

# Transarterielle Chemoperfusion mit Gemcitabine und Mitomycin C bei Pankreaskarzinom: Ergebnisse bei Rezidivtumoren und fortgeschrittenen Tumorstadien

## Transarterial Chemoperfusion with Gemcitabine and Mitomycin C in Pancreatic Carcinoma: Results in Locally Recurrent Tumors and Advanced Tumor Stages

### Autoren

T. J. Vogl<sup>1</sup>, S. Zangos<sup>1</sup>, M. Heller<sup>1</sup>, R. M. Hammerstingl<sup>1</sup>, E. Böcher<sup>2</sup>, U. Jacob<sup>3</sup>, R. Bauer<sup>1</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J. W. Goethe-Universität Frankfurt

<sup>2</sup> Klinik Paradise, Medizinische Klinik, ■■■■

<sup>3</sup> Leonardisklinik, Onkologische Fachklinik, ■■■■

### Key words

- pancreatic carcinoma
- transarterial chemoperfusion
- Gemcitabine
- Mitomycin

### Zusammenfassung



**Ziel:** Evaluation der lokoregionären transarteriellen Chemoperfusion (TACP) bei therapierefraktären Lokalrezidiven und fortgeschrittenen Stadien des Pankreaskarzinoms bezüglich Tumoransprechens, Überlebens und Schmerzentwicklung.

**Material und Methodik:** Bei 40 Patienten (medianes Alter 62 Jahre, Bereich 36–79) wurden mindestens 3 (im Mittel 6, Bereich 3–12) transarterielle Chemoperfusionen pro Patient in vierwöchigen Abständen ambulant durchgeführt. Die Patienten zeigten in 28 Fällen ein fortgeschrittenes Tumorstadium und in 12 Fällen ein Lokalrezidiv. Gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>) in Kombination mit Mitomycin C (8,5 mg/m<sup>2</sup>) wurde über 1 Stunde über einen im Truncus coeliacus platzierten Katheter appliziert. Das Tumoransprechen (Durchmesser, Volumen) wurde mittels MRT oder CT bestimmt und nach der RECIST-Klassifikation beurteilt. Als Ansprechen der Schmerzsymptomatik wurde eine &#8805; 50%ige Reduktion der Schmerzstärke auf einer visuellen Analogskala oder eine &#8805; 50%ige Reduktion des Schmerzmittelbedarfs oder ein Umsetzen auf ein weniger potentes Analgetikum gewertet.

**Ergebnisse:** Alle Patienten tolerierten das ambulante Therapiemanagement gut. Es kam zu keinen Grad-III/IV-Nebenwirkungen nach CTC (Common Toxicity Criteria). Krankheitsassoziierte Schmerzen konnten bei 20/32 (62,5%) der Patienten verringert werden. Bezüglich des radiologischen Ansprechens konnte bei 3/40 (7,5%) der Patienten eine „complete response“, bei 9/40 (22,5%) eine „partial response“, bei 16/40 (40%) eine „stable disease“ und bei 12/40 (30%) eine „progressive disease“ dokumentiert werden. Das mediane Überleben seit Erstdiagnose lag bei 16,4 Monaten, seit Beginn der TACP bei 8,1 Monaten. Die Gruppe der Rezidivtumoren zeigte sowohl beim Tumoransprechen (41,7 vs. 25%) als auch bei den Überlebenszei-

### Abstract



**Purpose:** The purpose of this study was to evaluate local transarterial chemoperfusion (TACP) in locally recurrent pancreatic carcinoma and advanced tumor stages which did not respond to prior systemic chemotherapy. The tumor response, survival and pain response were retrospectively analyzed.

**Materials and Method:** Forty outpatients (median age 62 years, range 36–79) were treated with a minimum of 3 (mean 6, range 3–12) applications per patient in four-week intervals. Twenty-eight patients were in advanced tumor stages, and 12 patients had locally recurrent tumors. Gemcitabine (1,000 mg/m<sup>2</sup>) and mitomycin C (8.5 mg/m<sup>2</sup>) were administered within 1 hour through a celiac trunk catheter. The tumor response (diameter, volume) was measured using MRI or CT and classified according to RECIST. The pain response was defined as a &#8805; 50% reduction of pain intensity on a visual analog scale, or a &#8805; 50% reduction in analgesics consumption, or a switch to a less potent analgesic agent.

**Results:** The treatment was tolerated well by all patients. No clinically relevant problems or grade III or IV toxicity according to CTC (Common Toxicity Criteria) were observed. Tumor-related pain was relieved in 20/32 (62.5%) cases. Radiologically, “complete response” was found in 3/40 (7.5%), “partial response” in 9/40 (22.5%), “stable disease” in 16/40 (40%), and “progressive disease” in 12/40 (30%) of the patients. The median survival period since initial diagnosis and first TACP was 16.4 months and 8.1 months, respectively. Locally recurrent tumors showed better, but still not significant results regarding tumor response (41.7% vs. 25%) as well as survival (14.4 vs. 7 months) compared to advanced tumor stages. Responders (CR + PR)

eingereicht 21.3.2007

akzeptiert 29.8.2007

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-963568

Online-Publikation: 2007

Fortschr Röntgenstr 2007; 179:

1–8 © Georg Thieme Verlag KG

Stuttgart · New York ·

ISSN 1438-9029

### Korrespondenzadresse

**Prof. Thomas J. Vogl**

Institut für Diagnostische und

Interventionelle Radiologie,

J. W. Goethe-Universität

Frankfurt

Theodor-Stern-Kai 7

60596 Frankfurt

Tel.: ++49/69/63 01 72 77

Fax: ++49/69/63 01 72 58

T.vogl@em.uni-frankfurt.de

ten (14,4 vs. 7 Mon) bessere, jedoch nicht signifikante Ergebnisse als die Gruppe der fortgeschrittenen Tumorstadien. Patienten mit Therapieansprechen (CR + PR) lebten signifikant länger als solche mit Tumorprogress (13,0 vs. 6,0 Monate;  $p=0,013$ ).

**Schlussfolgerung:** Die lokoregionäre TACP stellt ein minimalinvasives, ambulant einsetzbares Verfahren zur palliativ-symptomatischen Therapie des therapierefraktären Pankreaskarzinoms dar. Zielsetzung ist dabei die symptomatische Verbesserung lokaler tumorassoziierter Schmerzen bis hin zum Erreichen einer verbesserten Überlebenszeit durch ein Tumoransprechen.

## Einführung

Die Diagnose und Therapie des Pankreaskarzinoms stellt immer noch eine der größten Herausforderungen in der Onkologie dar. Das Fehlen von charakteristischen Frühsymptomen ist eines der Hauptprobleme. Circa 80% der Patienten befinden sich bei Erstdiagnosestellung bereits in einem nicht mehr kurativ zu therapierenden Krankheitsstadium [1–4]. Einziger kurativer Ansatz ist z. z. nur die vollständige chirurgische Entfernung (RO) des Tumors, wobei das Auftreten von Fernmetastasen ebenso wie eine Infiltration der Vena portae, Arteria hepatica, Arteria oder Vena mesenterica superior Kontraindikationen für eine Resektion darstellen. Während das mediane Überleben aller Patienten zwischen 3 und 9 Monaten variiert, liegt es nach OP mit kurativem Ansatz im Bereich von 10–20 Monaten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 15% [1, 2, 4–6]. Die hohe Rezidivrate (90%) verlangt nach einer adjuvanten Therapie; hierfür existieren aber keine einheitlichen Richtlinien. Verschiedene Studien zur Radiochemotherapie – einer vor allem in den USA verbreiteten Methode – liefern unterschiedliche Ergebnisse [1, 2, 4]. In der palliativen First-line-Therapie ist in Europa eine alleinige systemische Chemotherapie etabliert. In den letzten Jahren hat sich die Monotherapie mit Gemcitabine als überlegen gegenüber einem abwartenden Verhalten und der intravenösen Applikation von 5-Fluorouracil, welches lange Zeit als Standardtherapeutikum zum Einsatz kam, herausgestellt. Gemcitabine verdankt seine gefestigte Stellung jedoch nicht in erster Linie der signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit, sondern vor allem der signifikanten Verbesserung klinischer Symptome („clinical benefit“) [1, 2, 4–7].

Es gibt bisher keine Empfehlungen für Second-line-Protokolle bei Therapieversagern. Der Erfolg der intraarteriellen Chemotherapie wird allgemein damit begründet, dass höhere Zytostatikagradien an der Zellmembran am Ort des Tumorgehens erzielt werden können und somit die Aufnahme der Medikamente in die Tumorzelle verbessert wird [8–12]. Im Rahmen der folgenden Studie wurden retrospektiv Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem Primärtumor oder einer Rezidiventwicklung nach kurativer OP und fehlendem primären Therapieansprechen auf systemische Chemotherapie erfasst, um die Frage zu klären, ob durch eine lokale Therapie ein Ansprechen zu erreichen ist. Hierzu wurden die radiologische Tumorentwicklung, der Verlauf der Schmerzsymptomatik und Überlebensdaten analysiert.

showed a significant survival advantage compared to patients with tumor progression (13.0 vs. 6.0 months;  $p=0.013$ ).

**Conclusion:** TACP is a minimally invasive outpatient treatment for therapy-resistant locally recurrent pancreatic carcinoma and advanced tumor stages. It may be considered as an important aspect in palliative symptomatic pain-relieving treatment, or may even result in improved survival by achieving tumor response.

## Material und Methodik

### Selektionskriterien, Ausgangsevaluation und Abbruchkriterien

Als Indikation zur Durchführung der ambulanten lokoregionären transarteriellen Chemoperfusion wurde eine Inoperabilität des Primärtumors bzw. des Rezidives und ein Nichtansprechen des Befundes auf wenigstens einen systemischen Chemotherapieversuch (auch mit Gemcitabine) definiert. Nur erwachsene Patienten ( $\geq 18$  J.) mit einem Karnofsky-Index  $\geq 70\%$  und einer geschätzten Lebenserwartung von  $\geq 12$  Wochen wurden therapiert. Weitere Einschlusskriterien waren ein adäquates hämatologisches Profil (Hb  $> 10$  g/dl, Neutrophile  $> 2$  /nl, Thrombozyten  $> 100$  /nl), ein ausreichender Gerinnungsstatus (INR  $< 1,5$ ) und eine angemessene renale (GFR  $> 30$  ml/min) und hepatische Funktion (Gesamtbilirubin  $< 1,9$  mg/dl). Die Werte wurden vor jeder Therapiesitzung kontrolliert. Lagen sie außerhalb der o.g. Grenzwerte, führte dies ebenso wie floride Infekte oder ein inakzeptabler klinischer Status zunächst zur Verlängerung des therapiefreien Intervalls bis hin zum Therapieabbruch. Angestrebt war die Durchführung von mindestens 3 ambulanten Sitzungen pro Patient in vierwöchigen Abständen. Die Therapie konnte jedoch zu jedem Zeitpunkt auf Wunsch des Patienten beendet werden.

Zeigte sich nach der dritten Applikation radiologisch wie klinisch ein Tumorprogress, führte dies zum Abbruch der Therapie und zur Diskussion des Falls in der interdisziplinären Tumorkonferenz. Besserte sich der Patient jedoch klinisch trotz radiologischen Tumorprogresses, wurde die TACP in dieser palliativen Situation nach Rücksprache mit dem Patienten weitergeführt. Zeigte sich radiologisch ein Ansprechen oder eine Befundstabilisierung, wurde die Therapie fortgeführt. Vor der ersten TACP erfolgte bei allen Patienten eine Ausgangsbildgebung mittels MDCT oder MRT. Die CT-Untersuchung erfolgte in 2–5-mm-Schichten nativ und kontrastmittelverstärkt (Somatom Sensation 16 oder Volume Zoom, Siemens, Erlangen). Die MRT-Untersuchung erfolgte an 1,5-Tesla-Geräten (Magnetom Symphony oder Sonata, Siemens) in 3–6-mm-Schichten mit nativen T1-gewichteten GRE- und SE-Sequenzen sowie mit T2-gewichteten SE-Sequenzen. Das Tumolvolumen wurde mittels manueller Schichtsegmentierung (Leonardo Workstation, Siemens) bestimmt. Radiologische Befundkontrollen erfolgten nach der ersten, der dritten und dann, bei Fortführung der Therapie, nach jeder zweiten weiteren TACP sowie bei medizinisch notwendiger Indikation. Die Ausprägung der Schmerzsymptomatik sowie chemotherapietypischer Nebenwirkungen wurde vor jeder Sitzung durch ärztliche Anamneseerhebung und Untersuchung dokumentiert. Die Schmerzstärke wurde mit einer visuellen Analogskala, unterteilt in sechs Schritte (1 = kein Schmerz, 6 = stärkster Schmerz), erfasst.

## Intervention

Die Patienten wurden vor jedem Eingriff über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der arteriellen Intervention und der Zytostatikaapplikationen aufgeklärt. Die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten wurde eingeholt. Jeder Patient erhielt als antiemetische Prophylaxe Dexamethason mit Granisetron (Kevatril, Roche, Grenzach-Wyhlen). Die Punktion erfolgte transfemorale unter vorheriger Lokalanästhesie in Seldinger-Technik (4 oder 5 F-Schleuse: Introducer II, Terumo, Frankfurt). Die Katheterisierung erfolgte hauptsächlich mit Pigtail-, Renegade- (Boston Scientific, München), Cobra-, Side-winder- und Headhunter-Kathetern (Terumo). Nach einer orientierenden Oberbauchangiografie (Axiom Multistar und Axiom Artis, Siemens) wurde der Katheter selektiv im Truncus coeliacus platziert, wodurch die Chemoperfusion eines möglichst großen Teils des Tumorgewebes sichergestellt werden sollte. Hinzu kommt die bei Tumorrezidiven durch wenigstens eine Voroperation alterierte Gefäßsituation, wodurch eine superselektive Intubation der Pankreasgefäße i. d. R. nicht möglich ist (► **Abb. 1**). In drei Fällen mit bildgebend streng lokalisierter Infiltration wurde eine superselektive Sondierung der tumorversorgenden Gefäße mit einem koaxialen Tracker-Katheter (Boston Scientific) durchgeführt. Anschließend wurden über eine Stunde mittels einer Perfusor-Pumpe die Chemotherapeutika Mitomycin C (Mitomycin, Medac, Hamburg) und Gemcitabine (Gemzar, Lilly Pharma, Bad Hamburg) in einer Dosierungen von 8,5 mg/m<sup>2</sup> bzw. 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Postinterventionell wurden Katheter und Schleuse entfernt und die Patienten mit einem Druckverband für 10 Stunden versorgt und überwacht.

## Zytostase

Die Zieldosis lag bei 8,5 mg/m<sup>2</sup> für Mitomycin C und 1000 mg/m<sup>2</sup> für Gemcitabine. Im Falle einer Grad-III- oder -IV-Nebenwirkung nach den Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0 des National Cancer Institute war zunächst eine Verlängerung des therapiefreien Intervalls bis zur Normalisierung der Situation vorgesehen. Für die nachfolgende Applikation sollte die Dosierung auf 4,5 mg/m<sup>2</sup> Mitomycin und 500 mg/m<sup>2</sup> Gemcitabine reduziert und bei entsprechender Verträglichkeit in 2-mg/m<sup>2</sup>- bzw. 250-mg/m<sup>2</sup>-Schritten wieder bis zur angestrebten Zieldosis gesteigert werden.

## Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit BiAS 8.2 (© Dr. rer. med. Hanns Ackermann, epsilon-Verlag GbR). Die Überlebenszeiten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen einzelnen Gruppen wurden mit dem Log-rank-Test berechnet. Binominal verteilte Größen wurden mit dem Fisher-Test verglichen. Ein p-Wert von < 0,05 zeigte eine statistische Signifikanz für alle verwendeten Tests an.

## Patientenkollektiv

Zwischen 2001 und 2005 wurden insgesamt 40 Patienten (23 männlich, 17 weiblich) mittels insgesamt 223 Chemoperfusionen behandelt. Im Durchschnitt erfolgten 6 Therapiesitzungen pro Patient (Bereich 3 – 12). Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Bereich 36 – 79 J.). Achtundzwanzig Patienten stellten sich mit einem inoperablen, therapierefraktären fortgeschrittenen Tumorstadium vor (Gruppe 1), 12 mit einem Lokalrezidiv (Gruppe 2). Die Tumoren befanden sich in 25 (62,5%) Fällen in der Caput-, in 9 (22,5%) Fällen in der Corpus- und in 6 (15%) Fällen in der



**Abb. 1** Darstellung des Truncus coeliacus und seiner Äste mit liegendem Katheter. Es zeigt sich ein Encasing der A. hepatica communis durch die lokale Tumordinfiltration (weißer Pfeil).

**Tab. 1** Patientenkollektiv

	n	%
Patientenzahl	40	100
Geschlecht		
– männlich	23	57,5
– weiblich	17	42,5
Alter (Jahre)		
– Median	62	
– Bereich	36 – 79	
Tumorklassifikation		
– Caput	25	62,5
– Corpus	9	22,5
– Cauda	6	15
Lebermetastasierung		
– alle	26/40	65
– Gruppe 1 (Fortgeschr.)	20/28	71,4
– Gruppe 2 (Rezidiv)	6/12	50

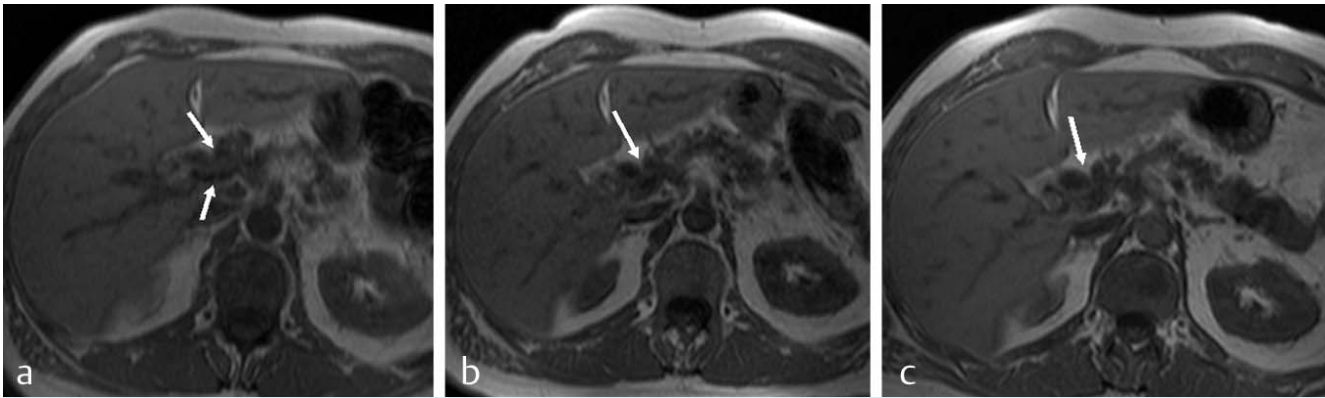
Caudaregion. Sechszwanzig (65%) Patienten zeigten bereits eine hepatische Metastasierung, davon 20/28 (71,4%) aus Gruppe 1 und 6/12 (50%) aus Gruppe 2 (► **Tab. 1**).

## Ergebnisse

Die TACP konnte bei allen Patienten technisch erfolgreich durchgeführt werden. Es kam dabei zu keinen schwerwiegenden Komplikationen und zu keinen Grad-III-, -IV- oder -V-Nebenwirkungen nach CTC. Bei allen Patienten konnten mindestens 3 TACP durchgeführt werden; eine Verlängerung des vierwöchigen Therapieintervalls, eine Dosisreduktion der Zytostatika oder ein vorzeitiger Therapieabbruch war bei keinem Patienten notwendig. Bei 3 Patienten kam es interventionsbedingt zu Leistenhämatomen. Grad-I- und -II-Nebenwirkungen wurden regelmäßig bei der Mehrzahl der Patienten beobachtet. Klinisch kam es typischerweise zu Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen und Appetitverlust. Die Beschwerden dauerten zwischen 2 und 6 Tagen nach Intervention an. Auf hämatologischer Seite kam es regelmäßig zum Abfall der Thrombozyten- und Leukozytenzahl und der Hb-Werte. Keine der genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen machte eine Hospitalisierung oder eine intensivere medizinische Therapie notwendig.

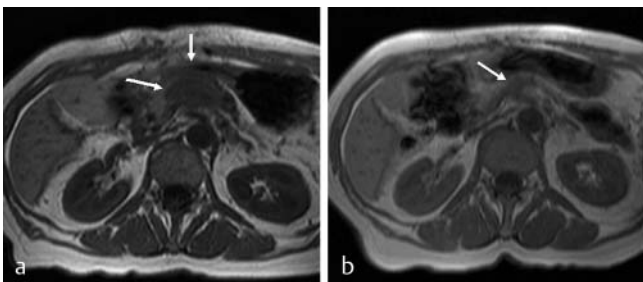
## Tumoransprechen

Das mediane Ausgangsvolumen der Tumoren lag bei 29,7 ml (Bereich 2,4 – 528,3 ml). Nach der dritten Therapiesitzung ergab sich angelehnt an die RECIST-Klassifikation folgende Einteilung des Krankheitsverlaufes bezüglich der Tumorgroße des Pankreasbefundes: bei 3/40 (7,5%) der Patienten fand sich eine „com-



**Abb. 2** a 56-jähriger Patient mit diffus infiltrierendem Pankreaskarzinom im Bereich der Leberpforte. In der Leber zeigten sich in den T2-Sequenzen drei kleinoduläre Metastasen (nicht dargestellt; im Verlauf „complete response“). Ausgangsbefund, MRT T1 nativ. **b** Derselbe Befund nach sie-

benmaliger TACP. Der vormalig tumorös veränderte Bereich kommt homogenisiert zur Darstellung. Bildmorphologisch ist kein Tumor mehr nachweisbar. **c** 9-Monats-Follow-up. Hier bestätigt sich die „complete response“.



**Abb. 3** a 68-jährige Patientin mit fortgeschrittenem Primärtumor. In der Ausgangsbildgebung (MRT T1w) kommt ein Tumor im Caput/Corpusbereich mit einem Volumen von ca. 35 ml zur Darstellung. Die Tumorinfiltration imponiert als signalarme Masse. Die Leber zeigte sich frei von Metastasen (nicht dargestellt). **b** Derselbe Befund nach sechsmaliger TACP. Es zeigt sich ein deutliches Tumoransprechen im Sinne einer PR (Volumenreduktion von ca. 51%) bei klinischem Ansprechen auf die Therapie. Die Leber zeigte sich über den Verlauf weiterhin frei. Das Überleben seit Therapiebeginn lag bei 13 Monaten.

**Tab. 2** Tumoransprechen nach RECIST-Klassifikation. Gruppe 2 (Rezidivtumoren) zeigt prozentual ein besseres Ansprechen; der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ( $p > 0,4$ )

Anspre- chen	alle	%	Gruppe 1	%	Gruppe 2	%
CR	3	7,5	1	3,6	2	16,7
PR	9	22,5	6	21,4	3	25
SD	16	40	12	42,9	4	33,3
PD	12	30	9	32,1	3	25
Σ	40		28		12	

te durch die TACP ein Ansprechen im Sinne der o.g. Kriterien erzielt werden. Bei 6/32 (18,75%) ließ sich eine Konstanz der Schmerzintensität und bei 6/32 (18,75%) eine Zunahme der Beschwerden dokumentieren. Bei Letzteren fand sich ebenfalls ein radiologischer Tumorprogress.

plete response“ (☉ **Abb. 2**), bei 9/40 (22,5%) eine „partial response“ (☉ **Abb. 3**), bei 16/40 (40%) eine „stable disease“ und bei 12/40 (30%) eine „progressive disease“ (☉ **Abb. 4**). Die Rezidiv-Gruppe schnitt zwar rein prozentual besser ab, jedoch waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant (☉ **Tab. 2**). Die Tumoren in der Gruppe mit Tumoransprechen (CR + PR) nahmen im Median um 49% an Volumen ab, die in der Progressgruppe um 36% zu ( $p = 0,001$ ).

Bei einem Patienten trat während der Therapie eine Lungen-, bei einer anderen Patientin eine Lebermetastasierung neu auf. Bei einem Patienten mit CR, 2 Patienten mit PR und 7 Patienten mit SD des Pankreastumors kam es jedoch im Verlauf zu einem Progress der Lebermetastasen. Bei den insgesamt 12 Fällen mit Progress zeigte sich dieser bei 3 Patienten bereits nach der ersten Sitzung. Bei 8 Patienten konnte der Befund zunächst um mediane 3,5 Monate (2 bis 8 Monate) stabilisiert werden; im Verlauf resultierte ein weiterer Progress. In einem Fall konnte für 4 Monate eine PR erzielt werden; der Befund zeigte sich jedoch nach der fünften Sitzung progredient.

### Schmerzentwicklung

Zweiunddreißig (80%) unserer Patienten litten unter lokalem, teils ausstrahlendem Tumorschmerz. Bei 20/32 (62,5%) konn-

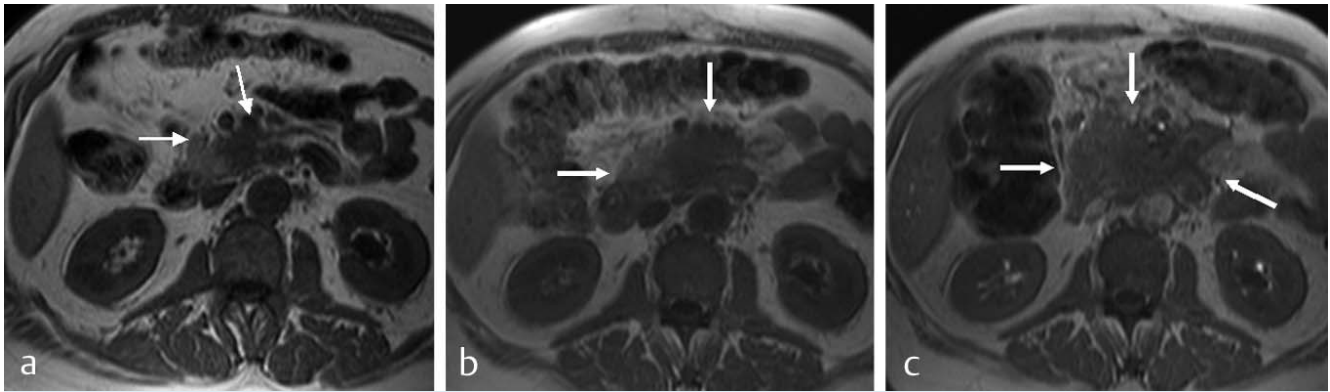
### Überlebenszeiten

Die mediane Gesamtüberlebenszeit seit der ersten TACP lag bei 8,1 Monaten, die 1-Jahres-Überlebensrate bei 38% (☉ **Abb. 5a**). Die Gruppe der fortgeschrittenen Tumoren (Gruppe 1) zeigte eine mediane Überlebenszeit von 7,0 Monaten, die Rezidiv-Gruppe (Gruppe 2) von 14,4 Monaten (☉ **Abb. 5b**). Dieser Unterschied war nicht signifikant. Ebenso wirkte sich das Fehlen von Lebermetastasen nicht signifikant aus. Auch Alter, Geschlecht und Tumorlokalisation hatten keinen Einfluss auf die Überlebensraten (☉ **Tab. 3**). Die 12 Patienten mit radiologischem Ansprechen jedoch zeigten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den 12 Patienten mit Tumorprogress (13,0 vs. 6,0 Monate;  $p = 0,013$ ) (☉ **Abb. 5c**). Die mediane Gesamtüberlebenszeit seit Erstdiagnose lag bei 16,4 Monaten. Hier schnitt Gruppe 2 mit 38,6 Monaten bei Zustand nach vormalig erfolgter kurativer OP erwartungsgemäß besser ab als Gruppe 1 mit 12,0 Monaten (☉ **Tab. 4**).

### Diskussion

#### Systemische Chemotherapie: aktueller Stand und Ausblick

Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist schlecht. Die radikale R0-Resektion des Tumors stellt bis heute die einzige kurative



**Abb. 4** a Fortgeschrittenes Pankreaskopfkarcinom mit Lebermetastasierung bei einem 60-jährigen Patienten. Die Initialbilder (MRT T1w) zeigen einen in den Truncus coeliacus einwachsenden Prozess. Klinisch bot der Patient eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik (VAS 5). b Bereits nach vier

Wochen zeigt sich eine Zunahme der lokalen Tumorf infiltration. c Der Befund stellt sich nach zwölf Wochen nochmals deutlich progredient dar. Klinisch zeigte sich hingegen eine Verbesserung in der Schmerzsymptomatik (VAS 2) über 7 Wochen. Der Patient verstarb 2 Monate später.

**Tab. 3** Übersicht über die Überlebenszeiten mit Beginn der ersten Chemoperfusion. Zwischen Gruppe 1 und 2 zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,1$ ). Ebenso wenig geht das Fehlen von Lebermetastasen in unserem Kollektiv mit einem signifikanten längeren Überleben einher ( $p > 0,4$ ). Auch Alter ( $p > 0,2$ ), Geschlecht ( $p > 0,1$ ) und Tumorlokalisation im Pankreas ( $p > 0,7$ ) haben keinen Einfluss. Patienten mit Tumoransprechen (CR + PR) zeigen jedoch einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit Tumorprogress ( $p = 0,013$ )

Gruppe	n	medianes Überleben (Mon)	Bereich
Gesamtkollektiv	40	8,1	2 – 27
Gruppe 1	28	7,0	2 – 24
Gruppe 2	12	14,4	3 – 27
RECIST			
– response	12	13,0	3 – 27
– stable disease	16	7,9	2 – 22
– Progression	12	6,0	4 – 19
Lebermetastasen			
– mit	26	7,0	2 – 24
– ohne	14	11,7	4 – 27
Geschlecht			
– m	23	7,0	3 – 21
– w	17	9,0	2 – 27
Alter			
– ≤ 60 J.	18	5,7	3 – 21
– > 60 J.	22	9,0	2 – 27
Lokalisation			
– Caput	25	8,5	3 – 24
– Corpus	9	7,0	2 – 27
– Cauda	6	6,5	3 – 21

Therapieoption dar. Bei Diagnosestellung zeigen sich aber nur ca. 10–20% der Befunde operabel, und es kommt trotz OP in über 90% der Fälle zum Rezidiv. Davon sind in der überwiegend Mehrzahl der Fälle die Leber, die vormalige Pankreasloge und das Peritoneum betroffen. Somit ergibt sich regelmäßig im Verlauf dieser Erkrankung eine palliative Situation. Seit Mitte der 90er-Jahre gewann dabei das Nukleosidanalogon Gemcitabine (2'-Deoxy-2',2'-Difluorocytidin) gegenüber 5-Fluorouracil in der systemischen Chemotherapie eine überlegene Bedeutung. Diese geht im Wesentlichen auf eine vergleichende Studie zwischen Gemcitabine und 5-FU von Burris et al. [14] zurück, welche einen signifikanten Überlebenszeitvorteil (medianes Überleben 5,65 vs. 4,41 Mon; ■■■ 1-JÜR 18% vs. 2%), jedoch v.a. eine bessere Beeinflussung tumorassoziierter Beschwerden, des „clinical

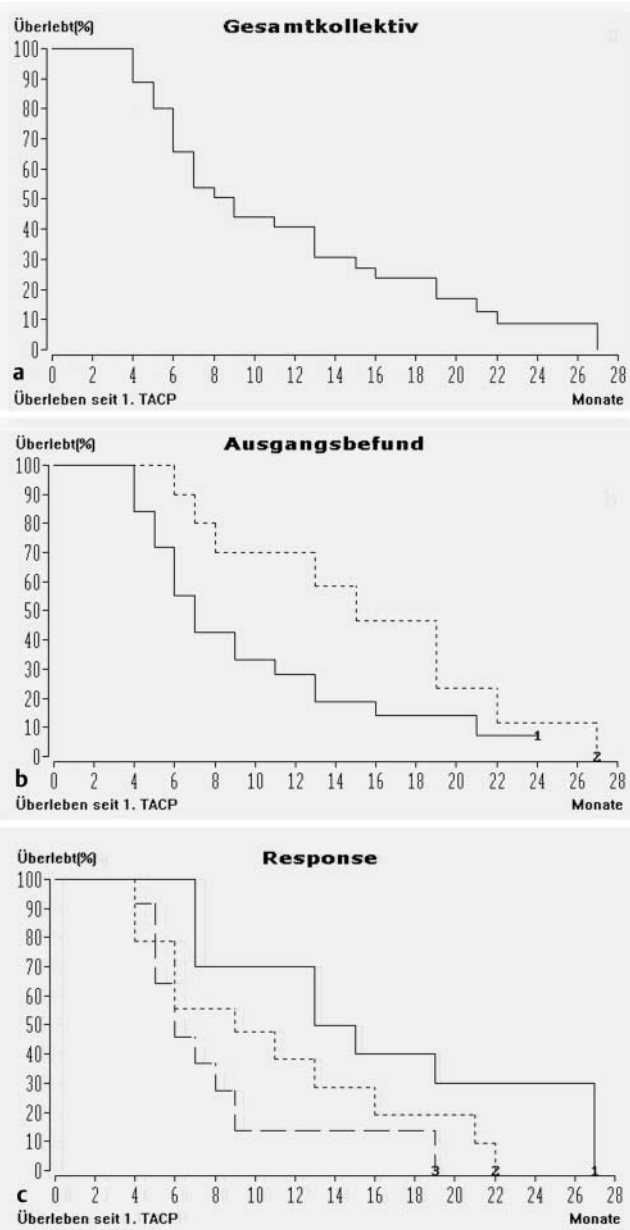
**Tab. 4** Übersicht über die medianen Überlebenszeiten seit Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms. Zwischen Gruppe 1 (fortgeschrittene Tumoren) und 2 (Rezidive) zeigt sich erwartungsgemäß ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Gruppe 2 ( $p < 0,001$ ). Der Überlebensvorteil der Patienten mit Tumoransprechen unter TACP (CR + PR) ist gegenüber den Patienten mit Tumorprogress nicht statistisch signifikant ( $p > 0,1$ )

Gruppe	n	medianes Überleben (Mon)	Bereich
Gesamtkollektiv	40	16,2	5 – 115
Gruppe 1	28	12,0	5 – 30
Gruppe 2	12	39,7	16 – 115
RECIST			
– response	12	20,7	7 – 51
– stable disease	16	14,0	5 – 115
– Progression	12	12,0	5 – 49

benefit“, (23,8% vs. 4,8%) für Gemcitabine zeigen konnte. In diversen Phase-II- und -III-Studien zu verschiedenen Gemcitabine-Kombinationstherapien [15–18] ließ sich eine zwar teils signifikant bessere Ansprechrate, jedoch keine signifikante Steigerung des Überlebens erzielen. Die Beobachtungen in den Gemcitabine-Kontrollarmen zeigten jedoch, dass die von Burris et al. [14] und Storniolo et al. [19] veröffentlichten Überlebens-, Tumorresponse- und „Clinical-benefit“-Daten reproduzierbar waren. Die gegenwärtige Stellung von Gemcitabine in der Pankreaskarzinomtherapie ist somit als gesichert anzusehen.

Nachdem in ersten Studien die Wirksamkeit von Gemcitabine + Cisplatin, Docetaxel-Monotherapie und Gemcitabine + Docetaxel gezeigt werden konnte [20–23], unternimmt u. a. die Cancer and Leukemia Group B eine große Studie (CALGB 89 904) zu den Kombinationen GEM + Cisplatin, GEM + Irinotecan und GEM + Docetaxel vs. GEM-Monotherapie [24]. Dabei ist auch die Suche nach verbesserten Dosis-Zeit-Verhältnissen bei der Infusion von Gemcitabine Gegenstand klinischer Tests. Eine Infusionsrate von 10 mg/m<sup>2</sup>/min hatte sich in präklinischen Studien bezüglich der intrazellulären Gemcitabinetriphosphatkonzentration der 30-min-Standardinfusion bei systemischer Applikation als überlegen herausgestellt, da die Enzymkinetik, welche das Prodrug Gemcitabine in Gemcitabinetriphosphat umwandelt, bei dieser Schwelle sättigbar zu sein scheint [24].

Die molekularen Abläufe bei Wachstum, Invasion und Metastasierung des Pankreaskarzinoms sind zunehmend besser erforscht [2, 24–26]. Trotz enttäuschender Ergebnisse der o. a. Stu-



**Abb. 5** a Überleben seit erster Chemoperfusion des Gesamtkollektivs. Mediane Überlebenszeit bei 8,1 Monaten. b Überleben seit erster Chemoperfusion, aufgeteilt nach Ausgangsbefund: 1 = fortgeschrittenes Tumorstadium (n = 28/40), 2 = Lokalrezidiv (n = 12/40). Mediane Überlebenszeit in Gruppe 1 bei 7, in Gruppe 2 bei 14,4 Monaten. c Überleben seit erster Chemoperfusion, aufgeteilt nach Tumoransprechen: 1 = Gesamtansprechen (CR + PR), 2 = SD, 3 = PD. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Patienten mit Tumoransprechen gegenüber den Patienten mit Tumorprogress (p = 0,013). ■■■ Können Sie uns die Abbildungen in besserer Qualität zukommen lassen? ■■■

dien mit Metalloprotease- und Farnesyltransferaseinhibitoren konnten jedoch interessante Ergebnisse mit den monoklonalen Antikörpern Bevacizumab (Blockierung des vascular endothelial growth factor [VEGF] receptor) und Cetuximab (Blockierung des epidermal growth factor [EGF] receptor) erzielt werden. Deren antiangiogenetische und antiproliferative Wirkung wird in der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms bereits klinisch genutzt. In Phase-II-Studien zur Kombination von Gemcitabine mit Bevacizumab [25] und Cetuximab [26] fand sich in

21% bzw. 12,2% eine PR bei 46% bzw. 63,4% SD. Die medianen Überlebenszeiten lagen bei 8,8 bzw. 7,1 Monaten, die 1-JÜR bei 29% bzw. 31,7%. Eine vergleichende Studie zum Einsatz des Thyrosinkinaseinhibitors Erlotinib in Kombination mit Gemcitabine vs. Gemcitabine-Monotherapie ist bisher die einzige randomisierte Studie, die einen signifikanten Überlebensvorteil einer GEM-Kombinationstherapie gegenüber GEM-Monotherapie zeigen konnte. Das mediane Überleben konnte signifikant von 5,91 auf 6,37 Monate und die 1-JÜR von 17% auf 24% gesteigert werden [24]. Weitere randomisierte Studien zum Einsatz von Gemcitabine mit Bevacizumab, Cetuximab und Erlotinib sind vorgesehen [24].

### Intraarterielle Chemotherapie: Hintergrund und Ergebnisse

Theoretischer Hintergrund der arteriellen Verabreichung von Zytostatika ist, dass dadurch bei gleicher Dosis im versorgten Tumorgewebe kurzzeitig höhere Plasmaspiegel erreicht werden können, als dies durch das Anfluten nach intravenöser Gabe möglich wäre. Ein hoher First-pass-Effekt im perfundierten Gewebe soll dabei gleichzeitig die systemische Toxizität der Medikamente verringern [8 – 12]. Forschungen an Pankreaskarzinomzelllinien haben gezeigt, dass hier hohe Transkriptionsraten von MDR-Genen (multidrug resistance) und hohe Expressionsraten von Genprodukten, wie z. B. der P-Glykoprotein-Familie, vorliegen [27, 28]. Diese transmembranösen Transportsysteme sind in der Lage, eine sehr hohe Nettoeffluxrate für Zytostatikamoleküle aus der Zelle zu erbringen. Dies wird u. a. als Grund für die schlechte Chemosensitivität von Pankreaskarzinomen diskutiert. Durch die erhöhten Medikamentenkonzentrationen beim arteriellen Anfluten der Zytostatika sollen diese Systeme thermodynamisch überlastet und somit das Eindringen von mehr Wirkstoff für eine längere Zeit in die Zelle ermöglicht werden. Veröffentlichte Studien zur intraarteriellen Chemotherapie beim Pankreaskarzinom sind zumeist institutsinterne Erfahrungsberichte ohne Kontrollarm an limitierten, kleinen Patientenkollektiven. Randomisierte Studien, welche die TACP mit der systemischen Chemotherapie vergleichen, sind rar [28]. Ein Ansatz von Aigner et al. [29] von 1998 wurde bereits nach 14 Patienten abgebrochen. Kürzlich wurde von Han et al. die erste größer angelegte randomisierte Studie veröffentlicht [30]. Insgesamt 140 Patienten erhielten 5-FU, Adriamycin und Mitomycin C entweder systemisch oder intraarteriell (Truncus coeliacus oder A. hepatica communis). Es wurden signifikante Verbesserungen des Tumoransprechens (77,1% vs. 35,7%), des medianen Überlebens (13,5 vs. 6,2 Mon) und der Schmerzentwicklung (95,7% vs. 35,7% Reduktion) zugunsten der i. a.-Gruppe beobachtet. Ob sich diese herausragenden Ergebnisse reproduzieren lassen, müsste eine weitere Studie zeigen. Link et al. [31] behandelten 32 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom an fünf Folgetagen mit Mitomycin, FA, 5-FU und Cisplatin über einen Truncuskatheter. Die Ansprechrate lag bei 19% PR bei 34% SD. Stadium-III-Patienten schnitten hinsichtlich Tumoransprechens und medianer Überlebenszeit besser ab als Stadium-IV-Patienten (29% vs. 7% PR; 12 vs. 4 Monate). Die Schmerzsymptomatik und der Karnofsky-Index blieben bei allen Patienten stabil. Gebauer et al. [32] verglichen ihre Ergebnisse aus drei Therapiegruppen (Gruppe 1: 12 Pat., FA+5-FU+Epirubicin+Spherex über Truncuskatheter; Gruppe 2: 17 Pat., Aortic-stop-flow mit Mitomycin C; Gruppe 3: 16 Pat., sys. Gemcitabine). Ein Ansprechen konnte in 33,3% vs. 17,5% vs. 12,5%, eine Stabilisierung in 41,6% vs. 17,6% vs. 31,2% der Fälle erreicht werden. Das mediane Überleben lag bei 6,8 vs. 4,5 vs. 5,5 Mona-

ten. Laut den Autoren lagen die Vorteile der Chemoperfusion in einer hohen Tumorkontrollrate (PR + SD) und einer verlängerten Überlebenszeit, wohingegen sich die systemische Gemcitabinegabe durch einen hohen „clinical benefit“ und ein günstiges Toxizitätsprofil auszeichneten. Ein weiterer Einsatz der Aortic-stop-flow-Technik wurde aufgrund des relativ schlechten Ergebnisses und des hohen Aufwandes nicht empfohlen.

Mit einer Kombination aus 5-FU, Epirubicin und Mitomycin C konnten Shibuya et al. [33] an 18 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom in 42,8% ein Ansprechen, eine mediane Überlebenszeit von 11 Monaten und eine 1-JÜR von 37,5% erzielen. Die Chemotherapie wurde je nach Lokalisation des Tumors in den Trc. coeliacus, die A. splenica oder gastroduodenalis verabreicht. 17 Patienten litten unter Schmerzen, die in 10 Fällen gebessert werden konnten. Cantore et al. veröffentlichten Ergebnisse von 96 Fällen [34]. Drei Zyklen 5-FU, FA, Carboplatin und Epirubicin wurden in dreiwöchigen Abständen in den Trc. coeliacus verabreicht. Es fand sich bei 15% eine PR und bei 44% eine SD. Das mediane Überleben betrug 9,9 Monate, 42% (37% CR + 5% PR) verbesserten sich hinsichtlich ihrer krankheitsbedingten Schmerzen.

Muchmore et al. führten an 21 Patienten mit Stadium II–IV eine Chemoperfusion mit Mitomycin C und 5-FU und anschließender Hämofiltration durch [35, 36]. In 43% konnte ein Ansprechen erzielt werden, bei einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten in Stadium II/III und 9 Monaten im Stadium IV. Klinisch zeigten 7 Patienten eine signifikante Verbesserung ihrer tumorassoziierten Schmerzen. Eine weitere Variante der lokalen Chemotherapie stellt die selektive Embolisierung des peripankreatischen Gefäßnetzes vor der intraarteriellen Infusion der Zytostatika dar. So sollen ein zu schnelles Auswaschen der Zytostatika vermieden, Nebenwirkungen im GIT verringert und durch die belassenen offenen arteriellen Äste die Chemotherapie gezielter appliziert werden. Homma et al. [37] erzielten dadurch mit dem Einsatz von 5-FU und Cisplatin bei 23 Patienten Ansprechraten von 73,9% und eine 1-, 2- und 3-JÜR von 90,9%, 42,8% und 18,3%. Takamori et al. [38] schließlich setzten 5-FU i.a. zusammen mit Gemcitabine i.v. bei 24 chemotherapienaiven Patienten ein. Die PR-Rate betrug 20,8% bei 20,8% PD. Das mediane Überleben lag bei 14 Monaten, die 1- und 2-JÜR bei 50,9% und 12,7%.

Mit einer Ansprechrate von 30%, 40% stable disease, einem medianen Gesamtüberleben von 8,1 Monaten und einer 1-JÜR von 38% liegen wir mit den in unserem Patientenkollektiv beobachteten Ergebnissen im Rahmen dessen, was in den oben genannten Studien publiziert wurde. Das signifikant verlängerte Überleben von Patienten mit radiologischem Ansprechen gegenüber Patienten mit Tumorprogress in unserem Kollektiv (14,4 vs. 7 Mon) mag bei der Prognoseabschätzung eine wichtige Rolle einnehmen (Hazard Ratio 0,32). Die relativ hohe Ansprechrate der Pankreaskarzinom-typischen Schmerzsymptomatik von 62,5% mag unter anderem auf den Einsatz von Gemcitabine zurückzuführen sein. Es konnte bereits in Studien gezeigt werden, dass Gemcitabine günstige Eigenschaften für einen intraarteriellen Gebrauch aufweist [39–42]. Der genaue Wirkmechanismus aber, über welchen Gemcitabine den in vielen Studien beobachteten „clinical benefit“ bewirkt, ist bis jetzt jedoch noch ungeklärt. Inwiefern Mitomycin C einen signifikanten Beitrag zu unseren Ergebnissen beiträgt, vermag diese Studie nicht zu beantworten. Mitomycin ist jedoch eine seit vielen Jahren bekannte Substanz zur Therapie von gastrointestinalen Malignomen. Verschiedene Autoren setzen sie bis heute aufgrund ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften als Kombinationspartner

zur intraarteriellen Therapie von Leber-, Becken-, und, wie in den o. a. Studien, Pankreastumoren ein.

## Schlussfolgerung

Das Hauptproblem der derzeitigen Datenlage zur intraarteriellen Chemotherapie des Pankreaskarzinoms liegt in kleinen Patientenkollektiven, unterschiedlichen Ansprechkriterien und dem Mangel an vergleichenden Studien. Ob im palliativen Indikationsbereich bei lokal fortgeschrittenen Stadien und hepatisch metastasierten Tumoren ohne Fernmetastasen die intraarterielle der systemischen Chemotherapie hinsichtlich Ansprechraten, Zeit bis zum Tumorprogress und vor allem hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen sein kann oder ob diese beiden Verfahren sich sogar ergänzen können [38, 43], müssen große, randomisierte Studien zeigen. Die hier angeführten Studien liefern zusammen mit unseren Beobachtungen bereits teils vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich des klinischen und radiologischen Tumoransprechens und Überlebens. Relativ hohe Raten von erzielten Befundstabilisierungen dürfen dabei bei dieser rapid fortschreitenden Erkrankung durchaus als Erfolg betrachtet werden und werden in Zukunft ebenso wie das „clinical benefit“ vermutlich mehr in den Fokus des Interesses in der Tumorforschung rücken. Zusammen mit dem Einsatz neuer, nach ersten Ergebnissen vielversprechender Medikamente wie monoklonale Antikörper oder Erlotinib ergeben sich für Patienten, die an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, in Zukunft vermutlich bessere, wenn auch immer noch nicht befriedigende Perspektiven. Die lokoregionäre intraarterielle Chemotherapie stellt dabei ein minimalinvasives, sicheres, ambulant einsetzbares Verfahren zur palliativen symptomatischen Therapie des therapierefraktären, lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms dar. Die aktuelle Zielsetzung ist dabei, eine symptomatische Verbesserung lokaler tumorassoziierten Beschwerden bis hin zu einer verbesserten Überlebenszeit durch ein Tumoransprechen zu erreichen.

## Literatur

- 1 Stieler JM, Oettle H. Aktuelle Diagnostik und Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 2146–2148
- 2 Bruns C, Diebold J, Heinemann V et al. Karzinome des exokrinen Pankreas und der periampullären Region. In: Sendler A (Hrsg). Tumorzentrum München: Manual Gastrointestinale Tumoren – Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 7. Auflage. München, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag, 2006: 77–99
- 3 Delbeke D, Pinson CW. Pancreatic tumors: role of imaging in the diagnosis, staging and treatment. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2004; 11: 4–10
- 4 Goldstein D, Carroll S, Apte M et al. Modern management of pancreatic carcinoma. Intern Med J 2004; 34: 475–481
- 5 Ridwelski K, Meyer F. Current options for palliative treatment in patients with pancreatic cancer. Dig Dis 2001; 19: 63–75
- 6 Heinemann V, Wilkowski R. Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms. Dtsch Arztebl 2005; 102: 2720–2725
- 7 Okusaka T, Kosuge T. Systemic chemotherapy for pancreatic cancer. Pancreas 2004; 28: 301–304
- 8 Aigner KR. Intra-arterial infusion: overview and novel approaches. Sem Surg Oncol 1998; 14: 248–253
- 9 Chen HSG, Gross JF. Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses. Cancer Treat Rep 1980; 64: 31–40
- 10 Stephens FO. Pharmacokinetics of intra-arterial chemotherapy. Recent Results Cancer Res 1983; 86: 1–12
- 11 Dedrick RL. Arterial drug infusion: pharmacokinetic problems and pitfalls. J Natl Cancer Inst 1988; 80: 84–89

- 12 Müller H, Hilger R. Curative and palliative aspects of regional chemotherapy in combination with surgery. *Support Care Cancer* 2003; 11: 1–10
- 13 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205–216
- 14 Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403–2413
- 15 Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J et al. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 161–167
- 16 van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1430–1438
- 17 Berlin JD, Catalano P, Thomas JP et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270–3275
- 18 Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3776–3783
- 19 Storniolo AM, Enas NH, Brown CA et al. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine – results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1261–1268
- 20 Colucci G, Giuliani F, Gebbia V et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma. A prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologica dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002; 94: 902–910
- 21 Rougier P, Adenis A, Ducreux M et al. A phase II study: docetaxel as first-line chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1016–1025
- 22 Androulakis N, Kourousis C, Dimopoulos MA et al. Treatment of pancreatic cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1779–1785
- 23 Ryan DP, Kulke MH, Fuchs CS et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 97–103
- 24 Ko AH, Tempero MA. Systemic therapy for pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2005; 15: 245–253
- 25 Kindler HL, Friberg G, Singh DA et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8033–8040
- 26 Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2610–2616
- 27 Chin KV, Ueda K, Pastan I et al. Modulation of activity of the promoter of the human MDR1 gene by ras and p53. *Science* 1992; 255: 459–462
- 28 Lorenz M, Heinrich S, Staib-Sebler E et al. Regional chemotherapy in the treatment of advanced pancreatic cancer – is it relevant? *Eur J Cancer* 2000; 36: 957–965
- 29 Aigner KR, Gailhofer S, Kopp S. Regional versus systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a randomized study. *Hepato-Gastroenterol* 1998; 45: 1125–1129
- 30 Han GH, Yin ZX, Meng XJ et al. Prospective randomized clinical trial of two drug delivery pathway in the treatment of inoperable advanced pancreatic carcinoma. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 45–48
- 31 Link KH, Gansauge F, Görlich J et al. Palliative and adjuvant regional chemotherapy in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 409–414
- 32 Gebauer T, Ridwelski K, Fahlke J et al. Lokoregionäre und systemische Therapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. *Langenbecks Arch Chir* 1998; Suppl 2: 1344–1347
- 33 Shibuya K, Nagata Y, Itoh T et al. Transcatheter arterial infusion therapy in the treatment of advanced pancreatic cancer: a feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999; 22: 196–200
- 34 Cantore M, Pederzoli P, Cornalba G et al. Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 569–573
- 35 Muchmore JH, Preslan JE, George WJ. Regional chemotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 664–673
- 36 Muchmore JH, Carter RD, Preslan JE et al. Regional chemotherapy with hemofiltration: a rationale for a different treatment approach to advanced pancreatic cancer. *Hepato-gastroenterol* 1996; 43: 346–355
- 37 Homma H, Doi T, Mezawa S et al. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. *Cancer* 2000; 89: 303–313
- 38 Takamori H, Kanemitsu K, Tsuji T et al. 5-Fluorouracil intra-arterial infusion combined with systemic gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. *Pancreas* 2005; 30: 223–226
- 39 Kornmann M, Butzer U, Blatter J et al. Pre-clinical evaluation of the activity of gemcitabine as a basis for regional chemotherapy of pancreatic and colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 583–587
- 40 Shamseddine SI, Khalifeh MJ, Mourad FH et al. Comparative pharmacokinetics and metabolic pathway of gemcitabine during intravenous and intra-arterial delivery in unresectable pancreatic cancer patients. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 957–967
- 41 Vogl TJ, Heller M, Zangos S et al. Transarterielle Chemoperfusion des inoperablen Pankreaskarzinoms und Lokalrezidivs. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175: 695–704
- 42 Vogl TJ, Schwarz W, Eichler K et al. Hepatic intraarterial chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable cholangiocarcinoma and liver metastases of pancreatic cancer: a clinical study on maximum tolerable dose and treatment efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 745–55
- 43 Klapdor R, Seutter E, Lang-Polckow EM et al. Locoregional/systemic chemotherapy of locally advanced/metastasized pancreatic cancer with a combination of mitomycin c and gemcitabine and simultaneous follow-up by imaging methods and tumor markers. *Anticancer Res* 1999; 19: 2459–2469