

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie  
Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

**Gemcitabin versus Gemcitabin/5-Fluorouracil/Folinsäure beim inoperablen  
Pankreaskarzinom.**

**Eine randomisierte Phase III Studie**

Erste Zwischenauswertung

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Marcene Makowski

aus Gleiwitz

Gutachter: 1. Priv. -Doz. Dr. med. H. Oettle  
2. Prof. Dr. med. G. Wiedemann  
3. Prof. Dr. med. J. Sehouli

Datum der Promotion: 30.09.2008

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Epidemiologie	6
1.2	Ätiologie	7
1.3	Pathologie	9
1.4	Tumorklassifikation/TNM	11
1.5	Diagnostik	12
1.5.1	Klinische Diagnostik	12
1.5.2	Laborparameter	13
1.5.3	Bildgebende Diagnostik	14
<b>2</b>	<b>Zielstellung</b>	<b>18</b>
2.1	Primäres Zielkriterium	18
2.2	Sekundärkriterien	19
2.3	Statistische Grundlage	19
<b>3</b>	<b>Patienten, Medikamente und Methoden</b>	<b>20</b>
3.1	Patienten	20
3.2	Medikamente	20
3.2.1	Gemcitabin	20
3.2.1.1	<i>Wirkungsmechanismus</i>	21
3.2.1.2	<i>Pharmakokinetik</i>	22
3.2.1.3	<i>Toxizitätsprofil</i>	23
3.2.2	5-Fluorouracil	24
3.2.2.1	<i>Wirkmechanismus</i>	24
3.2.2.2	<i>Pharmakokinetik</i>	25
3.2.2.3	<i>Toxizität</i>	25
3.2.3	Folinsäure	26
3.2.3.1	<i>Wirkmechanismus</i>	26
3.2.3.2	<i>Pharmakokinetik</i>	27
3.2.3.3	<i>Toxizität</i>	27

---

3.3 Methoden.....	27
3.3.1 Behandlungsschema.....	27
3.3.2 Material .....	28
3.3.3 Therapiebeurteilung .....	29
3.3.3.1 <i>Bildgebung</i> .....	29
3.3.3.2 <i>Klinische Verlaufsbeurteilung</i> .....	30
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>31</b>
4.1 Patientencharakteristika .....	31
4.2 Therapiecharakteristika .....	33
4.2.1 Hämatologische Toxizität.....	33
4.2.2 Hepatorenale Toxizität .....	35
4.2.3 Symptomatische Toxizitäten .....	36
4.3 Tumorresponse.....	38
4.3.1 Überleben.....	38
4.3.2 Tumoransprechen und TTP .....	40
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>44</b>
5.1 Gemcitabin in Kombination mit 5-FU .....	48
5.1.1 Gemcitabin und kontinuierliche 5-FU Infusion ohne Folinsäure .....	49
5.1.2 Gemcitabin und Bolus-5-FU .....	51
5.1.3 Gemcitabin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure .....	53
5.2 Andere Kombinationsregime mit Gemcitabin.....	56
5.2.1 Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin.....	56
5.2.2 Gemcitabin mit Oxaliplatin.....	58
5.2.3 Gemcitabin plus Docetaxel.....	60
5.2.4 Gemcitabin plus Pemetrexed .....	61
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>62</b>
<b>7 Literatur .....</b>	<b>64</b>
<b>8 Anhang.....</b>	<b>73</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika.....	32
Tabelle 2: Hämatologische Toxizitäten im Kombinationsarm A.....	34
Tabelle 3: Hämatologische Toxizitäten im Monotherapiearm B .....	35
Tabelle 4: Hepatorenale Toxizitäten .....	36
Tabelle 5: Symptomatische Toxizitäten .....	37

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überleben nach Randomisierung.....	39
Abbildung 2: Einfluß des Karnofsky-Performance-Status (KPS) auf das Überleben .....	40
Abbildung 3: Progressionsfreie Zeit.....	42

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CBR	Clinical Benefit Response
CT	Computertomografie
CR	komplette Remission (complete remission)
FS	Folinsäure (folinic acid)
GEM	Gemcitabin
GFF	Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Folinsäure
h	Stunde, stündlich
i.v.	intravenös
KPS	Karnofsky Performance Status
MDT	maximal tolerierbare Dosis
MRT	Magnetresonanztomografie (= Kernspintomografie)
PD	Erkrankungsprogress (progressive disease)
PR	partielle Remission
RR	Remissionsrate
SD	stabiler Krankheitsverlauf (stable disease)
TTP	progressionsfreies Intervall (time to progression)
UICC	Union International Contre le Cancer
WHO	World Health Organisation

## 1 Einleitung

Das Pankreaskarzinom gehört zu den gastrointestinalen Karzinomen und stellt gegenwärtig in Deutschland die fünfthäufigste tumorbedingte Todesursache dar [1,2]. Es geht vom exokrinen Drüsengewebe aus und ist definiert als maligne Entartung duktaler Pankreasepithelien. Davon abzugrenzen sind das Papillenkarcinom, sowie die endokrinen Tumoren des Pankreas [2]. Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist aufgrund der zu meist spät erfolgenden Diagnosestellung und der frühzeitigen systemischen Metastasierung sehr schlecht.

Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Stadien beträgt 3 - 5 % mit einer medianen Überlebenszeit von 3,5 Monaten für Patienten ohne chirurgische Resektion. Für Patienten mit chirurgischer Resektion bewegt sie sich bei 12 - 14 Monaten [3,4,5]. Demzufolge stellt die chirurgische Therapie mit dem Ziel einer vollständigen Resektion (R0-Resektion) bislang die einzige kurative Behandlungsmaßnahme mit Aussicht auf Heilung beim Pankreaskarzinom dar.

### 1.1 Epidemiologie

In den Vereinigten Staaten stellt das Pankreaskarzinom die vierthäufigste tumorbedingte Todesursache dar, mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz von 32.180 Neuerkrankungen pro Jahr [6]. Diese Zahl entspricht auch annähernd der der Mortalitätsrate [6,7].

Es gibt zahlreiche demographische sowie geographische Unterschiede in der Häufigkeit und Ausprägung beim Pankreaskarzinom. Männer haben weltweit eine höhere Inzidenz- und Mortalitätsrate als Frauen (8,5 pro 100.000 bei Männern versus 5 pro 100.000 bei Frauen in Industrieländern) [8]. Die schwarze Bevölkerung in Amerika weist eine deutlich höhere Inzidenzrate als die weiße Bevölkerung (10,2 pro 100.000 versus 6,6 pro 100.000) auf und stellt eine der höchsten Inzidenzraten weltweit dar [7,8,9]. Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit zunehmenden Alter deutlich zu. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 65 - 70 Jahre, der Häufigkeitsgipfel befindet sich im 6. - 8. Lebensjahrzehnt [2,5,8]. Selten tritt das Karzinom vor dem 50. Lebensjahr auf.

Weltweit findet man die höchsten Inzidenzen in den Industrienationen mit Ausnahme von Mittelsüdamerika. Die niedrigsten Inzidenzen beobachtet man in den Entwicklungsländern wie zum Beispiel Afrika.

Zwischen 1930 und 1980 hat sich die Inzidenz in den Vereinigten Staaten und den meisten europäischen Ländern verdoppelt. Seit Beginn der 90er Jahre ist kein weiterer Anstieg mehr zu beobachten. Die Ursache für diese Inzidenzabflachung ist bislang unklar, man nimmt aber einen Zusammenhang mit einer Änderung der Rauchgewohnheiten an [5,10]. Während sich die Inzidenzraten in den Industrieländern in den letzten 2 Dekaden stabilisiert haben stiegen sie hingegen zum Teil in Ländern an, die zuvor sehr niedrige Inzidenzen aufwiesen, wie zum Beispiel Japan. Hier liegt die Schlussfolgerung nahe, Umweltfaktoren könnten einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenzrate besitzen [8].

In Deutschland wird die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen bei Männern auf etwa 6.000 und bei Frauen auf 6.600 geschätzt. Das Pankreaskarzinom ist hier die vierthäufigste Todesursache bei Frauen und die fünfhäufigste bei Männern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 68, für Frauen bei etwa 76 Jahren [11]. Die geschätzten Neuerkrankungsraten wie auch die Sterblichkeit blieben bei Männern seit Ende der 1980er Jahre konstant, bei den Frauen stieg hingegen die Inzidenz als auch die Mortalität leicht an [11].

## 1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist ungeklärt, bestimmte Risikofaktoren disponieren allerdings überdurchschnittlich häufig für diese Erkrankung. Der am besten evaluierte Risikofaktor ist das Zigarettenrauchen [12-14]. Das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken steht in enger Korrelation zur Anzahl der `packyears´ [13,15] und ist für Raucher um das zwei- bis dreifache erhöht [5,8,16,17]. Zehn bis fünfzehn Jahre nach Beendigung des Rauchens entspricht das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, wieder dem eines Nichtraucher [5,17]. Gegenwärtigen Schätzungen zufolge, die aus europäischen und amerikanischen Fall-, Kontroll- und Kohortenstudien resultieren, liegt der Anteil der durch das Zigarettenrauchen bedingten Erkrankungen bei ca. 30 % [5,12,18].

Im Rahmen beruflicher Exposition besteht ein deutlich erhöhtes Risiko ausgelöst durch Noxen wie  $\beta$ -Naphthylamin, Benzidin oder Benzolderivaten. Ebenfalls wurde nach intensiver und langandauernder DDT- (Dichlordiphenyltrichloräthan) und Ethylenexposition ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nachgewiesen [19-21]. Weiterhin wird eine fett- oder fleischreiche Ernährung als prädisponierender Faktor angesehen, wohingegen eine Ernährung mit viel frischem Obst und Gemüse einen protektiven Effekt haben soll, welches sich aber bislang nicht in den Studienergebnissen widerspiegelt [22]. Übergewicht kann einen Teil des metabolischen Syndroms darstellen und mit Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und gesteigerter Glucosetoleranz einhergehen. Eine in vitro Studie zeigte, dass hohe Insulindosen das Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms erhöhen [23]. Ein Zusammenhang mit dem Konsum von Kaffee und Alkohol ist bislang nicht eindeutig geklärt und konnte trotz einiger Hinweise in zahlreichen Studien statistisch nicht eindeutig bewiesen werden [5,8,24,25].

Lange wurde ein Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und dem Auftreten eines Pankreaskarzinoms vermutet. Dabei wird ein vorbestehender Diabetes mellitus einerseits als eigenständiger Risikofaktor für das Entstehen eines Pankreaskarzinoms diskutiert als auch als Begleitkomplikation gewertet [26, 27]. Das Auftreten eines Diabetes mellitus kann aber auch eine Frühmanifestation eines Pankreaskarzinoms darstellen. Eine Metaanalyse aus 20 Fall- und Kohortenstudien zwischen 1975 und 1994 konnte zeigen, dass ein Pankreaskarzinom mit einer häufigeren Frequenz bei Patienten mit einem bereits vorbestehenden Diabetes mellitus auftritt (länger als einjährige Krankheitsdauer), bei einem relativen Risiko von 2,1 (1,6 - 2,8) [28].

Ein, nicht sicher bewiesenes, erhöhtes Risiko ist bei Vorbestehen einer chronischen Pankreatitis vorhanden, wobei die Krankheitsdauer einen entscheidenden Faktor darstellt, unabhängig von Geschlecht und Herkunft sowie Genese der Pankreatitis [5,17,29,30]. Ferner bestehen Hinweise auf eine genetisch determinierte Form des Pankreaskarzinoms. Für das Vorliegen einer familiären Form sprechen viele Untersuchungen, allerdings ließen sich bisher Gene, die für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms verantwortlich gemacht werden können, nicht identifizieren. In Familien mit einem gehäuften Auftreten eines Pankreaskarzinoms war die Inzidenz unter Verwandten 1. Grades 18fach erhöht gegenüber der Normalpopulation [31]. Bestimmte genetische Syndrome wie zum Beispiel das Lynch-Syndrom (hereditäres nicht polypöses Ko-

lonkarzinom (HNPCC)), der familiäre Brustkrebs verbunden mit einer BRCA-2 Mutation, das Peutz-Jeghers-Syndrom, die Ataxia teleangiectatica und die erbliche Pankreatitis werden ebenfalls mit einer erhöhten Inzidenz assoziiert [7,32].

Fraglich protektiv wirkend wird die Einnahme von Aspirin oder nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAID) diskutiert. In experimentellen Studien konnte eine Wachstumshemmung von Pankreaskarzinomzellen durch Azetylsalicylsäure, beziehungsweise Cyclooxygenasehemmer nachgewiesen werden [33,34]. Innerhalb Kohortenstudien konnte eine statistische Signifikanz für Aspirin als protektiver Faktor aufgezeigt werden [35]. Dennoch erlaubt es die derzeitige Studienlage noch nicht abschließende Schlüsse diesbezüglich zu ziehen.

### 1.3 Pathologie

95 % der Pankreastumoren gehen vom exokrinen Pankreas aus, hierbei handelt es sich histologisch in über 90 % um duktale Adenokarzinome. Neuroendokrine Tumoren wie Insulinome, Glukagonome und Somatostatinome sind wesentlich seltener. Zu den Raritäten zählen die Lymphome sowie seröse und muzinöse Zystadenome oder Zystadenokarzinome [36,37]. Differentialdiagnostisch müssen hiervon die Pseudozysten abgegrenzt werden. Die Zystadenokarzinome sind aufgrund ihres langsamen und abgekapselten Wachstums einer chirurgischen Therapie besser zugänglich als die bei Diagnostik meist schon fortgeschrittenen Adenokarzinome [38].

Von den dukталen Adenokarzinomen sind 70 - 75 % im Bereich des Pankreaskopfes, 20 % im Korpus sowie 5 - 10 % im Pankreasschwanzbereich lokalisiert. Besonders die Korpus- und Schwanzkarzinome neigen zu infiltrativem Wachstum in den Retroperitonealraum und in die Nervenscheiden des Plexus coeliacus und können so zu einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik führen. Die im Pankreaskopf lokalisierten Tumore können zur Ausbildung einer Cholestase mit begleitendem Ikterus führen und werden dadurch klinisch meist früher auffällig. Sie sind daher prognostisch günstiger. Per continuitatem metastasiert das Pankreaskarzinom ins Duodenum, den retroduodenal gelegenen Choledochusanteil, das Kolon, den linken Leberlappen sowie in den Magen und die Milz. Sowohl die großen Gefäße wie der Truncus coeliacus, die Pfortader als auch die Gefäße des oberen Splanchnikusgebiets werden häufig mit der Folge der Inoperabi-

lität ummauert. Die lymphogene Metastasierung erfolgt insbesondere in die coeliacalen, paraaortalen und Leberhiluslymphknoten. Die hämatogene Filialisierung erfolgt primär in die Leber und sekundär in Lunge, Gehirn und Knochen [39].

Auf molekularer Ebene konnten die Onkogene K-ras und c-erb-2 sowie Mutationen in den Tumorsuppressorgenen p53 und p16 als für die Pathogenese maßgebliche Faktoren isoliert werden. Insbesondere das auf Chromosom 12p12 lokalisierte K-ras Onkogen scheint eine herausragende Rolle bei der Entstehung des Pankreaskarzinoms zu spielen. Es weist eine Mutationshäufigkeit von ungefähr 90 % auf. Diese hohe Mutationsrate konnte bisher in keiner anderen Tumorentität nachgewiesen werden [40,41].

K-ras kodiert für ein plasmamembrangebundenes 21KD-Guanin-Nukleotidbindungsprotein und ist für die intrazelluläre Signaltransduktion und zelluläre Proliferation verantwortlich. Durch Punktmutationen auf Kodon 12, 13 und 61 kommt es zur Aktivierung einer sich sonst selbst inhibierenden Enzymaktivität des in diesem Genabschnitt kodierten K-ras-Proteins. Über Signaltransduktionsketten wird auf diesem Wege letztendlich die zelluläre Transformation gefördert. Das p16 (auch CDKN2) ist als Tumorsuppressorgen auf Chromosom 9p21 lokalisiert und wird in rund 95 % der Fälle eines Pankreaskarzinoms inaktiviert vorgefunden. CDKN2 gehört zu den Zellzykluskontrollgenen, die die DNS-Replikation steuern [40,42]. Das Tumorsuppressorgen p53, lokalisiert am kurzen Arm von Chromosom 17, ist bei ungefähr 75 % der Pankreaskarzinome mutiert. p53 repräsentiert eines der am häufigsten veränderten Gene bei Krebserkrankungen des Menschen. Funktionell handelt es sich hierbei um einen Transkriptionsfaktor, der als Antwort auf einen DNS-Schaden aktiviert wird. Er spielt im Rahmen der Apoptose eine zentrale Rolle und sorgt dafür, dass die Zelle ihren DNS-Schaden repariert oder stirbt. Die Inaktivierung von p53 führt zum Verlust eines Zellzyklusregulators und eines wichtigen Zelltodinduktors [40,42].

Interessanterweise konnten die beim Pankreaskarzinom häufig gefundenen Mutationen K-ras, p53 und CDKN2 bereits in frühen dukталen Läsionen nachgewiesen werden. Hier vermutet man eine schrittweise stattfindende Veränderung von gutartigen Läsionen über Läsionen mit Epithelotypen bis hin zum Karzinom, ähnlich wie die Adenom-Karzinom-Sequenz beim Kolon-Karzinom. Derzeit werden diese Veränderungen auch als duktale pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN-Läsion) bezeichnet. Eine Meta-

analyse aus Studien publiziert zwischen 1988 bis 2003 konnte demonstrieren, dass die Frequenz von K-ras Mutationen in PanIN-Läsionen mit dem Grad der Dysplasie korreliert [42,43,44]. Daneben wurde ein weiteres Tumorsuppressorgen, DPC4 (deleted in pancreatic carcinoma) im Rahmen der Pankreaskarzinomentstehung identifiziert [45]. Es liegt auf Chromosom 18q21 und wird in 50 % der Pankreaskarzinomfälle inaktiviert vorgefunden. Das DPC4-Genprodukt ist wichtig für die Signaltransduktion und betrifft den Transforming-growth-factor- $\beta$ -Rezeptor. Es wird ein Zusammenhang mit der familiären Form des Pankreaskarzinoms angenommen [45-47].

#### 1.4 Tumorklassifikation/TNM

Die aktuelle Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms erfolgt nach dem UICC (Union Internationale Contre le Cancer)/TNM-System in der sechsten Modifikation von 2002 [48].

##### Primärtumor (T):

- Tx Primärtumor ist nicht beurteilbar
- Tis Primärtumor in situ
- T1 Tumor begrenzt auf das Pankreas, größte Ausdehnung maximal 2 cm
- T2 Tumor begrenzt auf das Pankreas, größte Ausdehnung mehr als 2 cm
- T3 Tumor breitet sich jenseits des Pankreas aus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica
- T4 Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior

##### Regionäre Lymphknoten (N):

- Nx können nicht beurteilt werden
- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 regionäre Lymphknotenmetastasen

##### Fernmetastasierung (M):

- Mx Vorhandensein von Fernmetastasen nicht beurteilbar
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Stadieneinteilung:

Stadium 0:	T is	N 0	M 0
Stadium Ia:	T 1	N0	M0
Stadium Ib:	T 2	N0	M0
Stadium IIa:	T 3	N 0	M 0
Stadium IIb:	T 1-3	N1	M0
Stadium III:	T 4	alle N	M 0
Stadium IV:	alle T	alle N	M1

## 1.5 Diagnostik

Aufgrund der überaus schlechten Prognose beim Pankreaskarzinom muss es oberstes Ziel sein, die diagnostischen Möglichkeiten zu verbessern. Bereits 85 % der Betroffenen befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem weit fortgeschrittenen Tumorstadium (Stadium III, IV). Aber nur in einem frühen Stadium besteht eine realistische Chance, kurative Behandlungsmöglichkeiten anzuwenden. Zum diagnostischen Standard zählen neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung die Sonographie des Abdomens zusammen mit der Endosonographie (EUS), die Computertomographie (CT) und hier insbesondere die 2-Phasen-Spiral-Computertomographie sowie die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikoskopie (ERCP).

### 1.5.1 Klinische Diagnostik

Beim Pankreaskarzinom gibt es keine typischen Frühsymptome. Treten Krankheits-symptome auf, so sind diese meist Ausdruck einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung. Die häufigsten Symptome sind der plötzlich auftretende Verschlussikterus, vor allem bei Pankreaskopfkarzinomen, sowie abdominelle Schmerzen im Ober- und Mittelbauch mit Ausstrahlung in den Rücken. Ikterus und abdominelle Schmerzen finden sich im Verlauf der Erkrankung bei bis zu 90 % der Patienten [49]. Die Schmerzen entstehen ursächlich zumeist durch infiltratives Wachstum des Tumors in die perineuralen Nervenscheiden im direkt benachbarten Splanchnikusgebiet. Ausgeprägter ungewollter Gewichtsverlust sowie Appetitlosigkeit sind weitere, aber unspezifische Krankheitszeichen. Seltener treten Diarrhöen, Steatorrhoen, akute Pankreatitiden oder die Neumanifestation eines

Diabetes mellitus auf. Ebenfalls selten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind weit fortgeschrittene Tumormanifestationen wie massiver Aszites oder ein Subileus als Ausdruck einer Peritonealkarzinose. Zusätzlich haben Patienten mit einem Pankreaskarzinom ein erhöhtes Risiko für die Entstehung venöser Thrombosen und Thrombophlebitiden im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms [49,50].

### 1.5.2 Laborparameter

Bei bis zu 80 % der an einem Pankreaskarzinom erkrankten Personen finden sich erhöhte cholestaseanzeigende Parameter wie die alkalische Phosphatase, Gamma-GT und direktes Bilirubin. Daneben können bei einer hepatischen Metastasierung auch die Transaminasen ASAT und ALAT erhöht sein. Die pankreastypischen Enzyme Lipase und Amylase liegen hingegen fast immer im Normbereich, nur bei etwa 10 - 20 % lassen sich hier Auffälligkeiten feststellen. Insgesamt sind diese Laborparameter aber unspezifisch für das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms und tragen nicht maßgebend zur Diagnosefindung bei [49].

Aussagekräftiger in der Diagnostik sowie in der Verlaufsbeurteilung sind die im Serum nachweisbaren Tumormarker, von denen das Carbohydrat-Antigen CA 19-9 einen besonderen Stellenwert einnimmt. Das CA 19-9 Hapten wird durch den monoklonalen Antikörper 19-9 definiert, der gegen ein Neuraminsäurederivat des Lewis<sup>a</sup> Blutgruppenantigen gerichtet ist. 5 % der Bevölkerung sind genotypisch negativ und synthetisieren das CA 19-9 Hapten nicht [51]. Nachweisbar ist es an pankreatischen und kolorektalen Zellen sowie an gesunden Zellen der Gallenwege, des Magens und des Endometriums. Physiologisch besteht eine hohe Konzentration von CA 19-9 im Pankreas- und Gallensekret. Im Serum wird die Obergrenze des Referenzbereichs mit 37 U/ml angegeben. Beim Pankreaskarzinom weist der Serumnachweis des CA 19-9 die höchste diagnostische Empfindlichkeit auf. Steinberg konnte in einer Metaanalyse aus 24 Arbeiten mit insgesamt 1.040 Patienten bei Konzentrationen im oberen Norm- bis gering erhöhtem Bereich (37 - 40 U/ml) eine Sensitivität von 81 % sowie eine mittlere Spezifität von 90 % aufzeigen. Bei deutlich höheren Konzentrationen > 1000 U/ml lag die Spezifität bei annähernd 100 % [52]. Allerdings sind erhöhte Konzentrationen nicht zwingend pathognomonisch für das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms, sie können auch bei anderen gastrointestinalen Tumoren gefunden werden.

Unter den nichtmalignen Erkrankungen gehen Pankreatitiden, Erkrankungen der Gallenwege sowie Lebererkrankungen mit erhöhten Konzentrationen einher, die aber meist die Grenze von 100 U/ml nicht überschreiten. Für die Verlaufsbeurteilung und Prognose unter Therapie zeigen neuere Arbeiten eine Korrelation zwischen abfallenden CA 19-9-Serumkonzentrationen und mittlerer Überlebenszeit. Patienten, mit einem CA 19-9-Abfall von > 20 % unter Therapie hatten eine signifikant bessere mittlere Überlebenszeit als Patienten, die unter der Therapie nicht mit dem CA 19-9-Wert abgesunken waren [53-55].

Andere Tumormarker wie das carcinoembryonale Antigen CEA, CA 50 oder Hormone wie Alpha-Fetoprotein und beta-HCG haben sehr viel geringere Spezifitäten und Sensitivitäten, so dass von Ihnen insgesamt keine Verbesserung der Diagnostik zu erwarten ist [56]. Auf molekularer Ebene sind K-ras Mutationen im peripheren Blut, sowie im Stuhl und im Pankreassaft nachweisbar und können dadurch die Differentialdiagnose zwischen Pankreatitis und Pankreaskarzinom erleichtern. Dennoch ist der Nachweis der Mutation nicht für das Karzinom spezifisch, da er sowohl in chronisch entzündlichen als auch in gesunden Zellen gelang. Die Wertigkeit des Nachweises sowie die Nachweismethode der K-ras Mutation kann noch nicht endgültig beurteilt werden und ist Gegenstand experimenteller Studien [44,57,58].

### 1.5.3 Bildgebende Diagnostik

Die bildgebenden Verfahren stehen im Mittelpunkt der Diagnostik. Hierbei ist der abdominelle Ultraschall eine einfach durchführbare, ubiquitär verfügbare sowie kostengünstige, nichtinvasive Untersuchungsmethode, die primär bei der Verdachtsdiagnose Pankreaskarzinom durchgeführt wird. Neben der Beurteilung des Primärtumors sind Informationen über Gallen- und Pankreasgänge, Lebermetastasen sowie der Nachweis von Aszites als Ausdruck einer Peritonealkarzinose möglich [49]. Die diagnostische Sensitivität ist hierbei abhängig von der Größe und Lokalisation des Primärtumors. In einer Studie zur Beurteilung der diagnostischen Sicherheit erfolgte bei 265 Patienten mit einem histologisch gesichertem Pankreaskarzinom eine abdominelle Sonographie. Diese Methode wies eine Sensitivität von 89,4 % auf (237/265). Hinsichtlich der Größe des Tumors erreichte man bei Tumoren > 3 cm sogar eine Sensitivität von 95,8 %, bei Tumoren < 1 cm jedoch nur noch 50 % [56]. Die Treffsicherheit bezüglich einer Gefäß-

infiltration ist durch die Farbdopplersonographie optimiert worden. Nachteile in der Beurteilung liegen vor allem bei Vorliegen von Luftüberlagerungen oder Adipositas vor.

Im Vergleich zu der Sonographie liefert die Computertomographie ein weitgehend artefaktfreies und reproduzierbares Bild. Es ließ sich zeigen, dass infiltrative Gefäßveränderungen, Lymphome, Lebermetastasen und Aszites häufiger und mit einer größeren Treffsicherheit nachgewiesen werden konnten als in der Sonographie [59]. Für Tumoren > 2 cm liegt die Sensitivität bei über 90 %, bei Tumoren < 1 cm ist die Trefferquote geringer, hier liegt sie bei 78,6 % [56]. Die Weiterentwicklung im Bereich der Computertomographie stellt die 2-Phasen Spiral-Computertomographie dar. Sie ist zum jetzigen Zeitpunkt mit 98%iger Treffsicherheit das sensitivste bildgebende Verfahren und stellt damit einen neuen diagnostischen Standard dar [60,61]. Falls mit Hilfe der Spiral-CT keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, sollte als nächster Schritt eine Endosonographie erfolgen [61].

Der endoskopische Ultraschall liefert die genauesten Informationen bezüglich Tumorgroße, Tumorausdehnung, regionalem Lymphknotenstatus und Gefäßinfiltration und ist besonders zum Auffinden von kleineren Tumoren geeignet. Die Sensitivität variiert in unterschiedlichen Studien von 93 - 100 % mit einer Spezifität von 33 - 100 % [62, 63]. Zusätzlich lässt sich im Rahmen einer Endosonographie eine Feinnadelpunktion zur histologischen Diagnostik durchführen.

Da über 90 % der Karzinome vom duktalem Epithel ausgehen, ist die Gangdarstellung durch die ERCP ebenfalls eine Methode mit einer der höchsten Sensitivitäten in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms (96,2 %), unabhängig von der Tumorgroße. Ergänzend bietet sich die Möglichkeit, gleichzeitig therapeutisch einzugreifen, zum Beispiel durch Stentimplantationen bei vorliegendem Verschlussikterus mit Cholestase sowie zur Gewinnung von zytologischem oder histologischem Material mittels transpapillärer Biopsie oder Bürstenzytologie. Der Nachteil dieser Methode besteht in ihrem invasiven Charakter sowie in dem häufigen Auftreten von postinterventionellen Komplikationen (Auftreten einer akuten Pankreatitis oder Cholangitis) [64].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) war lange Zeit vergleichbar mit der Computertomographie und wies daher keinen wesentlichen diagnostischen Vorteil auf. Aller-

dings bietet die Kombination zusammen mit der Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) bei technisch unmöglicher oder nicht gelungener Gangdarstellung mittels ERCP eine sinnvolle, nichtinvasive Alternative [65]. Bei der Technik der Abdomen-MRT wurden in den letzten Jahren zunehmend Fortschritte gemacht. Über die Diagnostik mit den klassischen Schnittbildern hinaus ist es heute zum einen möglich, mit Hilfe der MRCP die Gangstrukturen in vergleichbarer Qualität zur herkömmlichen endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie abzubilden sowie zum anderen mittels optimierter Sequenzen nach Kontrastmittelgabe im Rahmen der MR-Angiographie die für die Beurteilung der Resektabilität entscheidenden Gefäße darzustellen. Mehrere Studien konnten in den vergangenen Jahren zeigen, dass die MRCP mit der ERCP vergleichbare Ergebnisse für die Differenzierung zwischen malignen und benignen Befunden erzielt. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit, leberspezifische MRT-Kontrastmittel (superparamagnetische Eisenoxide, „Eisen-MRT“) einzusetzen, mit deren Hilfe zuverlässig Lebermetastasen ab einer Größe von 3 mm erkannt werden [66,67].

Die Angiographie ist präoperativ hilfreich zur Abklärung einer vorliegenden Gefäßinfiltration, allerdings konnte in einer vergleichenden Untersuchung gezeigt werden, dass die Sensitivität für den Nachweis der Gefäßinfiltration in der MR-Angiographie und der Endosonographie im Vergleich höher ist als in der konventionellen Angiographie [68].

Die Feinnadelpunktion ist ein einfaches und risikoarmes Verfahren zur histologischen Sicherung bei Patienten, die keine operative Option aufgrund fortgeschrittener Erkrankung haben. Bei Patienten mit resezierbarem Tumor wird darüber diskutiert, auf die Punktion zu verzichten und diese direkt einer chirurgischen Intervention zuzuführen [62,69]. Hierbei bietet sich die Laparoskopie an, in der auch kleinste, oberflächliche Lebermetastasen oder eine Peritonealkarzinose nachgewiesen werden können, die der Bildgebung entgangen sind. Bei Patienten, die in bildgebenden Verfahren als potentiell resektabel eingeordnet wurden, ließ sich in Studien bei zwischen 20 % und 30 % der daraufhin laparoskopisch untersuchten Patienten eine intraabdominelle Metastasierung nachweisen [70,71]. Somit ist im Zweifelsfall eine der Resektion vorgeschaltete diagnostische Laparoskopie zu diskutieren.

Neben diesen Verfahren stellt die Positronenemissionstomographie (PET) mit Hilfe eines Radiopharmakons z. B. 18-F-Fluor-Deoxy-Glucose (FDG) einen neuen diagnosti-

schen Ansatz dar, der nicht auf dem Nachweis morphologischer Veränderungen sondern metabolischer Tumorcharakteristika beruht. Diese Methode kann zum einen zum Nachweis der Differentialdiagnose chronische Pankreatitis und zum anderen zur Erfassung von Frührezidiven sowie zum Lymphknotenstaging dienlich sein. Tumorzellen zeigen im Gegensatz zu normalen als auch zu entzündeten Zellen eine gesteigerte Glykolyse, es kommt dadurch zu einer Anreicherung des Radiopharmakons FDG in die maligne transformierten Zellen [49]. In einer Studie von Bares et al. mit 85 untersuchten Patienten konnte für den Nachweis einer Malignität eine Sensitivität von 85 % bei einer Spezifität von 79 % gezeigt werden [72,73]. Grenzen ergeben sich bei dieser Methode, wenn aufgrund geringer Tumorgröße oder metabolischer Besonderheiten eine Anreicherung des Radiopharmakons nicht messbar ist oder unterbleibt. Ein wesentlicher Störfaktor scheint das Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ II zu sein, der in der oben genannten Studie zu einer reduzierten FDG-Aufnahme im Tumor geführt hat. Diese Limitationen müssen bei der Indikationsstellung zur PET-Untersuchung sowie bei der Auswertung der Befunde berücksichtigt werden [74]. Daneben ist das Verfahren in der Beurteilung anatomischer Strukturen eingeschränkt. Dieses Problem löst die Integration von PET mit CT. Sie verbindet die optimale Darstellung anatomischer Strukturen mit im PET nachgewiesenen Anreicherungen des Radiopharmakons FDG und kann damit in Zukunft das präoperative Staging verbessern sowie zum Nachweis von Frührezidiven eingesetzt werden [75,76].

## **2 Zielstellung**

### **2.1 Primäres Zielkriterium**

Das Pankreaskarzinom zählt zu den bösartigsten Malignomen mit einer außerordentlich schlechten Prognose. Unbehandelt liegt das mediane Überleben zwischen 2,3 und 4,4 Monaten [77]. Mitte der neunziger Jahre wurde von Lionetto und seinen Mitarbeitern nach Auswertung von 27 randomisierten Studien (insgesamt 21 Hormon- und/oder Chemotherapien und sechs Radio-Chemotherapien) festgestellt, dass keine Standardtherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms existiert [77]. Viele Studienkonzepte mussten vor allem wegen inakzeptabler Nebenwirkungen oder ihrer Wirkungslosigkeit abgelehnt werden. Erst Ende der neunziger Jahre, mit der Einführung des Nukleosidanalogen Gemcitabin, ließ sich ein signifikanter Überlebensvorteil von 5,7 Monaten gegenüber 4,4 Monaten einer alleinigen 5-FU-Therapie zeigen [78].

In einer Untersuchung an über 3.000 Patienten konnten diese Überlebensdaten bestätigt werden, wobei nur 4,6 % der Patienten die Therapie wegen schwerwiegender Toxizitäten abbrechen [79]. Gemcitabin etablierte sich als neue Standardtherapie. Bei dem bislang erreichbarem Gesamtüberleben steht dennoch weiterhin die dringende Notwendigkeit für eine Therapie mit deutlicher Verbesserung der Überlebenszeit im Vordergrund. Unseren Überlegungen zufolge, sollte es sich um ein Therapiekonzept handeln, welches eine Prognoseverbesserung mit einem weiterhin akzeptablen Nebenwirkungsprofil erzielt. Der Gewinn an Lebensqualität, die man mit der Gemcitabin-Therapie erreicht hat, darf nicht durch eine Kombination mit einer anderen zytotoxisch wirkenden Substanz gemindert werden.

Wir entschieden uns für ein Therapiekonzept, welches eine Kombination von Gemcitabin mit 5-Fluorouracil (5-FU) als Therapiepartner vorsieht. In Analogie zum kolorektalen Karzinom wird zur Intensivierung der Therapie 5-FU mit Folinsäure (FS) kombiniert. In bereits zuvor durchgeführten Phase I sowie Phase II Studien konnte eine akzeptable Dosierung bei einem vermuteten niedrigen Nebenwirkungsprofil herausgearbeitet werden [80,81]. In der hier vorliegenden randomisierten Phase III Studie wird diese Kombination gegen eine Monotherapie mit Gemcitabin bei einem großen, multizentrischen Patientenkollektiv geprüft, um folgende Fragen zu beantworten:

Kann das mediane Gesamtüberleben sowie das Einjahresüberleben mit dieser Kombination im Vergleich zur Monotherapie gesteigert werden?

Das primäre Zielkriterium ist das Einjahres-Überleben. In der Zulassungsstudie von Gemcitabin konnte Burris eine Verbesserung der Einjahres-Überlebensrate von 2 % unter 5-FU-Behandlung auf 18 % unter Gemcitabin-Behandlung aufzeigen [64]. In der dieser Studie vorangegangenen Phase II Studie, in der 38 Patienten mit der Kombination Gemcitabin/5-Fluorouracil/Folinsäure behandelt wurden, konnte eine Einjahres-Überlebensrate von 32 % erreicht werden [80]. Dieses Ergebnis galt es zu bestätigen. Weiterhin wurde die mediane Überlebenszeit zwischen den beiden Behandlungsarmen verglichen.

## **2.2 Sekundärkriterien**

Als sekundäre Zielparameter werden in dieser Studie sowohl das progressionsfreie Überleben als auch die Toxizität der beiden Behandlungsarme ausgewertet.

## **2.3 Statistische Grundlage**

Zur Bestimmung der Einjahres-Überlebensrate und des Überlebens wurde die Kaplan-Meier Abschätzung benutzt. Ebenso zur Bestimmung der Zeit bis zur Progression.

Um bei einem Fehler 1. Ordnung (Irrtumswahrscheinlichkeit; Verwerfen der Nullhypothese aufgrund eines falsch positiven Ergebnisses) von  $\alpha < 5\%$  und einem Fehler 2. Ordnung (Annahme der Nullhypothese aufgrund eines falsch negativen Ergebnisses) von  $\beta < 20\%$  einen Unterschied in der Einjahres-Überlebensrate zwischen 18 % (Gemitabin-Monotherapie) und 30 % (Kombinationstherapie Gemcitabin/5-Fluorouracil/Folinsäure) nachweisen zu können, wurden je Studienarm 137 auswertbare Patienten benötigt. Bei einer angenommenen Drop-out-Rate von 10 % wurden somit insgesamt 304 Patienten zur Überprüfung der Fragestellung dieser Studie benötigt.

### **3 Patienten, Medikamente und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

Alle Patienten mussten ein histologisch oder zytologisch gesichertes, lokal fortgeschrittenes (UICC Stadium III - IVa nach 1997, T<sub>1-4</sub>, N<sub>0/1</sub>, M<sub>0</sub>) oder metastasiertes (UICC Stadium IVb nach 1997, T<sub>1-4</sub>, N<sub>0/1</sub>, M<sub>1</sub>) Karzinom des Pankreas aufweisen. Die zytologische Diagnostik erfolgte zumeist im Rahmen einer Probelaparotomie oder durch eine bildgebend gesteuerte Punktion. Die Tumorkläsionen sollten in der zweidimensionalen Messung mittels Computertomographie (CT) oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) eine minimale Größe von 1 cm x 1 cm erreichen. Neben den weiteren gängigen Einschlusskriterien wie zum Beispiel Alter  $\geq$  18 Jahre und einem Karnofsky-Index (KI) von  $\geq$  60 % (eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe) war eine ausreichende Knochenmarkreserve (Leukozyten  $\geq$  3,5 x 10<sup>9</sup>/l, Thrombozyten  $\geq$  100 x 10<sup>9</sup>/l und Hämoglobin  $\geq$  80 g/l) Grundvoraussetzung. Eine schriftliche Einverständniserklärung lag bei allen Patienten vor. Ausschlusskriterien waren eine unzureichende Leber- und Nierenfunktion, eine aktive Infektion, eine vorliegende Schwangerschaft sowie schwerwiegende Begleiterkrankungen. Die Therapie sollte ambulant durchgeführt werden.

#### **3.2 Medikamente**

##### **3.2.1 Gemcitabin**

Eine Weiterentwicklung in der Behandlung des Pankreaskarzinoms stellt der Pyrimidin-Antimetabolit Gemcitabin dar. Dabei zeigte sich in den klinischen Studien weniger ein Ansprechen hinsichtlich der klassischen Tumormassenreduktion, sondern vielmehr eine Verbesserung der Lebensqualität, ausgedrückt in einer Verminderung der Schmerzen bei gleichzeitig reduzierter Gewichtsabnahme und Verbesserung des Karnofsky-Performance-Status. Dies konnte mit der Einführung des Begriffes „Clinical Benefit Response“ teilweise objektiv bewertet werden.

In einer randomisierten Phase III Studie an 126 Patienten zeigte Gemcitabin im Ver-

gleich zu 5-FU einen deutlichen Überlebensvorteil im Hinblick auf das mittlere und das Gesamtüberleben. Bei den mit Gemcitabin behandelten Patienten kam es zu einer Verlängerung der progressionsfreien Zeit auf im Mittel 2,3 Monaten. Im Behandlungsarm mit 5-FU ließ sich hingegen nur eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit von im Mittel 0,9 Monaten erzielen. Das mediane Überleben lag in der mit Gemcitabin behandelten Gruppe bei 5,6 Monaten versus 4,4 Monate im 5-FU-Behandlungsarm. Überdies konnte diese Studie einen bedeutsamen Clinical Benefit Response (CBR) herausarbeiten, gemessen an Schmerzintensitätseinschätzungen, Karnofsky-Performance-Status und Gewichtsverhalten. Im Gemcitabin-Arm zeigte sich ein Clinical Benefit Response von 23,8 %, während im 5-FU-Arm die CBR bei 4,8 % lag. Patienten, die mit Gemcitabin behandelt worden waren, lebten somit besser und länger als die mit 5-FU therapierten Patienten [78].

### 3.2.1.1 Wirkungsmechanismus

Gemcitabin (2 Deoxy-2,2-difluorcytidinmonohydrochlorid (dFdC)) ist ein Nukleosidanalogen des natürlichen Nukleosids Deoxycytidin. Gemcitabin unterscheidet sich vom Deoxycytidin durch zwei Fluoratome in der C2-Position des Deoxyribosezuckers. Gemcitabin wirkt zellphasenspezifisch, wobei hauptsächlich Zellen während der DNS-Synthese (S-Phase) abgetötet werden. Zusätzlich wird die Zellprogression am Übergang von der G1- zur S-Phase blockiert. Gemcitabin (dFdC) wird durch Nukleosidkinasen intrazellulär zu dem wirksamen Diphosphat-Nukleosid (dFdCDP) und Triphosphat-Nukleosid (dFdCTP) metabolisiert. Die zytotoxische Wirksamkeit beruht auf zwei Wirkungen von dFdCDP und dFdCTP. Zum einen blockiert dFdCDP die Ribonukleotidreduktase, die verantwortlich ist für die de-novo-Synthese von Deoxynukleotidtriphosphaten (dCTP) und für die DNS-Synthese. Die Blockade dieses Enzyms führt in der Folge zu einer Reduktion der Konzentration von Deoxynukleotiden, speziell von dCTP. Zum anderen konkurriert dFdCDP mit dCTP um den Einbau in die DNS. Durch die oben erwähnte Verminderung der intrazellulären Konzentration von dCTP wird der Einbau von dFdCDP in die DNS kompensatorisch erhöht. Nach dem Einbau von Gemcitabintriphosphat erfolgt der Einbau eines weiteren unveränderten Nukleotids (masked chain termination). Dadurch werden die „Reparaturenzyme“, speziell die DNS-Polymerase Epsilon, unfähig, das Gemcitabin zu entfernen und die wachsenden DNS-Stränge zu reparieren. Es kommt zum Strangabbruch mit nachfolgendem Zelltod [82].

### 3.2.1.2 Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Daten von Gemcitabin wurden bei intravenöser Infusion über 30 Minuten bestimmt. In einer pharmakologischen Phase I Studie wurden Dosen bis 1000 mg/m<sup>2</sup>/Woche angewendet [82]. 15 Minuten nach Ende der Infusion von dFdC (Gemcitabin) wird ein Plateau der Plasmakonzentration erreicht. Die maximale Plasmakonzentration schwankt zwischen 10 – 40 µg/ml. Eine umfassende Gewebeverteilung findet nicht statt. Das mittlere Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments beträgt 11 l/m<sup>2</sup> (Bereich: 6 – 21 l/m<sup>2</sup>). Die Plasmaeiweißbindung ist als gering einzuschätzen. Die dosisunabhängige Elimination von dFdC erfolgt schnell mit einer Halbwertszeit von 8 (Bereich: 3 - 42 ) Minuten. Die AUC (Area under the curve) für das dFdC im Plasma ist proportional zur verabreichten Dosis ( $r = 0,627$ ), während die Clearance des dFdC dosisunabhängig erfolgt. Die systemische Clearance beträgt im Mittel 90 l/h/m<sup>2</sup> (Bereich: 40 - 130 l/h/m<sup>2</sup>), bei Frauen ist sie um 30 % geringer als bei Männern. Jedoch ist eine geringere Dosierung bei Frauen nicht erforderlich. Die renale Clearance beträgt im Mittel 2 - 7 l/h/m<sup>2</sup>.

Gemcitabin wird zu 91 – 98 % zum inaktiven Metaboliten 2'-Deoxy-2',2'-difluorouridin (dFdU) metabolisiert, welcher über den Urin ausgeschieden wird. Die Inaktivierungsreaktionen werden durch Cytidin-Desaminasen in der Leber, der Niere, dem Blut und anderen Geweben durchgeführt. Die aktiven zytotoxisch intrazellulär wirksamen Di- und Triphosphonate sind nicht im Urin und nicht im Plasma nachweisbar. Die mehrere Stunden betragende intrazelluläre Halbwertszeit von dFdCDP und dFdCTP ist für die Wirksamkeit von dFdC von höherer Bedeutung, als die klassischen Parameter der Pharmakokinetik. Der Hauptmetabolit dFdU hat nach 3 - 15 Minuten, bei einer 30minütigen Infusion von 1000 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin, eine maximale Plasmakonzentration von 28 - 52 µg/ml. Die Talspiegel liegen bei 0,07 - 1,12 µg/ml bei einmaliger wöchentlicher Applikation und sind ohne Hinweis auf eine Kumulation. Für dFdU wurde eine bi-(tri)phasische Elimination kalkuliert, die mediane Halbwertszeit beträgt 27 Minuten. Die mittlere Halbwertszeit der terminalen Phase der Elimination von dFdU liegt bei 65 Stunden (Bereich 33 - 85 h). Signifikante Urinkonzentrationen wurden während der ersten 24 Stunden gemessen, hierbei erfolgte die höchste Ausscheidung innerhalb der ersten sechs Stunden [82].

### 3.2.1.3 Toxizitätsprofil

Bei einer einmal wöchentlichen Gemcitabingabe über 30 min Dauer in einer Dosierung von 800 bis 1250 mg/m<sup>2</sup> über sieben Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Pause und anschließenden vierwöchigen Therapiezyklen mit Gemcitabingabe an den Tagen 1, 8, 15 und Pause an Tag 22 zeigte sich folgendes, günstiges Nebenwirkungsprofil: Innerhalb der hämatologischen Toxizität zeigte sich eine Anämie WHO-Grad III bei 7 % und WHO-Grad IV bei 1 % der Patienten, eine Neutropenie WHO-Grad III und IV bei 19 % bzw. 6 % der Patienten und eine Thrombozytopenie WHO-Grad III und IV bei 4 % bzw. 1 % der Patienten [83].

Die nicht-hämatologischen Toxizitäten kann man wie folgt festhalten:

Gastrointestinal: Passagere Erhöhung der Lebertransaminasen wurden bei 60 % der Patienten beobachtet, eine Erhöhung im Bereich WHO-Grad III und IV fanden sich bei 10 %. Übelkeit und Erbrechen, meist geringgradig ausgeprägt, wurden bei 64 % der Patienten beobachtet, wobei aber in nur 17 % der Fälle eine antiemetische Therapie notwendig wurde. Diarrhöen wurden bei 12 % der Patienten beobachtet und führten gewöhnlich zu keinem Therapieabbruch. Bei 8 % der Patienten trat eine schwere Mukositis auf.

Renal: Unter der Gemcitabintherapie wurden keine schwerwiegenden Nierenschädigungen beobachtet. Vereinzelt traten Proteinurien WHO-Grad II auf, deren Zusammenhang sich mit der Substanz bislang nicht eindeutig klären lässt.

Pulmonal: Bei 8 % der Patienten sind Beschwerden in Form von Dyspnoen beschrieben worden, wobei schwere Dyspnoen insgesamt nur bei 3 - 5 % der Patienten aufgetreten sind [84]. Eine Unterbrechung der Gemcitabintherapie war nur in 0,6 % der Fälle notwendig. Die Dyspnoesymptomatik ist im allgemeinen mild und selbstlimitierend. Der größte Anteil der unter Dyspnoe leidenden Patienten hatte in der Vorgeschichte ein Bronchialkarzinom oder eine Lungenerkrankung auf dem Boden einer anderen Tumorerkrankung bzw. Erkrankung, so dass hier ein Zusammenhang mit der Grunderkrankung möglich scheint [84].

Flu-like-Symptome: Grippeähnliche Symptome kamen nur bei 19 % der Patienten vor. Die Symptome äußerten sich in Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Myalgien und Fatigue. Sie waren in den meisten Fällen gering ausgeprägt und führen nur bei 0,1 % der Patienten zum Therapieabbruch.

Alopezie: Gewöhnlich tritt unter der Behandlung mit Gemcitabin kein Haarausfall auf (WHO-Grad I in 10 %, Grad II in 3 % und Grad III in < 1 %).

Ödeme: Periphere Ödeme traten bei 35 % der Patienten auf. Sie waren mild und zeigten sich in der Regel nach Therapieende vollständig reversibel. In weniger als 1 % der Fälle führten Ödeme zum Abbruch der Therapie. In extrem seltenen Fällen aufgetretene nichtkardiogene Lungenödeme sowie ausgeprägte periphere Ödeme werden mit dem Vorhandensein eines „capillary leak syndrome“, durch Gemcitabin ausgelöst, erklärt [85, 86].

Neurotoxizität in kausalem Zusammenhang mit einer Gemcitabintherapie wurde bisher nicht beobachtet [83].

### 3.2.2 5-Fluorouracil

Lange Zeit wurde 5-Fluorouracil (5-FU) als Monotherapeutikum eingesetzt und galt als Standardtherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. Verschiedene Regime wurden eingesetzt, darunter 5-FU als Bolusinfusion, kontinuierliche Infusion oder als Hochdosistherapie.

#### 3.2.2.1 Wirkmechanismus

5-Fluorouracil gehört zur Gruppe der Antimetaboliten und ist ein Pyrimidinanalogon, dass seine Wirksamkeit nach Umwandlung in die Metaboliten 5-Fluorouridinmonophosphat (5-FUMP) und nachfolgend in 5-Fluorodesoxyuridinmonophosphat (5-FdUMP) erlangt. 5-FdUMP ist ein irreversibler Hemmer der Thymidilatsynthase (TS). Das Enzym Thymidilatsynthase katalysiert die Methylierung von Desoxyuridinmonophosphat zu Desoxythymidinmonophosphat (dTMP) und bewirkt damit die Bereitstellung von Thyminid in als DNS-Bestandteil. Es kommt zur Blockierung des Enzyms mit nachfolgender

Verarmung der Zelle an Thymidin und damit zum Zelltod. Dieser Effekt wird verstärkt durch den zusätzlichen Einsatz von Folinsäure. Folinsäure wird intrazellulär u. a. in Methylen-THF umgewandelt, und bildet einen stabilen Komplex mit 5-FdUMP und der Thymidilatsynthase [87]. Zahlreiche randomisierte Studien zeigten den Remissionsvorteil von 5-FU/Folinsäure als Kombination gegenüber der 5-FU Monotherapie [88,89]. Als weiterer Wirkmechanismus kann 5-FUMP in die DNS/RNS eingebaut werden und dort zu fehlerhaft strukturierter RNS führen. Es kommt zur Störung der Proteinbiosynthese mit Bildung von „falschen“ Proteinen und in der Folge zum Strangabbruch.

### 3.2.2.2 *Pharmakokinetik*

Nach oraler Gabe von 5-Fluorouracil werden unterschiedliche Serumspiegel erreicht. Diese hängen vor allem von dem First-pass-Effekt der Leber und einer daraus resultierenden unterschiedlichen Resorption ab. Dieses ist bei der intravenösen Gabe nicht der Fall. Eine Bolusinjektion von 8 - 15 mg/kg führt zu Serumspitzenspiegeln von 200 – 1.000  $\mu\text{M}$ . Die erreichten Serumspiegel fallen schnell bei Halbwertszeiten von 4,5 - 13 min ab. In der Mehrzahl der Fälle liegen die 5-FU-Spiegel nach 60 min bereits unter 10  $\mu\text{M}$ . Die AUC von 5-FU nach Bolusgabe von 750 - 1000 mg schwankt erheblich mit Werten zwischen 3.400 und 10.100  $\mu\text{M} \times \text{min}$ . Bei einer 5-FU Infusion über 2 Stunden mit einer Dosierung von 350 - 500  $\text{mg}/\text{m}^2$  liegt die AUC mit Werten zwischen 600 und 2.400  $\mu\text{M}$  deutlich niedriger. Die 24-Stunden-Dauerinfusion, wie auch wir sie eingesetzt haben, führt zu Steady-state-Serumspiegeln zwischen 1,95 und 4,5  $\mu\text{M}$  [90]. Die Plasmaclearance wird mit 400 - 800 ml/min beschrieben. Nur 10 % der 5-FU Dosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Bereits kurz nach Gabe erfolgt die rasche Bildung von Folgemetaboliten (Dihydrofluorouracil, Fluorureidopropionsäure und Fluor- $\beta$ -Alanin). Die Halbwertszeit von Dihydrofluorouracil ist mit ungefähr 60 min deutlich länger als die von 5-FU. Von der 5-FU-Gesamtdosis werden  $\frac{3}{4}$  im Urin nachgewiesen, davon ungefähr 10 % als unverändertes 5-FU, der übrige Teil in Form der Metaboliten.

### 3.2.2.3 *Toxizität*

Hämatologisch: Das Auftreten hämatologischer Nebenwirkungen im Sinne von Leuko- und/oder Thrombozytopenien ist abhängig von dem benutzten Therapieprotokoll. Bei

einer wöchentlichen Gabe kommt es nur selten, bei täglicher Gabe kann es zu ausgeprägten hämatologischen Nebenwirkungen kommen.

Gastrointestinal: Eine wöchentliche Injektion von 12 - 15 mg/kg 5-FU führt nur sehr selten zu Übelkeit und Erbrechen [91]. Diese Nebenwirkung lässt sich im allgemeinen gut mittels einer antiemetischen Therapie beherrschen. Unter einer Therapie mit 5-FU sind Mukositiden und Diarrhöen beschrieben. Diese können sehr ausgeprägt sein und sind daher im besonderem Maße belastend für den Patienten. Sie bedürfen in einzelnen Fällen einer stationären Behandlung mit Durchführung einer komplett parenteralen Ernährung [87].

Kardiotoxizität: Kardiotoxische Nebenwirkungen wie das Auftreten von Angina pectoris oder einem akuten Myokardinfarkt sind in der Literatur beschrieben.

Hautveränderungen: Besonders unter einer Langzeitinfusion von 5-FU kann es zum Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms kommen, welches durch Brennen, Rötung und Schuppung der Fuß- bzw. Handflächen in Erscheinung tritt. Relativ häufig kommt es zum Auftreten von akuten oder chronischen Konjunktivitiden, die sich aber reversibel nach Absetzen der Therapie zeigen. Nach lang andauernder 5-FU Therapie kommt es zu einer Braunpigmentierung der benutzten Venen. Haarausfall tritt bei den gängigen 5-FU Dosen nicht auf.

### **3.2.3 Folinsäure**

Folinsäure (FA) ist das Formylderivat der Tetrahydrofolsäure (aktive Form). Die aktive Form der Folsäure ist an verschiedenen metabolischen Prozessen, zum Beispiel in der Purinsynthese und dem Aminosäurestoffwechsel, beteiligt. Die Folinsäure wird in der Onkologie als Methotrexatantagonist in der Rescuetherapie zwecks Verminderung bzw. Aufhebung toxischer Nebenwirkungen von Methotrexat eingesetzt sowie als Synergist zu 5-FU verwendet.

#### *3.2.3.1 Wirkmechanismus*

Mittels einer verstärkten Hemmung der Thymidilatsynthetase kann die gleichzeitige

Gabe von 5-FU und Folsäure zu einer Wirkungsverstärkung führen. Fluorouracil hemmt die DNS-Synthese, indem es an die Thymidilatsynthetase bindet und diese blockiert. Die Kombination von Folsäure und Fluorouracil führt zur Bildung eines stabilen Komplexes aus Thymidilatsynthetase, 5-Fluorodeoxyuridinmonophosphat (5-FdUMP) und 5,10-Methylenhydrofolat. Dadurch wird die Synthetase dauerhaft blockiert und es kommt zu einer Wirkungsverstärkung hinsichtlich der Zytotoxizität.

### 3.2.3.2 *Pharmakokinetik*

Die systemische Verfügbarkeit ist sowohl nach intramuskulärer sowie intravenöser Applikation annähernd gleich, bei i.m. Injektionen werden jedoch niedrigere Serumspitzenpiegel erreicht. Nach intravenöser Applikation sind Serumspitzenpiegel der Folsäure nach 10 min erreicht. Die aktive isomere Form L-5-Formyltetrahydrofolsäure wird zum größten Teil in der Leber zu 5-Methyltetrahydrofolsäure metabolisiert, der unveränderte Rest wird über die Nieren ausgeschieden. Die inaktive isomere Form D-5-Formyltetrahydrofolsäure wird nahezu vollständig unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für die aktive L-Form 32 - 35 Minuten, für die inaktive D-Form 352 - 485 Minuten.

### 3.2.3.3 *Toxizität*

Im Einzelfall können allergische Reaktionen auftreten. Bei der Anwendung von hohen Dosen können gelegentlich gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Erregungszustände und Depressionen auftreten.

## 3.3 **Methoden**

### 3.3.1 **Behandlungsschema**

Es handelt sich um eine randomisierte, offene Phase III Studie. Alle Patienten erhielten entweder Gemcitabin als Monotherapie (Arm B) oder Gemcitabin in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folsäure (Arm A). Die Randomisierung wurde nach folgenden Parametern stratifiziert: Karnofsky-Performance-Status (60 - 80 % vs. 90 - 100 %) und Tumorstadium (III/IVa/IVb) nach der Stadieneinteilung nach dem UICC/TNM-System von 1997.

Im Arm A wurde Gemcitabin an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 42-Tageszyklus (6 Wochen) verabreicht, mit einer Therapiepause zwischen den Tagen 23 und 42. Ein neuer Zyklus startete an Tag 43. Bei jeder Infusion wurden  $1000 \text{ mg/m}^2$  verabreicht. Die Folsäure wurde an den Tagen 1, 8, 15 und 22 desselben 6-wöchigen Zyklus mit einer Konzentration von  $200 \text{ mg/m}^2$  über 30 Minuten unmittelbar nach der Gemcitabin-Gabe infundiert. 5-Fluorouracil wurde ebenfalls an den Tagen 1, 8, 15, und 22 desselben 6-wöchigen Zyklus nach der Infusion von Gemcitabin und Folsäure gegeben. Bei jeder Infusion wurde eine Dosis von  $750 \text{ mg/m}^2$  über einen Zeitraum von 24 Stunden mit Hilfe eines Port-a-cath-Systems über eine portable elektrische Pumpe (Walkmed<sup>TM</sup> 300/350) verabreicht. Diese Abweichung von dem üblichen 28 Tage Zyklus von Gemcitabin-Mono wurde in den der Studie vorangegangenen Phase I und Phase II Studien entwickelt [80,81].

In Arm B wurde Gemcitabin entsprechend dem zugelassenen Schema an den Behandlungstagen 1, 8, 15, 22, 29, 36 und 43 eines initialen 56-Tagezyklus (8 Wochen) verabreicht. Zwischen den Tagen 44 und 56 fand eine Behandlungspause statt. Beginnend an Tag 57 wurden nach dem Initialzyklus im folgenden 28-Tageszyklen (4 Wochen) angewendet. Dabei wurde Gemcitabin an den Tagen 1, 8, 15 eines jeden Zyklus verabreicht mit einer Behandlungspause zwischen Tag 16 und Tag 28. Bei jeder Infusion wurde eine Dosis von  $1000 \text{ mg/m}^2$  i.v. über die Dauer von 30 Minuten gegeben.

### 3.3.2 Material

Gemcitabin (Gemzar<sup>®</sup>, Eli Lilly and Company, USA) steht als lyophilisiertes Pulver in sterilen Durchstechflaschen mit 200 mg oder 1000 mg Gemcitabin zur Verfügung. Als Lösungsmittel für die Trockensubstanz wird eine sterile isotonische Natriumchloridlösung verwendet, so dass idealerweise eine Lösung von 10 mg/ml oder weniger entsteht. Die Konzentration sollte nicht mehr als maximal 40 mg Gemcitabin/ml betragen, um ein unvollständiges Auflösen zu vermeiden. Die gebrauchsfertige Lösung wird bei Raumtemperatur aufbewahrt und sollte innerhalb 24 Stunden verbraucht werden. Nach Herstellung der entsprechenden Arzneimittelmenge wird diese als Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht.

5-FU (Fluoroblastin<sup>®</sup>, Pharmacia GmbH, Deutschland) steht als Infusionslösung in Dosierungen zwischen 250 mg und 1000 mg mit Natriumhydroxid als Hilfsstoff zur Verfügung. 5-FU wird intravenös appliziert. Wegen seiner venenreizenden Eigenschaften sollte diese Substanz ausreichend verdünnt werden. 5-FU wird in Reservoirs (48 ml, 92 ml, 120 ml), die kompatibel zum Walkmed<sup>®</sup>System sind, gefüllt. Die gebrauchsfertige Lösung sollte lichtgeschützt und bei Temperaturen zwischen 15°C und 30 °C aufbewahrt werden. Bei Lagerung unter 15°C ist die Ausfällung von Kristallen möglich.

Folinsäure (Rescuvinol<sup>®</sup>, Medac, Deutschland) steht als Infusionslösung in Dosierungen zwischen 15 und 50 mg mit Natriumchlorid als Hilfsstoff zur Verfügung. Wegen chemischer Inkompatibilität sollen Folinsäure-Lösungen nicht mit hydrogencarbonathaltigen Infusionen gemischt werden. Bei der Anwendung sind die in der Fachinformation angegebenen Hinweise hinsichtlich Lagerstabilität und Lichtempfindlichkeit zu beachten.

Zur ambulanten kontinuierlichen 24-Stunden-Infusion wird die Infusionspumpe Walkmed<sup>®</sup> 300/350 (Mc Kinley Medical, USA) genutzt. Die Flussrate lässt sich zwischen 0,1 ml/h bis 19,99 ml/h variieren. Zur kontinuierlichen Infusion wird den Patienten ein Port-a-cath System implantiert.

### **3.3.3 Therapiebeurteilung**

Die Therapien wurden bis zum Auftreten einer Progression der Tumorerkrankung oder bis zum Auftreten von schwerwiegenden Toxizitäten verabreicht beziehungsweise die Patienten beendete die Therapie aus subjektiven Gründen.

#### *3.3.3.1 Bildgebung*

Für Patienten mit einem mindestens 12wöchigem Therapieverlauf war zur Evaluation des Therapieerfolgs erstmalig nach 12 Wochen ein bildgebendes Staging mit CT oder MRT vorgesehen. Im weiteren erfolgte die bildgebende Tumormessung mittels CT oder MRT im 12wöchigen Rhythmus sowie nach Abschluß der Studie. Bei Verdacht eines Tumorprogresses erfolgte die vorgesehene Bildgebung früher. Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte hierbei nach den WHO-Kriterien:

- Komplette Remission (CR): Verschwinden der vorhandenen Tumorstellen.
- Partielle Remission (PR): mindestens 50%ige Verkleinerung der Gesamttumorstöße der Referenzstelle, Nachweis anhand zweier Kontrollen in mindestens 4wöchigem Abstand, kein Auftreten neuer Gewebeveränderungen oder Progression sonstiger Tumorstellen.
- Stabiler Krankheitsverlauf (SD): weder 50%ige Verkleinerung noch 25%ige Vergrößerung einer oder mehrerer Gewebeveränderungen.
- Progression (PD): Zunahme der Größe mindestens einer messbaren Tumorstelle um mindestens 25 % sowie das Auftreten neuer Stellen.

### *3.3.3.2 Klinische Verlaufsbeurteilung*

Die klinische Verlaufsbeurteilung erfolgte vor allem durch die wöchentliche Beurteilung des Allgemeinzustandes mittels der Einteilung nach dem Karnofsky-Index sowie der Dokumentation des Körpergewichts und der aufgetretenen Nebenwirkungen. Ebenso wurden regelmäßige Blutlaboruntersuchungen durchgeführt .

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

Zwischen August 2000 und Juli 2002 wurden 304 chemo-naive Patienten multizentrisch in die hier vorliegende Phase III Studie eingeschlossen. Die Auswertung der Daten bezieht sich auf den Zeitraum 1 Jahr nach Einschluss des 304ten Patienten zum 01. Juli 2003.

Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre (37 - 92 Jahre); 146 der Patienten waren weiblich, 158 der Patienten männlich. In den Behandlungsarm A mit der Kombinationstherapie Gemcitabin/5-Fluorouracil/Folinsäure wurden 144 Patienten und in den Behandlungsarm B mit der Monotherapie Gemcitabin 160 Patienten randomisiert. In Arm A betrug das mediane Alter 66 Jahre (37 – 86), in Arm B 69 Jahre (44 – 92). Innerhalb des Behandlungsarms A befanden sich 76 Männer und 68 Frauen, in Arm B 82 Männer und 78 Frauen. Die Patientencharakteristika zu Beginn des Einschluss sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Von den 304 Patienten wiesen 301 ein histologisch gesichertes Pankreaskarzinom auf, davon handelte es sich in 299 Fällen um ein Adenokarzinom. Bei zwei Patienten lag zum einen ein Azinuszelltumor und zum anderen ein großzelliger solider Tumor des Pankreas vor. Bei 3 Patienten handelte es sich klinisch und bildgebend um ein Pankreaskarzinom, eine definitive histologische Sicherung blieb jedoch aus. Bei einer Patientin musste die histologische Diagnose im Nachhinein revidiert werden.

Der Hauptanteil der Patienten (239 Patienten, 79 %) hatte eine fortgeschrittene, bereits metastasierende Erkrankung (Stadium IVb), 51 Patienten eine lokal fortgeschrittene Erkrankung (Stadium IVa) und 14 Patienten ein Stadium III. 46 Patienten zeigten ein Rezidiv nach vorangegangener operativer Therapie. Im Behandlungsarm A hatten 7 Patienten (5 %) ein Erkrankungsstadium nach UICC III, 26 Patienten (18 %) ein lokal fortgeschrittenes Stadium IVa und 111 Patienten (77 %) eine Erkrankungsstadium nach UICC IVb. In Arm B zeigten ebenfalls 7 Patienten (4 %) Stadium III, 25 Patienten (16 %) Stadium IVa und die übrigen 128 Patienten (80 %) Stadium IVb. Der Karnofsky-Perfor-

mance-Status (KPS) ließ sich zu Studienbeginn bei 157 Patienten mit 60 - 80 % darstellen, bei den übrigen 147 Patienten mit 90 - 100 %. 151 Patienten waren voroperiert, 46 Patienten davon im Rahmen einer Kausch-Whipple-OP beziehungsweise Pankreatikoduodenektomie, 79 Patienten erhielten eine explorative Laparotomie und 9 Patienten eine Laparoskopie zur Diagnosesicherung. 17 Patienten erhielten eine palliative Operation im Sinne einer Gastrojejunostomie.

12 Patienten erhielten nach Randomisierung keine Chemotherapie und waren bezüglich des Tumoransprechens nicht auswertbar. Gründe dafür lagen in dem persönlichen Wunsch, die Therapie nicht zu beginnen sowie aufgrund eines vorzeitigem Versterbens. 18 Patienten verstarben an einer nicht unmittelbar tumorbedingten Todesursache. Hier fand man bei 7 Patienten einen Tod in Folge einer fulminanten Lungenarterienembolie, 2 Patienten verstarben an einer ausgeprägten gastrointestinalen Blutung, 4 Patienten an einem septischen Infekt, unter anderem aufgrund einer Gallenblasenperforation. Ein Patient verstarb in Folge einer Pneumonie, ein Patient als Folge seiner bereits vorbestehenden terminalen Niereninsuffizienz und ein Patient beging Suizid.

**Tabelle 1: Patientencharakteristika**

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Gemcitabin (Arm B)</b>	<b>Gemcitabin/5-FU/ Folinsäure (Arm A)</b>
Anzahl Patienten	160	144
▪ männlich	82	76
▪ weiblich	78	68
Auswertbar bezüglich Überleben	149	139
Auswertbar bezüglich Tumoransprechen	118	116
Auswertbar bezüglich Toxizität:		
Hämatologische Toxizität	145	135
Hepatorenale Toxizität	139	130
Symptomatische Toxizität	142	129
Medianes Alter	69 [44-92]	66 [37-86]
Karnofsky-Index		
60-80 %	82	75
90-100 %	78	69

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Gemcitabin (Arm B)</b>	<b>Gemcitabin/5-FU/ Folinsäure (Arm A)</b>
Stadium nach UICC 1997		
UICC III	7	7
UICC IVa	25	26
UICC IVb	128	111

## 4.2 Therapiecharakteristika

Die mittlere Anzahl von Zyklen lag sowohl im Standardbehandlungsarm als auch im Kombinationsarm bei drei Zyklen (Bereich 0 - 9 Zyklen). Die Gesamtzahl der Zyklen betrug in beiden Armen 949, in Arm A wurden 458 Therapiezyklen und in Arm B 491 Therapiezyklen verabreicht mit einer medianen Behandlungsdauer von 12 Wochen (Intervall 0 - 89 Wochen).

Bezüglich der Toxizität konnten nicht alle 304 Patienten ausgewertet werden (siehe Tabelle 1). Die beiden Behandlungsregime wurden generell sehr gut von den Patienten vertragen, Todesfälle aufgrund einer behandlungsassoziierten Toxizität wurden nicht beobachtet. 8 Patienten beendeten die Therapie aufgrund von therapieassoziierten Toxizitäten.

### 4.2.1 Hämatologische Toxizität

Zur Beurteilung der hämatologischen Toxizität wurden jeweils vor Therapiegabe wöchentliche Blutbildkontrollen durchgeführt. Das Auftreten von Toxizitäten nach WHO III° und IV° war insgesamt gering.

In Arm A unter der Kombinationstherapie zeigten, bei 135 auswertbaren Patienten, 4 Patienten (5,4 %) eine Toxizität nach WHO III° und 2 Patienten (2,7 %) eine Toxizität nach WHO IV°. Ausgeprägte Leukopenien im Sinne WHO III°/ IV° traten in 15 Fällen (20,2 %) bzw. einem Fall (1,35 %) auf. Thrombozytopenien traten in 14 Patienten (18,9 %) nach WHO III° und in 2 Patienten (2,7 %) nach WHO IV° auf.

In Arm B unter der Monotherapie waren 145 Patienten bezüglich der hämatologischen Toxizität auswertbar. Es trat nur eine Toxizität nach WHO IV° (Thrombozytopenie) auf, bei 5 Patienten (7,25 %) zeigte sich eine Anämie im Sinne WHO III°, bei 4 Patienten (5,4 %) trat eine Leukopenie nach WHO III° und in 3 Fällen (4,35 %) eine Thrombozytopenie nach WHO III° auf. Bei den übrigen Patienten lagen zum Zeitpunkt der Studienauswertung keine Toxizitätserfassungen vor. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Myelosuppression (WHO III°/IV°) im Kombinationsarm die Haupttoxizität ausmacht.

**Tabelle 2: Hämatologische Toxizitäten im Kombinationsarm A**

<b>Arm A</b>	Maximaler WHO-Grad	Anzahl der Patienten n=135
Thrombozytopenie	keine	80
	I°	21
	II°	18
	III°	14
	IV°	2
Leukozytopenie	keine	48
	I°	34
	II°	37
	III°	15
	IV°	1
Anämie	keine	40
	I°	58
	II°	31
	III°	4
	IV°	2

Tabelle 3: Hämatologische Toxizitäten im Monotherapiearm B

Arm B	Maximaler WHO-Grad	Anzahl der Patienten n=145
Thrombozytopenie	keine	107
	I°	23
	II°	11
	III°	3
	IV°	1
Leukozytopenie	keine	91
	I°	21
	II°	29
	III°	4
	IV°	0
Anämie	keine	57
	I°	54
	II°	29
	III°	5
	IV°	0

#### 4.2.2 Hepatorenale Toxizität

Eine hepatorenale Toxizität mit einem passageren Anstieg der Transaminasen nach WHO II°/III° war in Arm A bei 24 und 3 Patienten zu beobachten, in Arm B bei 23 und 8 Patienten. 2 Patienten im Kombinationsarm und ein Patient in Monotherapiearm wiesen eine WHO IV° Transaminasenerhöhung auf. Es handelte sich in allen Fällen um ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit Metastasierung und die Transaminasenerhöhung ging mit einem klinischen Progress der Erkrankung einher. Die Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf WHO III°/IV° stand in den meisten Fällen im Zusammenhang mit einer Teilokklusion der Choledochusstents der Patienten oder in Zusammenhang mit einer bereits fortgeschrittenen Lebermetastasierung.

Tabelle 4: Hepatorenale Toxizitäten

<b>Gemcitabin/5-FU/Folinsäure (Arm A)</b>	<b>0- I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Maximale WHO-Toxizität (n=130)				
Bilirubin	119	4	5	2
AP	92	17	15	6
Transaminasen	101	24	3	2
Kreatinin	128	2	0	0
<b>Gemcitabin (Arm B)</b>	<b>0- I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Maximale WHO-Toxizität (n=139)				
Bilirubin	127	8	3	1
AP	103	23	10	3
Transaminasen	107	23	8	1
Kreatinin	137	2	0	0

#### 4.2.3 Symptomatische Toxizitäten

Wie in Tabelle 5 dargestellt waren die symptomatischen Toxizitäten nur selten höhergradig. Nausea und Erbrechen traten in Arm A nach WHO III° bei 17 und bei 7 Patienten nach WHO IV° auf, in Arm B bei 10 (WHO III°) beziehungsweise einem Patienten (WHO IV°) auf. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils von 5-FU war das besondere Augenmerk auch auf Toxizitäten im Bereich Diarrhöen oder das Auftreten von Stomatitiden gerichtet. Ausgeprägte Diarrhöen im Sinne WHO IV° traten innerhalb Arm A mit der Kombination mit 5-FU gar nicht auf, 6 Patienten zeigten eine WHO III° Toxizität. In dem

Gemcitabin-Mono-Behandlungsarm kam es bei 2 Patienten zu einer Diarrhöe WHO IV°. Höhergradige Stomatitiden WHO IV° traten in beiden Behandlungsarmen nicht auf. Hautausschläge wurden nicht berichtet.

**Tabelle 5: Symptomatische Toxizitäten**

	<b>Gemcitabin/ 5FU / Folinsäure (Arm A)</b>	<b>Gemcitabin (Arm B)</b>
	<b>Anzahl Patienten (n=129)</b>	<b>Anzahl Patienten (n=142)</b>
Medikamentenassoziertes Fieber/Infekte		
▪ WHO I/II°	6/20	11/18
▪ WHO III/IV°	4/0	9/3
Übelkeit/Erbrechen		
▪ WHO I/II°	32/23	42/26
▪ WHO III/IV°	17/7	10/1
Diarrhoe		
▪ WHO I/II°	24/12	16/11
▪ WHO III/IV°	6/0	2/2
Obstipation		
▪ WHO I/II°	17/9	23/13
▪ WHO III/IV°	6/2	3/0
Dyspnoe		
▪ WHO III/IV°	1/2	7/1
Stomatitis		
▪ WHO III/IV°	0/0	2/0
Schmerzen		
▪ WHO III/IV°	19/4	19/1

Bei insgesamt 49 der 304 Patienten trat ein ernsthaftes unerwartetes Ereignis (SAE) auf, davon in 28 Fällen innerhalb Arm A und in 20 Fällen innerhalb Arm B. Hierunter fielen unter anderem das Auftreten von Thrombosen, Lungenarterienembolien, gastro-

intestinalen Blutungen, diverse Stentverschlüssen mit nachfolgenden Cholangitiden, das Auftreten von tachykard übergeleitetem Vorhofflimmern sowie ein Myokardinfarkt.

In Arm A kam es bei 18 Patienten aufgrund einer zunehmenden Allgemeinzustandsverschlechterung zu einem vorzeitigem Therapieabbruch, 2 Patienten mussten die Therapie aufgrund toxizitätsbedingter Beschwerden (hämatologische Toxizitäten, Nausea) abbrechen, 15 Patienten beendeten die Therapie auf eigenen Wunsch, bei 2 Patienten wurde aufgrund einer deutlichen Regredienz des Tumors in der Bildgebung unter der Therapie in der Folge eine Pankreasresektion vorgenommen. 2 Patienten beendeten die Therapie bei Auftreten von tumorassoziierten Komplikationen, 1 Patient erlitt eine gastrointestinale Blutung, ein Patient hatte ausgeprägte Dyspnoe bei begleitenden Pleuraergüssen. Insgesamt beendeten 43 Patienten die Therapie vorzeitig.

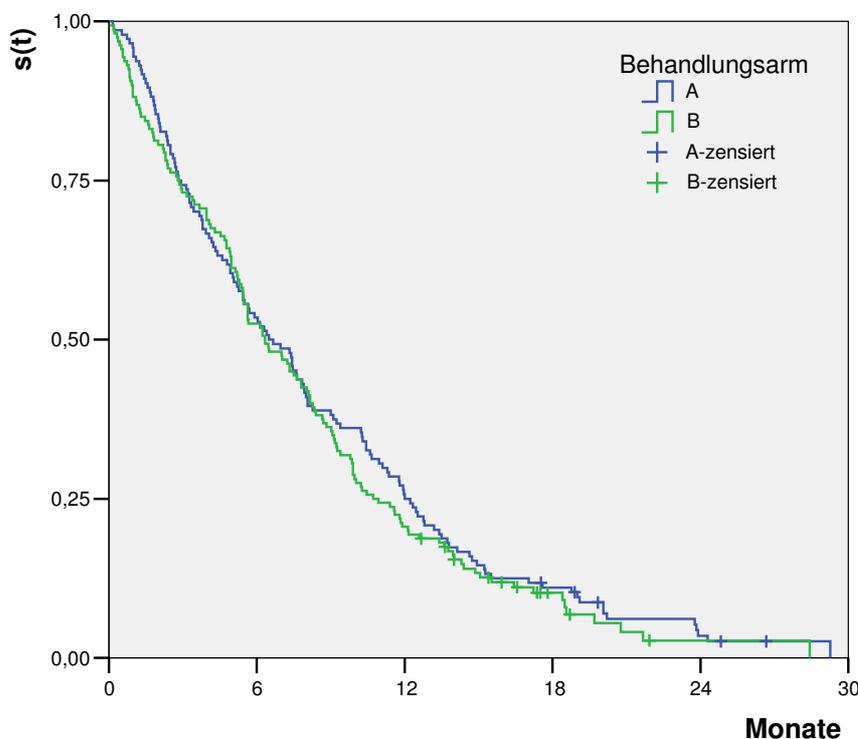
In Arm B beendeten 38 Patienten die Therapie vorzeitig, dieses erfolgte unter anderem bei 15 Patienten auf eigenen Wunsch, bei 6 Patienten aufgrund einer therapieassoziierten Toxizität (hämatologische Toxizitäten, Nausea, Infekte) und bei 7 Patienten aufgrund zunehmender Allgemeinzustandsverschlechterung. Zwei Patienten zeigten im Ansprechen eine partielle Remission, die Therapie wurde von den zuständigen Studienärzten nachfolgend beendet. 1 Patient davon erhielt eine palliative Resektion im Anschluß der Studie. 4 Patienten konnten nicht weiter therapiert werden, weil sie nicht mehr zur Therapie erschienen (lost to follow up). Ein Patient konnte aufgrund seiner terminalen Niereninsuffizienz nicht weiter behandelt werden.

### **4.3 Tumorresponse**

#### **4.3.1 Überleben**

Bezüglich des Überlebens waren in Arm A von 144 randomisierten Patienten 139 auswertbar und in Arm B von 160 randomisierten Patienten 149 auswertbar. In Arm A findet sich ein medianes Überleben von 6,5 Monaten (CI95 % 4,9-8,0) und in Arm B ein medianes Überleben von 6,3 Monaten (CI95 % 4,9-7,7). Dieses Ergebnis zeigt keine statistische Signifikanz ( $p=0,4248$ ). Das Einjahres-Überleben liegt im Behandlungsarm A bei 25 % und im Behandlungsarm B bei 20 %. In der Cox-Regression zeigten sowohl das Alter der Patienten als auch das Geschlecht keinen signifikanten Einfluß auf das Gesamtüberleben.

Unterschiede zeigten sich bei der Begutachtung des Karnofsky-Performance-Status. Auswertbar waren 139 Patienten in Arm A und 149 Patienten in Arm B. Zunächst einmal zeigte ein, in der Gesamtbetrachtung der 288 Patienten, besserer Karnofsky-Performance-Status (90 - 100 % vs. 60 - 80 %) bei Studieneinschluß ein signifikant längeres Überleben (KPS 60 - 80 % 4,9 Monate (CI95 % 3,7 - 6,0), KPS 90 - 100 % 9,1 Monate (CI95 % 7,4 - 10,8)  $p=0,000$ ), welches aber nicht überrascht. In der Betrachtung des Karnofsky-Performance-Status in den beiden einzelnen Therapiearmen waren zusätzlich Hinweise dafür zu finden, dass Patienten mit einem guten Karnofsky-Performance-Status (90 - 100 %) mehr von der Kombinationstherapie profitiert haben als von der Monotherapie (Überlebensmeridian Arm A 10,3 Monate (CI95 % 6,4 - 14,1), Arm B 7,8 Monate (CI95 % 4,8 - 10,7)), wohingegen die Patienten mit einem schlechten Karnofsky-Performance-Status (60 - 80 %) von der Kombinationstherapie nicht profitiert haben und ähnliche Ergebnisse mit der alleinigen Monotherapie erreichen (Überlebensmeridian Arm A 3,8 Monate (CI95 % 2,2 - 5,4) Arm B 4,9 Monate (CI95 % 3,4 - 6,5)). Dieses Ergebnis zeigte keine statistische Signifikanz ( $p=0,492$ ).



Behandlungsarm A: Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Folinsäure; Behandlungsarm B: Gemcitabin

**Abbildung 1: Überleben nach Randomisierung**

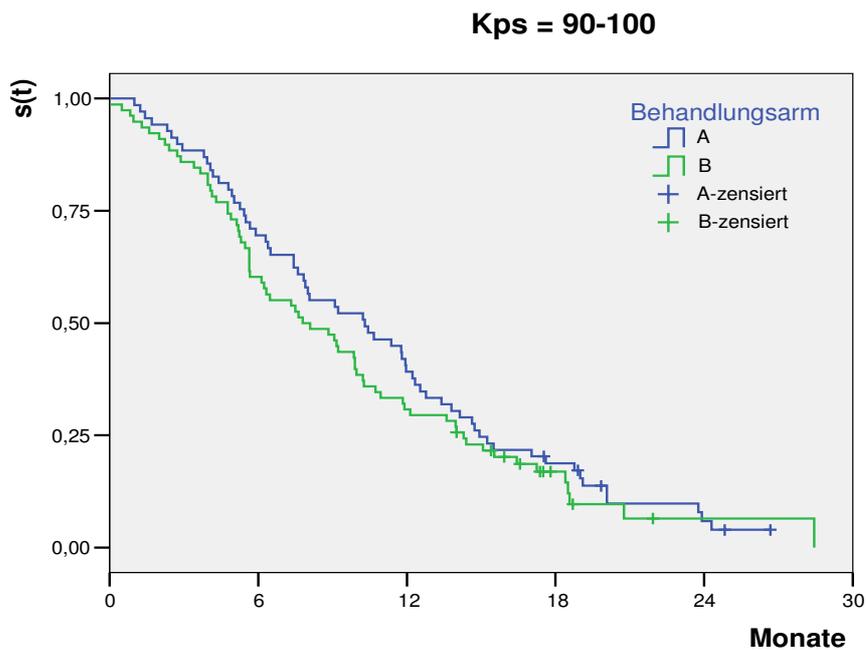
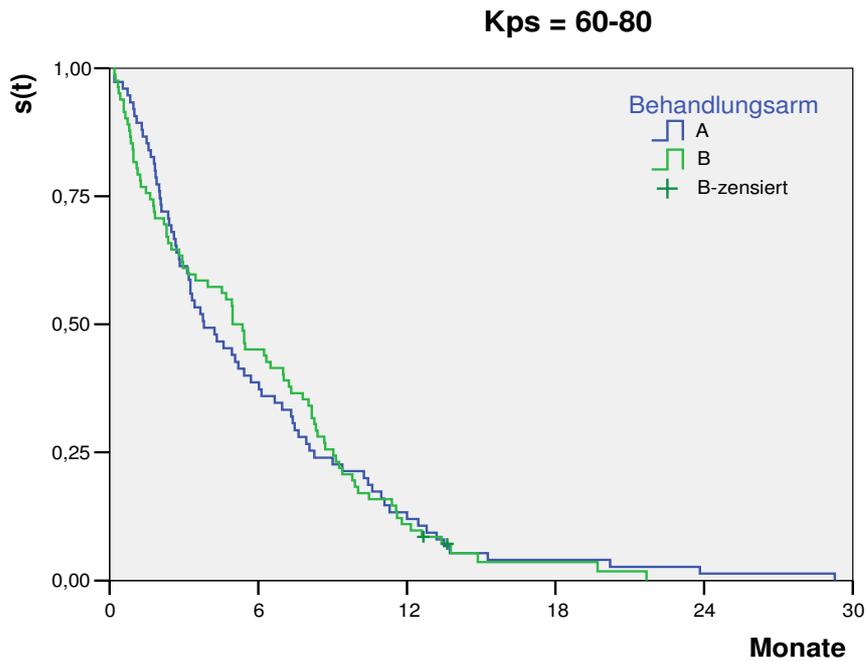


Abbildung 2: Einfluß des Karnofsky-Performance-Status (KPS) auf das Überleben

### 4.3.2 Tumoransprechen und TTP

Bezüglich des Tumoransprechens konnten 48 Patienten aufgrund fehlender vorliegender Daten beziehungsweise nicht erfolgter Therapie nicht ausgewertet werden (Arm A 19, Arm B 29 Patienten). Zur Beurteilung der Tumorresponse war eine erste bildge-

bende Untersuchung mittels CT oder MRT nach 12 Wochen vorgesehen. Bei Verdacht auf Progress sollte diese jederzeit früher erfolgen.

Es gab keine komplette Remission in dieser Studie. Jedoch zeigten sowohl im Kombinationsarm A als auch in Monotherapiearm B jeweils 8 Patienten (5 %/6 %) eine partielle Remission (PR). Diese Patienten erhielten im Mittel in Arm A 7 Therapiezyklen und in Arm B 6,5 Therapiezyklen. Eine Stabilisierung (SD) der Erkrankung wurde bei 45 Patienten (31 %) innerhalb Behandlungsarm A und bei 52 Patienten (32 %) innerhalb Behandlungsarm B erreicht. Innerhalb Arm A lag die Zeit bis zur Progression bei den Patienten, die ein Ansprechen gezeigt haben (SD/PR) bei 7,7 Monaten (CI95 % 5,39 - 10,01) und innerhalb Arm B bei 6,5 Monaten (CI95 % 5,7 - 7,3).

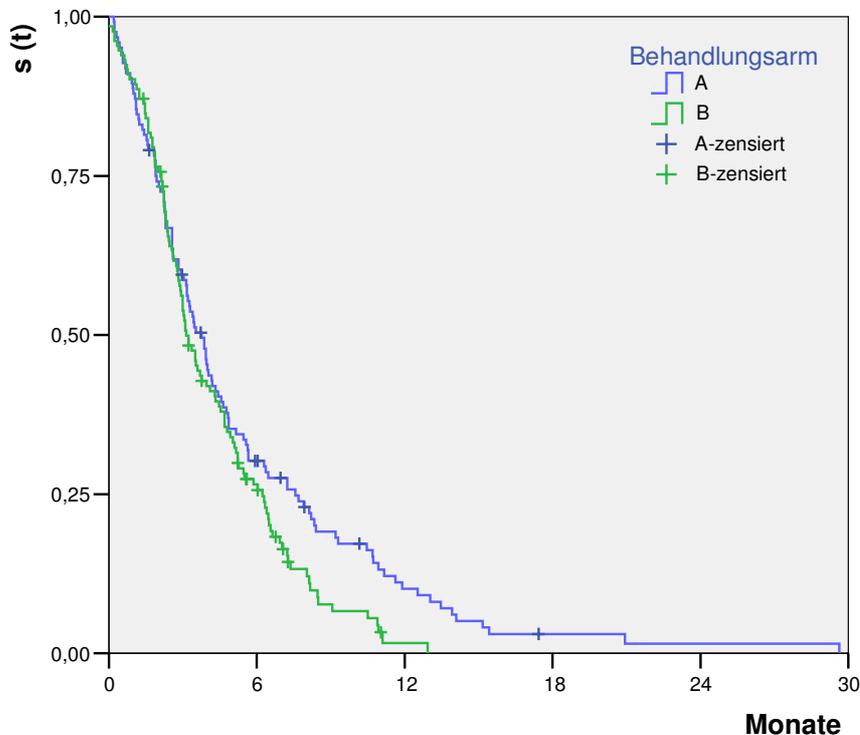
Bei 25 Patienten trat der Tod innerhalb der ersten 4 Wochen ein. Hierbei handelte es sich bei 6 Patienten um einen Tod durch eine fulminante Lungenarterienembolie, 2 Patienten verstarben an einem septischen Infekt unbekanntes Fokus, 1 Patient in der Folge einer Gallenblasenperforation und 1 Patient in Folge einer Gastrointestinalen Blutung.

Bei 48 Patienten konnte eine Auswertung bezüglich der Zeit bis zum Auftreten einer Progression nicht stattfinden. Bei diesen Patienten wurde die Therapie zum einen vorzeitig aus persönlichen Gründen beendet und ein weiteres bildgebendes oder klinisches Follow-up fand nicht statt oder die Patienten waren an einer nicht in direktem Zusammenhang mit der Tumorerkrankung stehenden Erkrankung (Pneumonie, Lungenarterienembolie, Gastrointestinale Blutung) verstorben.

Zensiert wurden 22 Patienten, bei denen keine Angaben zu einem Progressionsdatum aber ein bildgebendes Follow-up vorlag. Bei diesen Patienten wurde zum Zeitpunkt der letzten Bildgebung zensiert. In Arm A konnten 115 Patienten bewertet werden, in Arm B 119 Patienten. Die mediane Zeit bis zur Progression lag im Arm A bei 3,7 Monaten (95 %CI: 3,1 - 4,4) und im Arm B bei 3,1 Monaten (95 %CI: 2,6 - 3,6). Dieses Ergebnis zeigt eine statistische Signifikanz ( $p=0,047$ ).

51 Patienten im Behandlungsarm A hatten innerhalb der ersten 3 Monate einen Progress, 98 Patienten innerhalb der ersten 9 Monate. 8 Patienten zeigten ein progressi-

onsfreies Intervall von über 12 Monaten. Im Arm B hatten 60 Patienten bereits innerhalb der ersten 3 Monate einen Progress, 113 Patienten innerhalb der ersten 9 Monate und nur 1 Patient zeigte ein progressionsfreies Intervall größer 12 Monate.



Behandlungsarm A: Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Folinsäure; Behandlungsarm B: Gemcitabin

**Abbildung 3: Progressionsfreie Zeit**

Zusammenfassend zeigt die Kombinationstherapie keinen signifikanten Überlebensvorteil. Dieses spiegelt sich sowohl in der Einjahres-Überlebensrate als auch im Gesamtüberleben wieder. Das mediane Überleben ist in beiden Armen nahezu identisch und liegt bei 6,3 bzw. 6,5 Monaten. Mit einem insgesamt sehr milden Toxizitätsprofil in beiden Therapiearmen erreichten wir in beiden Therapiearmen niedrige Remissionsrate (Arm A 5 %, Arm B 6 %). Bei den 256 bezüglich der progressionsfreien Zeit auswertbaren Patienten zeigte sich ein verlängertes progressionsfreies Intervall im Kombinationsarm mit statistischer Signifikanz, welches aber im Gesamtüberleben und in der Einjahres-Überlebensrate nicht mehr reproduziert werden kann. Auch wenn mit dieser Studie keine wesentlichen Signifikanzen herausgearbeitet werden konnten, ergaben sich Hinweise dafür, dass Patienten mit einem besseren Karnofsky-Performance-Status mehr von einer Kombinationstherapie als von einer alleinigen Monotherapie profitieren als

auch umgekehrt Patienten mit einem schlechteren Karnofsky-Performance-Status negativ durch die Kombinationstherapie beeinflusst werden und bessere Überlebensdaten unter der Monotherapie erreichen können.

## 5 Diskussion

Die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom ist nach wie vor schlecht. Die einzige gegenwärtig verfügbare kurative Therapie ist die vollständige chirurgische Resektion des Pankreaskarzinoms. Dieses ist aber bei der überwiegenden Anzahl der Patienten aufgrund der Tumorausdehnung nicht mehr möglich, hier stehen vielmehr palliative Therapiekonzepte im Vordergrund. Nur 10 - 20 % der an einem Pankreaskarzinom Erkrankten sind überhaupt einer kurativen Resektion zugänglich. Bei alleiniger supportiver Therapie liegt das mediane Überleben zwischen 2,3 und 4,4 Monaten, die 5-Jahresüberlebensrate für alle Stadien liegt unter 5 % [77].

Das Pankreaskarzinom gilt als wenig sensibel für eine chemotherapeutische Behandlung. Zusätzlich leiden die Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium während Ihrer verbleibenden kurzen Lebensspanne oft unter tumorassozierten Beschwerden wie Schmerzen, Kachexie, Ikterus und Fieber, die nur teilweise mit den Möglichkeiten der palliativen Chirurgie oder den endoskopischen Interventionen gebessert werden können. Neben der symptomorientierten supportiven Therapie wurden seit den 70er Jahren zunehmend systemische Chemotherapien, zumeist mit 5-Fluorouracil als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika wie Streptozotocin, Methotrexat, Vincristin, Cyclophosphamid, Cisplatin, Mitomycin und Doxorubicin durchgeführt. Hierbei fanden sich für die Kombinationstherapien im Vergleich zu der 5-FU-Monotherapie lediglich höhere Toxizitätsprofile ohne eine eindeutige Prognoseverbesserung [92-94]. Die Remissionsraten dieser Schemata lagen zwischen 0 und 50 % bei fehlendem Effekt hinsichtlich einer Verbesserung tumorassoziierter Symptome und auch auf das Überleben bezogen ohne Prognoseverbesserung.

Lionetto et al. führten Mitte der 90er Jahre eine retrospektive Analyse aller bis zu dem damaligen Zeitpunkt vorliegenden randomisierten Studien in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinom durch. Von 1980 bis 1993 wurden 27 auswertbare Studien identifiziert, 21 auf der Grundlage einer alleinigen Chemo- oder Hormontherapie und 6 Studien mit Radiochemotherapie. Mehr als 1800 Patienten sind innerhalb 27 differenter Studiendesigns mit insgesamt 48 unterschiedlichen Therapieschemata behandelt worden. In 13 Studien mit alleiniger Chemo-Hormontherapie variierte die ob-

jektive Ansprechrate zwischen 0 und 50 %. Insgesamt 350 Patienten erhielten keine Chemotherapie oder Placebogaben. In diesem Patientenkollektiv lag das mediane Überleben zwischen 2,3 und 4,4 Monaten. In den Zytostatikatherapiearmen variierte die Überlebenszeit zwischen 1,3 und 11 Monaten. Leider wurden nur in neun der 27 auswertbaren Untersuchungen unbehandelte Kontrollgruppen eingesetzt. Einige der Therapieschemata zeigten ein hohes Nebenwirkungsprofil mit lebensbedrohlichen Toxizitäten in 25 Fällen sowie 6 toxizitätsbedingten Todesfällen. Das mittlere Überleben für Patienten, die mit Radio-Chemotherapie behandelt wurden lag zwischen 4,8 und 10,5 Monaten. 2 von 6 Studien wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben zu Gunsten der Kombinationsgruppe (Chemotherapie und Radiochemotherapie) im Vergleich zur Monotherapie mit nur einer Modalität (Chemotherapie oder Radiotherapie) auf [77]. Insgesamt kamen Lionetto et al. 1995 zu dem Schluss, dass zum damaligen Zeitpunkt auch aufgrund von methodischen Schwächen in den vorliegenden Studien, wie beispielsweise eine fehlende histologische Sicherung des Karzinoms, keine einheitlich akzeptierte Standardtherapie in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinom existierte. Aufgrund des geringen Überlebensvorteils wurde eine palliative Chemotherapie außerhalb von Studien nicht empfohlen. Dennoch ließ sich an einigen wenigen Studien ein Vorteil gegenüber einer alleinigen supportiven Therapie aufzeigen, so dass zukünftig neue Substanzen und Kombinationen geprüft werden sollten.

Das am längsten geprüfte und untersuchte Chemotherapeutikum in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ist 5-Fluorouracil mit oder ohne Folinsäure. Es erreicht nur selten Ansprechraten von bis zu 20 % und besitzt nur wenig Einfluss auf die Lebensqualität und das Überleben [95, 96]. Die enttäuschenden Ergebnisse, die mit 5-FU alleine oder in Kombinationen erzielt worden waren, unterstrichen nur noch einmal die Notwendigkeit für den Einsatz neuerer und effektiverer Substanzen.

Mitte der 90er Jahre kam es zur Einführung eines neuen Zytostatikums, des Pyrimidinanalogons Gemcitabin, welches sich in vier Phase I/II Studien als vielversprechend herausgestellt hatte. Caspar et al. zeigten in einer der ersten Gemcitabin-Studien vor allem eine durch Gemcitabin hervorgerufene klinische Besserung der krankheitsassoziierten Symptome wie Schmerzminimierung mit begleitender Reduktion des Analgetikaverbrauchs, Gewichtszunahme und Zunahme der Belastungsfähigkeit mit der Möglichkeit, normale tägliche Aktivitäten zu verrichten. Die Gruppe entwickelte ein Therapie-

schema mit 800 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabin (als 30minütige Infusion) in Form einer einmal wöchentlichen Gabe für die Dauer von 3 Wochen, gefolgt von einer Woche Pause. In Abwesenheit von dosislimitierenden Toxizitäten konnte die Dosis bis auf 1500 mg/m<sup>2</sup> erhöht werden. Insgesamt wurden 44 Patienten mit histologisch gesichertem Adenokarzinom des Pankreas in die Studie rekrutiert, 5/44 (11 %) erreichten unter der Therapie eine Partielle Remission und bei weiteren 9 Patienten kam es zu einer Stabilisierung der Erkrankung für die Dauer von mindestens 4 Monaten, bei deutlicher Verbesserung der klinischen Symptomatik. Das Gesamtüberleben lag bei 5,6 Monaten mit einer Einjahresüberlebensrate von 23 %. Der überwiegende Anteil der Patienten erhielt eine Dosis von 1000 mg/m<sup>2</sup> bei einem insgesamt niedrigen Toxizitätsprofil [97].

Gemcitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m<sup>2</sup> versprach eine vielversprechende und gut verträgliche Behandlungsoption zu sein. Auch in nachfolgenden Studien konnte dies bestätigt werden. Gemcitabin zeigte sich neben den klassischen Bewertungsparametern wie Ansprechrate, progressionsfreies Intervall und Überlebensrate auch in der Verbesserung der klinischen Symptomatik der Therapie mit 5-FU gleichwertig, wenn nicht sogar überlegen. In einer europäischen Studie mit 34 Patienten erreichten Carmichael und Mitarbeiter eine Ansprechrate von 6,3 % bei einem mittleren Überleben von 6,3 Monaten bei gleichzeitiger Verbesserung der krankheitsassoziierten Symptome [98]. Diese Ergebnisse führten unter anderem dazu, dass es zur Durchführung zweier kontrollierter Studien kam, welche die Verbesserung der Lebensqualität durch Gemcitabin zum Hauptzielkriterium hatten.

Zur genaueren Erhebung der Lebensqualität unter Zytostatikatherapie etablierten Rothenberg et al. 1996 den Begriff des „Clinical Benefit Response“ (CBR). In Ergänzung zu den klassischen Verlaufsparemtern wie progressionsfreies Intervall und Überlebenszeit gewichtet der CBR die für das Pankreaskarzinom typischen klinischen Charakteristika wie subjektive Schmerzeinschätzung, Analgetikaverbrauch und den Karnofsky-Performance-Status mit Gewichtsverlauf [99]. In dieser Phase II Studie mit insgesamt 63 Patienten erreichten, auch nach Vortherapie mit 5-FU, 17 Patienten (27 %) eine CBR mit einer medianen Dauer von 14 Wochen. Dies zeigte zum einen die fehlende Kreuzresistenz zwischen Gemcitabin und 5-FU und zum anderen eine deutliche, durch Gemcitabin bedingte, Verbesserung der klinischen Symptomatik. Das mediane Überleben lag bei 3,8 Monaten.

In einer Phase III Studie demonstrierte Burris et al. beim Vergleich von Gemcitabin zu 5-FU bei chemo-naiven Patienten eine signifikante krankheitsbezogene Symptomverbesserung basierend auf den Kriterien des Clinical Benefit Response von 23,8 % in der Gemcitabin-Gruppe und 4,8 % in der 5-FU Gruppe. Zusätzlich erreichte die Gemcitabin-Gruppe ein gering verbessertes medianes Überleben (5,6 Monate versus 4,4 Monate,  $p=0,0022$ ). Die Einjahresüberlebensrate lag bei der Therapie mit Gemcitabin bei 18 % und bei 5-FU nur bei 2 %. Diese Studie zeigt einen signifikanten Vorteil der Gemcitabin-Monotherapie gegenüber der 5-FU-Monotherapie nicht nur im Hinblick auf die Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome sondern auch auf das Gesamtüberleben [78].

Stornioli und Mitarbeiter veröffentlichten 1998 eine Übersichtsarbeit mit über 3023 mit Gemcitabin behandelten Patienten [79]. In Bezug auf die Lebensqualität konnte ein DRSI (disease related symptom improvement) analog zum CBR bei 18 % von 2471 Patienten erreicht werden. Überlebensdaten lagen bei 2380 Patienten vor, das mittlere Überleben lag bei 5,1 Monaten bei chemo-naiven und bei 3,9 Monaten bei vortherapierten Patienten. Die hier erzielten Daten entsprechen den Daten von Burris et al. (5,7 Monate), Caspar et al. ( 5,6 Monate) und Carmichael et al. (6,3 Monate).

Ein signifikanter Überlebensvorteil für Gemcitabin konnte in einer randomisierten Phase III Studie herausgearbeitet werden, in der Gemcitabin mit dem Metalloproteinaseinhibitor BAY12-9566 verglichen wurde. Die Studie wurde nach einer zweiten Interimsanalyse aufgrund der signifikanten Überlegenheit von Gemcitabin vorzeitig geschlossen, das mediane Überleben lag bei Gemcitabin im Vergleich zu BAY12-9566 bei 6,7 Monaten versus 3,4 Monaten und die Einjahres-Überlebensrate bei 25 % versus 10 % [100].

Im Bezug auf die Toxizität zeigte sich Gemcitabin in zahlreichen Phase I/II Studien mit einer maximal tolerablen Dosis von 800-1000  $\text{mg}/\text{m}^2$  (-1200 $\text{mg}/\text{m}^2$ ) in einer einmal wöchentlichen Gabe an den Tagen 1,8,15, gefolgt von einer Woche Pause als gut verträgliches Behandlungsschema. Dosislimitierende Toxizität war die meist mild verlaufende sowie rasch abklingende Myelosuppression mit Granulozytopenie und Thrombozytopenie. Übelkeit und Erbrechen waren gut beherrschbar, grippeähnliche Symptome kamen

bei 20 % der Patienten vor, waren aber generell milder Natur und führten sehr selten zum Therapieabbruch. Gleiches galt für das Auftreten von peripheren Ödemen.

Das geringe Toxizitätsprofil bei guter Verträglichkeit, die Reduzierung der krankheitsbedingten Symptome sowie der signifikante Überlebensvorteil gegenüber 5-FU führten dazu, dass sich Gemcitabin in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinom nun als Standardtherapie etablierte. Trotzdem können die bis jetzt erzielten Ergebnisse noch nicht zufrieden stellen, neue Studienkonzepte müssen weiterentwickelt werden und möglichst viele Patienten sollten innerhalb solcher Studienprotokolle behandelt werden.

Der nächste Schritt war und ist die Suche nach möglichen Kombinationspartnern für Gemcitabin. In In vitro Studien an HT-29 Kolonkarzinomzelllinien konnte man einen synergistischen zytotoxischen Effekt zwischen Gemcitabin und 5-FU nachweisen. Gemcitabin und 5-FU inhibieren die DNA- und RNA-Synthese auf unterschiedlichem Wege und besitzen so gut wie kein überlappendes Toxizitätsprofil. Zusätzlich inhibiert Gemcitabin die Ribonukleotidreduktase, was in der Folge zu einer erhöhten 5-FU Aktivität führen kann [101-103]. Aus diesem Grunde erscheint es sinnvoll Gemcitabin mit 5-FU zu kombinieren. Eine Vielzahl von Studien unterschiedlichster Regime mit diversen Kombinationspartnern sind seitdem initiiert und veröffentlicht worden.

Zum Vergleich und zur Auswertung des Stellenwertes des hier von uns vorgestellten Studiendesigns Gemcitabin mono versus Gemcitabin/5-FU/FS (24h) werden die bedeutsamsten Studien mit annähernd ähnlichen Studiendesign zusammengefasst und näher ausgeführt, sowie im Vergleich mit unseren Studienergebnissen bewertet.

## **5.1 Gemcitabin in Kombination mit 5-FU**

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen eine Fülle von veröffentlichten Phase I/II-Studien zum Thema 5-FU als Kombinationspartner für Gemcitabin mit oder ohne Folinsäure vor. Auch wenn eingesetzte Dosis und Applikation von Gemcitabin in nahezu allen Studien vergleichbar oder sogar identisch sind, variiert hingegen die Dosis als auch die Applikationsform von 5-FU beträchtlich und reicht von wöchentlichen Bolusgaben über verzögerte kontinuierliche Infusionen bis zur 24-Stunden-Dauerinfusion mit oder ohne zu-

sätzliche Folinsäure. Auf die wichtigsten Studien wird nachfolgend eingegangen. In insgesamt 13 Studien zu dieser Thematik konnte ein mittleres Überleben von 5,25 - 13 Monate erzielt werden [80,104-115]. Sowohl die Ansprechraten als auch die Überlebensdaten, die in diesen verschiedenen Studien mit einer Kombinationstherapie erreicht wurden, sind besser als oder zumindest gleichwertig einer alleinigen Gemcitabintherapie oder auch einer alleinigen 5-FU-Therapie und weisen auf eine gute antitumorale Aktivität hin.

### 5.1.1 Gemcitabin und kontinuierliche 5-FU Infusion ohne Folinsäure

Hidalgo et al. behandelte in einer Phase I/II Studie 26 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom mit Gemcitabin und einer 5-FU Dauerinfusion. Die Patienten erhielten Gemcitabin in einer Dosierung von 700-1000 mg/m<sup>2</sup>, als 30minütige Infusion wöchentlich an drei aufeinanderfolgenden Wochen eines 4wöchigen Zyklus. Die 5-FU Gabe erfolgte in Form einer verlängerten Infusion (PVI) mit einer fixen Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup> pro Tag. Es erfolgte hierbei keine zusätzliche Folsäuregabe. Insgesamt wurde eine Ansprechrate von 19,2 % mit Erreichen 1 CR und 4 PR erzielt. Bei 11 Patienten (42,3 %) konnte die Krankheit in Ihrer Ausbreitung stabilisiert werden. Die Einjahresüberlebensrate betrug 39 %, das mediane progressionsfreie Intervall (PFS) lag bei 7,4 Monaten, das Gesamtüberleben bei 10,3 Monaten. Zusätzlich konnten 45 % der Patienten von einer Verbesserung ihrer krankheitsbezogenen Beschwerden berichten. Die Toxizitäten waren tolerabel. Neutropenie war die dosislimitierende Haupttoxizität. Eine WHO III° Neutropenie trat in 61,5 % (16/26) auf und eine WHO IV° Neutropenie bei 11,5 % (3/26). Die nicht hämatologischen Toxizitäten waren mild, bei 11 Patienten wurden Hautausschläge beschrieben, die in 9 Patienten typisch waren für die durch PVI zugeführte 5-FU Gabe [104]. Da das Therapieschema insgesamt so gut verträglich war, empfahlen die Autoren für weitere Studien eine Gemcitabin Dosierung von 900 mg/m<sup>2</sup>. Weitere ähnliche Studien nutzen das gleiche Regime mit einer fixen Dosierung von Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>).

Kurtz et al. setzten Gemcitabin mit einer Dosierung von 1000 mg/m<sup>2</sup> als wöchentliche Gabe mit 5-FU in einer Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag als Dauerinfusion ein, in drei aufeinanderfolgenden Wochen eines 4-Wochen-Zyklus. Er erzielte 3 PR (10 %), in 12

(42 %) Fällen konnte die Krankheit in ihrer Ausbreitung stabilisiert werden (SD) und 14 (48 %) Patienten zeigten ein Fortschreiten der Erkrankung (PD), bei einem mittleren Überleben von 4 Monaten. Insgesamt 9 Patienten erfuhren eine Besserung Ihrer klinischen Symptomatik (39 %). Myelosuppression (Grad II/III) war die beschriebene Haupttoxizität [116].

Anchisi und Mitarbeiter modifizierten das Regime mit Gemcitabin-Gaben ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ) an den Tagen 1 und 8 mit 5-FU ( $200 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ ) als Dauerinfusion an den Tagen 1-15 eines 21-Tage Zyklus. Bei 16 bislang ausgewerteten Patienten zeigt sich eine Ansprechrate von 25 % und ein mittleres Gesamtüberleben von 21 Wochen (5,25 Monate) [110].

Rodriquez-Lescure et al. benutzten eine wöchentliche 48-Stunden Dauerinfusion von 5-FU ( $3000 \text{ mg/m}^2$ ) in Kombination mit Gemcitabin ( $800 - 1400 \text{ mg/m}^2$ ) jeweils für die Dauer von 3 Wochen, gefolgt von einer Woche Pause. Er erreichte hiermit bei 21 auswertbaren Patienten ein Gesamtansprechen von 19 %, in der auch eine CR enthalten war. Ein CBR konnte bei 57 % der Patienten verzeichnet werden. Das mediane Überleben lag bei 5,5 Monaten [111].

Di Costanzo et al. präsentierten 2001 eine Phase II Studie, in der er die Kombination von Gemcitabin plus 5-FU (Arm B) (Gemcitabin  $1000 \text{ mg/m}^2$ , initial über 7 Wochen mit einer Woche Pause, anschließend 3 Wochen Therapie mit einer Woche Pause plus 5-FU  $200 \text{ mg/m}^2$  für 6 Wochen innerhalb eines 8-Wochen Zyklus, anschließend 3 Wochen Therapie, 1 Woche Pause) gegen ein identisches Schema von Gemcitabin als Einzelsubstanz (Arm A) prüfte. Bei 92 rekrutierten Patienten (48 in Arm A und 44 in Arm B) konnten 89 Patienten ausgewertet werden. In Arm A erreichte man 4 PR (8 %), in Arm B 5 PR (11 %), das mediane Überleben war in beiden Armen identisch und lag bei 6 Monaten. Somit zeigt das Ergebnis keinerlei Unterschiede im Gesamtüberleben, lediglich bei den Remissionsdaten lässt sich ein geringer Unterschied erkennen [117]. Schlussendlich kommen die Autoren zu der Folgerung, dass diese Kombination mit 5-FU ( $200 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , Tag 1-21) die Aktivität von Gemcitabin nicht steigert, sondern nur aufwendiger und kostenintensiver ist.

Daneben gibt es Studien, in denen 5-FU als Hochdosisdauerinfusion eingesetzt wird. In

einer Phase II Studie der Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy erhielten die 46 Patienten Gemcitabin  $1400 \text{ mg/m}^2$  plus 5-FU  $3 \text{ g/m}^2$  als 48 Stunden Dauerinfusion an den Tagen 1,8 und 15 eines 4-Wochen Zyklus. Dieses Therapieregime war weder bezüglich der Überlebensdaten noch der Ansprechraten oder des CBR einer Gemcitabin-Monotherapie überlegen [118]. Das Behandlungskonzept der 5-FU Dauerinfusion als Kombinationspartner für Gemcitabin hat sich mit der Einführung von Capecitabine weiter entfaltet. Capecitabine, appliziert in Form einer zweimal tägliche oralen Einnahme, imitiert eine kontinuierliche 5-FU Zufuhr mit dem aus Patientensicht eindeutigem Vorteil der oralen Einnahme. Hermann et al. zeigte in einer Phase I/II Studie bei 18 auswertbaren Patienten eine Ansprechrate von 33 % [119]. Er applizierte hierbei Gemcitabin in der Standarddosierung ( $1000 \text{ mg/m}^2$ , Tag 1 und 8) zusammen mit Capecitabine in einer steigenden Dosierung von  $1000$  bis  $1600 \text{ mg/m}^2$ , Tag 1 bis 14, alle 3 Wochen. Die Kombination von Gemcitabin ( $2200 \text{ mg/m}^2$  über 30 min. alle 2 Wochen) mit Capecitabine ( $2500 \text{ mg/m}^2$ , Tag 1-7) konnte in einer nachfolgenden Phase II Studie im Vergleich zu Gemcitabin alleine ( $2200 \text{ mg/m}^2$  über 30 min. alle 2 Wochen) von Scheithauer et al. [120] mit insgesamt 83 Patienten ein medianes Überleben von 9,5 Monate im Kombinationsarm versus 8,2 Monate mit Gemcitabin alleine erzielen. Hier bleiben nachfolgende Phase III Studien mit größeren Patientenkollektiven abzuwarten.

### 5.1.2 Gemcitabin und Bolus-5-FU

Fünf Phase II Studien [105,106,108,121,122] untersuchten die Kombination von Gemcitabin und 5-FU als Bolusgabe. Drei Studien benutzen ein identisches 4-wöchiges Regime mit Gemcitabin in einer Dosierung von  $1000 \text{ mg/m}^2$  plus 5-FU Bolus  $600 \text{ mg/m}^2$  an den Tagen 1,8,15. Die Ansprechraten variierten in allen 5 Studien von 3,7 % bis 20 %, mit einem mittleren Überleben von 4,3 bis 7,5 Monaten.

Besondere Beachtung sollte der Studie von Cascinu et al. entgegengebracht werden, die in ihrem Studiendesign 34 Patienten mit Gemcitabin in einer fixen Dosisrate ( $1500 \text{ mg/m}^2/150\text{min}$ ) zusammen mit Bolus 5-FU ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) kombiniert an den Tagen 1 und 8 eines 3-Wochen-Zyklus behandelt hat [105]. Obwohl dieses Studienschema eine Ansprechrate von 15 % erreichte, war es relativ toxisch, bei einem CBR von nur 17 % und einem eher geringen Gesamtüberleben von 5,7 Monaten. Die in dieser Studie benutzte

fixe Dosierungsrate von  $10 \text{ mg/m}^2/\text{min}$  basiert zum einen auf präklinischen Daten als auch auf Phase II Daten. Präklinisch fand man Hinweise darauf, dass eine Infusionsrate von  $10 \text{ mg/m}^2/\text{min}$  effektiver ist als die Infusion über 30 Minuten. Man kann die maximale intrazelluläre Konzentration des aktiven Metaboliten von Gemcitabin bei einer konstanten Dosisrate über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten kann als bei einer Infusion über 30 Minuten. Zusätzlich konnten diese präklinisch erhobenen Daten durch eine Phase II Studie von Tempero et al., die die beiden Dosisregime direkt miteinander vergleicht, erhärtet werden [122].

In der oben beschriebenen Cascinu-Studie allerdings konnten die Ergebnisse nicht überzeugend zeigen, dass mit einer fixen Dosierungsrate tatsächlich eine bessere Palliation erreicht werden kann, als mit dem Standardschema über 30 Minuten. Basierend auf Phase I Daten, die zeigen konnten, dass die Kombination von Gemcitabin mit 5-FU ein gut verträgliches und sicheres Studienregime ist, wurde von Berlin et al. eine Phase II Studie initiiert. Es wurden ausschließlich Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom eingeschlossen. Die Patienten erhielten Gemcitabin  $1000 \text{ mg/m}^2$  als 30 min. Infusion und anschließend 5-FU als i.v. Bolus mit  $600 \text{ mg/m}^2$  wöchentlich über drei aufeinanderfolgende Wochen eines 4-wöchigen Zyklus. Von 37 randomisierten Patienten konnten 36 ausgewertet werden. Bei 5 Patienten erreichte man eine partielle Remission (14 %), 6 Patienten zeigten eine Stabilisierung der Erkrankung (17 %) und bei 22 Patienten kam es zur Progression der Erkrankung (61 %). Drei Patienten waren bezüglich des Ansprechens nicht auswertbar. Das mittlere Überleben lag bei 4,3 Monaten mit einer enttäuschenden Einjahresüberlebensrate von 8,6 % [106].

Im Vergleich mit den Ergebnissen von Burris et al., der nur bedingt erfolgen kann, da es sich bei Burris et al. um eine randomisierte Phase III Studie handelt, erscheint auf den ersten Blick das mittlere Überleben der Studie von Berlin et al. geringer als in den beiden Behandlungsarmen von Burris. Dieses kann den Eindruck hervorrufen, dass die Zugabe von 5-FU zu Gemcitabin der Therapie mit Gemcitabin als Monosubstanz sogar unterlegen ist. Ein wichtiger Faktor ist allerdings, dass in der Studie von Burris die rekrutierten Patienten eine sogenannte Stabilisierungsphase durchliefen, bevor sie randomisiert wurden. Patienten, bei denen keine ausreichende Stabilisierung Ihrer Krankheitssymptome erreicht werden konnte, wurden nicht randomisiert. Somit kann man darüber diskutieren, ob bei Burris ein selektioniertes Patientengut vorlag, mit einer ins-

gesamt auch besseren Prognose. Dieses kann den geringen Überlebensvorteil in der Burris Studie im Vergleich zu dieser und anderen Studien erklären. Zusätzlich wurden in der Phase II Studie von Berlin et al. ausschließlich Krankheitsstadien mit Vorliegen einer Metastasierung behandelt, wohingegen Burris auch lokal fortgeschrittene Erkrankungen eingeschlossen hat.

In einer weiteren von Cascinu und Mitarbeiter veröffentlichten Studie mit 54 Patienten, die 5-FU und Gemcitabin nach dem gleichen Regime und gleicher Dosierung wie in der Studie von Berlin et al. erhielten, zeichneten sich positivere Ergebnisse für dieses Regime ab. Hier kam man auf ein mittleres Überleben von 7 Monaten, ein CBR zeigte sich bei 28 Patienten (51 %) [123]. Trotz dieser enttäuschenden Phase II Ergebnisse testete die ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) dieses Regime innerhalb einer randomisierten Phase III Studie. In dieser Studie wurden von Berlin et al. 327 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom randomisiert. Die Patienten erhielten entweder Gemcitabin als Monotherapie (1000 mg/m<sup>2</sup>, d1, 8,15) oder Gemcitabin plus Bolus-5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>, d1,8,15). 322 Patienten waren auswertbar. Mit einem insgesamt sehr milden Toxizitätsprofil wurden nur niedrige Remissionsrate von 5,6 %/6,4 % erreicht, und die Kombination zeigte nur einen geringen signifikanten Vorteil (p= 0,022). Das Gesamtüberleben erreichte nur noch eine borderline statistical significance von p= 0,09, wiederholt zum Vorteil für den Kombinationsarm (5,4 vs. 6,7 Monate) [124]. Weil der Überlebensvorteil der Kombination nur sehr gering ausgefallen ist, muss man schließlich davon ausgehen, dass die Zugabe von 5-FU als Bolusregime zusammen mit Gemcitabin in diesem Studiendesign keine Verbesserung im Überleben erreicht und weitergehende Studien in diese Richtung nicht sinnvoll erscheinen.

### 5.1.3 Gemcitabin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure

In einer Phase I Dosisfindungsstudie erhielten 16 chemo-naive Patienten eine konstante Gemcitabin Dosis (1000 mg/m<sup>2</sup>), 6 davon erhielten zusätzlich eine 5-FU Dosis von 750 mg/m<sup>2</sup>, 8 eine 5-FU Dosis von 1000 mg/m<sup>2</sup> und 2 Patienten eine 5-FU Dosis von 1250 mg/m<sup>2</sup> [81]. Alle Patienten erhielten außerdem Folinsäure (200 mg/m<sup>2</sup>). Gemcitabin wurde als 30minütige Infusion verabreicht, gefolgt von Folinsäure für die Dauer von zwei Stunden an den Tagen 1,8,15 und 22 eines 42-tägigen Schema. Die Gabe von 5-FU erfolgte anschließend mit Hilfe einer tragbaren Infusionspumpe über 24 h an den

Tagen 1,8,15 und 22. Die Veränderung des normalerweise verwendeten 28 Tage-Therapieplans für Gemcitabin war ein Versuch einerseits die Medikamentenexposition zu erhöhen und andererseits eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine dreiwöchige Therapiepause (Tage 23 - 42) zu erreichen. Die maximal tolerable 5-FU Dosis lag bei diesem Schema bei  $1000 \text{ mg/m}^2$ . Von den 16 Patienten erreichte ein Patient eine PR und 9 Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung für die Dauer von  $> 3$  Monaten. An 13 Patienten konnte eine Verbesserung des Karnofsky-Performance Status (KPS) dokumentiert werden [81].

Basierend auf diesen Phase I Ergebnissen initiierte dieselbe Studiengruppe eine Phase II Studie mit insgesamt 38 Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. Das Therapieschema sah wie folgt aus: Gemcitabin ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ), 5-FU in einer Dosis von  $750 \text{ mg/m}^2$  als 24 h Dauerinfusion und Folinsäure ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) an den Tagen 1,8,15 und 22 eines 42-Tage Zyklus. Unter den 38 Patienten wurden 2 PR (5 %) und 34 Patienten mit einem SD (8,9 %) erzielt, mit einer mittleren progressionsfreien Zeit von 7,1 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 9,3 Monaten. Die Einjahresüberlebensrate lag bei 32 %. 31 Patienten (82 %) zeigten eine Verbesserung in Ihrem KPS. Aufgetretene Grad II /IV Toxizitäten beinhalteten Neutrozytopenie und Thrombozytopenie, die übrigen Toxizitäten waren mild [80]. Diverse andere Untersuchungen mit Gemcitabin und Folinsäure modifiziertem 5-FU sind zum jetzigen Zeitpunkt veröffentlicht worden.

Polyzos et al. behandelte 40 Patienten mit einer Kombination von Gemcitabin  $750 \text{ mg/m}^2$  an Tag 1 und 8 zusammen mit 5-FU  $350 \text{ mg/m}^2$  und Folinsäure  $350 \text{ mg/m}^2$  an den Tagen 1,2,3,7 und 8 in einem 4-Wochen-Zyklus. 8 Patienten zeigten ein Remission ihrer Erkrankung (20 %), bei 15 Patienten konnte eine Stabilisierung erreicht werden und 17 Patienten waren progredient unter diesem Therapieschema. Die Einjahresüberlebensrate lag bei 25 % [121]. Besonders in den Dosierungen der 5-Fluorouracil und Folinsäure-Gaben zeigen sich innerhalb der Studien breite Unterschiede.

Louvet und Mitarbeiter kombinierten eine Gabe von Leucovorin  $400 \text{ mg/m}^2$  in einer zweistündigen Infusion gefolgt von 5-Fluorouracil  $400 \text{ mg/m}^2$  als Bolusgabe und 2 oder  $3 \text{ g/m}^2$  als kontinuierliche Infusion über 46 Stunden; die Gemcitabingabe ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ) erfolgte als 30-minütige Infusion an Tag 3 nach der 5-FU Applikation. Die Behandlung

wurde alle 2 Wochen wiederholt. Die Gemcitabin-Dosierung konnte in Anhängigkeit von dem Auftreten von Toxizitäten bis zu  $1500 \text{ mg/m}^2$  gesteigert werden. Die Ansprechraten unter diesem Therapieschema lagen bei 25,9 % für 54 Patienten und in der Intent-to-treat Population bei 22,6 % (62 Patienten). Das mediane progressionsfreie Intervall bewegte sich bei 4,8 Monaten, das mediane Gesamtüberleben lag bei 9 Monaten mit einer Einjahres-Überlebensrate von 32,3 %. Die am häufigsten aufgetretene Toxizität war eine Grad 3-4 Neutropenie (56,5 %), die zwar meist asymptomatisch blieben aber Dosisreduzierungen zur Folge hatten. Interessant noch zu erwähnen ist, dass es unerwarteter Weise bei diesem Regime bei 97 % der Patienten zu einem Auftreten einer kompletten Alopezie gekommen ist [107].

Die hier vorliegende Studie wurde initiiert, um mit einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin/5-FU/FS eine Verbesserung in den klassischen Bewertungsparametern wie Ansprechen und Überleben bei gleichzeitig gut vertretbarem Toxizitätsprofil und erhaltener Lebensqualität gegenüber einer alleinigen Gemcitabin-Therapie zu erreichen. Die beiden Behandlungsarme zeigen bezüglich der Patientenzahl ein Ungleichgewicht zugunsten der Gemcitabin-Monotherapie. Die übrigen demographischen Parameter waren in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen, das mediane Alter lag in Arm A bei 66 Jahren, in Arm B bei 69 Jahren. Dieser Altersunterschied hatte keinen Einfluß auf das Überleben im Vergleich zwischen den beiden Therapiearmen. Das mediane progressionsfreie Intervall und das mediane Gesamtüberleben lag in Arm A bei 3,7 und 6,5 Monaten mit einer Ein-Jahres-Überlebensrate von 25 %. Im Vergleich dazu erreichte die Therapie mit Gemcitabin als Einzelsubstanz ein medianes progressionsfreies Intervall von 3,1 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 6,3 Monaten bei einer Einjahres-Überlebensrate von 20 %. Lediglich der Unterschied im progressionsfreiem Intervall zeigte eine statistische Signifikanz, spiegelte sich aber in den übrigen Parametern nicht wieder. Jedoch ist zumindest in Bezug auf die Einjahres-Überlebensrate ein Trend für die Kombinationstherapie zu verzeichnen.

Im Vergleich mit den oben beschriebenen Therapieregimen, die bereits eine Kombination mit Gemcitabin, 5-Fluorouracil und Folsäure verwendet haben, bei aber deutlich geringeren Patientenzahlen, konnten innerhalb unserer Studie lediglich vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. Louvet und Mitarbeiter arbeiteten in ihrer Studie bei 66 Patienten ein besseres medianes Gesamtüberleben heraus (9 Monate), die Einjahres-

Überlebensrate lag bei 32,3 %. Ein vergleichbar großes Patientengut wurde in der Phase III Studie von Berlin und seinen Mitarbeitern behandelt [124]. Hier fehlte der zusätzliche Einsatz von Folinsäure und die 5-FU Applikation erfolgte als Bolusgabe. Die insgesamt erreichten Ergebnisse sind allerdings ähnlich. Das Gesamtüberleben im Kombinationsarm lag bei 6,7 Monaten, im Gemcitabin-Monotherapiearm bei 5,4 Monaten.

45 Patienten (31 %) in Arm A ( Gem plus 5-FU/FS) und 52 Patienten (32 %) in Arm B (Gem Mono) zeigten eine Stabilisierung der Erkrankung, 8 Patienten (6 %) in Arm A und 8 Patienten (5 %) in Arm B erreichten eine partielle Remission ihrer Erkrankung. Somit zeigen unsere beiden Therapiearme einen ähnlichen Effekt hinsichtlich Tumoranprechen. Hinsichtlich der Toxizitäten wurden beide Therapieregime generell gut vertragen. Thrombozytopenien und Leukopenien traten im Kombinationsarm häufiger auf, ein Therapieabbruch diesbezüglich wurde im Kombinationsarm aber nur bei einem Patienten notwendig. In der Beurteilung des Einflusses des Karnofsky-Performance Status auf das Überleben zeichnete sich ein Trend dahingehend ab, dass Patienten mit einem guten KPS von einer Kombinationstherapie bei guter Verträglichkeit mehr profitieren als von einer Einzelsubstanztherapie, wohingegen die Patienten mit einem schlechten KPS einer Kombinationstherapie nicht unbedingt zugeführt werden sollten. Diese Patienten zeigen unter einer Monotherapie bessere Überlebensdaten allerdings ohne statistische Signifikanz.

Obwohl bisher sehr viele Untersucher vergleichbare Dosen und Therapieschedules bei der Gemcitabin-Therapie eingesetzt haben, unterscheidet sich das Therapieregime für 5-FU sowie die Applikationsform, auch in der zusätzlichen Gabe von Folinsäure, so dass der Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Studien untereinander schwierig ist.

## **5.2 Andere Kombinationsregime mit Gemcitabin**

### **5.2.1 Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin**

Gemcitabin ist bekannt als effektiver Inhibitor der DNA-Reparaturmechanismen. Eine Synergistische Toxizität in Kombination mit Cisplatin konnte bereits in vitro in präklinischen Studien nachgewiesen werden. Die Reparaturmechanismen der durch Cisplatin

hervorgerufenen DNA-Schäden werden durch Gemcitabin unterdrückt. Obwohl Cisplatin alleine eine nachgewiesene antitumorale Aktivität beim Pankreaskarzinom besitzt, mit Remissionsraten von 21 % in Phase II Studien, konnte nur ein mittleres Überleben von nicht mehr als 4,0 Monaten erzielt werden.

In einem deutschen multizentrischen Studiendesign von Heinemann et al. wurde Gemcitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m<sup>2</sup> (d1, 8, 15, alle 4 Wochen) zusammen mit Cisplatin in einer Dosierung von 50 mg/m<sup>2</sup> (d1 und 15, alle 4 Wochen) kombiniert. Bei 35 auswertbaren Patienten erreichte man eine Ansprechrate von 11,4 % bei einer SD-Rate von 57,1 % (> 3 Monate). Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 4,3 Monate, das mediane Überleben 8,2 Monate, die Einjahres-Überlebensrate 27 % [125].

Philipp und Mitarbeiter setzten bei 42 ein identisches Regime ein und erreichten ein medianes Überleben von 7,1 Monaten mit einer mittleren Zeit bis zur Progression von 5,4 Monaten [126]. Die Haupttoxizität zeigte sich in Neutropenien und Thrombozytopenien mit einem Fall von neutropenischem Fieber. Patienten, die innerhalb von zwei randomisierten Studien eine alleinige Therapie mit 5-FU erhielten, erreichten eine Einjahresüberlebensrate von 2 % [78] und 9 % [127]. Diese konnte durch Zugabe von Cisplatin auf 17 % gesteigert werden [127]. Gemcitabin als Monosubstanz eingesetzt erreicht ein Einjahresüberleben von 18 % [78], eine weitere Verbesserung auf 27 % konnte durch die Kombination von Gemcitabin zu Cisplatin in Phase II Untersuchungen erreicht werden [125].

Die ersten Ergebnisse wurden von Colucci et al. in einer Phase II Studie veröffentlicht. 30 Patienten erhielten eine wöchentliche Gabe von Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>) und erreichten eine RR (Responserate) von 10 %, 32 Patienten behandelte man äquivalent unter zusätzliche Gabe von Cisplatin (25 mg/m<sup>2</sup>) und erreichte hierbei eine RR von 31 %. Der CBR war in beiden Armen vergleichbar hoch (45 % vs. 38 %) [128]. Die Kombination mit Cisplatin erschien so wirkungsvoll, dass Phase III Studien zu diesem Thema initiiert wurden.

In der nachfolgenden Phase III Studie von Colucci et al. wurden 107 Patienten behandelt, 44 Patienten erhielten eine wöchentliche Gabe von Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>) für die Dauer von 7 Wochen und nach einer 2-wöchigen Pause jeweils eine Gabe an Tag

1,8 und 15 eines 28-Wochen Zyklus für die Dauer von 2 Zyklen (Arm A). 53 Patienten erhielten im Vergleich dazu eine wöchentliche Gabe von Cisplatin ( $25 \text{ mg/m}^2$ ) jeweils 1 Stunde vor der Gemcitabingabe ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ), an Tag 22 nur Gemcitabin alleine (Arm B). Das erste Staging erfolgte nach 7 Wochen und danach nach den 2 Zyklen. Die mediane Zeit bis zur Progression lag in Arm A bei 8 Wochen und in Arm B bei 20 Wochen und war damit signifikant ( $p=0,048$ ), die Gesamtansprechrates bewegte sich in Arm A bei 9,2 % und in Arm B bei 26,4 % ( $p=0,02$ ), das mediane Überleben wurde in Arm A mit 20 Wochen und in Arm B mit 30 Wochen erreicht. Dieses Ergebnis zeigte keine Signifikanz, aber doch einen Trend hin zu der Kombinationstherapie [129].

Als Kongressveröffentlichung (ASCO 2003) präsentierte Heinemann et al. ihre randomisierte Phase III Studie, die Nachfolgestudie zu der oben erläuterten Phase II Studie. Heinemann et al. behandelten 195 Patienten entweder mit der Kombination Gemcitabin ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ) plus Cisplatin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) an den Tagen 1 und 15 eines 28 Tage Zyklus oder mit Gemcitabin alleine ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ) an den Tagen 1, 8 und 15 eines ebenfalls 28-Tage Zyklus. Eine Auswertung der Daten war erfolgt, nachdem 75 % der Patienten verstorben waren. Das mediane Überleben lag im Kombinationsarm bei 8,3 Monaten im Vergleich zu 6,0 Monaten im Gemcitabin-Mono-Arm ( $p=0,046$  im Wilcox-Test,  $p=0,12$  in der log-rank Analyse), das mediane progressionsfreie Intervall bei 5,4 vs. 2,8 Monaten ( $p<0.01$  in der log-rank Analyse) [130]. Diese Ergebnisse scheinen sehr vielversprechend zu sein. Auch die Toxizitäten waren bis auf einen signifikanten Unterschied im Auftreten von Nausea und Erbrechen im Kombinationsarm (WHO III<sup>o</sup>/IV<sup>o</sup> 20,9 % vs. 6,4 %) mit den Toxizitäten der Gemcitabin-Therapie vergleichbar. Die Kombination von Gemcitabin mit Cisplatin könnte in Zukunft eine adäquate palliative Behandlung für das fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms darstellen.

### 5.2.2 Gemcitabin mit Oxaliplatin

Eine Vielzahl von Studien und Daten liegen zum Thema Oxaliplatin in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms vor. Rougier et al. untersuchten ein dreiarmliges Studiendesign mit Oxaliplatin, 5-FU und die Kombination aus beidem [131]. Weder 5-FU als Monosubstanz noch Oxaliplatin alleine konnten eine Remission erreichen, immerhin zeigte die Behandlung mit dem Kombinationsarm eine Ansprechrates von 11 % (3/59). Das Gesamtüberleben blieb mit 5-FU (2,4 Monaten) und mit Oxaliplatin

(3,4 Monaten) niedrig, und konnte in der Kombination auf 8,5 Monate erhöht werden. Insgesamt ist die hier vorliegende Patientenzahl jedoch zu gering um hieraus bereits aussagekräftige Schlüsse zu ziehen. Es gibt aber erste Anzeichen dafür, dass die Kombination von 5-FU mit Oxaliplatin zu erwünschten synergistischen Effekten führt.

Eine französische Studiengruppe kombinierte in einer Phase II Studie eine Applikation mit einer festen Dosisrate von Gemcitabin ( $1000 \text{ mg/m}^2$  als  $10 \text{ mg/m}^2/\text{min}$ -Infusion, Tag 1) mit Oxaliplatin ( $100 \text{ mg/m}^2$  als 2-Stunden-Infusion, Tag 2) alle 2 Wochen [132]. Unter 64 auswertbaren Patienten (30 mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor und 34 Patienten mit einer bereits metastasierten Erkrankung) lag die Ansprechrate bei 30,6 %. Das mittlere progressionsfreie Intervall und das mittlere Gesamtüberleben lag bei 5,3 und 9,2 Monaten mit einer Ein-Jahres-Überlebensrate von 36 %. Bei ca. 30 % der Patienten trat eine III<sup>o</sup>/IV<sup>o</sup> Toxizität auf [132].

Eine weitere Kombination von Gemcitabin und Oxaliplatin wurde mit 5-FU erweitert. Granier et al. infundierten Gemcitabin ( $800 \text{ mg/m}^2$  über 30 min.) und Oxaliplatin ( $100 \text{ mg/m}^2$  über 120 min.) an Tag 3, die 5-FU Infusion erfolgte an Tag 1 mit einem Bolus von  $400 \text{ mg/m}^2$  gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe ( $2000 \text{ mg/m}^2$  über 48 Stunden). Das progressionsfreie Intervall wurde mit 7,2 Monaten und das Gesamtüberleben mit 8 Monaten angegeben. Nachteil dieser Kombination war ausgeprägte Toxizitäten mit dem Auftreten von neutropenischen Fieber bei 6 Patienten und Neutropenien III<sup>o</sup>/IV<sup>o</sup> bei 28 % der gegebenen Therapiezyklen [133]. Die Daten zeigen insgesamt ein ebenfalls effektives Behandlungsregime, jedoch sind diese Ergebnisse auch mit weniger toxischen Therapieschemata zu erreichen.

2004 stellte die Arbeitsgruppe um Louvet eine Nachfolgestudie der oben beschriebenen Phase II Studie auf dem ASCO 2004 vor. In diese Phase III Studie wurden 326 Patienten eingeschlossen. 156 Patienten erhielten eine Therapie mit Gemcitabin alleine ( $1000 \text{ mg/m}^2$  als 30 min. Infusion, wöchentlich). 157 erhielten eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin ( $1000 \text{ mg/m}^2$  als  $10 \text{ mg/m}^2/\text{min}$ -Infusion, Tag 1) zusammen mit Oxaliplatin ( $100 \text{ mg/m}^2$  als 2 Stunden Infusion, Tag 2) alle 2 Wochen. Die Endauswertung zeigte für den Kombinationsarm eine verbesserte Ansprechrate (28,7 % vs. 16,7 %,  $p=0,05$ ), ein verlängertes progressionsfreies Intervall ( 5,5 Monate vs. 3,7 Monate,  $p=0,04$ ) und eine Verbesserung hinsichtlich des CBR (38,9 % vs. 29,2 %,  $p=0,05$ ) bei guter Verträglich-

keit. Das mediane Überleben konnte auf 9 Monate vs. 7,1 Monate gesteigert werden, jedoch ohne statistische Signifikanz [134].

### 5.2.3 Gemcitabin plus Docetaxel

Das Taxan Docetaxel (Taxotere) hat bei einer Vielzahl von Tumorentitäten eine nachgewiesene Aktivität. Die Monotherapie mit Docetaxel beim Pankreaskarzinom wurde erstmals beschrieben durch Okada et al. [135] sowie Androulakis et al. [136], die Ansprechraten von 0 % bis 6 % erreichten, mit einem Gesamtüberleben von 4 - 9 Monaten. Die hämatologischen Toxizitäten waren hierbei sehr hoch (Neutropenie 86 % und 36 %). Jacobs und seine Mitarbeiter verabreichten an zunächst 18 Patienten innerhalb einer Phase II Studie Gemcitabin  $800 \text{ mg/m}^2$  an den Tagen 1, 8, und 15 sowie Docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  an Tag 1 eines 28 Tage Zyklus. Aufgrund ausgeprägter hämatologischer Toxizitäten wurde diese Therapieregimen verändert zu Gemcitabin  $1000 \text{ mg/m}^2$  und Docetaxel  $40 \text{ mg/m}^2$  an Tag 1 und 8 eines 21 Tage Zyklus. 10 der 33 auswertbaren Patienten erreichten eine Partielle Remission mit einer Gesamtansprechrates von 30,3 %. 12 Patienten erreichten ein Stable disease. Die mediane Zeit bis zur Progression lag bei 6 Monaten, das mittlere Überleben bei 10,5 Monaten [137].

Cascinu et al. definierte in einer Phase I/II Studie die maximal tolerierbare Dosis (MDT) von Docetaxel ( $70 \text{ mg/m}^2$ ). Die Patienten erhielten Docetaxel  $70 \text{ mg/m}^2$  an Tag 8 zusammen mit einer fixen Dosis Gemcitabin  $1000 \text{ mg/m}^2$  an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus. Hiermit erreichten ein Patient von 18 eine PR. Das mediane Überleben lag bei 5,4 Monaten [138]. Die Autoren dieser Studie folgerten, dass die zusätzliche Gabe von Docetaxel aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms nicht besonders nützlich ist. Shepard et al. konnte bei 32 Patienten mit einer höheren Dosierung von Gemcitabin  $2000 \text{ mg/m}^2$  an Tag 1 und 8 sowie Docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  ebenfalls an Tag 1 und 8 ebenfalls nur höhere Toxizitäten erreichen. Das Gesamtüberleben lag bei 4,7 Monaten [139].

Lutz und Mitarbeiter untersuchten innerhalb einer randomisierten Phase II Studie der European Organisation of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group 96 Patienten mit der Kombination Gemcitabin  $800 \text{ mg/m}^2$  an Tag 1 und 8 mit Docetaxel  $85 \text{ mg/m}^2$  an Tag 8 eines 21 Tage Zyklus (Arm A) versus Docetaxel  $75 \text{ mg/m}^2$  an Tag 1

zusammen mit Cisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  ebenfalls an Tag 1 ( Arm B). 70 Patienten waren bezüglich des Ansprechens auswertbar. In Arm A lag das progressionsfreie Intervall bei 3,9 Monaten, das mediane Überleben bei 7,4 Monaten und die Einjahres-Überlebensrate bewegte sich bei 30 %. In Arm B lag das progressionsfreie Intervall bei 2,8 Monaten, das mittlere Überleben bei 7,1 Monaten und die Einjahres-Überlebensrate bei 16 % [140]. Die Autoren selber favorisieren die Kombination Gemcitabin/Docetaxel zum einen aufgrund der Überlebensdaten als auch aufgrund des Toxizitätsprofils im Vergleich zur Kombination Cisplatin/Docetaxel.

Zusammenfassend sind die aktuellen Daten, die mit der Kombination von Docetaxel mit Gemcitabin erreicht werden nicht überzeugend und suggerieren, dass Docetaxel auch aufgrund vermehrter Toxizitäten unter diesem Regime nicht der geeignete Kombinationspartner für Gemcitabin zu sein scheint. Zu einer abschließenden Beurteilung sind weitere Studien notwendig.

#### **5.2.4 Gemcitabin plus Pemetrexed**

Pemetrexed (Alimta®) wurde erstmals bekannt in der Therapie des malignen Pleuramesothelioms. Pemetrexed greift in den Folsäurestoffwechsel ein, in dem es mehrere Zielenzyme angreift und damit in der Folge die Zellproliferation hemmt. Es wird als auch als „Multi-target-Enzyminhibitor“ bezeichnet. In der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms wurde Pemetrexed innerhalb einer Phase III Studie mit Gemcitabin kombiniert. 565 Patienten wurden rekrutiert, 283 erhielten eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin  $1250 \text{ mg/m}^2$  an Tag 1 und 8 plus Pemetrexed  $500 \text{ mg/m}^2$  nach der Gemcitabingabe an Tag 8 eines 21-Tage Zyklus. 282 Patienten erhielten demgegenüber eine Gemcitabin-Monotherapie  $1000 \text{ mg/m}^2$  an den Tagen 1, 8, und 15 eines 28-Tage Zyklus. Das Gesamtüberleben konnte mit der Kombination nicht verbessert werden (6,2 Monate mit PG versus 6,3 Monaten mit Gemcitabin). Das progressionsfreie Intervall war in beiden Armen vergleichbar. Die Tumoransprechrates zeigte im Kombinationsarm eine signifikante Verbesserung (14,8 mit PG vs. 7,1 mit Gemcitabin,  $p=0,004$ ). Die Toxizitäten waren aber im Kombinationsarm erhöht. Zusammenfassend zeigt die Kombination von Gemcitabin mit Pemetrexed keine Überlegenheit gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie [141].

## 6 Zusammenfassung

Das Pankreaskarzinom ist die viert- bis fünfhäufigste tumorbedingte Todesursache in der westlichen Welt. Der bisher einzige kurative Therapieansatz besteht in der vollständigen chirurgischen Resektion des Tumors. Allerdings liegt bei bereits über 80 % der Neudiagnostizierten ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor, welches einer chirurgischen Intervention nicht mehr zugänglich ist. Als Therapieoption stehen diesen Patienten neben einer rein symptomorientierten Therapie die Radiochemotherapie oder eine alleinige Chemotherapie zur Verfügung. Das lange Zeit eingesetzte Chemotherapeutikum 5-Fluorouracil (5-FU) demonstrierte in wenigen randomisierten Studien einen geringen Überlebensvorteil (medianes Überleben ca. 4 Monate) gegenüber der symptomorientierte best-supportive-care Therapie (medianes Überleben 2,5 Monate).

Gemcitabin, ein Pyrimidinanalogon, konnte sich seit seiner Einführung in den 90er Jahren in zweifacher Hinsicht gegenüber der damals gängigen Therapie mit 5-FU behaupten. Neben einer Verbesserung der klassischen Verlaufsparemeter wie Ansprechrate, progressionsfreies Intervall und medianes Überleben/Gesamtüberleben gegenüber 5-FU innerhalb Phase II/III-Studien war auch eine Verbesserung tumorbedingter klinischer Krankheitssymptome zu beobachten.

Die Behandlung mit Gemcitabin gilt heute als Standardtherapie beim inoperablen Pankreaskarzinom. Dennoch sind die Ergebnisse, die bislang mit einer Gemcitabin-Monotherapie erreicht werden, alles andere als zufriedenstellend. Wir wollten mit Hilfe einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin/5-Fluorouracil als 24h-Infusion und Folsäure eine Verbesserung hinsichtlich der klassischen Verlaufsparemeter, bei weiterhin guter Verträglichkeit und erhaltener Lebensqualität erreichen. Unser hier eingesetztes Therapieregime kann im ambulanten Rahmen durchgeführt werden und beinhaltet bei einer vorgesehenen Pause von 20 Tagen zwischen den Zyklen ein hohes Maß an Lebensqualität beim Patienten. Alle Patienten konnten ambulant geführt werden. Die Therapie wurde gut vertragen ohne schwerwiegende Nebenwirkungen zu bieten.

Ein Überlebensvorteil konnte in unserer Studie mit der Kombinationsbehandlung im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie allerdings nicht erreicht werden. Im Kombinationsarm fand sich ein Überlebensmeridian von 6,5 Monaten (Intervall 4,9-8,0) und im

Monotherapiearm ein Überlebensmedian von 6,3 Monaten (Intervall 4,9-7,7). Dieses Ergebnis zeigte keine statistische Signifikanz ( $p=0,4240$ ). Das Einjahres-Überleben lag im Kombinationsarm bei 25 % und im Monotherapiearm bei 20 %. In den übrigen vorliegenden Kombinationsstudien mit Gemcitabin, bei denen Überlebensdaten verfügbar sind, wird bislang ein medianes Überleben von ungefähr 6-9 Monaten erreicht. Auch wir konnten keine Verbesserung dieser Daten erreichen.

Erfahrungen in Kombinationen mit Gemcitabin liegen für 5-FU/FA, Oxaliplatin, Epirubicin und Cisplatin vor. Die meisten Studien beschäftigen sich mit der Kombination mit 5-FU mit oder ohne Folinsäure. Daneben stehen neue Kombinationstherapien im Vordergrund. Eine Möglichkeit stellt die Kombination von Gemcitabin + 5-FU + Cisplatin im Vergleich zur alleinigen Gemcitabin-Therapie dar. Ebenso sind die Daten einer Kombination von Gemcitabin mit Oxaliplatin vielversprechend. Andere Studienkonzepte beschäftigen sich unter anderem mit 4-fach Kombinationen mit Gemcitabin/Cisplatin/5-FU und Epirubicin [142] sowie dem Einsatz von Immuntherapien mit monoklonalen Antikörpern wie zum Beispiel Bevacizumab. Die Beurteilung dieser Ergebnisse ist zum jetzigen Zeitpunkt jedoch verfrüht.

Unabhängig von der eingesetzten Therapie sollte neben einer Verbesserung der klassischen Verlaufsparemeter immer die gute Verträglichkeit mit einem geringen Toxizitätsprofil und die damit verbundene Lebensqualität im Vordergrund stehen, da es sich hierbei um palliative Therapiekonzepte handelt. Daneben geht man in aktuellen, laufenden Studienkonzepten dazu über, Patienten mit einem guten KPS mit einer Kombinationstherapie zu behandeln und Patienten mit einem schlechten KPS eher der Monotherapie mit Gemcitabin zuzuführen. Es gilt in Zukunft herauszufinden, ob verbesserte Ansprechraten und ein verlängertes Überleben mit milder Toxizität durch spezifische Kombinationstherapien gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie zu erreichen sind.

## 7 Literatur

1. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland- Fachserie 12, Reihe 4-2004.
2. Sternheim ET, Voigt J, Kaspar W, Dippold WG. Das Pankreaskarzinom. *Der Internist* 2000;41:848-59.
3. Cress RD, Yin D, Clarke L, Bold R, Holly EA. Survival among patients with adenocarcinoma of the pancreas: a population-based study (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17:403-9.
4. Han SS, Jang JY, Kim SW, Kim WH, Lee KU, Park YH. Analysis of Long-term Survivors after Surgical Resection for Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2006; 32:271-75.
5. Simon B, Printz H. Epidemiological trends in pancreatic neoplasias. *Dig Dis* 2001;19:6-14.
6. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.
7. Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Pancreatic Cancer: state-of-the-art care. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:241-68.
8. Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir*. 2004;59:99-111.
9. Boyle P, Hsieh CC, Maisonneuve P, et al. Epidemiology of pancreas cancer (1988). *Int J Pancreatol* 1989; 5:327-46.
10. Mulder I, Hoogenveen RT, van Genugten ML, et al. Smoking cessation would substantially reduce the future incidence of pancreatic cancer in the European Union. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:1343-53.
11. Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken, 2006.
12. Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita B, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: A case control Study of the SEARCH programme of the IARC. *Int J Cancer* 1996;67:63-71.
13. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1510-6.
14. Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Arch Intern Med* 1996;156:2255-60.
15. Howe GR, Jain M, Burch JD, Miller AB. Cigarette smoking and cancer of the pancreas: evidence from a population-based case-control study in Toronto, Canada. *Int J Cancer* 1991; 47:323-28.
16. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, et al A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer Causes Control*. 2002;13:249-54.
17. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiologic and etiologic factors of pancreatic cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002;16:1-16.
18. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, et al. Dietary and Nutritional Factors and Pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1710-9.
19. American Gastroenterological Association: Medical Position Statement: Epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999;117:1463-84.
20. Garabrant DH, Held J, Langholz B, Peters JM, Mack TM. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:764-71.

21. Ji BT, Silverman DT, Stewart PA, et al. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am J Ind Med.* 2001; 39:92-9.
22. Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, Thun MJ. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control.* 2000;11:915-23.
23. Fisher WE, Boros LG, Schirmer WJ. Insulin promotes pancreatic cancer: evidence for endocrine influence on exocrine pancreatic tumors. *J Surg Res* 1996;63:310-3.
24. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Coffee and Alcohol Consumption and the Risk of Pancreatic Cancer in two prospective United States Cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:429-37.
25. Gold EB, Golding SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:67-91.
26. Gullo L. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 4:79-81.
27. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as a risk faktor for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999;80:1830-7.
28. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:1605-9.
29. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J med* 1993;328:1433-7.
30. Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1995;109:247-51.
31. Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ, et al. Increased risk of incident pancreatic cancer among first degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2001;7:738-44.
32. Hruban RH, Peterson GM, Ha PK, Kern SE et al. Genetics of pancreatic cancer. From genes to families. *Surg Oncol Clin N Am.* 1998;7:1-23.
33. Molina MA, Sitja-Arnau M, Lemoine MG, Frazier ML, Sinicrope FA. Increased cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic carcinomas and cell lines: growth inhibition by non steroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Res* 1999;59:4356-62.
34. Perugini RA, McDade TP, Vittimberga FJ Jr, Duffy AJ, Callery MP. Sodium Salicylate inhibits proliferation and induces G1 cell cycle arrest in human pancreatic cancer cell lines. *J Gastrointest Surg* 2000;4:24-32.
35. Anderson KE, Johnson TW, Lazovich D, Folsom AR. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1168-71.
36. Gasslander T, Arnelo U, Albiin N, Permert J, et al. Cystic tumors of the pancreas. *Dig Dis.* 2001;19:57-62.
37. Bahri I, Njim L, Khabir A, et al. Solid cystic papillary tumor of the pancreas, *Ann Chir* 2001;126:899-902.
38. Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2001;1:641-47.

39. Hermanek P. Pathology and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:116-20.
40. Moore PS, Sipos B, Orlandini S, et al. Genetic profile of 22 pancreatic carcinoma cell lines. *Virchows Arch*. 2001;439:798-802.
41. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-k-ras genes. *Cell* 1988;53:549-54.
42. Hahn SA, Schmiegel WH. Recent Discoveries in Cancer Genetics of Exocrine Pancreatic Neoplasia. *Digestion* 1998;59:493-501.
43. Heinemann V, Hiddemann W. Pankreaskarzinomtherapie: von der Fiktion zur Realität. *Bay. Int.* 2000;1:3-4.
44. Löhr M, Kloppel G, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lüttges J. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Neoplasia* 2005;7:17-23.
45. Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, et al. DPC4, a candidate tumor-suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271:350-53.
46. Moskaluk CA, Hruban RH, Schutte M, et al. Genomic sequencing of DPC4 in the analysis of familial pancreatic carcinoma. *Diagn Mol Pathol* 1997;6:85-90.
47. Lamerz R. Konventionelle und molekulare Tumormarker beim Pankreaskarzinom. *Bay. Int.* 2000;1:6-9.
48. UICC, 2002: Pancreas. Sobin LH, Wittekind C (Hrsg.) New Jersey 2002, Verlag John Wiley and Sons, 2002 (6. Auflage).
49. Jakobs R, Martin WR, Riemann JF: Pankreaskarzinom-aktuelle diagnostische Möglichkeiten. *Onkologe* 1999;5:194-202.
50. Gullo L, Tomassetti P, Migliori M, Casadei R, Marrano D. Do early symptoms of pancreatic cancer exist that can allow an earlier diagnosis. *Pancreas* 2001;22:210-13.
51. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K. Kompendium Internistischer Onkologie 2000, 3.Auflage, Band 1, S.469.
52. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990;85:350-55.
53. Halm U, Schumann T, Schiefke I, Witzigmann H, Mossner J, Keim V. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 2000;82:1013-16.
54. Tian F, Appert HE, Myles J, Howard JM. Prognostic value of serum CA 19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 1992;215:350-5.
55. Heinemann V, Schermuly MM, Stieber P, et al. CA 19-9: A predictor of response in Pancreatic Cancer Treated with Gemcitabin and Cisplatin. *Anticancer Research* 1999; 19:2433-35.
56. Bottger TC, Boddin J, Duber C, Heintz A, Kuchle R, Junginger T. Diagnosing and staging of pancreatic carcinoma - What is necessary? *Oncology* 1998; 55:122-29.
57. Trumper LH, Burger B, von Bonin F, et al. Diagnosis of pancreatic adenocarcinoma by polymerase chain reaction from pancreatic secretions. *Br J Cancer* 1994;70:278-84.

58. Urban T, Ricci S, Grange JD, et al. Detection of c-K-ras mutation by PCR/RFLP analysis and diagnosis of pancreatic adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:2008-12.
59. Wanebo HJ, Vezeridis MP. Pancreatic carcinoma in perspective. A continuing challenge. *Cancer* 1996; 78:580-91.
60. Diehl SJ, Lehmann KJ, Sadick M, Lachmann R, Georgi M. Pancreatic cancer: value of dual-phase helical CT in assessing resectability. *Radiology* 1998;206:373-78.
61. Michl P, Pauls S, Gress TM. Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:227-51.
62. Wiersema MJ. Accuracy of endoscopic ultrasound in diagnosing and staging pancreatic carcinoma. *Pancreatology* 2001;1:625-32.
63. Yasuda K, Mukai H, Fujimoto S, Nakajima M, Kawai K. The diagnosis of pancreatic cancer by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc*. 1988;34:1-9.
64. Raedsch R, Sauerbruch T. Einsatz der ERCP bei Verdacht auf Gallengangs- und Pankreaskarzinom. *Z Gastroenterol* 1992;30:765-69.
65. Adamek HE, Weitz M, Breer H, Jakobs R, Schilling D, Riemahn JF. Value of Magnetic-Resonance Cholangio-Pancreatography (MRCP) after unsuccessful endoscopic-retrograde Cholangio-Pancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1997;29:741-44.
66. Arslan A, Buanes T, Geitung JT. Pancreatic carcinoma: MR, MR angiography and dynamic helical CT in the evaluation of vascular invasion. *Eur J Radiol*. 2001;38:151-59.
67. Lopez Hanninen E, Amthauer H, Hosten N, et al. Prospective Evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography. *Radiology* 2002;224:34-41.
68. McFarland EG, Kaufman JA, Sain S, et al. Preoperative staging of cancer of the pancreas: value of MR-angiography in detecting portal venous invasion. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166:37-43.
69. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997;45:387-93.
70. Fernandez del Castillo CL, Warshaw AL. Pancreatic cancer. Laparoscopic staging and peritoneal cytology. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:135-42.
71. Merchant NB, Conlon KC. Laparoscopic evaluation in pancreatic cancer. *Semin Surg Oncol* 1998;15:155-65.
72. Bares R, Dohmen BM, Cremerius U, Fass J, Tensch M, Bull U. Results of positron emission tomography with fluorine-18-labelled fluorodeoxyglucose in staging and differential diagnosis of pancreatic cancer. *Radiologe* 1996;36:435-40.
73. Knapp WH. Nuklearmedizinische Diagnostik von Pankreastumoren mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET). *Chir Gastroenterol* 1997;13:10-11.
74. Zimny M, Schumpelick V. Fluorodeoxyglucose Positronenemissionstomographie (FDG-PET) zur Dignitätsbeurteilung von Läsionen des Pankreas. *Chirurg* 2001;72:989-94.
75. Heinrich S, Goerres GW, Schafer M, et al. Positronemission tomography / computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann*

- Surg 2005; 242:235-43.
76. Ruf J, Lopez Hanninen E, Oettle H, et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: comparison of FDG-PET with CT/ MRI. *Pancreatology* 2005; 5:266-72.
  77. Lionetto R, Pugliese V, Bruzzi P, Rosso R. No standard treatment is available for advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:882-7.
  78. Burris HA 3<sup>rd</sup>, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
  79. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, et al. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1999;85:1261-68.
  80. Oettle H, Arning M, Pelzer U, et al. Phase II trial of gemcitabine in combination with 5-fluorouracil (24-hour) and folinic acid in patients with chemo-naïve advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2000;11:1267-72.
  81. Oettle H, Pelzer U, Hochmut K, et al. Phase I trial of gemcitabine (Gemzar), 24 h infusion 5-fluorouracil and folinic acid in patients with inoperable pancreatic cancer. *Anticancer Drugs*. 1999;10:699-704.
  82. Peters HD. Gemcitabine - Pharmakologisches Profil und klinische Anwendung. *Onkologie* 1995;1:367-382.
  83. Green MR. Gemcitabine safety overview. *Semin Oncol* 1996;23:99-100.
  84. Nelson R, Tarassoff P. Dyspnoea with gemcitabine is commonly seen, often disease related, transient and rarely severe. *Eur J Cancer* 1995 ;31 :197-8.
  85. Anderson H, Lund B, Bach F, Thatcher N, Walling J, Hansen HH. Single agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994;12:1821-6.
  86. Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, Goedhals L, Hacking D, Rugg TA. Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994;12:1535-40.
  87. Huhn DH. *Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen*. Gustav Fischer 1995; 3.Auflage:12-15.
  88. Projekt A.C.C.M.-A. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer; evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992;10:896-903.
  89. Morgan RG. Biochemical rationale for the synergism of 5-fluorouracil and folinic acid. *NCI Monogr*.1987;5:159-163.
  90. Schalhorn A, Kuhl M. Clinical pharmacokinetics of fluorouracil and folinic acid. *Semin Oncol*. 1992;19:82-92.
  91. Mitchell EP, Schein PS. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol*. 1982;9:52-64.
  92. Oster MW, Gray R, Panasci L, Perry MC. Chemotherapy for advanced pancreatic cancer. A comparison of 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin (FAM) with 5-fluorouracil, streptozotocin,

- and mitomycin (FSM). *Cancer* 1986;51:29-33.
93. Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS, et al. 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;65:2207-12.
  94. Kelsen D, Hudis C, Niedzwiecki D, et al. A phase III comparison trial of streptozocin, mitomycin, and fluorouracil with cisplatin, cytosine arabinoside and caffeine in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 1991;68:965-9.
  95. DeCaprio JA, Mayer PJ, Gonin R, Arbuck SG. Fluorouracil and high-dose leukovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: results of a phase II trial; *J Clin Oncol* 1991;9:2128-33.
  96. Oettle H, Riess H. Gemcitabine in combination with 5-fluorouracil with or without folinic acid in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 2002;95:912-22.
  97. Casper ES, Green MR, Kelson DP, et al. Phase II trial of gemcitabine (2,2-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994;12:29-34.
  98. Carmichael J, Fink U, Russel RC, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996; 73:101-5.
  99. Rothenberg ML, Moore MJ, Gripps MC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU–refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996;7:347-53.
  100. Moore MJ, Hamm J, Eisenberg P, et al. A comparison between gemcitabine (GEM) and the matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor BAY12-9566 in patients (PTS) with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000; 19:A930.
  101. Schulz L, Schalhorn A, Wilmanns W, Heinemann V, et al. Synergistic interaction of gemcitabine and 5-fluorouracil in colon cancer cells. *Proc Am Soc Clin Oncol*.1998:A 965.
  102. Ren Q, Kao V, Grem JL. Cytotoxicity and DANN fragmentation associated with sequential gemcitabine and 5-fluoro-2-deoxyuridine in HT-29 colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 1998;4:2811-8.
  103. Heinemann V, Xu YZ, Chubb S, et al. Inhibition of ribonucleotide reduction in CCRF-CEM cells by 2,2difluorodeoxycytidine. *Mol Pharmacol* 1990;38:567-72.
  104. Hidalgo M, Castellano D, Paz-Ares L, et al. Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:585-592.
  105. Cascinu S, Silva RR, Barni S, et al. A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer, a report from the Italian Group for the study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer*. 1999;80:1595-98.
  106. Berlin JD, Adak S, Vaughn DJ, et al. A phase II study of gemcitabine and 5-fluorouracil in metastatic pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3296). *Oncology*. 2000;58:215-18.
  107. Louvet C, Andre T, Hammel P. Phase II trial bimonthly leucovorin, 5-fluorouracil and gemcitabine for advanced pancreatic adenocarcinoma (FOLFUGEM). *Ann Oncol*. 2001;12:675-79.
  108. Pastorelli D, Pedrazzoli S, Sperti C, et al. Phase II trial with gemcitabine (GEM) + 5-

- fluorouracil (5-FU) in advanced pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;19:A1110.
109. de Gusmão CBRA, Murad AM, Scalabrini-Neto AO, et al. Phase II trial of the use of gemcitabine (G) and 5-fluorouracil (5-FU) in the treatment of advanced pancreatic (APC) and biliary tract (ABTC) adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998;17:A1116.
110. Anchisi S, Delaloye B, Petite J, et al. Gemcitabine (Gem) and continuous infusion 5-FU (Cif) is active and well tolerated in advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;19:A1280H.
111. Rodriguez-Lescure A, Carrato A, Massuti B, et al. Phase I-II study of gemcitabine (GEM) and weekly 48-hour continuous infusion (CI) of high-dose 5-fluorouracil (5-FU) in advanced exocrine pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999;18:A1145.
112. Castellano D, Paz-Ares L, Pronk L, et al. A phase I/II clinical and pharmacologic study of dose-escalating and dose-sequencing of administration of gemcitabine (G) and folinic acid (FA)/fluorouracil (FU) in advanced pancreatic cancer (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;19:A1133.
113. Gutzler F, Moehler M, Hosch WP, et al. A phase I study of gemcitabine (GEM) in combination , with five days 5-fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA) in patients with advanced adenocarcinoma of pancreas bile duct. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999;18:A1097.
114. Jovtis S, Marantz A, Almira E, et al. Phase II trial of gemcitabine (GEM), 5-fluorouracil and leucovorin (LV) in advanced pancreatic cancer (APC). *Eur J cancer.* 1999;35:A586.
115. Shulmann KL, Kindler HL, Lad TE, et al. Phase II Study of gemcitabine (G) and continuous intravenous infusion (CVI) 5-fluoruracil (5-FI) in advanced pancreatic cancer (PC): a University of Chicago consortium study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;19:A1126.
116. Kurtz JE, Kohser F, Negrier S, et al. Gemcitabin and protracted 5-FU for advanced pancreatic cancer. A phase II study. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:1450-53.
117. Di Constanzo F, Sdrobolini A, Carlini P, et al. Gemcitabine (GEM) alone or in combination with 5-FU continuous infusion (CI) in the treatment of advanced pancreatic cancer (APC): a GOIRC randomized phase II trial . *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:A612.
118. Santasusana JM, Garcia Lopez JL, Garcia JJ, et al. A phase II trial of gemcitabine and weekly high-dose 5-fluoruracil in a 48 hour continuous infusion schedule in patients with advanced pancreatic carcinoma. A study of the Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD). *Clin Transl. Oncl.* 2005;7:493-8.
119. Hess V, Salzberg M, Borner M et al.: Combining Capecitabine and Gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2003;14:97-104.
120. Scheithauer W, Schull B, Ulrich-Pur H, et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomised phase II trial. *Ann Oncol.* 2003;14:97-104.
121. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al. A phase II study of gemcitabine (GEM) plus 5-fluorouracil (5-FU) modulated by leucovorin (LV) for advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;19:A1229

122. Tempero M, Plunkett W, Haperen V Ruiz va, et al. Randomized phase II trial of dose intense gemcitabine by standard infusion vs. fixed dose rate in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999;A1048.
123. Cascinu S, Frontini L, Labianca R, et al. 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;11:1309-1311.
124. Berlin J, Catalano P, Thomas J, et al. A Phase III study of gemcitabine in combination with 5-FU vs gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma (E2297): an eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:A505
125. Heinemann V, Wilke H, Mergenthaler HG, et al. Gemcitabine and Cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000;11:1399-1403.
126. Philip PA, Zalupski MM, Vaitkevicius VK, et al. Phase II Study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001;92:569-77.
127. Ducreux M, Rougier P, Pignon J-Y, et al. A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13:1185-1191.
128. Colucci G, Riccardi F, Guiliani F, et al. Randomized trial of gemcitabine (GEM) alone or with cisplatin (CDDP) in the treatment of advanced pancreatic cancer (APC): a phase II multicenter study of the Southern Italy Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999;18:A961
129. Colucci G, Guiliani F, Gebbia V et al.: Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective randomised phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94:902-10.
130. Heinemann V et al. A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:A1003
131. Rougier et al. Randomized phase II study of oxaliplatin alone (OXA) 5-fluoruracil alone (5-FU) and the two drugs (OXA-FU) combined in advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000;19:62a:A1018.
132. Louvet C, Andre T, Lledo G, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin in advanced pancreatic carcinoma: final results of a GERCOR multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2002;20:1512-1518.
133. Garnier C, Rebischung C, Chirpaz E, et al. Phase II study of a combination with leucovorin (LV), 5-FU bolus and infusion (FU), gemcitabine (GEM) and Oxaliplatin (LOHP) (FOLFU GEMOX regimen) in locally advanced (LA) and metastatic (M) pancreatic carcinoma (APC). *Proc Am Soc Oncol.* 2001;19:A620.
134. Louvet C et al. GemOx (gemcitabine + oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma: Final results of the GERCOR/GISCAD Intergroup phase III. *J Clin Oncol* 2000;22,No14S:A4008.
135. Okada S, Sakata Y, Matsuno S, et al.: Phase II study of docetaxel in patients with metastatic pancreatic cancer: A Japanese cooperative study. Cooperative Group of Docetaxel for Pancreatic Cancer in Japan. *Br J Cancer* 1999; 80:438-43.

136. Androulakis N, Kourousis C, Dimopoulos MA, et al. :Treatment of pancreatic cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor : A multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 1999;17:1779-85.
137. Jacobs AD, Otero H, Picozzi VJ Jr, Aboulatia DM. Gemcitabine combined with docetaxel for the treatment of unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer Invest* 2004; 22:505-14.
138. Cascinu S, Gasparini G, Catalano V, et al. 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;10:1377-79.
139. Shepard RC, Levy DE, Berlin JD, et al. Phase II study of gemcitabine in combination with docetaxel in patients with advanced pancreatic carcinoma (E 1298). A trial of Eastern Cooperative Oncology Group. *Oncol* 2004;66:303-9.
140. Lutz P, Cutsem EV, Wagner T, et al. Docetaxel plus Gemcitabine or Docetaxel plus Cisplatin in advanced pancreatic carcinoma : a randomized phase II study 40984 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. *J Clin Oncol* 2005;23:9250-56
141. Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, et al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2005;16:1639-45.
142. Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicenter phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:369-76.



## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Helmut Oettle für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit.

Des weiteren danke ich allen Mitarbeitern der Onkologischen Studiengruppe der Charité, Campus Virchow-Klinikum, für die fachliche und technische Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Astrid Weitmann für die Hilfe bei der drucktechnischen Gestaltung der vorliegenden Dissertationsschrift.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, die sich in einer schwierigen Lebenssituation zur Teilnahme an der Studie, die dieser Arbeit zu Grunde liegt, bereit erklärt haben. Ihre Betreuung lag mir sehr am Herzen.