

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann

**Gemcitabin und Cisplatin in
Kombination mit Regionaler Hyperthermie
als Therapie des lokal fortgeschrittenen
und metastasierten
Pankreaskarzinoms**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Veronica Maier

aus
Kösching

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Rolf Issels
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Claus Schäfer
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Katharina Lechner
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	11.11.2010

Für meine Eltern
und Großeltern

INHALT

1	Einführung und Hintergrund	11
1.1	Pankreaskarzinom	11
1.1.1	Hintergrund	11
1.1.1.1	Epidemiologie	11
1.1.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	13
1.1.2	Klinik	14
1.1.2.1	Klinische Symptomatik	14
1.1.2.2	Diagnostik und Tumorklassifikation	14
1.1.2.3	Histopathologie	15
1.1.3	Therapie	17
1.1.3.1	Primäre chirurgische Versorgung	17
1.1.3.2	Neoadjuvante Therapie	17
1.1.3.3	Adjuvante Therapie	18
1.1.3.4	Palliative First-line-Chemotherapie	19
1.1.3.4.1	Monotherapien	19
1.1.3.4.2	Kombinierte Chemotherapien	20
1.1.3.4.3	Molekularbiologisch gezielte Therapien	21
1.1.3.4.4	„State of the art“	22
1.1.3.5	Palliative Second-line-Therapie	22
1.1.3.5.1	Chemotherapien	22
1.1.3.5.2	Molekularbiologisch gezielte Therapien	24
1.1.3.5.3	„State of the art“	24
1.1.4	Prognose	24
1.2	Hyperthermie in der Tumorthherapie	25
1.2.1	Geschichte der Hyperthermie	25
1.2.2	Wirkmechanismus	26
1.2.3	Hyperthermieverfahren	29
1.2.4	Technische Grundlagen	29
1.2.5	Thermometrie	30
1.2.6	Radiotherapie in Kombination mit Hyperthermie	31
1.2.7	Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie	32
1.2.8	Toxizität der Hyperthermie	33

1.3	Gemcitabin und Cisplatin in Kombination mit Hyperthermie	33
1.3.1	Gemcitabin	33
1.3.1.1	Wirkmechanismus	33
1.3.1.2	Toxizität	35
1.3.1.3	Gemcitabin und Hyperthermie	35
1.3.2	Cisplatin	36
1.3.2.1	Wirkmechanismus	36
1.3.2.2	Toxizität	36
1.3.2.3	Cisplatin und Hyperthermie	37
2	Fragestellung und Ziele	38
3	Patienten und Methoden	39
3.1	Patientengruppen	39
3.2	Behandlungsablauf	40
3.3	Staging	41
3.4	Medikation	41
3.5	Dosisreduktion	41
3.6	Hyperthermiebehandlung	43
3.6.1	Angewandte Hyperthermieverfahren und verwendete Geräte	43
3.6.2	Hyperthermieablauf	43
3.7	Datenerfassung und Auswertung	44
3.7.1	TTP	44
3.7.2	Gesamtüberleben	44
3.7.3	Ansprechen	44
3.7.4	Toxizität	45
3.7.5	Dokumentation und verwendete Software	45
4	Ergebnisse	46
4.1	Gruppe A	46
4.1.1	Gruppenbeschreibung	46
4.1.2	Behandlung	48
4.1.3	Überleben	48
4.1.4	Ansprechen	50
4.1.5	Toxizität	50

4.2	Gruppe B	51
4.2.1	Gruppenbeschreibungen	51
4.2.2	Behandlung	54
4.2.2.1	Behandlung der Gruppe B_1	54
4.2.2.2	Behandlung der Gruppe B_2	54
4.2.3	Überleben	55
4.2.3.1	Überleben der Gruppe B_1	55
4.2.3.2	Überleben der Gruppe B_2	56
4.2.4	Ansprechen	58
4.2.4.1	Ansprechen der Gruppe B_1	58
4.2.4.2	Ansprechen der Gruppe B_2	58
4.2.5	Toxizität	58
4.2.5.1	Toxizität der Gruppe B_1	58
4.2.5.2	Toxizität der Gruppe B_2	59
4.3	Gruppe C	60
4.3.1	Gruppenbeschreibung	60
4.3.2	Behandlung	62
4.3.3	Überleben	62
4.3.4	Ansprechen	64
4.3.5	Toxizität	64
4.4	Tabellarischer Überblick	66
5	Diskussion	69
5.1	Beurteilung der Methoden	69
5.2	Beurteilung von Überleben und Ansprechen	70
5.2.1	Vergleich der Gruppen	70
5.2.2	Vergleich mit Literatur	72
5.2.2.1	Gruppe A	72
5.2.2.2	Gruppe B_2	73
5.2.2.3	Gruppe B_1	74
5.2.2.4	Gruppe C	75
5.3	Beurteilung der Toxizität	76
5.3.1	Vergleich der Gruppen	76
5.3.2	Vergleich mit Literatur	78
5.4	Schlussfolgerung und Ausblick	79

6	Zusammenfassung	81
7	Anhang	83
7.1	Überblick über randomisierte First-line-Studien	83
7.2	Überblick über adjuvante Studien	84
7.3	Überblick über Second-line-Studien	85
7.4	ECOG-Leistungsstatus und Karnofsky-Index	86
7.5	RECIST-Kriterien zur Evaluation des Therapieansprechens	87
8	Veröffentlichungen	88
9	Literatur	89
10	Abkürzungen	102
11	Danksagung	104

VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tabelle 1-1: Häufige Gendefekte beim Pankreaskarzinom	13
Tabelle 1-2: TNM-Klassifikation des duktales Pankreaskarzinoms	15
Tabelle 1-3: Stadien des Pankreaskarzinoms	15
Tabelle 1-4: Histologische Typen von Pankreastumoren	16
Tabelle 1-5: Graduierung des duktales Adenokarzinoms des Pankreas	17
Tabelle 1-6: Studien zur neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms	18
Tabelle 1-7: Studien zur adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms	19
Tabelle 1-8: Studien zur First-line-Chemotherapie des Pankreaskarzinoms mit Gemcitabin-Kombinationen	21
Tabelle 1-9: Zielstrukturen und Wirkmechanismen der molekularbiologisch gezielten Medikamente	21
Tabelle 1-10: Studien zur First-line-„Targeted“-Therapie des Pankreaskarzinoms	22
Tabelle 1-11: Studien zur Second-line-Chemotherapie des Pankreaskarzinoms	23
Tabelle 1-12: Studien zur Second-line-„Targeted“-Therapie des Pankreaskarzinoms	24
Tabelle 1-13: Thermische Erhöhungsquotienten verschiedener Medikamente in vivo	28
Tabelle 1-14: Studien zur Thermoradiotherapie	32
Tabelle 1-15: Toxizität von Gemcitabin	35
Tabelle 3-1: Überblick über die Patientengruppen	39
Tabelle 3-2: Aufbau eines Behandlungszyklus	40
Tabelle 3-3: Dosisreduktion im gleichen Zyklus bei hämatologischer Toxizität	42
Tabelle 3-4: Dosisreduktion im gleichen Zyklus bei nicht-hämatologischer Toxizität	42
Tabelle 3-5: Dosisreduktion in nachfolgenden Zyklen bei hämatologischer Toxizität	42
Tabelle 3-6: Dosisreduktion in nachfolgenden Zyklen bei nicht-hämatologischer Toxizität	43
Tabelle 4-1: Patientencharakteristika der Gruppe A	47
Tabelle 4-2: Toxizität der Gruppe A	51
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Gruppen B ₁ und B ₂	53
Tabelle 4-4: Toxizität der Gruppe B ₁	59
Tabelle 4-5: Toxizität der Gruppe B ₂	60
Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Gruppe C	61

Tabelle 4-7: Toxizität der Gruppe C	65
Tabelle 4-8: Gruppenvergleich 1: Charakteristika, Machbarkeit und Ergebnisse	66
Tabelle 4-9: Gruppenvergleich 2: Toxizität pro Patient	67
Tabelle 4-10: Gruppenvergleich 3: Toxizität pro Zyklus bzw. pro Hyperthermie	68
Tabelle 7-1: Randomisierte First-line-Studien im Überblick	83
Tabelle 7-2: Adjuvante Studien im Überblick	84
Tabelle 7-3: Second-line-Studien im Überblick	85
Tabelle 7-4: ECOG-Leistungsstatus und Karnofsky-Index	86
Tabelle 7-5: RECIST-Kriterien	87
Tabelle 7-6: Gesamtansprechen nach RECIST-Kriterien	87

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abbildung 1-1: Krebsneuerkrankungen in Deutschland	12
Abbildung 1-2: Krebstodesfälle in Deutschland	12
Abbildung 1-3: Relatives Überleben für das Pankreaskarzinom nach Periode	13
Abbildung 1-4: Histologisches Präparat eines Adenokarzinoms des Pankreas (HE-Färbung)	16
Abbildung 1-5: Immunsystemstimulierung durch Hyperthermie	27
Abbildung 1-6: Wirkungsweise der Hyperthermie	28
Abbildung 1-7: BSD-2000-System mit Sigma-60-Applikator	30
Abbildung 1-8: Temperaturverteilung dargestellt mittels MRT in einer zeitlichen Sequenz bei einem Zervixkarzinom	31
Abbildung 1-9: Gemcitabin	33
Abbildung 1-10: Metabolismus und Wirkmechanismus von Gemcitabin	34
Abbildung 1-11: Cisplatin	36
Abbildung 3-1: Behandlungsablauf	40
Abbildung 4-1: TTP_{GP+RHT} der Gruppe A	49
Abbildung 4-2: OS_{GP+RHT} der Gruppe A	49
Abbildung 4-3: TTP_{GP+RHT} der Gruppe B ₁	55
Abbildung 4-4: OS_{GP+RHT} der Gruppe B ₁	56
Abbildung 4-5: TTP_{GP+RHT} der Gruppe B ₂	57
Abbildung 4-6: OS_{GP+RHT} der Gruppe B ₂	57
Abbildung 4-7: TTP_{GP+RHT} der Gruppe C	63
Abbildung 4-8: OS_{GP+RHT} der Gruppe C	63

1 Einführung und Hintergrund

1.1 Pankreaskarzinom

Das Pankreasparenchym besteht aus exokrinen und endokrinen Zellen. Der endokrine Teil der Bauchspeicheldrüse ist eine hormonproduzierende Drüse, die vor allem Insulin und Glukagon bildet. Diese entartet nur sehr selten. Weniger als 5% aller Pankreastumore sind neuroendokrinen Ursprungs (Rosewicz et al. 1997). Als Pankreaskarzinom wird die Entartung des exokrinen Anteils der Bauchspeicheldrüse bezeichnet, welcher Verdauungsenzyme herstellt.

1.1.1 Hintergrund

1.1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland nahm das Pankreaskarzinom im Jahr 2004 bei Frauen den neunten und bei den Männern den zehnten Platz der Krebsneuerkrankungen ein. Als Todesursache rangierte das Pankreaskarzinom bei den Frauen und Männern jeweils an vierter Stelle der Sterbefälle durch maligne Tumore (Batzler et al. 2008). Dieser Unterschied ist durch die hohe Mortalität dieser Krebsform bedingt. Inzidenz und Mortalität des Pankreaskarzinoms sind nahezu identisch (Batzler et al. 2008). Abbildung 1-1 und Abbildung 1-2 zeigen die Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefälle in Deutschland im Jahr 2004 (aus Batzler et al. 2008). Das mittlere Erkrankungsalter für Männer liegt bei 68 Jahren. Für Frauen liegt dieses bei 75 Jahren (Adler et al. 2007).

Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs in Deutschland 2004

Quelle: Schätzung der Dachdokumentation Krebs im Robert Koch-Institut

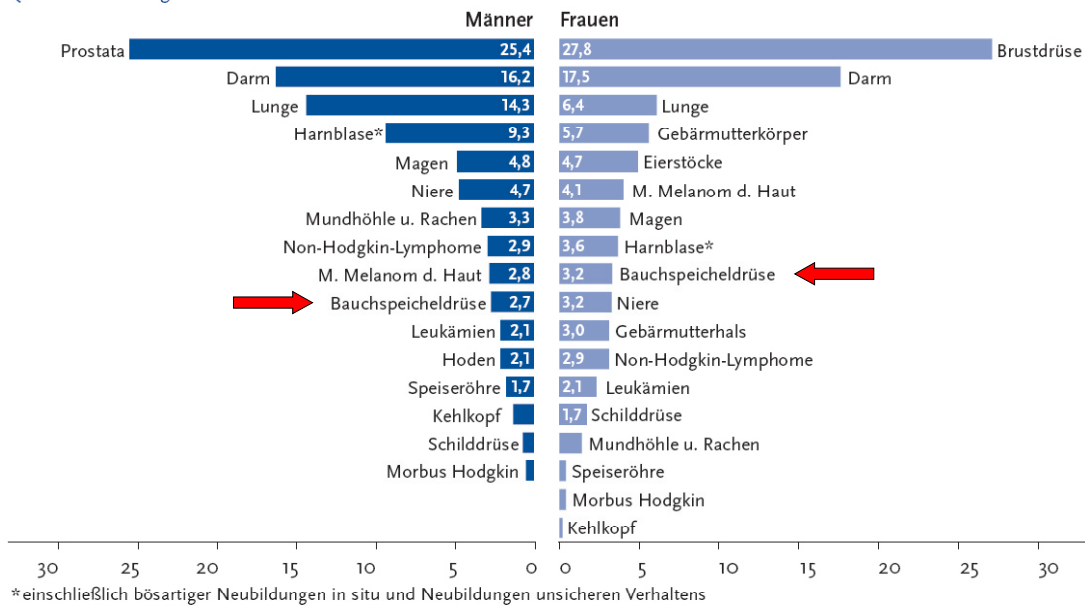


Abbildung 1-1: Krebsneuerkrankungen in Deutschland

Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2004

Quelle: Amtliche Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden

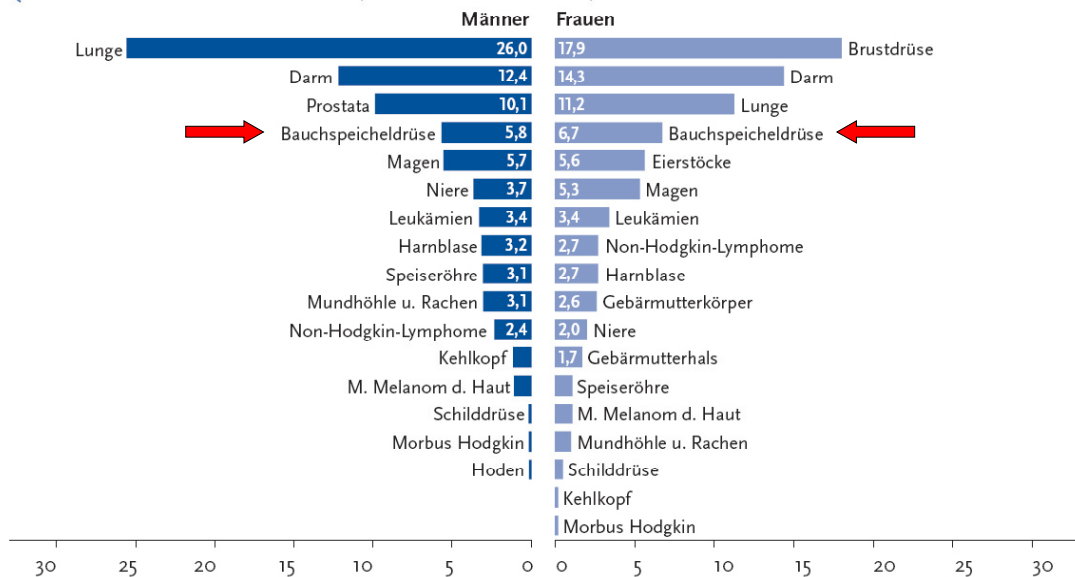


Abbildung 1-2: Krebstodesfälle in Deutschland

Daten des Tumorzentrums in München machen deutlich, dass beim Pankreaskarzinom von 1979 bis 2006 keine Verbesserung des relativen Überlebens erreicht wurde (siehe Abbildung 1-3; aus Tumorzentrum München 2007). Das relative Überleben nimmt außerdem in Abhängigkeit vom zunehmenden Erkrankungsalter ab (Tumorzentrum München 2007).

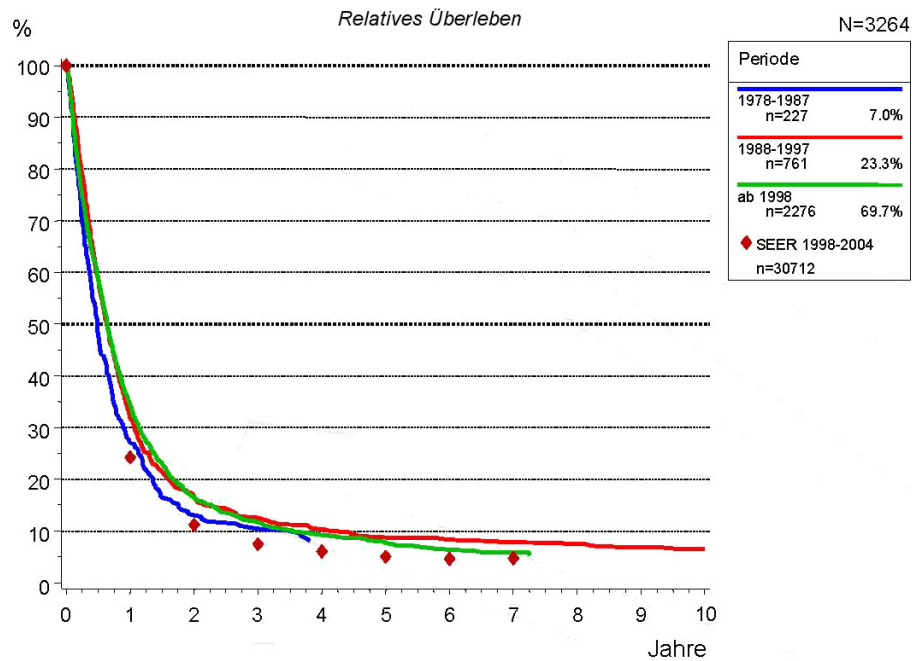


Abbildung 1-3: Relatives Überleben für das Pankreaskarzinom nach Periode

1.1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

In der Entstehung des Pankreaskarzinoms spielen Mutationen in Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen in den Pankreasgangzellen eine Rolle. In etwa 95% der Fälle liegt eine Aktivierung des K-ras-Onkogens vor (Yeo et al. 2005). Außerdem sind wie Tabelle 1-1 gezeigt häufig die Tumorsuppressorgene DPC4 („deleted in pancreatic carcinoma“), p53, p16, DCC („deleted in colorectal cancer“) und MTS1 (Multiple Tumorsuppressorgene) verändert (nach Rosewicz et al. 1997; de Braud et al. 2004; Goldstein et al. 2004; Yeo et al. 2005).

Gen	Genart	Häufigkeit der Mutation
K-ras	Onkogen	80-95%
p16	Tumorsuppressorgen	90-100%
p53	Tumorsuppressorgen	50-75%
DPC4	Tumorsuppressorgen	50-55%
DCC	Tumorsuppressorgen	50%
MTS1	Tumorsuppressorgen	70%

Tabelle 1-1: Häufige Gendefekte beim Pankreaskarzinom

Einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms stellt eine durchgemachte Pankreatitis dar (Bansal et al. 1995). Nicht klar ist, ob der häufig mit einem Pankreaskarzinom einhergehende Diabetes mellitus ursächlich in die Karzinomentstehung hineinspielt oder ob er ein Frühsymptom des Pankreaskarzinoms ist (Ghadirian et al. 2003). Erbkrankheiten, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen, sind die Familiäre Adenomatöse Polyposis, das FAMMM-Syndrom, der familiäre Brustkrebs mit Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen, das Peutz-Jeghers-Syndrom und die Ataxia teleangiectasia (Ghadirian et al. 2003). Außerdem haben Verwandte ersten Grades von Patienten mit Pankreaskarzinom ein erhöhtes Risiko ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (Adler et al. 2007). Als nächster Punkt ist auch der Konsum von Nikotin ein gesicherter Risikofaktor. Er verdoppelt das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (Adler et al. 2007). Etwa 30% der Pankreaskarzinome können dem Rauchen zugeordnet werden (de Braud et al. 2004). Als Letztes müssen berufsbedingte Risikofaktoren bedacht werden. Das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, wird möglicherweise durch den Kontakt mit Pestiziden, Herbiziden und Fungiziden gesteigert. Weitere Risikofaktoren sind eventuell chlorierte Kohlenwasserstoffe, Chromverbindungen, elektromagnetische Felder und Kraftstoffdämpfe (Adler et al. 2007).

1.1.2 Klinik

1.1.2.1 Klinische Symptomatik

Beim Pankreaskarzinom tritt erst bei fortgeschrittener Erkrankung eine unspezifische Symptomatik auf wie zum Beispiel abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust oder Cholestase mit schmerzlosem Ikterus (Verslype et al. 2007). Bei 10% der Patienten ist ein neu aufgetretener Diabetes mellitus ein erster klinischer Hinweis. Eine Pankreatitis ohne ursächliche Gallensteine oder anamnestischen Alkoholabusus ist für das Vorliegen eines Pankreaskarzinoms ebenfalls verdächtig (de Braud et al. 2004). Pankreaskopftumoren (70%) führen auf Grund ihrer anatomischen Lage durch Obstruktion des Gallengangs eher zu einem ikterischem Bild. Tumore in Corpus (20%) und Cauda (10%) des Pankreas treten eher durch epigastrische Schmerzen oder Rückenschmerzen in Erscheinung (Rosewicz et al. 1997; de Braud et al. 2004).

1.1.2.2 Diagnostik und Tumorklassifikation

Bei Tumorverdacht erfolgt üblicherweise zunächst eine Oberbauchsonografie, durch die Tumore > 2 cm, Erweiterungen der Gallengänge und des Pankreasganges, sowie extrapancreatische Ausbreitungen wie zum Beispiel Lebermetastasen diagnostiziert werden können (Rosewicz et al. 1997). Die besten Verfahren zur Detektion eines Pankreaskarzinoms sind die Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT) in Kombination mit einer Magnetresonanzzholangiopankreatikografie (MRCP). Zur Beurteilung der Resektabilität werden als Standardverfahren das CT und die Endosonografie verwendet (Adler et al. 2007). Bei Bedarf kann fakultativ ein MRT durchgeführt werden (Adler et al. 2007). Eine histologische Sicherung einer verdächtigen Raumforderung des Pankreas ist

obligat. Zum Ausschluss pulmonaler Metastasen sollte eine Röntgenaufnahme des Thorax erfolgen. Zudem sollte eine Tumormarkerbestimmung (CA 19-9) durchgeführt werden (Adler et al. 2007). Die Klassifikation des Ausbreitungsstadium erfolgt nach der klinischen TNM-Klassifikation gemäß UICC (siehe Tabelle 1-2 und 1-3; nach Wittekind et al. 2005).

TNM Klassifikation des duktaalen Pankreaskarzinoms	
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht untersucht werden
T0	Kein Primärtumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größter Durchmesser des Tumor 2 cm oder weniger; Tumor begrenzt auf Pankreas
T2	Größter Durchmesser des Tumor mehr als 2 cm; Tumor begrenzt auf Pankreas
T3	Tumor mit Infiltrationen in peripankreatisches Gewebe
T4	Tumor mit Infiltrationen in T. coeliacus oder A. mesenterica superior
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1-2: TNM-Klassifikation des duktaalen Pankreaskarzinoms

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 1-3: Stadien des Pankreaskarzinoms

1.1.2.3 Histopathologie

Lokal breitet sich das Pankreaskarzinom entlang der Nervenscheiden und Lymphbahnen aus. Es kann je nach Lage das Duodenum, den Magen, die Gallenblase, die Leber, die Milz, die linke Nebenniere oder das Peritoneum infiltrieren (Rosewicz et al. 1997). Die Metastasierung

erfolgt lymphogen in organnahe und entfernte Lymphknoten und hämatogen in Leber und Peritoneum, sowie extraabdominell am häufigsten in die Lunge (reviewed in Warshaw et al. 1992). Die exokrinen Pankreastumore zeigen je nach Histologie eine deutlich unterschiedliche Häufigkeit (siehe Tabelle 1-4; nach Klöppel et al. 2004). Abbildung 1-4 zeigt ein histologisches Bild des in über 90% der Fälle vorliegenden duktales Adenokarzinoms.

Exokrine Pankreastumore	Häufigkeit (%)
Benigne Tumore	
Seröses Zystadenom	1
Maligne Tumore	
Duktales Adenokarzinom mit Varianten	92
Intraduktales papillär-muzinöses Karzinom	2
Muzinös-zystischer Tumor (muzinöses Zystadenokarzinom)	1
Azinuszellkarzinom	1
Andere Tumore	3

Tabelle 1-4: Histologische Typen von Pankreastumoren

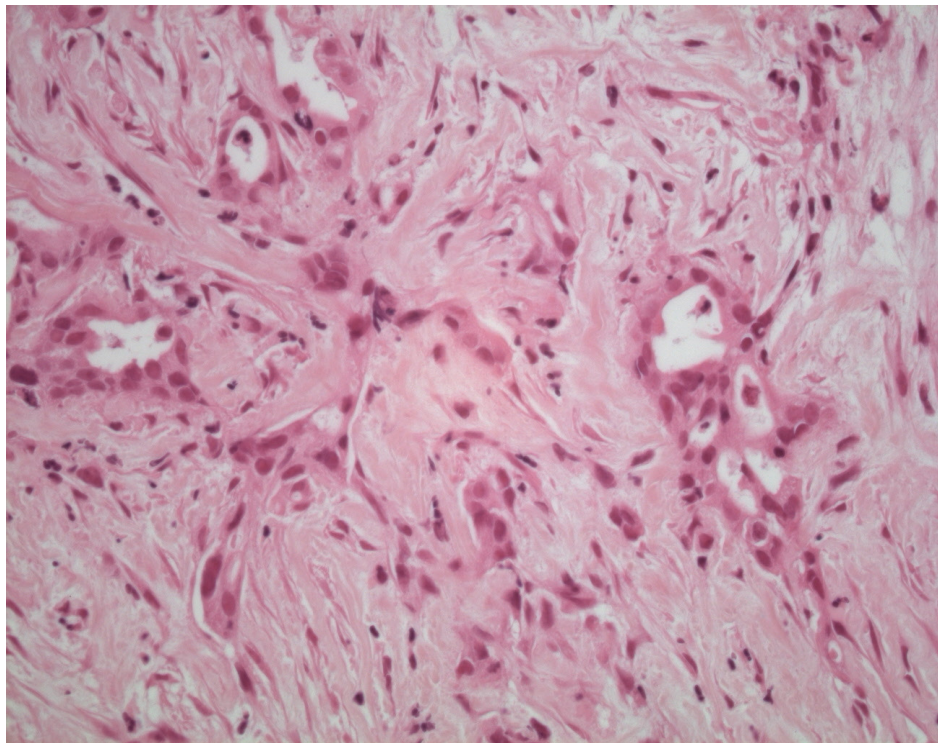


Abbildung 1-4: Histologisches Präparat eines Adenokarzinoms des Pankreas (HE-Färbung)

Eine weitere Graduierung erfolgt anhand der in Tabelle 1-5 aufgeführten Kriterien (nach Lüttges et al. 2000; Hermanek et al. 2007).

Grad	Bezeichnung	Drüsige Differenzierung	Schleimproduktion	Mitosen pro 10 HPF	Kernatypien
1	Gut differenziert	Gangähnliche Drüsen	Ausgeprägt	1 bis 5	Geringe Polymorphie, polare Kernanordnung
2	Mäßig differenziert	Gangähnliche und tubuläre Drüsen	Unregelmäßig	6 bis 10	Mäßige Polymorphie
3	Schlecht differenziert	Mukoepidermoide und pleomorphe Strukturen	Abortiv	> 10	Ausgeprägte Polymorphie, vermehrte Kerngröße

Tabelle 1-5: Graduierung des duktales Adenokarzinoms des Pankreas

1.1.3 Therapie

1.1.3.1 Primäre chirurgische Versorgung

Das einzige kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom ist die R0- oder R1-Resektion. Diese kann bei etwa 10 bis 20% der Patienten mit der Erstdiagnose eines Pankreaskarzinom durchgeführt werden (Verslype et al. 2007). Bei Pankreaskopfkarzinomen wird die Operation nach Whipple durchgeführt, welche eine partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pyloruserhalt beinhaltet. Bei Pankreasschwanzkarzinomen erfolgt eine Pankreaslinksresektion und bei Pankreaskorpuskarzinomen eine subtotale Pankreaslinksresektion oder gegebenenfalls eine totale Duodenopankreatektomie (Adler et al. 2007). Die meisten Patienten entwickeln jedoch nach der Operation innerhalb von zwei Jahren ein Tumorrezidiv (Smeenk et al. 2005).

1.1.3.2 Neoadjuvante Therapie

Bei Inoperabilität kann durch eine neoadjuvante Chemoradiotherapie (CRT) eine Tumorverkleinerung erreicht werden, welche anschließend eine Resektion ermöglicht. Kürzliche Studien zeigten die Durchführbarkeit kurativer Resektionen bei 17 bzw. 21% der Patienten nach neoadjuvanter Therapie (Bjerregaard et al. 2008; Munter et al. 2008). Dabei erreichten in weiteren Studien neoadjuvant behandelte Patienten ein zu den initial operierten Patienten vergleichbares medianes Überleben (Allendorf et al. 2008; Golcher et al. 2008). Außerdem war das Auftreten von Lymphknotenmetastasen nach neoadjuvanter CRT *statistisch signifikant* reduziert (Golcher et al. 2008). Darüber hinaus zeigten weitere Studien, dass eine neoadjuvante CRT gefolgt von einer Resektion das mediane Überleben der Patienten im Vergleich mit initial operierten Patienten sogar *statistisch signifikant* verbessert (Snady et al. 2000; Sasson et al. 2003). Einen Überblick über die genannten Studien gibt Tabelle 1-6.

Neoadjuvantes Regime	n =	Resektionsrate (%)	Medianes Überleben (Mo)	Referenz
CRT+Resektion vs. Initiale Resektion				
Gem+Capecitabin+Docetaxel+Radiatio	198	76	17,8 vs. 16,6	Allendorf et al. 2008
5-FU+Mitomycin+Radiatio	79	17	54 vs. 21	Golcher et al. 2008
5-FU+Mitomycin bzw. Gem+Radiatio	116	100*	23 vs. 16	Sasson et al. 2003
5-FU+Streptozotocin+Cisplatin+Radiatio	111	29	32,3 vs. 14,0	Snady et al. 2000
CRT+Resektion vs. CRT ohne Resektion				
Tegafur/Uracil+Radiatio	64	17	43,7 vs. 9,0	Bjerregaard et al. 2008
Gem+Cetuximab+Radiatio	68	21	k. A.	Munter et al. 2008

* Es wurden nur solche Patienten in der Studie berücksichtigt.

Tabelle 1-6: Studien zur neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms

1.1.3.3 Adjuvante Therapie

Auf Grund der oben genannten hohen Rezidivquote schließt nach der R0-/R1-Resektion standardmäßig eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin für sechs Monate an (Adler et al. 2007).

In der Phase-III-Studie CONKO-001 wurde das krankheitsfreie Überleben (DFS: „disease free survival“) der Patienten durch die adjuvante Gabe von Gemcitabin nach R0-/R1-Resektion im Vergleich mit Best-Supportive-Care (BSC) nahezu verdoppelt (13,4 vs. 6,9 Monate, $p < 0,001$; Oettle et al. 2007) und das Gesamtüberleben *statistisch signifikant* verbessert (22,8 vs. 20,2 Monate, $p = 0,005$; Neuhaus et al. 2008). Auch frühere Studien belegten bereits eine *statistisch signifikante* Verlängerung des medianen Überlebens beim Vergleich von adjuvanter Chemotherapie mit BSC (Kaiser et al. 1985; Bakkevoid et al. 1993). Eine Meta-Analyse über die Studien von Bakkevoid et al., Takada et al. und Kosuge et al., die ESPAC-1-Studie und die CONKO-001-Studie zeigte für Patienten, welche adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, im Vergleich mit einer Kontrollgruppe ebenfalls eine *statistisch signifikante* Verlängerung des medianen Überlebens (Boeck et al. 2007a). Allerdings konnten dies andere Studien wie zum Beispiel eine Phase-III-Studie der EORTC nicht bestätigen (Klinkenbijn et al. 1999; Kosuge et al. 2006). Des Weiteren konnte keine Verlängerung des Langzeitüberlebens festgestellt werden (Bakkevoid et al. 1993; Takada et al. 2002; Boeck et al. 2007a).

Die Studienergebnisse der ESPAC-1-Studie, welche Chemotherapie (5-FU/FA) und CRT (5-FU+20 Gy) im adjuvanten Setting verglich, sind sehr umstritten, da die Patientengruppen wegen fehlender Power nicht direkt miteinander verglichen werden konnten. Sie zeigten einen *statistisch signifikanten* Überlebensvorteil der adjuvanten Chemotherapie gegenüber keiner Chemotherapie, wogegen CRT im Vergleich mit keiner CRT keinen Vorteil zeigte (Neoptolemos et al. 2004). Eine Meta-Analyse über fünf der eben erwähnten Studien (GITSG-Studie, Studie von Bakkevoid et al., EORTC-Studie, Studie von Takada et al. und ESPAC-1-Studie) zeigte ebenfalls nur für adjuvante Chemotherapie einen *statistisch*

signifikanten Vorteil im medianen Überleben, nicht jedoch für adjuvante CRT (Stocken et al. 2005).

Die ESPAC-3-Studie untersuchte, ob Gemcitabin in der adjuvanten Situation 5-FU/FA überlegen ist. Es konnte in dieser Studie kein *statistisch signifikanter* Unterschied im Überleben der beiden Gruppen festgestellt werden (GEM: 23,6 Monate, 5-FU: 23,0 Monate; Neoptolemos et al. 2009). Eine andere randomisierte Studie, welche 5-FU bzw. Gemcitabin in Kombination mit CRT (5-FU+50,4 Gy) untersuchte, zeigte ebenfalls keinen *statistisch signifikanten* Überlebensvorteil für eine der Gruppen (Regine et al. 2008). Alle erwähnten Studien werden in Tabelle 1-7 aufgeführt.

Adjuvantes Regime	Studie	n =	Medianes Überleben (Mo)	Referenz
Adjuvante Therapie vs. Kontrollgruppe				
Gemcitabin	CONKO-001	354	22,8 vs. 20,2	Neuhaus et al. 2008
5-FU+Cisplatin	JSAP	89	12,5 vs. 15,8	Kosuge et al. 2006
5-FU+Mitomycin-C		158	k. A.	Takada et al. 2002
5-FU+Radiatio	EORTC	207	24,5 vs. 19,0	Klinkenbijn et al. 1999
5-FU+Doxorubicin+Mitomycin-C	NPCT	60	23 vs. 11	Bakkevold et al. 1993
5-FU+Radiatio	GITSG	43	20 vs. 11	Kalser et al. 1985
5-FU/FA	ESPAC-3(v2)	551	23,0	Neoptolemos et al. 2009
Gemcitabin		537	23,6	
CRT+5-FU	RTOG 97-04	201	16,9	Regine et al. 2008*
CRT+Gem		187	20,5	
5-FU/FA	ESPAC-1	147	20,1	Neoptolemos et al. 2004
vs. keine Chemotherapie		142	15,5	
5-FU+Radiatio		145	15,9	
vs. keine CRT		144	17,9	

* Es wurden nur die Patienten mit Pankreskopfkarcinom berücksichtigt.

Tabelle 1-7: Studien zur adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms

1.1.3.4 Palliative First-line-Chemotherapie

1.1.3.4.1 Monotherapien

Ab Stadium III ist keine R0-/R1-Resektion möglich, weshalb der Schwerpunkt auf der Therapie mittels Chemotherapie liegt. Ein *statistisch signifikanter* Überlebensvorteil in der First-line-Situation durch die Gabe von Chemotherapie im Gegensatz zu BSC wurde in mehreren Meta-Analysen bestätigt (Fung et al. 2003; Sultana et al. 2007). Derzeitiges Standardchemotherapeutikum ist Gemcitabin (Adler et al. 2007), da 1997 ein *statistisch signifikanter* Vorteil im medianen Überleben für Gemcitabin (5,7 Monate) gegenüber 5-FU (4,4 Monate) gezeigt wurde (Burris III et al. 1997).

1.1.3.4.2 Kombinierte Chemotherapien

Seitdem wurden viele Chemotherapien in Kombination mit Gemcitabin untersucht. Hierbei zeigte sich im Vergleich mit einer Gemcitabin-Monotherapie unter anderem keine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Kombination von Gemcitabin mit 5-FU/FA (Riess et al. 2005) oder mit Pemetrexed (Oettle et al. 2005b).

Eine Kombinationstherapie, die das mediane Gesamtüberleben verbessern konnte, bestand aus Gemcitabin und Capecitabin. Ein Überlebensvorteil wurde zuerst nur in Abhängigkeit von einem guten Karnofsky-Index gezeigt (Herrmann et al. 2007) und auch eine kürzlich publizierte Studie konnte zunächst nur eine *statistisch signifikante* Verbesserung des Ansprechens ($p = 0,034$) und des progressionsfreien Überlebens (PFS: „progression free survival“; $p = 0,004$) zeigen (Cunningham et al. 2009). In einer Meta-Analyse konnte dann aber ein *statistisch signifikant* verlängertes Gesamtüberleben gezeigt werden ($p = 0,02$; Cunningham et al. 2009).

Als weitere Kombinationspartner von Gemcitabin spielen Platinanaloga eine Rolle. Vor allem Cisplatin wurde häufig in Kombination mit Gemcitabin getestet. Es konnte ein *statistisch signifikanter* Unterschied in der Ansprechrate (Colucci et al. 2002) bzw. der Rate der Krankheitsstabilisierungen (Heinemann et al. 2006) zu Gunsten der Kombinationstherapie festgestellt werden, jedoch nur ein tendenzieller Überlebensvorteil. Ein *statistisch signifikanter* Überlebensvorteil der Kombinationstherapie trat nur bei Patienten mit einem Karnofsky-Index $\geq 90\%$ auf (Heinemann et al. 2006). Oxaliplatin wurde ebenfalls als Alternative zu Cisplatin getestet. Für diese Kombinationstherapie konnte im Vergleich mit Gemcitabin ebenfalls kein Überlebensvorteil gezeigt werden (Louvvet et al. 2005; Poplin et al. 2009). In einer gepoolten Datenanalyse zweier Studien konnte dann ein *statistisch signifikanter* Vorteil für die Kombination von Gemcitabin mit einem Platinanalogon bezüglich des Gesamtüberlebens gezeigt werden ($p = 0,031$; Heinemann et al. 2007b), was aber bereits im Jahr 2009 widerlegt wurde. Die Kombination einer intensivierten Gemcitabin-Gabe mit Cisplatin erbrachte keinen Vorteil gegenüber Gemcitabin-Monotherapie bezüglich des Gesamtüberlebens, des PFS und der Ansprechrate (Colucci et al. 2009). Einen Überblick über die erwähnten randomisierten Studien gibt Tabelle 1-8. Spalte 1 nennt die Kombination, die mit Gemcitabin-Monotherapie verglichen wurde.

Regime	Studie	n =	RR (%)	SD (%)	Mediane TTP / PFS (Mo)	Medianes Überleben (Mo)	Referenz
			Gem vs. Ko.	Gem vs. Ko.	Gem vs. Ko.	Gem vs. Ko.	
Gem+Cisplatin	GIP-1	400	10 vs. 13	k. A.	<u>3,9 vs. 3,8</u>	8,3 vs. 7,2	Colucci et al. 2009
Gem+Capecitabin		533	12 vs. 19	29 vs. 30	<u>3,8 vs. 5,3</u>	6,2 vs. 7,1	Cunningham et al. 2009
Gem+Oxaliplatin	ECOG: E6201	547	6 vs. 9	k. A.	<u>2,6 vs. 2,7</u>	4,9 vs. 5,7	Poplin et al. 2009 *
Gem+Oxaliplatin/Cisplatin		503	14 vs. 22	k. A.	3,5 vs. 5,6	6,8 vs. 8,4	Heinemann et al. 2007b
Gem+Capecitabin	SAKK/CECOG	319	8 vs. 10	k. A.	<u>3,9 vs. 4,3</u>	7,2 vs. 8,4	Herrmann et al. 2007
Gem+Cisplatin		195	8 vs. 10	40 vs. 60	<u>3,1 vs. 5,3</u>	6,0 vs. 7,5	Heinemann et al. 2006
Gem+Oxaliplatin	GERCOR/GISCAD	326	17 vs. 27	k. A.	<u>3,7 vs. 5,8</u>	7,1 vs. 9,0	Louvet et al. 2005
Gem+Pemetrexed		565	7 vs. 15	k. A.	<u>3,3 vs. 3,9</u>	6,3 vs. 6,2	Oettle et al. 2005b
Gem+5-FU+FA	CONKO-002	473	k. A.	k. A.	3,5 vs. 3,5	6,2 vs. 5,9	Riess et al. 2005
Gem+Cisplatin	GOIM	107	9 vs. 26	33 vs. 30	1,9 vs. 4,7	4,7 vs. 7,0	Colucci et al. 2002

* Es wurde nur Standard-Gem berücksichtigt.

Tabelle 1-8: Studien zur First-line-Chemotherapie des Pankreaskarzinoms mit Gemcitabin-Kombinationen

1.1.3.4.3 Molekularbiologisch gezielte Therapien

Im Gegensatz zur Chemotherapie, die auf alle rasch proliferierenden Zellen im Körper wirkt, werden unter dem Begriff „Targeted“-Therapie Medikamente verstanden, die spezifische Zielstrukturen blockieren. Zielstrukturen können hierbei freie Liganden wie zum Beispiel der VEGF („vascular endothelial growth factor“), Rezeptoren auf Zelloberflächen wie zum Beispiel der VEGF-Rezeptor oder der EGF-Rezeptor („epidermal growth factor“-Rezeptor) oder Enzyme im Zellinneren sein. Einige Medikamente und deren Zielstrukturen werden in Tabelle 1-9 erläutert.

Zielstruktur	Art des Medikaments	Mechanismus: Inhibition von	Substanz
Freier Ligand	Antikörper	VEGF	Bevacizumab
Rezeptor	Antikörper	EGF-Rezeptor	Cetuximab
Rezeptortyrosinkinase	Amin	EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase	Erlotinib
Enzyme in Signaltransduktionswegen	Amid	Matrixmetalloproteinase	Marimastat
	Butansäure	Matrixmetalloproteinase	Tanomastat
	Nicht-peptidisches Chinolon	Farnesyltransferase	Tipifarnib

Tabelle 1-9: Zielstrukturen und Wirkmechanismen der molekulargenzielten Medikamente

Im Vergleich zu Gemcitabin haben beim fortgeschrittenem Pankreaskarzinom Matrixmetalloproteinase-Inhibitoren wie Marimastat und Tanomastat alleine (Bramhall et al. 2001; Moore et al. 2003) oder Marimastat in Kombination mit Gemcitabin (Bramhall et al. 2002) zu keiner Verbesserung des medianen Überlebens geführt. Die Kombinationen von Gemcitabin mit den monoklonalen Antikörpern Cetuximab (Philip et al. 2007) oder Bevacizumab (Kindler et al. 2007) haben ebenso wenig einen Vorteil bezüglich des

Gesamtüberlebens gegenüber Gemcitabin-Monotherapie erbracht, wie die Kombination von Gemcitabin mit Tipifarnib, einem Farnesyltransferase-Inhibitor (Van Cutsem et al. 2004).

Der EGF-Rezeptortyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib verbesserte im Vergleich mit Gemcitabin-Monotherapie als einziges „Targeted“-Medikament *statistisch signifikant* das mediane Gesamtüberleben (6,2 vs. 5,9 Monate, $p = 0,038$; Moore et al. 2007). Auf Grund dieser Studie wurde Erlotinib 2005 als Erstlinien-Therapie in Kombination mit Gemcitabin beim metastasierten Pankreaskarzinom in den USA und 2007 auch in der Europäischen Union zugelassen. Gemcitabin/Erlotinib wurde in einer aktuellen Studien weiterhin mit Bevacizumab ergänzt. Mit diesem 3er-Regime wurde eine *statistisch signifikante* Verlängerung des progressionsfreien Intervalls aber keine Verlängerung des medianen Überlebens erreicht (Van Cutsem et al. 2009). Die folgende Tabelle 1-10 enthält die eben erwähnten Studien.

Regime	Studie	n =	RR (%)	SD (%)	Medianes PFS (Mo)	Medianes Überleben (Mo)	Referenz
			Gem vs. Ko.	Gem vs. Ko.	Gem vs. Ko.	Gem vs. Ko.	
Gem+Bevacizumab	CALGB	602	11* vs. 13*	36 vs. 41	4,3 vs. 4,8	6,0 vs. 5,7	Kindler et al. 2007
Gem+Erlotinib	NCIC CTG	569	8 vs. 9	41 vs. 49	3,6 vs. 3,8	5,9 vs. 6,2	Moore et al. 2007
Gem+Cetuximab	SWOG S0205	766	7 vs. 7	k. A.	3,0 vs. 3,5	6,0 vs. 6,5	Philip et al. 2007
Gem+Tipifarnib		688	8 vs. 6	52 vs. 53	3,6 vs. 3,7	6,1 vs. 6,4	Van Cutsem et al. 2004
Gem+Marimastat		239	16 vs. 11	56 vs. 50	3,0 vs. 3,6	5,5 vs. 5,5	Bramhall et al. 2002
			2er vs. 3er	2er vs. 3er	2er vs. 3er	2er vs. 3er	
Gem/Erlotinib+/-Bevacizumab		607	9 vs. 14	45 vs. 49	3,6 vs. 4,6	6,0 vs. 7,1	Van Cutsem et al. 2009

* Angabe geschätzt.

Tabelle 1-10: Studien zur First-line-„Targeted“-Therapie des Pankreaskarzinoms

1.1.3.4.4 „State of the art“

Aktuell ist Gemcitabin das Medikament erster Wahl in der First-line-Therapie des Pankreaskarzinoms (Adler et al. 2007). Bei metastasiertem Tumor kann eine Therapie mit Gemcitabin und Erlotinib erfolgen. Weitere Optionen sind bei Patienten in gutem klinischem Zustand (Karnofsky-Index $\geq 90\%$) die Kombination von Gemcitabin mit Cisplatin, Oxaliplatin oder Capecitabin (Adler et al. 2007).

1.1.3.5 Palliative Second-line-Therapie

1.1.3.5.1 Chemotherapien

Ob die Patienten bei Progress auf eine First-line-Therapie von einer Zweitlinienbehandlung profitieren, wurde in einer randomisierten Studie untersucht. Darin wurden 46 Patienten nach Progress auf Gemcitabin entweder mit 5-FU/FA/Oxaliplatin oder mit BSC behandelt. Es zeigte sich ein Überlebensvorteil durch die Chemotherapie ($p = 0,0077$; Oettle et al. 2005a). Deshalb sollte Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand und mit ausreichenden Organfunktionen bei Versagen der Erstlinientherapie eine Second-line-Behandlung angeboten

werden. Derzeit gibt es keine Standard-Chemotherapie nach Progress auf die First-line-Behandlung.

In der Phase-III-Studie CONKO-003 wurde an 168 Patienten nach Progress auf eine Gemcitabin-Therapie mit 5-FU/FA/Oxaliplatin mit 4,7 Monaten medianem Überleben ein *statistisch signifikanter* Unterschied zu 3,0 Monaten mit 5-FU/FA festgestellt, sodass die Autoren diese 3er-Kombination als Second-line-Standard-Therapie nach Progress auf Gemcitabin empfehlen (Pelzer et al. 2008; Saif 2008). Weitere Oxaliplatin-haltige Studien mit Patienten progredient auf eine Gemcitabin-Therapie zeigten mediane Überlebenszeiten für die Second-line-Therapie von 5,4 Monaten für Capecitabin/Oxaliplatin (Xiong et al. 2008)*, von 6,0 Monaten für Gemcitabin/Oxaliplatin (Demols et al. 2006), von 5,2 Monaten für Raltitrexed/Oxaliplatin (Reni et al. 2006) und 5,9 Monaten für Irinotecan/Oxaliplatin (Cantore et al. 2004).

Eine mediane Überlebenszeit von mehr als sieben Monaten in der Second-line-Therapie des Pankreaskarzinoms nach Gemcitabin-Therapie wurde mit oraler Capecitabin-Therapie (7,6 Monate; Boeck et al. 2007c), mit dem PEFG-Regime (Cisplatin, Epirubicin, 5-FU, Gemcitabin: 8,3 Monate; Reni et al. 2008) und mit dem G-FLIP-Regime (Irinotecan, Gemcitabin, 5-FU/FA, Cisplatin: 10,3 Monate; Kozuch et al. 2001)** erreicht. Alle genannten Studien werden in Tabelle 1-11 noch einmal aufgeführt.

Regime	n =	RR (%)	SD (%)	Mediane TTP / PFS (Mo)	Medianes Überleben (Mo)	Referenz
Oxaliplatin+5-FU+FA	76	k. A.	k. A.	<u>3,0</u>	4,7	Pelzer et al. 2008, Saif 2008
vs. 5-FU+FA	84	k. A.	k. A.	<u>2,1</u>	3,0	
PEFG	46	24	35	<u>5,0</u>	8,3	Reni et al. 2008
Oxaliplatin+Capecitabin	41	3	26	<u>2,3</u>	5,4	Xiong et al. 2008
Capecitabin	39	0	39	2,3	7,6	Boeck et al. 2007c
Oxaliplatin+Gemcitabin	33	23	39	4,2	6,0	Demols et al. 2006
Oxaliplatin+Raltitrexed	41	24	27	1,8	5,2	Reni et al. 2006
Oxaliplatin+5-FU+FA	23*	k. A.	k. A.	k. A.	4,9	Oettle et al. 2005a
vs. BSC	23*	k. A.	k. A.	k. A.	2,3	
Oxaliplatin+Irinotecan	30	10	23	4,1	5,9	Cantore et al. 2004
G-FLIP	34	24	21	<u>3,9</u>	10,3	Kozuch et al. 2001

* Geschätzte Angabe

Tabelle 1-11: Studien zur Second-line-Chemotherapie des Pankreaskarzinoms

* Vortherapie: Gemcitabin, Gemcitabin-basiert oder „investigational regimen“ ohne genauere Angaben.

** Vortherapie bei zwei Patienten 5-FU/FA, bei zehn Patienten „two or more regimens“ ohne genauere Angaben.

1.1.3.5.2 Molekularbiologisch gezielte Therapien

Auch in der Second-line-Behandlung wurde mit „Targeted“-Therapien meist in Kombination mit einem Chemotherapeutikum gearbeitet. Es wurde zum Beispiel Erlotinib mit Capecitabin kombiniert, was eine mediane Überlebenszeit von 6,5 Monaten erbrachte (Kulke et al. 2007). Dagegen führte die Kombination von Gefitinib, welches nach dem gleichen Prinzip wie Erlotinib funktioniert, mit Docetaxel zu schlechteren Ergebnissen mit medianen Überlebenszeiten von 2,9 Monaten (Ignatiadis et al. 2006) und 4,5 Monaten (Brell et al. 2009). Mit dem oralen mTOR-Inhibitor Everolimus wurde ein medianes Überleben von 4,5 Monaten erreicht (Wolpin et al. 2009). Die erwähnten Studien finden sich in Tabelle 1-12.

Regime	n =	RR (%)	SD (%)	Mediane TTP / PFS (Mo)	Medianes Überleben (Mo)	Referenz
Gefitinib+Docetaxel	41	2	46	<u>1,8</u>	4,5	Brell et al. 2009
Everolimus	33	0	21	<u>1,8</u>	4,5	Wolpin et al. 2009
Erlotinib+Capecitabin	30	10	k. A.	<u>3,4</u>	6,5	Kulke et al. 2007
Gefitinib+Docetaxel	26	0	19	2,1	2,9	Ignatiadis et al. 2006

Tabelle 1-12: Studien zur Second-line-„Targeted“-Therapie des Pankreaskarzinoms

1.1.3.5.3 „State of the art“

Derzeit gibt es in der Zweitlinientherapie des Pankreaskarzinoms keine Standardtherapie. Der Progress auf die Standard-First-line-Therapie mit Gemcitabin liegt im Median bereits nach 3,4 Monaten vor (siehe Tabelle 7-1). Wegen der optimierten Chemotherapie und der umfassenden Supportivtherapie sind diese Patienten häufig in einem guten klinischen Zustand. Möglich ist dann eine Therapie mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin, gegebenenfalls auch in Kombination mit Oxaliplatin, Docetaxel oder Irinotecan (Adler et al. 2007).

1.1.4 Prognose

Die Prognose, der an einem Pankreaskarzinom erkrankten Patienten, ist eine der schlechtesten unter allen onkologischen Erkrankungen. In der EUROCORE-Studie mit 31.312 an einem Pankreaskarzinom erkrankten Patienten aus 17 europäischen Ländern betrug das 1-Jahresüberleben 15% und das 5-Jahresüberleben 4% (Faivre et al. 1998). Sogar nach einer kurativ geplanten Operation beträgt das 5-Jahresüberleben nur etwa 19% (Reddy et al. 2009), da 89% der Patienten nach einer makroskopisch kurativen Resektion einen Rückfall ihrer Erkrankung erleiden. Bei 95% dieser Patienten geschieht dies innerhalb von zwei Jahren (Sperti et al. 1997). Man nimmt an, dass eine frühe sogenannte „Mikrometastasierung“ der Grund dafür ist (Smeenk et al. 2005). Mit den heutigen Therapien wird nach kurativer Resektion ein medianes Überleben von 13 bis 20 Monaten erreicht. In der palliativen Situation sind es beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom 6 bis 10 Monate und beim metastasierten Pankreaskarzinom nur 3 bis 6 Monate (Verslype et al. 2007).

1.2 Hyperthermie in der Tumorthherapie

Das Wort Hyperthermie kommt aus dem Griechischen und bedeutet Überwärmung (Seegenschmiedt et al. 1995). Heute werden unter dem Begriff verschiedene Behandlungsverfahren zusammengefasst, denen gemeinsam ist, dass sie eine Erwärmung der tumortragenden Körperregion im Temperaturbereich von 40 bis 43 °C bewirken. Die Hyperthermie wird grundsätzlich nicht als Mono-Therapie, sondern in Kombination mit systemischer Chemotherapie oder Bestrahlung eingesetzt.

1.2.1 Geschichte der Hyperthermie

Überwärmung wurde bereits früh als Mechanismus zur Krebsbekämpfung angesehen und zum Beispiel in Form der Fiebertherapie eingesetzt. Das erste dokumentierte Experiment einen Krebspatienten mit induziertem Fieber zu heilen, führte Prof. Busch 1868 durch. Er hatte den Rückgang eines Gesichts- oder Nackensarkoms beobachtet, nachdem sich die Patienten mit einem Erysipel angesteckt hatten. In einem Versuch infizierte er eine Patientin mit einem Nackensarkom mit dem Erreger des Erysipels (reviewed in Hobohm 2001). Der Chirurg Dr. William Coley (1862-1936) erfuhr 1891 ebenfalls vom Rückgang eines Nackensarkoms nach fieberhafter Erysipelinfektion und versuchte daraufhin systematisch weitere Sarkompatienten mit einem Erysipel zu infizieren (Coley 1893). Später experimentierte er mit einem speziellen Impfstoff, der Fieber auslöste (Coley 1896). Seine Tochter Helen Nauts entdeckte schließlich, dass die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten direkt mit der Fieber-Durchschnittstemperatur zusammenhing (reviewed in Hornback 1989).

In den späten 60er- und frühen 70er-Jahren wurden erste klinische Untersuchungen zu regional applizierter Überwärmungstherapie durchgeführt. Dies geschah durch hypertherme Perfusion der Extremitäten, welche zum Beispiel bei Weichteilsarkomen Anwendung fand (Seegenschmiedt et al. 1995). Eine der ersten klinischen Applikationen von Überwärmung kombiniert mit Chemotherapie führten Stehlin et al. durch. Sie verabreichten Patienten mit regional metastasiertem Melanom Melphalan in Kombination mit Überwärmung mittels Perfusionstherapie, was zu einem verbessertem Ansprechen führte (Stehlin 1969).

Seit den 70er-Jahren wurden die thermobiologischen Effekte von Hitze wissenschaftlich untersucht. Durch Hitzeapplikation über 43 °C konnte *in vitro* der Zelltod ausgelöst werden und Zellen konnten bei Temperaturen von 39 bis 43 °C für eine Bestrahlung oder Chemotherapie sensibilisiert werden (reviewed in Hildebrandt et al. 2007). Außerdem wurden die technischen Voraussetzungen für eine genaue Dosierung und Temperaturmessung stetig besser, so dass es möglich wurde die Wärme mittels elektromagnetischer Wellen genau dosiert und regional begrenzt zu applizieren. Weltweite Aufmerksamkeit wurde dem Konzept der Hyperthermie auf dem ersten internationalen Kongress 1975 in Washington zuteil. Seitdem gibt es auch mehrere Fachzeitschriften zur Hyperthermie wie zum Beispiel das „International Journal of Hyperthermia“ (Erstausgabe 1985). European Society of Hyperthermia (ESHO), gegründet 1987, erließ schließlich „quality assurance guidelines“ (Hand et al. 1989; Lagendijk et al. 1998), die die standardisierte Durchführung von Hyperthermiebehandlungen ermöglichten.

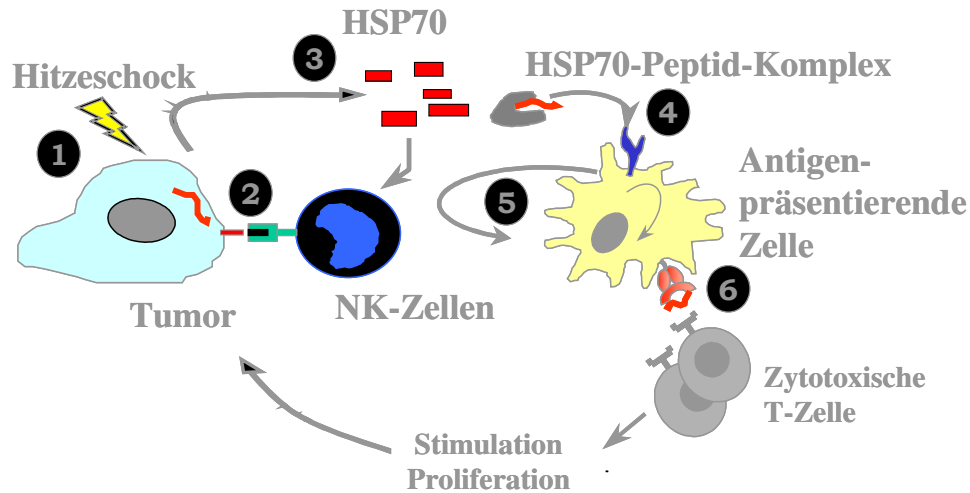
1.2.2 Wirkmechanismus

Der zytotoxische Effekt der Hyperthermie tritt im Temperaturbereich zwischen 41 und 47 °C zeit- und dosisabhängig auf. In Zellkulturen wird das Wachstum zunächst linear gehemmt, was durch einen reversiblen nicht-letalen Hitzeschaden zu Stande kommt (subletale Temperaturen). Ab einer Schwellentemperatur von etwa 43 °C tritt ein exponentieller Zelltod auf, was als direkte Zytotoxizität bezeichnet wird (reviewed in Hildebrandt et al. 2002). Dies entspricht einem Zelluntergang durch Nekrose, während bei Temperaturen unterhalb der Schwelle der apoptotische Zelltod überwiegt (Harmon et al. 1990; Yonezawa et al. 1996). Die Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Schwellentemperatur unterscheiden sich bei verschiedenen Zelllinien (Armour et al. 1993) und verändern sich in den einzelnen Phasen des Zellzyklus (Sapareto et al. 1978).

Die Thermische Dosis, die man benötigt um den Zelltod in einem zeitlich exponentiellen Zusammenhang auszulösen, korreliert eng mit der Thermischen Dosis, die man zur Denaturierung von Proteinen benötigt. Deshalb wird angenommen, dass der direkte zytotoxische Effekt der Hyperthermie auf der Denaturierung und daraus folgender Aggregation von zytoplasmatischen Proteinen (Lepock et al. 1993; Lepock 2005) und intranukleären Proteinen basiert (Lepock et al. 2001). Außerdem können im Zellkern neu synthetisierte Proteine nicht gefaltet werden. Diese lagern sich an die DNS an (reviewed in Hildebrandt et al. 2002) und behindern die DNS-Synthese (Henle et al. 1979). In der klinischen Anwendung wird allerdings mit Temperaturen im subletalen Bereich gearbeitet.

Ein Phänomen, das bei zwei aufeinander folgenden Hyperthermiebehandlungen mit 44 °C oder bei kontinuierlicher Überwärmung im klinischen Temperaturbereich (< 43 °C) auftritt, ist, dass die Zellen thermotolerant werden (Gerner et al. 1975; Sapareto et al. 1978). Die Thermotoleranz ist in untersuchtem Normalgewebe nach 4 bis 24 Stunden maximal und klingt nach 72 bis 120 Stunden wieder ab. Sie wird unter anderem auf die sogenannten Hitzeschockproteine (HSP) zurückgeführt. (reviewed in Li et al. 1995). Während der Hitzeeinwirkung werden Hitzeschockfaktoren aktiviert, welche die Promotorregion einiger HSPs aktivieren (Morimoto 1993). HSP haben die Funktion denaturierte oder ungefaltete Proteine zu binden, um einer Interaktion dieser Proteine mit Nachbarproteinen oder der DNS vorzubeugen und somit die Zelle vor Hitzeschäden zu schützen (reviewed in Hildebrandt et al. 2002).

Zusätzlich scheinen immunologische Mechanismen eine Rolle zu spielen. HSP beeinflussen das unspezifische und das spezifische Immunsystem (Milani et al. 2002; Srivastava 2002). Durch auf der Tumeroberfläche exprimierte HSP70/72 werden natürliche Killerzellen aktiviert. Diese führen MHC-Komplex unabhängig zur Zellyse (Botzler et al. 1996; Multhoff et al. 1997). Es wurde gezeigt, dass *in vivo* HSP70-aktivierte natürliche Killerzellen HSP70-positive Pankreaskarzinome kontrollieren können (Stangl et al. 2006). Weiterhin bilden HSP mit Tumorspezifischen Peptiden Komplexe. Wenn diese freigesetzt werden, können sie von Antigen-präsentierenden Zellen wie zum Beispiel dendritischen Zellen internalisiert werden und dann über MHC-I-Moleküle präsentiert werden (Noessner et al. 2002). Dies führt schließlich zur Aktivierung von immunkompetenten spezifischen T-Zellen. Diese Vorgänge sind in Abbildung 1-5 dargestellt (nach Issels 2008a).



- 1 Klinische Hyperthermie (Hitzeschock) induziert die Expression von HSP70 im Tumorgewebe
- 2 HSP70 an der Zelloberfläche aktivieren natürliche Killerzellen
- 3 Durch die lokale induzierte Nekrose werden HSP70 und HSP70-Peptid-Komplexe freigesetzt
- 4 HSP70-Peptid-Komplexe binden an Rezeptoren von Antigen-präsentierenden Zellen
- 5 Es kommt zur Ausschüttung von Zytokinen und zur Aktivierung der Antigen-präsentierenden Zellen
- 6 Durch die Präsentation immunogener Peptide über MHC-I-Rezeptoren werden tumorspezifische zytotoxische T-Zellen aktiviert

Abbildung 1-5: Immunsystemstimulierung durch Hyperthermie

Die Hyperthermie mit Temperaturen $< 42\text{ °C}$ führt im Tumor außerdem zu einer Steigerung des Blutflusses. Dadurch können Chemotherapeutika besser an ihr Ziel transportiert werden und der Sauerstoffgehalt nimmt zu (Song et al. 2005). Dies spielt bei der Kombination der Hyperthermie mit Radiatio eine Rolle.

Durch den höheren Sauerstoffgehalt entstehen bei der Bestrahlung vermehrt zellschädigende Sauerstoffradikale. Die verursachten DNS-Schäden können dann unter hyperthermen Bedingungen $> 43\text{ °C}$ nur eingeschränkt behoben werden (reviewed in Kampinga et al. 2004), aber auch bei niedrigeren Temperaturen. Man spricht von Radiosensibilisierung. Ein Maß für den Effekt der Radiosensibilisierung ist der Quotient aus der Überlebensrate der Zellen bei alleiniger Radiotherapie und der Überlebensrate der Zellen bei Radiotherapie mit Hyperthermie. Dieser Wert wird als Thermischer Erhöhungsquotient (TER) bezeichnet (reviewed in Hildebrandt et al. 2002).

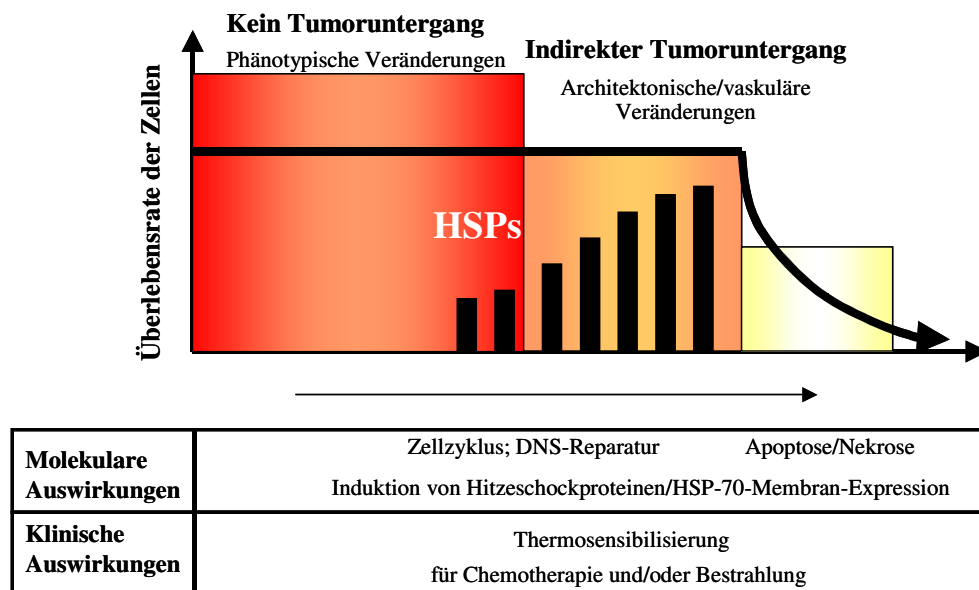
Er wird auch angewandt, um die Chemosensibilisierung, einen weiteren Effekt der Hyperthermie, zu graduieren. Antimetabolisch wirksame Zytostatika, wie 5-Fluorouracil oder Methotrexat, und Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel zeigen meist keine Wirkungsverstärkung (unabhängige Wirkung). Bei Alkylantien wie Cyclophosphamid und bei Cisplatin tritt ein linearer Anstieg der Wirkung mit erhöhten Temperaturen auf (additiver Effekt). Bleomycin, ein Chemotherapeutikum das in die DNS interkaliert, wird dagegen erst nach überschreiten eines Schwellenwertes in seiner Wirkung verstärkt (reviewed in Issels

2008a). Die TER verschiedener Medikamente ermittelt in *in vivo* Studien sind in Tabelle 1-13 aufgelistet (nach Urano et al. 1999; Issels 2008a).

Medikament	TER bei 41,5°C	TER bei 43,5°C
Cisplatin	1,48	1,59
Cyclophosphamid	2,28	2,74
Bleomycin	1,24	1,65
5-Fluorouracil	1,0	1,0

Tabelle 1-13: Thermische Erhöhungsquotienten verschiedener Medikamente *in vivo*

Einen Überblick zur Wirkungsweise der Hyperthermie gibt Abbildung 1-6 (nach Issels 2008a).



Bei der Regionalen Tiefenhyperthermie werden intratumorale Temperaturen zwischen 40 und 44°C erreicht. Überwärmung mit Dosen unter einer Schwellentemperatur (z. B. 43°C/60 Min.) führt nicht zu direkter Zytotoxizität (subletale Temperaturen). Der antitumorale Effekt von Überwärmung beruht auf Chemo- und Radiosensibilisierung. Architektonische und vaskuläre Veränderungen führen zu erhöhtem Blutfluss, erhöhter Medikamenten-Anflutung und höherem Sauerstoffgehalt. Auf molekularer Ebene kommt es zur Proteindenaturierung und Aggregation, was die DNS-Reparatur und den Zellzyklus stört. Subletale Temperaturen induzieren eine Überexpression von HSPs, wodurch Tumorzellen zeitweise thermoresistent werden. Thermische Dosen über dem Schwellenwert führen zu direkter Zytotoxizität und es kommt zu einem exponentiellem Zelltod mittels Apoptose oder Nekrose. Dadurch freigesetzte HSPs und HSP-Peptid-Komplexe führen zu einer Immunantwort.

Abbildung 1-6: Wirkungsweise der Hyperthermie

1.2.3 Hyperthermieverfahren

Grundsätzlich werden heute vier verschiedene Hyperthermieverfahren, nämlich die Regionale Tiefenhyperthermie (RHT), die Teilkörperhyperthermie (PBH), die lokale Hyperthermie und die Ganzkörperhyperthermie, in der internistischen Onkologie unterschieden. Diese werden je nach Tumortiefe, Tumorgröße und Metastasierungsgrad in der Behandlung von malignen Tumoren eingesetzt.

Indikationen für die RHT sind vor allem lokal fortgeschrittene Tumore im Becken oder Weichteilsarkome. Außerdem werden weitere regionale Verfahren klinisch untersucht. Bei der Kontinuierlichen Hyperthermen Peritonealperfusion wird während der Operation die Bauchhöhle mit erwärmter zytostatischer Flüssigkeit gespült, auch genannt HIPEC („hyperthermic intraperitoneal chemotherapy“). Diese Methode wird bei Vorliegen eines peritonealen Mesothelioms (Alexander et al. 2007) oder einer Peritonealkarzinose durch ein Kolonkarzinom (Verwaal et al. 2008) oder Ovarialkarzinom (Di Giorgio et al. 2008) angewandt.

Mit der PBH kann der gesamte Bereich vom Becken bis unterhalb der Lunge auf einmal erwärmt werden. Diese Methode bietet sich an, wenn sich regional Metastasen gebildet haben. Im Gegensatz zur RHT ist die PBH vor allem für Patienten mit abdominell metastasierten nicht auf einen Organbereich beschränkten Tumoren geeignet wie zum Beispiel dem fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinom. Diese Form der Hyperthermie wird in Kombination mit einer simultanen MR-Bildgebung als sogenanntes Hybridsystem angewandt.

1.2.4 Technische Grundlagen

Als Energieträger werden bei der RHT elektromagnetische Wellen im Bereich von 70 bis 100 MHz verwendet, welche mittels phasengesteuerten Multiantennensystemen appliziert werden (Hildebrandt et al. 2004). Die dabei verwendeten Applikatoren besitzen einen oder drei Ringe aus jeweils acht Dipol-Antennen und werden mittig um das Zielgebiet platziert. Die Ankopplung der Radiowellen in den Patienten erfolgt über den Wasserbolus (Wust et al. 2004).

In der vorliegenden Arbeit wurde für die RHT das Hyperthermiegerät BSD-2000 (Firma BSD, Salt Lake City, USA) mit dem Sigma-60-Applikator, der einen Ring aus acht Dipol-Antennen enthält, verwendet. In Abbildung 1-7 ist dieses Gerät schematisch dargestellt (aus Wust et al. 2002). Das für die PBH verwendete Gerät BSD-2000-3D (Firma BSD, Salt Lake City, USA) mit dem Sigma-Eye-Applikator beinhaltet insgesamt 24 Dipol-Antennen verteilt auf drei Ringe (Wust et al. 2004).

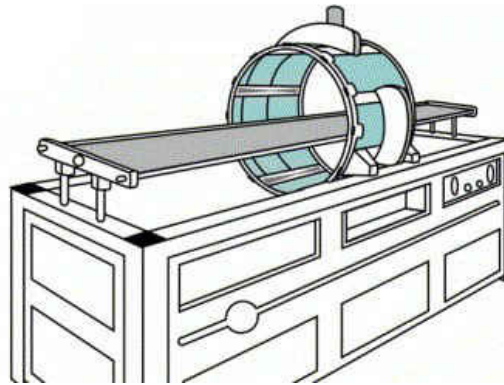


Abbildung 1-7: BSD-2000-System mit Sigma-60-Applikator

1.2.5 Thermometrie

Während der Hyperthermiebehandlung ist das Messen der aktuellen Temperaturverteilung im Tumor und im umliegenden Gewebe unverzichtbar, um die Qualität der Behandlung zu sichern, sowie um den Patienten nicht durch unerwünschte Überwärmung zu gefährden. Internationale Richtlinien empfehlen die invasive Temperaturmessung mittels intratumoraler oder paratumoraler Sonden sowie minimal-invasive Messungen, bei denen die Temperatur intraluminal in natürlichen Körperhöhlen gemessen wird (Legendijk et al. 1998). Die Aussage dieser Temperaturmessmethoden ist jedoch limitiert und für den Patienten teilweise belastend. Eine neuere Entwicklung ist die nicht-invasive Thermometrie. Bei dieser Technik werden Hyperthermiegeräte mit einem MRT kombiniert (BSD-2000-3D/MR). Diese sogenannten Hybridhyperthermiesysteme können über eine simultane MR-Bildgebung die Temperaturen und die Perfusion im Tumor und umgebenden Gewebe kontrollieren (Wust et al. 2004; Gellermann et al. 2005; Gellermann et al. 2006). In Abbildung 1-8 ist die mittels MRT gemessene Temperaturverteilung bei einem Zervixkarzinom in einer zeitlichen Sequenz dargestellt (aus Wust et al. 2004).

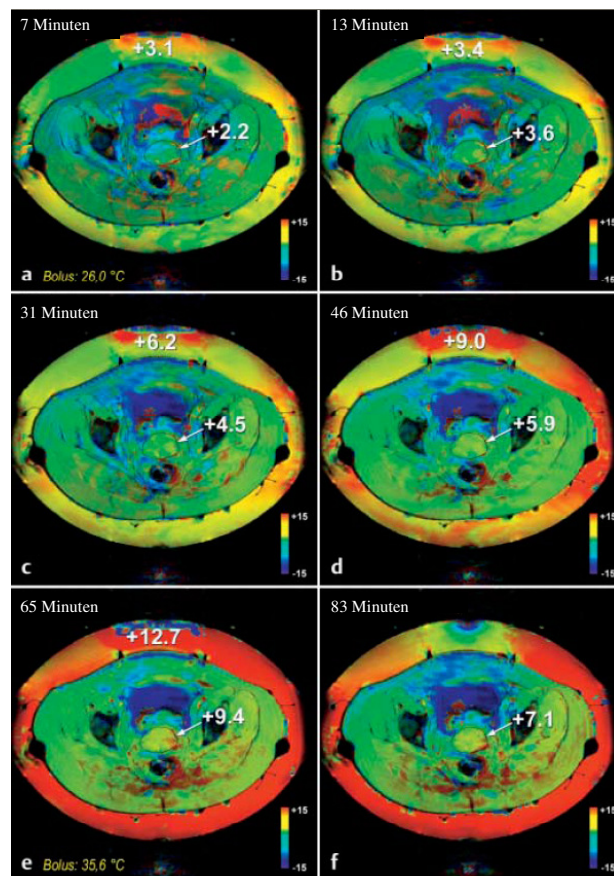


Abbildung 1-8: Temperaturverteilung dargestellt mittels MRT in einer zeitlichen Sequenz bei einem Zervixkarzinom

1.2.6 Radiotherapie in Kombination mit Hyperthermie

In mehreren Phase-II- und Phase-III-Studien konnte durch das Kombinieren von Radiotherapie mit Hyperthermie die Ansprechrate beim malignen Melanom (Overgaard et al. 1995), beim Mammakarzinom (Vernon et al. 1996) und bei oberflächlichen Tumoren (Jones et al. 2005) *statistisch signifikant* verbessert werden. Beim Zervixkarzinom konnte mit der Kombination von Hyperthermie und Radiotherapie ein *statistisch signifikant* höheres Ansprechen (Harima et al. 2009) und ein verlängertes Gesamtüberleben erzielt werden als mit alleiniger Radiotherapie (van der Zee et al. 2002). Die erwähnten Studien finden sich in Tabelle 1-14.

Tumor	Anzahl der Patienten	Lokal CR (%)	2-/3-Jahresrate der lokalen Kontrolle (%)		Referenz
			RT+HT vs. RT	RT+HT vs. RT	
Zervixkarzinom (FIGO IIIB)	40	80 vs. 50	80 vs. 49	Harima et al. 2009	
Zervixkarzinom (FIGO IIB-IVA)	114	83 vs. 57	64 vs. 41	van der Zee et al. 2002	
Oberflächliche Tumoren	122	66 vs. 42	k. A.	Jones et al. 2005	
Mammakarzinom	306	59 vs. 41	k. A.	Vernon et al. 1996	
Malignes Melanom	70	62 vs. 35	46 vs. 28	Overgaard et al. 1995	

Tabelle 1-14: Studien zur Thermoradiotherapie

1.2.7 Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie

Speziell an Patienten mit Pankreaskarzinom untersuchte Kakehi et al. bereits 1990 die Effektivität einer Kombination von Chemotherapie mit Hyperthermie. 22 Patienten mit Pankreaskarzinom im Stadium III und IV wurden in dieser Studie mit Mitomycin-C und 5-FU in Kombination mit Hyperthermie behandelt. Es wurde eine Ansprechrate von 36 % erreicht. Diese liegt in der Erstlinientherapie des Pankreaskarzinoms im Median bei 8 bis 11% (siehe Tabelle 7-1). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Temperaturen im Bereich des Tumors im Schnitt bei 40,5 °C lagen (Kakehi et al. 1990).

Auch an 65 größtenteils vorbehandelten Patienten mit verschiedenen Sarkomen war eine Kombination von Chemotherapie (Ifosfamid, Etoposid, Mesna) mit RHT wirksam. In dieser Studie konnte ein *statistisch signifikanter* Unterschied in den erreichten Temperaturen zwischen Respondern* und Non-Respondern* gezeigt werden (Issels et al. 1991). Die daran anschließende Phase-II-Studie beinhaltete ein neoadjuvantes Protokoll bestehend aus vier Zyklen Chemotherapie (EIA: Etoposid, Ifosfamid, Adriamycin) und RHT vor der chirurgischen Resektion von Hochrisiko-Weichteilsarkomen. In dieser Studie hatten Responder einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den Non-Respondern ($p < 0,01$; Issels et al. 2001), was ein Jahr später nochmals bestätigt wurde (Wendtner et al. 2002). Die randomisierte Nachfolgestudie zu dem von Issels et al. verwendeten Protokoll mit 341 Hochrisiko-Weichteilsarkom-Patienten zeigte eine Verbesserung der Tumoransprechrate ($p = 0,002$), des DFS ($p = 0,003$) und des lokalen progressionsfreien Überlebens ($p = 0,015$) für Patienten, die in einer sequenziellen Kombination mit Tumorresektion und Radiatio EIA+RHT erhalten hatten, im Vergleich zu den Patienten, die Chemotherapie ohne RHT erhalten hatten (Issels et al. 2007). Deshalb stellt die EIA+RHT für Hochrisiko-Weichteilsarkom-Patienten in Kombination mit chirurgischen Maßnahmen eine neue geeignete Behandlungsoption dar (Issels 2008b).

* Responder sind Patienten mit radiologischem Ansprechen (CR, PR) plus histologischem Ansprechen im Gegensatz zu den Non-Respondern (PD).

1.2.8 Toxizität der Hyperthermie

Grundsätzlich ist die Hyperthermie spezifische Toxizität gering. An Akuttoxizität können vor allem Hautrötungen oder Verbrennungen bei 3 bis 19% der Patienten auftreten (Issels et al. 2001; Wendtner et al. 2002). Eine Belastung stellen für die Patienten oft auch Schmerzen durch das lange Liegen im Gerät oder ein abdominelles Druckgefühl durch den eng anliegenden Wasserbolus des Gerätes dar. Schmerzen durch den Bolusdruck kommen bei etwa 7% der Patienten vor (Wendtner et al. 2002). Eine invasive Thermometrie kann mit den spezifischen Nebenwirkungen einer CT-gesteuerten Tumorsondenanlage einhergehen wie Blutungen, Perforation oder Infektion. Infektionen der Thermometriekatheter wurden in Studien bei etwa 12% der Patienten beobachtet (Issels et al. 2001).

1.3 Gemcitabin und Cisplatin in Kombination mit Hyperthermie

Die Rationale für die Kombination von Hyperthermie mit den beiden Zytostatika Gemcitabin und Cisplatin ergibt sich aus den Daten von *in vitro* oder *in vivo* Studien. Diese werden in den folgenden Kapiteln erörtert. Zunächst werden aber die Medikamente und deren Wirkungsweise einzeln erläutert.

1.3.1 Gemcitabin

Für die Indikation Pankreaskarzinom ist Gemcitabin seit 1996 zugelassen und gehört seit 1997 zur Standardtherapie des Pankreaskarzinoms. Gemcitabin (2',2'-Difluoro-2'-desoxycytidin, dFdC) ist eine Analogsubstanz des natürlichen Desoxycytidins und gehört zur Gruppe der Antimetabolite. Abbildung 1-9 zeigt die Strukturformel von Gemcitabin.

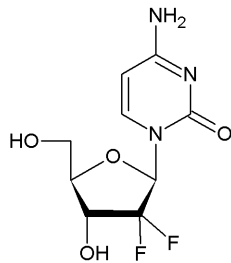


Abbildung 1-9: Gemcitabin

1.3.1.1 Wirkmechanismus

(1) Das inaktive Gemcitabin wird in die Zelle durch Nukleosidtransporter (NTs) aufgenommen (Mackey et al. 1998) und dort (2) durch die Desoxycytidinkinase (dCK) oder die Thymidinkinase 2 (TK2) zu Gemcitabin-Monophosphat (dFdCMP) phosphoryliert (Bouffard et al. 1993; Wang et al. 1999). Durch weitere Phosphorylierungen entstehen die aktiven Metabolite dFdC-Di- und dFdC-Triphosphat (dFdCDP und dFdCTP; Heinemann et al.

1988). Der primäre Wirkmechanismus besteht im Einbau von dFdCTP (3) in die DNS (Huang et al. 1991) und (4) in die RNS (Ruiz van Haperen et al. 1993), wodurch die Strangverlängerung abbricht (5). Reparaturenzyme wie die 3'->5' Exonuklease können das eingebaute dFdCMP nur schwierig korrigieren, da es im Inneren der Kette liegt (Huang et al. 1991; Gandhi et al. 1996). (6) Die Ribonukleotidreduktase wird durch dFdCDP blockiert, was in den Zellen zu einer Abnahme von dCTP, dATP, dGTP und dTTP führt (Gandhi et al. 1990; Heinemann et al. 1990). Das mit Gemcitabin konkurrierende dCTP wird somit weniger. Da es ein Inhibitor der dCK ist, wird als Folge vermehrt dFdC durch die dCK phosphoryliert, was die Aktivierung des Prodrug Gemcitabin verstärkt (Heinemann et al. 1995). Weitere Wirkmechanismen von Gemcitabin und seinen Metaboliten beinhalten (7) die Hemmung der CTP-Synthetase (Heinemann et al. 1995) und (8) die Hemmung der Desoxycytidinmonophosphatdeaminase (dCMPDA), welche dFdCMP zum inaktiven 2',2'Difluorodesoxyuridin-Monophosphat (dFdUMP) abbaut (9), was die Wirkung von Gemcitabin wiederum verstärkt (self-potention; Heinemann et al. 1992). (10) DFdC kann durch die Desoxycytidindeaminase (dCDA) zu Difluorodesoxyuridin (dFdU) inaktiviert werden. Der Metabolismus und der Wirkmechanismus von Gemcitabin sind in Abbildung 1-10 schematisch dargestellt (nach Mini et al. 2006).

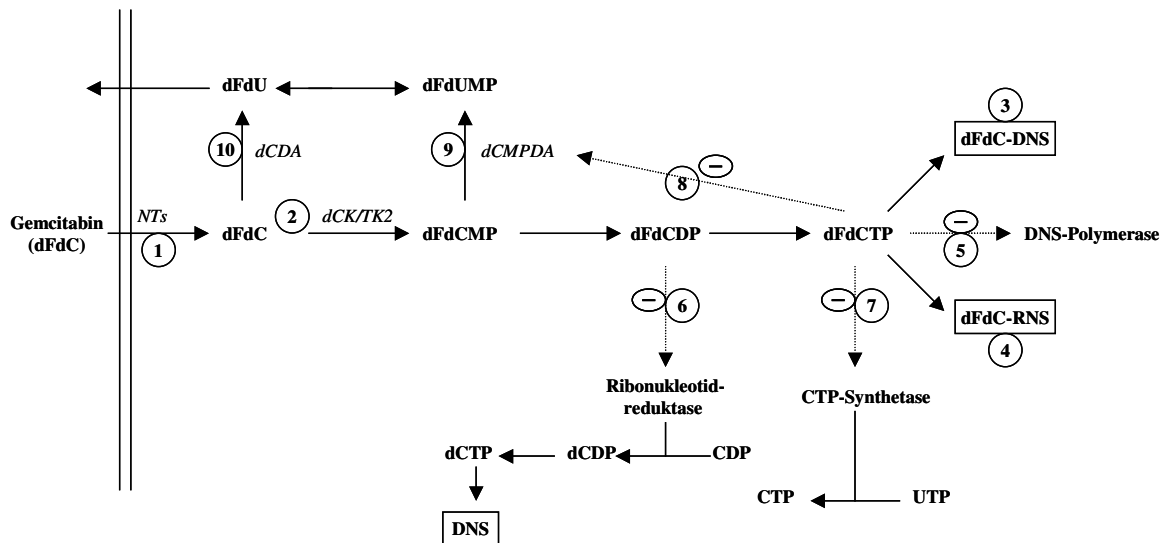


Abbildung 1-10: Metabolismus und Wirkmechanismus von Gemcitabin

1.3.1.2 Toxizität

Gemcitabin zeigt das in Tabelle 1-15 aufgeführte Nebenwirkungsprofil (nach Green 1996).

Toxizität von Gemcitabin	WHO-Grad (%)				
	0	I	II	III	IV
Anämie	34,4	38,9	19,3	6,4	0,9
Leukopenie	38,9	24,8	27,7	8,1	0,5
Neutropenie	36,2	17,2	22,2	18,7	5,7
Thrombopenie	79,1	9,9	6,3	3,7	1,0
Alanintransaminase-Erhöhung	32,4	37,4	21,0	7,4	1,8
Aspartattransaminase-Erhöhung	35,6	39,1	18,2	5,7	1,4
Alkalische Phosphatase-Erhöhung	49,6	29,0	14,8	4,5	2,1
Bilirubin-Anstieg	89,8	7,2	1,4	1,0	0,5
Kreatinin-Erhöhung	91,9	7,5	0,5	0	0
Proteinurie	41,4	46,9	11,1	0,5	0
Hämaturie	57,6	21,4	19,6	1,3	0
Übelkeit/Erbrechen	34,7	26,9	17,7	19,8	0,9
Dyspnoe	91,7	4,8	1,6	1,6	0,2
Infektion	91,0	6,2	1,6	0,9	0,2

Tabelle 1-15: Toxizität von Gemcitabin

1.3.1.3 Gemcitabin und Hyperthermie

Haveman et al. konnten *in vitro* zeigen, dass eine simultane Gabe von Gemcitabin und Hyperthermie zu einer verringerten Zytotoxizität führte, während eine Gemcitabin-Gabe 20 oder 24 Stunden vor der Hyperthermiebehandlung die Zytotoxizität verstärkte, wahrscheinlich unter anderem, weil die Reparatur der Gemcitabin-verursachten DNS-Schäden durch die Hyperthermie gestört wird (Haveman et al. 1995). Dies wurde 1999 sowohl an Rhabdomyosarkomzellen der Ratte als auch *in vivo* bestätigt (van Bree et al. 1999). Die Effizienz der Kombination von Hyperthermie und Gemcitabin ist somit von der Sequenz der beiden Therapieformen abhängig. Mittlerweile wurde eine Verstärkung der Zytotoxizität von Gemcitabin durch Hyperthermie auch an menschlichen Pankreaskarzinomzelllinien nachgewiesen, dadurch dass die Hyperthermie die Gemcitabin-induzierte Aktivierung von einem für das Tumorzellwachstum relevanten Transkriptionsfaktor inhibiert (Adachi et al. 2009). Eine randomisierte dreiarmlige Studie mit 79 Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom, welche entweder nur mit Hyperthermie, mit Gemcitabin-Monotherapie oder mit beidem behandelt wurden, zeigte ein *statistisch signifikant* längeres medianes Überleben für die Kombinationstherapie (Gemcitabin-Mono: 7,6 Monate; Hyperthermie: 4,1 Monate; Gemcitabin mit Hyperthermie: 12,2 Monate). In dieser Studie wurde Gemcitabin allerdings unmittelbar vor der Hyperthermie-Behandlung verabreicht (Yasuda et al. 2008).

1.3.2 Cisplatin

Ein seit vielen Jahren etablierter Kombinationspartner zum eben erläuterten Gemcitabin ist Cisplatin. Cis-diaminodichloroplatin ist ein neutraler, anorganischer, planarer Komplex und gehört zu den DNS-Synthesehemmern. Abbildung 1-11 zeigt die Strukturformel von Cisplatin.

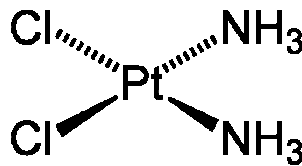


Abbildung 1-11: Cisplatin

1.3.2.1 Wirkmechanismus

Das inaktive Cisplatin wird über Diffusion (Binks et al. 1990) oder über den Kupfertransporter CTR1 in die Zelle aufgenommen (Ishida et al. 2002; Lin et al. 2002). Intrazellulär wird es durch die verminderte Chloridionenkonzentration zum aktiven Diaquo-Komplex $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{OH}_2)]^+$ hydrolysiert. Die hydrolysierte Form reagiert mit der DNS (reviewed in Jamieson et al. 1999). Sie bindet an den Stickstoff an Position 7 von Guanin und Adenin im DNS-Strang. Die Intrastrangquervernetzungen cis-Pt(NH₃)₂-d(pGpG) und cis-Pt(NH₃)₂-d(pApG) treten am häufigsten auf (90% der DNS-Cisplatin-Reaktionen; Fichtinger-Schepman et al. 1985). Diese Quervernetzungen können von Polymerasen größtenteils nicht passiert werden, wodurch die DNS-Replikation und die Transskription behindert werden (Sorenson et al. 1988; Comess et al. 1992). Die cis-GG- und cis-AG-Intrastrangquervernetzungen entwinden die DNS um 13° (Bellon et al. 1991). Als Folge können sich Proteine wie zum Beispiel Transkriptionsfaktoren anlagern, was die DNS-Reparatur verhindert (Huang et al. 1994). Durch die DNS-Schäden werden außerdem mehrere Signaltransduktionswege aktiviert, welche die Zelle in die Apoptose führen (Wang et al. 2005).

1.3.2.2 Toxizität

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen von Cisplatin erläutert (aus Ribaud et al. 1981). Die Inzidenz und der Schweregrad der unter Cisplatin auftretenden Nephrotoxizität sind dosisabhängig und somit oft dosislimitierend. Meistens ist eine akute mäßige Beeinträchtigung der Nierenfunktion innerhalb von drei bis vier Wochen reversibel. Cisplatin kann jedoch auch zu irreversiblen Nierenfunktionseinschränkungen führen. Die effektivsten Möglichkeiten zur Prävention sind eine ausreichende Hydrierung und forcierte Diurese. Unter Cisplatin-Gabe können ein Tinnitus und ein Hörverlust auftreten. Der Hörverlust betrifft zunächst den Hochfrequenzbereich, aber auch Frequenzen der gesprochenen Sprache (Hill et al. 2008). Diese Gehörschäden sind ebenfalls dosislimitierend. Des Weiteren kommt es unter Cisplatin-Therapie zu peripheren Neuropathien, die vor allem die sensorischen Bahnen

betreffen. Bei nahezu allen Patienten, die mit Cisplatin-Dosen von 30 bis 100 mg/m² Körperoberfläche behandelt werden, tritt eine gastrointestinale Toxizität in Form von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen auf. Deshalb wird standardmäßig mit einer antiemetischen Dreifachkombination prämediziert. Diese besteht aus einem Serotonin-Antagonisten, einem Glukokortikoid und einem Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten, eine Substanzklasse, die seit Dezember 2004 für die Therapie der durch Cisplatin verursachten Übelkeit zugelassen ist (Kris et al. 2006). Eine weitere mögliche Nebenwirkung ist die Myelosuppression, die jedoch im Vergleich mit der myelosuppressiven Toxizität von Gemcitabin seltener vorkommt.

1.3.2.3 Cisplatin und Hyperthermie

Der zytotoxische Effekt von Cisplatin ist in *in vitro* Studien durch die Kombination mit Hyperthermie steigerbar (Haveman et al. 2005). Die Zytotoxizität wird maximal gesteigert, wenn Cisplatin und Hyperthermie gleichzeitig verabreicht werden. Cisplatin ist dabei Oxaliplatin und Lobaplatin überlegen (Rietbroek et al. 1997b). Die verstärkte Zytotoxizität dieser Kombination ist wahrscheinlich durch eine gesteigerte DNS-Schädigung (Yano et al. 1993) möglicherweise durch eine gesteigerte DNS-Addukt-Bildung bedingt (Rietbroek et al. 1997b). Außerdem wurde *in vitro* eine erhöhte Aufnahme des Cisplatins in die Zellen eines murinen Mammakarzinoms während hyperthermen Bedingungen nachgewiesen (Haveman et al. 2005). Präklinische Daten weisen die Hyperthermie noch dazu als gute Möglichkeit aus, insbesondere die Cisplatin-Resistenz teilweise rückgängig zu machen. Es ist *in vitro* möglich Cisplatin-resistente Tumorzellen durch Wärmeexposition wieder für Cisplatin zu sensitivieren (Wallner et al. 1986; Konings et al. 1993; Hettinga et al. 1997). Die Wirkungsverstärkung von Cisplatin durch Hyperthermie wurde außerdem auch *in vivo* bestätigt (van Bree et al. 1996). In klinischen Phase-I/II-Studien wurden Patientinnen mit Zervixkarzinom-Rezidiv im Becken nach Radiotherapie mit Cisplatin und lokoregionärer Hyperthermie behandelt. Damit wurde eine Ansprechrate von 52 bzw. 53% erzielt, während nur mit Cisplatin eine Ansprechrate von 15% erwartet werden kann (Rietbroek et al. 1997a; de Wit et al. 1999).

2 Fragestellung und Ziele

Bei einer Inzidenz von 13/100.000 bei Männern und 9/100.000 pro Jahr bei Frauen in Deutschland im Jahr 2004 (Batzler et al. 2008) und dem Vorliegen eines inoperablen Pankreaskarzinoms zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei ca. 80% der Patienten (Verslype et al. 2007) nimmt die systemische Therapie einen hohen Stellenwert ein. Noch mehr Bedeutung erlangt diese, da nach zwei Jahren die meisten der operierten Patienten einen Rückfall erleiden, da wahrscheinlich trotz einer Resektabilität des Tumors in einem sehr frühen Erkrankungsstadium bereits eine Mikrometastasierung vorliegt (Smeenk et al. 2005). Da sich sowohl für die adjuvante als auch für die palliative Erstlinien-Therapie derzeit Gemcitabin etabliert hat, wird das Patientenkollektiv mit einer Gemcitabin-refraktären oder Gemcitabin-resistenten Erkrankung größer. Gleichzeitig bestehen wenige chemotherapeutische Alternativen nach Gemcitabin-Versagen (siehe Kapitel 1.1.3.5).

Meta-Analysen belegten einen Vorteil der Kombination von Gemcitabin mit Platinanaloga gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms (Heinemann et al. 2007a; Sultana et al. 2007). Deshalb galt die Kombination Gemcitabin mit Cisplatin als besonders vielversprechend, bis dies im Jahr 2009 in der Studie von Colucci et al. widerlegt wurde (siehe Kapitel 1.1.3.4.2). Trotzdem ergab sich unter Berücksichtigung der experimentellen Daten zur Wirkung von Gemcitabin und Cisplatin unter hyperthermen Bedingungen (siehe Kapitel 1.3.1.3 und 1.3.2.3) eine fundierte Basis für die Annahme, dass die Kombination von Gemcitabin (G), Cisplatin (P) und Regionaler Hyperthermie (RHT) beim Pankreaskarzinom wirksam sein könnte.

Um dies zu überprüfen, wurden im Rahmen dieser Dissertation die Behandlungsdaten von 64 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom retrospektiv ausgewertet, die seit 1997 nicht-interventionell erfasst worden waren.

Der primäre Endpunkt bestand darin die TTP berechnet vom Start der Therapie bis zum radiologischen Progress oder Tod zu untersuchen. Der sekundäre Endpunkt war die Analyse der objektiven Ansprechrates (CR, PR) und der Tumorkontrollrate (CR, PR, SD) und die Erfassung des medianen Gesamtüberlebens und der Toxizität.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientengruppen

Zwischen Dezember 1997 und September 2007 wurden im Klinikum Großhadern in München und in Partnerkliniken 64 Patienten mit GP+RHT behandelt. Zur Auswertung der Daten wurden möglichst homogene Patientengruppen gebildet, wobei die Patienten je nach Vortherapie in folgende Gruppen eingeteilt wurden:

- In die Gruppe A wurden nur chemo-naive Patienten mit nicht-resektablem Pankreaskarzinom eingeteilt.
- Die Gruppe B bildeten Patienten, die bereits eine Gemcitabin-basierte Vortherapie erhalten hatten. Diese Gruppe wurde weiterhin in zwei Subgruppen aufgespalten. In der Gruppe B₁ hatten die Patienten eine adjuvante Gemcitabin-Vortherapie erhalten, während die Patienten der Gruppe B₂ eine Erstlinientherapie mit Gemcitabin-Mono oder einer Gemcitabin-Kombination erhalten hatten.
- In die Gruppe C wurden Patienten eingeteilt, die bereits mindestens zwei Vortherapien erhalten hatten, wovon mindestens eine Gemcitabin-basiert war.

Tabelle 3-1 zeigt die Patientengruppen im Überblick. Alle Patienten erhielten mindestens einen Zyklus GP+RHT. Die genaue Beschreibung der Charakteristika der Gruppen erfolgt in Kapitel 4.

Gruppe	Therapielinie	Vortherapie	n =	%
A	First-line	Chemonaiv, nicht-resektabel	11	17,2
B ₁	First-line	Adjuvante Gemcitabin-Monotherapie	6	9,4
B ₂	Second-line	Gemcitabin-Monotherapie (n = 23) Gemcitabin-basierte Vortherapie (n = 8) Gemcitabin-basierte Radiochemotherapie (n = 1)	32	50,0
C	Third-line oder mehr	Zwei Vortherapien: Mind. 1 Gem-Mono oder Gem-basiert (n = 13) Drei oder mehr Vortherapien: Mind. 1 Gem-basiert (n = 2)	15	23,4
Alle			64	100

Tabelle 3-1: Überblick über die Patientengruppen

3.2 Behandlungsablauf

Alle behandelten Patienten wurden mit den in Kapitel 1.3 beschriebenen Medikamenten Gemcitabin und Cisplatin und mit Hyperthermie nach folgendem Therapieschema behandelt (siehe Abbildung 3-1).

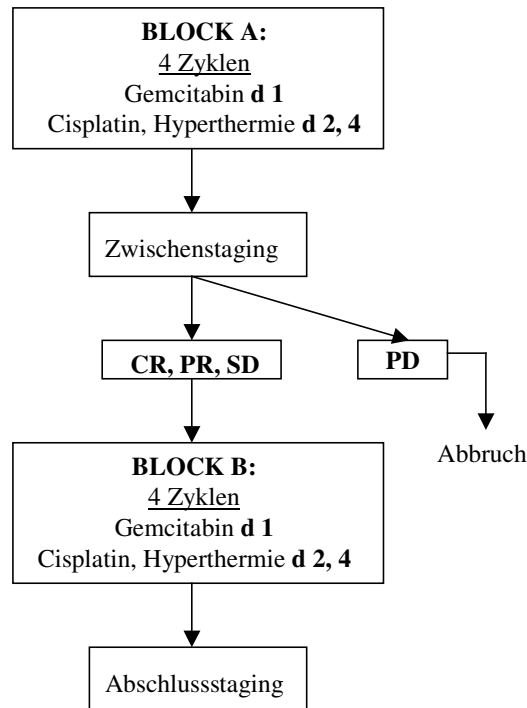


Abbildung 3-1: Behandlungsablauf

Es wurden zwei Blöcke (Block A und B) GP+RHT verabreicht, wobei ein Block aus vier Zyklen bestand. Ein Zyklus beinhaltete die Gabe von 1000 mg/m^2 Gemcitabin als 30-Minuten-Infusion an Tag 1 und die Applikation von 25 mg/m^2 Cisplatin an den Tagen 2 und 4 jeweils während der 60-minütigen Hyperthermiebehandlung (siehe Tabelle 3-2).

Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Gemcitabin 1000 mg/m^2	Cisplatin 25 mg/m^2 Hyperthermie	Pause	Cisplatin 25 mg/m^2 Hyperthermie

Tabelle 3-2: Aufbau eines Behandlungszyklus

Die Wiederholung des Behandlungszyklus erfolgte am Tag 15 (= Tag 1 des nächsten Behandlungszyklus). Acht bis 12 Tage nach Ende des vierten Zyklus (Tag 54 bis 58) fand ein Zwischenstaging mittels CT oder MRT statt. Der Therapieblock B begann frühestens ab Tag 57 nach Durchführung des Zwischenstagings, falls dieses keine Progression zeigte. Analog

wurde Block B mit anschließendem Abschlussstaging durchgeführt. Bei Auftreten von schweren Unverträglichkeiten (siehe Tabelle 3-3 bis Tabelle 3-6) wurde die Behandlung abgebrochen.

3.3 Staging

Vor dem Start der Therapie wurden folgende Untersuchungen veranlasst: Vitalzeichen, Gewicht, ECOG-Leistungsstatus, CT- oder MRT-Bildgebung des Tumors, Röntgen-Thorax-Untersuchung, laborchemische Analyse mit Tumormarkern (CEA, CA 19-9) und Urinuntersuchung. Vor jedem weiteren Zyklus wurde ein Verlaufslabor bestimmt. Nach vier bzw. acht Zyklen erfolgte das Zwischen- bzw. Abschlussstaging. Bei klinischem Verdacht auf einen Progress wurde vorzeitig ein CT oder MRT durchgeführt. Nach dem Abschlussstaging wurden bis zum Ereignis des Progresses weitere Staging-Untersuchungen durchgeführt. Bei Progress auf GP+RHT konnte eine weitere Behandlung mit anderen Chemotherapie-Regimen erfolgen. Nach Beenden der Therapie wurden die Patienten in Abständen von sechs Wochen kontaktiert, um das Gesamtüberleben zu dokumentieren.

3.4 Medikation

Gemcitabin stand als lyophilisiertes Pulver zur Verfügung und wurde in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst (10 mg/ml). Es wurde intravenös über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht.

Cisplatin lag als Lösung in einer Konzentration von 1 mg/ml vor und wurde in 1000 ml 0,9% NaCl-Lösung verdünnt. Vor, während und nach Verabreichung von Cisplatin wurde mit intravenöser Zufuhr von 200 ml 0,9% NaCl-Lösung pro Stunde für eine ausreichende Hydrierung gesorgt.

Als symptomatische Begleitmedikation erhielten die Patienten zur Antiemese einen 5-HT₃-Antagonisten intravenös und zusätzlich wegen der Cisplatin-Gabe den Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten Emend® über drei Tage. Eine Gabe von G-CSF konnte bei prolongierter Zytopenie oder Komplikationen wie zum Beispiel Fieber erfolgen. Des Weiteren stand den Patienten im Rahmen der Best-Supportive-Care jede andere notwendige Therapie zur Verfügung, wie zum Beispiel Schmerztherapie nach dem WHO-Stufenschema, enterale oder parenterale Zusatzernährung, antiinfektiöse Therapien oder endoskopische Maßnahmen bei Cholestase.

3.5 Dosisreduktion

Unten sind tabellarisch die verwendeten Richtlinien für eine Dosisreduktion der verwendeten Chemotherapeutika je nach Grad der hämatologischen bzw. nicht-hämatologischen Toxizität **innerhalb** eines Zyklus angegeben (siehe Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4).

Gesamtleukozyten (x 10 ⁹ /l)	Thrombozyten (x 10 ⁹ /l)	% der Gesamtdosis (jedes Therapiepartners)
> 2,5	und > 75	100
2,0 - 2,5	oder 50 - 75	50
< 2,0	oder < 50	Abbruch

Tabelle 3-3: Dosisreduktion im gleichen Zyklus bei hämatologischer Toxizität

Grad	% der Gesamtdosis (jedes Therapiepartners)
0 - II (und Grad III Übelkeit/Erbrechen und Haarausfall)	100
III (außer Übelkeit/Erbrechen und Haarausfall)	50 oder Abbruch
IV	Abbruch

Tabelle 3-4: Dosisreduktion im gleichen Zyklus bei nicht-hämatologischer Toxizität

Patienten, bei denen eine Dosisanpassung erforderlich war, bekamen in den nachfolgenden Infusionen innerhalb dieses Zyklus weiterhin eine reduzierte Dosis. Eine Dosissteigerung war erst im folgenden Zyklus erlaubt, falls die aufgetretene Toxizität komplett reversibel war.

Die Dosisreduktionen in den **nachfolgenden** Behandlungszyklen wurden wie in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 dargestellt gehandhabt, wobei der im vorherigen Zyklus schwerste beobachtete WHO-Toxizitätsgrad zu Grunde gelegt wurde. Spätere Dosissteigerungen bis zur Höhe der ursprünglichen Dosis waren erlaubt, sofern der Patient die reduzierte Dosis vertragen hatte.

Febrile Neutropenie (x 10 ⁹ /l)	Thrombozyten (x 10 ⁹ /l)	% der Gesamtdosis (jedes Therapiepartners)
> 1,0	und > 50	100
0,5 - 1,0	oder 25-50	75
< 0,5	oder < 25	50

Tabelle 3-5: Dosisreduktion in nachfolgenden Zyklen bei hämatologischer Toxizität

Grad	% der Gesamtdosis (jedes Therapiepartners)
0 - II (und Grad III Übelkeit/Erbrechen und Haarausfall)	100
III (außer Übelkeit/Erbrechen und Haarausfall)	75
IV	50 oder Abbruch

Tabelle 3-6: Dosisreduktion in nachfolgenden Zyklen bei nicht-hämatologischer Toxizität

3.6 Hyperthermiebehandlung

3.6.1 Angewandte Hyperthermieverfahren und verwendete Geräte

Es wurde sowohl das Verfahren RHT als auch das Verfahren PBH im Hybridsystem angewandt. In allen Hyperthermiezentren, welche die Behandlung der hier vorgestellten Patienten durchführten, wurde mit dem Hyperthermiegerät BSD-2000-3D der Firma BSD (Salt Lake City, USA) gearbeitet. Als Applikatoren wurden sowohl der Sigma-60-Applikator mit acht Dipol-Antennen als auch der Sigma-Eye-Applikator mit 24 Dipol-Antennen der Firma BSD verwendet. Im Klinikum Großhadern kam teilweise das Gerät BSD-2000-3D/MR zum Einsatz, das eine Kombination des BSD-2000-3D mit dem Magnetresonanztomografen Siemens Open Viva darstellt und in Kombination mit dem MR-kompatiblen Sigma-Eye-Applikator die Durchführung der PBH erlaubte.

3.6.2 Hyperthermieablauf

Zur Temperaturmessung wurden zunächst Temperatursonden an der Haut, in der Blase, im Rektum und gegebenenfalls in der Vagina platziert. Die Temperaturmessung erfolgte mit kalibrierten Bowman-Thermistoren, die eine genaue Messung ($\pm 0,1$ °C) ohne Interferenz mit dem Hochfrequenzfeld ermöglichten. Die invasive Temperaturmessung mittels einer intratumoralen Sonde wurde in der vorliegenden Arbeit nur bei einem Patienten durchgeführt. Bei Vorliegen einer intratumoralen Thermosonde wurde die Katheterlage mittels einer CT-Untersuchung kontrolliert. Die Temperaturmesssensoren wurden in einen Plastikkatheter eingeführt und mittels eines Schrittmotors entlang der Messstrecke bewegt („thermal mapping“), um den Temperaturverlauf entlang der gesamten Katheterlänge zu ermitteln. Bei allen anderen Patienten ohne invasive Temperaturmesssonden wurden die Temperaturen über das Hybridsystem und/oder minimal-invasive Sonden in natürlichen Körperhöhlen und Hautsonden gemessen. Die Therapiedauer waren 90 Minuten, wobei in den ersten 30 Minuten die applizierte Leistung schrittweise erhöht wurde. Die effektive Behandlungszeit betrug 60 Minuten. Es wurde mit einer Leistung von 500 bis 800 W beim Sigma-60-Applikator und mit 1000 bis 1200 W beim MR-kompatiblen Sigma-Eye-Applikator gearbeitet. Die mittlere

Tumortemperatur sollte zwischen 40 und 42 °C liegen. Die maximale Temperatur sollte 44 °C im Tumor und 41,5 °C in der Blase nicht überschreiten. Bei subjektiven Beschwerden des Patienten musste die Behandlung gegebenenfalls unterbrochen werden.

3.7 Datenerfassung und Auswertung

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Auswertung von nicht-interventionell erfassten Behandlungsergebnissen.

3.7.1 TTP

Die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) wurde vom Start der Therapie, welcher dem ersten Chemotherapietag entspricht, bis zum radiologischen Progress der Grunderkrankung oder bis zum Tod des Patienten berechnet. Es wurde jeder Tod berücksichtigt. Bei fehlender Bildgebung wurden ausnahmsweise andere Progressionsparameter wie zum Beispiel Tumormarker und klinische Zeichen eines Erkrankungsprogresses herangezogen. Bei den vortherapierten Patienten wurde die TTP1 vom Start der Erstlinientherapie bis zum Beginn von GP+RHT berechnet. Für die Gruppe C wurde eine TTP1 über alle vorausgegangenen Therapien berechnet.

3.7.2 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde sowohl vom Tag der Erstdiagnose bis zum Tod (OS_{ED}) als auch vom Start von GP+RHT bis zum Tod (OS_{GP+RHT}) evaluiert. Die Erstdiagnose wurde als Datum der histologischen Sicherung definiert.

3.7.3 Ansprechen

Patienten konnten radiologisch ausgewertet werden, wenn sie eine messbare Erkrankung hatten und ihre Bilder (MRT- oder CT-Aufnahmen) vollständig vorlagen. Zur Auswertung des Therapieansprechens wurden die Bilder von einem unabhängigen Radiologen nach den RECIST-Kriterien beurteilt. Diese werden in Tabelle 7-5 und Tabelle 7-6 erläutert. Ein PR, CR, SD musste nach acht Therapiezyklen nachgewiesen sein, um als solches zu gelten. Die Ansprechrate und die Tumorkontrollrate wurden nur von den evaluierbaren Patienten berechnet. Hier ist anzumerken, dass diese in manchen Studien mit allen Patienten berechnet wurden. Dies wurde in Tabelle 7-3 gesondert gekennzeichnet.

Die Ansprechrate wurde folgendermaßen ermittelt: Anzahl der ansprechenden Patienten (alle CR und PR) dividiert durch die Anzahl der für die Analyse geeigneten Patienten. Entsprechend wurde die Tumorkontrollrate berechnet, in welche Patienten mit CR, PR und SD eingingen.

3.7.4 Toxizität

Die Toxizität wurde nach den CTCAE v3.0-Richtlinien angegeben. Angegeben wurde die Toxizität als Erstes in Prozent der Patienten, bei denen sie auftrat (pro Patient wurde maximal ein Ereignis gewertet) und als Zweites in Prozent pro Zyklus bzw. pro Hyperthermie (pro Zyklus oder pro Hyperthermie wurde maximal ein Ereignis gewertet). Berücksichtigt wurden alle Werte, nicht nur Änderungen im Toxizitätsgrad. Zyklen, die nach dem Abschluss von acht Zyklen^{*} verabreicht wurden, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Unter „akutem Fieber“ wurde das Auftreten von Temperaturen $\geq 38,5$ °C während Tag 1 bis 4 eines Zyklus aufgeführt. Bei Schmerzen während der Hyperthermiebehandlungen wurde differenziert zwischen Schmerzen, die durch das Liegen im Hyperthermiegerät entstanden wie zum Beispiel Rückenschmerzen (lagebedingte Schmerzen) und energiebedingten Schmerzen („Brennen“). Jede abgebrochene Hyperthermiebehandlung wurde als nicht durchgeführt gewertet. Hyperthermieabbrüche aus technischen Gründen gingen somit in die Durchführbarkeitsanalyse ein, wurden aber nicht in der Toxizitätsanalyse berücksichtigt. Dort wurden nur Abbrüche, die auf Patientenwunsch erfolgten, aufgeführt.

3.7.5 Dokumentation und verwendete Software

Die Daten der Behandlung jedes Patienten wurden in Case-Report-Forms dokumentiert. Es wurde eine Datentabelle in dem Programm Microsoft® Excel 2000 (9.0.2812) bzw. Microsoft® Excel 2003 (11.6355.6360) SP1 angelegt, in der alle Patienten mit ihren Daten abgespeichert wurden. Zu den Nebenwirkungen wurde eine weitere Tabelle in diesen Programmen angelegt.

Die berechneten Zeiten TTP und Überleben wurden mit dem Programm Statistica 8.0, Copyright© StatSoft, Inc. 1984-2007 nach Kaplan-Meier berechnet.

^{*} Bei drei Patienten wurden ausnahmsweise neun Zyklen ausgewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Gruppe A

In die Gruppe A wurden nur chemo-naive Patienten mit nicht-resektablem Pankreaskarzinom eingeteilt.

4.1.1 Gruppenbeschreibung

Von Dezember 1997 bis Juli 2007 begannen elf Patienten die Behandlung mit GP+RHT als First-line-Therapie. Die Patientencharakteristika dieser Gruppe können Tabelle 4-1 entnommen werden.

Charakteristika der Gruppe A

	n =	%
Anzahl der Patienten	11	100
Alter (Jahre)		
Median	64	
Spanne	50-75	
Geschlecht		
Männer	8	72,7
Frauen	3	27,3
ECOG-Performance-Status		
0	2	18,2
1	3	27,3
2	6	54,5
Vorausgegangene Chemotherapie		
Keine	11	100
Vorausgegangene Radiochemotherapie		
Nein	11	100
Vorausgegangene Operation		
Nein	9	81,8
Ja, palliativ	2	18,2
Histologische Differenzierung		
Adenokarzinom*	10	90,9
Positive Zytologie	1	9,1
Histologisches Grading		
G 2	2	18,2
G 2-3	3	27,3
G 3	3	27,3
Keine Angabe	3	27,3
Metastasen		
N0 + M0	6	54,5
N1 oder M1	5	45,5
Krankheitsstadium (nach UICC)		
I	2	18,2
II	3	27,3
III	4	36,4
IV	2	18,2

* 1x lag der histologische Originalbefund nicht vor.

Tabelle 4-1: Patientencharakteristika der Gruppe A

4.1.2 Behandlung

Den elf Patienten der Gruppe A wurden von 88 geplanten Therapiezyklen 54 Zyklen (61,4%) verabreicht. Das entsprach 176 geplanten Hyperthermiebehandlungen, von denen 86 erfolgten (48,9%). Im Median wurden bei einem Patienten vier Zyklen GP+RHT (Spanne 1 bis 9*) und sieben Hyperthermiebehandlungen (Spanne 1 bis 18*) durchgeführt. Drei Patienten erhielten alle Zyklen. Ein Patient erhielt alle geplanten Hyperthermiebehandlungen.

Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende waren eine radiologisch nachgewiesene Progression der Erkrankung in einem Zwischenstaging bei drei Patienten und das vorzeitige Versterben zweier Patienten (1x behandlungsunabhängiges, hepatorenales Syndrom bei vorbestehender Leberzirrhose, 1x unklare Todesursache). Zwei Patienten beendeten die Therapie auf ihren Wunsch hin. Ein Patient brach ab, weil der Tumor erneut auf seine Resektabilität überprüft wurde.

Eine Patientin wurde nach dem Progress auf ihren Wunsch hin mit einem weiteren Zyklus Gemcitabin mit RHT behandelt. Jeweils ein Patient wurde im Rahmen einer Second-line-Therapie meist an einem auswärtigen Krankenhaus mit Xeloda, Gemcitabin oder der Kombination GP+Radiotherapie behandelt. Bei einer Patientin wurde eine Immuntherapie in Kombination mit Hyperthermie im Rahmen einer experimentellen Behandlung an einem anderen Zentrum durchgeführt. Fünf Personen erhielten keine weitere Chemotherapie. Bei einem Patienten war der weitere Therapieverlauf unbekannt.

4.1.3 Überleben

Für die Gruppe A errechnete sich eine TTP_{GP+RHT} von 5,0 Monaten (95%-KI [1,8 ; 8,4]). Die zwei Patienten mit einem ECOG-PS von 0 hatten eine TTP_{GP+RHT} von 8,4 sowie 13,3 Monaten.

Das OS_{ED} ergab 8,4 Monate (95%-KI [3,6 ; 14,5]) und das OS_{GP+RHT} 7,2 Monate (95%-KI [2,5 ; 13,3]). Zum Zeitpunkt der Berechnung der Daten waren alle Patienten verstorben. Abbildung 4-1 zeigt die TTP_{GP+RHT} und Abbildung 4-2 das OS_{GP+RHT} .

* Ein Patient erhielt neun Zyklen, was in der Auswertung berücksichtigt wurde.

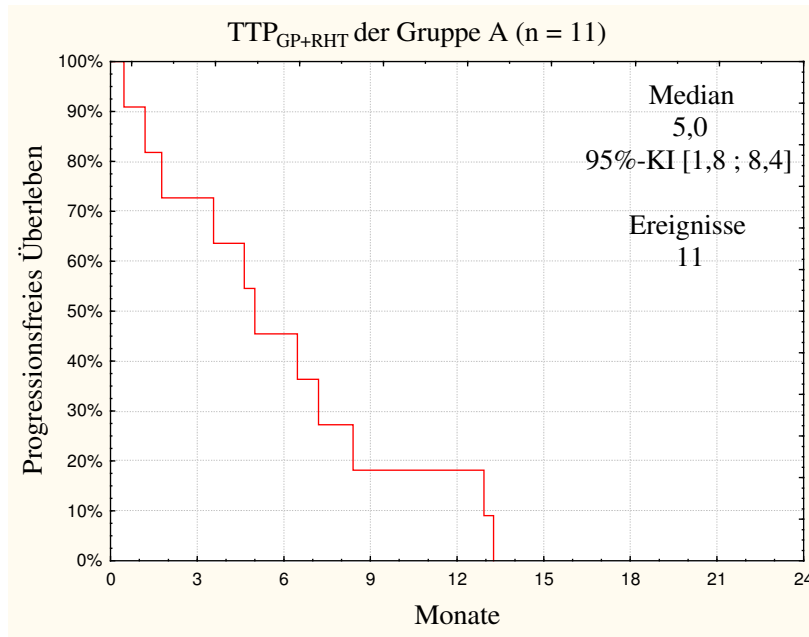


Abbildung 4-1: TTP_{GP+RHT} der Gruppe A

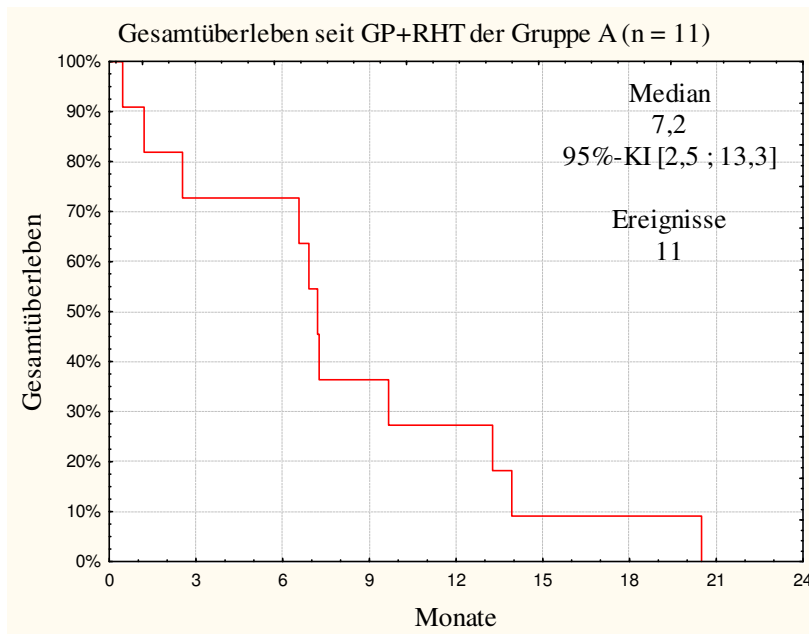


Abbildung 4-2: OS_{GP+RHT} der Gruppe A

4.1.4 Ansprechen

Von den elf Patienten der Gruppe A konnte bei sechs Patienten das Ansprechen nach RECIST-Kriterien beurteilt werden. Es ergaben sich 2 SD und 4 PD. Zwei der nicht evaluierbaren Patienten sind vor der Staginguntersuchung verstorben. Ein weiterer Patient brach die Therapie auf seinen Wunsch hin ab und ein Patient beendete die Therapie wegen erneuter Testung auf Resektabilität. Eine Patientin war nach zwei Zyklen SD. Die Therapie wurde aber bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf ihren Wunsch hin abgebrochen. Sie gilt deshalb als Drop-Out. Sie war über vier Monate SD.

Es konnten eine Tumorkontrollrate von 33,3% bestimmt werden.

4.1.5 Toxizität

Tabelle 4-2 gibt einen Überblick über die ermittelten Toxizitäten. In der linken Spalte finden sich die Toxizitäten pro Patient und in der rechten Spalte pro Zyklus bzw. pro Hyperthermie.

Bezüglich der neurologischen Toxizität kam es bei einer Person zu Gefühlsstörungen am Bein und bei einem Patienten zu Hörstörungen. Ein Patient entwickelte am Tag 4 vor Verabreichung der Therapie ein Vorhofflattern, welches kardiovertiert wurde. Differenzialblutbilder fehlten bei sechs Patienten (54,5%).

Toxizität pro Patient der Gruppe A

Hämatologische Toxizität °	n =	%
Anämie (I)	9	81,8
(II)	2	18,2
Leukopenie (I)	5	45,5
(II)	1	9,1
Neutropenie (I)	1	9,1
(II)	2	18,2
(III)	1	9,1
Thrombopenie (I)	2	18,2
(II)	1	9,1
<u>Nicht-hämatologische Toxizität °</u>		
Akutes Fieber	4	36,4
Fieber + Neutropenie (I/II)	1	9,1
GFR-Reduktion (I)	0	0
Übelkeit/Erbrechen	5	45,5
Infektion		
Harnwegsinfektion	2	18,2
Andere	3	27,3
<u>Hyperthermie-assoziierte Toxizität °</u>		
Bolusdruck	3	27,3
Hyperthermie-Abbruch	4	36,4
Hypertension	1	9,1
Verbrennungen	0	0
Lagebedingte Schmerzen	3	27,3
Energiebedingte Schmerzen	1	9,1

° pro Patient (n = 11)

Toxizität pro Zyklus der Gruppe A

Hämatologische Toxizität *	n =	%
Anämie (I)	27	50,0
(II)	8	14,8
Leukopenie (I)	8	14,8
(II)	4	7,4
Neutropenie (I)	2	3,7
(II)	2	3,7
(III)	3	5,6
Thrombopenie (I)	7	13,0
(II)	1	1,9
<u>Nicht-hämatologische Toxizität *</u>		
Akutes Fieber	10	18,5
Fieber + Neutropenie (I/II)	2	3,7
GFR-Reduktion (I)	0	0
Übelkeit/Erbrechen	13	24,1
Infektion		
Harnwegsinfektion	3	5,6
Andere	5	9,3
<u>Hyperthermie-assoziierte Toxizität #</u>		
Bolusdruck	5	5,8
Hyperthermie-Abbruch	6	7,0
Hypertension	1	1,2
Verbrennungen	0	0
Lagebedingte Schmerzen	6	7,0
Energiebedingte Schmerzen	3	3,5

* pro Zyklus (n = 54) # pro Hyperthermie (n = 86)

Tabelle 4-2: Toxizität der Gruppe A

4.2 Gruppe B

In die Gruppe B wurden Patienten eingeteilt, die bereits eine Gemcitabin-basierte Vortherapie erhalten hatten. Von diesen Patienten wurden wiederum zwei Subgruppen gebildet. Die Gruppe B₁ beinhaltet Patienten, die eine adjuvante Gemcitabin-Vortherapie erhalten hatten, während die Gruppe B₂ Patienten enthält, die eine Erstlinientherapie mit Gemcitabin-Monotherapie oder eine Gemcitabin-basierte Erstlinientherapie erhalten hatten.

4.2.1 Gruppenbeschreibungen

Die Gruppe B₁ enthält sechs Patienten mit Progress auf eine adjuvante Gemcitabin-Therapie. Diese Patienten begannen die Therapie mit GP+RHT zwischen Februar 2003 und August 2007.

Die Gruppe B₂ beinhaltet 32 mit Gemcitabin-Monotherapie oder einer Gemcitabin-basierten Erstlinientherapie vorbehandelte Patienten, welche zwischen Oktober 1999 und September 2007 die Therapie mit GP+RHT begannen. In dieser Gruppe waren alle außer zwei Patienten auf die Erstlinientherapie progredient. Eine Patientin der Gruppe B₂ wurde intraoperativ mit 13 Gy bestrahlt. In Tabelle 4-3 werden die genauen Charakteristika der Gruppen B₁ und B₂ aufgeführt.

Charakteristika der Gruppe B ₁			Charakteristika der Gruppe B ₂		
	n =	%		n =	%
Anzahl der Patienten	6	100	Anzahl der Patienten	32	100
Alter (Jahre)			Alter (Jahre)		
Median	62		Median	59	
Spanne	41-68		Spanne	39-74	
Geschlecht			Geschlecht		
Männer	3	50,0	Männer	20	62,5
Frauen	3	50,0	Frauen	12	37,5
ECOG-Performance-Status			ECOG-Performance-Status		
0	0	0	0	1	3,1
1	5	83,3	1	22	68,8
2	1	16,7	2	8	25,0
3	0	0	3	1	3,1
Vorausgegangene Chemotherapie			Vorausgegangene Chemotherapie		
Ja, adjuvant Gemcitabin-Mono	5	83,3	Ja, adjuvant Gemcitabin-Mono	2	6,3
Ja, adjuvant Gemcitabin+Cisplatin	1	16,7	Ja, Gemcitabin-Mono	23	71,9
Ja, Gemcitabin-basiert	0	0	Ja, Gemcitabin-basiert	8	25,0
Vorausgegangene Radiochemotherapie			Vorausgegangene Radiochemotherapie		
Nein	6	100	Nein	30	93,8
Ja, adjuvant mit 5-FU	0	0	Ja, adjuvant mit 5-FU	1	3,1
Ja, mit Gem+Oxaliplatin	0	0	Ja, mit Gem+Oxaliplatin	1	3,1
Vorausgegangene Operation			Vorausgegangene Operation		
Nein	0	0	Nein	20	62,5
Ja, kurativ	6	100	Ja, kurativ	4	12,5
Ja, palliativ	0	0	Ja, palliativ	8	25,0
Histologische Differenzierung			Histologische Differenzierung		
Adenokarzinom	5	83,3	Adenokarzinom*	29	90,6
Papillär-muzinöses Karzinom	1	16,7	Unklar**	3	9,4
Histologisches Grading			Histologisches Grading		
G 1	0	0	G 1	3	9,4
G 2	3	50,0	G 2	9	28,1
G 2-3	1	16,7	G 2-3	3	9,4
G 3	2	33,3	G 3	8	25,0
Keine Angabe	0	0	Keine Angabe	9	28,1
Metastasen			Metastasen		
N0 + M0	2	33,3	N0 + M0	0	0
N1 oder M1	4	66,7	N1 oder M1	32	100
Krankheitsstadium (nach UICC)			Krankheitsstadium (nach UICC)		
II	2	33,3	II	0	0
III	0	0	III	3	9,4
IV	4	66,7	IV	29	90,6

* 3x Verdacht auf Adenokarzinom, da der Befund nicht sicher von einem cholangiozellulären Karzinom abgrenzbar war,

2x fehlte die genaue Klassifizierung des primären Pankreaskarzinoms im histologischen Befund,

1x lag der histologische Originalbefund nicht vor.

** 3x Bildgebende Pankreasraumforderung, keine Histologie vorliegend.

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Gruppen B₁ und B₂

4.2.2 Behandlung

4.2.2.1 Behandlung der Gruppe B₁

Den sechs Personen der Gruppe B₁ wurden von 48 geplanten Zyklen 39 Zyklen (81,3%) verabreicht. Das entsprach 68 von 96 geplanten Hyperthermiebehandlungen (70,8%). Im Median wurden bei einem Patienten acht Zyklen (Spanne 3 bis 9^{*}) und zwölf Hyperthermiebehandlungen durchgeführt (Spanne 5 bis 17^{*}). Drei Patienten erhielten alle geplanten Zyklen sowie alle geplanten Hyperthermiebehandlungen.

Aus folgenden Gründen wurde die Behandlung vorzeitig beendet: eine radiologisch nachgewiesene Progression der Erkrankung in einem Zwischenstaging bei zwei Patienten und bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf Wunsch eines Patienten.

Nach dem Therapieende erhielt ein Patient mit SD im Abschlussstaging zwei weitere Zyklen GP+RHT. Nach dem Progress der Erkrankung wurde ein Patient mit zusätzlichen Zyklen GP+RHT auf seinen Wunsch hin weitertherapiert. Ein Patient erhielt im Anschluss an das Therapieende eine Third-line-Therapie mit Gemcitabin und Erlotinib. Eine Person erhielt keine weitere Chemotherapie. Bei weiteren zwei Patienten blieb der weitere Therapieverlauf unbekannt.

4.2.2.2 Behandlung der Gruppe B₂

An diesen 32 Patienten konnten von 256 geplanten Zyklen 139 Zyklen (54,3%) und 242 von 512 geplanten Hyperthermiebehandlungen (47,3%) durchgeführt werden. Ein Patient erhielt im Median vier Zyklen (Spanne 1 bis 9^{*}) und bekam im Median sechs Hyperthermiebehandlungen (Spanne 1 bis 18^{*}). Neun Patienten schlossen die Therapie mit allen Zyklen ab. Von diesen Patienten erhielten sechs alle Hyperthermiebehandlungen.

Aus folgenden Gründen wurde die Behandlung vorzeitig beendet: eine radiologisch nachgewiesene Progression der Erkrankung in einem Zwischenstaging bei neun Patienten, klinischer Tumorprogress mit Tumormarkeranstieg bei einem Patienten, Verschlechterung des Allgemeinzustandes wegen Progress der Grunderkrankung bei drei Patienten und auf Wunsch von drei Patienten. Bei fünf Patienten kam es zu einem akuten Ereignis: 2x in Form eines Ileus auf Grund einer tumorbedingten Duodenalstenose, 1x in Form eines Apoplex (Verdacht auf neoplastische Koagulopathie), 1x in Form einer gedeckten Perforation der Gallenblase und 1x in Form einer akuten gastrointestinalen Blutung bei Tumoreinbruch ins Duodenum. Ein Patient unterbrach die Therapie zur Stenteinlage bei Tumordinfiltration des Duodenums. Sein Allgemeinzustand verschlechterte sich danach rasch, sodass die Therapie nicht fortgeführt werden konnte. Bei einem Patienten wurde die Therapie bei Verdacht auf tumorbedingte Cholestase abgebrochen.

Nach dem Behandlungsende bekamen insgesamt elf Patienten eine weitere Therapie. Ein Patient mit PR im Abschlussstaging erhielt zwei weitere Blöcke GP+RHT. Bei weiteren zwei

* Ein Patient erhielt neun Zyklen, was in der Auswertung berücksichtigt wurde.

Patienten wurde GP+RHT nach dem Progress der Erkrankung auf dringenden Patientenwunsch ebenfalls kurzzeitig (für zwei Zyklen) fortgeführt. Zwei Patienten wurden mit Gemcitabin/Erlotinib therapiert. Jeweils ein Patient wurde mit Xeloda, mit der Kombination von FOLFOX-6 mit Erlotinib, mit Irinotecan oder 5-FU behandelt. Ein Patient erhielt zunächst 5-FU und später wieder Gemcitabin. Eine Person begann an einem auswärtigen Krankenhaus eine experimentelle Therapie mit Mistelinfusionen und Hyperthermie. Elf Patienten erhielten keine weitere Chemotherapie. Bei zehn Patienten war der weitere Therapieverlauf unbekannt.

4.2.3 Überleben

4.2.3.1 Überleben der Gruppe B₁

Für die Gruppe B₁ errechnete sich eine TTP1 von 8,9 Monaten (95%-KI [6,3 ; 24,5]). Die TTP_{GP+RHT} belief sich auf 8,2 Monate (95%-KI [2,0 ; 9,8]).

Das OS_{ED} ergab 23,7 Monate (95%-KI [15,8 ; 35,5]) und das OS_{GP+RHT} 10,8 Monate (95%-KI: [6,3 ; 17,3]). Zum Zeitpunkt der Berechnung der Daten war einer der sechs Patienten noch nicht verstorben. Abbildung 4-3 zeigt die TTP_{GP+RHT} und Abbildung 4-4 das OS_{GP+RHT}.

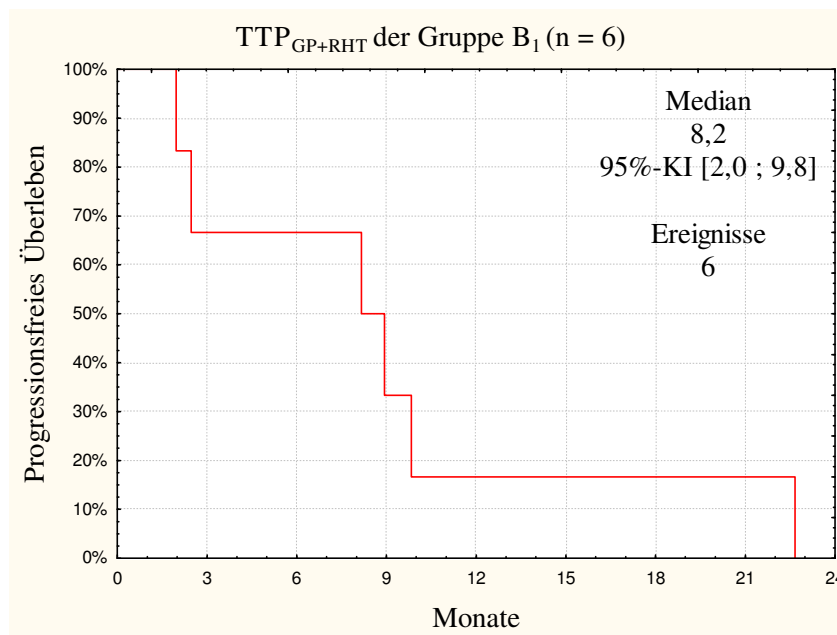


Abbildung 4-3: TTP_{GP+RHT} der Gruppe B₁

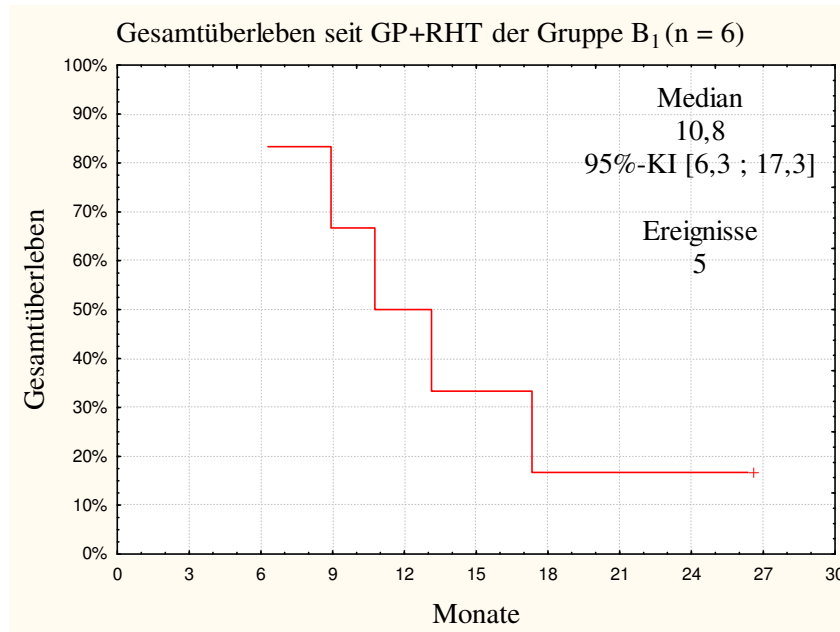
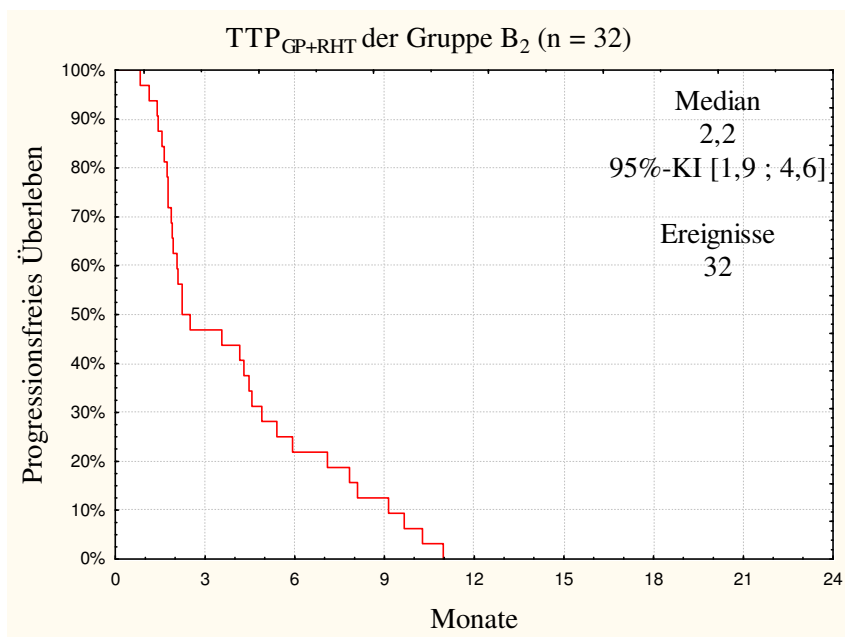
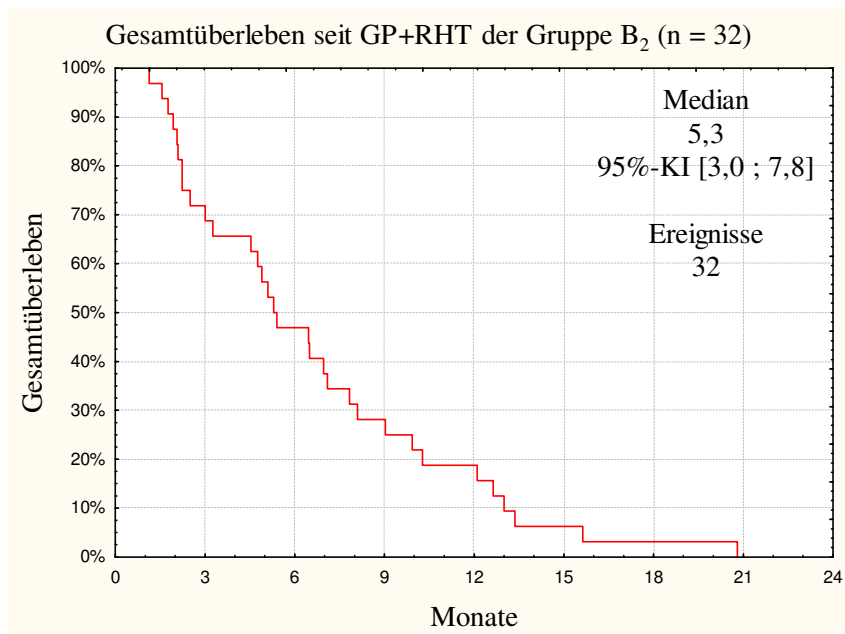


Abbildung 4-4: OS_{GP+RHT} der Gruppe B₁

4.2.3.2 Überleben der Gruppe B₂

Für die Gruppe B₂ errechnete sich eine TTP1 von 4,4 Monaten (95%-KI [3,3 ; 6,5]). Die TTP_{GP+RHT} belief sich auf 2,2 Monate (95%-KI [1,9 ; 4,6]).

Das OS_{ED} betrug 12,0 Monate (95%-KI [8,3 ; 15,6]) und das OS_{GP+RHT} 5,3 Monate (95%-KI [3,0 ; 7,8]). Zum Zeitpunkt der Berechnung der Daten waren alle Patienten verstorben. Abbildung 4-5 zeigt die TTP_{GP+RHT} . Abbildung 4-6 zeigt das OS_{GP+RHT} .

Abbildung 4-5: TTP_{GP+RHT} der Gruppe B₂Abbildung 4-6: OS_{GP+RHT} der Gruppe B₂

4.2.4 Ansprechen

4.2.4.1 Ansprechen der Gruppe B₁

Von den sechs Personen der Gruppe B₁ konnte bei allen Patienten das Ansprechen ermittelt werden. Es zeigte sich folgendes Ergebnis: 1 CR, 2 SD und 3 PD. Ein Patient mit SD hatte lediglich sieben Zyklen der Therapie erhalten.

Die Ansprechrates belief sich auf 16,7% und die Tumorkontrollrate auf 50,0%.

4.2.4.2 Ansprechen der Gruppe B₂

Von den 32 Personen der Gruppe B₂ konnten 22 Patienten radiologisch bezüglich ihres Ansprechens ausgewertet werden. Es resultierten 1 PR, 7 SD und 14 PD. Ein Patient mit SD hatte das Abschlussstaging bereits nach sieben Zyklen erhalten. Zehn Patienten waren nicht evaluierbar. Zwei dieser Patienten verstarben vor der Staginguntersuchung an einem Progress der Grunderkrankung. Bei sechs Patienten erfolgte ein Therapieabbruch wegen akuter Komplikationen (2x akuter Ileus, 1x Apoplex, 1x akute gastrointestinale Blutung bei Tumoreinbruch ins Duodenum, 1x gedeckte Perforation der Gallenblase, 1x Tumordinfiltration ins Duodenum). Ein Patient brach die Therapie auf seinen Wunsch hin ab. Eine Patientin war nach drei Zyklen SD, brach die Therapie dann aber ab und wurde als Drop-Out gewertet.

Es ergaben sich eine Ansprechrates von 4,5% und eine Tumorkontrollrate von 36,4%.

4.2.5 Toxizität

4.2.5.1 Toxizität der Gruppe B₁

Tabelle 4-4 enthält die ermittelten Toxizitäten.

Neurologische Toxizität kam außer leichten Geschmacksveränderungen bei einem Patienten nicht vor. Differenzialblutbilder fehlten bei einem Patienten (16,7%).

Toxizität pro Patient der Gruppe B ₁			Toxizität pro Zyklus der Gruppe B ₁		
Hämatologische Toxizität °	n =	%	Hämatologische Toxizität *	n =	%
Anämie (I)	6	100	Anämie (I)	21	53,8
(II)	4	66,7	(II)	5	12,8
Leukopenie (I)	2	33,3	Leukopenie (I)	6	15,4
(II)	1	16,7	(II)	2	5,1
Neutropenie (I)	3	50,0	Neutropenie (I)	7	17,9
(II)	2	33,3	(II)	2	5,1
Thrombopenie (I)	3	50,0	Thrombopenie (I)	6	15,4
<u>Nicht-hämatologische Toxizität °</u>			<u>Nicht-hämatologische Toxizität *</u>		
Akutes Fieber	3	50,0	Akutes Fieber	4	10,3
Fieber + Neutropenie (I/II)	1	16,7	Fieber + Neutropenie (I/II)	1	2,6
GFR-Reduktion (I)	1	16,7	GFR-Reduktion (I)	3	7,7
Übelkeit/Erbrechen	3	50,0	Übelkeit/Erbrechen	11	28,2
Infektion			Infektion		
Harnwegsinfektion	1	16,7	Harnwegsinfektion	1	2,6
Andere	2	33,3	Andere	3	7,7
<u>Hyperthermie-assoziierte Toxizität °</u>			<u>Hyperthermie-assoziierte Toxizität #</u>		
Bolusdruck	4	66,7	Bolusdruck	6	8,8
Hyperthermie-Abbruch	1	16,7	Hyperthermie-Abbruch	2	2,9
Hypertension	1	16,7	Hypertension	1	1,5
Verbrennungen	0	0	Verbrennungen	0	0
Lagebedingte Schmerzen	2	33,3	Lagebedingte Schmerzen	3	4,4
Energiebedingte Schmerzen	2	33,3	Energiebedingte Schmerzen	4	5,9

° pro Patient (n = 6) * pro Zyklus (n = 39) # pro Hyperthermie (n = 68)

Tabelle 4-4: Toxizität der Gruppe B₁

4.2.5.2 Toxizität der Gruppe B₂

Tabelle 4-5 zeigt die berechneten Toxizitäten.

An neurologische Toxizität kam es bei drei Patienten zu leichten Dysästhesien. Differenzialblutbilder fehlten bei fünf Patienten (15,6%).

Toxizität pro Patient der Gruppe B ₂			Toxizität pro Zyklus der Gruppe B ₂		
<u>Hämatologische Toxizität</u> °			<u>Hämatologische Toxizität</u> *		
	n =	%		n =	%
Anämie (I)	25	78,1	Anämie (I)	65	46,8
(II)	13	40,6	(II)	35	25,2
(III)	2	6,3	(III)	3	2,2
Leukopenie (I)	9	28,1	Leukopenie (I)	15	10,8
(II)	6	18,8	(II)	12	8,6
(III)	1	3,1	(III)	1	0,7
Neutropenie (I)	5	15,6	Neutropenie (I)	7	5,0
(II)	1	3,1	(II)	1	0,7
(III)	1	3,1	(III)	1	0,7
Thrombopenie (I)	3	9,4	Thrombopenie (I)	4	2,9
(III)	1	3,1	(III)	1	0,7
(IV)	1	3,1	(IV)	2	1,4
<u>Nicht-hämatologische Toxizität</u> °			<u>Nicht-hämatologische Toxizität</u> *		
Akutes Fieber	6	18,8	Akutes Fieber	9	6,5
Fieber + Neutropenie (I/II)	1	3,1	Fieber + Neutropenie (I/II)	1	0,7
GFR-Reduktion (I)	2	6,3	GFR-Reduktion (I)	4	2,9
(II)	1	3,1	(II)	1	0,7
Übelkeit/Erbrechen	21	65,6	Übelkeit/Erbrechen	57	41,0
Infektion			Infektion		
Harnwegsinfektion	5	15,6	Harnwegsinfektion	7	5,0
Andere	7	21,9	Andere	11	7,9
<u>Hyperthermie-assoziierte Toxizität</u> °			<u>Hyperthermie-assoziierte Toxizität</u> #		
Bolusdruck	8	25,0	Bolusdruck	18	7,4
Hyperthermie-Abbruch	8	25,0	Hyperthermie-Abbruch	9	3,7
Hypertension	4	12,5	Hypertension	7	2,9
Verbrennungen	1	3,1	Verbrennungen	1	0,4
Lagebedingte Schmerzen	14	43,8	Lagebedingte Schmerzen	34	14,0
Energiebedingte Schmerzen	4	12,5	Energiebedingte Schmerzen	6	2,5

° pro Patient (n = 32)

* pro Zyklus (n = 139) # pro Hyperthermie (n = 242)

Tabelle 4-5: Toxizität der Gruppe B₂

4.3 Gruppe C

In die Gruppe C wurden Patienten eingeteilt, die bereits mindestens zwei Vortherapien erhalten hatten, wovon mindestens eine Gemcitabin-basiert war. Adjuvante Vortherapien wurden dabei nicht mitgezählt.

4.3.1 Gruppenbeschreibung

Im Zeitraum Juli 2002 bis August 2007 begannen 15 Patienten die Behandlung mit GP+RHT. In Tabelle 4-6 finden sich die Charakteristika der Gruppe C.

Charakteristika der Gruppe C

	n =	%
Anzahl der Patienten	15	100
Alter (Jahre)		
Median	65	
Spanne	42-77	
Geschlecht		
Männer	5	33,3
Frauen	10	66,7
ECOG-Performance-Status		
0	1	6,7
1	11	73,3
2	2	13,3
3	1	6,7
Vorausgegangene Chemotherapie		
Ja, adjuvant Gemcitabin-Mono	1	6,7
Ja, 2: Gem-Mono + Gem-basiert	6	40,0
Ja, 2: Gem-Mono + Sonstige	5	33,3
Ja, 2: Gem-basiert + Gem-basiert	2	13,3
Ja, > 2: mind. eine Gem-basiert	2	13,3
Vorausgegangene Radiochemotherapie		
Nein	13	86,7
Ja, mit Gemcitabin+Cisplatin	1	6,7
Ja, mit 5-FU	1	6,7
Vorausgegangene Operation		
Nein	6	40,0
Ja, kurativ	4	26,7
Ja, palliativ	5	33,3
Histologische Differenzierung		
Adenokarzinom*	15	100
Histologisches Grading		
G 2	5	33,3
G 2-3	1	6,7
G 3	5	33,3
Keine Angabe	4	26,7
Metastasen		
N0 + M0	1	6,7
N1 oder M1	14	93,3
Krankheitsstadium (nach UICC)		
II	1	6,7
III	2	13,3
IV	12	80,0

* 1x Verdacht auf Adenokarzinom, da es nicht sicher von einem cholangiozellulären Karzinom abgrenzbar war.

Tabelle 4-6: Patientencharakteristika der Gruppe C

4.3.2 Behandlung

An den 15 vorbehandelten Patienten der Gruppe C wurden von 120 geplanten Zyklen 64 Zyklen (53,3%) durchgeführt. Es waren 240 Hyperthermiebehandlungen geplant, wovon 103 (42,9%) erfolgten. Ein Patient bekam im Median vier Zyklen (Spanne 1 bis 8) und sieben Hyperthermiebehandlungen (Spanne 1 bis 12). Zwei Patienten erhielten alle acht Zyklen. Kein Patient erhielt alle geplanten Hyperthermiebehandlungen.

Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende waren eine radiologische Progression der Erkrankung in einem Zwischenstaging bei sieben Patienten, schlechte Verträglichkeit von Gemcitabin (Thrombopenie Grad IV) bei einem Patienten und der Tod bei schnellem Fortschreiten der Erkrankung von zwei Patienten. Ein Patient brach wegen einer erneuten Prüfung der Resektabilität die Therapie ab. Ein Patient hatte eine akute Komplikation in Form einer tumorbedingten Duodenalstenose. Eine Patientin brach wegen nicht Chemotherapiebedingter Pneumonie und im Verlauf wegen einer Cholangitis die Therapie ab.

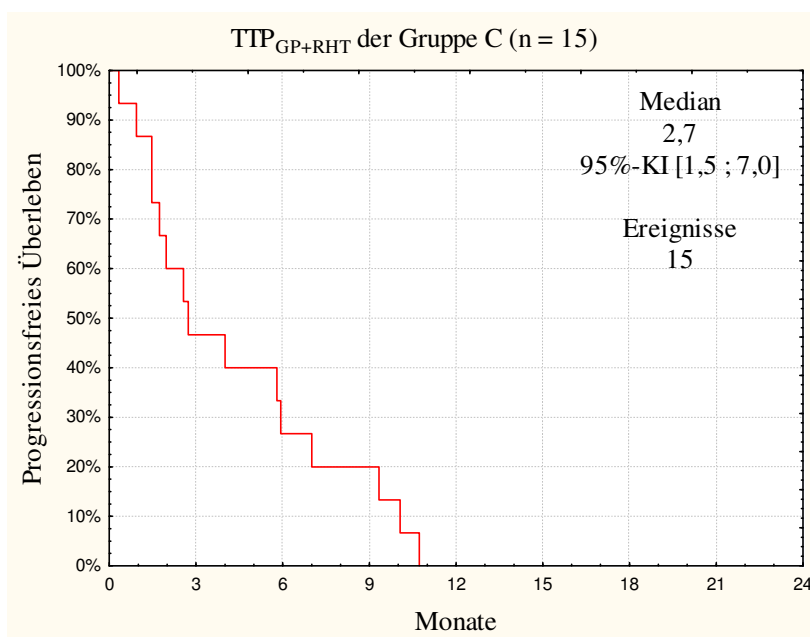
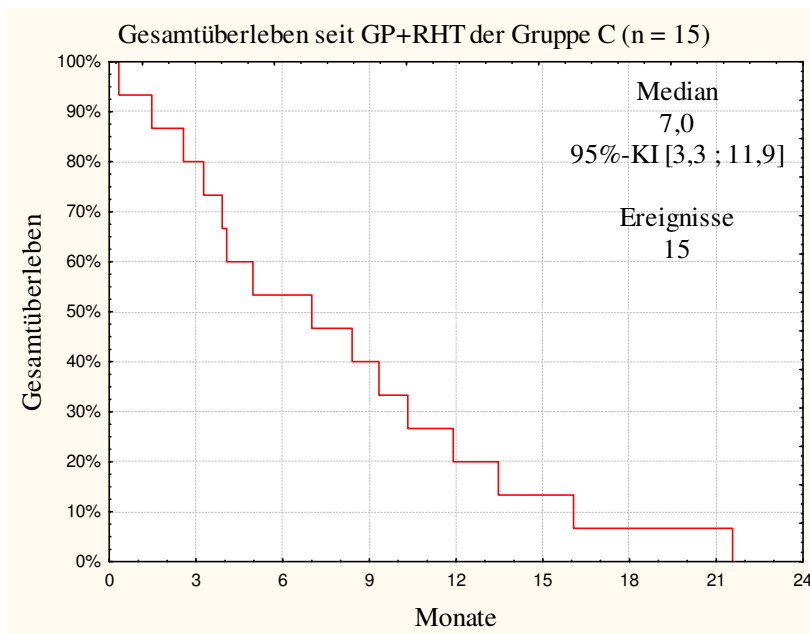
Nach dem Behandlungsende bekamen insgesamt neun Patienten eine weitere Therapie. Zwei Patienten mit SD im Abschlussstaging erhielten zwei bzw. sechs weitere Zyklen GP+RHT. Bei weiteren zwei Patienten wurde GP+RHT nach dem Progress der Erkrankung auf dringenden Patientenwunsch ebenfalls kurzzeitig (für zwei bis drei Zyklen) fortgeführt. Bei einem Patienten mit einer Progression im Zwischenstaging wurde GP+RHT um Erlotinib erweitert. Zwei Patienten wurden mit Xeloda therapiert. Jeweils ein Patient wurde mit FOLFOX-II oder Gemcitabin/Xeloda behandelt. Vier Patienten erhielten keine weitere Chemotherapie. Bei zwei Patienten war dies unbekannt.

4.3.3 Überleben

Für die Gruppe C errechnete sich eine TTP1* von 9,7 Monaten (95%-KI [6,0-15,2]). Die TTP_{GP+RHT} belief sich auf 2,7 Monate (95%-KI [1,5 ; 7,0]).

Das OS_{ED} ergab 21,3 Monate (95%-KI [9,0 ; 29,1]) und das OS_{GP+RHT} 7,0 Monate (95%-KI [3,3 ; 11,9]). Zum Zeitpunkt der Berechnung der Daten waren alle Patienten verstorben. Abbildung 4-7 zeigt die TTP_{GP+RHT} und Abbildung 4-8 das OS_{GP+RHT}.

* Berechnet von der Erstdiagnose bis zum Ende der letzten Vortherapie.

Abbildung 4-7: TTP_{GP+RHT} der Gruppe CAbbildung 4-8: OS_{GP+RHT} der Gruppe C

4.3.4 Ansprechen

Von den 15 Patienten der Gruppe C konnten 10 Patienten bezüglich des Ansprechens beurteilt werden. Das Ergebnis waren 2 SD und 8 PD. Drei Patienten waren nicht evaluierbar, weil sie vor der Staginguntersuchung an ihrer Erkrankung verstarben. Eine Patientin zeigte nach zwei Zyklen eine Stabilisierung der Erkrankung. Wegen Pneumonie und Cholangitis wurde die Therapie jedoch abgebrochen. Sie galt als Drop-Out. Die Stabilisierung der Erkrankung betrug über vier Monate. Wegen Unverträglichkeit von Gemcitabin wurde ein Patient nach vier Zyklen auf Xeloda umgestellt. Bei diesem Patienten betrug die Stabilisierung der Erkrankung knapp drei Monate. Auch er galt als Drop-Out und ging daher nicht in die Auswertung mit ein.

Die Tumorkontrollrate belief sich auf 20,0%.

4.3.5 Toxizität

Tabelle 4-7 zeigt die ermittelten Toxizitäten.

Als akutes Ereignis trat bei einer Person eine Heparin-induzierte Thrombopenie Typ II auf. Differenzialblutbilder fehlten bei fünf Patienten (33,3%).

Toxizität pro Patient der Gruppe C

<u>Hämatologische Toxizität °</u>	n =	%
Anämie (I)	14	93,3
(II)	11	73,3
Leukopenie (I)	6	40,0
(II)	6	40,0
(III)	2	13,3
Neutropenie (I)	3	20,0
(II)	1	6,7
Thrombopenie (I)	4	26,7
(II)	2	13,3
(IV)	1	6,7
<u>Nicht-hämatologische Toxizität °</u>		
Akutes Fieber	3	20,0
Fieber + Neutropenie (I/II)	0	0
GFR-Reduktion (I)	2	13,3
(II)	1	6,7
Übelkeit/Erbrechen	9	60,0
Infektion		
Harnwegsinfektion	2	13,3
Andere	4	26,7
<u>Hyperthermie-assoziierte Toxizität °</u>		
Bolusdruck	4	26,7
Hyperthermie-Abbruch	6	40,0
Hypertension	1	6,7
Verbrennungen	0	0
Lagebedingte Schmerzen	5	33,3
Energiebedingte Schmerzen	2	13,3

° pro Patient (n = 15)

Toxizität pro Zyklus der Gruppe C

<u>Hämatologische Toxizität *</u>	n =	%
Anämie (I)	39	60,9
(II)	16	25,0
Leukopenie (I)	9	14,1
(II)	8	12,5
(III)	2	3,1
Neutropenie (I)	5	7,8
(II)	1	1,6
Thrombopenie (I)	6	9,4
(II)	2	3,1
(IV)	1	1,6
<u>Nicht-hämatologische Toxizität *</u>		
Akutes Fieber	4	6,3
Fieber + Neutropenie (I/II)	0	0
GFR-Reduktion (I)	3	4,7
(II)	2	3,1
Übelkeit/Erbrechen	18	28,1
Infektion		
Harnwegsinfektion	4	6,3
Andere	4	6,3
<u>Hyperthermie-assoziierte Toxizität #</u>		
Bolusdruck	4	3,9
Hyperthermie-Abbruch	16	15,5
Hypertension	1	1,0
Verbrennungen	0	0
Lagebedingte Schmerzen	23	22,3
Energiebedingte Schmerzen	2	1,9

* pro Zyklus (n = 64) # pro Hyperthermie (n = 103)

Tabelle 4-7: Toxizität der Gruppe C

4.4 Tabellarischer Überblick

Vergleich der Charakteristika, der Machbarkeit und der Ergebnisse

	Gruppe A n = 11	Gruppe B ₁ n = 6	Gruppe B ₂ n = 32	Gruppe C n = 15
ECOG-Performance-Status (%)				
0	18,2	0	3,1	6,7
1	27,3	83,3	68,8	73,3
2	54,5	16,7	25,0	13,3
3	0	0	3,1	6,7
Medianes Alter (Jahre)	64	62	59	65
Krankheitsstadium (%)				
I	18,2	0	0	0
II	27,3	33,3	0	6,7
III	36,4	0	9,4	13,3
IV	18,2	66,7	90,6	80,0
Histologisches Grading (%)				
G1	0	0	9,4	0
G2	18,2	50,0	28,1	33,3
G2-3	27,3	16,7	9,4	6,7
G3	27,3	33,3	25,0	33,3
Zyklen				
Verabreicht/geplant (%)	61,4	81,3	54,3	53,3
Mediane Zyklenanzahl/Patient	4	8	4	4
Hyperthermien				
Verabreicht/geplant (%)	48,9	70,8	47,3	42,9
Mediane HT-Anzahl/Patient	7	12	6	7
TTPI (Mo)		8,9	4,4	9,7
TTP_{GP+RHT} (Mo)	5,0	8,2	2,2	2,7
OS_{ED} (Mo)	8,4	23,7	12,0	21,3
OS_{GP+RHT} (Mo)	7,2	10,8	5,3	7,0
Ansprechrare (%)	0	16,7	4,5	0
Tumorkontrollrate (%)	33,3	50,0	36,4	20,0

Tabelle 4-8: Gruppenvergleich 1: Charakteristika, Machbarkeit und Ergebnisse

Vergleich der Toxizität pro Patient

	Gruppe A n = 11	Gruppe B ₁ n = 6	Gruppe B ₂ n = 32	Gruppe C n = 15
Hämatologisch (%)				
Anämie (I+II)	81,8	100	90,6	93,3
(III+IV)	0	0	6,3	0
Leukopenie (I+II)	45,5	33,3	34,4	60,0
(III+IV)	0	0	3,1	13,3
Neutropenie (I+II)	18,2	66,7	15,6	20,0
(III+IV)	9,1	0	3,1	0
Thrombopenie (I+II)	27,3	50,0	9,4	33,3
(III+IV)	0	0	6,3	6,7
Nicht-hämatologisch (%)				
Akutes Fieber	36,4	50,0	18,8	20,0
Fieber + Neutropenie (I/II)	9,1	16,7	3,1	0
GFR-Reduktion (I+II)	0	16,7	6,3	20,0
Übelkeit/Erbrechen	45,5	50,0	65,6	60,0
Infektion				
Harnwegsinfektion	18,2	16,7	15,6	13,3
Andere	27,3	33,3	21,9	26,7
Hyperthermie-assoziiert (%)				
Bolusdruck	27,3	66,7	25,0	26,7
Hyperthermie-Abbruch	36,4	16,7	25,0	40,0
Hypertension	9,1	16,7	12,5	6,7
Verbrennungen	0	0	3,1	0
Lagebedingte Schmerzen	27,3	33,3	43,8	33,3
Energiebedingte Schmerzen	9,1	33,3	12,5	13,3

Tabelle 4-9: Gruppenvergleich 2: Toxizität pro Patient

Vergleich der Toxizität pro Zyklus bzw. pro Hyperthermie

	Gruppe A n = 11	Gruppe B ₁ n = 6	Gruppe B ₂ n = 32	Gruppe C n = 15
Hämatologisch (%)				
Anämie (I+II)	64,8	66,6	73,4	85,9
(III+IV)	0	0	2,2	0
Leukopenie (I+II)	22,2	20,5	17,3	26,6
(III+IV)	0	0	0,7	3,1
Neutropenie (I+II)	7,4	23,1	5,8	9,4
(III+IV)	5,6	0	0,7	0
Thrombopenie (I+II)	14,8	15,4	2,9	12,5
(III+IV)	0	0	2,2	1,6
Nicht-hämatologisch (%)				
Akutes Fieber	18,5	10,3	6,5	6,3
Fieber + Neutropenie (I/II)	3,7	2,6	0,7	0
GFR-Reduktion (I+II)	0	7,7	3,6	7,8
Übelkeit/Erbrechen	24,1	28,2	41,0	28,1
Infektion				
Harnwegsinfektion	5,6	2,6	5,0	6,3
Andere	9,3	7,7	7,9	6,3
Hyperthermie-assoziiert (%)				
Bolusdruck	5,8	8,8	7,4	3,9
Hyperthermie-Abbruch	7,0	2,9	3,7	15,5
Hypertension	1,2	1,5	2,9	1,0
Verbrennungen	0	0	0,4	0
Lagebedingte Schmerzen	7,0	4,4	14,0	22,3
Energiebedingte Schmerzen	3,5	5,9	2,5	1,9

Tabelle 4-10: Gruppenvergleich 3: Toxizität pro Zyklus bzw. pro Hyperthermie

5 Diskussion

5.1 Beurteilung der Methoden

Sowohl Gemcitabin als auch Cisplatin wurden im Labor in Kombination mit Hyperthermie untersucht (siehe Kapitel 1.3.1.3 und 1.3.2.3). Für Gemcitabin konnte *in vitro* und *in vivo* eine gesteigerte Zytotoxizität bei Gabe 24 Stunden vor der Hyperthermie nachgewiesen werden (Haveman et al. 1995; van Bree et al. 1999). Der Hitzeschock hemmt die Reparatur der durch Gemcitabin verursachten DNS-Schäden (Haveman et al. 1995) und inhibiert die Gemcitabin-induzierte Aktivierung eines für das Tumorwachstum relevanten Transkriptionsfaktors (Adachi et al. 2009). Auch der zytotoxische Effekt von Cisplatin war in *in vitro* und *in vivo* Studien bei Gabe während der Hyperthermie steigerbar. Mechanismen, die dabei eine Rolle spielen, sind speziell für Cisplatin eine belegte DNS-Platin-Adduktbildung (van Bree et al. 1996; Rietbroek et al. 1997b). Hierbei wurde die Resensibilisierung Cisplatin resistenter Tumorzellenlinien belegt (Wallner et al. 1986; Konings et al. 1993; Hettinga et al. 1997). Ein weiterer Mechanismus ist eine erhöhte Aufnahme des Cisplatins in die Zelle unter hyperthermen Bedingungen (Haveman et al. 2005). Das Behandlungsschema der in dieser Dissertation untersuchten Thermochemotherapie sah an Tag 1 die Gemcitabin-Gabe und an den Tagen 2 und 4 die Cisplatin-Gabe während der Hyperthermie vor. Dies ist ein Schema mit sehr guter Übereinstimmung zu den oben genannten experimentellen Ergebnissen.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit einer Gesamtdosis von 8000 mg/m^2 Gemcitabin und 400 mg/m^2 Cisplatin in einem Zeitraum von vier Monaten gearbeitet. Bei einer Standard-First-line-Gemcitabin-Therapie wird das Medikament in einer Dosis von 1000 mg/m^2 einmal pro Woche bis zum Progress der Erkrankung verabreicht. Im Median sind die Patienten nach 3,4 Monaten (etwa 15 Wochen) progredient auf Gemcitabin-Mono (siehe Tabelle 7-1). Ein Patient erhält somit in etwa eine Gesamtdosis von 15.000 mg/m^2 . In der vorliegenden Arbeit kam eine geringere Gemcitabin-Gesamtdosis zur Anwendung. Gründe dafür waren, dass die meisten Patienten bereits Chemotherapie vorbehandelt waren und dass aus der Kombination von Gemcitabin mit Cisplatin eine Verstärkung vor allem der hämatologischen Toxizität resultieren kann. Die niedrigste Rate an Leukopenien WHO-Grad \geq III tritt bei Verabreichung von Gemcitabin 24 Stunden vor der Cisplatin-Gabe auf (Kroep et al. 1999). In einer Studie die Gemcitabin-Monotherapie mit der Gemcitabin/Cisplatin-Kombination in der First-line-Situation verglich, wurden im Kombinationsarm ebenfalls Gesamtdosen von 8000 mg/m^2 Gemcitabin und 400 mg/m^2 Cisplatin innerhalb von vier Monaten verabreicht und damit gute Behandlungsergebnisse bei geringen Toxizitätsraten erzielt (Heinemann et al. 2006).

Nachdem die Hyperthermiebehandlungen an fünf unterschiedlichen Zentren durchgeführt wurden und verschiedene Hyperthermieverfahren (RHT und PBH) zum Einsatz kamen, besteht grundsätzlich die Möglichkeit der Beeinträchtigung der Daten. Dies zu untersuchen, war jedoch nicht Inhalt der vorliegenden Dissertation und müsste eigens in einer

randomisierten Studie überprüft werden. Für mögliche Hinweise auf eine Datenbeeinträchtigung ist die Patientenzahl der entsprechenden Therapiegruppen zu gering. Da die Behandlung der Patienten in allen Zentren mit den gleichen Hyperthermiegeräten (BSD-2000-3D), bei gleicher Behandlungszeit und unter standardisierten Bedingungen nach den „ESHO quality assurance guidelines“ (siehe Lagendijk et al. 1998) durchgeführt wurde, konnte davon ausgegangen werden, dass das Studienergebnis durch das Behandlungszentrum kaum beeinflusst wurde.

Die Patientenanzahl der Gruppen A, B₁ und C mit 11, 6 und 15 Patienten war gering. Diese drei Gruppen lagen unter der medianen Anzahl von 30 Patienten der in Tabelle 7-3 aufgeführten publizierten Second-line-Studien. Lediglich die Gruppe B₂ lag mit 32 Patienten knapp darüber. Auf Grund der geringen Patientenzahlen wurde keine statistische Auswertung des Gruppenvergleichs (siehe Kapitel 4.4) durchgeführt, da die vorliegenden Gruppengrößen den Anforderungen für aussagekräftige Tests nicht genügen. Wichtiger erschien der Vergleich der Ergebnisse mit anderen veröffentlichten Studien zur First- und Second-line-Therapie des Pankreaskarzinoms. Im Anhang wurde dafür jeweils der Median der Ergebnisse von publizierten Referenz-Studien gebildet (siehe Tabelle 7-1 bis Tabelle 7-3). In diesen Vergleichen konnte lediglich auf die publizierten Daten zurückgegriffen werden. Entsprechend wurde die TTP oder das PFS angegeben.

Nach dem Beenden der GP+RHT-Therapie war es den Patienten freigestellt, ob und welche Folgetherapie sie anstrebten. Da viele Patienten in der Anschlusstherapie eine heimatnahe Behandlung bevorzugten, waren die Folgetherapien sehr heterogen und zum Teil nicht evaluierbar. Dies beeinflusste die Auswertung des Gesamtüberlebens, stellt jedoch eine bekannte Problematik in Studien dar. Das PFS wurde dadurch nicht beeinflusst.

5.2 Beurteilung von Überleben und Ansprechen

5.2.1 Vergleich der Gruppen

Im Folgenden wird auf die Tabelle 4-8 Bezug genommen. Die Gruppe B₁ (Patienten nach adjuvanter Vortherapie) erhielt 81% der geplanten Chemotherapie-Zyklen und 71% der geplanten Hyperthermiebehandlungen und somit im Vergleich mit den anderen Gruppen am meisten der geplanten Therapie. An zweiter Stelle folgt die Gruppe A (First-line-Patienten) mit 61% verabreichten Zyklen und 49% verabreichten Hyperthermiebehandlungen, im Gegensatz zu 54 und 47% bzw. 53 und 43% in den Gruppen B₂ bzw. C.

Die Gruppe B₁ zeigte die besten Ergebnisse bezüglich der TTP_{GP+RHT}, dem OS_{ED}, dem OS_{GP+RHT}, der Ansprechrate und der Tumorkontrollrate. Dies kann dadurch bedingt sein, dass in dieser Gruppe am meisten von der geplanten Therapie durchgeführt werden konnte (siehe oben). Allerdings war die Größe dieser Gruppe mit nur sechs Patienten sehr klein, so dass die Ergebnisse keine zuverlässigen Aussagen zulassen und die Varianz der Daten sehr hoch ist. Ein weiterer Grund für die guten Ergebnisse kann in prognostischen Faktoren dieser Patienten liegen. Die Patienten der Gruppe B₁ waren alle kurativ operiert worden und hatten

grundsätzlich eine bessere Prognose als Patienten mit nicht-resektablen Tumoren (Smeenk et al. 2005; Verslype et al. 2007). In der Gruppe A hatten alle Patienten nicht-resektable Tumore, während kurativ operierte Patienten in der Gruppe B₂ zu 13% und in der Gruppe C zu 27% vertreten waren. Weitere Gründe für die besseren Ergebnisse der Gruppe B₁ können sein, dass bei Start von GP+RHT nur 67% der Patienten ein Stadium IV der Erkrankung zeigten (siehe Tabelle 4-3). Dies waren weniger Patienten als in den Gruppen B₂ und C. In der Gruppe B₁ hatten des Weiteren am meisten Patienten ein histologisches Grading G1/2 (50%). Dies war in den anderen Gruppen nur in 18 (Gruppe A), 38 (Gruppe B₂) und 33% (Gruppe C) der Tumore der Fall. Die histologische Graduierung ist laut Lüttges et al. ein unabhängiger prognostischer Faktor. In seiner Studie unterschied sich das Überleben von Patienten mit G1-, G2- oder G3-Tumoren *statistisch signifikant* (Lüttges et al. 2000).

Die Gruppe A hatte mit 5,0 Monaten eine längere mediane TTP_{GP+RHT} als die Gruppen B₂ und C mit 2,2 bzw. 2,7 Monaten. Die TTPs der Gruppen B₂ und C sind vermutlich nicht nur kürzer, weil es sich bei diesen Gruppen bereits um eine Second-line- bzw. Third-line-Therapie handelte, sondern eventuell auch deshalb, weil in diesen Gruppen der Anteil an Patienten im Stadium IV der Erkrankung höher war (91 und 80%) als in der Gruppe A (18%). Außerdem kann es sich auf die TTP auswirken, dass in diesen beiden Gruppen weniger Zyklen verabreicht wurden als in der Gruppe A.

Das OS_{ED} war in der Gruppe A mit 8,4 Monaten auffallend kürzer als bei den anderen Gruppen, die 23,7 (Gruppe B₁), 12,0 (Gruppe B₂) und 21,3 Monate (Gruppe C) erreichten. Ein möglicher Grund dafür kann sein, dass mindestens fünf von elf Patienten der First-line-Gruppe keine Folgetherapie erhalten hatten, im Gegensatz zu den Patienten der Gruppen B₂ und C, die alle nach dem Progress auf die First-line- und oft auch nach dem Progress auf die Second-line-Therapie Folgetherapien erhielten. Zusätzlich hatte die Gruppe A mit 45% den niedrigsten Anteil an Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 im Gegensatz zu 83 (Gruppe B₁), 72 (Gruppe B₂) und 80% (Gruppe C). Nicht zur Erklärung herangezogen werden kann das Tumorstadium. Denn in der Gruppe A zeigten mit 18% weniger Patienten ein Stadium IV der Erkrankung als in den Gruppen B₁, B₂ und C, in denen sich 67, 91 und 80% der Patienten bereits im Stadium IV der Erkrankung befanden.

Die Gruppen A und C zeigten mit 7,2 und 7,0 Monaten ein längeres medianes OS_{GP+RHT} als die Gruppe B₂ mit 5,3 Monaten. In der Third-line-Situation wurde somit das gleiche Gesamtüberleben ab Therapiebeginn wie in der First-line-Situation und ein längeres als in der Second-line-Situation erreicht.

Zusammenfassend war nicht nur das OS_{GP+RHT} der Gruppe C, sondern auch die TTP_{GP+RHT} und das OS_{ED} besser als diese Ergebnisse der Gruppe B₂. Eine mögliche Erklärung bietet die Annahme, dass das konsequente Therapieren nach jedem Progress den Patienten der Gruppe C einen Vorteil verschaffte. Denn neun Patienten der Gruppe C bekamen sogar nach GP+RHT eine weitere Therapie. Die guten Ergebnisse könnten auch dadurch bedingt sein, dass es sich bei dieser Gruppe um ein selektiertes Patientengut handelte, welches viele Therapien erhalten konnte, weil es prinzipiell gut darauf ansprach. Gegen diese These spricht jedoch, dass in dieser Gruppe keiner der Patienten auf die Therapie ansprach (CR, PR) und nur bei 20% eine Krankheitsstabilisierung (SD) erreicht werden konnte. Dies war das schlechteste Ergebnis unter den vier Gruppen. Da 12 der 15 Patienten bereits seit der

Erstdiagnose ihrer Erkrankung Lymphknoten-, Leber- oder pulmonale Metastasen oder eine Peritonealkarzinose aufwiesen, ist ein später Zeitpunkt der Metastasierung als Grund für das lange Überleben dieser Patienten ausgeschlossen.

5.2.2 Vergleich mit Literatur

5.2.2.1 Gruppe A

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Gruppe A (siehe Kapitel 4.1) mit den in Tabelle 7-1 genannten First-line-Studien verglichen. Diese beinhalten randomisierte Vergleiche zwischen Gemcitabin-Monotherapie und Kombinationstherapien mit Gemcitabin, die zum Teil bereits in Kapitel 1.1.3.4 genauer erörtert wurden. Die mit GP+RHT in der First-line-Situation erreichte TTP betrug 5,0 Monate. Sie liegt über dem Median der TTPs der in Tabelle 7-1 aufgeführten Studien. Die Standard-First-line-Therapie mit Gemcitabin-Mono erreicht im Median eine TTP von 3,4 Monaten und die Kombinationstherapien erreichen eine mediane TTP von 3,8 Monaten. Betrachtet man Subgruppen, zeigen Kombinationen von Gemcitabin mit 5-FU im Median eine längere TTP (4,3 Monate) als die Kombination von Gemcitabin mit Platinanaloga (3,8 Monate) oder mit molekularbiologisch gezielten Medikamenten (3,7 Monate). Das gute Ergebnis der Gruppe A könnte unter anderem durch den frühen Beginn der Behandlung erklärt werden, zu einem Zeitpunkt als nur zwei Patienten Fernmetastasen aufwiesen. Zwei Patienten in dieser Gruppe hatten einen ECOG-PS von 0. Diese Patienten hatten eine TTP, die über der medianen TTP von 5,0 Monaten lag (8,4 und 13,3 Monate). Dies passt zu der Aussage von Heinemann et al., dass Patienten mit einem ECOG-PS von 0 von einer Gemcitabin/Cisplatin-Therapie mehr profitieren als Andere (Heinemann et al. 2006).

Das OS_{ED} der Gruppe A betrug 8,4 Monate. In First-line-Studien ist jedoch die Angabe des Gesamtüberlebens ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bzw. des Therapiebeginns üblich. So berechnet erreichte die Gruppe A ein medianes Gesamtüberleben von 7,2 Monaten (OS_{GP+RHT}). Das mediane Gesamtüberleben beträgt in Tabelle 7-1 für die Gemcitabin-Monotherapie 6,3 Monate und für Kombinationstherapien 6,6 Monate. Betrachtet man wiederum die oben genannten Subgruppen, so zeigen die besten Ergebnisse Platin-basierte und 5-FU-basierte Kombinationen von Gemcitabin mit 7,2 bzw. 7,1 Monaten medianer Überlebenszeit. Der Unterschied zu anderen Chemotherapeutika oder zu Kombinationen, die ein molekularbiologisch wirksames Medikament beinhalten, ist etwa ein Monat. Diese erreichen 6,3 bzw. 6,2 Monate. GP+RHT lag mit 7,2 Monaten somit genau im Bereich publizierter Studien mit Platin-basierter Medikation.

Beim Pankreaskarzinom wird in der Erstlinientherapie mit Gemcitabin-Mono im Median ein Ansprechen bei 8% und eine Krankheitsstabilisierung bei 40% der Patienten erreicht. Mit Kombinationstherapien beläuft sich die mediane Ansprechrate auf 11% und die Rate der Krankheitsstabilisierungen auf 44% (siehe Tabelle 7-1). Die Ansprechraten in den Medikamenten-spezifischen Untergruppen der Tabelle 7-1 liegen zwischen 9 und 15%. Hohe Tumorkontrollraten in diesen Untergruppen werden mit den Kombinationen von Gemcitabin mit Platinanaloga (46%) und mit molekularbiologisch wirksamen Medikamenten (50%)

erreicht. Die Gruppe A der hier vorliegenden Arbeit zeigte im Vergleich mit den angesprochenen Studien schlechtere Ergebnisse. Kein Patient sprach an und nur 33% der Patienten zeigten eine Stabilisierung der Erkrankung nach Beendigung der acht Zyklen GP+RHT.

Zusammenfassend war die TTP unter GP+RHT in der First-line-Situation länger als in publizierten Platin-haltigen First-line-Studien. Das mediane Überleben lag im erwarteten Bereich für ein Platin-haltiges Regime. Eine Krankheitsstabilisierung wurde jedoch nur bei 33% der Patienten erreicht. Es stellt sich also die Frage, ob die Ergebnisse den für GP+RHT notwendigen stationären Aufenthalt und die höheren Therapiekosten rechtfertigen.

5.2.2.2 Gruppe B₂

Als Nächstes werden die Ergebnisse der Gruppe B₂ (siehe Kapitel 4.2) mit den publizierten Daten von 36 Second-line-Studien verglichen, die seit dem Jahr 2000 durchgeführt wurden (siehe Tabelle 7-3). Die in der Tabelle enthaltenen Studien wurden zum Teil bereits im Kapitel 1.1.3.5 erörtert.

Die mediane TTP1 der Gruppe B₂ betrug 4,4 Monate. Wie oben beschrieben erreicht eine Gemcitabin-Monotherapie im Median eine TTP von 3,4 Monaten und eine Kombinationstherapie eine TTP von 3,8 Monaten (siehe Tabelle 7-1). Die Gruppe B₂ zeigte somit eine etwas längere TTP1 als man von einer Gemcitabin-Monotherapie oder einer Gemcitabin-basierten Vortherapie erwarten konnte.

Die mediane TTP2 aller Second-line-Studien in Tabelle 7-3 beläuft sich auf 2,3 Monate, wobei die Kombinationstherapien mit 2,7 Monaten den Monotherapien mit 2,0 Monaten überlegen sind. Bildet man von den publizierten Studien der Tabelle 7-3 Untergruppen, so ergeben sich deutliche Unterschiede. Studien, die mit molekularbiologisch zielgerichteten Medikamenten meist in Kombination mit einem Chemotherapeutikum arbeiteten, erreichen im Median lediglich eine TTP2 von 1,8 Monaten. Dies deutet auf eine geringe Wirksamkeit der neuen Medikamente hin. Studien mit einem 5-FU-haltigen Protokoll kommen auf 2,2 Monate. Betrachtet man hingegen nur Studien mit einem Platin-haltigen Regime, verlängert sich die mediane TTP2 auf 3,3 Monate. Platin-haltige Regime sind somit den neuen molekularbiologisch zielgerichteten Therapien und den 5-FU-haltigen Therapien bezüglich der progressionsfreien Zeit überlegen. Wie in den meisten Second-line-Studien in Tabelle 7-3 wurden in der vorliegenden Arbeit nur Patienten mit Gemcitabin-Mono als Vortherapie oder einer Gemcitabin-basierten Vortherapie ausgewertet. Die mediane TTP_{GP+RHT} der Gruppe B₂ von 2,2 Monaten lag im Bereich der Second-line-Studien aus Tabelle 7-3 (Mediane TTP: 2,3 Monate). Allerdings ließe ein Platin-basiertes Regime ein besseres Ergebnis erwarten (mediane TTP: 3,3 Monate).

In den meisten Studien in Tabelle 7-3 wurden Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2 behandelt. In der Gruppe B₂ war nur ein Patient mit einem ECOG-PS von 0. Ansonsten waren mehr Patienten mit einem ECOG-PS von 1 (69%) als mit einem ECOG-PS von 2 (25%) in dieser Gruppe und nur ein Patient mit einem ECOG-PS von 3 (3%). Das schlechtere Ergebnis der Gruppe B₂ im Vergleich zur Literatur lässt sich eventuell damit erklären, dass der Großteil der Patienten (91%) bereits im Stadium IV der Erkrankung war. Eine gesonderte Analyse der

Studien aus Tabelle 7-3 zeigte jedoch, dass Studien mit mindestens 95% der Patienten im Stadium IV der Erkrankung im Median keine schlechteren Ergebnisse erbrachten, als Studien mit weniger Patienten im Stadium IV.

Das OS_{ED} war 12,0 Monate für die Gruppe B₂. Viele Second-line-Studien geben diesen Zeitraum nicht an. Eine Einordnung ist deshalb schwierig. Für einen Vergleich verschiedener Second-line-Therapien wird üblicherweise das OS_{Th} verwendet. Dieses liegt in Tabelle 7-3 im Median bei 4,8 Monaten. Das OS_{Th} der Platin-haltigen Regime ist länger (5,4 Monate) als das der Regime, die eine molekularbiologisch gezielt wirkende Substanz beinhalten (4,3 Monate), und das der 5-FU-haltigen Regime (4,2 Monate). Mit GP+RHT wurde in der Gruppe B₂ ein OS_{GP+RHT} von 5,3 Monaten erreicht. Die Gruppe B₂ lag somit im Bereich von anderen publizierten Platin-haltigen Regimen und ist mit diesen Studien in der Wirksamkeit vergleichbar.

Von den in Tabelle 7-3 aufgeführten Second-line-Studien zeigen viele kaum ein Ansprechen. Nur sieben Studien erreichen ein Ansprechen über 20% (23 bis 29%; Kozuch et al. 2001; Tsavaris et al. 2005; Demols et al. 2006; Reni et al. 2006; Togawa et al. 2007; Reni et al. 2008; Fortune et al. 2009). Diese enthalten alle ein Platin-haltiges Medikament. Die Ansprechrate der Gruppe B₂ unter GP+RHT war mit nur 5% geringer. Die Tumorkontrollrate liegt in den Studien der Tabelle 7-3 im Median bei 39%. Die Platin-haltigen Regime zeigen eine mediane Tumorkontrollrate von 44%, was die 5-FU-haltigen Studien (38%) und die Kombinationen mit molekularbiologisch gezielten Medikamenten (25%) wiederum übertrifft. Mit GP+RHT belief sich die Tumorkontrollrate der Gruppe B₂ auf 36%.

Zusammenfassend lagen die Ergebnisse der Gruppe B₂ unter GP+RHT-Therapie bezüglich des OS_{GP+RHT} in einem Bereich, wie es von einem Platin-haltigen Regime erwartet werden konnte. Die Ansprechrate und die Tumorkontrollrate waren jedoch geringer und die TTP_{GP+RHT} kürzer als erwartet.

Bei der obigen Analyse der Tabelle 7-3 fiel außerdem auf, dass die Platin-haltigen Regime in der Second-line-Therapie zurzeit am viel versprechendsten sind, da diese die 5-FU-basierten Regime und die Regime mit molekularbiologisch zielgerichteten Medikamenten bezüglich der Ansprechrate, der Tumorkontrollrate, der TTP2 und des Gesamtüberlebens übertreffen. Zu dieser Schlussfolgerung gelangten auch Custodio et al., die in ihrem Review für Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 Oxaliplatin-basierte Therapie-Schemata in der Second-line-Therapie empfehlen (Custodio et al. 2009).

5.2.2.3 Gruppe B₁

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Gruppe B₁ im Vergleich mit Literatur diskutiert. Die mediane TTP bzw. das mediane DFS bezogen auf die adjuvante Vortherapie der Gruppe B₁ belief sich auf 8,9 Monate. Andere publizierte Studien erreichten mit einer adjuvanten Therapie ein DFS von 13,4 bzw. 17,4 Monaten (Klinkenbijl et al. 1999; Neuhaus et al. 2008). Die Gruppe B₁ wies somit im Vergleich ein kürzeres DFS auf.

Die TTP unter GP+RHT der Gruppe B₁ belief sich auf 8,2 Monate. Platin-basierte First-line-Studien zeigen im Median, wie in Kapitel 5.2.2.1 erläutert, eine TTP von 3,8 Monaten (siehe Tabelle 7-1). Somit war die TTP unter GP+RHT mehr als doppelt so lange. Allerdings

werden in der Literatur Patienten, die progredient auf eine adjuvante Vortherapie waren, zum Teil in Secondline-Studien eingeordnet (Vergleiche zum Beispiel Demols et al. 2006; Boeck et al. 2007b; Reni et al. 2008). Im Vergleich mit Second-line-Studien war das Ergebnis der Gruppe B₁ noch besser, da in der Second-line-Anwendung von Platin-basierten Chemotherapien im Median nur eine TTP von 3,3 Monaten erreicht wird (siehe Tabelle 7-3).

Das OS_{ED} der Gruppe B₁ betrug 23,7 Monate. Studien, die kurativ operierte und adjuvant behandelte Patienten untersuchten, kommen im Median auf 21,6 Monate Überlebenszeit, meist gerechnet ab dem Tag der Randomisation (siehe Tabelle 7-2). Das OS_{ED} der Gruppe B₁ lag in diesem Bereich.

Das OS_{GP+RHT} war mit 10,8 Monaten das beste Ergebnis unter den vier Gruppen. Verglichen mit Erstlinientherapien (Median: 7,2 Monate für Platin-basierte Regime; siehe Tabelle 7-1) oder auch mit Zweitlinientherapien (Median: 5,4 Monate für Platin-basierte Regime; siehe Tabelle 7-3) war es ein überdurchschnittlich gutes Ergebnis.

Die Ansprechrate war mit 17% und die Tumorkontrollrate mit 50% etwas höher als der Median der Platin-basierten Erstlinientherapie-Regime in Tabelle 7-1.

Es bleibt anzumerken, dass die geringe Patientenzahl von sechs Patienten die guten Ergebnisse der Gruppe B₁ bedingen kann und außerdem, wie in Kapitel 5.2.1 bereits erläutert, ein besonderes Patientengut bezogen auf prognostische Faktoren vorlag.

Die Ergebnisse der Gruppe B₁ lagen somit bezüglich der TTP_{GP+RHT} und dem OS_{GP+RHT} über den für eine First-line- oder eine Second-line-Therapie erwarteten Ergebnissen. Mit dem OS_{ED} entsprachen die Ergebnisse der Gruppe B₁ der Erwartung für adjuvant therapierte Patienten. Die Ansprechrate und die Tumorkontrollrate waren höher als in Vergleichsstudien.

5.2.2.4 Gruppe C

Die Ergebnisse der Gruppe C (siehe Kapitel 4.3) sind schwierig mit Literatur zu vergleichen, da keine Studien vorhanden sind, die explizit Third-line-Therapien untersuchen. Einige „Second-line“-Studien betrachten aber sowohl Second-line- als auch Third-line-Patienten (Vergleiche zum Beispiel Kozuch et al. 2001; Cantore et al. 2004; Ng et al. 2004; Boeck et al. 2007c). Deshalb wird auch diese Gruppe im Folgenden mit den Second-line-Studien aus Tabelle 7-3 verglichen. Die Ergebnisse der Gruppe C waren, wie in Kapitel 5.2.1 bereits erläutert, besser als die der Gruppe B₂. Die TTP_{GP+RHT} von 2,7 Monaten entsprach dem Median der Kombinationstherapien in Tabelle 7-3. Das OS_{GP+RHT} war mit 7,0 Monaten ein für das Pankreaskarzinom langer Zeitraum. Nur fünf andere Studien erbrachten eine OS_{Th} von mehr als sieben Monaten (Kozuch et al. 2001; Boeck et al. 2007c; Togawa et al. 2007; Reni et al. 2008; Kim et al. 2009). In drei dieser Studien wurde ein Cisplatin-haltiges Regime verabreicht. Vier weitere Studien hatten ein OS_{Th} zwischen 6,5 und 6,7 Monaten (Ulrich-Pur et al. 2003; Gebbia et al. 2007; Kulke et al. 2007; Yi et al. 2009). Bemerkenswert lang war auch das OS_{ED} dieser Gruppe. Mit 21,3 Monaten war es ein ähnliches Ergebnis wie das der Gruppe B₁ (23,7 Monate), obwohl in der Gruppe C nur ein Patient eine adjuvante Vortherapie

erhalten hatte. Das gute OS_{ED} lässt sich eventuell durch die lange TTP1* von 9,7 Monaten erklären. Nimmt man die mediane TTP1 aller in Tabelle 7-1 aufgeführten First-line-Studien von 3,4 Monaten (Gemcitabin-Monotherapie) und die mediane TTP2 aller in Tabelle 7-3 aufgelisteten Second-line-Studien von 2,3 Monaten zusammen, kann man bis zum Beginn der Third-line-Therapie eine Zeit von 5,7 Monaten im Median annehmen. Das Ergebnis der Gruppe C der hier vorliegenden Arbeit lag darüber. Mögliche Gründe für die guten Ergebnisse der Gruppe C wurden bereits im vorherigen Kapitel erörtert.

5.3 Beurteilung der Toxizität

5.3.1 Vergleich der Gruppen

Die aufgetretenen Toxizitäten werden nun in der gleichen Reihenfolge wie in Tabelle 4-9 aufgeführt verglichen, wobei mit den Toxizitäten pro Patient begonnen wird. Anämien Grad I und II zusammengenommen waren in allen vier Gruppen ein häufiges Ereignis. Grad-I/II-Anämien kamen bei 82% (Gruppe A), 100% (Gruppe B₁), 91% (Gruppe B₂) und 93% (Gruppe C) der Patienten vor. Grad-III-Anämien ereigneten sich lediglich in der Gruppe B₂ (6%). Grad-I/II-Leukopenien traten bei 46, 33, 34 bzw. 60% der Patienten auf. Grad-III-Leukopenien kamen nur in Gruppe B₂ (3%) und in Gruppe C (13%) vor. Die Maximalwerte der Leukopenien lagen in der Gruppe C. Dies spricht dafür, dass bei bereits zwei erfolgten Vortherapien Leukopenien gehäuft auftreten können. Das Maximum der Grad-I/II-Neutropenien lag in der Gruppe B₁ mit 67%. Bei den anderen drei Gruppen kamen Grad-I/II-Neutropenien bei 18 (A), 16 (B₂) und 20% (C) der Patienten vor. Grad-III-Neutropenien wurden nur in Gruppe A (9%) und B₂ (3%) gesehen. Hier ist anzumerken, dass in der Gruppe A bei 55% der Patienten aus unbekanntem Gründen keine Differenzialblutbilder angefertigt worden waren. Dies war in den Gruppen B₁, B₂ und C nur in 17, 16 und 33% der Fälle. Thrombopenien Grad I/II ereigneten sich bei 27, 50, 9 und 33% aller Patienten. In den Gruppen B₂ und C kamen Grad-III/IV-Thrombopenien bei 6 bzw. 7% der Patienten vor. Grad-III/IV-Toxizitäten traten mit einer Ausnahme nur in den Gruppen B₂ und C auf. Es fiel außerdem auf, dass die Gruppe B₁ bei den Grad-I/II-Toxizitäten, außer bei den Leukopenien, jeweils das höchste Ergebnis erzielte. Dies kann eventuell darauf beruhen, dass diese Gruppe am meisten Therapiezyklen erhalten hatte und wird später bei den Toxizitäten pro Zyklus genauer analysiert. Die Ergebnisse der Gruppe B₁ sind auf Grund der geringen Patientenzahl jedoch nicht repräsentativ. Werden nur die Gruppen A, B₂ und C verglichen, wird deutlich, dass die Maxima der Grad-I/II-Anämien, der Grad-I/II-Leukopenien, der Grad-I/II-Neutropenien und der Grad-I/II-Thrombopenien in der Gruppe C lagen. Dies zeigt, dass bei mehrmals vortherapierten Patienten mit einer Zunahme der milden bis moderaten hämatologischen Toxizität gerechnet werden muss.

* Berechnet von der Erstdiagnose bis zum Ende der letzten Vortherapie (über alle Vortherapien).

Von den nicht-hämatologischen Toxizitäten waren Übelkeit und Erbrechen am häufigsten. 46, 50, 66 bzw. 60% der Patienten gaben dies an. Das Auftreten von Infektionen unterschied sich zwischen den vier Gruppen kaum. Harnwegsinfektionen traten bei 18, 17, 16 bzw. 13% der Patienten auf. Dies war wahrscheinlich durch das für die Hyperthermie-Behandlung notwendige Katheterisieren bedingt. Infektionen außer Harnwegsinfektionen traten bei 27, 33, 22 und 27% der Patienten auf. GFR-Reduktionen (Grad I+II) kamen nur in den Gruppen B₁, B₂ und C bei 17, 6 und 20% der Patienten vor. Akutes Fieber war ein häufiges Ereignis (bei 36, 50, 19 bzw. 20% der Patienten), welches jedoch nur selten von einer Neutropenie begleitet wurde (bei 9, 17, 3% bzw. keinem der Patienten).

Von den Hyperthermie-assoziierten Toxizitäten war das Auftreten von Bolusdruck ein häufiges Problem. Bolusdruck trat in der Gruppe B₁ bei 67% der Patienten auf, im Gegensatz zu 25 und jeweils 27% in den Gruppen B₂, A und C. Zu lagebedingten Schmerzen kam es ebenfalls sehr häufig. Diese gaben 27, 33, 44 und 33% der Patienten an. Dies spricht für eine große Belastung während der Hyperthermiebehandlung, was sich unter anderem durch die lange Liegedauer im Hyperthermiegerät (1,5 Stunden) erklären lässt, während der sich die Patienten nicht bewegen konnten. Energiebedingte Schmerzen, wie zum Beispiel ein Brennen auf der Haut, waren etwas seltener. Sie kamen bei 9, 33 und jeweils 13% der Patienten vor, wobei das Maximum die Gruppe B₁ erreichte. Hyperthermieabbrüche wurden am häufigsten in der Gruppe C verzeichnet (40%) im Gegensatz zu 36, 17 und 25% in den Gruppen A, B₁ und B₂. Hypertensionen während der Hyperthermiebehandlung traten bei 9, 17, 13 und 7% der Patienten auf. Eine Verbrennung der Haut ereignete sich nur einmal bei einem Patienten der Gruppe B₂ und kam somit sehr selten vor.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass die Gruppe B₁ in 9 von 20 Kategorien die höchsten Nebenwirkungen zu verzeichnen hatte. Die Ergebnisse der Gruppe B₁ sind auf Grund der äußerst geringen Patientenanzahl allerdings schwierig zu interpretieren. Weiterhin fiel auf, dass die Gruppe C, das heißt mehrfach vortherafierte Patienten, mehr Grad-I/II-Anämien, -Leukopenien, -Neutropenien und -Thrombopenien zu verzeichnen hatte als die Gruppen A und B₂. Die Hyperthermie verursachte keine schweren spezifischen Nebenwirkungen. Allerdings war das lange Liegen während der Behandlung für viele Patienten schmerzhaft und der Bolusdruck am Abdomen konnte unangenehm sein. Auf dieses Thema wird später noch einmal näher eingegangen.

Beim Vergleich der hämatologischen Toxizitäten pro Zyklus (siehe Tabelle 4-10) fiel auf, dass sich das Maximum der Anämien-Grad-I/II von der Gruppe B₁ in die Gruppe C verlagerte. Die Maximalwerte der Leukopenien Grad I/II blieben in der Gruppe C. Es bestätigte sich somit der Verdacht, dass bei bereits mehrfach vortherafierten Patienten Grad-I/II-Anämien und Grad-I/II-Leukopenien häufiger auftraten. Das Maximum der Neutropenien Grad I/II lag weiterhin in der Gruppe B₁. Thrombopenien Grad I/II kamen bei 15, 15, 3 und 13% der Zyklen vor. Bei Toxizitäten Grad III/IV änderte sich die Verteilung im Vergleich zu den Toxizitäten pro Patient nicht.

Bei den nicht-hämatologischen Toxizitäten verlagerten sich drei Maxima der Gruppe B₁ in andere Gruppen. Dies betraf akutes Fieber, Fieber+Neutropenie (I/II) und Infektionen ohne Harnwegsinfektionen. Insgesamt lagen die Maximalwerte so berechnet nur noch bei 3 von 20 Kategorien in der Gruppe B₁. Dies untermauert die These, dass die Häufung der

Maximalwerte in der Gruppe B₁ bei der Toxizität pro Patient dadurch zu Stande kam, dass in dieser Gruppe mehr Zyklen durchgeführt wurden als in den anderen Gruppen. Deshalb verschwand diese Häufung, als die Toxizität pro Zyklus berechnet wurde. Annähernd gleiche Ergebnisse ergaben sich in den vier Gruppen bei der Häufigkeit von Infektionen (Harnwegsinfektionen: 6, 3, 5 und 6%; Andere: 9, 7, 8 und 6%). Übelkeit und Erbrechen kam in den Gruppen A, B₁ und C bei 24 und jeweils 28% der Zyklen vor. Lediglich die Gruppe B₂ wies mit 41% eine höhere Rate auf. Zu einer GFR-Reduktion (I+II) kam es nur in den Gruppen B₂, B₁ und C bei 4 und jeweils 8% der Zyklen.

Bei den Hyperthermie-assoziierten Toxizitäten berechnet pro Hyperthermie relativierten sich die hohen Prozentzahlen der Toxizitäten berechnet pro Patient bezogen auf das Auftreten von Bolusdruck, von energiebedingten und von lagebedingten Schmerzen. Denn nur bei 6, 9, 7 und 4% der Hyperthermiebehandlungen kam es zum Auftreten von Bolusdruck (im Vergleich mit 27, 67, 25 und 27% bei der Berechnung pro Patient). Nur bei 4, 6, 3, und 2% der Behandlungen hatten die Patienten energiebedingte Schmerzen (im Vergleich mit 9, 33 und jeweils 13% bei der Berechnung pro Patient) und bei 7, 4, 14 und 22% hatten die Patienten lagebedingte Schmerzen (im Vergleich mit 27, 33, 44 und 33% bei der Berechnung pro Patient). Es wurden 7, 3, 4 und 16% der Hyperthermien abgebrochen. Hypertensionen traten nur bei 1, 2, 3 und 1% der Hyperthermien auf.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Häufung der Maximalwerte bei der Berechnung pro Patient in der Gruppe B₁ dadurch bedingt war, dass diese Gruppe die meisten Zyklen erhalten hatte. Des Weiteren bestätigte sich die Annahme, dass bei mehrmals vortherafierten Patienten milde bis moderate Anämien und Leukopenien häufiger vorkamen als bei anderen Patienten. Die durch die Hyperthermie verursachten häufigen Nebenwirkungen pro Patient, wie Schmerzen und Bolusdruck, lagen bei der Berechnung pro Hyperthermie in einem geringen und akzeptablen Bereich.

5.3.2 Vergleich mit Literatur

In diesem Kapitel wird auf die Toxizitäten berechnet pro Patient Bezug genommen. Eine Gemcitabin/Cisplatin-First-line-Chemotherapie ohne Hyperthermie (Heinemann et al. 2006) zeigte zwar seltener Anämien Grad I/II (65% im Gegensatz zu 82% bis 100% mit GP+RHT), Anämien Grad III/IV traten unter GP+RHT nur in der Gruppe B₂ bei 6% der Patienten auf und waren etwas seltener als bei Chemotherapie ohne Hyperthermie. Ein möglicher Grund für die Zunahme der milden bis moderaten Anämien kann sein, dass es sich bei den meisten Patienten um vortherafierte Patienten handelte, deren Knochenmarkreserven bereits eingeschränkt waren. Allerdings zeigte auch die First-line-Gruppe mehr Anämien Grad I/II als die Patienten der genannten Studie. Leukopenien Grad I/II kamen in der Studie von Heinemann et al bei 36% der Patienten vor. Die Gruppen B₁ und B₂ lagen mit 33 und 34 % in diesem Bereich. Eine Zunahme mit 46 bzw. 60% verzeichneten die Gruppen A und C. Grad-III-Leukopenien traten nur bei vortherafierten Patienten auf, allen voran die Gruppe C mit 13% im Vergleich zu 10% in der genannten Studie. Zu einer Thrombopenie Grad I/II kam es bei 26% der Patienten in der Heinemann-Studie, wohingegen die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit zwischen den Gruppen stark differierten (9 bis 50%). Grad-III/IV-

Thrombopenien ereigneten sich in der Studie von Heinemann et al. bei 4% der Patienten. Diese waren mit GP+RHT nicht häufiger (0 bis 7%). In einem ähnlichem Bereich lagen diese Werte auch in einer weiteren Gemcitabin/Cisplatin-Studie (I/II: 31%, III/IV: 2%; Colucci et al. 2002).

Beide eben aufgeführten Studien ergaben auch ähnliche Häufigkeiten von Übelkeit/Erbrechen I/II (65 bzw. 67%) wie mit GP+RHT beobachtet wurden (46 bis 66%; Colucci et al. 2002; Heinemann et al. 2006). Allerdings wurden mit GP+RHT häufiger Infektionen beobachtet, wobei hier nicht-generalisierte Infektionen ohne Zusammenhang zu neutropenen Phasen gemeint sind. 13 bis 18% der Patienten litten an einer Harnwegsinfektion. Hinzu kamen andere Infektionen bei 22 bis 33% der Patienten. Diese traten bei Heinemann et al. nur bei 12% der Patienten auf. Während des Hyperthermie-Verfahrens wurde die Blasentemperatur über eine Sonde erfasst, die mittels Blasenkatheter eingebracht wurde. Das regelmäßige Katheterisieren war sicherlich eine Ursache der häufigen Harnwegsinfektionen und stellte für die Patienten im Gegensatz zu einer reinen Chemotherapie eine zusätzliche Belastung dar.

Auch allgemein betrachtet bedeutete die Hyperthermie-Behandlung für die Patienten eine größere Einschränkung in ihrem Alltag als bei einer reinen Gemcitabin/Cisplatin-Chemotherapie, da sie nicht ambulant durchgeführt werden konnte, sondern alle zwei Wochen ein stationärer Aufenthalt für mindestens vier Tage erforderlich war.

Insgesamt waren mit GP+RHT die milden bis moderaten Anämien und Leukopenien höher als bei einer Gemcitabin/Cisplatin-First-line-Therapie. Dies wurde bei den Gruppen B₁, B₂ und C auf die Vortherapien zurückgeführt. Eine Verstärkung der Toxizität durch die Hyperthermie konnte nicht ausgeschlossen werden, da auch die Gruppe A mehr Anämien Grad I/II und Leukopenien Grad I/II zu verzeichnen hatte als die Patienten in den Vergleichsstudien. Durch das für die Hyperthermiebehandlung notwendige Katheterisieren kam es gehäuft zu Harnwegsinfektionen.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Das Konzept der in dieser Dissertation diskutierten Therapie mit Gemcitabin und Cisplatin in Kombination mit Regionaler Hyperthermie beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinom zeigte in der First-line-Behandlung eine bessere TTP als Vergleichskombinationschemotherapien, die ebenfalls mit einem Platin-haltigen Medikament arbeiteten. Das mediane Überleben lag im Bereich der Vergleichsstudien. Ob die Toxizität durch die Hyperthermie verstärkt wurde, blieb offen. Zur Klärung der Frage, ob der Mehraufwand der Hyperthermiebehandlung im Vergleich mit Chemotherapie alleine gerechtfertigt war, müsste eine geeignete repräsentative Phase-II/III-Studie initiiert werden.

Die Abspaltung der Untergruppe für Patienten, die progredient auf eine adjuvante Vortherapie waren (Gruppe B₁), erwies sich als sinnvoll, da diese Patienten wesentlich bessere Ergebnisse zeigten als die Patienten, welche auf eine Erstlinientherapie progredient waren (Gruppe B₂). Solche Patienten sollten auch in zukünftigen Second-line-Untersuchungen getrennt betrachtet werden.

In der Second-line-Therapie erbrachte GP+RHT an Patienten, die progredient auf eine Gemcitabin-basierte oder Gemcitabin-Mono-Erstlinientherapie waren (Gruppe B₂), ein ähnliches medianes Überleben wie andere Platin-haltige Second-line-Studien. Bezüglich der TTP und des Ansprechens waren die Ergebnisse schlechter. Die Wirksamkeit von GP+RHT in der Second-line-Therapie wird jedoch erst nach Abschluss einer am Klinikum Großhadern laufenden Phase-II-Studie endgültig zu beurteilen sein, da die Anwendung der für eine Studie geforderten Ein- und Ausschlusskriterien eine bessere Vergleichbarkeit mit publizierten Second-line-Studien zulässt.

Patienten, die GP+RHT als Third-line-Therapie erhalten hatten (Gruppe C), zeigten bessere Ergebnisse als Patienten der Second-line-Gruppe B₂. Unter Umständen verschaffte den Patienten das konsequente Therapieren nach dem Progress auf die First-line- und auf die Second-line-Therapie einen Vorteil. In dieser Gruppe fiel im Vergleich mit den anderen Gruppen eine geringe Zunahme der milden bis moderaten Anämien und Leukopenien auf, was möglicherweise auf durch die Vortherapien eingeschränkte Knochenmarkreserven zurückgeführt werden kann.

Allgemein zeigte sich im Vergleich mit einer Gemcitabin/Cisplatin-First-line-Chemotherapie nur eine geringe Zunahme der milden bis moderaten Anämien und Leukopenien. Außerdem fiel eine Häufung von Harnwegsinfektionen auf, was wahrscheinlich durch das für die Hyperthermiebehandlung notwendige regelmäßige Katheterisieren bedingt war.

Von der Arbeitsgruppe Hyperthermie am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde zu dem in dieser Arbeit diskutierten GP+RHT-Regime mittlerweile eine randomisierte, multizentrische Nachfolgestudie initiiert. In diesem Phase-III-Protokoll wurde auf Grund der aktuellen Studie von Colucci et al. (2009) nur noch Gemcitabin mit RHT kombiniert. Diese sogenannte HEAT-Studie („hyperthermia european adjuvant trial“) vergleicht im adjuvanten Setting Gemcitabin-Mono mit der Kombination von Gemcitabin mit RHT.

6 Zusammenfassung

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom haben nach einem Progress auf die First-line-Chemotherapie mit Gemcitabin oder der Kombination aus Gemcitabin mit einem Platinanalogon bzw. Erlotinib keine wirklichen Optionen in der Second-line-Therapie. Die Prognose dieser Krebsform ist zudem mit einer 5-Jahresüberlebensrate von unter 5% extrem schlecht. *In vivo* und *in vitro* Studien belegten die Verstärkung der Zytotoxizität sowohl von Gemcitabin als auch von Cisplatin durch Hyperthermie und mit dem Verfahren der Hyperthermie wurden in der Therapie der Weichteilsarkome in der Vergangenheit große Erfolge erzielt. Auf Grund dieser Erkenntnisse wurden an fünf Kliniken im Raum München Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom mit Gemcitabin (G) und Cisplatin (P) in Kombination mit Regionaler Hyperthermie (RHT) behandelt. Die Daten waren nicht-interventionell erfasst worden.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 64 Patienten, die zwischen Dezember 1997 und September 2007 eine GP+RHT-Behandlung begonnen hatten, retrospektiv ausgewertet. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP). Der sekundäre Endpunkt war die Analyse der objektiven Ansprechrates und die Erfassung des medianen Gesamtüberlebens und der Toxizität. Es wurden pro Zyklus 1000 mg/m² Gemcitabin an Tag 1 und 25 mg/m² Cisplatin zusammen mit Hyperthermie an den Tagen 2 und 4 verabreicht. Die Patienten wurden je nach Vortherapie in vier unterschiedlichen Gruppen ausgewertet.

Die besten Ergebnisse wurden mit der Gruppe B₁ (6 Patienten progredient auf eine adjuvante Gemcitabin-Vortherapie) erreicht, im Vergleich mit der Gruppe A (11 chemo-naive Patienten mit nicht-resektablen Tumoren), der Gruppe B₂ (32 Patienten progredient auf Gemcitabin-Mono oder eine Gemcitabin-basierte Erstlinientherapie) und der Gruppe C (15 Patienten, die bereits mindestens zwei Vortherapien erhalten hatten, wovon mindestens eine Gemcitabin-basiert war). Das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der Gruppe B₁ war 23,7 Monate und entsprach dem erwarteten Überleben für kurativ operierte und adjuvant therapierte Patienten. Die TTP dieser Gruppe war mit 8,2 Monaten länger als eine Platin-basierte First-line- oder Second-line-Therapie erwarten ließe. Die Gruppe A zeigte ebenfalls eine längere TTP als publizierte Platin-basierte First-line-Studien. Sie zeigte ein vergleichbares Gesamtüberleben ab dem Therapiebeginn wie die anderen Gruppen. Dieses entsprach mit 7,2 Monaten ebenfalls den Ergebnissen veröffentlichter Platin-basierter First-line-Therapien. Die Gruppe A hatte allerdings mit 8,4 Monaten das kürzeste Gesamtüberleben berechnet ab der Erstdiagnose. Dies wurde unter anderem darauf zurückgeführt, dass mehrere Patienten keine Second-line-Therapie erhalten hatten. Beim Vergleich der Gruppe B₂ mit anderen Second-line-Studien zeigte sich, dass die TTP kürzer war und das mediane Überleben im gleichen Bereich lag wie bei publizierten Platin-haltigen Second-line-Studien. Bei der Analyse dieser Second-line-Studien wurde gezeigt, dass Platin-haltige Regime in der Second-line-Therapie im Median die

besten Ergebnisse bezogen auf die TTP, das mediane Überleben, die Ansprechrate und die Tumorkontrollrate zeigten. Die Gruppe C erbrachte bessere Ergebnisse als die Gruppe B₂. In dieser Gruppe wurde allerdings eine geringe Zunahme der milden bis moderaten Anämien und Leukopenien im Vergleich mit den anderen Gruppen festgestellt. Ob die Toxizität von Gemcitabin und Cisplatin durch die Hyperthermie verstärkt wurde, lies sich in dieser Arbeit nicht klären. Es fiel in allen Gruppen eine Häufung von Harnwegsinfektionen auf, was durch das für die Hyperthermiebehandlung notwendige Katheterisieren verursacht sein konnte. Die Hyperthermie-spezifische Toxizität war gering.

In der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Nachfolgestudie des in dieser Arbeit erläuterten GP+RHT-Regimes wird auf Grund der aktuellen Studie von Colucci et al. (2009) Gemcitabin allein mit RHT kombiniert. Diese sogenannte HEAT-Studie vergleicht in der adjuvanten Therapie des kurativ operierten Pankreaskarzinoms Gemcitabin-Mono mit der Kombination von Gemcitabin mit RHT.

7 Anhang

7.1 Überblick über randomisierte First-line-Studien

Die in der folgenden Tabelle erwähnten First-line-Studien vergleichen Gemcitabin-Monotherapie mit der jeweils in Spalte 1 genannten Kombination.

Regime	n =	RR (%)		SD (%)		Mediane TTP / PFS (Mo)		Medianes Überleben (Mo)		Referenz
		Gem	Ko.	Gem	Ko.	Gem	Ko.	Gem	Ko.	
Gemcitabin plus Platinanaloga										
Gem+Cisplatin	400	10	13	k. A.	k. A.	<u>3,9</u>	<u>3,8</u>	8,3	7,2	Colucci et al. 2009
Gem+Cisplatin	195	8	10	40	60	<u>3,1</u>	<u>5,3</u>	6,0	7,5	Heinemann et al. 2006
Gem+Cisplatin	83	5	7	46	48	2,5	2,2	6,7	8,0	Viret et al. 2004
Gem+Cisplatin	46	12	10	k. A.	k. A.	2,8	2,8	4,6	5,6	Li et al. 2004
Gem+Cisplatin	107	9	26	33	30	1,9	4,7	4,7	7,0	Colucci et al. 2002
Gem+Cisplatin	42	6	11	44	44	k. A.	k. A.	9,1	7,2	Wang et al. 2002 *
Gem+Oxaliplatin	326	17	27	k. A.	k. A.	<u>3,7</u>	<u>5,8</u>	7,1	9,0	Louvet et al. 2005
Gem+Oxaliplatin	547	6	9	k. A.	k. A.	<u>2,6</u>	<u>2,7</u>	4,9	5,7	Poplin et al. 2009 **
Median	151	11	11	46	46	3,8	3,8	7,2	7,2	
Gemcitabin plus 5-FU										
Gem+5-FU	94	8	11	29	28	<u>3,3</u>	<u>4,2</u>	7,2	7,0	Di Costanzo et al. 2005
Gem+5-FU	327	6	7	k. A.	k. A.	<u>2,2</u>	<u>3,4</u>	5,4	6,7	Berlin et al. 2002
Gem+5-FU+FA	473	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3,5	3,5	6,2	5,9	Riess et al. 2005
Gem+Capecitabin	83	14	17	43	56	4,0	5,1	8,2	9,5	Scheithauer et al. 2003
Gem+Capecitabin	533	12	19	29	30	<u>3,8</u>	<u>5,3</u>	6,2	7,1	Cunningham et al. 2009
Gem+Capecitabin	319	8	10	k. A.	k. A.	<u>3,9</u>	<u>4,3</u>	7,2	8,4	Herrmann et al. 2007
Median	323	11	11	30	30	4,3	4,3	7,1	7,1	
Gemcitabin plus andere Chemotherapeutika										
Gem+Irinotecan	360	4	16	k. A.	k. A.	3,0	3,5	6,6	6,3	Rocha Lima et al. 2004
Gem+Irinotecan	145	10	15	19	27	2,9	2,8	6,5	6,4	Stathopoulos et al. 2006
Gem+Exatecan	349	5	7	k. A.	k. A.	3,8	3,7	6,2	6,7	Abou-Alfa et al. 2006
Gem+Cis+Epirubicin+5-FU	99	9	39	26	29	<u>3,3</u>	<u>5,4</u>	k. A.	k. A.	Reni et al. 2005
Gem+Pemetrexed	565	7	15	k. A.	k. A.	<u>3,3</u>	<u>3,9</u>	6,3	6,2	Oettle et al. 2005b
Gem+Tegafur/Uracil	19	33	0	k. A.	k. A.	5,0	1,9	7,6	5,0	Ohkawa et al. 2004
Median	247	15	15	28	28	3,6	3,6	6,3	6,3	
Gemcitabin plus molekularbiologisch gezielte Medikamente										
Gem+Erlotinib	569	8	9	41	49	3,6	3,8	5,9	6,2	Moore et al. 2007
Gem+Tipifarnib	688	8	6	52	53	<u>3,6</u>	<u>3,7</u>	6,1	6,4	Van Cutsem et al. 2004
Gem+LY293111	135	5	9	k. A.	k. A.	<u>3,4</u>	<u>3,7</u>	7,5	7,4	Richards et al. 2005
Gem+Marimastat	239	16	11	56	50	<u>3,2</u>	<u>3,1</u>	5,5	5,5	Bramhall et al. 2002
Gem+G17DT	383	13	11	k. A.	k. A.	3,9	3,9	6,7	5,9	Shapiro et al. 2005
Gem+Bevacizumab	602	11	13	36	41	<u>4,3</u>	<u>4,8</u>	6,0	5,7	Kindler et al. 2007 ***
Gem+Cetuximab	766	7	7	k. A.	k. A.	3,0	3,5	6,0	6,5	Philip et al. 2007
Median	569	9	9	50	50	3,7	3,7	6,2	6,2	
ALLE	326	8	11	40	44	3,4	3,8	6,3	6,6	

* Minor Response wurde bei der RR nicht berücksichtigt.

** Es wurde nur Standard-Gem angegeben.

*** RR geschätzt.

Tabelle 7-1: Randomisierte First-line-Studien im Überblick

7.2 Überblick über adjuvante Studien

Regime	n =	Medianes Überleben (Mo)	Referenz
5-FU/FA	551	23,0	Neoptolemos et al. 2009
vs. Gemcitabin	537	23,6	
Gemcitabin	179	22,8	Neuhaus et al. 2008
CRT+5-FU	201	16,9	Regine et al. 2008*
CRT+Gem	187	20,5	
5-FU+Cisplatin	45	12,5	Kosuge et al. 2006
5-FU/FA	75	21,6	Neoptolemos et al. 2004
5-FU+Radiatio	73	13,9	
5-FU+Radiatio	104	24,5	Klinkenbijnl et al. 1999
5-FU+Doxorubicin+Mitomycin-C	29	23	Bakkevold et al. 1993
5-FU+Radiatio	21	20	Kalser et al. 1985
ALLE	104	21,6	

* Es wurden nur die Patienten mit Pankreskopfkarcinom berücksichtigt.

Tabelle 7-2: Adjuvante Studien im Überblick

7.3 Überblick über Second-line-Studien

Regime	n =	RR (%)	SD (%)	DCR (%)	Mediane TTP bzw. PFS (Mo)	Medianes Überleben (Mo) v. Start 2nd-line	Referenz
Platin-basierte Regime							
Oxaliplatin+5-FU+FA	30	23	30	53	5,1	5,8	Tsavaris et al. 2005 *
Oxaliplatin+5-FU+FA	76	k. A.	k. A.	k. A.	3,0	4,7	Pelzer et al. 2008, Saif 2008
Oxaliplatin+5-FU+FA	23	0	24	24	2,7	4,0	Novarino et al. 2009
Oxaliplatin+5-FU+FA	37	k. A.	43	49	2,8	5,1	Pelzer et al. 2009
Oxaliplatin+5-FU+FA	23	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4,9	Oettle et al. 2005a
Oxaliplatin+Capecitabin	15	7	33	40	4,1	5,4	Gasent Blesa et al. 2009
Oxaliplatin+Capecitabin	41	3	26	28	2,3	5,4	Xiong et al. 2008
Cisplatin+S-1	17	29	12	41	k. A.	9,0	Togawa et al. 2007
FOLFOX4	42	14	38	52	4,0	6,7	Gebbia et al. 2007 *
mFOLFOX	30	7	10	17	1,4	3,5	Yoo et al. 2009 *
G-FLIP	34	24	21	44	3,9	10,3	Kozuch et al. 2001 *
PEFG	46	24	35	59	5,0	8,3	Reni et al. 2008 *
Oxaliplatin	18	0	17	17	k. A.	3,5	Androulakis et al. 2005 *
Oxaliplatin+Pemetrexed	16	k. A.	k. A.	k. A.	3,3	k. A.	Mazzer et al. 2009
Oxaliplatin+Raltitrexed	41	24	27	51	1,8	5,2	Reni et al. 2006 *
Oxaliplatin+Gemcitabin	33	23	39	61	4,2	6,0	Demols et al. 2006
Oxaliplatin+Gemcitabin	17	24	29	53	2,6	6,4	Fortune et al. 2009
Oxaliplatin+Irinotecan	30	10	23	33	4,1	5,9	Cantore et al. 2004 *
Median	30	19	27	44	3,3	5,4	
5-FU-basierte Regime							
5-FU+Paclitaxel	28	10	20	30	2,5	7,6	Kim et al. 2009
mFOLFIRI.3	31	0	23	23	1,9	3,9	Yoo et al. 2009 *
5-FU+FA+Irinotecan	15	0	38	38	2,5	3,2	Ng et al. 2004
5-FU+FA	84	k. A.	k. A.	k. A.	2,1	3,0	Pelzer et al. 2008, Saif 2008
S-1	40	15	43	58	2,0	4,5	Morizane et al. 2009 *
Capecitabin	39	0	39	39	2,3	7,6	Boeck et al. 2007c *
Median	35	0	38	38	2,2	4,2	
Verschiedene Regime							
Docetaxel+Irinotecan	14	0	21	21	1,2	4,5	Ko et al. 2008 *
Irinotecan+Raltitrexed	19	16	32	47	4,0	6,5	Ulrich-Pur et al. 2003 *
Raltitrexed	19	0	37	37	2,5	4,3	
Irinotecan	33	9	39	48	2,0	6,6	Yi et al. 2009 *
Pemetrexed	52	4	19	23	1,6	4,7	Boeck et al. 2007b *
Rubitecan	198	11	k. A.	k. A.	1,9	3,6	Jacobs et al. 2004
Paclitaxel	18	7	36	43	k. A.	4,1	Oettle et al. 2000
Median	19	7	34	40	2,0	4,5	
Molekularbiologisch zielgerichtete Medikamente							
Erlotinib+Capecitabin	30	10	k. A.	k. A.	3,4	6,5	Kulke et al. 2007 *
Celecoxib+5-FU	17	13	13	25	1,9	3,5	Milella et al. 2004
Gefitinib+Docetaxel	26	0	19	19	2,1	2,9	Ignatiadis et al. 2006 *
Gefitinib+Docetaxel	41	2	46	49	1,8	4,5	Brell et al. 2009 *
Bevacizumab+Docetaxel	15	7	33	40	1,5	4,1	Astsaturov et al. 2007 *
Bevacizumab	15	0	27	27	1,4	6,0	
Everolimus	33	0	21	21	1,8	4,5	Wolpin et al. 2009 *
Perifosin	19	0	12	12	1,6	3,1	Hedley et al. 2005
Median	23	1	21	25	1,8	4,3	
ALLE	30	7	27	39	2,3	4,8	* Ansprechraten mit allen Patienten berechnet
Monotherapien vs.	33	0	32	32	2,0	4,4	ohne *: Ansprechraten nur mit
Kombinationstherapien	30	10	27	40	2,7	5,3	evaluierbaren Patienten berechnet

Tabelle 7-3: Second-line-Studien im Überblick

7.4 ECOG-Leistungsstatus und Karnofsky-Index

ECOG-Leistungsstatus		Karnofsky-Index (%)	
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung	100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
		90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig, leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich	80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, wenige Krankheitsymptome
		70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	60	Gelegentlich fremde Hilfe nötig, Selbstversorgung größtenteils noch möglich
		50	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe nötig
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich, 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
		30	Schwer behindert, Krankenhauspflege notwendig, Tod nicht bevorstehend
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden	20	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
		10	Moribund, Krankheit schreitet schnell voran
5	Tod	0	Tod

Tabelle 7-4: ECOG-Leistungsstatus und Karnofsky-Index

(nach Karnofsky et al. 1949; Oken et al. 1982)

7.5 RECIST-Kriterien zur Evaluation des Therapieansprechens

Beurteilung von Ziel-Läsionen und Nicht-Ziel-Läsionen

	Ziel-Läsionen		Nicht-Ziel-Läsionen
CR	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen	CR	Vollständiges Verschwinden aller Läsionen und Normalisierung des Tumormarkers
PR	Mindestens 30%ige Reduktion der Summe der längsten Durchmesser der Läsionen		
SD	Weder PR noch PD	IR/SD	Verbleib von mindestens einer Läsion und/oder Tumormarker erhöht
PD	Mindestens 20%ige Erhöhung der Summe der längsten Durchmesser der Läsionen oder mindestens eine neue Läsion	PD	Mindestens eine neue Läsion und/oder deutliche Vergrößerung der Läsionen

Tabelle 7-5: RECIST-Kriterien

(nach Therasse et al. 2000)

Beurteilung des Gesamtansprechens

Ziel-Läsionen	Nicht-Ziel-Läsionen	Neue Läsionen	Gesamtansprechen
CR	CR	nein	CR
CR	IR/SD	nein	PR
PR	nicht PD	nein	PR
SD	nicht PD	nein	SD
PD	egal	egal	PD
egal	PD	egal	PD
egal	egal	ja	PD

Tabelle 7-6: Gesamtansprechen nach RECIST-Kriterien

(nach Therasse et al. 2000)

8 Veröffentlichungen

K. E. Tschoep, V. Milani, G. Schmidt, X. Schiel, S. Abdel-Rahman, M. F. Kuhlencordt, C. Salat, **V. Maier**, V. Heinemann und R. D. Issels. „Gemcitabine + cisplatin (GEM+CIS) in combination with regional hyperthermia (RHT) in second-line therapy of gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer”. J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I **24**(18S): 14073.

K. E. Tschoep, S. Boeck, F. Berger, **V. Maier**, S. Abdel-Rahman, M. Kuhlencordt, C. Salat, M. Schmidt, V. Heinemann und R. D. Issels. „Regional hyperthermia (RHT) combined with gemcitabine (GEM) + cisplatin (CIS) in patients with GEM-refractory advanced pancreatic cancer: results of the ESHO phase II trial“. J Clin Oncol, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings **26**(15S): 4635.

9 Literatur

- Abou-Alfa, G. K., Letourneau, R., Harker, G., Modiano, M., Hurwitz, H., Tchekmedyan, N. S., Feit, K., Ackerman, J., De Jager, R. L., Eckhardt, S. G. und O'Reilly, E. M. (2006). "Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer." *J Clin Oncol* **24**: 4441-4447.
- Adachi, S., Kokura, S., Okayama, T., Ishikawa, T., Takagi, T., Handa, O., Naito, Y. und Yoshikawa, T. (2009). "Effect of hyperthermia combined with gemcitabine on apoptotic cell death in cultured human pancreatic cancer cell lines." *Int J Hyperther* **25**: 210-219.
- Adler, G., Seufferlein, T., Bischoff, S. C., Brambs, H.-J., Feuerbach, S., Grabenbauer, G., Hahn, S., Heinemann, V., Hohenberger, W., Langrehr, J. M., Lutz, M. P., Micke, O., Neuhaus, H., Neuhaus, P., Oettle, H., Schlag, P. M., Schmid, R., Schmiegel, W., Schlottmann, K., Werner, J., Wiedenmann, B. und Kopp, I. (2007). "S3-Leitlinie "Exokrines Pankreaskarzinom" 2007. Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13. - 14.10.2006)." *Z Gastroenterol* **45**: 487-523.
- Alexander, H. R., Hanna, N. und Pingpank, J. F. (2007). "Clinical results of cytoreduction and HIPEC for malignant peritoneal mesothelioma." *Cancer Treat Res* **134**: 343-355.
- Allendorf, J. D., Lauerman, M., Bill, A., DiGiorgi, M., Goetz, N., Vakiani, E., Remotti, H., Schrope, B., Sherman, W., Hall, M., Fine, R. L. und Chabot, J. A. (2008). "Neoadjuvant chemotherapy and radiation for patients with locally unresectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, efficacy, and survival." *J Gastrointest Surg* **12**: 91-100.
- Androulakis, N., Syrigos, K., Polyzos, A., Aravantinos, G., Stathopoulos, G. P., Ziras, N., Mallas, K., Vamvakas, L. und Georgoulis, V. (2005). "Oxaliplatin for pretreated patients with advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II study." *Cancer Invest* **23**: 9-12.
- Armour, E. P., McEachern, D., Wang, Z., Corry, P. M. und Martinez, A. (1993). "Sensitivity of human cells to mild hyperthermia." *Cancer Res* **53**: 2740-2744.
- Astsaturov, I. A., Meropol, N. J., Alpaugh, R. K., Cheng, J. D., Lewis, N. L., Beard, M., Rogatko, A., Xu, Z., Weiner, L. M. und Cohen, S. J. (2007). "A randomized phase II and coagulation study of bevacizumab alone or with docetaxel in patients with previously treated metastatic pancreatic adenocarcinoma." *J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I* **25**(18S): 4556.
- Bakkevold, K. E., Arnesjo, B., Dahl, O. und Kambestad, B. (1993). "Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of vater - results of a controlled, prospective, randomised multicentre study." *Eur J Cancer* **29A**: 698-703.
- Bansal, P. und Sonnenberg, A. (1995). "Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer." *Gastroenterology* **109**: 247-251.
- Batzler, W. U., Giersiepen, K., Hentschel, S., Husmann, G., Kaatsch, P., Katalinic, A., Kieschke, J., Kraywinkel, K., Meyer, M., Stabenow, R. und Stegmaier, C. *Krebs in Deutschland 2003 - 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage*, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg), Berlin, 2008.
- Bellon, S. F., Coleman, J. H. und Lippard, S. J. (1991). "DNA unwinding produced by site-specific intrastrand cross-links of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II)." *Biochemistry* **30**: 8026-8035.
- Berlin, J. D., Catalano, P., Thomas, J. P., Kugler, J. W., Haller, D. G. und Benson III, A. B. (2002). "Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology trial E2297." *J Clin Oncol* **20**: 3270-3275.

- Binks, S. P. und Dobrota, M. (1990). "Kinetics and mechanism of uptake of platinum-based pharmaceuticals by the rat small intestine." *Biochem Pharmacol* **40**: 1329-1336.
- Bjerregaard, J. K., Schonemann, K. R., Jensen, H. A., Mortensen, M. B., Hansen, T. P. und Pfeiffer, P. (2008). "Treatment of locally advanced pancreatic cancer with concurrent 5-fluorouracil and radiotherapy. Results from 64 patients treated from 2001-2005." *J Clin Oncol, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings* **26**(15S): 4624.
- Boeck, S., Ankerst, D. P. und Heinemann, V. (2007a). "The role of adjuvant chemotherapy for patients with resected pancreatic cancer: systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis." *Oncology* **72**: 314-321.
- Boeck, S., Weigang-Köhler, K., Fuchs, M., Kettner, E., Quietzsch, D., Trojan, J., Stötzer, O., Zeuzem, S., Lordick, F., Köhne, C.-H., Kröning, H., Steinmetz, T., Depenbrock, H. und Heinemann, V. (2007b). "Second-line chemotherapy with pemetrexed after gemcitabine failure in patients with advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II trial." *Ann Oncol* **18**: 745-751.
- Boeck, S., Wilkowski, R., Bruns, C. J., Issels, R. D., Schulz, C., Moosmann, N., Laessig, D., Haas, M., Golf, A. und Heinemann, V. (2007c). "Oral capecitabine in gemcitabine-pretreated patients with advanced pancreatic cancer." *Oncology* **73**: 221-227.
- Botzler, C., Issels, R. und Multhoff, G. (1996). "Heat-shock protein 72 cell-surface expression on human lung carcinoma cells is associated with an increased sensitivity to lysis mediated by adherent natural killer cells." *Cancer Immunol Immunother* **43**: 226-230.
- Bramhall, S. R., Rosemurgy, A., Brown, P. D., Bowry, C. und Buckels, J. A. (2001). "Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial." *J Clin Oncol* **19**: 3447-3455.
- Bramhall, S. R., Schulz, J., Nemunaitis, J., Brown, P. D., Baillet, M. und Buckels, J. A. C. (2002). "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." *Brit J Cancer* **87**: 161-167.
- Brell, J. M., Matin, K., Evans, T., Volkin, R. L., Kiefer, G. J., Schlesselman, J. J., Dranko, S., Rath, L., Schmotzer, A., Lenzner, D. und Ramanathan, R. K. (2009). "Phase II study of docetaxel and gefitinib as second-line therapy in gemcitabine pretreated patients with advanced pancreatic cancer." *Oncology* **76**: 270-274.
- Burriss III, H. A., Moore, M. J., Andersen, J., Green, M. R., Rothenberg, M. L., Modiano, M. R., Cripps, M. C., Portenoy, R. K., Storniolo, A. M., Tarassoff, P., Nelson, R., Dorr, F. A., Stephens, C. D. und Von Hoff, D. D. (1997). "Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial." *J Clin Oncol* **15**: 2403-2413.
- Cantore, M., Rabbi, C., Fiorentini, G., Olini, C., Zamagni, D., Iacono, C., Mambrini, A., Del Frio, A. und Manni, A. (2004). "Combined irinotecan and oxaliplatin in patients with advanced pre-treated pancreatic cancer." *Oncology* **67**: 93-97.
- Coley, W. B. (1893). "The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases." *Am J Med Sci* **105**: 487-511.
- Coley, W. B. (1896). "The therapeutic value of the mixed toxins of the streptococcus of erysipelas and bacillus prodigiosus in the treatment of inoperable malignant tumors, with a report of one hundred and sixty cases." *Am J Med Sci* **112**: 251-281.
- Colucci, G., Giuliani, F., Gebbia, V., Biglietto, M., Rabitti, P., Uomo, G., Cigolari, S., Testa, A., Maiello, E. und Lopez, M. (2002). "Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma." *Cancer* **94**: 902-910.
- Colucci, G., Labianca, R., Di Costanzo, F., Gebbia, V., Carteni, G., Massidda, B., Frontini, L., Falconi, M., Gallo, C. und Di Maio, M. (2009). "A randomized trial of gemcitabine (G) versus G plus cisplatin in chemotherapy-naïve advanced pancreatic adenocarcinoma: the GIP-1 (Gruppo Italiano Pancreas -

- GOIM/GISCAD/GOIRC) study." J Clin Oncol, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings **27**(15S): 4504.
- Comess, K. M., Burstyn, J. N., Essigmann, J. M. und Lippard, S. J. (1992). "Replication inhibition and translesion synthesis on templates containing site-specifically placed cis-diamminedichloroplatinum(II) DNA adducts." Biochemistry **31**: 3975-3990.
- Cunningham, D., Chau, I., Stocken, D. D., Valle, J. W., Smith, D., Steward, W., Harper, P. G., Dunn, J., Tudur-Smith, C., West, J., Falk, S., Crellin, A., Adab, F., Thompson, J., Leonard, P., Ostrowski, J., Eatock, M., Scheithauer, W., Herrmann, R. und Neoptolemos, J. P. (2009). "Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer." J Clin Oncol **27**: 5513-5518.
- Custodio, A., Puente, J., Sastre, J. und Díaz-Rubio, E. (2009). "Second-line therapy for advanced pancreatic cancer: a review of the literature and future directions." Cancer Treat Rev **35**: 676-684.
- de Braud, F., Cascinu, S. und Gatta, G. (2004). "Cancer of pancreas." Crit Rev Oncol Hematol **50**: 147-155.
- de Wit, R., van der Zee, J., van der Burg, M. E. L., Kruit, W. H., Logmans, A., van Rhooon, G. C. und Verweij, J. (1999). "A phase I/II study of combined weekly systemic cisplatin and locoregional hyperthermia in patients with previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix." Brit J Cancer **80**: 1387-1391.
- Demols, A., Peeters, M., Polus, M., Marechal, R., Gay, F., Monsaert, E., Hendlisz, A. und Van Laethem, J. L. (2006). "Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study." Brit J Cancer **94**: 481-485.
- Di Costanzo, F., Carlini, P., Doni, L., Massidda, B., Mattioli, R., Iop, A., Barletta, E., Moscetti, L., Recchia, F., Tralongo, P. und Gasperoni, S. (2005). "Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC)." Brit J Cancer **93**: 185-189.
- Di Giorgio, A., Naticchioni, E., Biacchi, D., Sibio, S., Accarpio, F., Rocco, M., Tarquini, S., Di Seri, M., Ciardi, A., Montruccoli, D. und Sammartino, P. (2008). "Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer." Cancer **113**: 315-325.
- Faivre, J., Forman, D., Estève, J., Obradovic, M., Sant, M. und EUROCORE Working Group (1998). "Survival of patients with primary liver cancer, pancreatic cancer and biliary tract cancer in europe." Eur J Cancer **34**: 2184-2190.
- Fichtinger-Schepman, A. M., van der Veer, J. L., den Hartog, J. H., Lohman, P. H. und Reedijk, J. (1985). "Adducts of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) with DNA: formation, identification, and quantification." Biochemistry **24**: 707-713.
- Fortune, B. E., Li, X., Kosuri, K. V., Weatherby, L. M., Thomas, J. P. und Bekaii-Saab, T. S. (2009). "Fixed-dose-rate gemcitabine in combination with oxaliplatin in patients with metastatic pancreatic cancer refractory to standard-dose-rate gemcitabine: a single-institute study." Oncology **76**: 333-337.
- Fung, M. C., Ishiguro, H., Takayama, S., Morizane, T., Adachi, S. und Sakata, T. (2003). "Survival benefit of chemotherapy treatment in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis." Proc Am Soc Clin Oncol **22**: 1155.
- Gasent Blesa, J., Alberola Candell, V., Giner Marco, V., Juan, O., Provencio Pulla, M., Llorca, C. und Gravalos, C. (2009). "Phase II trial of second-line chemotherapy in metastatic pancreas cancer with the combination of oxaliplatin (Ox) and capecitabine (Cp)." J Clin Oncol, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings **27**(15S): e15561.
- Gebbia, V., Maiello, E., Giuliani, F., Borsellino, N., Caruso, M., Di Maggio, G., Ferrà, F., Bordonaro, R., Verderame, F., Tralongo, P., Di Christina, L., Agueli, R., Russo, P. und Colucci, G. (2007). "Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinical practice." Ann Oncol **18**(6S): vi124-vi127.

- Gellermann, J., Hildebrandt, B., Issels, R., Ganter, H., Wlodarczyk, W., Budach, V., Felix, R., Tunn, P.-U., Reichardt, P. und Wust, P. (2006). "Noninvasive magnetic resonance thermography of soft tissue sarcomas during regional hyperthermia." *Cancer* **107**: 1373-1382.
- Gellermann, J., Wlodarczyk, W., Hildebrandt, B., Ganter, H., Nicolau, A., Rau, B., Tilly, W., Föhling, H., Nadobny, J., Felix, R. und Wust, P. (2005). "Noninvasive magnetic resonance thermography of recurrent rectal carcinoma in a 1.5 tesla hybrid system." *Cancer Res* **65**: 5872-5880.
- Gerner, E. W. und Schneider, M. J. (1975). "Induced thermal resistance in HeLa cells." *Nature* **256**: 500-502.
- Ghadirian, P., Lynch, H. T. und Krewski, D. (2003). "Epidemiology of pancreatic cancer: an overview." *Cancer Detect Prev* **27**: 87-93.
- Golcher, H., Brunner, T., Grabenbauer, G., Merkel, S., Papadopoulos, T., Hohenberger, W. und Meyer, T. (2008). "Preoperative chemoradiation in adenocarcinoma of the pancreas. A single centre experience advocating a new treatment strategy." *Eur J Surg Oncol* **34**: 756-764.
- Goldstein, D., Carroll, S., Apte, M. und Keogh, G. (2004). "Modern management of pancreatic carcinoma." *Intern Med J* **34**: 475-481.
- Green, M. R. (1996). "Gemcitabine safety overview." *Semin Oncol* **23**(10S): 32-35.
- Hand, J. W., Lagendijk, J. J. W., Bach Andersen, J. und Bolomey, J. C. (1989). "Quality assurance guidelines for ESHO protocols." *Int J Hyperther* **5**: 421-428.
- Harima, Y., Nagata, K., Harima, K., Ostapenko, V. V., Tanaka, Y. und Sawada, S. (2009). "A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma." *Int J Hyperther* **25**: 338-343.
- Harmon, B. V., Corder, A. M., Collins, R. J., Gobé, G. C., Allen, J., Allan, D. J. und Kerr, J. F. (1990). "Cell death induced in a murine mastocytoma by 42-47 degrees C heating in vitro: evidence that the form of death changes from apoptosis to necrosis above a critical heat load." *Int J Radiat Biol* **58**: 845-858.
- Haveman, J., Bergs, J. W., Franken, N. A., van Bree, C. und Stalpers, L. J. (2005). "Effect of hyperthermia on uptake and cytotoxicity of cisplatin in cultured murine mammary carcinoma cells." *Oncol Rep* **14**: 561-567.
- Haveman, J., Rietbroek, R. C., Geerdink, A., van Rijn, J. und Barker, P. J. M. (1995). "Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in cultured SW1573 cells." *Int J Cancer* **62**: 627-630.
- Hedley, D., Moore, M. J., Hirte, H., Siu, L., Vincent, M., Jonker, D., Mwang, H., Nagai, J. und Dancey, J. (2005). "A phase II trial of perifosine as second line therapy for advanced pancreatic cancer. A study of the Princess Margaret Hospital [PMH] Phase II Consortium." *J Clin Oncol, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I of II* **23**(16S): 4166.
- Heinemann, V., Hinke, A., Boeck, S., Labianca, R. und Louvet, C. (2007a). "Gemcitabine-based combinations (gem+x) vs gemcitabine (gem) alone in the treatment of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of sixteen randomized trials." *J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I* **25**(18S): 4515.
- Heinemann, V., Labianca, R., Hinke, A. und Louvet, C. (2007b). "Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and german multicenter study." *Ann Oncol* **18**: 1652-1659.
- Heinemann, V., Quietzsch, D., Gieseler, F., Gonnermann, M., Schönekas, H., Rost, A., Neuhaus, H., Haag, C., Clemens, M., Heinrich, B., Vehling-Kaiser, U., Fuchs, M., Fleckenstein, D., Gesierich, W., Uthgenannt, D., Einsele, H., Holstege, A., Hinke, A., Schalhorn, A. und Wilkowski, R. (2006). "Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer." *J Clin Oncol* **24**: 3946-3952.
- Henle, K. J. und Leeper, D. B. (1979). "Effects of hyperthermia (45°) on macromolecular synthesis in chinese hamster ovary cells." *Cancer Res* **39**: 2665-2674.

- Hermanek, P., Riedl, S. und Büchler, M. W. "Maligne Tumoren des Pankreas." in: Neuhaus, P. und Wittekind, C., Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007: 263.
- Herrmann, R., Bodoky, G., Ruhstaller, T., Glimelius, B., Bajetta, E., Schüller, J., Saletti, P., Bauer, J., Figer, A., Pestalozzi, B., Köhne, C.-H., Mingrone, W., Stemmer, S. M., Tamas, K., Kornek, G. V., Koeberle, D., Cina, S., Bernhard, J., Dietrich, D. und Scheithauer, W. (2007). "Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group." J Clin Oncol **25**: 2212-2217.
- Hettinga, J. V. E., Konings, A. W. T. und Kampinga, H. H. (1997). "Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia - a review." Int J Hyperther **13**: 439-457.
- Hildebrandt, B., Rau, B., Gellermann, J., Kerner, T., Nicolaou, A., Blohmer, J.-U., Trappe, R. U., Riess, H. und Wust, P. (2004). "Lokoregionäre Hyperthermie: Standards und neue Entwicklungen." Wien Med Wochenschr **154**: 148-158.
- Hildebrandt, B. und Wust, P. (2007). "Interactions between hyperthermia and cytotoxic drugs." Cancer Treat Res **134**: 185-193.
- Hildebrandt, B., Wust, P., Ahlers, O., Dieing, A., Sreenivasa, G., Kerner, T., Felix, R. und Riess, H. (2002). "The cellular and molecular basis of hyperthermia." Crit Rev Oncol Hematol **43**: 33-56.
- Hill, G. W., Morest, D. K. und Parham, K. (2008). "Cisplatin-induced ototoxicity: effect of intratympanic dexamethasone injections." Otol Neurotol **29**: 1005-1011.
- Hobohm, U. (2001). "Fever and cancer in perspective." Cancer Immunol Immunother **50**: 391-396.
- Hornback, N. B. (1989). "Historical aspects of hyperthermia in cancer therapy." Radiol Clin North Am **27**: 481-488.
- Huang, J.-C., Zamble, D. B., Reardon, J. T., Lippard, S. J. und Sancar, A. (1994). "HMG-domain proteins specifically inhibit the repair of the major DNA adduct of the anticancer drug cisplatin by human excision nuclease." Proc Natl Acad Sci U S A **91**: 10394-10398.
- Ignatiadis, M., Polyzos, A., Stathopoulos, G. P., Tselepatiotis, E., Christophylakis, C., Kalbakis, K., Vamvakas, L., Kotsakis, A., Potamianou, A. und Georgoulas, V. (2006). "A multicenter phase II study of docetaxel in combination with gefitinib in gemcitabine-pretreated patients with advanced/metastatic pancreatic cancer." Oncology **71**: 159-163.
- Ishida, S., Lee, J., Thiele, D. J. und Herskowitz, I. (2002). "Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals." Proc Natl Acad Sci U S A **99**: 14298-14302.
- Issels, R. D. (2008a). "Hyperthermia adds to chemotherapy." Eur J Cancer **44**: 2546-2554.
- Issels, R. D. (2008b). "Regional hyperthermia in high-risk soft tissue sarcomas." Curr Opin Oncol **20**: 438-443.
- Issels, R. D., Abdel-Rahman, S., Wendtner, C.-M., Falk, M. H., Kurze, V., Sauer, H., Aydemir, U. und Hiddemann, W. (2001). "Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study." Eur J Cancer **37**: 1599-1608.
- Issels, R. D., Lindner, L. H., Wust, P., Hohenberger, P., Jauch, K., Daugaard, S., Mansmann, U., Hiddemann, W., Blay, J. und Verweij, J. (2007). "Regional hyperthermia (RHT) improves response and survival when combined with systemic chemotherapy in the management of locally advanced, high grade soft tissue sarcomas (STS) of the extremities, the body wall and the abdomen: a phase III randomised pros." J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I **25(18S)**: 10009.
- Issels, R. D., Mittermüller, J., Gerl, A., Simon, W., Ortmaier, A., Denzlinger, C., Sauer, H. und Wilmanns, W. (1991). "Improvement of local control by regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy (ifosfamide plus etoposide) in advanced sarcomas: updated report on 65 patients." J Cancer Res Clin Oncol **117(4S)**: 141-147.

- Jacobs, A. D., Burris, H. A., Rivkin, S., Ritch, P. S., Eisenberg, P. D. und Mettinger, K. L. (2004). "A randomized phase III study of rubitecan (ORA) vs. best choice (BC) in 409 patients with refractory pancreatic cancer report from a north-american multi-center study." J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) **22**(14S): 4013.
- Jamieson, E. R. und Lippard, S. J. (1999). "Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA-adducts." Chem Rev **99**: 2467-2498.
- Jones, E. L., Oleson, J. R., Prosnitz, L. R., Samulski, T. V., Vujaskovic, Z., Yu, D., Sanders, L. L. und Dewhirst, M. W. (2005). "Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors." J Clin Oncol **23**: 3079-3085.
- Kakehi, M., Ueda, K., Mukojimas, T., Hiraoka, M., Seto, O., Akanuma, A. und Nakatsugawa, S. (1990). "Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs." Int J Hyperther **6**: 719-740.
- Kalser, M. H. und Ellenberg, S. S. (1985). "Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection." Arch Surg **120**: 899-903.
- Kampinga, H. H., Dynlacht, J. R. und Dikomey, E. (2004). "Mechanism of radiosensitization by hyperthermia (> or = 43°C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines." Int J Hyperther **20**: 131-139.
- Karnofsky, D. A. und Burchenal, J. H. "The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer." in: MacLeod, C. M., Evaluation of chemotherapeutic agents, Columbia University Press, New York, 1949: 191-205.
- Kim, Y. J., Bang, S., Park, J. Y., Park, S. W., Chung, J. B. und Song, S. Y. (2009). "Phase II study of 5-fluorouracil and paclitaxel in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer." Cancer Chemother Pharmacol **63**: 529-533.
- Kindler, H. L., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Oraefo, E., Schrag, D., Hurwitz, H., McLeod, H. L., Mulcahy, M. F., Schilsky, R. L. und Goldberg, R. M. (2007). "A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): a preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB)." J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part 1 **25**(18S): 4508.
- Klinkenbijn, J. H., Jeekel, J., Sahmoud, T., van Pel, R., Couvreur, M. L., Veenhof, C. H., Arnaud, J. P., González González, D., de Wit, L. T., Hennipman, A. und Wils, J. (1999). "Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region. Phase III trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group." Ann Surg **230**: 776-784.
- Klöppel, G., Lüttges, J. und Heitz, P. U. "Pankreas." in: Böcker, W., Denk, H. und Heitz, P. U., Pathologie, **3. Auflage**, Elsevier GmbH, München, 2004: 815-816.
- Ko, A. H., Dito, E., Schillinger, B., Venook, A. P., Bergsland, E. K. und Tempero, M. A. (2008). "Excess toxicity associated with docetaxel and irinotecan in patients with metastatic, gemcitabine-refractory pancreatic cancer: results of a phase II study." Cancer Invest **26**: 47-52.
- Konings, A. W. T., Hettinga, J. V. E., Lemstra, W., Humphrey, G. B. und Kampinga, H. H. (1993). "Sensitizing for cis-diamminedichloroplatinum(II) action by hyperthermia in resistant cells." Int J Hyperther **9**: 553-562.
- Kosuge, T., Kiuchi, T., Mukai, K. und Kakizoe, T. (2006). "A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer." Jpn J Clin Oncol **36**: 159-165.
- Kozuch, P., Grossbard, M. L., Barzdins, A., Araneo, M., Robin, A., Frager, D., Homel, P., Marino, J., DeGregorio, P. und Bruckner, H. W. (2001). "Irinotecan combined with gemcitabine, 5-fluorouracil, leucovorin, and cisplatin (G-FLIP) is an effective and noncrossresistant treatment for chemotherapy refractory metastatic pancreatic cancer." Oncologist **6**: 488-495.

- Kris, M. G., Hesketh, P. J., Somerfield, M. R., Feyer, P., Clark-Snow, R., Koeller, J. M., Morrow, G. R., Chinnery, L. W., Chesney, M. J., Gralla, R. J. und Grunberg, S. M. (2006). "American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006." *J Clin Oncol* **24**: 2932-2947.
- Kroep, J. R., Peters, G. J., van Moorsel, C. J. A., Catik, A., Vermorken, J. B., Pinedo, H. M. und van Groeningen, C. J. (1999). "Gemcitabine-cisplatin: a schedule finding study." *Ann Oncol* **10**: 1503-1510.
- Kulke, M. H., Blazskowsky, L. S., Ryan, D. P., Clark, J. W., Meyerhardt, J. A., Zhu, A. X., Enzinger, P. C., Kwak, E. L., Muzikansky, A., Lawrence, C. und Fuchs, C. S. (2007). "Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer." *J Clin Oncol* **25**: 4787-4792.
- Lagendijk, J. J. W., Van Rhoon, G. C., Hornsleth, S. N., Wust, P., De Leeuw, A. C. C., Schneider, C. J., Van Dijk, J. D. P., Van der Zee, J., Van Heek-Romanowski, R., Rahman, S. A. und Gromoll, C. (1998). "ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia." *Int J Hyperther* **14**: 125-133.
- Lepock, J. R. (2005). "How do cells respond to their thermal environment?" *Int J Hyperther* **21**: 681-687.
- Lepock, J. R., Frey, H. E., Heynen, M. L., Senisterra, G. A. und Wartens, R. L. (2001). "The nuclear matrix is a thermolabile cellular structure." *Cell Stress Chaperones* **6**: 136-147.
- Lepock, J. R., Frey, H. E. und Ritchie, K. P. (1993). "Protein denaturation in intact hepatocytes and isolated cellular organelles during heat shock." *J Cell Biol* **122**: 1267-1276.
- Li, C. P. und Chao, Y. (2004). "A prospective randomized trial of gemcitabine alone or gemcitabine + cisplatin in the treatment of metastatic pancreatic cancer." *J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* **22**(14S): 4144.
- Li, G. C., Mivechi, N. F. und Weitzel, G. (1995). "Heat shock proteins, thermotolerance, and their relevance to clinical hyperthermia." *Int J Hyperther* **11**: 459-488.
- Lin, X., Okuda, T., Holzer, A. und Howell, S. B. (2002). "The copper transporter CTR1 regulates cisplatin uptake in *saccharomyces cerevisiae*." *Mol Pharmacol* **62**: 1154-1159.
- Louvet, C., Labianca, R., Hammel, P., Lledo, G., Zampino, M. G., André, T., Zaniboni, A., Ducreux, M., Aitini, E., Taïeb, J., Faroux, R., Lepere, C. und de Gramont, A. (2005). "Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial." *J Clin Oncol* **23**: 3509-3516.
- Lüttges, J., Schemm, S., Vogel, I., Hedderich, J., Kremer, B. und Klöppel, G. (2000). "The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation." *J Pathol* **191**: 154-161.
- Mazzer, M., Zanon, E., Foltran, L., De Pauli, F., Cardellino, G., Iaiza, E., Ermacora, P., Aprile, G. und Fasola, G. (2009). "Second-line pemetrexed-oxaliplatin combination for advanced pancreatic adenocarcinoma." *J Clin Oncol, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings* **27**(15S): e15597.
- Milani, V., Noessner, E., Ghose, S., Kuppner, M., Ahrens, B., Scharner, A., Gastpar, R. und Issels, R. D. (2002). "Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation." *Int J Hyperther* **18**: 563-575.
- Milella, M., Gelibter, A., Di Cosimo, S., Bria, E., Ruggeri, E. M., Carlini, P., Malaguti, P., Pellicciotta, M., Terzoli, E. und Cognetti, F. (2004). "Pilot study of celecoxib and infusional 5-fluorouracil as second-line treatment for advanced pancreatic carcinoma." *Cancer* **101**: 133-138.
- Mini, E., Nobili, S., Caciagli, B., Landini, I. und Mazzei, T. (2006). "Cellular pharmacology of gemcitabine." *Ann Oncol* **17**(5S): v7-v12.
- Moore, M. J., Goldstein, D., Hamm, J., Figer, A., Hecht, J. R., Gallinger, S., Au, H. J., Murawa, P., Walde, D., Wolff, R. A., Campos, D., Lim, R., Ding, K., Clark, G., Voskoglou-Nomikos, T., Ptasynski, M. und Parulekar, W. (2007). "Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group." *J Clin Oncol* **25**: 1960-1966.

- Moore, M. J., Hamm, J., Dancey, J., Eisenberg, P. D., Dagenais, M., Fields, A., Hagan, K., Greenberg, B., Colwell, B., Zee, B., Tu, D., Ottaway, J., Humphrey, R. und Seymour, L. (2003). "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 **21**: 3296-3302.
- Morimoto, R. I. (1993). "Cells in stress: transcriptional activation of heat shock genes." Science **259**: 1409-1410.
- Morizane, C., Okusaka, T., Furuse, J., Ishii, H., Ueno, H., Ikeda, M., Nakachi, K., Najima, M., Ogura, T. und Suzuki, E. (2009). "A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer." Cancer Chemother Pharmacol **63**: 313-319.
- Multhoff, G., Botzler, C., Jennen, L., Schmidt, J., Ellwart, J. und Issels, R. (1997). "Heat shock protein 72 on tumor cells: a recognition structure for natural killer cells." J Immunol **158**: 4341-4350.
- Munter, M., Timke, C., Abdollahi, A., Friess, H., Jaeger, D., Heeger, S., Buchler, M., Debus, J., Huber, P. und Krempien, R. (2008). "Final results of a phase II trial [PARC-Study ISRCTN56652283] for patients with primary inoperable locally advanced pancreatic cancer combining intensity modulated radiotherapy (IMRT) with cetuximab und gemcitabine." J Clin Oncol, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings **26**(15S): 4613.
- Neoptolemos, J., Büchler, M., Stocken, D. D., Ghaneh, P., Smith, D., Bassi, C., Moore, M., Cunningham, D., Dervenis, C. und Goldstein, D. (2009). "ESPAC-3(v2): a multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma." J Clin Oncol, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings **27**(18S): LBA4505.
- Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Friess, H., Bassi, C., Dunn, J. A., Hickey, H., Beger, H., Fernandez-Cruz, L., Dervenis, C., Lacaïne, F., Falconi, M., Pederzoli, P., Pap, A., Spooner, D., Kerr, D. J. und Büchler, M. W. (2004). "A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer." N Engl J Med **350**: 1200-1210.
- Neuhaus, P., Riess, H., Post, S., Gellert, K., Ridwelski, K., Schramm, H., Zuelke, C., Fahlke, J., Langrehr, J. und Oettle, H. (2008). "CONKO-001: final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC)." J Clin Oncol, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings **26**(15S): LBA4504.
- Ng, M., Norman, A. R., Cunningham, D., Waters, J., Oates, J. und Ross, P. (2004). "Phase II trial evaluating a 2 weekly regimen of irinotecan (IR) and 5-FU/leucovorin (LV) in patients with metastatic pancreatic cancer refractory to chemotherapy." J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) **22**(14S): 4229.
- Noessner, E., Gastpar, R., Milani, V., Brandl, A., Hutzler, P. J. S., Kuppner, M. C., Roos, M., Kremmer, E., Asea, A., Calderwood, S. K. und Issels, R. D. (2002). "Tumor-derived heat shock protein 70 peptide complexes are cross-presented by human dendritic cells." J Immunol **169**: 5424-5432.
- Novarino, A., Satolli, M. A., Chiappino, I., Giacobino, A., Bellone, G., Rahimi, F., Milanese, E., Bertetto, O. und Ciuffreda, L. (2009). "Oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as second-line treatment for advanced pancreatic cancer." Am J Clin Oncol **32**: 44-48.
- Oettle, H., Arnold, D., Esser, M., Huhn, D. und Riess, H. (2000). "Paclitaxel as weekly second-line therapy in patients with advanced pancreatic carcinoma." Anti-Cancer Drug **11**: 635-638.
- Oettle, H., Pelzer, U., Stieler, J., Hilbig, A., Roll, L., Schwaner, I., Adler, M., Detken, S., Dörken, B. und Riess, H. (2005a). "Oxaliplatin/folinic acid/5-fluorouracil [24h] (OFF) plus best supportive care versus best supportive care alone (BSC) in second-line therapy of gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer (CONKO 003)." J Clin Oncol, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I of II **23**(16S): 4031.
- Oettle, H., Post, S., Neuhaus, H., Gellert, K., Langrehr, J., Ridwelski, K., Schramm, H., Fahlke, J., Zuelke, C., Burkart, C., Gutberlet, K., Kettner, E., Schmalenberg, H., Weigang-Koehler, K., Bechstein, W.-O., Niedergethmann, M., Schmidt-Wolf, I., Roll, L., Doerken, B. und Riess, H. (2007). "Adjuvant

- chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer, a randomized controlled trial." *JAMA* **297**: 267-277.
- Oettle, H., Richards, D., Ramanathan, R. K., van Laethem, J. L., Peeters, M., Fuchs, M., Zimmermann, A., John, W., Von Hoff, D., Arning, M. und Kindler, H. L. (2005b). "A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer." *Ann Oncol* **16**: 1639-1645.
- Ohkawa, S. (2004). "Randomized controlled trial of gemcitabine in combination with UFT versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer." *J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* **22**(14S): 4131.
- Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T. und Carbone, P. P. (1982). "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group." *Am J Clin Oncol* **5**: 649-655.
- Overgaard, J., González González, D., Hulshof, M. C. C. M., Arcangeli, G., Dahl, O., Mella, O. und Bentzen, S. M. (1995). "Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma." *Lancet* **345**: 540-543.
- Pelzer, U., Kubica, K., Stieler, J., Schwaner, I., Heil, G., Görner, M., Mölle, M., Hilbig, A., Dörken, B., Riess, H. und Oettle, H. (2008). "A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study." *J Clin Oncol, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings* **26**(15S): 4508.
- Pelzer, U., Stieler, J., Roll, L., Hilbig, A., Dörken, B., Riess, H. und Oettle, H. (2009). "Second-line therapy in refractory pancreatic cancer. Results of a phase II study." *Onkologie* **32**: 99-102.
- Philip, P. A., Benedetti, J., Fenoglio-Preiser, C., Zalupski, M., Lenz, H., O'Reilly, E., Wong, R., Atkins, J., Abruzzese, J. und Blanke, C. (2007). "Phase III study of gemcitabine [G] plus cetuximab [C] versus gemcitabine in patients [pts] with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [PC]: SWOG S0205 study." *J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I* **25**(18S): LBA4509.
- Poplin, E., Feng, Y., Berlin, J., Rothenberg, M. L., Hochster, H., Mitchell, E., Alberts, S., O'Dwyer, P., Haller, D., Catalano, P., Cella, D. und Benson III, A. B. (2009). "Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group." *J Clin Oncol* **27**: 3778-3785.
- Reddy, S., Wolfgang, C. L., Cameron, J. L., Eckhauser, F., Choti, M. A., Schulick, R. D., Edil, B. H. und Pawlik, T. M. (2009). "Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. Evaluation of morbidity and long-term survival." *Ann Surg* **250**: 282-287.
- Regine, W. F., Winter, K. A., Abrams, R. A., Safran, H., Hoffman, J. P., Konski, A., Benson, A. B., Macdonald, J. S., Kudrimoti, M. R., Fromm, M. L., Haddock, M. G., Schaefer, P., Willett, C. G. und Rich, T. A. (2008). "Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma." *JAMA* **299**: 1019-1026.
- Reni, M., Cereda, S., Mazza, E., Passoni, P., Nicoletti, R., Balzano, G., Zerbi, A., Arcidiacono, P. G., Staudacher, C. und Di Carlo, V. (2008). "PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine) regimen as second-line therapy in patients with progressive or recurrent pancreatic cancer after gemcitabine-containing chemotherapy." *Am J Clin Oncol* **31**: 145-150.
- Reni, M., Cordio, S., Milandri, C., Passoni, P., Bonetto, E., Oliani, C., Luppi, G., Nicoletti, R., Galli, L., Bordonaro, R., Passardi, A., Zerbi, A., Balzano, G., Aldrighetti, L., Staudacher, C., Villa, E. und Di Carlo, V. (2005). "Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicenter phase III trial." *Lancet Oncol* **6**: 369-376.
- Reni, M., Pasetto, L., Aprile, G., Cordio, S., Bonetto, E., Dell'Oro, S., Passoni, P., Piemonti, L., Fugazza, C., Luppi, G., Milandri, C., Nicoletti, R., Zerbi, A., Balzano, G., Di Carlo, V. und Brandes, A. A. (2006).

- "Raltitrexed-efloxatin salvage chemotherapy in gemcitabine-resistant metastatic pancreatic cancer." *Brit J Cancer* **94**: 785-791.
- Ribaud, P., Gouveia, J., Bonnay, M. und Mathe, G. (1981). "Clinical pharmacology and pharmacokinetics of cisplatin and analogs." *Cancer Treat Rep* **65**(3S): 97-105.
- Richards, D. A., Oettle, H., Vervenne, W. L., Saif, M. W., Thomas, J. P., Spitzer, G., Visseren-Grul, C., Enas, N. und Weitzmann, A. (2005). "Randomized double-blind phase II trial comparing gemcitabine (GEM) plus LY293111 vs. GEM plus placebo in advanced adenocarcinoma of the pancreas." *J Clin Oncol, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I of II* **23**(16S): 4092.
- Riess, H., Helm, A., Niedergethmann, M., Schmidt-Wolf, I., Moik, M., Hammer, C., Zippel, K., Weigang-Koehler, K., Stauch, M. und Oettle, H. (2005). "A randomised, prospective multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer." *J Clin Oncol, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I of II* **23**(16S): 4009.
- Rietbroek, R. C., Schilthuis, M. S., Bakker, P. J. M., van Dijk, J. D. P., Postma, A. J., González González, D., Bakker, A. J., van der Velden, J., Helmerhorst, T. J. M. und Veenhof, C. H. N. (1997a). "Phase II trial of weekly locoregional hyperthermia and cisplatin in patients with a previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix." *Cancer* **79**: 935-943.
- Rietbroek, R. C., van de Vaart, P. J. M., Haveman, J., Blommaert, F. A., Geerdink, A., Bakker, P. J. M. und Veenhof, C. H. M. (1997b). "Hyperthermia enhances the cytotoxicity and platinum-DNA adduct formation of lobaliplatin and oxaliplatin in cultured SW 1573 cells." *J Cancer Res Clin Oncol* **123**: 6-12.
- Rocha Lima, C. M., Green, M. R., Rotche, R., Miller Jr, W. H., Jeffrey, G. M., Cisar, L. A., Morganti, A., Orlando, N., Gruia, G. und Miller, L. L. (2004). "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* **22**: 3776-3783.
- Rosewicz, S. und Wiedenmann, B. (1997). "Pancreatic carcinoma." *Lancet* **349**: 485-489.
- Saif, M. W. (2008). "New developments in the treatment of pancreatic cancer. Highlights from the "44th ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. May 30 - June 3, 2008." *JOP* **9**: 391-397.
- Sapareto, S. A., Hopwood, L. E., Dewey, W. C., Raju, M. R. und Gray, J. W. (1978). "Effects of hyperthermia on survival and progression of chinese hamster ovary cells." *Cancer Res* **38**: 393-400.
- Sasson, A. R., Wesley Wetherington, R., Hoffman, J. P., Ross, E. A., Cooper, H., Meropol, N. J., Freedman, G., Pingpank, J. F. und Eisenberg, B. L. (2003). "Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas." *Int J Gastrointest Cancer* **34**: 121-127.
- Scheithauer, W., Schüll, B., Ulrich-Pur, H., Schmid, K., Raderer, M., Haider, K., Kwasny, W., Depisch, D., Schneeweiss, B., Lang, F. und Kornek, G. V. (2003). "Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial." *Ann Oncol* **14**: 97-104.
- Seegenschmiedt, M. H. und Vernon, C. C. "A historical perspective on hyperthermia in oncology." in: Seegenschmiedt, M. H., Fessenden, P. und Vernon, C. C., *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy, Volume 1: Biology, Physiology, Physics*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1995: 8-37.
- Shapiro, J., Marshall, J., Karasek, P., Figer, A., Oettle, H., Couture, F., Jeziorski, K., Broome, P. und Hawkins, R. (2005). "G17DT+gemcitabine [GEM] versus placebo+GEM in untreated subjects with locally advanced, recurrent, or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: results of a randomized, double-blind, multinational, multicenter study." *J Clin Oncol, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I of II* **23**(16S): 4012.
- Smeenk, H. G., Tran, T. C. K., Erdmann, J., van Eijck, C. H. J. und Jeekel, J. (2005). "Survival after surgical management of pancreatic adenocarcinoma: does curative and radical surgery truly exist?" *Langenbecks Arch Surg* **390**: 94-103.

- Snady, H., Bruckner, H., Cooperman, A., Paradiso, J. und Kiefer, L. (2000). "Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial." *Cancer* **89**: 314-327.
- Song, C. W., Park, H. J., Lee, C. K. und Griffin, R. (2005). "Implications of increased tumor blood flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment." *Int J Hyperther* **21**: 761-767.
- Sorenson, C. M. und Eastman, A. (1988). "Mechanism of cis-diamminedichloroplatinum(II)-induced cytotoxicity: role of G2 arrest and DNA double-strand breaks." *Cancer Res* **48**: 4484-4488.
- Sperti, C., Pasquali, C., Piccoli, A. und Pedrazzoli, S. (1997). "Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas." *World J Surg* **21**: 195-200.
- Srivastava, P. (2002). "Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune response." *Annu Rev Immunol* **20**: 395-425.
- Stangl, S., Wortmann, A., Guertler, U. und Multhoff, G. (2006). "Control of metastasized pancreatic carcinomas in SCID/beige mice with human IL-2/TKD-activated NK cells." *J Immunol* **176**: 6270-6276.
- Stathopoulos, G. P., Syrigos, K., Aravantinos, G., Polyzos, A., Papakotoulas, P., Fountzilas, G., Potamianou, A., Ziras, N., Boukovinas, J., Varthalitis, J., Androulakis, N., Kotsakis, A., Samonis, G. und Georgoulas, V. (2006). "A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer." *Brit J Cancer* **95**: 587-592.
- Stehlin, J. S. (1969). "Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities." *Surg Gynecol Obstet* **129**: 305-308.
- Stocken, D. D., Büchler, M. W., Dervenis, C., Bassi, C., Jeekel, H., Klinkenbijn, J. H. G., Bakkevold, K. E., Takada, T., Amano, H. und Neoptolemos, J. P. (2005). "Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer." *Brit J Cancer* **92**: 1372-1381.
- Sultana, A., Smith, C. T., Cunningham, D., Starling, N., Neoptolemos, J. P. und Ghaneh, P. (2007). "Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer." *J Clin Oncol* **25**: 2607-2615.
- Takada, T., Amano, H., Yasuda, H., Nimura, Y., Matsushiro, T., Kato, H., Nagakawa, T. und Nakayama, T. (2002). "Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma." *Cancer* **95**: 1685-1695.
- Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan, R. S., Rubinstein, L., Verweij, J., Van Glabbeke, M., van Oosterom, A. T., Christian, M. C. und Gwyther, S. G. (2000). "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors." *J Natl Cancer Inst* **92**: 205-216.
- Togawa, A., Yoshitomi, H., Ito, H., Kimura, F., Shimizu, H., Ohtsuka, M., Yoshidome, H., Kato, A., Sawada, S. und Miyazaki, M. (2007). "Treatment with an oral fluoropyrimidine, S-1, plus cisplatin in patients who failed postoperative gemcitabine treatment for pancreatic cancer: a pilot study." *Int J Clin Oncol* **12**: 268-273.
- Tsavaris, N., Kosmas, C., Skopelitis, H., Gouveris, P., Kopteridis, P., Loukeris, D., Sigala, F., Zorbala-Sypsa, A., Felekouras, E. und Papalambros, E. (2005). "Second-line treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: a phase II study." *Invest New Drug* **23**: 369-375.
- Tumorzentrum München (2007). "Überleben C25: Pankreaskarzinom." (01.11.2007), online im Internet: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C25_G.pdf, entnommen am 11.12.2007.
- Ulrich-Pur, H., Raderer, M., Kornek, G. V., Schüll, B., Schmid, K., Haider, K., Kwasny, W., Depisch, D., Schneeweiss, B., Lang, F. und Scheithauer, W. (2003). "Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma." *Brit J Cancer* **88**: 1180-1184.

- Urano, M., Kuroda, M. und Nishimura, Y. (1999). "For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures." *Int J Hyperther* **15**: 79-107.
- van Bree, C., Beumer, C., Rodermond, H. M., Haveman, J. und Bakker, P. J. M. (1999). "Effectiveness of 2',2'difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) combined with hyperthermia in rat R-1 rhabdomyosarcoma *in vitro* and *in vivo*." *Int J Hyperther* **15**: 549-556.
- van Bree, C., Rietbroek, R. C., Schopman, E. M., Kipp, J. B. und Bakker, P. J. (1996). "Local hyperthermia enhances the effect of cis-diamminedichloro-platinum(II) on nonirradiated and preirradiated rat solid tumors." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **36**: 135-140.
- Van Cutsem, E., van de Velde, H., Karasek, P., Oettle, H., Vervenne, W. L., Szawlowski, A., Schoffski, P., Post, S., Verslype, C., Neumann, H., Safran, H., Humblet, Y., Perez Ruixo, J., Ma, Y. und Von Hoff, D. (2004). "Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer." *J Clin Oncol* **22**: 1430-1438.
- Van Cutsem, E., Vervenne, W. L., Bennouna, J., Humblet, Y., Gill, S., Van Laethem, J.-L., Verslype, C., Scheithauer, W., Shang, A., Cosaert, J. und Moore, M. J. (2009). "Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer." *J Clin Oncol* **27**: 2231-2237.
- van der Zee, J. und González González, D. (2002). "The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer." *Int J Hyperther* **18**: 1-12.
- Vernon, C. C., Hand, J. W., Field, S. B., Machin, D., Whaley, J. B., van der Zee, J., van Putten, W. L. J., van Rhoon, G. C., van Dijk, J. D. P. und González González, D. (1996). "Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **35**: 731-744.
- Verslype, C., Van Cutsem, E., Dicato, M., Cascinu, S., Cunningham, D., Diaz-Rubio, E., Glimelius, B., Haller, D., Haustermans, K., Heinemann, V., Hoff, P., Johnston, P. G., Kerr, D., Labianca, R., Louvet, C., Minsky, B., Moore, M., Nordlinger, B., Pedrazzoli, S., Roth, A., Rothenberg, M., Rougier, P., Schmoll, H.-J., Tabernero, J., Tempero, M., van de Velde, C., Van Laethem, J.-L. und Zalberg, J. (2007). "The management of pancreatic cancer. Current expert opinion and recommendations derived from the 8th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona 2006." *Ann Oncol* **18**(7S): vii1-vii10.
- Verwaal, V. J., Bruin, S., Boot, H., van Slooten, G. und van Tinteren, H. (2008). "8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer." *Ann Surg Oncol* **15**: 2426-2432.
- Viret, F., Ychou, M., Lepille, D., Mineur, L., Navarro, F., Topart, D., Fonck, M., Goineau, J., Madroszyk-Flandin, A. und Chouaki, N. (2004). "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." *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) **22**(14S): 4118.
- Wallner, K. E., DeGregorio, M. W. und Li, G. C. (1986). "Hyperthermic potentiation of cis-diamminedichloroplatinum(II) cytotoxicity in chinese hamster ovary cells resistant to the drug." *Cancer Res* **46**: 6242-6245.
- Wang, D. und Lippard, S. J. (2005). "Cellular processing of platinum anticancer drugs." *Nat Rev Drug Discov* **4**: 307-320.
- Wang, X. Y., Ni, Q. X., Jin, M. L., Li, Z. S., Wu, Y. X., Zhao, Y. P. und Feng, F.-Y. (2002). "Gemcitabine (G) or gemcitabine plus cisplatin (GC) as first-line treatment in chinese patients (pts) with locally advanced (LAPC) and metastatic pancreatic cancer (MPC): a multicenter, randomized, study." *Proc Am Soc Clin Oncol* **21**: 616.
- Warshaw, A. L. und Fernández-del Castillo, C. (1992). "Pancreatic carcinoma." *N Engl J Med* **326**: 455-465.
- Wendtner, C.-M., Abdel-Rahman, S., Krych, M., Baumert, J., Lindner, L. H., Baur, A., Hiddemann, W. und Issels, R. D. (2002). "Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia

- predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas." *J Clin Oncol* **20**: 3156-3164.
- Wittekind, C., Meyer, H. J. und Bootz, F. *TNM Klassifikation maligner Tumore*, **6. Auflage**, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005: 86-88.
- Wolpin, B. M., Hezel, A. F., Abrams, T., Blaszkowsky, L. S., Meyerhardt, J. A., Chan, J. A., Enzinger, P. C., Allen, B., Clark, J. W., Ryan, D. P. und Fuchs, C. S. (2009). "Oral mTOR inhibitor everolimus in patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer." *J Clin Oncol* **27**: 193-198.
- Wust, P., Gellermann, J., Seebass, M., Föhling, H., Turner, P., Wlodarczyk, W., Nadobny, J., Rau, B., Hildebrandt, B., Oppelt, A., Schlag, P. M. und Felix, R. (2004). "Teilkörperhyperthermie mit einem Radiofrequenz-Multiantennen-Applikator unter on-line Kontrolle in einem 1,5 T MR-Tomographen." *Fortschr Röntgenstr* **176**: 363-374.
- Wust, P., Hildebrandt, B., Sreenivasa, G., Rau, B., Gellermann, J., Riess, H., Felix, R. und Schlag, P. M. (2002). "Hyperthermia in combined treatment of cancer." *Lancet Oncol* **3**: 487-497.
- Xiong, H. Q., Varadhachary, G. R., Blais, J. C., Hess, K. R., Abbruzzese, J. L. und Wolff, R. A. (2008). "Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer." *Cancer* **113**: 2046-2052.
- Yano, T., Nakatani, K., Nakano, H., Ihara, M. und Ohnishi, T. (1993). "Hyperthermic enhancement of cis-diamminedichloroplatinum(II)-induced DNA damage in human esophageal cancer transplantable to nude mice." *Anticancer Res* **13**: 1989-1998.
- Yasuda, M., Kondo, M., Kokura, S., Naito, Y., Norimasa, Y. und Yoshikawa, T. (2008). "Comparison of concomitant gemcitabine chemotherapy and local hyperthermia, gemcitabine monochemotherapy, and local hyperthermia monotherapy for inoperable progressive pancreatic cancer." *J Clin Oncol*, **2008 ASCO Annual Meeting Proceedings** **26**(15S): 15672.
- Yeo, C. J., Pluth Yeo, T., Hruban, R. H., Kern, S. E., Iacobuzio-Donohue, C. A., Maitra, A., Goggins, M., Canto, M. I., Messersmith, W., Abrams, R. A., Laheru, D. A., Hidalgo, M. und Jaffee, E. M. "Cancer of the Pancreas." in: DeVita Jr., V. T., Hellman, S. und Rosenberg, S. A., *CANCER. Principles & Practice of Oncology, Volume 1, 7. Auflage*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2005: 950-951.
- Yi, S. Y., Park, Y. S., Kim, H. S., Jun, H. J., Kim, K. H., Chang, M. H., Park, M. J., Uhm, J. E., Lee, J., Park, S. H., Park, J. O., Lee, J. K., Lee, K. T., Lim, H. Y. und Kang, W. K. (2009). "Irinotecan monotherapy as second-line treatment in advanced pancreatic cancer." *Cancer Chemother Pharmacol* **63**: 1141-1145.
- Yonezawa, M., Otsuka, T., Matsui, N., Tsuji, H., Kato, K. H., Moriyama, A. und Kato, T. (1996). "Hyperthermia induces apoptosis in malignant fibrous histiocytoma cells in vitro." *Int J Cancer* **66**: 347-351.
- Yoo, C., Hwang, J. Y., Kim, J.-E., Kim, T. W., Lee, J. S., Park, D. H., Lee, S. S., Seo, D. W., Lee, S. K., Kim, M.-H., Han, D. J., Kim, S. C. und Lee, J.-L. (2009). "A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer." *Brit J Cancer* **101**: 1658-1663.

10 Abkürzungen

Allgemeine Abkürzungen

A.	Arteria	HPF	Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung (40-faches Objektiv)
AKT	Akt Murine Thymoma (Viral Oncogene Homologue)	HSP	Heat Shock Protein; Hitzeschockprotein
BRCA	Breast Cancer	HT	Hyperthermie
BSC	Best Supportive Care	k. A.	Keine Angabe
CA	Cancer-Antigen	KI	Konfidenzintervall
c-ABL	Abelson Murine Leukaemia (Viral Oncogene Homologue)	Ko.	Kombination
CEA	Carcino-Embryonales Antigen	k-ras	Kirsten Rat Sarcoma (Viral Oncogene Homologue)
cm	Zentimeter	l, ml	Liter, Milliliter
COX	Cyclooxygenase	MAPK	Mitogen-Activated Proteinkinase
CRT	Chemoradiotherapie	MHC	Major Histocompatibility Complex
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	MHz	Megahertz
CTR	Copper Transporter; Kupfertransporter	Mo	Monate
d	Day; Tag	mTOR	Mammalian Target Of Rapamycin
DCC	Deleted in Colorectal Cancer	MTS	Multiple Tumorsuppressorgene
DFS	Disease Free Survival	NPCT	Norwegian Pancreatic Cancer Trial
DPC	Deleted in Pancreatic Carcinoma	OS	Overall Survival
ED	Erstdiagnose	PBH	Part Body HT; Teilkörperhyperthermie
EGF	Epidermal Growth Factor	PFS	Progression Free Survival
FAMMM	Familial Atypical Mole-Malignant Melanome	PS	Performance Status
g, mg, µg	Gramm, Milligramm, Mikrogramm	RHT	Regionale Tiefenhyperthermie
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor	RT	Radiotherapie
HEAT	Hyperthermia European Adjuvant Trial	T.	Truncus
HIPEC	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy	TER	Thermischer Erhöhungsquotient
hNT	Nukleosidtransporter	TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen
		TTP	Time To Progression
		v. Chr.	Vor Christi Geburt
		VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Chemische Bezeichnungen

CDP	Cytidindiphosphat	dFdCTP	Difluorodesoxycytidintriphosphat; Gemcitatin-Triphosphat
CTP	Cytidintriphosphat	dFdU	Difluorodesoxyuridin
dATP	Desoxyadenosintriphosphat	dFdUMP	Difluorodesoxyuridinmonophosphat
dCDA	Desoxycytidineaminase	dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
dCDP	Desoxycytidindiphosphat	DNS	Desoxyribonukleinsäure
dCK	Desoxycytidinkinase	dTTP	Desoxythymidintriphosphat
dCMPDA	Desoxycytidinmonophosphatdeaminase	RNS	Ribonukleinsäure
dCTP	Desoxycytidintriphosphat	TK2	Thymidinkinase 2
dFdC	Difluorodesoxycytidin	UTP	Uridintriphosphat
dFdCDP	Difluorodesoxycytidindiphosphat; Gemcitabin-Diphosphat		
dFdCMP	Difluorodesoxycytidinmonophosphat; Gemcitabin-Monophosphat		

Chemotherapien

5-FU	5-Fluorouracil	FOLFOX	Oxaliplatin+5-FU+FA
Cis/P	Cisplatin	Gem/G	Gemcitabin
EIA	Etoposid, Ifosfamid, Adriamycin	G-FLIP	Gem+5-FU+FA+Irinotecan+Cis
FA	Folinic Acid; Folsäure	PEFG	Gem+Cis+Epirubicin+5-FU
FOLFIRI	Irinotecan+5-FU+FA		

Institutionen und Organisationen

ASCO	American Society of Clinical Oncology	GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group
CALGB	Cancer And Leukemia Group B	GOIM	Southern Italian Oncology Group
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group	GOIRC	Italian Oncology Group for Clinical Research
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	JSAP	Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	NCIC CTG	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
ESHO	European Society of Hyperthermic Oncology	RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer	SAKK	Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung
GERCOR	French Multidisciplinary Clinical Research Group	UICC	International Union against Cancer
GISCAD	Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer	WHO	World Health Organisation

Radiologie

CR	Complete Response	MRT	Magnetresonanztomografie
CT	Computertomografie	PD	Progressive Disease
DCR	Disease Control Rate; Tumorkontrollrate	PR	Partial Response
ERCP	Endoskopische Retrograde Cholangio-pankreatikografie	RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
IR	Incomplete Response	RR	Response Rate; Ansprechrte
MRCP	Magnetresonanztomografie-Cholangio-pankreatikografie	SD	Stable Disease

11 Danksagung

Die Verwirklichung der vorliegenden Arbeit wäre ohne die Unterstützung durch folgende Personen nicht möglich gewesen.

Für die Möglichkeit der Durchführung der Doktorarbeit in der Medizinischen Klinik III danke ich Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Klinikums Großhadern.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dipl.-Biochem. Rolf Dieter Issels für die Aufnahme in seine Abteilung und die intensive und kompetente Betreuung meiner Promotionsarbeit.

Sehr herzlich bedanke ich mich außerdem bei meiner Betreuerin Dr. med. Katharina Lechner für die mittlerweile vier Jahre währende kontinuierliche Begleitung meiner Doktorarbeit. Ihr Fachwissen und die regelmäßig stattfindenden Diskussionen waren für mich von unschätzbarem Wert.

Als nächstes bedanke ich mich wärmstens bei Herrn Dipl.-Ing. Sultan Abdel-Rahman, Ingenieur der Hyperthermie-Abteilung, der mein Ansprechpartner bei allen technischen und organisatorischen Fragen war. Frau Nelli Dieterle danke ich für die statistischen Berechnungen und für das Korrekturlesen meiner Arbeit. Des Weiteren möchte ich allen Mitarbeitern der Hyperthermie-Abteilung im Klinikum Großhadern danken für die nette und freundliche Arbeitsatmosphäre. Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Frank Berger für die radiologische Auswertung der Bilder und Frau Dipl.-Ing. Kathrin Schmidt für die zuvorkommende Unterstützung meiner Bemühungen vor Ort.

Außerdem möchte ich meinem Freund Andi einen ganz besonderen Dank aussprechen, weil er mich in schwierigen und arbeitsintensiven Zeiten während der Fertigstellung dieser Arbeit immer wieder aufgemuntert hat und stets für mich da war. Auch hat er mir immer sehr geduldig bei Computer-Problemen und der Formatierung dieser Arbeit geholfen.

Meinem Bruder danke ich für seine Loyalität während der vielen Hochs und Tiefs in den letzten Jahren und zum Schluss danke ich meinen Eltern, dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mich in allen Lebenslagen unterstützt haben.

D A N K E !