

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl

**Die transarterielle Chemoperfusion als lokoregionäres
Therapiemanagement bei Malignomen
des Beckens, des Pankreas und der Leber**

Dissertation

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

vorgelegt von

Ralf W. Bauer
aus Nürnberg

Frankfurt am Main 2008

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. med. T. J. Vogl

Korreferent: Prof. Dr. med. G. Oremek

Tag der mündlichen Prüfung: 03. September 2008

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl für seine Unterstützung, Förderung und Wertschätzung.

Für meine Eltern in Liebe und Dankbarkeit.

Die transarterielle Chemoperfusion als lokoregionäres Therapiemanagement bei Malignomen des Beckens, des Pankreas und der Leber

Transarterial chemoperfusion: a loco-regional treatment option for malignoma of the pelvis, pancreas, and liver

Teile dieser Arbeit wurden publiziert in:

Parts of this thesis were published in:

- (1) Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Balzer J, Jacob U, Keilhauer R, Bauer RW
Transarterielle Chemoperfusion des Beckens: Ergebnisse bei symptomatischen Rezidivtumoren und Lymphknotenmetastasen.
RoFo 2007; 179 (11): 1174-80
- (2) Vogl TJ, Zangos S, Heller M, Hammerstingl R, Böcher E, Jacob U, Bauer RW
Transarterielle Chemoperfusion mit Gemcitabine und Mitomycin C bei Pankreaskarzinom: Ergebnisse bei Rezidivtumoren und fortgeschrittenen Tumorstadien.
RoFo 2007; 179 (11): 1181-88
- (3) Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Selby JB, Bauer RW
Palliative hepatic intraarterial chemotherapy (HIC) using a novel combination of gemcitabine and mitomycin C: results in hepatic metastases.
Eur Radiol 2008; 18 (3): 468-476

Inhaltsverzeichnis

I	Zusammenfassung	
I.1	Zusammenfassung auf Deutsch	1
I.2	Abstract in English	3
II	Einführung	
II.1	Hintergrund und Zielsetzung dieser Arbeit	5
II.2	Prinzip der intraarteriellen Chemoperfusion	5
II.2.1	Wirkprinzip	5
II.2.2	Technische Aspekte	6
II.3	Epidemiologie und aktuelles Therapiemanagement maligner Neubildungen des Beckens, des Pankreas und der Leber	8
III	Methoden und Materialien	
III.1	Einschluss- und Abbruchkriterien und Ausgangsevaluation	11
III.2	Definition des radiologischen Ansprechens	12
III.3	Definition des klinischen Ansprechens	14
III.4	Therapiekonzept	15
III.5	Ablauf der Intervention	15
III.6	Zytostatika	17
III.7	Statistische Analyse	19
III.8	Patienten	19
III.8.1	Patientengruppe Becken	19
III.8.2	Patientengruppe Pankreas	20
III.8.3	Patientengruppe Leber	20
III.8.3.1	Allgemeines	20
III.8.3.2	Kolorektales Karzinom	21
III.8.3.3	Mammakarzinom	21
III.8.3.4	Cholangiozelluläres Karzinom	21
III.8.3.5	Andere	22
IV	Ergebnisse	
IV.1	Chemoperfusion des Beckens	23
IV.1.1	Allgemeines	23
IV.1.2	Radiologisches Tumoransprechen und Überleben	23
IV.1.3	Klinisches Ansprechen	26

IV.2	Chemoperfusion des Pankreas	27
IV.2.1	Allgemeines	27
IV.2.2	Radiologisches Tumoransprechen und Überleben	28
IV.2.3	Klinisches Ansprechen	29
IV.3	Chemoperfusion der Leber	32
IV.3.1	Allgemeines	32
IV.3.2	Radiologisches Tumoransprechen und Überleben	32
V	Diskussion	
V.1	Transarterielle Chemoperfusion des Beckens	36
V.2	Transarterielle Chemoperfusion des Pankreas	40
V.2.1	Systemische Chemotherapie: Aktueller Stand und Ausblick	40
V.2.2	Intraarterielle Chemotherapie: Ergebnisse	41
V.3	Transarterielle Chemoperfusion der Leber	44
V.3.1	Kolorektales Karzinom	44
V.3.2	Mammakarzinom	46
V.3.3	Cholangiozelluläres Karzinom	48
V.4	Schlussfolgerung	50
	Literaturverzeichnis	53

I Zusammenfassung

I.1 Zusammenfassung auf Deutsch

Zielsetzung: Evaluation der lokoregionären transarteriellen Chemoperfusion (TACP) bei nicht kurativ therapierbaren und unter systemischer Chemotherapie progredienten fortgeschrittenen Stadien, Rezidivtumoren oder Metastasen maligner Tumoren des Beckens, des Pankreas und der Leber anhand des lokalen Tumoransprechens, des Überlebens und des Ansprechens tumorassoziierter Symptome (Becken und Pankreas).

Material und Methodik: Bei 24 Patienten wurden TACP des Beckens durchgeführt. Die behandelten Tumorentitäten waren kolorektales Karzinom (KRK) (n = 11), Ovarial- (n = 3), Cervix-, Mamma- (BC) (je n = 2), Magen-, Nebennieren-, Anal-, Prostata-, Nierenzell- und Gartner-Gang-Karzinom (je n = 1). Bei 40 Patienten wurden TACP des Pankreas bei Pankreaskarzinom durchgeführt (n = 28 fortgeschrittene Tumorstadien, n = 12 Lokalrezidive). Bei 55 Patienten wurden TACP der Leber durchgeführt. Die behandelten Tumorentitäten waren KRK, BC (je n = 12), cholangiozelluläres Karzinom (CCC) (n = 10), Pankreas- (n = 4), Ovarial- (n = 3), Magen-, Cervix-, Papillen- (je n = 2), Prostata-, Ösophaguskarzinom, Leiomyosarkom (je n = 1) und cancer of unknown primacy (CUP) (n = 5). Mitomycin C (6-8,5 mg/m²) wurde in Kombination mit Gemcitabine (1000-1500 mg/m²) über 1 h durch einen je nach Tumorlokalisierung und -gefäßversorgung in der A. iliaca interna (Becken), dem Truncus coeliacus (Pankreas) oder der A. hepatica (Leber) platzierten Angiographiekatheter verabreicht. Mindestens 3 TACP wurden pro Patient in vierwöchigen Abständen ambulant durchgeführt. Danach wurde das Therapieansprechen evaluiert und über eine Weiterführung entschieden. Das radiologische Tumoransprechen wurde mittels MRT oder CT bestimmt und nach der RECIST-Klassifikation (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) in complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) und progressive disease (PD) eingeteilt. Eine deutliche Verbesserung klinischer Symptome wurde als clinical response (R_c), eine Stabilisierung als clinical stable disease (SD_c) und eine Verschlechterung bestehender oder ein Auftreten neuer Symptome als clinical progression (PD_c) bewertet. Die Überlebenszeiten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Ergebnisse: Bei allen Patienten konnten mindestens 3 TACP durchgeführt werden. Ein vorzeitiger Therapieabbruch oder eine Verlängerung der Therapieintervalle war bei keinem Patienten notwendig. Es kam zu keinen relevanten Komplikationen. Bei Patienten, bei denen eine TACP des Beckens durchgeführt wurde, konnten tumorassoziierte Beschwerden (Schmerzen, Blutungen etc.) in 54% (21/39 Einzelsymptome) gebessert werden. Radiologisch zeigten sich insg. 4 (17%) PR, 12 (50%) SD und 8 (33%) PD. Für Patienten mit KRK als größte Einzelgruppe betrug das radiologische Ansprechen 2 PR, 7 SD und 2 PD bei einem medianen Überleben von 11,5 Monaten. Tumorinduzierte Schmerzen konnten bei 20/32 (62,5%) der Patienten verringert werden, bei denen eine TACP des Pankreas durchgeführt wurde. Radiologisch fanden sich 3 (7,5%) CR, 9 (22,5%) PR, 16 (40%) SD und 12 (30%) PD. Das mediane Überleben lag bei 8,1 Monaten. Patienten mit Therapieansprechen (CR + PR) lebten signifikant länger als solche mit Tumorprogress (13,0 vs. 6,0 Monate; $p = 0,013$). Bei Patienten, bei denen eine TACP der Leber durchgeführt wurde, fanden sich insg. 1 CR, 19 PR, 19 SD und 16 PD. Davon entfielen 5 PR, 3 SD und 4 PD auf KRK, 1 CR, 4 PR und 6 SD auf BC und 2 PR, 2 SD und 6 PD auf CCC. Das mediane Überleben betrug 9,7 Monate bei KRK, 11,4 Monate bei BC und 6,0 Monate bei CCC.

Schlussfolgerung: Die TACP mit Mitomycin/Gemcitabine stellt ein gut verträgliches, minimalinvasives, komplikationsarmes, ambulant einsetzbares Verfahren zur palliativen Therapie von fortgeschrittenen Stadien, Rezidivtumoren und Metastasen maligner Tumoren des Beckens, des Pankreas und der Leber dar. Es konnte sogar in multipel vorbehandelten, therapieresistenten Tumoren ein Ansprechen/eine Wachstumskontrolle (= CR+PR+SD) in 17%/67% (Becken), 30%/70% (Pankreas) bzw. 36%/71% (Leber) erzielt werden. Patienten mit Pankreaskarzinom, die auf die Therapie mit der TACP ansprachen, hatten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit Tumorprogress. In 54% (Becken) bzw. 62,5% (Pankreas) konnten lokale tumorassoziierte Beschwerden gebessert werden. Aus diesen Gründen sollte die intraarterielle Chemotherapie als Option in der palliativen onkologischen Betreuung des Patienten in Erwägung gezogen werden.

1.2 Abstract in English

Purpose: The purpose of this study was to evaluate local transarterial chemoperfusion (TACP) as a palliative treatment option for incurable advanced tumor stages, locally recurrent tumors, and metastases of various malign neoplasia in the pelvis, pancreas, and liver, which did not respond to prior systemic chemotherapy and/or radiotherapy. Radiological tumor response, survival, and clinical response (in pelvis and pancreas only) were retrospectively analyzed.

Materials and methods: TACP of the pelvis was performed in 24 patients. Treated tumor entities were colorectal (CRC) (n = 11), ovarian (n = 3), cervical (n = 2), breast (BC) (n = 2), gastric, adrenal, anal, prostate, Gartner's duct, and renal cell carcinoma (each n = 1). TACP of the pancreas was performed in 40 patients with pancreatic carcinoma (28 with advanced tumor stages, 12 with locally recurrent tumors). TACP of the liver was performed in 55 patients. Treated tumor entities were CRC, BC (each n = 12), cholangiocarcinoma (CCC) (n = 10), pancreatic (n = 4), ovarian (n = 3), gastric, cervical, papillary (each n = 2), prostate, esophageal carcinoma, leiomyosarcoma (each n = 1), and cancer of unknown primacy (CUP) (n = 5). Combined gemcitabine (1000-1500 mg/m²) and mitomycin C (6-8,5 mg/m²) was administered intra-arterially within one hour through a fluoroscopy catheter placed in the internal iliac artery (pelvis), the celiac trunc (pancreas), or the hepatic artery (liver), depending on tumor localization and vascularization. At least 3 TACPs were performed on an outpatient basis in four-week-intervals. Tumor size was measured by CT or MRI scans. Radiological response was classified according to RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) in complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), and progressive disease (PD). Clinical response to treatment was classified as clinical response (R_c), if symptoms improved explicitly, as clinical stable disease (SD_c), if there was a stabilization of complaints, and clinical progression (PD_c), in case of worsening of existing symptoms, or appearance of new symptoms. Survival times were calculated according to the Kaplan-Meier method. After the third session therapy response was evaluated. In case of clinical and radiological progression, therapy was stopped and the case was discussed for

further treatment options. If radiological response and clinical progression was found, therapy was continued. If clinical response with radiological progression was found, therapy was continued. Therapy could be aborted by the patient at any time.

Results: A minimum of 3 TACPs could be conducted in all patients. No prolongation of the therapy intervals and no early discontinuation of the therapy were required. No major side effects or complications occurred. For TACP of the pelvis, an improvement of tumor-induced symptoms (e.g. pain, bleeding, etc.) was found in 54% (21/39 single symptoms). Radiologically, in total 4 (17%) patients showed PR, 12 (50%) SD, and 8 (34%) PD. For CRC patients – the biggest subgroup – radiological response was 2 PR, 7 SD, and 2 PD, with a median survival of 11.5 months. For TACP of the pancreas, tumor-induced pain could be relieved in 62.5% (20/32) of the patients. The radiological results were 3 (7.5%) CR, 9 (22.5%) PR, 16 (40%) SD, and 12 (30%) PD. Median survival since first TACP was 8.1 months. Responders (CR+PR) showed a significant survival advantage over patients with tumor progression (13.0 vs. 6.0 months; $p = 0.013$). For TACP of the liver, the radiological results were 1 CR, 19 PR, 19 SD, and 16 PD, in total. Of that, 5 PR, 3 SD, and 4 PD accounted for CRC, 1 CR, 4 PR, and 6 SD for BC, and 2 PR, 2 SD, and 6 PD for CCC patients. Median survival since first TACP was 9.7 months for CRC, 11.4 months for BC, and 6.0 months for CCC patients.

Conclusion: TACP with the novel combination of mitomycin/gemcitabine represents a well tolerable, minimally invasive, and safe technique for the palliative treatment of advanced tumor stages, locally recurrent tumors, and metastases of the pelvis, the pancreas, and the liver. Even in multiple pretreated, therapy-resistant tumors a tumor response/growth control (= CR+PR+SD) could be achieved in 17%/67% (pelvis), 30%/70% (pancreas), and 36%/71% (liver). Patients with pancreatic carcinoma who responded to TACP had a significantly survival benefit compared to patients with tumor progression. Tumor-related complaints could be relieved in 54% (pelvis) and 62.5% (pancreas). For all these reasons, intraarterial chemotherapy should be considered as a treatment option in palliative, oncological patient care.

II Einführung

II.1 Hintergrund und Zielsetzung dieser Arbeit

In dieser retrospektiven Studie wurden die Ergebnisse der lokoregionären transarteriellen Chemoperfusion (TACP), wie sie im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main seit dem Jahr 2000 durchgeführt wird, evaluiert. Das Verfahren findet hier bei Patienten mit Malignomen im Bereich des Beckens, des Pankreas und der Leber Anwendung. Indikationen zur Durchführung der TACP sind fortgeschrittene primäre Tumoren, Rezidive und Metastasen nach primär kurativer Therapie, die nicht kurativ therapiert werden können und nicht auf vorhergehende systemische Chemotherapie und/oder Radiotherapie ansprechen.

Das Therapieziel war bei allen Patienten als palliativ zu sehen. Patienten, die im Zeitraum von Januar 2000 bis August 2005 behandelt wurden, wurden erfasst. Die Daten wurden hinsichtlich radiologischen Ansprechens, Überlebens und – bei den Patientengruppen Becken und Pankreas – klinischen Ansprechens analysiert, und die Ergebnisse in den Kontext internationaler Fachliteratur gestellt.

II.2 Prinzip der intraarteriellen Chemotherapie

II.2.1 Wirkprinzip

Das Prinzip der intraarteriellen Applikation von Zytostatika beruht auf der Überlegung, dass bei gleicher gegebener Dosis im versorgten Tumorgewebe kurzzeitig höhere Plasmaspiegel erreicht werden können, als dies nach intravenöser, systemischer Gabe möglich wäre. Die Medikamente erreichen das Blutsystem direkt am Ort des Krankheitsgeschehens in konzentrierter Form und werden danach erst in den systemischen Blutpool ausgewaschen. Im Falle der intravenösen systemischen Applikation vermischen sich die Zytostatika zunächst bei der Passage des rechten Herzens mit dem venösen Blut aus dem Körper. Danach erst erreichen sie in verdünnter Form den Tumor. Durch die lokale intraarterielle Verabreichung sollen somit höhere Zytostatikagradienten an der Zellmembran am Ort des Tumorgeschehens erzielt, und dadurch die Aufnahme der Medikamente in die Tumorzelle

verbessert werden. Höhere Medikamentenkonzentrationen im Tumor sollen dabei in einer erhöhten Ansprechrate resultieren [1-5]. Ein hoher First-pass-Effekt für die Zytostatika im perfundierten Tumorgewebe soll dabei gleichzeitig die systemische Toxizität der Zytostatika verringern [1-5].

Forschungen an Pankreaskarzinomzelllinien und Präparaten verschiedener Tumoren haben gezeigt, dass hohe Transkriptionsraten von MDR-Genen (multidrug resistance) und hohe Expressionsraten von Genprodukten, wie z.B. der P-Glykoprotein-Familie, vorliegen [6-10]. Diese transmembranösen Transportersysteme sind in der Lage, eine sehr hohe Nettoeffluxrate für Zytostatikamoleküle aus der Zelle zu erbringen. Dies wird u.a. als Grund für die schlechte Chemosensitivität von Pankreaskarzinomen oder eine Taxan-Resistenz mancher Ovarialkarzinome diskutiert [6,8-10]. Durch die erhöhten Medikamentenkonzentrationen beim arterielle Anfluten der Zytostatika sollen diese Systeme thermodynamisch überlastet und somit das Eindringen von mehr Wirkstoff für eine längere Zeit in die Zelle ermöglicht werden.

Durch ihre besondere duale Blutversorgung scheint die Leber das ideale Organ für die intraarterielle Chemotherapie zu sein. Physiologisches Lebergewebe wird zum größten Teil aus der Vena portae versorgt. Malignes Tumorgewebe in der Leber hingegen bezieht seine Blutversorgung zum überwiegenden Anteil aus dem System der Arteria hepatica [11]. Dadurch wird malignes Gewebe bevorzugt mit Zytostatika perfundiert, und gesundes Lebergewebe geschont.

II.2.2 Technische Aspekte

Eine systemische Chemotherapie wird klassischerweise intravenös über periphervenöse Zugänge, Zentralvenenkatheter oder Port-Systeme verabreicht. Bei der transarteriellen Chemoperfusion muss zunächst ein arterieller Zugang geschaffen werden. Liegt die zu erreichende Zielregion dabei im Oberbauch, Unterbauch oder Becken, ist das Standardverfahren hierfür die Punktion der Arteria femoralis superficialis unterhalb des Leistenbandes nach Seldinger, wie es auch regulär zur Durchführung einer normalen

Angiographie oder bei der Anlage eines Zugangs zur direkten, blutigen arteriellen Blutdruckmessung bei Intensivpatienten durchgeführt wird. Dazu wird der Bereich der Punktionsstelle zunächst mit Lokalanästhetika infiltriert. Anschließend erfolgt die Punktion der Arterie mit einer Hohlnadel. Durch diese Kanüle wird dann ein elastischer Draht auf mehrere Zentimeter in das Gefäßlumen vorgeschoben, und die Kanüle rückwärts über den extraluminalen extrakorporal verbliebenen Teil des Drahts wieder entfernt. Der liegende Draht dient nun als Führungsschiene für die Platzierung einer sog. Schleuse, eine weiche flexible Kunststoffkanüle mit Ventilfunktion. Sie erlaubt es durch eine eingearbeitete Membran, von außen Arbeitsgeräte (z.B. Katheter, Draht) in das Gefäßlumen einzubringen, ohne dass Blut aus der Arterie austritt. Anschließend wird der Führungsdraht entfernt. Somit wurde ein sicherer arterieller Zugangsweg geschaffen, und ein Angiographiekatheter kann nun durch die Schleuse eingeführt werden.

Durch vorsichtige Injektion weniger Milliliter jodhaltigen Kontrastmittels wird die intraarterielle Lage des Katheters unter Röntgendurchleuchtung auf dem Angiographietisch überprüft. Anschließend wird der Katheter weiter kranialwärts geschoben und eine klassische Angiographie der aortalen Abgänge im Oberbauch, und bei Patienten, bei denen eine TACP des Beckens durchgeführt wird, bis zur Beckenetage, durchgeführt. Die Angiographie ermöglicht es dem Untersucher, sich mit der anatomischen Gefäßsituation des Patienten vertraut zu machen, das Vaskularisationsmuster des zu therapierenden Tumorgewebes zu erkennen und das (die) Gefäß(e), aus dem (denen) die Versorgung des Tumorgewebes erfolgt (erfolgen) zu identifizieren. Im nächsten Schritt wird der Angiographiekatheter in das entsprechende Gefäß eingebracht. Je nach den anatomischen Gegebenheiten des zu intubierenden Gefäßes und den Vorlieben des durchführenden Arztes kommen dabei verschiedene Typen von Angiographiekathetern zum Einsatz, die sich im Wesentlichen in ihrem Kaliber, der Beschaffenheit des Materials (eher flexibel bis eher starr) und der Form und Beschaffenheit der Katheterspitze (weich oder fest) unterscheiden. *Abbildung 1* zeigt einen sog. „Cobra“-Katheter der Firma Terumo. Die Form des kranialen Katheterendes erinnert eindrucksvoll an die Haltung einer sich aufblähenden Cobra.

Nach erfolgreicher Platzierung des Katheters im Zielgefäß werden die Zytostatika über den Katheter mittels einer Perfusorpumpe über den gewünschten Zeitraum injiziert.

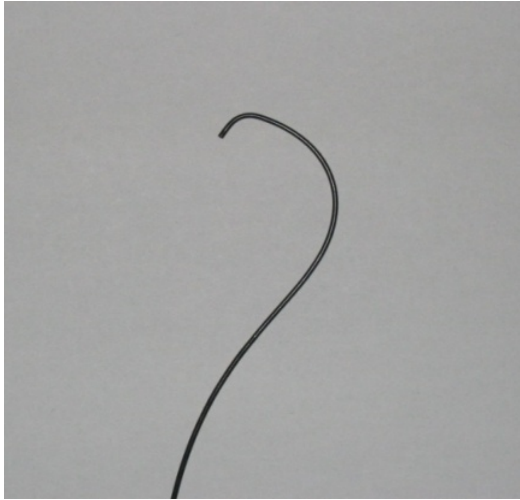


Abbildung 1

Sogenannter „Cobra“-Katheter der Firma Terumo der Länge 80 cm mit einem Außendurchmesser von 1,70 mm (= 5 F) und einem Innendurchmesser von 0,97 mm.

II.3 Epidemiologie und aktuelles Therapiemanagement maligner Neubildungen des Beckens, des Pankreas und der Leber

In den westlichen Industrieländern verstirbt mittlerweile ca. jeder Vierte an den Folgen eines malignen Tumorleidens. Für manche Tumoren im Bereich des Beckens wie z.B. das Prostata-, Cervix- und kolorektale Karzinom (KRK) gibt es bereits sensitive Screeningmöglichkeiten (PSA, PAP-Abstrich, Koloskopie). Für andere Tumoren wie z.B. das Ovarialkarzinom existieren solche effektiven Früherkennungsverfahren noch nicht. Beim gleichzeitigen Fehlen von spezifischen Frühsymptomen manifestieren sich somit viele Malignome oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Ein kurativer Ansatz ist dann nicht immer möglich, oder es kommt im Verlauf zu Lokalrezidiven [12-16]. Diese sind oft schwierig zu therapieren, und bringen häufig erhebliche tumorassoziierte Beschwerden wie Schmerzen, Blutungen, Fistelbildungen und lokale Infektionen mit sich.

Die Diagnose und Therapie des Pankreaskarzinoms stellt immer noch eine der größten Herausforderungen in der Onkologie dar. Das Fehlen von charakteristischen Frühsymptomen ist auch hier eines der Hauptprobleme. Circa 80% der Patienten befinden sich bei Erstdiagnosestellung bereits in einem nicht mehr kurativ zu therapierenden

Krankheitsstadium [17-20]. Einziger kurativer Ansatz ist z.Zt. nur die vollständige chirurgische Entfernung (R0) des Tumors, wobei das Auftreten von Fernmetastasen ebenso wie eine Infiltration der Vena portae, Arteria hepatica, Arteria oder Vena mesenterica superior Kontraindikationen für eine Resektion darstellen. Während das mediane Überleben aller Patienten zwischen 3 und 9 Monaten variiert, liegt es nach OP mit kurativem Ansatz im Bereich von 10 – 20 Monaten mit einer 5-Jahres-Überlebens-Rate von ca. 15% [17,19-22]. Die hohe Rezidivrate (90%) verlangt nach einer adjuvanten Therapie; hierfür existieren aber keine einheitlichen Richtlinien. Verschiedene Studien zur Radiochemotherapie – einer vor allem in den USA verbreiteten Methode – liefern unterschiedliche Ergebnisse [17,19,20]. In der palliativen First-line-Therapie ist in Europa eine alleinige systemische Chemotherapie etabliert. In den letzten Jahren hat sich die Monotherapie mit Gemcitabine als überlegen gegenüber einem abwartenden Verhalten und der intravenösen Applikation von 5-Fluorouracil, welches lange Zeit als Standardtherapeutikum zum Einsatz kam, herausgestellt. Gemcitabine verdankt seine gefestigte Stellung jedoch nicht nur in erster Linie der signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit, sondern vor allem der signifikanten Verbesserung klinischer Symptome („clinical benefit“) [17,19-23]. Darüberhinaus gibt es bisher keine Empfehlungen für Second-line-Protokolle bei Therapieversagern.

Lebermetastasen stellen ein relevantes Problem in der Onkologie dar. Ihr Auftreten ist bei einer Vielzahl verschiedener maligner Tumoren mit einer schlechten Prognose assoziiert. Aus epidemiologischer Sicht sind aufgrund der Inzidenzen der Grunderkrankungen Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms und Mammakarzinoms die bedeutendsten Gruppen. Sogar nachdem der Primarius kurativ therapiert werden konnte, kommt es im weiteren Verlauf bei ca. zwei Dritteln von an KRK erkrankten Patienten [14] und in ca. einem Drittel von Patienten mit Mammakarzinom [24] zum Auftreten von Lebermetastasen. Ist beim Mammakarzinom ein Leberbefall z.Zt. noch gleichbedeutend mit dem Fehlen kurativer Optionen und einer sehr schlechten Prognose mit einem medianen Überleben von ca. 12 Monaten und einer 5-Jahresüberlebensrate nahe 0% [25-28], können solitäre

Lebermetastasen beim KRK mit kurativer Zielsetzung operativ entfernt werden. Liegen jedoch multiple Metastasen vor, ist der Therapieansatz wie bei Lebermetastasen der anderen in dieser Studie therapierten Tumorentitäten (Pankreas-, Ovarial-, Cervix-, Magen-, Oesophagus-, Papillenkarcinome und Leiomyosarkom) palliativ [14]. Eine systemische Chemotherapie mit Kombinationen aus 5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan, Oxaliplatin, Bevacizumab und Cetuximab gilt dabei als der aktuelle Goldstandard, mit dem eine mediane Überlebenszeit von ca. 12-20 Monaten und ein Tumoransprechen von ca. 30-50% erreicht werden kann [13,14].

Lebereigene Malignome sind in Europa und Nordamerika mit einer Inzidenz von je 1-2/100000 pro Jahr für das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) wesentlich seltener als Lebermetastasen. Das CCC hat in der Regel eine sehr schlechte Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 3-9 Monaten [29,30]. Da auch hier wie bei den oben genannten Neoplasien spezifische Frühsymptome fehlen, werden ca. 80% der Patienten mit einem hepatisch fortgeschrittenen, inoperablen, und somit nicht mehr kurativ therapierbaren Tumorstadium erstmals vorstellig [29-31]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist es schwierig, hinreichend große Patientengruppen für randomisierte, vergleichende klinische Studien zu rekrutieren. Somit gibt es bis jetzt noch keine einheitliche Empfehlung zur Palliativtherapie des CCC. Die systemische Chemotherapie mit Gemcitabine- und 5-FU-basierten Protokollen scheinen die besten Ergebnisse zu liefern, werden z.Zt. aber ebenfalls noch als experimenteller Ansatz gesehen [29-33]

III Methoden und Materialien

III.1 Einschluss- und Abbruchkriterien und Ausgangsevaluation

Die Krankengeschichte der Patienten wurde evaluiert. Die maligne Erkrankung musste histologisch oder radiologisch gesichert sein. Nur solide Tumoren, d.h. keine hämato-onkologischen Erkrankungen, wurden therapiert. Als Indikationen zur Durchführung der TACP wurden definiert:

Zur Chemoperfusion des Beckens: Fehlen oder Nichtanwendbarkeit kurativer Therapieoptionen und Nichtansprechen oder Progress des Befundes unter mindestens einem vorhergehenden Zyklus systemischer Chemotherapie und/oder Radiotherapie nach entsprechenden aktuellen Protokollen zur Therapie der jeweiligen Tumorentität oder Abbruch einer systemischen Chemotherapie wegen erheblicher Nebenwirkungen;

Zur Chemoperfusion des Pankreas: Inoperabilität des Befundes und Nichtansprechen oder Progress des Befundes unter mindestens einem vorhergehenden Zyklus systemischer Chemotherapie nach entsprechenden aktuellen Protokollen oder Abbruch einer systemischen Chemotherapie wegen erheblicher Nebenwirkungen;

Zur Chemoperfusion der Leber: Fehlen oder Nichtanwendbarkeit kurativer Therapieoptionen und Nichtansprechen oder Progress des Befundes unter mindestens zwei vorhergehenden Zyklen systemischer Chemotherapie nach entsprechenden aktuellen Protokollen zur Therapie der jeweiligen Tumorentität oder Abbruch einer systemischen Chemotherapie wegen erheblicher Nebenwirkungen; Leber als einziges tumorös befallenes Organ; Patienten mit Mammakarzinom wurden auch bei zusätzlichem Vorliegen von Knochenmetastasen eingeschlossen.

Nur erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) in gutem bis leicht reduziertem klinischen Zustand (Karnofsky-Index $\geq 70\%$) und einer geschätzten Lebenserwartung von ≥ 12 Wochen wurden therapiert. Bei Frauen im gebärfähigen Alter musste eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Weitere Einschlusskriterien waren ein adäquates hämatologisches Profil (Hb > 10 g/dl, Neutrophile > 2 /nl, Thrombozyten > 100 /nl), ein ausreichender Gerinnungsstatus (INR $< 1,5$) und eine angemessene renale (eGFR > 30 ml/min) und hepatische Funktion

(Gesamtbilirubin < 1,9 mg/dl). Diese Werte wurden vor jeder Therapiesitzung kontrolliert. Lagen sie außerhalb der o.g. Grenzwerte führte dies ebenso wie floride Infekte oder ein inakzeptabler klinischer Status zunächst zur Verlängerung des therapiefreien Intervalls bis hin zum Therapieabbruch. Angestrebt war die Durchführung von mindestens 3 Chemoperfusionen in vierwöchigen Abständen. Die Therapie konnte jedoch zu jedem Zeitpunkt auf Wunsch des Patienten beendet werden.

Zur Bestimmung der Tumorausdehnung und -größe erfolgte vor der ersten TACP bei allen Patienten eine Ausgangsbildgebung mittels Multidetektor-Computertomographie (MDCT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Die CT-Untersuchung (SOMATOM Sensation 16, Siemens, Forchheim) erfolgte in 2-5 mm-Schichten nativ und kontrastmittelverstärkt. Die MRT-Untersuchung erfolgte an 1,5 Tesla-Geräten (MAGNETOM Symphony oder Sonata, Siemens) in 3-6 mm Schichten mit nativen T1- und T2-gewichteten Gradientenecho- und Spinecho-Sequenzen, sowie kontrastverstärkten T1-Sequenzen (True Fisp, HASTE, TSE, FLASH 2D in phase und opposed phase). Das Tumolvolumen wurde computergestützt mittels manueller Schichtsegmentierung (Leonardo Workstation, Siemens) bestimmt. Bei den Patienten, bei denen eine TACP der Leber durchgeführt wurde, wurde das Verhältnis des Tumoranteils zum Gesamtlebervolumen geschätzt.

Bei den Patienten, bei denen eine TACP des Beckens durchgeführt wurde, wurden zusätzlich zu den radiologischen noch klinische Daten zu tumorassoziierten Beschwerden erhoben. Bei den Patienten, bei denen eine TACP des Pankreas durchgeführt wurde, beschränkte sich die Erfassung auf die pankreaskarzinomtypische ausgeprägte Schmerzsymptomatik, welche mit einer standardisierten visuellen Analogskala (0 = kein Schmerz bis 10 = stärkster Schmerz) vom Patienten selbst quantifiziert werden konnte.

III.2 Definition des radiologischen Ansprechens

Das radiologische Ansprechen wurde entsprechend der Empfehlungen der Arbeitsgruppe RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) [34] klassifiziert. Diese neuere Einteilung, um radiologisch das Therapieansprechens in der Onkologie zu messen, ersetzt

nach und nach immer häufiger die noch weit verbreitete Klassifikation der WHO (World Health Organisation). Die Vorteile der Messung nach RECIST liegen in der einfacheren, zeitsparenderen Durchführung bei gleicher Aussagekraft, was sie für den klinischen Alltag attraktiver macht [34]. Gemessen wird dabei der größte Durchmesser einer Läsion. Liegen gleichzeitig mehrere Läsionen im Zielgebiet vor, so wird von jeder Läsion der Durchmesser bestimmt, und die Einzeldurchmesser zu einem Gesamtwert aufaddiert. Wichtig dabei ist, dass die Messungen immer in derselben Modalität (also z.B. immer im MRT, oder immer im CT) und Ebene (sagittal oder koronar oder axial) erfolgen.

Die Kategorien der RECIST-Klassifikation sind:

- Complete response (CR): kein Tumorgewebe mehr nachweisbar;
- Partial response (PR): $\geq 30\%$ Reduktion in der Summe der größten Durchmesser der einzelnen beobachteten Läsionen;
- Stable disease (SD): $< 30\%$ Reduktion und $< 20\%$ Zunahme der Summe der größten Durchmesser der einzelnen beobachteten Läsionen;
- Progressive disease (PD): $> 20\%$ Zunahme der Summe der größten Durchmesser der einzelnen beobachteten Läsionen oder Auftreten einer neuen Läsion.

Zusätzlich wurden Veränderungen im Tumolvolumen berechnet. Die Bestimmung des Tumolvolumens als direkten, dreidimensionalen Verlaufsparemeter einer onkologischen Therapie wird heute bereits in vielen Studien durchgeführt. Da es aber noch keinen Konsens über den Nutzen dieses aufwendigeren Verfahrens und keine allgemein gültige Klassifizierung gibt, wird es in der klinischen Routine nur selten eingesetzt. Die Anwendung dürfte aber mit der Verbesserung von CAD-Systemen (computer-aided diagnosis) und automatischer Volumensegmentierung vor allem in der Verlaufsbeobachtung von Leber- und Lungenrundherden in den nächsten Jahren zunehmen.

Die Evaluierung des radiologischen Ansprechens erfolgte in dieser Studie nach der dritten TACP. Die hier gemessenen Tumorgrößen wurden mit denen der Eingangsaufnahmen verglichen, und so das Tumoransprechen definiert (neue Tumorgröße ÷ alte Tumorgröße =

+/- xx%). Alle Angaben zum radiologischen Tumoransprechen in Kapitel IV dieser Arbeit beziehen sich also auf den Befund nach dreimaliger transarterieller Chemoperfusion.

III.3 Definition des klinischen Ansprechens

Bei den Patienten, bei denen eine TACP des Pankreas oder des Beckens durchgeführt wurde, und bei denen tumorassoziierte Symptome vorlagen, wurde neben dem radiologischen auch das klinische Ansprechen auf die Therapie evaluiert. Zur Beurteilung dienten die Befunde aus den Patientengesprächen und Untersuchungen, die vor jeder Therapiesitzung durch einen Arzt durchgeführt wurden.

Bei den Patienten mit Pankreaskarzinom konzentrierte sich die Beobachtung lediglich auf die für diesen Tumor typische ausgeprägte Schmerzsymptomatik.

Bei der Schmerzentwicklung wurde eine Reduktion um $\geq 50\%$ auf der Schmerzskala (s.o.), eine Reduktion der Dosis der Schmerzmedikation um $\geq 50\%$ oder ein Umstellen auf ein weniger potentes Analgetikum (hochpotentes auf niedrigpotentes Opiat, niedrigpotentes Opiat auf Nichtopiatanalgetikum) als „response“ (R) gewertet. Eine Zunahme der Schmerzstärke um $\geq 25\%$, eine Zunahme des Schmerzmittelverbrauchs um $\geq 25\%$ oder das Hinzunehmen oder Umsetzen auf ein potenteres Analgetikum (Nichtopiatanalgetikum auf Opiat, niedrigpotentes auf hochpotentes Opiat) wurden entsprechend als „progressive disease“ (PD) gewertet.

Bei den Patienten mit Beckentumoren wurden bei der Beurteilung des klinischen Ansprechens neben den Schmerzen auch weitere vorhandene lokale tumorassoziierte Beschwerden bewertet (z.B. Hämaturie, analer Blutabgang etc.; siehe *Tabelle 1*). Die Einteilung erfolgte hier in die Gruppen „clinical response“ (R_c) bei einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik, „clinical stable disease“ (SD_c) bei unveränderter Ausprägung der Beschwerden und „clinical progressive disease“ (PD_c) bei jeder Verstärkung der bestehenden oder Hinzutreten neuer tumorinduzierter Symptome.

Wie bei der Beurteilung des radiologischen Ansprechens erfolgte auch die Evaluierung des klinischen Ansprechens erstmals nach der dritten TACP. Die hier erhobenen Befunde wurden mit denen der Eingangsuntersuchungen vor der ersten TACP verglichen.

III.4 Therapiekonzept

Für jeden Patienten wurde die Durchführung von mindestens drei Chemoperfusionen in vierwöchigen Intervallen angestrebt. Radiologische Befundkontrollen erfolgten mittels CT oder MRT nach der ersten und der dritten Chemoperfusion. Die Daten wurden mit den Eingangsaufnahmen verglichen. Nach der dritten TACP wurde bei allen Patienten das radiologische, sowie bei den Patientengruppen Becken und Pankreas das klinische Ansprechen evaluiert und über eine Weiterführung der Therapie entschieden. Zeigte sich radiologisch und klinisch ein Progress, führte dies zum Abbruch der Therapie und zur interdisziplinären Reevaluierung des Falles. Besserte sich der Patient klinisch trotz radiologischen Tumorprogresses, wurde die TACP weitergeführt. Zeigte sich radiologisch ein Ansprechen oder eine Befundstabilisierung, wurde die Therapie solange fortgeführt, wie das Tumorwachstum kontrolliert, oder bis der Patient ggf. einer kurativen Therapieoption zugeführt werden konnte. Die Therapie konnte jederzeit auf Wunsch des Patienten beendet werden. Radiologische Befundkontrollen erfolgten dann nach jeder zweiten Sitzung sowie immer bei klinischer Indikationsstellung.

III.5 Ablauf der Intervention

Vor jedem Eingriff erfolgte die eingehende ärztliche Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen der arteriellen Intervention und der Zytostatikaapplikation. Die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten wurde eingeholt. Die klinische Situation und die aktuelle Symptomatik der Patienten wurden in einer kurzen körperlichen Untersuchung und Anamnese durch einen Arzt erfasst. Jeder Patient erhielt prophylaktisch als Antiemetika Granisetron (Kevatril, Roche, Grenzach-Wyhlen) mit Dexamethason in 250 ml 0,9%iger NaCl-Lösung als Kurzinfusion. Die Punktion erfolgte transfemorale unter vorheriger

Lokalanästhesie in Seldinger-Technik. Die Katheterisierung wurde durch eine 4 F- oder 5 F-Schleuse (Introducer II, Terumo, Frankfurt) vorgenommen. Je nach den anatomischen Gegebenheiten des zu intubierenden Gefäßes und den Vorlieben des durchführenden Arztes kamen verschiedene Typen von Angiographiekathetern zum Einsatz (hauptsächlich Pigtail-, Renegade- (Boston Scientific, München), Cobra-, Sidewinder- oder Headhunter-Katheter (Terumo)).

Bei allen Interventionen erfolgte zuerst eine orientierende Oberbauchangiographie (Axiom Multistar oder Artis, Siemens) mit jodhaltigem Röntgenkontrastmittel, vor der TACP des Beckens zusätzlich eine Angiographie der Beckengefäße. Damit wurden das Vorhandensein von anatomischen Gefäßvariationen, die Gefäßversorgung und das Vaskularisationsmuster der zu therapierenden Läsion beurteilt. Patienten mit bekannter anaphylaktoider Reaktion auf jodhaltige Kontrastmittel wurden mittels prophylaktischer intravenöser Gabe von H1- und H2-Rezeptorantagonisten prämediziert. Je nach Tumorlokalisation wurde schließlich das anatomische Gefäß, aus dem die Hauptversorgung der zu therapierenden Läsion erfolgte, mit dem Katheter intubiert.

Bei der TACP des Beckens wurde der Katheter in der Aorta abdominalis vor den Abgängen der Rami lumbales (in 5 Fällen) oder mittels Cross-over-Technik (*Abb. 3c*) in der Arteria iliaca interna platziert (in 19 Fällen). Bei der TACP des Pankreas wurde der Katheter selektiv im Truncus coeliacus platziert, wodurch die Chemoperfusion eines möglichst großen Teils des Tumorgewebes sichergestellt werden sollte. Hinzu kommt die bei Tumorrezidiven durch wenigstens eine Voroperation alterierte Gefäßsituation, wodurch eine superselektive Intubation der Pankreasgefäße i.d.R. nicht möglich ist (*Abb. 2*). In drei Fällen mit bildgebend streng lokalisierter Infiltration wurde eine superselektive Sondierung der tumorversorgenden Gefäße mit einem koaxialen Tracker-Katheter (Boston Scientific) durchgeführt. Bei der TACP der Leber wurde der Katheter entweder in der Arteria hepatica dextra, sinistra, propria oder communis platziert, je nach Lokalisation der Tumormassen. Falls eine anatomische Versorgungsvariante der Leber (z.B. Abgang einer lebersorgenden Arterie aus der A. mesenterica superior) vorlag, und eine Versorgung des Tumors daraus erfolgte, wurde das

entsprechende Gefäß intubiert, und die Gesamtmenge oder ein entsprechender Anteil der Zytostatika injiziert. Nach der Platzierung des Katheters wurden über den Zeitraum einer Stunde mittels einer Perfusorpumpe Mitomycin C (Mitomycin, Medac, Hamburg) und Gemcitabine (Gemzar, Lilly Pharma, Bad Homburg) über den Katheter intraarteriell verabreicht. Postinterventionell wurden Katheter und Schleuse entfernt und die Patienten mit einem Druckverband für 10 Stunden versorgt und überwacht. Es war für 4 Stunden Bettruhe einzuhalten.

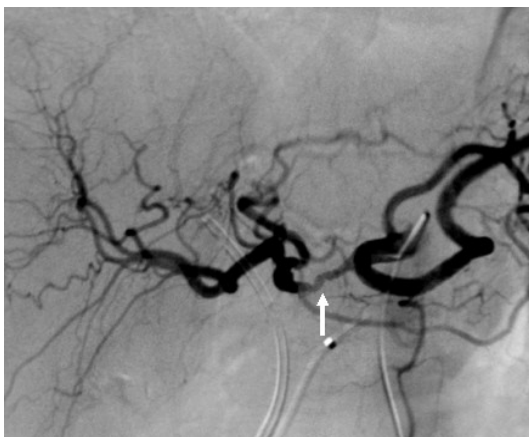


Abbildung 2

Angiographische Darstellung des Truncus coeliacus und seiner Äste mit liegendem Katheter. Es zeigt sich ein sog. Encasing, eine Einengung, (Pfeil) der A. hepatica communis durch die Tumormasse eines Pankreaskarzinoms. Die dadurch verursachte Verengung des Gefäßlumens erschwert das weitere Vorschieben des Katheters.

III.6 Zytostatika

Als Zytostatika wurden Mitomycin C (Mitomycin, Medac, Hamburg) und Gemcitabine (Gemzar, Lilly Pharma, Bad Homburg) verwendet. Bei Mitomycin C handelt sich um eine seit Jahrzehnten bekannte Substanz aus der Gruppe der Alkylantien mit Zulassung zur Therapie von gastrointestinalen (Pankreas-, Ösophagus-, Magen-, kolorektales Karzinom) und gynäkologischen (Cervix-, Mammakarzinom) Tumoren [35]. Mitomycin ist aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften (steile Dosis-Wirkungs-Beziehung, hohe Extraktion durch Tumorgewebe) zur intraarteriellen Therapie besonders gut geeignet. Verschiedene Autoren setzen sie daher auch bei multipel vorbehandelten Patienten als Kombinationspartner zur intraarteriellen Therapie von Leber-, Becken-, und Pankreastumoren ein [36-43]. Die empfohlene Dosierung beträgt bei der Kombinationsanwendung 6-10 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle 4 Wochen [44].

Das verhältnismäßig neue Zytostatikum Gemcitabine ist ein Prodrug und wird intrazellulär durch die Nukleosidkinase in seine beiden wirksamen Metabolite umgewandelt. Diese hemmen als Nukleosidanaloga die DNS-Synthese [45,46]. Gemcitabine ist bereits zur Therapie des Blasen-, nichtkleinzelligen Bronchial-, Ovarial-, Mamma- und Pankreaskarzinoms zugelassen [45-47]. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Gemcitabine günstige Eigenschaften für einen intraarteriellen Gebrauch aufweist [48-50]. Charakteristisch für Gemcitabine ist seine sehr gute Verträglichkeit aufgrund eines niedrigen Toxizitätsprofils und das mögliche Erzielen eines sog. „clinical benefit“ - eine Verbesserung von Schmerz, Gewichtsentwicklung und Performance Status [47,50-52]. Der Wirkmechanismus hierfür ist bis jetzt aber noch ungeklärt. Die Verwendung von Gemcitabine bei unseren Patienten erfolgte daher mit zwei Intentionen: (1) mögliches Erzielen eines radiologischen Ansprechens (2) mögliche Verbesserung tumorinduzierter Symptome. Die empfohlene Dosierung für Gemcitabine beträgt 1000-1250 mg/m² KOF alle 7 Tage [45,46]. Da unser Therapiekonzept vierwöchige Intervalle vorsah, wurden bis zu 1500 mg/m² pro Sitzung verabreicht.

Bei der Chemoperfusion des Beckens lag die Zieldosis bei 6 mg/m² für Mitomycin C und 1500 mg/m² für Gemcitabine. Im Falle einer Grad III- oder IV-Nebenwirkung nach den Common Toxicity Criteria (CTC) des National Cancer Institute (NCI) [53] war zunächst eine Verlängerung des therapiefreien Intervalls bis zur Normalisierung der Situation vorgesehen. Für die nachfolgende Applikation sollte die Dosierung auf 3 mg/m² Mitomycin und 750 mg/m² Gemcitabine reduziert und bei entsprechender Verträglichkeit in 1 mg/m²- bzw. 250 mg/m²-Schritten wieder bis zur angestrebten Zieldosis gesteigert werden.

Bei der Chemoperfusion der Leber und bei Pankreaskarzinom lag die Zieldosis bei 8,5 mg/m² KOF für Mitomycin C und 1000 mg/m² KOF für Gemcitabine. Im Falle einer Grad III- oder IV-Nebenwirkung nach den CTC war zunächst eine Verlängerung des therapiefreien Intervalls bis zur Normalisierung der Situation vorgesehen. Für die nachfolgende Applikation sollte die Dosierung auf 4,5 mg/m² Mitomycin und 500 mg/m² Gemcitabine reduziert und bei

entsprechender Verträglichkeit in 2 mg/m²- bzw. 250 mg/m²-Schritten wieder bis zur angestrebten Zieldosis gesteigert werden.

III.7 Statistische Analyse

Ein Votum der Ethikkommission des Klinikums für diese Studie wurde eingeholt. Die erhobenen Daten wurden computergestützt mit Hilfe einer speziellen Software analysiert (BiAS 8.3, Epsilon Verlag, Nordhasted). Die Berechnung der Überlebenszeiten erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode. Der Vergleich von Überlebensdaten zwischen verschiedenen Gruppen erfolgte mit dem Log-rank-Test. Zum Vergleich von Häufigen zwischen zwei Gruppen wurde Fishers exakter Test angewandt. Zum Vergleich von Mittelwerten wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test angewandt. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ zeigte statistische Signifikanz für alle angewandten Tests an.

III.8 Patienten

III.8.1 Patientengruppe Becken

Im Zeitraum von Juli 2003 bis August 2005 wurden in dieser Gruppe 24 Patienten (12 Männer, 12 Frauen; medianes Alter 56,5 Jahre; Bereich 33-82 Jahre) mit insgesamt 128 Chemoperfusionen (im Mittel 5, Bereich 3-14) im Bereich des Beckens behandelt. Dabei wurden Rezidivtumoren, Lymphknotenmetastasen und primäre fortgeschrittene Tumorstadien von insgesamt zehn verschiedenen Tumorentitäten therapiert: kolorektales Karzinom (n = 11), Ovarialkarzinom (n = 3), Cervixkarzinom (n = 2), Mammakarzinom (n = 2) und (je n = 1) Magen-, Nebennieren-, Anal-, Prostata-, Gartner-Gang- und Nierenzellkarzinom.

Die Tumoren waren peritoneal, retroperitoneal, paravesikal, präsakral, paraaortal, im M. iliopsoas und im Bereich des Beckenbodens lokalisiert. Insgesamt zeigten 10/24 (42%) Patienten weitere Metastasen, davon 4 isoliert in der Leber, 3 isoliert in der Lunge und 3 in beiden Organen. *Tabelle 1* zeigt eine Übersicht der Symptomatik, die zum Zeitpunkt des

Beginns des lokalen Therapieverfahrens bestand. Lokale Schmerzen und Blutungen stellten dabei die häufigsten Symptome dar.

Symptomatik bei Therapiebeginn	n	R _c	SD _c	PD _c
Hämaturie	3	3	0	0
Harnabflussstörung	5	2	2	1
Inkontinenz	3	1	2	0
Rektale Blutung	3	2	1	0
Obstipation	3	1	2	0
Eingeschränkte Beweglichkeit	5	3	0	2
Schmerz	17	9	4	4
Σ n / %	39	21 / 54	11 / 28	7 / 18

Tabelle 1

TACP des Beckens
Übersicht der Symptome bei Therapiebeginn und des klinisches Ansprechen unter Chemoperfusion (nach 3. TACP).
R_c clinical response, SD_c clinical stable disease, PD_c clinical progressive disease

III.8.2 Patientengruppe Pankreas

Zwischen Februar 2001 und August 2005 wurden in dieser Gruppe 40 Patienten (23 Männer, 17 Frauen) mit insgesamt 223 Chemoperfusionen behandelt. Im Durchschnitt erfolgten 6 (3-12) Therapiesitzungen pro Patient. Das mediane Alter betrug 62 Jahre (36-79 Jahre). Achtundzwanzig Patienten stellten sich mit einem inoperablen, therapierefraktären fortgeschrittenen Tumorstadium (Gruppe 1) und 12 mit einem Lokalrezidiv (Gruppe 2) eines Pankreaskarzinoms vor. Die Tumoren befanden sich in 25 (62,5%) Fällen in der Caput-, in 9 (22,5%) Fällen in der Corpus- und in 6 (15%) Fällen in der Caudaregion des Pankreas oder der ehemaligen Pankreasloge. Sechszwanzig (65%) Patienten zeigten bereits eine hepatische Metastasierung, davon 20/28 (71,4%) aus Gruppe 1 und 6/12 (50%) aus Gruppe 2.

III.8.3 Patientengruppe Leber

III.8.3.1 Allgemeines

Diese Gruppe setzte sich sehr heterogen zusammen. Insgesamt wurden 55 Patienten mit 12 verschiedenen Tumorentitäten behandelt. Die patientenmäßig stärksten Gruppen mit kolorektalem Karzinom (KRK), Mammakarzinom (BC) und cholangiozellulärem Karzinom

(CCC) sind im Folgenden separat dargestellt. *Tabelle 6* gibt einen detaillierten Überblick über die gesamte Patientenpopulation in dieser Gruppe.

III.8.3.2 Kolorektales Karzinom

Die Gruppe bestand aus 12 Patienten. In 10 Fällen war die Leber der Ort des Rezidivs nach vormaliger kurativer Resektion des Primärtumors. Zwei Patienten hatten bereits bei Erstdiagnosestellung des KRK Lebermetastasen. Das mediane Alter lag bei 63,5 Jahren (54-80 Jahre). Das mediane Tumolvolumen vor Therapie betrug 79,2 ml (6,6-1384,4 ml). Sechs Patienten hatten eine Tumorlast von < 25% des Gesamtlebervolumens, vier eine Tumorlast von 25-50%, und zwei von > 50-75% (*Diagramm 1*). Zwei Patienten hatten eine solitäre Metastase, einer hatte 2, drei hatten 3-5, und sechs hatten > 5 Metastasen (*Diagramm 2*).

III.8.3.3 Mammakarzinom

Die Gruppe bestand aus 12 Patientinnen. In 11 Fällen war die Leber der Ort des Rezidivs nach vormaliger kurativer Resektion des Primärtumors. Eine Patientin hatte bereits bei Erstdiagnosestellung des BC Lebermetastasen. Eine Patientin hatte zusätzlich Knochenmetastasen (Wirbelsäule). Das mediane Alter lag bei 58 Jahren (48-69 Jahre). Das mediane Tumolvolumen vor Therapie betrug 114,7 ml (14,3-841,4 ml). Sieben Patientinnen hatten eine Tumorlast von < 25% des Gesamtlebervolumens, eine eine Tumorlast von 25-50% und vier von > 50-75% (*Diagramm 1*). Eine Patientin hatte eine solitäre Metastase, vier hatten 3-5, und sieben hatten > 5 Metastasen (*Diagramm 2*).

III.8.3.4 Cholangiozelluläres Karzinom

Die Gruppe bestand aus 10 Patienten, wovon es sich in vier Fällen um eine Rezidiventwicklung nach vormaliger Resektion mit kurativer Intention handelte. Das mediane Alter lag bei 67,5 Jahren (49-80 Jahre). Das mediane Tumolvolumen vor Therapie betrug 43 ml (9,7-305,6 ml). Sieben Patienten hatten eine Tumorlast von < 25% des

Gesamtlebervolumens, und drei eine Tumorlast von 25-50% (Diagramm 1). Fünf Patienten hatten eine solitäre Läsion, vier hatten 3-5, und einer hatte > 5 Metastasen (Diagramm 2).

III.8.3.5 Andere

Patienten, die nicht an einem KRK, BC oder CCC litten, wurden dieser Gruppe zugeteilt. Es wurden hier 21 Patienten mit hepatischen Metastasen eines cancer of unknown primacy (CUP; n = 5), Pankreaskarzinoms (n = 4), Ovarialkarzinoms (n = 3), Magenkarzinoms, Cervixkarzinoms, Papillenkarcinoms (je n = 2), Leiomyosarkoms, Prostatakarzinoms und Ösophaguskarzinoms (je n = 1) behandelt. Das mediane Alter in dieser Gruppe lag bei 62 Jahren (38-81 Jahre). Das mediane Tumorvolumen vor Therapie betrug 106,8 ml (8,3-4953,5 ml). Das mediane Tumorvolumen vor Therapie betrug 79,2 ml (6,6-1384,4 ml). Zehn Patienten hatten eine Tumorlast von < 25% des Gesamtlebervolumens, vier eine Tumorlast von 25-50%, und sieben von > 50-75%. Zwei Patienten hatten eine solitäre Metastase, sechs hatten 2, vier hatten 3-5, und neun hatten > 5 Metastasen.

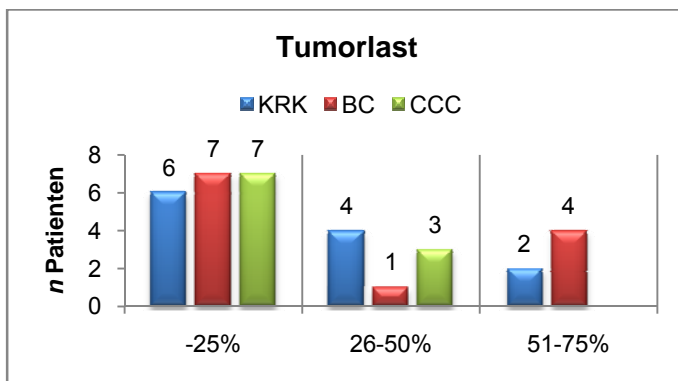


Diagramm 1

TACP der Leber
Tumorlast relativ zum Gesamtlebervolumen, dargestellt für Patienten mit kolorektalem Karzinom (KRK), Mammakarzinom (BC) und cholangiozellulärem Karzinom (CCC).

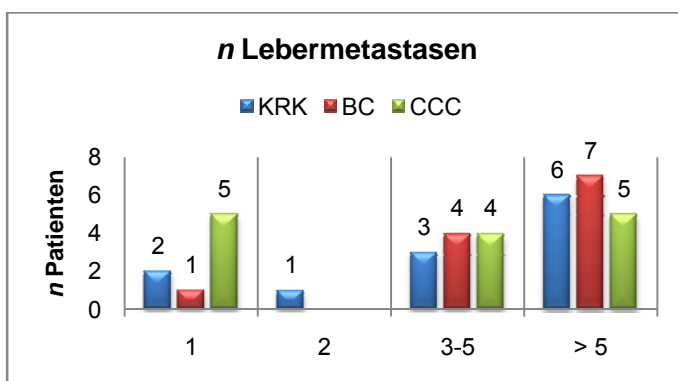


Diagramm 2

TACP der Leber
Anzahl der Lebermetastasen, dargestellt für Patienten mit kolorektalem Karzinom (KRK), Mammakarzinom (BC) und cholangiozellulärem Karzinom (CCC).

IV Ergebnisse

IV.1 Chemoperfusion des Beckens

IV.1.1 Allgemeines

Die TACP konnte bei allen Patienten technisch erfolgreich durchgeführt werden. Bei allen Patienten konnten mindestens 3 TACP durchgeführt werden. Eine Verlängerung des vierwöchigen Therapieintervalls, eine Dosisreduktion der Zytostatika oder ein vorzeitiger Therapieabbruch war bei keinem Patienten notwendig. Es kam zu keinen schwerwiegenden Komplikationen und zu keinen Grad III-, IV-, oder V-Nebenwirkungen nach CTC. Hämatologische Grad I- und II-Nebenwirkungen mit reversiblen Veränderungen aller drei Blutzellreihen Veränderungen traten bei allen Patienten regelmäßig nach den Sitzungen auf. Ebenso berichteten die Patienten regelmäßig über eine 1-3 Tage andauernde postinterventionelle Abgeschlagenheit und über eine 1-5 Tage andauernde Übelkeit mit oder ohne Erbrechen. Die Abgeschlagenheit wurde mit Schonung und Einhalten von Bettruhe, die Übelkeit mit Einnahme von Metoclopramid-Tropfen von den Patienten selbst gut beherrscht. Bei 3 Patienten traten postinterventionell kleine bis mittelgroße Leistenhämatome an der Punktionsstelle auf. Alle Nebenwirkungen waren mild, von kurzer Dauer und bedurften keiner Hospitalisierung oder einer intensiveren medizinischen Therapie.

IV.1.2 Radiologisches Tumoransprechen und Überleben

Bei 24 Patienten wurden 25 Läsionen im Verlauf beobachtet. Das mediane Ausgangstumorvolumen (V_A) lag bei 115 ml (11-803 ml). Radiologisch konnte bei 4/24 (17%) der Patienten eine PR, bei 12/24 (50%) eine SD und bei 8/24 (33%) eine PD dokumentieren werden (*Tabelle 2*). Alle Überlebensdaten beziehen sich auf den Zeitpunkt ab der ersten Chemoperfusion (*Tabelle 3*). Außer in der KRK-Gruppe wurde in den anderen Tumorgruppen aufgrund sehr kleiner Fallzahlen auf weitere Subgruppenanalysen verzichtet.

Das mediane V_A der an KRK erkrankten Patienten ($n = 11$) lag bei 114 ml (11-803 ml). Es fand sich bei 2/11 (18%) Patienten eine PR, bei 7/11 (64%) eine SD (*Abbildung 3*) und bei 2/11 (18%) eine PD. Es konnte somit in 82% der Fälle eine lokale Tumorkontrolle (PR + SD)

erzielt werden. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 11,5 Monaten (3-32 Monate). Für Patienten mit radiologischer PR (n = 2) betrug es 9 Monate, mit SD (n = 7) 14 Monate und mit PD (n = 2) 4 Monate. KRK-Patienten, die ein klinisches Ansprechen zeigten (n = 9), lebten signifikant länger als solche mit Zunahme der Symptome (n = 2) (14 vs. 3,5 Monate; p = 0,005). Prognostisch günstig war das Fehlen von Fernmetastasen. So lag das mediane Überleben für KRK-Patienten ohne nachgewiesene Fernmetastasen (n = 5) bei > 15 Monaten gegenüber 8 Monaten (p = 0,005) bei Patienten mit bestätigten Fernmetastasen (n = 6).

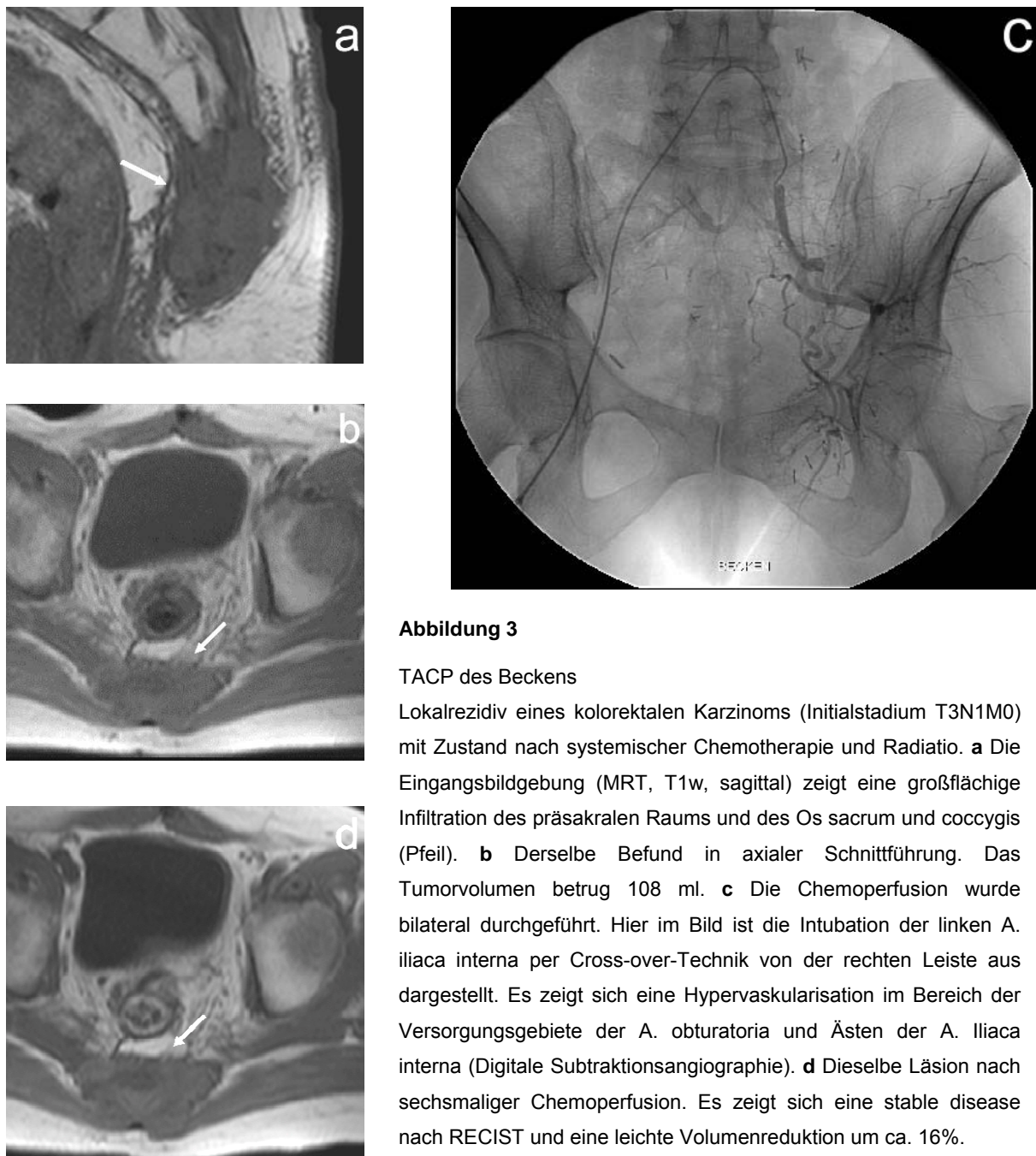


Abbildung 3

TACP des Beckens

Lokalrezidiv eines kolorektalen Karzinoms (Initialstadium T3N1M0) mit Zustand nach systemischer Chemotherapie und Radiatio. **a** Die Eingangsbildgebung (MRT, T1w, sagittal) zeigt eine großflächige Infiltration des präsakralen Raums und des Os sacrum und coccygis (Pfeil). **b** Derselbe Befund in axialer Schnittführung. Das Tumorzentrum betrug 108 ml. **c** Die Chemoperfusion wurde bilateral durchgeführt. Hier im Bild ist die Intubation der linken A. iliaca interna per Cross-over-Technik von der rechten Leiste aus dargestellt. Es zeigt sich eine Hypervaskularisation im Bereich der Versorgungsgebiete der A. obturatoria und Ästen der A. iliaca interna (Digitale Subtraktionsangiographie). **d** Dieselbe Läsion nach sechs Chemoperfusionen. Es zeigt sich eine stabile Läsion nach RECIST und eine leichte Volumenreduktion um ca. 16%.

Bei den 3 Patientinnen mit Ovarialkarzinom fanden sich 1 SD und 2 PD. Das mediane V_A betrug 245 ml (218-441 ml). Das mediane Überleben lag bei 8,5 Monaten, wobei eine Patientin (PD) 16 Monate nach erster TACP noch am Leben ist, die beiden anderen 4 (SD) bzw. 13 (PD) Monate später verstorben sind. Die beiden Patientinnen mit Cervixkarzinom zeigten 1 PR und 1 SD bei einem V_A von 110 bzw. 158 ml und verstarben nach 6 bzw. 13 Mon. Das mediane Überleben lag bei 6 Monaten. Die beiden Patientinnen mit Mammakarzinom zeigten zweimal eine SD mit V_A von 16 bzw. 57 ml und verstarben nach 6 bzw. 19 Monaten bei einem medianen Überleben von 6 Monaten.

Die Patienten mit Magen-, Nebennieren-, Anal- und Prostatakarzinom boten jeweils eine PD bei einem V_A von 14, 255, 249 bzw. 300 ml und verstarben nach 11, 12, 10 bzw. 20 Monaten. Bei der Patientin mit Gartner-Gang-Karzinom ließ sich eine PR (Abb. 2) bei einem V_A von 67 ml erzielen. Sie verstarb nach 20 Monaten. Beim Patienten mit Nierenzellkarzinom konnte eine SD bei einem V_A von 555 ml erzielt werden. Er ist 10 Monate nach erster TACP noch am Leben.

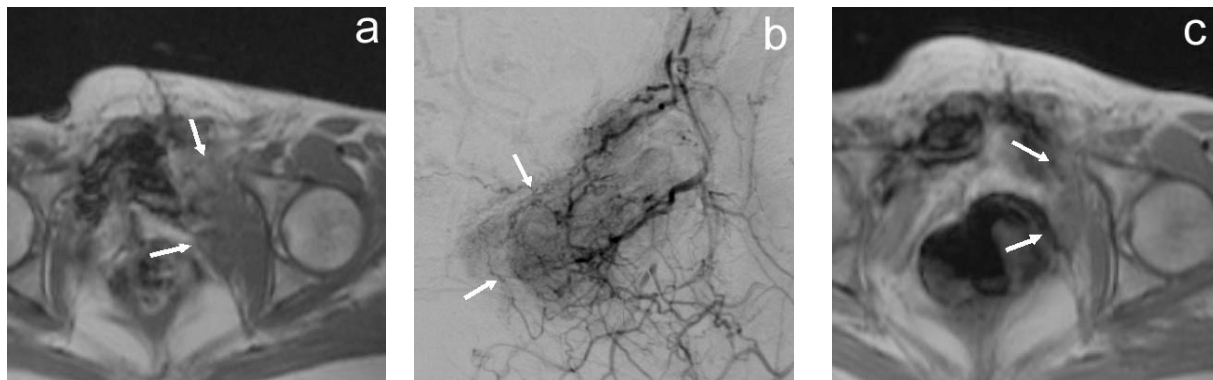


Abbildung 4

TACP des Beckens

52jährige Patientin mit Lokalrezidiv eines Gartner-Gang-Karzinoms nach primär kurativer Operation. Zunächst konnte zweimal mit systemischer Chemotherapie eine Vollremission erzielt werden. **a** Beim erneuten Rezidiv im Bereich der kleinen Beckenmuskulatur (MRT, T1w, axial; Tumolvolumen ca. 67 ml) blieb ein systemischer Therapieversuch ohne Erfolg. Die Patientin litt unter ausgeprägten Schmerzen. **b** in der digitalen Subtraktionsangiographie zeigt sich eine deutliche Hypervaskularisation im Bereich der Raumforderung. Die Chemoperfusion erfolgte über die linke A. iliaca interna. **c** MRT-Kontrolle nach sechsmaliger Chemoperfusion. Es zeigt sich eine partial response nach RECIST und eine Volumenreduktion um ca. 71%. Deutlicher Rückgang der Schmerzsymptomatik im Sinne einer clinical response (R_c). Die Medikation konnte von Morphin auf Metamizol-Tropfen umgestellt werden.

IV.1.3 Klinisches Ansprechen

Insgesamt wurden vor Therapiebeginn 39 Einzelsymptome bei den 24 Patienten dokumentiert. Pelvin lokalisierter Schmerz mit regionaler Ausstrahlung war hierbei mit 17 Fällen das im Vordergrund stehende Symptom (*Tabelle 1*). Bei der Schmerzentwicklung konnte in 9/17 (53%) ein Ansprechen und in je 4/17 (je 24%) Fällen eine stabile Situation bzw. eine Verschlechterung beobachtet werden. Ein besonders gutes Ansprechen fand sich bei Hämaturie und rektalen Blutungen, die in 3/3 bzw. 2/3 Fällen zum Sistieren gebracht werden konnten. Bei allen 3 Patienten, die bei Therapiebeginn unter einer stark eingeschränkten Beweglichkeit der unteren Extremität litten, konnte eine von den Patienten als deutlich beurteilte Verbesserung erzielt werden. Insgesamt lag die Ansprechrates (R_c) bezogen auf alle Symptome bei 54% (21/39). Unabhängig vom radiologischen Progress konnte bei 3/8 Patienten ein klinisches Ansprechen dokumentiert werden. Ebenso sprachen 8/12 Patienten mit radiologischer SD und alle 4 Patienten mit radiologischem PR auch klinisch an.

Tumorentität	CR	PR	SD	PD
KRK	0	2	7	2
Ovarial Ca	0	0	1	2
Cervix Ca	0	1	1	0
Mamma Ca	0	0	2	0
Magen Ca	0	0	0	1
Nebennieren Ca	0	0	0	1
Anal Ca	0	0	0	1
Prostata Ca	0	0	0	1
Garnter-Gang Ca	0	1	0	0
Nierenzell Ca	0	0	1	0
Σ	0	4	12	8

Tabelle 2

TACP des Beckens
 Radiologisches Ansprechen nach der dritten TACP nach Tumorentität getrennt dargestellt.
KRK Kolorektales Karzinom, *Ca* Karzinom, *CR* complete response, *PR* partial response, *SD* stable disease, *PD* progressive disease

Tumorentität	n	Überleben (Monate)	Bereich
KRK	11	12,5	3 – 32
- mit Fernmetastasen	6	8,0	3 – 14
- ohne Fernmetastasen	5	> 15,0	5 – 32
- R _c	9	14,0	5 – 32
- PD _c	2	3,5	3 – 7
Ovarial Ca	3	8,5	4 – 16
Cervix Ca	2	6,0	6 – 13
Mamma Ca	2	6,0	6 – 19
Magen Ca	1	11,0	
Nebennieren Ca	1	12,0	
Anal Ca	1	10,0	
Prostata Ca	1	20,0	
Gartner-Gang Ca	1	20,0	
Nierenzell Ca	1	10,0	

Tabelle 3

TACP des Beckens

Übersicht über die Überlebenszeiten seit erster Chemoperfusion. Für KRK (kolorektales Karzinom) mit Untergruppen, Ovarial-, Cervix- und Mammakarzinom ist jeweils das mediane Überleben angegeben, für alle weiteren Entitäten das maximale Überleben in Monaten. Subgruppenanalysen in der KRK-Gruppe zeigten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für das Fehlen von Fernmetastasen (Log-Rank-Test; $p = 0,005$) und für Patienten mit klinischem Therapieansprechen (Log-Rank-Test; $p = 0,005$).

Ca Karzinom, R_c clinical response, PD_c clinical progressive disease

IV.2 Chemoperfusion des Pankreas

IV.2.1 Allgemeines

Die TACP konnte bei allen Patienten technisch erfolgreich durchgeführt werden. Bei allen Patienten konnten mindestens 3 TACP durchgeführt werden. Eine Verlängerung des vierwöchigen Therapieintervalls, eine Dosisreduktion der Zytostatika oder ein vorzeitiger Therapieabbruch war bei keinem Patienten notwendig. Es kam dabei zu keinen schwerwiegenden Komplikationen und zu keinen Grad III-, IV-, oder V-Nebenwirkungen nach CTC. Hämatologische Grad-I/II-Nebenwirkungen mit reversiblen Veränderungen aller drei Blutzellreihen Veränderungen traten bei allen Patienten regelmäßig nach den Sitzungen auf. Ebenso berichteten die Patienten regelmäßig über eine 1-4 Tage andauernde postinterventionelle Abgeschlagenheit und über eine 1-6 Tage andauernde Übelkeit mit oder ohne Erbrechen. Weiterhin klagten 9 Patienten über Appetitverlust. Die Abgeschlagenheit wurde mit Schonung und Einhalten von Bettruhe, die Übelkeit mit Einnahme von Metoclopramid-Tropfen von den Patienten selbst gut beherrscht. Wie bereits in der Patientengruppe Becken kam es auch hier zu interventionsbedingten Leistenhämatomen ($n = 2$). Alle Nebenwirkungen waren mild, von kurzer Dauer und bedurften keiner Hospitalisierung oder einer intensiveren medizinischen Therapie.

IV.2.2 Radiologisches Tumoransprechen und Überleben

Das mediane Ausgangsvolumen der Tumoren lag bei 29,7 ml (2,4-528,3 ml). Radiologisch fand sich bei 3/40 (7,5%) der Patienten eine CR (*Abbildung 5*), bei 9/40 (22,5%) eine PR (*Abbildung 6*), bei 16/40 (40%) eine SD und bei 12/40 (30%) eine PD. Die Rezidiv-Gruppe schnitt zwar rein prozentual besser ab, jedoch waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant (*Tabelle 4*). Die Tumoren in der Gruppe mit Tumoransprechen (CR + PR) nahmen im Median um 49% an Volumen ab, die in der Progress-Gruppe um 36% zu ($p = 0,001$).

Bei einem Patienten trat während der Therapie eine Lungen-, bei einer anderen Patientin eine Lebermetastasierung neu auf. Bei einem Patienten mit CR, 2 Patienten mit PR und 7 Patienten mit SD des Pankreastumors kam es jedoch im Verlauf zu einem Progress der Lebermetastasen. Bei 8 Patienten konnte der Befund zunächst um mediane 3,5 Monate (2-8 Monate) stabilisiert werden; im Verlauf resultierte ein weiterer Progress. In einem Fall konnte für 4 Monate eine PR erzielt werden; der Befund zeigte sich jedoch nach der fünften Sitzung progredient.

Tabelle 4

TACP des Pankreas
Tumoransprechen nach RECIST.
Gruppe 2 (Rezidive) zeigt prozentual ein besseres Ansprechen als Gruppe 1 (fortgeschrittene Stadien). Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p > 0,4$).
CR complete response, PR partial response, SD stable disease, PD progressive disease

Ansprechen	alle	%	Gruppe 1	%	Gruppe 2	%
CR	3	7,5	1	3,6	2	16,7
PR	9	22,5	6	21,4	3	25
SD	16	40	12	42,9	4	33,3
PD	12	30	9	32,1	3	25
Σ	40		28		12	

Die mediane Gesamtüberlebenszeit seit der ersten TACP lag bei 8,1 Monaten, die 1-Jahresüberlebensrate (JÜR) bei 38% (*Diagramm 3, Tabelle 5*). Die Gruppe der fortgeschrittenen Tumoren zeigte eine mediane Überlebenszeit von 7,0 Monaten, die Rezidiv-Gruppe von 14,4 Monaten (*Diagramm 3, Tabelle 5*). Dieser Unterschied war nicht signifikant. Ebenso wirkte sich das Fehlen von Lebermetastasen nicht signifikant aus. Auch Alter, Geschlecht und Tumorlokalisation hatten keinen Einfluss auf die Überlebensraten

(Tabelle 5). Die 12 Patienten mit radiologischem Ansprechen jedoch zeigten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den 12 Patienten mit Tumorprogress (13,0 vs. 6,0 Monate; $p = 0,013$) (Abb. 5c). Die mediane Gesamtüberlebenszeit seit Erstdiagnose lag bei 16,4 Monaten. Hier schnitt die Gruppe mit Rezidivtumoren mit 38,6 Monaten bei Zustand nach vormals erfolgter kurativer OP erwartungsgemäß signifikant ($p < 0,001$) besser ab als die Gruppe mit primär fortgeschrittenen Tumoren mit 12,0 Monaten.

Gruppe	n	medianes Überleben (Monate)	Bereich
Gesamtkollektiv	40	8,1	2 – 27
Gruppe 1	28	7,0	2 – 24
Gruppe 2	12	14,4	3 – 27
RECIST			
- Response	12	13,0	3 – 27
- Stable Disease	16	7,9	2 – 22
- Progression	12	6,0	4 – 19
Lebermetastasen			
- Mit	26	7,0	2 – 24
- Ohne	14	11,7	4 – 27
Geschlecht			
- Männlich	23	7,0	3 – 21
- Weiblich	17	9,0	2 – 27
Alter			
- ≤ 60 J	18	5,7	3 – 21
- > 60 J	22	9,0	2 – 27
Lokalisation			
- Caput	25	8,5	3 – 24
- Corpus	9	7,0	2 – 27
- Cauda	6	6,5	3 – 21

Tabelle 5

TACP des Pankreas
Übersicht über die Überlebenszeiten mit Beginn der ersten Chemoperfusion. Zwischen Gruppe 1 (Rezidive) und Gruppe 2 (fortgeschrittene Stadien) zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,1$). Ebenso wenig ging das Fehlen von Lebermetastasen in unserem Kollektiv mit einem signifikanten Überlebensvorteil einher ($p > 0,4$). Auch Alter ($p > 0,2$), Geschlecht ($p > 0,1$) und Tumorlokalisierung ($p > 0,7$) hatten keinen Einfluss. Patienten mit Tumoransprechen unter Chemoperfusion (CR + PR) überlebten jedoch signifikant länger als Patienten mit Tumorprogress ($p = 0,013$).

IV.2.3 Klinisches Ansprechen

Zweiunddreißig (80%) unserer Patienten litten unter lokalem, teils ausstrahlendem Tumorschmerz. Bei 20/32 (62,5%) konnte durch die TACP ein Ansprechen im Sinne der o.g. Kriterien erzielt werden. Bei 6/32 (18,8%) ließ sich eine Konstanz der Schmerzintensität und bei 6/32 (18,8%) eine Zunahme der Beschwerden dokumentieren. Bei letzteren fand sich ebenfalls ein radiologischer Tumorprogress.

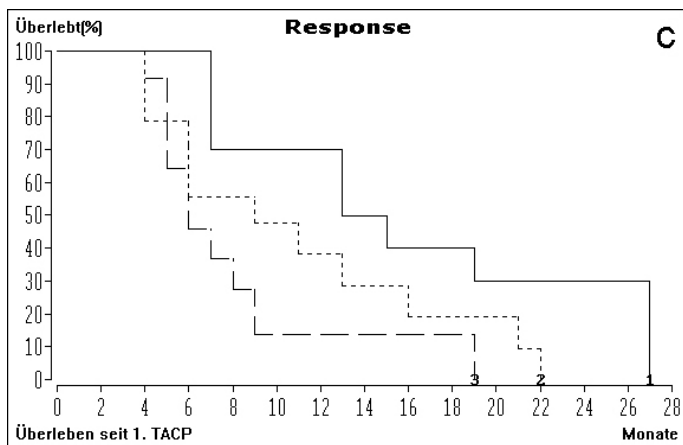
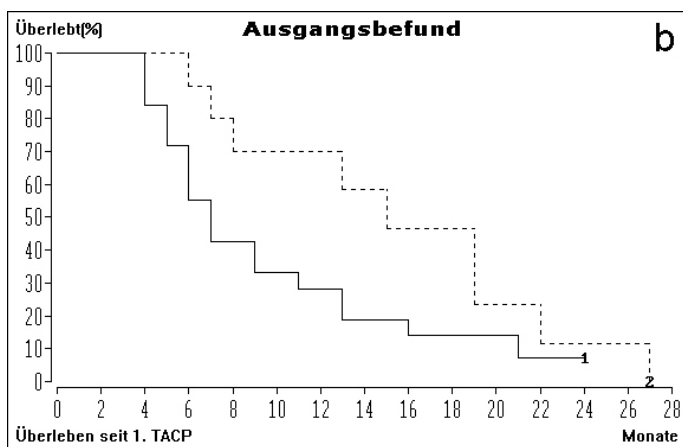
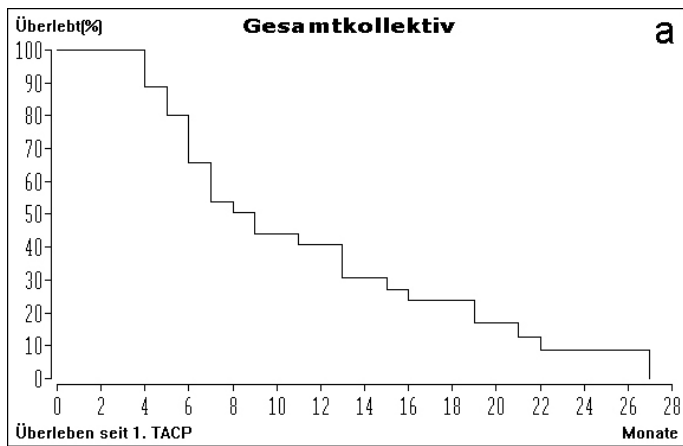


Diagramm 3

TACP des Pankreas

Überleben seit erster Chemoperfusion.

a Die mediane Überlebenszeit im Gesamtkollektiv aller 40 Patienten betrug 8,1 Monate.

b Aufgeteilt nach Ausgangsbefund: 1 = fortgeschrittene Stadien (n = 28), 2 = Lokalrezidive (n = 12). Die mediane Überlebenszeit betrug in Gruppe 1 7 Monate, in Gruppe 2 14,4 Monate.

c Aufgeteilt nach radiologischem Ansprechen: 1 = Gesamtansprechen (complete + partial response), 2 = stable disease, 3 = progressive disease. Patienten mit Tumoransprechen lebten signifikant länger als solche mit Tumorprogress (13,0 vs. 6,0 Monate; p = 0,013).

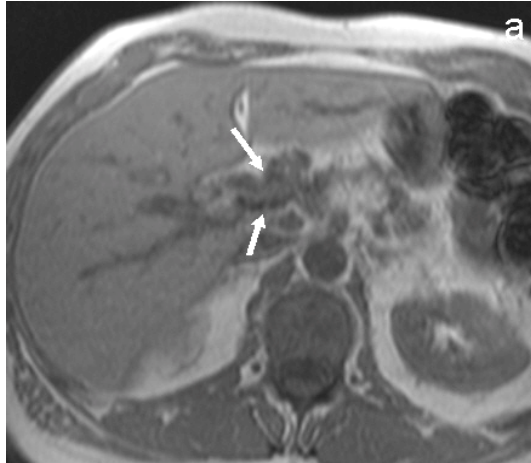


Abbildung 5

TACP des Pankreas

a 56jährige Patientin mit diffus infiltrierendem Pankreaskarzinom im Bereich der Leberpforte (MRT, T1w). In der Leber zeigten sich in den T2-Sequenzen drei kleinoduläre Metastasen (nicht dargestellt). **b** Derselbe Befund nach siebenmaliger Chemoperfusion. Der vormals tumorös veränderte Bereich kommt homogenisiert zur Darstellung. Bildmorphologisch ist kein Tumor mehr nachweisbar. **c** 9-Monats-Follow-up. Hier bestätigt sich die complete

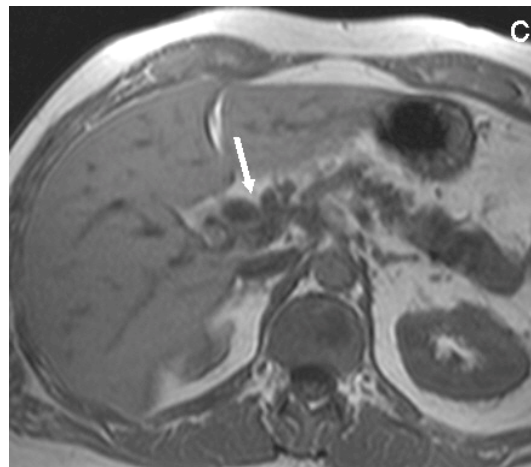
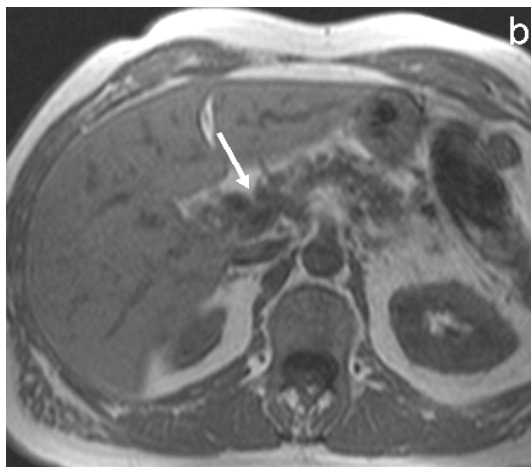
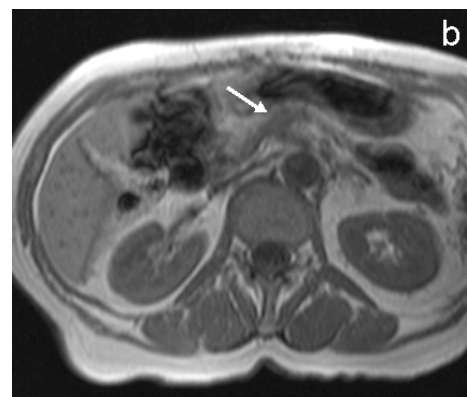
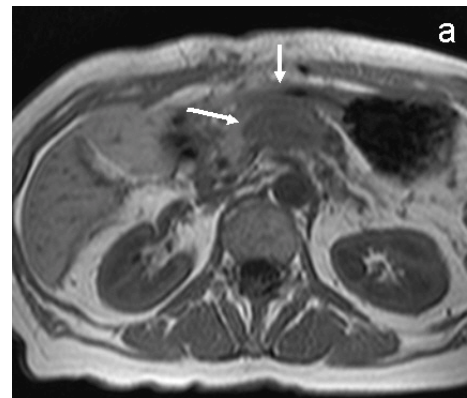


Abbildung 6

TACP des Pankreas

a 68jährige Patientin mit fortgeschrittenem Primärtumor. In der Ausgangsbildgebung (MRT, T1w) kommt ein Tumor im Caput/Corpusbereich des Pankreas mit einem Volumen von ca. 35 ml als signalarme Masse zur Darstellung. Die Leber ist frei von Metastasen (hier nicht dargestellt).

b Derselbe Befund nach sechsmaliger Chemoperfusion. Es zeigt sich ein deutliches Tumoransprechen mit einer partial response nach RECIST und einer Volumenreduktion um ca. 51% bei klinischen Ansprechen (Schmerzstärke 4 → 2 auf der visuellen Analogskala). Das Überleben seit erster Chemoperfusion lag bei 13 Monaten.



IV.3 Chemoperfusion der Leber

IV.3.1 Allgemeines

Die TACP konnte bei allen Patienten technisch erfolgreich durchgeführt werden. Bei allen Patienten konnten mindestens 3 TACP durchgeführt werden. Eine Verlängerung des vierwöchigen Therapieintervalls, eine Dosisreduktion der Zytostatika oder ein vorzeitiger Therapieabbruch war bei keinem Patienten notwendig. Es kam zu keinen schwerwiegenden Komplikationen und zu keinen Grad III-, IV-, oder V-Nebenwirkungen nach CTC. Hämatologische Grad I- und II-Nebenwirkungen mit reversiblen Veränderungen aller drei Blutzellreihen Veränderungen traten bei allen Patienten regelmäßig nach den Sitzungen auf. Ebenso berichteten die Patienten regelmäßig über eine 1-6 Tage andauernde postinterventionelle Abgeschlagenheit, über eine 1-5 Tage andauernde Übelkeit mit oder ohne Erbrechen und Appetitverlust. Die Abgeschlagenheit wurde mit Schonung und Einhalten von Bettruhe, die Übelkeit mit Einnahme von Metoclopramid-Tropfen von den Patienten selbst gut beherrscht. Bei 2 Patienten traten postinterventionell kleine bis mittelgroße Leistenhämatome an der Punktionsstelle auf. Alle Nebenwirkungen waren mild, von kurzer Dauer und bedurften keiner Hospitalisierung oder einer intensiveren medizinischen Therapie.

IV.3.2 Radiologisches Tumoransprechen und Überleben

Insgesamt konnten 1 CR, 19 PR, 19 SD und 16 PD (Gesamtansprechrates 36.4%) erreicht werden. Patienten mit radiologischem Ansprechen lebten signifikant länger als solche mit Tumorprogress (12,4 vs. 6,3 Monate; $p = 0,005$). Weiterhin zeigten sich signifikante Überlebenszeitunterschiede für die Gesamtanzahl der Metastasen ($n \leq 2$ vs. $n > 2$; 12,2 vs. 10,1 Monate; $p = 0,032$) und die Tumorlast bezogen auf das Lebergesamtvolumen ($< 25\%$ vs. $> 25\%$; 11,3 vs. 7,0 Monate; $p = 0,039$). Patienten mit Mammakarzinom überlebten signifikant länger als Patienten mit CCC (11,4 vs. 6,0 Monate; $p = 0,039$). Hinsichtlich Gesamtansprechen (CR+PR) und PD ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorgruppen.

Bei den Patienten mit kolorektalem Karzinom lag das mediane Überleben seit der ersten TACP bei 9,7 Monaten (*Diagramm 4*), seit Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung bei 42,3 Monaten. Insgesamt wurden 5 PR, 3 SD und 4 PD (Gesamtansprechrates 41,7%) dokumentiert. Bei einem Patient, bei dem eine stable disease durch die TACP erreicht werden konnte, wurde anschließend mit kurativer Intention eine LITT durchgeführt, um die verbleibende Tumormasse zu entfernen (*Abbildung 7*). Leider entwickelte er zwei Monate nach der LITT neue Metastasen in anderen Lebersegmenten, ist jedoch 27 Monate nach der ersten TACP noch am Leben.

Bei den Patientinnen mit Mammakarzinom lag das mediane Überleben seit der ersten TACP bei 11,4 Monaten (*Diagramm 4*), seit der Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung bei 134,6 Monaten. Insgesamt wurden 1 CR, 4 PR, 6 SD und 1 PD (Gesamtansprechrates 41,7%) dokumentiert. Bei einer Patientin konnte nach einer vierten TACP eine Veränderung von SD zu PR erzielt werden. Bei einer weiteren Patientin konnte nach dreimaliger TACP eine PR erreicht werden. Anschließend wurde die letzte verbleibende Metastase erfolgreich mit LITT therapiert (*Abbildung 8*). Die Patientin ist 21 Monate nach der ersten TACP noch tumorfrei.

Bei den Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom (CCC) lag das mediane Überleben seit der ersten TACP bei 6,0 Monaten (*Diagramm 4*), seit der Erstdiagnose der malignen Grunderkrankung bei 18,0 Monaten. Hier wurden 2 PR, 2 SD und 6 PD dokumentiert (Gesamtansprechrates 20%).

Die detaillierten Ergebnisse für KRK, BC, CCC und jede einzelne Tumorentität der heterogenen Gruppe der restlichen 21 Patienten zeigt *Tabelle 6*. Insgesamt fanden sich bei den letzteren Patienten 9 PR, 7 SD und 6 PD. Bei keinem dieser Patienten konnte im Verlauf die Indikation für ein chirurgisches oder ablatives Verfahren gestellt werden.

Tumorentität	n	männlich/ weiblich	Alter (Median, Bereich)	Tumoransprechen CR-PR-SD-PD/OR %	Medianes Überleben seit 1. TACP/ED
KRK	12	5/7	63,5 (54–83)	0–5–3–4 / 41,7%	9,7 / 42,3
BC	12	0/12	58,0 (48–69)	1–4–6–1 / 41,7%	11,4 / 134,6
CCC	10	6/4	67,5 (49–82)	0–2–2–6 / 20%	6,0 / 18,0
Pancreas Ca	4	3/1	57,5 (51–63)	0–2–0–2 / 50%	16,0 / 35,0
Ovarial Ca	3	0/3	66,0 (61–74)	0–1–1–1	9,5 / 90,0
Magen Ca	2	2/0	74,5 (68–81)	0–0–0–2	5,0 / 17,5
Cervix Ca	2	0/2	45 (38–52)	0–1–1–0	3,0 / 32,5
Papilla Vateri Ca	2	2/0	63 (50–76)	0–2–0–0	4,5 / 23,0
Ösophagus Ca	1	1/0	46	0–0–1–0	6 / 55
Prostata Ca	1	1/0	64	0–0–1–0	13 / 72
Leiomyosarkom	1	0/1	67	0–0–1–0	14 / 18
CUP	5	1/4	52 (45–66)	0–3–2–0	7,0 / 16,3
Σ	55	21/34	62 (38–83)	1–19–19–16 / 36,4%	

Tabelle 6

TACP der Leber

Übersicht über die Patientenpopulation: therapierte Tumorentitäten, Patientenzahlen (n), Geschlechterverteilung, medianes Alter in Jahren, Tumoransprechen und medianes Überleben in Monaten seit erster Chemoperfusion (1. TACP) und Erstdiagnose (ED).

KRK kolorektales Karzinom, BC Mammakarzinom, CCC cholangiozelluläres Karzinom, CUP cancer of unknown primacy, Ca Karzinom, CR complete response, PR partial response, SD stable disease, PD progressive disease, OR overall response rate = Gesamtansprechrate

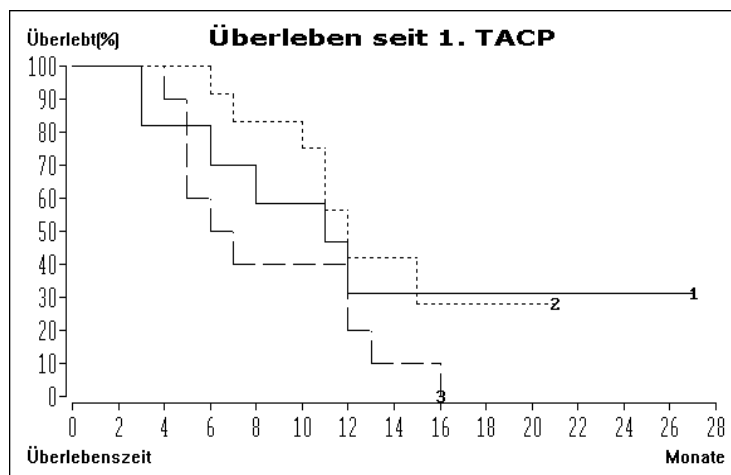


Diagramm 4

TACP der Leber

A Diese Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Überlebensdaten für Patienten mit kolorektalem Karzinom (1), Mammakarzinom (BC) (2) und cholangiozellulärem Karzinom (CCC) (3) seit der ersten Chemoperfusion. Das mediane Überleben für die Gruppen 1, 2 und 3 lag bei 9,7, 11,4 bzw. 6,0 Monaten. Patienten mit BC überlebten signifikant länger als Patienten mit CCC ($p = 0,039$).

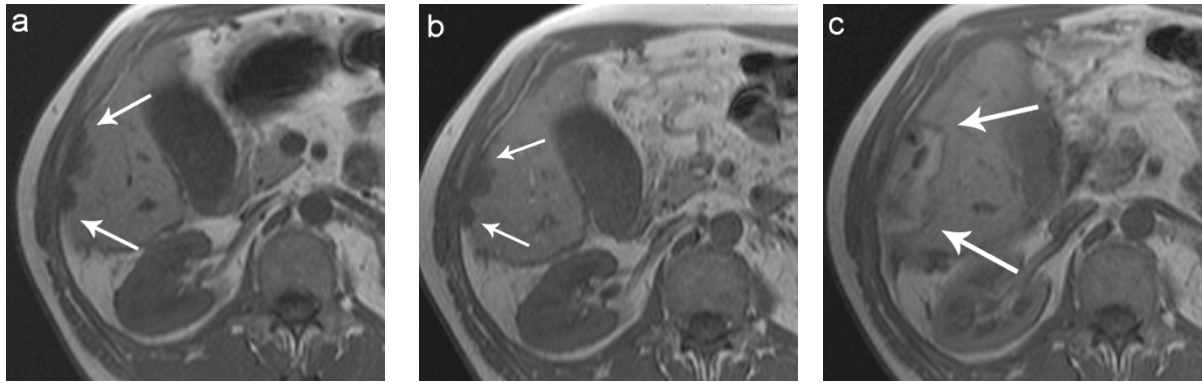


Abbildung 7

TACP der Leber

Ein 58jähriger Patient wurde mit einem Rezidiv eines kolorektalen Karzinoms in Form von 3 Lebermetastasen vorstellig (**a** Eingangsbilder, MRT, T1w). Die zu einer Tumorformation verschmelzenden Metastasen waren nach 3 Zyklen systemischer Chemotherapie mit 5-FU/FA progredient. Durch die Chemoperfusion konnte ein weiterer Progress verhindert werden (**b** nach dreimaliger TACP). Nach zwei weiteren Applikationen bestätigte sich die stable disease, und die stabilisierten Läsionen konnten erfolgreich mit LITT (laserinduzierter interstitieller Thermotherapie) zerstört werden (**c** typisches Bild einer LITT-Narbe, MRT, T1w).

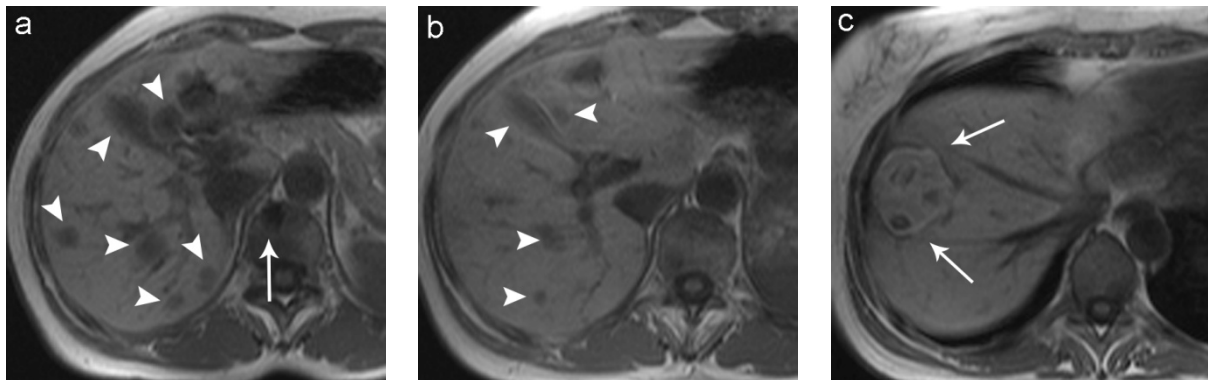


Abbildung 8

TACP der Leber

a Eine 48jährige Patientin erlitt 12 Jahre nach Erstdiagnose eines Mammakarzinoms und kurativer Ablatio ein Rezidiv in Form von Knochenmetastasen (Pfeil). Eine Taxan-basierte systemische Chemotherapie konnte keine Tumorverkleinerung erreichen. Ein Jahr später entwickelte sie multiple Lebermetastasen (Pfeilspitzen). **b** Nach fünfmaliger Chemoperfusion zeigte sich eine 90%ige Reduktion der Tumorgöße. Nach zwei weiteren Sitzungen schließlich verblieb eine solitäre Läsion in Segment 7, welche 10 Monate nach der ersten Chemoperfusion mit LITT (laserinduzierter interstitieller Thermotherapie) behandelt werden konnte. **c** Typische post-LITT Veränderung im Leberparenchym. Die Patientin ist 21 Monate nach Beginn des lokalen Therapiemanagements mit TACP und LITT am Leben, die Leber ist weiterhin erkrankungsfrei.

V Diskussion

V.1 Transarterielle Chemoperfusion des Beckens

Das Prinzip der regionalen intraarteriellen Applikation von Zytostatika beruht auf der Zielsetzung, im Tumorgewebe höhere Konzentrationen bei geringerer systemischer Toxizität zu erreichen als bei systemischer Applikation. Höhere Medikamentenkonzentrationen im Tumor sollen dabei in einer erhöhten Ansprechrate resultieren. Die hohe Flussrate in der Aorta bedingt jedoch, dass hier mit der gleichen injizierten Medikamentendosis nicht die gleichen Zytostatikakonzentrationen wie beispielsweise in den kleinkalibrigen Aa. Iliaca interna, hepatica oder gastroduodenalis erzielt werden können. Die Verfahren der isolierten (hypoxischen) Beckenperfusion oder Stop-flow-Technik versuchen dies durch zeitweises Errichten eines vom Körperkreislauf isolierten Kompartiments, welches maschinell mit hochkonzentrierten Zytostatika perfundiert wird, zu erreichen. Die erzielten Ansprechraten beim fortgeschrittenen oder rezidierten inoperablen Rektumkarzinom liegen bei bis zu 40%, das medianen Überleben bei bis zu 12 Monaten [54-56]. Jedoch ist für diese Art der Behandlung ein hoher Material- und Zeitaufwand (Allgemeinanästhesie, Hospitalisierung über mehrere Tage) nötig [54-56], und die hohen Komplikationsraten [57] lassen viele Arbeitsgruppen von dieser Methode vor dem Hintergrund eines palliativen, symptomatischen Therapieansatzes Abstand nehmen.

Beim Cervixkarzinom haben vor allem verschiedene japanische Autoren den Stellenwert der transarteriellen Chemoperfusion und -embolisation (TACE) [58-60] des Beckens zumeist innerhalb eines neoadjuvanten Therapiekonzepts zur präoperativen Verkleinerung des Tumors erforscht. Platin-, Mitomycin- und Doxorubicin-haltige Schemata erzielten Ansprechraten von bis zu 88% [58,60], und eine histologische Vollremission konnte in 20% der Operationspräparate nachgewiesen werden [59]. Hauptnebenwirkungen waren bei der TACP hämatologischer Natur, wohingegen bei der TACE postembolischer Schmerz überwog. Bei der TACE werden nach der Injektion der Zytostatika Stoffe injiziert, die einen ca. 15-30minütigen Verschluss des Kapillarbett im Therapiebereich bewirken und so das Auswaschen der Zytostatika verlangsamen sollen. Solche Stoffe sind z.B. ölige

Kontrastmittel (Lipiodol) oder Mikropartikel aus Stärke. Durch den Verschluss kleinster Gefäße kommt es zu Ischämien Bereichen im versorgten Gebiet, welche den typischen Schmerz nach Chemoembolisationen auslösen.

Die TACP wurde auch beim Urothelkarzinom der Blase im Stadium T3 und T4N0M0 als neoadjuvante Methode untersucht [61-63]. Ansprechraten zwischen 60 und 96% wurden berichtet. *Galetti et al.* [64] konnten in einer Phase-II-Studie erstmals auch Vorteile der intraarteriellen Chemotherapie beim Überleben zeigen. Die 4-Jahres-Überlebensraten (JÜR) für Patienten mit pT3-Stadien lagen über denjenigen, die in der vergleichenden Literatur für eine neoadjuvante systemische Chemotherapie angegeben waren. Die Autoren verwiesen darauf, dass nach i.a. Administration der Zytostatika neben den erhöhten Konzentrationen am Ort des Primarius noch ausreichend hohe Spiegel systemisch erreicht werden könnten, da die Blase über keinen vergleichbar hohen First-pass-Mechanismus für Zytostatika verfüge wie etwa die Leber. Ein möglicher positiver Effekt auf die Eradikation von Mikrometastasen wurde diskutiert. *Textor et al.* [65] untersuchten zur Kontrolle von Blutungskomplikationen bei fortgeschrittenen Blasenkarzinomen die klassische Embolisation (TAE) mit Histoacryl und die TACP mit Mitoxantron. Die TACP erwies sich hinsichtlich Erreichen einer Blutstillung (93% vs. 80%), Dauer der Blutstillung (4 vs. 2 Monate) und Komplikationen überlegen. Des Weiteren zeigte sich, dass Patienten mit Tumorremission nach TACP signifikant länger lebten als solche ohne Remission. Die Ergebnisse der beiden letzteren Studien zeigen somit, dass das Erzielen eines Tumoransprechens durch die TACP mit dem Erreichen eines Überlebenszeitvorteils assoziiert sein kann.

Kato et al. [37], *Manivit et al.* [42] und *Görich et al.* [41] veröffentlichten retrospektive Studien mit gemischten Patientenkollektiven ähnlich unserem. *Kato et al.* stellten Ergebnisse von 20 Patienten vor, welche sie mit Mitomycin-haltigen degradierbaren Stärkemikrosphären im Sinne einer Chemoembolisation behandelten. Die Partikel sollten die tumorversorgenden Gefäße verschließen und das Zytostatikum über einen prolongierten Zeitraum vor Ort freisetzen. Die behandelten Tumoren waren Rezidive von Blasen-, Prostata-, Nierenzell-, Mamma-, Cervix- und Magenkarzinomen. Bei 14/20 (70%) Patienten fand sich eine PR, bei

6/20 eine SD. In 8 Fällen konnte eine Operabilität des Tumors erzielt werden. Tumorassoziierte Beschwerden besserten sich bei allen Patienten. Dazu zählten u.a. Schmerzen (n = 13), Blutungen (n = 12) und Dysurie (n = 10). Bei 6 Patienten zeigten sich moderate, nicht behandlungsbedürftige hämatologische Nebenwirkungen. Durch das Embolisatmaterial kam es bei 5 Patienten zu Hautnekrosen in der Regio glutealis, eine Komplikation, wie sie auch von *Textor* [65] beschrieben wurde.

Manivit et al. verabreichten 41 Patienten Cisplatin, Mitomycin C und 5-Fluorouracil (5-FU) (+ Folsäure (FA) i.v.) über einen Zeitraum von 48 Stunden als TACP. Die Tumoren waren im Wesentlichen fortgeschrittene Stadien (n = 21) und lokal rezidivierende Karzinome (n = 20) des Uterus (n = 22) und Rektums (n = 19). In der Gruppe der Rezidivtumoren litten alle 14 Patienten mit Rektumkarzinom an Schmerzen, die in 10 Fällen (71,4%) durch die TACP gelindert werden konnten. Ein radiologisches Ansprechen fand sich bei 12/14 (85,7%) Patienten, wodurch bei vieren (28,6%) eine Operabilität erreicht wurde.

Görich et al. veröffentlichten Ergebnisse von 97 multipel vorbehandelten, konventionell austherapierten Patienten mit Tumorrezidiven im Becken. Achtundvierzig Patienten wurden mit TACP, 49 Patienten mit blutenden Tumoren mit TACE behandelt. Bei den Tumoren in der TACP-Gruppe handelte es sich um Cervix- (n = 20), Rektum- (n = 17), Blasen- (n = 4), Prostatakarzinome (n = 2) und andere Tumoren (n = 5). Die Medikation bestand für Rektumkarzinome im Wesentlichen aus Mitomycin und 5-FU, für Cervixkarzinome aus Cisplatin und Mitoxantron. Das radiologisch messbare Ansprechen betrug 20,3% und liegt damit in der Größenordnung, die auch wir in unserem Kollektiv beobachtet haben. Tumorassoziierte Symptome (Schmerzreduktion, Sistieren von vaginalem oder perianalem Blut- und Schleimabgang, Verbesserung der Beweglichkeit der unteren Extremität) konnten in 37,5% gelindert werden. Ähnliche Werte fanden auch wir bei unseren Patienten (54%).

Wie bei *Görich et al.* unterliegen auch unsere Beobachtungen gewissen Limitationen. Die Studien sind retrospektiver Natur. Die Patienten in beiden Studien waren multipel vorbehandelt und zeigten auf die herkömmlichen Therapiemethoden (systemische Chemotherapie, Radiatio) kein Ansprechen mehr, oder es konnte keine Indikation dafür

gestellt werden (OP). Gefäßalterationen und Narbenbildung durch Voroperationen oder mikroangiopathische Effekte durch vorhergehende Strahlentherapie oder systemische Chemotherapien könnten dabei eine mögliche Ursache für die relativ niedrigen Tumorremissionsraten darstellen. Auch musste aufgrund der Tumorlokalisation in unserem Patientenkollektiv der Angiographiekatheter in fünf Fällen in der Aorta abdominalis platziert werden. Das bereits oben erwähnte Problem der hohen Blutflussrate in der Aorte verhindert womöglich das Zustandekommen eines ausreichenden hohen Wirkstoffgradienten an der Tumorzellmembran, um den gewünschten Effekt der lokalen Chemotherapie voll zu nutzen.

Es muss ebenso in Erwägung gezogen werden, dass mit dem Einsatz von Gemcitabine bezogen auf das Erzielen eines Tumoransprechens nicht die für alle Tumorentitäten optimale Substanz eingesetzt wurde, da für das von uns therapierte Spektrum außer für das Ovarial- und Mammakarzinom noch keine Wirksamkeit belegt werden konnte [47]. Eventuell könnte bei Patienten mit kolorektalem Karzinom der Einsatz von Medikamenten, für die eine hohe Wirksamkeit beim KRK belegt ist (z.B. 5-FU, FA, Oxaliplatin, Irinotecan), hier noch bessere Ergebnisse erzielen. Wie jedoch oben erwähnt, lag vor dem Hintergrund, dass klinisch symptomatische Patienten in einem palliativen Therapierahmen behandelt wurden, der Grund zum Einsatz für Gemcitabine nicht nur im Erzielen einer hohen Tumoransprechrates, sondern auch in der möglichen Verbesserung der klinischen Situation und einer guten Verträglichkeit des eingesetzten Zytostatikums, worin ein wesentlicher Vorteil von Gemcitabine gegenüber anderen Zytostatika zu liegen scheint [47,50,51].

Wenngleich wir nur niedrige Remissionsraten erzielen konnten, zeigte sich jedoch in 54% der Fälle eine Linderung tumorinduzierter Symptome, vor allem der Schmerzsymptomatik, bei gleichzeitig nur geringen systemischen Nebenwirkungen der Zytostatika. Das Phänomen, dass tumorassoziierte Symptome gebessert werden können, wird von allen Autoren, die die TACP im Becken einsetzten, berichtet und scheint auch unabhängig von den verwendeten Zytostatika zu sein [37,39,41-43,66-68]. Der Mechanismus hierzu ist noch ungeklärt. Gemeinhin werden, neben direkten tumorverkleinernden Effekten, eine Schädigung kleiner,

nicht myelinisierter schmerzleitender C-Fasern und mikroangiopathische Effekte durch die hochkonzentrierten Zytostatika diskutiert [39,43,66-68].

V.2 Transarterielle Chemoperfusion des Pankreas

V.2.1 Systemische Chemotherapie: Aktueller Stand und Ausblick

Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist schlecht. Die radikale R0-Resektion des Tumors stellt bis heute die einzige kurative Therapieoption dar. Bei Diagnosestellung zeigen sich aber nur ca. 10 – 20% der Befunde operabel, und es kommt trotz OP in über 90% der Fälle zum Rezidiv. Davon sind in der überwiegend Mehrzahl der Fälle die Leber, die vormalige Pankreasloge und das Peritoneum betroffen. Somit ergibt sich regelmäßig im Verlauf dieser Erkrankung eine palliative Situation.

Seit Mitte der 90er Jahre gewann dabei das Nukleosidanalogen Gemcitabine (GEM) gegenüber 5-Fluorouracil in der systemischen Chemotherapie eine überlegene Bedeutung. Diese geht im Wesentlichen auf eine vergleichende Studie zwischen Gemcitabine und 5-FU von *Burriss et al.* [51] zurück, welche einen signifikanten Überlebenszeitvorteil (medianes Überleben 5,65 vs. 4,41 Monate; 1JÜR 18% vs. 2%), jedoch v.a. eine bessere Beeinflussung tumorassoziierter Beschwerden, das sog. „clinical benefit“, für Gemcitabine (23,8% vs. 4,8%) zeigen konnte. In diversen darauf folgenden Phase II- und III-Studien zu verschiedenen Gemcitabine-Kombinationstherapien [69-72] ließen sich zwar teils signifikant bessere Ansprechraten, jedoch keine signifikante Steigerung des Überlebens erzielen. Die Beobachtungen in den Gemcitabine-Kontrollarmen zeigten jedoch, dass die von *Burriss et al.* und *Storniolo et al.* [73] veröffentlichten Überlebens-, Ansprech- und „clinical benefit“-Daten reproduzierbar waren. Die gegenwärtige Stellung von Gemcitabine in der Pankreaskarzinomtherapie ist somit als gesichert anzusehen.

Nachdem in ersten Studien die Wirksamkeit von GEM + Cisplatin, Docetaxel-Monotherapie und GEM + Docetaxel gezeigt werden konnte [74-76], sind weitere randomisierte kontrollierte Studien zu den Kombinationen GEM + Cisplatin, GEM + Irinotecan und GEM + Docetaxel vs. GEM-Monotherapie vorgesehen [77].

Die molekularen Abläufe bei Wachstum, Invasion und Metastasierung des Pankreaskarzinoms sind zunehmend besser erforscht [17,77-79]. Trotz enttäuschender Ergebnisse der o.a. Studien mit Metalloprotease- und Farnesyltransferaseinhibitoren, konnten jedoch interessante Ergebnisse mit den monoklonalen Antikörpern Bevacizumab (Blockierung des vascular endothelial growth factor [VEGF] Rezeptors) und Cetuximab (Blockierung des epidermal growth factor [EGF] Rezeptors) erzielt werden. Deren antiangiogenetische und antiproliferative Wirkung wird in der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms bereits klinisch genutzt. In Phase-II-Studien zur Kombination von Gemcitabine mit Bevacizumab [78] und Cetuximab [79] fand sich in 21% bzw. 12,2% eine PR bei 46% bzw. 63,4% SD. Die medianen Überlebenszeiten lagen bei 8,8 bzw. 7,1 Monaten, die 1JÜR bei 29% bzw. 31,7%. Eine vergleichende Studie zum Einsatz des Thyrosinkinaseinhibitors Erlotinib in Kombination mit Gemcitabine vs. Gemcitabine-Monotherapie ist bisher die einzige randomisierte Studie, die einen signifikanten Überlebensvorteil einer GEM-Kombinationstherapie gegenüber GEM-Monotherapie zeigen konnte. Das mediane Überleben konnte signifikant von 5,91 auf 6,37 Monate, und die 1JÜR von 17% auf 24% gesteigert werden [77]. Weitere randomisierte Studien zum Einsatz von Gemcitabine mit Bevacizumab, Cetuximab und Erlotinib sind vorgesehen [77].

V.2.2 Intraarterielle Chemotherapie: Ergebnisse

Forschungen an Pankreaskarzinomzelllinien haben gezeigt, dass hier hohe Transkriptionsraten von MDR-Genen (multidrug resistance) und hohe Expressionsraten von Genprodukten, wie z.B. der P-Glykoprotein-Familie, vorliegen [6,7]. Diese transmembranösen Transportersysteme sind in der Lage, eine sehr hohe Nettoeffluxrate für Zytostatikamoleküle aus der Zelle zu erbringen. Dies wird u.a. als Grund für die schlechte Chemosensitivität von Pankreaskarzinomen diskutiert. Durch die erhöhten Medikamentenkonzentrationen beim arterielle Anfluten der Zytostatika sollen diese Systeme thermodynamisch überlastet und somit das Eindringen von mehr Wirkstoff für eine längere Zeit in die Zelle ermöglicht werden.

Veröffentlichte Studien zur intraarteriellen Chemotherapie beim Pankreaskarzinom sind zumeist institutsinterne Erfahrungsberichte ohne Kontrollarm an limitierten, kleinen Patientenkollektiven. Randomisierte Studien, welche die TACP mit der systemischen Chemotherapie vergleichen, sind rar [7]. Ein Ansatz von *Aigner et al.* [80] wurde bereits nach 14 Patienten abgebrochen. Kürzlich wurde von *Han et al.* die erste größer angelegte randomisierte Studie veröffentlicht [36]. Insgesamt 140 Patienten erhielten 5-FU, Adriamycin und Mitomycin C entweder systemisch oder intraarteriell (Truncus coeliacus oder A. hepatica communis). Es wurden signifikante Verbesserungen des Tumoransprechens (77,1% vs. 35,7%), des medianen Überlebens (13,5 vs. 6,2 Monate) und der Schmerzentwicklung (95,7% vs. 35,7% Reduktion) zu Gunsten der i.a.-Gruppe beobachtet. Ob sich diese herausragenden Ergebnisse reproduzieren lassen, müsste eine weitere Studie zeigen. *Link et al.* [81] behandelten 32 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom an fünf Folgetagen mit Mitoxantron, FA, 5-FU und Cisplatin über einen Katheter im Truncus coeliacus. Die Ansprechrate lag bei 19% PR und 34% SD. Die Schmerzsymptomatik und der Karnofsky-Index blieben bei allen Patienten stabil.

Gebauer et al. [82] verglichen ihre Ergebnisse aus drei Therapiegruppen (Gruppe 1: 12 Patienten, FA/5-FU/Epirubicin + Embolisatpartikel über Truncus coeliacus-Katheter; Gruppe 2: 17 Patienten, Aortic-stop-flow mit Mitomycin C; Gruppe 3: 16 Patienten, systemisch Gemcitabine). Ein Ansprechen konnte in 33,3% vs. 17,5% vs. 12,5%, eine Stabilisierung in 41,6% vs. 17,6% vs. 31,2% der Fälle erreicht werden. Das mediane Überleben lag bei 6,8 vs. 4,5 vs. 5,5 Monaten. Laut den Autoren lagen die Vorteile der Chemoperfusion in einer hohen Tumorkontrollrate (PR + SD) und einer verlängerten Überlebenszeit, wohingegen sich die systemische Gemcitabinegabe durch einen hohen „clinical benefit“ und ein günstiges Toxizitätsprofil auszeichneten. Ein weiterer Einsatz der Aortic-stop-flow-Technik wurde aufgrund des relativ schlechten Ergebnisses und des hohen Aufwandes nicht empfohlen.

Mit einer Kombination aus 5-FU, Epirubicin und Mitomycin C konnten *Shibuya et al.* [83] an 18 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in 42,8% ein Ansprechen, eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten und eine 1JÜR von 37,5% erzielen. Die

Chemotherapie wurde je nach Lokalisation des Tumors in den Truncus coeliacus, die A. splenica oder gastroduodenalis verabreicht. 17 Patienten litten unter Schmerzen, die in 10 Fällen gebessert werden konnten. *Cantore et al.* veröffentlichten Ergebnisse von 96 Fällen [84]. Drei Zyklen 5-FU, FA, Carboplatin und Epirubicin wurden in dreiwöchigen Abständen in den Truncus coeliacus verabreicht. Es fand sich bei 15% eine PR und bei 44% eine SD. Das mediane Überleben betrug 9,9 Monate, 42% (37% CR + 5% PR) verbesserten sich hinsichtlich ihrer krankheitsbedingten Schmerzen.

Muchmore et al. führten an 21 Patienten mit Stadium II – IV eine Chemoperfusion mit Mitomycin C und 5-FU und anschließender Hämofiltration durch [85,86]. Die Hämofiltration sollte dazu dienen, die Zytostatika nach der Tumorpassage aus dem Blutsystem zu eliminieren, um somit systemische Nebenwirkungen zu verhindern. In 43% konnte ein Ansprechen erzielt werden bei einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten in Stadium II/III und 9 Monaten im Stadium IV. Klinisch zeigten 7 Patienten eine signifikante Verbesserung ihrer tumorassoziierten Schmerzen.

Eine weitere Variante der lokalen Chemotherapie stellt die selektive Embolisierung des peripankreatischen Gefäßnetzes vor der intraarteriellen Infusion der Zytostatika dar. So soll ein zu schnelles Auswaschen der Zytostatika vermieden, Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt verringert und durch die belassenen offenen arteriellen Äste die Chemotherapie gezielter appliziert werden. *Homma et al.* [87] erzielten dadurch mit dem Einsatz von 5-FU und Cisplatin bei 23 Patienten Ansprechraten von 73,9% und eine 1-, 2- und 3JÜR von 90,9%, 42,8% und 18,3%. *Takamori et al.* [88] schließlich setzten 5-FU i.a. zusammen mit Gemcitabine i.v. bei 24 chemotherapienaiven Patienten ein. Die PR-Rate betrug 20,8% bei 20,8% PD. Das mediane Überleben lag bei 14 Monaten, die 1- und 2JÜR bei 50,9% und 12,7%.

Mit einer Ansprechrate von 30%, 40% stable disease, einem medianen Gesamtüberleben von 8,1 Monaten und einer 1JÜR von 38% liegen wir mit den in unserem Patientenkollektiv beobachteten Ergebnisse im Rahmen dessen, was in den oben genannten Studien publiziert wurde. In unserem Kollektiv profitierten Patienten mit radiologischem Ansprechen gegenüber

Patienten mit Tumorprogress von einer signifikant längeren Überlebenszeit (14,4 vs. 7 Monate). Dies konnte so in keiner der oben angeführten Studien zur Chemoperfusion des Pankreas gezeigt werden. Dieses Ergebnis mag bei der Prognoseabschätzung (hazard ratio 0,32) zukünftiger Patienten eine wichtige Rolle einnehmen, indem sich bei einer Tumorremission das Therapieziel einer zunächst rein symptomatisch-palliativen Zielsetzung um das Erreichen einer effektiven Lebensverlängerung erweitert.

Die relativ hohe Ansprechrate der Pankreaskarzinom-typischen Schmerzen bei 62,5% unserer Patienten mag unter anderem auf den Einsatz von Gemcitabine zurückzuführen sein [51]. Ebenso könnte Mitomycin C einen signifikanten Beitrag zu unseren Ergebnissen geliefert haben. *Muchmore et al.* [85,86], *Shibuya et al.* [83] und *Han et al.* [36] setzten bei ihren Studien Mitomycin-enthaltende Kombinationsschemata ein und erzielten damit in 33-96% eine Abnahme der Schmerzen. Da bei all diesen Studien Medikamentenkombinationen eingesetzt wurden, ist es ebenso denkbar, dass – ähnlich der Hypothese bei der TACP des Beckens – unabhängig vom eingesetzten Zytostatikum durch die hohen lokalen Konzentrationen ein direkter toxischer Effekt auf schmerzleitende Nervenendigungen die Ursache der Symptomlinderung ist.

V.3 Transarterielle Chemoperfusion der Leber

V.3.1 Kolorektales Karzinom

In den letzten Jahren wurden in der Therapie des hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms (KRK) erhebliche Fortschritte erzielt. Das Vorhandensein isolierter Leberläsionen gilt prinzipiell als kurativ therapierbare Erkrankung. Die chirurgische Entfernung erzielt hierbei immer noch die besten Langzeitergebnisse und gilt als Goldstandard [14]. Zusätzlich werden seit einigen Jahren interventionelle, ablativ Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RF) oder die laserinduzierte interstitielle Thermoablation (LITT) erfolgreich als kurative Verfahren mit guten Langzeitergebnissen eingesetzt [89]. Jedoch ist der Einsatz dieser Techniken ebenso wie die Chirurgie bestimmten Limitationen unterworfen, so z.B. hinsichtlich des Ausmaßes der Tumorausbreitung, Anzahl der Metastasen oder einer

unvorteilhaften anatomischen Lage, bei der ein Eingriff u.U. zu akut lebensbedrohlichen Komplikationen führen würde.

Neu entwickelte Chemotherapieprotokolle, die Capecitabine, 5-Fluorouracil (5-FU), Folinsäure (FA), Irinotecan, Oxaliplatin und für manche Patientenpopulationen die monoklonalen Antikörper Bevacizumab oder Cetuximab verwenden, werden z.Zt. als Standardtherapie mit den besten Ergebnissen bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien angesehen [13,90,91].

Jedoch sind nicht alle an KRK erkrankten Patienten für alle diese Therapieoptionen z.B. aus Gründen einer hohen Comorbidität oder hohen Tumorlast geeignet. Als Alternative hierzu ist die lokoregionäre intraarterielle Applikation von Zytostatika seit Jahrzehnten Gegenstand klinischer Forschung. Mehrere Autoren konnten bisher zeigen, dass mit dieser Technik im Vergleich zur systemischen Chemotherapie höhere Tumoransprechraten erreicht werden können, dies aber nicht notwendigerweise auch mit einer Verlängerung der Überlebenszeit einhergeht [14,91,92]. Diese Beobachtung machten wir auch in unserem Patientenkollektiv, in dem wir trotz einer Ansprechraten von 41,7% nur eine mediane Überlebenszeit von 9,7 Monaten beobachten konnten. Gründe für diese Ergebnisse könnten in unserem Fall die relativ hohe Anzahl von Metastasen und Tumorlast pro Patient (die Hälfte der Patienten hatte mehr als 5 Metastasen) oder die hochpalliative Therapiesituation mit multipel vorbehandelten, therapierefraktären Tumoren sein. Es muss ebenso, wie schon in Kapitel V.1 diskutiert, in Erwägung gezogen werden, dass mit dem Einsatz von Gemcitabine bezogen auf das Erzielen eines Tumoransprechens nicht die optimale Substanz eingesetzt wurde. Mit dem Einsatz von Medikamenten mit bekannt hoher Aktivität beim KRK, wie in den unten angeführten Studien, können u.U. bessere Ergebnisse erzielt werden.

Kürzlich wurden vier Studien mit aussichtsreicheren Überlebensdaten publiziert. In ihnen wurden Zytostatika mit nachgewiesener hoher Aktivität beim metastasierten KRK in Form einer intraarteriellen, einer systemischen und kombinierten Chemotherapie eingesetzt.

Kemeney et al. [38] konnten mit einer intraarteriell verabreichten Kombination von FUDR, Mitomycin C und Dexamethason bei 37 systemisch vorbehandelten, therapierefraktären

Patienten eine radiologische Ansprechrate von 70% und ein medianes Überleben von 20 Monaten erzielen. In einer zweiten Studie [93] wurden 135 Patienten in zwei Therapiearme randomisiert. Die erste Gruppe erhielt eine Kombination von FUDR, FA und Dexamethason intraarteriell, die zweite Gruppe systemisch 5-FU/FA. Das mediane Überleben und die Gesamtansprechrates waren in der TACP-Gruppe signifikant höher (24,2 vs. 20 Monate; 47% vs. 24%). Hervorzuheben ist, dass in dieser Studie alle therapierten Patienten vorher Chemotherapie-naiv waren. Ein Fehlen der von uns bereits oben angeführten Gründe für das Zustandekommen unserer Ergebnisse könnte hier eine Ursache für diese guten Resultate sein. In der dritten Studie von *Kemeny et al.* [94] wurde einer Gruppe A mit 21 Patienten systemisch Oxaliplatin und Irinotecan, einer Gruppe B mit 15 Patienten systemisch Oxaliplatin, 5-FU und FA verabreicht. Zusätzlich wurde in beiden Gruppen eine Kombination aus FUDR und Dexamethason intraarteriell verabreicht. Das mediane Überleben und die Gesamtansprechrates lagen bei 35,8 vs. 22 Monaten und 90% vs. 87% für die Gruppen A bzw. B. Sieben Patienten aus Gruppe A konnten anschließend einer operativen Therapie mit kurativer Intention zugeführt werden.

Ducreux et al. [95] infundierten 26 Oxaliplatin-naiven Patienten mit ausschließlichen Lebermetastasen 100 mg/m² Oxaliplatin in die A. hepatica und begleitend systemisch 5-FU/FA. Die Gesamtansprechrates lag bei 64% mit einem medianen Überleben von 27 Monaten.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Kombination von lokaler und systemischer Chemotherapie ein weiterer Schritt in Richtung eines verbesserten Outcomes beim metastasierten kolorektalen Karzinom sein könnte.

V.3.2 Mammakarzinom

Zurzeit herrscht ein Konsens darüber, dass sobald ein Patient mit Brustkrebs Lebermetastasen entwickelt, die Therapie nicht mehr kurativ, sondern lediglich palliativ sein kann. Lebermetastasen haben mit einem medianen Überleben von ca. 12 Monaten und einer 5JÜR von annähernd 0% die schlechteste Prognose von allen Manifestationsorten eines

Rezidivs [25-28]. Eine chirurgische Herangehensweise wurde und wird kontrovers diskutiert. Es gibt keine übereinstimmende Meinung über den positiven Nutzen dieser Prozedur, obwohl mehrere Forschungsgruppen über mediane Überlebenszeiten von mehr als 30 Monaten berichteten [96-98]. Jedoch waren die Patientenzahlen klein, und die Studien enthielten keine Kontrollarme, die auf konventionelle Art therapiert worden wären.

Bis jetzt wird eine systemische Hormon- und Chemotherapie basierend auf Aromataseinhibitoren, Taxanen, Anthrazyklinen, Gemcitabine und, unter bestimmten Bedingungen, Trastuzumab als die beste Therapieoption angesehen [99,100]. Der Einsatz der transarteriellen Chemoperfusion zur Therapie von Lebermetastasen des Mammakarzinoms ist bis jetzt nicht fundiert untersucht. Meist wurden Fallberichtstudien publiziert.

Lediglich eine Phase I/II-Studie wurde bis jetzt von der Japan Clinical Oncology Group mit 28 Patienten durchgeführt [101]. Im Phase I-Teil wurde eine maximale tolerierbare Dosis (MTD) von 30 mg/m² Adriamycin zum kombinierten Einsatz mit 300 mg/m² 5-FU bestimmt. Diese Dosierung wurde für den Phase II-Teil verwandt, in dem lediglich 9 Patienten eingeschlossen wurden. Es konnten insg. 5 PR, 2 SD und 1 PR erzielt werden (Gesamtansprechrates 63%). Das mediane Überleben lag bei 25,3 Monaten und war somit bedeutend länger als in allen anderen größeren Studien über den Einsatz der TACP bei Lebermetastasen des Mammakarzinoms, in denen Überlebenszeiten um die 12 Monate beobachtet wurden [102-104]. Trotz der initial hohen Ansprechrates verstarben 18 von 22 Patienten an einem Leberprogress im weiteren Verlauf. Nicht nur aus diesem Grund empfahlen die Autoren eine prospektive, randomisierte Studie, die dieselbe Zytostatikakombination und -dosierung wie in ihrer Studie als intraarterielle gegen eine intravenöse Applikationsweise testet.

Nichtsdestotrotz scheint es einen Trend hin zu einem verlängerten Überleben für Patienten zu geben, die irgendeine Form der lokalen Therapie für hepatische Metastasen eines Mammakarzinoms erhalten haben [24]. *Eichbaum* analysierte in dieser Studie Daten zu chirurgischer Therapie, LITT, stereotaktischer Radiotherapie und intraarterieller

Chemotherapie. Daten aus einer Arbeit von *Schneebaum* unterstützen diese Annahme [105].

Die mediane Überlebenszeit in unserem Kollektiv mit 11,4 Monaten bewegt sich ebenfalls im Rahmen der Ergebnisse anderer oben angeführter Studien (12 Monate). Durch die intraarterielle Applikation von Gemcitabine/Mitomycin konnte bei unseren multipel vorbehandelten Patientinnen in 42% der Fälle ein Tumoransprechen erreicht werden. Dabei wurde bei einer Patientin eine Vollremission erreicht. Bei einer anderen Patientin wurden die Tumormassen so weit verkleinert, dass die verbleibende Läsion interventionell entfernt werden konnte. Dies zeigt das Potential von Gemcitabine/Mitomycin, welche beide zur Therapie des Mammakarzinoms zugelassen sind, bei der lokoregionären intraarteriellen Anwendung selbst bei Therapieversagern ein Tumoransprechen zu induzieren und in Einzelfällen ein längerfristig rezidivfreies Überleben zu ermöglichen.

V.3.3 Cholangiozelluläres Karzinom

Bei der Therapie des cholangiozellulären Karzinoms (CCC) ist eine R0-Resektion die einzige Behandlungsoption mit der ein langfristiges Überleben erreicht werden kann [29,30]. Da das CCC eine sehr seltene Erkrankung ist, sind die Erfahrungen mit Chemotherapie nur begrenzt; es fehlen große vergleichende Phase I- und II-Studien. Gemcitabine- oder 5-FU-basierte Protokolle scheinen die besten Ergebnisse zu erzielen. Jedoch schwanken die Angaben in der Literatur für das Gesamtansprechen von 0-60% und für das mediane Überleben von 5-16 Monate, je nach Patientenselektion und verwendeter Zytostatika [29-33]. Nichtsdestotrotz gibt es bis jetzt keine Evidenzen, die die Überlegenheit einer Chemotherapie gegenüber einer rein symptomatischen Begleittherapie eindeutig belegen konnten. Die Ergebnisse sind uneinheitlich, und so muss das beste Chemotherapieprotokoll für die Therapie des CCC noch bestimmt werden. Aus diesem Grund war und ist auch die TACP Gegenstand klinischer Forschung.

Tanaka et al. erzielten in einer kleinen Serie von 11 Patienten 45.5% PR mit verschiedenen 5-FU-Kombinationen. Die 2- und 3JÜR lag bei 51% bzw. 20% [106]. *Cantore*

et al. therapierten 5 Patienten mit Gallenblasenkarzinom und 25 Patienten mit intrahepatischen Gallengangskarzinomen mit einer Kombination aus Epirubicin und Cisplatin als TACP an Tag 1. Zusätzlich wurde an den Tagen 1-14 systemisch 5-FU verabreicht. Der Therapiezyklus wurde alle 3 Wochen wiederholt. Mit diesem kombinierten ECF-Schema lies sich eine Gesamtansprechrates von 40% (1 CR, 11 PR) und in ebenfalls 40% eine Befundstabilisierung (SD) erreichen. Das mediane Überleben lag bei 13,2 Monaten mit einer 2JÜR von 20%. Anzumerken ist, dass keiner der Patienten bereits vorher eine Chemotherapie erhalten hatte [107]. *Burger et al.* mit dem Einsatz der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) ein medianes Überleben von 23 Monaten bei 17 Patienten mit CCC [108]. Das Tumoransprechen wurde mittels eines selbstentwickelten Scores basierend auf der Ausbildung eines intratumoralen Nekroseareals bestimmt, was einen Vergleich der Ergebnisse mit anderen Publikationen schwierig macht.

Ein Grund für die eher mäßige Tumoransprechrates (PR 20%, PD 60%) bei unseren Patienten könnte eine zu konservativ gewählte Gemcitabine-Dosierung sein (1000 mg/m²) [31-33,50]. In einer kürzlich von unserer Arbeitsgruppe durchgeführten Dosisfindungsstudie [50] wurde eine Gruppe von Patienten mit hepatisch metastasierten Pankreas- (n = 7) und cholangiozellulären Karzinomen (n = 17) mit intraarteriellem Gemcitabine mit oder ohne anschließender Injektion von Embolisatmaterial behandelt. In der Gruppe ohne Partikel lag die MTD bei 1400 mg/m², in der Gruppe mit Partikeln bei 1800 mg/m² Gemcitabine. Das Embolisatmaterial verzögert das Auswaschen des Zytostatikums aus dem hepatischen Gefäßbett in den Körperkreislauf, wodurch eine höhere Einzeldosis gegeben werden kann, bevor die gleiche Stärke von Nebenwirkungen hervorgerufen wird wie ohne Embolisat. Weiterhin wurde in derselben Studie auch die Verbesserung der klinischen Situation der Patienten („clinical benefit“ [52], s.o.) untersucht. Bei 83% der Patienten ließ sich ein clinical benefit nachweisen.

Die Daten aus unseren Studien und der aktuellen Literatur zur Chemoperfusion des CCC deuten darauf hin, dass bei zukünftigen CCC-Patienten – falls es die Situation des Patienten zulässt – ein aggressiveres Vorgehen mit einer höheren Gemcitabine-Dosierung, kürzeren

Therapieintervallen und dem Einsatz von Embolisatmaterial gewählt werden kann, um damit einen höheren klinischen Nutzen für den Patienten und ein höheres Tumoransprechen zu erreichen. Wie eingangs erwähnt, bleibt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, und dadurch, dass nicht jeder an CCC erkrankte Patient auch innerhalb von Studienprotokollen therapiert wird, jegliche Art von Chemotherapie experimentell.

V.4 Schlussfolgerung

Die Hauptprobleme der derzeitigen Datenlage zur intraarteriellen Chemotherapie liegen in meist kleinen Patientenkollektiven und dem Mangel an vergleichenden randomisierten Studien. Zudem sind die Patienten wie auch in der vorliegenden Arbeit zumeist erfolglos multipel vorbehandelt (Operationen, systemische Chemotherapien, Radiatio), bevor eine lokoregionäre transarterielle Chemoperfusion in Betracht gezogen wird. Das Potential, das hinter diesem Konzept steckt, zeigte sich in den o.a. Studien besonders dann, wenn die transarterielle Chemoperfusion bei chemotherapeutikanaiven Patienten als erste Form der Chemotherapie zum Einsatz kommt. Die dann erzielten Ansprechraten und Überlebensdaten bei Pankreas- und Lebertumoren lagen deutlich über denen, die in vorbehandelten, teils „austherapierten“ Patienten erzielt wurden.

Jedoch besitzt die transarterielle Chemoperfusion ebenfalls großes Potential, unter systemischer Chemotherapie progrediente Tumoren in ihrem Wachstum zu stoppen oder ein Ansprechen zu erreichen, wie auch in dieser Arbeit gezeigt werden konnte. Relativ hohe Raten von erzielten Befundstabilisierungen in allen Therapiegruppen dürfen dabei v.a. bei einer so rapid fortschreitenden Erkrankung wie dem Pankreaskarzinom durchaus als Erfolg betrachtet werden. Speziell für Patienten mit Pankreaskarzinom stand in dieser Arbeit ein Tumoransprechen mit einem signifikanten Überlebenszeitvorteil in Zusammenhang. Auch Patienten mit Lebermetastasen von Mamma- und kolorektalem Karzinom konnten hier bei Therapieansprechen („down-sizing“) im Einzelfall von weiterführenden, potentiell kurativen Therapieoptionen und einem effektiven Überlebenszeitvorteil profitieren.

Generell muss man jedoch bei der Betrachtung der sehr weiten Spanne von Überlebensdaten nach transarterieller Chemoperfusion mit palliativer Zielsetzung bei vorbehandelten Patienten einen Lead-in Bias berücksichtigen, der die evtl. tatsächlich erzielbaren Überlebenszeiten zu pessimistisch erscheinen lässt, da vorher sozusagen Überlebenszeit für etablierte Therapien „verbraucht“ wurde, bevor die Patienten zur Chemoperfusion vorgestellt wurden. Vermutlich auch dadurch ließen sich in den o.a. Studien bei therapienaiven Patienten, die direkt nach Erstdiagnosestellung einer intraarteriellen Chemotherapie zugeführt wurden, bessere Ergebnisse erzielen als bei multipel vorbehandelten, die häufig trotz einer noch hohen Tumoransprechrates nur bescheidene Überlebensdaten zeigten.

In den letzten Jahren rückte verstärkt die Vorstellung in den Vordergrund, dass das erste Ziel der palliativen Tumorthherapie die Linderung der krankheitsassoziierten Symptome und eine Verbesserung der Lebensqualität sein sollte, noch bevor dem Erreichen einer Lebensverlängerung. Genau vor diesem Hintergrund wird die transarterielle Chemoperfusion v.a. im Bereich des Beckens und des Pankreas seit Jahrzehnten erfolgreich eingesetzt. Dort sind aufgrund der Anatomie tumorassoziierte Beschwerden häufig besonders stark ausgeprägt, für den Patienten sehr unangenehm (z.B. Schmerzen durch Nerveninfiltrationen, Fistelbildungen) und schwierig durch operative oder medikamentöse Maßnahmen zu beherrschen. Wenngleich teils nur niedrige Remissionsraten erzielt werden konnten, zeigte sich jedoch in allen o.a. Studien wie auch der eigenen unabhängig davon eine Linderung tumorinduzierter Symptome, vor allem der Schmerzsymptomatik. Ob diese Effekte teils auf eine Abnahme der Tumorgroße, oder vielmehr auf einer direkten Neuro- und Angiotoxizität der hochkonzentrierten Chemotherapeutika beruhen, ist bis heute unklar, wobei sie unabhängig von den eingesetzten Zytostatika beobachtet werden. Unterschiede scheinen sich nur im Spektrum und in der Ausprägung von etwaigen Nebenwirkungen zu ergeben, wobei systemische Nebenwirkungen durch die lokoregionäre Applikation i.d.R. in milder Form auftreten. Gemcitabine scheint dabei von den aktuell verfügbaren Zytostatika das am besten verträgliche, Mitomycin aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften das am

besten für die intraarterielle Applikation geeignete zu sein. Die beobachteten Nebenwirkungen sind auch in der vorliegenden Arbeit mild und von kurzer Dauer.

Ob im palliativen Indikationsbereich bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien, Lokalrezidiven und Metastasen im Bereich des Beckens, des Pankreas und der Leber die intraarterielle der systemischen Chemotherapie hinsichtlich der Ansprechraten und vor allem des Gesamtüberlebens überlegen sein kann, oder ob diese beiden Verfahren sich sogar ergänzen können, müssen große, randomisierte Studien zeigen. Aufgrund des nicht nur in der vorliegenden Studie gezeigten Potentials zur Verbesserung der klinischen Situation des Patienten, sollte die intraarterielle Chemotherapie als Option in der multimodalen palliativ-symptomatischen Betreuung des onkologischen Patienten als sichere, nebenwirkungsarme Option erwogen werden.

Literaturverzeichnis

1. Chen HSG, Gross JF. Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses. *Cancer Treat Rep* 1980;64:31-40
2. Dedrick RL. Arterial drug infusion: pharmacokinetic problems and pitfalls. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:84-89
3. Müller H, Hilger R. Curative and palliative aspects of regional chemotherapy in combination with surgery. *Support Care Cancer* 2003;11:1-10
4. Stephens FO. Pharmacokinetics of intraarterial chemotherapy. *Recent Results Cancer Res* 1983;86:1-12
5. Aigner KR. Intra-arterial infusion: overview and novel approaches. *Sem Surg Oncol* 1998;14:248-253
6. Chin KV, Ueda K, Pastan I, et al. Modulation of activity of the promoter of the human MDR1 gene by ras and p53. *Science* 1992;255:459-462
7. Lorenz M, Heinrich S, Staib-Sebler E, et al. Regional chemotherapy in the treatment of advanced pancreatic cancer – is it relevant? . *Eur J Cancer* 2000;36:957-965
8. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:116-124
9. Miller DW, Fontain M, Kolar C, Lawson T. The expression of multidrug resistance-associated protein (MRP) in pancreatic adenocarcinoma cell lines. *Cancer Letters* 1996;107:301-306
10. Patel NH, Rothenberg ML. Multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Investigational New Drugs* 1994;12:1-13
11. Archer S G, Gray BN. Vascularization of small liver metastases. *Br J Surg* 1989;76:545-548
12. Colombo N, Parma G, Lapresa MT, et al. Role of conservative surgery in ovarian cancer: the European experience. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:206-211
13. Damjanovic D, Thompson P, Findlay MPN. Evidence-based update of chemotherapy options for metastatic colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2004;74:781-787
14. Nicum S, Midgley R, Kerr DJ. Colorectal cancer. *Acta Oncologica* 2003;42:263-275
15. Poveda A. Ovarian cancer: is the news good enough? *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:298-306
16. Long HR. Management of metastatic cervical cancer: review of the literature. *J Clin Oncol* 2007;25:2966-2974
17. Bruns C, Diebold J, Heinemann V, et al. Karzinome des exokrinen Pankreas und der periampullären Region. In: Sendler A ed, Tumorzentrum München: Manual Gastrointestinale Tumoren - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag; 2006:77-99
18. Delbeke D, Pinson CW. Pancreatic tumors: role of imaging in the diagnosis, staging and treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:4-10
19. Goldstein D, Carroll S, Apte M, Keogh G. Modern management of pancreatic carcinoma. *Intern Med J* 2004;34:475-481
20. Stieler JM, Oettle H. Aktuelle Diagnostik und Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzioms. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:2146-2148

21. Heinemann V, Wilkowski R. Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms. *Dtsch Arztebl* 2005;102:2720-2725
22. Ridwelski K, Meyer F. Current options for palliative treatment in patients with pancreatic cancer. *Dig Dis* 2001;19:63-75
23. Okusaka T, Kosuge T. Systemic chemotherapy for pancreatic cancer. *Pancreas* 2004;28:301-304
24. Eichbaum MHR, Kaltwasser M, Bruckner T, et al. Prognostic factors for patients with liver metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;96:53-62
25. Heinemann V, Artmann A, Beinert T, et al. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. In: Sauer H ed, Tumorzentrum München: Mammakarzinome - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag; 2005:225-241
26. Elder EE, Kennedy CW, Gluch L, et al. Patterns of breast cancer relapse. *Eur J Surg Oncol* 2006
27. Insa A, Lluch A, Prosper F, et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:67-78
28. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan C, Bastert G. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59:271-278
29. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2004;9:43-57
30. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;336:1303-1314
31. Henja M, Pruckmayer M, Raderer M. The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1998;34:977-986
32. Klebl F, Endlicher E, Kullmann F. Palliative Therapie von Gallengangs- und Gallenblasenkarzinomen. *Z Gastroenterol* 2006;44:587-598
33. Thongprasert S. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2005;16:93-96
34. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216
35. Fachinformation Mitomycin medac. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie eV, Fachinfoservice
36. Han GH, Yin ZX, Meng XJ, et al. Prospective randomized clinical trial of two drug delivery pathway in the treatment of inoperable advanced pancreatic carcinoma. *Chin J Dig Dis* 2006;7:45-48
37. Kato T, Nemoto R, Mori H, Takahashi M, Harada M. Arterial chemoembolization with mitomycin C microcapsules in the treatment of primary or secondary carcinoma of the kidney, liver, bone and intrapelvic organs. *Cancer* 1981;48:674-680
38. Kemeny N, Eid A, Stockman J, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone plus high-dose mitomycin C for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2005;91:97-101
39. Tseng MH, Park HC. Pelvic intra-arterial mitomycin C infusion in previously treated patients with metastatic, unresectable, pelvic colorectal cancer and angiographic determination of tumor vascularity. *J Clin Oncol* 1985;3:1093-1100

40. Schneider A, Kemeny N, Chapman D, Niedzwiecki D, Odermann P. Intrahepatic mitomycin C as a salvage treatment for patients with hepatic metastases from colorectal cancer. *Cancer* 1989;64:2203-2206
41. Görich J, Hasan I, Kunze V, et al. Intraarterielle Behandlung von therapierefraktären Tumorrezidiven des Beckens. *Strahlenther Onkol* 1995;171:671-678
42. Manivit P, Polo R, Tabary D, et al. Initial locoregional chemotherapy in recurrent and locoregional advanced or inoperable stages of pelvic uterine and anorectal cancers. *Bull Cancer* 1995;82:137-148
43. Patt YZ, Peters RE, Chuang VP, et al. Palliation of pelvic recurrence of colorectal cancer with intra-arterial 5-fluorouracil and mitomycin. *Cancer* 1985;56:2175-2180
44. Mitomycin medac Basisdokumentation. medac GmbH, Hamburg
45. Fachinformation Gemzar. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie eV, Fachinfoservice
46. Noble S, Goa KL. Gemcitabine – A review of its pharmacology and clinical potential in non-small lung cancer and pancreatic cancer. *Drugs* 1997;54:447-472
47. Toschi L, Finocchiaro G, Bartolini S, et al. Role of gemcitabine in cancer therapy. *Future Oncol* 2005;1:7-17
48. Kornmann M, Butzer U, Blatter J, Beger HG, Link KH. Pre-clinical evaluation of the activity of gemcitabine as a basis for regional chemotherapy of pancreatic and colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:583-587
49. Shamseddine AI, Khalifeh MJ, Mourad FH, et al. Comparative pharmacokinetics and metabolic pathway of gemcitabine during intravenous and intra-arterial delivery in unresectable pancreatic cancer patients. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:957-967
50. Vogl TJ, Schwarz W, Eichler K, et al. Hepatic intraarterial chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable cholangiocarcinoma and liver metastases of pancreatic cancer: a clinical study on maximum tolerable dose and treatment efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:745-755
51. Burris HA, Moore M, Anderson J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-2413
52. Burris HA. Objective outcome measures of quality of life. *Oncology (Williston Park)* 1996;10:131-135
53. Seegenschmiedt MH, Müller RP, Höffken K, Junginger T, Sauer H. Common Toxicity Criteria (CTC): Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. *Dtsch Arztebl* 1999;96:489-495
54. Guadagni S, Fiorentini G, Palumbo G, et al. Hypoxic pelvic perfusion with mitomycin C using a simplified balloon-occlusion technique in the treatment of patients with unresectable locally recurrent rectal cancer. *Arch Surg* 2001;136:105-112
55. Strocchi E, Iaffaioli RV, Facchini G, et al. Stop-flow technique for loco-regional delivery of high dose chemotherapy in the treatment of advanced pelvic cancers. *EJSO* 2004;30:663-670
56. Unal AE, Bayar S, Gocmen E, Kocaoglu H, Akgul H. Pelvic perfusion for locally recurrent unresectable rectal tumors. *Hepatogastroenterology* 2005;52:757-760
57. van Ijken MGA, van Etten B, Brunstein F, et al. Biochemotherapeutic strategies and the (dis)utility of hypoxic perfusion of liver, abdomen and pelvis using balloon catheter technique. *EJSO* 2005;31:807-816

58. Ikeda O, Mizukami N, Murata Y, et al. Randomized comparison of intra-arterial chemotherapy versus intra-arterial chemotherapy and gelfoam embolization for treatment of advanced cervical cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:736-734
59. Nagata Y, Araki N, Kimura H, et al. Neoadjuvant chemotherapy by transcatheter arterial infusion method for uterine cervical cancer. *JVIR* 2000;11:313-319
60. Sugiyama T, Nishida T, Hasuo Y, Fujiyoshi K, Yakushiji M. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy followed by radical hysterectomy and/or radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1997;69:130-136
61. Jacobs SC, Menashe DS, Mewissen MW, Lipchik EO. Intraarterial cisplatin infusion in the management of transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1989;64:388-391
62. Stewart D, Eapan L, Hirte WE, et al. Intra-arterial cisplatin for bladder cancer. *J Urol* 1987;138:302-305
63. Wallace SS, Chuang VP, Samuels M, et al. Transcatheter intra-arterial infusion of chemotherapy in advanced bladder cancer. *Cancer* 1984;49:640-645
64. Galetti TP, Pontes JE, Montie J, Vanderbrug Medendorp S, Bukowski R. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in the treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder: results and follow-up. *J Urol* 1989;142:1211-1215
65. Textor HJ, Wilhelm K, Strunk H, et al. Lokoregionäre Chemoperfusion mit Mitoxantron zur palliativen Therapie blutender Blasenkarzinome im Vergleich zur Chemoembolisation. *RoeFo* 2000;172:462-466
66. Beyer JH, von Heyden HW, Bartsch HH, et al. Intra-arterial perfusion therapy with 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal carcinoma and intractable pelvic pain. *Recent Results Cancer Res* 1983;86:33-36
67. Hafström L, Jönsson PE, Landberg T, Owman T, Sundkvist K. Intraarterial infusion chemotherapy (5-fluorouracil) in patients with inextirpable or locally recurrent rectal cancer. *Am J Surg* 1979;137:757-762
68. Lathrop JC, Frates RE. The use of nitrogen mustard in the treatment of intractable pelvic pain. *Recent Results Cancer Res* 1983;86:26-32
69. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270-3275
70. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002;87:161-167
71. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004;22:3776-3783
72. van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1430-1438
73. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, et al. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine – results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1999;85:1261-1268

74. Androulakis N, Kourousis C, Dimopoulos MA, et al. Treatment of pancreatic cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 1999;17:1779-1785
75. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma. A prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologica dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94:902-910
76. Rougier P, Adenis A, Ducreux M, et al. A phase II study: docetaxel as first-line chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2000;36:1016-1025
77. Ko AH, Tempero MA. Systemic therapy for pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:245-253
78. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8033-8040
79. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2610-2616
80. Aigner KR, Gailhofer S, Kopp S. Regional versus systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a randomized study. *Hepato-Gastroenterol* 1998;45:1125-1129
81. Link KH, Gansauge F, Görich J, et al. Palliative and adjuvant regional chemotherapy in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:409-414
82. Gebauer T, Ridwelski K, Fahlke J, Lippert H. Lokoregionäre und systemische Therapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. *Langenbecks Arch Chir* 1998;Suppl. 2:1344-1347
83. Shibuya K, Nagata Y, Itoh T, et al. Transcatheter arterial infusion therapy in the treatment of advanced pancreatic cancer: a feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999;22:196-200
84. Cantore M, Perderzoli P, Cornalba G, et al. Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000;11:569-573
85. Muchmore JH, Carter RD, Preslan JE, George WJ. Regional chemotherapy with hemofiltration: a rationale for a different treatment approach to advanced pancreatic cancer. *Hepato-Gastroenterol* 1996;43:346-355
86. Muchmore JH, Preslan JE, George WJ. Regional chemotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996;78:664-673
87. Homma H, Doi T, Mezawa S, et al. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. *Cancer* 2000;89:303-313
88. Takamori H, Kanemitsu K, Tsuji T, et al. 5-Fluorouracil intra-arterial infusion combined with systemic gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. *Pancreas* 2005;30:223-226
89. Nikfarjam M, Cristophi C. Interstitial laser thermotherapy for liver tumours. *Br J Surg* 2003;90:1033-1047
90. Hurwitz H, Kabbinavar F. Bevacizumab combined with standard fluoropyrimidine-based chemotherapy regimens to treat colorectal cancer. *Oncology* 2005;69:17-24

91. Lawes D, Taylor I. Chemotherapy for colorectal cancer – an overview of current management for surgeons. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:932-941
92. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Yakoub D, Nabil M. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol* 2007;17:1025-1034
93. Kemeny N, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006;24:1395-1403
94. Kemeny N, Jarnagin W, Paty P, et al. Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4888-4896
95. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the Gastrointestinal Group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4881-4887
96. Elias D, Maisonneuve F, Druet-Cabanac M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg* 2003;185:158-164
97. Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:209-212
98. Okaro AC, Durkin DJ, Layer GT, Kissin MW, Karanjia ND. Hepatic resection for breast cancer metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 2005;87:167-170
99. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005;10:20-29
100. Pestalozzi BC. Mammakarzinom – therapeutische Fortschritte. *Ther Umschau* 2006;63:255-261
101. Ikeda T, Adachi I, Takashima S, et al. A phase I/II study of continuous intra-arterial chemotherapy using an implantable reservoir for the treatment of liver metastases from breast cancer: a Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study 9113. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:23-27
102. Arai Y, Sone Y, Inaba Y, Ariyoshi Y, Kido C. Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases from breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33:142-144
103. Lorenz M, Wiesener J, Staib-Sebler E, Encke A. Regional therapy breast cancer liver metastases. *Zentralbl Chir* 1995;120:786-790
104. Zimmermann T, Flechsenhar K, Padberg W. Value of locoregional chemotherapy in liver metastases of breast carcinoma. *Zentralbl Chir* 1998;123:159-161
105. Schneebaum S, Walker MJ, Young D, Farrar WB, Minton JP. The regional treatment of liver metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 1994;55:26-32
106. Tanaka N, Yamakado K, A; N, et al. Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma – initial experience. *Eur J Radiol* 2001;41:42-48
107. Cantore M, Mambrini A, Fiorentini G, et al. Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors. *Cancer* 2005;103:1402-1407

108. Burger I, Hong K, Schulick R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experiences in a single institution. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:353-361

Curriculum vitae

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Ralf Werner Bauer
Anschrift: Bergstraße 3
91227 Leinburg
Telefon: 09120-9796
Mobil: 0170-7330756
E-Mail: ralfwbauer@aol.com
Geburtstag: 04.02.1981
Geburtsort: Nürnberg
Geschlecht: Männlich
Nationalität: Deutsch
Familienstand: Ledig

SCHULISCHE AUSBILDUNG

1987-1991 Grundschule Diepersdorf
1991-2000 Gymnasium Röthenbach
Abschluss: Abitur (Note 1,8)

MILITÄRDIENST

2000-2001 Luftlande- und -transportschule des Heeres in Altenstadt/Oberbayern
Einsatzgebiet: Sanitätsdienst

UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

10/2001-
09/2007 Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-
Universität zu Frankfurt am Main in 12 Semestern
Abschluss: Staatsexamen (Note 1,0)
07-12/2006 Auslandsaufenthalt im Rahmen des Praktischen Jahres an der
Medical University of South Carolina in Charleston im Department of
Radiology
11/2007 Erteilung der Ärztlichen Approbation durch das Land Hessen

WISSENSCHAFTLICHE ARBEIT

2005 Beginn der Doktorarbeit am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl;
Thema: Die Transarterielle Chemoperfusion als lokoregionäres Therapiemanagement bei Malignomen des Beckens, des Pankreas und der Leber

Vorträge

- 2006 Deutscher Röntgen-Kongress (DRK):
Transarterielle Chemoperfusion des Beckens – Ergebnisse bei Rezidivtumoren und Lymphknotenmetastasen
- 2006 Radiological Society of North America (RSNA) Annual Meeting:
Does atherosclerotic plaque burden and stenosis on 64-slice coronary CT-angiography correlate with ischemia on myocardial perfusion imaging?
- 2007 European Congress of Radiology (ECR) und RSNA:
Patient-based contrast media dosing: influence of patient variables on coronary artery enhancement at 64-slice CTA

Publikationen

- 2007 Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Balzer J, Jacob U, Keilhauer R, Bauer RW
Transarterielle Chemoperfusion des Beckens: Ergebnisse bei symptomatischen Rezidivtumoren und Lymphknotenmetastasen. *RoeFo* 2007; 179 (11): 1174-80
- 2007 Vogl TJ, Zangos S, Heller M, Hammerstingl R, Böcher E, Jacob U, Bauer RW
Transarterielle Chemoperfusion mit Gemcitabine und Mitomycin C bei Pankreaskarzinom: Ergebnisse bei Lokalrezidiven und fortgeschrittenen Tumorstadien. *RoeFo* 2007; 179 (11): 1181-88

2007 Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Selby JB, Bauer RW
Palliative hepatic intraarterial chemotherapy (HIC) using a novel
combination of gemcitabine and mitomycin C: results in hepatic
metastases.
Eur Radiol 2007; DOI: 10.1007/s00330-007-0781-0

EHRENAMTLICHE TÄTIGKEIT

seit 1997 Rettungsschwimmer in der Wasserwacht des Bayerischen Roten
Kreuzes

AUSZEICHNUNGEN

2000 Bundeswehr Sanitätslehrgang: Hörsaalbester (Note 1,5)
2001 Beförderung zum Hauptgefreiten aufgrund herausragender Leistung
2005 Verleihung der Bronzenen Verdienstmedaille der Wasserwacht des
Bayerischen Roten Kreuzes für besondere Verdienste

Leinburg, den 02.01.2008

Ralf W. Bauer

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Die transarterielle Chemoperfusion als lokoregionäres Therapiemanagement bei
Malignomen des Beckens, des Pankreas und der Leber

im

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des
Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt

unter Leitung von und Unterstützung durch

Herrn Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl

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.

Vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

RoeFo 2007; 179 (11): 1174-80

RoeFo 2007; 179 (11): 1181-88

Eur Radiol 2007; DOI: 10.1007/s00330-007-0781-0

Leinburg, den 02.01.2008

Ralf W. Bauer