

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, Klinikum Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann

**Eine randomisierte Phase-II-Studie mit Capecitabin/Oxaliplatin versus
Gemcitabin/Capecitabin versus Gemcitabin/Oxaliplatin bei Patienten mit
lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem
Pankreaskarzinom**

Dissertation

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

vorgelegt von
Alexander Heinz-Erich Golf
aus München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Heinemann
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Joerg Hasford
Prof. Dr. med. Andreas Wagner

Betreuung durch: Prof. Dr. med. V. Heinemann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. S. Boeck

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2009

Franziska & Anuk,
meinen Eltern, meinem Bruder,
meiner Familie und meinen Freunden
gewidmet in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Grundlagen des duktales Adenokarzinoms des Pankreas	8
1.1.1	Epidemiologie	8
1.1.2	Risikofaktoren	8
1.1.3	Biologie	8
1.1.4	Klinische Symptomatik	9
1.1.5	Diagnostik	9
1.1.6	Prognose	10
1.2	Beurteilung der klinischen Wirksamkeit	11
1.2.1	Vorbemerkungen	11
1.2.2	Objektives Ansprechen	11
1.2.3	Progressfreies Überleben	11
1.2.4	Gesamtüberleben	12
1.2.5	Klinischer Nutzen - Clinical Benefit Response	12
1.2.6	Lebensqualität	12
1.2.7	CA19-9-Ansprechen	13
1.3	Prognostische Faktoren	14
1.3.1	Grundlagen	14
1.3.2	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC	15
1.3.3	Performancestatus	16
1.3.4	Histologisches Grading	16
1.3.5	Prätherapeutische CA19-9-Werte	17
1.3.6	Weitere prognostische Faktoren	17
1.4	Zytostatische Systemtherapie	17
1.4.1	Historie	17
1.4.2	Gemcitabin	18
1.4.3	Capecitabin	21
1.4.4	Oxaliplatin	24
1.4.5	Gemcitabin plus 5-FU-Derivate	26
1.4.6	Gemcitabin plus Capecitabin	27
1.4.7	Gemcitabin plus Oxaliplatin	28
1.4.8	Capecitabin plus Oxaliplatin	29
1.5	Studienrationale	29
1.6	Zielsetzung	30
1.6.1	Primäres Zielkriterium	30
1.6.2	Sekundäre Zielkriterien	30

2	Patienten und Methoden	31
2.1	Patientenauswahl	31
2.1.1	Zentren	31
2.1.2	Einschlusskriterien	31
2.1.3	Ausschlusskriterien	32
2.2	Untersuchungs- und Behandlungsplan	33
2.3	Methoden zur Beurteilung des Therapieerfolgs	34
2.3.1	Objektives Ansprechen	34
2.3.2	Progressfreies Überleben	34
2.3.3	Gesamtüberleben	34
2.3.4	Klinischer Nutzen - Clinical Benefit Response	35
2.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	35
2.3.6	CA19-9-Ansprechen	35
2.4	Untersuchung der prognostischen Faktoren	36
2.4.1	Prätherapeutische CA19-9-Werte	36
2.4.2	Performancestatus	36
2.5	Prüftherapie	36
2.5.1	Gemcitabin	36
2.5.2	Capecitabin	37
2.5.3	Oxaliplatin	37
2.5.4	Capecitabin und Oxaliplatin	38
2.5.5	Capecitabin und Gemcitabin	38
2.5.6	Gemcitabin und Oxaliplatin	38
2.6	Beschreibung der klinischen Prüfung	38
2.6.1	Design	38
2.6.2	Dauer der Prüfung	39
2.7	Erfassung der Nebenwirkungen	39
2.8	Dosismodifikationen	39
2.8.1	Dosismodifikation von Gemcitabin	39
2.8.2	Dosismodifikation von Capecitabin	40
2.8.3	Dosismodifikation von Oxaliplatin	41
2.9	Therapiefortsetzung nach Unterbrechungen	42
2.9.1	Capecitabin	42
2.9.2	Gemcitabin	42
2.9.3	Oxaliplatin	43
2.10	Statistische Methoden und Datenmanagement	43
2.10.1	Datenmanagement	43
2.10.2	Fragestellung und Design	43
2.10.3	Fallzahl	44
2.10.4	Auswertungskategorien der Patienten	45
2.10.5	Statistische Verfahren	46

2.10.6	Zwischenauswertung	47
2.11	Ethische Aspekte	47
2.11.1	Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes	47
2.11.2	Patienteneinwilligung nach Aufklärung	47
2.11.3	Bewilligung durch Ethikkommissionen	48
2.11.4	Administrative Regelungen	48
3	Ergebnisse	48
3.1	Studienverlauf	48
3.2	Datenstatus und Auswertbarkeit	48
3.3	Randomisation und Stratifikation	51
3.4	Patientencharakteristika	52
3.4.1	Geschlechterverteilung	52
3.4.2	Altersverteilung	52
3.5	Ausgangscharakteristika	53
3.5.1	Operative Vorbehandlung	53
3.5.2	Primärtumorlokalisation	54
3.5.3	Ausmaß der Metastasierung	54
3.5.4	Malignitätsgrad	54
3.5.5	Performancestatus	55
3.5.6	Prätherapeutische CA19-9-Werte	55
3.6	Therapie	56
3.6.1	Therapiedauer	56
3.6.2	Therapiemodifikationen	57
3.6.3	Therapieabschluss	59
3.6.4	Zweitlinientherapien	60
3.7	Klinische Wirksamkeit	61
3.7.1	Objektives Ansprechen	61
3.7.2	Progressfreie Überlebenszeit	63
3.7.3	Gesamtüberleben	66
3.7.4	Klinischer Nutzen - Clinical Benefit Response	69
3.7.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	70
3.7.6	CA19-9-Ansprechen	70
3.8	Prognostische Faktoren	74
3.8.1	Prätherapeutische CA19-9-Werte	74
3.8.2	Performancestatus	76
3.9	Nebenwirkungen	78
3.9.1	Nicht-hämatologische Toxizität	78
3.9.2	Hämatologische Toxizität	82
3.9.3	Sonstige Toxizitäten	84

4	Diskussion	85
4.1	Interpretation der eigenen Ergebnisse	85
4.2	Vergleich der einzelnen Arme mit anderen Ergebnissen	88
4.2.1	Capecitabin und Oxaliplatin	88
4.2.2	Capecitabin und Gemcitabin	89
4.2.3	Gemcitabin und Oxaliplatin	91
4.2.4	Vergleich der Ergebnisse mit anderen Kombinationstherapien	91
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick	94
5	Zusammenfassung	96
6	Literaturverzeichnis	98
7	Anhang	117
	Abkürzungsverzeichnis	117
	Abbildungsverzeichnis	118
	Tabellenverzeichnis	119
8	Lebenslauf	122
9	Danksagung	124

1 Einleitung

1.1 Grundlagen des duktales Adenokarzinoms des Pankreas

1.1.1 Epidemiologie

Duktale Adenokarzinome des Pankreas gehören zu den 10 häufigsten Krebserkrankungen. Im Jahr 2000 erkrankten in Deutschland 5766 Männer und 7711 Frauen an einem Pankreaskarzinom, die Inzidenz betrug somit 12,5 bzw. 10,4/100.000. Das duktales Adenokarzinom und seine Varianten machen 85–90% aller Pankreasneoplasien aus. Inzidenz und Mortalität sind praktisch identisch. In der Rangliste der Krebstodesfälle steht das Pankreaskarzinom bei Männern an fünfter, bei Frauen an vierter Stelle [Bruns et al (2006)].

1.1.2 Risikofaktoren

Als sicherer Risikofaktor für ein Adenokarzinom des Pankreas gilt das Zigarettenrauchen mit einem relativen Risiko von 1,5–2,5. Diabetes mellitus ist häufig bei Patienten mit Pankreaskarzinom. In dieser Situation kann eine Hyperinsulinämie und periphere Insulinresistenz nachgewiesen werden. Ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Pankreaskarzinomen besteht, ist bisher ungeklärt, aber Gegenstand der Forschung [Meisterfeld et al (2008)]. Für den Einfluss genetischer Faktoren sprechen zahlreiche Berichte über familiäre Häufungen und die Ergebnisse einer Fallkontrollstudie [Ghadirian et al (1991)].

1.1.3 Biologie

Die Entwicklung des Pankreaskarzinoms weist Ähnlichkeiten zur Entwicklung kolorektaler Tumore auf. Es kommt zu einer sequentiellen Ansammlung kritischer Mutationen auf dem Weg von normalem Gewebe zur Neoplasie. Man findet drei große Gruppen genetischer Mutationen [Bardeesy et al (2002); Li et al (2004)]:

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

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

Anhand der epidemiologischen und der unten dargestellten prognostischen Daten wird die aggressive Biologie der Erkrankung deutlich. Grundlage dieser aggressiven Biologie sind molekulare Mechanismen der Zellen, die ein unbegrenztes Wachstum, Tumor-Neoangiogenese, Gewebeinvasion und Metastasierung bewirken [Schneider et al (2008)]. Diese molekularen Veränderungen sind Grundlage der intrinsischen und erworbenen Chemotherapieresistenz der Pankreaskarzinomzellen [El Maalouf et al (2008)].

1.1.4 Klinische Symptomatik

Die retroperitoneale Lage des Pankreas machte die Diagnose des Pankreaskarzinoms früher schwierig [Gilmer (1899)]. Dies hat sich bis heute nicht wesentlich geändert. Infolge der retroperitonealen Lage und dem sehr seltenen Auftreten von diagnostisch verwertbaren Frühsymptomen und fehlenden effektiven Screeningmethoden [Bruns et al (2006)] werden Pankreaskarzinome nur bei 5-25% der Patienten im Frühstadium entdeckt [Garcea et al (2008)]. Im Vordergrund der Symptomatik stehen Schmerzen (90%), Ikterus (60–70%) und Gewichtsabnahme (90%). Eine meist milde Glukose-Intoleranz besteht bei bis zu 80% der Patienten.

Durch Infiltration des Retroperitoneums oder des Plexus solaris entlang der Nerven und Lymphbahnen kommt es zu Schmerzen im Epigastrium und im Rücken. Dies ist meist Ausdruck eines lokal fortgeschrittenen Tumorleidens [Bruns et al (2006)].

1.1.5 Diagnostik

Die Computertomographie (CT) als die Methode der Wahl zur Primärdiagnostik und Stadieneinteilung ist nicht sicher in der Artbeurteilung von Pankreastumoren, hat Grenzen bei der Beurteilung der Resektabilität und in bis zu 10% werden subklinische Peritoneal- oder Lebermetastasen nicht entdeckt. Deshalb sollte eine histologische oder zytologische Sicherung intraoperativ oder bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen mittels Fein- bzw. Grob-Nadelpunktion unter bildgebender Kontrolle angestrebt werden. In 85-90% aller Fälle findet sich ein duktales Adenokarzinom des exokrinen Pankreas. Zum Ausschluss

einer extraabdominellen, pulmonalen oder mediastinalen Metastasierung ist eine Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen sinnvoll.

1.1.6 Prognose

Krebserkrankungen des exokrinen Pankreas sind selten heilbar und haben insgesamt eine Überlebensrate von weniger als 5% [Jemal et al (2008)]. Nur bei 5-25% der Patienten wird das Pankreaskarzinom im Frühstadium entdeckt [Garcea et al (2008)].

Im Frühstadium mit Möglichkeit der lokalen Resektion mit kurativem Ansatz ist die Anzahl der Langzeitüberlebenden bereits gering. In dieser Situation wird nach operativer Entfernung eines resektablen Pankreaskarzinoms das mediane krankheitsfreie Überleben (Disease Free Survival = DFS) abhängig von der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie in Studien zwischen 7 und 13 Monaten angegeben, das mediane Überleben mit 13 bis 22 Monaten. Die 3-Jahres-Überlebensrate liegt in Studien zwischen 20% und 34%, die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 11% und 23%. Fast alle Patienten sterben innerhalb von 7 Jahren nach einer Pankreasresektion [Bramhall et al (1995); Nitecki et al (1995); Sener et al (1999); Beger et al (2003), Oettle et al (2007); Garcea et al (2008); Wilkowski et al (2008)]. Diese schlechte Prognose wird auf die frühe lymphatische und hämatogene Metastasierung zurückgeführt.

Beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom (TNM-Stadium III und IV) ist die Prognose äußerst schlecht. Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Erkrankung unterscheiden sich prognostisch deutlich von Patienten mit metastasierter Erkrankung. Bei etwa 40% der Patienten wird das Pankreaskarzinom in einem lokal fortgeschrittenen inoperablen Stadium (Stadium III) diagnostiziert. Hier zeigen Studienergebnisse ein medianes Überleben von etwa 8,6 bis 13 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt in Studien zwischen 32% and 53%, die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren weniger als 1% [Evans et al (2001); Willet et al (2005); Ben-Josef et al (2008); Chauffert et al (2008), Wilkowski und Heinemann (2008)].

In 40-45% der Fälle erfolgt die Diagnose eines Pankreaskarzinoms im metastasierten Stadium (Stadium IV). Hier liegt die mediane Überlebenszeit unbehandelt nur bei 3-4 Monaten, nach 1 Jahr leben nur noch weniger als 2-10% der Patienten [Evans et al (2001), Nieto et al (2008)].

1.2 Beurteilung der klinischen Wirksamkeit

1.2.1 Vorbemerkungen

Die grundlegenden therapeutischen Ziele bei Patienten mit einem inoperablen oder metastasierten Pankreaskarzinom sind palliativ. Parameter zur klinischen Beurteilung des Erfolges einer palliativen Chemotherapie sind die objektive Ansprechrage (ORR), das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) und die Überlebensrate (OS). Speziell beim Pankreaskarzinom wurde als Surrogatparameter der „klinische Nutzen“ (Clinical Benefit Response = CBR) entwickelt [Andersen et al (1996); Burris et al (1997b)]. Weiterhin kann die Lebensqualität unter und nach Therapie gemessen werden. Ein oft genutztes Remissionskriterium ist das Tumormarkeransprechen definiert über die Kinetik des Tumormarkers CA19-9 [Boeck et al (2006); Boeck et al (2007a)].

1.2.2 Objektives Ansprechen

Die Beurteilung des Therapieerfolges mit Auswertung des objektiven Ansprechens (ORR) mit den üblichen bildgebenden Verfahren ist beim Pankreaskarzinom erschwert. Durch die retroperitoneale Lage mit enger anatomischer Beziehung zu den mesenterialen und cöliakalen Nervengeflechten, dem Ductus hepatocholedochus und dem Duodenum können kleine Änderungen in Größe oder Wachstumsrate klinisch relevante Veränderungen der tumorassoziierten Symptome bewirken. Zudem ist das Pankreaskarzinomgewebe nur begrenzt vom umgebenden Gewebe unterscheidbar. Dies wird durch eine durch den Tumor verursachte desmoplastische Reaktion und lokale Entzündungsreaktion erklärt [Rothenberg et al (1996b)].

1.2.3 Progressfreies Überleben

Das Progressfreie Überleben (PFS) ist ein häufig genutzter Endpunkt in klinischen Studien. Es ist abhängig von der Methode, den Zeitpunkten und der Häufigkeit der Remissionskontrollen.

1.2.4 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (OS) ist einer der wichtigsten Parameter in der Evaluation einer palliativen Tumortherapie. Es ist definiert als Zeitdauer von Therapiebeginn bis zum Tod des Patienten unabhängig von seiner Ursache. Es ist durch eine wirksame Zweitlinientherapie beeinflussbar.

1.2.5 Klinischer Nutzen - Clinical Benefit Response

Ein palliativer Endpunkt zum Messen des klinischen Nutzens für die Patienten ist der Surrogatmarker „Clinical Benefit Response“ (CBR). Dies ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus Schmerz, Analgetikabedarf, Performancestatus und Gewicht. Ein Ansprechen im Sinne des CBR wurde definiert als Verbesserung in einem der Teilaspekte ohne Verschlechterung in einem anderen [Andersen et al (1994); Andersen (1996); Burris et al (1997b)]. Eingeführt wurde die CBR, da beim fortgeschrittenem Pankreaskarzinom mit konventioneller zytostatischer Therapie objektive Remissionen und Verlängerungen des PFS oder OS schwierig zu erreichen waren. Die Erfassung der CBR ist aufwendig und subjektiven Einflüssen unterworfen, die Qualität und Quantität des Datenrücklaufs dadurch eingeschränkt. Deshalb wird sie in vielen Studien nicht berichtet oder ihre Beurteilbarkeit ist eingeschränkt [Hess et al (2008)].

1.2.6 Lebensqualität

Die Berücksichtigung der individuellen Lebensqualität während einer palliativen Tumortherapie ist in der Betreuung und Begleitung von Patienten essentiell. Es wird zunehmend versucht, die krankheitsbezogene Lebensqualität als objektiven Studienendpunkt zu evaluieren. Lebensqualität wird als ein subjektives, multidimensionales Konzept betrachtet, welches psychologische, soziale und körperliche Aspekte berücksichtigt. Es wird versucht, die Lebensqualität mit Fragebögen zu evaluieren. Die unausgereifte Standardisierung und die Schwierigkeiten in der Unterscheidung zwischen statistischer und klinischer Signifikanz werden kritisiert und somit der Nutzen für die klinische Entscheidungsfindung angezweifelt. Die Untersuchungen zur Lebensqualität werden bisher nur begrenzt zur Evaluation von Therapien zu verwendet, da sie als schwierig objektivierbar angesehen werden.

Trotzdem wird es für sinnvoll erachtet, die Betrachtung der Lebensqualität als objektiven Parameter weiter zu bearbeiten [Gunnars et al (2001); Joly et al (2007); Mc Gabe et al (2008); Bernhard et al (2008)]. Untersuchungen zur Lebensqualität wurden beim Pankreaskarzinom durchgeführt [Glimelius et al (1996); Bernhard et al (2008)], die Aussagekraft der erhobenen Daten ist bisher beschränkt.

1.2.7 CA19-9-Ansprechen

Grundlagen

Wegen der Schwierigkeit der objektiven Beurteilung einer Remission mit bildgebenden Verfahren (siehe 1.2.2) wäre bei Patienten mit Pankreaskarzinom ein schneller, einfacher und objektiver Parameter für das Ansprechen auf die Chemotherapie interessant. Als eine vielversprechende Methode wird die serielle Messung des Tumormarkers CA19-9 und die Korrelation der CA19-9-Kinetik mit dem Ansprechen und Überleben angesehen [Heinemann et al (1999); Stemmler et al (2003); Maisey et al (2005); Ko et al (2005); Boeck et al (2006); Boeck et al (2007a)].

CA19-9 ist ein sialyliertes Lewis-Antigen und somit einem Blutgruppen-Antigen verwandt. Es wird auf epithelialen Mucinen des Gastrointestinaltraktes exprimiert. Die Bestimmung der Serumkonzentration von CA19-9 erfolgt üblicherweise mittels immunchemischer Methoden mit Enzymimmunotest. Die in einer Probe bestimmte CA19-9-Konzentration hängt auch bei identischen monoklonalen Antikörpern von dem verwendeten Assay ab [Stieber P et al (2005)]. Die Verteilung in der Normalbevölkerung ist weit mit einem medianen Wert von 3,1 U/ml. Der etwa zehnfache Wert des Median mit 31,9 U/ml entspricht der 95%-Perzentile. 7-10% der Bevölkerung können kein CA19-9 produzieren, da ihnen das Enzym Lewis-Antigen-Glycosyltransferase fehlt. Diese Menschen zeigen keine Erhöhung des CA19-9 bei einem Pankreaskarzinom [Lamerz et al (1999)]. In Studien bei Patienten mit Pankreaskarzinom kann CA19-9 zu etwa 75 bis 90% mit erhöhter Konzentration im Serum gemessen werden. [Haglund et al (1986); Hess et al (2003)]. In einer Metaanalyse von 24 Studien wurde unter Verwendung eines cut-off-Wertes von >37 U/ml eine mittlere Sensitivität von 81% (69-93%) und eine mittlere Spezifität von 90% (76-99%) für Pankreaskarzinome errechnet [Loehr et al (2003)]. Interessant ist CA19-9 als möglicher prognostischer und prädiktiver Marker bei Patienten

mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. Dies wurde von einigen Studiengruppen publiziert [Ishii et al (1996); Gogas et al (1998); Heinemann et al (1999); Halm et al (2000); Saad et al (2002); Stemmler et al (2003); Ziske et al (2003); Maisey et al (2005); Ko et al (2005); Boeck et al (2006); Boeck et al (2007a)].

CA19-9-Kinetik

Es wurde versucht, über die Kinetik von CA19-9 im Rahmen einer Therapie einen prädiktiven Marker für das Ansprechen und einen prognostischen Marker für das Überleben zu entwickeln [Gogas et al (1998); Heinemann et al (1999)]. Bei mit Chemotherapie behandelten Patienten mit Pankreaskarzinom zeigte sich der Abfall des CA19-9 in einem Teil der Arbeiten retrospektiv als starker unabhängiger Prädiktor für die mediane Überlebensrate [Halm et al (2000); Ziske et al (2003); Boeck et al (2006)].

In verschiedenen Studien für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom wird das sogenannte „CA19-9-Ansprechen (CA19-9 response)“ als ein klinischer Endpunkt benutzt. Für die Definition eines CA19-9-Ansprechens wurden retrospektiv Grenzwerte des relativen Absinkens des CA19-9 vom Ausgangswert zwischen 15 und 75 % definiert [Ishii et al (1997); Gogas et al (1998); Stemmler et al (2003); Halm et al (2000); Maisey et al (2005); Ko et al (2005)]. Relativ unabhängig von der Grenzwertdefinition fanden sich retrospektiv in kleineren Untersuchungen signifikante Korrelationen zwischen dem CA19-9-Ansprechen und dem Überleben bzw. der Zeit bis zum Therapieversagen (TTF). Dies konnte in einer großen randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie allerdings nicht bestätigt werden [Hess et al (2008)]. Um einen Nutzen in der klinischen Entscheidungsfindung zu bestätigen oder zu verneinen bedarf es prospektiver Untersuchungen [Heinemann et al (1999); Boeck et al (2006); Boeck et al (2007a)].

1.3 Prognostische Faktoren

1.3.1 Grundlagen

Wesentliche prognostische Faktoren beim fortgeschrittenem Pankreaskarzinom sind das Tumorstadium und der Performancestatus des Patienten [Storniolo et al (1999); Heinemann et al (2006); Boeck et al (2007b)]. Der unabhängige prognostische Wert für

den Performancestatus wurde in aktuellen Untersuchungen für eine Gemcitabin-Therapie bestätigt [Maréchal et al (2007); Sawaki et al (2008)].

Andere prognostische Faktoren wie die histologische Gradierung der Karzinome (Grading) [Lüttges et al (2000)] und Laborparameter wie CRP, Serum-Albumin oder Transaminasen [Maréchal et al (2007); Sawaki et al (2008)] finden bisher keine breite klinische Anwendung.

1.3.2 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC

Das Tumorstadium ist ein wesentlicher prognostischer Faktor beim fortgeschrittenem Pankreaskarzinom [Storniolo et al (1999); Heinemann et al (2006); Boeck et al (2007b); Maréchal et al (2007); Sawaki et al (2008)].

Zur Stadieneinteilung des exokrinen Pankreaskarzinoms findet die TNM-Klassifikation und das Stadiensystem der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Verwendung. Unten ist das hier verwendete und bei Planung und Durchführung der vorliegenden Studie gängige TNM-System in der fünften Modifikation von 1997 und die zugehörige Version des Stadieneinteilung der UICC dargestellt. Die sechste Modifikation des TNM-System und die Stadieneinteilung der UICC wurde 2002 publiziert. Diese unterscheidet sich von der vorherigen fünften Version vor allem in der Einteilung der Stadien III und IV. Dies ist beim Vergleich von Studienergebnissen zu beachten.

Klinische TNM-Klassifikation [Sobin und Fleming (1997)]

T - Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Primärtumor in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich direkt in Duodenum, Ductus choledochus und/oder peripankreatisches Gewebe aus
T4	Tumor breitet sich direkt in Magen, Milz, Kolon und/oder benachbarte große Gefäße aus

N - Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

(Forts.) Klinische TNM-Klassifikation [Sobin und Fleming (1997)]

M - Fernmetastasen

MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Nachweis von Fernmetastasen

Stadiengruppierung nach UICC (2000)

Stadium I	T1/T2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0
Stadium III	jedes T	N1	M0
Stadium IV	T4	N0	M0
	jedes T	jedes N	M1

1.3.3 Performancestatus

Die Bestimmung des Performancestatus ist ein Versuch der Objektivierung der Lebensqualität und der symptombezogenen Einschränkungen von Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit bösartigen Tumoren. 1948 wurde von David A. Karnofsky die Karnofsky-Performance-Status-Skala (KPS), auch Karnofsky-Index genannt, zur Bestimmung des Performancestatus vorgeschlagen [Karnofsky (1948); Karnofsky und Burchenal (1949)]. Der Karnofsky-Index ist eine Skala, mit der die symptombezogenen Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit bösartigen Tumoren bewertet werden können. Mit ihr kann der abstrakte und schwer fassbare Begriff der Lebensqualität mit einer gewissen Annäherung relativ einfach operationalisiert und standardisiert werden.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ist der Performancestatus ein wichtiger unabhängiger prognostischer Faktor (siehe 1.3.1).

1.3.4 Histologisches Grading

Das histologische Tumorgrading nach den revidierten WHO-Kriterien ist ein prognostischer Faktor beim duktalem Pankreaskarzinom, aber sein Wert wird kontrovers beurteilt. Die Variabilität in der Beurteilung des Malignitätsgrades zwischen den Untersuchern ist erheblich und die Reproduzierbarkeit hängt stark von der Expertise des Untersuchers ab [Lüttges et al (2000)].

1.3.5 Prätherapeutische CA19-9-Werte

Der prätherapeutische CA19-9-Wert ist in seiner Aussagekraft als prognostischer Marker beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom umstritten [Louvet et al (2005), Maisey et al (2005), Boeck et al (2006), Hess et al (2008)].

In kleineren retrospektiven Untersuchungen finden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem prätherapeutischen Wert des CA19-9 und dem Überleben [Lundin et al (1994); Ko et al (2005)] oder dem Ansprechen auf eine Therapie [Heinemann et al (1999)]. Andere retrospektive Untersuchungen mit zum Teil größeren Patientenzahlen fanden unter einer palliativen Behandlung mit Chemotherapie einen prognostischen Wert der Höhe des prätherapeutischen CA19-9-Wertes im Serum [Halm et al (2000); Saad et al (2002); Maisey et al (2005); Hess et al (2008)].

Alle durchgeführten Untersuchungen waren retrospektiv und hatten entweder eine kleine Patientenzahl oder ein inhomogenes Patientengut. Somit ist der prognostische Wert der prätherapeutischen Höhe des CA19-9 bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom derzeit unklar.

1.3.6 Weitere prognostische Faktoren

Neue prognostische Indizes unter Einschluss von Performancestatus und Laborparametern wie CRP, Serum-Albumin oder Transaminasen [Maréchal et al (2007); Sawaki et al (2008)] sind in Entwicklung.

1.4 Zytostatische Systemtherapie

1.4.1 Historie

Lange Zeit wurde die Chemotherapie aufgrund der relativen Refraktärität als wenig erfolgreich erachtet. Es wurden vor allem Monotherapien mit unterschiedlichen Substanzen wie Epirubicin, Doxorubicin, Mitomycin C, Streptozocin und Procarbazine sowie 5-FU getestet, die alle nicht mit reproduzierbaren Tumoransprechraten von mehr als 10% assoziiert waren. Seit 1950 wurde vor allem 5-FU als Monotherapie aber auch in verschiedensten Kombinationen in der Therapie des Pankreaskarzinoms untersucht. Obwohl es lange bei Fehlen einer wirksamen Standardtherapie die am weitesten verbreitete

Therapie darstellte, erreichte es schlechte Ansprechraten ohne einen wesentlichen positiven Einfluss auf Überleben oder krankheitsbedingte Symptome. Die in der Behandlung des Kolonkarzinoms durch Verlängerung der Infusionsdauer und Zugabe von Folsäure erzielten Verbesserungen zeigten in der Therapie des Pankreaskarzinoms ebenfalls nur marginale Effekte. Auch die Kombination mit weiteren Chemotherapeutika brachte keine wesentliche Verbesserung im Vergleich zur Monotherapie, ging allerdings häufig mit deutlich höheren Toxizitäten einher. Eine 2006 veröffentlichte gepoolte Cochrane-Analyse [Yip et al (2006)] von 8 randomisierten Studien [Mallinson et al (1980); Andersen (1981); Frey et al (1981), Andren-Sandberg et al (1983); Palmer et al (1994); Glimelius et al (1996); Takada et al (1998); Huguier et al (2001)] zeigte eine hochsignifikante Verbesserung der Mortalität nach 12 Monaten für eine Chemotherapie gegenüber einer besten supportiven Therapie („best supportive care“ = BSC) mit einer odds ratio (OR) von 0,37 (95% Konfidenzintervall (KI) 0,25 to 0,57, p-Wert < 0,00001).

1.4.2 Gemcitabin

Wirkmechanismus

Gemcitabin ist ein fluoriertes Analogon des natürlich vorkommenden Pyrimidin-Nukleosids Desoxycytidin (2',2'- Difluorodesoxycytidin) und wird intrazellulär durch Nukleosidkinasen zu ihren aktiven Metaboliten, den entsprechenden Di- und Triphosphat-Nukleosiden, phosphoryliert und als Antimetabolit in die DNA eingebaut [Peters et al (1995)]. Die zytotoxische Wirkung von Gemcitabin beruht auf einer Hemmung der DNA-Synthese durch „maskierten Strangabbruch“, d.h. nach Einbau von Gemcitabintriphosphat in die DNA wird erst ein weiteres Nukleotid eingebaut, bevor die Strangbildung abreisst. [Plunkett et al (1995); Plunkett et al (1996)].

Prälinik, Pharmakokinetik und Dosisfindung

Gemcitabin besitzt gegenüber vielen unterschiedlichen menschlichen und murinen Zelllinien eine zytotoxische Aktivität. In zahlreichen pharmakokinetischen Untersuchungen wurde gefunden, dass Gemcitabin bei einmaliger Gabe pro Woche nicht kumuliert [Kaye et al (1994); Abbruzzese et al (1996)]. Gemcitabin wird in Leber, Niere, Blut und weiteren Organen durch die Cytidindesaminase rasch und fast vollständig zum

inaktiven Hauptmetabolit 2'-Desoxy-2',2'-difluoruridin (dFdU) metabolisiert. Dieser ist in Plasma und Urin nachweisbar. 1% der Dosis wird mit dem Stuhl ausgeschieden [Storniolo et al (1997)]. In Phase-I-Studien wurde die Gabe von 790 bis 1500 mg/m² Gemcitabin als 30-Minuten-Infusion in wöchentlicher Gabe dreimal hintereinander mit anschließender einwöchiger Therapiepause als wirksames Schema mit akzeptabler Toxizität bestimmt. Dosislimitierend war eine Myelosuppression mit vorherrschender Thrombozytopenie [Abbruzzese et al (1991); Pollera et al (1994); Kaye et al (1994); Abbruzzese et al (1996), Storniolo et al (1997)]. Gemcitabin wurde als 30-minütige Infusion verabreicht, da eine Verlängerung der Infusionsdauer auf mehr als 60 Minuten zu einer Zunahme schwerer Nebenwirkungen wie Myelosuppression mit Thrombozytopenie und einem Leberenzymanstieg führen kann [Pollera et al (1994)]. Ein Konzept der Maximierung der intrazellulären pharmakokinetischen Aktivierung des Gemcitabin, genannt "Fixed Dose Rate Infusion", mit Verlängerung der Infusionsdauer bei einer fixen Dosis von 1500 mg/m² und einer Infusionsdauer von 10 mg/m²/min wurde beim Pankreaskarzinom zunächst in einer Phase-II-Untersuchung untersucht und wird als möglicherweise wirksamer als die Standard-Gemcitabingabe angesehen [Tempero et al (2003)]. Die hämatologische Toxizität nahm zu, es kam zu einem signifikant besseren Ansprechen als bei der Standardgabe, aber das Gesamtüberleben konnte gemäß der primären Zielsetzung nicht signifikant gesteigert werden. Die Applikation von Gemcitabin als "Fixed Dose Rate (FDR) Infusion" wird beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom von den meisten Autoren für die Mehrzahl der Patienten nicht als Standard angesehen, aber von manchen Arbeitsgruppen favorisiert. [Poplin et al (2006); Nieto et al (2008); Veltkamp et al (2008)].

Nebenwirkungen

In der am häufigsten eingesetzten Dosierung von 1000 bis 1200 mg/m² Gemcitabin an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Therapiezyklus und einer 30-minütigen Infusionsdauer ist Gemcitabin ein relativ gut verträgliches Zytostatikum mit einer vergleichsweise geringen Häufigkeit der für diese Substanzgruppe typischen Nebenwirkungen. Dosislimitierend ist in der Regel die Myelosuppression, vor allem eine Thrombozytopenie und auch eine Neutropenie, in geringerem Maße eine Anämie [Pollera et al (1994)]. Weitere typische beobachtete Nebenwirkungen können ein Influenza-artiges Bild, Ödeme, Übelkeit und Erbrechen, Hautausschlag und Anstieg der Transaminasen sein [Storniolo et

al (1999)].

Wirksamkeit beim Pankreaskarzinom

Die Wirksamkeit von Gemcitabin wurde in verschiedenen klinischen Studien bei Patienten mit Pankreaskarzinom untersucht.

Die Zulassung von Gemcitabin in der Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms basiert auf einer kleinen randomisierten Studie mit 126 Patienten, in der die wöchentliche Gemcitabin-Therapie (1000 mg/m²) mit einer 5-FU-Bolus-Behandlung verglichen wurde [Burriss et al (1997a)].

Basierend auf vergleichenden Untersuchungen beim fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zur Chemotherapie gegenüber BSC [Übersicht bei Yip et al (2006)] und der wegweisenden von Burriss 1997 publizierten Studie zu einer Therapie mit Gemcitabin [Burriss et al (1997a)] gilt die Behandlung mit Gemcitabin in der Primärtherapie des fortgeschrittenen duktales Adenokarzinoms des Pankreas als internationaler Standard.

Trotz der niedrigen objektiven Remissionsrate von ca. 14% zogen 24% der Patienten einen klinischen Nutzen („Clinical Benefit Response“ (CBR) aus der Behandlung mit Gemcitabin. Dieses Ergebnis war in der randomisierten Studie signifikant besser als die CBR-Rate von 4,8% mit 5-FU ($p=0,0022$). Bei den Patienten, die eine CBR erzielten, war die mediane Überlebensrate erhöht gegenüber den Patienten, die dies nicht erreichen konnten (10,7 Monate vs. 4,8 Monate). Insgesamt ergab sich in dieser Studie durch die Behandlung mit Gemcitabin ein signifikanter Überlebensvorteil ($p=0,0025$). Die mediane Überlebenszeit betrug mit Gemcitabin 5,7 Monate gegenüber vs. 4,4 Monaten im 5-FU-Arm, die Überlebensrate nach einem Jahr lag bei 18% mit Gemcitabin bzw. 2% mit 5-FU [Burriss et al (1997a)]. Dies hat sich in einem von der FDA koordinierten Anwendungsprogramm für neue Medikamente (Investigational new drug program) bestätigt, bei dem 3023 Patienten eingeschlossen wurden und 983 Patienten bezüglich des Ansprechens und 2380 Patienten bezüglich der Überlebensrate ausgewertet werden konnten. Das Überleben lag im Median bei 5,1 für Chemotherapie-naive und 3,9 Monaten für vorbehandelte Patienten [Storniolo et al (1999)]. Die gute Verträglichkeit, die Reduktion tumorbegleitender Symptome und der signifikante Überlebensvorteil von Gemcitabin gegenüber 5-FU führte dazu, dass Gemcitabin als Standardtherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms etabliert wurde.

Gegenwärtig stehen 20 veröffentlichte randomisierte Phase-III-Studien zur Verfügung, die einen Gemcitabin-Kontrollarm aufweisen [Nieto et al (2008)]. Von diesen Studien untersuchten 13 eine Gemcitabin-basierte Kombination mit Zytostatika, und 7 eine Kombination mit zielgerichteten biologischen Substanzen. Sie dokumentieren für Gemcitabin durchgängig ein medianes Überleben von etwa 6 Monaten (5,0 bis 7,3) sowie ein Überleben nach einem Jahr von etwa 20% (17 bis 27,8%) und weisen darauf hin, dass zumindest ein Teil der Patienten von einer Gemcitabin-Monotherapie profitiert. Nach 5 Jahren sind allerdings weniger als 3% dieser Patienten am Leben [Übersicht bei Nieto et al (2008)]. Nach den vorliegenden Studienlage gilt Gemcitabin derzeit als akzeptierter Standard der Chemotherapie für die Mehrzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom [Yip et al (2006), Nieto et al (2008)].

1.4.3 Capecitabin

Wirkmechanismus

Capecitabin (Ro 09-1978) ist ein oral verabreichbares, selektiv tumor-aktiviertes Fluoropyrimidin-Carbamat. Infolge seiner schützenden Carbamat-Seitenkette wird Capecitabin nach oraler Gabe unverändert aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Erst in der Leber wird durch die Carboxylesterase (früher bekannt als Acylamidase-Isoenzym A) die Carbamat-Seitenkette abgespalten. Dabei entsteht 5'-Desoxy-5-fluorocytidin(5'-dFCR). Anschließend wird 5'-dFCR durch die Cytidindesaminase, die sich in der Leber und im Tumorgewebe befindet, zu 5'-dFUR umgewandelt. Capecitabin selbst sowie seine Stoffwechselprodukte 5'-dFCR und 5'-dFUR sind nicht zytotoxisch. In einem letzten Schritt verwandelt das Enzym Thymidinphosphorylase (TP) den Metaboliten 5'-dFUR in das zytotoxisch wirksame 5-FU. Die Thymidinphosphorylase, die auch unter dem Namen „tumorassoziierter Angiogenesefaktor“ bekannt ist, liegt in hoher Konzentration fast ausschließlich in malignen Zellen vor. Die Bildung von 5-FU aus Capecitabin ist deshalb weitgehend auf das Tumorgewebe beschränkt. Die Aktivität der Thymidinphosphorylase korreliert mit schnellem Malignomwachstum, aggressivem Invasionsverhalten und schlechter Prognose der Patienten. Weiterhin ist bekannt, dass die Thymidinphosphorylase antiapoptotische Eigenschaften besitzt. Theoretisch profitieren daher gerade Patienten mit schlechter Prognose von einer Therapie mit Capecitabin.

Präklinische Aktivität

An menschlichen Xenograft-Tumoren auf Mäusen war Capecitabin an allen untersuchten Modellen deutlich effektiver als 5-FU.

Humanpharmakokinetik und Phase-I-Studien

Capecitabin wird gut resorbiert und es werden hohe Serumspiegelmaxima der intakten Substanz sowie von 5'-dFCR als auch von 5'-dFUR gemessen. Die Plasmaspiegel von 5-FU sind dagegen niedrig. Die Toxizität von Capecitabin ist über einen breiten Dosisbereich sehr gering [Reigner et al (2001)].

Die Pharmakokinetik von Capecitabin wurde in Phase-I-Studien in Europa, den USA und Japan untersucht. Eine weitere Studie wurde mit radioaktiv markiertem Capecitabin durchgeführt, um Kinetik und Wege der Ausscheidung des Wirkstoffs und seiner Metaboliten nach oraler Verabreichung von Capecitabin zu erforschen.

Als Fazit fanden die Pharmakokinetikstudien eine praktisch vollständig gastrointestinale Resorption von Capecitabin sowie eine Ausscheidung von Capecitabin und seiner Metaboliten fast ausschließlich über den Urin [Reigner et al (2001)].

Für Phase-III-Studien wurde aus den Daten von Phase I- und Phase-II-Untersuchungen das intermittierende Monotherapie-schema (2 Wochen Therapie gefolgt von einer Woche Therapiepause) über 12 Wochen mit 2510 mg/m² Capecitabin/Tag (eine Dosisstufe unterhalb der in der Studie SO14794 ermittelten maximal tolerierten Dosis (MTD)) ausgewählt [Van Cutsem et al (2000)]. Im Vergleich zur kontinuierlichen Gabe hatte der Patient mit diesem Schema den Vorteil einer einwöchigen Therapiepause. Außerdem war die kumulative Gesamtdosis im intermittierenden Monotherapiearm am höchsten. Das mediane progressfreie Intervall, die mediane Behandlungsdauer und das Nebenwirkungsprofil waren im intermittierenden Monotherapiearm ebenfalls günstiger.

Nebenwirkungen

Zu den dosisbeschränkenden Nebenwirkungen gehören Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundschleimhautentzündung sowie das Hand-Fuß-Syndrom. Die meisten unerwünschten Ereignisse sind reversibel und erfordern keinen endgültigen Therapieabbruch, wenngleich die Einnahme unterbrochen oder die Dosis reduziert werden muss. Weitere Nebenwirkungen sind Schwäche, Anorexie und Ödeme. Eine Kardio-

toxizität von Capecitabin ist beschrieben, die sich in Myokardinfarkt, Angina pectoris, Arrhythmie, kardiogenem Schock, plötzlichem Herztod und Veränderungen im EKG äußern kann. Bei Patienten bei anamnestisch bekannten schweren Herzerkrankungen, Arrhythmien oder Angina pectoris darf Capecitabin nur mit Vorsicht angewendet werden.

Wirksamkeit

In zwei multizentrischen randomisierten Phase-III-Studien wurde Capecitabin als Monotherapie in der First-line bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit dem Mayo-Clinic-Schema (5-FU/Folinsäure) verglichen. Die Daten der Studie aus Nordamerika [Hoff et al (2001)] und der multizentrischen Studie aus Europa, Australien und Asien [Twelves et al (1999)] wurden gepoolt und zusammen ausgewertet, da die beiden Studien hinsichtlich der geprüften Therapieregime und des Prüfdesigns identisch waren. Insgesamt konnten 1207 Patienten, davon 603 mit Capecitabin und 604 mit 5-FU/Folinsäure behandelt, ausgewertet werden [Hoff et al (2000)].

Es zeigte sich, dass die remissionsinduzierende Wirkung von Capecitabin in Standarddosierung (2x1250 mg/m² Tag 1-14 alle 3 Wochen) deutlich höher war als die des Mayo-Clinic-Schemas (Remissionsrate 26% vs. 17%, p<0,0002; nach Überprüfung durch unabhängige Gutachter 22% vs. 13%, p<0,0001). Keine signifikanten Unterschiede zwischen Capecitabin und 5-FU/Folinsäure ergaben sich beim medianen progressfreien Intervall (4,6 vs. 4,7 Monate) und bei der medianen Gesamtüberlebenszeit (12,9 Monate in beiden Gruppen). Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen betrug mit Capecitabin 4,2 Monate und mit 5-FU/Folinsäure 3,6 Monate.

Die Toxizität von Capecitabin war geringer als die des Mayo-Clinic-Schemas. Von den sieben für Fluoropyrimidine typischen Nebenwirkungen traten vier (Stomatitis, Diarrhoe, Übelkeit und Alopezie) mit Capecitabin seltener auf. Erbrechen und Fatigue waren in beiden Therapiegruppen etwa gleich häufig. Hand-Fuß-Syndrome entwickelten sich unter der Behandlung mit Capecitabin häufiger.

Beim Pankreaskarzinom wurden 42 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom in einer Phase-II-Studie mit Capecitabin als Monotherapie in der Standarddosierung (2500mg/m² täglich, Tag 1-14, alle 3 Wochen) behandelt [Cartwright et al (2002)]. Bei 3 Patienten konnte ein partielles Ansprechen und bei 11 Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung über mindestens 4 Behandlungszyklen erreicht werden. Die

mediane Zeit bis zur Progression lag bei 3,6 Monaten und das mediane Überleben bei 7 Monaten. Die häufigsten Grad 3/4 Nebenwirkungen waren das Hand-Fuß-Syndrom (17%), Diarrhoe (17%) und Übelkeit (10%) [Cartwright et al (2002)].

1.4.4 Oxaliplatin

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Oxaliplatin ist noch nicht restlos geklärt. Oxaliplatin bildet wie Cisplatin Quervernetzungen vor allem innerhalb der DNA-Stränge („inter- und intrastrand crosslinks“) aus, die zur DNA-Synthesehemmung führen. Allerdings sind die Mismatch-Repair-Komplexe offenbar nicht in der Lage Addukte von 1,2-Diaminocyclohexyl-Platin zu erkennen (im Gegensatz zu den von Cisplatin und Carboplatin gebildeten Addukten).

Präklinische Aktivität

Oxaliplatin zeigte in verschiedenen Tumormodellen *in vitro* und *in vivo* ein breites Aktivitätsspektrum. So war Oxaliplatin auch in humanen Kolorektalkarzinom-Xenograftmodellen bei der Maus und gegenüber manchen cisplatinresistenten Zelllinien wirksam. Mit 5-FU wurde *in vitro* und *in vivo* ein ausgeprägter Wirkungssynergismus beobachtet, während Cisplatin und 5-FU lediglich eine additive Wirkung besitzen [Raymond et al (1996)].

Humanpharmakologie

In vivo beim Menschen wird Oxaliplatin weitgehend biotransformiert, nach Beendigung einer 2-stündigen Infusion ist die Ausgangssubstanz nicht mehr im Plasma nachweisbar. Das Platin wird vorwiegend renal eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine signifikante Abnahme der Clearance verbunden mit einer signifikanten Verringerung des Verteilungsvolumens beobachtet.

Die Pharmakokinetik des ultrafiltrierbaren Platins, wurde über die ersten 5 Zyklen einer Behandlung mit 130 mg/m² Oxaliplatin (verabreicht als 2-stündige Infusion alle 3 Wochen) untersucht. Nach einer 2-stündigen Infusion wurden 15% des verabreichten Platins im Blut wiedergefunden, die übrigen 85% werden rasch im Gewebe verteilt oder im

Urin ausgeschieden. Die intra- und interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter ist in der Regel gering.

Nebenwirkungen

Bezüglich der Nebenwirkungen unterscheidet sich Oxaliplatin von Cisplatin und Carboplatin durch sein deutlich günstigeres Toxizitätsprofil. Es besteht praktisch keine Nephrotoxizität, die hämatologische Toxizität ist mild. Die wichtigste Nebenwirkung, die die längerfristige Anwendung von Oxaliplatin häufig einschränkt, ist eine periphere sensorische Neuropathie, die sich klinisch zumeist in Parästhesien und Dysästhesien der Extremitäten und perioral äußert. Die Symptome werden häufig ausgelöst durch Kälteexposition. Die Inzidenz einer peripheren Neuropathie mit schwerer funktioneller Einschränkung steigt mit zunehmender kumulativer Dosis von Oxaliplatin an, so dass bei einer kumulativen Dosis von 800 mg/m² etwa 10-15% der Patienten betroffen sind. Bei Störungen der Feinmotorik sollte deshalb die Behandlung mit Oxaliplatin dosisreduziert oder abgebrochen werden. Allerdings bildet sich die Neurotoxizität in der Regel innerhalb mehrerer Monate (Medianwert 4 Monate) bei einem großen Teil der Patienten zumindest teilweise zurück. Weitere Nebenwirkungen sind Leberfunktionsstörungen, Übelkeit, Erbrechen und selten Diarrhoe.

Wirksamkeit

Beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom wurde Oxaliplatin sowohl als Einzelsubstanz als auch in Kombination mit 5-FU und Capecitabin untersucht. Als Monotherapie ergab sich bei 5-FU-refraktären Patienten eine Ansprechrate von 10% und bei unvorbehandelten Patienten von 23%. Wegen des ausgeprägten Synergismus mit 5-FU wurden bereits früh in der klinischen Entwicklung von Oxaliplatin Kombinationstherapien mit 5-Fluorouracil geprüft. Mit einem von Lévi entwickelten chronomodulierten Applikationsschema wurden in mehreren Phase-II- und Phase-III-Studien objektive Remissionsraten um 50% und mediane Überlebenszeiten von über 15 Monaten bei relativ geringer Toxizität erzielt [Levi et al (1994); Levi et al (1996); Giacchetti et al (2000)]. Das von de Gramont entwickelte FOLFOX-Schema (5-FU-Bolus + 48-h-Infusion + Oxaliplatin) erzielte ähnliche Remissionsraten, war jedoch deutlich toxischer. In drei Phase-III-Studien ließ sich durch die Oxaliplatin/5-FU-Kombinationstherapie die Remissionsrate im Vergleich zu 5-FU/

Folinsäure verdoppeln und das progressionsfreie Intervall um 3 Monate verlängern [(Giacchetti et al (2000); de Gramont et al (1997); Grothey et al (2001)].

Beim fortgeschrittenen bzw. metastasierten Pankreaskarzinom wurde in einer kleineren 3-armigen randomisierten Phase-II-Studie Oxaliplatin alleine (130 mg/m² alle 3 Wochen) mit 5-FU alleine (1 g/m² Tag 1-4 alle 3 Wochen) und der Kombination Oxaliplatin/5-FU (in gleicher Dosierung wie in Monotherapie) verglichen. Während mit beiden Monotherapien keine objektiven Remissionen erzielt wurden, betrug die Remissionsrate mit der Kombination 11%, und 17 von 28 Patienten (61%) erreichten eine Tumorstabilisierung von mindestens 4-monatiger Dauer. Auch die Zeit bis zum Therapieversagen wurde durch die Kombinationstherapie deutlich verlängert (4,1 Monate vs. 2,1 Monate mit Oxaliplatin und 1,4 Monate mit 5-FU). Das gleiche galt für die mediane Überlebenszeit (8,5 vs. 3,4 vs. 2,4 Monate). Die Oxaliplatin/5-FU-Kombination wurde gut toleriert [Rougier et al (2000)].

1.4.5 Gemcitabin plus 5-Fluorouracil-Derivaten

In präklinischen Studien konnte ein Synergismus zwischen Gemcitabin und 5-FU nachgewiesen werden. Dieser konnte in klinischen Phase-I- und Phase-II-Studien sowohl mit Bolus-5-FU als auch mit kontinuierlich infundiertem und hochdosiertem 5-FU beim Pankreaskarzinom bestätigt werden [Heinemann (2001)].

In fünf Phase-I- und/oder Phase-II-Studien führte eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin und 5-FU (letzteres in Standarddosierung, aber in unterschiedlichen Applikationsschemata wie Bolus, 3-h- und Dauerinfusion) zu objektiven Ansprechraten zwischen 3,7% und 43% und zu medianen Überlebenszeiten zwischen 7,0 und 13 Monaten. In einer dieser Studien wurde eine Überlebensrate nach einem Jahr von 22% dokumentiert. Mit Gemcitabin und Hochdosis-5-FU in weiteren vier Studien lagen die Ansprechraten zwischen 9,5% und 19% und die medianen Überlebenszeiten zwischen 5,5 und 8,0 Monaten, so dass die Dosiserhöhung von 5-FU offenbar keinen Vorteil mit sich bringt. Die CBR lag bei den insgesamt neun Gemcitabin/5-FU-Studien zwischen 45 und 57% [Heinemann (2001); Heinemann (2002)].

1.4.6 Gemcitabin plus Capecitabin

In einer Phase-I-Studie mit der Kombination Capecitabin/Gemcitabin beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom wurde 1000 mg/m² Gemcitabin an den Tagen 1 und 8 kombiniert mit Capecitabin oral täglich an den Tagen 1-14 alle drei Wochen in Dosierungen im Level 1 mit 1000mg/m², im Level 2 mit 1300mg/m² und im Level 3 mit 1600mg/m² gegeben. Dosislimitierende Toxizitäten (DLT) wurden bei 1/9 (Level 1), 1/11 (Level 2) und 2/6 (Level 3) Patienten als Myelotoxizität und Stomatitis festgestellt. Andere Toxizitäten waren mild und leicht zu beherrschen. Von 18 auswertbaren Patienten erreichten 6 eine partielle Remission [Herrmann et al (2000)].

17 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom wurden in einer monozentrischen Studie mit der Kombination Gemcitabin (1000mg/m², Tag 1 und 8) und Capecitabin (1500mg/m², Tage 1-14) jeweils alle 3 Wochen behandelt. Die wesentliche Nebenwirkung war eine Neutropenie Grad 3 bei 2% der Patienten. Das Hand-Fuß-Syndrom Grad 3 wurde nur bei 0,6% der Patienten beobachtet. Neben mehreren partiellen Remissionen konnte eine komplette Remission beobachtet werden [Campos et al (2001)].

Die Dosisescalation von Gemcitabin (400-1000mg/m²) in der Kombination mit einer fixen Dosis von Capecitabin (1660mg/m² täglich, Tage 1-21, alle 4 Wochen) bei 40 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren (u.a. Pankreaskarzinom) führte zu der empfohlenen Phase-II-Dosierung von 1000mg/m² für Gemcitabin und 1660mg/m² für Capecitabin [Schilsky et al (2002)].

In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde die Gemcitabin-Monotherapie (2200mg/m² alle 2 Wochen) mit der Kombination von Gemcitabin plus Capecitabin (2500mg/m² täglich Tage 1-7 alle 2 Wochen) an 83 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom evaluiert [Scheithauer et al (2003)]. Die Analyse zeigte tendenziell Vorteile für die Kombinationstherapie. Das Ansprechen war vergleichbar (14 versus 17%), die mediane progressfreie Überlebenszeit von 4 auf 5,1 Monate und das mediane Überleben von 8,2 auf 9,5 Monate gesteigert. Einen klinischen Nutzen (CBR) erreichten 33% bzw. 48% der Patienten. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war vergleichbar.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wird in der vorliegenden Studie im CAPGEM-Arm Capecitabin mit 1650mg/m² täglich, Tage 1-14, und Gemcitabin mit 1000mg/m², Tag 1 und 8, jeweils alle drei Wochen eingesetzt.

1.4.7 Gemcitabin plus Oxaliplatin

In präklinischen Studien an Zelllinien konnte für die Kombination von Gemcitabin und Oxaliplatin ein supra-additiver Effekt gefunden werden [Faivre et al (1999)].

In einer Phase-I-Studie der North Central Cancer Treatment Group wurden die dosis-limitierenden Toxizitäten (DLT) bei Gemcitabin am Tag 1 und 8 mit 1250 mg/m^2 und Oxaliplatin am Tag 1 mit 130 mg/m^2 alle 3 Wochen mit Hämatotoxizität und schwereren Infektionen bestimmt. Die maximal tolerable Dosis (MTD) wurde für Gemcitabin am Tag 1 und 8 mit 1000 mg/m^2 und für Oxaliplatin am Tag 1 mit 100 mg/m^2 angegeben. Es wurden drei bestätigte objektive Remissionen gefunden [Alberts et al (2002)].

Die französische GERCOR-Gruppe verwendete für eine Phase II-Studie Gemcitabin mit 1000 mg/m^2 als Fixed-Dose-Rate (FDR)-Infusion mit $10 \text{ mg/m}^2/\text{min}$ am Tag 1 und Oxaliplatin 100 mg/m^2 am Tag 2 über zwei Stunden alle zwei Wochen [Louvét et al (2002)]. Bei 62 auswertbaren Patienten fand sich eine Remissionsrate von 31%. Von 58 auswertbaren Patienten erreichten 40% eine „clinical benefit response“. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war 5,2 Monate, das Gesamtüberleben 9,2 Monate. Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 36%. Es kam zu keinen toxischen Todesfällen, die Grad 3/4 Toxizitäten waren Übelkeit und Erbrechen mit 14%, Neutropenie und Thrombozytopenie mit 11%, Polyneuropathie mit 11% und Diarrhoe mit 6,2%. Dies war die Grundlage für eine inzwischen veröffentlichte Phase-III-Studie der GERCOR-Gruppe [Louvét et al (2005)]. Die Kombination wurde mit einer Standard-Gemcitabin-Therapie bei insgesamt 326 Patienten verglichen. Im GemOx-Schema wurde Gemcitabin in einer Dosis von 1000 mg/m^2 als sogenannte „fixed dose rate“-Infusion am Tag 1 und Oxaliplatin mit 100 mg/m^2 am Tag 2 alle 2 Wochen für 6 Zyklen verabreicht. Bei insgesamt guter Verträglichkeit stand die Hämatotoxizität und Neurotoxizität im Vordergrund. Gegenüber Gemcitabin mono stieg die Remissionsrate von 16,7 auf 28,6 % ($p = 0,02$), das progressionsfreie Überleben konnte von 3,7 auf 5,5 Monate gesteigert werden. Allerdings wurde das Ziel einer signifikanten Verlängerung des medianen Überlebens verfehlt (von 7,1 auf 9,0 Monate, $p = 0,13$).

1.4.8 Capecitabin plus Oxaliplatin

Oxaliplatin hat einen Synergismus mit 5-FU-Derivaten und ist in der Kombination mit 5-FU und mit Capecitabin bei der Behandlung des kolorektalen Karzinoms zugelassen. In einer Phase-I-Studie wurde die dosislimitierende Toxizität (DLT) und die maximal tolerable Dosis (MTD) bestimmt. Die empfohlene Dosisstufe war für das orale Capecitabin 1000 mg/m^2 zweimal täglich für 14 Tage und für Oxaliplatin i.v. 130 mg/m^2 am Tag 1 in einem dreiwöchigem Behandlungszyklus. Die primäre Toxizität war Diarrhoe. Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinal und neurologisch [Evans et al (2000)]. In einer Phase-II-Studie wurde diese Dosis als tolerabel und effektiv angesehen [Borner et al (2002)]. Die klinische Wirksamkeit hat sich in Phase-III-Studien bestätigt [Díaz-Rubio et al (2007); Porschen et al (2007); Cassidy et al (2008); Rothenberg et al (2008); Carrato et al (2008)]. Beim kolorektalen Karzinom wird die Kombination von Capecitabin mit Oxaliplatin als äquieffektiv zur Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU und Folinsäure angesehen [Arkenau et al (2008)]. In einer kürzlich veröffentlichten Phase-I-Studie bei 33 Patienten mit inoperablen Karzinomen einschließlich Pankreaskarzinomen wurde eine MTD von 2000 mg/m^2 p.o. Tage 1-14 kombiniert mit Oxaliplatin i.v. Tag 1 und 8 mit 70 mg/m^2 festgestellt. Die Nebenwirkungsraten waren mild mit hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen mit maximalem Grad 2 und 3 (3% Neutropenie, 7% Neurotoxizität). Bei 25 bezüglich klinischer Wirksamkeit auswertbaren Patienten gab es eine (4%) komplette Remission, zwei (8%) partielle Remissionen und 9 (36%) stabile Erkrankungen [Kakolyris et al (2004)]. Beim Pankreaskarzinom wurde kürzlich eine Studie mit einem CAPOX-Schema als Zweitlinientherapie publiziert [Xiong et al (2008)].

1.5 Studienrationale

Eine Gemcitabin-Monotherapie galt bei Auflegung der Studie und gilt weitgehend immer noch als Standard der Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms. Historisch wurde lange Zeit eine Chemotherapie aufgrund der relativen Refraktärität als wenig erfolgreich erachtet. Vor der Einführung von Gemcitabin war 5-Fluorouracil (5-FU) mit oder ohne Folinsäure das am intensivsten geprüfte und am häufigsten eingesetzte Zytostatikum. Die Remissionsraten überstiegen in klinischen Studien allerdings nur vereinzelt 20%, und nach heutigen strengen Maßstäben sprechen wohl weniger als 10% der Patienten objektiv auf 5-FU an, die Überlebenszeit wird durch die 5-FU-Monotherapie

allenfalls geringfügig verlängert [(Ahlgren 1996)]. In einer bahnbrechenden Studie wurde eine Überlegenheit von Gemcitabin gegenüber 5-FU nachwiesen [Burriss et al (1997a)].

Unter Berücksichtigung der in Punkt 1.4 beschriebenen präklinischen und klinischen Arbeiten zu der Substanz 5-FU bzw. seinem oralem Prodrug Capecitabin, zu Gemcitabin und zu Oxaliplatin jeweils als Monotherapie und in Kombinationen wurden Therapien mit Capecitabin/Oxaliplatin (CAPOX), Capecitabin/Gemcitabin (CAPGEM) und Gemcitabin/Oxaliplatin (mGEMOX) als interessant für eine intensivere Prüfung bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom erachtet.

In der vorliegenden randomisierten Phase-II-Studie sollten die Kombinationen Capecitabin/Oxaliplatin (CAPOX), Capecitabin/Gemcitabin (CAPGEM) und Gemcitabin/Oxaliplatin (mGEMOX) hinsichtlich Wirksamkeit und Toxizität in der Therapie des fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms vergleichend untersucht werden. Dabei folgte die Studie einem zweistufigen Design mit einer Zwischenauswertung nach einer vordefinierten Patientenzahl, um die Zahl der Patienten, die mit einer möglicherweise nicht ausreichend effektiven Therapie behandelt werden, zu minimieren. Weiterführendes Ziel war bei Auflage der Studie eine anschließende Prüfung im Rahmen einer umfangreichen Phase-III-Studie mit dem Ziel der Etablierung einer effektiveren Standardtherapie für Patienten mit lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Pankreaskarzinomen gewesen.

1.6 Zielsetzung

1.6.1 Primäres Zielkriterium

Als primäres Zielkriterium wurde die progressfreie Überlebensrate nach drei Monaten gewählt.

1.6.2 Sekundäre Zielkriterien

Als sekundäre Zielkriterien wurden gewählt:

- Objektive Remissionsrate
- Gesamtüberleben nach neun Monaten
- Klinischer Nutzen (Rate der Clinical Benefit Response)
- Korrelation der Kinetik des Tumormarkers CA19-9 mit Überleben und Ansprechen

- Lebensqualität
- Toxizität

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenauswahl

2.1.1 Zentren

Die Patienten wurden in einem der 44 Prüfzentren behandelt. Prüfzentren waren Universitätskliniken, nicht-universitäre Krankenhäuser und onkologische Arztpraxen in Deutschland.

2.1.2 Einschlusskriterien

Um an der klinischen Prüfung teilnehmen zu können, mussten die Patienten alle nachfolgenden Kriterien erfüllen:

- Schriftliche Einverständniserklärung
- Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- Histologisch gesicherte Diagnose eines Pankreaskarzinoms im Stadium III oder IV (T1-4N1M0 oder T1-4N0-1M1) nach der 5. Modifikation TNM/UICC von 1997
- Fehlende Option für eine operative Behandlung oder Bestrahlung mit kurativer Absicht
- Mindestens eine messbare oder beurteilbare Läsion
- Keine vorausgegangene Chemotherapie
- Keine vorausgegangene Strahlentherapie
- Allgemeinzustand (Performance-Status) 0-2 nach WHO/ECOG oder ≥ 60 nach Karnofsky
- Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten
- Ausreichende Nieren-, Leber- und Knochenmarkfunktion, definiert als:
 - Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - Hämoglobin $\geq 80 \text{ g/l}$
 - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$
 - Gesamtbilirubin $\leq 2 \times$ oberer Normwert (bei Lebermetastasen < 5 -fach)

- Serumkreatinin $\leq 1,25$ x oberer Normwert
- Transaminasen $\leq 2,5$ x oberer Normwert (bei Lebermetastasen < 5 -fach)
- Möglichkeit der regelmäßigen und längerfristigen Nachsorge
- Negativer Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen

2.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten, für die eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen, sollten von der klinischen Prüfung ausgeschlossen werden:

- Anamnestisch bekanntes Zweitkarzinom mit Ausnahme eines kurativ behandelten Basalioms der Haut oder eine Carcinoma in situ der Cervix uteri
- Klinisch instabile ZNS-Metastasen
- Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der eingesetzten Medikamente oder deren Inhaltsstoffen
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Ausgangswert der Kreatininclearance < 30 ml/min)
- Schwere Leberfunktionsstörung (Bilirubin $\geq 2,0$ x über Normwert, Transaminasen $\geq 2,5$ x über Normwert oder bei bekannter Lebermetastasierung ≥ 5 x über Normwert)
- Klinisch relevante Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems oder anderer lebenswichtiger Organe oder eine schwerwiegende Systemerkrankung, die die Umsetzung des Prüfplans oder die Interpretation der Prüfungsergebnisse erschwert.
- Vorbestehende Polyneuropathie
- Bekannter Dihydropyrimidindehydrogenase(DPD)-Mangel
- Gleichzeitige Therapie mit dem Virustatikum Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, z.B. Brivudin
- Schwangerschaft, Stillzeit oder Fehlen einer zuverlässigen Kontrazeption bei gebärfähigen Frauen
- Psychische Erkrankungen, Sucht- oder sonstige Erkrankungen, die es dem Betreffenden nicht erlauben, Wesen und Tragweite sowie mögliche Folgen der klinischen Prüfung zu verstehen
- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung oder Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung in den vorausgegangenen 4 Wochen
- Jede andere Erkrankung oder Therapie, die nach Ansicht des Prüfarztes ein Risiko für den Patienten darstellt oder sich nicht mit den Studienzielen vereinbaren lässt

- Hinweise darauf, dass der Betreffende den Prüfplan voraussichtlich nicht einhalten wird, z.B. mangelnde Kooperationsbereitschaft oder keine Möglichkeit zur Wahrnehmung der Kontrolltermine

2.2 Untersuchung- und Behandlungsplan

Vorgesehene klinische, laborchemische und bildgebende Untersuchungen und die Verabreichung der Studienmedikation nach Art und Zeitpunkt wurden als Übersicht in einem Behandlungs- und Untersuchungsplan dargestellt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht aller Untersuchungen, Messungen und Therapieapplikationen

Zyklus	0	1			2			3			4			5			6			7			
Tag		1	8	14	22	29	35	43	50	56	64	71	77	85	92	98	106	113	119	127	134	140	
Anamnese	X																						
Einwilligungserklärung	X																						
Gemcitabin i.v. (Arm A, C)		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		
Capecitabin per os (Arm A, B)		1 - 14			22 - 35			43 - 56			64 - 77			85 - 98			106 - 119			127-140			
Oxaliplatin i.v. (Arm B)		X			X			X			X			X			X			X			
Oxaliplatin i.v. (Arm C)			X			X			X			X			X			X			X		
Vitalfunktionen und körperliche Untersuchung	X	X			X			X			X			X			X			X			
Analgetikaverbrauch	X	X			X			X			X			X			X			X			
Schmerzsymptomatik	X	X			X			X			X			X			X			X			
Lebensqualität	X	X			X			X			X			X			X			X			
Tumordiagnostik / Remissionsstatus	X							X						X						X			
CA 19 9	X	X			X			X			X			X			X			X			
Hämatologie	X	X			X			X			X			X			X			X			
Blutchemie	X	X			X			X			X			X			X			X			
Toxizität nach NCIC CTC	X				X			X			X			X			X			X			

- Körperliche Untersuchung und Vitalfunktionen: Größe, Gewicht, Karnofsky Performance Status, Pulsfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur
- Analgetikaverbrauch und Schmerzsymptomatik: Fragebogen nach Tong et al., visuelle Analogskala
- Lebensqualität: Fragebogen der EORTC QLQ-C30 (version 3.0)
- Tumordiagnostik / Remissionsstatus (fakultativ): Röntgen-Thorax, CT-Thorax, Oberbauchsonographie
- CA19-9: Serumkonzentration mittels Enzymimmunotest
- Hämatologie: Blutbild, Differentialblutbild
- Blutchemie: Gesamtbilirubin, ALT, AST, alk. Phosphatase, Gesamtprotein, Serumkreatinin, Harnsäure, Na⁺, K⁺, Serumkalzium

2.3 Methoden zur Beurteilung des Therapieerfolgs

2.3.1 Objektives Ansprechen

Als auswertbar bezüglich des Ansprechens galten alle Patienten, die mindestens zwei Therapiezyklen erhalten hatten. Zusätzlich wurden Patienten, bei denen es zu einer schnellen Tumorprogression kam, oder die im Progress vor der Bestimmung des Ansprechens starben oder die die Behandlung unterbrachen als auswertbar bezüglich der Bestimmung der Wirksamkeit betrachtet.

Nach jeweils 2 Zyklen (d.h. alle 6 Wochen) wurden die Veränderungen im Ausmaß des Tumorbefalls mittels Messung der Tumorläsionen durch geeignete bildgebende Verfahren dokumentiert (siehe Tab. 2.1). Als Maßzahl (Flächenmaß) der Tumorgröße wurde nach WHO-Kriterien das Produkt aus dem größten Längsdurchmesser und dem größten darauf senkrecht stehenden Durchmesser des Tumors bestimmt. Lagen mehrere Läsionen vor, wurde als Maßzahl des Gesamttumorbefalls die Summe der Flächenmaße aller Einzel-läsionen berechnet. Die Tumorbeurteilung musste während der gesamten Studie mit den gleichen Methoden erfolgen.

Das klinische Ansprechen wurde anhand WHO-Kriterien bestimmt als Komplette Remission (CR), Partielle Remission (PR), Tumorstillstand (SD) oder Progress (PD) [Miller et al (1981)].

2.3.2 Progressfreies Überleben

Progressfreies Überleben (PFS oder TTP): Zeitintervall von Therapiebeginn bis zum Nachweis eines Progresses bzw. eines Rezidivs oder Eintritt des Todes unabhängig von dessen Ursache nach zwischenzeitlicher Remission.

2.3.3 Gesamtüberleben

Gesamtüberleben (OS): Intervall vom Beginn der Therapie bis zum Eintritt des Todes, unabhängig von dessen Ursache.

2.3.4 Klinischer Nutzen - Clinical Benefit Response

Die Rate des Klinischen Nutzens (Clinical Benefit Response = CBR) wurde anhand der Veränderungen der Hauptkriterien Analgetika und Schmerzen (in kombinierter Form) und dem Performance-Status nach Karnofsky sowie des Nebenkriteriums Körpergewicht definiert [Andersen et al (1994), Burris et al (1997b)]. Die Faktoren Analgetikgabe (in Form des maximalen gegebenen WHO-Levels) und Schmerz (in Form des auf dem Toxizitäts-Bogen dokumentierten NCI-Grades bzgl. Schmerzen) wurden zur Ermittlung eines Schmerz-Scores kombiniert.

Das Körpergewicht, der Performance-Status, der Schmerzmittelverbrauch und die Schmerzintensität wurden vor Beginn der Therapie und an den Tagen 1 und 8 jedes Zyklus bestimmt.

- Ansprecher („Responder“) waren Patienten, bei denen sich entweder beide Hauptkriterien besserten oder ein Hauptkriterium besserte und das andere stabil blieb.
- Blieben beide Hauptkriterien stabil, entschied die Veränderung der Körpergewichts darüber, ob ein Ansprechen („Response“) mit Zunahme des Körpergewichts oder kein Ansprechen („Nonresponse“) mit Abnahme oder unverändertem Körpergewicht vorlag.
- Patienten, bei denen sich eines der Hauptkriterien oder beide Hauptkriterien verschlechterten, wurden als „Nonresponder“ eingestuft.

2.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) wurde mittels des Fragebogens QLQ-C30 der EORTC erhoben. Eine Auswertung der Scores im zeitlichen Verlauf wurde geplant.

2.3.6 CA19-9-Ansprechen

In dieser Studie sollte die Korrelation der Kinetik der Serumkonzentrationen von CA19-9 an einem größeren Patientenkollektiv mit dem Ansprechen auf verschiedene Kombinationschemotherapien weiter evaluiert werden. Serumproben zur Bestimmung des CA19-9 wurden vor Beginn der Therapie und jeweils am Tag 1 eines jeden Zyklus entnommen. CA19-9 wurde in den jeweiligen Zentren mit einem automatisierten Enzymimmunotest bestimmt. Eine zentrale Referenzbestimmung wurde nicht durchgeführt.

Für die Analyse des CA19-9-Ansprechens wurde die Kinetik des CA19-9 untersucht. Neben einer „Nicht-Ansprecher“-Gruppe mit fehlendem Absinken des CA19-9 unter

Therapie nach 6 Wochen und damit ausbleibendem CA19-9-Ansprechen wurden zwei Gruppen mit CA19-9-Ansprechen gebildet. Eine Gruppe der CA19-9-Ansprecher wurde mit einem relativen Absinken des CA19-9 um mehr als 20% bis 50% definiert, die zweite mit einem relativen Absinken um mehr als 50% [Boeck et al (2006)]. Es wurden jeweils die Patienten verglichen, bei denen „Datenpaare“ vom Aufnahmezeitpunkt und nach 6 Wochen vorlagen. Alle Patienten, für die mindestens ein CA19-9-Ausgangswert zu Therapiebeginn und nach 6 Wochen Chemotherapie vorlag, wurden in die Analyse eingeschlossen. Falls kein CA19-9-Wert nach 6 Wochen (am Tag 1 des 3. Zyklus) bestimmt wurde, fand der Wert nach 9 Wochen (am Tag 1 des 4. Zyklus) Verwendung.

2.4 Untersuchung der prognostische Faktoren

2.4.1 Prätherapeutische CA19-9-Werte

Für die Bestimmung der Prätherapeutischen Werte des CA19-9 wurden die Werte am Tag 1 des 1. Zyklus verwendet. Lagen diese nicht vor, wurde der Wert der Visite vor Therapiebeginn verwendet. Alle Patienten, für die ein CA19-9-Wert zu Beginn der Therapie vorlag wurden ausgewertet. Die Patienten werden in zwei Kollektive unterteilt. Eine Gruppe von Patienten mit einem CA19-9-Wert von weniger als 1000 U/ml und eine Patientengruppe mit einem CA19-9-Wert von 1000 U/ml oder mehr. Ein zweiseitiger logrank-Test für den Gruppenvergleich und eine Kaplan-Meier-Schätzung wurden bezüglich des PFS und des OS durchgeführt.

2.4.2 Performancestatus

Eine retrospektive Subgruppenanalyse zum Performancestatus (PS) wurde durchgeführt. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe mit gutem PS (KPS $\geq 90\%$) und schlechtem PS (KPS $\leq 80\%$). Die Subgruppen wurden für das PFS und das OS untersucht.

2.5 Prüftherapie

2.5.1 Gemcitabin

Gemcitabin (Gemzar®) wurde in Durchstechflaschen (Gemzar® 200 und Gemzar®

1000) zur Verfügung gestellt. Eine Durchstechflasche Gemzar® 200 enthält 440,5 mg Trockensubstanz mit 228 mg Gemcitabinhydrochlorid entsprechend 200 mg Gemcitabin. Eine Durchstechflasche Gemzar® 1000 enthält 2202,5 mg Trockensubstanz mit 1140 mg Gemcitabinhydrochlorid entsprechend 1000 mg.

Sonstige Bestandteile waren: Mannitol, Natriumacetat sowie zur pH-Einstellung verdünnte Salzsäurelösung und Natriumhydroxidlösung. Die Stabilität der Trockensubstanz wurde für 3 Jahre gewährleistet. Die gebrauchsfertige Lösung sollte bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Sie durfte nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden, um eine Auskristallisation zu vermeiden.

2.5.2 Capecitabin

Capecitabin (Xeloda®) wurde in Filmtabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 150 mg (hell-pfirsichfarben) oder 500 mg (pfirsichfarben) zur Verfügung gestellt. Die Filmtabletten durften nicht geteilt werden. Die Tabletten enthielten neben dem Wirkstoff folgende Hilfsstoffe: Wasserfreie Lactose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Talkum. Filmüberzug: Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat und Eisen(III)-oxid (E172). Eine Stabilität wurde für 3 Jahre gewährleistet, die Lagerung sollte in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (15-30 °C) erfolgen.

2.5.3 Oxaliplatin

Oxaliplatin (Eloxatin®) wurde in Durchstechflaschen zu 36 ml (50 mg Wirkstoff als Pulver) oder 50 ml (100 mg Wirkstoff als Pulver) geliefert. 1 ml der rekonstituierten Lösung enthält 5 mg Oxaliplatin. Als weiterer Bestandteil war Lactose-Monohydrat enthalten. Die Stabilität in der Originalpackung betrug 3 Jahre. Die rekonstituierte Lösung sollte vom mikrobiologischen und chemischen Standpunkt aus betrachtet sofort weiterverdünnt werden. Die zubereitete Infusionslösung zeigte eine chemische und physikalische Stabilität über einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2-8 °C. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die bereitete Infusion sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt. Für die Originalpackung galten keine besonderen Lager- und

Aufbewahrungshinweise. Die rekonstituierte Lösung sollte sofort weiterverwendet werden. Die zubereitete Infusion durfte nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufbewahrt werden. Es durften nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden.

2.5.4 Capecitabin und Oxaliplatin (CAPOX)

In dieser Studie wurde für den CAPOX-Arm Capecitabin eine Dosis von 2000 mg/m²/Tag oral von Tag 1 bis 14 kombiniert mit Oxaliplatin mit 130 mg/m² intravenös gewählt. Das Schema wurde alle 21 Tage wiederholt.

2.5.5 Capecitabin und Gemcitabin (CAPGEM)

Im CAPGEM-Arm wurde Capecitabin mit einer Dosis von 1650 mg/m²/Tag oral von Tag 1 bis 14 kombiniert mit Gemcitabin 1000 mg/m² über 30 min intravenös am Tag 1 und 8. Eine Zykluswiederholung fand alle 21 Tage statt.

2.5.6 Gemcitabin und Oxaliplatin (mGEMOX)

In der hier vorgestellten Untersuchung wurde in dem modifizierten Arm mit Gemcitabin und Oxaliplatin (mGEMOX) eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin in einer Dosis von 1000 mg/m² am Tag 1 und 8 als 30-minütige Kurzinfusion und Oxaliplatin mit 130 mg/m² intravenös am Tag 8 in einem dreiwöchentlichem Rhythmus gegeben.

2.6 Beschreibung der klinischen Prüfung

2.6.1 Design

Als Studiendesign wurde für die vorliegende Studie ein offenes, randomisiertes, dreiarmiges Phase-II-Konzept gewählt. Dabei bedeutet „offen“, dass beliebig viele unterschiedliche Prüfzentren teilnehmen konnten. „Randomisation“ heisst die zufällige Zuteilung in einen der obengenannten Studienarme.

Bei der Randomisation wurde eine Gruppenbildung (Stratifikation) der Patienten nach folgenden Kriterien (Strata) durchgeführt:

- Karnofsky-Performance-Status (KPS) > 70% und KPS ≤ 70%
- Stadium: lokal fortgeschritten (Stadium III / IVa) oder metastasiert (Stadium IV)

2.6.2 Dauer der Prüfung

Die Rekrutierung wurde zwischen Juli 2002 und Juni 2004 durchgeführt, die Nachbeobachtungsphase wurde auf 12 Monate festgelegt.

2.7 Erfassung der Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen wurden in ihrem Schweregrad erfasst und dokumentiert nach den Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0 der NCI, NIH, DCTD, DHHS [NCI (1999)].

2.8 Dosismodifikationen

2.8.1 Dosismodifikation von Gemcitabin

Dosisanpassungen innerhalb eines Zyklus erfolgten gemäß den in den Tabellen 2 und 3 aufgeführten Richtlinien. Als Basis dafür dienten die Bestimmungen der Leukozytenzahl oder absoluten Granulozytenzahl, der Thrombozytenzahl sowie die klinische Beurteilung nicht-hämatologischer Toxizitäten.

Tabelle 2: Dosismodifikation Gemcitabin im Zyklus: Hämatologische Toxizität

Gesamtleukozyten (x 10 ⁹ /l)		Thrombozyten(x 10 ⁹ /l)	Dosierung
> 3,5	und	> 100	100 %
2,5 – 3,49	und	> 100	75 %
< 2,5	und	≤ 100	Keine Therapie

Tabelle 3: Dosismodifikation Gemcitabin im Zyklus: Nicht-hämatologische Toxizität

NCI-CTC Grad	Dosierung
0-2 (und Grad 3 Übelkeit/Erbrechen, Alopezie)	100 %
3 (außer Übelkeit/Erbrechen, Alopezie)	50 %
4	Abbruch

Für die Dosisanpassungen im jeweils nachfolgenden Zyklus fanden die in den Tabellen 4 und 5 aufgeführten Richtlinien Verwendung.

Tabelle 4: Dosismodifikation Gemcitabin für nachfolgenden Zyklus: Hämatologische Toxizität

Gesamtleukozyten (x 10 ⁹ /l)		Thrombozyten(x 10 ⁹ /l)	Dosierung
2,5 – 3,49	oder	75 - 100	75 % der Anfangsdosis des vorherigen Zyklus
< 2,5	oder	< 75	Keine Therapie

Spätere Dosissteigerungen von Gemcitabin waren bis zur Höhe der ursprünglichen Dosis erlaubt, sofern der Patient die um 25% reduzierte Dosis vertragen hatte.

Tabelle 5: Dosismodifikation Gemcitabin für nachfolgenden Zyklus: Nicht-hämatolog. Toxizität

NCIC CTC Grad	Dosierung
0-2 (und Grad 3 Übelkeit/Erbrechen, Alopezie)	100 %
3 (außer Übelkeit/Erbrechen, Alopezie)	75 %
4	50 % oder Abbruch

Die Entscheidung bei Grad 4 wurde abhängig gemacht von der Art der nicht hämatologischen Toxizität sowie davon, welches Vorgehen nach Ansicht des Prüfarztes am sinnvollsten war.

2.8.2 Dosismodifikation von Capecitabin

Die Dosismodifikation von Capecitabin erfolgte für alle auftretenden hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen mit Ausnahme einer Alopezie nach dem in Tabelle 6 angegebenen Schema. Nach Notwendigkeit der Dosisreduktion durfte die Dosis im weiteren Therapieverlauf nicht wieder erhöht werden.

Tabelle 6: Dosismodifikation von Capecitabin für sämtliche Nebenwirkungen

Toxizität n. NCIC-CTC (Grad)	Maßnahme	Dosis im nächsten Zyklus (% der Anfangsdosis)	
1	1. Auftreten	Höhe der Dosis beibehalten	100 %
	2. Auftreten	Unterbrechung bis zur Rückbildung auf Grad 0 oder 1	75 %
	3. Auftreten	Unterbrechung bis zur Rückbildung auf Grad 0 oder 1	50 %
	4. Auftreten	Endgültiger Therapieabbruch	-

2	1. Auftreten	Unterbrechung bis zur Rückbildung auf Grad 0 oder 1	75 %
	2. Auftreten	Unterbrechung bis zur Rückbildung auf Grad 0 oder 1	50 %
	3. Auftreten	Endgültiger Therapieabbruch	-
3	1. Auftreten	Unterbrechung bis zur Rückbildung auf Grad 0 oder 1	50 %
	2. Auftreten	Endgültiger Therapieabbruch	-
4	1. Auftreten	Endgültiger Therapieabbruch oder Unterbrechung bis zur Rückbildung auf Grad 0 oder 1	- 50%

2.8.3 Dosismodifikation von Oxaliplatin

Beim Auftreten von Blutbildveränderungen (Neutrophilenzahl $<1500/\mu\text{l}$ oder Thrombozytenzahl $<50.000/\mu\text{l}$) musste die Aufnahme des nächsten Behandlungszyklus verschoben werden bis die Werte wieder im akzeptablen Bereich waren. Bei jeder anderen Toxizität > 2 nach NCI-CTC wurde die Therapie ebenfalls so lange aufgeschoben bis eine Normalisierung eingetreten war. Bei einer Leukopenie Grad 4 oder Thrombozytopenie, Diarrhoe, Mukositis/Stomatitis und Obstipation $> \text{Grad } 3$ wurde die Oxaliplatin-Dosis auf 80% reduziert. In Fällen von nicht erklärbaeren Atembeschwerden wie trockenem Husten, Dyspnoe, Rasseln oder radiologisch nachweisbaren Lungeninfiltraten musste die Gabe von Oxaliplatin so lange unterbrochen werden, bis durch weitere Untersuchungen eine interstitielle Lungenerkrankung ausgeschlossen wurde.

Traten neurologische Symptome auf (Parästhesien, Dysästhesien), erfolgte eine Anpassung der Dosierung von Oxaliplatin in Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Beschwerden nach den Kriterien der Tabelle 7.

Tabelle 7: Dosismodifikation von Oxaliplatin bei Neurotoxizität

Neurotoxizität	Dauer < 7 Tage	Dauer > 7 Tage	Persistierend zwischen den Zyklen
Par-/Dysästhesien ohne Funktionseinschränkungen aber belastend	Keine Dosisreduktion	Nächste Infusion mit $100\text{mg}/\text{m}^2$ statt $130\text{mg}/\text{m}^2$	Nächste Infusion mit $100\text{mg}/\text{m}^2$ statt mit $130\text{mg}/\text{m}^2$
Par-/Dysästhesien mit Funktionseinschränkungen	Keine Dosisreduktion	Nächste Infusion mit $100\text{mg}/\text{m}^2$ statt $130\text{mg}/\text{m}^2$	Behandlung unterbrechen! Wiederaufnahme nach Rückgang der Beschwerden zu erwägen

Laryngopharyngeale Dysästhesie	Bei Auftreten Infusionsdauer beim nächsten Zyklus 6 Stunden		
--------------------------------	---	--	--

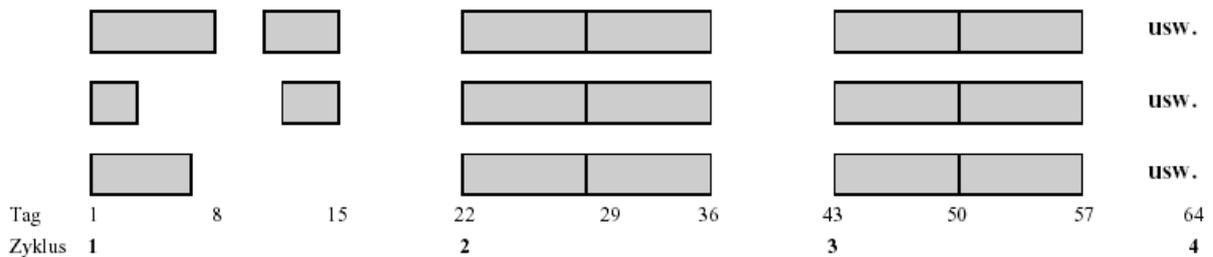
2.9 Therapiefortsetzung nach Unterbrechungen

2.9.1 Capecitabin

Unterbrechungen der oralen Behandlung mit Capecitabin wurden als verlorengegangene Therapietage angesehen, die weder ersetzt noch nachgeholt wurden.

Nach der Unterbrechung wurde der ursprünglich geplante Zeitablauf für die Weiterbehandlung (wie in Abbildung 1 schematisch dargestellt) eingehalten.

Abbildung 1: Zeitablauf für Weiterbehandlung nach Therapieunterbrechung



Wurde eine vorgesehene Therapiepause infolge einer aufgetretenen Toxizität verlängert, wurde anschließend wieder ein vollständiger Zyklus verabreicht (Verschiebung des Zeitplans gemäß folgendem Schema).



2.9.2 Gemcitabin

Gemcitabin-Infusionen, die wegen Toxizitäten abgebrochen oder ausgelassen wurden, wurden nicht zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt. Die Angaben zur Fortsetzung der Therapie nach einer Unterbrechung für Capecitabin (2.9.1) galten hier sinngemäss.

2.9.3 Oxaliplatin

Infusionen von Oxaliplatin, die wegen Toxizitäten abgebrochen oder ausgelassen wurden, wurden nicht zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt. Die Angaben zur Fortsetzung der Therapie nach einer Unterbrechung für Capecitabin (2.9.1) galten hier sinngemäss.

2.10 Statistische Methoden und Datenmanagement

2.10.1 Datenmanagement

Die Daten wurden zentral per EDV erfasst und ausgewertet. Die Dateneingabe erfolgte doppelt durch mindestens zwei Personen unabhängig voneinander mit anschließendem Dateivergleich per EDV. Die folgende Software wurde verwendet:

S-PLUS, AXUM by MathSoft, Inc., Cambridge, MA, USA; Report/Testimate/N/Nsurv der Fa. IDV, Gauting; Visual FoxPro der Fa. Microsoft, München

2.10.2 Fragestellung und Design

Als Design wurde eine randomisierte Phase-II-Studie gewählt. Gewählt wurde dieses Design um drei innovative Chemotherapie-Kombinationen mit einem oralen 5-FU-Derivat bzw. einem neueren Platin-Derivat im Hinblick auf eine zukünftige Verwendung als Standardtherapie bzw. eine Erprobung im Rahmen einer umfangreichen Phase-III-Studie abschätzen zu können. Als primäres Zielkriterium diente hierbei die Rate des progressfreien Überlebens (PFS) nach 3 Monaten. Bei einer angenommen PFS-Rate nach 3 Monaten von 50% unter einer Therapie mit Gemcitabin sollte ein interessantes Schmemma diese Marke übertreffen und sollte mindestens 70% betragen.

Ausgangspunkt des geplanten Studienprojekts war die Situation, dass sich in der Chemotherapie des Pankreaskarzinoms zu dieser Zeit eine Reihe von Medikamenten bzw. Kombinationsschemata anboten, unter denen im Hinblick auf Wirksamkeit und Toxizität in explorativer Form ermittelt werden sollte, welches Regime das potenziell aussichtsreichste darstellte. Letzteres könnte dann anschließend in einer größeren Studie auf seinen definitiven Stellenwert hin in einer randomisierten Phase-III-Studie gegen eine Standardtherapie erprobt werden.

Die Auswahl der potenziell günstigsten Therapie erfolgte in Form einer explorativen Studie, da es aufgrund verfügbarer Ressourcen nicht vertretbar war zum Zeitpunkt der Auflage der Studie noch innovative Ansätze schon in schlüssiger Form konfirmativ randomisiert zu vergleichen. Dies stieß auf ethische Bedenken, da der unmittelbare Einstieg in eine große randomisierte Studie zu viele Patienten einem unbekanntem Risiko ausgesetzt hätte. In dieser Ausgangssituation bot sich das Instrument der randomisierten Phase-II-Studie an. Das Ziel der randomisierten Phase-II-Studie ist nicht ein statistisch formaler, definitiver Vergleich von zwei oder mehr Behandlungsarmen, sondern ein entscheidungstheoretisch begründetes Ergebnis. Hierdurch besteht die Möglichkeit, einen Teil der bei Phase-II-Studien typischen großen Variabilität der Ergebnisse (bedingt durch Selektionsphänomene) in den Griff zu bekommen. Dieses Design wird seit Anfang der 80er Jahre vor allem aus dem Umfeld des amerikanischen National Cancer Institute propagiert [Leventhal et al (1988); Buyse et al (2000)]. Die Randomisation sollte dazu führen, dass beobachtete Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen tatsächliche Unterschiede bezüglich Toxizität und/oder antineoplastischer Wirksamkeit widerspiegeln, und nicht etwa Unterschiede in der Patientenselektion oder anderen Faktoren.

Das Design bot darüber hinaus den Vorteil, dass bei Hinweisen auf eine ausreichende bzw. vielversprechende Wirksamkeit von z.B. zwei der drei Arme das Projekt auch unmittelbar in Form einer Phase-III-Studie "aufgestockt" hätte werden können.

Die Anwendung von statistischen Tests ist nicht als Entscheidungskriterium hinsichtlich prospektiv formulierter Hypothesen anzusehen. Vielmehr soll sie eine ergänzende Information für die deskriptive Analyse, der in der Regel eine Hypothesen-generierende Funktion zukommt, darstellen. Die p-Werte werden folgerichtig mit dem tatsächlich berechneten Ergebnis ohne Bezugnahme auf ein Wahrscheinlichkeitsniveau und ohne Berücksichtigung der Multiplizitätsproblematik angegeben. Sie reflektieren also eine Vergleich-bezogene und nicht eine Experiment-bezogene Fehlermarge. Der im Text gegebenenfalls verwendete Begriff "signifikant" ist somit als "statistisch auffällig" zu verstehen und nicht als Beurteilung einer Hypothese.

2.10.3 Fallzahl

Die Studienrationale beinhaltete primär die Frage, ob zumindest eine der Kombinationstherapien mit Capecitabin und Gemcitabin oder Oxaliplatin bzw. Gemcitabin und Oxaliplatin eine vielversprechend effektive Therapie beim fortgeschrittenen

Pankreaskarzinom darstellt, deren Wirksamkeit im Hinblick auf eine eventuelle zukünftige Erprobung im Rahmen einer umfangreichen Phase-III-Studie abgeschätzt werden könnte. Die Fallzahlberechnung für die Phase II basierte auf einem bezüglich des primären Zielkriteriums einstufigen Design nach Fleming [Fleming (1982)]. Da bei Auflage der Studie für die Kombinationspartner Capecitabin [Cartwright et al (2002)], Gemcitabin sowie Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU [Rougier et al (2000)] bereits eine gewisse anti-neoplastische Effektivität nachgewiesen war, war die Anwendung eines Zweistufen-Designs, das einen frühen Abbruch im Falle von völlig ausbleibendem Ansprechen erlaubt hätte, nicht erforderlich.

Das Design basierte auf folgenden Rahmenbedingungen:

Große Behandlungsserien wiesen für eine Monotherapie mit Gemcitabin ein progressfreies Überleben (PFS) von median 3 Monaten aus, in den Einzelstudien zwischen 2,3 und 3,8 Monaten nur gering schwankend. Die Therapie mit der jeweiligen Kombination sollte somit als nicht ausreichend effektiv angesehen werden, wenn die Rate des progressfreien Überlebens (PFS) nach 3 Monaten nicht über 50% liegen würde. Die jeweilige Therapie würde hingegen als sehr aussichtsreicher Kandidat für eine weitere Erprobung (z.B. in einer vergleichenden Phase III-Studie) angesehen werden, wenn die PFS nach 3 Monaten 70% oder mehr betragen würde. Die Wahrscheinlichkeit, die jeweilige Therapie irrtümlich als vielversprechend zu beurteilen, obwohl die *wahre* Erfolgsrate unter 50% liegt (α -Fehler), sollte nur 5% betragen. Die Wahrscheinlichkeit, die Therapie irrtümlich als nicht hinreichend effektiv ($< 50\%$ PFR) zu verwerfen, obwohl die *wahre* progressionsfreie Rate vielversprechend ($> 70\%$) ist (β -Fehler), sollte nicht mehr als 20% betragen, entsprechend einer Power von 80%. Gemäß diesen Parametern wurden mindestens 50 bezüglich Effektivität auswertbare Patienten in jedem der drei Therapiearme benötigt. Mit dieser Fallzahl konnte mit guter Sicherheit eine Genauigkeit der ermittelten Rate des progressfreien Überlebens von $\pm 15\%$ erzielt werden.

Um in jedem Arm eine Mindestanzahl von 50 bezüglich der Effektivität auswertbarer Patienten dieser multizentrischen Studie mit sehr unterschiedlichen Studienzentren zu erhalten, wurde der Einschluss von mindestens 180 Patienten geplant.

2.10.4 Auswertungskategorien der Patienten

Patienten, bei denen ein grober Verstoß gegen die Aufnahmekriterien vorlag ("non-eligible"), werden von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Alle Patienten, die

mindestens eine Chemotherapie-Applikation erhalten haben, wurden bezüglich Toxizität ausgewertet.

Im Sinne des "Intent-to-treat"-Prinzips basierte die Berechnung der objektiven Ansprechrate primär auf allen randomisierten Patienten. Für eine Auswertbarkeit "per protocol" bezüglich des primären Zielkriteriums war die vollständige Applikation von mindestens 2 Zyklen der Chemotherapiekombination erforderlich, es sei denn, die Behandlung musste wegen eines massiven frühen Progresses abgebrochen werden.

2.10.5 Statistische Verfahren

Die Analyse aller Parameter erfolgte deskriptiv unter Angabe von Häufigkeiten, Mittelwerten, Medianen, Wertebereichen und Konfidenzintervallen. Bei eventuell zum Vergleich der Therapiearme oder von Subgruppen durchgeführten explorativen statistischen Tests wurden explizite p-Werte angegeben. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus in Hinblick auf eine Multiplizität der Analyse wurde in der Regel nicht vorgenommen, so dass die p-Werte einen auf den Einzelvergleich und nicht auf das Gesamtexperiment bezogenen α -Fehler reflektieren.

Soweit nicht anders angegeben, kamen zweiseitige Tests zur Anwendung. Die unten aufgeführten statistischen Methoden sind üblicherweise für die bei derartigen Studien zu erwartenden Daten und Verteilungen geeignet. Objektive Remissionsraten, Toxizitätshäufigkeiten, Überlebens- bzw. progressionsfreie Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten wurden gegebenenfalls paarweise je nach Ausprägungsart und Umfang mit dem Fisher Exact Test, dem Chi-Quadrat-Test oder dem Mantel-Haenszel-Test (bzw. Cochran-Armitage-Trend-Test) verglichen. Kontinuierlich ausgeprägte Daten wie Laborwerte oder Dosierungen wurden mit dem Wilcoxon-Test für unabhängige bzw. verbundene Stichproben analysiert.

Ereignisbezogene Daten wie die progressionsfreie bzw. die Gesamtüberlebenszeit wurden nach der Life-Table-Methode [Kaplan und Meier (1958)] dargestellt und ggfs. mit dem Logrank-Test verglichen. Falls die dem Peto-Logrank-Test [Peto und Peto(1972); Peto et al (1977)] zugrunde liegende Annahme des "Proportional Hazard" nicht erfüllt war [Haybittle (1978)], wurde die Generalisierung des Wilcoxon-Rangsummentests auf zensierte Daten [Gehan (1975)] herangezogen, und zwar vorzugsweise in ihrer

Modifikation [Peto et al (1978); Prentice et al (1978)]. Hierbei wurden im Bedarfsfalle weitere prognostische Schichten berücksichtigt [Peto et al (1978)].

Für die univariate Betrachtung prognostischer Faktoren kamen die obengenannten Methoden entsprechend zur Anwendung.

Bei einer multivariaten Analyse wurden geeignete Regressionsmodelle verwendet, z.B. logistische Regression, Proportional Hazard Regression Model [Cox (1972)].

2.10.6 Zwischenauswertung

Ein zweistufiges Design mit formaler Zwischenanalyse bezüglich des primären Zielkriteriums zu einem vorher fixierten Zeitpunkt war nicht notwendig, wie in Punkt 2.10.3 begründet.

Eine Zwischenauswertung bezüglich Toxizität erfolgte im Arm mit der Kombination Capecitabin/Gemcitabin nachdem 9 Patienten mit mindestens 2 Zyklen behandelt wurden.

Wäre bei ≥ 3 Patienten eine Thrombozytopenie oder Neutropenie Grad 4, eine febrile Neutropenie, eine Stomatitis oder Diarrhoe oder ein Hand-Fuß-Syndrom \geq Grad 3 aufgetreten, so war eine Dosisreduktion von Capecitabin geplant gewesen.

2.11 Ethische Aspekte

2.11.1 Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes

Der Prüfarzt mußte sicher stellen, dass diese Therapie in voller Übereinstimmung mit den Prinzipien der "Deklaration von Helsinki" (und ihren Ergänzungen von Tokio, Venedig und Hongkong) sowie den geltenden lokalen Gesetzen und Vorschriften durchgeführt wird.

2.11.2 Patienteneinwilligung nach Aufklärung

Die Prüfarzte waren dafür verantwortlich, eine schriftliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung von jedem Patienten, der an dieser Studie teilnahm, einzuholen. Vorher mussten die Ziele, Methoden, Vorteile und möglichen Gefahren der Therapie erklärt worden sein. Diese Einwilligung musste vorliegen bevor irgendwelche therapiebedingten Maßnahmen bei dem Patienten ergriffen werden durften.

Es musste jedem Patienten eindeutig und vollständig klar gemacht werden, dass er die Freiheit besitzt, die Teilnahme an dieser Behandlung zu verweigern, oder seine

Einwilligung zu jeder Zeit aus irgendwelchen Gründen zurückzuziehen, ohne dass ihm irgendein Nachteil dadurch entstünde oder ihm seitens des Prüfarztes eine Behandlung vorenthalten würde.

Patienteneinwilligungsformulare werden von dem Prüfarzt aufbewahrt. Die Einwilligung musste im Dokumentationsbogen festgehalten werden.

2.11.3 Bewilligung durch Ethikkommissionen

Die behandelnden Ärzte waren verpflichtet, den Therapieplan bei ihrer zuständigen Ethikkommission einzureichen. Vor dem Beginn der Behandlung musste ein positives Votum der Kommission vorliegen.

2.11.4 Administrative Regelungen

Die Unterlagen zu dieser klinischen Studie wurden gemäß §40 Abs.1 Nr.6 AMG beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vorgelegt.

Die Durchführung dieser klinischen Studie wurde gemäß §67 Abs. 1 AMG bei der Regierung von Oberbayern angezeigt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienverlauf

Zwischen Juli 2002 und Juni 2004 wurden insgesamt 190 Patienten aus 44 Studienzentren mit fortgeschrittenem nichtresektablem Pankreaskarzinom randomisiert. Die Datenaufnahme für die endgültige Analyse wurde im August 2006 geschlossen.

3.2 Datenstatus und Auswertbarkeit

Von 190 randomisierten Patienten wurden 2 Patient ausgeschlossen, einer wegen Nichterfüllung der Einschlusskriterien (Hyperbilirubinämie), von einem Patienten war überhaupt keine Dokumentation vorhanden. Somit konnten die Daten von maximal 188 Patienten ausgewertet werden. Von allen wurden demografische Basisdaten erfasst. 186 der 190 randomisierten Patienten (98%) waren bezüglich der detaillierten Tumoranamnese, 181 (96%) bezüglich der Therapiedurchführung auswertbar. Dementsprechend konnte eine

identische Fallzahl von 181 Patienten (96%) der Toxizitätsauswertung mit insgesamt 1035 Zyklen (durchschnittlich 5,7 Zyklen pro Patient, bei einem Range von 1 - 25) zugrunde gelegt werden. Bei insgesamt 110 dieser Patienten (61%) waren mehr als 3 Zyklen auswertbar. Zur Auswertung der Toxizität konnten im CAPGEM-Arm 63 Patienten mit insgesamt 443 auswertbaren Zyklen (durchschnittlich 7 Zyklen pro Patient), im CAPOX-Arm 58 Patienten mit insgesamt 296 auswertbaren Zyklen (durchschnittlich 5,1 Zyklen pro Patient) und im mGEMOX-Arm 60 Patienten mit insgesamt 296 auswertbaren Zyklen (durchschnittlich 4,9 Zyklen pro Patient) herangezogen werden.

Auch in den Auswertungen zur klinischen Effektivität wurden alle Patienten berücksichtigt, bei denen mindestens ein Zyklus bzw. ein Restaging dokumentiert war. Zu 7 Patienten lagen keine Therapiedaten vor, weil sie keine Therapie erhalten hatten. 4 Patienten davon hatten die Therapie vor Therapiebeginn verweigert bzw. erschienen nicht zur Therapie. Ein Patient im CAPGEM-Arm konnte die Capecitabin-Tabletten nicht schlucken. Zwei Patienten hatten vor Therapiebeginn schwerwiegende Ereignisse, so dass die Therapie nicht gegeben werden konnte. Bei 186 (98%) Patienten wurde der Therapieabschluss dokumentiert. In 161 Fällen (86%) lag eine Follow-up-Dokumentation nach Therapieabschluss vor. (Tabelle 8).

Tabelle 8: Übersicht über das Patientenkollektiv mit Auswertungen

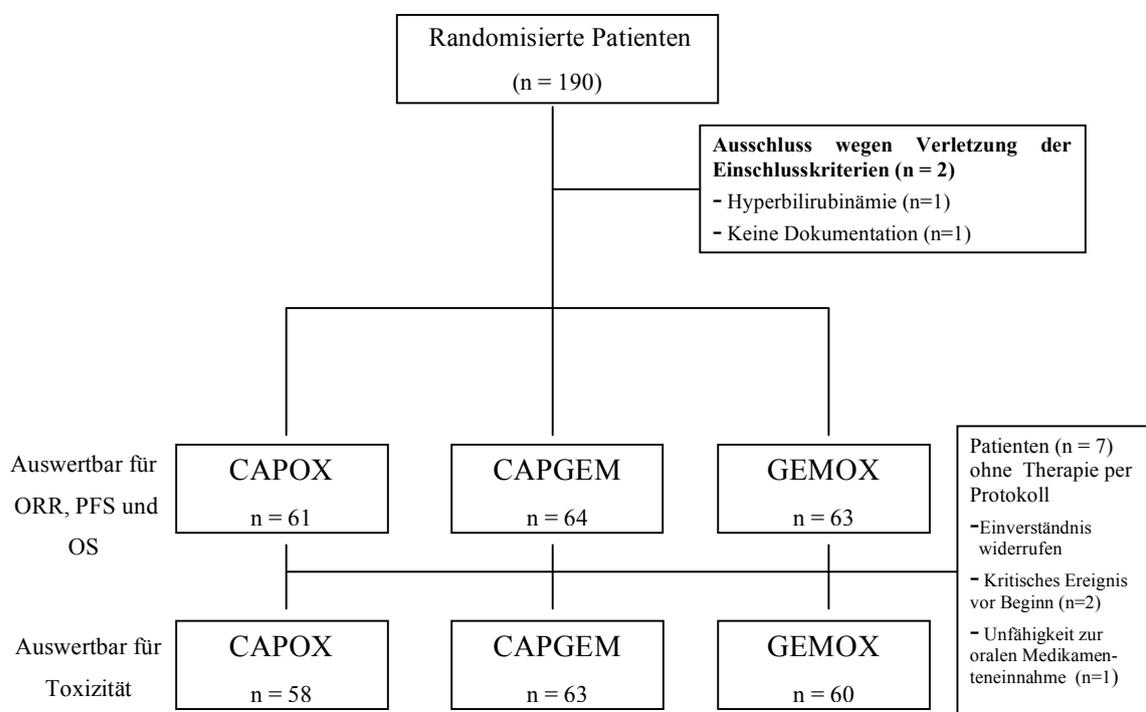
Therapiearm:				
Kategorie	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
Randomisiert	62	65	63	190
Nicht auswertbar*		1		1
Nicht auswertbar**	1		1	1
Auswertbar ...	61	64	61	188
bzgl. demografischer Basisdaten	61	64	63	188
bzgl. detaillierter Tumoranamnese	61	64	61	186
bzgl. Chemotherapie	58	63	60	181***
Anzahl der Zyklen	296	443	296	1025
bzgl. Toxizität	58	63	60	181
bzgl. Therapieabschluß	61	62	62	185
bzgl. Follow-Up	58	55	48	161
bzgl. PFS / OS bzw. bestem Ansprechen	61	64	63	188*,**

Forts. Tabelle 8:

Es wurden 2 Patienten ausgeschlossen:

- * 1 Patient im CAPGEM-Arm: Verletzung der Ein-/Ausschlusskriterien:
Bilirubinwert zu hoch
- ** 1 Patient im CAPOX-Arm: Vollständig fehlende Dokumentation.
- *** 7 Patienten: Es liegen keine Therapiedaten vor:
4 Patienten: Therapie vor Beginn verweigert bzw. nicht zur Therapie erschienen.
Ein Patient: Keine Therapie erhalten, konnte Capecitabin-Tabl. nicht schlucken
Zwei Patienten: Kritisches Ereignis vor Therapiebeginn

Abbildung 2: CONSORT Diagramm für randomisierte Studien



Zur Ermittlung der Rate des “Klinischen Nutzens” bzw. der Clinical Benefit Response (CBR) wurden lediglich die vom Arzt dokumentierten Daten herangezogen, da von den 188 randomisierten Patienten nach dem ersten Zyklus weniger als 50% der Patientenfragebögen zum Schmerz zur Auswertung vorlagen. In etwa gleicher Anzahl waren zur Auswertung die Bögen zur Lebensqualität (QoL) vorhanden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Anzahl Patientenfragebögen zu QoL und Schmerz zum jeweiligen Zyklus

Anzahl Pat.	Lebensqualität (QoL)	Schmerz
N	181	181
Aufnahme	44	38
Zyklus 1	122	121
Zyklus 2	91	92
Zyklus 3	84	81
Zyklus 4	83	79
Zyklus 5	67	65
Zyklus 6	61	47
Zyklus 7	49	49
Zyklus 8	45	44
Zyklus 9	23	22
Zyklus 10	20	21

3.3 Randomisation und Stratifikation

Etwa vier Fünftel (82%) der Patienten wiesen bei Studienaufnahme Fernmetastasen auf. Die Stratifikationsmerkmale Stadium und KPS verteilten sich sehr gut auf die Randomisationsarme (Abbildung 3, Tabellen 10 und 11).

Abbildung 3: Stratifikation nach Performancestatus (KPS) und Stadium

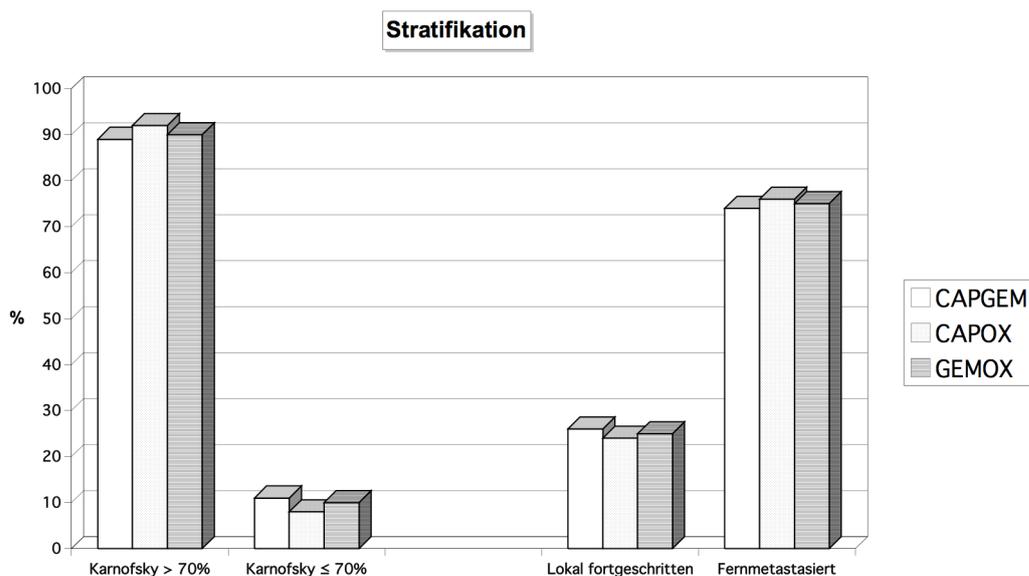


Tabelle 10: Verteilung der Therapiearme auf die dokumentierten Strata (KPS)

Stratum	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	61	64	63	188
Karnofsky >70%	53 (87%)	55 (86%)	5 (89%)	164 (87%)
Karnofsky ≤70%	8 (13%)	9 (14%)	7 (11%)	24 (13%)

Tabelle 11: Verteilung der Therapiearme auf die dokumentierten Strata (Stadium)

Stratum	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	61	64	63	188
Lokal fortgeschritten	10 (16%)	12 (19%)	10 (16%)	32 (17%)
Fernmetastasiert	51 (84%)	52 (81%)	53 (84%)	156 (83 %)

3.4 Patientencharakteristika

3.4.1 Geschlechterverteilung

Männlichen Geschlechts waren 63% der Patienten, weiblich 37% . Im CAPGEM-Arm war der Anteil etwas geringer (56%), im mGEMOX-Arm etwas höher (Tabelle 12).

Tabelle 12: Verteilung der Geschlechter auf die Therapiearme

Geschlecht	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	61	64	63	188
Männlich	39 (64%)	36 (56%)	44 (70%)	119 (63%)
Weiblich	22 (36%)	28 (44%)	19 (30%)	69 (37%)

3.4.2 Altersverteilung

Tabellen 13 und 14 zeigen die Altersverteilung. Im Mittel waren die Patienten 62 Jahre mit einer Standardabweichung von ± 7 . Im Median waren die Patienten 63 Jahre alt, was auf annähernd normalverteilte Daten hinweist. Bei den Therapiearmen bestanden bezüglich der

Altersverteilung keine relevanten Unterschiede. Interessanterweise bestand keine eindeutige Korrelation zwischen Alter und Stratifizierungsgruppe gemäß KPS.

Tabelle 13: Altersverteilung (Kennwerte)

Kennwert	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	61	64	63	188
Mittelwert ± SD	60,9 ± 8,4	62,2 ± 7,5	61,9 ± 7,8	61,6 ± 7,9
Median	62	63	63	63
Quartile	56,2 - 66	56,8 - 67	58 - 67	57 - 67
Range	37 - 74	47 - 75	45 - 75	37 - 75

Tabelle 14: Altersverteilung (Kennwerte) bezogen auf die Strata

Kennwert	Karnofsky > 70%	Karnofsky ≤ 70%	Lokal fort- geschritten	Fern- metastasiert	Gesamt
N	163	25	34	154	188
Mittelwert ± SD	61,5 ± 7,9	62,8 ± 7,4	62,9 ± 6,5	61,4 ± 8,1	61,6 ± 7,9
Median	62,5	64	64,5	63	63
Quartile	56 - 67	60 - 67	58 - 67	56,5 - 67	57 - 67
Range	37 - 75	40 - 72	49 - 74	37 - 75	37 - 75

3.5 Ausgangscharakteristika

3.5.1 Operative Vorbehandlung

54 von 171 Patienten (32%) hatten sich – bei relativ exakter Gleichverteilung auf die Therapiearme – in der Vorgeschichte einer Tumorresektion unterzogen (Tabelle 15).

Tabelle 15: Operative Tumorresektion in der Vorgeschichte

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	55	58	58	171
Nein	38 (69%)	40 (69%)	39 (67%)	117 (68%)
Ja	17 (31%)	18 (31%)	19 (33%)	54 (32%)

3.5.2 Primärtumorlokalisation

Die Primärtumorlokalisation war von 157 auswertbaren Patienten in mehr als zwei Drittel der Fälle (68%) der Pankreaskopf. Patienten im CAPOX-Arm hatten etwas mehr Primärtumore im Korpus-/Schwanzbereich (Tabelle 16).

Tabelle 16: Primärtumorlokalisation

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	55	62	40	157
Kopf	30 (55%)	47 (76%)	29 (72%)	106 (68%)
Kopf/Korpus	3 (5%)	-	-	3 (2%)
Korpus	9 (16%)	7 (11%)	3 (8%)	19 (12%)
Schwanz	13 (24%)	8 (13%)	8 (20%)	29 (18%)

3.5.3 Ausmaß der Metastasierung

Bei 68 % der Patienten wurden zu Therapiebeginn Lebermetastasen nachgewiesen. Diese waren relativ gleichmäßig auf die Therapiearme verteilt.

Tabelle 17: Lebermetastasierung zu Therapiebeginn

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	61	64	63	188
keine Lebermet.	22 (36%)	20 (31%)	18 (29%)	60 (32%)
Lebermetastase	39 (64%)	44 (69%)	45 (71%)	128 (68%)

3.5.4 Malignitätsgrad

Von 143 dokumentierten Patienten hatten 6 (4%) einen Grad 1-Tumor, 67 (47%) und 60 (42%) einen Grad 2- bzw. Grad 3-Tumor und 10 (7%) einen Grad 4-Tumor. Von 45 Patienten (14 Patienten im CAPOX-Arm, 20 Patienten im CAPGEM-Arm und 13 Patienten im mGEMOX-Arm) fehlten die Daten zum Malignitätsgrad. Im CAPOX-Arm waren G4-Tumore etwas gehäuft (12%), ansonsten war der Malignitätsgrad bezüglich der Therapiearme etwa gleich verteilt (Tabelle 18).

Tabelle 18: Malignitätsgrad

Malignitätsgrad	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	48	45	50	143
G1	1 (2%)	2 (4%)	3 (6%)	6 (4%)
G2	20 (42%)	25 (56%)	22 (44%)	67 (47%)
G3	21 (44%)	17 (38%)	22 (44%)	60 (42%)
G4	6 (12%)	1 (2%)	3 (6%)	10 (7%)

3.5.5 Performance-Status

Wenig über 10% der Patienten wiesen einen uneingeschränkten Karnofsky-Performance-Status (KPS) auf (Tabelle 19). Von 165 Patienten hatten 18 (11%) einen KPS von 100%, 57 (35%) einen KPS von 90%, 65 (39%) einen KPS von 80%, 23 (14%) einen KPS von 70% und nur 2 (1%) einen KPS von 60%.

Bezüglich der Strata $KPS \leq 70\%$ bzw. $KPS >70\%$ sind die Patienten in den Armen gleichverteilt. Im GEMOX-Arm haben allerdings nur 37% der Patienten zu Beginn einen KPS von 90-100% (CAPGEM 50%, CAPOX 50%) dafür etwas mehr (49%) einen KPS von 80% (CAPGEM 34%, CAPOX 35%) (Tabelle 19).

Tabelle 19: Karnofsky-Performancestatus (KPS) bei Therapiebeginn

KPS	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	52	56	57	165
60 %	1 (2%)	-	1 (2%)	2 (1%)
70 %	7 (13%)	9 (16%)	7 (12%)	23 (14%)
80 %	18 (35%)	19 (34%)	28 (49%)	65 (39%)
90 %	20 (38%)	20 (36%)	17 (30%)	57 (35%)
100 %	6 (12%)	8 (14%)	4 (7%)	18 (11%)

3.5.6 Prätherapeutische CA19-9-Werte

Die CA19-9-Werte zu Therapiebeginn vor dem 1. Zyklus waren bei 147 Patienten auswertbar (Tabelle 20). Die Verteilung der Werte war sehr flach mit extremer Spannweite (0,6 bis 100000) und nicht normalverteilt, da die Mediane und Mittelwerte deutlich auseinander lagen. Dadurch waren die Medianwerte und Mittelwerte des CA19-9 mit Vorsicht zu interpretieren. Das CA19-9 zu Therapiebeginn konnte bei 147 Patienten ausgewertet werden. Der Mittelwert für diese lag bei 6501 U/ml mit einer

Standarddeviation von $\pm 16439,6$, der Median betrug 894 U/ml. Der mGEMOX-Arm wies mit 368 den niedrigsten Median auf, der CAPOX-Arm mit 1625 den höchsten.

Tabelle 20: Ca19-9-Wert bei Therapiebeginn [U/ml]

Kennwert	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	49	49	49	147
Mittelwert \pm SD	8645,3 \pm 19527,5	6750,2 \pm 14556,6	4107,6 \pm 14772,1	6501 \pm 16439,6
Median	1625	954,8	368	894
Quartile	146 - 5134,8	98 - 6837	98,4 - 1420	103,2 - 4441,8
Range	1 - 99288	1,1 - 80912	0,6 - 100000	0,6 - 100000

3.6 Therapie

3.6.1 Therapiedauer

Bei 181 auswertbaren Patienten wurden im Mittel je Patient 5,7 Therapiezyklen mit einer Standardabweichung von $\pm 4,4$ verabreicht (Tabelle 21). Mit dem Mittelwert von 7,1 und einem Median von 6 Zyklen wurden die Patienten im Trend im CAPGEM-Arm am längsten behandelt. In den Armen mit Oxaliplatin war der Mittelwert und der Median im CAPOX-Arm mit 5,2 bzw. 3 Zyklen und im mGEMOX-Arm mit 4,8 bzw. 5 Zyklen niedriger (Tabelle 21).

Tabelle 21: Anzahl der verabreichten Zyklen

Kennwert	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	58	63	60	181
Mittelwert \pm SD	5,1 \pm 4,5	7 \pm 5,1	4,9 \pm 3	5,7 \pm 4,4
Median	3	6	5	5
Quartile	2 - 7	3 - 9	2,8 - 7	2 - 8
Range	1 - 21	1 - 25	1 - 14	1 - 25

3.6.2 Therapiemodifikationen

Intervallverlängerungen und Zyklusverschiebungen

Insgesamt waren 842 Zyklen bezüglich einer Therapiemodifikation auswertbar. In 193 Zyklen (23%) wurden Intervalle verlängert bzw. Zyklen verschoben. Der auf Zyklen bezogene Anteil von Verlängerungen des Therapieintervalls zeigte einen Trend zu mehr Dosismodifikationen im GEMOX-Arm (27%), am niedrigsten war er im CAPOX-Arm (19%). Deutlich unterschiedlich war die Verteilung der angegebenen Gründe. Während in den Armen mit Capecitabin organisatorische Gründe bzw. der Patientenwunsch im Vordergrund standen, bedingte im reinen i.v.-Arm überwiegend die Myelosuppression die Unterbrechung. Ein Hand-Fuß-Syndrom führte in zwei Zyklen zur Verzögerung, eine Polyneuropathie bei einem Zyklus (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Intervallverlängerungen und Zyklusverschiebungen

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N (auswertbare Zyklen)	233	374	235	842
Keine Dosismodifikation	189 (81%)	289 (77%)	171 (73%)	649 (77%)
Dosismodifikation	44 (19%)	85 (23%)	64 (27%)	193 (23%)
Gründe für Intervallverlängerungen / Zyklusverschiebungen				
Myelosuppression	11 (25%)	12 (14%)	33 (52%)	56 (29%)
Hand-Fuß-Syndrom	-	2 (2%)	-	2 (1%)
periphere Neuropathie	2 (5%)	-	-	2 (1%)
organisatorisch / Pat.wunsch	26 (59%)	55 (65%)	19 (30%)	100 (52%)
andere / multiple Gründe	5 (11%)	17 (20%)	15 (23%)	37 (19%)

Bei den sonstigen Gründen für Intervallverlängerungen und Zyklusverschiebungen gab es kein fassbares Muster. Beschriebene Ursachen in jeweils 3 Zyklen waren Myelosuppression in Kombination mit anderen Gründen, Infekte bzw. Fieber,

thrombembolische Ereignisse, Probleme mit dem Galleabfluss und die Entscheidung des Prüfarztes ohne Angabe von Gründen.

Als andere Gründe wurden in 2 Zyklen Lungenembolie und vereinzelt Stomatits und/oder Diarrhoe, allergische Reaktion, interkurrente Operation, Fehler in der Medikamenten-Gabe bzw. -Einnahme genannt.

Dosisreduktionen

Gründe für Dosisreduktionen waren tendentiell häufiger im CAPGEM-Arm. In den Gemcitabin-haltigen Armen waren die Gründe vor allem hämatologische Nebenwirkungen, im CAPOX-Arm vor allem Neuropathien. In den Capecitabin-haltigen Armen wurde insbesondere im CAPOX-Arm, als Grund für eine Dosisreduktion öfter ein Hand-Fuß-Syndrom angegeben (Tabelle 23).

Tabelle 23: Anzahl der Dosisreduktionen bezogen auf die Zyklen

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt*
N (Zyklus)	233	374	235	842
Keine Dosisreduktion	191 (82%)	258 (69%)	181 (77%)	630 (75%)
Dosisreduktion	42 (18%)	116 (31%)	54 (23%)	212 (25%)
Gründe für Dosisreduktionen				
Myelo-suppression	4 (10%)	98 (84%)	36 (67%)	138 (65%)
Hand-Fuß-Syndrom	15 (36%)	12 (10%)	-	27 (13%)
periphere Neuropathie	20 (48%)	-	10 (19%)	30 (14%)
organisatorisch/ Pat. Wunsch	3 (7%)	1 (1%)	5 (9%)	9 (4%)
andere / multiple Gründe	11 (26%)	5 (4%)	3 (6%)	19 (9%)

* ohne Zyklus 1, Mehrfachnennungen möglich

Sonstige Gründe für Dosisreduktionen

Multiple bzw. andere Gründe zur Dosisreduktion waren in 14 Zyklen eine Diarrhoe und/oder Stomatitis, z.T. zusammen mit Erbrechen, in 8 Zyklen ein Hand-Fuß-Syndrom

und eine Polyneuropathie und in 2 Zyklen eine fehlerhafte Dosierung, Gabe oder Einnahme von Medikamenten.

3.6.3 Therapiabschluss

Bei 185 für den Abschluss der Therapie auswertbaren Patienten wurden 211 Gründe zum Therapieabbruch angegeben. 114 Patienten (60%) beendigten die Therapie wegen einer Tumorprogression (einschließlich des dadurch bedingten Todes). Dies war im CAPGEM-Arm 45 mal (72%) der Fall, im CAPOX-Arm 56 mal (56%) und im mGEMOX-Arm 33 mal (53%). Ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen ist bei 36/185 Patienten (19%) dokumentiert. Dies war im CAPGEM-Arm 8 mal (13%) der Fall, im CAPOX-Arm 12 mal (20%) und im mGEMOX-Arm 16mal (26%). Ein Abbruch wegen Nebenwirkungen oder wegen Patientenwunsch war in den Armen mit Oxaliplatin, insbesondere bei mGEMOX, häufiger zu finden ist als im CAPGEM-Arm (Tabelle 24).

Tabelle 24: Gründe für Therapieabschluß (Mehrfachnennungen möglich)

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N (Anzahl Pat.)	61	62	62	185
N (Anzahl Gründe)	67	72	72	211
Progress	31 (51%)	38 (61%)	26 (42%)	95 (51%)
Tod durch Tumor	3 (5%)	7 (11%)	7 (11%)	17 (9%)
Tod durch andere Ursachen	-	3 (5%)	3 (5%)	6 (3%)
Starke Nebenwirkungen	12 (20%)	8 (13%)	16 (26%)	36 (19%)
Verweigerung des Patienten	9 (15%)	6 (10%)	10 (16%)	25 (14%)
Grobe Protokollverletzung	-	1 (2%)	1 (2%)	2 (1%)
Kontaktverlust	3 (5%)	2 (3%)	2 (3%)	7 (4%)
Sonstiges	9 (15%)	7 (11%)	7 (11%)	23 (12%)

Anmerkungen:

% bezieht sich auf Anzahl der Patienten;

20 Pat. mit 2 Abbruchgründen; 3 Pat. mit 3 Abbruchgründen

3.6.4 Zweitlinientherapie

Eine Zweitlinientherapie (2nd-Line-Therapie) war nicht im Studienprotokoll vorgegeben. Insgesamt wurde für 40% der Patienten die Verabreichung einer Second-line-Therapie dokumentiert, wobei der Anteil bei den Patienten im CAPOX-Arm, die in der Erstlinientherapie im CAPOX-Arm kein Gemcitabin erhalten hatten, höher ausfiel (Tabellen 25 und 26). In den primär Gemcitabin enthaltenden Therapiearmen wurde Gemcitabin laut Dokumentation teilweise nach Abbruch der Studientherapie in der Studie fortgeführt. Teilweise geschah dies als Monotherapie, teilweise mit anderen Kombinationspartnern (Tabelle 26).

Tabelle 25: Häufigkeit der Zweitlinientherapie

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	61	64	63	188
keine 2nd-Line-Therapie erhalten	32 (52%)	42 (66%)	39 (62%)	113 (60%)
2nd-Line-Therapie erhalten	29 (48%)	22 (34%)	24 (38%)	75 (40%)

Tabelle 26: Art der Zweitlinientherapie:

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	29	22	24	75
Gemcitabin	20 (69%)	4 (18%)	10 (42%)	34 (45%)
Oxaliplatin	-	1 (5%)	-	1 (1%)
5-FU	2 (7%)	-	2 (8%)	4 (5%)
Capecitabin	-	1 (5%)	2 (8%)	3 (4%)
Gemcitabin/Oxaliplatin	1 (3%)	4 (18%)	-	5 (7%)
Gemcitabin/Carboplatin	-	1 (5%)	-	1 (1%)
Gemcitabin/5-FU	2 (7%)	-	2 (8%)	4 (5%)
Gemcitabin/Capecitabin	1 (3%)	1 (5%)	2 (8%)	4 (5%)
5-FU/Oxaliplatin	-	5 (23%)	-	5 (7%)
Mitomycin	-	2 (9%)	-	2 (3%)
5-FU/Mitomycin	-	-	1 (4%)	1 (1%)
Pemetrexed	-	-	3 (12%)	3 (4%)
Sonstige Chemotherapien	1 (3%)	2 (9%)	1 (4%)	4 (5%)
Andere Therapien	1 (3%)	-	-	1 (1%)
Unbekannt	1 (3%)	1 (5%)	1 (4%)	3 (4%)

3.7 Klinische Wirksamkeit

3.7.1 Objektives Ansprechen

In der Analyse aller 188 randomisierten Patienten zur Gesamtansprechrage, was einer "Intention-To-Treat"-Analyse entspricht, waren 38 (20%) nicht evaluierbare Patienten (NE) enthalten. Diese hatten keine Re-Evaluierung der Tumorkläsionen erhalten. In allen verschiedenen Auswertungsvarianten wies der CAPGEM-Arm im Trend eine höhere Remissionsrate auf. In der Rate nachweislich primär progredienter Fälle zeigten alle drei Arme hingegen identische Ergebnisse. Komplette Remissionen wurden nicht nachgewiesen (Tabelle 27).

Tabelle 27: Bestes Ansprechen nach Therapiearmen (alle Informationsquellen)

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	61	64	63	188
CR	-	-	-	-
PR	8 (13%)	16 (25%)	8 (13%)	32 (17%)
SD	22 (36%)	25 (39%)	27 (43%)	74 (39%)
PD	14 (23%)	16 (25%)	14 (22%)	44 (23%)
NE	17 (28%)	7 (11%)	14 (22%)	38 (20%)

In der Analyse erhielt man insgesamt eine Gesamtansprechrage (ORR) von 17% (95%-KI: 12-23%; $p=0,13$). Diese betrug im CAPGEM-Arm 25% (95%-KI: 15-37%) und war tendentiell höher als im mGEMOX-Arm mit 13% (95%-KI: 6-24%) und im CAPOX-Arm mit ebenfalls 13% (95%-KI: 6-24%) (Tabelle 28).

Tabelle 28: Gesamt-Ansprechrage (ORR)

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	61	64	63	188
keine Remission	53 (87%)	48 (75%)	55 (87%)	156 (83%)
Remission	8 (13%)	16 (25%)	8 (13%)	32 (17%)
95%-KI	6 – 24%	15 – 37%	6 – 24%	12 – 23%

Fisher's Exact Test, zweiseitig: $p = 0,13$ (Gesamt); $p = 0,11$ (CAPGEM vs. CAPOX)
 $p = 0,11$ (CAPGEM vs. mGEMOX); $p = 1,00$ (CAPOX vs. mGEMOX)

Die Krankheitsstabilisierungsrate (Disease Control Rate = DCR) beinhaltet die ORR und die Rate der SD. In der Auswertung lag diese für alle 188 Patienten bei 56% (95%-KI: 49-64%) (Tabelle 29). Sie war ebenfalls im CAPGEM-Arm mit 64% (95%-KI: 51-76%) im Trend höher als in den anderen Armen (CAPOX-Arm 49%, mGEMOX-Arm 56%).

Tabelle 29: Krankheitsstabilisierungsrate (DCR)

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	61	64	63	188
keine Kontrolle	31 (51%)	23 (36%)	28 (44%)	82 (44%)
Kontrolle	30 (49%)	41 (64%)	35 (56%)	106 (56%)
95%-KI	36 – 62%	51 – 76%	42 – 68%	49 – 64%

Fisher's Exact test, zweiseitig: p = 0,26 (Gesamt); p = 0,11 (CAPGEM vs. CAPOX)
p = 0,37 (CAPGEM vs. mGEMOX); p = 0,59 (CAPOX vs. mGEMOX)

In der Analyse der 156 Patienten, die mindestens 2 Zyklen erhalten hatten, betrug die ORR insgesamt 21%, im CAPGEM-Arm 28%, im mGEMOX-Arm und im CAPOX-Arm jeweils 16% (Tabelle 30). Die Krankheitsstabilisierungsrate wurde mit 67% ermittelt (Tabelle 31).

Tabelle 30: Gesamt-Ansprechrte (ORR) (nur Pat. mit mind. 2 Zyklen Therapie)

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	49	57	50	156
keine Remission	41 (84%)	41 (72%)	42 (84%)	124 (79%)
Remission	8 (16%)	16 (28%)	8 (16%)	32 (21%)
95%-KI	7 – 30%	17 – 42%	7 – 29%	14 – 28%

Fisher's Exact Test, zweiseitig: p = 0,23 (Gesamt); p = 0,17 (CAPGEM vs. CAPOX);
p = 0,17 (CAPGEM vs. mGEMOX); p = 1,00 (CAPOX vs. mGEMOX)

Tabelle 31: Krankheitsstabilisierungsrate (DCR) (nur Pat. mit mind. 2 Zyklen Therapie)

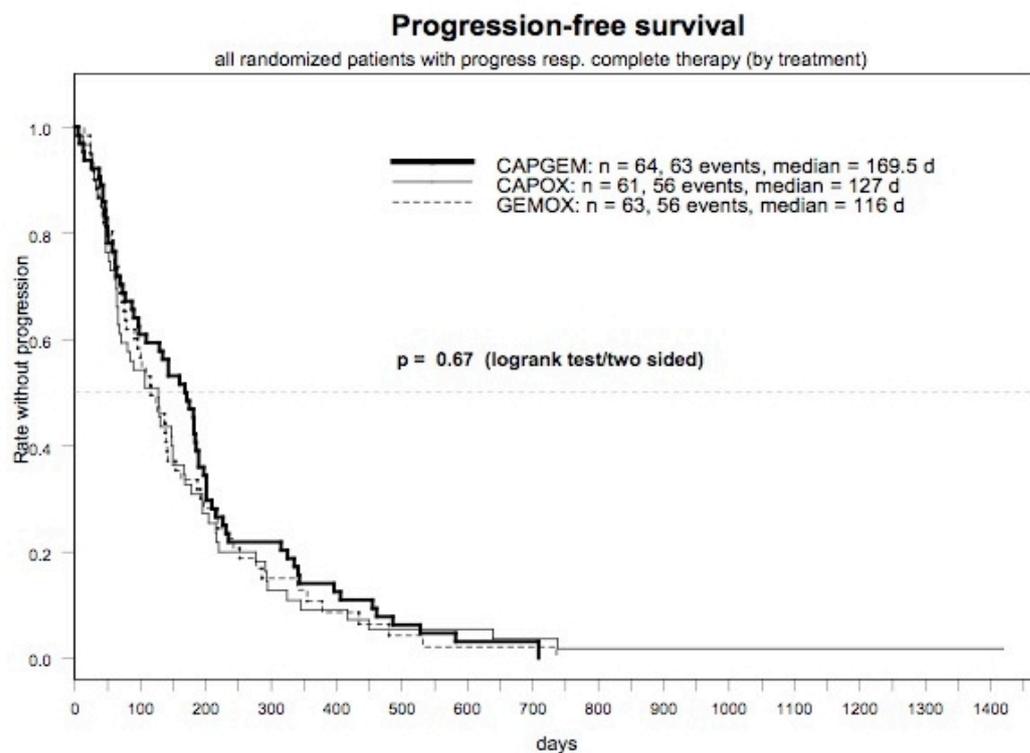
	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	49	57	50	156
keine Kontrolle	19 (39%)	17 (30%)	15 (30%)	51 (33%)
Kontrolle	30 (61%)	40 (70%)	35 (70%)	105 (67%)
95%-KI	46 – 75%	57 – 82%	55 – 82%	59 – 75%

Fisher's Exact Test, zweiseitig: p = 0,58 (Gesamt); p = 0,41 (CAPGEM vs. CAPOX)
p = 1,00 (CAPGEM vs. mGEMOX); p = 0,40 (CAPOX vs. mGEMOX)

3.7.2 Progressfreie Überlebenszeit

In die Auswertung der progressfreien Überlebenszeit (PFS) als primärem Zielkriterium wurden alle Patienten aufgenommen, für die zumindest ein Therapiezyklus, der Abschluss oder ein Follow-up-Bogen vorlag. Dies war bei insgesamt 188 Patienten der Fall. In 175 Fällen war bis zur Abschlussanalyse ein Ereignis im Sinne des PFS (Tumorprogression oder Tod jeglicher Ursache) dokumentiert, so dass die Daten bei Studienende als ausreichend reif anzusehen sind. Die mediane progressfreie Überlebenszeit betrug insgesamt 130 Tage (95%-KI: 107 – 154) bzw. 18,6 Wochen (95%-KI: 15,3 - 22) bzw. 4,3 Monate (95%-KI: 3,6 - 5,1). Nach drei Monaten (90 Tagen) lebten noch 60% progressfrei (95%-KI: 54% - 68%). Die Mediane des PFS betragen im CAPGEM-Arm (n = 64) 170 Tage (109 – 189) bzw. 24,3 Wochen (15,6 - 27) bzw. 5,7 Monate (3,6 - 6,3), unter CAPOX (n = 61) 127 Tage (68 – 167) bzw. 18,1 Wochen (9,7 - 23,9) bzw. 4,2 Monate (2,3 - 5,6) und unter mGEMOX (n = 63) 116 Tage (91 – 162) bzw. 16,6 Wochen (13 - 23,1) bzw. 3,9 Monate (3,0 - 5,4). Nach drei Monaten (90 Tagen) waren noch 64% (CAPGEM) (95%-KI: 53% - 77%), 51% (CAPOX) (95%-KI: 40% - 65%) bzw. 60% (mGEMOX) (95%-KI: 49% - 74%) ohne Progression. Der explorativ durchgeführte Logrank-Test für den Globalvergleich über alle Gruppen ergibt mit $p = 0,67$ (zweiseitig) keine Signifikanz.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Schätzung des PFS nach Behandlungsarmen



Im zweiseitigen Logrank-Test ergab der globale Vergleich ein Signifikanzniveau von 0,67. Es wurden paarweise Vergleiche der einzelnen Therapien durchgeführt. Dabei ergeben sich Signifikanzen für CAPOX vs. CAPGEM mit $p=0,42$, für CAPOX vs. mGEMOX mit $p=0,99$ und für CAPGEM vs. mGEMOX mit $p=0,47$ (Tabelle 32). Somit konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des PFS festgestellt werden. Im Trend hatte CAPGEM ein längeres PFS als CAPOX und mGEMOX (Tabelle 32 und Abbildungen 5 bis 7).

Tabelle 32: Logrank-Test (zweiseitig) für PFS nach Therapien

CAPGEM - CAPOX	CAPGEM - mGEMOX	CAPOX - mGEMOX	GLOBAL
p = 0,42	p = 0,47	p = 0,99	p = 0,67

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Schätzung des PFS: CAPGEM vs. CAPOX

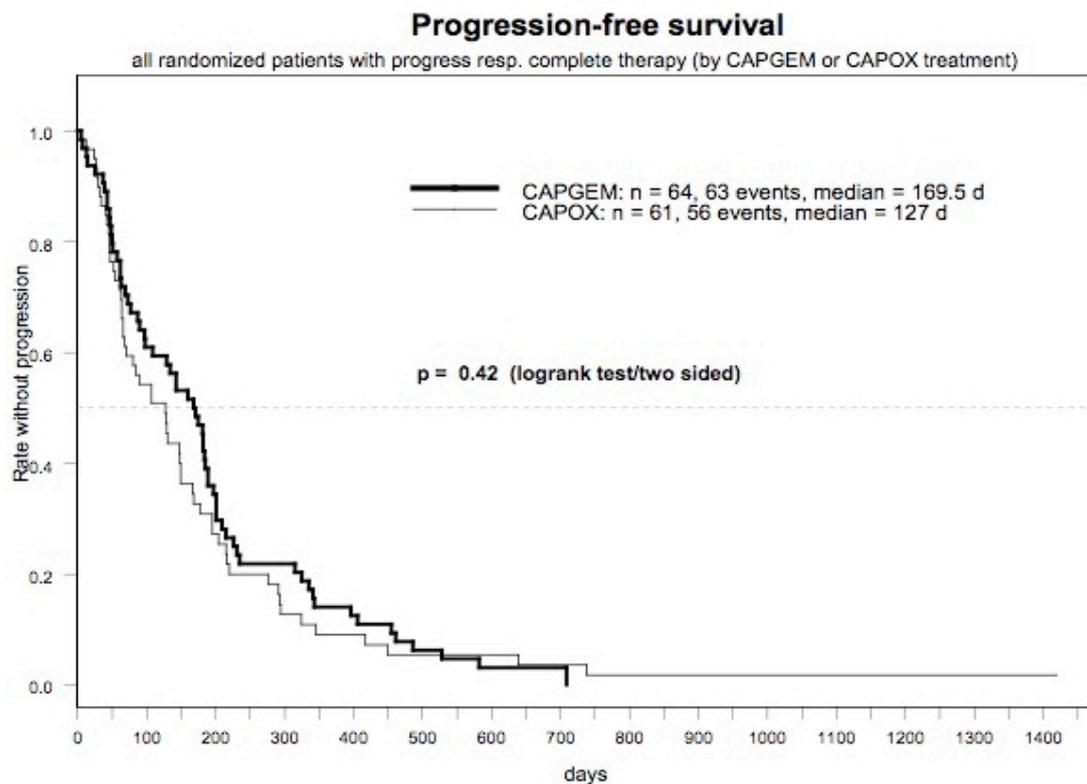


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Schätzung des PFS: CAPGEM vs. mGEMOX

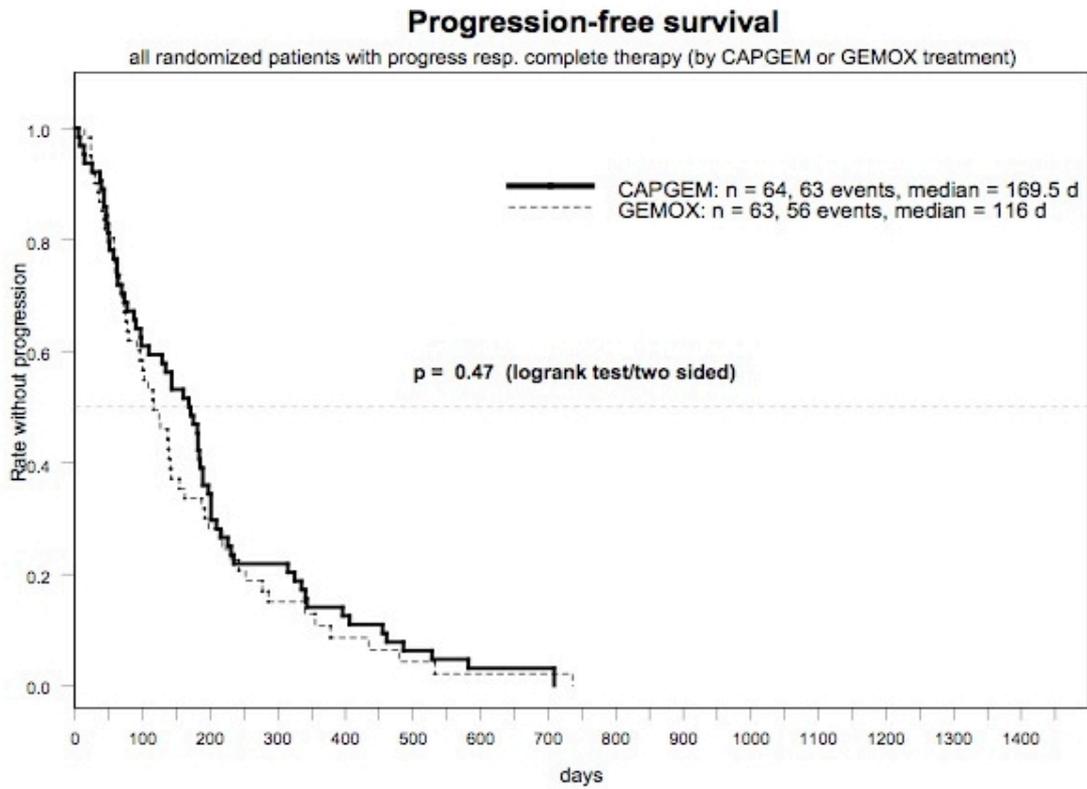
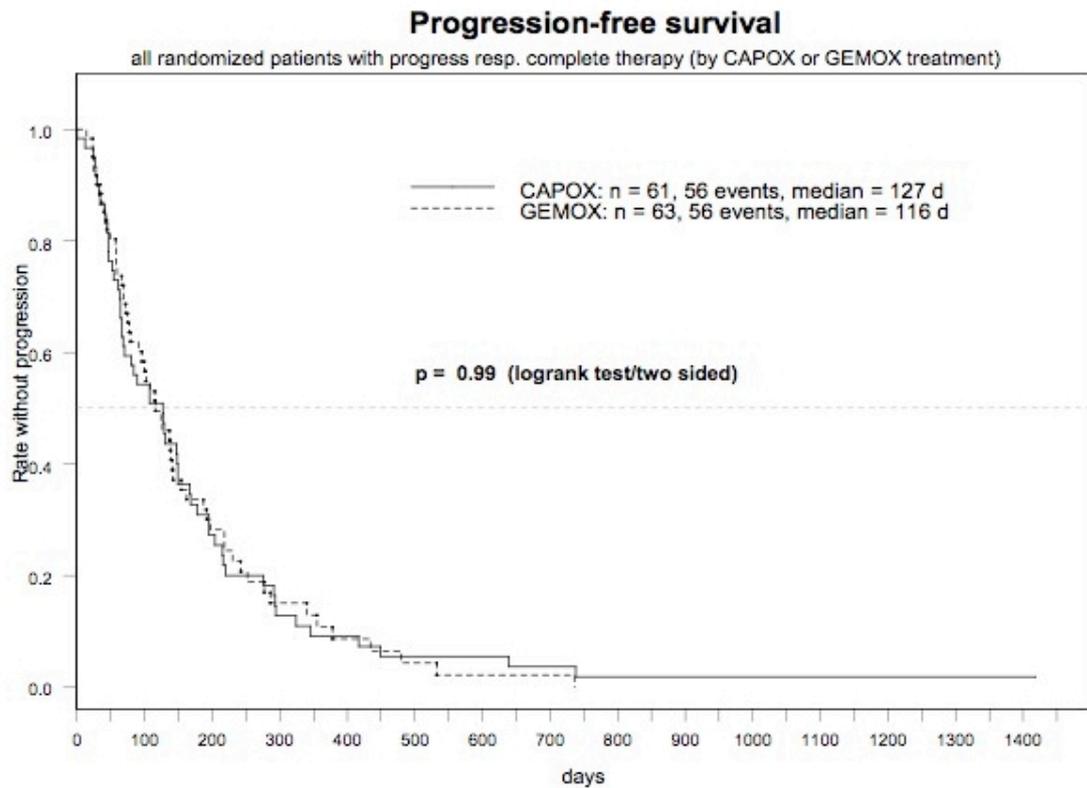


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Schätzung des PFS: CAPOX vs. mGEMOX



3.7.3 Gesamtüberleben

Zur Auswertung des sekundären Zielkriteriums Gesamtüberleben (OS) wurde dasselbe Kollektiv wie zur Auswertung des progressfreien Überlebens zugrunde gelegt (vgl. 2.3.2 bzw. 2.3.3 und 3.7.2). Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Abschlussanalyse 161 der 188 beobachteten Patienten verstorben, so dass auch diesbezüglich ein hinreichender Reifegrad für eine Abschlussbewertung erreicht war. Die mediane Gesamtüberlebenszeit (OS) betrug insgesamt 242 Tage (95%-KI: 218 – 278) bzw. 34,6 Wochen (95%-KI: 31,1 - 39,7) bzw. 8,0 Monate (95%-KI: 7,2 - 9,2). Nach drei Monaten (90 Tagen) lebten noch 81%. Die Abbildungen 8-11 zeigen das Gesamtüberleben (OS) als Kaplan-Meier-Schätzung für die verschiedenen Therapiearme. Die Mediane des OS betragen unter CAPOX (n = 61) 243 Tage (200 – 307), bzw. 34,6 Wochen (95%-KI: 28,6 - 43,9) bzw. 8,1 Monate (95%-KI: 6,7 - 10,2), im CAPGEM-Arm (n = 64) 269 Tage (231 – 344) bzw. 38,4 Wochen (95%-KI: 33 - 49,1) bzw. 9,0 Monate (95%-KI: 7,7 - 11,5) und unter mGEMOX (n = 63) 206 Tage (154 – 271) bzw. 29,4 Wochen (95%-KI: 22 - 38,7) bzw. 6,9 Monate (95%-KI: 5,1 - 9,0).

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Schätzung des OS nach Behandlungsarmen

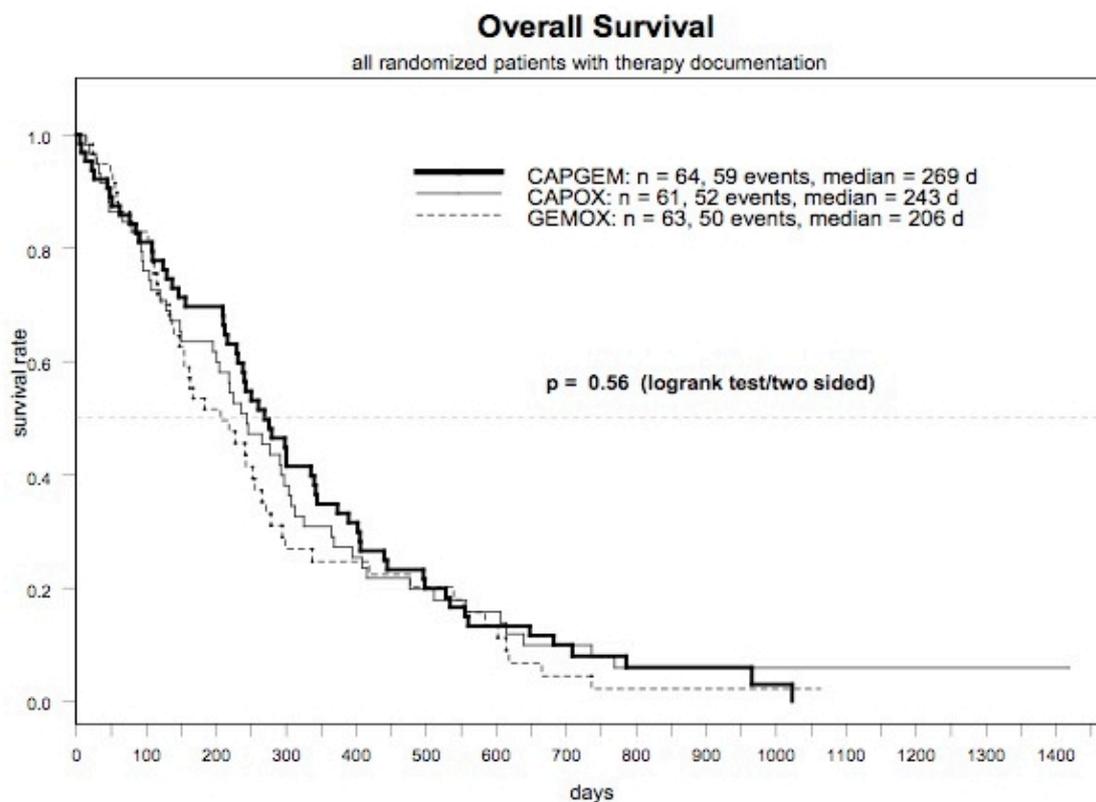


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Schätzung des OS: CAPGEM vs. CAPOX

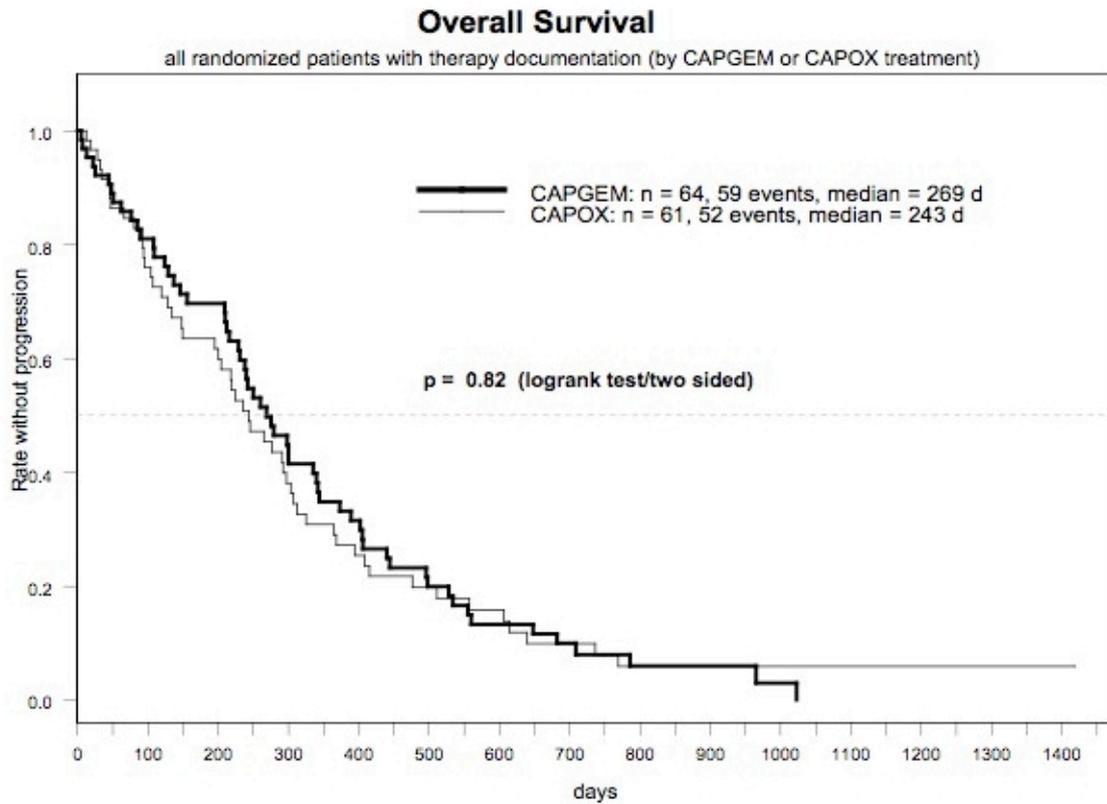


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Schätzung des OS: CAPGEM vs. mGEMOX

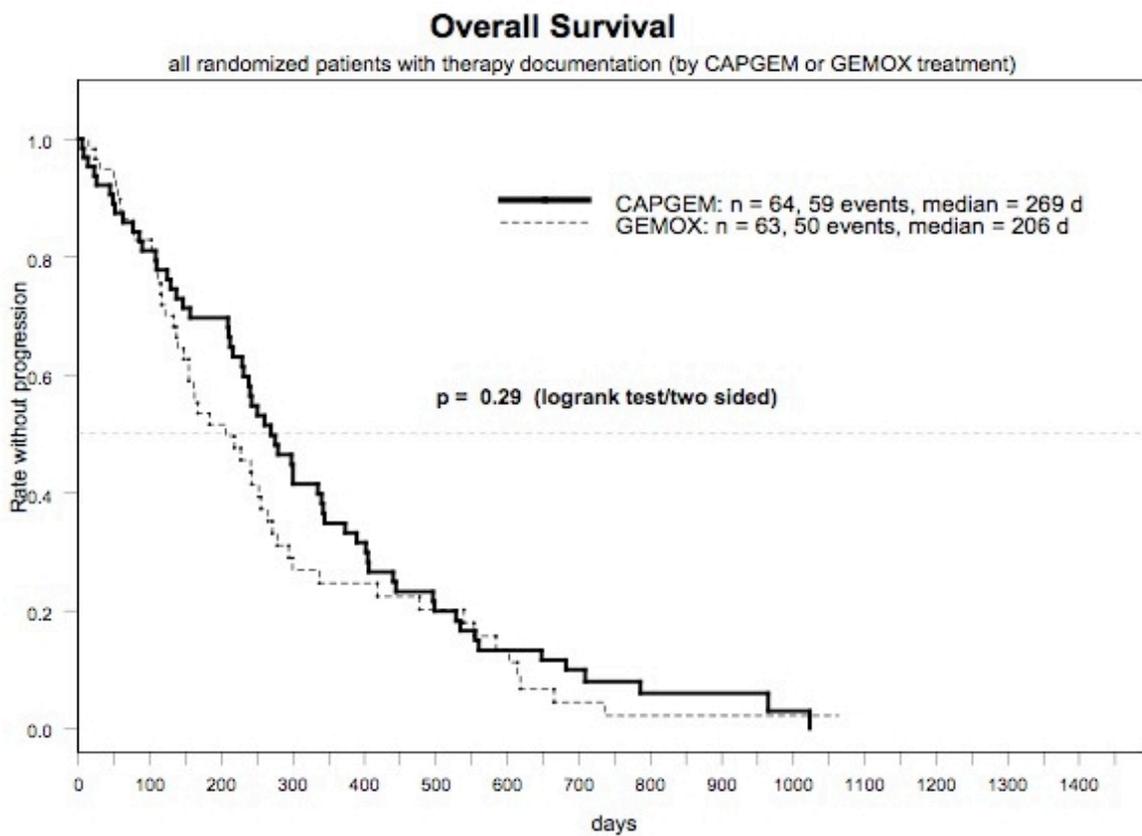
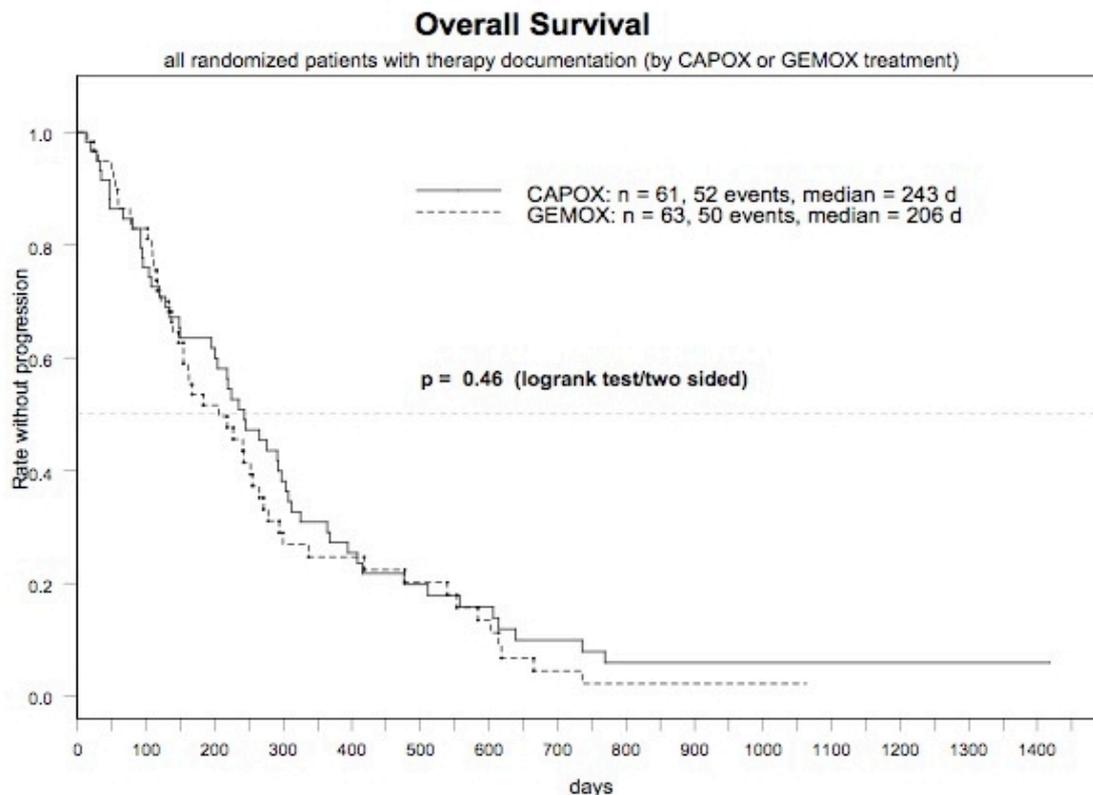


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Schätzung des OS: CAPOX vs. mGEMOX



Nach drei Monaten (90 Tagen) lebten im CAPGEM-Arm noch 79% (95%-KI: 70% - 90%), im CAPOX-Arm 80% (95%-KI: 70% - 91%) und im mGEMOX-Arm 81% (95%-KI: 69% - 91%) der Patienten. Die Überlebensrate nach 6 Monaten war für den CAPGEM-Arm noch 68% (95%-KI: 57% - 81%), im CAPOX-Arm 62% (95%-KI: 50% - 76%) und im mGEMOX-Arm 52% (95%-KI: 40% - 67%). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug für den CAPGEM-Arm noch 33% (95%-KI: 23% - 47%), im CAPOX-Arm 29% (95%-KI: 19% - 44%) und im mGEMOX-Arm 22% (95%-KI: 13% - 38%) (Tabelle 33).

Tabelle 33: Angaben zum Gesamtüberleben zu festgelegten Zeitpunkten

		CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
	N	61	64	63	188
90 Tage	Patienten (%)	48 (80%)	50 (79%)	45 (81%)	143 (81%)
	95%-Konf.-Int.	70% - 91%	70% - 90%	69% - 91%	76% - 87%
180 Tage	Patienten (%)	35 (62%)	42 (68%)	28 (52%)	106 (62%)
	95%-Konf.-Int.	50% - 76%	57% - 81%	40% - 67%	55% - 70%
360 Tage	Patienten (%)	17 (29%)	21 (33%)	11 (22%)	49 (30%)
	95%-Konf.-Int.	19% - 44%	23% - 47%	13% - 38%	24% - 38%

Im zweiseitigen Logrank-Test ergab der globale Vergleich ein Signifikanzniveau von 0,56. Es wurden paarweise Vergleiche der einzelnen Therapien durchgeführt. Dabei ergeben sich Signifikanzen für CAPGEM vs. CAPOX mit $p = 0,82$, für CAPOX vs. mGEMOX mit $p = 0,46$ und für CAPGEM vs. mGEMOX mit $p = 0,29$ (Tabelle 34). Somit konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des OS festgestellt werden. Im Trend hatte mGEMOX ein kürzeres OS im Vergleich zu CAPGEM und CAPOX.

Tabelle 34: Logrank-Test (zweiseitig) zum OS nach Therapien

CAPGEM - CAPOX	CAPOX - mGEMOX	CAPGEM - mGEMOX	GLOBAL
$p = 0,82$	$P = 0,46$	$p = 0,29$	$p = 0,56$

3.7.4 Klinischer Nutzen - Clinical Benefit Response

188 Patienten wurden mit den von den behandelnden Ärzten dokumentierten Daten für Schmerz und Analgetikagabe sowie den dokumentierten Werten für den KPS und das Gewicht bezüglich des klinischen Nutzens (CBR) ausgewertet. Diesbezüglich hatten 22% der Patienten (95%-KI: 16–28%) eine CBR. Aufgeteilt auf die Therapiearme CAPOX, CAPGEM und mGEMOX erreichten 11% (95%-KI: 5–22%), 23% (95%-KI: 14–36%) und 30% (95%-KI: 19–43%) der Patienten eine CBR (Tabelle 35).

Tabelle 35: Clinical Benefit Response nach Therapiearmen (alle Patienten, Intent-To-Treat)

CBR	CAPOX	CAPGEM	GEMOX	Gesamt
N	61	64	63	188
Non-Responder	54 (89%)	49 (77%)	44 (70%)	147 (78%)
Responder	7 (11%)	15 (23%)	19 (30%)	41 (22%)
95%-KI	5 – 22%	14 – 36%	19 – 43%	16 – 28%

Fisher's Exact Test, zweiseitig:

$p = 0,04$ (Gesamt)

$p = 0,10$ (CAPGEM vs. CAPOX)

$p = 0,0015$ (CAPGEM vs. mGEMOX)

$p = 0,43$ (CAPOX vs. mGEMOX)

3.7.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Rücklauf der Patientenfragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) war in fast allen Zentren schlecht (Tabelle 9). Bereits nach einem Zyklus lagen von weniger als 50% der Patienten Fragebögen vor. Somit war eine Beurteilung der QoL unter den Kombinationschemotherapien nicht sinnvoll möglich, da ein massiver Bias zu befürchten war.

3.7.6 CA19-9-Ansprechen

Für die Analyse der CA19-9-Kinetik wurden jeweils die Patienten verglichen, bei denen „Datenpaare“ vom Aufnahmezeitpunkt und Zyklus 2 bzw. 3 vorliegen. 84 Patienten hatten neben dem prätherapeutischen Wert einen CA19-9-Wert nach 2 Zyklen (Tabelle 36 und 37), 58 Patienten neben dem Ausgangswert einen CA19-9-Wert nach dem 3. Zyklus (Tabelle 38 und 39). Der hier zu beobachtende Markerabfall stand in direktem Zusammenhang zur Therapie.

Tabelle 36: CA19-9-Werte [U/ml] im Verlauf (Prätherapeutischer Ausgangswert)

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	26	32	26	84
Mittelwert ± SD	6828,3 ± 15757,3	8820,7 ± 17188	5888,2 ± 19933,6	7296,3 ± 17504,2
Median	1697,5	1252,5	436	993,5
Quartile	262 - 4905,5	174,5 - 8192,2	16 - 1572,4	136,5 - 4827,5
Range	2 - 69672	1,1 - 80912	0,6 – 100000	0,6 - 100000

Tabelle 37: CA19-9-Wert [U/ml] im Verlauf (Zyklus 2)

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	26	32	26	84
Mittelwert ± SD	3692,9 ± 6752,3	5416,5 ± 11996,1	2125,5 ± 7028,9	3864,4 ± 9178,6
Median	1038,9	464,5	227	333,7
Quartile	113,2 - 4865,5	36,8 - 3695,2	20,2 - 956,4	39,8 - 3229,2
Range	2 - 31501	0,6 - 50676	0,6 – 36000	0,6 - 50676

Tabelle 38: CA19-9-Wert [U/ml] im Verlauf (Prätherapeutischer Ausgangswert)

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	15	22	21	58
Mittelwert ± SD	7314,7 ± 17773,2	8941,3 ± 18366,6	7252,4 ± 22057,6	7909,1 ± 19319,5
Median	1300	1039,4	1164	1187,5
Quartile	263 - 4866	116 - 7874,8	88,1 - 3894,5	167 - 4905,5
Range	2 - 69672	5,7 - 80912	0,6 - 100000	0,6 - 100000

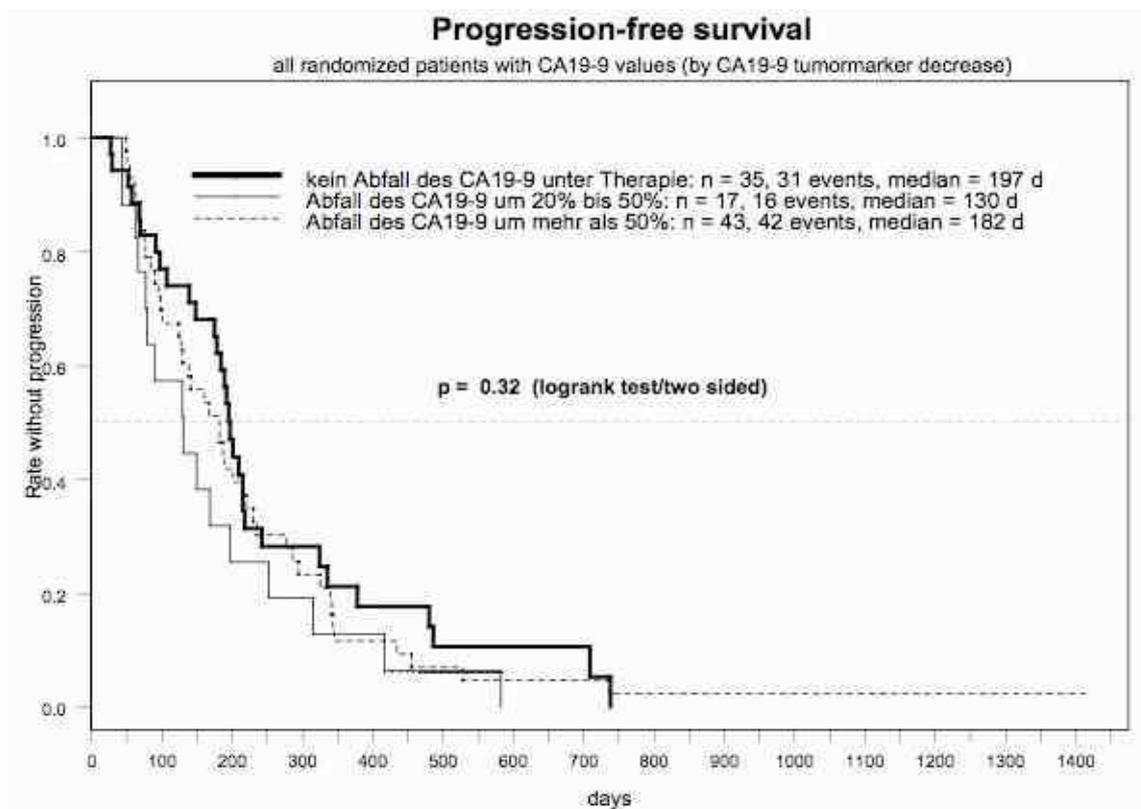
Tabelle 39: CA19-9-Wert [U/ml] im Verlauf (Zyklus 3)

	CAPOX	CAPGEM	mGEMOX	Gesamt
N	15	22	21	58
Mittelwert ± SD	2960,3 ± 7277,9	2294 ± 5302,7	632,2 ± 1207,8	1864,6 ± 4982,7
Median	279	405,6	105	215
Quartile	98,5 - 1711	69,5 - 814,8	46,1 - 317,6	51,1 - 844,5
Range	2 - 28503	8,9 - 20283,6	0,6 - 5000	0,6 - 28503

In die Auswertung der progressfreien Überlebenszeit (PFS) bzw. des Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit vom CA19-9-Verlauf wurden alle Patienten aufgenommen, die über einen CA19-9-Ausgangswert vor Therapie verfügten, sowie einen weiteren Wert nach etwa 6 Wochen (Tag 1 des dritten Zyklus). Lag ein Ausgangswert, aber kein Wert nach 6 Wochen vor, wurde alternativ der CA19-9-Wert zu Beginn des vierten Zyklus (ca. 9 Wochen nach Therapiebeginn) verwendet.

Die mediane progressfreie Zeit (Abbildung 12) betrug insgesamt 182 Tage bzw. 26 Wochen. Nach drei Monaten (90 Tagen) lebten noch 75% progressfrei (95%-KI: 66% - 84%). Die Abbildung 12 zeigt das PFS als Kaplan-Meier-Schätzung für drei gemäß CA19-9-Verlauf gebildete Gruppen. Die Mediane betrugen in der Gruppe ohne nennenswerten CA19-9- Abfall (n = 35) 253 Tage, in der Gruppe mit 20% - 50%-CA19-9-Abfall (n = 17) 177 Tage und in der Gruppe mit mehr als 50% CA19-9-Abfall (n = 43) 232 Tage. Nach drei Monaten (90 Tagen) waren noch 80% (ohne CA19-9 Abfall) (95%-KI: 68% - 94%), 51% (20% - 50% CA19-9-Abfall) (95%-KI: 32% - 82%) bzw. 74% (mehr als 50% CA19-9-Abfall) (95%-KI: 63% - 89%) ohne Progression.

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Schätzung des PFS nach Gruppen des CA19-9-Abfalls



Der explorativ durchgeführte Logrank-Test für den Globalvergleich über alle Gruppen ergab mit $p = 0,32$ (zweiseitig) keine Signifikanz. Zusätzlich wurden noch paarweise Vergleiche der einzelnen Therapien durchgeführt (Tabelle 40).

Tabelle 40: Logrank-Test (zweiseitig) nach Gruppen

kein Abfall des CA19-9 unter Therapie vs. Abfall des CA19-9 um 20% bis 50%	kein Abfall des CA19-9 unter Therapie vs. Abfall des CA19-9 um mehr als 50%	Abfall des CA19-9 um 20% bis 50% vs. Abfall des CA19-9 um mehr als 50%	GLOBAL
P = 0,32	p = 0,49	p = 0,37	P = 0,32

Analog zum oben beschriebenen Verfahren wurde das OS auf Basis der bereits beschriebenen Patientengruppen untersucht (Abbildung 13, Tabelle 41). Die Mediane betragen in der Gruppe ohne CA19-9-Abfall (n = 35) 362 Tage, in der Gruppe mit 20% - 50% CA19-9-Abfall (n = 17) 359 Tage und in der Gruppe mit mehr als 50% CA19-9-Abfall (n = 43) 481 Tage. Nach drei Monaten (90 Tagen) waren noch 80% (ohne CA19-9-Abfall) (95%-KI: 68% - 94%), 51% (20% - 50% CA19-9-Abfall) (95%-KI: 32% - 82%) bzw. 74% (mehr als 50% CA19-9-Abfall) (95%-KI: 63% - 89%) ohne Progression.

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Schätzung des OS nach Gruppen des CA19-9-Abfalls

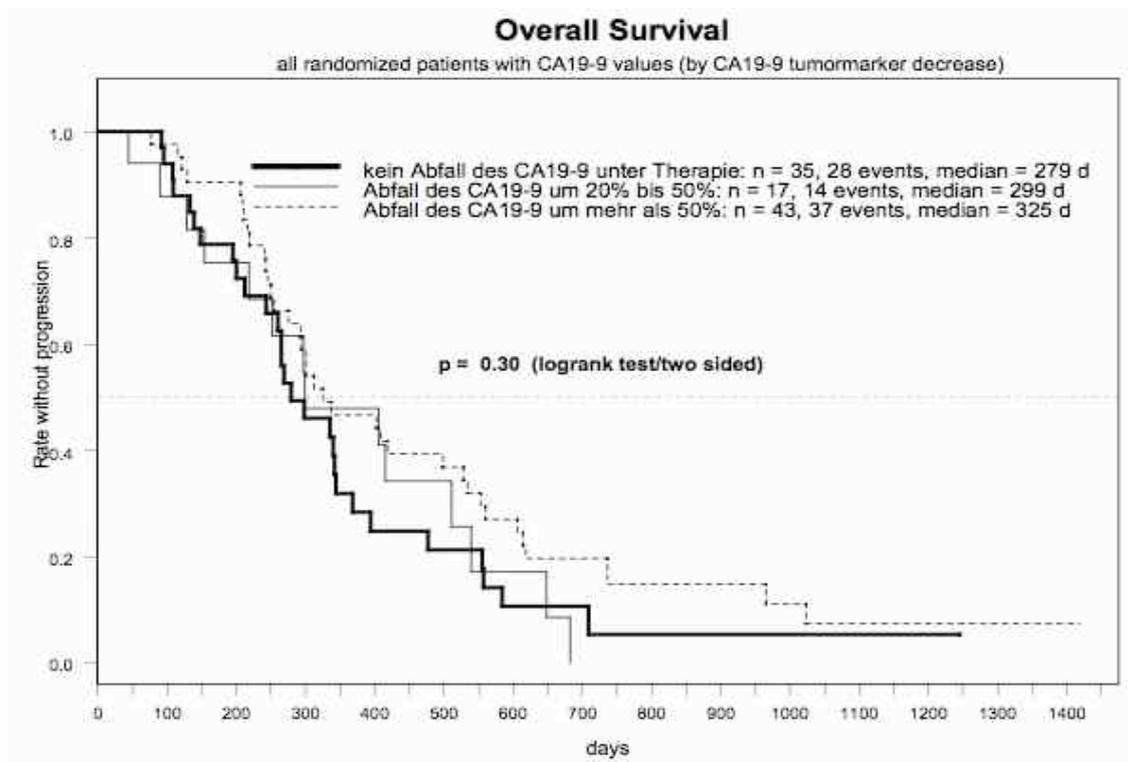


Tabelle 41: Angaben zum Gesamtüberleben nach 3, 6 und 12 Monaten

		kein Abfall des CA19-9 unter Therapie vs. Abfall des CA19-9 um 20% bis 50%	kein Abfall des CA19-9 unter Therapie vs. Abfall des CA19-9 um >50%	Abfall des CA19-9 um 20% bis 50% vs. Abfall des CA19-9 um >50%	Gesamt
	N	35	17	43	95
90 Tage	Patient. (%)	33 (97%)	14 (80%)	41 (95%)	88 (96%)
	95%-KI	91% - 100%	82% - 96%	89% - 100%	93%-100%
180 Tage	Patient. (%)	26 (79%)	11 (69%)	28 (88%)	75 (84%)
	95%-KI	66% - 94%	49% - 96%	79% - 99%	76% - 92%
360 Tage	Patient. (%)	9 (28%)	7 (41%)	19 (44%)	35 (41%)
	95%-KI	16% - 50%	22% - 75%	31% - 62%	31% - 52%

Der explorativ durchgeführte Logrank-Test für den Globalvergleich über alle Gruppen ergab mit p = 0,32 (zweiseitig) keine Signifikanz. Zusätzlich wurden noch paarweise

Vergleiche der einzelnen Therapien durchgeführt. Dabei ergaben sich im Vergleich der Gruppen mit unterschiedlicher relativer Höhe des CA19-9-Abfalls keine statistische Signifikanz (Tabelle 42).

Tabelle 42: Logrank-Test (zweiseitig) nach Gruppen

kein Abfall des CA19-9 unter Therapie vs. Abfall des CA19-9 um 20% bis 50%	kein Abfall des CA19-9 unter Therapie vs. Abfall des CA19-9 um mehr als 50%	Abfall des CA19-9 um 20% bis 50% vs. Abfall des CA19-9 um mehr als 50%	GLOBAL
p = 0,30	p = 0,16	p = 0,26	p = 0,30

Aus der Entwicklung des CA19-9 in den ersten 6 Wochen nach Therapiebeginn liessen sich keine relevante prognostische Aussage gewinnen.

3.8 Prognostische Faktoren

3.8.1 Prätherapeutische CA19-9-Werte

147 Patienten waren für die prätherapeutischen CA19-9-Werte auswertbar (siehe 3.5.6 und Tabelle 43). Der Mittelwert für diese lag bei 6501 U/ml mit einer Standarddeviation von $\pm 16439,6$, der Median betrug 894 U/ml. Der mGEMOX-Arm wies mit 368 U/ml den niedrigsten Median auf, der CAPOX-Arm mit 1625 U/ml den Höchsten.

Für die Auswertung der prätherapeutischen CA19-9-Werte als prognostischer Faktor wurden die auswertbaren Patienten in zwei Subgruppen unterteilt. Eine Gruppe von Patienten mit einem CA19-9-Wert von weniger als 1000 U/ml und eine Patientengruppe mit einem CA19-9-Wert von 1000 U/ml oder mehr. Bei der Auswertung dieser beiden Gruppen bezüglich der beiden Endpunkte PFS und OS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Es bestand ein Trend für einen Unterschied (der Logrank-Test für den Gruppenvergleich ergab für das PFS ein $p = 0,11$ und für das OS ein $p = 0,24$, jeweils zweiseitig).

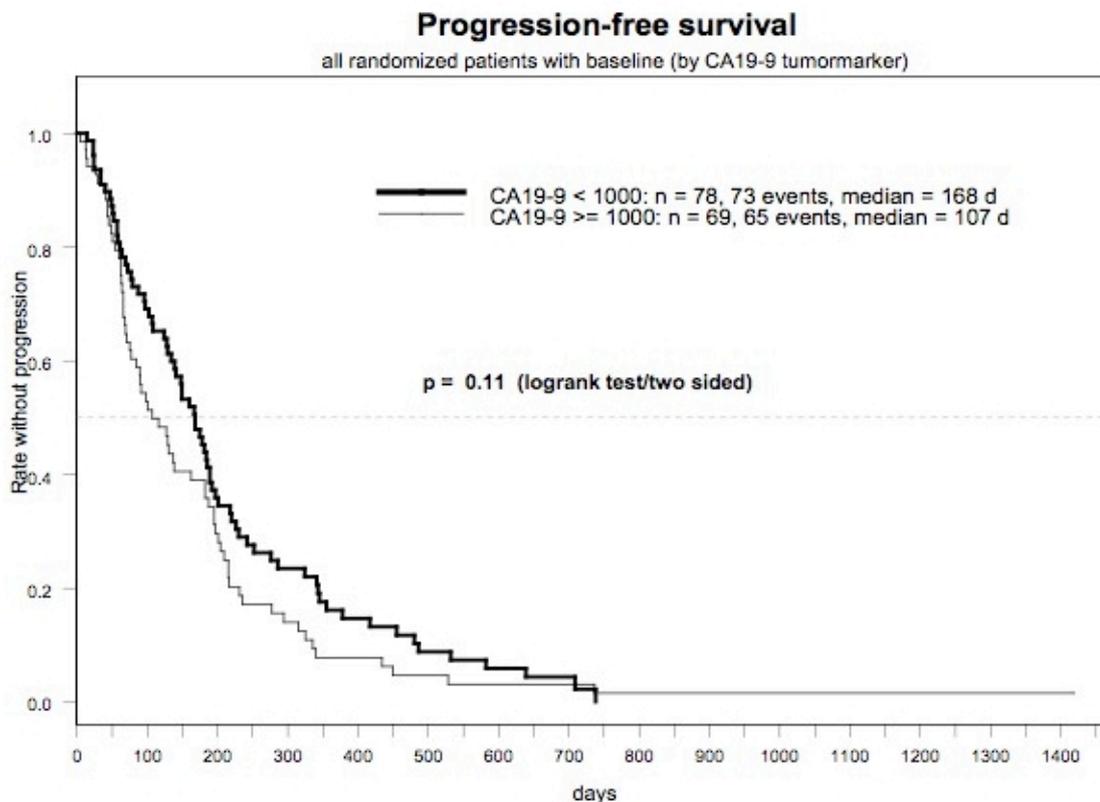
Im Bezug auf das Gesamtüberleben betrugen die Mediane in der < 1000 U/ml-Gruppe ($n = 78$) 269 Tage bzw. 8,9 Monate, in der ≥ 1000 U/ml-Gruppe ($n = 69$) 243 Tage bzw. 8,0 Monate. Nach drei Monaten (90 Tagen) lebten in den beiden Subgruppen noch 88% (< 1000 U/ml) bzw. 85% (≥ 1000 U/ml) der Patienten, nach 6 Monaten (180 Tage) waren

noch 68% (< 1000 U/ml) bzw. 66% (\geq 1000 U/ml) der Patienten am Leben. Die 1-Jahres-Überlebensrate in den Subgruppen war 35% (< 1000 U/ml) bzw. 27% (\geq 1000 U/ml) mit sich deutlich überschneidenden Konfidenzintervallen (26-49% vs. 18-40%) (Tabelle 43). Der Logrank-Test für den Gruppenvergleich ergab ein $p = 0,24$ (zweiseitig).

Tabelle 43: Angaben zum OS bezüglich CA19-9 zu festgelegten Zeitpunkten

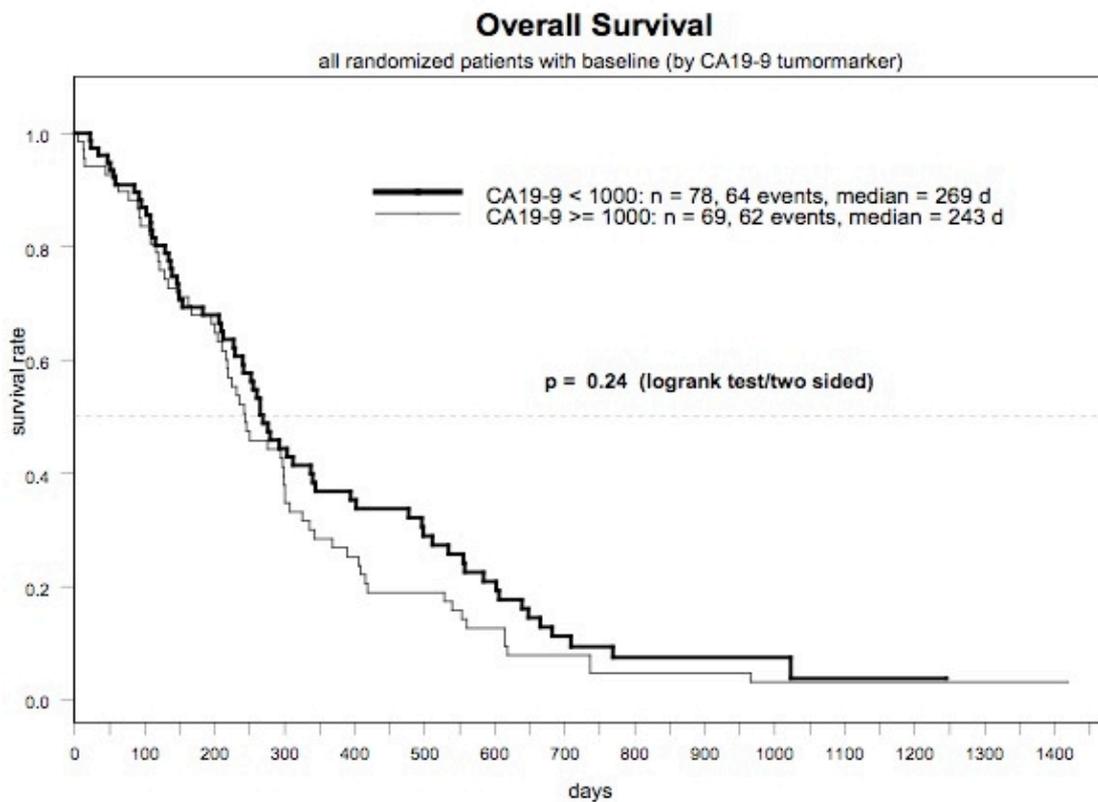
		< 1000 U/ml	\geq 1000 U/ml	Gesamt
	N	78	69	147
90 Tage	Patienten (%)	67 (88%)	56 (85%)	123 (87%)
	95%-KI	81% - 96%	77% - 94%	81% - 93%
180 Tage	Patienten (%)	50 (68%)	43 (66%)	93 (68%)
	95%-KI	58% - 80%	56% - 79%	61% - 76%
360 Tage	Patienten (%)	24 (35%)	18 (27%)	42 (32%)
	95%-KI	26% - 49%	18% - 40%	24% - 41%

Abbildung 14: PFS bezogen auf Patienten mit CA19-9 \geq 1000 U/ml versus <1000 U/ml



Die Abbildungen 14 und 15 zeigen das progressfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben als Kaplan-Meier-Schätzung für alle Patienten, für die ein CA19-9-Wert zu Beginn der Therapie vorlag.

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Schätzung des OS: CA19-9 ≥ 1000 U/ml vs. < 1000 U/ml



3.8.2 Performancestatus

Die zwei gebildeten Subgruppen der Patienten mit $KPS \geq 90\%$ und $KPS \leq 80\%$ wurden für das PFS und OS ausgewertet. Die exploratorische Subgruppenanalyse ergab für Patienten mit gutem KPS ($KPS \geq 90\%$) gegenüber den Patienten mit einem schlechten KPS ($KPS \leq 80\%$) ein signifikant längeres medianes PFS (5,6 versus 3,6 Monate, $p = 0,0081$). Für die Patienten mit gutem KPS ($KPS \geq 90\%$) fand sich im Trend ein verlängertes medianes OS (9,2 versus 7,0 Monate; $p = 0,056$).

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Schätzung: PFS bei KPS $\geq 90\%$ und bei KPS $\leq 80\%$

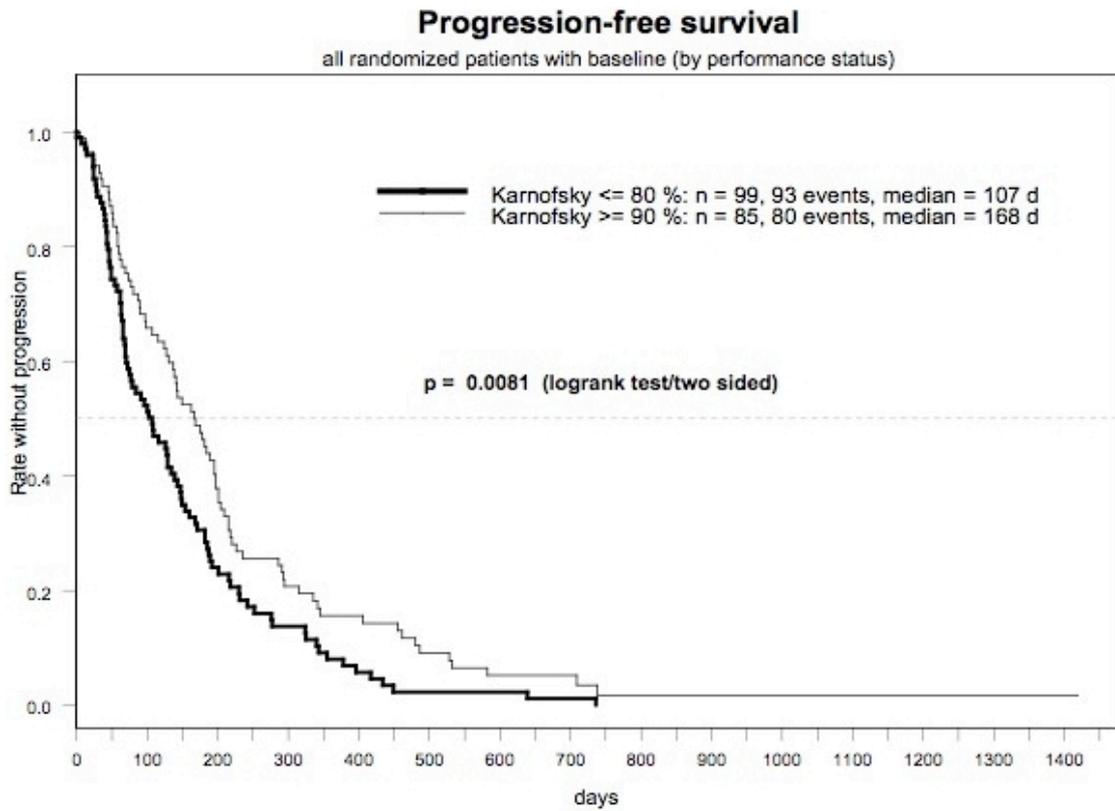
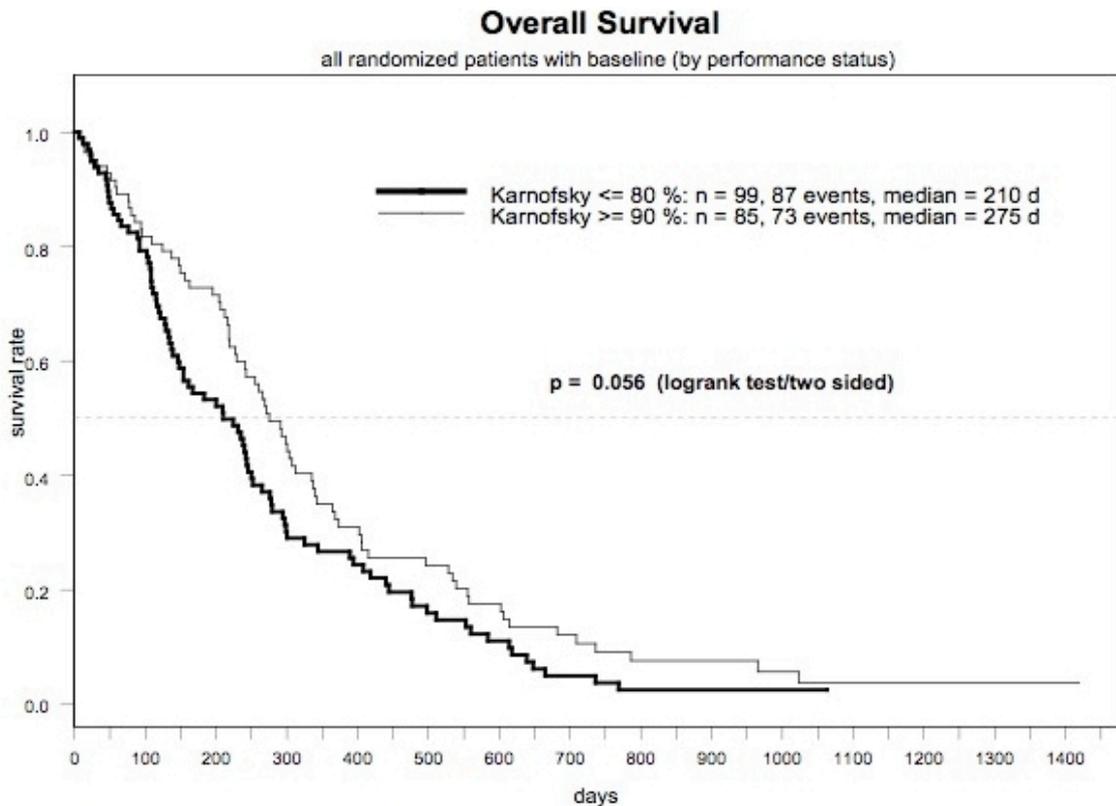


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Schätzung: OS bei KPS $\geq 90\%$ und bei KPS $\leq 80\%$



3.9 Nebenwirkungen

3.9.1 Nicht-hämatologische Toxizitäten

Im Prüfbogen („Case report form“ = CRF) wurden explizite Kategorien der Nebenwirkungen nach NCI-CTC vorgegeben. Dies waren Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis, Bilirubin-Erhöhung, Veränderungen der Sensoriums, der Motorik, Schmerzen, Bewußtseinsstörungen, Alopezie, Hand-Fuß-Syndrom, Fieber, Infektion und Kreatinin. Nicht-hämatologische Toxizitäten traten bezogen auf alle Patienten auf mit Grad 1 in maximal 17%, Grad 2 maximal 34%, Grad 3 maximal 36% und Grad 4 maximal 12%. Nicht-hämatologische Toxizitäten traten im CAPOX-Arm auf mit Grad 1 in maximal 10%, Grad 2 maximal 35%, Grad 3 maximal 43% und Grad 4 maximal 12%. Im CAPGEM-Arm traten nicht-hämatologische Toxizitäten auf mit Grad 1 in maximal 20%, Grad 2 maximal 38%, Grad 3 maximal 32% und Grad 4 maximal 7%.

Bei mit mGEMOX behandelten Patienten kam es zu nicht-hämatologischen Toxizitäten mit Grad 1 in maximal 20%, Grad 2 maximal 29%, Grad 3 maximal 35% und Grad 4 maximal 16%. Übelkeit und Erbrechen traten in stärkerem Umfang bei den Therapiearmen mit Oxaliplatin (CAPOX und mGEMOX) auf, eine Diarrhoe besonders häufig unter CAPOX. Bezüglich Schmerzen zeigten sich keine Unterschiede. Periphere Neuropathien standen in den Oxaliplatin-Armen (CAPOX und mGEMOX) im Vordergrund. In den folgenden Tabellen sind für die im CRF explizit vorgegebenen NCI-CTC-Kategorien der je Patient maximal aufgetretene Grad, separiert für die drei Therapiearme, aufgeführt.

Tabelle 44: Nicht-hämatologische Toxizitäten (CAPOX-Arm, NCI-Grad: Maximum pro Patient)

	n	0	1	2	3	4
Übelkeit	51	13 (25%)	15 (29%)	20 (39%)	3 (6%)	-
Erbrechen	51	31 (61%)	9 (18%)	10 (20%)	1 (2%)	-
Diarrhoe	51	25 (49%)	15 (29%)	9 (18%)	1 (2%)	1 (2%)
Mukositis	51	45 (88%)	5 (10%)	1 (2%)	-	-
Bilirubin	51	37 (73%)	-	7 (14%)	5 (10%)	2 (4%)
Sensorium	50	27 (54%)	13 (26%)	5 (10%)	5 (10%)	-
Zusatzscore	49	20 (41%)	14 (29%)	4 (8%)	9 (18%)	2 (4%)
Motorik / Fatigue	51	30 (59%)	9 (18%)	6 (12%)	6 (12%)	-
Schmerzen	51	9 (18%)	15 (29%)	16 (31%)	10 (20%)	1 (2%)
Bewusstsein	51	48 (94%)	3 (6%)	-	-	-
Alopezie	50	41 (82%)	7 (14%)	2 (4%)	-	-
Hand-Fuß- Syndrom	51	33 (65%)	14 (27%)	4 (8%)	-	-
Fieber	51	43 (84%)	2 (4%)	6 (12%)	-	-
Infektion	51	43 (84%)	3 (6%)	4 (8%)	1 (2%)	-
Kreatinin	51	47 (92%)	4 (8%)	-	-	-
Nennungen, gesamt*	761	499 (66%)	123 (16%)	93 (12%)	40 (5%)	6 (1%)

*Je Kategorie nur einmal pro Patient berücksichtigt

Tabelle 45: Nicht-hämatologische Toxizitäten (CAPGEM, NCI-Grad: Maximum pro Patient)

	n	0	1	2	3	4
Übelkeit	56	16 (29%)	24 (43%)	13 (23%)	3 (5%)	-
Erbrechen	56	40 (71%)	4 (7%)	11 (20%)	1 (2%)	-
Diarrhoe	56	42 (75%)	8 (14%)	5 (9%)	1 (2%)	-
Mukositis	56	46 (82%)	6 (11%)	3 (5%)	1 (2%)	-
Bilirubin	56	45 (80%)	1 (2%)	3 (5%)	3 (5%)	4 (7%)
Sensorium	56	51 (91%)	4 (7%)	1 (2%)	-	-
Motorik / Fatigue	56	36 (64%)	11 (20%)	5 (9%)	4 (7%)	-
Schmerzen	56	11 (20%)	16 (29%)	19 (34%)	9 (16%)	1 (2%)
Bewusstsein	56	45 (80%)	10 (18%)	1 (2%)	-	-
Alopezie	56	34 (61%)	21 (38%)	1 (2%)	-	-
Hand-Fuß- Syndrom	56	43 (77%)	10 (18%)	2 (4%)	1 (2%)	-
Fieber	56	39 (70%)	4 (7%)	13 (23%)	-	-
Infektion	56	36 (64%)	7 (12%)	7 (12%)	6 (11%)	-
Kreatinin	56	54 (96%)	1 (2%)	1 (2%)	-	-
Nennungen, gesamt*	824	588 (71%)	119 (14%)	83 (10%)	29 (4%)	5 (1%)

*Je Kategorie nur einmal pro Patient berücksichtigt

Tabelle 46: Nicht-hämatologische Toxizitäten (mGEMOX, NCI-Grad: Maximum pro Patient)

	n	0	1	2	3	4
Übelkeit	55	12 (22%)	17 (31%)	23 (42%)	3 (5%)	-
Erbrechen	55	23 (42%)	18 (33%)	10 (18%)	4 (7%)	-
Diarrhoe	55	42 (76%)	9 (16%)	3 (5%)	1 (2%)	-
Mukositis	55	50 (91%)	4 (7%)	-	1 (2%)	-
Bilirubin	55	40 (73%)	1 (2%)	1 (2%)	6 (11%)	7 (13%)
Sensorium	55	30 (55%)	16 (29%)	7 (13%)	1 (2%)	1 (2%)
Zusatzscore	53	23 (43%)	18 (34%)	8 (15%)	3 (6%)	1 (2%)
Motorik / Fatigue	55	32 (58%)	14 (25%)	7 (13%)	1 (4%)	-
Schmerzen	55	13 (24%)	15 (27%)	18 (33%)	9 (16%)	-
Bewusstsein	54	52 (96%)	1 (2%)	1 (2%)	-	-
Alopezie	55	39 (71%)	15 (27%)	-	1 (2%)	-
Hand-Fuß- Syndrom	55	41 (75%)	13 (24%)	-	1 (2%)	-
Fieber	55	42 (76%)	4 (7%)	8 (15%)	1 (2%)	-
Infektion	55	45 (82%)	5 (9%)	2 (4%)	2 (4%)	1 (2%)
Kreatinin	55	51 (93%)	4 (7%)	-	-	-
Nennungen, gesamt*	822	540 (66%)	151 (18%)	87 (11%)	34 (4%)	10 (1%)

*Je Kategorie nur einmal pro Patient berücksichtigt

Es zeichnete sich ein Vorteil bezüglich der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen für CAPGEM ab. Dieser war mit dem Mantel-Haenzsel-Test gegenüber CAPOX statistisch signifikant ($p = 0,044$), gegenüber mGEMOX bestand tendenziell ein Vorteil ($p = 0,15$). Grad 3/4-Nebenwirkungen traten im CAPOX-Arm in 55% (Grad-4: 12%), im CAPGEM-Arm in 39% der Patienten (Grad-4: 7%), und im mGEMOX-Arm in 48% (Grad-4: 16%) auf (Tabelle 47).

Tabelle 47: Maximal aufgetretener NCI-Toxizitätsgrad, nicht-hämatologisch (pro Patient)

	n	0	1	2	3	4
CAPOX	51	-	5 (10%)	18 (35%)	22 (43%)	6 (12%)
CAPGEM	56	2 (4%)	11 (20%)	21 (38%)	18 (32%)	4 (7%)
mGEMOX	55	-	11 (20%)	16 (29%)	19 (35%)	9 (16%)
Gesamt	162	2 (1%)	27 (17%)	55 (34%)	59 (36%)	19 (12%)

3.9.2 Hämatologische Toxizität

Bezüglich der hämatologischen Nebenwirkungen wiesen die Gemcitabin-haltigen Kombinationen die eindeutig höhere Toxizität auf, wobei Ereignisse vom Schweregrad 3 oder 4 generell die Ausnahme darstellten. Diesbezüglich zeigte sich ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil des CAPOX-Arms im Vergleich zu den Gemcitabin-haltigen Kombinationen (vs. CAPGEM: $p < 0,0001$; vs. mGEMOX: $p < 0,0001$, Mantel-Haenzsel-Test). Tabellen 48 bis 50 zeigen für die drei Blutzellreihen den je Patient maximal aufgetreten Toxizitätsgrad, separiert für die drei Therapiearme. Tabelle 51 fasst die pro Patient über alle Zelltypen aufgetretenen maximalen Schweregrade zusammen.

Tabelle 48: Hämatologische Toxizitäten im CAPOX–Arm (Maximum pro Patient)

CTC-NCI-Grad	N	0	1	2	3	4
Anämie	58	34 (59%)	13 (22%)	10 (17%)	1 (2%)	-
Leukopenie	58	46 (79%)	6 (10%)	5 (9%)	1 (2%)	-
Neutropenie	55	46 (84%)	4 (7%)	2 (4%)	3 (5%)	-
Thrombopenie	58	41 (71%)	10 (17%)	5 (9%)	2 (3%)	-

Tabelle 49: Hämatologische Toxizitäten im CAPGEM–Arm (Maximum pro Patient)

CTC-NCI-Grad	N	0	1	2	3	4
Anämie	63	21 (33%)	16 (25%)	18 (29%)	4 (6%)	4 (6%)
Leukopenie	63	21 (33%)	9 (14%)	29 (46%)	4 (6%)	-
Neutropenie	62	29 (47%)	3 (5%)	13 (21%)	12 (19%)	5 (8%)
Thrombopenie	63	40 (63%)	12 (19%)	7 (11%)	3 (5%)	1 (2%)

Tabelle 50: Hämatologische Toxizitäten im mGEMOX–Arm (Maximum pro Patient)

CTC-NCI-Grad	N	0	1	2	3	4
Anämie	60	21 (35%)	12 (20%)	23 (38%)	4 (7%)	-
Leukopenie	60	21 (35%)	13 (22%)	21 (35%)	5 (8%)	-
Neutropenie	60	29 (48%)	6 (10%)	7 (12%)	15 (25%)	3 (5%)
Thrombopenie	60	27 (45%)	5 (8%)	16 (27%)	7 (12%)	5 (8%)

Tabelle 51: Maximal aufgetretener NCI-Toxizitätsgrad, hämatologisch (pro Patient)

	n	0	1	2	3	4
CAPGEM	63	6 (10%)	9 (14%)	26 (41%)	14 (22%)	8 (13%)
CAPOX	58	19 (33%)	13 (22%)	20 (34%)	6 (10%)	-
GEMOX	60	7 (12%)	5 (8%)	24 (40%)	16 (27%)	8 (13%)
Gesamt	181	32 (18%)	27 (15%)	70 (39%)	36 (20%)	16 (9%)

3.9.3 Sonstige Toxizitäten

An sonstigen Toxizitäten traten noch etwas gehäuft Beschwerden im Bereich des Gastrointestinaltraktes auf wie Anorexie, Gewichtsabnahme und Erhöhung der Leber- bzw. Cholestase-Parameter. Weiterhin kam es teilweise zu thrombembolischen Ereignissen, Ödemen und Hauterscheinungen.

Die Tabelle 52 beschreibt die übrigen, als Freitext angegebenen Toxizitäten, sowohl die nach NCI-CTC kodierbaren Vorgaben als auch nicht kodierbare Nebenwirkungen.

Tabelle 52: Häufigkeit sonstiger Toxizitäten (Anzahl Pat.)

	CAPOX	CAPGEM	GEMOX	Gesamt
Ösophagitis/Dysphagie	0	1	1	2
Anorexie	6	2	5	13
Gastritis/Ulkus	0	0	1	1
Gastrointestinale Erkrankungen, Sonstiges	8	6	10	24
Transaminasen (SGOT/SGPT)	4	2	4	10
Alkalische Phosphatase	1	2	4	7
Leber, Sonstiges	5	2	5	12
Vermehrter Harndrang	0	0	1	1
Niere/Blase, Sonstiges	1	0	2	3
Dyspnoe	1	0	3	4
Husten	0	3	0	3
Hypertonie	1	0	1	2
Hypotonie	0	0	1	1
Phlebitis/Thrombose/Embolie	3	6	1	10
Ödeme	3	2	5	10
Gemütslage	2	3	0	5
Sehvermögen	1	0	0	1
Schwindel/Vertigo	2	0	3	5
Schlafstörungen	2	1	0	3
Neurologie, Sonstiges	4	1	0	5
Haut	0	12	1	13
Haut, lokal	1	0	1	2
Schüttelfrost	1	1	2	4
Myalgie/Arthralgie	1	0	0	1
Schweiß	0	2	2	4
Gewichtsabnahme	2	1	2	5
Stoffwechsel, Sonstiges	1	2	1	4
Auge, Sonstiges	1	0	0	1
Sonstiges, ohne Codierung	2	0	1	3

4 Diskussion

4.1 Interpretation der eigenen Ergebnisse

Die Patienten sind in den drei Armen bezüglich der demografischen Faktoren wie Alter und Geschlecht und bezüglich der wesentlichen prognostischen Faktoren (fernmetastasierte versus lokal fortgeschrittene Erkrankung und KPS) in etwa gleich verteilt. Lediglich bezüglich des insgesamt gering vertretenen Stratum Karnofsky-Performance-Status $\leq 70\%$ weist der mGEMOX-Arm ein etwas ungünstigeres Kollektiv auf. Die Daten zum Zeitpunkt der Auswertung sind bezüglich dem primären Zielkriterium PFS und dem sekundären Zielkriterium OS als reif anzusehen. Bei 188 Patienten waren bezüglich des PFS 175 Ereignisse (93%) aufgetreten. Für die Analyse des OS können 161 eingetretene Ereignisse (86%) ausgewertet werden. Insgesamt ist die Effektivität der drei Therapiearme bezüglich der Zielkriterien PFS nach 3 Monaten und OS statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Keine der drei Kombinationen hat den primären Endpunkt einer Rate des PFS nach 3 Monaten von über 70% erreicht. Das PFS nach 3 Monaten lag aber für die randomisierten Patienten insgesamt mit 60% (95%-KI: 54% - 68%) über dem unter einer Gemcitabin-Therapie zu erwartenden PFS nach 3 Monaten von 50%. Nach drei Monaten waren im CAPGEM-Arm noch 64%, im mGEMOX-Arm noch 60% ohne Progression. Im CAPOX-Arm waren dies mit 51% im Trend weniger Patienten. Der Median des PFS als sekundäres Zielkriterium wurde im CAPGEM-Arm mit 5,7 Monaten geschätzt (Abbildung 4). Dies war tendentiell besser als unter CAPOX ($p = 0,42$) mit 4,2 Monaten und unter mGEMOX ($p = 0,47$) mit 3,9 Monaten (Abbildungen 5 und 6).

Die Gesamtansprechrates (ORR) als weiterer sekundärer Endpunkt war im CAPGEM-Arm mit 25% tendentiell besser als die mit jeweils 13% identischen Ergebnisse im CAPOX-Arm und mGEMOX-Arm (jeweils $p = 0,11$) (Tabelle 28).

Das sekundäre Zielkriterium medianes Gesamt-Überleben (OS) war vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen und erreichte 8,1 Monate (243 Tage) für CAPOX, 9,0 Monate (269 Tage) für CAPGEM und 6,9 Monate (206 Tage) für mGEMOX.

Die Rate des Überlebens nach drei Monaten (90 Tagen) war mit 80% (CAPOX), 79% (CAPGEM), bzw. 81% (mGEMOX) fast identisch.

Die 1-Jahres-Überlebensrate wurde für den CAPGEM-Arm mit 33%, im CAPOX-Arm mit 29% und im mGEMOX-Arm mit 22% geschätzt (Tabelle 33).

Ein klinischer Nutzen (CBR) wurde aufgeteilt auf die Therapiearme CAPOX, CAPGEM und mGEMOX bei 11%, 23%, bzw. 30% der Patienten gemessen. Die CBR-Rate lag somit für die Patienten im CAPGEM-Arm in demselben Bereich, wie er mit einer Gemcitabin-Monotherapie erreicht werden kann. Im mGEMOX-Arm erreichten mit 38% mehr Patienten einen klinischen Nutzen. Die CBR-Rate war am niedrigsten im CAPOX-Arm. Ob dies durch eine fehlende Besserung der tumorassoziierten Schmerzen oder durch im CAPOX aufgetretene therapiebedingten Schmerzen im Rahmen einer Kombination aus Hand-Fuß-Syndrom und Polyneuropathie verursacht war, läßt sich nicht klären, da Schmerzlokalisierung und Schmerzursachen nicht dokumentiert wurden. Einschränkend ist zu sagen, dass für die Auswertung der CBR nur die Dokumentation der behandelnden Ärzte und die Angaben zur Schmerzmittelanamnese herangezogen werden konnten. Dies stellt einen möglichen systematischen Fehler dar, da die Einschätzungen von Behandler und Patient erheblich auseinanderweichen können.

Typische Probleme bei der Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind die unausgereifte Standardisierung und die Schwierigkeiten in der Unterscheidung zwischen statistischer und klinischer Signifikanz. [Gunnars et al (2001); Joly et al (2007); Mc Gabe et al (2008); Bernhard et al (2008)]. In dieser Untersuchung konnten die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wegen schlechtem Datenstand (Tab. 9) nicht ausgewertet werden, da ein starker systematischer Fehler zu befürchten gewesen ist.

Im Rahmen der Studie wurden alle Kombinationen insgesamt zufriedenstellend vertragen. Nebenwirkungen vom NCI-CTC-Grad 3 oder 4 traten bezogen auf alle Patienten in akzeptablem Maße auf, Grad 4-Nebenwirkungen waren selten. Es konnten aber signifikante Unterschiede im Spektrum der Nebenwirkungen beobachtet werden.

Nicht-hämatologische Toxizitäten vom Grad 3 oder 4 waren im CAPGEM-Arm mit 39% seltener als in den beiden Oxaliplatin-haltigen Armen (CAPOX 47%, mGEMOX 51%). Übelkeit und Erbrechen traten in geringerem Umfang auf. Periphere Neuropathien standen in den Oxaliplatin-Armen im Vordergrund.

Bezüglich der hämatologischen Nebenwirkungen insbesondere Grad-3 und Grad 4 zeigte sich ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil des CAPOX-Arms im Vergleich zu den Gemcitabin-haltigen Kombinationen (vs. CAPGEM: $p < 0,0001$; vs. mGEMOX: $p < 0,0001$, Mantel-Haenzsel-Test). Hämatologische Ereignisse vom Schweregrad 3 oder 4 waren insgesamt die Ausnahme.

Aus dem im Methodenteil definierten CA19-9-Ansprechen in den ersten 6 bzw. 9 Wochen nach Therapiebeginn liess sich keine statistisch signifikante Korrelation mit dem PFS oder mit dem OS nachweisen. Die Analyse der CA19-9-Kinetik wurde erschwert durch eine sehr flache Verteilung der Werte mit extremer Spannweite und fehlender Normalverteilung und durch die Verwendung unterschiedlicher Enzym-Immuno-Assays im Rahmen der multizentrischen Studie. Somit lässt sich aus dem Kriterium CA19-9-Ansprechen in dieser offenen, multizentrischen Studie keine relevante prognostische Aussage gewinnen. Dieses Ergebnis entspricht einer aktuellen Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination von Gemcitabin mit Capecitabin versus Gemcitabin, in der keine Korrelation des CA19-9-Ansprechens mit dem OS gefunden wurde [Hess et al (2008)]. Zum Wert des CA19-9-Ansprechens gibt es aber widersprüchliche Ergebnisse [Boeck et al (2006)]. Einige Arbeiten postulieren einen prädiktiven [Gogas H, 1998; Heinemann et al 1999] und/oder prognostischen [Halm et al (2000); Ziske et al (2003)] Wert für ein CA19-9-Ansprechen.

Anerkannter prognostischer Faktor beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ist das Tumor-Stadium. Daneben wird dem Performancestatus ein prognostischer Wert zugewiesen [Boeck et al (2007b)]. Eine retrospektive Subgruppenanalyse einer Phase-III-Studie mit der Kombination Capecitabin und Gemcitabin im experimentellen Arm zum KPS konnte für Patienten mit einem guten Performance-Status ($KPS \geq 90$) mit der Kombinationstherapie eine signifikante Verlängerung des medianen OS von 7,4 auf 10,1 Monate ($p = 0,014$) erzielen [Herrmann et al (2007)].

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchung (Abbildungen 16 und 17) zeigen eine Korrelation des KPS mit dem PFS ($p = 0,0081$) und tendentiell mit dem OS ($p = 0,056$) und unterstützen den prognostischen Wert des KPS beim fortgeschrittenem Pankreaskarzinom.

Der Vorteil einer Kombinations-Chemotherapie für die Patienten mit gutem Performance-Status hat sich in verschiedenartigen Untersuchungen retrospektiver Art wie Einzelstudien [Herrmann et al (2007)], gepoolten Analysen [Louvét et al (2007)] oder Metaanalysen [Heinemann et al (2008)] bestätigt. Für eine deutsche Expertengruppe stellt auf Grund dieser Daten die Gabe einer Kombinationschemotherapie aus Gemcitabin mit Capecitabin oder einem Platinderivat bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom mit gutem Performancestatus eine Option dar [Adler et al (2007)].

Ein weiterer prognostischer Faktor ist möglicherweise der prätherapeutische CA19-9-Wert [Saad et al (2002); Maisey et al (2005); Boeck et al (2006)]. Dies scheint sich in jeweils einer randomisierten Phase-III-Studie zu Gem-Ox [Louvet et al (2005)] und zu Gem-Cap [Hess et al (2008)] zu bestätigen. In der vorliegenden Studie konnte im Gegensatz dazu keine signifikante Korrelation des prätherapeutischen CA19-9-Wertes mit den beiden Endpunkten PFS und OS gefunden werden. Somit hatte der prätherapeutische CA19-9-Wert in dieser Untersuchung keinen signifikanten prognostischen Wert. Ursache ist möglicherweise die Problematik der offenen, multizentrischen Studie mit Verwendung unterschiedlichen Enzym-Immuno-Assays ohne zentrale Referenzbestimmung.

4.2 Vergleich der einzelnen Arme mit anderen Ergebnissen

4.2.1 Ergebnisse des CAPOX-Arms

Die hier vorgelegte Studie ist die erste Studie, die Ergebnisse des Gemcitabin-freien Kombinationsschemas CAPOX beim fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Pankreaskarzinom präsentiert hat [Boeck et al (2008)]. Im CAPOX-Arm lag die ORR bei 16%, die DCR bei 61%, das mediane PFS bei 4,2 Monaten und der Median des OS bei 8,0 Monaten. Nach einem Jahr lebten noch 29% der Patienten. Die Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit sind etwas besser als die in 15 randomisierten Studien berichteten Ergebnisse der Kontrollarme mit Gemcitabin [Heinemann et al (2008)]. Eine CBR konnte bei 11% der Patienten gemessen werden. In 19% der Zyklen wurden Intervalle verlängert bzw. Zyklen verschoben. Nicht-hämatologische Toxizitäten traten mit Grad 1 in maximal 10%, Grad 2 maximal 35%, Grad 3 maximal 43% und Grad 4 maximal 12% auf. Übelkeit und Erbrechen waren häufiger als im Arm ohne Oxaliplatin. Periphere Neuropathien standen in den Oxaliplatin-Armen im Vordergrund. Bezüglich der hämatologischen Nebenwirkungen zeigte sich ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil des CAPOX-Arms im Vergleich zu den Gemcitabin-haltigen Kombinationen (vs. CAPGEM: $p < 0,0001$; vs. mGEMOX: $p < 0,0001$, Mantel-Haenzsel-Test). Die maximale Rate der Grad 3-Toxizität lag bei 10%, Grad 4 kam nicht vor.

Im Vergleich mit den Daten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinom mit Capecitabin [Cartwright et al (2002)] hat der CAPOX-Arm dieser Studie etwas bessere Effektivitätsdaten insbesondere beim Ansprechen.

Eine Wirksamkeit von Capecitabin nach einer gemcitabinhaltigen Vortherapie konnte kürzlich gezeigt werden [Boeck et al (2007d)]. Eine Kombination aus Oxaliplatin mit Capecitabin (XELOX) wurde in einer US-amerikanischen Studie nach Vorbehandlung mit Gemcitabin ebenfalls in der Zweitlinientherapie in einer Phase-II-Studie bei 41 Patienten mit gutem PS (ECOG 0-1) untersucht. Das mediane PFS lag bei 2,3 Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei 5,3 Monaten und das 1-Jahresüberleben bei 21% [Xiong et al (2008)].

In Zusammenschau mit den hier vorgelegten Daten kann die Hypothese formuliert werden, dass CAPOX in der Primärtherapie eine Alternative zur Gemcitabin-Monotherapie mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil z.B. bei Gemcitabin-Unverträglichkeit zu sein scheint und eine mögliche Option in der Zweitlinientherapie darstellen könnte.

4.2.2 Ergebnisse des CAPGEM-Arms

CAPGEM scheint nach den hier vorgelegten Ergebnissen die vielversprechendste der untersuchten Kombinationstherapien beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu sein. Die Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit des CAPGEM-Arms liegen im Rahmen vergleichbarer Phase-II-Studien in dieser Situation. Im CAPGEM-Arm lag die ORR bei 25%, die DCR bei 64%, das mediane PFS bei 5,7 Monaten und der Median des OS bei 9,0 Monaten. Nach einem Jahr lebten noch 33% der Patienten. Eine CBR konnte bei 23% der Patienten gemessen werden.

In 23% der Zyklen wurden Intervalle verlängert bzw. Zyklen verschoben. Nicht-hämatologische Toxizitäten und speziell Grad-3- und Grad-4-Nebenwirkungen waren mit 39% seltener als in den Oxaliplatin-haltigen Therapiearmen mGEMOX und CAPOX. Bezüglich der hämatologischen Nebenwirkungen wiesen die Gemcitabin-haltigen Kombinationen die eindeutig höhere Toxizität auf, wobei Ereignisse vom Schweregrad 4 generell die Ausnahme darstellten. Das mediane OS konnte im CAPGEM-Arm mit 9,0 Monaten (95%-KI: 7,6 - 11,3) ähnlich hoch wie unter CAPOX ($p = 0,82$) mit 8,1 Monaten (95%-KI: 6,6 - 10,1) und tendentiell besser als unter mGEMOX ($p = 0,29$) mit 6,9 Monaten (95%-KI: 5,1 - 8,9) bestimmt werden.

Die 1-Jahres-Überlebensrate wurde für den CAPGEM-Arm mit 33% (95%-KI: 23% - 47%), im CAPOX-Arm mit 29% (95%-KI: 19% - 44%) und im mGEMOX-Arm mit 22% (95%-KI: 13% - 38%) geschätzt. (Tabelle 33)

Eine österreichische Arbeitsgruppe konnte in einer randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie mit einem zweiwöchentlichen Schema einer Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin bei 42 Patienten im Kombinationsarm eine ORR von 17%, eine medianes PFS von 5,1 Monaten und einem medianen OS von 9,5 Monaten bei guter Verträglichkeit erreichen [Scheithauer et al. (2003)]. Der primäre Endpunkt dieser Studie und die statistischen Berechnungen waren allerdings auf die Erkennung eines Unterschiedes im progressionsfreien Überleben ausgelegt. Diese sehr guten Ergebnisse mit 9,5 Monaten medianem Überleben für die experimentelle Therapie kamen möglicherweise durch Patientenselektion zustande, da das Ergebnis für die Patienten im Gemcitabin-Arm mit 8,2 Monaten ebenfalls deutlich über dem Durchschnitt lag.

In einer Phase-II-Studie aus Griechenland konnte bei 53 Patienten mit einer Kombination mit Gemcitabin und Capecitabin eine ORR von 18,9% (95%-KI:8,3 - 29,4), eine TTP von 6,5 Monaten, ein medianes OS von 8 Monaten und ein geschätztes 1-Jahres-Überleben von 34,8% erreicht werden [Stathopoulos et al (2004)].

Eine koreanische Phase-II-Studie fand bei 45 Patienten in einer Phase-II-Untersuchung mit einer Kombination aus Gemcitabin mit Capecitabin eine mediane TTP von 5,4 Monaten (95%-KI: 1,8-9,0) und ein medianes OS von 10,4 Monaten (95%-KI: 6,2-14,5) [Park et al (2007)].

Eine Schweizer Studiengruppe hatte in einer Phase-I-/II-Untersuchung zu GEMCAP bei 27 Patienten mit messbarer Erkrankung 5 objektive Remissionen bei guter Verträglichkeit erreicht [Hess et al (2008)]. Darauf basierte eine multizentrische Phase-III-Studie [Herrmann et al. (2007)] mit 319 Patienten. In dieser betrug für alle Patienten das mediane Gesamtüberleben 8,4 Monate im Kombinationsarm GemCap. Im Vergleich zu Gemcitabin allein mit einem OS von 7,2 Monaten stellte dies keine statistisch signifikante Verbesserung dar. Dieses Resultat ist entgegengesetzt zu einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie, die einen signifikanten Überlebensvorteil (HR=0.81) für Gemcitabin mit Capecitabin versus Gemcitabin (GemCap) bei 533 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom fand [Cunningham et al (2007)]. Allerdings wurde diese bisher nur in Abstract-Form veröffentlicht.

4.2.3 Ergebnisse des mGEMOX-Arms

Im mGEMOX-Arm lag die ORR bei 16%, die DCR bei 70%, das mediane PFS bei 3,9 Monaten und der Median des OS bei 6,9 Monaten. Nach einem Jahr lebten noch 22% der Patienten. Eine CBR konnte bei 30% der Patienten gemessen werden.

Nicht-hämatologische Toxizitäten traten mit Grad 1 in maximal 20%, Grad 2 maximal 29%, Grad 3 maximal 35% und Grad 4 maximal 16% auf. Übelkeit und Erbrechen traten in stärkerem Umfang als im Arm ohne Oxaliplatin auf. Periphere Neuropathien standen in den Oxaliplatin-Armen (CAPOX und mGEMOX) im Vordergrund. Bezüglich der hämatologischen Nebenwirkungen wiesen die Gemcitabin-haltigen Kombinationen die eindeutig höhere Toxizität auf, wobei Ereignisse vom Schweregrad 3 und 4 generell selten waren (mGEMOX max. 27% bzw. max. 13%). In 27% der Zyklen wurden Intervalle verlängert bzw. Zyklen verschoben.

In einer Phase III Studie bei 157 Patienten im Kombinationsarm mit FDR-Gemcitabin und Oxaliplatin vs. Standard-Gemcitabin, wurde mit 9 Monaten ein überdurchschnittlich langes medianes Überleben erreicht [Louvret et al (2005)]. Allerdings war dieser positive Trend der Überlebensverlängerung von 7,1 Monaten im Gemcitabin Arm auf 9 Monate im Gemcitabin-Oxaliplatin-Arm nicht statistisch signifikant. Das PFS war von 3,7 auf 5,8 Monate verlängert, die CBR wurde mit 38% angegeben. Grad 3 und 4 Toxizitäten pro Patient waren für die Kombination Thrombopenien (14%), Erbrechen (8,9%) und polyneuropathische Symptome (19%). Eine dreiarmlige US-amerikanischen Studie mit einer Kombination aus FDR-Gemcitabin und Oxaliplatin dagegen zeigte ein medianes OS von 6,47 Monaten, was keine signifikante Verbesserung zum Standard-Gemcitabin-Arm brachte [Poplin et al (2006)].

4.2.4 Vergleich mit Ergebnissen anderer Kombinationen

15 randomisierte Studien zu Kombinationen beim fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zeigten unterschiedliche Ausgangskriterien der Studien. Ein metastasiertes Stadium lag zwischen 67 und 100% vor (im Median 80%), ein guter Performancestatus (ECOG-PS 0-1) bei 24-86% (im Median 77%). In diesen Studien wurde für die Kombinationen eine ORR von 5-27% erreicht (Median 11%). Das mediane PFS betrug zwischen 2,2 und 5,8 Monate (Median 4,1 Monat), das mediane OS zwischen 5,4 und 9,5 Monaten (Median 7,4 Monate) [Heinemann et al (2008)]. Erklärungsversuche für abweichende Ergebnisse zwischen

unterschiedlichen Studien zur gleichen Situation sind nicht einfach. Ursachen können unterschiedliche Applikationswege der gleichen Substanz sein, wie z.B. bei Gemcitabin in der Standard 30-Minuten-Infusion gegenüber der FDR-Infusion oder die orale Capecitabin-Gabe in drei- oder vier-wöchentlichem Rhythmus. Weiterhin können unterschiedliche Patientenpopulationen eine Rolle spielen. So wurde in der Studie der GERCOR [Louvet et al (2005)] die klinische Kontrolle von Schmerzen und Ikterus vor Studienbeginn vorausgesetzt, so dass Patienten mit rapidem Progress, beziehungsweise schlechten Ausgangsbedingungen gar nicht in die Studie aufgenommen wurden. Ein weiterer möglicher Erklärungsversuch ist der unterschiedlicher Umgang zwischen den Studien mit der Gabe und Wahl einer Zweitlinientherapie.

Gemcitabin mit anderen Zytostatika

In 7 randomisierten Phase-III-Studien zu den Substanzen Fluorouracil, Pemetrexed, Irinotecan und Exatecan als Kombinationspartner zu Gemcitabin und einem Gemcitabin-haltigen Poly-Chemotherapie-Schema [Reni et al (2004)] konnte kein Überlebensvorteil im Vergleich zu Gemcitabin alleine gezeigt werden.

Gemcitabin und biologische Substanzen.

Neue Erkenntnisse über molekularbiologische Mechanismen von Tumorzellen und Umgebung führten zur Entwicklung von gegen solche Mechanismen zielgerichtete sogenannte "biologische" Substanzen. Da auch bei gegen Zytostatika stark resistenten Tumoren wie dem Nierenzellkarzinom Erfolge mit den biologischen Substanzen erzielt werden konnten, besteht die Hoffnung, beim exokrinen Pankreaskarzinom ähnliches erreichen zu können. Die randomisierte Phase-III-Studien zur Kombination von Gemcitabin mit zielgerichteten biologischen Substanzen hat mit Erlotinib als Kombinationspartner einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil nachweisen können [Moore et al (2006)]. Mit der Kombination konnte ein medianes Überleben von 6,37 Monaten erreicht werden, im Standardarm Gemcitabin waren es im Vergleich 5,91 Monate. Dies führte zur Zulassung der FDA und EMEA. Die klinische Relevanz dieses Vorteils von etwa 14 Tagen erscheint allerdings für den Großteil der Patienten fragwürdig, zumal die Therapie mit Erlotinib bei nicht unerheblicher Zunahme der Toxizität, vor allem des häufigen Auftretens von typischen Hautveränderungen, mit nicht unerheblichen Zusatzkosten verbunden ist [Welch und Moore (2007)]. Zudem hat der ebenfalls gegen den

EGF-Rezeptor gerichtete Antikörper Cetuximab keinen Vorteil in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms gebracht [Philip et al (2007)]. An weiteren biologischen Substanzen wurden die Matrixmetalloproteinasen BAY12-9566 [Moore et al (2003)] und die Kombination von Gemcitabin mit Marimastat [Bramhall et al (2002)] sowie der Farnesyl-Transferase-Inhibitor Tipifarnib [Van Cutsem et al (2004)] untersucht. Diese brachten wie die Kombination mit der antiangiogenetischen Substanz Bevacizumab [Kindler et al (2007)] keine relevanten Verbesserungen der Behandlungsergebnisse. Auch die placebokontrollierte Untersuchung zur Kombination von Gemcitabin mit der Antigastrin-Vakzinierung G17DT bei 383 Patienten brachte negative Resultate [Shapiro et al (2005)].

Metaanalysen und Schluss

Die insgesamt negativen Ergebnisse der Gemcitabin-basierten Kombinationstherapien bezüglich des Überlebens in einzelnen Phase-III-Studien werden oft auf einen Mangel an statistischer Power aufgrund zu geringer Patientenzahl zurückgeführt, um einen kleinen aber signifikanten Überlebensvorteil zu entdecken. Verschiedene Metaanalysen hatten als Ziel den Vergleich einer Gemcitabin-Monotherapie mit Gemcitabin-haltigen Kombinationschemotherapien bei einer größeren Patientengruppe [(Fung et al (2003); Xie et al (2006); Banu et al (2007); Bria et al (2007); Heinemann et al (2008)]. Während eine als Abstract beim ASCO 2003 veröffentlichte Metaanalyse von 7 Studien keinen Vorteil für die Kombinationstherapien demonstrieren konnte (Fung et al (2003), fanden zwei größere Metaanalysen mit mehreren tausend Patienten einen kleinen, aber signifikanten Überlebensvorteil für die Kombinations-Chemotherapien (Xie et al (2006); Banu et al (2008)). Dieser Effekt wurde in einer weiteren Metaanalyse von 15 Untersuchungen mit insgesamt 4465 eingeschlossenen Patienten bestätigt [Heinemann et al (2008)]. In dieser Metaanalyse wurde nach verschiedenen Gruppen differenziert. Getrennt untersucht wurden Gemcitabin plus Platinderivate (Cis-, Oxaliplatin), Gemcitabin plus 5-FU-Derivate und Gemcitabin plus andere Zytostatika. Die Ergebnisse zeigten insbesondere ein Benefit für die Patienten, die eine Platin- oder FU-Derivat-haltige Kombinationstherapie erhalten hatten.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer literaturbasierten Metaanalyse von 20 Studien mit insgesamt 6296 Patienten [Bria et al (2007)]. Diese schloss neben Zytostatika-

Kombinationen Studien von Kombinationen von Gemcitabin mit zielgerichteten biologischen Substanzen ein. Für die Gesamtheit der eingeschlossenen Patienten konnte zwar ein signifikanter Vorteil in der ORR und im PFS demonstriert werden, nicht aber beim primären Endpunkt OS.

Somit ergänzt die vorliegende randomisierte Untersuchung die Ergebnisse aus anderen Studien zum fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. Sie zeigt GEMCAP als eine interessante Gemcitabin-haltige Kombinations-Chemotherapie bei Patienten mit einem fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. Weiterhin scheint mit CAPOX ein von der klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit her interessantes gemcitabinfreies Schema zur Verfügung zu stehen.

Die in anderen Studien gezeigten Ergebnisse zum prognostischen Wert des Performancestatus scheinen sich hier zu bestätigen.

Für künftige Studien zur palliativen Systemtherapie scheint es sinnvoll, unterschiedliche Therapiestrategien für Patienten mit gutem und für Patienten mit schlechtem Performancestatus zu kreieren. Bei Patienten mit gutem Performancestatus scheinen Kombinationschemotherapien eine Verbesserung der klinischen Wirksamkeit zu bringen. Kombinationen aus Gemcitabin und Platinderivaten und insbesondere das GEMCAP-Schema könnten eine gute Plattform für weitere Untersuchungen bieten.

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Zielsetzung bei Planung der vorliegenden Studie war die Evaluation und der Vergleich der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von drei Kombinationschemotherapien zur Auswahl der vielversprechendsten Kombination für eine Phase-III-Studie mit Gemcitabin im Standardarm. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser randomisierten dreiarmligen Studie mit CAPOX, CAPGEM und mGEMOX beim APC eine klinische Wirksamkeit der drei Kombinationen in relevanten Studienendpunkten. Dabei konnten signifikante Unterschiede im Profil der Toxizitäten beobachtet werden, aber alle Kombinationen wurden insgesamt zufriedenstellend vertragen und die Nebenwirkungen waren tolerabel.

Zunehmend wird die gezielte Entwicklung von Studien zur Kombinationschemotherapie beim fortgeschrittenen exokrinen Pankreaskarzinom speziell für bestimmte Subgruppen gefordert, z.B. für Patienten mit metastasierter Erkrankung und gutem Performancestatus

[Boeck et al (2007a); Heinemann et al (2006); Heinemann et al (2007); Herrmann et al (2007)].

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie scheint CAPGEM mit einem geschätzten medianen PFS von 5,7 Monaten, einem OS von 9,0 Monaten, einem 1-Jahres-Überlebensrate von 33%, einer ORR von 28%, einer DCR bei 64%, einer Rate der CBR von 25%, und einem Vorteil bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen bei insgesamt akzeptabler Toxizität die vielversprechendste der hier untersuchten Kombinationstherapien beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu sein.

Warum viele Phase-III-Studien zur Kombinationstherapie negativ sind, obwohl zumindest teilweise gute Ergebnisse aus Phase-II-Studien vorliegen, ist unklar. Von einigen Autoren wird gefordert, das Vorgehen bei klinischen Studien beim Pankreaskarzinom prinzipiell zu überdenken. Die Wertigkeit der Phase-II-Studien sollte überdacht werden, da alle Annahmen in den Phase-III-Studien auf Ergebnissen von Phase-I- und Phase-II-Studien aufbauen. Spezielle Fehlerquellen der Phase-II- oder Phase-III-Studien müssen aufgedeckt werden, um sie möglichst im Studiendesign zu umgehen.

Möglicherweise könnte mit weiteren Anpassungen der Zusammensetzung und der Dosen der Zytostatika in den Kombinations-Chemotherapien in sehr großen Studien ein kleiner, statistisch signifikanter Überlebensvorteil erzielt werden. Die klinische Relevanz wäre ungewiss und der Einsatz bedeutender finanzieller, intellektueller und organisatorischer Mittel wäre notwendig. Von den meisten Autoren wird dieses Vorgehen deshalb als nicht sinnvoll angesehen [Welch und Moore (2007)].

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie kann die Hypothese formuliert werden, dass CAPOX in der Primärtherapie als eine Alternative mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil zur Gemcitabin-Monotherapie z.B. bei Gemcitabin-Unverträglichkeit dienen kann.

Es könnte interessant sein, Therapien ohne Gemcitabin zu untersuchen. Zunächst sollten diese aber in der Zweitlinie eingesetzt werden, weil es negative Erfahrungen mit Kombinationen ohne Gemcitabin in der Erstlinie gibt [Lutz et al (2005)].

Nachdem die Rolle einer Zweitlinientherapie nach Gemcitabinversagen unklar ist [Boeck et al (2007b)], könnte die Untersuchung von CAPOX in dieser Situation vielversprechend sein. Erste Daten dazu wurden kürzlich publiziert [Xiong et al (2008)].

Zukünftige Studien sollten eine Plattform für die notwendige translationale Forschung bieten, um prädiktive Biomarker für diese neuen Medikamente zu identifizieren. Damit

könnte man prospektiv Subgruppen von Patienten identifizieren, die einen größeren Benefit von einer der vielen Kombinationstherapien haben.

In Zusammenschau mit anderen Untersuchungen zum fortgeschrittenen Pankreaskarzinom scheint CAPGEM eine interessante Therapieoption sein, um als Plattform zur weiteren Verbesserung der Therapie z.B. mit Hilfe von zielgerichteten biologischen Substanzen zu dienen.

5 Zusammenfassung

Diese dreiarmige Phase-II-Studie ist die erste prospektive randomisierte Studie, die drei verschiedene Zweifach-Kombinations-Chemotherapien beim fortgeschrittenen duktalem Adenokarzinom des Pankreas vergleicht. Die Daten zum Zeitpunkt der Auswertung sind insbesondere bezüglich dem primären Zielkriterium Progressfreies Überleben (PFS) und dem sekundären Zielkriterium Gesamtüberleben (OS) und bezüglich der Auswertungen der Nebenwirkungen als reif anzusehen.

Die Ausgangskriterien und die Strata sind relativ gut über die drei Arme verteilt. Im Median sind die Patienten 63 Jahre alt. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (82%) liegt ein metastasiertes Stadium vor, 68% hatten nachgewiesene Metastasen in der Leber. Ein Großteil der Patienten hat bei Einschluss einen ordentlichen KPS (84% mit KPS \geq 80%) aufgewiesen.

Keine der drei Kombinationen hat den primären Endpunkt einer Rate des PFS nach 3 Monaten von über 70% erreicht. Das PFS nach 3 Monaten lag aber für die randomisierten Patienten insgesamt mit 60% (95%-KI: 54% - 68%) über dem unter einer Gemcitabin-Therapie zu erwartenden PFS nach 3 Monaten von 50%. Hier schneidet im Trend der CAPGEM-Arm mit 64% (95%-KI: 53% - 77%) und der mGEMOX-Arm mit 60% (95%-KI: 49% - 74%) etwas besser ab als der CAPOX-Arm mit 51% (95%-KI 40% - 65%).

Der Median des PFS als sekundäres Zielkriterium wurde im CAPGEM-Arm mit 5,7 Monaten geschätzt (Abbildung 4). Dies war im Trend besser als unter CAPOX ($p=0,42$) mit 4,2 Monaten und unter mGEMOX ($p = 0,47$) mit 3,9 Monaten (Abbildungen 5 und 6).

Die Gesamtansprechrates (ORR) als weiterer sekundärer Endpunkt war ebenfalls im CAPGEM-Arm mit 25% im Trend besser als die mit jeweils 13% identischen Ergebnisse im CAPOX-Arm und mGEMOX-Arm (jeweils $p = 0,11$) (Tabelle 28).

Beim sekundären Zielkriterium medianes Gesamt-Überleben (OS) besteht zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, es erreichte 8,1 Monate für CAPOX, 9,0 Monate für CAPGEM und 6,9 Monate für mGEMOX.

Insgesamt ist die Effektivität der drei Therapiearme bezüglich der Zielkriterien PFS nach 3 Monaten und OS statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Bei den paarweisen Vergleichen ergibt sich aber ein Trend im PFS, in der objektiven Remissionsrate und im medianen Gesamtüberleben (OS) zuungunsten des mGEMOX-Arms.

Bei Betrachtung der Sicherheit sind die Häufigkeiten von Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen insgesamt mäßig. Alle drei Therapiemodalitäten konnten bei vertretbarer Verträglichkeit gegeben werden. Es konnten jedoch signifikante Unterschiede im Spektrum der Nebenwirkungen beobachtet werden. Die hämatologische Toxizität ist signifikant am geringsten im CAPOX-Arm ($p < 0,0001$). Im CAPGEM-Arm sind die nicht-hämatologischen Toxizitäten etwas geringer ausgeprägt. Periphere Neuropathien standen in den Oxaliplatin-Armen im Vordergrund.

Entgegen der Hoffnungen auf einen guten Surrogatparameter zeigte das CA19-9-Ansprechen definiert über die CA19-9-Kinetik unter Therapie in dieser multizentrischen Studie keine statistisch signifikante Korrelation mit dem PFS oder mit dem OS.

Das hier untersuchte modifizierte mGEMOX-Schema ist bezüglich der Effektivität wahrscheinlich anderen Kombinations-Schemata aus Gemcitabin und Oxaliplatin [Louvret et al (2005)] unterlegen. Somit scheint es nicht sinnvoll, es in dieser speziellen Zusammensetzung weiter zu untersuchen.

Die Hypothese kann formuliert werden, dass CAPOX in der Primärtherapie mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil als eine Alternative zur Gemcitabin-Monotherapie z.B. bei Gemcitabin-Unverträglichkeit dienen kann.

CAPGEM scheint mit einem geschätzten medianen PFS von 5,7 Monaten, einer ORR bei 25%, einem OS von 9,0 Monaten, einer 1-Jahres-Überlebensrate von 33%, einem Vorteil bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen und insgesamt akzeptabler Toxizität eine vielversprechende Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu sein. In Zusammenschau mit anderen Untersuchungen zum fortgeschrittenen Pankreaskarzinom könnte CAPGEM eine interessante Therapieoption sein, um als Plattform zur weiteren Verbesserung der Therapie z.B. mit Hilfe von zielgerichteten biologischen Substanzen zu dienen.

6 Literaturverzeichnis

- Aapro** MS, Martin C, Hatty S (1998): Gemcitabine - a safety review. *Anticancer Drugs* 9: 191-201
- Abbruzzese** JL (1996): Phase I studies with the novel nucleoside analog gemcitabine. *Semin Oncol.* 23(5 Suppl 10): 25-31
- Abbruzzese** JL, Grunewald R, Weeks EA, Gravel D, Adams T, Nowak B, Mineishi S, Tarassoff P, Satterlee W, Raber MN, Plunkett W (1991): A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol.* 9(3): 491-8.
- Adler** G, Seufferlein T, Bischoff SC, Brambs HJ, Feuerbach S, Grabenbauer G, Hahn S, Heinemann V, Hohenberger W, Langrehr JM, Lutz MP, Micke O, Neuhaus H, Neuhaus P, Oettle H, Schlag PM, Schmid R, Schmiegel W, Schlottmann K, Werner J, Wiedenmann B, Kopp I. S3-Leitlinie "Exokrines Pancreaskarzinom" 2007. *Z Gastroenterol.* 2007 Jun;45(6):487-523.
- American Cancer Society, Inc.** (2008) *Cancer: Facts & Figures 2008.* <http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf>
- Alberts** SR, Townley PM, Goldberg RM, Cha SS, Moore DF, Krook JE, Pitot HC, Fitch TR, Wiesenfeld M, Mailliard JA, Sargent DJ (2002): Gemcitabine and oxaliplatin for patients with advanced or metastatic pancreatic cancer: A North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase I study. *Ann Oncol* 13: 553-557
- Ahlgren** JD (1996): Chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Cancer* 78: 653-663
- Airoidi** M, Cattel L, Passera R, Pedani F, Milla P, Zanon C (2006): Gemcitabine and oxaliplatin in patients with pancreatic adenocarcinoma: clinical and pharmacokinetic data. *Pancreas* 32(1): 44-50.
- Amrein** PC, Weitzman SA (1985): Treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck with cisplatin and 5-fluorouracil. *J Clin Oncol* 3: 1632-1639
- Andersen** JS (1996). Clinical trial designs - made to order. *J Biopharm Stat.* 6(4):515-22.
- Andersen** JS, Burris HA, Casper E, Clayman M, Green M, Nelson RL, et al. (1994): Development of a new system for assessing clinical benefit for patients with advanced pancreatic cancer [abstract 1600]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 461.
- Andrén-Sandberg** A, Holmberg JT, Ihse I (1983): Treatment of unresectable pancreatic carcinoma with 5-fluorouracil, vincristine, and CCNU. *Scand J Gastroenterol.* 18(5): 609-12

- Arkenau** HT, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H, Martoni A, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ, Porschen R (2008). Efficacy of Oxaliplatin Plus Capecitabine or Infusional Fluorouracil/Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol*;26(36):5910-7.
- Auerbach** M, Wampler GL, Lokich JJ, Fryer D, Fryer JG, Ahlgren JD (1997). Treatment of advanced pancreatic carcinoma with a combination of protracted infusional 5-fluorouracil and weekly carboplatin: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *Ann Oncol.* 8(5):439-44.
- Banu** E, Banu A, Fodor A, Landi B, Rougier P, Chatellier G, Andrieu JM, Oudard S (2007): Meta-analysis of randomised trials comparing gemcitabine-based doublets versus gemcitabine alone in patients with advanced and metastatic pancreatic cancer. *Drugs Aging* 24(10): 865-79
- Bardeesy** N, DePinho RA (2002): Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer* 2(12): 897-909
- Beger** HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link KH (2003): Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. *World J Surg.* 27(10):1075-84
- Begg** C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF (1996): Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 276: 637-9
- Ben-Josef** E, Lawrence TS (2008): Chemoradiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol.* 13(2): 121-6
- Berger** AC, Garcia M Jr, Hoffman JP, Regine WF, Abrams RA, Safran H, Konski A, Benson AB 3rd, Macdonald J, Willett CG (2008): Postresection CA 19-9 Predicts Overall Survival in Patients With Pancreatic Cancer Treated With Adjuvant Chemoradiation: A Prospective Validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol.* 26(36):5918-22.
- Bernhard** J, Dietrich D, Scheithauer W, Gerber D, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, Saletti P, Bauer J, Figer A, Pestalozzi BC, Köhne CH, Mingrone W, Stemmer SM, Tamas K, Kornek GV, Koeberle D, Herrmann R; Central European Cooperative Oncology Group (2008): Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial--SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *J Clin Oncol.* 26(22): 3695-701
- Berlin** JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB 3rd (2002): Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol.* 20(15): 3270-5

- Bleiberg H, de Gramont A (1998):** Oxaliplatin plus 5-fluorouracil: clinical experience in patients with advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 25 Suppl 5: 32-39
- Boeck S, Hinke A, Wilkowski R, Heinemann V (2007b):** Importance of performance status for treatment outcome in advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 13(2): 224-7
- Boeck S, Hoehler T, Seipelt G, Mahlberg R, Wein A, Hochhaus A, Boeck HP, Schmid B, Kettner E, Stauch M, Lordick F, Ko Y, Geissler M, Schoppmeyer K, Kojouharoff G, Golf A, Neugebauer S, Heinemann V (2008):** Capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) versus capecitabine plus gemcitabine (CapGem) versus gemcitabine plus oxaliplatin (mGemOx): final results of a multicenter randomized phase II trial in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 19(2): 340-7
- Boeck S, Schulz C, Stieber P, Holdenrieder S, Weckbach S, Heinemann V. (2007a)** Assessing prognosis in metastatic pancreatic cancer by the serum tumor marker CA 19-9: pretreatment levels or kinetics during chemotherapy? *Onkologie.* Feb;30(1-2):39-42.
- Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V (2006):** Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19–9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology* 70: 255–264
- Boeck S, Weigang-Koehler K, Fuchs M, Kettner E, Quietzsch D, Trojan J, Stoetzer O, Zeuzem S, Lordick F, Koehne CH, Kroening H, Steinmetz T, Depenbrock H, Heinemann V (2007c):** 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 CJ, Issels RD, Schulz C, Moosmann N, Laessig D, Haas M, Golf A, Heinemann V (2007d).** Oral capecitabine in gemcitabine-pretreated patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology.*73(3-4):221-7.
- Borner MM, Dietrich D, Stupp R, Morant R, Honegger H, Wernli M, Herrmann R, Pestalozzi BC, Saletti P, Hanselmann S, Müller S, Brauchli P, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Roth AD (2002):** Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first- and second-line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 20(7): 1759-66
- Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JP. (1995):** Treatment and survival in 13,560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg* 82:111-5
- Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, Bowry C, Buckels JA; Marimastat Pancreatic Cancer Study Group (2001):** Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 19: 3447-3455

- Bramhall** SR, Schulz J, Nemunaitis J et al (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. *Br J Cancer*. 87: 161–167
- Bria** E, Milella M, Gelibter A, Cuppone F, Pino MS, Ruggeri EM, Carlini P, Nisticò C, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D (2007): Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials. *Cancer*. 110(3): 525-33
- Bruns** C., J. Diebold J, Heinemann V, Wilkowski R, Wagner A, Schmid R (2006): Karzinome des exokrinen Pankreas und der periampullären Region in: *MANUAL Gastrointestinale Tumoren, 7.Auflage, 77-79*, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München 2006
- Budman** DR, Meropol NJ, Reigner B, Creaven PJ, Lichtman SM, Berghorn E, Behr J, Gordon RJ, Osterwalder B, Griffin T (1998): Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol*. 16(5): 1795-802
- Burriss** HA 3rd (1996): Objective outcome measures of quality of life. *Oncology (Williston Park)*. 10(11 Suppl): 131-5
- Burriss** HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD (1997a): 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
- Burriss** HA 3rd, Storniolo AM (1997b): Assessing clinical benefit in the treatment of pancreatic cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 33(suppl): S18-S22
- Buyse** M (2000): Randomized designs for early trials of new cancer treatments - an overview. *Drug Inf J*. 34: 387-396
- Campos** LT, Alvarez RH, Sanford DB, Miro-Quesada M, Holoye PY, Manner CE (2001). Gemcitabine (GEM) and Capecitabine (CPC) in Advanced Pancreatic Cancer (APC) and Solid Tumors. A Single Institution Experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: (abstr 2315)
- Carmichael** J, Fink U, Russell RC, Spittle MF, Harris AL, Spiessi G, Blatter J (1996): Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 73(1): 101-5
- Carrato** A, Gallego-Plazas J, Guillén-Ponce C (2008): Capecitabine plus oxaliplatin for the treatment of colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 8(2):161-74

- Cartwright** TH, Cohn A, Varkey JA, Chen YM, Szatrowski TP, Cox JV, Schulz JJ (2002): Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 20(1): 160-4
- Casper** ES, Green MR, Kelsen DP, Heelan RT, Brown TD, Flombaum CD, Trochanowski B, Tarassoff PG (1994): Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs.* 12(1): 29-34
- Cassidy** J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L (2008): Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 26(12): 2006-12
- Cassidy** J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, Debraud F, Figer A, Grossmann J, Sawada N, Schöffski P, Sobrero A, Van Cutsem E, Díaz-Rubio E (2004): XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 22(11): 2084-91
- Caudry** M, Bonnel C, Floquet A, Marsault C, Quélin P, Pujol J, Maton O, Dujols JP, Caudry Y, Skawinski P, et al. (1995): A randomized study of bolus fluorouracil plus folinic acid versus 21-day fluorouracil infusion alone or in association with cyclophosphamide and mitomycin C in advanced colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 18(2):118-25.
- Chauffert** B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, Bosset JF, Aparicio T, Mineur L, Azzedine A, Hammel P, Butel J, Stremmsdoerfer N, Maingon P, Bedenne L (2008): Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol.* 19(9):1592-9
- Colucci** G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M (2002) Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer.* 94(4): 902-10
- Colucci** G, Riccardi F, Giuliani F, Lopez M, Gebbia V, Uomo G, Biglietto M, Cigolari S, Borsellino N, Paoletti G, Maiello F, Gebbia N (1999): Randomized trial of Gemcitabine alone or with Cisplatin in the treatment of advanced pancreatic cancer: A phase II multicenter study of the Southern Italy Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 18: Abstract 961

- Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF (1996):** Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis of 5-year survivors. *Ann Surg.* 223(3): 273-9
- Cox DR (1972):** Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc (B)* 34: 187-202
- Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, Massidda B, Mattioli R, Iop A, Barletta E, Moscetti L, Recchia F, Tralongo P, 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). *Br J Cancer.* 93(2):185-9.
- Di Costanzo F, Sdrobolini A, Carlini P, Massidda B, Mattioli R, Iop A, Barletta E, Moscetti L, Recchia F, Tralongo P, Ospedaliera SA et al. (2001):** Gemcitabine alone or in combination with 5-FU continuous infusion in the treatment of advanced pancreatic cancer: A GOIRC randomized phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol: Abstract 612*
- Cullinan S, Moertel CG, Rieand HS, et al.(1990):** A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic cancer: Evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin. *Cancer* 65: 2207-2212
- Cunningham D, Chau I, Stocken D, Davies C, Dunn J, Valle J, Smith D, Steward W, Harper P, Neoptolemos J (2005):** Phase III randomised comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 3 (Suppl): 4 (Abstr PS11).
- Cvitkovic E, Bekradda M (1999):** Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer. *Semin Oncol* 26: 647- 662
- de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. (2000):** Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 2938-2947
- de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, et al. (1997):** Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 33: 214-219
- Díaz-Rubio E, Evans TRJ, Tabernero J, Cassidy J, Sastre J, Eatock M, Bisset D, Regueiro P, Baselga J (2002).** Capecitabine (Xeloda) in combination with oxaliplatin: a phase I, dose-escalation study in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Ann Oncol.* 13(4): 558-65
- Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M, Abad A, Carrato A, Queralt B, Reina JJ, Maurel J, González-Flores E, Aparicio J, Rivera F, Losa F, Aranda E; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial (2007):** Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared

with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol.* 25(27): 4224-30

Duffy MJ (1998): CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review. *Ann Clin Biochem.* 35: 364-370

El Maalouf G, Le Tourneau C, Batty GN, Faivre S, Raymond E (2009): Markers involved in resistance to cytotoxics and targeted therapeutics in pancreatic cancer. *Cancer Treat Rev.* 35(2):167-74.

European Group in Tumor Markers (EGTM) (1999) in: *Anticancer Research* 19: 2785-2820

Evans J, Taberero J, Cassidy J, et al. (2000): Safety profile and preliminary efficacy of Capecitabine (Xeloda) in combination with Oxaliplatin in patients with advanced or metastatic solid tumors: Results from a phase I study. *Annals of Oncology* 11, suppl. 4, Abstract 222P

Evans DB, Abbruzzese JL, Willett CG (2001): Cancer of the Pancreas, in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer—Principles and Practice of Oncology.* Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins, 2001

Faivre S, Raymond E, Woynarowski JM, Cvitkovic E (1999): Supraadditive effect of 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in combination with oxaliplatin in human cancer cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol.* 44(2): 117-23

Fleming TR (1982): One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics.* 38: 143-151

Frey C, Twomey P, Keehn R, Elliott D, Higgins G (1981): Randomized study of 5-FU and CCNU in pancreatic cancer: report of the Veterans Administration Surgical Adjuvant Cancer Chemotherapy Study Group. *Cancer.* 47(1): 27-31

Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP (2008): Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP.* 9(2): 99-132

Garnier C, Rebischung C, Chirpaz E, Balosso J, Fournet J, Pasquier D, Khayat D, Esterni J, Schaerer R, Mousseau M (2001): Phase II Study of a Combination with Leucovorin (LV), 5 FU Bolus and Infusion (FU), Gemcitabine (GEM) and Oxaliplatin (LOHP) (FOLFU GEMOX regimen) in Locally Advanced (LA) and Metastatic (M) Pancreatic Carcinoma (APC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: (abstr 620)

Gehan E (1965): A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily single censored samples. *Biometrika.* 52: 203- 223

- Ghadirian P**, Boyle P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Perret C (1991): Reported family aggregation of pancreatic cancer within a population-based case-control study in the Francophone community in Montreal. *Int J Pancreatol.* 10: 183-196
- Giacchetti S**, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Lévi F (2000): Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 136-147
- Gilmer L** (1899): Über das primäre Carcinom des Pancreas. Inaugural-Dissertation. Universitäts-Buchdruckerei von Chr. Lehmann's Nachf. U. Hochreuther, Freiburg i.Br. 1899
- Glimelius B**, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, Linné T, Svensson C (1996): Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol.* 7: 593-600
- Greenlee RT**, Murray T, Bolden S, Wingo PA (2000): Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin.* 50(1):7-33
- Grothey A**, Deschler B, Kroening H, Ridwelski K, Reichardt P, Kretschmar A, Clemens M, Hirschmann W, Lorenz M, Asperger W, Buechele T, Schmoll H-J (2001): Bolus 5-Fluorouracil (5-FU)/ Folinic Acid (FA) (Mayo) Vs. Weekly High-Dose 24H 5-Fu Infusion/ FA + Oxaliplatin (OXA) in Advanced Colorectal Cancer (CRC). Results of a Phase III Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: Abstract 496
- Gunnars B**, Nygren P, Glimelius B; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care (2001): Assessment of quality of life during chemotherapy. *Acta Oncol.* 40(2-3):175-84.
- Gyllensvärd A** (2008): Phase III Studie: Gemcitabin, 5-FU, Folinsäure vs. Gemcitabin allein in der Therapie des fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom – Endauswertung Dissertation, Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2008
- Haglund C**, Roberts PJ, Kuusela P, Schenin TM, Makela O, Jolanko H: Evaluation of CA 19-9 as a serum tumour marker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* (1986) 53:197-202
- Hansen RM**, Ryan L, Anderson T, Krzywda B, Quebbeman E, Benson A 3rd, Haller DG, Tormey DC (1996): Phase III study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 88(10):668-74.
- Haybittle JL** (1988): Significance testing in the comparison of survival curves from clinical trials of cancer treatment. *Rec Res Cancer Res.* 111: 75-81

- Heinemann V** (2001): Gemcitabine: Progress in the treatment of pancreatic cancer. *Oncology*. 60: 8-18
- Heinemann V** (2002): Gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic cancer: a comparative analysis of randomized trials. *Semin Oncol* 29 (Suppl 20): 9–16
- Heinemann V**, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C (2008): Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 8: 82
- Heinemann V**, Labianca R, Hinke A, Louvet C (2007): Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to gemcitabine single agent in advanced pancreatic cancer (APC): pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. *Ann Oncol*. 18: 1652–1659
- Heinemann V**, Schermuly MM, Stieber P, Juengst D, Wilkowski R, Schalhorn A (1999): CA19-9: A Predictor of Response in Pancreatic Cancer Treated with Gemcitabine and Cisplatin. *Anticancer Research*. 19: 2433-2436
- Heinemann V**, Schulz L, Issels RD, Plunkett W (1995): Gemcitabine: a modulator of intracellular nucleotide and deoxynucleotide metabolism. *Semin Oncol*. 22 (4 Suppl 11): 11-8
- Heinemann V**, Wilke H, Mergenthaler HG, Clemens M, König H, Illiger HJ, Arning M, Schalhorn A, Possinger K, Fink U (2000): Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncology*. 11: 1399-1403
- 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, 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
- Herrmann R**, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, Saletti P, Bauer J, Figer A, Pestalozzi B, Köhne CH, Mingrone W, Stemmer SM, Tamas K, Kornek GV, Koeberle D, Cina S, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Central European Cooperative Oncology Group. (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

- Herrmann R**, Borner M, Morant R, Roth A, Ludwig C, Bedoucha V (2000): Combining Gemcitabine and Capecitabine in advanced pancreatic cancer. Results of a phase I trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: Abstract 1038
- Hess V**, Glimelius B, Grawe P, Dietrich D, Bodoky G, Ruhstaller T, Bajetta E, Saletti P, Figier A, Scheithauer W, Herrmann R (2008). CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 9(2): 132-8
- Hess V**, Salzberg M, Borner M, Morant R, Roth AD, Ludwig C, Herrmann R (2003): Combining Capecitabine and Gemcitabine in Patients with advanced Pancreatic Carcinoma: A Phase I/II Trial. *J Clin Onc.* 21:66-68
- Hochster HS**, Haller DG, de Gramont A, Berlin JD, Philip PA, Moore MJ, Ajani JA (2006): Consensus report of the international society of gastrointestinal oncology on therapeutic progress in advanced pancreatic cancer. *Cancer.* 107(4): 676-85
- Hoff PM** (2000): Capecitabine as first line treatment for colorectal cancer: Integrated results of 1207 patients from 2 randomized, phase III studies. On behalf of the Capecitabine CRC study group. *Annals of Oncology* 11, supplement 4: 60a; Abstract 263PD
- Hoff PM**, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, Burger HU, Osterwalder B, Wong AO, Wong R (2001): Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 19: 2282–2292
- Huguier M**, Barrier A, Valinas R, Flahault A, Adloff M, Pezet D, Jaeck D, Millat B; French University Association for Surgical Research (2001): Randomized trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology.* 48(39): 875-8
- Ishii H**, Okada S, Wakasugi H, Saisho H, Furuse J, Ishikawa (1997): Ca 19-9 in evaluating response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology.* 44: 279-283
- Jemal A**, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ (2008): Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin.* 58(2): 71-96
- Joly F**, Vardy J, Pintilie M, Tannock IF (2007): Quality of life and/or symptom control in randomized clinical trials for patients with advanced cancer. *Ann Oncol.* 18(12):1935-42
- Kaplan EL**, P Meier (1958): Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass.* 53: 457-481

- Karnofsky DA** (1948): The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1(4): 634-656
- Karnofsky DA, Burchenal JH** (1949): The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. Pg. 196. In MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 1949.
- Kaye SB** (1994): Gemcitabine - current status of phase I and II trials. *J Clin Oncol.* 12: 1527-31.
- Kindler HL** (2005): Front-line therapy of advanced pancreatic cancer. *Semin Oncol.* 32(6 Suppl 9): S33-6
- Kindler H, Niedzwiecki D, Hollis D et al** (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) 80303. *J Clin Oncol.* 25(18 suppl): 4508
- Ko AH, Dito E, Schillinger B et al.** (2006): Phase II study of fixed dose rate gemcitabine with cisplatin for metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol.* 24: 379–385
- Ko AH, Hwang J, Venook AP, Abbruzzese JL, Bergsland EK, Tempero MA** (2005): Serum CA 19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer *Br J Cancer.* 93(2): 195-199
- Lamerz R** (1994): Role of tumor markers. *Ann Onc.* 4(S10): 59-63
- Lee KH, Kim MK, Kim YH, Ryoo BY, Lim HY, Song HS, Kim HK, Lee MA, Im SA, Chang HM, Cho JY, Zang DY, Kim BS, Kim JS** (2009): Gemcitabine and oxaliplatin combination as first-line treatment for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 64(2):317-25
- Leventhal BG, RE Wittes** (1988): *Research methods in clinical oncology*. Raven Press, New York, 1988
- Lévi F, Zidani R, Misset JL** (1997): Randomized multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 350: 681-686
- Lévi F, Zidani R, Vannetzel J, et al.** (1994): Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institutional trial. *J Natl Cancer Inst.* 86: 1608-1617

- Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL (2004):** Pancreatic cancer. *Lancet*. 363(9414): 1049–1057
- Lillemoe KD (1995):** Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 221: 133-148
- Loehr JM, Heinemann V, Friess H (2003):** Pankreaskarzinom. Aktuelle Diagnostik und Therapie. 1. Auflage, Uni-Med-Verlag, Bremen (2003)
- Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, et al. (1989):** A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 7: 425-432
- Louvet C, Andre T, Lledo G, Hammel, Bleiberg H, Bouleuc C, Gamelin E, Flesch M, Cvitkovic E, de Gramont A (2002):** Gemcitabine Combined With Oxaliplatin in Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Final Results of a GERCOR Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*, 20(6): 1512 - 1518
- Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, Zaniboni A, Ducreux M, Aitini E, Taïeb J, Faroux R, Lepere C, de Gramont A; GERCOR; GISCAD (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(15):3509-16
- Luettges J, Schemm S, Vogel I, Hedderich J, Kremer B, Kloeppe 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(2):154-61
- Lutz MP, Van Cutsem E, Wagener T, Van Laethem JL, Vanhoefer U, Wils JA, Gamelin E, Koehne CH, Arnaud JP, Mitry E, Hussein F, Reichardt P, El-Serafi M, Etienne PL, Lingensfelder T, Praet M, Genicot B, Debois M, Nordlinger B, Ducreux MP; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group (2005):** Docetaxel plus gemcitabine or docetaxel plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma: randomized phase II study 40984 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. *J Clin Oncol*. 23(36): 9250-6
- Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, Fox CA, Cwynarski MT, Diffey BL, Jackson GA, Hanley J, Wass VJ (1980):** Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J*. 281(6255): 1589-91
- Maisey NR, Norman AR, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D (2005):** Ca 19-9 as a prognostic factor inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials. *Br J Cancer* 93(7): 740-743

- Maréchal R**, Demols A, Gay F, De Maertelaere V, Arvanitaki M, Hendlisch A, Van Laethem JL (2007): Prognostic factors and prognostic index for chemo-naïve and gemcitabine-refractory patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 73(1-2):41-51.
- McCabe C**, Begley C, Collier S, McCann S (2008): Methodological issues related to assessing and measuring quality of life in patients with cancer: implications for patient care. *Eur J Cancer Care (Engl)*.17(1): 56-64
- Meisterfeld R**, Eehalt F, Saeger HD, Solimena M (2008): Pancreatic disorders and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Sep;116 Suppl 1:S7-S12.
- Miller AB**, Hoogstraten B, Staquet M et al.(1981): Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 47: 207-14
- Moertel CG**, Rubin J, O'Connell MJ et al. (1986): A phase II study of combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced upper gastrointestinal adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 4: 1053-1057
- Moore MJ**, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (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(15): 1960-6
- NCI, NIH, DCTD, DHHS** (1999): Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0, Cancer Therapy Evaluation Program 1; NCI 1999
- Nieto J**, Grossbard ML, Kozuch P (2008): Metastatic pancreatic cancer 2008: is the glass less empty? *Oncologist*. 13(5): 562-76
- Nitecki SS**, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA (1995): Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg* 221: 59-66
- Oettle H**, Arnold D, Hempel C, Riess H (2000): The role of gemcitabine alone and in combination in the treatment of pancreatic cancer. *Anti-Cancer Drugs*. 11(10): 771-786
- Oettle H**, Moser L, Hilbig A, Budach V: (2004): Multimodale palliative Behandlung des Pankreaskarzinoms. *Onkologie* 10: 1310–1319
- Oettle H**, Post S, Neuhaus P et al. (2007): Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 297: 267–277

- O'Rourke** TJ, Brown T, Havlin K, Kuhn K (1994): Phase I clinical trial of gemcitabine given as an intravenous bolus on five consecutive days. *Eur J Cancer* 30: 417-418
- Ortiz** J, Woolley PV (1987): A study of the synergistic effects of 5-fluorouracil and cisplatin against colon carcinoma cells using median effect analysis. *Proc Am Assoc Cancer Res* 29: 414 (Abstr)
- Ozols** RF, Herbst RS, Colson YL et al. (2007): Clinical cancer advanced 2006: major research advanced in cancer treatment, prevention, and screening—a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 25: 146–162
- Palmer** KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC (1994): Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg.* 81(6): 882-5
- Peters**, HD, Blatter J, Ermisch S (1995): Gemcitabin – Pharmakologisches Profil und klinische Anwendung. *Onkologie* 1: 367-382
- Peto** R, Peto J (1972): Asymptotically efficient rank invariance test procedures (with discussion). *J R Stat Soc A.* 135: 185-206
- Peto** R, Pike MC et al. (1977): Design and analysis of clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer (Part I).* 34: 585-612; (Part II) 35: 1-39
- Pfreundschuh** N (2006): Prinzipien der Kombinationstherapie. In: Schmoll et al.: *Kompendium internistische Onkologie 4.Auflage*, Springer, Heidelberg, 2006
- Philip** PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C et al (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.* 25(18 suppl): LBA4509
- Plunkett** W, Huang P, Gandhi V (1995a): Preclinical characteristics of gemcitabine. *Anticancer Drugs.* 6 Suppl 6: 7-13
- Plunkett** W, Huang P, Searcy CE, Gandhi V (1996): Gemcitabine: preclinical pharmacology and mechanisms of action. *Semin Oncol.* 23(5 Suppl 10): 3-15
- Plunkett** W, Huang P, Xu YZ, Heinemann V, Grunewald R, Gandhi V (1995b): Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potential. *Semin Oncol.* 22 (4 Suppl 11): 3-10
- Pollera** CF, Ceribelli A, Crecco M, Calabresi F (1994): Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 5: 182-184
- Poplin** EA, Corbett T, Flaherty L, Tarasoff P, Redman BG, Valdivieso M, Baker L (1992): Difluorodeoxycytidine (dFdC)--gemcitabine: a phase I study. *Invest New Drugs.* 10(3): 165-70

- Poplin E, Redman B, Flaherty L, Woziak A (1989):** Difluorodeoxy-cytidine (dFdC): a phase I study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 30: 282 (Abstr)
- Poplin E, Levy DE, Berlin J, Rothenberg M, Cella D, Mitchell E, Alberts S, Benson A (2006):** Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion [FDR]) versus gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). *J Clin Oncol.* 24 (Suppl): 180s (Abstr LBA4004)
- Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, Kretzschmar A, Graeven U, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ (2007):** AIO Colorectal Study Group. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol.* 25(27): 4217-23
- Prentice RL (1978):** Linear rank tests with right censored data. *Biometrika.* 65: 167-179
- Raymond E, Faivre S, Chaney S, Woynarowski J, Cvitkovic E (2002):** Cellular and molecular pharmacology of oxaliplatin. *Mol Cancer Ther.* 1(3): 227-35
- Raymond E, Djelloul S, Buquet-Fagot C, et al. (1996):** Oxaliplatin (LOHP) and cisplatin (DDP) in combination with 5FU, specific thymidylate synthase inhibitors (AG337, ZD1694), and topoisomerase I inhibitors (SN38, CPT-11), in human colonic, ovarian and breast cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 37: 291 (Abstr 1981)
- Reigner B, Blesch K, Weidekamm E (2001):** Clinical Pharmacokinetics of Capecitabine. *Clinical Pharmacokinetics.* 40(2): 85-104
- Reni M, Cordio S, Milandri C et al (2005):** Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 6: 369–376
- Richards DA (2005):** Chemotherapeutic gemcitabine doublets in pancreatic carcinoma. *Semin Oncol.* 32(4 Suppl 6): S9-13
- Ritts RE, Pitt HA (1999):** Ca19-9 in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin Noth Am.* 7: 93-101
- Rocha-Lima CM: (2008):** New directions in the management of advanced pancreatic cancer: a review. *Anticancer Drugs.* 19(5): 435-46
- Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH, Jeffrey GM, Cisar LA, Morganti A, Orlando N, Gruia G, Miller LL (2002):** 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(18): 3776-3883

- Rooney M, Kish J, Jacobs J, et al. (1985):** Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer* 55: 1123-1128
- Rothenberg ML (1996a)** New developments in chemotherapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology (Williston Park)*. 10(9 Suppl): 18-22
- Rothenberg ML, Abbruzzese JL, Moore M, Portenoy RK, Robertson JM, Wanebo HJ (1996b):** A rationale for expanding the endpoints for clinical trials in advanced pancreatic carcinoma. *Cancer*. 78(3 Suppl): 627-32
- Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang YJ, Goel R, Gollins S, Siu LL, Laguerre S, Cunningham D (2008):** Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol*. 19(10): 1720-6
- Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. (1996c):** A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 7: 347-353
- Rothman H, Cantrell JE Jr, Lokich J, Difino S, Harvey J, Ahlgren J, Fryer J.** Continuous infusion 5-fluorouracil plus weekly cisplatin for pancreatic carcinoma. A Mid-Atlantic Oncology Program study. *Cancer*. 1991 Jul 15;68(2):264-8.
- Rougier P, Paillot B, LaPlanche A, et al. (1997):** 5-Fluorouracil (5-FU) continuous intravenous infusion compared with bolus administration. Final results of a randomised trial in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 33:1789-1793
- Rougier P, Ducreux M, Kaci MO, et al. (2000):** Randomized phase II study of oxaliplatin alone, 5-fluorouracil alone, and the two drugs combined in advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 19: Abstr 1018
- Saad ED, Machado MA, Wajsbrot D, Abramoff R, Hoff PM, Tabacof J, Katz A, Simon AD, Gansl RC:** Pretreatment CA19-9 levels as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Int J Gastrointest Cancer* (2002) 32(1):35-41
- Sawaki A, Kanemitsu Y, Mizuno N, Takahashi K, Nakamura T, Ioka T, Tanaka S, Nakaizumi A, Salem AA, Ueda R, Yamao K (2008):** Practical prognostic index for patients with metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine. *J Gastroenterol Hepatol*. 23(8 Pt 1):1292-7
- Scheithauer W, Schull B, Ulrich-Pur H, Schmid K, Raderer M, Haider K, Kwasny W, Depisch D, Schneeweiss B, Lang F, Kornek GV (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

- Schilsky** RL, Bertucci D, Vogelzang NJ, Kindler HL, Ratain MJ (2002): Dose escalating study of Capecitabine plus Gemcitabine combination therapy in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 20(2): 582-587
- Schneider** G, Hamacher R, Eser S, Friess H, Schmid RM, Saur D (2008): Molecular biology of pancreatic cancer--new aspects and targets. *Anticancer Res.* 28(3A): 1541-50
- Sener** SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP (1999): Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg.* 189: 1-7
- Shapiro** J, Marshall J, Karasek P et al (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.* 23(16 suppl): 4012
- Sobin** LH, Fleming ID (1997): TNM Classification of Malignant on Cancer Tumors. *Cancer.* 80 (9)
- Stathopoulos** GP, Syrigos K, Polyzos A, Fountzilas G, Rigatos SK, Ziras N, Potamiannou A, Tsiakopoulos I, Androulakis N, Aravantinos G, Athanasiadis A, Papakotoulas P, Georgoulis V. (2004): Front-line treatment of inoperable or metastatic pancreatic cancer with gemcitabine and capecitabine: an intergroup, multicenter, phase II study. *Ann Oncol.* 15: 224–229
- Statistisches Bundesamt Wiesbaden** (2000): Krebstodesfälle in Deutschland 2000. www.destatis.de
- Steinberg** W (1990): The clinical utility of the CA 19-9 tumor associated antigen. *Am J Gastroenterol.* 85: 350-355
- Stemmler** J, Stieber P, Szymala AM, et al (2003): Are serial CA 19-9 kinetics helpful in predicting survival in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin? *Onkologie.* 26: 462-467
- Stieber** P, Heinemann V, Schalhorn A (2005): Tumormarker gehören nicht zum Routine-Check-up. *MMW Fortschr.Med.* 20: 530-533
- Storniolo** AM, Allerheiligen SR, Pearce HL (1997): Preclinical, pharmacologic, and phase I studies of gemcitabine. *Semin Oncol.* 24(2 Suppl 7): S7-2 - S7-7
- Storniolo** AM, Enas NH, Brown CA, et al. (1999): An investigational new drug treatment program for patients with Gemcitabine. *Cancer* 85: 1261-1268

- Sultana** A, Ghaneh P, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Smith CT (2008a): Gemcitabine based combination chemotherapy in advanced pancreatic cancer-indirect comparison. *BMC Cancer*. 8: 192
- Sultana** A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P (2007): Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 25(18): 2607-15
- Sultana** A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P (2008b): Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results of secondary end points analyses. *Br J Cancer*. 99(1): 6-13
- Takada** T, Nimura Y, Katoh H, Nagakawa T, Nakayama T, Matsushiro T, Amano H, Wada K (1998): Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma: multicenter randomized trial. *Hepatology*. 45(24): 2020-6
- Taupitz** J (2001): Die neue Deklaration von Helsinki. *Deutsches Ärzteblatt*. 98 (38)
- Tempero** M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V et al. (2003): Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 21: 3402–3408
- Tong** D, Gillick L, Hendrickson FR (1982): The palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 50: 893-899
- Twelves** C, Harper P, Van Cutsem E, et al. (1999): A phase III trial (SO14796) of Xeloda™ (capecitabine) in previously untreated advanced/metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 263a, Abstract 1016
- Ulrich-Pur** H, Kornek G, Schüll B, et al. (2001): Biweekly high dose Gemcitabine alone or in combination with Capecitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: A randomized multicenter phase II trial. *Onkologie* 24, Sonderheft 6, Abstract 34
- Van Cutsem** E, Aerts R, Haustermans K, Topal B, Van Steenberghe W, Verslype C. (2004): Systemic treatment of pancreatic cancer. *Eur J Gastroent Hepatol*. 16: 265–274.
- Van Cutsem** E, Findlay M, Osterwalder B, et al (2000): Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: Results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 18: 1337-1345
- Van Cutsem** E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Findlay M, Frings S, Jahn M, McKendrick J, Osterwalder B, Perez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schmiegel WH, Seitz JF, Thompson P, Vieitez JM, Weitzel C, Harper

- P; Xeloda Colorectal Cancer Study Group (2001): Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 19(21): 4097-106
- Van Cutsem E**, Van de Velde H, Karasek P et al (2004): Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 22(8): 1430-8
- Veltkamp SA**, Beijnen JH, Schellens JH (2008): Prolonged versus standard gemcitabine infusion: translation of molecular pharmacology to new treatment strategy. *Oncologist.* 13(3): 261-76
- Vermorken J**, Guastalla JP, Hatty SR, et al (1997): Phase I study of gemcitabine using a once every 2 week schedule. *Br J Cancer* 76 Suppl 11: 1489-1493
- Warshaw AL**, Fernandez-del Castillo C (1992): Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med.* 326: 455-465
- Welch SA**, Moore MJ (2007): Combination Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer: Time to Raise the White Flag? *J Clin Oncol.* 25(16): 2159-61
- WHO (1979)**. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO 1979
- Wilkowski R**, Wolf M, Heinemann V (2008): Primary advanced unresectable pancreatic cancer. *Recent Results Cancer Res.* 177: 79-93
- Willett CG**, Czito BG, Bendell JC, Ryan DP (2005): Locally Advanced Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 23: 4538-4544
- Xiong HQ**, Varadhachary GR, Blais JC, Hess KR, Abbruzzese JL, Wolff RA (2008): Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer.* 113(8): 2046-52
- Xiong HQ**, Wolff RA, Hess KR et al. (2006): A phase II trial of oxaliplatin plus capecitabine (xelox) as second line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 24 (Suppl): 207s (Abstr 4119)
- Yeo TP**, Hruban RH, Leach SD, Wilentz RE, Sohn TA, Kern SE, Iacobuzio-Donahue CA, Maitra A, Goggins M, Canto MI, Abrams RA, Laheru D, Jaffee EM, Hidalgo M, Yeo CJ (2002): Pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer.* 26(4): 176-275
- Yip D**, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D (2006): Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 3: CD002093

7 Anhang

Abkürzungsverzeichnis

BSC:	Beste supportive Behandlung (Best Supportive Care)
CAPGEM:	Kombinationschemotherapie aus Capecitabin und Gemcitabin
CAPOX:	Kombinationschemotherapie aus Capecitabin und Oxaliplatin
CONSORT:	Consolidated Standard of Reporting Trials
CT:	Computertomografie
DCR:	Disease control rate = Krankheitsstabilisierungsrate
KI:	Konfidenzintervall
KPS:	Karnofsky-Performance-Status
mGEMOX:	modifizierte Kombinationschemotherapie aus Capecitabin und Oxaliplatin
NE:	Nicht evaluierbar
OS:	Gesamtüberleben (overall survival)
ORR:	Gesamtansprechrage (overall response rate)
PFS:	Progressfreies Überleben (progression free survival)
QoL:	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
SD:	Standardabweichung (standard deviation)
TTF:	Zeit bis zum Therapieversagen (time to treatment failure)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitablauf für Weiterbehandlung nach Therapieunterbrechung	42
Abbildung 2: CONSORT Diagramm für randomisierte Studien	50
Abbildung 3: Stratifikation nach Performancestatus (KPS) und Stadium	51
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Schätzung des PFS nach Behandlungsarmen	63
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Schätzung des PFS: CAPGEM vs. CAPOX	64
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Schätzung des PFS: CAPGEM vs. mGEMOX	65
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Schätzung des PFS: CAPOX vs. mGEMOX	65
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Schätzung des OS nach Behandlungsarmen	66
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Schätzung des OS: CAPGEM vs. CAPOX	67
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Schätzung des OS: CAPGEM vs. mGEMOX	67
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Schätzung des OS: CAPOX vs. mGEMOX	68
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Schätzung des PFS nach Gruppen des CA19-9-Abfalls	72
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Schätzung des OS nach Gruppen des CA19-9-Abfalls	73
Abbildung 14: PFS bezogen auf Patienten mit CA19-9 ≥ 1000 U/ml versus < 1000 U/ml	75
Abbildung 15: OS bezogen auf Patienten mit CA19-9 ≥ 1000 U/ml versus < 1000 U/ml	76
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Schätzung: PFS bei KPS $\geq 90\%$ bei KPS $\leq 80\%$	77
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Schätzung: OS bei KPS $\geq 90\%$ und bei KPS $\leq 80\%$	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht aller Untersuchungen, Messungen und Therapieapplikationen	33
Tabelle 2: Dosismodifikation Gemcitabin im Zyklus: Hämatologische Toxizität	39
Tabelle 3: Dosismodifikation Gemcitabin im Zyklus: Nicht-hämatologische Toxizität	39
Tabelle 4: Dosismodifikation Gemcitabin für nachfolgenden Zyklus: Hämatologische Toxizität	40
Tabelle 5: Dosismodifikation Gemcitabin für nachfolgenden Zyklus: Nicht-hämatologische Toxizität	40
Tabelle 6: Dosismodifikation von Capecitabin	40
Tabelle 7: Dosismodifikation von Oxaliplatin bei Neurotoxizität	41
Tabelle 8: Übersicht über das Patientenkollektiv mit Auswertungen	49
Tabelle 9: Anzahl Patientenfragebögen zu QoL und Schmerz zum jeweiligen Zyklus	51
Tabelle 10: Verteilung der Therapiearme auf die dokumentierten Strata (KPS)	52
Tabelle 11: Verteilung der Therapiearme auf die dokumentierten Strata (Stadium)	52
Tabelle 12: Verteilung der Geschlechter auf die Therapiearme	52
Tabelle 13: Altersverteilung (Kennwerte)	53
Tabelle 14: Altersverteilung (Kennwerte) auf die Strata	53
Tabelle 15: Operative Tumorresektion in der Vorgeschichte	53
Tabelle 16: Primärtumorlokalisation	54
Tabelle 17: Lebermetastasierung zu Therapiebeginn	54
Tabelle 18: Malignitätsgrad	55
Tabelle 19: Karnofsky-Performancestatus (KPS) bei Therapiebeginn	55
Tabelle 20: Ca19-9-Wert bei Therapiebeginn [U/ml]	56

Tabelle 21: Anzahl der verabreichten Zyklen	56
Tabelle 22: Intervallverlängerungen und Zyklusverschiebungen	57
Tabelle 23: Dosisreduktionen bezogen auf die Zyklen	58
Tabelle 24: Gründe für Therapieabschluss (Mehrfachnennungen möglich)	59
Tabelle 25: Häufigkeit der Zweitlinientherapie	60
Tabelle 26: Art der Zweitlinientherapie	60
Tabelle 27: Bestes Ansprechen nach Therapiearmen (alle Informationsquellen)	61
Tabelle 28: Gesamt-Ansprechrates (ORR)	61
Tabelle 29: Krankheitsstabilisierungsrate (DCR)	62
Tabelle 30: Gesamt-Ansprechrates (ORR) (nur Pat. mit mind. 2 Zyklen Therapie)	62
Tabelle 31: Krankheitsstabilisierungsrate (DCR) (nur Pat. mit mind. 2 Zyklen Therapie)	62
Tabelle 32: Logrank-Test (zweiseitig) für PFS nach Therapien	64
Tabelle 33: Angaben zum Gesamtüberleben zu festgelegten Zeitpunkten	68
Tabelle 34: Logrank-Test (zweiseitig) zum OS nach Therapien	69
Tabelle 35: Clinical Benefit Response nach Therapiearmen (Alle Patienten)	69
Tabelle 36: CA19-9-Werte im Verlauf (Prätherapeutischer Ausgangswert)	70
Tabelle 37: CA19-9-Wert im Verlauf (Zyklus 2)	70
Tabelle 38: CA19-9-Wert im Verlauf (Prätherapeutischer Ausgangswert)	71
Tabelle 39: CA19-9-Wert im Verlauf (Zyklus 3)	71
Tabelle 40: Logrank-Test (zweiseitig) nach Gruppen	72
Tabelle 41: Angaben zum Gesamtüberleben nach 3, 6 und 12 Monaten	73

Tabelle 42: Logrank-Test (zweiseitig) nach Gruppen	74
Tabelle 43: Angaben zum OS bezüglich CA19-9 zu festgelegten Zeitpunkten	75
Tabelle 44: Nicht-hämatologische Toxizitäten (CAPOX-Arm, Maximum pro Patient)	79
Tabelle 45: Nicht-hämatologische Toxizitäten (CAPGEM, Maximum pro Patient)	80
Tabelle 46: Nicht-hämatologische Toxizitäten (mGEMOX, Maximum pro Patient)	81
Tabelle 47: Maximal aufgetretener CTC-Grad, nicht-hämatologische Kategorien (pro Patient)	82
Tabelle 48: Hämatologische Toxizitäten im CAPOX-Arm (Maximum pro Patient)	83
Tabelle 49: Hämatologische Toxizitäten im CAPGEM-Arm (Maximum pro Patient)	83
Tabelle 50: Hämatologische Toxizitäten im mGEMOX-Arm (Maximum pro Patient)	83
Tabelle 51: Maximal aufgetretener Toxizitätsgrad, hämatologisch (pro Patient)	83
Tabelle 52: Häufigkeit sonstiger Toxizitäten (Anzahl Patienten)	84

8 Lebenslauf

Alexander Heinz-Erich Golf

Eberhardstr. 9
72072 Tübingen

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 14.03.1968

Geburtsort: München

Schulbildung:

1974 - 1978 : Grundschule an der Zielstattstrasse, München

1978 - 1987: Thomas-Mann-Gymnasium, München

Juni 1987: Abitur

Zivildienst:

Okt. 1987 - Sep. 1989: Labor für Immungenetik der Kinderpoliklinik der Universität München, Prof. Dr. E. Albert

Studium:

Okt 1989- Nov 1996: Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München

06. Nov. 1996: Ärztliche Prüfung

Weiterbildung:

Arzt im Praktikum:

Ab Jan. 1997 Medizinische Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. D. Schlöndorff

Jan. - Okt. 1997: Angiologische Ambulanz, Prof. Dr. Spengel

Nov. 1997 - Apr. 1998: Station Med 4, Prof. Goebel, PD Dr. Bogner

Mai - Juni 1998: Stoffwechselambulanz, Prof. Dr. Keller

Assistenzarzt

Ab Juli 1998 Zentrum für Innere Medizin, Katharinenhospital Stuttgart

Juli 1998 - Okt. 1999:	Klinik für Gastroenterologie und Infektiologie, Prof. Dr. W. Zoller
Dez.'99 - Juni '00:	Interdisziplinäre Internistische Intensivstation
Okt. 1999 - Nov. 2001:	Klinik für Onkologie, Prof. Dr. Mergenthaler
Nov. 2001 – Sep. 2002:	Klinik für Kardiologie, Prof. Dr. Both
Sep. 2002 – August 2004	Wissenschaftlicher Assistent Medizinische Klinik III (Hämatologie / Onkologie), Direktor: Prof. Dr. W. Hiddemann Klinikum Großhadern, Universität München
1.Sep. 2004– 6.Feb. 2005	Facharzt Klinikum Stuttgart, Bürgerhospital, Med. Klinik 1
7.Feb. - 30.April 2005	Facharzt Klin. Stuttgart, Katharinenhospital, Klinik für Onkologie
seit 1. Mai 2005	Oberarzt Klinikum Stuttgart, Fachabteilungsbereich Hämatologie und internistische Onkologie, Standort Bürgerhospital, Medizinische Klinik 1
04.Apr. 2003	Anerkennung im Bereich Notfallmedizin
26.Nov 2003	Anerkennung Facharzt für Innere Medizin
Okt. 2004	Examen der European Society of Oncology (ESMO)
28.Apr. 2005	Anerkennung Hämatologie und internistische Onkologie
seit 1.Okt. 2005	Ermächtigter Arzt für Hämatologie und internistische Onkologie
März 2008	Anerkennung Palliativmedizin

9 Danksagung

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

Die vorliegende Dissertation ist durch die engagierte Mithilfe zahlreicher Personen entstanden, denen ich für die angenehme Zusammenarbeit und Hilfe an dieser Stelle danken möchte.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. med. V. Heinemann für die Anleitung zur wissenschaftlichen und klinischen Arbeit in der Studiengruppe und für die Themenstellung zu dieser Arbeit.

Danken möchte ich allen Kollegen der Medizinischen Klinik III für die gute Zusammenarbeit. Ganz herzlich danken möchte ich Frau Kaiser aus der onkologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern für die gute Zusammenarbeit in der Betreuung der Patienten und die organisatorische Unterstützung. Herrn Matthias Wolff danke ich für all die wertvollen Hilfestellungen in der Organisation, Dokumentation und Auswertung der vorliegenden Studie.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Stefan Boeck, für die Hilfestellung in der kritischen Wertung der Daten.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der Studienzentren, die durch gute Rekrutierung und Dokumentation die Studie möglich machten.

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

Herzlichen Dank meinen Eltern, denen ich mein Studium und mein Interesse an der Medizin zu verdanken habe und meinem Bruder und meinen Freunden, die mich in vieler Hinsicht unterstützt haben.

Ein letzter Dank gilt Euch, Franziska und Anuk, für die Motivation und Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit.