

T. J. Vogl¹
M. Heller¹
S. Zangos¹
W. Schwarz¹
K. Eichler¹
M. G. Mack¹
D. Berger²
J. O. Balzer¹

Transarterielle Chemoperfusion des inoperablen Pankreaskarzinoms und Lokalrezidivs

Transarterial Chemoperfusion of Inoperable Pancreas Carcinoma and Local Recurrence

Zusammenfassung

Ziel: Evaluation der Wertigkeit einer lokoregionalen intraarteriellen Chemotherapie mittels eines selektiv in den Truncus coeliacus plazierten Katheters bei primär inoperablen Pankreaskarzinomen und Lokalrezidiven. **Material und Methodik:** Im Zeitraum von Oktober 2001 bis August 2002 wurden bei 16 Patienten 80 ambulante transarterielle Chemoperfusionen durchgeführt, im Mittel pro Patient 5 Behandlungen in 4-wöchigen Intervallen. Für die Chemoperfusion wurde eine Kombination aus Mitomycin C (8,5 mg/m²) und Gemcitabine (500 mg/m²) verwendet, die innerhalb von 60 Minuten infundiert wurde. Zusätzlich erfolgte eine Evaluation der Lebensqualität mittels Fragebogen und bildgebende Evaluierung des Tumorresponse mittels CT und MRT. **Ergebnisse:** Die transarterielle Chemoperfusion konnte in allen Fällen erfolgreich durchgeführt werden. 68,75% der Patienten (n = 11) berichteten über eine gute Lebensqualität ohne Einschränkungen im täglichen Leben. Die Nebenwirkungen waren moderat und zwischen den Behandlungszyklen reversibel. 50% der Patienten (n = 8) zeigten eine Tumolvolumenreduktion bis zu 20%. Bei 25% (n = 4) der Patienten konnte ein „stable disease“ erreicht werden. 25% der Patienten (n = 4) zeigten einen Progress der Metastasierung bei „stable disease“ des Primärherdes. Nach einem Jahr leben noch 25% der Patienten. **Schlussfolgerungen:** Die transarterielle Chemoperfusion stellt ein minimal invasives, nebenwirkungsarmes und ambulant einsetzbares Verfahren zur Therapie von inoperablen Pankreastumoren und Lokalrezidiven im Rahmen eines potenziell neoadjuvanten Einsatzes für operative Verfahren und als palliatives Verfahren zu einer Verbesserung des klinischen Benefits und der Lebensqualität des Patienten dar.

Abstract

Background: To evaluate the side effects and tumor response of a locoregional transarterial chemoperfusion with Mitomycin C and Gemcitabine in advanced pancreatic cancer. **Materials and Methods:** Between October 2001 and August 2002, 16 patients were treated in 80 transarterial chemoperfusion sessions with a mean of 5 sessions per patient and a pause of 4 weeks between the sessions. The chemotherapy consisted of a combination of Mitomycin C (8.5 mg/m²) and Gemcitabine (500 mg/m²), administered within 1 hour. The tumor response was evaluated by MRT and CT and the quality of life by a patient questionnaire. **Results:** All patients tolerated the procedure well. The therapeutic outcomes were as follows: in 50% (n=8) of patients, minor response with a decrease in size of the primary tumor and metastases up to 20%; in 25% (n=4) of patients, stable disease; and in 25% (n=4) of patients, progressing metastases with stable primary tumor. Eleven patients (68.75%) reported a good quality of life without impaired performance of their daily activities. Side effects were moderate and reversible between the treatment cycles. After one year 25% of the patients were still alive. **Conclusion:** Transarterial chemoperfusion is a minimally invasive treatment for pancreatic carcinomas and local recurrences with little side-effects and can be delivered on an outpatient basis. It might be indicated as potential neoadjuvant treatment before surgery or as palliative treatment to provide clinical benefits and to improve the quality of life.

Key words

Pancreatic carcinoma · transarterial locoregional chemoperfusion · Mitomycin C · Gemcitabine

Institutsangaben

¹ Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, J.-W.-Goethe-Universität Frankfurt
² Klinik für Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Stadtklinik Baden Baden

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl · Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
J.-W.-Goethe-Universität Frankfurt · Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt · Tel.: + 49-69-6301-7277 ·
Fax: + 49-69-6301-7258 · E-mail: T.Vogl@em.uni-frankfurt.de

Bibliografie

Fortschr Röntgenstr 2003; 175: 695–704 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 1438–9029

Einleitung

Das Pankreaskarzinom besitzt unbehandelt mit einer mittleren Überlebenszeit von nur 5 Monaten die schlechteste Prognose aller gastrointestinalen Tumoren und zeigt eine ausgeprägte Tendenz zur frühen Metastasierung ohne Korrelation zur Größe des Primärtumors. Metastasierungswege sind in erster Linie lymphogen in die peripankreatischen, paraortalen, zöliakalen, mesenterialen, parakavalen Lymphknoten sowie im Bereich der Leberpforte. Eine hämatogene Metastasierung betrifft vor allem die Leber und die Lunge. Weniger als 5% der Patienten leben länger als 5 Jahre [1]. Aufgrund der in den meisten Fällen späten Diagnosestellung ist eine Resektabilität nur in ca. 10–20% der Fälle gegeben [2], zumal wegen der frühzeitigen Metastasierung trotz kurativer Resektionsabsicht postoperativ nur eine mittlere Überlebenszeit von 12–18 Monaten gegeben ist. Als palliative Therapie kommt derzeit im überwiegenden Teil der Fälle nur eine systemische Chemotherapie in Frage, wofür keine definierten Richtlinien existieren.

Bis zum Ende der neunziger Jahre kam 5-Fluorouracil zum Einsatz mit unbefriedigenden Ansprechraten [3]. In den letzten Jahren ist Gemcitabine (Gemzar®) hinzugekommen, wobei zahlreiche klinische Studien durchgeführt wurden, die die Vorteile gegenüber 5-FU verdeutlichten [4–6]. Dies betrifft nicht nur die Ansprechraten, sondern vor allem auch den klinischen Benefit für den Patienten [4], mit positiven Auswirkungen auf die tumor-assoziierten Symptome. Die Toxizität von Gemcitabine ist moderat und die Nebenwirkungen sind kontrollierbar (Tab. 1).

Seit einigen Jahren werden Studien mit intraarterieller Applikation von Gemcitabine durchgeführt (Tab. 3) unter der Vorstel-

lung, dass die direkte Chemotherapeutika-Applikation in die Region des Primärtumors und/oder der Metastasen die Ansprechrate auf der Basis einer höheren Zytostatika-Konzentration im Tumorbereich erhöht [7]. Zusätzlich sind die systemischen Konzentrationen dadurch geringer, mit resultierend geringeren Nebenwirkungen. Die Zielsetzung der vorliegenden Studie umfasst die Evaluation der Wertigkeit einer lokoregionalen intraarteriellen Chemotherapie unter Einsatz von Mitomycin und Gemcitabine mittels eines selektiv in den Truncus coeliacus platzierten Katheters bei primär inoperablen Pankreaskarzinomen und Lokalrezidiven.

Material und Methodik

Ein- und Ausschlusskriterien sowie baseline-Evaluation

Als Indikation für die Durchführung einer transarteriellen Chemoperfusion im Rahmen der Studie wurden eine Inoperabilität (Stadium III, T1–4, N1 sowie Stadium IV, T1–4, N0–1, M1) des Primärtumors/Lokalrezidivs und seiner Metastasen und ein Nicht-Ansprechen auf eine systemische Therapie definiert. Die klinische Zielsetzung war das Erreichen einer besseren Lebensqualität („clinical benefit“) für den Patienten sowie – im Idealfall – das Erzielen eines „Tumorresponse“.

Einschlusskriterien beinhalteten die Sicherung der Inoperabilität durch genaue Evaluation der Krankengeschichte mit entsprechenden Operationsprotokollen, histologische Sicherungen, durchgeführte Therapien und vorliegende Bildgebung. Nur erwachsene Patienten (Alter > 18 Jahre) mit einem Karnofsky-Index > 70 und einer Lebenserwartung von über 12 Wochen wurden inkludiert. Der Tumor musste zweidimensional durch radio-

Tab. 1 Ergebnisse der systemischen Therapie des inoperablen Pankreaskarzinoms. Ergebnisse einer vergleichenden Bewertung der Chemotherapie des inoperablen Pankreaskarzinoms – systemische Therapie mit Gemcitabine als Monotherapie

Autor	Jahr	Patientenzahl n	Gemcitabine Dosis (mg/m ²)	Partial response (%)	Stable disease (%)	Clinical benefit response (%)	1 Jahresüberleben (%)
Rothenberg[6]	1996	74	1000	10,5	29,8	27	4
Burris [4]	1997	63	Max. 1250 mg	5,4	39	23,8	18
Kurtz [16]	2000	74	1000	4,3	39,1	48	k. A.
Moore [17]	2000	139	1000	4,3	44,6	k. A.	25
Meyer [18]	2001	28	1000	7,2	39,2	k. A.	14,3
Okada [19]	2001	11	1000	18,2	36,4	26,8	18,2

Tab. 2 Ergebnisse der systemischen Therapie des inoperablen Pankreaskarzinoms. Ergebnisse einer vergleichenden Bewertung der Chemotherapie des inoperablen Pankreaskarzinoms – systemische Therapie mit Gemcitabine in Kombination mit anderen Chemotherapeutika

Autor	Jahr	Patientenzahl	Gemcitabine Dosis (mg/m ²)	Kombination mit Dosis (mg/m ²)	Partial response (%)	Stable disease (%)	Clinical benefit response (%)	1 Jahresüberleben (%)
Raderer [20]	1998	66	1000	Epirubicin + G-CSF 60 + 5 microg/kg	21	41	43	k. A.
Clark [21]	2002	33	600	Docetaxel	60	18	39	k. A.
Colucci [22]	2002	53	1000	Cisplatin	25	56,5 (PR + SD)	49	k. A.

Tab. 3 Publierte Daten zur intraarteriellen Therapie des inoperablen Pankreaskarzinoms mit Gemcitabine

Autor	Jahr	Patientenzahl n	Gemcitabine Dosis (mg/m ²)	Kombination mit	Partial response (%)	Stable disease (%)	Progressiv disease (%)	Clinical benefit response (%)	1 Jahres- überleben (%)
Spagnuolo [23]	1999	10	1500	–	20	40	k. A.	k. A.	k. A.
Weissmann [24]	1999	15	1200	–	13	27	k. A.	k. A.	k. A.
Klapdor [25]	1999	28	k. A.	Mitomycin C	43	11	18	75	k. A.

logische Untersuchungen messbar sein, wobei jede Erkrankungslokalisation dokumentiert wurde. Weitere Einschlusskriterien beinhalteten ein adäquates hämatologisches Profil (Hämoglobin > 10 g/dl, absolute Neutrophilenzahl > $2,0 \times 10^9/l$, Thrombozyten > $100 \times 10^9/l$), einen ausreichenden Gerinnungsstatus (Quick > 40%, PTT > 45 s), eine angemessene renale und hepatische Funktion (Kreatinin < 1,35 mg/dl, Gesamtbilirubin < 1,95 mg/dl, GOT < 45 U/l, GPT < 51 U/l, GGT < 54 U/l und AP < 540 U/l). Vor jeder Applikation wurden diese Blutwerte erneut kontrolliert. Der Patient wurde eingehend über den Ablauf und den Zweck sowie potenzielle Risiken der Studie informiert und bestätigte dies durch eine schriftliche Einverständniserklärung.

Bei allen Patienten erfolgten zunächst präinterventionelle Untersuchungen im Sinne einer Ausgangsbildgebung zur Korrelation mit späteren Aufnahmen. Diese initiale Bildgebung beinhaltete zunächst die Erstellung einer MRT mittels eines standardisierten Sequenzprotokolls sowohl nativ als auch nach Gadolinium-DTPA-Gabe. Diese MRT-Untersuchungen erfolgten an einem supraleitenden 1,5-Tesla-MR-Tomographen der neuesten Generation (Magnetom Symphony, Siemens). Tab. 4 gibt einen Überblick über die verwendeten Sequenzen. Die weitere Bildgebung mittels CT erfolgte typischerweise als 3-Phasenuntersuchung im Sinne einer Nativuntersuchung mit oraler Darmkontrastierung und anschließender intravenöser Kontrastmittelgabe mit Anfertigung von arteriellen und portalvenösen Kontrastierungsphasen (Siemens Somatom Volume Zoom, Erlangen). Somit konnte stets ein Ausgangsbefund hinsichtlich der Tumorkontrastierung, der Tumormorphologie, der Tumorausdehnung mit Metastasen und des Lymphknotenbefalls sowie der Gefäßinfiltration erhoben werden. Die Beurteilung der Lebensqualität der Patienten unter der Therapie beruhte auf standardisierten

Evaluationsbögen, die in 4-wöchigen Abständen (mit Fragen zu Schmerzintensität, Müdigkeit, Appetit, Übelkeit, Körpergewicht, Schmerzmittelkonsum, Karnofsky-Index und Fragen zum alltäglichen Lebensablauf) vom Patienten auszufüllen waren.

Intervention

Waren die Einschlusskriterien erfüllt, konnte die Intervention ambulant erfolgen. Vor jeder durchgeführten intraarteriellen Chemotherapie erfolgte zusätzlich ein allgemeiner klinischer Aufnahmezustand. Mindestens 24 Stunden vor der Intervention wurde der Patient über Risiken der erfolgenden Untersuchung, des Eingriffes, der Punktion und der KM-Gabe aufgeklärt und das schriftliche Einverständnis des Patienten auf einem standardisierten Aufklärungsbogen eingeholt. Die Patienten sollten 6 Stunden vor dem Eingriff keine festen Speisen zu sich nehmen, klare Flüssigkeiten oder notwendige Medikamente bis zu zwei Stunden vor dem Eingriff. Alle Patienten erhielten vor dem Eingriff einen intravenösen Zugang. Gegebenenfalls konnte so eine Prämedikation verabreicht werden, diese beinhaltete die intravenöse Gabe eines Opioids, eines Antiemetikums sowie gegebenenfalls eines Glucokortikoids.

Der Eingriff wurde unter Verwendung einer DSA-Anlage durchgeführt, durch die schnelle Bildverfügbarkeit ist die gezielte Sondierung der Arterien erleichtert und die KM-Menge auf das nötige Maß reduziert. Zunächst wurde unter Lokalanästhesie die A. femoralis inguinal punktiert. Dann erfolgte die Katheterisierung mittels Seldinger-Technik unter Verwendung einer 4F- oder 5F-Schleuse. Primär wurde eine diagnostische Oberbauchangiographie mit einem Pigtail-Katheter durchgeführt. Daraufhin erfolgte eine Lokalisierung und selektive Kathetereinlage in den Truncus coeliacus mit selektiver angiographischer Darstel-

Tab. 4 Angaben zu den verwendeten MRT-Sequenzprotokollen in der baseline-Evaluation

Sequenz	Ausrichtung	Schichtdicke	TR/TE	KM-Gabe	Flipwinkel	FoV	Matrix	Anmerkung
True Fisp	koronar	6	4,45/2,22	nein	63	420	256	fettsupprimiert
HASTE	transversal	6	900/60	nein	147	380	256	
TSE	transversal	6	2660/101	nein	150	350	256	
FLASH 2D	transversal	6	110/5	nein	70	350	256	
FLASH 2D	sagittal	6	110/5	nein	70	350	256	
VIBE	transversal	6	4,45/1,83	ja	15	390	256	fettsupprimierte KM-Dynamik-Serie mit 4 measurements mit jeweils 15 Sekunden Pause
FLASH 2D	transversal	6	110/5	ja	70	350	256	
FLASH 2D	sagittal	6	110/5	ja	70	350	256	

lung der tumorversorgenden Arterien und möglicher Kollateral-kreisläufe.

In einzelnen Fällen (n = 2 Patienten) mit relativ lokalisierten Befunden erfolgte auch eine superselektive Sondierung mittels eines koaxialen Trackerkatheters mit einem 2-French-Durchmesser (Tracker®, Boston Scientific, Heidelberg). Die Chemoperfusion erfolgte nach dem folgendem Regime: 8,5 mg/m² Mitomycin C (Mito-medac®, Medac GmbH, Wedel) und 500 mg/m² Gemcitabine (Gemzar®, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg) über 60 min Laufzeit über einen Perfusor. Postinterventionell wurden der Katheter und das Schleusensystem entfernt und der Patient mit einem Druckverband versorgt. Die Patienten wurden über insgesamt 10 Stunden postinterventionell überwacht. Im Anschluss an jede Chemoperfusion erfolgte wiederum eine Bilddokumentation, diesmal mittels nativer MRT mit qualitativer und quantitativer Beurteilung. Die Applikationen erfolgten in 4-wöchigen Abständen. Gründe für ein Pausieren (minimal 4 Wochen) der Applikationen waren floride Infektionen, nicht mehr ausreichende Knochenmarksreserve, inadäquate Leber- und Nierenfunktion sowie inakzeptabler klinischer Status gemäß der Einschlusskriterien. Zum Abbruch der Chemoperfusionen führten der Wunsch des Patienten sowie dauerhafte (> 3 Monate) Pausierung bei unangemessenen Blutwerten (s.o.). Nach Ausscheiden des Patienten erfolgte jedoch weiterhin in 12-wöchigen Abständen eine Verlaufsbildgebung mittels nativer MRT.

Response Evaluation

Anhand der MRT-Aufnahmen erfolgte zur bildgebenden response-Evaluation eine Einteilung nach WHO-Standard in die Kategorien „complete response“ (kein Tumor mehr nachweisbar), „partial response“ (> 50% Regression), „stable disease“ (< 50% Regression und < 25% Progression) und „progressive disease“ (> 25% Progression). Zusätzlich erfolgte eine bildmorphologische Beurteilung von Signalveränderungen des Primärtumors und seiner Metastasen im MRT. Weiterhin erfolgte eine Dokumentation der peri- und postinterventionellen Komplikationen. Zur Einstufung als „klinischer responder“ oder „non-responder“ dienten zum einen der Performance Index und der Verlauf der Schmerzintensität sowie der Verbrauch der Schmerzmittel und zum anderen der Verlauf des Körpergewichtes. Responder definierten sich durch Abnahme der Schmerzen und des Schmerzmittelkonsums um mehr als 50% (für mindestens 4 Wochen), Zunahme des Karnofsky-Index um $\geq 20\%$ und Zunahme des Körpergewichtes um mindestens 7% (ebenso für mindestens 4 Wochen).

Ergebnisse

Patientengut

Im Zeitraum vom 1.8.2001 bis zum 1.8.2002 wurden in unserer Klinik 16 Patienten mittels 80 Chemoperfusionen behandelt (n = 5 \pm 3 Therapiesitzungen, maximal 8, minimal zwei Chemoperfusionen). Bei 25% (n = 4) der Patienten wurden bei einer Gesamtzahl von 14 Applikationen insgesamt 6 verlängerte Therapieintervalle notwendig. Im Mittel betrug das Alter der behandelten Patienten 58,7 \pm 21 Jahre, das Geschlechtsverhältnis betrug 9 Männer zu 7 Frauen, die Altersspanne betrug 43–80 Jahre (Tab. 4). Vor Aufnahme zur Intervention zeigten die Patienten in der Ausgangsbildgebung 18,75% (n = 3) ein Stadium III und

Tab. 5 Patientengut mit lokoregionaler intraarterieller Chemotherapie

Patientendemographie	n	%
Anzahl der Patienten	16	100
– evaluierbar	16	100
– nicht evaluierbar	0	0
Alter		
– Median	58,7	
– Altersspanne	43–80	
Geschlecht		
– männlich	9	56,2
– weiblich	7	43,8
Karnofsky-Index		
– > 90%	0	0
– 80–90%	5	31,2
– 70–80%	11	68,8
Ausgangsbefund		
– Stadium III	3	18,8
– Stadium IV	13	81,2
Primärtumor		
– lokal inoperabel	8	50
– Tumorrezidiv nach R0-Resektion (hierunter 50% mit Fernmetastasen)	8	50
Metastasen		
– Leber	11	68,8
– Peritoneum	2	12,5
– Lunge	2	12,5
– andere	1	6,2
– Lymphknoten > 1 cm		
– mesenterial	6	37,5
– paraaortal	6	37,5
– parakaval	7	43,8
– coeliacal	8	50
– Leberpforte	6	37,5
Operation		
– R0-Resektion	8	50
– R1/2-Resektion	0	0
– palliative Intervention	2	12,5
– explorative Laparotomie zur Biopsie	4	25
Chemotherapie		
– 5-FU	4	25
– Gemcitabine	10	62,5
– andere	2	12,5
– intravenöse Applikation	16	100
Histologie		
– Adenokarzinom	15	93,8
– mucinöses Karzinom	1	6,2
– undifferenziert	0	0

81,25% (n = 13) ein Stadium IV des Pankreaskarzinoms. Das Patientengut beinhaltete 50% (n = 8) primär lokal inoperable Karzinome und 50% (n = 8) Lokalrezidive nach R0-Resektion (hierunter wiederum 50% (n = 4) Patienten mit Fernmetastasen). Zudem war eine palliative Intervention (Stenteinlage) bei 12,5% (n = 2) der Patienten durchgeführt worden. Vor der Vorstellung zur Intervention war bei allen Patienten eine systemische Chemotherapie vor allem mit Gemcitabine durchgeführt worden. In der Ausgangsbildgebung zeigten die Patienten einen mittleren Tumordurchmesser von 45mm \pm 17 mm. Metastasen ließen sich bei der Mehrzahl der Patienten (68,75% (n = 11)) in der Leber nachweisen. Ein Lymphknotenbefall mit > 1 cm Größe zeigte sich vor allem in den coeliacalen Lymphknoten, eine Fernmetastasierung betraf zumeist die Lunge und das Peritoneum. Alle Patienten zeigten einen baseline-Karnofsky-Index $\geq 70\%$.

Tumorresponse

Bei 75% (n = 12) der Patienten zeigte sich gemäß der bildgebenden Evaluierung ein „stable disease“, wobei 50% (n = 8) der Patienten eine Volumenreduktion im Bereich der Lokalisation des Primärtumors sowie auch seiner Metastasen im Sinne eines minor response um 20–30% eines Maximalwertes zeigten, die restlichen (n = 4) Patienten zeigten einen Wachstumsstopp bzw. eine deutlich verringerte Wachstumstendenz (< 50% der ursprünglichen Progressrate) sowohl in Bezug auf die Primärlokalisation als auch in Bezug auf die Metastasen im Vergleich zu den vorliegenden seriellen Voraufnahmen. Zusätzlich konnte eine Signalalteration bei 43,75% der Patienten (n = 7) im Sinne einer partiellen Nekrotisierung in der Bildgebung festgestellt werden. Bei 25% (n = 4) der Patienten musste ein Progress im Sinne einer „non-response“-Situation dokumentiert werden. In einem Fall war dies eine neue Metastasierung in die Lunge, in drei anderen Fällen zeigte sich ein deutlicher Progress der bekannten multiplen Lymphknoten- und Lebermetastasen. Zu beachten war hierbei jedoch simultan die Situation „stable disease“ im Bereich der Primärlokalisation. Eine Zusammenfassung zeigt Tab. 6. Zwei Beispiele für „stable disease“-Verläufe zeigen die Abb. 1 und 2, zwei „minor-response“-Verläufe zeigen die Abb. 3 und 4. Nach

Auswertung der standardisierten Fragebögen berichteten 68,75% der Patienten (n = 11) über eine gute Lebensqualität ohne oder nur mit geringen Einschränkungen im täglichen Leben (Abb. 5).

Überlebenszeiten

Die mediane Überlebenszeit, ab der ersten transarteriellen Chemoperfusion gerechnet, betrug 3,1 Monate bei Patienten mit Lokalrezidiv nach R0-Resektion, 4,6 Monate bei Patienten mit Lokalrezidiv und Fernmetastasen sowie 9,9 Monate bei Patienten mit primär lokal inoperablem Pankreaskarzinom. Bei Evaluation der medianen Überlebenszeit nach Erstdiagnose ergab sich ein Wert von 11,5 Monaten. Die dargestellten Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Abb. 6) zeigen die längsten Überlebenszeiten bei primär inoperablen Pankreaskarzinomen, gerechnet ab dem Zeitpunkt der ersten transarteriellen Chemoperfusion. Bei Evaluation der Überlebenszeiten ab Erstdiagnosedatum zeigen sich hier bessere Ergebnisse (Abb. 6 c).

Komplikationen und Nebenwirkungen

Peri- und postinterventionelle Komplikationen basierten auf technischen Risiken bei der Punktion, Kathetermanipulation

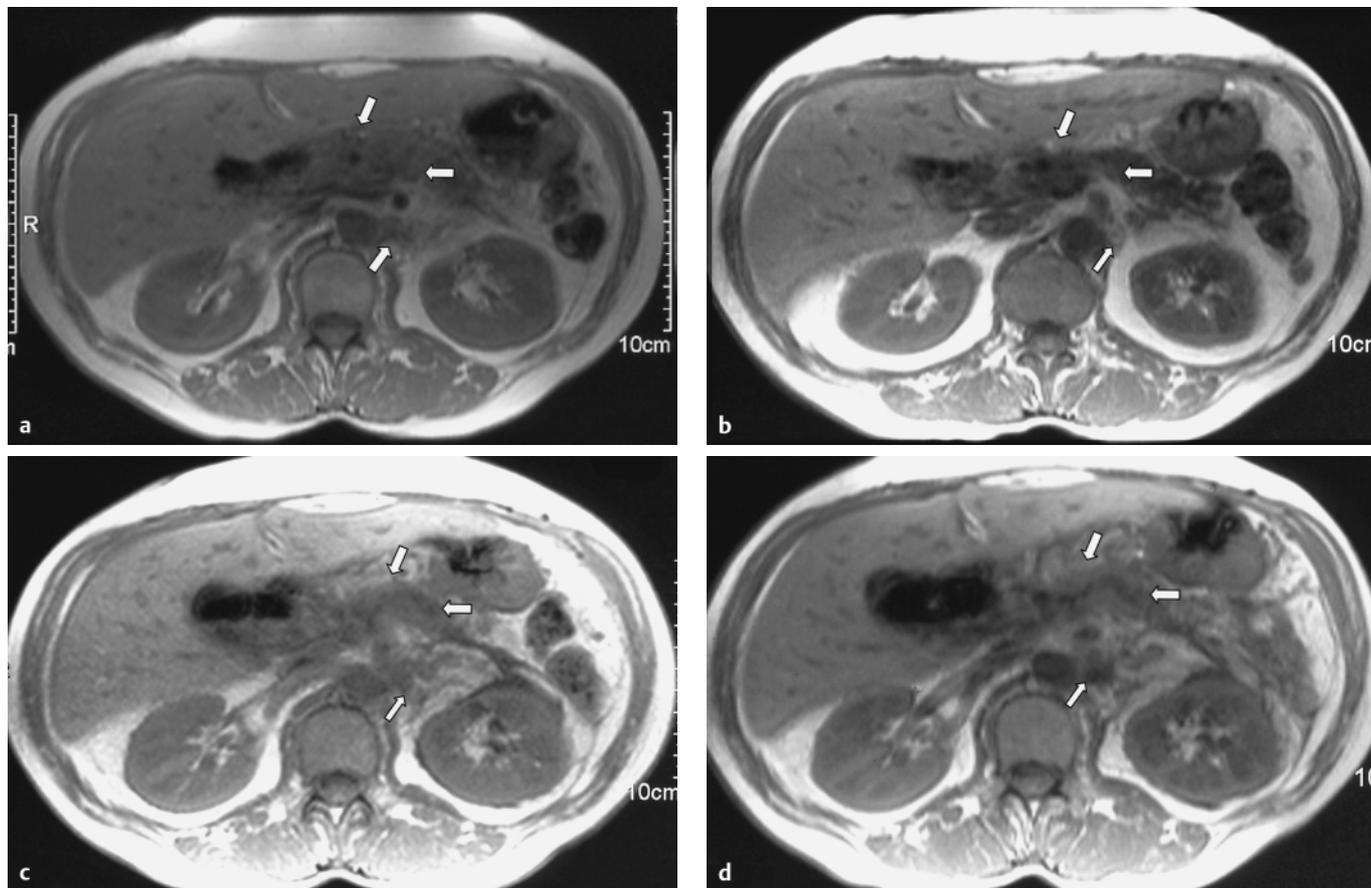


Abb. 1 (a) Ausgangsbildgebung (native MRT FLASH 2D TE/TR 110/5) bei einer 57-jährigen Patientin, bei der 01/2001 ein Lokalrezidiv eines Pankreaskopfkarzinoms bei Zustand nach pyloruserhaltender partieller Duodenopancreatektomie diagnostiziert wurde. Dokumentation des ca. 3 × 3 cm messenden Lokalrezidivs in der Pankreasloge und paraaortal gelegener vergrößerter Lymphknotenformationen. Zusätzlich hepatische Metastasierung in die Lebersegmente 3 und 4a (hier nicht abgebildet). Bei dieser Patientin erfolgte in 4-wöchigen Intervallen eine transarterielle Chemoperfusion über den Truncus hepatico-pancreaticus. (b) Verlauf nach 4 Monaten (native Flash-GRE TR/TE 110/5). Es

zeigte sich ein stabiler Krankheitsverlauf ohne wesentliche Größenänderung des Lokalrezidivs oder der vorbestandenden paraaortalen Lymphknotenformationen. (c) Verlaufskontroll-MRT nach 8 Monaten (native Flash-GRE TR/TE 110/5). Weiterhin Dokumentation einer „stable disease“ des Lokalrezidivs. Die paraaortalen Lymphknoten sind größenkonstant. (d) Verlaufskontroll-MRT nach 12 Monaten (native Flash-GRE TR/TE 110/5). Stabile Situation in der Pankreasloge und der paraaortalen Lymphknoten. Die bildgebende Evaluation ergab so eine „stable disease“, klinisch ein response mit Reduktion der klinischen Symptome.

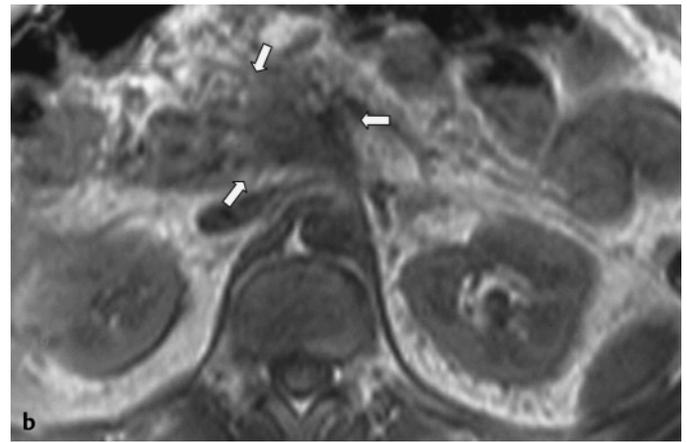
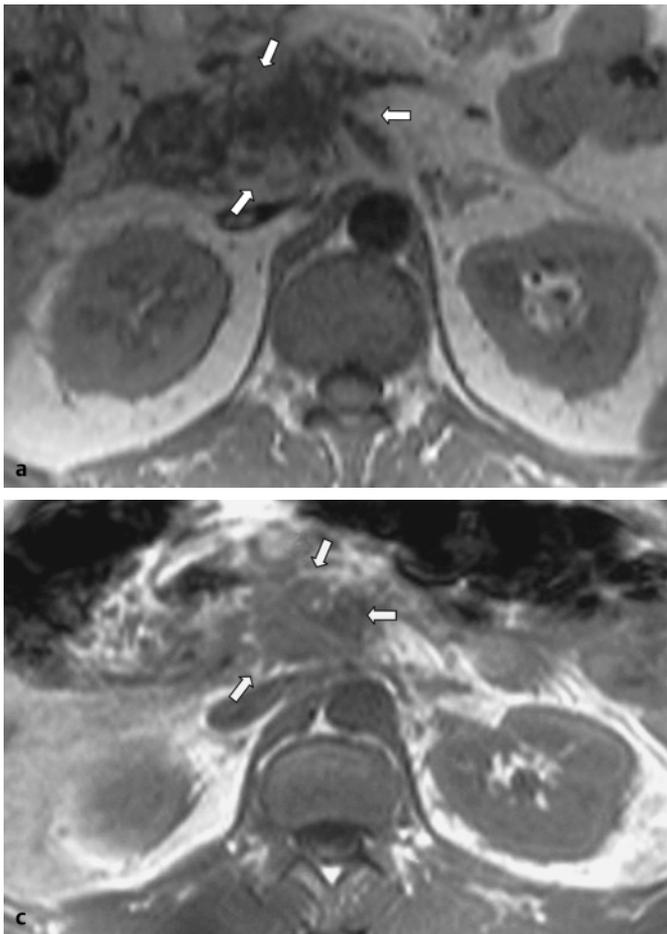


Abb. 2 (a) Ausgangsbildgebung mittels nativer MRT (FLASH-2D TR/TE 110/5) bei einem 54-jährigen Patienten mit primär inoperablem Pankreaskopfkarzinom mit Duodenalinfiltration, Infiltration der V. portae und Lymphknotenbefall peripankreatisch, coeliacal und mesenterial. Keine nachweisbaren Fernmetastasen. (b) Verlaufskontroll-MRT (native FLASH GRE TR/TE 110/5) nach 6 Monaten. Stabile Situation in der Pankreasregion und der vorbestehenden Lymphknotenformationen. (c) Verlaufskontroll-MRT (native FLASH GRE TR/TE 110/5) nach 12 Monaten transarterieller Chemoperfusionen. Verkleinerung des Primärtumors um 10–20%. Lymphknoten größtenkonstant. Somit insgesamt bildgebende Evaluation einer „stable disease“, klinisch ein Response mit Reduktion der klinischen Symptome.

Tab. 6 Ergebnisse der Evaluation des Tumorresponse nach WHO-Kriterien. Clinical benefit: Responder definieren sich durch Abnahme der Schmerzen und des Schmerzmittelkonsums um mehr als 50% (für mindestens 4 Wochen), Zunahme des Karnofsky-Indexes um $\geq 20\%$ und Zunahme des Körpergewichtes um mindestens 7% (ebenso für mindestens 4 Wochen) [4, 11]

Tumorresponse nach WHO-Standard	n	%
Complete response (CR)	0	0
Partial response	0	0
Stable disease (SD)	12	75
(- hierbei minor response)	8	50
Progressive disease (PD)	4	25
Clinical benefit	11	68,75

und Applikation der Medikamente. Am häufigsten zeigte sich postinterventionell ein Symptomenkomplex, bestehend aus Abgeschlagenheit, Fieber, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Diese Postinterventionssymptome traten bei 37,5% (n=6) der Patienten auf und hielten bis mehrere Tage nach der Intervention an. Durch ausreichende Prämedikation konnten diese Nebenwirkungen reduziert werden. Unter diesem Therapieregime beobachteten wir bisher keine akuten Komplikationen wie z. B. größere Einblutungen durch Gefäßrupturen oder auch Vasospasmen durch Kathetermanipulation. Einen genauen Überblick über die postinterventionellen Nebenwirkungen zeigt Tab. 7.

Tab. 7 Angaben zu den Nebenwirkungen

WHO Grad	1–2		3		4	
Toxizität	n	%	n	%	n	%
Schwächegefühl	10	62,5	6	37,5	0	0
Übelkeit/Erbrechen	6	37,5	3	18,75	0	0
Fieber	3	18,75	2	12,5	0	0
Anämie	12	75	2	12,5	0	0
Neutropenie	13	81,25	2	12,5	0	0
Thrombocytopenie	5	31,25	0	0	0	0
Mucositis	0	0	0	0	0	0
Diarrhoe	7	43,75	0	0	0	0
Anorexie	13	81,25	1	6,25	0	0

Diskussion

Gerade das Pankreaskarzinom stellt eine der größten Herausforderungen in der modernen Onkologie dar, da es bislang in der Regel nicht kurativ therapiert werden kann. Zusätzlich sind die Lebensqualität und der tägliche Lebensablauf der Patienten deutlich eingeschränkt. Das therapeutische Vorgehen beim Primärbefund eines Pankreaskarzinoms oder dessen Rezidiv sollte auf der Basis einer interdisziplinären Evaluation der möglichen chirurgischen, onkologischen und interventionellen Therapiekonzepte erfolgen. Die systemische wie auch die regionale Che-

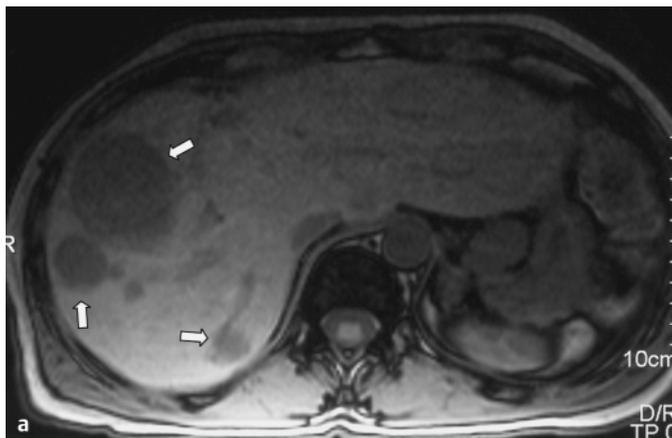
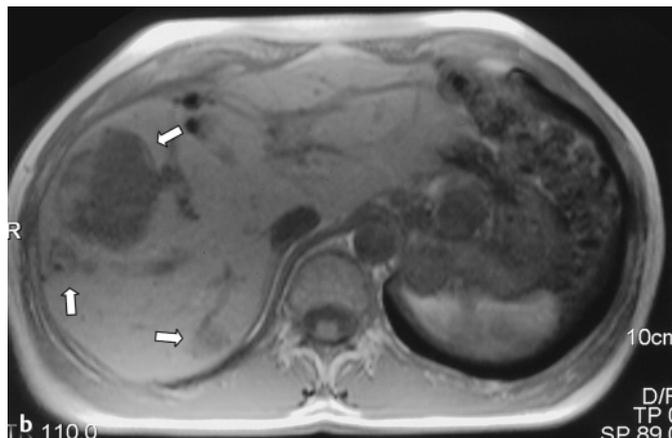


Abb. 3 (a) Ausgangsbildgebung (native MRT FLASH 2D TE/TR 110/5) bei einem 47-jährigen Patienten mit mehreren teils großen Lebermetastasen bei Karzinom im Pankreaskopf- und Schwanzbereich in den Segmenten 5, 6, 7 und 8 lokalisiert. Die transarterielle Chemoperfusion erfolgte in 4-wöchigen Intervallen. (b) Verlauf (native MRT FLASH



2D TE/TR 110/5) nach 8 Monaten repetitiver Chemoperfusion. Dokumentation einer Inhomogenisierung mit partieller Signalalteration der großen Metastasen im Sinne einer Nekrotisierung. Auch klinische Response zu verzeichnen. 2 Wochen später verstarb der Patient im Rahmen einer akuten gastrointestinalen Blutung.

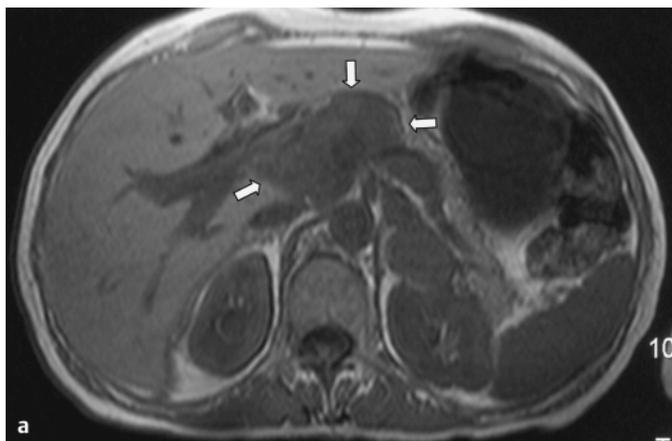
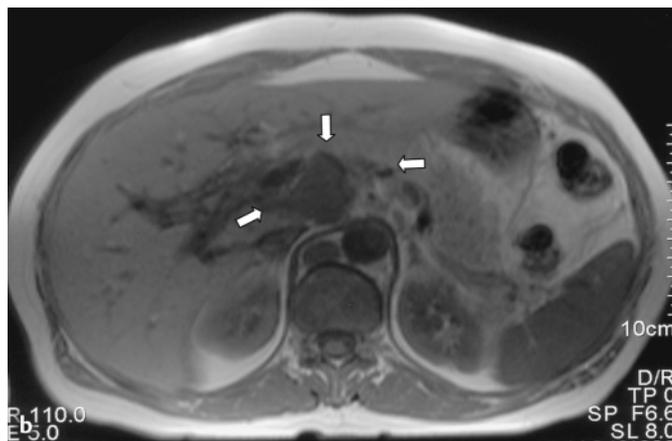


Abb. 4 (a) Ausgangsbildgebung (native MRT FLASH 2D TE/TR 110/5) einer 57-jährigen Patientin mit dem Bild eines großen inoperablen Pankreaskopfkarzinoms mit ausgedehntem Lymphknotenbefall. Keine Lebermetastasen nachgewiesen. Auch bei dieser Patientin erfolgte eine transarterielle lokoregionale Chemoperfusion in 4-wöchigen Zyklen. (b) Verlauf (native MRT FLASH 2D TE/TR 110/5) nach 9 Monaten: Deut-



liche Größenregredienz der bekannten Pankreasraumforderung, insbesondere auch der Lymphknotenpakete als gutes Therapieansprechen zu werten. Weiterhin keine Lebermetastasen. Klinisch ebenfalls guter Response mit weitgehender Schmerzfremheit und Körpergewichtszunahme.

motherapie erfolgt bislang als rein palliative Therapiemaßnahme. Lange Zeit war hier 5-FU das Mittel der Wahl, jedoch letztendlich mit ineffektiven Ergebnissen. Viele Modulationsvarianten mit 5-FU wurden verwendet, um die Effektivität zu erhöhen, aber z.B. Kombinationen mit Leucovorin zeigten bislang enttäuschende Ergebnisse [8]. Auch andere Versuche mit sog. „biological response modifier“ (z.B. Interferon oder G-CSF) führten zu keiner Verbesserung [9,10]. Zur Zeit werden Evaluationen mit UFT durchgeführt, einem antineoplastischen Wirkstoff vom Typ der Antimetaboliten, der Tegafur (Ftorafur) und Uracil im molaren Verhältnis 1:4 enthält. Tegafur ist eine Vorläufersubstanz des 5-FU, die in vivo verzögert in 5-FU umgewandelt wird. Der Überschuss von Uracil führt zu einem verlangsamten Abbau des 5-FU, da es die Degradation des 5-FU durch die DPD (Dihydropyrimidin-dehydrogenase) durch Konkurrenz mit dem 5-FU um die DPD vermindert. Vorteil dieser neuen Substanzkombination ist die orale Applikation, die einen ähnlich ho-

hen Serumspiegel wie bei intravenöser Dauerinfusion erlaubt. Somit bleibt 5-FU in den angesprochenen neuen Kombinationen mit DPD-Hemmern zumindest als unterstützendes Chemotherapeutikum der 2. Wahl im Rahmen einer Gemcitabinetherapie interessant. Der Einsatz des Chemotherapeutikums Gemcitabine erlaubt noch keinen Durchbruch in der Therapie, da die Ansprechraten noch immer relativ niedrig liegen, dennoch zeigt es im Vergleich mit dem bisher verwendeten 5-FU bessere Ansprechraten und bietet zusätzlich einen deutlichen klinischen Benefit für den Patienten [4,11]. In vielen Studien erscheint gerade der Begriff des klinischen Benefits im Zusammenhang mit der palliativen Chemotherapie des Pankreaskarzinoms als Parameter für den Therapieerfolg, zumal sogar bildmorphologisch dokumentierte Nicht-Responder eine relevante Symptomverbesserung zeigten. Als Hauptnebenwirkungen treten vor allem eine Knochenmarksdepression (auch höherer WHO-Grade) auf, zusätzlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, selten Alopezie oder

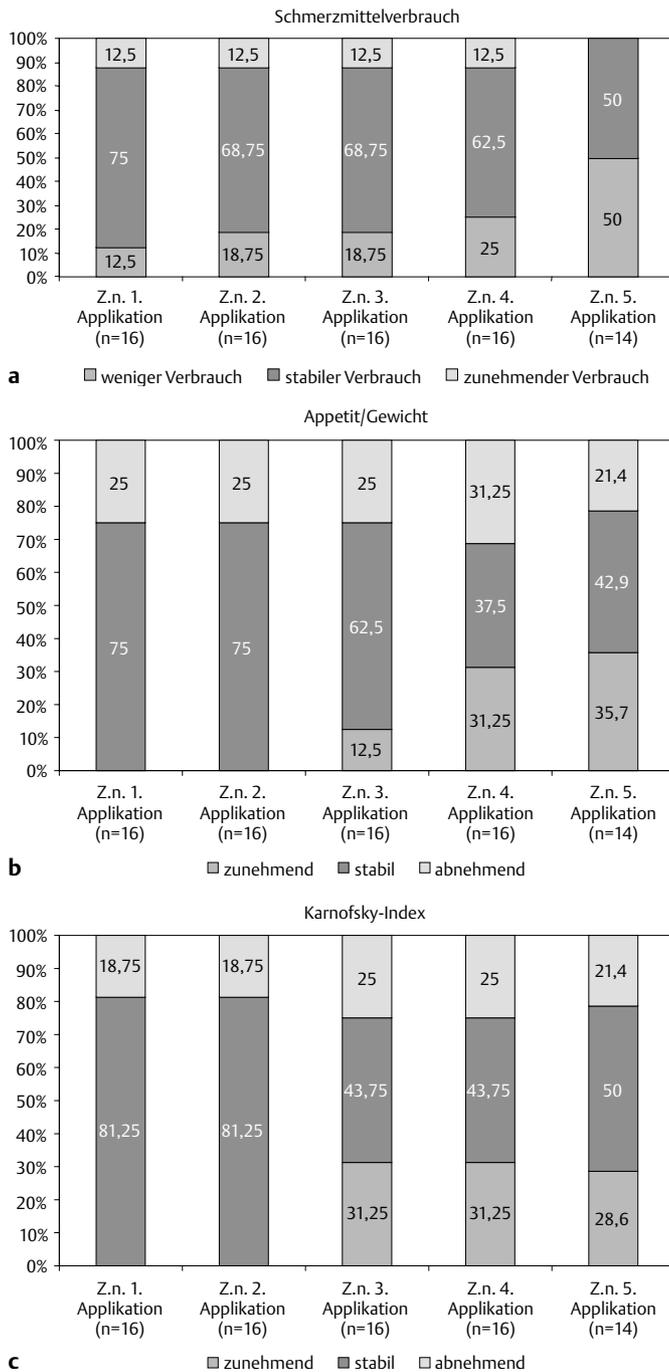


Abb. 5 Verlauf des Klinischen Benefits unter intraarterieller Gemzar®-Applikation.

Mucositis [12]. Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen in den therapiefreien Intervallen reversibel. Signifikante Folgeerscheinungen wie Infektionen oder Blutungen sind eher selten.

Einen Ausblick auf die Zukunft stellen zur Zeit neuere Chemotherapeutika, wie z. B. das 9-Nitrocarnitocin dar, das sich zurzeit bei Pankreaskarzinompatienten ebenfalls in der Erprobung befindet. Eine Phase II Studie zeigte bei 60 Patienten 31,7% Responder mit einer medianen Überlebenszeit von 18,6 Monaten und bei weiteren 31,7% einen stabilen Krankheitsverlauf mit einer medianen Überlebenszeit von 9,7 Monaten [13]. Unsere Daten zeigten ein Gesamtüberleben von 25% der Patienten nach einem Jahr.

Das Konzept der lokoregionalen intraarteriellen Therapie hypothetisiert im Vergleich zur systemischen Therapie eine nochmals verbesserte Ansprechrate durch die gezielte Kumulation der Chemotherapeutika im arteriellen Versorgungsgebiet des Tumors. Grundlage dieser Überlegungen ist die Tatsache, dass das Pankreaskarzinom ausgesprochen „Chemotherapie-resistent“ ist. Die meisten Adenokarzinome besitzen K-ras-Gen-Mutationen und zusätzlich Mutationen des p53-Tumorsuppressorgens. Diese beiden Gene sorgen im mutierten Zustand für eine hohe Expression eines Gens (MDR1 = multidrug-resistance-gene), welches seinerseits für die Produktion des Glycoproteins P-170 verantwortlich ist, welches wiederum zu einem Enzymsystem gehört, welches Chemotherapeutika aus der Zelle entfernt [14,15]. Idealerweise sollte die Chemotherapeutikakonzentration mindestens 5-mal so hoch sein wie die Normaldosis, um dieses Enzymsystem zu überlasten und das Chemotherapeutikum länger in der Zelle zu behalten. Bisher existieren nur wenige Studien zur intraarteriellen lokoregionalen Therapie. In der Studie von Spagnuolo et al. [23] wurden 10 Patienten alle 28 Tage eine fixe Dosis von 1500 mg/m² Gemcitabine intraarteriell über eine superselektive Infusion oder über den Truncus coeliacus appliziert, ein partielles Ansprechen wurde bei zwei Patienten beobachtet. Zusätzlich wurde eine klinisch geringe Ansprechrate bei 4 weiteren Patienten festgestellt. Eine weitere Studie von Weissmann und Ludwig [24] ging nach demselben Regime vor, verwendete jedoch nur 1200 mg/m² Gemcitabine. Bei insgesamt 15 Patienten zeigten zwei Patienten ein deutliches Ansprechen und weitere 4 Patienten ein schwächeres Ansprechen. Alle Behandlungsverfahren müssen vergleichend evaluiert werden in Relation zur BSC (best supportive care), zurzeit die Basistherapie des Pankreaskarzinoms. Diese ist zielgerichtet auf die Therapie der allgemeinen Symptome wie Gewichtsverlust, Inappetenz, Schmerzen, Verschlussikterus, Magenausgangsstenose/duodenale Obstruktion und psychischer Alteration. Durch die Linderung dieser Symptome definiert sich der „clinical benefit“ für den Patienten. Vor allem bei der Behandlung mit Gemcitabine wird in der Literatur auf den clinical benefit für den Patienten hingewiesen. Als palliative Indikation dieser transarteriellen Chemoperfusion gelten Pankreaskarzinome, die nicht vollständig reseziert werden können oder kein Ansprechen auf systemische Therapien zeigen, sowie die Rezidiv- und lokale Metastasierungssituation.

Ein Vergleich mit publizierten Ergebnissen erscheint aufgrund unserer geringen Patientenzahl problematisch. Zusätzlich wurden bei den bereits publizierten Daten zur intraarteriellen Therapie wesentlich höhere Dosen an Gemcitabine verabreicht. Es erscheint daher nicht sinnvoll, unsere Daten mit den Ergebnissen systemischer Therapien zu vergleichen, da bei allen unseren Patienten eine systemische Chemotherapie bereits im Vorfeld ohne Erfolg durchgeführt worden war. Eine Gegenüberstellung zur intraarteriellen Therapie zeigt, dass bei unserem Therapieregime zwar weniger „partial responses“ erzielt werden konnten, jedoch die Anzahl der „stable diseases“ (beachtenswert die Anzahl der minor responses) höher war. Im Besonderen war der clinical benefit für unsere Patienten höher. Dies erscheint uns insofern bedeutsam, als eine Reduktion der Beschwerden meist einer messbaren Tumorregression vorausgeht und somit durchaus der bildgebenden Diagnostik an Sensitivität überlegen sein kann. Die bessere Rate an „partial response“ der publizierten Studien wäre

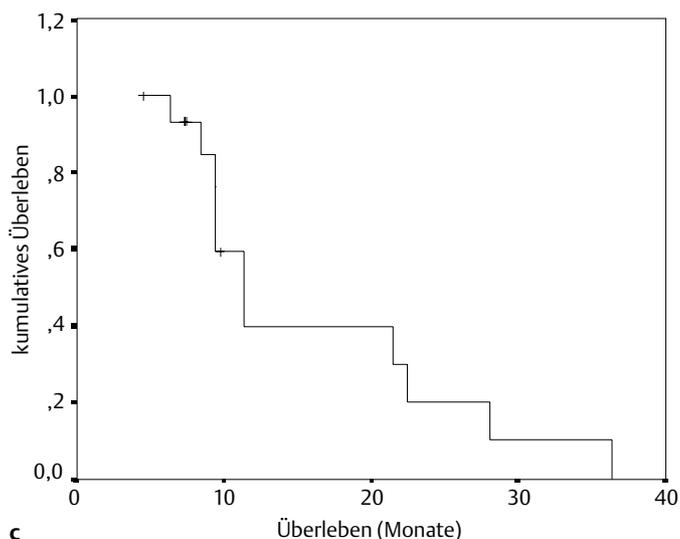
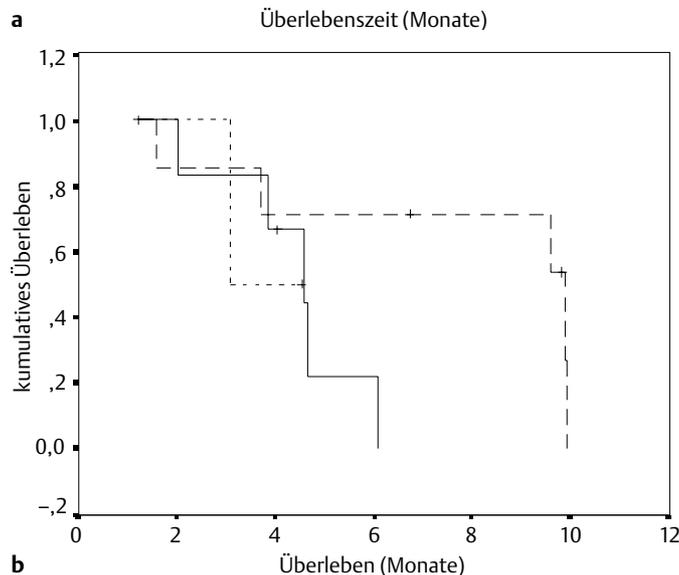
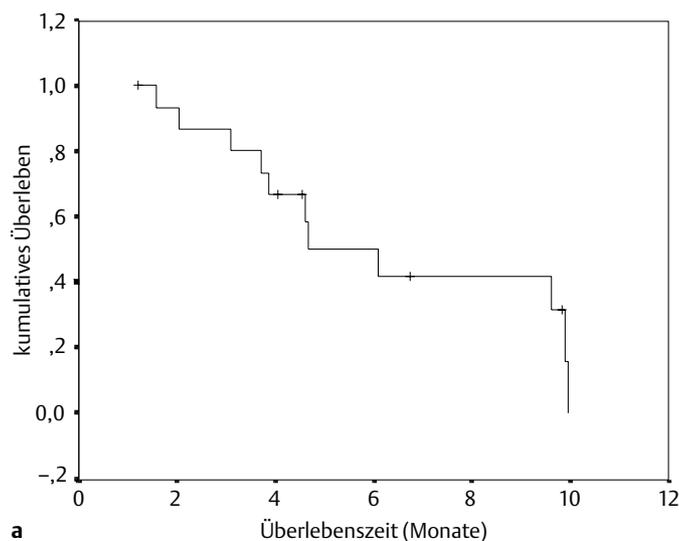


Abb. 6 (a) Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab der 1. Transarteriellen Chemoperfusion, Dokumentation einer mittleren Überlebenszeit von $6,3 \pm 1,8$ Monaten. (b) Kaplan-Meier-Überlebenskurve ab der 1. Transarteriellen Chemoperfusion – Differenzierung nach Ausgangsbefund. Lokalrezidiv nach R0-Resektion ($n = 4$), Dokumentation einer mittleren Überlebenszeit von $3,8 \pm 1,0$ Monaten; — Lokalrezidiv und Fernmetastasen nach R0-Resektion ($n = 4$), Dokumentation einer mittleren Überlebenszeit von $4,4 \pm 1,2$ Monaten; - - - Primär lokal inoperabel ($n = 8$), Dokumentation einer mittleren Überlebenszeit von $7,8 \pm 2,7$ Monaten. (c) Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach Erstdiagnose, Dokumentation einer mittleren Gesamtüberlebenszeit von $16,6 \pm 5,8$ Monaten.

mit der höheren Dosis an Gemcitabine erklärbar, jedoch scheint dies zu Lasten des clinical benefit zu gehen. Uns erscheint das Erreichen einer stabilen Krankheitssituation mit besserer Lebensqualität wichtiger als das Erzielen eines „partial response“ mit geringerem „clinical benefit“, da nach unserer Auffassung bei dieser unweigerlich letal verlaufenden Erkrankung die Lebensqualität auf einem hohen Niveau einen besseren Therapieendpunkt als die Tumorresponse darstellt. Das relativ inhomogene Patientengut und die relativ geringe Anzahl von Patienten, die in unsere Studie eingeschlossen werden konnten, lassen jedoch nur eingeschränkte Aussagen über die Wertigkeit unseres ambulant durchführbaren Therapieregimes zu. Insgesamt konnte jedoch gezeigt werden, dass die behandelten Patienten diese Therapievariante gut tolerierten und die Nebenwirkungsrate bei der intraarteriellen Chemotherapie in akzeptablen und kontrollierbaren Grenzen gehalten werden konnte. Da die Effektivität der intraarteriellen lokoregionalen Chemoperfusion örtlich beschränkt ist, muss dieses Therapieregime bei bekannten Fernmetastasen, z. B. in der Lunge, individuell im Rahmen einer onkologischen Fallvorstellung diskutiert werden.

Literatur

- Warshaw AL, Castillo CF. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455 – 465
- Kelly DM, Benjamin IS. Pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 1995; 6 (1): 19 – 28
- Schmoll HJ, Buchele T, Grothey A, Dempke W. Where do we stand with 5-fluorouracil? *Semin Oncol* 1999; 26 (6): 589 – 605
- Burris 3rd HA, 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. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as a first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15 (6): 2403 – 2413
- Casper ES, Green MR, Kelsen DP, Heelan RT, Brown TD, Flombaum CD, Trochanowski B, Tarassoff PG. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1994; 12 (1): 29 – 34
- Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, Portenoy RK, Burris 3rd HA, Green MR, Tarassoff PG, Brown TD, Casper ES, Storniolo AM, Von Hoff DD. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996; 7 (4): 347 – 353
- Bengmark S, Andren-Sandberg A. Infusion chemotherapy in inoperable pancreatic carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 1983; 86: 13 – 14
- DeCaprio JA, Mayer RJ, Gonin R, Arbuck SG. Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1991; 9 (12): 2128 – 2133
- Wadler S, Damle S, Haynes H, Kaleya R, Schechner R, Berkenblit R, Ladner RD, Murgo A. Phase II/pharmacodynamic trial of dose-intensive, weekly parenteral hydroxyurea and fluorouracil administered with interferon alpha-2a in patients with refractory malignancies of the gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 1999; 17 (6): 1771 – 1778
- Whitehead RP, Jacobson J, Brown TD, Taylor SA, Weiss GR, Macdonald JS. Phase II trial of paclitaxel and granulocyte colony-stimulating

- factor in patients with pancreatic carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997; 15 (6): 2414–2419
- ¹¹ Burris H, Storniolo AM. Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 1997; 33 (Suppl 1): S18–22
- ¹² Aapro MS, Martin C, Hatty S. Gemcitabine – a safety review. *Anticancer Drugs* 1998; 9 (3): 191–201
- ¹³ Stehlin JS, Giovanella BC, Natelson EA, De Ipolyi PD, Coil D, Davis B, Wolk D, Wallace P, Trojacek A. A study of 9-nitrocarnitine (RFS-2000) in patients with advanced pancreatic cancer. *Int J Oncol* 1999; 14 (5): 821–831
- ¹⁴ Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, Willingham M, Lai SL, Gazdar A, Pirker R, Green A, Crist W, Brodeur GM, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81 (2): 116–124
- ¹⁵ Scarpa A, Capelli P, Mukai K, Zamboni G, Oda T, Iacono C, Hirohashi S. Pancreatic adenocarcinomas frequently show p53 gene mutations. *Am J Pathol* 1993; 142 (5): 1534–1543
- ¹⁶ Kurtz JE, Trillet-Lenoir V, Bugat R, Negrier S, Adenis A, Kayitalire L, Ripoché V, Dufour P. Compassionate use of gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a French multicentric study. *Bull Cancer* 1999; 86 (2): 202–206
- ¹⁷ Moore MJ, Hamm J, Eisenberg P, Degenais M, Hagan K, Fiels A, Greenberg B, Schwartz B, Ottaway J, Zee B, Seymour L. A comparison between gemcitabine (GEM) and the matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor BAY. 12-9566 in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 930
- ¹⁸ Meyer F, Hirbaschek A, Kuhn R, Eichelmann K, Luck A, Lipper H, Ridlewski K. Antineoplastic effect and quality of life in patients with pancreatic carcinoma who received gemcitabine monotherapy. *Visceralchirurgie* 2000; 36: 85–90
- ¹⁹ Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Furuse J, Maru Y. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31 (1): 7–12
- ²⁰ Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Hejna M, Valencak J, Miholic J, Kovats E, Lang F, Funovics J, Bareck E, Depisch D. Phase II trial of gemcitabine, epirubicin and granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 1999; 80 (11): 1797–1802
- ²¹ Ryan DP, Kulke MH, Fuchs CS, Grossbard ML, Grossman SR, Morgan JA, Earle CC, Shivdasani R, Kim H, Mayer RJ, Clark JW. A phase II study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer* 2002; 94 (1): 97–103
- ²² Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, Cigolari S, Testa A, Maiello E, Lopez M. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002; 15: 94 (4): 902–910
- ²³ Spagnuolo P, Roversi R, Rossi G, Ricci S, Calandri C, Cavallo G, Marrocco F, Crino L. Phase II study of gemcitabine as locoregional treatment of advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 1153
- ²⁴ Weissmann A, Ludwig H. Intraarterial gemcitabine for treatment of inoperable pancreatic and cholangiocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 1170
- ²⁵ Klapdor R, Seutter E, Lang-Polckow EM, Reichle H, Hinrichs A. 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 (4A): 2459–2469