

Aus der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Phase III Studie: Gemcitabin, 5-FU, Folinsäure vs. Gemcitabin
allein in der Therapie des fortgeschrittenen, inoperablen
Pankreaskarzinom – Endauswertung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Gyllensvärd
geb. Helm

aus Münster

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. H. Oettle
2. Priv.-Doz. Dr. med. G. Hartung
3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Vogel

Datum der Promotion: 18.02.2008

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
1 Einleitung	7
1.1 Epidemiologie	7
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	7
1.3 Tumorklassifikation	9
1.4 Diagnostik	11
1.5 Therapie	13
1.5.1 <i>Operation</i>	13
1.5.2 <i>palliative Therapie</i>	14
2 Rationale/Zielsetzung	17
3 Material und Methoden	19
3.1 Medikamente	19
<i>Gemcitabin</i>	19
<i>5-FU</i>	22
<i>Folinsäure</i>	24
<i>Interaktionen zwischen Gemcitabin und 5-FU und Rationale für das angewandte Schema:</i>	25
3.2 Studienplan	28
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	30
3.4 Studienuntersuchungen	31
3.5 Randomisierung	32
3.6 Ethikkommission	32
3.7 Monitoring	33
3.8 Statistik	33
3.8.1 <i>Zielkriterien</i>	33
3.8.2 <i>Statistische Überlegungen</i>	34

4	Ergebnisse	35
4.1	Allgemein	35
4.2	Patientencharakteristika	36
4.3	Gesamtüberleben	40
4.3.1	<i>Intent-to Treat Analyse</i>	40
4.3.2	<i>Qualified Population Analyse</i>	41
4.4	Zeit bis zum dokumentierten Progress (TTP)	42
4.5	Toxizitäten	45
4.6	Ansprechen	46
4.7	Dosisverabreichung	48
4.8	Second-line Therapie	50
4.9	Untergruppenanalyse	52
4.9.1	<i>Gesamtüberleben</i>	52
4.9.2	<i>Progressionsfreies Überleben</i>	54
4.10	Zusatzauswertungen	55
4.10.1	<i>Einfluß der Studienzentrengroße</i>	55
4.10.2	<i>Überleben der Patienten, die Einschlußstaging mehr als 3 Wochen vor Studieneinschluss hatten</i>	58
5	Diskussion	60
5.1	Interpretation der Ergebnisse	60
5.2	Vergleich mit Phase II Studie GFF Oettle	63
5.3	Vergleich mit Phase III Studie Gemcitabin + Bolus-5-FU	64
5.4	Vergleich mit weiteren Phase I + II Studien GFF	67
5.5	Vergleich mit weiteren randomisierten Studien	70
5.6	Schlussfolgerung	78
6	Zusammenfassung	81
7	Literaturverzeichnis	83
8	Lebenslauf	89
9	Eidesstattliche Erklärung	91
10	Danksagung	93

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel Gemcitabin	19
Abbildung 2: Strukturformel 5-FU	22
Abbildung 3: Strukturformel Folinsäure	24
Abbildung 4: Strataverteilung	36
Abbildung 5: Patientenfluss der Studie	39
Abbildung 6: Gesamtüberleben der ITT Population	41
Abbildung 7: Gesamtüberleben der Qualified Population	42
Abbildung 8: TTP der Intent-to-Treat Population	43
Abbildung 9: TTP der Qualified Population	44
Abbildung 10: relative Dosis der verabreichten Chemotherapie	49
Abbildung 11: Gesamtüberleben der Untergruppe KPS „60-80“	52
Abbildung 12: Gesamtüberleben der Untergruppe KPS „90-100“	53
Abbildung 13: Gesamtüberleben der Untergruppe KPS „60-80“ und Stadium IVb	53
Abbildung 14: Gesamtüberleben der Untergruppe KPS „60-80“ und Stadium IVb	54
Abbildung 15: TTP der Untergruppe KPS „60-80“	54
Abbildung 16: TTP der Untergruppe KPS „90-100“	55
Abbildung 17: Überleben an großen und kleinen Zentren für den GFF Arm	56
Abbildung 18: Überleben an großen und kleinen Zentren im Gemcitabin mono Arm	56
Abbildung 19: Überleben an der Charite vs. anderen Zentren im GFF Arm	57
Abbildung 20: Überleben an der Charité vs. anderen Zentren im Gemcitabin mono Arm	57
Abbildung 21: Überleben der Patienten der GFF - Phase II Studie (Charité vs. andere Zentren)	58
Abbildung 22: Überleben (ohne Patienten mit Staging > 3 Wochen vor Randomisation)	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM System zur Stadieneinteilung	10
Tabelle 2: Stadieneinteilung des Pankreaskarzinom	11
Tabelle 3: Flowchart Arm A	28
Tabelle 4: Flowchart Arm B	29
Tabelle 5: Dosisanpassung bei hämatologischen Toxizitäten	30
Tabelle 6: Dosisanpassung bei nichthämatologische Toxizitäten	30
Tabelle 7: Performance-Status nach Karnofsky	32
Tabelle 8: Patientencharakteristika	38
Tabelle 9: Zeit zwischen Staging und Randomisation	45
Tabelle 10: Toxizitäten	45
Tabelle 11: WHO Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens	47
Tabelle 12: bestes Ansprechen (wie dokumentiert)	48
Tabelle 13: bestes Ansprechen (< 12 Wochen gelebt = PD)	48
Tabelle 14: bestes Ansprechen (alle fehlenden = PD)	48
Tabelle 15: Second-line Therapien	51
Tabelle 16: Phase I/II Studien Gemcitabin + 5-FU	70
Tabelle 17: Übersicht über die randomisierten Studien zur palliativen Therapie des Pankreaskarzinom	76

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom ist mit einer altersstandadisierten Inzidenz von 12-13/100.000 bei Männern und 10/100.000 bei Frauen die 9.- bzw. 7.-häufigste Tumorerkrankung in Deutschland [1] und nach dem kolorektalen Karzinom der zweithäufigste Tumor des Gastrointestinaltrakts. Weltweit bestätigen sich die höheren Inzidenz- und Mortalitätsraten bei Männern (das Verhältnis Männer zu Frauen entspricht 2:1).

Außer den geschlechtsspezifischen Unterschieden gibt es große regionale Inzidenzunterschiede zwischen Industrie- und Nichtindustriestaaten (8,5/100.000 bzw. 2,4/100.000 für Industriestaaten und Südamerika bzw. Nichtindustriestaaten) [2]. Zusätzlich zu Umweltfaktoren scheinen auch ethnische Unterschiede für die regionale Inzidenz verantwortlich zu sein [3].

Das Pankreaskarzinom tritt selten vor dem 45. Lebensjahr auf. Danach steigt die Inzidenz exponentiell an, so dass bei Diagnosestellung 70% der Patienten bereits älter als 65 Jahre sind [4]. Man geht davon aus, dass die Inzidenz in den nächsten Jahren im Rahmen der Alterung der Bevölkerung weiter zunehmen wird. Junge Patienten mit Pankreaskarzinom haben oft eine positive Familienanamnese oder genetische Defekte [3].

Da fast 100 % der Patienten innerhalb einer relativ kurzen Zeit (medianes Überleben 3-6 Monate) am Pankreaskarzinom versterben, entspricht die Mortalitätsrate im wesentlichen der Inzidenz [3]. Dies führt dazu, dass das Pankreaskarzinom die 4. bzw. 5.-häufigste tumorbedingte Todesursache ist.

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist unklar, wobei die Entwicklung des Pankreaskarzinom Ähnlichkeiten zur Entwicklung kolorektaler Tumore aufweist. Es kommt zu einer sequentiellen Ansammlung kritischer Mutationen auf dem Weg von normalem Gewebe zur Neoplasie. Man findet drei große Gruppen genetischer Mutationen[5-7]:

- Aktivierung von Onkogenen (z.B. K-ras)
- Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen p53, DPC4, CDKN2, BRCA2

- Schäden in den DNA-Reparaturgenen

K-ras Mutationen sind in mehr als 90% der Adenokarzinome des Pankreas vorhanden. Ihre Rolle bei der Karzinogenese ist nicht ganz geklärt, wobei die Häufigkeit der Mutation mit dem Grad der mikroskopischen Dysplasie korreliert. Es gibt Hinweise, dass die Signalübermittlung durch die Familie der epidermalen Wachstumsfaktoren (EGF) eine Rolle spielt.

Das Tumorsuppressorgen CDKN2A gehört zu den Zellzykluskontrollgenen, die die DNA-Replikation steuern. Seine Inaktivierung führt zu einem Funktionsverlust des Proteins p16, was die relative Refraktärität des Pankreaskarzinoms gegenüber Chemotherapie erklärt.

Das Tumorsuppressorgen p53 ist ebenfalls an der Zellzyklusregulation im Rahmen der Transkriptionskontrolle, DNA-Reparatur und Apoptose beteiligt. Eine Mutation in diesem Gen wird in Zusammenhang mit dem Fortschreiten zu schwereren Dysplasien gesehen. Weiterhin sind auch das Tumorsuppressorgen DPC4, ein Transkriptionsfaktor, der die Expression des Transforming Growth Factor-beta (TGF- β) reguliert, sowie BRCA2 und die DNA-Reparaturgene MLH1 und MSH2 verändert.

Zusätzlich zu diesen zellspezifischen Veränderungen führt eine über parakrine und autokrine Wachstumsfaktoren stattfindende Interaktion mit dem umliegenden Gewebe zu Wachstum, Angiogenese und über die Änderung der Expression von Adhäsionsmolekülen zur Invasivität und Metastasierung.

Die wichtigsten bekannten Risikofaktoren für die Entstehung des Pankreaskarzinoms sind die chronische Pankreatitis, Rauchen, Diabetes mellitus und die seltene genetische Disposition für Pankreaskarzinome. Zusätzlich scheinen Übergewicht und bestimmte Ernährungsgewohnheiten das Risiko zu erhöhen.

Unter den exogenen Einflüssen steht Rauchen an erster Stelle. Das relative Risiko für Raucher ist mindestens 1,5 und zeigt eine Dosisabhängigkeit mit höherem Risiko für starke Raucher. Dieses erhöhte Risiko sinkt durch Abstinenz in Studien nach 2 Jahren um 48% und nähert sich nach 10 bis 15 Jahren dem Risiko der Nichtraucher an.

Übergewicht und eine Diät mit hohem Anteil an Fleisch und tierischen Fetten ist in vielen Studien als Risikofaktor bewertet worden. Früchte und Gemüse sowie Bewegung scheinen dagegen einen protektiven Effekt zu haben. Bezüglich des Kaffee- und Alkoholkonsums konnte in wenigen Studien ein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden, die meisten Studien zeigten keinen derartigen Zusammenhang [5].

Daten zu beruflicher Karzinogenexposition deuten auf ein mögliches Risiko durch chlorierte Hydrokarbone, Formaldehyd, Pestizide, Organochloride und andere Substanzen hin, deren Gesamtbeteiligung an der Genese allerdings nur auf 5% geschätzt wird [3].

Ein erhöhtes Risiko besteht bei der chronischen alkoholbedingten und insbesondere bei der nichtalkoholischen Pankreatitis. Das Risiko ist unabhängig vom Pankreatitistyp um das 10-20fache gegenüber der Normalpopulation erhöht, wobei es bei tropischer und hereditärer Pankreatitis aufgrund des früheren Auftretens häufiger und früher zur Karzinomentstehung kommt [3].

Betroffene Familienmitglieder mit autosomal dominant vererbter hereditärer Pankreatitis (Mutation des kationischen Trypsinogens auf Chromosom 7q35) haben ein um 40% erhöhtes Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln. Für Patienten, die die Anlage vom Vater geerbt haben, ist das Risiko höher („paternal imprinting“). [8]

In 7-10% der Fälle tritt das Pankreaskarzinom familiär gehäuft auf, ohne dass eine hereditäre Pankreatitis vorliegt. Die Odds Ratio für Angehörige dieser Familien ein Pankreaskarzinom zu entwickeln liegt zwischen 1,5 und 5,25. In einigen Fällen sind Mutationen der Gene BRCA1, BRCA2 und CDKN2A nachweisbar.

Ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Pankreaskarzinomen wird in vielen Studien gezeigt, wobei allerdings nicht klar ist, ob der Diabetes die Ursache oder eine Folge des Pankreaskarzinoms ist. Eine Metaanalyse von 20 Studien schätzt, dass das gepoolte relative Risiko im Vergleich zu Nichtdiabetikern 2,1 (95 % CI 1,6 bis 2,8) beträgt.

1.3 Tumorklassifikation

Die Stadieneinteilung in unserer Studie erfolgt nach der seit 2000 gültigen Version des UICC (Union Internationale Contre le Cancer) / TNM-System in der fünften Modifikation von 1997. Die derzeit aktuelle Stadieneinteilung der UICC / TNM-System in der sechsten Modifikation von 2002, unterscheidet sich in der Stadieneinteilung von der fünften Version vor allem in der Einteilung der Stadien III und IV. Die Änderungen betreffen also vorwiegend unsere Studienpopulation. Da das Krankheitsstadium einer der Stratifikationsfaktoren ist, wurden die Neuerungen in der Studie nicht berücksichtigt. Der Vollständigkeit halber sollen hier beide Versionen vorgestellt werden.

Tabelle 1: TNM System zur Stadieneinteilung

	Version 1997	Version 2002
Primärtumor (T):		
Tx	Primärtumor ist nicht beurteilbar	Primärtumor ist nicht beurteilbar
Tis	Primärtumor in situ	Primärtumor in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, größte Ausdehnung maximal 2 cm	Tumor begrenzt auf Pankreas, größte Ausdehnung maximal 2 cm
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, Ausdehnung mehr als 2 cm	Tumor begrenzt auf Pankreas, größte Ausdehnung mehr als 2 cm
T3	Tumor breitet sich direkt ins Duodenum, Ductus choledochus und/oder peripankreatisches Gewebe aus	Tumor erstreckt sich über das Pankreas hinaus ohne Beteiligung des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior
T4	Tumorinfiltration in Magen, Milz, Kolon und/oder benachbarte große Gefäße	Tumor bezieht Truncus coeliacus oder Arteria mesenterica superior mit ein
Regionäre Lymphknoten (N):		
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastasen	Keine regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastase in einem einzelnen regionären Lymphknoten	Entfällt
N1b	Metastasen in mehreren regionären Lymphknoten	Entfällt
Fernmetastasierung (M):		
Mx	Vorhandensein von Fernmetastasen nicht beurteilbar	Vorhandensein von Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastase	Keine Fernmetastase
M1	Fernmetastasen	Fernmetastasen

Tabelle 2: Stadieneinteilung des Pankreaskarzinom

Version 1997				Version 2002			
				Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T 1-2	N0	M0	Stadium IA	T1	N0	M0
				Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0	Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium III	T 1-3	N1a/b	M0	Stadium IIB	T 1-3	N1	M0
Stadium IVa	T4	N0/1a	M0	Stadium III	T4	Alle N	M0
Stadium IVb	Alle T	Alle N	M1	Stadium IV	Alle T	Alle N	M1

1.4 Diagnostik

Die klinische Präsentation des Pankreaskarzinom ist wenig eindrucksvoll und eher unspezifisch. Die rechtzeitige Diagnosestellung ist jedoch entscheidend, da nur die frühen Stadien des Pankreaskarzinoms einer kurativen Operation zugeführt werden können.

Zu den unspezifischen Symptomen gehören Schmerzen, Oberbauchbeschwerden, Gewichtsverlust, Ikterus, Rückenschmerzen, Pankreatitis unklarer Genese, paraneoplastische Symptome (erhöhte Thromboseneigung) sowie neu aufgetretener atypischer Diabetes mellitus.

Die initialen Symptome sind von der Lokalisation des Tumors abhängig, wobei die häufigeren Pankreaskopfkarzinome (75%) mit Ikterus (oft schmerzlos), Steatorrhoe und Gewichtsverlust einhergehen, während Pankreaskorpus- und Pankreasschwanzkarzinome meist durch Schmerzen und Gewichtsverlust auffällig werden.

Neben diesen klinischen Symptomen können das Bilirubin und die Cholestaseparameter im Blut erhöht sein. Zusätzlich besteht häufig eine milde tumorassoziierte Anämie.

Ein spezifischerer Laborparameter ist der Tumormarker Carbohydrat-Antigen CA 19-9, der an pankreatischen und kolorektalen Zellen, aber auch an gesunden Epithelien der Gallenwege, des Magens und Endometriums nachweisbar ist. Eine CA 19-9 Erhöhung im Serum ist nicht pathognomonisch für das Pankreaskarzinom, da auch bei ikterischen Patienten ohne Pankreaskarzinom erhöhte Werte gefunden werden. Daher wird das CA19-9 nicht als Screening-Untersuchung eingesetzt, sondern eignet sich nur als Verlaufparameter. In einer Studie wurde eine Serumkonzentration von mehr als 37

U/ml als optimaler Cut-off festgelegt, um benigne von malignen Prozessen zu unterscheiden (Sensitivität 77%, Spezifität 87%) [9].

Bei der klinischen Beurteilung des CA19-9 Wertes ist die relativ lange Halbwertszeit von 15 bis 33 Tagen zu berücksichtigen, da ein Ansprechen der Erkrankung nur mit einem allmählichen Abfall der CA19-9 Konzentration einhergeht.

Weiteren Tumormarkern wie DU PAN-2, CA 50 und CEA wird derzeit keine Bedeutung beigemessen.

In Zukunft werden die genetischen Marker K-ras, p53, p16, DPC4 und BRCA2 wahrscheinlich vermehrt in der Routinediagnostik eingesetzt werden. Erste Studien weisen positive Ergebnisse bei der alleinigen Bestimmung von K-ras auf, so dass man hoffen kann, dass die Bestimmung molekularer Marker die Diagnostik des Pankreaskarzinoms verbessern wird [5].

Die Bildgebung spielt aufgrund der eher unspezifischen klinischen und laborchemischen Befunde die wichtigste Rolle bei der Diagnosestellung.

Prinzipiell ist die Abdomensonographie meist die erste Untersuchung, an die bei pathologischem Befund ein CT oder MRT zur Umfelddiagnostik und Tumorausdehnung angeschlossen werden sollte. Die Vorteile der Sonographie liegen in ihrer kostengünstigen und breiten Verfügbarkeit. Allerdings ist das Verfahren stark untersucherabhängig, nicht reproduzierbar und aufgrund der anatomischen Lage oft durch Darmgasüberlagerung oder Adipositas erschwert.

Die kontrastmittelgestützte Mehrphasen-Spiral-CT-Untersuchung ist derzeit die Standarduntersuchung, die mit einer hohen Sensitivität und Spezifität sowohl Aussagen zum Primärtumor, als auch zur Umfelddiagnostik und damit zur Resektabilität erlaubt. Die Gefäßinvasion kann mittels CT-Angiographie beurteilt werden. Die Mehrphasenuntersuchung erlaubt auch Aussagen zur Vaskularisierung von Lebermetastasen, sowie eine bessere Abgrenzung zu anderen (benignen) Lebertumoren. Lebermetastasen stellen sich am besten in der portalvenösen Phase dar.

Fortschritte in der Entwicklung der Magnetresonanztomographie, wie die schnellere Datenakquisition, ermöglichen Untersuchungen in für den Patienten akzeptabler Zeit durchzuführen und führen zu einer Reduktion an Artefakten. Die Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) und die Magnetresonanzangiographie (MRA) bieten die Möglichkeit Aussagen zur Gefäß- und Gallengangssituation in einem Untersuchungsgang zu erhalten, und so invasive und für

den Patienten belastende Untersuchungen zu sparen.

Die Schnittbildverfahren CT und MRT eignen sich gleichermaßen zur initialen Diagnostik und Beurteilung der Resektabilität, als auch zur Kontrolle des Therapieerfolges im Verlauf.

Wird ein inoperabler Tumor diagnostiziert, wird bioptisch die Diagnose gesichert und der Patient möglichst schnell einer palliativen Therapie zugeführt. Die bioptische Diagnosesicherung kann zum Beispiel durch CT- oder endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspiration (FNA) oder Bürstenzytologie bei der ERCP erfolgen.

Bei prinzipiell operablen Patienten kann versucht werden, durch weitere Untersuchungsmethoden wie der Endosonographie (EUS) oder Probelaparoskopie die Resektabilität zu sichern. Bioptische Sicherungen sind vor einer kurativen Operation nicht indiziert, da eine negative Histologie keinen definitiven Tumorauschluss bedeutet und die theoretische Möglichkeit einer Aussaat von Tumorzellen im Stichkanal besteht.

1.5 Therapie

1.5.1 Operation

Die chirurgische Behandlung stellt weiterhin die einzige kurative Therapie des Pankreaskarzinoms dar und ist somit Therapie der Wahl. Wegen der meist späten klinischen Symptomatik, sind bei Diagnosestellung allerdings nur 15-20% der Patienten operabel.

Derzeitiger Therapiestandard ist die Resektion, sofern keine Fernmetastasierung oder Gefäßinfiltration vorliegt. Ob eine Infiltration der Pfortader eine Kontraindikation zur Resektion darstellt wird kontrovers diskutiert, da die Diskriminierung zwischen Tumordinfiltration oder Entzündungsadhäsion sehr schwierig ist und die Infiltration der Pfortader oft erst nach Durchtrennung des Pankreas beurteilt werden kann.

Die Standardtherapie für die häufigeren Karzinome im Pankreaskopf und Processus uncinatus ist die partielle Pankreatikoduodenektomie (auch Kausch-Whipple-OP), sowie die pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie (PPPD), die in Studien hinsichtlich Radikalität und perioperativer Morbidität der Whipple-OP gleichwertig ist.

Die Whipple-Operation beinhaltet die Resektion des Pankreaskopfes, des Duodenum, der Gallenblase und des distalen Choledochus, zwei Drittel des Magens mitsamt rechtsseitigem Omentum majus und die peripankreatischen Lymphknoten. Die Rekonstruktion erfolgt mittels Pankreatikojejunostomie, sowie biliodigestiver und

gastrojejunalen Anastomosen.

Die pyloruserhaltende Pankreatikoduodenektomie (PPPD) verzichtet auf die partielle Gastrektomie und erhält so den normalen Sphinkter (Pylorus), sowie 3-6cm des Duodenums, das mit dem Jejunum anastomosiert wird. Dadurch verringert sich die Inzidenz von postoperativem Dumping, marginalen Ulcerationen und Gallerefluxgastritiden.

Zusätzlich zu diesen Verfahren wurden, ausgehend von der klassischen Whipple-Operation, weitere Operationstechniken wie die totale Pankreatektomie, die regionale Pankreatektomie, ultraradikale Resektionen und ausgedehnte Lymphknotendissektionen entwickelt, um durch Zunahme der Radikalität der Operation das Überleben zu verbessern. Diese Operationen konnten sich nicht endgültig durchsetzen, da keine eindeutigen Daten zu einer Verbesserung des Überlebens vorliegen und alle Verfahren mit einer höheren Morbidität einhergehen.

Tumoren des Korpus und Schwanzes sind relativ selten, und werden, da sie keine durch Obstruktion bedingten Frühsymptome hervorrufen, meist erst im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert. Bei den Patienten die im CT als resektabel eingestuft werden, empfiehlt sich eine Laparoskopie, da häufig bereits kleine peritoneale Metastasen vorhanden sind. Die chirurgische Resektion besteht aus der distalen subtotalen Pankreatektomie, die meist mit einer Splenektomie verbunden ist.

1.5.2 palliative Therapie

Die Chemotherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinom war lange Zeit aufgrund der relativen Refraktärität wenig erfolgreich.

Es wurden vor allem Monotherapien mit unterschiedlichen Substanzen wie Epirubicin, Doxorubicin, Mitomycin C, Streptozocin und Procarbazine sowie 5-FU getestet, die allerdings alle nicht mit reproduzierbaren Tumoransprechraten von mehr als 10% assoziiert waren.

Seit 1950 wurde vor allem 5-FU als Monotherapie aber auch in verschiedensten Kombinationen in der Therapie des Pankreaskarzinoms untersucht. Obwohl es lange bei Fehlen einer wirksamen Standardtherapie die am weitesten verbreitete Therapie darstellte, erreichte es nur selten Ansprechraten von bis zu 20%, ohne einen wesentlichen positiven Einfluß auf Überleben oder krankheitsbedingte Symptome zu erreichen. Die in der Behandlung des Kolonkarzinoms durch Verlängerung der Infusionsdauer und Zugabe von Folinsäure erzielten Verbesserungen, zeigten in der

Therapie des Pankreaskarzinoms ebenfalls nur marginale Effekte. Auch die Kombination mit weiteren Chemotherapeutika brachte keine wesentliche Verbesserung im Vergleich zur Monotherapie, ging allerdings häufig mit deutlich höheren Toxizitäten einher.

Lionetto et. al. untersuchten 1995 27 randomisierte Studien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms, mit dem Ziel die bestmögliche Therapie festzulegen, um in Zukunft gegen diese „Standardtherapie“ zu testen. Aufgrund methodologischer Probleme vieler der betrachteten Studien, sehr unterschiedlicher Therapiedesigns und zum Teil schlechter Publikation der Studien, konnte keine Standardtherapie festgelegt werden. Auch die Frage, ob eine Chemotherapie einen Vorteil für die Patienten bringt, musste unbeantwortet bleiben, obwohl die Überlebensdauer von 2,3 bis 4,4 Monaten im Median bei den unbehandelten Gruppen im Vergleich zu 1,3 bis 11 Monaten bei behandelten Patienten für einen Überlebensvorteil unter Chemotherapie sprachen.[10]

Erst die Einführung des Nukleosidanalogen Gemcitabin 1996 führte zu erneuter Hoffnung. Obwohl auch beim Gemcitabin nur objektive Ansprechraten von 6 bis 11 Prozent erreicht wurden, konnte für Patienten ohne objektives Ansprechen ein klinischer Erfolg im Sinne eines „clinical benefit response“ und einer verlängerten Überlebensdauer in den ersten klinischen Studien nachgewiesen werden. [11, 12] Rothenberg Ann Oncol 1996, Caspers ES Invest New Drugs 1994

Der „clinical benefit response“ (CBR) wurde als palliativer Endpunkt eingeführt und setzt sich aus der Beurteilung von Schmerzen, Performance Status und Gewicht zusammen. Ein Ansprechen im Sinne des CBR wurde definiert als Verbesserung in einem der Teilaspekte ohne Verschlechterung in einem anderen.

Zwei Phase II Studien mit je 44 bzw. 34 Patienten zeigten trotz niedriger Ansprechraten von 11 bzw. 6,3% mediane Überlebenszeiten von 5,6 und 6,3 Monaten und einen großen Anteil an Patienten, die im Sinne einer Symptomkontrolle profitierten. [11, 13]

Die hieraufhin angeschlossenen Registrierungsstudien wurden speziell entworfen, um einen entsprechenden Vorteil in der Symptomkontrolle nachweisen zu können. Die erste Studie von Rothenberg et al. [14] wies an 63 Patienten, die unter einer 5-FU Therapie progredient waren einen CBR in 27% nach, und demonstrierte so auch, dass keine Kreuzresistenzen zwischen 5-FU und Gemcitabin bestehen.

In einer zweiten randomisierten Studie von Burris et al. [15] wurde Gemcitabin mit 5-FU bei chemo-naiven Patienten verglichen. Die mit Gemcitabin behandelten Patienten hatten häufiger einen CBR (23,8 vs. 4,8%), die Stabilisierung der Erkrankung wurde bei

39% vs. 19% der Gemcitabin behandelten Patienten erreicht und die Einjahresüberlebensraten lagen bei 18% vs. 2% für die Gemcitabingruppe.

Diese Daten konnten in der Publikation des Investigational New Drug Program sowohl im Sinne der Symptompalliation als auch in Bezug auf die Überlebensdaten bestätigt werden. Bei 2380 beobachteten Patienten lag das Überleben im Median bei 5,1 für chemo-naive und 3,9 Monaten für vorbehandelte Patienten [16].

Die gute Verträglichkeit, Reduktion tumorbegleitender Symptome und der signifikante Überlebensvorteil von Gemcitabin gegenüber 5-FU führte dazu, dass Gemcitabin als Standardtherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinom etabliert wurde [14, 17].

Trotz der durch Gemcitabin erreichten Verlängerung des Überlebens, ist die Prognose des Pankreaskarzinom weiter unbefriedigend. Da nur begrenzt neue erfolgsversprechende Substanzen in die klinische Prüfung kommen, war der nächste logische Schritt der Versuch, durch Kombination mit weiteren Zytostatika die Wirksamkeit der Chemotherapie bei geringer Nebenwirkungsrate zu verbessern.

Gemcitabin in Kombination mit 5-FU mit oder ohne Folinsäure stellt ein eingehend geprüftes Therapiekonzept dar. Die Verabreichung variiert stark zwischen Bolus oder Dauerinfusionsgaben. Insgesamt gibt es vielversprechende Daten aus nicht randomisierten Phase I oder II Studien, die mediane Überlebensraten für Gemcitabin/5-FU von 4,4 bis 13 Monaten unter Zugabe von Folinsäure im Bereich von 8 bis 11 Monaten beschreiben.

Weitere in nicht randomisierten Studien erfolgsversprechende Kombinationspartner des Gemcitabin sind Cisplatin (medianes Überleben 7,4 bis 8,3 Monate, allerdings mit höheren Toxizitäten vergesellschaftet), Oxaliplatin, Docetaxel, Irinotecan, Epirubicin.

In der Zwischenzeit sind verschiedene große randomisierte Studien zur Chemotherapie des Pankreaskarzinoms abgeschlossen und publiziert worden. Es handelt sich dabei zum Teil um Kombinationstherapien oder neue Wirkstoffe, die gegen den Standard einer Gemcitabin-Monotherapie getestet wurden (s. Tabelle 17). Bislang konnte allerdings keine dieser Studien einen signifikanten Vorteil gegenüber der Gemcitabin Monotherapie belegen, so dass der Therapiestandard weiterhin Gemcitabin ist.

2 Rationale/Zielsetzung

Wie in der Einleitung ausführlich dargestellt, haben Patienten mit einem Pankreaskarzinom eine extrem schlechte Prognose. Dies liegt zum einen an der späten Diagnosestellung, so dass nur zirka 20% der Patienten kurativ operiert werden können, zum anderen an der relativen Chemoresistenz des Tumors. Mit der Standardtherapie Gemcitabin werden zwar im Vergleich zu anderen Monotherapien, verlängerte Überlebenszeiten im Rahmen von 5,4 bis 8,2 Monaten und eine Palliation tumorbedingter Symptome erreicht, jedoch spiegelt sich dieser Vorteil nicht in einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate wieder.

In mehreren Studien konnte eine Prognoseverbesserung durch die Kombination von Gemcitabin mit weiteren Zytostatika (Cisplatin, Taxane, 5-FU) nachgewiesen werden. Die Studiengruppe Oettle et al. hat mit der Zielsetzung, durch eine Kombinationstherapie bestehend aus Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure die Therapie des Pankreaskarzinoms zu verbessern, in einer Phase I ein gut verträgliches Chemotherapieregime festgelegt und die Wirksamkeit in einer Phase II Studie nachgewiesen.

In der Phase I Studie wurde an 16 Patienten die maximale tolerable Dosis von 5-FU auf 750 mg/m² (24h), Gemcitabin 1000 mg/m² und Folinsäure 200 mg/m² festgelegt. Die dosislimitierende Toxizität war die Hepatotoxizität.

Mit der in der Phase I Studie festgelegten Dosis wurde die Effektivität der Therapie an 38 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in einer multizentrischen Phase II Studie geprüft. Die mediane Zeit bis zur Progression lag in dieser Studie bei 7,1 Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei 9,3 Monaten. Im Vergleich zu publizierten Daten zur Gemcitabin Monotherapie konnte das Überleben damit um 32% verlängert werden. Für 79% der Patienten konnte eine Stabilisierung der Erkrankungssituation von mindestens 3 Monaten erreicht werden. Die Nebenwirkungsrate dieses Behandlungskonzeptes (WHO-Toxizitäten III°/IV° <5%) war so gering, dass sich bei der Mehrzahl der Patienten eine Verbesserung des Allgemeinzustandes feststellen ließ.

Diese ermutigenden Daten sollen in einer Phase III Studie im direkten Vergleich zur Standardtherapie (Gemitabin-Monotherapie) validiert werden.

Die Wahl des Therapieschemas erfolgte im Hinblick auf bereits vorliegende klinische und präklinische Daten zum Synergismus von Gemcitabin und 5-FU. Zum einen eignen sie sich als Kombinationspartner, da die DNA Synthese über unterschiedliche

Mechanismen blockiert wird, das Nebenwirkungsspektrum sich nicht überschneidet und keine klinische Kreuzresistenz vorliegt (Rothenberg[14]). Zudem blockiert Gemcitabin die Ribonukleotidreduktase und führt so zu einer höheren 5-FU Aktivität. Diese wird zusätzlich durch die Art der Verabreichung als Dauerinfusion sowie durch die Modulation durch Folinsäure gesteigert.

Die Änderung des Therapieschemas auf einen 4/6 Rhythmus, soll zum einen die Exposition gegenüber der Chemotherapie erhöhen, zum anderen die Lebensqualität der Patienten durch eine 3-wöchige Pause verbessern.

Da ein wichtiger Aspekt der Gemcitabin-Monotherapie die Verbesserung krankheitsspezifischer Symptome und die Verlängerung der symptomfreien Zeit ist, sollte dieser Vorteil nicht durch einen stark toxischen Kombinationspartner zunichte gemacht werden. Die Lebensqualität und der Clinical Benefit Response werden deshalb in dieser Studie ebenfalls prospektiv erhoben.

- Können die Ergebnisse der Phase II Studie in einer prospektiv randomisierten Phase III Studie im größeren Rahmen wiederholt werden?
- Lässt sich eine 33% Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die Kombination von Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure erreichen? Diese Annahmen basieren auf einem Gesamtüberleben von 8 vs. 6 Monaten.
- Lassen sich die sehr guten Toxizitätsdaten in einer großen Studie wiederholen?
- Profitieren bestimmte Untergruppen besonders gut oder eventuell schlechter von der Kombinationstherapie?
- Wie wirkt sich die Hinzunahme von 5-FU als Dauerinfusion auf die Lebensqualität der Patienten aus?

3 Material und Methoden

3.1 Medikamente

Gemcitabin

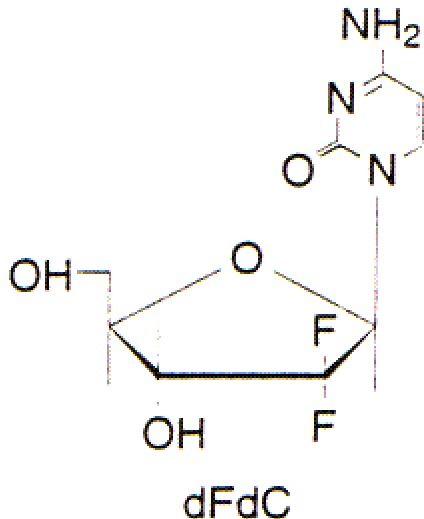


Abbildung 1: Strukturformel Gemcitabin

Das Nucleosidanalogen Gemcitabin (2' Deoxy-2', 2' difluorocytidinmonohydrochlorid, dFdC) hat sich seit der Zulassung 1996 durch die FDA zur Standardtherapie des Pankreaskarzinom und zu einem wichtigen Medikament in der palliativen Therapie solider Tumore entwickelt.

In diesen Studien wurde ein Therapieansprechen vor allem im Sinne einer klinischen Verbesserung mit Gewichtszunahme, Abnahme der Schmerzintensität und des Schmerzmedikationsbedarf sowie Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit nachgewiesen. Dieser als „Clinical Benefit Response (CBR)“ bezeichnete Endpunkt wurde zur Beurteilung der Therapie des Pankreaskarzinoms eingeführt, da die Messung des objektiven Tumoransprechens durch inflammatorische Begleitreaktionen um den Tumor erschwert wird.

Wirkmechanismus:

Bei Gemcitabin handelt es sich um einen Pyrimidin-Antimetaboliten, der sich vom natürlichen Nucleosid Deoxycytidin durch 2 Fluoratome in der C2-Position des Deoxyribosezuckers unterscheidet. Er hat zudem große strukturelle Ähnlichkeit mit dem vor allem in der Hämatologie eingesetzten Cytidinarabinosid (Ara-C).

Gemcitabin wird nach Aufnahme in die Zelle durch die Deoxycytidinkinase zu den aktiven Monophosphat- (dFdCMP), Diphosphat- (dFdCDP) und Triphosphatformen (dFdCTP) aktiviert. Diese greifen an verschiedenen Stellen in den Zellzyklus ein und wirken über Terminierung der DNA-Synthese wachstumshemmend.

Gemcitabintriphosphat (dFdCTP) wird konzentrationsabhängig als falsches Nucleosid hauptsächlich in die DNA eingebaut. Es konkurriert hierbei kompetitiv mit dem natürlichen Nucleosid Deoxycytidin (dCTP). Der Einbau von dFdCTP in die DNA führt zum Kettenabbruch, wobei Gemcitabin die einmalige Besonderheit aufweist, dass nach dem Einbau des aktiven Metaboliten dFdCTP noch mindestens ein weiteres Deoxycytidin in den wachsenden DNA-Strang eingefügt wird. Dieser Vorgang wird als „maskierter Kettenabbruch“ bezeichnet und schützt Gemcitabin vor der Entfernung durch die Reparaturmechanismen der Zelle in Form von Exonukleasen.

Zusätzlich wird Gemcitabintriphosphat zu einem geringeren Anteil auch in die RNA eingebaut.

Die apoptotische Wirkung der DNA-Synthesehemmung wird durch eine Entleerung des Pools an natürlichem Deoxycytidintriphosphat (dCTP) verstärkt. Diese Entleerung erfolgt über die Hemmung der Ribonukleotidreduktase, die die Synthese der Deoxyribonukleotide katalysiert, durch Gemcitabindiphosphat (dFdCDP) sowie eine direkte Hemmung der CTP-Synthetase. Die Änderung des Verhältnisses von natürlichem zu falschem Nucleosid zugunsten von Gemcitabin führt zu einem vermehrten Einbau von dFdCTP in die DNA.

Durch Fehlen des dCTP vermindert sich die Feed-back-Hemmung von dCTP auf die Deoxycytidinkinaseaktivität, so dass es zu einer gesteigerten Konversion von Gemcitabin zum Monophosphat kommt und somit eine weitere Potenzierung der Gemcitabinwirkung erfolgt.

Gemcitabin wird wie Ara-C und dCTP durch das Enzym dCMP-Deaminase katabolisiert. Dieses Enzym wird nach Entleerung des dCTP-Pools sowohl durch Feedback-Hemmung als auch direkt durch dFdCTP gehemmt. Dies führt zu einer verlangsamten Elimination von dFdCTP und zu einer verlängerten intrazellulären Präsenz mit anhaltender Hemmung der DNA-Synthese.

Pharmakokinetik:

Die Daten zur Pharmakokinetik wurden an 353 Patienten erhoben, von denen 35% an einem Pankreaskarzinom litten. Die pharmakokinetischen Parameter wurden bei

Dosierungen zwischen 500 und 2592 mg/m² über 0,4 bis 1,2 Stunden erhoben:

Plasma-Spitzen-Konzentration ermittelt innerhalb von 5 Minuten nach Infusionsende: 3,2-45,5 µg/ml.

Verteilungsvolumen des zentralen Kompartimentes: 12,4 l/m² bei Frauen und 17,5 l/m² bei Männern.

Verteilungsvolumen des peripheren Kompartimentes: 47,4 l/m² (nicht geschlechtsabhängig).

Plasmaproteinbindung vernachlässigbar gering.

Die systemische Clearance ist abhängig von Alter und Geschlecht und beträgt 29,2-92,2l/Stunde/m². Die Clearancewerte für Frauen liegen ca. 25% unter denen von Männern. Grundsätzlich nimmt die nach wie vor rasche Clearance bei Männern und Frauen im Alter ab. Bei der empfohlenen 30minütigen Infusion ist in der Regel aber keine Dosisreduktion erforderlich.

Metabolisierung:

Gemcitabin wird zu 91-98% durch Cytidin-Deaminasen in Leber, Niere, Blut und anderen Geweben zum zytostatisch inaktiven Metaboliten 2' Deoxy-2', 2'-difluorouridin (dFdU) abgebaut, der über den Urin ausgeschieden wird.

Intrazellulär wird Gemcitabin in die aktiven zytotoxischen Mono-, Di- und Triphosphatformen verstoffwechselt. Die intrazellulären Halbwertszeiten dieser Metabolite können mehrere Stunden betragen und sind für die Wirksamkeit von Gemcitabin von größerer Bedeutung als die oben beschriebenen pharmakokinetischen Parameter.

Toxizität:

Hämatologisches System: Die Myelosuppression stellt den dosislimitierenden Faktor dar. In diesem Rahmen kann es zu Thrombozytopenie, Leukopenie und Anämie kommen, wobei die neutrophilen Granulozyten meist am stärksten betroffen sind (WHO Toxizität 3° ca. 19%, 4° ca. 6%).

Gastrointestinaltrakt: Übelkeit sowie Übelkeit in Verbindung mit Erbrechen treten bei jeweils 1/3 der behandelten Patienten auf. Diese Nebenwirkung ist überwiegend leicht, so dass nur ca. 20% der Patienten eine antiemetische Behandlung benötigen (WHO-Grad 3: 17,1%, Grad 4: 1,2%).

In klinischen Studien wurde zudem eine Erhöhung der Leberwerte beobachtet, die

allerdings selten schwer war (SGPT WHO-Grad 3: 7,9%, Grad 4: 1,7%; SGOT Grad 3+4 2,6%), und nur selten zur Beendigung der Therapie führten.

Diarrhöen, Stomatitis und Obstipation wurden bei jeweils 8%, 7% und 6% der Patienten beobachtet.

Niere: Bei etwa der Hälfte der behandelten Patienten tritt eine leichte Proteinurie und Hämaturie auf, die allerdings selten klinisch signifikant ist. In Einzelfällen kam es zu Nierenversagen. Es wurde einzelne Fälle eines hämolytisch-urämischen Syndroms beobachtet.

Allergie: Eine Hautrötung wird bei 25% der behandelten Patienten beobachtet, die überwiegend schwach ausgeprägt ist und auf lokale Therapie anspricht.

Bronchospasmen nach Infusion werden in weniger als 1 % der behandelten Patienten berichtet. Sie sind gering ausgeprägt und vorübergehend, allerdings darf Gemcitabin nicht bei bekannter Überempfindlichkeit eingesetzt werden.

Sonstige: Grippe-ähnliche Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Schwächezustand und Appetitlosigkeit werden bei etwa 20% der behandelten Patienten beobachtet. Diese Nebenwirkungen sind meist schwach ausgeprägt und selten dosislimitierend.

Periphere, nicht kardial bedingte Ödeme treten bei etwa 30% der behandelten Patienten auf.

Alopezie: Ein geringfügiger Haarausfall wird bei 13% der Patienten beobachtet.

5-FU

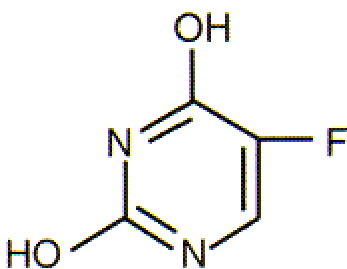


Abbildung 2: Strukturformel 5-FU

5-Fluorouridin (5-FU) ist ein Antimetabolit, der lange Zeit die Standardtherapie des Pankreaskarzinoms ausmachte. Es ist eines der wenigen Chemotherapeutika, das als Monotherapie bei soliden Tumoren, vor allem beim Kolonkarzinom wirksam ist. Zur Therapie des Pankreaskarzinom wurde es in den unterschiedlichsten Dosierungen, Schemata und Kombinationen verabreicht. Es erreicht als Monotherapie allerdings nur

Ansprechraten von 0-19% und zeigt keine ausreichende Aktivität in der Beeinflussung der Überlebenszeit.

Wirkmechanismus:

5-FU ist ein Prodrug, das erst in den Tumorzellen in die aktiven Metabolite 5-fluorodeoxyuridin-Monophosphat (5-FdUMP) und 5-Fluoro-Uracil-Triphosphat (5-FUTP) konvertiert werden muss.

5-FU greift hauptsächlich an zwei Stellen in den Stoffwechsel der Zelle ein. 5-FUTP wird als falsches Nucleosid in die RNA eingebaut und führt so zu einer Störung der Proteinsynthese. Der Metabolit 5-FdUMP führt zu einer kompetitiven Hemmung der Thymidilatsynthase (TS), die für die De-Novo-Synthese des natürlichen Deoxythymidinmonophosphat (dTMP) aus Deoxyuridinmonophosphat (dUMP) und Methylen-Tetrahydrofolsäure verantwortlich ist. Der daraus resultierende Mangel an dTMP führt zu einem Substratmangel für die Ribonucleotidreduktase, so dass über einen Mangel an Deoxythymidintriphosphat (dTTP) auch die DNA-Synthese gestört wird und ein Zelluntergang resultiert. Eine weitere Schädigung der DNA-Synthese in Form von Strangbrüchen kommt zu einem kleinen Teil auch durch die Inkorporation von 5-Fluorouridintriphosphat (FdUTP) als falschem Nucleotid in die DNA zustande.

Pharmakokinetik:

Nach intravenöser Applikation wird 5-FU sehr schnell innerhalb von 10-20 Minuten dosisabhängig und monophasisch eliminiert. Es wurde allerdings auch über eine biphasische Halbwertszeit von 8 bzw. 40 Minuten berichtet. 3 Stunden nach Applikation ist keine unveränderte Substanz mehr im Plasma nachweisbar. Die Verteilung entspricht der gesamten Körperflüssigkeit. 5-FU wird von allen Geweben aufgenommen, insbesondere von schnell wachsenden Zellen. Trotz geringer Lipidlöslichkeit penetriert 5-FU die Blut-Hirn-Schranke und verteilt sich in der Zerebrospinalflüssigkeit und im Hirngewebe.

Die 24-Stunden-Dauerinfusion führt zu Steady-state-Spiegeln zwischen 1,95 und 4,5µM.

Ca. 85% der applizierten Dosis wird metabolisiert. Aktive Metabolite sind das FdUMP und FUTP, welche die oben beschriebene Wirkung haben. Neben den aktiven Metaboliten wird 5-FU hauptsächlich in der Leber zu inaktiven Metaboliten (5-Fluorouridin, 5-Fluorodeoxyuridin) abgebaut und zu Uracil katalysiert. Die restlichen

15% werden innerhalb von 6 Stunden unverändert im Urin ausgeschieden.

Toxizität:

Die Nebenwirkungen hängen von der Art der Verabreichung ab.

Hämatologische Nebenwirkungen sind abhängig von der Verabreichung als leichte bis schwere Neutropenien und Thrombopenien beschrieben worden, wobei diese bei der wöchentlichen Verabreichung selten in leichter Ausprägung auftreten, bei der täglichen Verabreichung treten regelmäßig zum Teil auch dosislimitierende Neutropenien auf.

Gastrointestinale Nebenwirkungen mit Diarrhöen, Mukositis, Erbrechen und Übelkeit treten häufig auf und können lebensbedrohliche Ausmaße annehmen. Auch hier sind die Nebenwirkungen bei einmal wöchentlicher Infusion wesentlich schwächer ausgeprägt und lassen sich mit supportiver Therapie gut in den Griff bekommen. Hautreaktionen in Form des „Hand-Fuß-Syndroms“ (palmoplantare Erythrodyästhesie mit schmerzhafter Rötung, Schwellung und Abschuppen der Haut an Handflächen und Fußsohlen) tritt häufiger nach Dauerinfusionen als nach Bolusgaben auf. Weiterhin können Hautveränderungen mit Hyperpigmentierung im Bereich des Venenverlaufs nach längerer Anwendung auftreten. Bei normalen 5-FU Gaben ist der Haarausfall gering und praktisch zu vernachlässigen. Es werden kardiotoxische Nebenwirkungen (Angina pectoris-ähnliche Brustschmerzen, Myokardinfarkt) mit ischämie-typischen Veränderungen im EKG beschrieben.

Bei seltenen Enzymdefekten kommt es zu einem verlangsamten Abbau zum inaktiven Dihydrofluorouracil, so dass auch bei normalen 5-FU-Dosen schwere toxische Nebenwirkungen besonders des Knochenmark und der Schleimhäute auftreten können.

Folinsäure

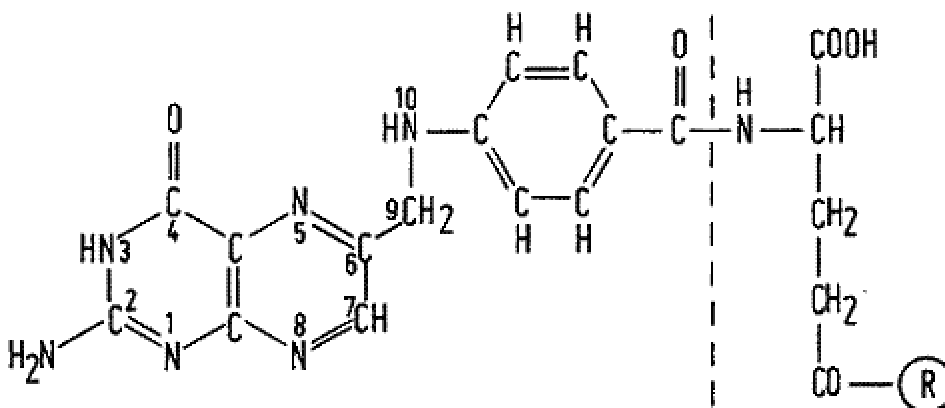


Abbildung 3: Strukturformel Folinsäure

5-Formyltetrahydrofolsäure oder Leukovorin ist das Formylderivat der Tetrahydrofolsäure. Sie wird intrazellulär unter anderem in Methyltetrahydrofolsäure umgewandelt, die ein Kofaktor der De-novo-Synthese von Deoxythymidinmonophosphat (dTMP) ist. Erhöhte intrazelluläre Spiegel der Methyl-THF führen zu einer stabilen ternären Komplexbildung des 5-FU-Metaboliten 5-Fluorodeoxyuridinmonophosphat (FdUMP) an die Thymidilatsynthetase und so zu einer anhaltenden Hemmung der Thymidilatsynthetase und verringerter dTTP-Synthese. Die verstärkte Hemmung der DNA-Biosynthese führt im Vergleich zur 5-FU-Monotherapie zu gesteigerter Zytotoxizität.

Pharmakokinetik:

Nach intravenöser Anwendung werden im Serum maximale Konzentrationen der Muttersubstanz (D/L-Formyltetrahydrofolsäure) nach 10 Minuten erreicht. Das Verteilungsvolumen ist nicht bekannt. Die aktive Isomere L-5-Tetrahydrofolsäure wird in der Leber rasch zu 5-Methyltetrahydrofolsäure verstoffwechselt. Die inaktive Isomere D-5-Tetrahydrofolsäure wird praktisch vollständig unverändert über die Niere ausgeschieden. Die aktive Isomere Form L-5-Tetrahydrofolsäure wird teilweise unverändert über die Niere ausgeschieden aber hauptsächlich zu Folsäure verstoffwechselt.

Toxizität:

Vereinzelt wurden allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, beobachtet. Bei hoher Dosierung kam es gelegentlich zu gastrointestinalen Störungen und zu Fieber nach parenteraler Verabreichung. Aufgrund des oben beschriebenen Mechanismus verstärkt die Folsäure die Wirkung von 5-FU und steigert dessen Toxizität.

Interaktionen zwischen Gemcitabin und 5-FU und Rationale für das angewandte Schema:

Gemcitabin und 5-FU gehören beide in die Gruppe der Antimetabolite und zeichnen sich durch Aktivität bei der Therapie der gleichen Tumorarten aus. So war 5-FU bis zur Einführung des Gemcitabin in die Therapie des Pankreaskarzinom lange Zeit die Standardtherapie dieser Erkrankung. Die Rationale zur Kombination dieser beiden Medikamente ergibt sich aus verschiedenen Überlegungen

- Als Monotherapien können Gemcitabin und 5-FU nur begrenzt den Verlauf der Erkrankung beeinflussen
- Gemcitabin und 5-FU haben ein nicht überlappendes Toxizitätsprofil und es gibt Phase I und II Daten, die eine gute Verträglichkeit der Kombination nachweisen
- Beide Medikamente interagieren mit der RNA- und DNA-Synthese und führen zu einer Arretierung des Zellzyklus in der S-Phase
- Beide Medikamente greifen an unterschiedlichen Stellen in die Pyrimidin-Biosynthese ein und beeinflussen die intrazellulären Nukleotid-Level
- Es gibt präklinische Daten, die eine Synergie der beiden Chemotherapeutika mit mehr als additiver Inhibition des Zellwachstums zeigen
- Es besteht keine Kreuzresistenz zwischen 5-FU und Gemcitabin.

Gemcitabin führt über die Inhibition der Ribonukleotid-Reduktase, dem Enzym, das 5-FU zu FdUMP aktiviert, zu einer Verminderung der Konzentration des physiologischen Kompetitors und erhöht so die Aktivität von 5-FU. Dies ist auch der Mechanismus der schon länger für die Interaktion von Hydroxyurea mit 5-FU und daraus resultierende Aktivitätssteigerung bekannt ist.

Die Abfolge der Medikamente scheint laut präklinischen Daten aufgrund der komplizierten intrazellulären Aktivierungs- und Inhibierungsschritte ebenfalls einen Effekt auf die Wirksamkeit der Therapie zu haben. In Studien zu den Cytosinanaloga Cytarabin (Ara-C) und Ara-AC zeigte sich, dass eine Steigerung der Zytotoxizität resultierte, wenn diese vor 5-FU appliziert wurden, andererseits eine Inhibition der Zytotoxizität bei umgekehrter Reihenfolge auftrat. Ren et. al. zeigten 1998 an der Kolonkarzinom-Zelllinie HT-29, dass es nach Behandlung mit Gemcitabin über 4h und anschließend 5-FU über 24 Stunden zu einer mehr als additiven Inhibition des Zellwachstums kam. 5-FU wurde dabei ausschließlich zu 5-Fluoro-Deoxyuridin-Monophosphat (FdUMP) metabolisiert, wobei die Gemcitabin-Präexposition (und daraus folgender Inhibition der Ribonukleotidreduktase) die FdUMP-Bildung nicht beeinflusste.

In einer Phase-II-Studie mit 63 Patienten, die an einem 5-FU-resistenten Pankreaskarzinom erkrankt waren, kam es bei 17 Patienten (27 %) zu einem klinischen Ansprechen mit einer mittleren Dauer von 14 Wochen [14]. Dieses legt nahe, daß es keine Kreuzresistenz zwischen 5-FU und Gemcitabin gibt.

Die 5-FU-Gabe als 24-Stunden-Dauerinfusionen hat den Vorteil, dass sie weniger Myelotoxizität bei insgesamt besserer Verträglichkeit im Vergleich zur Bolusgabe verursacht.

Therapeutisch ist die länger anhaltende Inhibition der Thymidilat-Synthetase von Vorteil gegenüber der Bolusgabe. Diese kann wegen der kurzen 5-FU Plasmahalbwertszeit, nur einen kleinen Teil der Zellen, die sich gerade in der empfindlichen S-Phase befinden, beeinflussen. Zusätzlich ergeben sich durch die längere Halbwertszeit mehr Möglichkeiten der Interaktion mit Gemcitabin, dessen aktive Metaboliten eine intrazelluläre Halbwertszeit von mehreren Stunden haben.

In einer klinischen Studie zum kolorektalen Karzinom zeigte die 5-FU-Dauerinfusion auch noch gute Wirksamkeit bei Patienten, die resistent für Bolus-5-FU-Gaben waren. Leukovorin wird zur Steigerung der Zytotoxizität des 5-FU eingesetzt. Es führt über die Stabilisierung des Komplexes aus 5-FU mit der Thymidilatsynthetase zu einer verstärkten Hemmung der DNA-Synthese.

In einer Phase I und II Studie unserer Studiengruppe wurde die maximal tolerierte Dosis (MTD) der Kombination Gemcitabin, 5-FU, Folinsäure auf Gemcitabin 1000 mg/m² über 30 Minuten, gefolgt von Folinsäure 200mg/m² über 30 Minuten und 5-FU 750 mg/m² als 24-stündige Dauerinfusion wöchentlich für 4 Wochen und Wiederholung nach 2-wöchiger Pause festgelegt [18].

In der daran anschließenden Phase II Studie wurde die gute Verträglichkeit mit einem günstigen Toxizitätsprofil und guter Wirksamkeit gegen die Tumorerkrankung an 38 Patienten nachgewiesen. Zwei Patienten (5%) wiesen eine partielle Remission auf, bei 34 der 38 Patienten (89%) konnte eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden. Die mittlere Zeit bis zur Progression betrug 7,1 (0,4 bis 18,1+) Monate. Das mediane Überleben lag bei 9,3 (0,5 bis 26,5+) Monaten, wobei 12 von 38 Patienten (32%) länger als 12 Monate lebten. 79% der Patienten erreichten eine Verbesserung ihres Karnofski Performance Status von länger als 4 Wochen [19].

Wenn diese vielversprechenden Daten in einer großen randomisierten Studie wiederholt werden könnten, würde die Kombination aus Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure einen neuen Standard in der Therapie des Pankreaskarzinom setzen.

Aus diesem Grund testet diese Studie die GFF Kombination gegen die Standard-Gemcitabin-Therapie.

3.2 Studienplan

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Phase III-Studie, die die Kombination aus Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure mit einer Gemcitabin Monotherapie vergleicht.

Im experimentellen Studienarm A wird Gemcitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m² über 30 Minuten, gefolgt von einer ebenfalls 30 minütigen Infusion von 200 mg/m² Folinsäure an den Tagen 1, 8, 15, 22 eines 42tägigen Zyklus infundiert. Im Anschluß werden 750 mg/m² 5-FU als kontinuierliche 24 Stundeninfusion verabreicht. Hierzu ist ein venös implantiertes Port-a-cath-System nötig. (s. Tabelle 3: Flowchart Arm A)

Tabelle 3: Flowchart Arm A

Tag	Base-line	1. Zyklus						Alle weiteren Zyklen					
		1	8	15	22	29	36	1	8	15	22	29	36
Aktivität													
Einverständniserkl	X												
Gem-Therapie		X	X	X	X	P	P	X	X	X	X	P	P
5-FU-Therapie		X	X	X	X	P	P	X	X	X	X	P	P
Folinsäuretherapie		X	X	X	X	P	P	X	X	X	X	P	P
Körperlich													
Körperliche Untersuch.	X							X					
Anamnese	X							X					
Körpergewicht	X							X					
Körpergröße	X												
Tumormessung	X							X ¹					
Karnofsky-Index	X							X					
Rx-Untersuchung													
Röntgen Thorax	X												
Pat.-Sicherheit													
Blutchemie	X							X					
Hämatologie	X	X	X	X	X			X	X	X	X		
WHO-Toxizität								X					

Abkürzungen: P = Infusionspause

¹CT oder MRT alle 12 Wochen; Ultraschall Abdomen alle 5 - 7 Wochen

Im Standardarm B wird Gemcitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m² über 30 Minuten im ersten 56-tägigen Zyklus an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 35 und 42 verabreicht. In den folgenden 28-tägigen Zyklen an den Tagen 1, 8 und 15. (s. Flowchart Arm B)

Tabelle 4: Flowchart Arm B

Tag	Base-line	1. Zyklus								Alle weiteren Zyklen			
		1	8	15	22	29	36	43	50	1	8	15	22
Aktivität													
Einverständnis- erklärung	X												
Gem-Therapie		X	X	X	X	X	X	X	P	X	X	X	P
Körperlich													
Körperliche Untersuch.	X									X			
Anamnese	X									X			
Körpergewicht	X									X			
Körpergröße	X												
Tumormessung	X									X ¹			
Karnofsky-Index	X									X			
Rx-Untersuchung													
Röntgen Thorax	X												
Pat.-Sicherheit													
Blutchemie	X									X			
Hämatologie	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
WHO-Toxizität										X			

Abkürzungen: P = Infusionspause

¹CT oder MRT alle 12 Wochen; Ultraschall Abdomen alle 5 - 7 Wochen

In beiden Armen werden die Zyklen bis zum nachgewiesenen Progress der Erkrankung, beziehungsweise bis Toxizitäten zu einem Therapieabbruch zwingen, wiederholt.

Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgt zu Beginn jeden Zyklus anhand der Körpergröße und des aktuellen Gewichts nach folgender Formel:

$$KOF = G^{0,425} * H^{0,725} * 71,84 / 10.000 \text{ (G= Gewicht, H= Grösse)}$$

Bei auftretenden Toxizitäten werden Dosisanpassung gemäß den in Tabelle 5 und Tabelle 6, gemachten Angaben durchgeführt. Wenn eine Dosis aufgrund von

Toxizitäten ausfällt, wird diese nach einer Pause von mindestens einer und maximal 4 Wochen nachgeholt.

Tabelle 5: Dosisanpassung bei hämatologischen Toxizitäten

Leukozyten ($\times 10^9/L$)		Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	Prozent der vollen Dosis
≥ 2	oder	≥ 50	100
$\leq 1,99$	oder	≤ 49	Auslassen

Tabelle 6: Dosisanpassung bei nichthämatologische Toxizitäten

WHO Grad	Prozent der vollen Dosis
0-2 (und Grad 3 Nausea/Emesis und Alopezie)	100
3 (außer Nausea/Emesis und Alopezie)	50 oder auslassen ¹
4	Auslassen ¹

¹Diese Entscheidung hängt von der beobachteten nichthämatologischen Toxizität und der medizinischen Einschätzung des Prüfarztes ab.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten mit histologisch oder zytologisch gesichertem inoperablen Pankreaskarzinom, die eine zweidimensional messbare Tumoreläsion von mindestens 1 x 1 cm aufweisen und keine vorherige Chemotherapie oder Radiotherapie erhalten haben kommen für die Studie in Frage. Weitere Voraussetzungen sind ein befriedigender Allgemeinzustand mit einem Karnofsky Performance Status (KPS) von 60 % oder höher, eine geschätzte Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen, ausreichende Knochenmarkreserve (Leukozyten $> 3,5 \times 10^9/l$, Thrombozyten $> 100 \times 10^9/L$, Hämoglobin $> 80 \text{ g/L}$), sowie ausreichende Leber- und Nierenfunktion. Die Patienten müssen volljährig sein, dürfen keine psychiatrischen Erkrankungen haben und müssen nach Aufklärung schriftlich in die Teilnahme an der Studie einwilligen. Aktive Infektionen, Herzerkrankungen, die eine 5-FU Behandlung nicht zulassen, sowie schwerwiegende Tumorkomplikationen, die eine direkte Intervention erfordern, sind Ausschlusskriterien. Ebenso Schwangerschaft und Stillzeit, sowie ungenügende Verhütungsmethoden bei Frauen im gebärfähigen Alter.

3.4 Studienuntersuchungen

Vor Beginn der Chemotherapie werden als Basisdaten anamnestische, klinische und laborchemische Daten der Patienten erhoben, die im Laufe der Studie regelmäßig wiederholt werden.

Maximal 3 Wochen vor Studienbeginn erfolgt die Tumormessung mittels CT oder MRT. Diese wird während der Studie alle 12 Wochen, sowie nach Abschluss der Studie wiederholt. Zusätzlich werden alle 5-7 Wochen kurzfristige Kontrollen per Ultraschall durchgeführt. Besteht ein klinischer Verdacht auf einen Tumorprogress, wird dieser ebenfalls mittels CT oder MRT bestätigt.

Lungenmetastasen werden vor Studienbeginn durch eine konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax ausgeschlossen. In der Zusammenschau der Befunde wird das Tumorstadium nach der UICC Klassifikation / TNM-System in der fünften Version von 1997 festgelegt. (s. Tabelle 1 und Tabelle 2)

Eine körperliche Untersuchung inklusive Gewicht und Bestimmung des Karnofski Index (s. Tabelle 7) erfolgt vor Studieneinschluß sowie beginnend mit dem zweiten Zyklus jeweils zu Beginn eines neuen Zyklus.

Die hämatologischen Parameter (Leukozyten, Hämoglobin und Thrombozyten) werden vor Studieneinschluss und vor jeder Infusion bestimmt. An Laborparametern werden zusätzlich die Leber- und Cholestasewerte (AST, ALT, AP, Bilirubin) sowie die Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff und Eiweiß) als Basiswerte bis zu zwei Wochen vor Studieneinschluß, sowie zu Beginn eines jeden Zyklus bestimmt.

Die klinischen Toxizitäten werden nach den WHO-Empfehlungen als maximale Toxizität pro Zyklus dokumentiert.

Nach Ausscheiden aus der Studie, werden die Patienten in dreimonatigen Abständen kontaktiert. Es werden sowohl das Gesamtüberleben, als auch Daten zu einer eventuellen Second-line Therapie dokumentiert.

Tabelle 7: Performance-Status nach Karnofsky

Aktivitätsstatus	Punkt	Beschreibung
Normale Aktivität	100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
	90	normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
	80	normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung geringe Krankheitssymptome
Selbstversorgung	70	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
	60	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe
	50	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
Behinderung	40	Patient ist bettlägerig, braucht spezielle Pflege
		...

3.5 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgt in die Behandlungsarme Gemcitabin, 5-FU, Folinsäure (Arm A) oder Gemcitabin allein (Arm B). Sie wird für alle Studienzentren zentral durch die Studienzentrale (Charité, Campus Virchow-Klinikum) durchgeführt. Die Studienzentren melden Patienten per Fax über ein Meldeformular in der Studienzentrale zur Randomisierung an. Die Randomisation erfolgt mittels Computer durch einen Zufallszahlgenerator. Sie wird nach folgenden Kriterien stratifiziert: Karnofski Performance Status 60-80 vs. 90-100 und Stadium III vs. IVa vs. IVb. Innerhalb der dadurch entstehenden Untergruppen wird die Randomisation dynamisch angepasst, so dass bei Gleichverteilung innerhalb der Strata im Verhältnis 50:50 und bei einem Ungleichgewicht im Verhältnis 70:30 randomisiert wird. Insgesamt werden gleich viele Patienten in beide Arme randomisiert.

3.6 Ethikkommission

Das Protokoll der Studie vom 21.07.2000 und das Amendment vom 03.05.2002 wurden durch die Ethikkommission der Charité und die Ethikkommissionen der Bundesländer, in denen Studienzentren an der Studie teilgenommen haben, angenommen.

3.7 Monitoring

Ein gewisser Anteil der Patientendaten wird durch ein unabhängiges Datamonitoring, das von der Firma SKM Oncology Research GmbH, Wiesbaden, durchgeführt wird, stichprobenartig überprüft.

3.8 Statistik

3.8.1 Zielkriterien

Der primäre Studienendpunkt ist das Gesamtüberleben. Als weitere Zielkriterien werden sowohl das progressionsfreie Überleben in beiden Armen als auch Daten zur Toxizität der Behandlung erhoben.

Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben (OS) wird vom Zeitpunkt der Randomisation bis zum Tod erfasst. Es sind zwei Analysen geplant, die Intent-to treat-Analyse (ITT) aller randomisierter Patienten, und eine Analyse der Qualified Population (QP), in die nur die Patienten eingehen, die mindestens 4 Chemotherapiegaben erhalten haben.

Progressionsfreie Zeit (TTP)

Die Zeit zur Progression (TTP) wird analog zur Auswertung des Gesamtüberlebens von der Randomisation bis zum nachgewiesenen Progress berechnet. Der Progress sollte bildgebend mittels CT oder MRT dokumentiert worden sein. Bei den Patienten, bei denen dies nicht der Fall ist, wird die klinische Einschätzung des Prüfarztes herangezogen. Die Patienten, die innerhalb der ersten 3 Monate verstorben sind, also noch kein reguläres Staging hatten, werden zum Todeszeitpunkt als progredient eingestuft. Ebenso werden die Patienten, die unter laufender Therapie versterben zum Todeszeitpunkt als progredient eingestuft. Die Patienten, die die Studie ohne Progress abbrechen und länger als 3 Monate überleben, werden zum Therapieende zensiert. Dieses Datum wird als letztes klinisches „Stable Disease“ festgesetzt. Es sind ebenfalls zwei Analysen im Sinne von ITT und QP geplant.

Toxizität

Die Toxizität wird als maximale Toxizität pro Patient erfasst. Alle Patienten, die mindestens eine Chemotherapie erhalten haben, gehen in die Toxizitätsauswertung mit ein.

Lebensqualität (QoL)

Die Lebensqualität wird mittels Lebensqualitätsfragebögen erfasst. Die Daten werden in einer gesonderten Auswertung von Herrn E. Ludwig publiziert.

3.8.2 Statistische Überlegungen

3.8.2.1 Fallzahl

Es werden 472 Patienten in diese Studie randomisiert. Dies berücksichtigt, dass bis zu 20% der Patienten pro Behandlungsarm nicht auswertbar sind. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 und ausgehend von einer konstanten Hazard Ratio von 75%, kann man mit 80 %iger Wahrscheinlichkeit einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen nachweisen, sobald 392 Todesfälle beobachtet wurden.

Die Nullhypothese ist, dass die Kombinationstherapie aus Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure das Gesamtüberleben um 33 % im Vergleich zur Gemcitabin Monotherapie verlängern wird. Diese Annahmen basieren auf einem Gesamtüberleben von 8 versus 6 Monaten.

3.8.2.2 Statistische Methoden

Für das Hauptzielkriterium Überleben und das sekundäre Zielkriterium progressionsfreie Zeit wird die Überlebensverteilung mit Hilfe von Kaplan-Meier Schätzungen ermittelt. Die Gleichverteilung der Kurven wird mittels Log rank-Test überprüft. Zusätzlich zum Median werden die Quartile sowie das 1-Jahresüberleben inklusive 95%-Konfidenzintervall berechnet.

Alle Patienten, die mindestens eine Gemcitabin-Gabe (mit oder ohne 5-FU/Folinsäure) erhalten haben werden unter Toxizitätsgesichtspunkten ausgewertet.

Es fließen die Anzahl an „adverse events“ und Laborwertveränderungen sowie eine Zusammenfassung der Anzahl an Toxizitäten nach WHO-Graden für Labor und nicht-labor Parameter in die Auswertung mit ein.

Die Analyse von Behandlungsunterschieden wird für kontinuierliche Toxizitätsvariablen mittels eines ANOVA-Modells mit der Behandlung als fixem Effekt durchgeführt. Für die Analyse von kategorischen Daten wird der Pearson's Chi-Quadrat-Test oder der Fisher's-Exact-Test verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemein

Es wurden insgesamt 473 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in diese Studie eingeschlossen. 7 Patienten wurden nach Randomisation als nicht auswertbar ausgeschlossen. Hierbei handelt es sich um 3 Patienten mit anderen Karzinomen (2 Ovarial-, 1 Kolonkarzinom), einen Patienten ohne histologische Diagnosesicherung, 2 Patienten ohne Rezidiv und einen Patienten, der MTX als unerlaubte Komedikation erhielt. Insgesamt ergibt sich somit eine Verteilung von 230 Patienten im Kombinationstherapiearm GFF (A) und 236 Patienten im Gemcitabin-Monotherapie-Arm B. Die Rekrutierung erfolgte kontinuierlich von August 2000 bis Anfang November 2003 innerhalb eines Zeitraums von 3 Jahren und 3 Monaten.

Insgesamt haben 98 Zentren an der Studie teilgenommen. Die einzelnen Zentren haben zwischen einem und 51 Patienten in die Studie eingebracht, wobei 11 Zentren 10 Patienten oder mehr rekrutierten.

Die Patienten wurden nach den Stratifikationsmerkmalen Stadium und Karnofski Index in verschiedene Untergruppen rekrutiert. Die Verteilung innerhalb der Strata ist in Abbildung 4 dargestellt. Ein Jahr nach Randomisierung des letzten Patienten wurde die Datenbank Anfang November 2004 geschlossen, so dass alle Patienten mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden. Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses waren bereits 451 (95,3%) Patienten verstorben. Die noch lebenden Patienten sind im Median seit 18,2 Monaten (mindestens 8,55 Monate, maximal 39,5 Monate) in der Studie (Zeitpunkt ab Randomisation) und werden zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses zensiert. Gleiches gilt für die Patienten, für die keine weiteren Überlebensdaten ermittelt werden konnten. Diese werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.

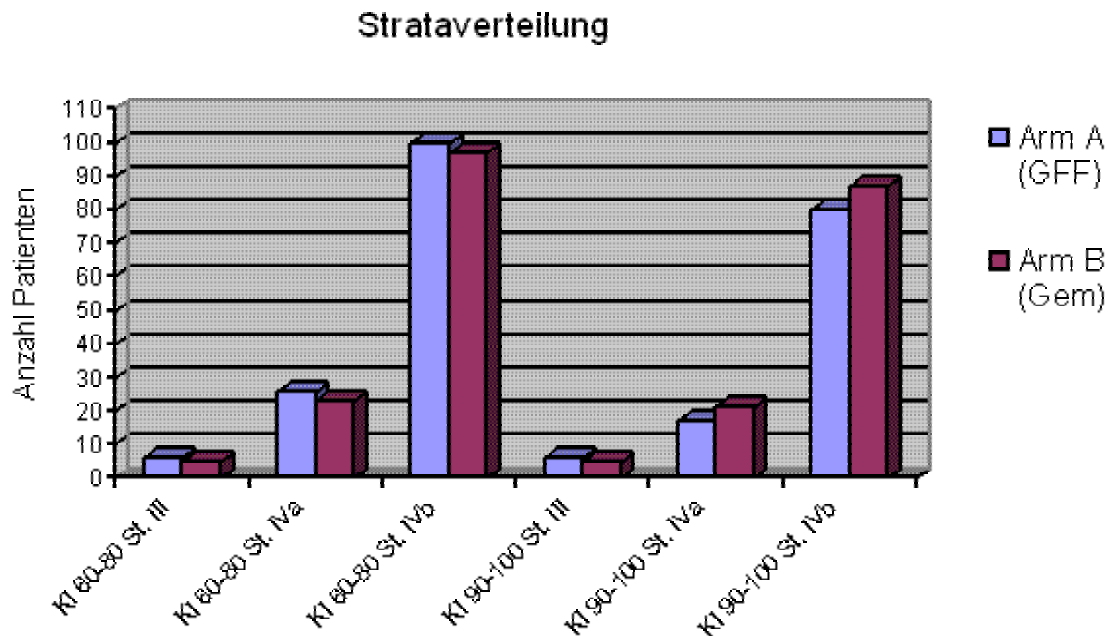


Abbildung 4: Strataverteilung

4.2 Patientencharakteristika

Von den insgesamt 473 Patienten, wurden 235 in den Arm A, 238 in den Arm B randomisiert (auswertbar 230/236). Die Patientencharakteristika sind in der Tabelle 8 zusammengestellt, wobei die Basiswerte gleichmäßig auf die Arme verteilt waren.

Das mediane Alter der Patienten betrug im Arm A 62,7 Jahre (Bereich von 32,8-82,6 Jahren) und im Arm B 63,7 Jahre (Bereich 33,9 – 87,8 Jahre).

Die Geschlechterverteilung in unserer Studie ist mit 1,12:1 (Männer zu Frauen) im Vergleich zu den in epidemiologischen Untersuchungen angegebenen Verhältnissen (2:1) zugunsten der Frauen verschoben.

Insgesamt hatten 95,4 % der Patienten eine Stadium IV Erkrankung (Arm A: 94,7%, Arm B: 95,9%), wobei 77 % bereits metastasiert waren (Arm A: 76,6%, Arm B: 77,3%). Die Metastasen waren mit 60% am häufigsten in der Leber lokalisiert, gefolgt von Peritoneum (9,7%), Lunge (5,7%) und sonstigen Lokalisationen (13,3%). 12,5% der Patienten hatten mehrere Metastasenlokalisationen.

45,7 % der Patienten befanden sich bei Studieneinschluss in einem guten Karnofski Performance Status von 90-100% (Arm A: 43,8%, Arm B: 47,5%).

219 Patienten wurden vor Einschluss in die Studie an ihrem Pankreaskarzinom operiert. Bei 65 Patienten wurde eine Resektion durchgeführt (R0: 42, R1: 17, R2: 6), der Rest der Patienten (154) wurde entweder nur einer Probelaparoskopie oder palliativen

Operation (Gastroenterostomie, biliodigestive Anastomose) zugeführt.

Insgesamt wurden 7 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Die Gründe hierfür waren schwerwiegende Verletzungen der Einschlusskriterien. So wurde bei 2 Patienten die Histologie in ein Ovarialkarzinom geändert, 1 Patient hatte ein Kolonkarzinom, bei einem Patienten wurde keine histologische Sicherung des Pankreaskarzinoms vorgenommen, 1 Patient wurde nach kurativer Operation mit dem Verdacht auf Lungenmetastasen eingeschlossen, die sich bei Operation als benigne herausstellten, so dass der Patient weiterhin rezidivfrei war, ein Patient, der nach R1-Resektion keine messbaren Tumormanifestationen hatte, sowie ein Patient, der aufgrund einer rheumatoiden Arthritis Methotrexat als Begleitmedikation erhielt. Alle anderen randomisierten Patienten (466) gehen in die Intent-to-Treat Analyse (ITT) ein.

24 Patienten erhielten aus unterschiedlichen Gründen keine Behandlung und fallen somit aus der Safety Analyse heraus. Im Arm A entzogen 8 Patienten ihre Einwilligung, 2 Patienten verstarben vor Beginn der Therapie und bei 2 Patienten wurden keine Angaben gemacht. Im Arm B verschlechterten sich 3 Patienten vom Allgemeinzustand so sehr, dass keine Therapie begonnen werden konnte, 1 Patient entzog seine Einwilligung, 7 Patienten verstarben vor Therapiebeginn und bei einem Patienten wurden keine Angaben gemacht.

Die Qualified Population setzt sich aus den Patienten zusammen, die mindestens 4 Therapien bekommen haben. Zusätzlich zu den Patienten, die aus der ITT und Safety Analyse herausfallen, brachen 80 Patienten die Therapie vor der 4. Gabe ab, so dass 362 Patienten in diese Auswertung eingehen.

Eine Übersicht über den Patientenfluss (s. Abbildung 5) und die Patientenpopulationen gibt die Tabelle 8.

Tabelle 8: Patientencharakteristika

Patienten- charakteristika	Arm A		Arm B	
	n	%	n	%
Anzahl Patienten	235	100	238	100
ITT	230	97,9	236	99,2
Per Protokoll	175	74,5	187	78,6
Safety	220	93,6	225	94,5
Geschlecht				
Männlich	122	51,9	128	53,8
Weiblich	113	48,1	110	46,2
Alter				
Median	62,67 Jahre		63,7 Jahre	
<60 Jahre	93	39,6	84	35,3
60-70 Jahre	91	38,7	95	39,9
>70 Jahre	51	21,7	59	24,8
Medianes Gewicht	67 kg		67 kg	
Body Mass Index (median)	23,8		23,8	
Untergewicht (BMI<18,5)	12	5,1	8	3,4
Karnofsky Performance Status				
60-80	132	56,2	125	52,5
90-100	103	43,8	113	47,5
Erkrankungsstadium				
III	12	5,1	10	4,2
IVa	43	18,3	44	18,5
IVb (metastasiert)	180	76,6	184	77,3
Voroperation				
Nein	127	54	127	53,4
Ja	108	46	111	46,6
Resektion				
Nein	75	69,4	75	67,5
Ja	31	28,7	34	30,6
Davon R0	22	70,6	20	58,8
Histologie				
Adenokarzinom	223	94,9	227	95,4
Anderes Karzinom	12	5,1	11	4,7

Patienten- charakteristika	Arm A		Arm B	
	n	%	n	%
Grading				
Unbekannt	58	24,7	54	22,6
Grad 1	4	1,7	9	3,8
Grad 2	96	40,9	96	40,3
Grad 3	70	29,8	70	29,4
Grad 4	7	3	9	3,8
Metastasierung				
Leber	136	57,9	149	62,6
Lunge	13	5,5	14	5,9
Sonstige	50	21,3	59	24,7

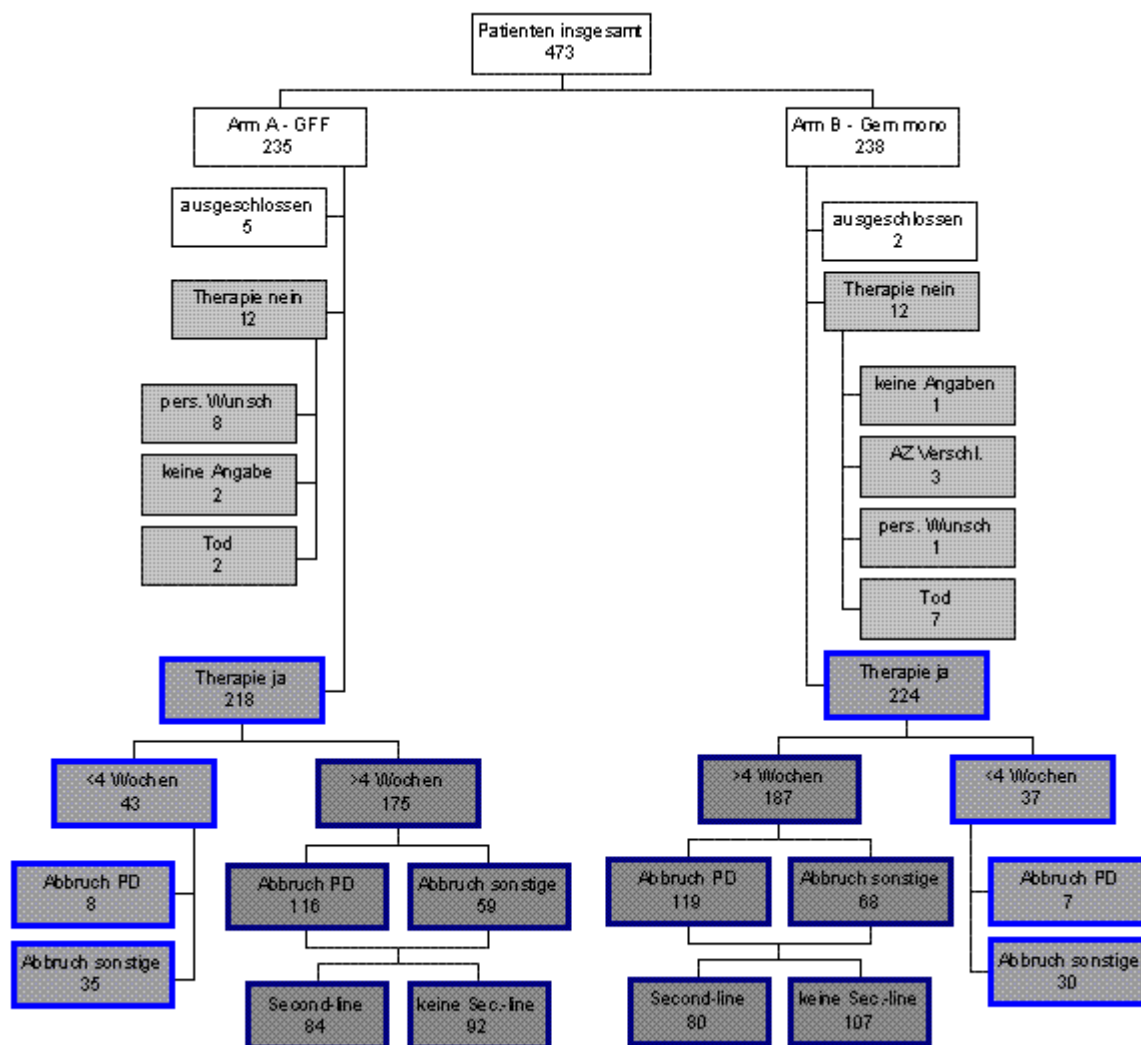


Abbildung 5: Patientenfluss der Studie

- ITT Population alle grau hinterlegten Felder
- Safety Population mittel- und dunkelgrau hinterlegte Felder
- Qualified Population nur dunkelgrau hinterlegte Felder

4.3 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in zwei Analysen ausgewertet. Die Intent-to-Treat Population umfasste alle randomisierten Patienten. Allerdings wurden aufgrund von schwerwiegenden Verletzungen der Einschlusskriterien 7 Patienten aus dieser Auswertung ausgeschlossen. Die Gründe wurden bereits im Abschnitt Patientencharakteristika und der Übersicht Abbildung 5 dargestellt.

Die Qualified Population beinhaltet alle Patienten der Intent-to-Treat Analyse, die mindestens 4 Chemotherapien bekommen haben. 103 Patienten konnten aus folgenden Gründen in diese Auswertung nicht mit eingehen: 62 Patienten verstarben oder erlitten Allgemeinzustandverschlechterung, die einen frühzeitigen Studienabbruch notwendig machten, 25 Patienten hatten persönliche Gründe für die Ablehnung der Chemotherapie, 13 Patienten zeigten einen frühen Progress und 3 Patienten brachen die Therapie wegen Toxizitäten ab.

4.3.1 Intent-to Treat Analyse

Das Gesamtüberleben ist in der Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 6) dargestellt. 466 Fälle wurden ausgewertet, von denen 21 zensiert wurden, da das Ereignis „Tod“ noch nicht erreicht war. Das mediane Überleben betrug 5,85 Monate (95%-Konfidenzintervall: 5,10; 7,30) für den Kombinationsarm A (GFF) und 6,2 Monate (95%-Konfidenzintervall: 5,40; 8,00) für den Arm B (Gemcitabin mono). Dieses Ergebnis ist im Log Rank Test statistisch nicht signifikant $p=0,683$. Das 75% Perzentil betrug in beiden Armen 2,8 Monate (GFF: Standard Error 8,59, Gemcitabin mono: Standard error: 11,25)). Das 25% Perzentil ist ebenfalls in beiden Armen gleich bei 11,2 (Standard Error 21,6) im GFF-Arm und 11,1 (Standard Error 21,41) im Gemcitabin mono Arm.

Im GFF-Arm überlebten 51 Patienten (22,2%) mehr als 12 Monate und im Gemcitabin mono Arm 50 Patienten (21,1%). Insgesamt lag das Einjahresüberleben bei 21,7%, wobei dieser Unterschied im Log Rank Test mit $p=0,6830$ nicht statistisch signifikant ist.

Overall Survival - Kaplan-Meier estimates
(Full-Analysis-Set)

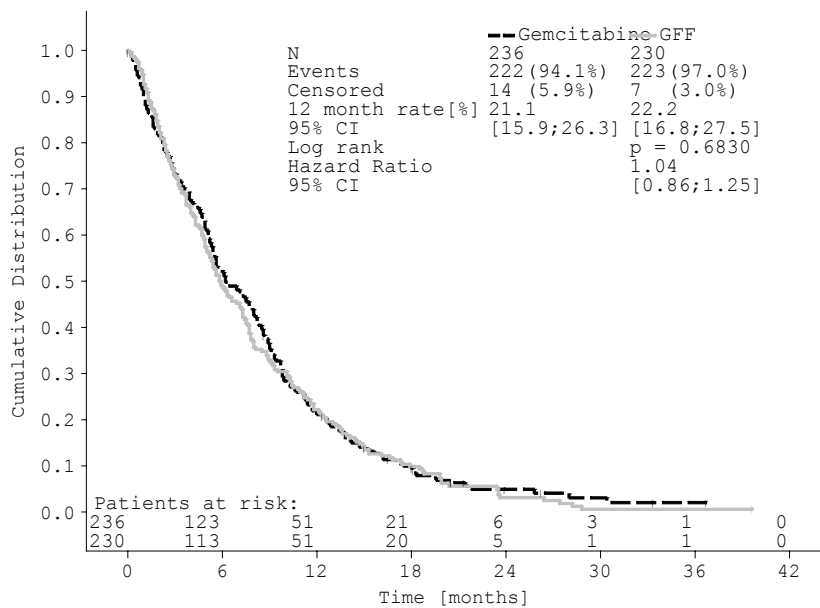


Abbildung 6: Gesamtüberleben der ITT Population

4.3.2 Qualified Population Analyse

Das Gesamtüberleben für die Qualified Population ist in der Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 7) dargestellt. Es gingen 362 Fälle in die Auswertung mit ein, von denen 19 (5,2%) zensiert wurden. Das mediane Überleben betrug 7,6 Monate (95%-Konfidenzintervall: 6,4; 8,8) für den Kombinationsarm GFF (A) und 8,2 Monate (95%-Konfidenzintervall: 7,2; 9,0) für den Gemcitabin mono Arm (B). Dieses Ergebnis ist im Log Rank Test statistisch nicht signifikant $p=0,9095$. Das 75% Percentil betrug im GFF Arm 4,52 Monate (Standard Error 9,97) und im Gemcitabin mono Arm 4,85 Monate (Standard Error 13,15). Das 25% Percentil lag bei je 12,5 Monate (Standard Error 24,36) und 8,95 Monate (Standard Error 23,21).

Betrachtet man das 1-Jahresüberleben dieser Subpopulation, so überlebten unter der GFF-Therapie 28% (95%-Konfidenzintervall 21,3; 34,7) und unter Gemcitabin mono 25,43% (95%-Konfidenzintervall: 19,2; 31,7) der Patienten länger als 12 Monate ab dem Datum der Randomisation. Dieses Ergebnis ist wie in der ITT-Analyse nicht statistisch signifikant ($p=0.9095$).

Overall Survival - Kaplan-Meier estimates
(Per-Protocol-Set)

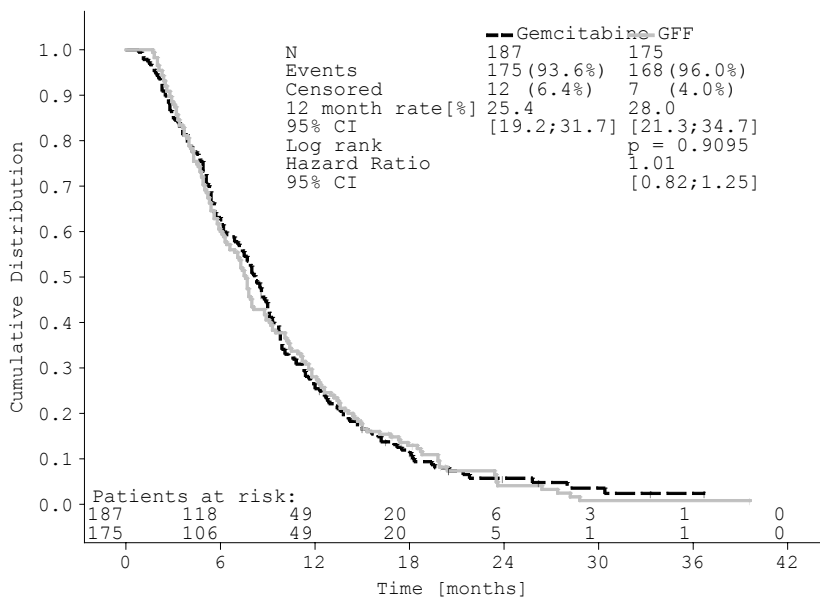


Abbildung 7: Gesamtüberleben der Qualified Population

4.4 Zeit bis zum dokumentierten Progress (TTP)

Die Analyse der Zeit zur Progression wird ebenfalls in den schon vorherbeschriebenen Kategorien Intent-to-Treat und Qualified Population ausgewertet.

Die Zeit zur Progression wird vom Randomisationsdatum bis zum Zeitpunkt des dokumentierten Progress berechnet, wobei hier sowohl der bildgebende als auch der durch den Prüfarzt klinisch festgelegte Progress gewertet werden.

213 Patienten, die ohne dokumentierten Progress aus der Studie ausgeschieden sind, werden in 3 Gruppen unterteilt:

- Patienten, die ohne dokumentierten Progress weniger als 12 Wochen (Zeit bis zum ersten planmäßigen Staging) gelebt haben, werden zum Todeszeitpunkt als „Progressive Disease“ eingestuft. (GFF: 50 Patienten, Gemcitabin mono: 50 Patienten)
- Patienten, die unter der Therapie versterben, werden ebenfalls zum Todeszeitpunkt als „Progressive Disease“ eingestuft. (GFF: 13 Patienten, Gemcitabin mono: 9 Patienten)
- Patienten, die ohne dokumentierten Progress aus der Studie ausscheiden und länger als 12 Wochen leben, werden zum Zeitpunkt des Therapieendes zensiert. (GFF: 44 Patienten, Gemcitabin mono: 47 Patienten)

In die Intent-to-Treat Analyse der Zeit zur Progression (s. Abbildung 8) gehen die unter Punkt 4.2 beschriebenen Patienten ein (Arm A 230, Arm B 236), von denen im Kombinationsarm GFF 44 Patienten (19,1%) zensiert wurden, im Beobachtungsarm Gemcitabin mono 47 Patienten (19,9%). Die mediane Zeit bis zur Progression betrug in beiden Armen 3,5 Monate (GFF: 95%-Konfidenzintervall: 3,00; 4,10 und Gemcitabin mono: 95%-Konfidenzintervall: 3,0; 4,2), so dass der Unterschied nicht statistisch signifikant ist ($p=0,4360$). Jeweils 8,3% (GFF) und 4,4% (Gemitabin mono) der Patienten waren 12 Monate progressionsfrei.

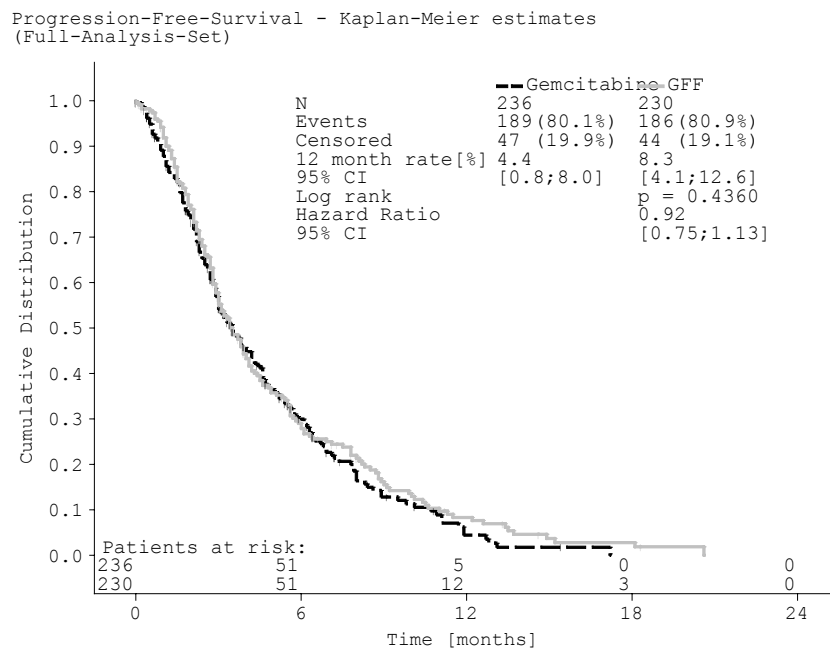


Abbildung 8: TTP der Intent-to-Treat Population

In der Analyse der Qualified Population (s. Abbildung 9) wurden im GFF Arm 33 Patienten (18,9%) und im Gemcitabin mono Arm 36 Patienten (19,3%) zensiert. Die mediane Zeit zur Progression betrug in dieser Auswertung 4,4 Monate für beide Arme (GFF 95%-Konfidenzintervall: 3,8; 5,5; Gemcitabin mono 95%-Konfidenzintervall: 3,7; 5,1), wobei dieses Ergebnis im Log Rank Test ebenfalls nicht signifikant ist ($p=0,1701$).

Progression-Free-Survival - Kaplan-Meier estimates
(Per-Protocol-Set)

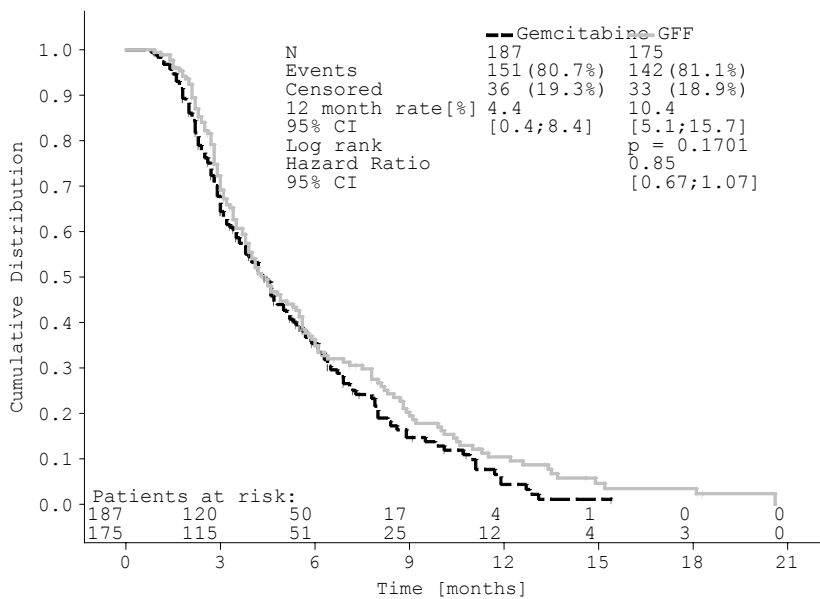


Abbildung 9: TTP der Qualified Population

Die Auswertung der Zeit bis zur Progression sollte mit Vorsicht interpretiert werden, da wie oben erwähnt, ein relativ großer Teil der Patienten (213 Patienten) ohne dokumentierten Progress aus der Studie ausgeschieden ist. Zusätzlich hat ein Großteil der Patienten die Einschlusskriterien im Hinblick auf die Eingangsstaginguntersuchung nicht erfüllt. Bei 103 Patienten lag die Staginguntersuchung mehr als 3 Wochen zurück (s. Tabelle 9). Von diesen 103 Patienten befanden sich 73,8% im Stadium IVb (GFF:73,6%; G: 74,1%) und 26,2% der Patienten im Stadium III und IVa (GFF: 26,6%, G: 25,9%). 42 Patienten wurden erst kurz nach der Randomisation gestaged. Auf diese Problematik wird in der Diskussion noch einmal genauer eingegangen.

Tabelle 9: Zeit zwischen Staging und Randomisation

Tage vom Staging bis Randomisation	Anzahl der Patienten		
	Arm A	Arm B	gesamt
0-21	153	146	299 (64,2%)
22-28	23	26	103 (22,1%)
29-35	9	12	
36-42	11	5	
>43	6	11	
Staging nach Randomisation	17	25	42 (9,0%)
Angaben fehlen	11	11	22 (4,7%)

4.5 Toxizitäten

445 Patienten, die mindestens eine Therapie erhalten haben gingen in die Auswertung der Toxizitäten mit ein. Die Toxizitäten wurden als maximale Toxizitäten pro Patient berechnet und sind für die standardmäßig erfassten Toxizitäten in der Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Toxizitäten

Toxizität	Arm A						Arm B					
	Grad 1-2		Grad 3		Grad 4		Grad 1-2		Grad 3		Grad 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leukozyten	203	92,2	25	11,3	1	0,5	193	85,8	25	11,1	2	0,8
Thrombozyten	128	58,1	21	9,5	7	3,1	108	48,0	14	6,2	1	0,4
Hämoglobin	216	98,1	13	5,9	5	2,3	219	97,3	14	6,2	1	0,4
AST/ALT	99	45,0	7	3,1	3	1,4	121	53,8	14	6,2	4	1,8
Krea	14	6,3	0	0	0	0	15	6,7	0	0	0	0
Diarrhöe	63	28,6	8	3,6	0	0	50	22,2	7	3,1	2	0,8
Nausea	120	54,5	23	10,4	7	3,1	140	62,2	15	6,7	1	0,4
Infekte	49	22,2	8	3,6	4	1,8	55	24,4	13	5,8	6	2,6
Blutungen	7	3,1	3	1,3	2	0,9	6	2,7	3	1,3	4	1,8
Stomatitis	20	9,0	1	0,4	0	0	18	8,0	2	0,9	0	0
Schmerzen	157	71,3	34	15,4	5	2,3	175	77,8	27	12,0	1	0,4
Dyspnoe	31	14,1	3	1,3	2	0,9	28	12,4	7	3,1	1	0,4
Obstipation	50	22,7	8	3,6	2	0,9	61	27,1	4	1,8	0	0

An sonstigen milden Komplikationen wurden im Kombinationsarm GFF und im Gemcitabin mono-Arm jeweils 72 Ereignisse im 1. und 2. Grad beobachtet.

Thromboembolische Komplikationen im Grad 3 und 4 traten bei 12 Patienten im GFF-Arm und 7 Patienten im Gemcitabin mono Arm auf, wobei diese bei 1 bzw. 3 Patienten eine Lungenembolie waren. Tumorkomplikationen durch Gallengangs- oder Stentverschluß mit Ikterus und Cholestase wurden für 4 Patienten im GFF Arm und 1 Patienten im Gemcitabin mono Arm mitgeteilt, wobei weniger schwerwiegende Formen auch in den sonstigen Komplikationen enthalten sind. Magenausgangsstenose, Ileus und Duodenalstenose im Grad 3 und 4 wurden bei insgesamt 6 Patienten mitgeteilt.

4.6 Ansprechen

Das Ansprechen wird unter verschiedenen Annahmen ausgewertet, da für einige Patienten keine Angaben zum besten Ansprechen gemacht werden konnten. Diese fehlen bei 151 Patienten, da 100 Patienten vor Erreichen des ersten Stagings nach 12 Wochen verstarben und zusätzlich einige Patienten aufgrund von persönlichen Gründen, Toxizitäten oder ähnlichem aus der Studie ausschieden, ohne dass ein formelles Staging gemacht wurde.

- In der Hauptauswertung wird das Ansprechen laut Dokumentation ausgewertet (s. Tabelle 12)
- In einer zweiten Auswertung werden die Patienten, die vor Erreichen von 12 Wochen verstorben sind beim besten Ansprechen als Progress gewertet. (s. Tabelle 13)
- In einer dritten Auswertung werden alle Patienten mit fehlenden Daten beim besten Ansprechen als Progress gewertet. (s. Tabelle 14)

Das Ansprechen wird nach den WHO Kriterien beurteilt (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: WHO Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens

Complete Response (CR)	Verschwinden/Kompletter Rückgang aller bekannter Läsionen, das/der in 2 Messungen, die mindestens 4 Wochen auseinander liegen, nachgewiesen wird.
Partial Response (PR)	Eine mindestens 50%ige Verkleinerung der absoluten Tumorgröße der Läsionen, die um den Effekt der Therapie zu bestimmen in 2 mindestens 4 Wochen auseinanderliegenden Untersuchungen gemessen wurden. Zusätzlich dürfen keine neuen Läsionen oder eine Progredienz in irgendeiner Läsion aufgetreten sein.
Stable disease (SD)	Es liegen weder eine 50%ige Verkleinerung des Tumors, noch eine 25% Größenzunahme einer oder mehrerer messbarer Läsionen vor.
Progressive Disease (PD)	Mindestens 25%ige Größenzunahme von mindestens einer messbaren Läsion oder Auftreten von neuen Läsionen.

Insgesamt kam es bei 70 Patienten im GFF Arm (30,4%) und 75 Patienten im Gemcitabin mono-Arm (31,8%) zu einem Stillstand der Erkrankung im Sinne eines „Stable Disease“, 11 Patienten (4,8%) im GFF-Arm und 17 Patienten (7,2%) im Gemcitabin mono-Arm hatten eine partielle Remission. Komplette Remissionen traten nicht unter der Therapie auf, allerdings konnte ein Patient nach der Therapie kurativ operiert werden. Für 75 (32,6%) Patienten im GFF Arm und 67 (28,4%) Patienten im Gemcitabin mono-Arm wurde ein Progress dokumentiert. Diese Zahlen erhöhen sich auf 125 (54,3%) bzw. 118 (50%) Patienten, wenn man die Patienten als Progress hinzuzählt, die weniger als 12 Wochen überlebt haben. Geht man vom schlechtesten Fall aus, dass alle Patienten ohne Angaben einen Progress als bestes Ansprechen haben, so erhält man Zahlen von 149 (64,8%) Patienten im GFF Arm und 144 (61,0%) Patienten im Gemcitabin mono-Arm mit Progress.

Erschwert wird diese Auswertung, da 103 Patienten, ihr Einschlussstaging mehr als 3 Wochen vor dem Randomisationstermin hatten (s. Tabelle 9), und somit die Einschlusskriterien verletzen. Es bleibt die Frage, wie viele dieser Patienten, eventuell schon bei Einschluss in die Studie einen Progress hatten, der dann unter Studienmedikation stabil gehalten werden konnte. Also wie viele Patienten fälschlicherweise als progressiv eingestuft wurden, obwohl eine stabile Erkrankungssituation vorlag.

Tabelle 12: bestes Ansprechen (wie dokumentiert)

	GFF		Gemcitabin mono	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Missing	74	32,2	77	32,6
PD	75	32,6	67	28,4
PR	11	4,8	17	7,2
SD	70	30,4	75	31,8

Tabelle 13: bestes Ansprechen (< 12 Wochen gelebt = PD)

	GFF		Gemcitabin mono	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Missing	26	11,3	30	12,7
PD	125	54,3	118	50,0
PR	11	4,8	17	7,2
SD	68	29,6	71	30,1

Tabelle 14: bestes Ansprechen (alle fehlenden = PD)

	GFF		Gemcitabin mono	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
PD	149	64,8	144	61,0
PR	11	4,8	17	7,2
SD	70	30,4	75	31,8

4.7 Dosisverabreichung

Die Dosis der verabreichten Chemotherapie wurde für alle Patienten der ITT Population berechnet. Der Zeitraum der Chemotherapie wurde vom Tag der ersten Therapie bis zum Therapieende festgelegt. Unter der Annahme, dass alle Patienten im Arm A regelmäßig ihre Kombinationstherapie Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure im 4/6 Takt, beziehungsweise die Patienten im Arm B die Gemcitabin Monotherapie im ersten 8-

wöchigen Zyklus 7 mal dann im $\frac{3}{4}$ Takt erhalten haben, ließen sich folgende Dosisdichten ermitteln: im Arm A lag die mittlere Dosisdichte bei 93,16% (Bereich 33-133%), im Arm B bei 90,37% (Bereich 5-130%). Die Verteilung der Dosisdichte ist in der Abbildung 10 für beide Arme dargestellt.

Insgesamt kann man in dieser Graphik gut sehen, dass die Patienten im Arm A öfter mit der vollen Dosis, beziehungsweise sogar mit mehr als der vollen Dosis behandelt wurden, während der Teil der Patienten, der weniger als die geplante Therapie erhalten hat, im Arm B größer ist.

Dosisdichten, die 100% überschreiten, kommen zum Teil dadurch zustande, dass die Therapie bis zur Auswertung des Stagings weitergegeben wurde, so dass ein Progress manchmal nicht direkt zum Therapieabbruch geführt hat. Zusätzlich sind einige Patienten auch in der im Protokoll festgelegten Pause weiter mit Chemotherapie behandelt worden. Eine letzte Fehlerquelle kommt dadurch zustande, dass durch Therapieverschiebungen aufgrund von Toxizitäten, Wunsch des Patienten oder Feiertagen zum Teil direkt ein neuer Zyklus begonnen wurde und die Pause nicht eingehalten wurde.

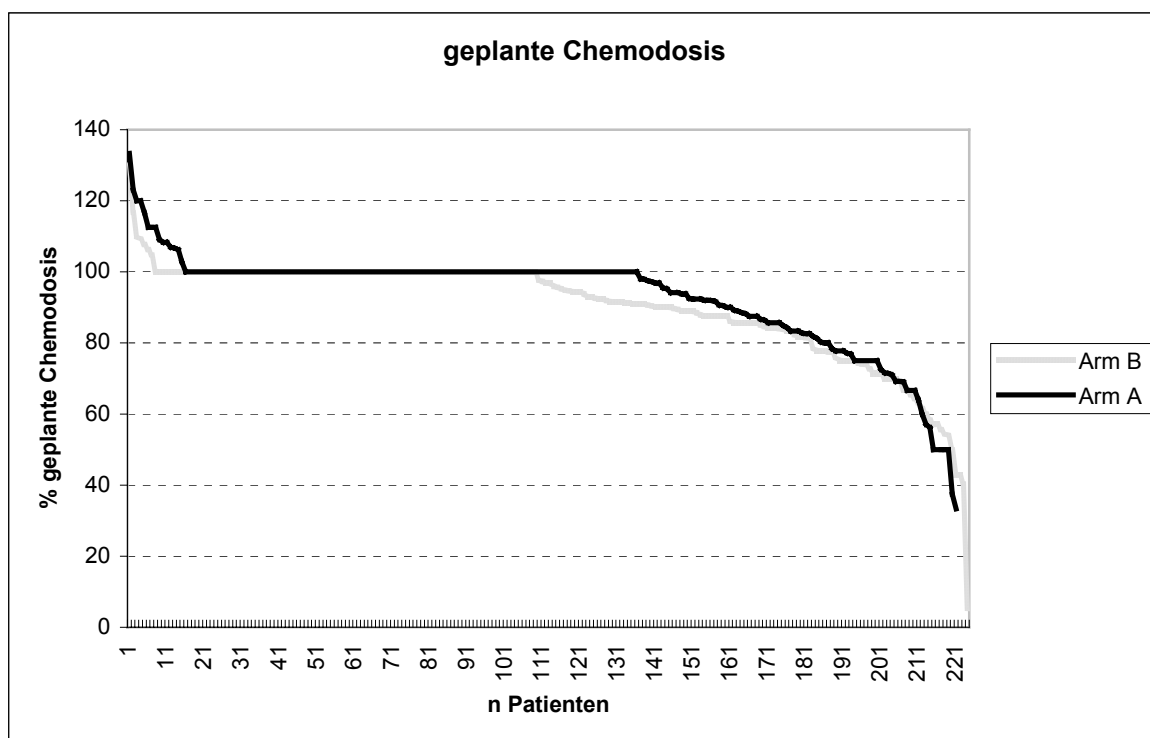


Abbildung 10: relative Dosis der verabreichten Chemotherapie

4.8 Second-line Therapie

Zur Beurteilung einer Second-line Therapie wurden nur die Patienten der Safety Population herangezogen. Insgesamt befanden sich nach Versagen der Studienbehandlung in beiden Armen gleich viele Patienten in einem so guten Allgemeinzustand, dass im Anschluss eine weitere Therapie möglich war. Im Arm A (GFF) erhielten 89 von 220 Patienten (40,5%) eine Second-line Therapie, im Arm B (Gem mono) 89 von 225 Patienten (39,6%). Diese konnte im Median für 89 Tage im Arm A durchgeführt werden, wobei mindestens 1 Therapie gegeben und maximal für 1106 Tage therapiert wurde. Im Arm B wurde die Zweitlinientherapie im Median für 64 Tage verabreicht, wobei ebenfalls mindestens 1 Therapie verabreicht und maximal für 757 Tage therapiert wurde. Die Unterschiede sind im Log Rank Test nicht signifikant ($p=0,7167$).

Es wurden sehr viele verschiedene Therapieschemata verabreicht. Eine Übersicht ist in der Tabelle 15 dargestellt. Die Wahl des Therapieschemas scheint stark von den Vorlieben der Prüfarzte abzuhängen. Inwieweit die Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt wurden, geht aus unseren Daten nicht hervor. Insgesamt wurden relativ viele Patienten trotz dokumentiertem Progress und Ausscheiden aus der Studie weiterhin mit der Studientherapie behandelt. So erhielten 11/98 Patienten im Arm A weiterhin GFF, 6/98 wurden auf die Therapie des anderen Armes d.h. Gemcitabin mono umgestellt. Im Gemcitabin mono Arm erhielt ein noch größerer Teil der Patienten (20/98, 22,5%) weiterhin die Studientherapie Gemcitabin mono und 12/98 (13,5%) Patienten wurden auf eine Therapie mit GFF umgestellt.

Weitere häufige Therapien waren die Kombination aus Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure beziehungsweise dem oralen Fluoropyrimidin Capecitabine, die nach unterschiedlichen Schemata verabreicht wurden (Folfox, OFF second-line). In dieser Gruppe war der Anteil der Patienten, die vorher eine Gemcitabin-Monotherapie bekommen haben, größer, was wahrscheinlich damit zusammenhängt, dass in die Zweitlinientherapiestudie CONKO-003 nur Patienten mit Gemcitabin mono Vortherapie aufgenommen werden.

Im Arm A (GFF) wurden 21/98 (23,9%) und damit der größte Teil der Patienten mit einer Taxol-Zweitlinientherapie behandelt. Weiterhin war die Kombination aus Caelix, MMC, 5-FU und Folinsäure mit 7/98 Patienten in der mit GFF vorbehandelten Gruppe relativ häufig vertreten.

5-FU-haltige Therapien wurden in Kombination mit den neueren Wirkstoffen Gemcitabin und Oxaliplatin in der Zweitlinientherapie relativ häufig bei 65 Patienten eingesetzt, während nur 27 Patienten 5-FU als Monotherapie, in Kombination mit Folsäure oder anderen Wirkstoffen erhielten.

Eine weitere Analyse des Einflusses der einzelnen Second-line Therapien auf das Gesamtüberleben, macht aufgrund der geringen Patientenzahlen und der starken Aufspaltung in 27 unterschiedliche Therapieregimes keinen Sinn.

Tabelle 15: Second-line Therapien

Regime	GFF	Gem mono
Gemcitabin mono	6 (6,8%)	20 (22,5%)
Gemcitabin, 5-FU, FS	11 (12,5%)	12 (13,5%)
Oxaliplatin, 5-FU, FS	15 (17%)	25 (28,1%)
Oxaliplatin, Capecitabine	4	4
Taxol	21 (23,9%)	0
Caelix, MMC, 5-FU, FS	7 (8%)	2
Gemcitabin, Cisplatin	0	2
Gemcitabin, Oxaliplatin	6	4
Gemcitabin, Taxotere	0	1
Gemcitabin, MMC	1	1
Gemcitabin, Cisplatin, 5-FU, FS	0	2
Oxaliplatin, Irinotecan	1	0
5-FU mono	2	2
5-FU, FS	2	5
5-FU, FS, Cisplatin	2	0
5-FU, FS, Irinotecan	3	0
5-FU, MMC	1	0
5-FU, Radiatio	1	0
Xeloda	0	1
Xeloda, MMC	0	1
MMC	1	0
Docetaxel	1	1
Taxotere	2	0
Mitoxantron	0	1
Alimta	0	1
Carboplatin, Taxol	1	0
Photodynamische Therapie	0	1

4.9 Untergruppenanalyse

Es wurde eine Untergruppenanalyse für die Stratifikationsmerkmale Karnofski Performance Status („60-80“ vs. „90-100“) und Krankheitsstadium (III vs. IVa vs. IVb) durchgeführt.

4.9.1 Gesamtüberleben

Für die nach KPS stratifizierten Untergruppen zeigten sich 2 Trends, die beide nicht statistisch signifikant waren. Es scheint, als ob die Patienten, die mit einem schlechten KPS von „60-80“ in die Studie aufgenommen wurden, besser unter der Gemcitabin mono-Therapie abschneiden, während die Patienten mit einem guten KPS von „90-100“ von der Kombinationstherapie GFF besser profitieren. Dies zeigt sich sowohl in den Kaplan Meier Kurven (s. Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 14) als auch im medianen Überleben, das für die Patienten mit KPS „60-80“ bei 4,25 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 3,3; 5,4) und 5,35 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 4,2; 7,1) für den GFF und Gem mono Arm liegt ($p=0,2578$) und für die Patienten mit KPS „90-100“ bei 9,05 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 7,5; 11,8) und 8 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 6; 9,8) liegt ($p=0,5813$). Diese Werte sind nicht signifikant.

Die Kurven für die Untergruppen Stadium III vs. IVa vs. IVb laufen im Falle der Stadien IVa und IVb übereinander und werden aus Platzgründen hier nicht aufgeführt. Die Auswertung der Untergruppe Stadium III ergibt aufgrund der geringen Patientenzahl mit 22 Patienten wenig Sinn.

Overall Survival - Kaplan-Meier estimates where KPS 60-80
(Full-Analysis-Set)

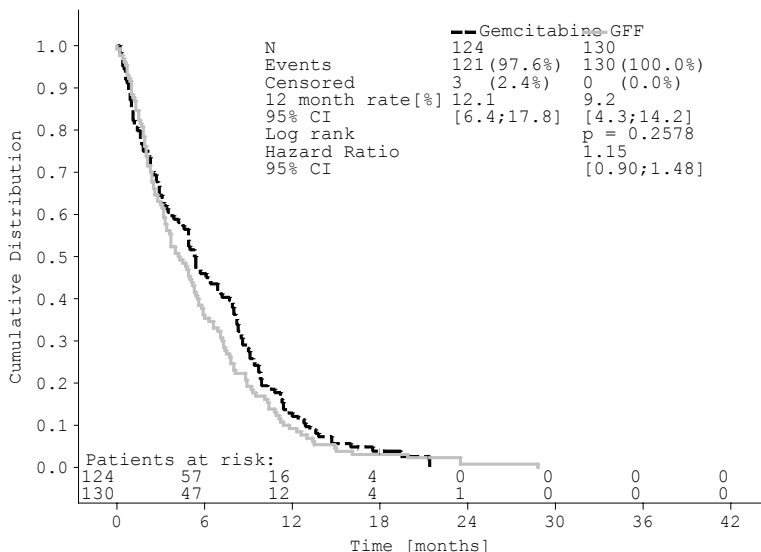


Abbildung 11: Gesamtüberleben der Untergruppe KPS „60-80“

Overall Survival - Kaplan-Meier estimates where KPS 90-100
(Full-Analysis-Set)

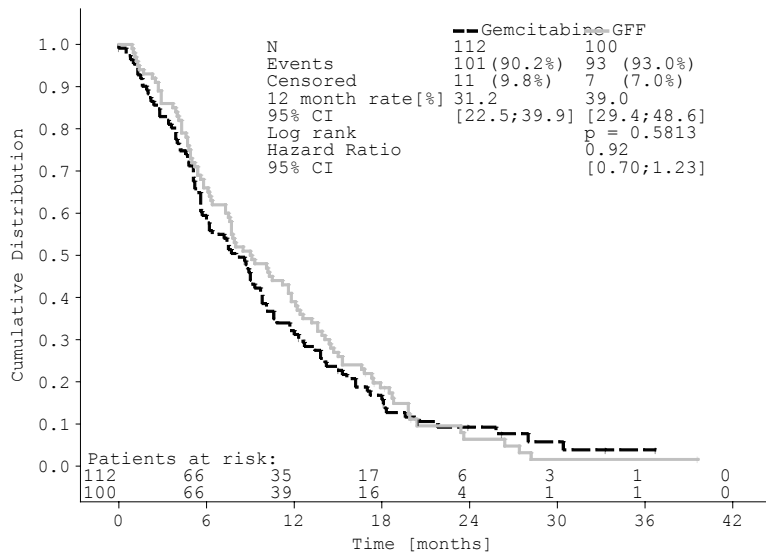


Abbildung 12: Gesamtüberleben der Untergruppe KPS „90-100“

Overall Survival - Kaplan-Meier estimates
where KPS 60-80 and stage IVb
(Full-Analysis-Set)

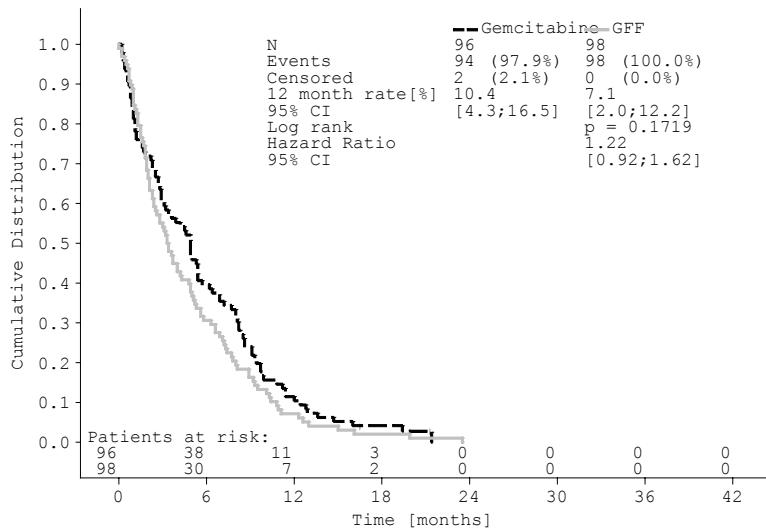


Abbildung 13: Gesamtüberleben der Untergruppe KPS „60-80“ und Stadium IVb

Overall Survival - Kaplan-Meier estimates
 where KPS 90-100 and stage IVb
 (Full-Analysis-Set)

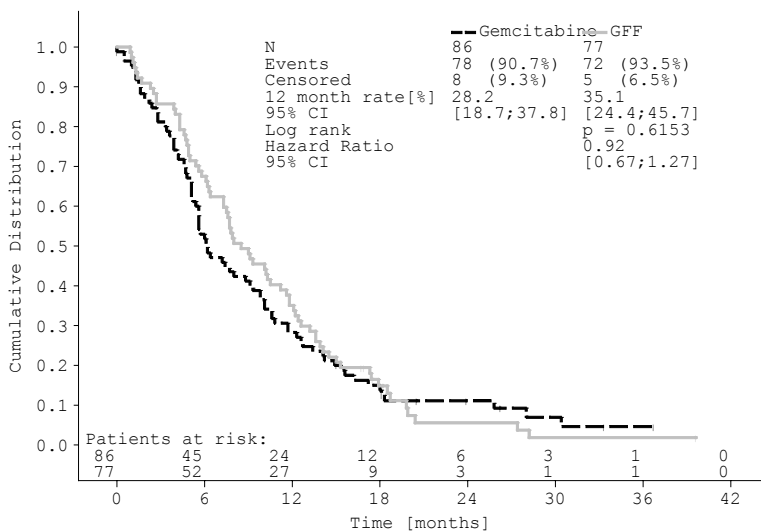


Abbildung 14: Gesamtüberleben der Untergruppe KPS „90-100“ und Stadium IVb

4.9.2 Progressionsfreies Überleben

Auch beim progressionsfreien Überleben gibt es den Trend, dass die Patienten mit gutem KPS besser unter der GFF Kombinationstherapie abschneiden, allerdings ist auch dies nicht statistisch signifikant. Das Krankheitsstadium scheint keinen Einfluss auf ein besseres oder schlechteres Ansprechen unter einer der Therapien zu haben.

Progression-Free-Survival - Kaplan-Meier estimates where KPS 60-80
 (Full-Analysis-Set)

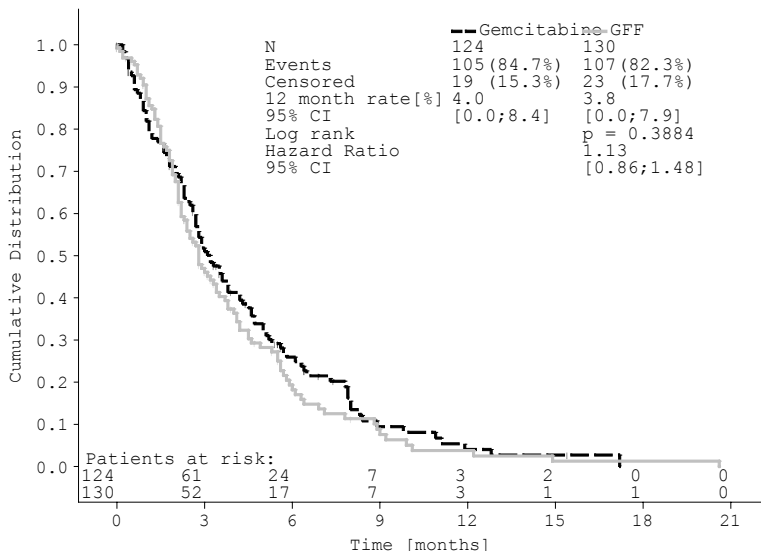


Abbildung 15: TTP der Untergruppe KPS „60-80“

Progression-Free-Survival - Kaplan-Meier estimates where KPS 90-100
(Full-Analysis-Set)

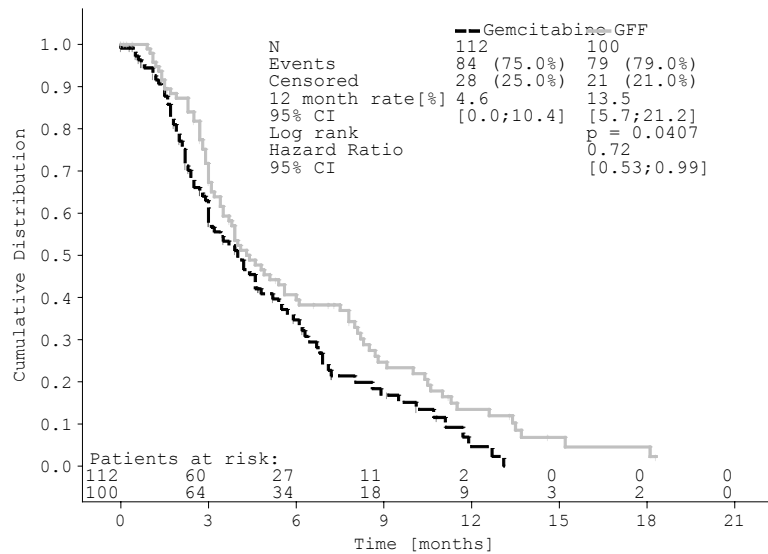


Abbildung 16: TTP der Untergruppe KPS „90-100“

4.10 Zusatzauswertungen

4.10.1 Einfluß der Studienzentrengöße

Da der Vergleich mit der Vorgängerstudie GFF-Phase II [19] für die vorliegende Studie schlecht ausfällt, obwohl die Ausgangsbedingungen der Patienten in dieser Studie besser waren, wurde nach alternativen Erklärungsmöglichkeiten gesucht. So nahmen an der Phase II Studie nur 8 Studienzentren im Vergleich zu 98 Zentren in der vorliegenden Studie teil.

Um einen möglichen Effekt der Zentrengröße auf die Überlebenszeiten auszuschließen haben wir eine zusätzliche Auswertung durchgeführt. Dabei wurden die Patienten nach der Zentrengröße „mehr als 10 Patienten randomisiert“ vs. „weniger als 10 Patienten randomisiert“ in 2 Gruppen aufgeteilt und mittels Kaplan-Meier Kurven (s. Abbildung 17, Abbildung 18) bezüglich des Überlebens ausgewertet.

Im Gemcitabin mono Arm wurden 88 Patienten an Zentren mit mehr als 10 Patienten behandelt, 148 an kleinen Zentren. Im medianen Überleben gab es zwischen diesen beiden Gruppen keine Unterschiede (195 Tage vs. 190 Tage; $p=0,6948$).

Im GFF Arm lag die Verteilung auf große Zentren (92 Patienten) und kleine Zentren (138 Patienten) ähnlich wie im Gemcitabin mono Arm. Allerdings sieht man hier einen statistisch signifikanten Unterschied im medianen Überleben der Patienten an großen Zentren mit 228 Tagen (95%-Konfidenzintervall: 145; 311) und an kleinen Zentren mit

163 Tagen (95%-Konfidenzintervall: 135; 191), der im Log Rank Test bei $p=0,0346$ liegt. Der Unterschied im medianen Überleben von 65 Tagen zugunsten der an großen Zentren behandelten Patienten, erhöht sich im 25%-Quartil auf 137 Tage (414 Tage GFF vs. 277 Tage Gem mono).

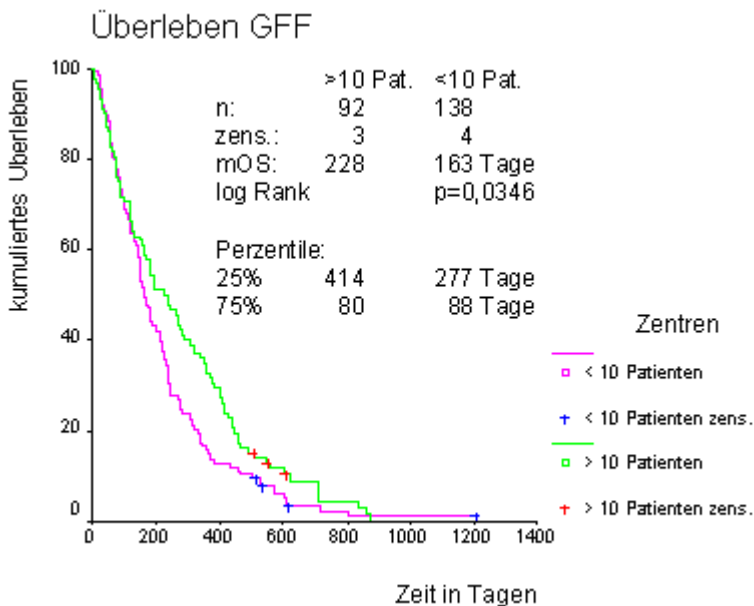


Abbildung 17: Überleben an großen und kleinen Zentren für den GFF Arm

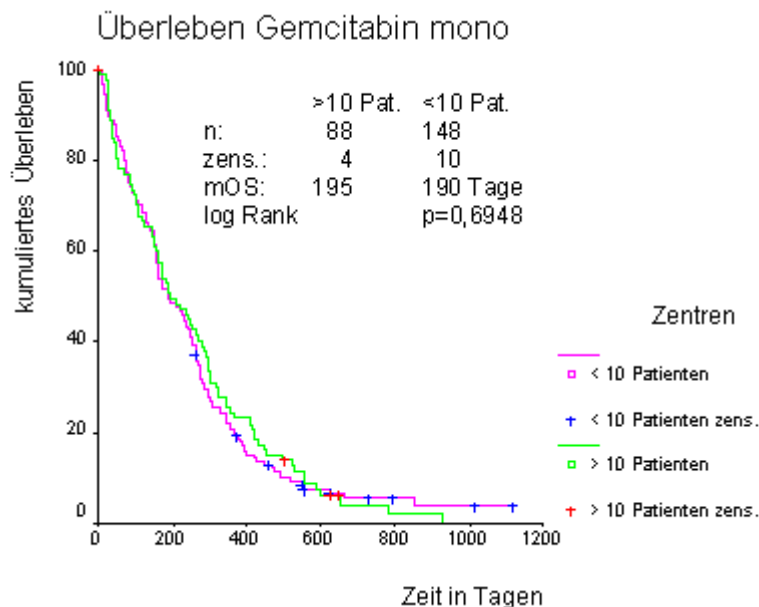


Abbildung 18: Überleben an großen und kleinen Zentren im Gemcitabin mono Arm

Da in der Phase II Studie die Hälfte der Patienten an unserem Zentrum rekrutiert wurde, haben wir eine weitere Auswertung zum Überleben durchgeführt, bei der das Überleben an unserem Zentrum mit dem Rest der Intent-to-Treat Population beziehungsweise mit

den Patienten an anderen großen Zentren verglichen wurde.

Im Vergleich zur Intent-to-Treat Population schneiden die von uns behandelten Patienten im medianen Überleben besser ab (GFF 9,25 Monate vs. 5,77 Monate; Gemcitabin mono 8,82 Monate vs. 6,05 Monate; $p=0,1260$).

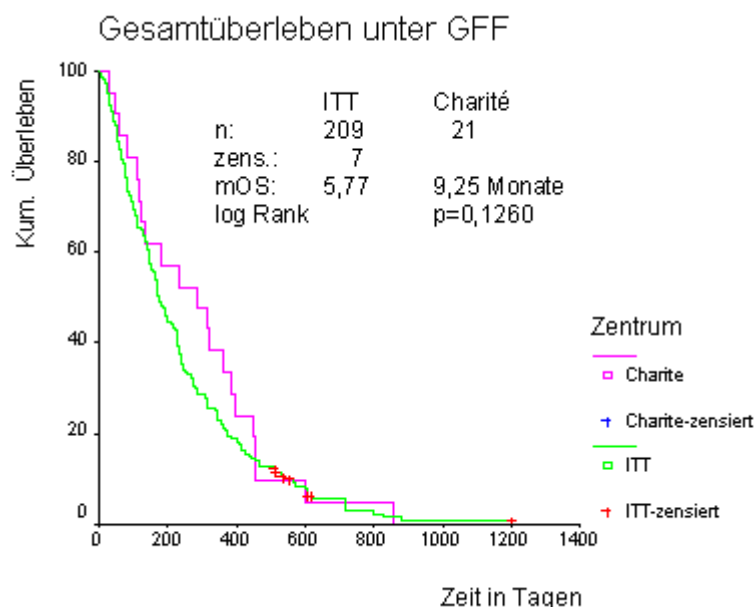


Abbildung 19: Überleben an der Charité vs. anderen Zentren im GFF Arm

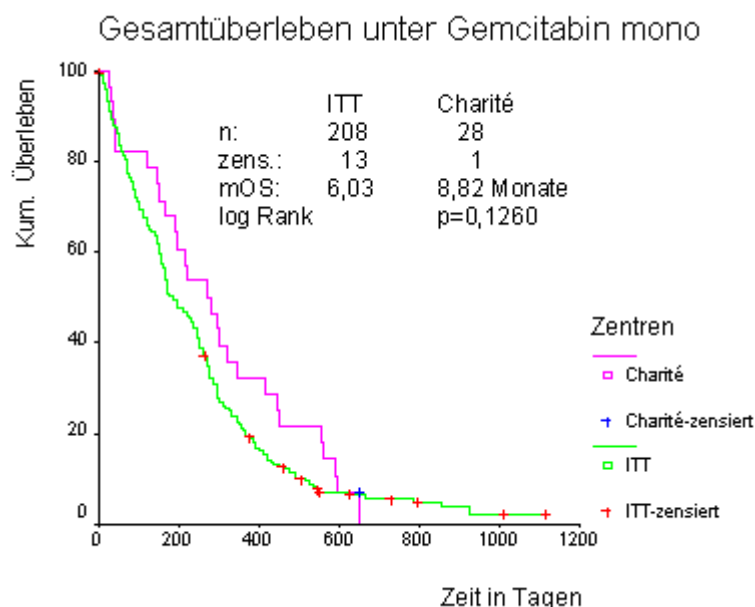


Abbildung 20: Überleben an der Charité vs. anderen Zentren im Gemcitabin mono Arm

Vergleicht man unser Zentrum mit den anderen großen Zentren, die mehr als 10 Patienten randomisiert haben, so laufen die Kurven der Patienten unter GFF übereinander, während ein positiver Trend für die an der Charité mit Gemcitabin mono

behandelten Patienten im medianen Überleben vorzuliegen scheint (Charite 8,82 Monate; ITT: 5,54 Monate).

Um den Einfluss herauszufinden, wie sehr unser Zentrum die Phase II Daten verändert hat, haben wir eine nachträgliche Analyse der 38 behandelten Patienten vorgenommen und in einer Kaplan-Meier-Kurve die Patienten unseres Zentrums vs. anderer Zentren aufgetragen. Hierbei ergab sich ein deutlicher Vorteil im medianen Überleben von 10,9 Monaten an der Charité im Vergleich zu 6,0 Monaten an anderen Zentren. Dieser große Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0,0920$)

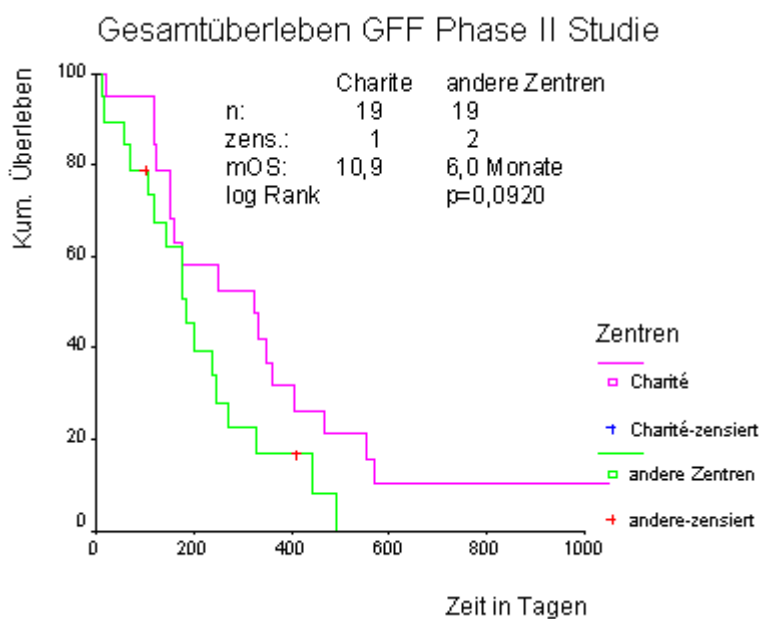


Abbildung 21: Überleben der Patienten der GFF - Phase II Studie (Charité vs. andere Zentren)

4.10.2 Überleben der Patienten, die Einschlußstaging mehr als 3 Wochen vor Studieneinschluss hatten

Wie unter Punkt 4.4 erwähnt, haben 103 Patienten ihr Einschluß-CT oder –MRT mehr als 3 Wochen vor Studieneinschluss bekommen. Durch diese zu lange zurückliegende Eingangsuntersuchung sind schlechtere Ergebnisse in beiden Armen zu erwarten, da die Verteilung der Patienten auf die Studienarme ähnlich ist (s. Tabelle 9). Um zu überprüfen, ob diese Vermutung stimmt, haben wir die Überlebensanalyse der Intent-to-Treat Population ohne diese 103 Patienten durchgeführt.

Die medianen Überlebenszeiten sind mit 6,16 Monaten unter GFF und 5,65 Monaten

unter Gemcitabin mono statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,8773$) und haben sich nicht wesentlich im Vergleich zur Intent-to-Treat Analyse verändert (GFF: 5,8 Monate, Gemcitabin mono: 6,2 Monate). Die Kurven laufen wie in der Intent-to-Treat Analyse übereinander.

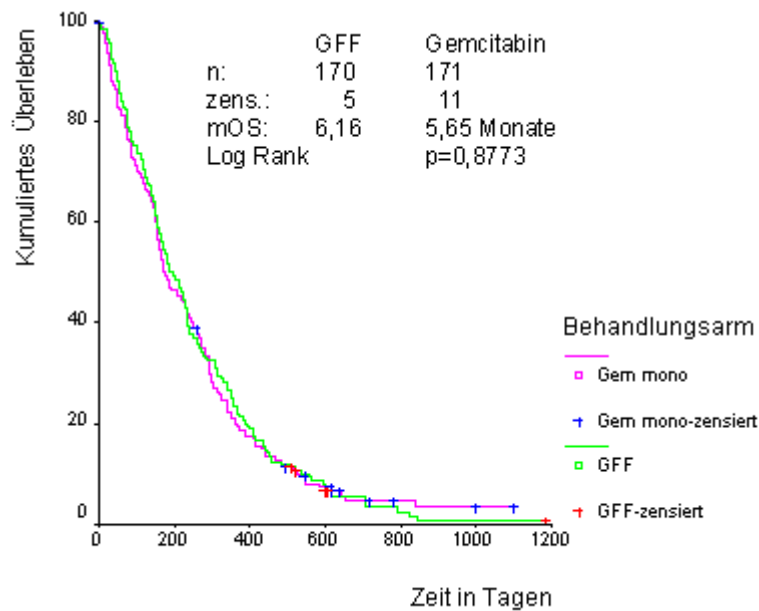


Abbildung 22: Überleben (ohne Patienten mit Staging > 3 Wochen vor Randomisation)

5 Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

Insgesamt handelt es sich um sehr reife Ergebnisse, die in dieser Arbeit präsentiert werden. Die Datenbank wurde ein Jahr nach Randomisation des letzten Patienten geschlossen, so dass alle Patienten ein Jahr nachbeobachtet wurden und Daten zum Einjahresüberleben vorliegen. Zu diesem Zeitpunkt wurden bereits 445 von 466 Ereignissen beobachtet, wobei nur 392 Todesfälle für die statistische Auswertung gefordert wurden.

Unter der Kombinationstherapie mit Gemcitabin, 5-FU (24h-Dauerinfusion) und Folinsäure konnte gegenüber der Standardtherapie mit Gemcitabin mono für den primären Endpunkt Gesamtüberleben kein Vorteil erreicht werden. Mit medianen Überlebensdaten von 5,8 Monaten unter GFF und 6,2 Monaten unter Gemcitabin mono ist das Ergebnis weit von der erwarteten Überlebensverlängerung um 33% (von 6 auf 8 Monate) entfernt, wobei die Ergebnisse in der per Protokoll Analyse mit 7,6 vs. 8,2 Monaten (GFF vs. G) besser liegen, allerdings ebenfalls kein Überlebensvorteil vorhanden ist. Auch im Einjahresüberleben spiegeln sich die Ergebnisse des medianen Überlebens wieder (GFF 22,2% / G 21,1%).

Die Behandlungsqualität und das Patientenkollektiv scheinen normal zu sein, da die Ergebnisse im Gemcitabin mono Arm den aus der Literatur bekannten Angaben entsprechen (s. Tabelle 17: Übersicht über die randomisierten Studien zur palliativen Therapie des Pankreaskarzinom). Im folgenden wird versucht mögliche Erklärungsansätze für das schlechte Abschneiden der Kombinationstherapie im Vergleich mit den Ergebnissen der Vorgänger-Phase II Studie aufzuzeigen.

Obwohl insgesamt kein Vorteil durch die Therapie mit GFF besteht, zeichneten sich in der Untergruppenanalyse positive Trends ab. So profitieren die Patienten mit einem Performance Status von 60-80% eher von der Gemcitabin mono Therapie (medianes Überleben: Gemcitabin mono 5,35 Monate; GFF 4,25 Monate, $p=0,2578$), während die Patienten mit einem besseren Performance Status von 90-100% unter GFF besser abschneiden (medianes Überleben: GFF 9,05 Monate, Gemcitabin mono 8,08 Monate, $p=0,5813$). Diese Unterschiede im medianen Überleben vergrößern sich leicht, wenn man nur die Patienten der Qualified Population betrachtet, erreichen allerdings keine statistische Signifikanz. Für die Untergruppe der Patienten im Stadium IVb, die mit 364

Patienten die größte ist, wird in der Gruppe der Patienten mit KPS 60-80% ein Überlebensvorteil im medianen Überleben für Gemcitabin von 1,55 Monaten (Gemcitabin mono: 4,9 Monate vs. GFF 3,35 Monate, $p=0,1719$) erreicht. Dieser steht einem Überlebensvorteil von 2,3 Monaten (GFF 8,5 Monate vs. Gemcitabin mono 6,2 Monate, $p=0,6153$) für GFF bei Patienten mit KPS 90-100% gegenüber. Obwohl diese Werte keine statistische Signifikanz erreichen, da sich die Kurven jeweils im Anfangs- und Endteil überschneiden, scheint ein deutlich positiver Trend dafür zu bestehen, dass Patienten in gutem funktionellen Status von einer Kombinationstherapie profitieren, während Patienten in schlechtem funktionellen Status eine weniger aggressive Therapie besser vertragen.

Der Anteil der Patienten, die nach Versagen der Studientherapie eine weitere chemotherapeutische Behandlung erhalten haben, war mit 40,5% im GFF Arm und 39,6% im Gemcitabin mono Arm gut ausgeglichen. Um eine Second-line Therapie im eigentlichen Sinne handelte es sich bei 80,5% bzw. 77,5% der Patienten, da beim Rest der Patienten die Erstlinientherapie nach formellem Versagen fortgeführt wurde, bzw. auf eine Gemcitabin mono Therapie deeskaliert wurde. Die Wahl der Therapie war stark vom Studienarzt abhängig, wobei im Gemcitabin mono Arm mit 13,5% viele Patienten auf die experimentelle Therapie mit GFF umgestellt wurden. Weitere 28,1% wurden mit einer Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU behandelt. Im GFF Arm wurden ebenfalls viele Patienten (29,2%) mit Oxaliplatinhaltigen Kombinationen oder Taxol (23,9%) behandelt. Der Einfluss der Second-line Therapie auf das Gesamtüberleben ist schwierig festzulegen, da es bisher keine randomisierten Studien zur Wertigkeit einer Second-line Therapie gibt. Aufgrund des sehr breit gefächerten Spektrums an Second-line Therapien bei relativ geringer Patientenzahl, haben wir auf den Versuch einer weiteren Auswertung verzichtet.

In den Nebenzielkriterien Zeit zur Progression (3,5 Monate in beiden Armen, $p=0,4360$) und Ansprechen gab es keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Allerdings sollten diese Werte aufgrund von den im Folgenden aufgelisteten protokollbedingten und systematischen Fehlern nur mit großer Vorsicht interpretiert werden:

- 213 Patienten haben ohne dokumentierten Progress die Studientherapie abgebrochen, so dass nach vordefinierten Kriterien verfahren wurde (s. Punkt 4.4 Zeit bis zum dokumentierten Progress (TTP))

- Die Abstände zwischen den einzelnen Staginguntersuchungen sind mit 3 Monaten für Pankreaskarzinompatienten (mit einem medianem Überleben von 3 Monaten ohne Therapie) relativ lang gewählt. Diese Abstände wurden als Kompromiss mit den kleineren Zentren und Arztpraxen aus Budgetgründen festgelegt.
- 103 Patienten, deren Staging mehr als 3 Wochen vor dem Randomisationstermin lag, wurden eingeschlossen (s. Tabelle 9: Zeit zwischen Staging und Randomisation).
- Die Beurteilung des Ansprechens ist wegen desmoplastischer Umgebungsreaktionen beim Pankreaskarzinom generell schwierig und wird unter Spezialisten nicht als geeigneter Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens angesehen.

Die zu weit zurückliegende Staginguntersuchung birgt mehrere Probleme. Zum einen kann es in der Zeit bis zur Randomisation zu einem Progress kommen, der beim ersten Staging zum Ausschluss des Patienten aus der Studie führt, obwohl dieser unter der Therapie eventuell eine stabile Erkrankungssituation hat. Zusätzlich kann es zu einer formellen Änderung des Krankheitsstadiums kommen. Insgesamt befanden sich 26,2% der Patienten im Stadium III und IVa und kommen somit hierfür in Frage.

Um einschätzen zu können, ob einer der Therapiearme stärker von diesem Fehler betroffen ist, haben wir die Patienten, die ihr Einschlußstaging mehr als 3 Wochen vor der Randomisation hatten, bezüglich der Therapiearme gegeneinander aufgetragen. Hierbei ergab sich ein ähnliches Bild wie in der Gesamtüberlebenskurve mit übereinander laufenden Kurven. Das mediane Überleben unterschied sich mit 6,16 Monaten unter GFF und 5,65 Monaten unter Gemcitabin mono nicht von der Analyse der Gesamtpopulation. Da die Patienten zusätzlich gleichmäßig auf die Therapiearme verteilt sind, bringt diese Protokollverletzung zwar einen systematischen Fehler in die Studie, scheint die Arme allerdings in ungefähr gleichem Maße zu betreffen.

Die Toxizitäten waren in beiden Armen gering und gut zu behandeln, wobei etwas mehr hämatologische Ereignisse (Thrombopenien) unter GFF auftraten.

Vergleicht man die relative Dosisdichte der Arme, so zeigt sich, dass im GFF Arm sogar insgesamt mehr der geplanten Therapie verabreicht werden konnte. Toxizitätsbedingte Pausen scheinen nicht häufiger unter GFF aufzutreten, ebenso führte die kompliziertere Applikation nicht zu geringerer Dosisdichte.

5.2 Vergleich mit Phase II Studie GFF Oettle

In der Vorgängerstudie, wurde in einer Phase II Studie die Effizienz der Kombination Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure getestet [19]. Die in dieser Studie verabreichte Dosis entsprach exakt der Dosierung, die in dieser Phase III Studie im Kombinationsarm GFF (A) verwendet wurde: Gemcitabin 1000 mg/m², gefolgt von Folinsäure 200 mg/m² und einer 24-stündigen 5-FU Dauerinfusion mit 750 mg/m² an den Tagen 1, 8, 15, 22 Wiederholung an Tag 43. Insgesamt wurden 38 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom behandelt.

Die Patientencharakteristika unterschieden sich in sofern, als dass das mediane Alter in der vorliegenden Phase III Studie mit 62,67 Jahren im GFF Kombinationsarm höher war als in der Phase II Studie mit 60 Jahren. Das Geschlechterverhältnis in der Phase II Studie entsprach mit 2:1 (Männer: Frauen) eher der Verteilung in der Gesamtpopulation als die 1:1 Verteilung in der Phase III Studie. Der Anteil der metastasierten Patienten lag in der Phase II Studie mit 81% über dem Anteil in der Phase III Studie (76,6%). Der mediane Karnofsky Performance Status (KPS) bei Studieneinschluß lag bei 70% (60-80%) in der Phase II Studie. In der vorliegenden Studie wurde der Basis-KPS nur zwischen 60-80% und 90-100% unterschieden, wobei allerdings 43,8% der Patienten im GFF Arm einen guten KPS von 90-100% hatten und damit deutlich über dem medianen KPS der Phase II Studie lagen.

Als Parameter zur Beurteilung der Effizienz der GFF Therapie wurden die mediane Zeit zur Progression, das Ansprechen, Gesamtüberleben und 1-Jahresüberleben in der Phase II Studie ausgewertet.

Die mediane Zeit zur Progression betrug 7,1 (0,4-18,1) Monate und lag damit deutlich über der medianen Zeit zur Progression sowohl im GFF Arm (4,4 Monate) als auch im Gem mono Arm (4,4 Monate) der Phase III Studie.

In der Phase II Studie wurden keine kompletten Remissionen, 2 partielle Remissionen (5,2%), aber bei 28 Patienten (73,7%) immerhin ein „stable disease“ für länger als 3 Monate erreicht. In der vorliegenden Phase III Studie lassen sich diese Ergebnisse im Hinblick auf die Anzahl der partiellen Remissionen mit 11 (4,8%) Patienten im GFF-Arm bzw. 17 (7,2%) Patienten im Gemcitabin mono-Arm wiederholen, allerdings konnte nur bei 31% der Patienten ein Stable Disease für länger als 3 Monate erreicht werden, wobei sich die Ergebnisse der beiden Arme nicht unterschieden.

Das mediane Überleben ist in der Phase II Studie mit 9,3 (0,5; 26,5+) Monaten (95%

Konfidenzintervall: 7,3; 13,0) angegeben und ist damit 3,5 Monate länger als im GFF Arm der vorliegenden Studie mit 5,8 Monaten. Auch das 1-Jahresüberleben von 32% in der Phase II Studie konnte in der vorliegenden Studie weder im GFF noch im Gem mono Arm reproduziert werden, in denen je 22,2% und 21,2% länger als 12 Monate überlebten.

Die schlechteren Ergebnisse in der Phase III Studie lassen sich nicht erklären. Die Patienten in der Phase II Studie hatten eher schlechtere Ausgangsvoraussetzungen mit einem größeren Anteil an bereits metastasierten Karzinomen (81% vs. 76,6%), einem größeren Anteil an Patienten im Stadium IV (100%) und eher schlechterem Karnofsky Performance Status. Allein das mediane Alter war mit 60 Jahren in der Phase II günstiger als in der Phase III Studie.

Ein Unterchied war die geringere Anzahl von nur 8 Studienzentren in der Phase II Studie, so dass in diesen Zentren die Erfahrung in der Behandlung von Pankreaskarzinompatienten wahrscheinlich größer war. Dies betrifft nicht nur die onkologische Betreuung der Patienten, sondern auch die Expertise, die zur frühzeitigen Erkennung und Behandlung von häufigen Komplikationen (Verschlussikterus, Magenausgangsstenose, Pankreasinsuffizienz) auch in den weiteren Fachbereichen wie Chirurgie und Gastroenterologie vorhanden sein sollte.

In der aufgrund dieser Überlegung durchgeführten Zusatzauswertung, inwiefern die Studienzentrengröße einen Einfluss auf das Überleben hat zeigten sich statistisch signifikante Überlebensunterschiede, wenn man die Studienzentrengröße (gemessen an der Anzahl der eingebrachten Patienten) betrachtete.

Die Vielzahl der Studienzentren in der Phase III Studie ist trotz dieser Nachteile gewollt, da die breite Anwendbarkeit der Kombinationstherapie GFF im ambulanten Bereich dargestellt und möglichst realitätsnah mit der Standardtherapie verglichen werden sollte. Zusätzlich liefert dieser Ansatz ein gutes Bild über den tatsächlichen Nutzen und auch über die alltäglichen Probleme in der Therapie des Pankreaskarzinoms.

5.3 Vergleich mit Phase III Studie Gemcitabin + Bolus-5-FU

Berlin JD et al. führten von April 1998 bis November 1999 eine Studie zur Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit Gemcitabin und Bolus 5-FU im Vergleich zu einer Gemcitabin Monotherapie durch [20]. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde die Kombinationstherapie in einer Dosis von 1000 mg/m² Gemcitabin und 600 mg/m² 5-FU

als Bolusgabe nach der Gemcitabingabe an den Tagen 1, 8, 15 Wiederholung an Tag 22 verabreicht (3/4 Takt). 5-FU wurde nicht wie in unserer Studie durch die Zugabe von Folinsäure moduliert.

Durch das etwas andere Therapieschema wurde insgesamt eine höhere Gemcitabindosis von umgerechnet 750 mg/m²/Woche im Vergleich zu 666,7 mg/m²/Woche in unserer Studie verabreicht. Die 5-FU Dosis in unserer Studie war mit 500 mg/m²/Woche im Vergleich zu 450 mg/m²/Woche bei Berlin etwas höher. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit des 5-FU durch die Modulation mit Folinsäure erhöht, was allerdings bei der 24-Stunden-Dauerinfusion keine gesteigerte Toxizität zur Folge hatte.

In der Studie von Berlin et. al. wurden 322 Patienten bezüglich der progressionsfreien Zeit und des Gesamtüberlebens ausgewertet. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied von 1,2 Monaten zu Gunsten des Gemcitabin/5-FU Kombinationsarmes für die progressionsfreie Zeit (Gem: 2,2 Monate, Gem/5-FU: 3,4 Monate, $p=0,022$), und ein nicht signifikanter Unterschied von 1,3 Monaten ebenfalls zu Gunsten von Gemcitabin/5-FU für das Gesamtüberleben (Gem: 5,4 Monate, Gem/5-FU: 6,7 Monate, $p=0,09$). In proportional hazard model tests konnte eine Unausgewogenheit bezüglich des Performance Status nachgewiesen werden, deren Ausgleich zu einer statistisch signifikanten Überlebensverlängerung führte ($p=0,037$). Da jedoch nicht nach dem KPS stratifiziert worden war, folgert Berlin, dass diese nachträgliche Auswertung nicht über das nicht statistisch signifikante Ergebnis hinwegtäuschen sollte.

In unserer Studie wurden ähnliche Überlebensdaten wie bei Berlin et al. erreicht (Gem 6,2 Monate; Gem/5-FU/FS: 5,8 Monate, $p=0,679$). Da nach dem Krankheitsstadium und dem Performance Status stratifiziert wurde, konnte eine Untergruppenanalyse angeschlossen werden. Diese bestätigt die Tendenz, die Berlin schon als Vermutung in seiner Phase III Studie äußert, dass der Performance Status einen großen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat.

Statt der progressionsfreien Zeit, haben wir die Zeit zur Progression ausgewertet. Diese ist mit 3,5 Monaten in beiden Armen im Log Rank Test nicht signifikant ($p=0,4360$)).

Bezüglich der Toxizität der Regime gab es sowohl unter den Studien als auch innerhalb der Studien keine großen Unterschiede.

Insgesamt sind die beiden Studien vom Aufbau und der Durchführung relativ gleich. Die Einschlusskriterien sind weit gefasst, keine der Studien hat eine Altersbegrenzung nach oben, beide Studien erwarten einen Performance Status von ECOG ≥ 2

beziehungsweise KI $\geq 60\%$, sowie die üblichen Anforderungen an hämatologische und laborchemische Parameter. Ein kleiner Unterschied ist, dass Zweittumoren in unserer Studie nicht ausgeschlossen wurden. Dies betraf allerdings nur 3 Patienten.

Vergleicht man die Patientencharakteristika zu Studienbeginn, sind die Patienten in unserer Studie im Median jünger (Gem mono 63,7 vs. 64,3 Jahre; GFF 62,7 vs 65,8 Jahre für unsere Studie vs. Berlins Studie). Das Verhältnis von Männern und Frauen ist ungefähr gleich, obwohl es nicht dem epidemiologisch erwarteten entspricht (1,2:1 in unserer Studie vs. 1,15:1 bei Berlin). Die Anzahl an metastasierten Patienten ist mit 77% in unserer Studie deutlich geringer als in der Studie von Berlin (89,8%). Der Vergleich des Performance Status ist nicht möglich, da ECOG 1 den Karnofsky Graden 80-90% entspricht, die in unserer Studie in beiden Stratifikationsgruppen „60-80“ und „90-100“ auftauchen. Insgesamt ist der Anteil der Patienten mit einem schlechten funktionellen Status in unserer Studie wahrscheinlich höher, da in der Gruppe 60-80% 54 % der Patienten sind, während in der ECOG Gruppe 2 (entspricht KPS 60-70%) nur 13,6% der Patienten sind.

Der relativ hohe Anteil an Afroamerikanern in der Berlin Studie mit 8,4% ist in unserer Studie aufgrund der demographischen Unterschiede zwischen Deutschland und den USA nicht vorhanden.

Berlin et al. folgerten, dass Gemcitabin und Bolus-5-FU die Standardtherapie mit Gemcitabin mono beim Pankreaskarzinom nicht ersetzen sollte. Zusätzlich kamen sie nach einer Literaturrecherche zu mehreren Phase I und II Studien, die sowohl die Kombination Gemcitabin und 5-FU Dauerinfusion, als auch die zusätzliche Modulation mit Folinsäure umfassten, zu dem Schluss, dass kein großer Überlebensvorteil durch eine andere Kombinationstherapie aus Gemcitabin und 5-FU zu erwarten sei.

Unsere Studie ist die zweite große randomisierte Studie zum Thema Gemcitabin/5-FU Kombinationstherapie. Ähnlich wie bei Berlin konnte für den harten Endpunkt Gesamtüberleben kein Vorteil für die Kombination gesehen werden, obwohl Phase I und II Studien, sowie Studien beim Kolonkarzinom auf eine höhere Aktivität der 5-FU Dauerinfusion und die Modulation durch Folinsäure hinweisen.

Ein Erklärungsansatz für das negative Ergebnis der Studie, den auch Berlin schon erwähnte, ist, dass der Karnofsky Performance Status einen großen Einfluss auf das Überleben und die Verträglichkeit der Therapie hat. Dies konnten wir in den Untergruppenanalysen ebenfalls als Trend erkennen. So profitierten Patienten mit gutem KPS von der Kombinationstherapie (KPS 90-100 9,05 Monate (GFF) vs. 8,0

Monate (Gem) medianes Überleben), während Patienten mit schlechtem KPS unter der Kombination schlechter abschnitten (Stadium IVb KPS 60-80 4,25 Monate (GFF) vs. 5,35 Monate (Gem) medianes Gesamtüberleben).

5.4 Vergleich mit weiteren Phase I + II Studien GFF

Es ist eine Vielzahl an Studien durchgeführt worden, die die Kombination aus Gemcitabin und 5-FU getestet haben [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29]. Es wurde eine große Variation an Verabreichungsschemata untersucht, die von unterschiedlichen Dosierungen an 5-FU Bolusgaben, Dauerinfusion, mit oder ohne Modulation durch Folsäure bis zu fixed-dose rate Dosierungen von Gemcitabin reichten. Zum Teil wurden diese Studien nur in Abstraktform auf Kongressen veröffentlicht. Diese Studien werden hier nicht vorgestellt. Eine gute Übersicht bietet allerdings die Publikation von Oettle et. al. [30].

Die Spannweite an medianen Überlebensdaten war groß und reichte von 4,3 bis 13 Monaten. Die Ansprechraten wiesen ebenfalls ein breites Spektrum von 3,7 bis über 30% auf.

Zur Gemcitabin und 5-FU Bolustherapie ohne Modulation mit Folsäure führten Cascinu et. al. [22] und Berlin et. al. [23] Studien durch. Cascinu et al. [22] konnten in einer multizentrischen Studie der GISCAD an 54 Patienten, die mit Gemcitabin und Bolus-5-FU behandelt wurden einen klinischen Benefit Response bei 51% der Patienten nachweisen. Dieser und die Ansprechraten waren die Hauptzielkriterien der Studie, sowie die Toxizität als sekundäres Zielkriterium. Das mediane Überleben lag bei 7 Monaten. Es wurden keine Grad 3 oder 4 Toxizitäten beobachtet, was von den Autoren auf eine Abweichung vom Standardschema mit Verkürzung des ersten Zyklus zurückgeführt wird, da sie in Vorgängerstudien vor allem Toxizitäten in der 5-6 Woche des ersten 7-wöchigen Zyklus beobachteten. Zusammenfassend halten sie fest, dass aufgrund der niedrigen Toxizitäten und guten Ergebnisse bezüglich Clinical Benefit Response aktivere Darreichungsformen des 5-FU (z. B. Dauerinfusion) in Kombinationstherapien mit Gemcitabin getestet werden sollten. Berlin et. al. [23] erreichten in ihrer Phase II Studie mit einem medianen Gesamtüberleben von 4,3 Monaten relativ schlechte Ergebnisse. In der schon beschriebenen randomisierten Phase III Studie mit der gleichen Chemotherapeutikakombination [20] wurden zwar bessere Ergebnisse erreicht, allerdings konnte kein Vorteil gegenüber der Gemcitabin

mono Therapie gezeigt werden. Die Überlebensdaten dieser Studien zur Gemcitabin/5-FU Bolus Kombination sind mit denen der Gemcitabin mono Therapie vergleichbar, beziehungsweise im Fall von Berlin sogar eher schlechter.

Kombinationen mit Gemcitabin und 5-FU als Dauerinfusion ohne Folinsäuremodulation wurden ebenfalls in mehreren Studien untersucht [21] [26] [27] [29]. Barone et al. [21] führten an 21 Patienten eine Dosisfindungsstudie mit Gemcitabin und einer 24-Stunden 5-FU-Dauerinfusion durch. Die maximale dosislimitierende Toxizität wurde auch in der dritten Dosierungsstufe nicht erreicht. Es wurde auf die Modulation mit Folinsäure verzichtet, wodurch die milde Toxizität teilweise erklärt wird. Die Überlebensdaten mit 11,1 Monaten medianem Überleben, einem 1-Jahresüberleben von 33% und einer progressionsfreien Zeit von 6,4 Monaten wurden ebenfalls in anderen Studien mit Gemcitabin und 5-FU-Dauerinfusion erreicht. Barone folgert, dass die Kombination durch weitere Erhöhung der Chemotherapeutikadosierung oder Zugabe weiterer Medikamente verbessert werden könnte. Hidalgo et al. [26] führte eine Phase I-II Studie an 26 Patienten durch. Er verabreichte eine 5-FU Dauerinfusion von 200 mg/m²/d und steigende Dosierungen von Gemcitabin, wobei die maximal tolerierte Dosis bei 1000 mg/m² Gemcitabin erreicht wurde. Eine Zusatzauswertung der tatsächlich verabreichten Chemotherapie erbrachte allerdings, dass die Dosisintensität bei einer geplanten Verabreichung von 1000 mg/m² und 900 mg/m² mit 599 mg/m²/Woche beziehungsweise 601 mg/m²/Woche gleich war, so dass es eine Dosierung von 900 mg/m² für weitere Studien mit dieser Kombination empfohlen wurde. Hidalgo kommt insgesamt zu dem Schluss, dass die Kombination aus Gemcitabin und einer 5-FU-Dauerinfusion ein aktives und gut verträgliches Schema ist. Ob die Aktivitätssteigerung allerdings durch das Gemcitabin oder die Art der 5-FU Verabreichung als Dauerinfusion zurückzuführen ist lässt er als Frage stehen. Rauch et al. [27] führten eine Phase II Studie mit der gleichen Kombinationstherapie wie Hidalgo durch und erreichten ähnliche Ansprechraten aber ein schlechteres Gesamtüberleben. Trotz guter Verträglichkeit des Regimes und Aktivität waren Rauch et al. vorsichtig mit der Interpretation der Ergebnisse und warfen die Frage auf, ob es sich lohnt wertvolle Ressourcen aufzuwenden, um diese Kombination in einer randomisierten Phase III Studie zu testen. Kritikpunkt war die Applikationsform mittels tragbarer Pumpe, die aufgrund der täglichen Dauerinfusion eine nicht unerhebliche Belastung für den Patienten darstellt. Die Autoren setzen größere Hoffnung in die Weiterentwicklung oraler Fluoropyrimidine wie dem Capecitabin. Matano et al. [29] zeigte in einer Studie

an 11 Patienten, dass die Kombination aus Gemcitabin und 5-FU Dauerinfusion gut toleriert wird (keine Grad 3 und 4 Toxizitäten) und in Bezug auf den primären Endpunkt Clinical Benefit Response aktiv ist. Er beobachtete eine geringe Ansprechrate und harte Endpunkte wie Überleben wurden nicht angegeben.

Es wurden zwei Studien zur Gemcitabin und Folinsäure-moduliertem 5-FU veröffentlicht [25] [24]. Correale et al. [25] brachte zwischen Oktober 1999 und April 2002 42 Patienten in eine monozentrische Phase II Studie ein. Abweichend von den meisten bisher beschriebenen Schemata verabreichten Correale et al. das Gemcitabin im 2-wöchentlichen Rhythmus, kombiniert mit Folinsäure-moduliertem 5-FU an den Tagen 1-3 des Zyklus. Er erzielte mit einer Zeit bis zur Progression von 9,75 Monaten und einem Gesamtüberleben von 13,1 Monaten sehr gute Ergebnisse bei sehr geringer Toxizität (keine Grad IV, 7 Grad II-III gastronoenterisch, 7 Grad III hämatologisch), so dass keine Therapieverzögerungen oder –abbrüche nötig waren. Marantz et al. [24] untersuchten an 29 Patienten in einer Phase II Studie ebenfalls eine Gemcitabin, 5-FU, Folinsäure-Kombination und kamen zu dem Schluss, dass die Kombination gut verträglich sei, und im Vergleich zu den Einzelsubstanzen gute Resultate zeigte. Somit seien weitere vergleichende Studien zu dieser Kombination gerechtfertigt. Oztop et al. [28] behandelte 12 Patienten mit einer Kombination aus Gemcitabin und 5-FU als Bolus mit anschließender 5-FU Dauerinfusion und Modulation durch Folinsäure mit der er ebenfalls ein sehr gutes Überlebensergebnis von 13 Monaten erreichte.

Die großen Unterschiede in den Verabreichungsschemata und die geringen Patientenzahlen lassen keinen Schluss auf das beste Applikationsschema zu, obwohl es scheint, als ob die 5-FU Dauerinfusion und die Modulation mit Folinsäure bessere Ergebnisse bringen, als die reine 5-FU Bolusgabe.

Tabelle 16: Phase I/II Studien Gemcitabin + 5-FU

Autor	Gemcitabindosis	5-FU Dosis	Pat. Zahl	Ansprechen	Überleben (Monate)
Cascinu, S [22]	1000 mg/m ² $\frac{3}{4}$ Takt	600 mg/m ² Bolus	54	3,7% (2 PR) 24 SD	7
Berlin, JD [23]	1000 mg/m ² $\frac{3}{4}$ Takt	600 mg/m ² Bolus	37	14% (5 PR) 17% SD	4,3
Barone, C. [21]	1000 mg/m ² 1200 mg/m ² 1200 mg/m ² $\frac{3}{4}$ Takt	2000 mg/m ² 2000 mg/m ² 2250 mg/m ² 24h-Dauerinfusion	21	9,5% (2 PR) 57,1% SD	11,1
Hidalgo, M [26]	700 mg/m ² initial $\frac{3}{4}$ Takt, Steigerung um je 100 mg/m ²	200 mg/m ² /d Dauerinfusion	26	19,2% (1 CR, 4 PR) 10 CBR	10,3
Rauch, DP [27]	1000 mg/m ² $\frac{3}{4}$ Takt	200 mg/m ² /d Dauerinfusion	25	20% (5 PR) 52% SD	6,7
Matano, E [29]	1000 mg/m ² $\frac{3}{4}$ Takt	500 mg/m ² Dauerinfusion d1- d5	11	9,1% (1 PR) 45,4% SD	k.A.
Correale, P [25]	1000 mg/m ² d1, d15	400 mg/m ² d1-3 + Folinsäure 100 mg/m ²	42	30,9% (2 CR, 11 PR) 54,8% SD	13,1
Marantz, A [24]	1000 mg/m ² $\frac{3}{4}$ Takt	600 mg/m ² + Folinsäure 20 mg/m ²	29	21% (1 CR, 5 PR) 55% SD	8,4
Oztop, I [28]	1250 mg/m ² d1, d15	400 mg/m ² Bolus d1, 650 mg/m ² Dauerinfusion d1- 2, Folinsäure 200 mg/m ² d1, q15d	22	27,3% (6 PR) 18,1% SD	13
Oettle, H [19]	1000 mg/m ² 7/8 dann $\frac{3}{4}$ Takt	750 mg/m ² Dauerinfusion + Folinsäure 200 mg/m ²	38	5,2% (2 PR) 73,7% SD	9,3

5.5 Vergleich mit weiteren randomisierten Studien

Seit der Zulassung von Gemcitabin für die Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms durch die FDA sind insgesamt 20 randomisierte Studien mit Gemcitabin veröffentlicht worden. 4 dieser Studien prüfen die Therapie mit Gemcitabin gegen eine andere Chemotherapie, 16 Studien prüfen verschiedene Kombinationen aus Gemcitabin und einem oder mehreren anderen Chemotherapeutika, bzw. neueren antineoplastischen Substanzen gegen den Standard einer Gemcitabin Monotherapie.

Diese Studien sind in der Tabelle 17 übersichtlich dargestellt.

In den randomisierten Phase II und III Studien wurden im Gemcitabin Monotherapiearm Gesamtüberlebenszeiten von 5 Monaten bis 7,1 Monaten erreicht. Das mediane Überleben im Gemcitabin-mono Therapiearm in unserer Studie liegt somit mit 6,2 Monaten im mittleren Bereich und entspricht dem erwarteten Ergebnis.

Das Ergebnis unseres experimentellen Kombinationsarmes GFF liegt in der ITT Population mit 5,8 Monaten leicht unter dem Ergebnis des Gemcitabin Monotherapiearmes. Auch dies ist in der Literatur nicht ungewöhnlich. Die Studie von Berlin [20], die ebenfalls 5-FU als Kombinationspartner wählte, erzielte mit 6,7 Monaten zwar ein besseres Überleben, allerdings ebenfalls ohne statistische Signifikanz (detaillierter Vergleich s. Punkt 5.3).

Eine weitere randomisierte Studie zur Kombinationstherapie aus Gemcitabin und einer 5-FU Dauerinfusion wurde auf dem ASCO 2001 von Di Costanzo et. al [31] vorgestellt. 5-FU wurde in dieser Studie als tägliche Dauerinfusion von 200 mg/m² verabreicht. Die Studie, die an 92 Patienten durchgeführt wurde, konnte mit einer Zeit zur Progression von 3 Monaten und medianem Überleben von 6 Monaten in beiden Armen keinen Vorteil für die Kombination aus Gemcitabin und 5-FU nachweisen. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde eine andere Applikationsform des 5-FU gewählt und dafür auf die Modulation mit Folinsäure verzichtet.

Weitere Kombinationstherapien wurden mit Cisplatin (5 Studien) [32-36], dem oralen Fluoropyrimidin Capecitabine [37], Oxaliplatin [38], dem Camptothecin-Derivat Irinotecan [36, 39] sowie Matrixmetalloproteinaseinhibitoren wie Marimastat [40], dem Farnesyltransferaseinhibitor Tipifarnib [41], dem Topoisomerase I-Inhibitor Exatecan [42, 43] sowie Alimta [44] durchgeführt. Keine dieser Studien konnte in Bezug auf das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber der Gemcitabin Monotherapie erreichen. Obwohl die Therapien keinen entscheidenden Vorteil für den Patienten erreichen konnten, zeichnete sich in einigen Studien zumindest ein Trend für ein besseres Überleben der Patienten der Kombinationsarme ab. Nur die Studie von Moore et. al. [45], die den Matrixmetalloproteaseninhibitor BAY 12-9566 als Monotherapie mit der Gemcitabin Monotherapie verglich, wurde aufgrund eines deutlich schlechteren Abschneidens des experimentellen Armes nach der zweiten Interim Safety Analyse vorzeitig beendet. Diese Studie erreichte mit 6,59 Monaten medianem Gesamtüberleben ein durchschnittliches Ergebnis für den Gemcitabin Monotherapiearm. Allerdings lag das mediane Überleben im experimentellen Arm mit

BAY 12-9566 mit 3,74 Monaten in dem Bereich, der aus historischen Studien als mediane Überlebenserwartung ohne Therapie angegeben wird.

In einer Phase III Studie zur Kombinationstherapie mit Gemcitabin und Oxaliplatin vs. Gemcitabin Mono, die Louvet et. al. [38] auf dem ASCO 2004 vorstellten, wurden mit 9 Monaten ein überdurchschnittlich langes medianes Überleben erreicht. Allerdings ist auch dieser positive Trend der Überlebensverlängerung von 7,1 Monaten im Gemcitabin Arm auf 9 Monate im Gemcitabin-Oxaliplatin Arm nicht statistisch signifikant.

Eine weitere randomisierte Phase II Studie von Scheithauer et. al. [37], die allerdings nur 83 Patienten umschloss, zeigte ebenfalls sehr gute Überlebensdaten von 8,2 Monaten im Gemcitabin Arm und 9,5 Monaten für die Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin. Der primäre Endpunkt dieser Studie und die statistischen Berechnungen waren allerdings auf die Erkennung eines Unterschiedes im progressionsfreien Überleben ausgelegt.

Diese sehr guten Ergebnisse von 9 bzw. 9,5 Monaten medianem Überleben für die experimentellen Therapien scheinen in diesen Studien aber auch durch Patientenselektion, hohe Expertise der Zentren und bessere Behandlung von tumor- und therapiebedingten Nebenwirkungen zustande zu kommen, da die Ergebnisse für die Patienten in der Gemcitabin Monogruppe mit 7,2 bzw. 8,5 Monaten ebenfalls deutlich über dem Durchschnitt liegen. In der Studie von Louvet [38] wurde die klinische Kontrolle von Schmerzen und Ikterus vor Studienbeginn vorausgesetzt, so dass Patienten mit rapidem Progress, beziehungsweise schlechten Ausgangsbedingungen gar nicht in die Studie aufgenommen wurden.

Es wurden 4 (5) randomisierte Studien [32-35] ([36]) zur Kombination von Gemcitabin mit Cisplatin versus Gemcitabin durchgeführt. Während die Therapieschemata im Gemcitabin-Arm sich nur in Bezug auf die Verabreichung mit oder ohne verlängertem Initialzyklus (7 aufeinanderfolgende Wochen, dann eine Woche Pause, oder drei aufeinanderfolgende Wochen mit anschließender einwöchiger Pause) unterschieden, besteht eine größere Varianz in der Verabreichung der Cisplatinosis. Colucci [32] und Li [34] verabreichen Cisplatin 25 mg/m² wöchentlich im $\frac{3}{4}$ Takt, Heinemann [33] verabreicht 50 mg/m² Cisplatin zweiwöchentlich an Tag 1 und 15 Wiederholung Tag 29, und Viret [35] verabreicht eine höhere Dosis von 75 mg/m² einmalig an Tag 15 eines 4-wöchentlichen Zyklus.

In allen Studien zeigte sich ein positiver Trend für die Kombination Gemcitabin und

Cisplatin, allerdings war dieser in keiner der Studien statistisch signifikant. In den Studien von Heinemann [33], Colucci [32] und Viret [35] erreichte die Kombination mediane Gesamtüberlebensraten von 6-7,9 Monaten. Eine sehr kleine randomisierte Studie von Li [34] mit nur 45 Patienten, die auf dem ASCO 2004 vorgestellt wurde, erreichte sowohl für die Kombination Gemcitabin/Cisplatin mit 5,6 Monaten medianem Gesamtüberleben, als auch für die Gemcitabin Monotherapie mit 4,6 Monaten medianem Gesamtüberleben wesentlich schlechtere Resultate. Eine mehrarmige Studie von Kulke [36] testet unter anderem ebenfalls die Kombination Gemcitabin/Cisplatin, allerdings liegen aufgrund der wenig reifen Daten noch keine Aussagen zum Überleben vor.

Reni [46] et al. testen in einer randomisierten Studie an 104 Patienten die Kombination aus Cisplatin, Epirubicin, Gemcitabin und 5-FU als Dauerinfusion gegen die Standardtherapie Gemcitabin mono. Der primäre Endpunkt dieser Studie war das progressionsfreie Überleben nach 4 Monaten, für den mit 60% vs. 28% eine statistisch signifikante Verbesserung unter der Kombination erreicht wurde. Angaben zum medianen Gesamtüberleben wurden bisher nicht veröffentlicht.

Auch die Kombination von Gemcitabin mit dem Camptothecin-Derivat Irinotecan, das in der Therapie von kolorektalen Tumoren neue Standards setzen konnte, war in einer Studie von Rocha Lima et al. [39], der Standardtherapie mit Gemcitabin im Gesamtüberleben nicht überlegen (Gemcitabin/Irinotecan 6,3 Monate vs. Gemcitabin mono 6,6 Monate), obwohl höhere Ansprechraten erreicht wurden.

Die bisher in Phase III Studien getesteten Matrixmetalloproteinasen erbrachten enttäuschende Ergebnisse. Wie oben erwähnt erreichte BAY 12-9566 in der Studie von Moore [45] nur ein medianes Überleben von 3,74 Monaten, so dass die Studie vorzeitig beendet werden musste. Auch die Studie von Bramhall [40], die den Matrixmetalloproteinaseinhibitor Marimastat in Kombination mit Gemcitabin gegen die Gemcitabin mono Standardtherapie testete konnte mit Gesamtüberleben von 5,4 Monaten in beiden Armen keinen Vorteil für die Kombination erreichen. Diskutiert wurde, dass mit Marimastat 10 mg bid eventuell eine suboptimale Dosis eingesetzt wurde, allerdings zeigten sich wenig Hinweise auf eine Synergie von Gemcitabin und Marimastat. Allerdings konnte Bramhall in einer Untergruppenanalyse der Patienten (n=30), die einen guten Karnofski Performance Index von 80-100% und ein niedriges Krankheitsstadium (I/II) hatten, einen Vorteil für die Patienten unter Gemcitabin/Marimastat erkennen. Ein Effekt, den wir für die Patienten mit gutem

Karnofski Index ebenfalls in unserer Studie sehen.

Die beiden größten Studien zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinom von Van Cutsem [41] und Richards [44] konnten ebenfalls keinen Vorteil für die experimentelle Gemcitabinhaltige Kombinationstherapie nachweisen. Van Cutsem et al. [41] testeten an 688 Patienten die Kombination aus Tipifarnib und Gemcitabin gegen die Gemcitabin mono Therapie und erreichte je 6,32 und 5,97 Monate medianes Überleben. Richards et. al [44] untersuchten an 565 Patienten die Therapie mit Gemcitabin und Permetrexed vs. Gemcitabin mono, wobei sie allerdings mit medianen Überlebensdaten von 6,2 bzw 6,3 Monaten die erhoffte Überlebensverlängerung um 30% nicht erreichten.

Auch die Studien zum Topoisomerase-I-Inhibitor Exathecan waren wenig erfolgreich. Cheverton [42] erreichte mit einer oralen Exathecan mono Therapie ein medianes Überleben von 4,95 Monaten, das 1,5 Monate unter dem Ergebnis der Gemcitabin mono Therapie mit 6,46 Monaten lag. Dieses Ergebnis war allerdings mit $p=0,0933$ nicht statistisch signifikant. Eine weitere Studie von Reilley et. al [43], die die Kombination von Gemcitabin und Exathecan im Vergleich zur Gemcitabin Standardtherapie an 349 Patienten untersuchte kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Kombination der Standardtherapie nicht überlegen war.

Seit der Auswertung und ersten Publikation der in dieser Arbeit vorgestellten Daten wurden zwei weitere Phase III Studien zur Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom publiziert.

Eine Studie von Moore et. al [47] zur Kombination von Gemcitabin mit dem EGFR (Epidermal growth factor receptor) Antagonisten Erlotinib an 569 Patienten, konnte einen signifikanten Unterschied im median Überleben von 5,91 Monaten für Gemcitabin mono vs. 6,37 Monaten für die Kombination aus Gemcitabin und Erlotinib ($p=0,025$ im Log rank Test) zeigen. Allerdings konnte mit der Verbesserung des medianen Überlebens um zirka 2 Wochen nicht das vor Beginn der Studie gesetzte Ziel, das mediane Überleben um 33% zu verbessern erreicht werden. Obwohl die Substanz Erlotinib aufgrund dieser Daten zur Therapie des Pankreaskarzinoms in Kombination mit Gemcitabin zugelassen wurde, hat sich diese Therapie in den Fachgesellschaften bisher nicht als Standardtherapie durchsetzen können. Dies hängt sowohl mit der nur geringen Verbesserung der Überlebenserwartung bei nicht unerheblicher Zunahme der Toxizität, vor allem des häufigen Auftretens von typischen Hautveränderungen, allerdings auch mit den nicht unerheblichen Zusatzkosten, die diese

Kombinationstherapie bringt, zusammen.

Eine weitere Studie von Herrmann [48] zur Kombinationstherapie Gemcitabin und Capecitabin versus Gemcitabin mono konnte in den geplanten Analysen zum medianen Überleben mit 8,4 vs. 7,3 Monaten (für Gemcitabin+Capecitabin vs. Gemcitabin mono) keinen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,314$) für die Kombinationstherapie zeigen. Allerdings konnte für die Untergruppe der Patienten mit einem Karnofsky Performance Status von 90-100%, die insgesamt 168 Patienten umfasste, ein signifikanter Überlebensvorteil von 2,6 Monaten ($p=0,024$) für die Kombination erreicht werden (Gemcitabin+Capecitabin 10,1 Monate mOS, Gemcitabin 7,5 Monate mOS). Dieses Ergebnis bestätigt den von uns gesehenen Trend zur Verbesserung des Überlebens durch aggressive Therapie bei besseren funktionellen Ausgangsbedingungen. Gleichwohl wird sich zeigen müssen, ob diese Kombination die Standardtherapie Gemcitabin für Patienten in gutem Allgemeinzustand ablösen kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es, obwohl einige Studien mit medianem Überleben von 8 bis 9 Monaten wesentlich besser abschneiden als die Zulassungsstudien für Gemcitabin, bisher in den wenigsten Studien ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der Standardtherapie gesehen wurde. Unsere Studie stellt hier keine Ausnahme dar.

Als große Frage sollte daher die Wertigkeit der nicht randomisierten Phase II Studien überdacht werden, da alle Annahmen in den Phase III Studien auf Ergebnissen von Phase I und II Studien aufbauen. Zusätzlich sollte Wert darauf gelegt werden, die speziellen Fehlerquellen der Phase II oder III Studien aufzudecken und möglichst im Studiendesign zu umgehen. Hierdurch könnten sich Zeit und wertvolle personelle und finanzielle Ressourcen sparen lassen.

Tabelle 17: Übersicht über die randomisierten Studien zur palliativen Therapie des Pankreaskarzinom

Autor	experimenteller Arm vs. Beobachtungsarm	Anzahl Patienten	TTP (Monate)	PFS (Monate)	mOS (Monate)	SD (%)	RR (%)
Berlin [20]	Gemcitabin 1000 mg/m ² + 5-FU 600 mg/m ² (3q4w)	327(322)	k.A.	3,4 p=0,022	6,7 p=0,09		6,9
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (3q4w)			2,2	5,4	5,6	
Di Costanzo [31]	Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q9w dann 3q4w) + 5-FU Dauerinfusion 200 mg/m ² /d (6q9w dann 3q4w)	92 (89)	3		6		15
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q9w, dann 3q4w)		3		6	9	
Scheithauer [37]	Gemcitabin 2200 mg/m ² (d1 q15d) + Capecitabine 2500 mg/m ² (d1-7 q15d) p.o.	83	5,1	k.A.	9,5		14
	Gemcitabin 2200 mg/m ² (d1 q15d)		4		8,2	17	
Heinemann, V [33]	Gemcitabin 1000 mg/m ² + Cisplatin 50 mg/m ² (d1, d15 q29d)	195	4,6	5,4	7,6	60	10,2
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (3q4w)		2,5	2,8	6,0	41	8
Colucci, G [32]	Cisplatin 25 mg/m ² (3q4w)+ Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q8w dann 2q3w)	107	5	k. A.	7,5	30,2	26,4
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q8w dann 2q3w)		2		5	33,3	9,2
Viret, F [35]	Gemcitabin 1000 mg/m ² (d1, d8, d15, q29d)+ Cisplatin 75 mg/m ² (d15, q4w)	83	65		241	48	7
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q8w dann 2q3w)		76		201	46	5

Autor	experimenteller Arm vs. Beobachtungsarm	Anzahl Patienten	TTP (Monate)	PFS (Monate)	mOS (Monate)	SD (%)	RR (%)
Li, CP [34]	Gemcitabin 1000 mg/m ² + Cisplatin 25 mg/m ² (3q4w)	46	2,8		5,6		10
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (3q4w)		2,8		4,6		12
Reni, M [46]	Cisplatin 40 mg/m ² + Epirubicin 40 mg/m ² d1, Gemcitabin 600 mg/m ² (d1, d8, q29d) + 5-FU 200 mg/m ² /d kontinuierlich (d1-d28 q29d)	104	5,3	4 Monats-PFS-überleben 62%	k. A.		40
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q8w dann 3q4w)		3,3	4 Monats-PFS-überleben 28%			8,5
Louvet, C [38]	Gemcitabin 1000 mg/m ² 10mg/m ² /min (100' infusion) (d1, q2w) + Oxaliplatin 100 mg/m ² 2h (d2 q2w)	326/313	k. A	5,8	9,0		26,8
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q8w dann 2q3w)			3,7	7,1		17,3
Rocha Lima, CM [39]	Irinotecan 100 mg/m ² + Gemcitabin 1000 mg/m ² (d1, 8 q22d)	360	3,5	0	6,3		16,1
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q8w dann 3q4w)		3	0	6,6		4,4
Richards, DA [Richards, 2004 #2575]	Gemcitabin 1250 mg/m ² (d1, d8, q22d) + Permetrexed (Alimta) 500 mg/m ² (d8)	565	k. A	3,9	6,2		14,8
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (3q4w)			3,3	6,3		7
Bramhall, SR [40]	Gemcitabin 1000 mg/m ² + Marimastat 10 mg bid	239	3,51	3,03	5,4		11
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q8w dann 3q4w) + Placebo		2,92	3,15	5,4		16
Moore, MJ [45]	BAY 12-9566 800 mg/m ² bid kontinuierlich	277	k.A.	1,68	3,74		0,9

Autor	experimenteller Arm vs. Beobachtungsarm	Anzahl Patienten	TTP (Monate)	PFS (Monate)	mOS (Monate)	SD (%)	RR (%)
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q8w dann 3q4w)			3,5	6,59		5
van Cutsem [41]	Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q8w dann 3q4w) + Tipifarnib 200 mg bid p.o. kontinuierlich	688	k. A.	3,67	6,32	53	6
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q8w dann 3q4w)			3,57	5,97	52	8
Reilly, EMO [43]	Exathecán (DX-8951f) 2 mg/m ² + Gemcitabin 1000 mg/m ² (2q3w)	349	4,1	k.A.	6,7	k. A.	8,2
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q8w dann 2q3w)						
Cheverton, P [42]	Ensiv 0,5 mg/m ² daily x 5q3w	339	2,78	k. A.	4,95	44	0,6
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (7q8w dann 3q4w)						
Kulke, MH [36]	Gemcitabin 1000 mg/m ² (3q4w) + Cisplatin 50 mg/m ² (d1, d15 q4w)		4,5				
	Gemcitabin 1500 mg/m ² 10mg/m ² /min fixed dose rate (3q4w)		3,1				
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (2q3w) + Docetaxel 40 mg/m ² (2q3w)		3,52				
	Gemcitabin 1000 mg/m ² (2q3w) + Irinotecan 100 mg/m ² (2q3w)		3,98				
Heinemann		135 von 165					

5.6 Schlussfolgerung

Aus den vorgestellten Daten ist ersichtlich, dass wir unser Ziel, mittels einer Kombinationstherapie aus Gemcitabin, 5-FU und Folsäure das Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom deutlich zu verlängern, nicht erreichen konnten. Das mediane Überleben der Gesamtpopulation unterschied sich unter GFF und Gemcitabin mono mit je 5,8 und 6,2 Monaten nur marginal. Diese Daten

liegen weit entfernt von der erwarteten Lebensverlängerung um 33% von 6 auf 8 Monate, die wir aufbauend auf die in der Phase II Studie [19] erhobenen Überlebensdaten festgesetzt hatten.

Betrachtet man allerdings die durch Stratifikation entstandenen Untergruppen, so kann man einen deutlichen Trend beobachten, dass Patienten, die mit einem guten Karnofsky Performance Status in die Studie aufgenommen werden, unter der Kombination mit längerem Überleben profitieren. Umgekehrt ist für die Patienten mit einem schlechten Karnofsky Performance Status die Gemcitabin Therapie auch bezüglich des Überlebens die bessere Alternative. Diese Erkenntnisse, dass der funktionelle Status der Patienten einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben unter unterschiedlichen Therapien hat, wurde auch schon in anderen Publikationen angeschnitten [20, 40]. Obwohl dieser Trend nicht statistisch signifikant war, da die Kurven im Anfangsteil übereinander liefen, und sich im Endteil (bei sehr wenigen Patienten) kreuzten, haben wir diese Schlüsse im Studiendesign der aktuellen Studie zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinom umgesetzt. Es handelt sich um eine 4-armige Studie, die für die Patienten mit KPS 80-100% und guter Nierenfunktion die Kombinationstherapie Gemcitabin, 5-FU, Folinsäure und Cisplatin mit vs. ohne niedermolekulares Heparin testet. Während Patienten mit schlechtem KPS von 60-70% eine Gemcitabin mono Therapie mit vs. ohne niedermolekularem Heparin erhalten.

Eine weitere interessante Schlussfolgerung, die sich aus dieser Studie ziehen lässt ist, dass Patienten an größeren Zentren besser überleben, als an kleineren, wobei dieser Unterschied für die Gemcitabin mono Therapie marginal ist, während er für die GFF Therapie sogar statistische Signifikanz erreicht. Diese Einsicht spricht ganz klar dafür, Gemcitabin als Standardtherapie des Pankreaskarzinoms weiterhin flächendeckend einzusetzen.

Der Überblick über die derzeitige Studiensituation in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms zeigt, dass bisher die wenigsten Gemcitabin-haltigen Kombinationen beziehungsweise keine neue antineoplastische Substanz einen Vorteil gegenüber der Gemcitabin mono Standardtherapie erzielen konnten, wobei falls vorhanden der Überlebensvorteil trotz statistischer Signifikanz mit Überlebensverlängerungen im 2-Wochen-Bereich als klinisch nicht relevant einzuschätzen ist. Die Kombinationstherapie ist dabei oft mit höheren Toxizitäten, zumindest jedoch mit größerem Aufwand und höheren Kosten verbunden.

Zur palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms mit der Kombination aus Gemcitabin und 5-FU sind inklusive dieser Arbeit inzwischen 3 randomisierte Studien [20, 31] durchgeführt wurden, die die unterschiedlichen Applikationsformen des 5-FU als Bolusgabe [20], als Dauerinfusion ohne Modulation mit Folinsäure [31] und als Folinsäure-modulierte 24-Stunden-Dauerinfusion in unserer Studie. In keiner Studie konnten, trotz sehr erfolgsversprechender Phase I und II Daten und präklinischen Synergien der beiden Medikamente, Vorteile für den harten Endpunkt Überleben nachgewiesen werden. Ebenso wenig konnte das orale Fluoropyrimidin Capecitabin in einer randomisierten Studie [37] den Durchbruch bringen. In einer weiteren Studie [48] zeigte es ebenfalls für die Gesamtpopulation keinen Überlebensvorteil, konnte allerdings in der Untergruppe der Patienten mit gutem Allgemeinzustand eine signifikante Überlebensverlängerung um 2,6 Monate erreichen. Es scheint daher nicht sinnvoll weitere Kombinationen aus Gemcitabin und 5-FU in anderen Verabreichungsschemata zu untersuchen.

Die Zusammenschau der Ergebnisse ergibt daher die Schlussfolgerung, dass Gemcitabin die Standardtherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinom bleiben sollte. Die Forschung auf dem Gebiet der palliativen Therapie ist allerdings bei den schlechten Überlebensraten von 20% im Einjahresüberleben trotzdem weiterhin wichtig, wobei auch andere Medikamente, die in die Entwicklung und Interaktion von Tumoren eingreifen mit in die Therapie einbezogen werden sollten. Die Hoffnung liegt derzeit auf neuen Therapieansätzen wie „targeted therapies“ oder Antisensemolekülen. An spezialisierten Zentren sollte damit weiterhin der Einschluss von Patienten in gut durchdachte und nach den allgemein anerkannten GCP-Richtlinien durchgeführten Studien für jeden Patienten überlegt werden.

6 Zusammenfassung

Die Therapie des Pankreaskarzinom stellt eine große Herausforderung dar. Beim Pankreaskarzinom handelt es sich mit ca. 11.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland um einen sehr häufigen, sehr aggressiven Tumor, der unbehandelt eine mediane Überlebenszeit von 3 Monaten hat. Lange Zeit wurde von einer absoluten Chemoresistenz des Tumors ausgegangen. Erst mit Einführung des Nucleosidanalogs Gemcitabin konnte ein wirksames Chemotherapeutikum gefunden werden, mit dem sowohl eine Überlebensverlängerung als auch eine Verbesserung der tumorbedingten Symptome erreicht werden konnte. Allerdings versterben unter dieser Therapie weiterhin 20% der Patienten innerhalb eines Jahres, so dass weitere Forschung zur Prognoseverbesserung dieser Patienten nötig ist.

In einer Phase II Studie hat unsere Studiengruppe ein aktives gut verträgliches Kombinationschemotherapieregime mit Gemcitabin, 5-FU und Folinsäure entwickelt, mit dem die mediane Überlebenszeit von 6 auf 9,3 Monate verbessert und das Einjahresüberleben auf 32% angehoben werden konnte. Knapp 80% der Patienten profitierten von dieser Therapie im Sinne eines Stable disease.

Um diese hoffnungsvollen Daten im direkten Vergleich zur Gemcitabin-Standardtherapie zu testen, wurde die vorliegende Phase III Studie durchgeführt. Es wurde die Kombination aus Gemcitabin (1000 mg/m²), Folinsäure (200 mg/m²) und 5-FU (750 mg/m²) im 4/6 Takt gegen Gemcitabin mono (1000 mg/m² im 3/4 Takt) getestet. Innerhalb von 3 Jahren wurden 473 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom von 98 Studienzentren in die Studie randomisiert. 7 Patienten fielen aus der Endauswertung heraus, so dass sich eine Verteilung von 230 Patienten im GFF Arm und 236 Patienten im Gemcitabin mono Arm ergab. Es wurde nach den Stratifikationsmerkmalen Karnofsky Status („60-80%“ vs. „90-100%“) und dem Krankheitsstadium (III vs. IVa vs. IVb) randomisiert, so dass es insgesamt zu einer sehr gut balancierten Patientenpopulation kam.

Für den primären Endpunkt Überleben konnte mit 5,85 Monaten für GFF und 6,2 Monaten für Gemcitabin mono kein statistisch signifikanter Unterschied für eine der Therapien erreicht werden ($p=0,68$), was sich auch im 1-Jahresüberleben mit 21% für GFF und 22% für Gemcitabin mono widerspiegelte. Auch in Bezug auf den sekundären Endpunkt progressionsfreie Zeit konnte kein Unterschied zwischen den Therapie festgestellt werden (GFF 4,4 Monate; Gem: 4,4 Monate, $p=0,1701$). Die

Toxizitäten waren in beiden Armen mild, wobei es zu einem leichten Anstieg an Thrombopenien im Kombinationsarm kam.

In der Untergruppenauswertung hatten die Patienten mit gutem Karnofsky Index tendentiell einen Überlebensvorteil unter der Kombinationstherapie, während die Patienten mit schlechtem Karnofsky Index eher von der Gemcitabin Monotherapie profitierten.

Insgesamt führte die Therapieintensivierung mit GFF im Vergleich zur Gemcitabin Standardtherapie nicht zu einem verbesserten Überleben bei Patienten mit Pankreaskarzinom.

7 Literaturverzeichnis

1. Institut, R.K., *Krebs in Deutschland*, in *Broschüre: Krebs in Deutschland*. 2004.
2. Michaud, D.S., *Epidemiology of pancreatic cancer*. *Minerva Chir*, 2004. **59**(2): p. 99-111.
3. Lowenfels, A.B. and P. Maisonneuve, *Epidemiology and prevention of pancreatic cancer*. *Jpn J Clin Oncol*, 2004. **34**(5): p. 238-44.
4. McKenna, S. and M. Eatock, *The medical management of pancreatic cancer: a review*. *Oncologist*, 2003. **8**(2): p. 149-60.
5. Sternheim, E.T., et al., [*Pancreatic carcinoma*]. *Internist (Berl)*, 2000. **41**(9): p. 848-54, 856-9.
6. Li, D., et al., *Pancreatic cancer*. *Lancet*, 2004. **363**(9414): p. 1049-57.
7. Bardeesy, N. and R.A. DePinho, *Pancreatic cancer biology and genetics*. *Nat Rev Cancer*, 2002. **2**(12): p. 897-909.
8. Association, A.G., *American gastroenterological association medical position statement: epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma*. *Gastroenterology*, 1999. **117**(6): p. 1463-84.
9. Kim, H.J., et al., *A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve*. *Am J Gastroenterol*, 1999. **94**(7): p. 1941-6.
10. Lionetto, R., et al., *No standard treatment is available for advanced pancreatic cancer*. *Eur J Cancer*, 1995. **31A**(6): p. 882-7.
11. Carmichael, J., et al., *Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer*. *Br J Cancer*, 1996. **73**(1): p. 101-5.
12. Burris, H.A., 3rd, 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**(6): p. 2403-13.
13. Casper, E.S., et al., *Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas*. *Invest New Drugs*, 1994. **12**(1): p. 29-34.
14. Rothenberg, M.L., et al., *A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer*. *Ann Oncol*, 1996. **7**(4): p. 347-53.
15. Burris, H.A., 3rd, et al., *Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a*

- randomized trial [see comments]. J Clin Oncol, 1997. 15(6): p. 2403-13.*
16. Storniolo, A.M., *et al.*, *An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma.* Cancer, 1999. **85**(6): p. 1261-8.
 17. Moore, M., *Activity of gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma. A review.* Cancer, 1996. **78**(3 Suppl): p. 633-8.
 18. Oettle, H., *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**(8): p. 699-704.
 19. Oettle, H., *et al.*, *A 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**(10): p. 1267-72.
 20. Berlin, J.D., *et al.*, *Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297.* J Clin Oncol, 2002. **20**(15): p. 3270-5.
 21. Barone, C., *et al.*, *Weekly gemcitabine and 24-hour infusional 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer: a phase I-II study.* Oncology, 2003. **64**(2): p. 139-45.
 22. Cascinu, 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**(10): p. 1595-8.
 23. Berlin, J.D., *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**(3): p. 215-8.
 24. Marantz, A., *et al.*, *Phase II study of gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with pancreatic cancer.* Semin Oncol, 2001. **28**(3 Suppl 10): p. 44-9.
 25. Correale, P., *et al.*, *A novel biweekly pancreatic cancer treatment schedule with gemcitabine, 5-fluorouracil and folinic acid.* Br J Cancer, 2003. **89**(2): p. 239-42.
 26. Hidalgo, M., *et al.*, *Phase I-II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer.* J Clin Oncol, 1999. **17**(2): p. 585-92.
 27. Rauch, D.P., *et al.*, *Activity of gemcitabine and continuous infusion fluorouracil in advanced pancreatic cancer.* Oncology, 2001. **60**(1): p. 43-8.
 28. Oztop, I., *et al.*, *Gemcitabine combined with infusional 5-fluorouracil and high-dose leucovorin for the treatment of advanced carcinoma of the pancreas.*

- Chemotherapy, 2004. **50**(3): p. 127-32.
29. Matano, E., *et al.*, *Gemcitabine combined with continuous infusion 5-fluorouracil in advanced and symptomatic pancreatic cancer: a clinical benefit-oriented phase II study*. Br J Cancer, 2000. **82**(11): p. 1772-5.
 30. Oettle, H. and H. Riess, *Gemcitabine in combination with 5-fluorouracil with or without folinic acid in the treatment of pancreatic cancer*. Cancer, 2002. **95**(4 Suppl): p. 912-22.
 31. Di Costanzo, F., *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**.
 32. Colucci, G., *et al.*, *Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale*. Cancer, 2002. **94**(4): p. 902-10.
 33. Heinemann, V., *et al.*, *A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma*. Proc A, Soc Clin Oncol, 2003. **22**: p. 250 (Abstr 1003).
 34. Li, C. and Y. Chao, *A prospective randomized trial of gemcitabine alone or gemcitabine + cisplatin in the treatment of metastatic pancreatic cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2004. **22**(14S (July 15 Supplement) 4144).
 35. Viret, F., *et al.*, *Gemcitabine in combination with cisplatin (GP) versus gemcitabine (G) alone in the treatment of locally advanced or metastatic pancreatic cancer: Final results of a multicenter randomized phase II study*. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2004. **22**(14S (July 15 Supplement) 4118).
 36. Kulke, M., *et al.*, *A randomized phase II study of gemcitabine/cisplatin, gemcitabine fixed dose rate infusion, gemcitabine/docetaxel, or gemcitabine/irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer (CALGB 89904)*. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2004. **22**(14S (July 15 Supplement) 4011).
 37. Scheithauer, W., *et al.*, *Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial*. Ann Oncol, 2003. **14**(1): p. 97-104.

38. Louvet, C., *et al.* *GemOx (gemcitabine + oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in non resectable pancreatic adenocarcinoma: Final results of the GERCOR /GISCAD Intergroup Phase III.* in *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004.
39. Rocha Lima, C.M., *et al.*, *Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate.* *J Clin Oncol*, 2004. **22**(18): p. 3776-83.
40. Bramhall, S.R., *et al.*, *A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer.* *Br J Cancer*, 2002. **87**(2): p. 161-7.
41. Van Cutsem, E., *et al.*, *Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer.* *J Clin Oncol*, 2004. **22**(8): p. 1430-8.
42. Cheverton, P., *et al.*, *Phase III results of exatecan (DX-8951f) versus gemcitabine (Gem) in chemotherapy-naive patients with advanced pancreatic cancer (APC).* *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2004. **22**(14S (July 15 Supplement)).
43. Reilly, E., *et al.*, *A randomized phase III trial of DX-8951f (exatecan mesylate; DX) and gemcitabine (GEM) vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer (APC).* *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2004. **22**(14S (July 15 Supplement)).
44. Richards, D.A., *et al.*, *A randomized phase III study comparing gemcitabine + pemetrexed versus gemcitabine in patients with locally advanced and metastatic pancreas cancer.* *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2004. **22**(14S (July 15 Supplement)).
45. Moore, M.J., *et al.*, *Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.* *J Clin Oncol*, 2003. **21**(17): p. 3296-302.
46. Reni, M., *et al.*, *Final results of a phase III trial of gemcitabine (G) versus PEFG regimen in stage IVA or metastatic pancreatic adenocarcinoma (PA).* *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2004. **22**(14S (July 15 Supplement)).

47. Moore, M., *et al.*, *Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]*. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 1
48. Herrmann, R., *et al.*, *Gemcitabine (G) plus Capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 4010

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Anne Gyllensvärd, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Phase III Studie: Gemcitabin, 5-FU, Folinsäure vs. Gemcitabin allein in der Therapie des fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom – Endauswertung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Aachen, den

Anne Gyllensvärd

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. B. Dörken möchte ich danken, dass er es mir ermöglichte, in seiner Klinik wissenschaftlich tätig zu sein.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. H. Oettle und Herrn Prof. Dr. med. H. Riess für die Anleitung zur wissenschaftlichen und klinischen Arbeit in der Studiengruppe für Pankreastumoren.

Danken möchte ich auch den Kollegen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe, Dr. med. J. Stieler, Dr. med. U. Pelzer, Dr. med. A. Hilbig, L. Roll, Dr. med. M. Gövercin, S. Drosch, M. Roller, A. Fleischer, K. Lück, A. Weitmann, M. Riemer, Dipl.-Ing. H. Näther, Dipl.-Inf. S. Bischoff, J. Öhm, sowie den Kollegen der Medizinischen Klinik m. S. Hämatologie/Onkologie für die Mitbetreuung und Dokumentation der Studienpatienten.

Weiterhin danke ich den Studienzentren in Deutschland und Österreich, die durch rege Rekrutierung die Studie möglich machten.

Herrn PD. Dr. U. Pichelmayr danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Den Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Allgemeinchirurgie (Direktor Prof. Dr. P. Neuhaus), Klinik für Radiologie und Strahlenheilkunde (Direktor Prof. Dr. Dr. R. Felix) und der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie (Direktor Prof. Dr. B. Wiedemann) möchte ich für die kollegiale Zusammenarbeit danken. Ohne diese interdisziplinäre Zusammenarbeit wäre die Rekrutierung und Behandlung der Patienten auf so hohem Niveau nicht möglich gewesen.

Mein ganz besonderer Dank und meine Anerkennung gilt den Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser klinischen Studie teilzunehmen, und trotz Ihrer schweren Erkrankung großes Interesse und Verständnis für unsere Arbeit zeigten.

Herzlichen Dank meinen Eltern, die mich in vieler Hinsicht unterstützt haben. Per danke ich für sein Verständnis und seine Kompromissfähigkeit, die mir diese Arbeit ermöglicht haben. Vielen Dank auch meinen Geschwistern und Freunden für die Unterstützung.