschemotherapien mit 5-FU	20
Tabelle 9: Palliativ-systemische Monochemotherapie	20
Tabelle 10: Ansprechen (CBR)	21
Tabelle 11: Gemcitabine/5-FU vergleichende Veröffentlichungen	22
Tabelle 12: Palliativ-systemische Kombinationschemotherapien mit Gemcitabine	23
Tabelle 13: Palliativ-regionale Chemotherapie	30
Tabelle 14: Adjuvant-regionale Chemotherapie	31
Tabelle 15: Palliative Radiochemotherapie	33
Tabelle 16: Neoadjuvante/adjuvante Radiochemotherapie	33
Tabelle 17: Adjuvante Radiochemotherapien vs. Kontrollstudien	34
Tabelle 18: Patientencharakteristika der Studie (1)	40
Tabelle 19: Patientencharakteristika der Studie (2)	41
Tabelle 20: Patientencharakteristika (Universitätsklinik Frankfurt am Main)	43
Tabelle 21: Patientencharakteristika (systemische Therapie)	44
Tabelle 22: Aufnahme- und Ausschlußkriterien	47
Tabelle 23: Studiendesign	49
Tabelle 24: Ansprechen (CT) nach WHO-Kriterien	50
Tabelle 25: Ansprechen (Tumormarker CA 19-9) nach WHO-Kriterien	51
Tabelle 26: Nebenwirkungen nach NCI-Kriterien	51
Tabelle 27: Tumormarker CA 19-9	53
Tabelle 28: Leberwerte (Median)	54
Tabelle 29: Blutbildwerte (Median)	54
Tabelle 30: Nebenwirkungen	55
Tabelle 31: Therapiedauer	56

Tabelle 32: Gründe und Dauer der Therapiepausen	56
Tabelle 33: Gründe der Dosisreduktion	57
Tabelle 34: Ansprechen CT (mit/ohne Metastasen)	58
Tabelle 35: Ansprechen CT (Rezidiv/Primär inoperabel)	58
Tabelle 36: Ansprechen Tumormarker CA 19-9 (mit/ohne Metastasen)	59
Tabelle 37: Ansprechen Tumormarker CA 19-9 (Rezidiv/Primär inoperabel)	59
Tabelle 38: Medianes Überleben (mit/ohne Metastasen)	60
Tabelle 39: Medianes Überleben (Rezidiv/Primär inoperabel)	60
Tabelle 40: Progressionsfreie Zeit (mit/ohne Metastasen)	62
Tabelle 41: Progressionsfreie Zeit (Rezidiv/Primär inoperabel)	62
Tabelle 42: Vergleich systemische Chemotherapie/eigene Studie	73
Tabelle 43: Vergleich regionale Chemotherapie/eigene Studie	74

9 Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildung 1: Computertomographie des Abdomens	10
Abbildung 2: Angiographie der Aorta abdominalis	11
Abbildung 3: Gemcitabine	36
Abbildung 4: Mitomycin C	37
Abbildung 5: Einführung des Führungsdrahtes	45
Abbildung 6: CT-Bilder des Patienten, der nach 3 Zyklen laprotomiert wurde	58
Abbildung 7: CT-Bilder eines Patienten mit partieller Remission	59
Abbildung 8: Medianes Überleben der Therapieuntergruppen	61
Abbildung 9: Medianes Überleben der Therapiestudie vs. systemische Chemotherapie und palliative Therapie	61
Abbildung 10: Progressionsfreie Zeit (Therapieuntergruppen)	62
Abbildung 11: Überlebenszeit der regionalen/systemischen Therapiestudie	63
Abbildung 12: Überlebenszeit Primär inoperabel (1) vs. Rezidiv (2)	63
Abbildung 13: Überlebenszeit Patienten mit Metastasen (1) vs. ohne Metastasen (2)	64
Abbildung 14: Progressionsfreie Zeit der regionalen/systemischen Therapiestudie	64
Abbildung 15: Überlebenszeit der Tumormarker-Responder (n = 7)	65
Abbildung 16: Überlebenszeit regional/systemische Therapiestudie (1) vs. systemische Therapie (2)	65
Abbildung 17: Lebermetastasen in der Computertomographie	68
Abbildung 18: Angiographie des Truncus coeliacus eines Pankreaskopfrezidivs	69
Abbildung 19: Angiographie des Truncus coeliacus eines primär inoperablen Pankreaskopfkarcinoms	69
Abbildung 20: CT-Bilder eines primär inoperablen Pankreaskopfkarcinoms	71
Abbildung 21: CT-Bilder eines Lokalrezidivs im Pankreaskopfbereich	71

10 Literaturverzeichnis

1. Ahlgren JD. Chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Cancer Surg Oncol* 1995; 4: 61-74
2. Ahlgren JD, Hill MC, Roberts IM. Pancreatic cancer: patterns, diagnosis and approaches to treatment. In: Ahlgren JD, McDonald JS. *Gastrointestinal oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1992 : 197-207
3. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Mearin J, Arnheim N, Peruch O. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988; 53: 549-554
4. Aung TT, Davids MA, Ensminger WD, Lawrence TS. Interaction between gemcitabine and mitomycin-c in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 38-42
5. Baenkler HW. *Innere Medizin*. 1. Aufl., Hippokrates-Verl. im Thieme-Verl., Stuttgart, 1999
6. Bakkevold KE, Kambestad B. Morbidity and mortality after radical and palliative pancreatic cancer surgery. *Ann Surg* 1993; 217: 356-368
7. Balthazar EJ, Chaco AC. Computed tomography of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 343-349
8. Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 247-251
9. Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G, Baci V. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. *Anticancer Res* 1991; 11: 1831-1848

10. Beger HG, Büchler MW, Friess H. Chirurgische Ergebnisse und Indikationen zu adjuvanten Maßnahmen beim Pankreaskarzinom. *Chirurg* 1994; 65: 246-252
11. Beger HG, Büchler M, Friess H. Chirurgische Maßnahmen beim Pankreaskarzinom. *Chirurg* 1994; 65: 252-260
12. Bluemke DA, Abrams RA, Yeo CJ, et al. Recurrent pancreatic carcinoma: Spiral CT evaluation following the whipple procedure. *Radiographics* 1997; 17: 303-313
13. Böhmig M, Wiedenmann B, Rosewics S. Therapie des Pankreaskarzinoms. *Med Klin* 1999; 94: 614-625
14. Brambs HJ, Claussen CD. Pancreatic and ampullary carcinoma. Ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography. *Endoscopy* 1993; 25: 58-68
15. Bramhall SR, Allum WH, Jones AG. Treatment and survival in 13560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease in West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg* 1995; 82: 111-115
16. Brennan MF, Kinsella Tj, Casper ES. Cancer of the pancreas. In: de Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA. *Cancer principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott 1993: 849-882
17. Buchler O, Wartenburg H. *Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 12. Aufl., Huber Verlag, Bern, 1997; 195-198
18. Burris HA, Storniolo AM. Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 1997; 33(Suppl. 1): 18-22
19. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Hoff van DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine

- as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized Trial. *J of Clin Oncol* 1997; 15: 2403-2413
20. Caldas C, Hahn SA, Hruban RH. Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994; 54: 3568-3573
 21. Caldas C, Hahn SA, da Costa LT. Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nat Genet* 1994; 8: 27-32
 22. Cantore M, Fiorentini G, Bassi C. Intra-arterial chemotherapy for stage III-IV pancreatic cancer. *Dig Surg* 1997; 14: 113-118
 23. Cantore M, Pederzoli G, Cornalba G, Fiorentini G, Guadagni S, Miserocchi L, Frassoldati A, Ceravolo C, Smerieri, Muchmore JH. Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 569-573
 24. Carmichael J, Fink U, Russell RC, Spittle MF, Harris AL, Blatter J. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 101-105
 25. Carter DC. Cancer of the pancreas. *Gut* 1990; 31: 494-6
 26. Casper ES, Green MR, Kelsen DP, Heelan RT, Brown TD, Flombaum CD, Trochanowski B, Tarassoff PG. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994; 12: 29-34
 27. Claffey KP, Robinson GS. Regulation of VEGF/VPF expression in tumor-cells-consequences for tumor-growth and metastasis. *Cancer Metastasis Review* 1996 15; 165-176
 28. Christ DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality and survival after Whipple procedure. *Ann J Surg* 1987; 206: 358-365

29. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg* 1996; 223: 1273-1279
30. Crooke ST, Bradner WT. Mitomycin C: A Review. *Cancer Treatment Reviews* 1976; 3: 121-139
31. Cullian SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. *JAMA* 1985; 253: 2061-2067
32. Dorr RT, Bowden GT, Alberts DS, Liddil JD. Interactions of Mitomycin C with mammalian DNA detected by alkaline elution. *Cancer Res* 1985; 45: 3510-3516
33. Farrow DC, Davus S. Risk of pancreatic cancer in relation medical history and the use of tobacco, alcohol, and coffee. *Int J Cancer* 1990; 45: 816-820
34. Fernandez E, LaVeccia CL, Porta M. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Pancreas* 1995; 11: 185-189
35. Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Traverso LW. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Diagnosis and staging with dynamic CT. *Radiology* 1988; 166: 125-133
36. Fuchs CS, Colditz GA, Sampfer MJ. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med* 1997; 156: 2250-2260
37. Gall FP. Maligne Tumoren des Pankreas und der periampullären Region. In: Gall FP. *Chirurgische Onkologie: histologische- u. stadiengerechte Therapie maligner Tumoren*. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 1986
38. Gansauge F, Link KH, Rilinger N, Kunz R, Beger HG. Regionale Chemotherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. *Med Klein* 1995; 9: 501-505

39. Gattani AM, Mandeli J, Bruckner HW. Tumor markers in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 57-62
40. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 163: 68-72
41. Gebauer T, Ridwelski K, Fahlke J, Lippert H. Locoregional and systemic therapy in advanced pancreatic carcinoma. *Langenbecks Arch Chir* 1998; Suppl. 2: 1344-1347
42. Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J. Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. *Cancer* 1991; 67: 2664-2670
43. Ghanen P, Kawesha A, Howes N, Jones L, Neoptolemos JP. Adjuvant therapy for pancreatic cancer. *World J Surg* 1999; 23: 937-945
44. Gold EB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer: *Surg Clin N Am* 1995; 75: 819-837
45. Goldstein LJ, Galski H, Fojo, et al. Expression of the multidrug resistance gene product P-glycoprotein in human cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 116-124
46. Gordis L, Gold EB. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Surg* 1984; 8: 808-821
47. Grace PA, Pitt HA, Tompkins RK. Decreased morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 1986; 151: 141-149
48. Greenway BA. Effect of flutamide on survival in patients with pancreatic cancer: results of a prospective, randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 1998; 316: 1935-1938
49. Haddock G, Carter DC. Aetiology of pancreatic cancer. *Br J Surg* 1990; 77: 1159-1166

50. Hafström L, Ihse I, Jönsson PE, Lunderquist A, Stridbeck H. Intraarterial 5-FU infusion with or without testolactone treatment in irrecetable pancreatic cancer. *Acta Chir Scand* 1980; 146: 445-448
51. Hahn SA, Kern SE. Molecular genetics of exocrine pancreatic neoplasms. *Surg Clin N Am* 1995; 75: 857-869
52. Hahn SA, Schutte M, Hoque ATM. DPC 4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 217: 350-353
53. Halm U, Schumann T, Schiefke I, Witzigmann H, Mössner J, Keim V. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 1013-1016
54. Harris AL. Antiangiogenesis for cancer therapy. *The Lancet* 1997; 349: 13-15
55. Haskell CM. *Cancer treatment*. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995; 1164-1169
56. Heinemann V, Schermuly SS, Stiebler P, Schulz L, Jüngst D, Wilkowski R, Schalhorn A. Ca 19-9: A pedictor of response in pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin. *Anticancer Research* 1999; 19: 2433-2436
57. Hiroshi I, Okada S, Tosiya S, Wakasugi H et al. CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44: 279-283
58. Hoff von DD, Goodwin AL, Garcia L. Advances in the treatment of patients with panbraetic cancer: Improvement in symptoms and survivaltime. *Br J of Cancer* 1998; 78(Suppl.3): 9-13
59. Homma H, Doi T, Mezawa S, Takada H, Kukitsu T, Oku T, Akiyama T, Kusakabe T, Miyanishi K, Niitsu Y. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. *Cancer* 2000; 89: 303-13

60. Hunstad DA, Norton JA. Management of pancreatic carcinoma. *Surgical Oncology* 1995; 4: 61-74
61. Hryniuk WM, Figueredo A, Goodyear M. Applications of dose intensity to problems in chemotherapy of breast and colorectal cancer. *Semin Oncol* 1987; 15(Suppl 4): 3-11
62. Itakura J, Ishiwata T, Friess H et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human pancreatic cancer correlates with local disease progression. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1309-1316
63. Johnson R. Pancreatic Cancer. *Hepato-Gastroenterology* 1995; 42: 294-297
64. Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer: assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985; 56: 397-402
65. Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology* 1996; 113: 587-92
66. Kausch W. Das Carzinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr. Klin. Chir* 1912; 78: 439-507
67. Kelly DM, Benjamin IS. Pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 1995; 6: 19-28
68. Kelsen D, Hudis C, Niedzwiecki D, Dougherty J, Casper E, Botet J, et al. A phase III comparison trial of streptozotocin, mitomycin and 5-fluorouracil with cisplatin, cytosine arabinoside, and caffeine in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 965-969
69. Klapdor R, Seutter E, Lang-Pölkow EM, Reichle H, Hinrichs A. Locoregional/systemic chemotherapy of locally/metastasized pancreatic cancer with a combination of mitomycin-C and gemcitabine and simultaneous follow-up by imaging methods and tumor markers. *Anticancer Research* 1999; 19: 2459-2470

70. Korc M, Chandrasekar B, Yamanaka Y. Overexpression of the epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer is associated with concomitant increase in the level of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha. *J Clin Invest* 1992; 90: 1352-1360
71. Lillemoe KD. Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1995; 221: 133-148
72. Lillemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ. Pancreatoduodenectomy. Does it have a role in the palliation of pancreatic cancer? *Ann Surg* 1996; 223: 718-728
73. Lin AJ, Cosby LA, Shansky CW. Potential bioreduction alkylating agents. 1. Benzoquinone derivatives. *J Med Chem* 1972; 15: 1247-1552
74. Link KH, Gansauge F, Pillash J, et al. Regional treatment of nonresectable and resected pancreatic cancer via celiac axis infusion. *Dig Surg* 1994; 11: 414-419
75. Linß W, Fanghänel J. *Zytologie, allgemeine Histologie, mikroskopische Anatomie.* de Gruyter Verlag, Berlin, New York, 1998
76. Lorenz M, Heinrich S, Staib-Sebler E, Köhne CH, Wils J, Nordlinger B, Encke A. Regional chemotherapy in the treatment of advanced pancreatic cancer- Is it relevant?. *Eur J Cancer* 2000; 36: 957-965
77. Lorenz M, Petrowsky H, Heinrich S, Janshon G, Staib-Sebler E, Polocek Y, Gog C, Oremek G, Encke A. Isolated hypoxic perfusion with mitomycin C in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Sur Oncol* 1998; 24: 542-547
78. Mack TM, Yu MC, Hanisch R. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption and past medical history. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 49-60
79. Matano E, Tagliaferri P, Libroia A, Damiano V, Fabbrocini A, Lorenzo de S, Bianco AR. Gemcitabine combined with continuous infusion 5-fluorouracil in advanced

- and symptomatic pancreatic cancer: A clinical benefit-oriented phase II study. *Br J Cancer* 2000; 82: 1772-1775
80. Matsumoto I, Kozaka M, Takagi Y. Analysis of the acid soluble deoxyribosidic compounds accumulated in mitomycin c treated bacteria. *J Biochem Tokyo* 1966; 60: 653-659
 81. Meryn S. Pankreaskarzinom – Epidemiologie und Risikofaktoren. *Wien Klin Wochenschr* 1994; 106: 694-697
 82. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of Cancer Treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214
 83. Miller DW, Fontain M, Kolar C, Lawson T. The expression of multidrug resistance-associated protein (MRP) in adenocarcinoma cell lines. *Cancer Lett* 1996; 107: 301-306
 84. Moosa AR, Gamagami RA. Diagnosis and staging of pancreatic neoplasms. *Surg Clin N Am* 1995; 75: 871-890
 85. Muchmore JH, Carter RD, Preslan JE, George WJ. Regional chemotherapy with hemofiltration: A rationale for a different treatment approach to advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 346-355
 86. Muchmore JH, Preslan LE, George WJ. Regional chemotherapy for inoperable pancreatic cancer. *Cancer* 1996; 78: 664-673
 87. Muscat JE, Stellmann SD, Hoffmann D, et al. Smoking and the pancreas in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 15-19
 88. Nelson NJ. Inhibitors of angiogenesis enter phase III. *Journal of the National Cancer Institute* 1998; 90: 960-963

89. Noltenius H. Pankreas. In: Noltenius H. Tumor-Handbuch: Pathologie u. Klinik d. menschl. Tumoren. 2. Neubearb. u. erw. Auflage. München: Urban & Schwarzenberg Verlag. 1987
90. Noltenius H. Tumoren des Pankreas. In: Noltenius H. Systematik der Onkologie: Klassifizierung, Morphologie, Klinik. München: Urban & Schwarzenberg Verlag. 1981
91. Offerhaus GJ, Tesmette AC, Tersmette KW. Gastric, pancreatic and colorectal carcinogenesis following remote peptic ulcer surgery. *Mod Pathol* 1988; 1: 352-356
92. Orth HB, Stadler GA, Landmann C, Herrmann R. Wo bleibt der Fortschritt? Karzinome des exokrinen Pankreas, der Gallenblase und der Gallengänge – nicht chirurgische Therapie im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 837-845
93. Perment J, Ihse I, Jorfeldt L, et al. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1047-1050
94. Perment J, Adrian TE, Jacobson P. Is profound peripheral insulin resistance in patients with pancreatic cancer caused by tumor-associated factor? *Am J Surg* 1992; 165: 61-67
95. Peters HD, Blatter J, Ermisch S. Gemcitabin. *Onkologe* 1995; 1: 367-382
96. Petrowsky H, Heinrich S, Janshon G, Staib-Sebler E, Polozek Y, Gog C, Oremek G, Lorenz M. Technique and pathophysiology of isolated hypoxic perfusion of the abdomen. *Zentralbl Chir* 1999; 124: 833-839
97. Pietri F, Clavel F. Occupational exposure and cancer of the pancreas: A review. *Br J Ind Med* 1991; 48: 583-587
98. Plunkett W, Huang P, Ganghi V. Preclinical characteristics of gemcitabine. *Anti-Cancer Drugs* 1995; 6: 7-13

99. Plunkett W, Huang P, Xu YZ, et al. Gemcitabine: Metabolism, mechanisms of action and self-potential. *Semin Oncol* 1995; 22: 3-10
100. Pour M. The role of langerhans islets in exocrine pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1995; 17: 217-223
101. Redston MS, Caldas C, Seymour AB. P53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions. *Cancer Res* 1994; 54: 3025-3033
102. Rich TA, Murray D. Antimetabolites. In: John MJ, Flam MS, Legha SS, et al. *Chemoradiation: an Integrated Approach to Cancer Treatment*. Malvern, Pa: Lea & Febiger Publishing Co; 1993: 79-89
103. Ritts RE, Nagorney DM, Jacobsen DJ, Talbot RW, Zurawski VR. Comparison of preoperative serum CA 19-9 levels with results of diagnostics imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease. *Pancreas* 1994; 9: 707-716
104. Robertson JM, Shewach DS, Lawrence TS. Preclinical studies of chemotherapy and radiation therapy for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 674-679
105. Rosenberg L. Pancreatic cancer: does octreotide offer any promise? *Chemotherapy* 2001; 47 (Suppl 2): 134-149
106. Rosemurgy AS, Serafini FM. New directions in systemic therapy of pancreatic cancer. *Cancer Control* 2000; 7: 437-444
107. Rösch T, Braig C, Gain T, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, Classen M. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasound. Comparison with conventional sonography, computed tomography and angiography. *Gastroenterology* 1992; 102: 188-199

108. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, Portenoy RK, Burris HA, Green MR, Tarassoff PG, Brown TD, Casper ES, Storniolo AM, Hoff van DD. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 347-353
109. Rothenberg ML, Abbruzzese JL, Moore M, Portenoy RK, Robertson JM, Wanebo HJ. A rationale for expanding the endpoints for the clinical trials in advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 627-632
110. Safi F, Roscher R, Beger HG. Tumor markers in pancreatic cancer. Sensitivity and specificity of CA 19-9. *Hepatogastroenterology* 1989; 36: 419-423
111. Schiebler TH, Schmidt W. *Lehrbuch der gesamten Anatomie des Menschen. Baucheingeweide*, 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1987
112. Schiebler TH. *Histologie: Lehrbuch der Cytologie*, 3. Aufl., Springer Verlag, Berlin, 1991
113. Schmidt RF, Thews G. *Physiologie des Menschen*, 26. Auf., Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1995
114. Sulkowski U, Büchler M, Pederzoli P, Arnold R, Dinse P, Kay A, Haus U, Beger HG. A phase II study of high-dose octreotide with unresectable pancreatic carcinoma. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1805-1808
115. Sharma JJ, Razvillas B, Stephens CD, Hilsenbeck SG, Sharma A, Rothenberg ML. Phase II study of flutamide as second line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 1997; 15(4): 361-364
116. Shibuya K, Nagata Y, Itoh T, Okajima K, Murata R, Takagi T, Hiraoka M. Transcatheter arterial infusion therapy in the treatment of advanced pancreatic cancer: a feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999; 22: 196-200

117. Silberberg JM, Gordon S, Zucker S. Identification of tissue factor in two human pancreatic cell lines. *Cancer Res* 1989; 49: 5443-5447
118. Silvermann DT, Dunn JA, Hoover RN. Cigarette smoking and pancreas cancer: A case-control study based on direct interviews: *J Natl Cancer Int* 1994; 86: 1510-1516
119. Sirivatanauksorn V, Sirivatanauksorn Y, Lemoine NR. Molecular pattern of ductal pancreatic cancer. *Langenbeck Arch Surg* 1998; 383: 105-115
120. Smith L, Gazet JC. Intra-arterial chemotherapy for patients with inoperable carcinoma of the pancreas. *Ann Royal Coll Surg Engl* 1980; 62: 208-212
121. Sobin LK, Wittekind C, eds. UICC International Union against Cancer. TNM classification of malignant tumours, 5th edn. New York: Wiley-Liss, 1997: 87-90
122. Song MM, Nio Y, Dong M, Tamura K, Furuse K, Tian YL, He SG, Shen K. Comparison of K-ras point mutations at codon 12 and p21 expression in pancreatic cancer between Japanese and Chinese patients. *J Surg Oncol* 2000; 75: 176-185
123. Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Davis P, Federle MP. Magnetic resonance and CT of the normal and diseased pancreas: A comparative study. *Radiology*; 1984: 150-153
124. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 350-355
125. Steinberg W, Gelfang R, Anderson KK, Glenn J, Kurtzman SH. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA 19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology* 1986; 90: 343-349
126. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, Voi M, Rothenberg ML. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1261-1268

127. Taylor OM, Benson EA, Mc Mahon MJ. Clinical trial of tamoxifen in patients with irresectable pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 384-386
128. Teicher BA, Lazo JS, Sartorelli AC. Classifications of antineoplastic agents by their selective toxicities toward oxygenated and hypoxic tumor cells. *Cancer Res* 1981; 41: 73-81
129. Theodors A, Bukowski RM, Hewlett S, Livingston RB, Weick JK. Intermittent regional infusion of chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Oncol* 1982; 5: 555-558
130. Tio TL, Sie LH, Kallimanis G, Luiken GJ, Kimmings AN, Huibregtse K, Tytgat GN. Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: comparison between endosonography and surgery. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 706-713
131. Verweij J, Pinedo HM. Mitomycin C. Mechanism of action, usefulness and limitations. *Anti-Cancer Drugs* 1990; 1: 5-13
132. Verweij J, Stuurman M, de Vries J, et al. The difference in pharmacokinetics of mitomycin C, given either as a single agent or as a part of a combination chemotherapy. *Cancer Res Clin Oncol* 1986; 112: 283-284
133. Voss H, Herrlinger R. Taschenbuch der Anatomie. Eingeweide, 17. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1988
134. Wakaki S, Marumo H, Tomioka K. Isolation of a new antitumor mitomycins. *Antibiotic Chemther* 1958; 8: 228-240
135. Wanebo HJ, Vezeridis HP. Pancreatic carcinoma in perspectives. *Cancer* 1996; 78: 580-591
136. Warburg, O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309-314

137. Watanabe H, Sawabu N, Ohta H. Identification of K-ras oncogene mutations in the pure pancreatic juice of patients with ductal pancreatic cancers. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 961-965
138. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla vateri. *Ann Surg* 1935; 102: 763-779
139. Yamaguchi K, Chijiwa K, Noshiro H, Torata N, Kinoshita M, Tanaka M. Ki-ras codon 12 point mutation and p53 mutation in pancreatic diseases. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2575-2581
140. Yamanaka Y, Friess H, Büchler HW. Overexpression of basic fibroblast growth factors in human pancreatic cancer is associated with enhanced cancer stage. *Cancer Res* 1993; 53: 5289-5296
141. Yasuda K, Mukai H, Fujimoto S, Nakajima M, Kawai K. The diagnosis of pancreatic cancer. Cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 1-8
142. Zalutnai A, Pogany V. Somatostatin analogs in the treatment of pancreatic cancer: utopia or feasible alternative?. *Orv Hetil* 2000; 22: 2333-2338
143. Zanzi R, Robeson W, Vinciguerra V. Positron emission tomography (PET) imaging in patients with carcinoma of the pancreas. *Proc A.S.C.O.* 1990; 9: A434-A435

11 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Matthias Lorenz, Oberarzt der Klinik für Allgemeinmedizin des Zentrums der Chirurgie der Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinik Frankfurt am Main, danke ich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und für die Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Dr. med. Elsbeth Staib-Sebler, Oberärztin der Klinik für Allgemeinmedizin des Zentrums der Chirurgie der Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinik Frankfurt am Main, danke ich herzlich für die konstruktive und kritische Beratung bei der Bearbeitung meines Dissertationsthemas.

Frau Marianne Belletz und Frau Christiane Gog, Assistenzärztinnen der Klinik für Allgemeinmedizin des Zentrums der Chirurgie der Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinik Frankfurt am Main, danke ich besonders für die Hilfe und die Beratung bei der Organisation und Auswertung der Arbeit.

Frau Nermin Evin, Frau Hannelore Knödler und Frau Sabine Riemann, Krankenschwestern der chirurgisch-onkologischen Ambulanz der Klinik für Allgemeinmedizin des Zentrums der Chirurgie der Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinik Frankfurt am Main, danke ich für die freundliche und stets hilfsbereite Zusammenarbeit.

Herrn Wolfram Schwarz, Assistenzarzt des Zentrums der Radiologie der Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinik Frankfurt am Main, danke ich für die sehr gute Unterstützung bei der radiologischen Auswertung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Stefan Heinrich, Arzt im Praktikum der Klinik für Allgemeinmedizin des Zentrums der Chirurgie der Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinik Frankfurt am Main. Ich danke ihm von ganzem Herzen für die sehr gute Betreuung bei der Durchführung der Arbeit und die stets freundliche und konstruktive Beratung bei der Bearbeitung meines Dissertationsthemas.

12 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit intraarteriell appliziertem Mitomycin-C in Kombination mit intraarteriell/intravenös appliziertem Gemcitabine – eine Phase II Studie

in der Klinik für Allgemein Chirurgie und Gefäßchirurgie im Zentrum der Chirurgie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter der Leitung von Professor Dr. med. Matthias Lorenz ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, 25.04.2002

(Daniela Kraft)

13 Lebenslauf

Name: Daniela Kraft
Geburtsdatum: 08.07.1974
Geburtsort: Marburg an der Lahn
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: Ledig
Konfession: Evangelisch
Eltern: Reinhold Kraft, 51 Jahre, Beamter
Anita Kraft, geb. Hahn, 48 Jahre, Sachbearbeiterin
Geschwister: Patrick Kraft, 17 Jahre, Auszubildender

Schulischer Werdegang: 1981-1985 Grundschule in Schweinsberg
1985-1994 Gymnasium Stiftsschule Sankt Johann in
Amöneburg, Abschluß: Abitur (1,3)

Studienverlauf: 1994-2000 Studium der Humanmedizin an der Johann
Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main
04.04.1997 Ärztliche Vorprüfung (3)
16.04.1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2)
11.04.2000 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2)
10.04.2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1)
1997-2000 Tätigkeit als studentische Hilfskraft am Fachbe-
reich Biochemie der Universitätsklinik
Frankfurt am Main

Frankfurt, 25.04.2002

(Daniela Kraft)