

Aus dem Zentrum für Radiologie  
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main  
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
(Direktor: Professor Dr. med. T.J. Vogl)

**Dosiseskalationsstudie zur intraarteriellen  
Applikation von Gemcitabine bei Patienten mit  
inoperablen primären und sekundären  
Lebermalignomen**

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

vorgelegt von

Matthias Heller  
aus  
Lich

Frankfurt am Main, 2008

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter

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

Koreferent: PD Dr. med. A. Schmidt-Matthiesen

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2009

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
2. Grundlagen.....	7
2.1. Die Pathologie des Pankreaskarzinoms.....	7
2.1.1. Ätiologie und Epidemiologie.....	7
2.1.2. Klassifikation und Metastasierungsmuster .....	8
2.1.3. Klinik und Diagnostik .....	8
2.2. Die Pathologie des Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinoms.....	10
2.2.1. Ätiologie und Epidemiologie.....	10
2.2.2. Klassifikation und Metastasierungsmuster .....	13
2.2.3. Klinik und Diagnostik .....	13
2.2.4. Prognose .....	15
2.3. Behandlungsstrategien .....	16
2.3.1. Chirurgische Therapie .....	16
2.3.2. Chemotherapie und deren Applikationsformen .....	18
2.4. Grundlagen zu Gemcitabine .....	20
2.4.1. Allgemeines.....	20
2.4.2. Wirkmechanismus .....	21
2.4.3. Nebenwirkungen und Toxizität bei systemischer Gabe.....	24
2.5. Grundlagen Amilomer DSM 45 / 25 .....	27
3. Material und Methoden .....	28
3.1. Studiendesign.....	28
3.1.1. Primärziele und Sekundärziele .....	28
3.1.2. Aufnahmeverfahren .....	28
3.1.3. Rekrutierungskriterien.....	28
3.1.4. Einschlusskriterien.....	28
3.1.5. Ausschlusskriterien.....	29
3.1.6. Verletzung der Rekrutierungskriterien.....	30
3.1.7. Klinische Untersuchungen und Bildgebung.....	30
3.1.8. Definition klinische unerwünschte Ereignisse.....	31
3.1.9. Studienabbruch .....	32
3.2. Durchführung der Applikation.....	32
3.2.1. Prämedikation.....	32
3.2.2. Wahl der Dosierung .....	33
3.2.3. Zubereitung der Amilomer / Gemcitabine-Lösung .....	33
3.2.4. Angiographische Darstellung und Applikation des Chemotherapeutikums .....	34
3.3. Eignung für die Analysen und Beschreibung der statistischen Methoden.....	39
4. Ergebnisse.....	41
4.1. Deskriptive Statistik der erfassten Parameter für die Gruppen A + B getrennt sowie Vergleich dieser Parameter .....	41
4.1.1. Lebensalter.....	41
4.1.2. Geschlecht.....	42
4.1.3. Primärtumor.....	44
4.1.4. Zahl der Applikationen .....	45

4.2.	Verlauf der TumorgroÙe für die Gruppen A und B sowie Vergleich zwischen den Gruppen mit Bildbeispielen.....	47
4.3.	Survivalanalysen (Kaplan-Meier-Kurven mit Log Rank-Berechnung): .....	53
4.3.1.	Gesamt mortalität .....	53
4.3.2.	Mortalität der Gruppen A+B getrennt .....	54
4.3.3.	Mortalität bezugnehmend auf Dosis.....	55
4.3.4.	Mortalität bezugnehmend auf den Primärtumor .....	56
4.3.5.	Mortalität bezugnehmend auf die Anzahl der Applikationen.....	57
4.4.	Risikofaktoren für Mortalität .....	58
4.5.	Klinischer Benefit.....	58
4.5.1.	Schmerzen im Verlauf .....	58
4.5.2.	Körpergewicht im Verlauf.....	61
4.5.3.	Klinischer Benefit Response .....	64
4.6.	Nebenwirkungen.....	65
4.7.	Maximal tolerable Dosis.....	66
5.	Diskussion .....	67
6.	Zusammenfassung .....	84
7.	Abbildungsverzeichnis .....	86
8.	Tabellenverzeichnis .....	88
9.	Abkürzungen .....	90
10.	Literaturverzeichnis .....	94
11.	Lebenslauf .....	112
12.	Ehrenwörtliche Erklärung.....	115

# 1. Einleitung

Das Auftreten von Lebermetastasen ist die häufigste Folge der hämatogenen Metastasierung eines malignen Tumors und damit der Übergang einer lokalen Begrenzung des Tumors zu einer systemischen Erkrankung mit einer Verschlechterung der Prognose für den Patienten. Die Leber ist der zweithäufigste Metastasierungsort überhaupt und steht damit direkt nach dem Lymphknotenbefall. Je nach Primärtumor kann in bis zu 30% der Fälle bei malignen Tumoren im Verlauf mit Lebermetastasen gerechnet werden. Die größte Wahrscheinlichkeit für Lebermetastasen haben gastrointestinale Primärtumoren, allem voran das Kolorektale Karzinom und das Pankreaskarzinom, gefolgt von Primärtumoren der Lunge, der Mamma und dem Malignen Melanom. Streng genommen können auch primäre Lebertumoren in die Leber selbst metastasieren, hierzu gehört das Gallengangskarzinom, wie auch das Hepatozelluläre Karzinom. Den Goldstandard der potentiell kurativen Maßnahmen stellt die chirurgische Resektion dar, insbesondere deshalb, weil sich das Tumorwachstum von Metastasen vor allem von gastrointestinalen Primärtumoren zunächst, abgesehen vom Lymphknotenbefall, auf die Leber beschränkt. In letzter Zeit werden sowohl bei primären als auch sekundären Lebermalignomen auch immer mehr lokal ablativ Verfahren eingesetzt. Falls eine vollständige Tumor- bzw. Metastasenentfernung mit der Leberresektion nicht erreicht werden kann, zum Beispiel durch Befall weiterer Organe, so gilt die Leberresektion als kontraindiziert und palliative Therapiekonzepte kommen zum Tragen. Neben supportiver symptomatischer Therapie kann auch eine Chemotherapie mit ihren verschiedenen Applikationsformen in Frage kommen. Hier sind intraarterielle und systemische Gaben möglich. Intraarterielle Verfahren werden derzeit noch im Rahmen von klinischen Studien erprobt, es existieren hierzu nur wenige Daten. Welches Chemotherapeutikum oder welche Kombination an Chemotherapeutika eingesetzt werden kann, muss im Einzelfall entschieden werden. Mittlerweile hat sich das seit 15 Jahren auf dem Markt befindliche Gemcitabine etabliert, welches eine relativ hohe Effektivität gegen eine Reihe von soliden Tumoren und deren Metastasen gezeigt hat, so dass es als Therapie bei der Behandlung von Mammakarzinomen, Bronchialkarzinomen, Pankreaskarzinomen und

Cholangiozellulären Karzinomen eingesetzt wird. Insbesondere ist der Einsatz von Gemcitabine verknüpft mit dem Begriff des "Klinischen Benefits" für den Patienten, der vor allem im Zusammenhang mit der vergleichsweise niedrigen Nebenwirkungsrate und allgemein guten Verträglichkeit zu sehen ist.

Von allen gastrointestinalen Tumoren hat das Pankreaskarzinom die schlechteste Prognose. Selbst bei kurativer Resektion werden nur Fünfjahresüberlebensraten von 15-20% erreicht. Bei Patienten im lokal fortgeschrittenen inoperablen Stadium wird eine mediane Überlebenszeit von nur 4-6 Monaten, im metastasierten Stadium gar nur 3 Monaten angegeben. Aus diesem Grunde beschäftigen sich zahlreiche klinische Studien mit der Verbesserung dieser schlechten Prognose. Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit dem intraarteriellen Therapieansatz. Sie hat die Erfassung der maximal tolerablen Dosis an intraarteriell appliziertem Gemcitabine zunächst ohne, dann auch in Kombination mit Stärkemikrosphären als Chemoembolisation bei inoperablen Lebermetastasen des Pankreaskarzinoms und bei inoperablen Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinomen zum Ziel. Die Evaluation der Ansprechraten und Überlebenszeiten, sowie die Erfassung des Klinischen Benefits waren die sekundären Ziele.

## 2. Grundlagen

### 2.1. Die Pathologie des Pankreaskarzinoms

#### 2.1.1. Ätiologie und Epidemiologie

Es soll sich an dieser Stelle auf die exokrinen malignen Tumoren des Pankreas beschränkt werden. Diese machen circa 10% aller Tumoren des Gastrointestinaltraktes und 3% aller Krebserkrankungen aus, wobei 5% aller Krebstodesfälle durch das Pankreaskarzinom verursacht werden. Der überwiegende Anteil dieser Tumoren sind Karzinome. Die Inzidenz beträgt derzeit 10 Fälle pro 100000 Einwohnern pro Jahr.<sup>1</sup> Der Tumor kommt gehäuft in den USA, weniger häufig auch in Deutschland, Italien und der Schweiz vor. Deutschland bewegt sich europaweit derzeit im oberen Mittelfeld und wird übertroffen von Dänemark, Finnland, Österreich und Italien.<sup>2</sup> In Deutschland kommen derzeit 4900 (Männer) bis 5500 (Frauen) Neuerkrankungen pro Jahr vor. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 74 Jahren, bei Männern bei 67 Jahren.<sup>3</sup>

Den weitaus größten Anteil der malignen Pankreastumoren macht das Adenokarzinom aus. Bevorzugt tritt es im Kopfbereich auf (70%), seltener im Korpus- (20%) und Schwanzbereich (10%).<sup>4</sup> Lediglich 1% aller malignen Pankreastumoren betreffen die vor allem im Kindesalter auftretenden Sarkome. Ebenfalls nur 1% der Pankreaskarzinome macht das Azinuszellkarzinom aus, welches von den Drüsenzellen ausgeht.<sup>5</sup>

Per se kommt als demographischer Risikofaktor höheres Lebensalter in Frage.<sup>6</sup> Bei Nikotinkonsum soll das Risiko um das 2-3fache erhöht sein.<sup>7</sup> Zumindest als prädisponierender Faktor kommt Diabetes mellitus Typ 2 vor, auch hier ist das Risiko um das 2-3fache erhöht. Eine chronische Pankreatitis stellt ebenfalls einen Risikofaktor dar (Risiko um das 10fache erhöht).<sup>8</sup> Ebenso spielen Ernährungsgewohnheiten (fettreiche Nahrung) eine Rolle.<sup>9</sup>

Auf molekulargenetischer Basis zeigt sich bei einem hohen Prozentsatz des Pankreasadenokarzinoms eine mutationsbedingte Aktivierung des ras-Onkogens und eine gleichzeitige Inaktivierung des p16-, p53- und DPC412-Tumorsuppressorgens, hiervon sind vor allem die duktalem Stammzellen betroffen.<sup>10</sup> Die autosomal dominante hereditäre Pankreatitis (Mutation im

kationischen Trypsinogen-Gen R122H und N39I) kann bereits im Kindesalter zu wiederkehrenden Pankreatitiden führen. Mit fortschreitender Erkrankungsdauer kann das Risiko für eine Malignomentwicklung bis auf das 70fache ansteigen.<sup>11</sup> Patienten mit hereditärer nichtpolypöser familiärer Kolonkarzinomatose und familiärer adenomatöser Polypose (APC-Mutation) besitzen auch eine Neigung zu Pankreaskarzinomen. Weitere, eher seltenere Syndrome sind das Peutz-Jeghers-Syndrom (STK-11-Mutation)<sup>12</sup>, das Li-Fraumeni-Syndrom, das FAMMM-Syndrom (CDKN2A-Mutation), das hereditäre Mammakarzinom (BRCA2-Mutation)<sup>13</sup>, das Lynch-Syndrom und die Teleangiektasia Ataxia (ATM-Mutation).<sup>14</sup>

### **2.1.2. Klassifikation und Metastasierungsmuster**

Die Einteilung erfolgt anhand des TNM-Systems der Union internationale contre le cancer (UICC) bzw. der Stadieneinteilung anhand des American Joint Committee on Cancer (AJCC).<sup>15</sup>

### **2.1.3. Klinik und Diagnostik**

Da der Tumor ab einer Größe von 2cm die Kapsel durchbricht und damit die Organgrenze überschreitet, liegt bei Diagnosestellung in der überwiegenden Zahl der Fälle bereits ein fortgeschrittenes Tumorwachstum mit entsprechend schlechter Prognose vor. Frühsymptome fehlen, eine Diagnosestellung erfolgt meist zu spät im symptomatischen Stadium.<sup>16</sup> Zu den Symptomen zählen Gewichtsabnahme und gürtelförmige Oberbauchschmerzen mit dumpfem, bohrendem oder auch drückendem Charakter, die auch in den Rücken ausstrahlen können und vor allem nachts auftreten. Ursache dieser Schmerzsymptomatik ist eine perineurale Invasion bzw. eine Peritonealkarzinose oder einfach der Druck bzw. Infiltration auf benachbarte Organe.<sup>17</sup> Zu Übelkeit und Erbrechen kann es im Rahmen einer Duodenalobstruktion kommen. Bei Befall des Pankreaskopfes kann es zu einem schmerzlosen Ikterus kommen. Als weitere Symptome können rezidivierende Pankreatitiden sowie ein unklarer Diabetes gefunden werden.<sup>18</sup> Als paraneoplastische Syndrome können Venenthrombosen

der unteren Körperhälfte auftreten. Im Allgemeinen vergehen von den ersten Symptomen bis zur Diagnosefindung ca. 3 Monate.<sup>19</sup>

Laborchemisch können Amylase und Lipase als Zeichen einer Obstruktion mit einhergehender akuter Pankreatitis erhöht sein. Häufig zeigt sich das Bild einer Tumoranämie. Des Weiteren kann das Verhältnis von Testosteron zu Dihydrotestosteron verändert sein. Bei Gesunden ist dieses 10:1, bei einem Pankreaskarzinom kann es infolge vermehrter Testosteronmetabolisierung bis auf unter 5:1 erniedrigt sein.<sup>20</sup> Die Tumormarker CA19-9 und CEA sind in der Mehrzahl der Fälle erhöht, sind jedoch nicht zur Frühdiagnostik, wohl aber zur Verlaufskontrolle geeignet.<sup>21</sup>

An erster Stelle der Bildgebung im Rahmen der Früherkennung steht die Sonographie. Bei symptomatischen Patienten kann durch den Einsatz von endoskopischem Ultraschall der Nachweis eines Pankreaskarzinoms mit einer Sensitivität von bis zu 90% gelingen, da durch den Einsatz von endoskopischem Ultraschall eine hohe Auflösung der Pankreasregion erreicht werden kann, was die Detektion von Tumoren kleiner als 1cm ermöglicht.<sup>22</sup>

Ab 1,5 – 2cm Größe können Pankreaskarzinome mit moderner Schnittbildgebung mittels MRT und CT erfasst werden. Die Computertomographie hat sich hierbei als Verfahren der Wahl für Erkennung und Staging erwiesen.<sup>23</sup> Durch den Einsatz von modernen Multislice-Scannern kann in kurzer Zeit hochauflösende Bildgebung erzeugt werden, die die Basis für multiplanare Reformationen darstellt, was die schnelle Detektion kleiner Tumoren und vor allem der Gefäßsituation und die Beurteilung der Infiltrationsverhältnisse zur Evaluation der Resektabilität erlaubt.<sup>24</sup> Auch die MRT hat in den letzten Jahren einen deutlichen Fortschritt erzielt und konnte in Studien bezüglich der Aussagekraft als ähnlich der CT eingestuft werden.<sup>25</sup> Durch den Einsatz schneller Sequenzen konnten hochauflösende Schichtdicken bis 3mm erreicht werden und zusätzlich kann in der MRCP (Magnetresonanzcholangiopankreatikographie) eine hochauflösende Darstellung der Gallen- und Pankreasgänge erfolgen, was eine ERCP in den Hintergrund treten lässt.<sup>26</sup> In der MRT lassen sich vor allem die peripankreatischen Strukturen aufgrund des hohen Weichteilkontrastes sehr gut beurteilen. Durch die selektive Unterdrückbarkeit des Fettgewebssignals ist eine bessere Beurteilbarkeit der tumorinduzierten Desmoplasie gegeben, was sich durch die Gabe von i.v.-

Kontrastmittel noch weiter steigern lässt. Die Gabe von i.v. Kontrastmittel erlaubt, ähnlich wie in der CT, die Darstellung der Gefäßsituation, wobei die CT im Moment noch die höhere Ortsauflösung besitzt.<sup>27</sup>

Da das Pankreaskarzinom eine erhöhte Glukoseutilisation aufweist, konnten mittels PET Sensitivitäten und Spezifitäten bis zu 100% erreicht werden, sogar bei Karzinomen kleiner als 2cm.<sup>28</sup> Allerdings können bei Patienten mit aktiver Pankreatitis oder retroperitonealer Fibrose falsch positive Ergebnisse entstehen. Interessanterweise scheint die Glukoseintoleranz bei Pankreaserkrankungen den Nachweis eines Pankreaskarzinoms nicht negativ zu beeinflussen.<sup>29</sup> Als nicht ausreichend genug hingegen muss die PET bei der Beurteilung der peripankreatischen Infiltration und des Gefäßstatus sowie des Lymphnotenbefalls angesehen werden. Interessante Ausblicke bietet hier der Einsatz eines PET-CT.<sup>30</sup>

## **2.2. Die Pathologie des Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinoms**

### **2.2.1. Ätiologie und Epidemiologie**

Das Cholangiozelluläre Karzinom (CCC) gehört zu den primären malignen hepatobiliären Neoplasien, im Vergleich zu dem Hepatozellulären Karzinom kommt das CCC relativ selten vor und macht im Mittel etwa 10–15% aller primären Leberkarzinome aus, dennoch ist es aber insgesamt das zweithäufigste primäre Malignom der Leber.<sup>31</sup> Unter der Begrifflichkeit des Cholangiozellulären Karzinoms subsummiert sich das Intrahepatische Cholangiozelluläre Karzinom, auch als peripheres CCC oder ICC bezeichnet, das perihiläre Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor), das Gallengangskarzinom der extrahepatischen Gallengänge sowie das periampulläre Karzinom (Papillenkarzinom).

Endemisch kommt dieser Tumor in Südostasien vor.<sup>32</sup> Diese Tumoren zeigen in der westlichen Welt eine Inzidenz von ca. 2/100000 pro Jahr.<sup>33</sup> Die Geschlechterverteilung männlich zu weiblich ist 1:4. Die Prävalenz in Autopsien wird mit 0,01-0,05% angegeben. Hauptsächlich manifestiert es sich in der 6.-7.

Lebensdekade.<sup>34</sup> Obwohl sich die meisten Gallengangskarzinome in einer sonst normalen Leber entwickeln, sind einige Präkanzerosen und prädiktive Faktoren bekannt, die mit der Entwicklung eines Gallengangskarzinoms assoziiert sind. Diese sind:

- **Gallensteine**

Sie kommen häufig bei bakterieller Infektion und Gallestase vor. Ergebnisse aus Südostasien zeigen, dass in bis zu 70% aller Gallengangskarzinome eine Hepatolithiasis vorlag, in den westlichen Industrienationen sind es lediglich 10-15%.<sup>35</sup> Gallengänge, die Steine enthalten, zeigen konsekutiv das Bild einer chronisch proliferativen Cholangitis, welche durch fibrotische Veränderungen des Gallengangsabschnittes und lymphozytäre Infiltrationen gekennzeichnet ist.<sup>36</sup>

- **Leberegel-Infektion**

Die Leberegelspezies *Clonorchis sinensis* (CS) und *Opisthorchis viverrini* (OV) sowie *Opisthorchis felinus* (OF) sind Trematoden, die vor allem durch den Verzehr roher oder ungenügend erwärmter Süßwasserfische auf den Menschen übertragen werden. Die Leberegel befallen sowohl die intrahepatischen, wie auch die extrahepatischen Gallenwege sowie auch die Pankreasgänge. Die Verbindung zwischen der Leberegelinfektion und der Entwicklung eines Gallengangskarzinoms konnte in Studien gezeigt werden.<sup>37</sup> Im Verlauf der Leberegelinfektion kommt es zunächst zu einer akuten inflammatorischen Reaktion, die die Gallengänge und das umgebende Bindegewebe involviert und in dessen Verlauf es zum Absterben von Gallengangsepithelzellen und Hepatozyten mit konsekutiver höherer Regenerationsrate kommt. Im weiteren Verlauf zeigt sich das Bild einer chronischen Irritation, als auch einer chronischen Inflammation mit granulomatösen Reaktionen, was zu Gallengangsproliferaten einerseits und zu periduktalen und periportal Fibrosen andererseits führt. Zusätzlich wird dieser Prozeß durch eine Cholangitis potenziert.

### - **Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)**

Im Gegensatz zu der Infektion mit Leberegel ist in der westlichen Welt die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) der bedeutsamste bekannte Risikofaktor für die Entwicklung eines Gallengangskarzinoms. Bei Autopsien fand sich bei gut einem Drittel aller Patienten mit PSC zusätzlich ein Gallengangskarzinom.<sup>38</sup> Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, die sich um die 2. bis 4. Lebensdekade herum entwickelt. Dabei kommt es zu einem fibrotischen Umbau der Gallengänge, welche dadurch atrophisieren und narbig zerstört werden. Epithelproliferation und Epitheldysplasien finden sich gehäuft bei solchen Patienten und in einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass diese Veränderungen als direkte Vorläufer eines Gallengangskarzinoms zu sehen sind.<sup>39</sup> Die Prävalenz für die Entwicklung eines Gallengangskarzinoms bei PSC wird in verschiedenen Studien zwischen 5 % und 15% angegeben, wobei offensichtlich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Risikos im Hinblick auf Dauer und Schwere der PSC-Erkrankung gefunden wurden.<sup>40</sup>

### - **Thorotrast**

Hierbei handelt es sich um ein Röntgenkontrastmittel, das zwischen 1930 und 1955 verwendet wurde. Ungefähr 10 Jahre nach der Exposition entstanden in einer Vielzahl der mit Thorotrast behandelten Patienten Lebertumoren.<sup>41</sup>

### - **Anatomische Anomalien**

Bei pankreatikobiliären Gangfehlmündungen kann es zu Regurgitationen von Galle und Pankreassekret kommen, was eine chronische Entzündung auslöst. Das Caroli-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte seltene Erkrankung, bei der es zu Ektasien der inneren und äußeren Gallenwege kommt, gekennzeichnet durch divertikelartige Dilatation der intrahepatischen Gallengänge. Den zystischen Veränderungen liegt meist eine angeborene Wandschwäche zugrunde. Die entstandenen zystischen Gallengangsektasien können als Komplikationen eine ascendierende Cholangitis und eine Cholangiolithiasis aufweisen. Die chronisch entzündlichen und in der Folge fibrotischen und proliferativen Vorgänge können auch hier die Entwicklung von Gallengangskarzinomen begünstigen.<sup>42</sup>

## - Hepatitis B, C und Leberzirrhose

Eine direkte Assoziation einer Hepatitis B/C-Infektion konnte bisher nicht nachgewiesen werden, jedoch wird vermutet, dass über einen chronischen Entzündungsreiz der Gallengänge die Entwicklung eines Gallengangskarzinoms induziert werden könnte. Studien konnten zeigen, dass die Inzidenz des Gallengangskarzinoms in einer aufgrund einer Hepatitis B/C-induzierten Leberzirrhose im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht ist.<sup>43, 44</sup>

### 2.2.2. Klassifikation und Metastasierungsmuster

Es werden hier drei Typen unterschieden: Tumoren mit intradukalem Wachstum, peridukatalem Wachstum und massenformende Typen. Für die Klassifikation der intrahepatischen Gallengangskarzinome gilt jedoch per se die UICC-TNM-Klassifikation der primären Lebertumoren.<sup>45</sup> Diese Klassifikation unterscheidet sich grundlegend von der Klassifikation der extrahepatischen Gallengänge, auf die hier nicht weiter eingegangen wird. Unter der Bezeichnung regionäre Lymphknoten werden Lymphknoten am Leberhilus, im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale, entlang der Arteria hepatica propria und die periportalen Lymphknoten entlang der Portalvene zusammengefasst. Des Weiteren fallen auch Lymphknoten entlang der Vena cava inferior oberhalb der Venae renales bis unter Zwerchfellhöhe hierunter. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass als Leberlappenabgrenzung zwischen links und rechts eine gedachte Linie zwischen Gallenblase und Vena cava inferior verwendet wird.

### 2.2.3. Klinik und Diagnostik

Klinisch zeigen die Patienten zum einen die allgemeinen typischen Begleitsymptome einer Tumorerkrankung wie Gewichtsverlust, Tumoranämie und allgemeine Schwäche, zum anderen kann sich auch ein Ikterus und Schmerzsymptomatik im rechten Oberbauch zeigen.<sup>46</sup>

Laborchemisch gesehen kommt es zu einem eher milden Anstieg der GOT und GPT – Spiegel im Blut. Ebenfalls möglich sind laborchemische Zeichen einer Cholestase mit erhöhten Spiegeln an Gesamtbilirubin, Alkalischer Phosphatase und GGT. In einer Studie von Chen et al zeigte nur ein Drittel der Patienten mit Gallengangskarzinom einen Anstieg des CEA-Spiegels, jedoch fand diese Arbeitsgruppe ebenfalls erhöhte CEA-Spiegel bei Patienten mit Hepatolithiasis.<sup>47</sup> Bei Patienten mit CCC auf Basis einer PSC können jedoch erhöhte CEA wie auch erhöhte CA 19-9 Spiegel gefunden werden.<sup>48</sup> Eine Studie diesbezüglich konnte zeigen, dass CA19-9 Spiegel größer als 100U/ml die Präsenz eines Gallengangskarzinoms bei PSC mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 86% anzeigt.<sup>49</sup> In derselben Studie wurde unter Verwendung von CEA und CA19-9 Spiegeln und mit Benutzung der Formel  $CA19-9 + (CEA \times 40)$  ein weiteres Werkzeug für das Vorliegen eines Gallengangskarzinoms in einer PSC angegeben, wobei ein Ergebnis größer als 400 einen positiv prädiktiven Wert von 100% und eine Sensitivität von 67% ergab.<sup>50</sup>

Bei einem Verdacht auf eine Raumforderung der Leber wird zunächst eine Ultraschalluntersuchung erfolgen, welche eine Gallengangerweiterung (>6mm) bzw. Einengung sowie das Vorliegen von Gallensteinen evaluiert, wobei zu bedenken ist, dass während einer intraoperativen Sonographie bis zu 40% mehr Raumforderungen der Leber gefunden werden können.<sup>51</sup> In einer großen Studie mit 429 Patienten mit Ikterus konnte mithilfe des Ultraschalls die Lokalisation der Obstruktion in 94% der Fälle erfolgen.<sup>52</sup>

Die kontrastmittelverstärkte Computertomographie der Leber bzw. des Oberbauches hat eine hohe Sensitivität für die Entdeckung eines Tumors ab einer Größe von 1cm.<sup>53</sup> Das Intrahepatische Cholangiozelluläre Karzinom zeigt sich in den meisten Fällen als eine im Vergleich zum Leberparenchym hypodense, irreguläre Masse, im Falle einer Infektion parasitärer Genese können nativ einzelne hyperdense Areale auffallen.<sup>54</sup> In der arteriellen Phase zeigt sich oft ein Randenhancement des Tumors, zusätzlich wird durch die arterielle und portale Phase auch eine Beurteilung der Beteiligung der Pfortader bzw. der Arteria hepatica möglich, hier liegen die Stärken der CT gegenüber der MRT.<sup>55</sup> Das Vorhandensein eines obstruktiven Prozesses bei einem intraduktalen Wachstum kann sich anhand einer lokalen Gallengangerweiterung zeigen, hier muss der

dilatierter Gallengang genau nach einer Raumforderung abgesehen werden, dieser Zustand kann in ca. 25% der Fälle auftreten. Ein bildmorphologischer Nachweis der obstruierenden Raumforderung gelingt allerdings nur in ca. 40% der Fälle.<sup>56</sup>

Die MRT bietet einige Vorteile gegenüber der CT. Dieses liegt zum einen in dem höheren Weichteilkontrast begründet. In der nativen T1-gewichteten Bildgebung erscheint der Tumor hypointens, in der T2-Wichtung hyperintens zum Lebergewebe. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich in der dynamischen Messung in den frühen Phasen zunächst ein Randenhancement, während in den späteren Phasen dann ein Enhancement der zentralen Bindegewebsformationen bzw. Narbenregionen auftritt. Einen weiteren Vorteil gegenüber der CT bietet die MRCP.<sup>57</sup> Sie erlaubt die hochauflösende dreidimensionale Darstellung der Gallengänge. Diese Bildgebung kann sogar ohne Kontrastmittel erfolgen und ist in der Qualität einer Endoskopischen Retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder einer Perkutanen Transhepatischen Cholangiopankreatikographie (PTC) vergleichbar, ist aber nicht invasiv und birgt nicht das Risiko der Cholangitis oder Pankreatitis durch Kontrastmittelgabe.

Das PET hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen und hat auch in der Bildgebung des Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinoms einen mehr und mehr aufkommenden Stellenwert erreicht. Dieses liegt darin begründet, dass die PET in der Lage ist, auch noduläre Tumorformationen zu erfassen, welche kleiner als 1cm sind. Im Gegenzug hierzu ist die PET relativ nutzlos in der Erfassung kleinflächig infiltrierenden Tumorwachstums.<sup>58</sup>

#### **2.2.4. Prognose**

Da dieses Karzinom im Vergleich zum Hepatozellulären Karzinom wesentlich seltener vorkommt, haben sich vergleichsweise wenige Studien mit Therapieoptionen und Prognosen befasst. Leider wurden in diesen Studien auch Patienten mit gemischtem HCC/ICC evaluiert. Das ICC ist aktuell zu einem hohen Prozentsatz resektabel, die Literatur gibt hier Raten von bis zu 90% an, diese Zahlen wurden jedoch erst in den letzten 10 Jahren durch verbesserte präoperative Bildgebung erreicht.<sup>59</sup> Die Langzeitprognose für Patienten mit ICC ist dennoch schlecht. Die 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit primär kurativer

Resektion liegt bei ca. 40%, wenn keine regionalen Lymphknoten befallen waren. In den meisten Fällen liegt ein Lokalrezidiv vor, seltener auch Metastasen im Peritoneum, der Lunge oder auch ossär.<sup>60</sup> Im Falle einer primär irresektablen Erkrankung liegt die Überlebensrate zwischen 6 und 12 Monaten nach Diagnosestellung.<sup>61</sup>

## **2.3. Behandlungsstrategien**

### **2.3.1. Chirurgische Therapie**

Da sowohl Lebermetastasen als auch das ICC intrahepatisch wachsen, ist das chirurgische Management partiell recht ähnlich und wird daher hier zusammengefasst dargestellt.

Derzeit stellen operative Verfahren die einzige potentielle kurative Therapieform dar.<sup>62</sup> Nach Demers et al muss eine operative Resektion des Tumors mehrere Ziele erfüllen. Zum einen muss eine vollständige Entfernung des Tumors mit freien Resektionsrändern erreicht werden, wobei versucht werden muss, möglichst viel Lebergewebe zu erhalten, zum anderen muss versucht werden, die intraoperative Morbidität, die meist durch hohen Blutverlust entsteht, in Grenzen zu halten.<sup>63</sup> Ob eine Operation mit kurativem Ansatz möglich ist, hängt zum einen von der Ausdehnung des Leberbefalls, zum anderen von der postoperativ zu erwartenden Restfunktion der Leber ab, des Weiteren spielt der Allgemeinzustand des Patienten eine ebenso wichtige Rolle.

Im Zuge der Fortschritte im chirurgisch-anästhetischen Management sind mittlerweile auch Patienten mit pulmonalen und kardialen Risiken durchaus als operabel einzustufen, auch hohes Alter wird nicht mehr als Kontraindikation angesehen. Die Mortalität bei Standardresektionen ist mit 1-2% relativ niedrig.<sup>64</sup> Die Wahl des chirurgischen Vorgehens hängt im Wesentlichen von der bildgebenden Diagnostik ab, die Beschreibung der Größe, Anzahl und Lokalisation der hepatischen und extrahepatischen Manifestationen des Tumors bestimmen das Ob und Wie der chirurgischen Resektion. Die Chirurgie von Lebermetastasen, die nicht von einem Kolonkarzinom stammen, wurde in Studien bisher sehr unterschiedlich beleuchtet, so dass hier die einzelnen

Institutionen sehr unterschiedliche Kriterien verwenden.<sup>65, 66, 67, 68</sup> Ähnlich sieht es mit Studien über die Chirurgie des ICC aus, hier gelten in den meisten Institutionen ähnliche Grundsätze wie für die operative Resektion des Hepatozellulären Karzinoms. Die Resektionsraten des ICC werden insgesamt sehr unterschiedlich beziffert, die meisten Studien geben Zahlen von 30-90% mit hoher Rezidivquote von bis zu 80% an.<sup>69, 70, 71</sup> Kriterien für eine anzunehmende Irresektabilität sind Befall beider Leberlappen sowie Atrophie eines Leberlappens bei Befall des anderen Leberlappens. Als weitere Kontraindikationen werden peritoneale Aussaat sowie eine signifikante portale und periaortale Lymphadenopathie angesehen. Da die radiologische Bildgebung gerade in frühen Phasen eine Peritonealkarzinose nur unsicher ausschliessen kann, ist eine Laparoskopie hier als sinnvoll zu erachten.<sup>72</sup> Zusätzlich erlaubt die Laparoskopie den Einsatz von intraoperativem Ultraschall der Leber, um eventuelle weitere okkulte Lebermetastasen zu entdecken.

Aufgrund der auch vorkommenden zentralen Lage der hepatischen Raumforderung muss sich eine nicht geringe Zahl von Patienten einer extensiven Leberteilektomie unterziehen, die dann eine nicht zu unterschätzende Morbidität aufweist. Insgesamt gibt es, abhängig von der Lokalisation der Raumforderung unterschiedliche Operationstechniken, die von der einfachen Keilresektion über die Trisegmentektomie bis hin zur erweiterten Hemihepatektomie reichen. Durch den Einsatz eines porto-femoro-axillären veno-venösen Bypasses kann eine Operation auch ex-situ in schwer zugänglichen Regionen (zum Beispiel. Lebervenenkonfluens) durchgeführt werden. Um zusätzlich Mikrometastasen zu erreichen wäre in den meisten Fällen eine sehr extensive Operation notwendig, dieses ist jedoch aufgrund der zu kleinen Restleber meist nicht möglich, daher wird von vielen Autoren entweder eine zusätzliche Radiochemotherapie empfohlen oder der Sicherheitsabstand muss kleiner als 1cm gewählt werden. Einen Lösungsansatz bietet hier das Erreichen einer größeren Leberreserve durch Induktion einer präoperativen kompensatorischen Leberhypertrophie durch selektive Pfortaderembolisation.<sup>73</sup>

Als weitere Therapieoption beim ICC bleibt noch die Möglichkeit einer Lebertransplantation zu erwähnen. Diese Therapiemodalität kann für Patienten in Frage kommen, die nach einer Operation nicht mehr genügendes

Restlebergewebe besitzen würden, oder auch eine synchrone Leberzirrhose aufweisen. Es darf kein Lymphknotenbefall oder eine Gefäßinfiltration vorliegen. Problematisch ist die potentielle Benachteiligung von Patienten mit benignen Lebererkrankungen im Endstadium, bei welchen dann eine längere Organwartezeit in Kauf genommen werden müsste. Falls sich der ICC-Patient intraoperativ als nicht transplantationswürdig z.B. aufgrund von Fernmetastasen herausstellt, müsste synchron ein potentieller Empfänger mit einer benignen Lebererkrankung für eine Transplantation vorbereitet werden. Die Ergebnisse nach Lebertransplantation sind jedoch enttäuschend, aufgrund einer hohen Rezidivrate wird eine 3-Jahresüberlebensrate bis zu 30% angegeben, so dass diese Therapieoption im Allgemeinen nicht angeboten wird.<sup>74</sup>

### **2.3.2. Chemotherapie und deren Applikationsformen**

#### **2.3.2.1. Systemische Gabe**

Beim Nachweis einer inoperablen Lebermetastasierung ist in vielen Fällen auch mit einer weiteren Mikrometastasierung im Körper zu rechnen. Daher empfiehlt sich in dieser Situation die Durchführung einer systemischen Chemotherapie in Kombination mit einer entsprechenden unterstützenden Begleittherapie, da diese zu einer Verlängerung des Überlebens und zu einer Reduktion der tumorbedingten Symptome führen kann, wodurch eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden soll. Es ist wichtig, die Chemotherapie so früh wie möglich einzuleiten, da ein Zuwarten die Prognose deutlich verschlechtert und der Allgemeinzustand des Patienten eine unter Umständen aggressive Chemotherapie nicht mehr zulässt.

#### **2.3.2.2. Intraarterielle Applikation**

Tumorzellen beziehen ihre Gefäßversorgung zu über 90% aus dem arteriellen Gefäßsystem, während das normale gesunde Leberparenchym zu 75% aus der Vena portae und nur zu 25% aus der Arteria hepatica communis versorgt wird.<sup>75</sup> Diese Situation eröffnet Möglichkeiten zur selektiven Schädigung der Tumorzellen

über die versorgenden Arterien bei weitgehender Schonung des intakten Lebergewebes.

Es kann hier grob unterschieden werden zwischen intraarteriell eingebrachten Chemotherapeutika und einer induzierten Hypoxie der Tumorzellen durch Abschneidung oder Eindämmung der arteriellen Gefäßversorgung ( Embolisation). Auch sind beide Verfahren in Kombination möglich.

#### **- Transarterielle Chemoperfusion**

Hierbei geht es um das Erreichen einer hohen Chemotherapeutikakonzentration am Zielort bei gleichzeitiger Reduktion der systemischen Dosis. Da die Ansprechrate auch durch die Dosis beeinflusst wird, kann somit eine im Vergleich zur systemischen Therapie bessere Ansprechrate bei geringerer Belastung des übrigen Organismus erreicht werden.<sup>76</sup> Ein zumindest therapeutischer Nachteil der intraarteriellen Therapie könnte darin bestehen, dass durch die niedrigere systemische Dosis des Chemotherapeutikums ein extrahepatisches Metastasenwachstum häufiger zu beobachten wäre. Hierzu existieren aber keine gesicherten Daten. Es besteht die Möglichkeit der Applikation über operativ eingebrachte Pumpensysteme, hierbei wird der Pumpenkatheter in die Arteria hepatica communis platziert und dort mit nicht resorbierbaren Fäden fixiert. Der Katheter wird dann durch die Bauchwand in einem epifaszialen Pouch mit einer dort fixierten Pumpe verbunden. Des Weiteren kann für jede Applikation auch ein temporär eingebrachter Katheter verwendet werden.

#### **- Transarterielle Chemoembolisation**

Die Embolisation soll durch eine temporäre oder dauerhafte arterielle Durchblutungsminderung selektiv das Tumorgewebe von seiner Blutversorgung abschneiden, was im Rahmen der entstehenden Hypoxie im Tumorgewebe selbiges schädigen soll.

Je nachdem, ob ein zentraler, peripherer oder kapillärer Verschluss erreicht werden soll, bieten sich verschiedene Embolisationsmaterialien an, welche aus kleinen resorbierbaren gefäßverschliessenden Partikeln bestehen.

Bei der transarteriellen Chemoembolisation wird eine Kombination aus peripherer temporärer Embolisation und zusätzlicher intraarterieller Gabe eines Zytostatikums verwendet. Dies geschieht durch die Applikation eines Embolisat-Zytostase-Gemisches, welches in eine periphere Leberarterie injiziert wird. Es soll hierdurch ein längeres Verweilen des Zytostatikums in der Tumorregion erreicht werden, was insbesondere bei Medikamenten, die innerhalb der Tumorzelle wirken zu einer nochmals erhöhten Wirksamkeit führt. Mithilfe dieser Applikationsart können 10-100fach höhere Konzentrationen als bei systemischer Gabe erreicht werden. Durch die zusätzlich induzierte Hypoxie werden die Tumorzellen noch stärker für die Wirkung des Chemotherapeutikums sensibilisiert.<sup>77</sup> Da dieses Verfahren repetitiv eingesetzt werden kann, ist eine signifikante Verbesserung von Überlebenszeiten möglich, eine komplette Nekrotisierung eines Tumors durch die Chemoembolisation ist allerdings nicht zu erreichen, daher dient dieses Verfahren vorrangig zur palliativen Wachstumskontrolle, im günstigsten Falle zum Downstaging mit Operabilität.<sup>78</sup>

## 2.4. Grundlagen zu Gemcitabine

### 2.4.1. Allgemeines

Gemcitabine, auch bezeichnet als LY188011, ist ein Nukleosidanalogen mit der IUPAC-Nomenklaturbezeichnung 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin. Sein Hydrochlorid (2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidinmonohydrochlorid, LY264368) ist als Gemzar® (Eli Lilly GmbH, Bad Homburg, Deutschland) im klinischen Einsatz. Es hat ein Molekulargewicht von 299,66, einen Schmelzpunkt von ca. 230<sup>0</sup>C und ist im Bereich um 20<sup>0</sup>C gut löslich in Wasser, Natriumhydroxid, Salzsäure, Acetatpuffer (pH 4,5), Phosphatpuffer (pH 7,4) und Boratpuffer (pH 9,0). Entwickelt wurde es aus dem natürlich vorkommenden Pyrimidin-Desoxycytidin. Es unterscheidet sich von Desoxycytidin durch 2 Fluoratome in der 2'-Position des Kohlenhydratanteils

der Desoxyribose.<sup>79</sup>

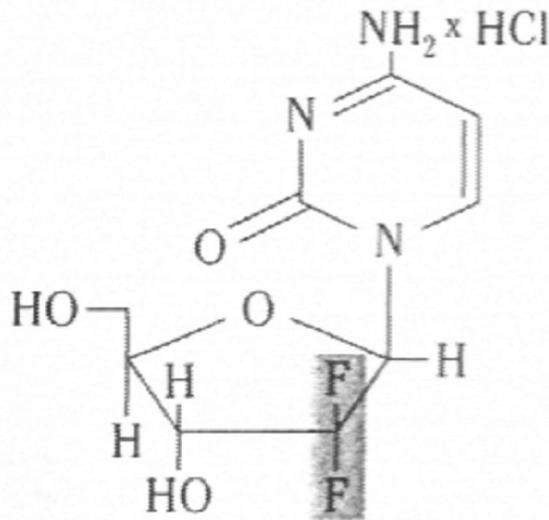


Abbildung 1 - Strukturformel von Gemcitabine

#### 2.4.2. Wirkmechanismus

Primär werden Zellen dem programmierten Zelltod zugeführt, die sich in der S-Phase befinden und zusätzlich wird das Zellwachstum in der späten G1-Phase blockiert.<sup>80, 81</sup>

Ihre Wirkungen entfalten die Gemcitabine-Metaboliten intrazellulär. Die Aufnahme in die Zelle geschieht durch aktive Nukleosidtransporter.<sup>82</sup> Innerhalb der Zelle wird Gemcitabine dann enzymatisch mittels der Desoxycytidinkinase zu seinem Monophosphat (dFdCMP) phosphoryliert und anschliessend zu seinem Diphosphat dFdCDP konvertiert. Der weitere Umbau des Diphosphates (dFdCDP) zum Triphosphat (dFdCTP) wird durch eine ubiquitär vorkommende Nukleosid-Diphosphat-Kinase durchgeführt. Dieses dFdCTP wird nun in die DNS eingebaut. Dieser Einbau erfolgt konzentrationsabhängig, d.h. mit einer Zunahme der Menge an Gemcitabine nimmt das Maß an Phosphorylierung und der Einbau in die DNS bis zu einer Sättigung hin zu. dFdCTP konkurriert mit dem natürlichen Nukleotid Desoxycytidintriphosphat (dCTP) um die DNS-Polymerasen- und -, was zu einem verminderten Einbau an dCTP in die DNS führt. Nachdem das Gemcitabin-Nukleotid in die DNS eingebaut wurde, kann nur noch ein einziges weiteres, allerdings unverändertes Nukleotid angebaut werden, erst dann wird ein Abbruch der DNS-Synthese induziert, was zur internukleosomalen DNS-

Fragmentation und zum Zelltod über apoptotische Mechanismen führt.<sup>83</sup> Dieser Vorgang wird als sogenannte "masked chain termination" bezeichnet. Durch diesen Einbaumechanismus werden zelluläre Reparaturmechanismen unwirksam gemacht. Die Exonucleaseaktivität, die den Polymerasen assoziiert ist, wird hierdurch fast vollständig behindert.<sup>84</sup>

- **Selbstpotenzierender Mechanismus über die Ribonukleotid-Reduktase**

dFdCDP ist in der Lage, die Ribonukleotidreduktase zu hemmen, welche die de novo Produktion von Desoxynukleotiden sowohl für die DNS-Synthese als auch für die DNS-Reparatur unterhält. Dieses Enzym reduziert die Ribonukleotid-Diphosphate zu Desoxyribonukleotid-Diphosphaten, hier insbesondere die Umwandlung von Cytidindiphosphat (CDP) in Desoxycytidindiphosphat (dCDP), welches dann nochmals phosphoryliert als aktive Form (dCTP) in die DNS eingebaut wird. Durch die Hemmung der Ribonukleotidreduktase vermindert sich die Konzentration an dCTP stark, was die Konkurrenz des dCTP mit dem dFdCTP vermindert und der Einbau von dFdCTP nochmals erleichtert und gesteigert wird.<sup>85</sup>

- **Selbstpotenzierender Mechanismus über die Desoxycytidin-Kinase**

Die Desoxycytidin-Kinase phosphoryliert Gemcitabine zu dFdCMP. Dieser Vorgang wird durch Desoxycytidin und dCTP gehemmt. Wenn aber der dCTP-Pool ständig vermindert ist und als Folge davon auch die zelluläre Desoxycytidin-Konzentration, so wird über die dadurch entstandene Abschwächung der negativen Feedback-Situation die Aktivität der Desoxycytidinkinase noch weiter erhöht und noch mehr wirksame Gemcitabine-Metaboliten werden hergestellt, d.h. die Konversion von dFdC zu dFdCMP wird gesteigert, konsekutiv können die Folgeprodukte dFdCDP und dFdCTP vermehrt hergestellt werden, was eine weitere Potenzierung der Gemcitabine-Aktivität bedeutet.<sup>86</sup>

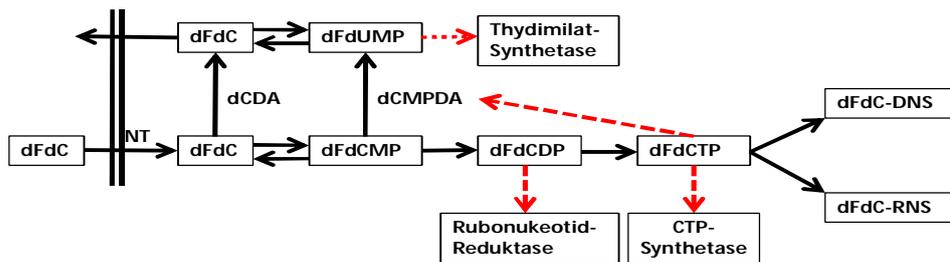
- **Selbstpotenzierender Mechanismus über die Desoxycytidylat-Monophosphat-Desaminase (dCMP-Deaminase)**

Weitere Mechanismen induzieren darüber hinaus eine Hemmung der Desoxycytidin-Monophosphat-Desaminase, eines der Hauptenzyme für die Elimination von dFdCMP zu dFdUMP. Dieses Enzym wird von dCTP als Co-Faktor stimuliert. Aufgrund des leeren dCTP Pools ist dieses kaum mehr möglich und eine verlangsamte Metabolisierung ist die Folge und die dadurch verlängerte intrazelluläre Präsenz erlaubt eine längere Wirkdauer. Das dFdCTP ist zusätzlich selbst noch in der Lage, die Aktivität der dCMP-Deaminase zu hemmen. Die Folge ist eine deutlich verlangsamte Verstoffwechslung mit ebenso verlängerter intrazellulärer Präsenz.<sup>87</sup>

- **Selbstpotenzierender Mechanismus über die Cytidin-Triphosphat-Synthetase**

Weitere Effekte betreffen eine Hemmung der CTP-Synthetase, wodurch auch hier sich der dCTP Pool weiter entleert und eine Hemmung der RNA-Synthese folgt.<sup>88</sup>

Gemcitabine wird zu 91–98% zu dem zytostatisch inaktiven Metaboliten 2`Desoxy-2',2`-difluorouridin (dFdU) überführt. Diese Metabolisierung erfolgt durch Cytidin-Desaminasen in der Leber, den Nieren, dem Blut und verschiedenen anderen Geweben. dFdU-Spiegel liegen 3-15 Minuten nach einer 30-minütigen Infusion von 1000mg/m<sup>2</sup> Gemcitabine bei 28-52µg/ml. Die mediane Halbwertszeit  $t_{0,5}$  von dFdU beträgt 27 Minuten, wobei die terminale Eliminationszeit mit ca. 14 Stunden bei einer Bandbreite von 2,5 bis >24 Stunden relativ lang erscheint. 92–98% der gegebenen Dosis können innerhalb einer Woche nach der Gemcitabine-Gabe im Urin wiedergefunden werden, wobei sich die höchsten Ausscheidungsraten in den ersten 6 Stunden finden lassen. Relevante dFdU-Konzentrationen lassen sich im Urin während der ersten 24 Stunden nach Infusion nachweisen. Weniger als 1% wird über die Faeces eliminiert. Die Desamination von dFdCMP zu 2',2'-Difluorodeoxyuridinmonophosphat (dFdUMP) durch die dCMP-Desaminase und anschließender Abbau zu dFdU ist ein weiterer Abbauprozess.



Metabolismus, Wirkungsweise und Selbstpotenzierung von Gemcitabine. Die rot gekennzeichneten Pfeile stellen Inhibitionsmechanismen dar.

Abbildung 2 – Metabolismus, Wirkungsweise und Selbstpotenzierung von Gemcitabine

### 2.4.3. Nebenwirkungen und Toxizität bei systemischer Gabe

(zusammengefasst aus<sup>89</sup>)

#### - Hämatologische Toxizität

Gemcitabine besitzt eine knochenmarktoxische Potenz. Anämien bilden sich eher langsamer aus, jedoch Leukopenien und Thrombopenien werden ungleich schneller ausgebildet. Dennoch zeigte sich die myelosuppressive Wirkung im Vergleich zu anderen Zytostatika als eher mild. Beobachtet wurden Anämien, Leukopenien und Thrombopenien aller WHO-Grade bei 60-70% aller Patienten, wobei unter 10% WHO Grad III und WHO Grad IV entsprachen. Assoziierte Infektionen wurden nur bei wenigen Patienten beobachtet. Dies steht etwas im Kontrast zu den 41% der Patienten, bei welchen Fieber festgestellt wurde und zeigt, dass Gemcitabine auch ohne die Anwesenheit einer Infektion Fieber induzieren kann.

#### - **Hepatische Toxizität**

Gemcitabine verursachte eine passagere Erhöhung der Lebertransaminasenwerte GOT und GPT bei ca. 68% der Patienten, wobei 5,7-7,4% WHO Grad III und 1,4-1,8% WHO Grad IV Transaminaseerhöhungen aufwiesen. Bei der Erhöhung bei der Alkalischen Phosphatase zeigten 55% der Patienten passagere Erhöhungen, wobei 4,5% und 2,1% Erhöhungen des WHO-Grades III und IV aufwiesen. Eher selten waren Bilirubin-Erhöhungen des Grades III und IV bei 1% und <1%.

#### - **Renale Toxizität**

Hier wurde nur über vereinzelte schwerwiegende Nierenschädigungen durch Gemcitabine berichtet. Beobachtet wurden bei 45% der Patienten Proteinurien (überwiegend Grad I-II), wobei hier ein Zusammenhang mit der Gemcitabinegabe nicht eindeutig hergestellt werden konnte. Bei 0,3% der Patienten trat eine Proteinurie >10g/l auf. Ein Kreatininanstieg war vergleichsweise selten zu konstatieren, wobei 0,25% der Patienten ein Hämolytisch-Urämische-Syndrom entwickelten. Auch hier war ein Kausalzusammenhang eher fraglich, da das Hämolytisch-Urämische-Syndrom auch medikamentenunabhängig bei gastrointestinalen Tumoren vorkommt.

#### - **Pulmonale Toxizität**

23% aller Patienten zeigten Dyspnoe, wobei Grad III und IV Verläufe bei zusammen 4% der Patienten auftraten.

#### - **Flu-like Symptoms**

Ein Grippeähnliches Bild mit Schüttelfrost, Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien und Müdigkeit kam bei 19% der Patienten vor, jedoch waren diese Symptome in den meisten Fällen mild ausgeprägt.

#### **- Kardiovaskuläre Toxizität**

Bei 2% aller Patienten musste die Gemcitabine-Therapie aufgrund von cerebrovaskulären Insulten, Myokardinfarkten, Arrhythmien und Hypertonien eingestellt werden, auch hier war ein kausaler Zusammenhang mit der Gemcitabinegabe nicht anzunehmen.

#### **- Neurotoxizität**

Hier zeigten sich in geringer Anzahl vor allem milde Parästhesien, <1% als WHO Grad III und IV klassifiziert.

#### **- Gastrointestinale Toxizität**

Übelkeit und Erbrechen war meist geringgradig ausgeprägt und wurde bei insgesamt 69% der Patienten festgestellt, wobei 13% WHO Grad III und 1% WHO Grad IV aufwiesen. Diese Werte sollten jedoch zurückhaltend betrachtet werden, da bei einigen Studien prophylaktisch Antiemetika verabreicht wurden. Diarrhoen, Stomatitis und Mucositis zeigten bei allen Patienten eine Beteiligung von ca. 10–20%.

#### **- Sonstige Toxizitäten**

Alopezie war bei der Therapie mit Gemcitabine eher gering ausgeprägt und wurde bei 15% der Patienten festgestellt. Allergische Reaktionen, zum Beispiel im Sinne von Hautexanthenen, wurden bei <2% der Patienten gesehen. Extravasate traten bei 4% der Patienten auf, jedoch entstanden keine Gewebenekrosen. Periphere Ödeme traten bei 28% der Patienten auf, waren in der Regel schwach ausgeprägt und nach dem Ende der Therapie reversibel, eine hepatische, renale oder kardiale Ursache dieser Ödeme konnte nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Nebenwirkungsprofil von Gemcitabine allgemein als günstig anzusehen ist, lebensbedrohliche Komplikationen sind sehr selten. Eine Kumulation der hämatologischen und nicht-

hämatologischen Toxizitätsmuster wurde nicht nachgewiesen. Die Hauptnebenwirkung, die Knochenmarksdepression, ist als moderat einzustufen und rasch reversibel.

## 2.5. Grundlagen Amilomer DSM 45/25

Bei Amilomer DSM 45/25 (Spherex®, Pharmacia&Upjohn, Erlangen, Deutschland) handelt sich um Stärkemikrosphären, die aus teilweiser hydrolysierte Stärke bestehen, die mit Glycerin-Ether-Anteilen quervernetzt und substituiert sind. Die Mikrosphären haben einen Einzeldurchmesser von 45µm. Da es eine polymere Matrix mit komplexer Struktur ist, kann das Molekulargewicht dieses polymeren Netzwerkes nicht konkret definiert werden. Gelangen die Stärkepartikel in eine wässrige Phase, so zeigen sie Gel-artige Eigenschaften, welches den Vorteil hat, dass sie nicht völlig starr in der Blutbahn vorliegen, sondern innerhalb des Gefäßsystems deformierbar sind. Ein weiterer wichtiger Vorteil der Stärkemikrosphären ist die Tatsache, dass sie nicht immunogen wirken. Die Halbwertszeit der Partikel beträgt etwa 20–30 Minuten und nach circa einer Stunde sind alle Partikel restlos aufgelöst. Der Abbauprozess erfolgt über körpereigene Amylasen. Die entstandenen Abbauprodukte sind wasserlöslich und haben eine Größe von  $10^2$ - $10^6$  Dalton. Amilomer dient zum Beispiel im Zusammenwirken mit Chemotherapeutika im Rahmen der intraarteriellen Gabe zur sogenannten Chemookklusion. Hierdurch soll das Auswaschen des Wirkstoffes im Tumorbereich verlangsamt werden und eine lokale Anreicherung des Wirkstoffes erreicht werden. Zusätzlich werden geringere systemische Wirkstoffspiegel erreicht, was zu einer deutlichen Verringerung der Nebenwirkungsrate führen soll.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Studiendesign**

#### **3.1.1. Primärziele und Sekundärziele**

Das Primärziel war die Ermittlung der maximal tolerablen Dosis von intraarteriell appliziertem Gemcitabine, zunächst ohne, dann zusätzlich in Kombination mit Stärkepartikeln als Chemookklusion bei Patienten mit inoperablen Lebermetastasen des Pankreaskarzinoms sowie Patienten mit inoperablen Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinomen. Sekundärziele waren die Erfassung der Überlebensraten, die Messung der Ansprechraten und des klinischen Benefits.

#### **3.1.2. Aufnahmeverfahren**

Jeder Patient wurde primär über das Wesen und die Risiken der Studie aufgeklärt und nach entsprechender Bedenkzeit wurde eine schriftliche Einwilligungserklärung vom Patienten eingeholt.

#### **3.1.3. Rekrutierungskriterien**

Als aufgenommene Patienten galten all jene Patienten, von denen eine schriftliche Einwilligungserklärung über die Teilnahme an der Studie vorlag. Als rekrutiert galten alle Patienten, die einer Behandlungsgruppe zugeteilt wurden. Aufgenommene Patienten, die die im Protokoll spezifizierten Kriterien für die Therapiezuteilung nicht erfüllten, wurden nicht für die Studie rekrutiert.

#### **3.1.4. Einschlusskriterien**

Patienten, die alle nachfolgenden Kriterien erfüllten, konnten in die Studie aufgenommen werden:

1. Patienten mit inoperablen hepatischen Metastasen eines Pankreaskarzinoms oder inoperablen Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinomen.
2. Patienten mit einer klinisch und radiologisch messbaren Erkrankung der Leber. Jede Erkrankungslokalisation musste dokumentierbar sein. Voraussetzung war die histologische oder zytologische Verifizierung des Primarius bzw. der Lebermetastasierung.
3. Karnofsky-Index 70
4. Alter über 18 Jahre
5. Lebenserwartung 12 Wochen
6. Alle Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht auszuschließen war, mussten einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn vorweisen. Sowohl Frauen im gebärfähigen Alter, als auch Männer mussten während der Teilnahme an der Studie eine sichere kontrazeptive Methode anwenden.
7. Angemessene hämatologische, renale und hepatische Funktion gemäß der folgenden Definitionen :
  - a ) absolute Neutrophilenzahl  $2,0 \times 10^9/l$
  - b) Thrombozytenzahl  $100 \times 10^9/l$
  - c) Gesamtbilirubin 1,5 x oberer Normwert
  - d) Kreatinin 1,5 x oberer Normwert
8. Die Patienten mussten für die Behandlung erreichbar sein und den Studienplan einhalten.

### 3.1.5. Ausschlusskriterien

Ein Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien vorlag:

1. Patienten, die eine systemische Chemotherapie erhalten hatten, die weniger als 4 Wochen zurücklag.

2. Patienten mit aktueller Hirnmetastasierung. Jedoch konnten Patienten mit stereotaktisch oder operativ entfernten Hirnmetastasen (Eingriff länger als 8 Wochen zurückliegend) eingeschlossen werden.
3. Aktive Infektionen oder andere bestehende gravierende medizinische Beschwerden, die eine protokollgerechte Therapie des Patienten beeinträchtigen konnten.
4. Applikation anderer chemotherapeutischer Medikamente oder Immuntherapien während der Studie.
5. Schwangere und stillende Frauen.
6. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie.
7. Jegliche andere Bedingung oder Therapie, die nach Meinung des behandelnden Arztes ein Risiko für den Patienten bedeuten konnte, oder die Zielsetzung der Studie beeinträchtigen konnte.

### **3.1.6. Verletzung der Rekrutierungskriterien**

Die obengenannten Rekrutierungskriterien mussten ausdrücklich befolgt werden. Bei Verletzung dieser waren diese Patienten von der Studie auszuschließen und der Ausschluss zu dokumentieren.

### **3.1.7. Klinische Untersuchungen und Bildgebung**

Innerhalb von 2 Wochen vor der Aufnahme in die Studie wurde jeder Patient einer klinischen und radiologischen Untersuchung unterzogen, entweder zur Tumormessung und/oder, falls klinische oder Laborwerte darauf hindeuteten, zur Untersuchung eines oder mehrerer weiterer erkrankter Gewebebezirke. Eine konventionelle Thoraxröntgenaufnahme in 2 Ebenen sowie eine kontrastmittelverstärkte biphasische CT des Abdomens wurden grundsätzlich vorausgesetzt. Des Weiteren wurden bei jedem Patienten vor Aufnahme in die Studie klinische Laboruntersuchungen durchgeführt. Diese beinhalteten:

- vollständiges Blutbild (kleines Blutbild und Differentialblutbild)

- Leberparameter (GOT, GPT, GGT, AP, LDH, Bilirubin)
- Nierenparameter (Harnstoff, Kreatinin)
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)
- Blutzucker
- Gerinnungswerte (Quick/Thrombinzeit, PTT)

Vor jedem Therapiezyklus erfolgte eine Messung des Körpergewichtes sowie eine medizinische Kurzanamnese mit körperlicher Untersuchung und eine Beurteilung der Toxizität nach WHO. Des weiteren erfolgte eine Bildgebung per kontrastmittelverstärkter biphasischer CT (Somatom Sensation 16, Siemens, Erlangen, Deutschland) des Abdomens mit Größenevaluation der hepatischen Raumforderungen. Zur Größenmessung der Metastasen wurden dabei in den transversalen Schichten der größte Durchmesser als Länge definiert und der dazu im rechten Winkel stehende Durchmesser an der Stelle der größten Ausdehnung als Breite. Zur Höhenbestimmung wurde der längste Durchmesser in den sagittalen Schichten herangezogen. Das Metastasenvolumen wurde mithilfe der mathematischen Formel zur Berechnung des Ellipsoidenvolumens ( $\text{Volumen} = \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Höhe} \times 0,523$ ) annähernd bestimmt. Nach Beendigung der maximal 6 Zyklen erfolgte dann alle drei Monate im Rahmen einer follow-up-Kontrolle eine regelmäßige Wiedervorstellung der Patienten mit Bildgebung per kontrastmittelverstärkter biphasischer Abdomen-CT zur Erhebung des Krankheitsverlaufs. Waren die Patienten nicht mehr in der Lage, sich zur Bildgebung vorzustellen, erfolgte die Weiterverfolgung des Krankheitsverlaufs per Telefon bis zum Tod.

### **3.1.8. Definition klinische unerwünschte Ereignisse**

Als unerwünschtes Ereignis (AE=Adverse Event) galt jedes medizinisch ungünstige Ereignis, wie zum Beispiel ein anomaler Laborbefund, Symptom oder Krankheit, das bzw. die bei einem Patienten nach Applikation des Chemotherapeutikums auftraten und das bzw. die nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung standen. Als schwerwiegendes

unerwünschtes Ereignis (SAE=Serious Adverse Event) galten insbesondere alle Ereignisse, die

- zum Tode des Patienten führten (außer Tod infolge der Tumorprogression)
- zu stationärer Aufnahme und Verlängerung eines stationären Aufenthaltes führten
- lebensbedrohlich waren
- ein weiteres Krebsleiden induzierten (andere Krebsleiden als jene, die vor Studienrekrutierung bereits diagnostiziert wurden)

### **3.1.9. Studienabbruch**

In folgenden Fällen wurde ein Patient von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:

- die Ansicht des behandelnden Arztes, dass der Patient von einem Therapiewechsel mehr profitieren würde
- der Wunsch des Patienten
- wenn durch die Prüfsubstanz inakzeptable toxische Wirkungen ausgelöst wurden
- bei Eintritt einer Schwangerschaft

## **3.2. Durchführung der Applikation**

### **3.2.1. Prämedikation**

Die Applikation erfolgte im Rahmen einer ambulanten Therapie. Die Patienten mussten nüchtern zum Eingriff erscheinen, wobei die Einnahme von relevanten Medikamenten mit klarer Flüssigkeit bis zu 2 Stunden vor der Applikation erlaubt war.

Per venösem Zugang wurde eine Prämedikation bestehend aus dem Analgetikum Piritramid® und dem Antiemetikum Metoclopramid® intravenös zur Prophylaxe

von Nebenwirkungen wie Oberbauchbeschwerden oder Übelkeit verabreicht. Optional wurde zusätzlich ein Glukokortikoid appliziert.

### **3.2.2. Wahl der Dosierung**

Pro Dosisstufe wurden 3 Patienten behandelt. Es konnte erst mit der nächsthöheren Dosisstufe therapiert werden, wenn mindestens 2 Patienten therapiert und mindestens 3 Wochen beobachtet wurden, ohne dass eine schwere Toxizität in der niedrigeren Dosisstufe auftrat. Die maximal tolerable Dosis (MTD) wurde als die Dosis definiert, bei der mindestens 2 von 3 Patienten einer Dosisstufe eine therapieassoziierte Toxizität WHO Grad 3 auftrat.

Als Startdosis wurde eine Dosierung von  $1000\text{mg}/\text{m}^2\text{KO}$  gewählt, jede Eskalationsstufe umfasste eine Erhöhung um  $200\text{mg}/\text{m}^2\text{KO}$ . Wurde die MTD erreicht, so sollte eine Eskalationsstufe unterhalb der MTD begonnen werden, um die MTD für die gemeinsame Applikation von Amilomer und Gemcitabine intraarteriell zu ermitteln. Pro Zyklus, der eine Dauer von 4 Wochen aufwies, wurden insgesamt 2 Applikationen durchgeführt und zwar an Tag 1 und 8, maximal 6 Zyklen waren möglich.

### **3.2.3. Zubereitung der Amilomer / Gemcitabine-Lösung**

Gemcitabine stand als lyophilisiertes Pulver in sterilen Fläschchen zu 200mg oder 1000mg zur Verfügung. Die Trockensubstanz wurde mit physiologischer 0,9%iger Kochsalzlösung so aufgelöst, so dass idealerweise eine Lösung mit einer Konzentration von 10mg/ml oder weniger entstand. Die Stärkepartikel lagen in einer sterilen Suspension vor. 900mg des Wirkstoffes waren in 15ml isotonischer Natriumchloridlösung in Fläschchen abgefüllt.

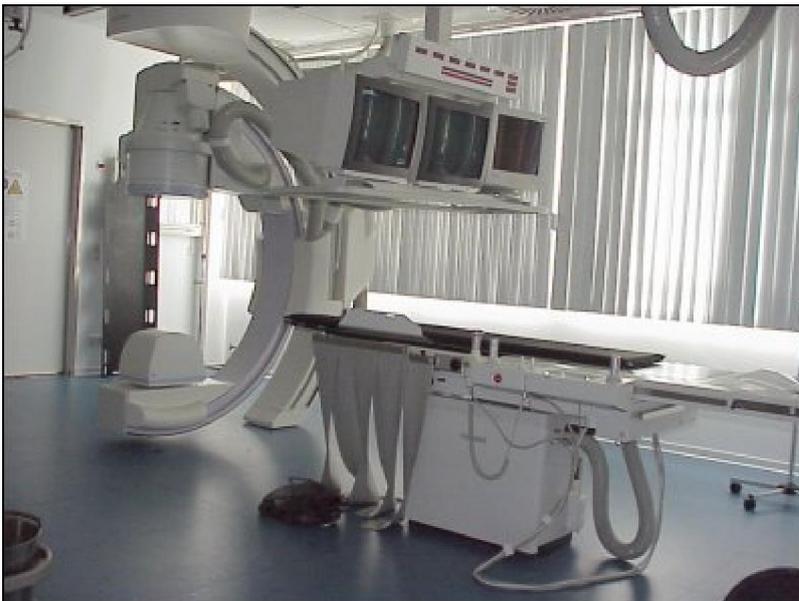
Das Amilomer wurde mit der fertigen Zytostatikalösung auf circa das doppelte Volumen (10–30ml) verdünnt, so dass sich eine Konzentration der Stärkemikrosphären von circa 30mg/ml ergab. Aufgrund der Löslichkeitsverhältnisse mancher Zytostatikazubereitungen musste gelegentlich eine niedrigere Konzentration gewählt werden. Da die Stärkemikrosphären zu einer raschen Sedimentation neigen, musste vor jeder Manipulation die

Suspension kräftig geschüttelt werden. Pro Einzelinjektion wurde bis zu 300mg Amilomer verabreicht.

#### 3.2.4. Angiographische Darstellung und Applikation des Chemotherapeutikums

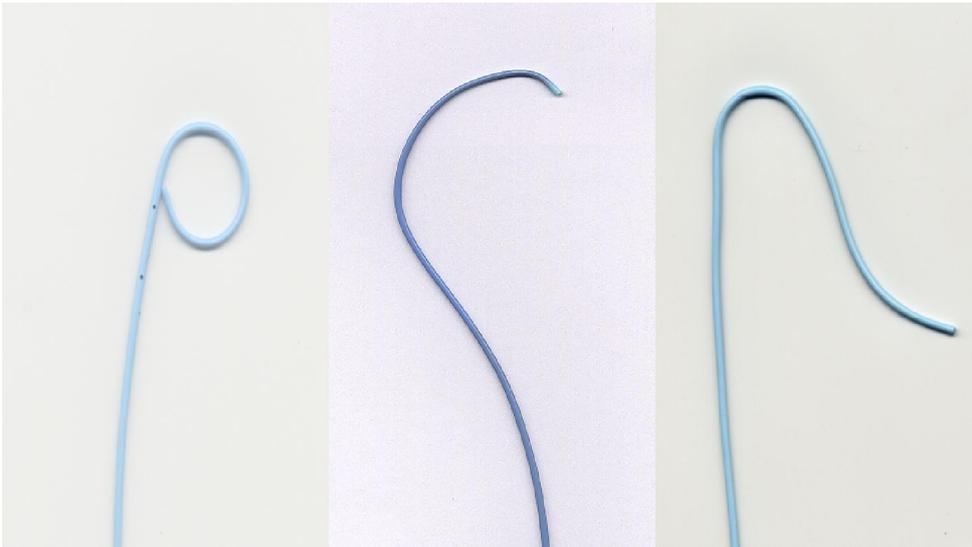
Die Kenntnis der Verläufe und Variationen der Gefäße im Oberbauch war für die Katheterplatzierung und die nachfolgende Applikation essentiell.

Die Durchführung der Applikation erfolgte mithilfe einer Digitalen-Subtraktions-Angiographie (Siemens Axiom Multistar, Siemens, Erlangen, Deutschland).



**Abbildung 3 – Eine Digitale-Subtraktions-Angiographie (DSA)-Anlage**

Nach steriler Abdeckung und lokaler Infiltrationsanästhesie mit Scandicain® 1%ig erfolgte die Punktion der Arteria femoralis und das Einlegen einer 5-F-Schleuse per Seldingertechnik. Zunächst wurde eine diagnostische Oberbauchangiographie mittels eines in Höhe LWK-1 positionierten 4/5-F-Pigtail-Katheters (Pigtail; Terumo, Frankfurt/Main, Deutschland) durchgeführt.

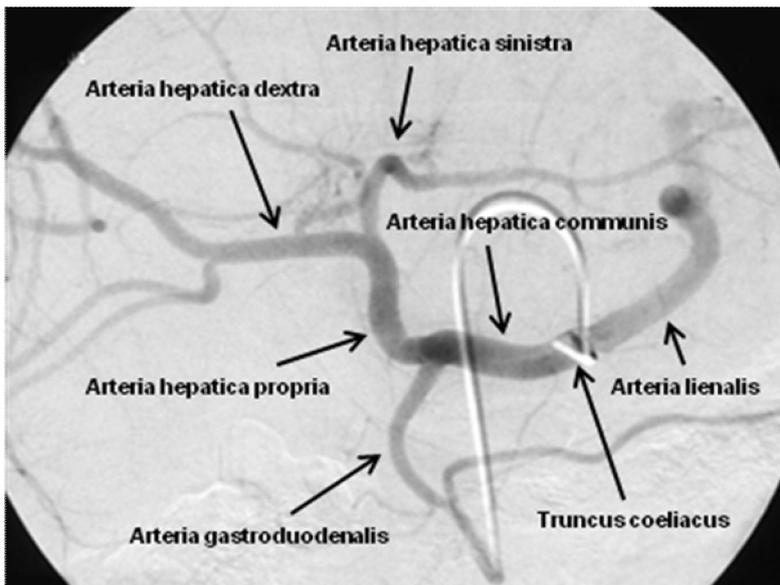


**Abbildung 4 – Überblick über die verwendeten Katheter (Pigtail, Cobra und Sidewinder)**



**Abbildung 5 – Diagnostische Oberbauchangiographie**

Der Truncus coeliacus sowie die Arteria mesenterica superior wurden anschließend mit einem Sidewinder- oder Cobra-Katheter (Cobra, Sidewinder-Katheter, Terumo, Frankfurt/Main, Deutschland) sondiert, wodurch die dann folgende Zöliako- und Mesenterikographie ein Überblick über mögliche Aufzweigungsvarianten bot.



**Abbildung 6 – Angiographische Darstellung des Truncus coeliacus**

Eine indirekte Portographie gestattete die Beurteilbarkeit der Durchgängigkeit der Pfortader und ihrer Äste. Für den weiteren Vorschub vom Truncus coeliacus über die Arteria hepatica communis in die Arteria hepatica dextra und sinistra wurde in den meisten Fällen ein 4-5-F Cobra-Katheter oder Sidewinder-Katheter verwendet.

Da bei allen Patienten Raumforderungen in beiden Leberlappen vorlagen, erfolgte die Applikation von Gemcitabine seitengetreunt. Ein Drittel der Gesamtdosis wurde bei liegendem Katheter langsam im 1-2ml-Portionen unter fluoroskopischer Kontrolle in die Arteria hepatica sinistra appliziert, zwei Drittel der Gesamtdosis nach Katheter-Replatzierung in die Arteria hepatica dextra. Sofern der Patient zur Gruppe der Chemoembolisation gehörte, wurde nach erfolgter Applikation nochmals die Arteria hepatica dextra und sinistra dargestellt, um den temporären Devaskularisationsstatus zu dokumentieren.



**Abbildung 7 – Beispiel einer selektiven Sondierung der Arteria hepatica dextra mit Darstellung einer Raumforderung**



**Abbildung 8 – Beispiel der Kontrolle des Devaskularisationsstatus nach Chemoembolisation**



**Abbildung 9 – Beispiel einer angiographischen Darstellung von mehreren Lebertumoren**



**Abbildung 10 – Beispiel der Kontrolle nach Chemoembolisation**

### 3.3. Eignung für die Analysen und Beschreibung der statistischen Methoden

Alle rekrutierten Patienten, die mindestens einen Therapiezyklus Gemcitabine erhalten hatten, wurden statistisch berücksichtigt.

Die statischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 15.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden. Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen (Kolmogorov-Smirnov-Test:  $p < 0,05$ ), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden (Kolmogorov-Smirnov-Test:  $p > 0,05$ ). Bei den Mittelwertvergleichen wurden daher Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen. Beim Vergleich von 2 unabhängigen, normalverteilten Stichproben wurde der t-Test verwendet, während bei nicht normalverteilten Stichproben der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren durchgeführt wurde. Beim Vergleich von mehr als 2 verbundenen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Friedman-Test angewendet.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzung erfüllt, sodass bei allen Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war. In Einzelfällen, in denen diese Testvoraussetzung nicht gegeben war, wurde dies jeweils bei der Ergebnisdarstellung erläutert.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde.

Die Überlebensstatistiken wurden mit Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Dabei wurden kontinuierliche Daten durch den Mittelwert kategorisiert, so dass ein Vergleich der Mortalität in den beiden Gruppen erfolgen konnte. Als Testverfahren zum Vergleich der Sterberaten wurde Log Rank verwendet.

In der multivariaten Analyse wurden die Parameter hinsichtlich ihres unabhängigen Einflusses auf die Mortalität durch die Coxregression überprüft. Dabei wurden die Basisparameter (Alter und Geschlecht) und die Parameter in die Analyse aufgenommen, die in der Überlebensanalyse als signifikant identifiziert wurden.

In den graphischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mittelwerte Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler aufgeführt wurden. Die kategorisierten Daten wurden graphisch mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen dargestellt.

## 4. Ergebnisse

Insgesamt wurden n=23 Patienten eingeschlossen und behandelt, hiervon waren 100% (n=23) auswertbar.

### 4.1. Deskriptive Statistik der erfassten Parameter für die Gruppen A + B getrennt sowie Vergleich dieser Parameter

#### 4.1.1. Lebensalter

In beiden Gruppen zusammengenommen waren die Patienten zwischen 41 und 75 Jahre alt, das mittlere Lebensalter betrug 60,35 Jahre. In Gruppe A waren die Patienten zwischen 41 und 72 Jahre alt, das mittlere Lebensalter betrug 56,92 Jahre. In Gruppe B waren die Patienten zwischen 53 und 75 Jahre alt, das mittlere Lebensalter betrug 64,09 Jahre.

Gruppe	Mittelwert (Jahre)	SD	SE	Minimum	Maximum	N
Chemoperfusion	56,92	10,059	2,904	41	72	12
Chemoembolisation	64,09	8,264	2,492	53	75	11
Insgesamt	60,35	9,750	2,033	41	75	23

Tabelle 1 - Alter bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation

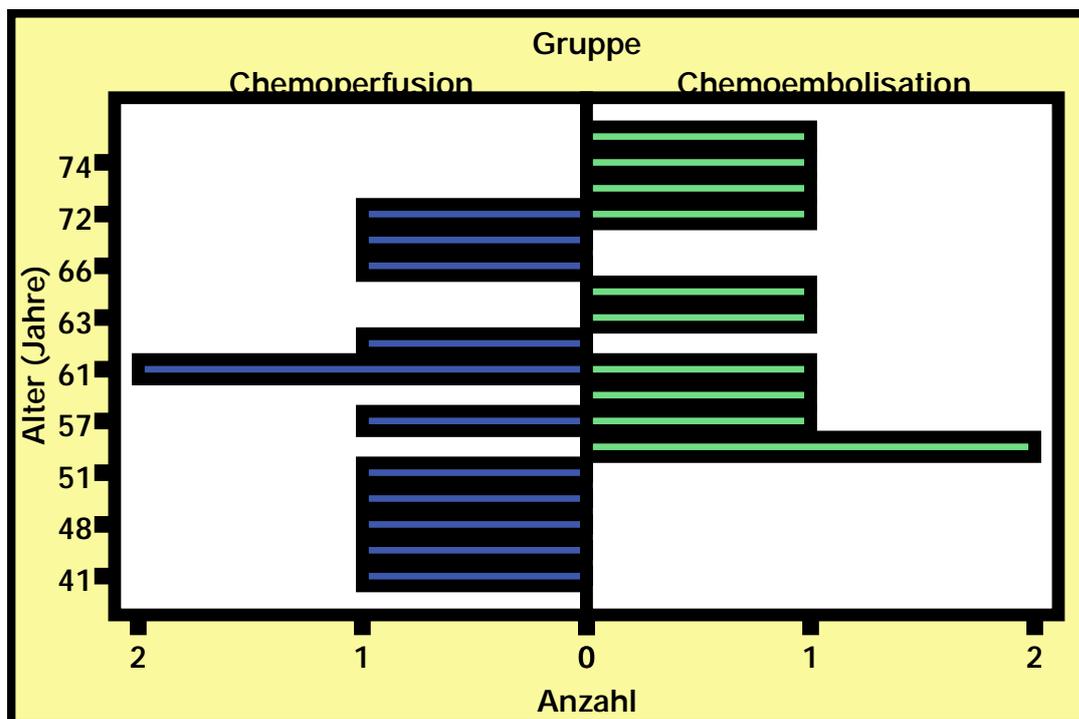


Abbildung 11 - Alter bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation

Gallengangskarzinome treten laut Literatur gehäuft in der 6.-7. Lebensdekade auf, das mittlere Lebensalter der in Gruppe A vertretenen Patienten wich hier leicht nach unten ab, während die Gruppe B gut zu den Literaturangaben passte. Die Patienten beider Gruppen mit Pankreaskarzinomen waren von ihrer Altersverteilung her im in der Literatur angegebenen Rahmen. Laut Statistik waren die Patienten, bei denen eine Chemoembolisation durchgeführt wurde, im Mittel mehr als 7 Jahre älter als die Patienten, die durch eine Chemoperfusion therapiert wurden. Obwohl die Kollektive einen begrenzten Umfang hatten, ließ sich bereits ein deutlicher Trend hinsichtlich des Unterschieds nachweisen ( $64 \pm 8$  vs.  $57 \pm 10$  Jahre; t-Test,  $p=0,075$ ). Aus diesem Grunde wurde hier eine COX-Regression erstellt, um eine eventuelle Problematik für das Studienergebnis zu erfassen, hierunter ließ sich jedoch der Faktor des Alters nicht als relevante Variable für das Mortalitätsrisiko identifizieren.

#### 4.1.2. Geschlecht

In beiden Gruppen zusammengenommen wurden 12 Männer (=52,2%) und 11 Frauen (=47,8%) behandelt, in Gruppe A wurden 10 Männer (=83,3%) und 2 Frauen behandelt (=16,7%), in Gruppe B wurden 2 Männer (=18,2%) und 9 Frauen behandelt (=81,8%).

			Gruppe		Gesamt
			Chemo- perfusion	Chemo- embolisation	
Geschlecht	Männlich	Anzahl	10	2	12
		% von Geschlecht	83,3%	16,7%	100,0%
		% von Gruppe	83,3%	18,2%	52,2%
	Weiblich	Anzahl	2	9	11
		% von Geschlecht	18,2%	81,8%	100,0%
		% von Gruppe	16,7%	81,8%	47,8%
Gesamt	Anzahl	12	11	23	
	% von Geschlecht	52,2%	47,8%	100,0%	
	% von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 2 - Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation

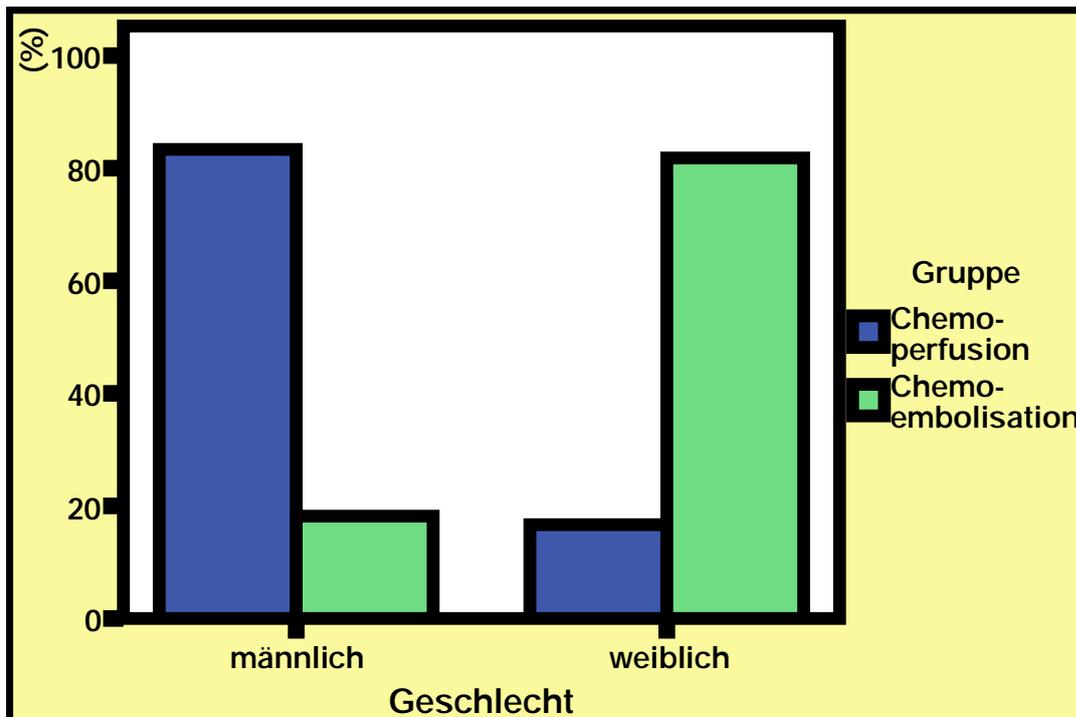


Abbildung 12 - Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation

Bei einer Analyse mittels Chi-Quadrat-Test und Fisher-Test fiel hier auf, dass bei Männern überwiegend die Chemoperfusion angewendet wurde, bei Frauen häufiger die Chemoembolisation stattfand (Fisher-Test;  $p=0,003$ ).

Es zeigten sich auch deutliche Unterschiede im Patientenkollektiv im Vergleich zur in der Literatur angegebenen Verteilung von m/w 1:1 beim Pankreaskarzinom und m/w 1:4 beim Gallengangskarzinom. Wenn man beide Gruppen zusammengenommen betrachtet, so wird das Geschlechterverhältnis zumindest im Bezug auf die Pankreaskarzinome wiederhergestellt. Gleichwohl zeigte sich bei Betrachtung beider Gruppen zusammengenommen noch immer ein Missverhältnis der Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinome im Vergleich zur Literatur. Um hier Sicherheit für die Studienergebnisse zu gewinnen, wurden diese signifikanten Ergebnisse der univariaten Analyse einer COX-Regression unterworfen, um unabhängige Determinanten der Mortalität zu erfassen. Hierbei ließ sich jedoch der Faktor der Geschlechtsverteilung nicht als relevante Variable für das Mortalitätsrisiko identifizieren, und die Studie konnte trotz ihrer ungünstigen Geschlechterverteilung ihre Aussagekraft behalten.

#### 4.1.3. Primärtumor

In beiden Gruppen zusammengenommen wurden 7 Patienten (=30,4%) mit Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms und 16 Patienten (=69,6%) mit einem Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinom behandelt. In Gruppe A wurden 4 Patienten (=33,3%) mit Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms und 8 Patienten (=66,7%) mit einem Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinom behandelt. In Gruppe B wurden 3 Patienten (=27,3%) mit Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms und 8 Patienten (=72,7%) mit einem Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinom behandelt. Hinsichtlich des Primärtumors ließen sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede nachweisen (Fisher-Test; p=1,0).

			Gruppe		Gesamt Chemop erfusion
			Chemo- perfusion	Chemo- embolisation	
Primär- tumor	Pankreas- karzinom	Anzahl	4	3	7
		% von Primärtumor	57,1%	42,9%	100,0%
		% von Gruppe	33,3%	27,3%	30,4%
	cholangio- zelluläres Karzinom	Anzahl	8	8	16
		% von Primärtumor	50,0%	50,0%	100,0%
		% von Gruppe	66,7%	72,7%	69,6%
Gesamt	Anzahl	12	11	23	
	% von Primärtumor	52,2%	47,8%	100,0%	
	% von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 3 - Primärtumor bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation

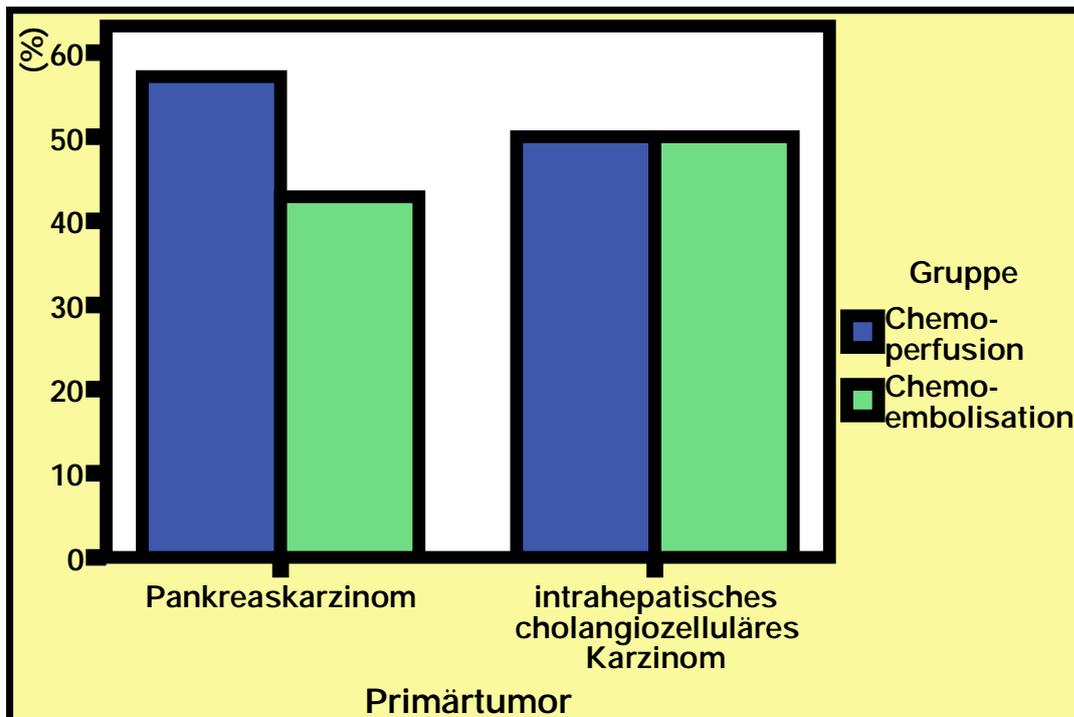


Abbildung 13 - Primärtumor bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation

#### 4.1.4. Zahl der Applikationen

Bei 23 Patienten wurden insgesamt 200 Applikationen (=100 Zyklen) verabreicht, im Mittel waren dieses 8,7 Gaben mit einem Minimum von 6 und einem Maximum von 12 Gaben. In Gruppe A wurden insgesamt 96 Applikationen, bzw. 48 Zyklen verabreicht, im Mittel waren dieses 8,0 Gaben mit einem Minimum von 6 und einem Maximum von 12 Gaben. In Gruppe B wurden insgesamt 104 Applikationen, bzw. 52 Zyklen verabreicht, im Mittel waren dieses 9,45 Gaben mit einem Minimum von 6 und einem Maximum von 12 Gaben.

Gruppe	MW (n)	SD	SE	Minimum	Maximum	N
Chemoperfusion	8,00	2,558	,739	6	12	12
Chemoembolisation	9,45	2,544	,767	6	12	11
Insgesamt	8,70	2,601	,542	6	12	23

Tabelle 4 - Anzahl Chemotherapien bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation

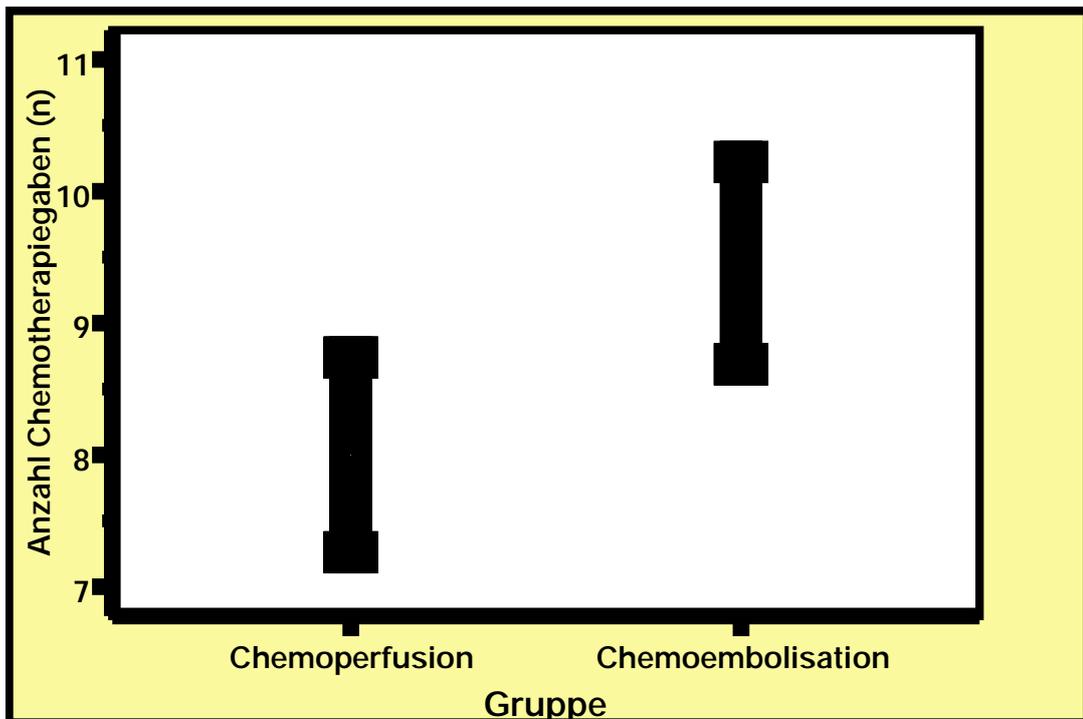


Abbildung 14 - Anzahl Chemotherapien bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation

Wenngleich sich hier im Mann-Whitney-U-Test kein signifikantes Unterscheidungsverhalten zeigte ( $p=0,169$ ), so ließ sich doch zumindest ein gewisser Trend dahingehend ablesen, dass offensichtlich Patienten, die eine Chemoembolisation erhielten, länger repetitiv therapiert werden konnten.

## 4.2. Verlauf der Tumorgröße für die Gruppen A und B sowie Vergleich zwischen den Gruppen mit Bildbeispielen

### Gruppe A

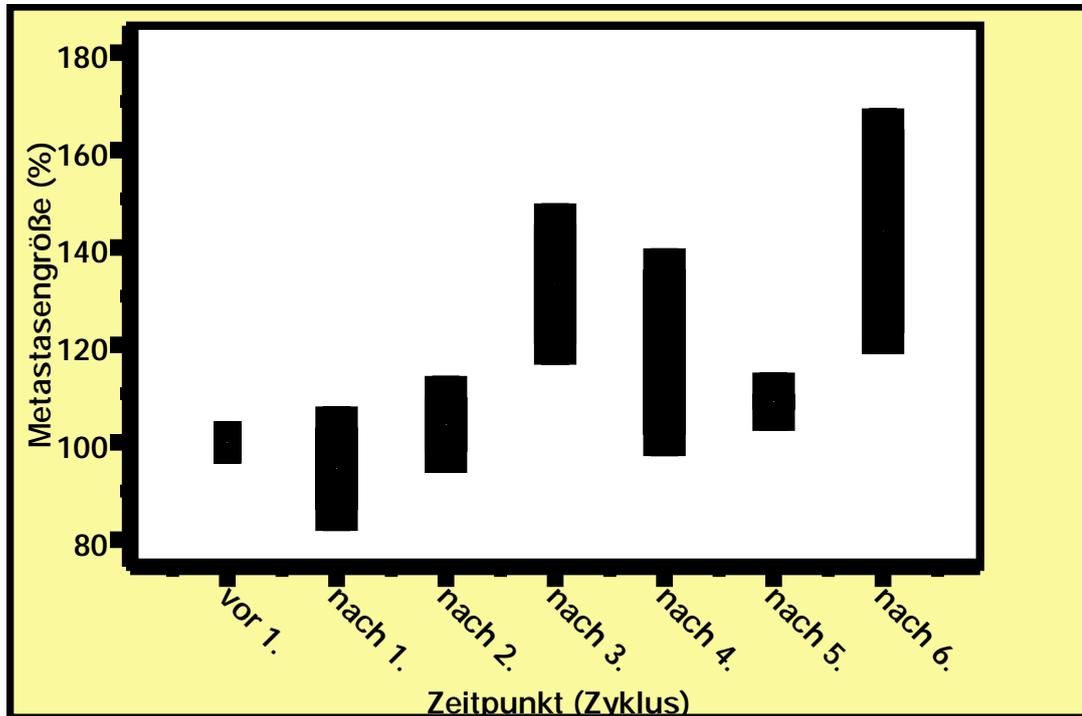


Abbildung 15 - Tumorgröße im Verlauf in der Gruppe A

	vor 1.	nach 1.	nach 2.	nach 3.	nach 4.	nach 5.	nach 6.
N Gültig	12	12	12	12	6	3	3
Fehlend	0	0	0	0	6	9	9
Mittelwert	100	94,58	103,67	132,50	118,50	108,33	143,33
SE	0	8,458	5,630	12,241	17,003	1,667	20,915
Median	100	100,50	112,50	133,50	110,50	110,00	135,00
SD	0	29,299	19,504	42,404	41,650	2,887	36,226
Minimum	100	12	70	75	79	105	112
Maximum	100	123	125	210	175	110	183

Tabelle 5 - Tumorgröße im Verlauf in der Gruppe A (%)

In die Statistik gingen nur die Patienten ein, bei denen alle Werte vorlagen – dies war bei 3 Patienten der Fall. In der Gruppe A nahm die Metastasengröße vom Zeitpunkt des Beginns der Studie bis nach dem 3. Zyklus signifikant zu (Friedman-Test,  $p=0,02$ ).

## Gruppe B

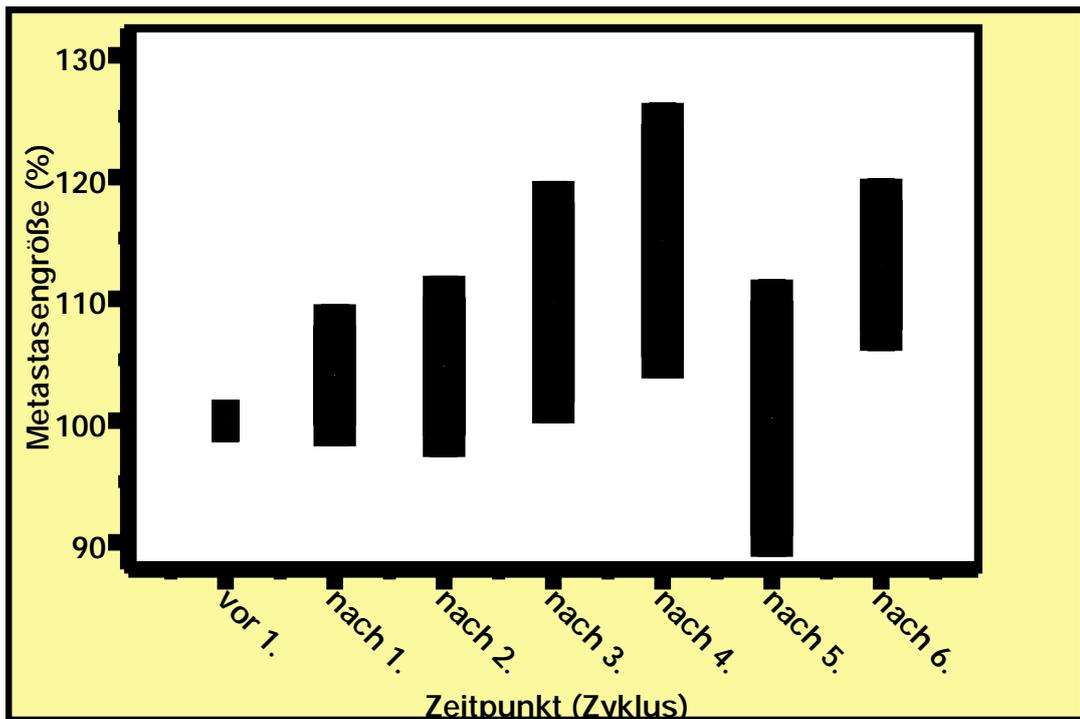


Abbildung 16 - Tumorgröße im Verlauf in der Gruppe B

	vor 1.	nach 1.	nach 2.	nach 3.	nach 4.	nach 5.	nach 6.
N Gültig	11	11	11	11	9	5	5
0	0	0	0	0	2	6	6
Mittelwert	100	103,73	104,45	109,73	114,78	100,20	112,80
SE	0	4,103	5,718	8,223	9,590	9,661	5,342
Median	100	106,00	105,00	116,00	120,00	97,00	110,00
SD	0	13,609	18,965	27,273	28,770	21,603	11,946
Minimum	100	83	74	70	69	78	98
Maximum	100	121	124	154	153	123	131

Tabelle 6 - Tumorgröße im Verlauf in der Gruppe B (%)

In der Gruppe B ließ sich – im Gegensatz zur Gruppe A - keine signifikante Zunahme der Metastasenengröße berechnen (Friedman-Test,  $p=0,445$ ), der anschließend durchgeführte Mann-Whitney-U-Test diente der Frage, ob sich beide Gruppen bezüglich des Verlaufs der Metastasenengröße signifikant unterschieden. Zwischen den Gruppen ließ sich statistisch zu den einzelnen Zykluszeitpunkten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Metastasenengröße nachweisen ( $p$  minimal= 0,118 nach dem 3. Zyklus).

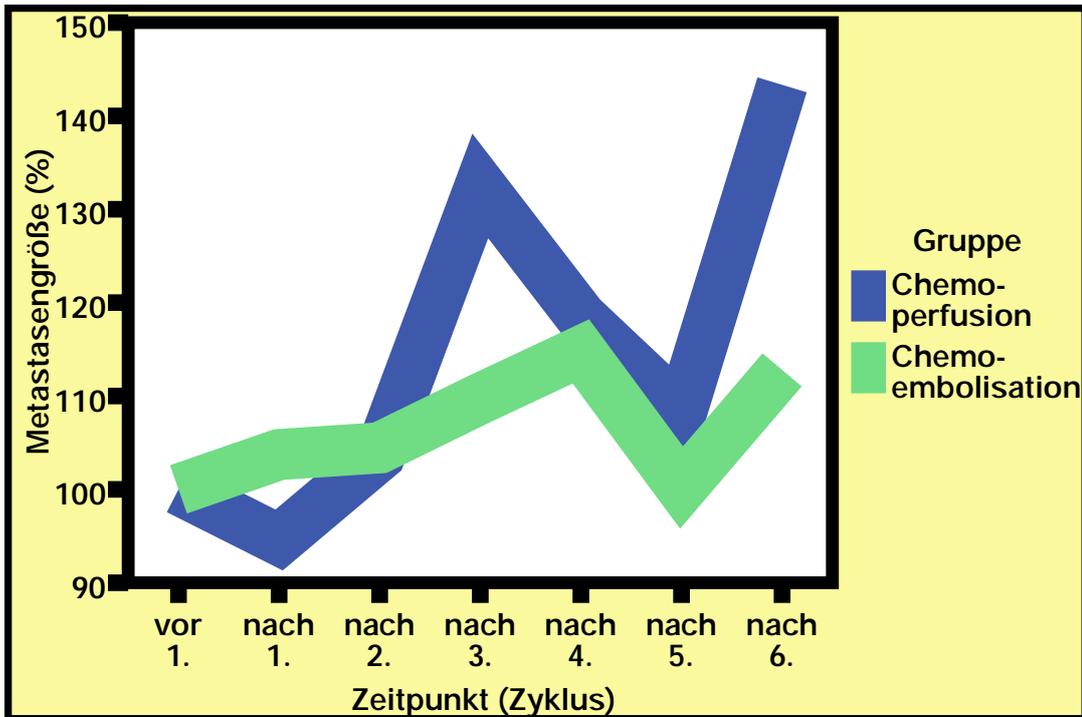
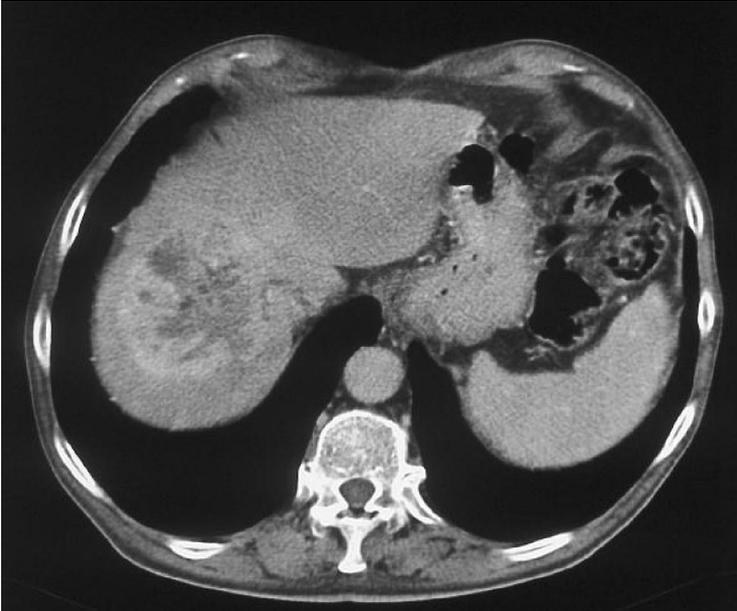


Abbildung 17 - Tumorgroße im Verlauf in den Gruppen A und B



**Abbildung 18 - Beispiel stabiler Krankheitsverlauf – Initiale Bildgebung**

Die Abbildung 18 zeigt die initiale CT-Bildgebung (venöse Phase) bei einer Patientin mit hepatischen Metastasen eines Pankreaskarzinoms (hier eine große Metastase im rechten Leberlappen dargestellt).



**Abbildung 19 - Beispiel stabiler Krankheitsverlauf nach 4 Zyklen**

Die Abbildung 19 zeigt die CT-Verlaufsbildgebung in der venösen Phase nach Abschluss des 4. Zyklus bei dieser Patientin. Hier war eine intraarterielle Chemoperfusion erfolgt. Es zeigte sich das Bild eines stabilen Krankheitsverlaufs.

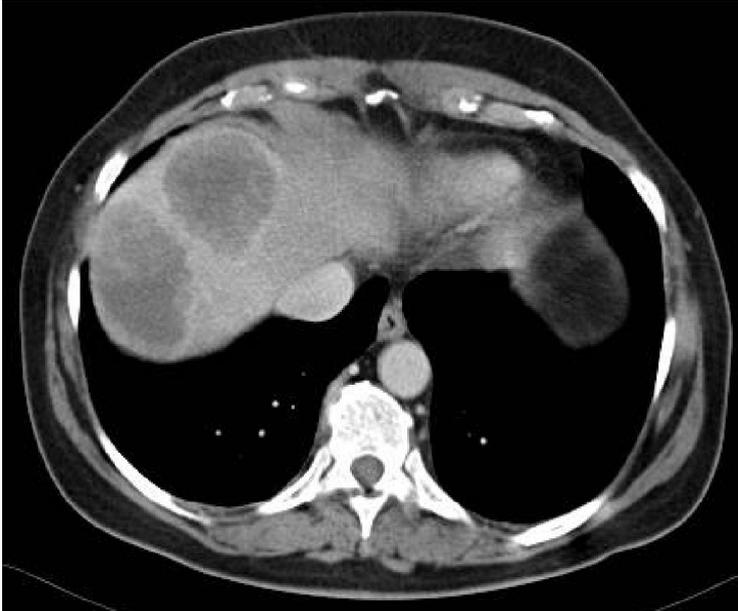


Abbildung 20 - Beispiel Tumoransprechen – Initiale Bildgebung

Die Abbildung 20 zeigt die initiale CT-Bildgebung in der venösen Phase bei einem Patienten mit mehreren großen Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms in beiden Leberlappen (hier 2 große Metastasen im rechten Leberlappen dargestellt).



Abbildung 21 - Beispiel Tumoransprechen – Verlauf nach 3 Zyklen

Die Abbildung 21 zeigt diesen Patienten nach 3 Zyklen einer Chemoembolisation. In der venösen Phase der CT-Bildgebung zeigte sich eine Größenreduktion der Lebermetastasen.



**Abbildung 22 - Beispiel Tumorprogress - Initiale Bildgebung**

Die Abbildung 22 zeigt die initiale CT-Bildgebung (venöse Phase) bei einem Patienten mit intrahepatischen Metastasen eines Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinoms mit multiplen Herden im rechten Leberlappen wie auch im linken Leberlappen (letzterer hier nicht mit abgebildet).



**Abbildung 23 - Beispiel Tumorprogress – Verlauf nach 3 Zyklen**

Die Abbildung 23 zeigt die CT-Bildgebung (venöse Phase) bei diesem Patienten nach 3 Zyklen einer Chemoembolisation mit Größenprogredienz der vorbestandenen Herde sowie die Entstehung multipler neuer Herde.

### 4.3. Survivalanalysen (Kaplan-Meier-Kurven mit Log Rank-Berechnung):

#### 4.3.1. Gesamtmortalität

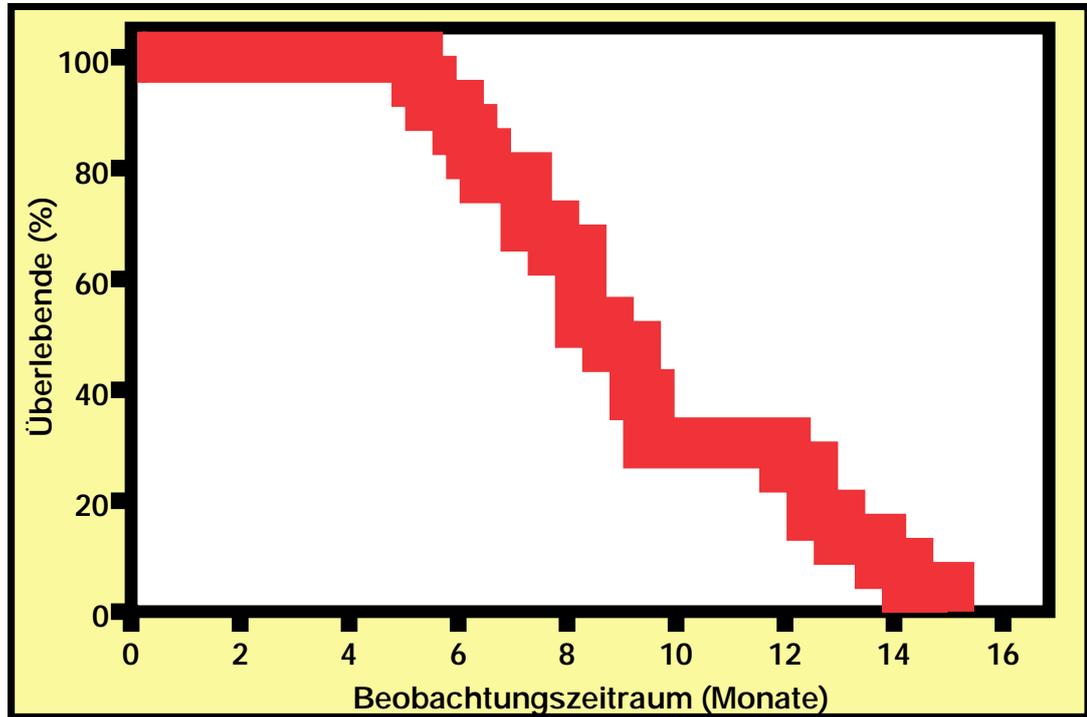


Abbildung 24 - Gesamtmortalität

Mittelwert				Median			
Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
9,380	,615	8,175	10,586	8,750	,599	7,576	9,924

Tabelle 7 - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit im Gesamtkollektiv

Die mittlere Überlebenszeit im Gesamtkollektiv betrug im Mittel 9,38 Monate.

#### 4.3.2. Mortalität der Gruppen A+B getrennt

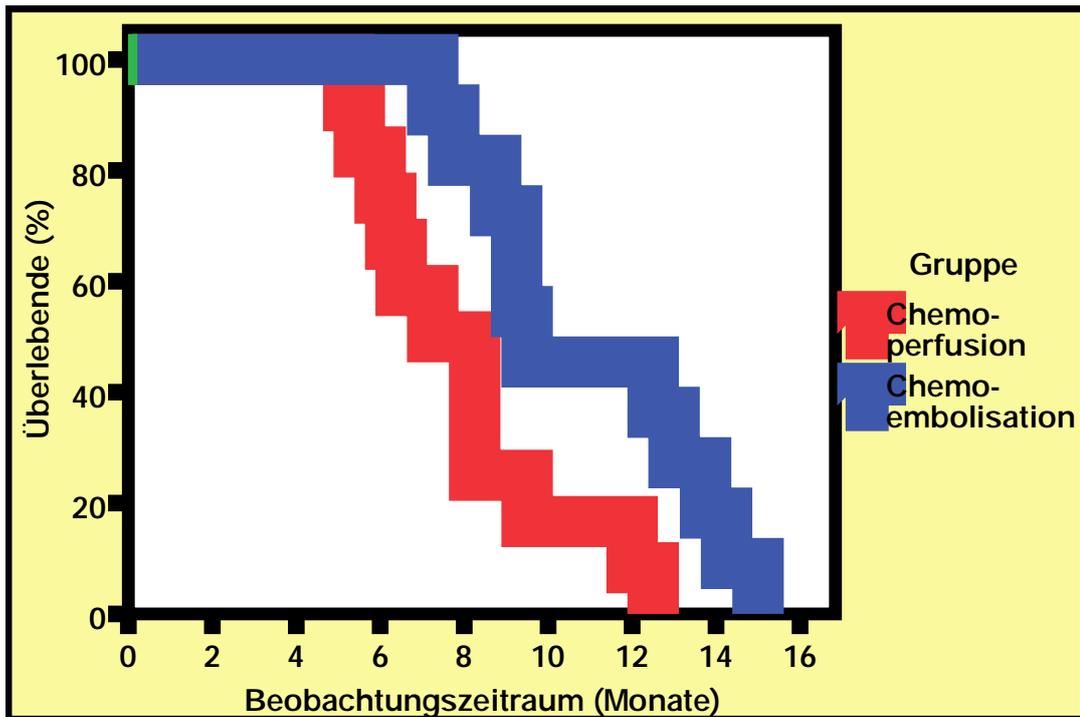


Abbildung 25 - Mortalität in den Gruppen A und B getrennt

Gruppe	Mittelwert				Median			
	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Chemo-perfusion	7,958	,687	6,611	9,305	7,250	,758	5,765	8,735
Chemo-embolisation	10,932	,844	9,277	12,586	9,500	1,548	6,465	12,535
Gesamt	9,380	,615	8,175	10,586	8,750	,599	7,576	9,924

Tabelle 8 - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit der Gruppen A und B

Bei gruppengetrennter Berechnung der Überlebenszeit ergab sich folgendes Bild:

Die mittlere Überlebenszeit in Gruppe A betrug im Mittel 7,96 Monate.

Die mittlere Überlebenszeit in Gruppe B betrug im Mittel 10,93 Monate.

Patienten mit Chemoembolisation hatten im Mittel eine signifikant längere Überlebenszeit als Patienten mit Chemoperfusion (Log Rank;  $p=0,008$ ).

#### 4.3.3. Mortalität bezugnehmend auf Dosis

Die mittlere Dosis an Gemcitabine im Gesamtkollektiv betrug  $1478 \pm 294 \text{mg/KO}^2$ .  
Nachfolgend wurde die Sterblichkeit bei Patienten, die eine Dosis von  $1400 \text{mg/KO}^2$  erhielten gegenüber einer Dosis von  $>1400 \text{mg/KO}^2$  verglichen:

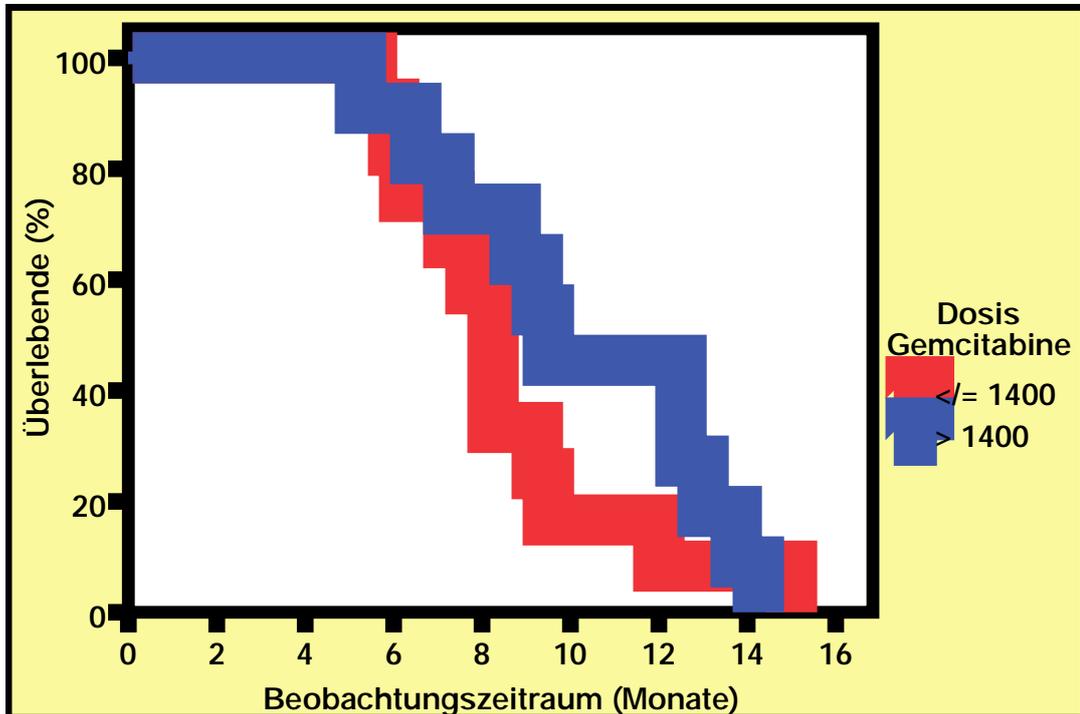


Abbildung 26 - Mortalität bei einer Dosis Gemcitabine  $1400 \text{mg/KO}^2$  vs.  $>1400 \text{mg/KO}^2$

Dosis Gemcitabine	Mittelwert				Median			
	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
$\leq 1400$	8,604	,771	7,092	10,116	8,250	,272	7,717	8,783
$> 1400$	10,227	,943	8,379	12,075	9,500	1,548	6,465	12,535
Gesamt	9,380	,615	8,175	10,586	8,750	,599	7,576	9,924

Tabelle 9 - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bezogen auf die applizierte Dosis

Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit einer Dosis  $\leq 1400 \text{mg}$  betrug im Mittel 8,6 Monate. Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit einer Dosis  $>1400 \text{mg}$  betrug im Mittel 10,23 Monate. Auch bezüglich des Parameters Dosis konnten keine signifikanten Unterschiede der Überlebenszeit ermittelt werden (Log Rank,  $p=0,332$ ).

#### 4.3.4. Mortalität zunehmend auf den Primärtumor

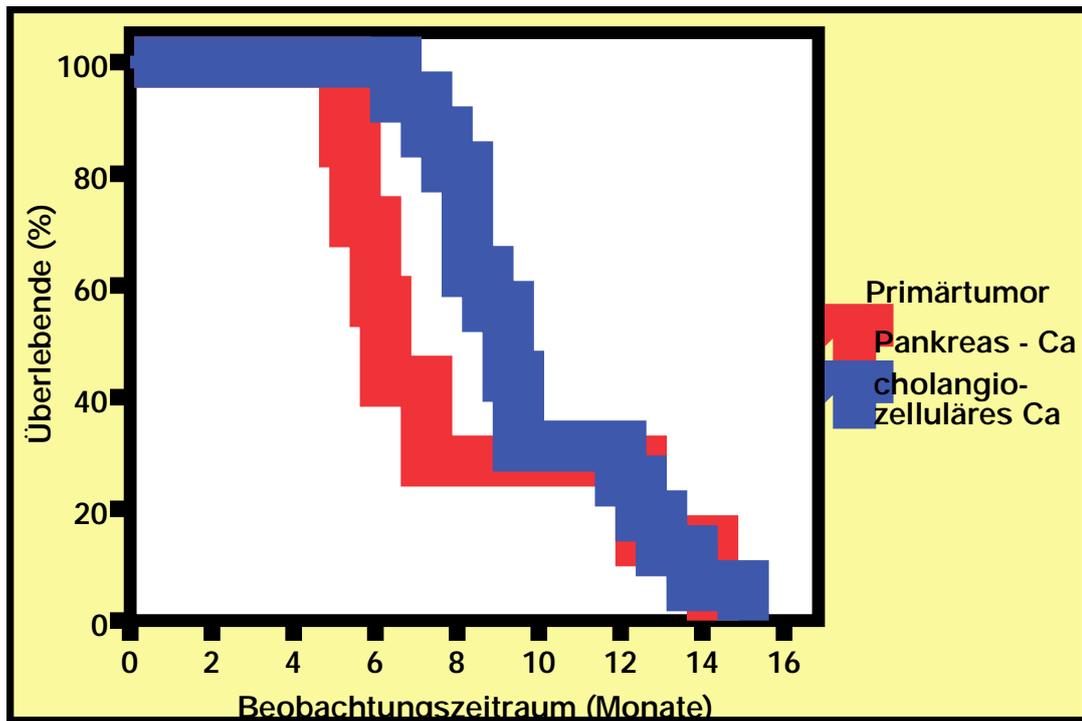


Abbildung 27 - Mortalität bei unterschiedlichem Primärtumor

Primär-tumor	Mittelwert				Median			
	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
Pankreas-Ca	8,143	1,385	5,428	10,858	6,250	,327	5,608	6,892
Cholangiozelluläres Ca	9,922	,631	8,686	11,158	9,250	,496	8,278	10,222
Gesamt	9,380	,615	8,175	10,586	8,750	,599	7,576	9,924

Tabelle 10 - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bezogen auf den Primärtumor

Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms betrug im Mittel 8,14 Monate. Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinomen betrug im Mittel 9,92 Monate. Im Vergleich der Primärtumor-bezogenen Überlebenszeiten wurde kein Signifikanzniveau erreicht (Log Rank,  $p=0,294$ ).

#### 4.3.5. Mortalität zunehmend auf die Anzahl der Applikationen

Im Mittel wurden 8 Applikationen verabreicht, so dass dieser Wert als Trennwert für die Survivalanalysen verwandt wurde (Vergleich 8 vs. >8).

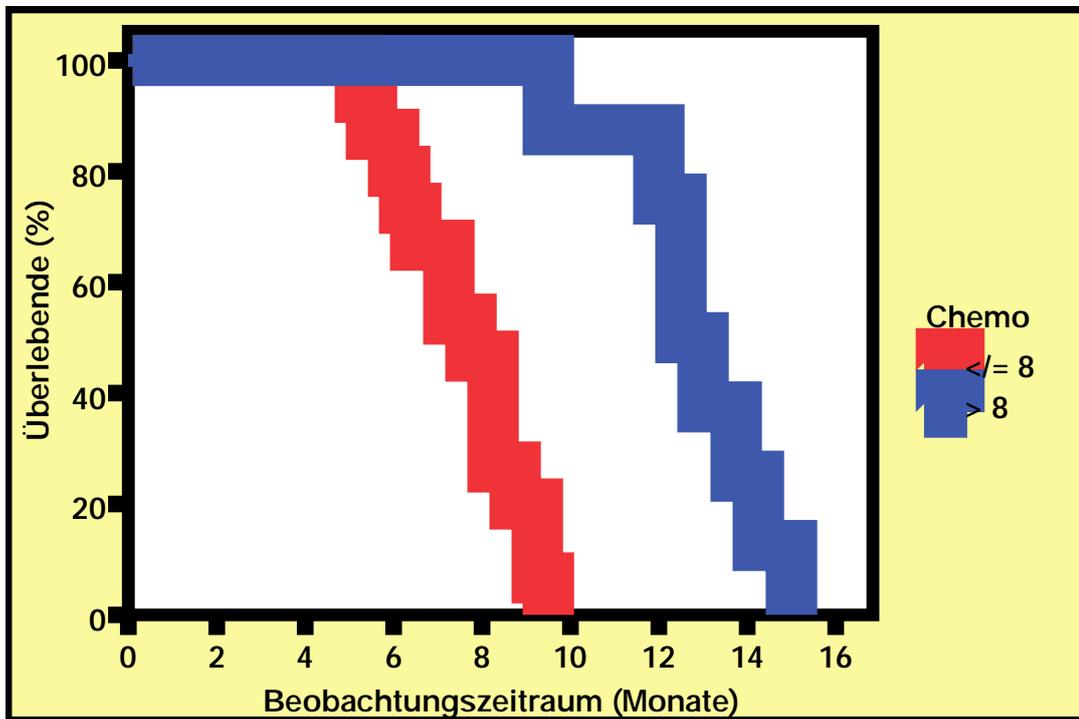


Abbildung 28 - Mortalität bei Patienten mit ≤ 8 Chemotherapien vs. >8 Chemotherapien

Chemo-therapien	Mittelwert				Median			
	Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	SE	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
≤ 8	7,550	,361	6,842	8,258	7,750	,564	6,645	8,855
> 8	12,813	,592	11,653	13,972	12,500	,471	11,576	13,424
Gesamt	9,380	,615	8,175	10,586	8,750	,599	7,576	9,924

Tabelle 11 - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bezogen auf die Anzahl der Applikationen

Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit 8 Applikationen (=4 Zyklen) oder weniger betrug im Mittel 7,55 Monate. Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit mehr als 8 Applikationen betrug im Mittel 12,81 Monate. Dieses Ergebnis war erwartungsgemäß hochsignifikant (Log Rank,  $p < 0,001$ ).

#### 4.4. Risikofaktoren für Mortalität

	Wald	Signifikanz
Gruppe	3,939	,047
Responseverhalten	1,571	,210
Anzahl Chemotherapien	10,495	,001
Geschlecht	1,234	,267
Alter	,002	,966

Tabelle 12 – Coxregression zur Identifizierung der unabhängigen Prädiktoren für die Lebenszeit

Die multivariate COX-Analyse identifizierte das Therapieverfahren und die Anzahl der Chemotherapien als unabhängige Prädiktoren für die Lebenszeit.

#### 4.5. Klinischer Benefit

##### 4.5.1. Schmerzen im Verlauf

###### Gruppe A

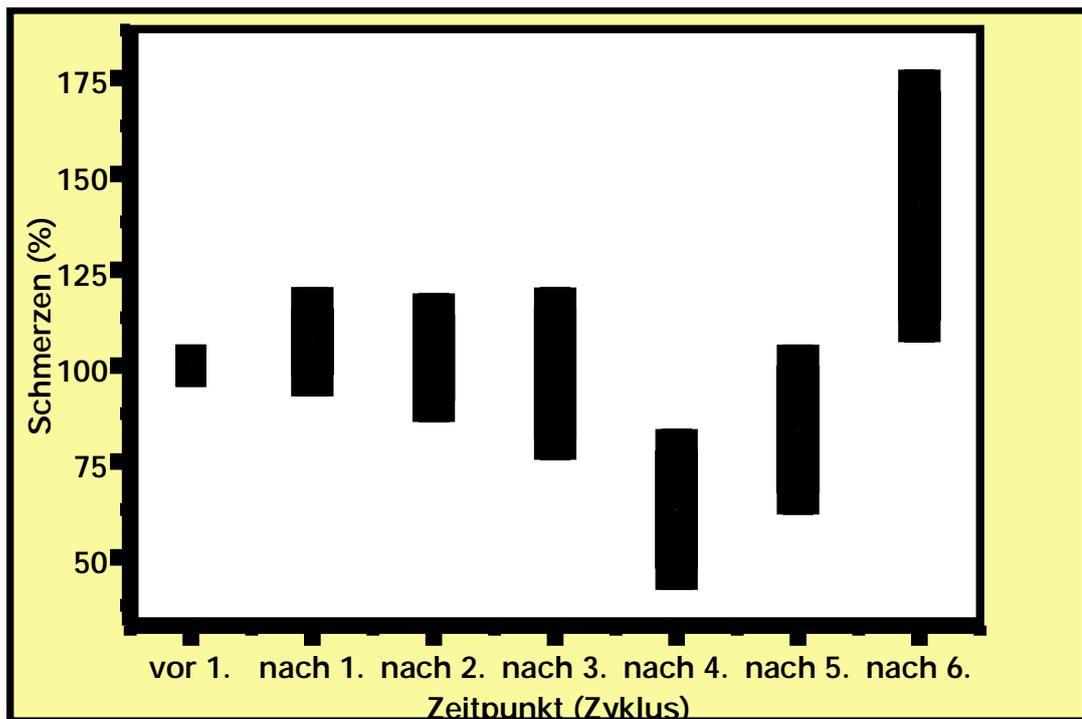


Abbildung 29 - Schmerzen im Verlauf in der Gruppe A

	vor 1. Zyklus	nach 1. Zyklus	nach 2. Zyklus	nach 3. Zyklus	nach 4. Zyklus	nach 5. Zyklus	nach 6. Zyklus
N Gültig	12	12	12	12	6	3	3
Fehlend	0	0	0	0	6	9	9
Mittelwert	100,00	106,25	102,08	97,92	62,50	83,33	141,67
SE	,000	8,772	11,289	16,983	15,478	16,667	30,046
Median	100,00	100,00	100,00	87,50	62,50	100,00	125,00
SD	,000	30,386	39,107	58,832	37,914	28,868	52,042
Minimum	100	75	50	25	0	50	100
Maximum	100	175	200	200	100	100	200

Tabelle 13 - Schmerzen im Verlauf in der Gruppe A

Für dem Gesamtzeitraum von 6 Zyklen waren nur 3 Patienten evaluierbar, daher war hier der Friedman-Test wenig valide. Infolgedessen wurde selbiger für einen Zeitraum von 3 Monaten verwandt, hierunter war der Schmerzverlauf nicht signifikant unterschiedlich (Friedman-Test,  $p=0,985$ ).

### Gruppe B

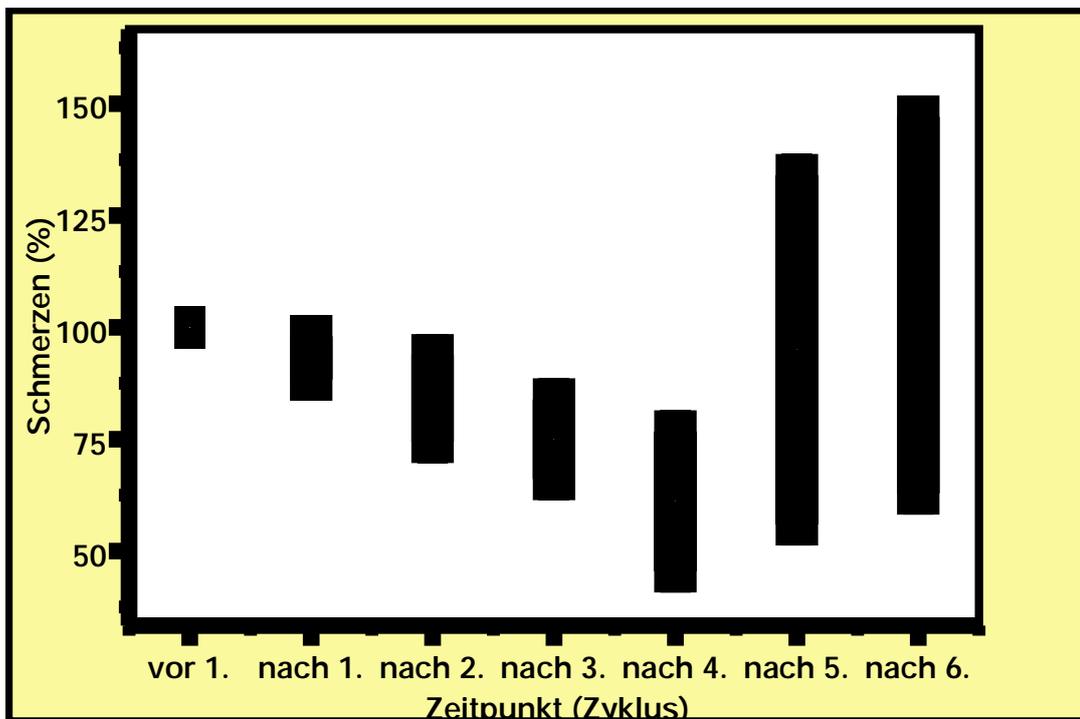


Abbildung 30 - Schmerzen im Verlauf in der Gruppe B

	vor 1. Zyklus	nach 1. Zyklus	nach 2. Zyklus	nach 3. Zyklus	nach 4. Zyklus	nach 5. Zyklus	nach 6. Zyklus
N Gültig	11	11	11	11	9	5	5
Fehlend	0	0	0	0	2	6	6
Mittelwert	100,00	93,18	84,09	75,00	61,11	95,00	105,00
SE	,000	4,874	9,696	8,919	15,652	39,051	42,131
Median	100,00	100,00	75,00	50,00	50,00	50,00	100,00
SD	,000	16,167	32,157	29,580	46,956	87,321	94,207
Minimum	100	50	50	50	0	0	0
Maximum	100	100	150	125	150	200	200

Tabelle 14 - Schmerzen im Verlauf in der Gruppe B

Für dem Gesamtzeitraum von 6 Zyklen waren hier nur 5 Patienten evaluierbar, daher war hier der Friedmann-Test ebenso wenig valide. Infolgedessen wurde selbiger für einen Zeitraum von 3 Monaten verwandt, hierunter war der Schmerzverlauf nicht signifikant unterschiedlich (Friedman-Test,  $p=0,117$ ).

Die Schmerzen waren im Mittel im Gesamtkollektiv bis nach dem 3. Zyklus stabil und stiegen danach auf Werte oberhalb des Ausgangspunktes an. Zu beachten war dabei, dass ab dem 4. Zyklus die Anzahl der Patienten aufgrund der hohen Sterblichkeit deutlich abgenommen hatte und eine sinnvolle statistische Aufarbeitung des Parameters Schmerz nicht sinnvoll erschien.

### Vergleich zwischen den Gruppen

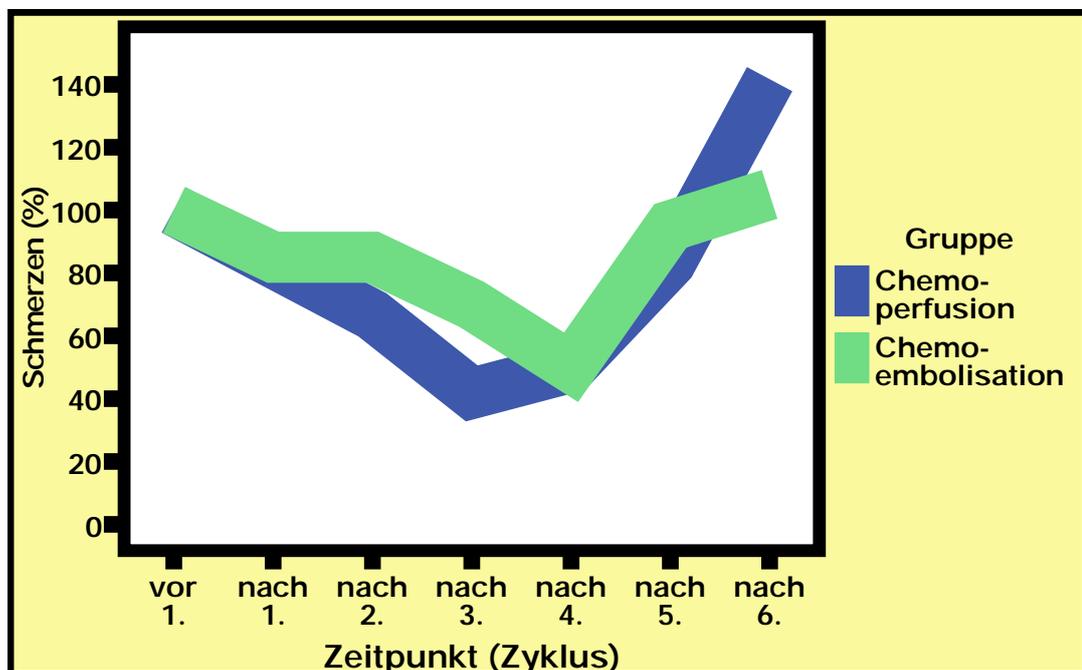


Abbildung 31 - Schmerzen im Verlauf in den Gruppen A und B

Zwischen den Gruppen bestanden zu keinem Zeitpunkt (Mann-Whitney-U-Test,  $p=\text{minimal}=0,260$  nach dem 2.Zyklus) signifikante Unterschiede hinsichtlich des Verlaufs der Schmerzsymptomatik während der Therapie.

#### 4.5.2. Körpergewicht im Verlauf

##### Gruppe A

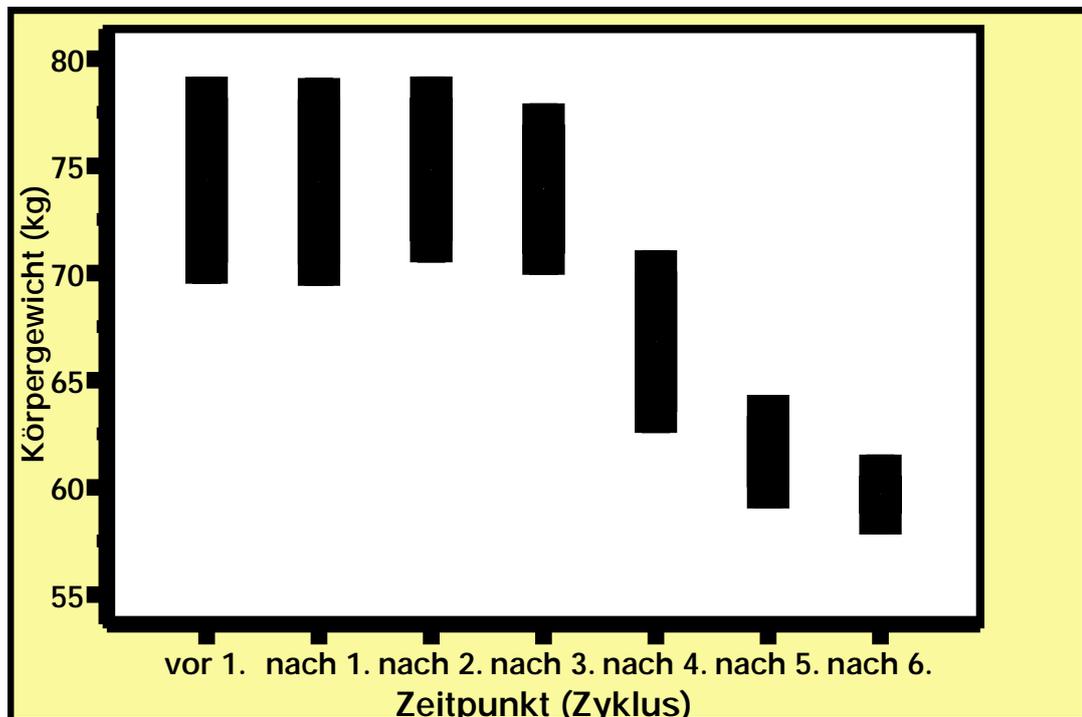


Abbildung 32 - Körpergewicht im Verlauf in der Gruppe A

	Ausgangswert	nach 1. Zyklus	nach 2. Zyklus	nach 3. Zyklus	nach 4. Zyklus	nach 5. Zyklus	nach 6. Zyklus
N Gültig	12	12	12	12	5	3	3
Fehlend	0	0	0	0	7	9	9
Mittelwert	74,33	74,25	74,83	73,92	66,80	61,67	59,67
SE	3,848	3,865	3,353	3,016	3,277	1,667	,882
Median	76,00	77,50	77,50	76,50	65,00	60,00	60,00
SD	13,330	13,390	11,614	10,449	7,328	2,887	1,528
Minimum	55	54	57	62	60	60	58
Maximum	97	95	91	92	75	65	61

Tabelle 15 - Körpergewicht im Verlauf in der Gruppe A

## Gruppe B

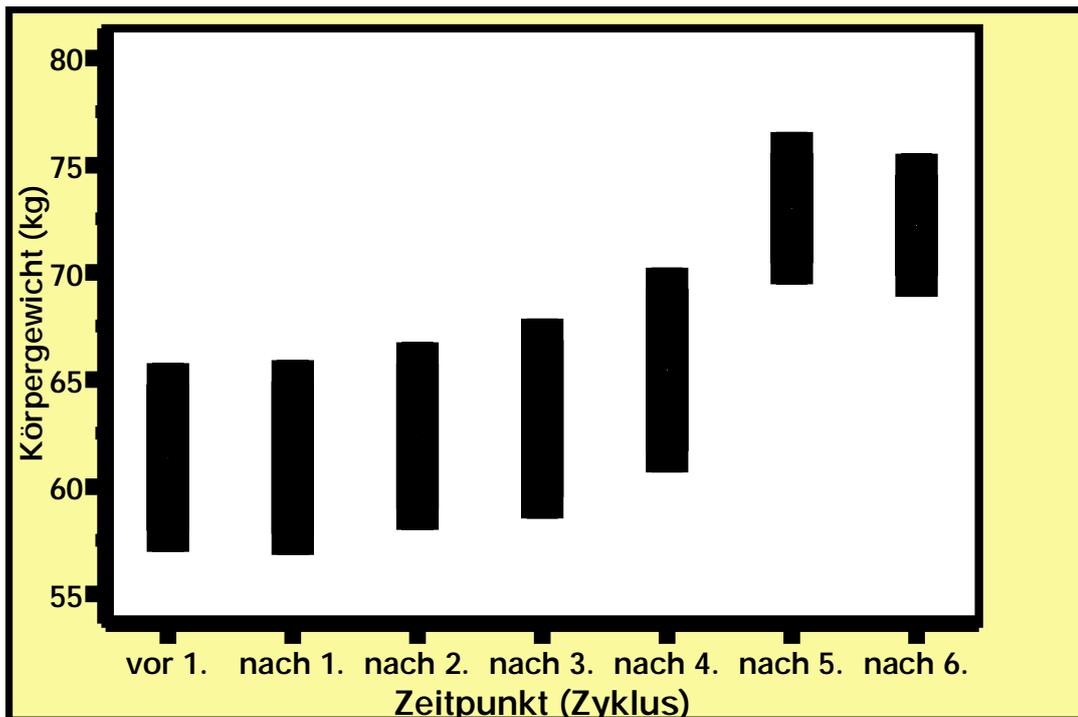


Abbildung 33 - Körpergewicht im Verlauf in der Gruppe B

	Ausgangswert	nach 1. Zyklus	nach 2. Zyklus	nach 3. Zyklus	nach 4. Zyklus	nach 5. Zyklus	nach 6. Zyklus
N Gültig	11	11	11	11	9	5	5
Fehlend	0	0	0	0	2	6	6
Mittelwert	61,36	61,36	62,36	63,18	65,44	73,00	72,20
SE	3,420	3,561	3,393	3,680	3,794	2,569	2,354
Median	60,00	60,00	61,00	63,00	64,00	74,00	73,00
SD	11,343	11,809	11,254	12,205	11,381	5,745	5,263
Minimum	45	44	45	44	43	65	64
Maximum	85	83	81	80	80	80	78

Tabelle 16 - Körpergewicht im Verlauf in der Gruppe B

Auch hier wurde (wie beim Schmerzverlauf) nur der Verlauf über die ersten drei Monate statistisch aufgearbeitet, es errechnete sich kein Signifikanzniveau (Gruppe A Friedman-Test,  $p=0,334$ , Gruppe B Friedman Test,  $p=0,311$ ).

## Vergleich zwischen den Gruppen

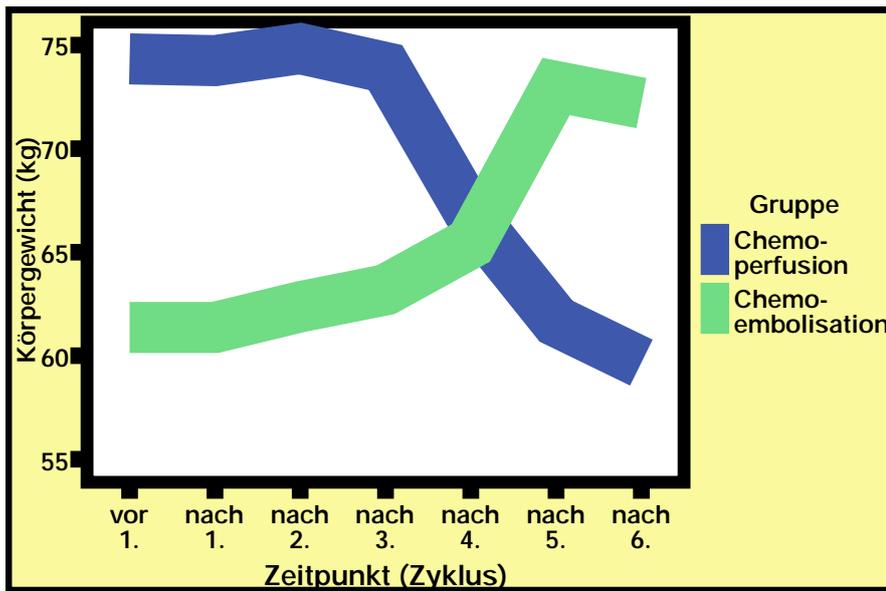


Abbildung 34 - Körpergewicht im Verlauf in den Gruppen A und B

	Gewicht Ausgangswert	nach 1. Zyklus	nach 2. Zyklus	nach 3. Zyklus	nach 4. Zyklus	nach 5. Zyklus	nach 6. Zyklus
2-seitige Signifikanz	0,02	0,023	0,016	0,036	0,792	,010	0,004

Tabelle 17 - t-Test zum Vergleich des Verlaufs des Körpergewichtes in den Gruppen A und B

### Anmerkung zum Verlauf des Körpergewichtes in Gruppe B:

Da nach dem dritten Zyklus nur noch wenige Patienten einen stabilen Krankheitsverlauf zeigten und die stark untergewichtigen Patienten bereits progredient, also nicht mehr erfasst waren, entstand hier das Trugbild, dass eine vermeintliche starke Zunahme des Körpergewichtes suggerierte, in der Tat waren diese Patienten jedoch von ihrem Körpergewicht her stabil geblieben. Die signifikanten Unterschiede, was das Körpergewicht anbetraf, ließen sich mit der hohen Anzahl an Männern in der Gruppe A und Frauen in Gruppe B erklären. Gleichwohl war das Ergebnis des t-tests formal richtig, jedoch nicht als sinnvolle Auswertung zu erachten.

### 4.5.3. Klinischer Benefit Response

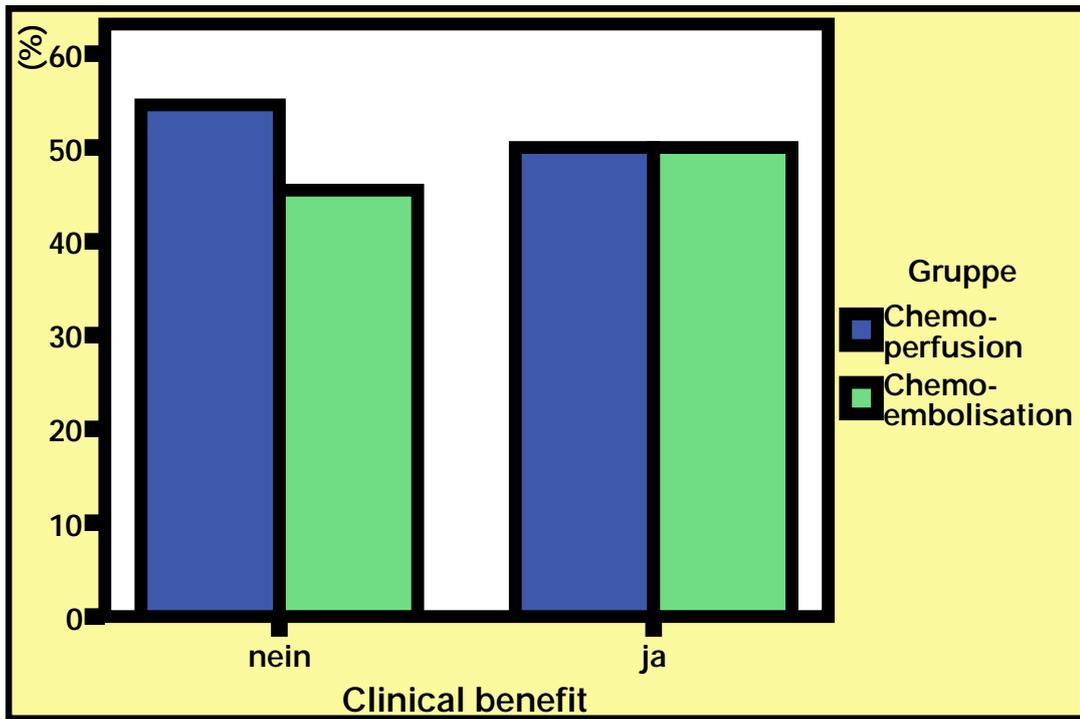


Abbildung 35 - Clinical benefit in beiden Gruppen

			Gruppe		Gesamt
			Chemo-perfusion	Chemo-embolisation	
clinical benefit	nein	Anzahl	6	5	11
		% von clinical benefit	54,5%	45,5%	100,0%
	ja	Anzahl	6	6	12
		% von clinical benefit	50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt		% von Gruppe	50,0%	54,5%	47,8%
		Anzahl	12	11	23
		% von clinical benefit	52,2%	47,8%	100,0%
		% von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 18 - Clinical benefit in beiden Gruppen

Die Schmerzen bzw. der Schmerzmittelverbrauch blieben bei beiden Regimen während der ersten drei Zyklen weitgehend unverändert, wobei sich in der Gruppe B (im Gegensatz zur Gruppe A) eine leichte Tendenz zur Rückbildung der Schmerzen ergab, dieses im Vergleich aber nicht das Signifikanzniveau erreichte (exakter Test nach Fisher,  $p=0,579$ ). Nach dem 4. Zyklus war ein großer Teil der Patienten progredient, was sich dann auch in einer Zunahme der Schmerzsymptomatik zeigte.

#### 4.6. Nebenwirkungen

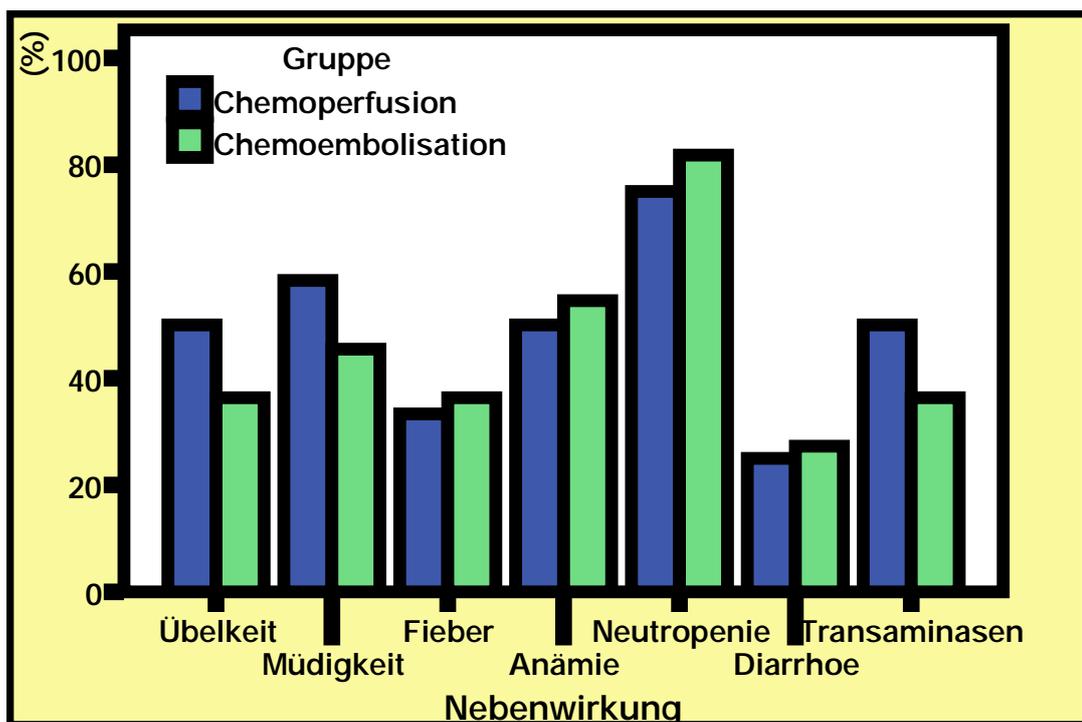


Abbildung 36 - Nebenwirkungen nach Chemoperfusion und Chemoembolisation

Es zeigte sich hierbei ein mit der Literatur (für die venöse Gabe) übereinstimmendes Bild, in dem die myelosuppressiven Effekte den Hauptanteil der Nebenwirkungen ausmachten. Daneben zeigten sich vor allem auch die typischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie wie Übelkeit und Müdigkeit und Diarrhoen.

#### **4.7. Maximal tolerable Dosis**

Aufgrund einer WHO-Grad 3 Neutropenie bei 2 von 3 Patienten wurde die maximal tolerable Dosis in der Gruppe A bei 1600mg/m<sup>2</sup>KO identifiziert, während im Rahmen einer wiederum WHO-Grad 3 Neutropenie bei 2 von 2 Patienten die maximal tolerable Dosis in der Gruppe B bei 2000mg/m<sup>2</sup>KO gefunden wurde.

## 5. Diskussion

Die vorliegende Studie befasste sich mit der intraarteriellen Therapie eines primären Lebertumors wie auch mit Lebermetastasen eines primär extrahepatischen Tumors und hatte die Erfassung der maximal tolerablen Dosis an intraarteriell appliziertem Gemcitabine zunächst ohne, dann auch in Kombination mit Stärkemikrosphären als Chemoembolisation bei inoperablen Lebermetastasen des Pankreaskarzinoms und bei inoperablen Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinomen zum Ziel. Sekundärziele waren die Erfassung der Überlebensraten sowie die Messung der Ansprechraten und des klinischen Benefits.

Um zu verstehen, warum Gemcitabine im Rahmen der vorliegenden Studie verwendet wurde, muss auf die Wertigkeit dieses Chemotherapeutikums bei der Behandlung sowohl der Lebermetastasen des Pankreaskarzinoms, wie auch des Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinoms eingegangen werden, dazu erscheint es wesentlich, dass zunächst ein Überblick über die chemotherapeutischen Optionen dieser beiden Lebermalignome mit kurzer Darstellung der Historie erfolgt. Zunächst wird auf das Pankreaskarzinom bzw. seine Metastasen, im Anschluss auf das Intrahepatische Cholangiozelluläre Karzinom eingegangen werden.

Die primäre Behandlungsoption des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadiums des Pankreaskarzinoms ist die palliative Chemotherapie. Ohne diese Option liegen die Überlebenszeiten bei etwa 3-4 Monaten im metastasierten Stadium und ca. 6 Monate bei dem lokal fortgeschrittenen Stadium.<sup>90</sup> Die mittlere 5-Jahresüberlebensrate beträgt lediglich 5%.<sup>91</sup> In Studien konnte durch eine Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des Überlebens erreicht werden.<sup>92</sup> Ob eine Chemotherapie ein Ansprechen zeigt, ist insbesondere auch vom Allgemeinzustand des Patienten abhängig, erst ab einem Karnofsky-Status >70 liegen die Überlebenszeiten meist mehr als doppelt so hoch wie bei einem Karnofsky-Status <70.<sup>93</sup> Da aber auch unter der Chemotherapie die Überlebenszeit dennoch vergleichsweise relativ begrenzt ist, liegt neben dem Versuch der Tumorverkleinerung der Schwerpunkt in dem Erhalt der Lebensqualität durch die Verminderung der tumorassoziierten Symptome.<sup>94</sup>

Insbesondere ist hier die Behandlung der Schmerzproblematik zu beschreiben, die durch Infiltration des Splanchnikusgebietes entsteht. Daher wurde beim Pankreaskarzinom als Zielkriterium für die Effektivität einer Chemotherapie neben der Überlebenszeit und der messbaren Tumorverkleinerung der Begriff des Klinischen Nutzens eingeführt. Dieser beinhaltet unter anderem Parameter wie Schmerzintensität und Schmerzmittelverbrauch sowie das Körpergewicht. Es muss neben der reinen Chemotherapie eine Basis-Begleittherapie durchgeführt werden („best supportive care“).<sup>95</sup> Patienten mit Pankreaskarzinomen benötigen meist relativ frühzeitig eine Opiatbehandlung bei gleichzeitiger Gabe milder Laxantien.<sup>96</sup> Zur Gewichtserhaltung kann die Gabe synthetischer Anabolika, die den Appetit steigern, erwogen werden. Daneben muss die tumorbedingt entstandene exokrine Pankreasinsuffizienz bekämpft werden, dieses geschieht durch Gabe mikroverkapselter Enzympräparate und die Einstellung einer Eugykämie.<sup>97</sup> Der Versuch der Gewichtserhaltung ist insofern von Bedeutung, als dass bei untergewichtigen und mangelernährten Tumorpatienten häufig eine Reduktion der Chemotherapie dosis nötig wird und die Ausprägung der Nebenwirkungen stärker ist.<sup>98</sup> Die häufig im Rahmen der Erkrankung entstehenden psychischen Alterationen können durch die Gabe von Antidepressiva beeinflusst werden.<sup>99</sup> In der Diskussion ist derzeit die Gabe von Cannabis, welches eine angstlösende, analgetische und dazu noch appetitanregende Wirkung aufweist.<sup>100</sup>

Das Pankreaskarzinom wurde lange als weitgehend chemotherapieresistent angesehen, in der Vergangenheit wurde zumeist 5-Fluoruracil (5-FU) als Mittel der Wahl eingesetzt. Studien, die 5-FU als Monotherapie oder in Kombination mit Leukovorin (LV) verwendeten, führten damals zu enttäuschenden Remissionsraten von 0-13% bei kurzer Überlebenszeit (siehe Tabelle 19).

Autor	Substanz	n	PR	med surv
Burriss et al <sup>101</sup>	5-FU	63	0,0%	4,4 mos
Crown et al <sup>102</sup>	5-FU+LV	20	0,0%	2,5 mos
Cullinan et al <sup>103</sup>	5-FU	14	7,0%	3,5 mos
DeCaprio et al <sup>104</sup>	5-FU+LV	42	7,0%	6,2 mos
Pazdur et al <sup>105</sup>	5FU+IFN	46	4,0%	5,5 mos
Weinermann et al <sup>106</sup>	5-FU+LV	23	13,0%	4 mos

Tabelle 19 - 5-FU-basierte Studien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

In der Folgezeit wurden zahlreiche Kombinationstherapien, die 5-FU basiert waren, getestet. Verwendete Agenzien waren hier Doxorubicin, Streptozotin, Mitomycin C, Methotrexat, Vincristin oder auch Cyclophosphamid, diese zeigten jedoch keinen signifikanten Vorteil gegenüber einer 5-FU-Monotherapie.<sup>107, 108</sup>

Anfang der 1990´er Jahre gelangten Cisplatin und Epirubicin in die klinischen Studien, eine Studie von Wils et al<sup>109</sup> verwendete eine Cisplatin-Monotherapie, die eine moderate Ansprechrates von 21% und ein medianes Überleben von 4 Monaten erbrachte, eine Vergleichsstudie zwischen einer Cisplatin-Monotherapie und einer Cisplatin/5-FU Kombination zeigte Vorteile bei der Tumorresponse bei nicht signifikant verbessertem Überleben. Weitere Kombinationstherapien von Cisplatin und 5-FU sowie dem zusätzlich eingesetzten Epirubicin konnten weiter verbesserte Überlebensraten von 5,7-7 Monaten erbringen.<sup>110, 111, 112</sup>

Ein Goldstandard für eine Chemotherapie hat sich derzeit noch nicht etabliert. Als jedoch weithin akzeptierter Standard hat sich in der letzten Dekade eine Gemcitabine-basierte Therapie einer Standarddosierung von 1000mg/m<sup>2</sup>KO herauskristallisiert. Im Vergleich zur bisherigen Firstline-Therapie mit 5-FU basierten Regimen erwies sich die Gemcitabine-Behandlung als deutlich überlegen vor allem im Bezug auf die Verminderung der tumorassoziierten Symptome als auch bei der Überlebenszeit, die im Vergleich von 2% auf 18% 1-Jahresüberlebensrate gesteigert werden konnte.<sup>113</sup> Mit dieser Monotherapie

konnte eine mediane Wachstumskontrolle bei 44,7% der Patienten erreicht werden (die besten Wachstumskontrollraten bei einer 5-FU Monotherapie liegen bei 15-20%).

Autor	Substanz	n	PR	SD	CBR	med surv
Casper et al <sup>114</sup>	Gem	35	14,3%	40,0%	na	5,6 mos
Carmichael et al <sup>115</sup>	Gem	32	6,3%	18,8%	na	6,3 mos
Colucci et al <sup>116</sup>	Gem	30	10,0%	na	45,0%	na
Di Constanzo et al <sup>117</sup>	Gem	32	10,0%	na	na	na
Rothenberg et al <sup>118</sup>	Gem	57	10,5%	29,8%	27,0%	3,9 mos
Karasek et al <sup>119</sup>	Gem	102	12,0%	46,0%	27,0%	na
Kurtz et al <sup>120</sup>	Gem	74	4,3%	39,1%	48,0%	5 mos
Aykan et al <sup>121</sup>	Gem	14	14,3%	50,0%	na	6 mos
Meyer et al <sup>122</sup>	Gem	28	7,2%	39,2%	na	9,8 mos
Crino et al <sup>123</sup>	Gem	33	12,1%	45,5%	na	7,6 mos
Okada et al <sup>124</sup>	Gem	11	18,2%	36,4%	28,6%	6,3 mos
Bramhall et al <sup>125</sup>	Gem	103	26,0%	na	na	5,5 mos
Moore et al <sup>126</sup>	Gem	139	4,3%	44,6%	na	6,7 mos
Lersch et al <sup>127</sup>	Gem	30	3,3%	36,7%	na	4,4 mos

Tabelle 20 - Gemcitabine-Monotherapie-basierte Studien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

Es existieren auch bei Gemcitabine-basierten Regimen zahlreiche Studien, die sich mit verschiedenen Kombinationsregimen mit dem Ziel der Verbesserung der Überlebenszeiten bei guter Lebensqualität befassten. Vielversprechend schien hierbei eine Kombination von Gemcitabine mit Platinanaloga wie Cisplatin oder auch Oxaliplatin zu sein, da sich diese beiden Substanzen synergistisch verhalten, die Reparatur der von Cisplatin/Oxaliplatin induzierten DNS-Schäden kann von Gemcitabine unterbunden werden. In Studien konnte hier eine mediane

Ansprechrate von über 35% und eine mediane Überlebenszeit von bis zu 11,8 Monaten verzeichnet werden. Zusätzlich war die Zeit zur Tumorprogression deutlich länger als bei einer Gemcitabine-Monotherapie bei in etwa gleicher Ausprägung des klinischen Nutzens.<sup>128</sup> Die zusätzliche Verwendung von Epirubicin und 5-FU erbrachte hier nochmals eine weitere Verbesserung (siehe Tabelle 21).

Autor	Substanz	n	PR	SD	CBR	med surv
Heinemann et al <sup>129</sup>	Gem+Cis	35	11,4%	57,1%	na	8,2 mos
Colucci et al <sup>130</sup>	Gem+Cis	32	31,0%	na	38,0%	na
Philip et al <sup>131</sup>	Gem+Cis	22	36,4%	27,3%	na	7,4 mos
Araneo et al <sup>132</sup>	Gem+Cis+5FU+LV	49	16,3%	28,5%	na	10,6 mos
Bang et al <sup>133</sup>	Gem+Cis	52	30,7%	20,8%	na	11,8 mos
Ko et al <sup>134</sup>	Gem+Cis	51	19,1%	59,6%	na	7,1 mos
Reni et al <sup>135</sup>	Gem+Cis+Epi+5FU	49	49,0%	33,0%	na	10,5 mos
Feliu et al <sup>136</sup>	Gem+Cis+UFT	46	30,0%	37,0%	49,0%	9 mos
Shi et al <sup>137</sup>	Gem+Oxa	32	25,0%	10,0%	46,9%	4,7 mos
Wagner et al <sup>138</sup>	Gem+Oxa+5FU	43	19,0%	na	na	7,5 mos

Tabelle 21 - Gemcitabine und Platinanaloga-basierte Kombinationstherapien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

In einer großen randomisierten Studie von Louvet et al<sup>139</sup> wurde eine Kombination aus Gemcitabine und Oxaliplatin gegen eine Gemcitabine-Monotherapie verglichen. Insgesamt 313 Patienten wurden randomisiert therapiert. Bezugnehmend auf das mediane Überleben war das Kombinationsregime mit 9 gegen 7,1 Monaten Überlebenszeit nicht signifikant besser, wohl aber im Bezug auf die progressionsfreie Zeit (5,8 vs 3,7 Monate) sowie die Ansprechrate (27% vs 17%) und des klinischen Nutzens (38,2% vs 26,9%). Zwei größere Studien verglichen eine Gemcitabine/Cisplatin-Therapie mit einer Gemcitabine-Monotherapie, hierbei zeigte sich eine nichtsignifikante Verbesserung der Überlebenszeit um ca. 2 Monate.<sup>140, 141</sup>

Ein ähnlicher synergistischer Effekt besteht bei der Kombination von Gemcitabine mit 5-FU, im Vergleich zu einer Gemcitabine-Monotherapie wurde jedoch hier kein signifikanter Überlebensvorteil gefunden.

Partielle Remissionsraten variierten hier zwischen 3,7% und 33%, mit medianen Überlebensraten zwischen 4,4 und 10,3 Monaten (siehe Tabelle 22).

Autor	Substanz	n	PR	SD	CBR	med surv
Hidalgo et al <sup>142</sup>	Gem+5-FU	26	19,2%	42,0%	45,0%	10,3 mos
Di Costanzo et al <sup>143</sup>	Gem+5-FU	32	19,0%	na	na	6 mos
Schulmann et al <sup>144</sup>	Gem+5-FU	15	13,0%	40,0%	na	8 mos
Anchisi et al <sup>145</sup>	Gem+5-FU	16	25,0%	25,0%	na	5,3 mos
Rodriguez et al <sup>146</sup>	Gem+5-FU	21	19,0%	33,0%	57,0%	5,5 mos
Riedel et al <sup>147</sup>	Gem+5-FU	14	14,0%	50,0%	na	na
Lencioni et al <sup>148</sup>	Gem+5-FU	21	9,5%	52,0%	56,0%	na
Oettle et al <sup>149</sup>	Gem+5-FU	38	5,3%	89,0%	na	9,3 mos
Cascinu et al <sup>150</sup>	Gem+5-FU	54	3,7%	63,0%	51,0%	7 mos
Pastorelli et al <sup>151</sup>	Gem+5-FU	22	13,0%	22,4%	69,9%	7,5 mos
Berlin et al <sup>152</sup>	Gem+5-FU	36	14,0%	na	na	4,4 mos
Frontini et al <sup>153</sup>	Gem+5-FU	34	15,0%	na	17,0%	5,7 mos
Polyzos et al <sup>154</sup>	Gem+5-FU	40	20,0%	37,5%	50,0%	na
Louvet et al <sup>155</sup>	Gem+5-FU+Folinat	48	19,1%	na	50,0%	8 mos
Castellano et al <sup>156</sup>	Gem+5-FU+Folinat	30	23,3%	30,0%	52,0%	10,1 mos
De castro et al <sup>157</sup>	Gem+UFT+Folinat	38	16,0%	39,0%	47,0%	na
Herrmann et al <sup>158</sup>	Gem+Capecitabine	18	33,0%	na	na	na

Tabelle 22 - Gemcitabine und 5-FU-basierte Kombinationstherapien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

Zusätzlich existieren zahlreiche weitere Studien, die sich mit der Kombination von Gemcitabine mit anderen Chemotherapeutika befassen, jedoch hat sich hierbei noch kein einheitliches Konzept durchgesetzt. Kombinationen von Gemcitabine und Docetaxel erwiesen sich als zu toxisch, in Studien wurde hier über Hämatotoxizität WHO-Grad 3-4 berichtet (siehe Tabelle 23).

Autor	Substanz	n	PR	SD	CBR	med surv
Jacobs et al <sup>159</sup>	Gem+Doc	25	28,0%	40,0%	na	na
Clark et al <sup>160</sup>	Gem+Doc	24	8,0%	32,0%	na	na
Cascinu et al <sup>161</sup>	Gem+Doc	18	5,5%	22,0%	na	5,4 mos
Lück et al <sup>162</sup>	Gem+Doc	13	23,0%	69,0%	na	na
Shepard et al <sup>163</sup>	Gem +Doc	32	12,5%	na	na	4,7 mos
Jacobs et al <sup>164</sup>	Gem+Doc	33	30,3%	36,0%	na	10,5 mos
Ridwelski et al <sup>165</sup>	Gem+Doc	68	18,6%	41,9%	na	9 mos

Tabelle 23 - Gemcitabine und Docetaxel-basierte Kombinationstherapien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

Es existieren nur wenige Studien bezüglich einer Kombination von Gemcitabine mit Irinotecan (siehe Tabelle 24).

Autor	Substanz	n	PR	SD	CBR	med surv
Roche Lima et al <sup>166</sup>	Gem+Iri	45	20,0%	na	na	6 mos
Stathopoulos et al <sup>167</sup>	Gem+Iri	20	15,0%	40,0%	na	na
Endlicher et al <sup>168</sup>	Gem+Iri+5-FU	28	10,0%	28,0%	na	8,3 mos

Tabelle 24 - Gemcitabine und Irinotecan-basierte Kombinationstherapien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

Diese wenigen Studienergebnisse hatten zumindest zu vergleichenden Studien geführt, die nachweisen konnten, dass eine Kombination aus Irinotecan und Gemcitabine keinen Vorteil gegenüber einer Gemcitabine-Monotherapie bringt.<sup>169</sup>

Diverse weitere randomisierte Studien testeten die Wirksamkeit neuerer Substanzen, wie z.B. Exatecan, Capecitabine oder auch Pemetrexed in einer

Kombination mit Gemcitabine gegenüber Gemcitabine alleine, diese zeigten keinen signifikanten Vorteil gegenüber einer Gemcitabine-Monotherapie (siehe Tabelle 25).

Autor	Komb mit Gem	n	med surv Gem com	med surv Gem mono	p
Riess et al <sup>170</sup>	5-FU	466	5,8 mos	6,2 mos	0,68
Herrmann et al <sup>171</sup>	Capecitabine	316	8,4 mos	7,3 mos	0,31
Heinemann et al <sup>172</sup>	Cisplatin	195	8,3 mos	6,0 mos	0,12
Louvet et al <sup>173</sup>	Oxaliplatin	313	9,0 mos	7,1 mos	0,13
Moore et al <sup>174</sup>	Erlotinib	569	6,4 mos	5,9 mos	0,25
Roche Lima et al <sup>175</sup>	Irinotecan	342	6,3 mos	6,6 mos	0,79
O'Reilly et al <sup>176</sup>	Exatecan	349	6,7 mos	6,2 mos	0,52
Richards et al <sup>177</sup>	Pemetrexed	330	6,3 mos	6,2 mos	0,85
Bramhall et al <sup>178</sup>	Marimast	239	5,5 mos	5,5 mos	0,95
Moore et al <sup>179</sup>	BAY 12-9566	377	3,74 mos	6,6 mos	<0,001
Van Cutsem et al <sup>180</sup>	Tipifarnib	688	6,5 mos	6,0 mos	0,75

Tabelle 25 - Gemcitabine-basierte Kombinationstherapien mit neueren Substanzen zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

Beim Versagen von Gemcitabine in der First-Line-Therapie kann durchaus eine Second-Line Therapie zum Einsatz kommen. Trotz einer Gemcitabine-Vorbehandlung konnten in den wenigen bisher vorliegenden Studien zumindest bei 45% der Patienten im Rahmen einer Zweitlinientherapie eine Stabilisierung des Krankheitszustandes erreicht werden.<sup>181</sup>

Aktueller Forschungsgegenstand sind molekularbiologische Methoden. Hier ist es in den letzten Jahren zunehmend gelungen, neue erfolgversprechende Zielstrukturen auf und in Tumorzellen zu charakterisieren und Substanzen zu entwickeln, die hier gezielt angreifen können („targeting substances“). Die Substanzen, die zur Zeit in der Forschung stehen, sind Inhibitoren des EGFR, des

VEGF, der Farnesyltransferase, der Matrix-Metalloproteinase und der Cyclooxygenase-2.

Das Erlotinib, ein oraler EGFR-Tyrosin-Kinase-Hemmer wurde in einer Studie aus Kanada in Kombination mit Gemcitabine gegen eine Gemcitabine-Monotherapie verglichen. Hierbei ergab sich eine verbesserte Überlebensrate bei Verwendung der Kombination (medianes Überleben 6,4 vs. 5,9 Monate und 1-Jahresüberlebensrate 24% vs. 17%).<sup>175</sup> Cetuximab ist ein monoklonaler anti-EGFR-Antikörper. In einer Phase II Studie wurde es zusammen mit Gemcitabine an 41 Patienten getestet, 12% der Patienten zeigten ein Ansprechen bei 63% stabilem Verlauf und einer medianen Überlebenszeit von 7,1 Monaten.<sup>182</sup> Bevacizumab wiederum ist ein monoklonaler anti-VEGF-Antikörper. Auch hier wurde vorrangig eine Kombination mit Gemcitabine untersucht. Eine multizentrische Phase II Studie ergab bei 52 behandelten Patienten eine Ansprechrate von 21% und ein stabiles Krankheitsbild bei 46% mit einem medianen Überleben von 8,8 Monaten.<sup>183</sup> ISIS2503 ist ein sogenanntes „Antisenseoligonukleotid“, welches an die humane H-RASmRNS bindet und so die Überexpression von Proteinen inhibiert, die die Apoptose hemmen und Zytostatikaresistenz hervorrufen können.<sup>184</sup> Der Einsatz der Farnesyl-Transferase-Hemmer Tipifarnib und Lonafarnib, der Matrix-Metalloproteinasehemmer Marimast und BAY 12-9566 sowie des COX2-Inhibitors Celecoxib erwies sich in Studien als ineffektiv.<sup>185, 186</sup>

Nur relativ wenige Studien existieren bezüglich einer intraarteriellen Chemotherapie. Manche Studien beinhalten eine rein intraarterielle Applikation, andere wiederum die Kombination mit systemischer Gabe oder Applikation über die Vena cava. Auch die Patientenzahlen erscheinen viel zu gering um Bewertungen abzugeben. Eine Studie verglich eine intraarterielle Chemotherapie mit 5-FU, Leukovorin und Epirubicin mit einer systemischen Gabe von Gemcitabine. Hier ergab sich ein signifikant höheres Überleben und Tumoransprechen bei der Gruppe mit der intraarteriellen Therapie.<sup>187</sup> Einen kleinen Überblick bietet die Tabelle 26.

Autor	Substanz	n	PR	SD	med surv
Aigner et al <sup>188</sup>	MMC+Mitoxantron+Cis	265	69,0%	na	9 mos
Cantore et al <sup>189</sup>	5-FU+Cis+Carbo+Folinat+Epi	96	15,0%	44,0%	9,9 mos
Maurer et al <sup>190</sup>	5-FU+Mitoxantron+Folinat+Cis	12	8,3%	33,3%	8,5 mos
Mambrini et al <sup>191</sup>	5-FU+Leucovorin+Epi+Carbo	211	7,6%	50,7%	9,2 mos

Tabelle 26 - Studien zur intraarteriellen Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

Ein insgesamt recht ähnliches Bild bietet sich bei der Analyse der vorliegenden Daten zur Chemotherapie des Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinoms.

Die bisher vorliegenden Studien belegen, dass in der (neo)adjuvanten Situation kein signifikanter Überlebensvorteil durch eine Chemotherapie erreicht werden konnte. Beispielhaft konnte eine größere Phase III Studie aus Japan zeigen, dass die Gabe einer Chemotherapie nach operativer Entfernung eines Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinoms keinen relevanten Unterschied zum Langzeitüberleben mit Patienten nach Operation ohne Chemotherapie ergab.<sup>192</sup>

Die in der Vergangenheit am häufigsten verwendeten systemisch applizierten Chemotherapeutika waren Mitomycin C und 5-Fluoruracil. Frühe Studien der 1970´er und 1980´er Jahre untersuchten die Ansprechraten einer Monotherapie. Hier ergab eine Studie bei 16 Patienten mit einer Monotherapie mit Mitomycin C eine Ansprechrate von 47%. Diese guten Ergebnisse konnten jedoch in keiner weiteren Studie bestätigt werden.<sup>193</sup> In einer anderen Studie zeigte sich ebenfalls unter Verwendung einer Mitomycin C - Monotherapie eine enttäuschende Ansprechrate von 10%.<sup>194</sup> Auch weitere Studien mit 5-FU - oder Mitomycin C - Monotherapien ergaben enttäuschende Ansprechraten von 10-25%. Cisplatin wurde ebenfalls als Monotherapie getestet. Eine Studie fand keine Aktivität bei getesteten 9 Patienten<sup>195</sup>, in einer anderen Studie zeigte 1 von 13 Patienten ein Ansprechen über 3 Monate.<sup>196</sup>

Zusätzlich zu den bereits getesteten und angewendeten Substanzen wurden auch neuere Stoffe auf Ihre Aktivität gegen Gallengangskarzinome getestet. Hierunter fiel auch das Paclitaxel, welches in einer kleineren Studie mit lediglich 15 Patienten keinerlei Ansprechen zeigte.<sup>197</sup>

Aufgrund dieser schlechten Ergebnisse wurde das Schwergewicht der Forschung nun auf Kombinationstherapien mit 5-FU und Mitomycin C gelegt.

Im Rahmen des FAM-Protokolls (5-FU+Doxorubicin+Mitomycin C) wurden 14 Patienten mit einer Ansprechrate von immerhin 29% und einem medianen Überleben von 6,5 Monaten therapiert.<sup>198</sup> Das klinische Potential der ECF-Kombination (Epirubicin, Cisplatin und 5-FU) wurde an 25 Patienten untersucht, es ergab sich hier eine gute Ansprechrate von 40%.<sup>199</sup> Kajanti et al untersuchten ein Protokoll bestehend aus Epirubicin, Methotrexat sowie Leukovorin und 5-FU an 17 Patienten, hier zeigte sich wiederum bei keinem Patienten ein Ansprechen.<sup>200</sup> 15 Patienten wurden mit einer Kombination aus Cisplatin, Epirubicin und 5-FU behandelt, es ergab sich eine Ansprechrate von 33% und einer medianen Überlebenszeit von 9,5 Monaten.<sup>201</sup>

Eine Studie der besonderen Art wurde von Glimelius et al 1996 durchgeführt.<sup>202</sup> Hier wurden insgesamt 90 Patienten mit biliopankreatischen Tumoren in einer randomisierten Studie behandelt. Ein Arm wurde mit einer Kombination aus 5-FU, Leukovorin und Etoposid behandelt, der andere Arm lediglich mit einer „best supportive“ care. Die Patienten mit dem Chemotherapie-Arm hatten nicht nur ein signifikant längeres Überleben (6,5 versus 2,5 Monate), sondern auch eine verbesserte Lebensqualität bei akzeptabler Toxizität, die anhand von Standardfragen objektivierbar war. Diese Studie konnte die Wertigkeit der palliativen Chemotherapie bei dieser Tumorentität aufzeigen.

Gemcitabine fand ab 1996 Eingang in Studien zur Therapie des Gallengangskarzinoms, zunächst jedoch nur in Einzelfallbeschreibungen.

In Analogie zum Pankreaskarzinom scheint sich Gemcitabine als Mittel der Wahl durchzusetzen. Sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit verschiedensten anderen Zytostatika ließen sich in mehreren Studien Ansprechraten von 30-50% bei guter Lebensqualität erreichen (siehe Tabelle 27).

Autor	Substanz	n	PR	SD	med surv
Kuhn et al <sup>203</sup>	Gem+Doc	37	9,3%	55,8%	11 mos
Lin et al <sup>204</sup>	Gem	24	8,3%	33,3%	7,2 mos
Tsavaris et al <sup>205</sup>	Gem	30	30,0%	36,7%	na
Hsu et al <sup>206</sup>	Gem+5FU+LV	28	21,4%	46,4%	4,7 mos
Kim et al <sup>207</sup>	Gem+Cis	29	34,5%	13,8%	11 mos
Park et al <sup>208</sup>	Gem+Cis	24	20,8%	50,0%	9,3 mos
Okusaka et al <sup>209</sup>	Gem	40	17,5%	37,5%	7,6 mos
Harder et al <sup>210</sup>	Gem+Oxa	31	26,0%	45,0%	11 mos
Verderame et al <sup>211</sup>	Gem+Oxa	24	50,0%	na	12 mos
Meyerhardt et al <sup>212</sup>	Gem+Cis	30	21,0%	36,0%	9,7 mos
Charoentum et al <sup>213</sup>	Gem+Cis	42	21,0%	26,1%	10,8 mos
Lee et al <sup>214</sup>	Gem+Cis	39	17,1%	28,6%	8,6 mos

Tabelle 27 - Gemcitabine-basierte Mono- und Kombinationstherapien zur Chemotherapie des Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinoms.

Diese Ergebnisse zeigten, dass Gemcitabine, vor allem wenn in Kombination mit Oxaliplatin oder Cisplatin eingesetzt, ein aktives Agens gegen Gallengangskarzinome darstellt.

Trotz der zumindest theoretisch günstigen biochemischen Rationale bezüglich der intraarteriellen Chemotherapie ist die Zahl der Studien hier nur auf einige wenige beschränkt, was mit der relativen Seltenheit des Tumors zusammenhängen mag. In einer Zusammenfassung mehrerer Fallbeschreibungen bei intraarterieller Chemotherapiegabe bei Gallengangskarzinomen wurde bei 15 von 38 Patienten über ein Ansprechen berichtet.<sup>215</sup> In einem etwas größeren Kollektiv von 27 Patienten berichteten Mäkelä et al über eine Ansprechrate von 48% mit einer medianen Überlebenszeit von 14 Monaten.<sup>216</sup>

Da das Intrahepatische Cholangiozelluläre Karzinom eine morphologische Verwandtschaft mit dem Pankreaskarzinom aufweist (beides sind Adenokarzinome), ist der Einsatz von Gemcitabine zumindest versuchsweise in Studien gerechtfertigt und es lassen sich beide Tumorentitäten durchaus sinnvoll kombinieren zumal die Verteilung der Primärtumoren in beiden Gruppen der hier vorliegenden Studie nicht signifikant unterschiedlich war, so dass eine gute Vergleichbarkeit gegeben war.

Obwohl das Intrahepatische Cholangiozelluläre Karzinom wesentlich seltener als das Pankreaskarzinom vorkommt, so war es doch bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb der Studie vertreten. Dieses mag damit zusammenhängen, dass das Pankreaskarzinom durch seine späte Entdeckung und rapides Wachstum selbst und auch seiner Metastasen bei Vorstellung der Patienten zur vorliegenden Studie die Einschlusskriterien, insbesondere einen Karnofsky-Index von mindestens 70 nicht erfüllte, eine Problematik, die bei dem Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinom so nicht gegeben ist.

Die Dosisempfehlungen für den systemischen Einsatz von Gemcitabine liegen bei  $1000\text{mg}/\text{m}^2\text{KO}$ . Empfehlungen für eine intraarterielle Gabe liegen im selben Bereich.<sup>217</sup> Im klinischen Einsatz im Rahmen von Studien zur intravenösen Mono- und Kombinationstherapie werden Dosen von  $1000\text{-}1500\text{mg}/\text{m}^2\text{KO}$  eingesetzt. Einzelne Studien, die sich mit höheren Dosen bei systemischer Gabe beschäftigten liegen zwar vor, doch diese Studien beinhalteten deutliche Unterschiede in ihrer Konzeption und waren zumeist im Rahmen einer Kombinationstherapie ausgelegt. Hier wurden zum Teil Dosen bis zu  $3500\text{mg}/\text{m}^2\text{KO}$  verwendet, allerdings als protrahierte Infusion über mehrere Stunden.<sup>218</sup> Studien zur Dosisfindung im Rahmen einer Chemoembolisation oder Chemoperfusion mit Gemcitabine als Monopräparat existieren derzeit nicht. Eine sinnvolle Vergleichbarkeit zur vorliegenden Studie ist damit leider nicht gegeben.

Im Mittel wurden den Patienten beider Gruppen eine Dosis von  $1478\pm 294\text{mg}/\text{m}^2\text{KO}$  Gemcitabine appliziert. Allein aufgrund des Studiendesigns erscheint es logisch, dass Gruppe B per se höhere Dosen des Chemotherapeutikums erhielt. Hier boten sich statistische Vergleiche der Überlebenszeiten für die Gabe ober- und unterhalb dieses Wertes an. Für eine Dosis kleiner als  $1400\text{mg}/\text{m}^2\text{KO}$  ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 8,6

Monaten versus 10,23 Monaten bei Dosen  $>1400\text{mg/m}^2\text{KO}$ , was auch hier wiederum nur einen Trend widerspiegelte, ohne jedoch signifikant zu sein. Diese Trendrichtung lässt sich auch auf Studien, die eine höhere systemische Dosierung von Gemcitabine verwendeten, in ähnlicher Weise übertragen.<sup>219</sup> Da auch hier keine vergleichbaren Studien auf arterieller Ebene existieren, kann als Ergebnis lediglich geschlussfolgert werden, dass höhere Dosen empfohlen werden können solange sie toleriert werden, da sie zumindest die Überlebenszeit verbessern.

Bei Betrachtung der Anzahl der verabreichten Applikationen zeigte sich (wenngleich der Mann-Whitney-U-Test hier kein signifikantes Unterscheidungsverhalten aufwies), dass zumindest ein gewisser Trend dahingehend vorlag, dass offensichtlich Patienten, die eine Chemoembolisation erhielten, länger repetitiv therapiert werden konnten. Hierdurch kann im Idealfall eine längere Tumorkontrolle und ein längeres Überleben erreicht werden. Im Vergleich mit Studien bei systemischer Gabe zeigte sich, dass im Rahmen einer intraarteriellen Gabe im Mittel 2-4 Gaben mehr toleriert wurden, bevor die Applikation wegen Tumorprogress oder wegen nicht tolerabler Nebenwirkungen abgebrochen werden musste. Als Ursache hierfür mag die längere Verweildauer des Chemotherapeutikums in der Leber gelten, die eine längere lokale Einwirkzeit und geringere systemische Spiegel bedingte.

In der Analyse des Größenverlaufs und der damit verbundenen Ansprechrate der Tumoren konnte gezeigt werden, dass im Rahmen einer Chemoperfusion die Krankheitsprogression gegenüber den Responseraten überwog, während sich die Verhältnisse bei der Chemoembolisation umkehrten. Dieser Trend galt allerdings nur für die Evaluation nach 3 Monaten, im späteren Verlauf nach 5 Zyklen oder später war die Krankheitsprogression in beiden Gruppen dann führend. Trotz dieser auffallenden initialen Unterschiede war jedoch im Chi-Quadrat-Test hier kein signifikanter Unterschied nachzuweisen. Offensichtlich hatte somit die lokale Verweildauer des Chemotherapeutikums zwar nur einen tendenziellen Effekt auf die Tumorkontrolle, war aber auch bei nicht signifikanten Unterschieden dennoch im Vergleich zu favorisieren.

Deutlich unterschieden sich beide Regime bezüglich der Überlebensraten. Dieses betraf die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Tod, hier hatten die Patienten der Gruppe B einen signifikanten Vorteil ( $p=0,013$ ) mit 10,93 vs 7,96 Monaten

Überlebenszeit, während die Zeit zum Progress sich um ca. 2 Monate unterschied (4,38 vs. 6,36 Monate). Dieses war zwar nicht signifikant ( $p=0,091$ ), doch auch hier war ein Trend zu erkennen.

Der Größenverlauf der hepatischen Raumforderungen unterschied sich zumindest in den ersten drei Monaten signifikant zu Gunsten der Chemoembolisation. Im Vergleich zu den Überlebensraten bei einer systemischen Monotherapie ließ sich durch eine intraarterielle Gabe, je nach verwendetem Regime, ein Überlebensvorteil von ca. 2 (Gruppe A) bis ca. 5 (Gruppe B) Monaten erreichen, was eindeutig für den Vorzug einer intraarteriellen Applikation gegenüber einer systemischen Gabe spricht, sofern die Patienten die Voraussetzungen hierfür erfüllen. Interessant wäre hier die Evaluation einer intraarteriellen Gabe von Gemcitabine im Rahmen einer Kombination mit zum Beispiel Cisplatin, da hier bei der systemischen Gabe eine Überlebensverbesserung gefunden wurde.

Der klinische Benefit wird häufig als Surrogatparameter bei einer Chemotherapie mit Gemcitabine angegeben. Hierbei ist zu beachten, dass dieser Begriff im Prinzip fast nur im Zusammenhang mit einem Pankreaskarzinom oder seinem Lokalrezidiv beschrieben wird und nicht bei seinen Lebermetastasen oder gar bei einem Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinom. Dennoch wurde im Rahmen der Studie der Verlauf der Schmerzen bzw. des Analgetikaverbrauchs sowie des Körpergewichtes nach 3 Zyklen Behandlung beurteilt, obwohl hier wiederum nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit der systemischen Applikation von Gemcitabine gegeben war. Die Schmerzen bzw. der Analgetikaverbrauch blieben bei beiden Regimen während der ersten drei Zyklen weitgehend stabil, wobei sich in der Gruppe B - im Gegensatz zur Gruppe A - eine Tendenz zur Rückbildung der Schmerzen ergab, im Vergleich aber, wie bei vielen vorher beschriebenen Parametern auch, nicht Signifikanzniveau erreichte. Nach dem 4. Zyklus war ein großer Teil der Patienten progredient, was sich auch in einer Zunahme der Schmerzsymptomatik zeigte. Daraus konnte geschlussfolgert werden, dass die Schmerzintensität bzw. die Analgetikaeinnahme nur solange stabil oder rückläufig war, solange eine Tumorkontrolle im Rahmen eines Ansprechens oder eines stabilen Krankheitsverlaufs vorlag. Bei der Verlaufsbeurteilung des Körpergewichtes ergaben sich einige Schwierigkeiten. Als Anmerkung muss an dieser Stelle hervorgehoben werden, dass die deutlich

unterschiedliche Geschlechterverteilung sich entsprechend in der statistischen Auswertung des Verlaufs des Körpergewichtes unter Therapie niederschlug, wodurch bereits signifikante Unterschiede in der Ausgangssituation entstanden, zudem konnte anhand der Statistik der Eindruck entstehen, dass die Patienten mit einer Chemoembolisation bei Zyklus 5 und 6 deutlich an Gewicht zulegen würden. Diese Annahme war insofern falsch, als dass die relativ zu Gruppe A niedriggewichtigeren Patienten nach dem 3. oder 4. Zyklus progredient waren und somit nicht mehr in die Statistik nach dem 3./4. Zyklus eingingen und eine Verschiebung des Körpergewichtes zu verbliebenen krankheitsstabilen Patienten erfolgte. Letztendlich blieb das Körpergewicht bei Gruppe A im Rahmen der ersten drei Zyklen weitgehend stabil, bei Gruppe B konnte sogar eine, wenngleich nicht signifikante, Zunahme des Körpergewichtes erreicht werden. Eine Ansprechsituation bezüglich des Klinischen Benefits war erreicht, wenn entweder das Körpergewicht um 7% gesteigert wurde und/oder die Schmerzintensität bzw. der Analgetikaverbrauch um mindestens 25% gesenkt werden konnte. Hier zeigten beide Gruppen eine identische Anzahl an Respondern, unterschieden sich jedoch in der Zahl der Nonresponder, die in der Gruppe A überwogen, während die Anzahl der Nonresponder in Gruppe B unter der Zahl der Responder lagen. Auch hier wurde dennoch kein Signifikanzniveau erreicht, so dass lediglich ein nur geringer Vorteil für das Chemoembolisationsregime festzustellen war. Die Klinische-Benefit-Responserate unterschied sich im Vergleich zur systemischen Applikation letztendlich nicht.

Bei der Erfassung der Nebenwirkungen unterschieden sich beide Regime nicht signifikant, auch im Vergleich zu den Nebenwirkungen bei systemischer Gabe existierten hier keine signifikanten Unterschiede, so dass dieser Faktor für sich alleine gesehen nicht für eine intraarterielle Applikation spricht.

Sowohl in der Literatur, als auch in der vorliegenden Studie waren die myelosuppressiven Effekte, insbesondere eine Neutropenie, die deutlich im Vordergrund stehenden Nebeneffekte, die letztendlich eine Findung der maximal tolerablen Dosis in beiden Gruppen erbrachten. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass im Rahmen der Studie keine WHO-Grad 4-Toxizität auftrat, diese wohl aber bei der systemischen Gabe in niedrigen Prozentzahlen beschrieben wird.

Die maximal tolerable Dosis unterschied sich zwar deutlich zugunsten der Chemoembolisation, doch dieser Vorteil wurde durch die Erkenntnis relativiert, dass die Dosis selbst nicht signifikant lebensverlängernd war. Obwohl sich das Toxizitätsprofil per se von seiner Verteilung her nicht relevant unterschied. So musste jedoch konstatiert werden, dass bei einer Chemoperfusion die WHO-Grad 3-Nebenwirkungen früher und bei bereits geringerer Dosis als im Rahmen der Chemoembolisation einsetzen. Dieses erscheint ebenfalls damit erklärlich, dass sich das Chemotherapeutikum länger an einer Stelle befindet und langsamer systemisch freigesetzt wird. Auch hier ergab sich somit ein Vorteil für die Chemoembolisation.

## 6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie befasst sich mit der palliativen Chemotherapie von inoperablen hepatischen Metastasen des Pankreaskarzinoms sowie inoperablen Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinomen. Sie beschäftigt sich mit dem intraarteriellen Therapieansatz. Untersucht und verglichen wurden hier zwei verschiedene Applikationsarten (intraarteriell appliziertes Gemcitabine als Chemoperfusion gegenüber intraarteriell appliziertem Gemcitabine in Kombination mit Stärkemikrosphären als Chemoembolisation) im Bezug auf Erfassung der maximal tolerablen Dosis sowie die Evaluation der Ansprechraten, der Überlebenszeit und des Klinischen Benefits. Im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass höhere Dosen als die empfohlenen  $1000\text{mg}/\text{m}^2\text{KO}$  Gemcitabine bei guter Verträglichkeit möglich sind, und die Kombination der intraarteriellen Chemotherapieapplikation mit Gemcitabine und zusätzlicher Gabe von Embolisationspartikeln eine signifikant effektive Therapieerweiterung bezüglich einer Lebensverlängerung, nicht aber bezüglich der Ansprechraten, darstellt. Aktuell gilt dieses Verfahren nicht als Standard, sondern wird meist nur bei Versagen einer systemischen Chemotherapie angewendet. Sinnvoll erscheint die Entscheidung zu einer intraarteriellen Therapie jedoch nur, wenn eine isolierte hepatische Metastasierung bzw. ein primärer Lebertumor ohne Fernmetastasen vorliegt mit dem Ziel einer regionalen Tumorkontrolle und im Idealfall einer Tumorverkleinerung.

This clinical study deals with the palliative chemotherapy of inoperable hepatic metastases of the pancreatic carcinoma and inoperable intrahepatic cholangiocarcinomas using an intraarterial approach regimen. Two groups with different application regimens (intraarterial applied Gemcitabine as a chemoperfusion regime versus intraarterial applied Gemcitabine along with starch microspheres as a chemoembolisation regime) were studied and analyzed for evaluation of the maximum tolerable dose of Gemcitabine along with response rates, survival times and clinical benefit. This study indicates that higher doses than the recommended  $1000\text{mg}/\text{m}^2$  of Gemcitabine are well tolerated and that the intraarterial chemotherapy using a combination with embolisation particles as a chemoembolisation regimen yields significantly better results in survival rates but not in tumor response rates. In current therapy regimes the intraarterial approach is only used in patients with systemic chemotherapy failures. The intraarterial approach is only reasonable in patients with isolated hepatic tumors without other distant metastases with the intention of a local tumor control or to ideally decrease the size of the tumor.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Strukturformel von Gemcitabine .....	21
Abbildung 2 - Metabolismus, Wirkungsweise und Selbstpotenzierung von Gemcitabine .....	24
Abbildung 3 - Eine Digitale-Subtraktions-Angiographie (DSA)-Anlage .....	34
Abbildung 4 - Überblick über die verwendeten Katheter (Pigtail, Cobra und Sidewinder) .....	35
Abbildung 5 - Diagnostische Oberbauchangiographie.....	35
Abbildung 6 - Angiographische Darstellung des Truncus coeliacus .....	36
Abbildung 7 - Beispiel einer selektiven Sondierung der Arteria hepatica dextra mit Darstellung einer Raumforderung .....	37
Abbildung 8 - Beispiel der Kontrolle des Devaskularisationsstatus nach Chemoembolisation.....	37
Abbildung 9 - Beispiel einer angiographischen Darstellung von mehreren Lebertumoren.....	38
Abbildung 10 - Beispiel der Kontrolle nach Chemoembolisation .....	38
Abbildung 11 - Alter bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation	41
Abbildung 12 - Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation.....	43
Abbildung 13 - Primärtumor bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation.....	45
Abbildung 14 - Anzahl Chemotherapien bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation.....	46
Abbildung 15 - Tumorgröße im Verlauf in der Gruppe A.....	47
Abbildung 16 - Tumorgröße im Verlauf in der Gruppe B.....	48
Abbildung 17 - Tumorgröße im Verlauf in den Gruppen A und B .....	49
Abbildung 18 - Beispiel stabiler Krankheitsverlauf – Initiale Bildgebung.....	50
Abbildung 19 - Beispiel stabiler Krankheitsverlauf nach 4 Zyklen.....	50
Abbildung 20 - Beispiel Tumoransprechen – Initiale Bildgebung.....	51
Abbildung 21 - Beispiel Tumoransprechen – Verlauf nach 3 Zyklen .....	51
Abbildung 22 - Beispiel Tumorprogress - Initiale Bildgebung .....	52
Abbildung 23 - Beispiel Tumorprogress – Verlauf nach 3 Zyklen .....	52
Abbildung 24 - Gesamtmortalität .....	53

<b>Abbildung 25</b> - Mortalität in den Gruppen A und B getrennt .....	54
<b>Abbildung 26</b> - Mortalität bei einer Dosis Gemcitabine 1400mg/KO <sup>2</sup> vs. >1400mg/KO <sup>2</sup> .....	55
<b>Abbildung 27</b> - Mortalität bei unterschiedlichem Primärtumor.....	56
<b>Abbildung 28</b> - Mortalität bei Patienten mit 8 Chemotherapien vs. >8 Chemotherapien.....	57
<b>Abbildung 29</b> - Schmerzen im Verlauf in der Gruppe A .....	58
<b>Abbildung 30</b> - Schmerzen im Verlauf in der Gruppe B .....	59
<b>Abbildung 31</b> - Schmerzen im Verlauf in den Gruppen A und B.....	60
<b>Abbildung 32</b> - Körpergewicht im Verlauf in der Gruppe A .....	61
<b>Abbildung 33</b> - Körpergewicht im Verlauf in der Gruppe B .....	62
<b>Abbildung 34</b> - Körpergewicht im Verlauf in den Gruppen A und B .....	63
<b>Abbildung 35</b> - Clinical benefit in beiden Gruppen.....	64
<b>Abbildung 36</b> - Nebenwirkungen nach Chemoperfusion und Chemoembolisation .....	65

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Alter bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation.....	41
Tabelle 2 - Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation.....	42
Tabelle 3 - Primärtumor bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation.....	44
Tabelle 4 - Anzahl Chemotherapien bei Patienten mit Chemoperfusion vs. Chemoembolisation.....	45
Tabelle 5 - Tumorgröße im Verlauf in der Gruppe A (%) .....	47
Tabelle 6 - Tumorgröße im Verlauf in der Gruppe B (%) .....	48
Tabelle 7 - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit im Gesamtkollektiv .	53
Tabelle 8 - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit der Gruppen A und B .....	54
Tabelle 9 - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bezogen auf die applizierte Dosis .....	55
Tabelle 10 - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bezogen auf den Primärtumor.....	56
Tabelle 11 - Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit bezogen auf die Anzahl der Applikationen.....	57
Tabelle 12 - Coxregression zur Identifizierung der unabhängigen Prädiktoren für die Lebenszeit .....	58
Tabelle 13 - Schmerzen im Verlauf in der Gruppe A .....	59
Tabelle 14 - Schmerzen im Verlauf in der Gruppe B .....	60
Tabelle 15 - Körpergewicht im Verlauf in der Gruppe A.....	61
Tabelle 16 - Körpergewicht im Verlauf in der Gruppe B.....	62
Tabelle 17 - t-Test zum Vergleich des Verlaufs des Körpergewichtes in den Gruppen A und B.....	63
Tabelle 18 - Clinical benefit in beiden Gruppen .....	64
Tabelle 19 - 5-FU-basierte Studien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms	69
Tabelle 20 - Gemcitabine-Monotherapie-basierte Studien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms .....	70
Tabelle 21 - Gemcitabine und Platinanaloga-basierte Kombinationstherapien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms.....	71

<b>Tabelle 22</b> - Gemcitabine und 5-FU-basierte Kombinationstherapien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms.....	72
<b>Tabelle 23</b> - Gemcitabine und Docetaxel-basierte Kombinationstherapien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms.....	73
<b>Tabelle 24</b> - Gemcitabine und Irinotecan-basierte Kombinationstherapien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms.....	73
<b>Tabelle 25</b> - Gemcitabine-basierte Kombinationstherapien mit neueren Substanzen zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms .....	74
<b>Tabelle 26</b> - Studien zur intraarteriellen Chemotherapie des Pankreaskarzinoms	76
<b>Tabelle 27</b> - Gemcitabine-basierte Mono- und Kombinationstherapien zur Chemotherapie des Intrahepatischen Cholangiozellulären Karzinoms. ....	78

## 9. Abkürzungen

µg	= Mikrogramm
µm	= Mikrometer
5-FU	= 5-Fluoruracil
AE	= Adverse event
AICC	= American Joint Committee on Cancer
AP	= Alkalische Phosphatase
APC-Gen	= Adenomatöse Polyposis coli - Gen
ATM-Gen	= Ataxia Teleangiektasia Mutated - Gen
BRCA-2	= BreastCancer-2 Gen
CA19-9	= Carbohydrate-Antigen 19-9
Carbo	= Carboplatin
CBR	= Clinical Benefit Response
CCC	= Cholangiozelluläres Karzinom
CDKN2A	= Cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CDP	= Cytidindiphosphat
CEA	= Carcinoembryonales Antigen
Cis	= Cisplatin
com	= Kombination
COX2	= Cyclooxygenase2
CS	= Clonorchis sinensis
CT	= Computertomographie

dCDP	= Desoxycytidindiphosphat
dCTP	= Desoxycytidintriphosphat
dFdCDP	= Difluoro-deoxycytidindiphosphat
dFdCMP	= Difluoro-deoxycytidinmonophosphat
dFdCTP	= Difluoro-deoxycytidintriphosphat
dFdU	= 2`Desoxy- 2`-2`-difluorouridin
dFdUMP	= Difluoro-dDesoxyuridinmonophosphat
DNS	= Desoxyribonukleinsäure
Doc	= Docetaxel
DSA	= Digitale Subtraktions-Angiographie
EGFR	= Epidermal Growth Factor Receptor
Epi	= Epirubicin
ERCP	= Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatikographie
F	= French (Katheterdicke)
g/l	= Gramm pro Liter
Gem	= Gemcitabine
GGT	= Gammaglutamyltransferase
GOT	= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	= Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCC	= Hepatozelluläres Karzinom
i.v.	= intravenös
ICC	= Intrahepatisches Cholangiozelluläres Karzinom
IFN	= Interferon

Irino	= Irinotecan
KO	= Körperoberfläche
LDH	= Laktatdehydrogenase
LV	= Leukovorin
LWK	= Lendenwirbelkörper
LY188011	= 2`-Desoxy-2`,2`-difluorcytidin
LY264368	= 2`-Desoxy-2`,2`-difluorcytidinmonohydrochlorid=Gemcitabine
m <sup>2</sup>	= Quadratmeter
med surv	= Mediane Überlebenszeit
mg	= Milligramm
ml	= Milliliter
MMC	= Mitomycin C
mos	= Monate
MRCP	= Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	= Magnetresonanztomographie
MTD	= maximal tolerable Dosis
MW	= Mittelwert
na	= nicht angegeben
OF	= Opisthorchis felineus
OV	= Opisthorchis viverrini
Oxa	= Oxaliplatin
PET	= Positronen-Emissions-Tomographie
PR	= Partial response

PSC	= Primär sklerosierende Cholangitis
PTC	= Perkutane Transhepatische Cholangiopankreatikographie
PTT	= Partielle Thromboplastinzeit
Ras	= Rat sarcoma - Onkogen
RNS	= Ribonukleinsäure
SD	= Standardabweichung (Bezeichnung in Kapitel 4)
SD	= Stable disease (Bezeichnung in Kapitel 5)
SE	= Standardfehler
SEA	= Serious adverse event
sek	= Sekunde
STK-11	= Serin/Theronin-Kinase 11
TNM	= T(Primärausbreitung)N(regionale Lymphknoten) M(hämatogene Fernmetastasierung)
UFT	= Uracil-Tegafur
UICC	= Union internationale contre le cancer
VEGF	= Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	= versus
WHO	= World Health Organisation

## 10. Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> Warshaw AL, Ferandez-Del Castellio C. Pankreatic carcinoma. N.Engl J Med 1992;326:455-65
- <sup>2</sup> Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002; 38: 99-166
- <sup>3</sup> Tominaga S, Kuroishi T. Epidemiology of pancreatic cancer. Semin Surg Oncol 1998;15:3-7
- <sup>4</sup> Alexakis N, Halloran C, Raraty M, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP. Current standards of surgery for pancreatic cancer. Br J Surg 2004; 91: 1410-1427.
- <sup>5</sup> Riede UN, Denk H, Stolte M, Schaefer HE. In: Riede UN, Schaefer HE(Hrsg): Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme-Verlag 1993
- <sup>6</sup> Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. Lancet. 2004 Mar 27;363(9414):1049-57
- <sup>7</sup> Eguchi H, Nakachi K. Smoking as a risk factor for pancreatic cancer. Nippon Rinsho. 2006 Jan;64 Suppl 1:10-3
- <sup>8</sup> Lowenfels AB, Maisonneuve P, Lankisch PG. Chronic pancreatitis and other risk factors for pancreatic cancer. Gastroenterol Clin North Am 1999; 28: 673-685
- <sup>9</sup> Noy A, Bilezikian JP. Clinical review 63: Diabetes and pancreatic cancer: clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy. J Clin Endocrinol Metab. 1994 Nov;79(5):1223-31
- <sup>10</sup> Soliman AS, Lo AC, Banerjee M, El-Ghawalby M, Khaled HM, Bayoumi S, Seifeldin IA, Abdel-Aziz A, Abruzzese JL, Greenson JK, Jamiltom SR. Differences in K-ras and p53 gene mutations among pancreatic adenocarcinomas associated with regional environmental pollution. Carcinogenesis. 2007 Aug;28(8):1794-9. Epub 2007 Jun 16
- <sup>11</sup> Keim V. Chronic pancreatitis-pancreas cancer: influence of genetic factors. Schweiz Rundsch Med Prax. 2005 May 18;94(20):811-7
- <sup>12</sup> Brinster DR, Raper SE. Synchronous colon and pancreatic cancers in a patient with Peutz-Jeghers syndrome: report of a case and review of the literature. Surgery. 2004 Mar;135(3):352-4
- <sup>13</sup> Murphy KM, Brune KA, Griffin C. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutation in 17%. Cancer Res 2002; 62: 3789-3793

- 
- <sup>14</sup> Skudra S, Staka A, Pukitis A, Sinicka O, Pokrotnieks J, Nikitima M, Tracums J, Tihomirova L. Association of genetic variants with pancreatic cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007 Nov;179(1):76-8
- <sup>15</sup> Balzano G, Bassi C, Zerbi A, Falconi M, Calori G, Butturini G, Leone BE, Pederzoli P, Di Carlo V. Evaluation of UICC TNM classification for pancreatic cancer. A study of 228 patients. *Int J Pancreatol.* 1997 Apr;21(2):111-8
- <sup>16</sup> Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26
- <sup>17</sup> Kelsen DP, Portenoy R, Thaler H, Tao Y, Brennan M. Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma. *Surgery* 1997; 122: 53-59
- <sup>18</sup> Murr MM, Sarr MG, Oishi AJ, van Heerden JA. Pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin* 1994; 44: 304-318
- <sup>19</sup> Dominguez Munoz JE. Cancer of the pancreas. *Rev Esp Enferm Dig.* 2003 May;95(5):308-10, 305-7
- <sup>20</sup> Andren-Sandberg A, Hoem D, Bäckman PL. Other risk factors for pancreatic cancer: hormonal aspects. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 4:131-5
- <sup>21</sup> Zins M, Sauvanet A. Diagnosis of pancreatic tumors. *Rev Prat.* 2002 Sep 15;52(14):1525-31
- <sup>22</sup> Boujaoude J. Role of endoscopic ultrasound in diagnosis and therapy of pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007 Jul 21;13(27):3662-6
- <sup>23</sup> Freeny PC, Traverso LW, Ryan JA. Diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma with dynamic computed tomography. *Am J Surg* 1993; 165:600-6
- <sup>24</sup> Horton KM. Multidetector CT and three-dimensional imaging of the pancreas: state of the art. *J Gastrointest Surg.* 2002 Mar-Apr;6(2):126-8
- <sup>25</sup> Saisho H, Yamaguchi T. Diagnostic imaging for pancreatic cancer: computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Pancreas.* 2004 Apr;28(3):273-8
- <sup>26</sup> Bley TA, Pache G, Saueressig U, Frydrychowicz A, Langer M, Schaefer O. State of the art 3D MR-cholangiopancreatography for tumor detection. *In Vivo.* 2007 Sep-Oct;21(5):885-9
- <sup>27</sup> Sironi S, De Cobelli F, Zerbi A, Balzano G, Di Carlo V, Del Maschio A. Pancreatic carcinoma: MR assessment of tumor invasion of the peripancreatic vessels. *J Comput Assist Tomogr.* 1995 Sep-Oct;19(5):739-44

- 
- <sup>28</sup> Bang S, Chung HW, Park SW, Chung JB, Yun M, Lee JD, Song SY. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Nov-Dec;40(10):923-9
- <sup>29</sup> Zimny M, Schumpelick V. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in the differential diagnosis of pancreatic lesions. *Chirurg*. 2001 Sep;72(9):989-94
- <sup>30</sup> Del Frate C, Zanardi R, Morteale K, Ros PR. Advances in imaging for pancreatic disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002 Apr;4(2):140-8
- <sup>31</sup> Khan SA, Taylor-Robinson SD, Davidson BR, Thomas HC. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1303-14
- <sup>32</sup> Shaib Y, El Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004 May;24(2):115-25
- <sup>33</sup> Shaib Y, El Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology*. 2005 Mar;128(3):620-6
- <sup>34</sup> Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer*. 2002 May 3;2:10
- <sup>35</sup> Kubo S, Kinoshita H, Hurohashi K, Hamba H. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 1995 Jul-Aug;19(4):637-41
- <sup>36</sup> Chu KM, Lo CM, Liu CL, Fan ST. Malignancy associated with hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology*. 1997 Mar-Apr;44(14):352-7
- <sup>37</sup> Watanapa P, Watanapa WB. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2002 Aug;89(8):962-70
- <sup>38</sup> Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van Steenberghe W. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2007 Nov;52(11):3123-35
- <sup>39</sup> Björnsson E, Angulo P. Cholangiocarcinoma in young individuals with and without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1677-82
- <sup>40</sup> Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2006 Feb;26(1):42-51
- <sup>41</sup> Zhu AX, Lauwers, GY, Tanabe KK. Cholangiocarcinoma in association with Thorotrast exposure. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(6):430-3

- 
- <sup>42</sup> Abdalla EK, Forsmark CE, Lauwers GY, Vauthey JN. Monolobar Caroli's Disease and cholangiocarcinoma. *HPB Surg.* 1999;11(4):271-6
- <sup>43</sup> Donato F, Gelatti U, Tagger A, Favret M, Ribero ML, Callea F, Martelli C, Savio A, Trevisi P, Nardi G. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control.* 2001 Dec;12(10):959-64
- <sup>44</sup> Yamamoto S, Kubo S, Hai S, Uenishi T, Yamamoto T, Shuto T, Takemura S, Tanaka H, Yamazaki O, Hirohashi K, Tanaka T. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci.* 2004 Jul;95(7):592-5
- <sup>45</sup> Sobin LH, Wittekind CH (eds.) UICC (1997) TNM Classification of malignant tumors., 5<sup>th</sup> edn. Wiley New York
- <sup>46</sup> Fu XH, Tabg ZH, Zong M, Yang GS, Yao XP, Wu MC. Clinicopathologic features, diagnosis and surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma in 104 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004 May;3(2):279-83
- <sup>47</sup> Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, Lin XZ. The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma--the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology.* 2002 May-Jun;49(45):616-20
- <sup>48</sup> Nehls O, Klum PB. Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004 May;24(2):139-54
- <sup>49</sup> Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Ioms R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 1995 Mar;108(3):865-9
- <sup>50</sup> Nichols JC, Gores GJ, La Russo NF. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc.* 1993 Sep;68(9):874-9
- <sup>51</sup> Saini S. Imaging of the hepatobiliary tract. *N Engl J Med.* 1997 Jun 26;336(26):1889-94
- <sup>52</sup> Sharma MP, Ahuja V. Etiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography: a clinician's perspective. *Trop Gastroenterol.* 1999 Oct-Dec;20(4):167-9
- <sup>53</sup> Valls C, Guma A, Puig I, Sanchez A, Andia E, Serrano T, Figueras J. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdom Imaging.* 2000 Sep-Oct;25(5):490-6
- <sup>54</sup> Choi BI, Park JH, Kim YI, Yu ES, Kim SH, Kim WH, Kim CY, Han MC. Peripheral cholangiocarcinoma and clonorchiasis: CT findings. *Radiology.* 1988 Oct;169(1):149-53

- 
- <sup>55</sup> Honda H, Onitsuka H, Yasumori K, Hayashi T, Ochiai K, Gibo M, Adachi E, Matsumata T, Masuda K. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: two-phased dynamic incremental CT and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 1993 May-Jun;17(3):397-402
- <sup>56</sup> Han JK, Choi BI, Kim AY, An SK, Kim TK, Kim SW. Cholangiocarcinoma: pictorial essay of CT and cholangiographic findings. *Radiographics*. 2002 Jan-Feb;22(1):173-87
- <sup>57</sup> Zhang Y, Uchida M, Abe T, Nishimura H, Hayabushi N, Nakashima Y. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr*. 1999 Sep-Oct;23(5):670-7
- <sup>58</sup> Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2004 Jan;8(1):90-7
- <sup>59</sup> Casavilla FA, Marsh JW, Iwatsuki S, Tode S, Lee RG, Madariaga JR, Pinna A, Dvorchik I, Fung JJ, Startzl TE. Hepatic resection and transplantation for peripheral cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg*. 1997 Nov;185(5):429-36
- <sup>60</sup> Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Makuuchi M, Yoshida J, Sakamoto M, Hirohashi S, Yamasaki S, Hasegawa H. Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: four patients surviving more than five years. *Surgery*. 1992 Jun;111(6):617-22
- <sup>61</sup> Berdah SV, Delpero JR, Garcia S, Hardwigsen J, Le Treut JP. A western surgical experience of peripheral cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 1996 Nov;83(11):1517-21
- <sup>62</sup> Detry O, De Roover A, Coimbra C. Recent advances in liver surgery and transplantation. *Rev Med Liege*. 2007 May-Jun;62(5-6):310-6
- <sup>63</sup> Demers ML, Ellis LM, Roh MS. Surgical management of hepatoma. *Cancer Treat Res*. 1994;69:277-90
- <sup>64</sup> Tsao JI, Loftus JP, Nagorney DM, Adson MA, Ilstrup DM. Trends in morbidity and mortality of hepatic resection for malignancy. A matched comparative analysis. *Ann Surg*. 1994 Aug;220(2):199-205
- <sup>65</sup> Berney T, Mentha G, Roth AD, Morel P. Results of surgical resection of liver metastases from non-colorectal primaries. *Br J Surg* 1998;85:1423-7
- <sup>66</sup> Benevento A, Boni L, Frediani L, Ferrari A, Dionigi R. Results of liver resection as treatment for metastases from noncolorectal cancer. *J Surg Oncol* 2000;74:24-9

- 
- <sup>67</sup> Karavias DD, Tepetes K, Karatzas T, Felekouras E, Androulakis J. Liver resection for metastatic non-colorectal non-neuroendocrine hepatic neoplasms. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:135–9
- <sup>68</sup> Lindell G, Ohlsson B, Saarella A, Andersson R, Tranberg KG. Liver resection of noncolorectal secondaries. *J Surg Oncol* 1998;69:66–70
- <sup>69</sup> Chen MF. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): Clinical features, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1144-1149
- <sup>70</sup> Roayaie S, Guarerra JV, Ye MQ, Thung SN, Emre S, Fishbein TM, Guy SR, Sheiner PA, Miller CM, Schwartz MF. Aggressive surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: predictors of outcomes. *J Am Coll Surg*. 1998 Oct;187(4):365-72
- <sup>71</sup> Valverde A, Bonhomme N, Farges O, Sauvanet A, Flejou JF, Gelghiti J. Resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a Western experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1999;6(2):122-7
- <sup>72</sup> Corvera CU, Weber SM, Jarnagin WR. Role of laparoscopy in the evaluation of biliary tract cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002 Oct;11(4):877-91
- <sup>73</sup> Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, Hawkins IF, Vauthey JN. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg*. 2003 May;237(5):686-91
- <sup>74</sup> Goldstein RM, Stone M, Tillery GW, Senzer N, Levy M, Husberg BS, Gonwa T, Klintmalm G. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *Am J Surg*. 1993 Dec;166(6):768-71
- <sup>75</sup> Healey JE. Vascular pattern in human metastatic liver tumors. *Surg Gynecol Obstet*. 1965 Jun;120:1187-93
- <sup>76</sup> Aigner KR, Link KH, Stemmler S, Wartona M. Intraarterielle Infusion, experimentelle und pharmakokinetische Grundlagen und Klinik. In: Aigner KR(Hrsg) *Die regionale Chemotherapie der Leber. Beiträge zur Onkologie Bd.21.* Karger, Basel 1985)
- <sup>77</sup> Perrson BG, Nobin A, Bengmark S. Repeated hepatic ischemia as a treatment for carcinoid liver metastases. *World J Surg*. 1989 May-Jun;13(3):307-11
- <sup>78</sup> Perrson BG, Jeppsson B, Bengmark S. Repeated dearterialization of hepatic tumors with an implantable occluder. *Cancer*. 1990 Sep 15;66(6):1139-46
- <sup>79</sup> Anliker SL, Mc Clure MS, Brittin TC. Degradation chemistry of gemcitabine hydrochloride, a new antitumor agent. *J Pharm Sci*. 1994 May;83(5):716-9
- <sup>80</sup> Hertel LW, Boder GB, Kroin JS. Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (29,29-difluoro-29-deoxycytidine). *Cancer Res* 1990; 50:4417–4422

- 
- <sup>81</sup> Rockwell S, Grindey GB. Effect of 29,29-difluorodeoxycytidine on the viability and radiosensitivity of EMT6 cells in vitro. *Oncol Res* 1992; 4: 151–155
- <sup>82</sup> Mackey JR, Mani RS, Selner M. Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer Res* 1998; 58: 4349–4357
- <sup>83</sup> Huang P, Chubb S, Hertel LW. Action of 29,29-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991; 51: 6110–6117
- <sup>84</sup> Gandhi V, Legha J, Chen F. Excision of 29,29-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) monophosphate residues from DNA. *Cancer Res* 1996; 56:4453–4459
- <sup>85</sup> Heinemann V, Xu YZ, Chubb S. Inhibition of ribonucleotide reduction in CCRF-CEM cells by 29,29-difluorodeoxycytidine. *Mol Pharmacol* 1990; 38: 567–572
- <sup>86</sup> Storniolo AM, Allerheiligen SR, Pearce HL. Preclinical, pharmacologic, and phase I studies of gemcitabine. *Semin Oncol.* 1997 Apr;24(2 Suppl 7):S7-2-S7-7
- <sup>87</sup> Heinemann V, Xu YZ, Chubb S. Cellular elimination of 29,29-difluorodeoxycytidine 59-triphosphate: a mechanism of self-potentialion. *CancerRes* 1992; 52: 533–539
- <sup>88</sup> Plunkett W, Huang P, Xu YX, Heinemann V, Grunewald R, Gandhi V. Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action and self-potentialion. *Semin Oncol.* 1995 Aug;22(4 Suppl 11):3-10
- <sup>89</sup> Stephens CD. Gemcitabine: a new approach to treating pancreatic cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1998 Jan-Feb;25(1):87-93
- <sup>90</sup> Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet.* 1997 Feb 15;349(9050):485-9
- <sup>91</sup> Warshaw AL, Fernandez del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med.* 1992 Feb 13;326(7):455-65
- <sup>92</sup> Böhmig M, Wiedenmann B, Rosewicz, S. Therapy of pancreatic adenocarcinoma *Med Klin (Munich).* 1999 Nov 15;94(11):614-25
- <sup>93</sup> Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, Voi M, Rothenberg ML, Schisky R. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer.* 1999 Mar 15;85(6):1261-8
- <sup>94</sup> Berlin JD, Rothenberg ML. Chemotherapeutic advances in pancreatic cancer. *Curr Oncol Rep.* 2003 May;5(3):219-26

- 
- <sup>95</sup> Stieler JM, Oettle H. Up-to-date diagnosis and treatment of advanced pancreatic cancer. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005 Sep 23;130(38):2146-8
- <sup>96</sup> Caraceni AG. Evaluation and assessment of cancer pain and cancer pain treatment. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001 Oct;45(9):1067-75
- <sup>97</sup> Friess H, Böhm J, Ebert M, Büchler M. Enzyme treatment after gastrointestinal surgery. *Digestion.* 1993;54 Suppl 2:48-53
- <sup>98</sup> Wigmore SJ, Plester CE, Richardson RA, Fearon KC. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 1997; 75(1):106-9
- <sup>99</sup> Passik SD, Roth AJ. Anxiety symptoms and panic attacks preceding pancreatic cancer diagnosis. *Psychooncology.* 1999 May-Jun;8(3):268-72
- <sup>100</sup> Gorter RW. Cancer cachexia and cannabinoids. *Forsch Komplementarmed.* 1999 Oct;6 Suppl 3:21-2
- <sup>101</sup> Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. 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 Jun;15(6):2403-13
- <sup>102</sup> Crown J, Casper ES, Botet J, Murray P, Kelsen DP. Lack of efficacy of high-dose leucovorin and fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 1991 Sep;9(9):1682-6
- <sup>103</sup> Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS. A Phase II trial on therapy of advanced pancreatic carcinoma. *Br. J. Cancer* 54 (1990) 22207-2212
- <sup>104</sup> De Caprio JA, Mayer RJ, Gonin R, Arbuck SG. Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1991 Dec;9(12):2128-33
- <sup>105</sup> Pazdur R, Ajani JJ, Abbruzzese JL, Belt RJ, Dakhil SR, Dubovsky D, Graham S, Pilat S, Winn R, Levin B. Phase II evaluation of fluorouracil and recombinant alpha-2a-interferon in previously untreated patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer.* 1992 Oct 15;70(8):2073-6
- <sup>106</sup> Weirnerman B, MacCormick RE. A phase II survival comparison of patients with adenocarcinoma of the pancreas treated with 5-fluorouracil and calcium leucovorin versus a matched tumor registry control population. *Am J Clin Oncol.* 1994 Dec;17(6):467-9

- 
- <sup>107</sup> Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma. Evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin. *Cancer*. 1990 May 15;65(10):2207-12
- <sup>108</sup> Fung MC, Takayama S, Ishiguro H, Sakata T, Adachi S, Morizane T. Chemotherapy for advanced or metastatic pancreatic cancer: analysis of 43 randomized trials in 3 decades (1974-2002). *Gan To Kagaku Ryoho*. 2003 Aug;30(8):1101-11
- <sup>109</sup> Wils JA, Kok T, Wagener DJ, Selleslags J, Duez N. Activity of cisplatin in adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer*. 1993;29A(2):203-4
- <sup>110</sup> Ducreux M, Rougier P, Pignon JP. A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol*. 2002 Aug; 13(8):1185-91
- <sup>111</sup> Evans TR, Lofts FJ, Mansi JL, Glees JP. A phase II study of continuous-infusion 5-fluorouracil with cisplatin and epirubicin in inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1996 May;73(10):1260-4
- <sup>112</sup> Rougier P, Zarba JJ, Ducreux M. Phase II study of cisplatin and 120-hour continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 1993 Apr;4(4):333-6
- <sup>113</sup> Burris HA, Moore MJ, Andersen J. 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 Jun;15(6):2403-13
- <sup>114</sup> Casper ES, Green MR, Kelsen DP, Heelan RT, Brown TD, Flombaum CD, Trochanowski B, Tarassoff BG. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs*. 1994;12(1):29-34
- <sup>115</sup> Carmichael J, Fink U, Russell RC, Spittle MF, Harris AL, Spiessi G, Blatter J. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1996 Jan;73(1):101-5
- <sup>116</sup> Colucci G, Riccardi F, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M. 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 Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer*. 2002 Feb 15;94(4):902-10
- <sup>117</sup> Di Constanzo, Sdrobolino A, Carlini P. Randomized trial of gemcitabine alone or with 5-FU continuous infusion in the treatment of advanced pancreatic cancer: a phase II multicenter study of the GORIC. *Ann Oncol* 11:61,2000 (suppl4)(abstract 278)

- 
- <sup>118</sup> Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, Portenoy RK, Burris HA, Green MR, Tarassoff PG, Brown TD, Casper ES, Storniolo AM, Von Hoff DD. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol.* 1996 Apr;7(4):347-53
- <sup>119</sup> Karasek P, Nemeč J, Bednarik O. Treatment of advanced pancreatic cancer with gemcitabine as a single agent: A multicenter trial. *Ann Oncol* 11:61, 2000 (suppl4)(Abstract 278)
- <sup>120</sup> Kurtz JE, Trillet-Lenoir V, Bugat R. Compassionate use of gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a French multicentric study. *Bull Cancer.* 1999 Feb;86(2):202-6
- <sup>121</sup> Aykan F, Argon A, Alici S. A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:1241
- <sup>122</sup> Meyer F, Hirbaschek A, Kuhn R. Antineoplastic effect and quality of life in patients with pancreatic carcinoma who received gemcitabine monotherapy. *Viszeralchirurgie* 36:85-90
- <sup>123</sup> Crino L, Mosconi AM, Calandri C, Corgna E, Porozzi S, Chiara S, Nobili MT. Gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a phase II trial. *Am J Clin Oncol.* 2001 Jun;24(3):296-8
- <sup>124</sup> Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Furuse J, Maru Y. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2001 Jan;31(1):7-12
- <sup>125</sup> Bramhall SR, Schulz J, Brown PD. 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 Jul 15;87(2):161-7
- <sup>126</sup> Moore MJ, Hamm J, Dancey J. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 1;21(17):3296-302
- <sup>127</sup> Lersch C, Van Cutsem E, AQRmado R. Randomized phase II study of SCH 66336 and gemcitabine in the treatment of metastatic adenocarcinoma of the pancreas *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:608
- <sup>128</sup> Xie DR, Liang HL, Yang Q, Guo SS, Jiang ZM. Meta-analysis on gemcitabine of fixed-dose rate infusion plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced pancreatic cancer. *Ai Zheng.* 2007 Aug;26(8):895-9

- 
- <sup>129</sup> Heinemann V, Wilke H, Mergenthaler HG, Clemens M, König H, Illger HJ, Arning M, Schalhorn A, Possinger K, Fink U. Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2000 Nov;11(11):1399-403
- <sup>130</sup> Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer*. 2002 Feb 15;94(4):902-10
- <sup>131</sup> Philip PA, Zalupski MM, Vaitkevicius VK, Arlauskas P, Chaplen R, Heilbrun LK, Adsay V, Weaver D, Shields AF. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer*. 2001 Aug 1;92(3):569-77
- <sup>132</sup> Araneo M, Bruckner HW, Grossbard ML. Biweekly low-dose sequential gemcitabine, 5-fluorouracil, leucovorin, and cisplatin (GFP): a highly active novel therapy for metastatic adenocarcinoma of the exocrine pancreas. *Cancer Invest*. 2003;21(4):489-96
- <sup>133</sup> Bang S, Leon TJ, Kim MH. Phase II study of cisplatin combined with weekly gemcitabine in the treatment of patients with metastatic pancreatic carcinoma. *Pancreatol*. 2006;6(6):635-41
- <sup>134</sup> Ko AH, Dito E, Schillinger B. Phase II study of fixed dose rate gemcitabine with cisplatin for metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):379-85
- <sup>135</sup> Reni M, Passoni P, Milandri C. Definitive results of a phase II trial of cisplatin, epirubicin, continuous-infusion fluorouracil, and gemcitabine in stage IV pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2679-86
- <sup>136</sup> Feliu J, Saenz JG, Jaraiz AR. Fixed dose-rate infusion of gemcitabine in combination with cisplatin and UFT in advanced carcinoma of the pancreas. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 Oct;58(4):419-26
- <sup>137</sup> Shi YX, Xu RH, Jiang WQ. Efficacy of gemcitabine combined oxaliplatin on advanced pancreatic cancer. *Ai Zheng*. 2007 Dec;26(12):1381-4
- <sup>138</sup> Wagner AD, Buechner-Steudel, P, Wein A. Gemcitabine, oxaliplatin and weekly high-dose 5-FU as 24-h infusion in chemo-naïve patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a multicenter phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Ann Oncol*. 2007 Jan;18(1):82-7. Epub 2006 Oct 9
- <sup>139</sup> Louvet C, Labianca R, Hammel P. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3509-16

- 
- <sup>140</sup> Colucci G, Giuliani F, Gebbia V. 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 Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer*. 2002 Feb 15;94(4):902-10
- <sup>141</sup> Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3946-52
- <sup>142</sup> Hidalgo M, Castellano D, Paz-Ares L. Phase I-II study of gemcitabine and 5-FU as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 17:585-592, 1999
- <sup>143</sup> Di Constanzo F, Carlini P, Doni L. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br J Cancer*. 2005 Jul 25;93(2):185-9
- <sup>144</sup> Schulman KL, Kindler HL, Lad TE. Phase II study of gemcitabine and continuous intravenous infusion of 5-FU in advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:288a, 2000 (abstract 1126)
- <sup>145</sup> Anchisi S, Delaloye B, Petite J. Gemcitabine and continuous infusional 5-FU is active and well tolerated in advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:326a, 2000 (abstract 1280H)
- <sup>146</sup> Rodriguez-Lescure A, Carrato A, Massuti B. Phase II study of gemcitabine and weekly 48h continuous infusion of high dose 5-FU in advanced exocrine pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:298a, 1999 (abstract 1145)
- <sup>147</sup> Riedel C, Wein A, Wehler M. High dose 5-FU 24h infusion with gemcitabine : Tolerable and efficient in palliative outpatient treatment of pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:316a, 2000 (abstract 1248)
- <sup>148</sup> Lencioni M, Falcone A, Masi G. Phase I-II study of gemcitabine in combination with 24 hours continuous infusion of 5-FU and L-Leucovorin in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:313a, 2000 (abstract 1235)
- <sup>149</sup> Oettle H, Arning M, Pelzer U. A phase II trial of gemcitabine in combination with 5-fluorouracil (24-hour) and folinic acid in patients with chemonaive advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2000 Oct;11(10):1267-72
- <sup>150</sup> Cascinu S, Silva RR, Barni S. A combination of a fixed dose rate infusion of gemcitabine associated to a bolus 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer, a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Ann Oncol*. 2000 Oct;11(10):1309-11

- 
- <sup>151</sup> Pastorelli D, Peddrazoli S, Sperti C. Phase II trial with gemcitabine+5-FU in advanced pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 19;258a, 2000 (abstract 1110)
- <sup>152</sup> Berlin JD, Adak S, Vaughn DJ. 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 Aug 1;20(15):3270-5
- <sup>153</sup> Frontini L, Cascinu S, Labianca R. A combination of gemcitabine and 5-FU in advanced pancreatic cancer. Ann Oncol 11:61, 2000 (suppl4) (abstract A223)
- <sup>154</sup> Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C. A phase II study of gemcitabine plus 5-FU modulated by leucovorin for advanced pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 19:311a, 2000 (abstract 1229)
- <sup>155</sup> Louvet C, Hammel P, Andre T. Multicenter phase II study in advanced pancreatic adenocarcinoma patients treated with a combination leucovorin, 5FU bolus and infusion and gemcitabine. Proc Am Soc Clin Oncol 18:275a, 1999 (abstract 1054)
- <sup>156</sup> Castellano D, Paz-Ares L, Pronk L. A phase I/II clinical and pharmacologic study of dose escalating and dose sequencing administration of gemcitabine and folinic acid/fluorouracil in advanced unresectable pancreatic cancer. Ann Oncol 11:61, 2000 (suppl4) (abstract A268)
- <sup>157</sup> De Castro J, Alvarez LM, Jaraiz AR. Phase II trial of gemcitabine and UFT modulated by leucovorin in patients with advanced pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 19;267a, 2000 (abstract 1040)
- <sup>158</sup> Herrmann R, Borner M, Morant R. Combining gemcitabine and capecitabine in advanced pancreatic cancer. Results of a phase I trial. Proc Am Soc Clin Oncol 19:267a, 2000 (abstract 1038)
- <sup>159</sup> Jacobs AD, Otero H, Picozzi V. A phase I/II study of gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 19:265a, 2000 (abstract 1032)
- <sup>160</sup> Clark JW, Ryan DP, Kulke MH. Phase II study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic pancreatic cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 19:313a, 2000 (abstract 1238)
- <sup>161</sup> Cascinu S, Gasparini G, Catalano V, Silva RR, Pancera G, Morabito A, Giordani P, Gattuso D, Catalano G. A phase I-II study of gemcitabine and docetaxel in advanced pancreatic cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). Ann Oncol. 1999 Nov;10(11):1377-9

- 
- <sup>162</sup> Lueck A, Ridwelski K, Kettener E. Final results of a phase I study of weekly gemcitabine and docetaxel in pancreatic carcinoma and preliminary results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:318a, 2000 (abstract 1256)
- <sup>163</sup> Shepard RC, Levy DE, Berlin JD. Phase II study of gemcitabine in combination with docetaxel in patients with advanced pancreatic carcinoma (E1298). A trial of the eastern cooperative oncology group. *Oncology*. 2004;66(4):303-9
- <sup>164</sup> Jacobs AD, Otero H, Picozzi VJ, Aboulafia DM. Gemcitabine combined with docetaxel for the treatment of unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer Invest*. 2004;22(4):505-14
- <sup>165</sup> Ridwelski K, Fahlke J, Kuhn R. Multicenter phase-I/II study using a combination of gemcitabine and docetaxel in metastasized and unresectable, locally advanced pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Apr;32(3):297-302
- <sup>166</sup> Rocha Lima C, Savarese D, Bruckner H. Multicentre phase II trial of first line irinotecan and gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Am Soc Clin Oncol* 19:263a,2000 (abstract 1023)
- <sup>167</sup> Stathopoulos G, Rigatos G. Treatment of pancreatic cancer with a combination of irinotecan (CPT-11) and gemcitabine: a multicenter phase II study by the Greek Cooperative Group for Pancreatic Cancer. *Ann Oncol*. 2003 Mar;14(3):388-94
- <sup>168</sup> Endlicher E, Troppmann, M, Kullmann A. Irinotecan plus Gemcitabine and 5-Fluorouracil in Advanced Pancreatic Cancer: A Phase II Study. *Oncology*. 2008 Jan 11;72(5-6):279-284
- <sup>169</sup> Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2006 Sep 4;95(5):587-92
- <sup>170</sup> Riess H, Helm A, Niedergethmann M. A randomized, prospective, multicenter, Phase III trial of gemcitabine, 5-FU, folinic acid vs. Gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005;24: abstract MBA 4009
- <sup>171</sup> Herrmann R, Bodoky G, Scheithauer W. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2212-7
- <sup>172</sup> Heinemann V, Gonnermann M, Rost A. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3946-52

- 
- <sup>173</sup> Louvat C, Andre T, De Gramont A. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3509-16
- <sup>174</sup> Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figier A. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1960-6. Epub 2007 Apr 23
- <sup>175</sup> Roche Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH, Jeffrey GM, Cisar LA, Morgnati A, Orlando N, Gruia G, Miller LL. 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 Sep 15;22(18):3776-83
- <sup>176</sup> Abou-Alfa GK, Letourneau R, O'Reilly EM. Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 20;24(27):4441-7
- <sup>177</sup> Oettle H, Richards D, Kindler HL. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2005 Oct;16(10):1639-45
- <sup>178</sup> Bramhall SR, Brown PD, Bowry C. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 1;19(15):3447-55
- <sup>179</sup> Moore MJ, Hamm J, Dancey J, Eisenberg PD. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2003 Sep 1;21(17):3296-302
- <sup>180</sup> Van Cutsem E, van der Felde H, Karasek P, Oettle H. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 15;22(8):1430-8
- <sup>181</sup> Mancuso A, Calabro F, Sternberg CN. Current therapies and advances in the treatment of pancreatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Jun;58(3):231-41
- <sup>182</sup> Xiong HQ, Rosenberg A, Lobugio A. 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 Jul 1;22(13):2610-6
- <sup>183</sup> Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):8033-40

- 
- <sup>184</sup> Alberts SR, Schroeder M, Erlichmann C. Gemcitabine and ISIS-2503 for patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 15;22(24):4944-50
- <sup>185</sup> Hurwitz HI, Amando R, Prager D. Phase I and pharmacokinetic trial of the farnesyl transferase inhibitor SCH66336 plus gemcitabine in advanced cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000;19:717
- <sup>186</sup> Xiong HQ, Hess KR, Kayaleh OR. A Phase II trial of gemcitabine and celecoxib for metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005;23: (abstract 4174)
- <sup>187</sup> Cantore M, Fiorentini G, Luppi G. Randomised trial of gemcitabine versus flec regimen given intra-arterially for patients with unresectable pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003 Dec;22(4 Suppl):51-7
- <sup>188</sup> Aigner KR, Gailhofer S. Coeliac axis infusion and microembolization for advanced stage III/IV pancreatic cancer--a phase II study on 265 cases. *Anticancer Res*. 2005 Nov-Dec;25(6C):4407-12
- <sup>189</sup> Cantore M, Pederzoli P, Cornalba G. Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2000 May;11(5):569-73
- <sup>190</sup> Maurer CA. Coeliac axis infusion chemotherapy in advanced nonresectable pancreatic cancer. *Int J Pancreatol*. 1998 Jun;23(3):181-6
- <sup>191</sup> Mambrini A, Ganguinetti F, Pacetti P. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, leucovorin, epirubicin and carboplatin (FLEC regimen) in unresectable pancreatic cancer: results of a ten-year experience. *In Vivo*. 2006 Nov-Dec;20(6A):751-5
- <sup>192</sup> Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, Nagakawa T, Nakayama T. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer*. 2002 Oct 15;95(8):1685-95
- <sup>193</sup> Crooke ST, Bradner WT. Mitomycin C: a review. *Cancer Treat Rev*. 1976 Sep;3(3):121-39
- <sup>194</sup> Taal BG, Audisio RA, Bleiberg H, Blijham GH, Neijt JP, Veenhof CH, Duez N, Sahnoud T. Phase II trial of mitomycin C (MMC) in advanced gallbladder and biliary tree carcinoma. An EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group Study. *Ann Oncol*. 1993 Aug;4(7):607-9
- <sup>195</sup> Ravry MJ, Omura GA, Bartolucci AA, Einhorn L, Kramer B, Davila E. Phase II evaluation of cisplatin in advanced hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: a Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep*. 1986 Feb;70(2):311-2

- 
- <sup>196</sup> Okada S, Ishii H, Nose H, Yoshimori M, Okusaka T, Aoki K, Iwasaki M, Furuse J, Yoshino M. A phase II study of cisplatin in patients with biliary tract carcinoma. *Oncology*. 1994 Nov-Dec;51(6):515-7
- <sup>197</sup> Jones DV, Lozano R, Hoque A, Markowitz A, Patt YZ. Phase II study of paclitaxel therapy for unresectable biliary tree carcinomas. *J Clin Oncol*. 1996 Aug;14(8):2306-10
- <sup>198</sup> Hargvey JH, Smith FP, Schein PS. 5-Fluorouracil, mitomycin, and doxorubicin (FAM) in carcinoma of the biliary tract. *J Clin Oncol*. 1984 Nov;2(11):1245-8
- <sup>199</sup> Ellis PA, Norman A, Hill A, O'Brien ME, Nicolson M, Hickish T, Cunningham D. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer*. 1995 Sep;31A(10):1594-8
- <sup>200</sup> Kajanti M, Pyrhönen S. Epirubicin-sequential methotrexate-5-fluorouracil-leucovorin treatment in advanced cancer of the extrahepatic biliary system. A phase II study. *Am J Clin Oncol*. 1994 Jun;17(3):223-6
- <sup>201</sup> Di Lauro L, Carpano S, Capomolla E. Cisplatin, epirubicin and fluorouracil for advanced biliary tract carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997, Abstract 1021
- <sup>202</sup> Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, Linne T, Svensson C. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol*. 1996 Aug;7(6):593-600
- <sup>203</sup> Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, Rudolph S, Fahlke J, Ridewski K. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangiocarcinomas. *Invest New Drugs*. 2002 Aug;20(3):351-6
- <sup>204</sup> Lin MH, Chen JS, Chen HH, Su WC. A phase II trial of gemcitabine in the treatment of advanced bile duct and periampullary carcinomas. *Chemotherapy*. 2003 Jun;49(3):154-8
- <sup>205</sup> Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, Polyzos A, Mouratidou D, Tsipras H, Papastratis G, Tzima E, Papadoniou N, Karatzas G, Papalambros E. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. *Invest New Drugs*. 2004 Apr;22(2):193-8
- <sup>206</sup> Hsu C, Shen YC, Yang CH, Yeh KH, Lu YS, Hsu CH, Liu HT, Li CC, Chen JS, Wu CY, Cheng AL. Weekly gemcitabine plus 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil/leucovorin for locally advanced or metastatic carcinoma of the biliary tract. *Br J Cancer*. 2004 May 4;90(9):1715-9
- <sup>207</sup> Kim ST, Park JO, Lee J, Lee KT, Choi SH, Heo JS, Park YS, Kang WK, Park K. A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer*. 2006 Mar 15;106(6):1339-46

- 
- <sup>208</sup> Park BK, Kim YJ, Park JY, Bang S, Park SW, Chung JB, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Song SY. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;21(6):999-1003
- <sup>209</sup> Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, Ohkawa S, Saito S, Saito H, Tsuyuguchi T. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 May;57(5):647-53
- <sup>210</sup> Harder J, Riecken B, Kummer O, Lohrmann C, Otto F, Usadel H, Geissler M, Opitz O, Henss H. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer*. 2006 Oct 9;95(7):848-52
- <sup>211</sup> Verderame F, Russo A, Di Leo R, Badalamenti G, Santangelo D, Cicero G, Valerio MR, Gulotta G, Tomassello G, Gebbia N, Fulfaro F. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy in advanced biliary tract cancers. *Ann Oncol*. 2006 Jun;17 Suppl 7:68-72
- <sup>212</sup> Meyerhardt JA, Zhu AX, Stuart K, Ryan DP, Blazkowsky L, Lehmann N, Earle CC, Kulke MH, Bhargava P, Fuchs CS. Phase-II Study of Gemcitabine and Cisplatin in Patients with Metastatic Biliary and Gallbladder Cancer. *Dig Dis Sci*. 2007 Jun 29;
- <sup>213</sup> Charoentum C, Thongprasert S, Chewaskulyong B, Munprakan S. Experience with gemcitabine and cisplatin in the therapy of inoperable and metastatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007 May 28;13(20):2852-4
- <sup>214</sup> Lee J, Kim TY, Lee MA, Ahn MJ, Kim HK, Kim HY, Lee NS, Park BJ, Kim JS. Phase II trial of gemcitabine combined with cisplatin in patients with inoperable biliary tract carcinomas. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Jan;61(1):47-52
- <sup>215</sup> Oberfield RA, Rossi RL. The role of chemotherapy in the treatment of bile duct cancer. *World J Surg*. 1988 Feb;12(1):105-8
- <sup>216</sup> Mäkelä JT, Kairaluoma MI. Superselective intra-arterial chemotherapy with mitomycin for gallbladder cancer. *Br J Surg*. 1993 Jul;80(7):912-5
- <sup>217</sup> Hui YF, Reitz J. Gemcitabine: a cytidine analogue active against solid tumors. *Am J Health Syst Pharm*. 1997 Jan 15;54(2):162-70
- <sup>218</sup> Castellano D, Hitt R, Ciruelos E, Colomer R. Biweekly vinorelbine and gemcitabine: a phase I dose-finding study in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol*. 2003 May;14(5):783-7
- <sup>219</sup> Scheithauer W, Schüll B, Ulrich-Pru H. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann Oncol*. 2003 Jan;14(1):97-104

---

## 11. Lebenslauf

**Name:** Matthias Heller

**Geburtstag / -ort:** 31.08.1969 / Lich (Oberhessen)

**Konfession:** evangelisch

**Eltern:** Jürgen Heller, Oberamtsrat am Finanzamt Gießen  
Karola Heller, Steuerfachgehilfin

**Geschwister:** Martina Meister, Rechtswissenschaftlerin

**Hauptwohnsitz:** Königsberger Straße 11  
35415 Pohlheim

**Zweitwohnsitz:** Frankenallee 275  
60326 Frankfurt am Main

### Schulbildung:

1976 - 1980 Grundschule Pohlheim-Hausen

1980 - 1982 Adolf-Reichwein-Gesamtschule in Pohlheim-W.-Steinberg

1982 - 1989 Justus-Liebig-Gymnasium in Gießen,

05/1989 Allgemeine Hochschulreife mit der Gesamtnote 2,1

### Zivildienst:

09/89 - 04/91 Zivildienst als Krankenpflegekraft auf der Intensivstation der Medizinischen Klinik des Uniklinikums Gießen

### Hochschulbildung:

10/91 – 05/01 Humanmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen

03/94 Ärztliche Vorprüfung mit der Gesamtnote „befriedigend“

08/95 1. Staatsexamen mit der Gesamtnote „befriedigend“

03/99 2. Staatsexamen schriftlich „befriedigend“, mündlich „gut“  
(Gesamtnote 2,66)

05/01 3. Staatsexamen mit der Note „gut“ (Gesamtnote 2,49)

---

### **Famulaturen :**

- 09/94                    Gemeinschaftspraxis Dr. med. B. Ernst und Dr. med. Dr. med. dent. W. Burkhard, Fachärzte für Allgemeinmedizin und Chirotherapie
- 08/97 – 09/97        Intensivstation des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, Prof. Dr. med. H. G. Lasch
- 09/98                    Gemeinschaftspraxis Dr. med. J. Glock und Dr. med. B. Ibe, Fachärzte für Allgemeinmedizin

### **Medizinisch Praktisches Jahr (MPJ):**

- 05/00 - 08/00        Wahlfach: Diagnostische Radiologie, Prof. Dr. med. W. S. Rau am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen
- 08/00 - 12/00        Unfallchirurgie, Prof. Dr. med. Knaepler und Allgemeinchirurgie, Prof. Dr. med. Brobmann am Klinikum Wetzlar-Braunfels, Akademisches Lehrkrankenhaus der Justus-Liebig-Universität
- 12/00 - 03/01        Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie bei Prof. Dr. med. H. Pralle am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen

### **Arzt im Praktikum (AIP):**

- 11/01 - 04/03        Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Theodor-Stern-Kai-7, 60590 Frankfurt am Main bei Prof. Dr. med. T. J. Vogl

### **Assistenzarzt:**

- seit 05/03            Assistenzarzt am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie an der Universitätsklinik der Johann Wolfgang Goethe – Universität in Frankfurt

---

**Besondere Tätigkeiten:**

- |               |   |
|---------------|---|
| 05/91 – 09/91 | Regelmäßiger Einsatz (10 – 15 Nacht- und Wochenenddienste pro Monat im intensivmedizinisch - pflegerischen Bereich auf der Inneren Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen |
| 11/91 – 09/01 |   |
| 10/1991       | Vertragliche Anstellung als Pflegehelfer im intensivmedizinisch -pflegerischen Bereich auf der Inneren Intensivstation des Universitätsklinikums Gießen                             |

Frankfurt, den 18.3.2008

(Matthias Heller)

---

## 12. Ehrenwörtliche Erklärung

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

**Dosiseskalationsstudie zur intraarteriellen Applikation von Gemcitabine bei Patienten mit inoperablen primären und sekundären Lebermalignomen**

im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie im Zentrum für Radiologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter der Leitung von Herrn Professor 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.

Frankfurt am Main, den 18.3.2008

(Matthias Heller)