



Technische Universität München



**Fakultät für Medizin
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)**

**Einfluss von Sorafenib und Bevacizumab auf das
Pankreasvolumen -**

Eine monozentrische CT-basierte Analyse

Klaus Bärthel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

- 1. Prof. Dr. Hana Algül**
- 2. Priv.-Doz. Dr. Rickmer Braren**

Die Dissertation wurde am 08.05.2018 bei der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.11.2018 angenommen.

**Meiner Familie und Freunden
in großer Dankbarkeit**

Zusammenfassung

Die Angiogenese spielt eine zentrale Rolle bei Tumorwachstum und Metastasenentstehung und Tyrosinkinase sind entscheidend für die Modulation der Signalwege der dazu benötigten Wachstumsfaktoren. Es wurde über mehrere Nebenwirkungen von Tyrosinkinase-Inhibitoren bereits berichtet, einschließlich Diarrhoe durch Pankreasinsuffizienz. Der vermutete Mechanismus ist die antiangiogenetische Wirkung des gehemmten Vascular Endothelial Groth Factor (VEGF), der eine Störung der Mikrovaskulation verursacht. Ziel der vorliegenden Studie war es, das Volumen der Bauchspeicheldrüse vor und nach einer Therapie sowohl mit dem Multityrosinkinase-Inhibitor Sorafenib als auch Bevacizumab zu bestimmen, bei dem es sich um einen monoklonalen Immunglobulin-G1-Antikörper gegen VEGF handelt. Methoden: Retrospektive monozentrische Studie mit 42 Patienten, die entweder Sorafenib, Bevacizumab mit Fluorouracil und/oder Irinotecan oder einzeln Fluorouracil und Irinotecan für verschiedene nicht-pankreatische Malignome erhielten. Das Volumen der Bauchspeicheldrüse wurde vor und nach der Therapie durch CT-Scan-basierte Volumetrie gemessen. Ergebnisse: Das Pankreasvolumen war nach der Behandlung mit Sorafenib (75,4 ml gegenüber 71,0 ml, $p = 0,006$) oder Bevacizumab und Fluorouracil \pm Irinotecan (71,8 ml gegenüber 62,6 ml, $p = 0,020$) statistisch signifikant niedriger. Das Pankreasvolumen änderte sich nicht statistisch signifikant nach der Behandlung mit Fluorouracil \pm Irinotecan (51,1 ml gegenüber 49,9 ml, $p = 0,142$). Schlussfolgerungen: Das Pankreasvolumen nimmt bei der Behandlung mit dem Multityrosinkinase-Inhibitor Sorafenib und dem Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab statistisch signifikant ab. Diese Volumenreduktion ist höchstwahrscheinlich auf eine reduzierte Mikrovaskulation durch Hemmung von VEGF zurückzuführen.

Abstract

Angiogenesis plays a central role in tumor growth and metastasis and tyrosine kinases are crucial in the modulation of growth factor signaling. Several side effects of tyrosine kinase inhibitors have been reported, including diarrhea due to pancreatic insufficiency. The suspected mechanism is the antiangiogenic effect of the inhibited vascular endothelial growth factor (VEGF) causing a disturbance of the microvasculature. The aim of the present study was to determine the volume of the pancreas before and after a therapy both with the multi-tyrosine kinase inhibitor Sorafenib and Bevacizumab, which is a humanized monoclonal immunoglobulin G1 antibody against VEGF.

Methods: Retrospective monocentric study including 42 patients who received either Sorafenib, Bevacizumab combined with Fluorouracil and/or Irinotecan, or singly Fluorouracil and Irinotecan for different non-pancreatic malignancies. The volume of the pancreas was measured before and after therapy by CT-scan based volumetry.

Results: The pancreatic volume was statistically significantly lower after treatment with Sorafenib (75.4 mL vs. 71.0 mL; $p = 0.006$) or Bevacizumab and Fluorouracil \pm Irinotecan (71.8 mL vs. 62.6 mL; $p = 0.020$). The pancreatic volume did not change statistically significantly after treatment with Fluorouracil \pm Irinotecan only (51.1 mL vs. 49.9 mL; $p = 0.142$).

Conclusions: Pancreatic volume decreases statistically significantly under treatment with both the multi-tyrosine kinase inhibitor Sorafenib and the angiogenesis inhibitor Bevacizumab. This volume reduction is most likely due to a reduced microvasculature by inhibition of VEGF.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung/Abstract.....	4
Inhaltsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Einleitung.....	10
1.1. Tumorbiologie.....	10
1.1.1. Allgemeines.....	10
1.1.2. Rolle der Tyrosinkinasen bei der Tumorentstehung.....	14
1.1.3. Tumorangiogenese.....	16
1.2. Zielgerichtete Tumorthapien.....	20
1.2.1. Allgemeines.....	20
1.2.2. Tyrosinkinaseinhibitoren.....	22
1.2.2.1. Sorafenib.....	24
1.2.3. Monoklonale Antikörper in der Tumorthapie.....	27
1.2.3.1. Bevacizumab.....	28
1.3. Technik der Organvolumetrie durch Computertomographie.....	30
2. Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	32
3. Material und Methoden.....	34
3.1. Ethische Grundlage.....	34
3.2. Patientenkollektiv.....	34
3.3. Ein- und Ausschlusskriterien.....	35
3.4. Bestimmung des Pankreasvolumens.....	36
3.5. Statistische Analyse.....	36
4. Ergebnisse.....	37
4.1. Patientenbezogene Parameter.....	37
4.2. Therapiebezogene Parameter.....	40
4.3. Klinische Daten.....	41
4.4. Pankreasvolumen.....	42
4.4.1. Sorafenib.....	42
4.4.2. Bevacizumab und 5-FU ± Irinotecan.....	42
4.4.3. 5-FU ± Irinotecan.....	43
5. Diskussion.....	44

6. Limitationen.....	47
7. Zusammenfassung.....	48
8. Anhang.....	49
Veröffentlichung.....	49
Abbildungsverzeichnis.....	50
Tabellenverzeichnis.....	52
Literaturverzeichnis.....	53
Lebenslauf.....	70
Danksagung.....	72

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	=	5 Fluorouracil
Abb.	=	Abbildung
ABL	=	Abelson murin Leukaemia
ABL-TK	=	Abelson Thyrosinkinase
ANG	=	Angiopoietin
ATP	=	Adenosin Triphosphat
BCR	=	Breakpoint cluster region
BMI	=	Body-Mass-Index
c-Kit	=	Rezeptorthyrosinkinase c
CDK	=	Cyklin dependent Kinase
CML	=	Chronisch myeloische Leukämie
CT	=	Computertomographie
d	=	Tag
DNA	=	Desoxyribonucleinsäure
EGF	=	Epidermal growth factor
EGF	=	Endothelial Growth Factor
EGFR	=	Epidermal growth factor receptor
EKR	=	Extrazellulär regulierte Kinasen
et al	=	et alii = und andere
EU	=	Europäische Union
g	=	Gramm
GIST	=	Gastrointestinaler Stromatumor
HE	=	Hounsfield Einheiten
HER ½	=	Human epidermal growth factor
HIF	=	Hypoxia inudcible factor
IFN-a	=	Interferon alpha
IgG	=	Immunglobulin G
IQR	=	Interquartile Range/Abstand
LDL	=	Low Density Lipoprotein
MAPK	=	Mitogen Activated Protein Kinase
MEK	=	Mitogen-activated protein kinase

mg	=	Milligramm
ml	=	Milliliter
NO	=	Stickstoffmonoxid
PDGF	=	Platelet derived growth factor
PDGFRA	=	Platelet-derived growth factor receptor alpha
RAF	=	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	=	Rat Sarcoma
RNA	=	Ribonnucleinsäure
Robo	=	Roundabout
ROI	=	Region of interest
RTK	=	Rezeptor Thyrosin Kinase
s.	=	siehe
SOP	=	Standard operating procedure
SRC-TK	=	Sarcoma cellular Thyrosinkinase
TKI	=	Thyrosinkinase
VEGF	=	Vascular endothelial growth factor
VEGF	=	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	=	Vascular Endothelial Growth Factor
z.B.	=	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Tumorbiologie

1.1.1. Allgemeines

Das Verständnis der Tumorbiologie ist die Grundlage für die Erforschung und Entwicklung von medikamentösen Tumorthérapien, die in die Informationswege und Informationsverarbeitung der entarteten Zellen eingreifen. Dabei blickt die Medizingeschichte auf einen großartigen Wissenszuwachs in den letzten 150 Jahren zurück, nachdem Rudolf Virchow 1863 mit Hilfe eines Mikroskops Krebszellen erstmals identifizierte. (Virchow 1863) Die Identifikation der DNA, die Entdeckung zellulärer Informationswege und die Sequenzierung des humanen Genoms im Jahr 2000 sind nur wenige weitere Meilensteine der Geschichte der Grundlagenforschung. (DeVita 2012) Mittlerweile konnte durch das nähere Verständnis der genetischen und molekularen Vorgänge innerhalb von Tumorzellen die Sichtweise auf maligne Tumoren geändert werden. Früher ging man von einheitlich kategorisierten organbezogenen Tumorerkrankungen aus, die sich heute als heterogene Entitäten darstellen. Tumore derselben histopathologischen Diagnose können molekularbiologisch betrachtet ein Konglomerat unterschiedlicher Veränderungen mit verschiedensten onkogenen Mechanismen darstellen. (Hatina 2012)

Die Voraussetzung zur Entstehung maligner Tumore ist eine genetische Neuordnung im Genom einer humanen Zelle, die die normale Balance zwischen Proliferation, Überleben und dem Zelluntergang stört. (Michel 2015) Diese chromosomalen Abberationen können vererbt, spontan als Mutation oder als Folge von Noxen auftreten und so zu malignem Wachstum führen. (Fröhling 2008) Eine einzelne Tumorzelle beinhaltet meist zahlreiche (50–150) Mutationen und komplexere genetische Veränderungen (Dalglish 2010; Pleasance 2010), von denen jedoch nur wenige (5–15) für die Zellen von entscheidender funktioneller Bedeutung sind. (Greenman 2006)

Es gibt unterschiedliche Mechanismen wie eine Veränderung des genetischen Codes zu malignem Wachstum führen kann. So benötigen humane Zellen mitogene Wachstumsfaktoren, um aus einem Ruhezustand in einen aktiven Proliferationszyklus zu wechseln. (Hanahan 2000) Maligne Tumore dagegen

zeichnen sich durch eine autonome Wachstumskontrolle aus und sind somit unabhängig vom umgebenden Gewebe. Dabei können die entarteten Zellen durch Überproduktion von Wachstumsfaktoren mittels Onkogenen und durch Überexpression von Wachstumsfaktorrezeptoren oder durch Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen das Ziel des überschießenden Wachstums erreichen. (Schlingensiepen 2008) So reagiert das Tumorsuppressorprotein p53 auf DNA-Fehler mit Einleitung der Apoptose oder der Einstellung des Wachstums. (Sykes 2006) Der mutagene Verlust von p53 kann bei 50% der Tumore festgestellt werden und erlaubt somit die Akkumulation von Krebszellen. (Halazonetis 2008) Ein zentraler Botenstoff für zelluläre Informationswege sind Tyrosinkinase. (Michel 2015) Diese werden im folgenden Teil gesondert erörtert.

Abb. 1 zeigt die zwei Möglichkeiten der chromosomalen Abnormalitäten, die in humanen Krebsformen gefunden werden konnten. Bei der balancierten Translokation kommt es zu einem Austausch von Genen, die zur Produktion eines fehlerhaften, dann Malignität auslösendem, Protein führen. Ein zweiter Mechanismus kann durch eine Fehlsteuerung zu einer malignen Überproduktion von Proteinen als Botenstoffe führen.

Unbalancierte Translokationen führen durch Zugewinn oder Verlust zu einer quantitativen Veränderung des Erbgutes, z.B. durch Tri- oder Monosomien. Mit modernen zielgerichteten Medikamenten kann nun auf die fehlgesteuerten Abläufe zugegriffen und der Tumor somit bekämpft werden. Mehr noch kann durch eine Genanalyse zuvor das Vorliegen der genauen Fehlsteuerung analysiert werden und somit ein maßgeschneiderter Therapieansatz für die vorliegende Mutation gewählt werden. Inhalt der aktuellen Forschung besteht somit in der weiteren Detektion von Mutationen, um dann in den Regelkreis gezielt eingreifen zu können. (Fröhling 2008)

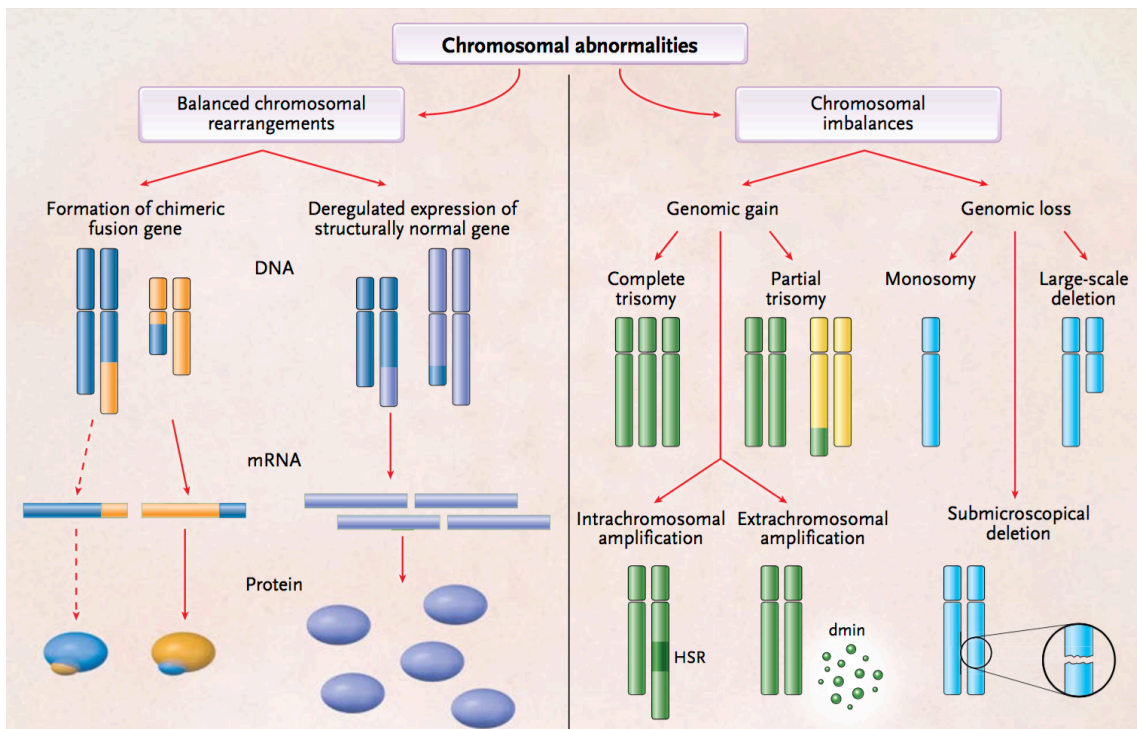


Abb. 1: Chromosomale Veränderungen in humanen Krebszellen (Fröhling 2008)

Die Metastasierung ist das Endprodukt eines evolutionären Prozesses in Tumorzellen, das die Interaktion mit Normalgewebe beschreibt, indem das ausbeuterische Verhalten auf ihre Umgebung übertragen wird. Sie wachsen in fremden Organen und verursachen dadurch Dysfunktion und deren Untergang. (Chiang 2008) Die ersten Hypothesen zur Metastasierung und der Interaktion zwischen Tumor- und gesunder Organzelle wurden bereits durch Paget 1889 mit der seed-and-soil-Theorie veröffentlicht, indem eine Saat auf fremder Erde ausgebracht wird und dort zu wachsen beginnt. (Paget 1889) Seither konnten viele Mechanismen der Entwicklung von Metastasen verstanden werden. Jedoch bleibt noch ein großer Teil des Verständnisses offen und benötigt weitere Anstrengungen, um ein tieferes Verständnis dieses beeindruckenden Mechanismus zu erlangen und daraus eine medikamentöse Therapie zur Prävention abzuleiten. (Winkler 2014) In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass nur 0,01% oder weniger zirkulierende Krebszellen zu einer metastatischen Ansiedlung führen. (Chambers 2002) Die Ansiedlung von Krebszellen in einer fremden Umgebung ist ein komplizierter Prozess, da zunächst keine Möglichkeit der Versorgung besteht und die Tumorzellen zunächst unter hypoxischen Bedingungen überleben müssen um sich anzusiedeln und dann zu vermehren. (Bristow 2008) Eine Reihe von genetischen Veränderungen

ist dazu nötig und es besteht je nach Ansiedlungsort ein sich verändernder Mechanismus der nötig ist um sich dort anzusiedeln. Es ist ein fast darwinistisches Evolutionssystem nötig, da erst ein Selektionsdruck der örtlichen Situation die genetische Veränderung, die zum Überleben führt, hervorbringt. So fördert Hypoxie den Hypoxia-inducible Faktor (HIF), der eine Gruppe von Proteinen kodiert, die Zellen zu anaeroben Metabolismus, Angiogenese, invasivem Wachstum und Überleben befähigt. (Pouyssegur 2006) In den letzten Jahren wurde die Theorie der so genannten metastatischen Nische oder des Tumor microenvironment entwickelt. Dabei wird die Umgebung von Metastasen erforscht, in die sie sich einnisten können. Man geht davon aus, dass der Primärtumor bereits Faktoren versendet, um das Zielgewebe für die Implantation von Tumorzellen vorzubereiten. Ein Anhalt dafür ist die hohe Konzentration von diesen Faktoren in Lymphknoten oder bei gastrointestinalen Tumoren in der Leber, was in der Regel die erste Metastasenstation darstellt. (Sleeman 2015a) Dabei sezernieren die neugebildeten Endothelien Substanzen, die Tumorzellen und Knochenmarkszellen anlocken und so zur weiteren Ansiedlung bewegen. Die CXCR4/CXCL12 Signalachse ist der zentrale Signalweg in diesem Mechanismus. (Muders 2015) Je weiter das Wissen über die Metastasenentstehung fortschreitet um so mehr Fragen müssen gestellt werden, die bisher unbeantwortet sind. So ist unklar, warum einige Tumore bereits in frühen und kleinen Stadien metastasieren wie das Melanom und andere Tumore wie Basalzelltumore sehr groß werden können ohne Absiedlungen zu bilden. Unbeantwortet bleibt weiterhin, warum es nur selten Metastasen in quergestreifter Muskulatur gibt und warum manche Tumoren in untypische Organe streuen, wie z.B. das klarzellige Nierenkarzinom, das Schilddrüsenmetastasen bildet. (Sleeman 2015b)

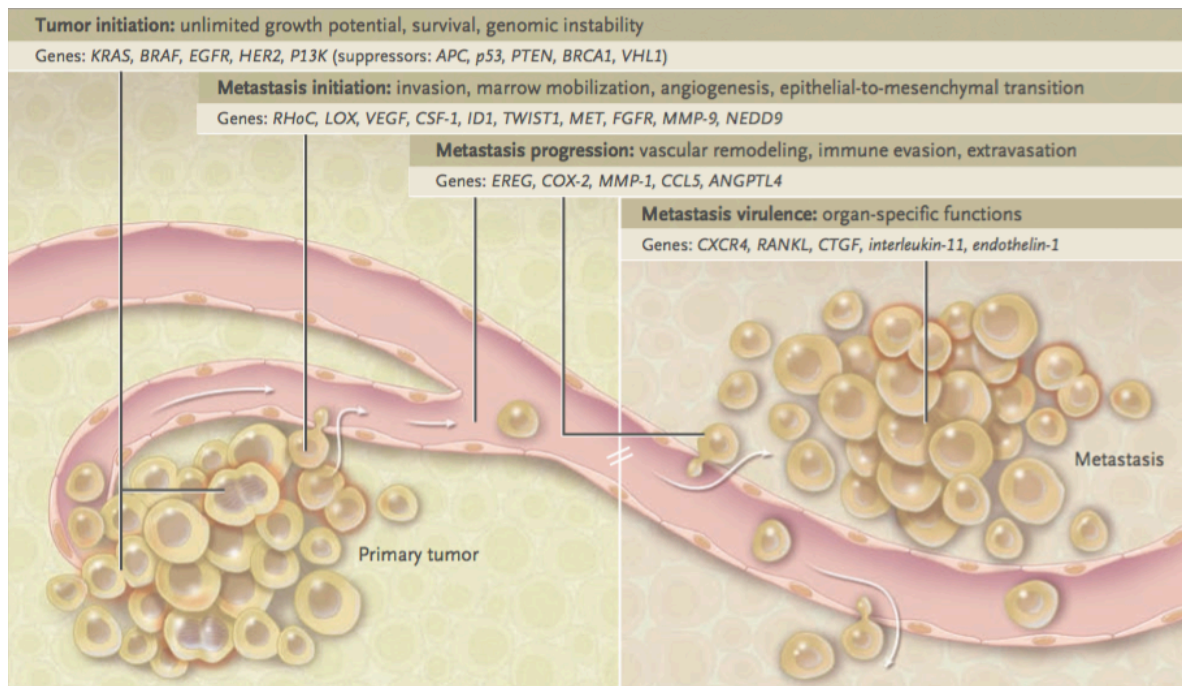


Abb. 2: Schema der Metastasierung (Chiang 2008)

Ein wichtiger Faktor, ob für die primäre Entstehung von Tumoren oder der Verbreitung von Metastasen, ist die nutritive Versorgung der entarteten Zellen. Hierzu können diese Zellen eigene Gefäße entstehen lassen. Diesem Thema ist ein eigener Unterpunkt gewidmet.

1.1.2. Rolle der Tyrosinkinasen bei der Tumorentstehung

Tyrosinkinasen sind Komponenten von Signaltransduktionskaskaden, welche als Rezeptortyrosinkinasen (RTK) oder zyttoplasmatische Nicht-RTK Zellwachstum, Stoffwechsel, Differenzierung, Apoptose und die zelluläre Interaktion maßgeblich beeinflussen. (La Rosee 2011) Als Enzyme haben sie die Aufgabe, eine Phosphatgruppe auf Tyrosinreste eines anderen Proteins bzw. Enzyms zu übertragen und sie damit zu aktivieren. Die Phosphatgruppen entstammen dabei dem Adenosintriphosphat (ATP). Durch diese Phosphorylierung kann das Zielprotein aktiviert oder inaktiviert werden. (Wehling 2011) Als Rezeptor-Protein-Tyrosinkinasen sind sie Teil eines Rezeptors oder an einen Rezeptor gebunden, die meist in der Zellwand verankert sind. Beispiele für membrangebundene Rezeptortyrosinkinasen sind der Epithelial Growth Faktor (EGF)-Rezeptor, Insulinrezeptor, c-Kit und HER2/neu. (Oetzel 2012) Für eine Reihe dieser Kinasen wurden genetische Veränderungen in malignen Zellen nachgewiesen, die zur dauerhaften Aktivierung

dieser Genprodukte führen und dadurch die Karzinogenese durch Zellproliferation und maligne Zelltransformation vorantreiben. (Greenman 2007) Andere Mutationen im genetischen Code der Tyrosinkinase schützen aktivierte Enzyme vor dem programmierten Zelltod und führen so zu einer Apoptoseresistenz und damit zur unkontrollierten Zellvermehrung. (Weissinger et. al 2007)

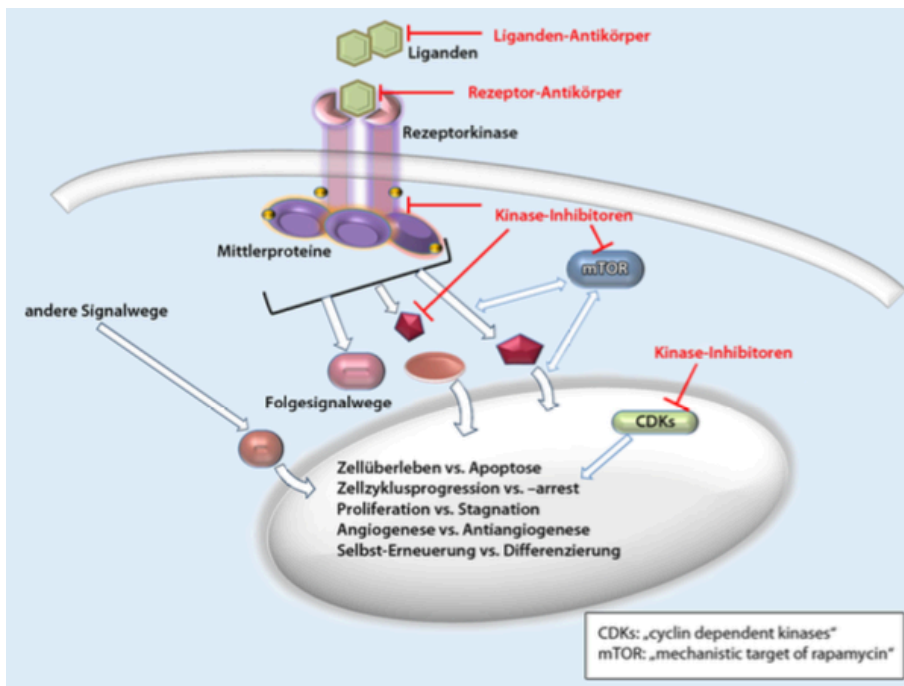


Abb. 3: Schemenhafter Mechanismus der Tyrosinkinase durch Ligandenbindung, Auswirkung auf die Rezeptortyrosinkinase oder auf die nachgeschalteten Signalwege – zusätzlich Ansatzpunkte der Inhibitoren (Michel 2015)

Ein lang bekanntes Beispiel ist die erworbene Mutation in hämatopoetischen Stammzellen bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Diese Mutation resultiert aus einer balancierten Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22. Dabei findet die Translokation des Abelson Murin Leukemia (ABL)-Gens von Chromosom 9 und der Breakpoint Cluster Region (BCR)-Gen von Chromosom 22 statt, was in einem BCR-ABL Fusionsprotein endet. (Daley et al. 1990) Dieses Protein beinhaltet die aktive Tyrosinkinase-Region von ABL. Durch diese zyttoplasmatische Nicht-RTK werden proliferative Signalwege aktiviert, was in kontinuierlichem Zellwachstum und Replikation resultiert. (Goldmann 2003) Dieser Mechanismus kann durch den BCR-ABL Inhibitor Imatinib in seiner Signalkaskade unterbrochen werden. Die Erforschung dieses Medikaments war wegweisend für die

Entwicklung weiterer zielorientierter Therapien auf der Basis kleiner Moleküle („small molecules“). (Chalandon et al. 2005)

Ein weiterer bekannter Signalweg, der durch Tyrosinkinase ermöglicht wird, ist der RAS/RAF-Signalweg. Dabei bindet EGF an den dazugehörigen EGF-Rezeptor und es wird der weitere Ablauf initiiert. Der intrazelluläre Ablauf erfolgt über mitogenaktivierende Proteinkinase (MAPK, z.B. MEK1 und MEK2) und über extrazelluläre Signale regulierte Kinasen (ERK1/ERK2). Hierüber erfolgt dann die Transkriptionsregulation im Zellkern. Weitere Beispiele der bekannten Tyrosinkinase, der genetischen Alterationen und die Organmanifestationen gibt Abb. 4.

Tab. 1 Klinisch hemmbare Tyrosinkinase			
Gen	Genetische Alteration	Organ	Substanz
<i>EGFR</i>	Mutation	Lunge, GBM	Gefitinib, Erlotinib
<i>ERBB2</i>	Mutation	Brust, Magen	Lapatinib
<i>FGFR1</i>	Translokation, Amplifikation	Chronische myeloische Leukämie, Lunge	PKC412, BIBF1120, BGJ398
<i>FGFR2</i>	Amplifikation, Mutation	Magen, Brust, Endometrium	PKC412, BIBF1120
<i>FGFR3</i>	Translokation, Mutation	Plasmozytom	PKC412, BIBF1120
<i>PDGFRα</i>	Mutation	GBM, GIST	Sunitinib, Sorafenib, Imatinib
<i>PDGFRβ</i>	Translokation	CML	Sunitinib, Sorafenib, Imatinib
<i>ALK</i>	Mutation, Amplifikation	Lunge, Neuroblastom, ALCL	PF-2341066
<i>MET</i>	Amplifikation	Lunge, Magen	PF2341066, XL184, SU11274
<i>KIT</i>	Mutation	GIST	Sunitinib, Imatinib
<i>FLT3</i>	Duplikation	Akute myeloische Leukämie	Lestaurtinib, XL999
<i>RET</i>	Mutation, Translokation	Schilddrüsenkarzinom	XL184
<i>ABL</i>	Translokation	Chronische myeloische Leukämie	Imatinib
<i>JAK2</i>	Mutation, Translokation	MPD	Lestaurtinib, INCB018424
<i>SRC</i>	Überexpression	Lunge, Ovar, Brust, Sarkom	KX2391, Dasatinib, AZD0530
<i>BRAF</i>	Mutation	Melanom, kolorektales Karzinom	SB590885, PLX4720, RAF265, XL281
<i>PI3K</i>	Mutation	Kolorektales Karzinom, Brust, GBM, Magen	BEZ235

Die Bezeichnung der Gene wurde nach Gene-Symbol vorgezogen, teilweise werden andere Namen für diese verwendet. GBM: Glioblastoma multiforme, GIST: gastrointestinaler Stromatumor, CML: chronische myelo-monozytäre Leukämie, ALCL: anaplastisches großzelliges Lymphom, MPD: myeloproliferative Erkrankung.

Abb. 4: Übersicht über klinisch hemmbare Tyrosinkinase, deren genetische Alteration und das Auftreten in Tumoren (Zander 2011)

1.1.3. Tumorangiogenese

Die Angiogenese kann als Neubildung von Blutgefäßen aus bereits existierenden Gefäßen, sogenannte „sprossende Angiogenese oder sprouting“ definiert werden. (Mross 2007) Davon unterscheidet man die embryonale Vaskulogenese, die aus in situ differenzierten Angioblasten entsteht. (Risau 1995) Der Pionier auf dem Gebiet der Tumorangiogenese ist Prof. Judah Folkman. Er beschrieb den Tumor Angiogenesis Factor, der später als VEGF identifiziert wurde, in seiner Hypothese

und postulierte, dass Tumorwachstum nur in Abhängigkeit von der Neubildung von Blutgefäßen möglich ist. (Folkman 1971)

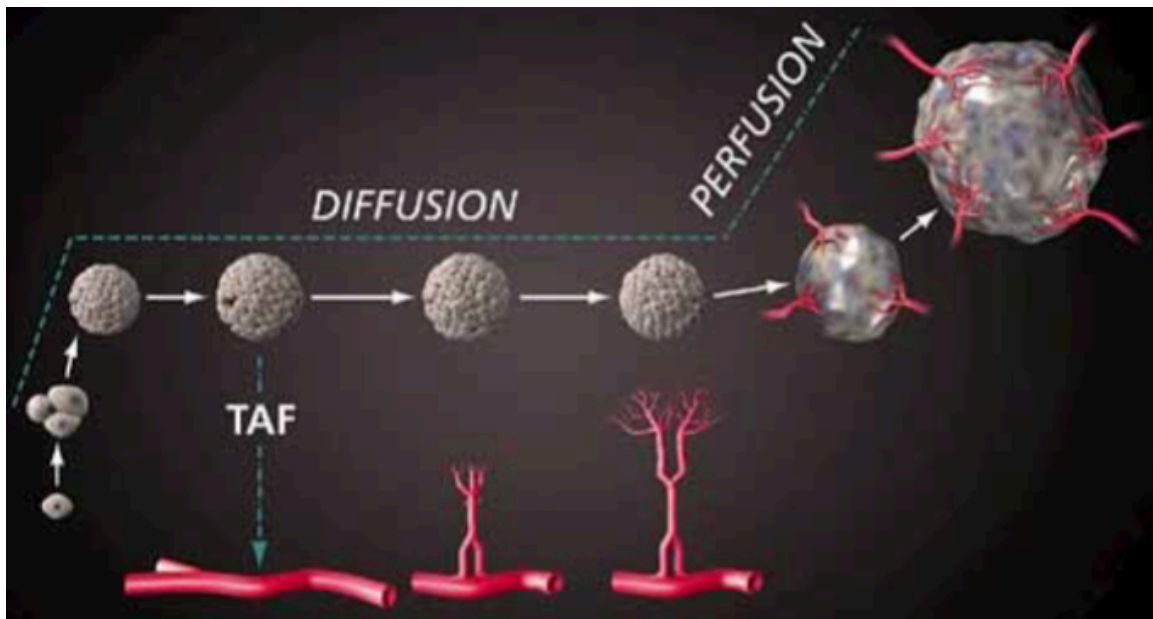


Abb. 5: Abhängigkeit des Tumorwachstums von der Angiogenese (Folkman 1971)

Die Tumorangiogenese ist also die autonome Entwicklung eines eigenen Gefäßsystems einer Neoplasie und ist essentiell für das Wachstum eines Tumors und ggf. Metastasen. (Risau 1997) Das sicherlich bekannteste Molekül der Angiogenese ist der „vascular endothelial growth factor“ (VEGF). Er wurde Ende der 80er Jahre von dem italienischen Gynäkologen Napoleone Ferrara entdeckt. (Ferrara 1989) Der stärkste Stimulus zur Ausschüttung von VEGF ist die Gewebhypoxie. Diese wird durch den „hypoxia inducible factor-1“ (HIF-1) vermittelt und durch Translokation in den Zellkern wird die Transkription von VEGF in den Tumorzellen induziert und daraufhin ausgeschüttet. (Weissinger 2007) VEGF wirkt dann über die Familie der Rezeptor-Thyrosinkinase VEGFR (VEGFR-1 bis -3). VEGFR-2 ist bevorzugt auf Endothelzellen exprimiert und gilt als Induktor der angiogenen Kaskade mit Differenzierung, Migration und Proliferation von Endothelzellen. (Wulkersdorfer 2016) Die quantitative Menge von VEGFR-2 weist bei einem gastrointestinalen Tumor auf die Aggressivität des Tumors und die Prognose hin. (Roviello 2016)

Dieser hypoxische Zustand besteht in einem sich neu bildenden Tumor unweigerlich aufgrund der Überproduktion der Zellen, als auch in Absiedlungen in fremdem

Gewebe. Bis zu einer Größe von 2mm^3 sind Tumore meist avaskulär und langsam wachsend. (Folkman 1991) Die Ernährung erfolgt in diesem Stadium per diffusionem, da Sauerstoff die physikalische Eigenschaft besitzt ca. $100\text{-}150\mu\text{m}$ ins Gewebe zu gelangen (Mogler 2011) Bei weiterer Größenzunahme findet der „angiogenic switch“ statt, indem in Tumorzellen z.B. HIF-1 gebildet wird, wodurch die Angiogenese rasant aktiviert wird, was dann unter verbesserter Blutversorgung zum Größenwachstum führt. (Almog 2009)

Der VEGF-Stimulus führt zu einem Lösen von Endothelzellen aus dem Zellverband eines umliegenden Gefäßes. Durch gezielte Proteolyse der Basalmembran, sowie der umgebenden extrazellulären Matrix ist das Auslösen möglich. (Hirschi 1998) Sie wandern dem VEGF-Stimulus entgegen um dem angiogenen Reiz zielgerichtet entgegen zu wandern, zu proliferieren und somit neue dreidimensionale kapillare Sprossen zu formen. (Mogler 2011) Die zuerst einwandernde Endothelzelle wird als Sprosszelle („tip cell“) bezeichnet. (Jakobsson 2010) Sie kann als Pionier der Tumorangiogenese angesehen werden und weist spezielle Fähigkeiten auf. Sie ist nicht lumenbildend, sondern auf die Migration spezialisiert. (Crawford 2009) Sie ist durch zahlreiche Filopodien gekennzeichnet, die den Weg durch die Extrazellulärmatrix entlang des aufgebauten VEGF-Gradienten bahnen und sezerniert proangiogene Proteine (VEGFR, DII_4 , PDGF, $\text{Ang}_{-1\text{und}2}$). (Mogler 2011) Die nachfolgenden Stielzellen („stalk cells“) exprimieren wiederum andere angiogene Proteine (z.B. Robo 4, Jadded 1, Notch1) und sind an der Lumenbildung des entstehenden Gefäßes beteiligt. Zu welcher Zelle eine Endothelzelle differenziert, wurde in der „Tip-cell-stalk-cell-Theorie“ zusammengefasst. (Hellstrom 2007) Durch die weitere Proliferation der Endothelzellen entstehen Anastomosen der neu gebildeten Gefäße und der Tumor bekommt Anschluss an die Gefäßversorgung. Das neu entstandene Gefäßnetzwerk zeigt jedoch keinen gerichteten Aufbau, sondern ist durch chaotische Aneinanderreihung von Gefäßkonvoluten und Shuntbildung zwischen den Gefäßen gekennzeichnet. Dadurch besteht an vielen Stellen eine geringe Flussgeschwindigkeit und teilweise Stase, was das Erreichen von Medikamenten zur Tumorbekämpfung erschwert. Winkler et al. hat dazu eine Modellvorstellung der sog. „vaskulären Normalisierung“ entwickelt. (Winkler 2004) Das Konzept basiert auf dem bevorzugten Untergang kleiner unreifer Tumorgefäße

unter Anti-VEGF-Therapie. Größere, stabile Gefäße bleiben bestehen, was die Gesamtzahl verringert, die Qualität der Versorgung des Tumors jedoch steigert. Somit können neben Sauerstoff und Nährstoffen auch systemisch verabreichte Chemotherapeutika besser zu dem Tumor gelangen und erklärt, warum VEGF-Antagonisten ihre synergistische Wirkung mit applizierten Chemotherapeutika zeigen.

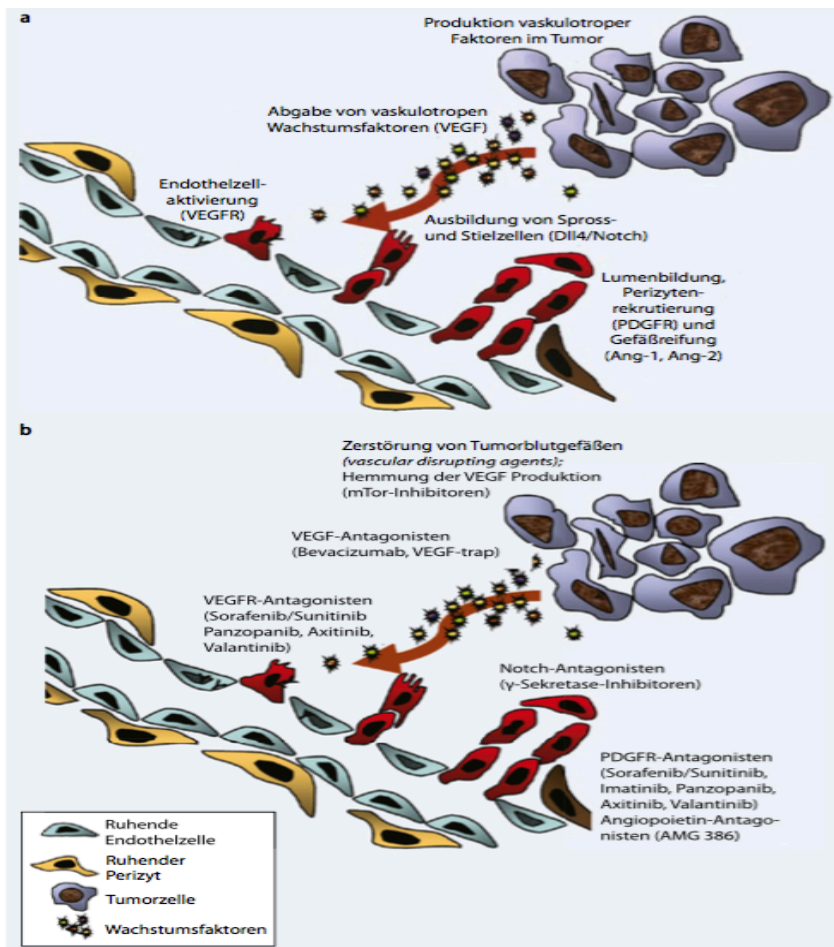


Abb. 6: Modell der tumorinduzierten Angiogenese und Angriffspunkte der Therapie (Mogler 2011)

1.2. Zielgerichtete Tumorthapien

1.2.1. Allgemeines

Die klassischen Säulen der Tumorthapie mittels Operation, Chemo- oder Radiotherapie wurde in den vergangenen Jahren durch eine weitere Therapieoption, der sogenannten zielgerichteten Therapie (engl. targeted therapy), erweitert. Dabei handelt es sich um Antikörper, die gegen molekulare Strukturen ausgerichtet sind, die in der Tumorbologie des entarteten Wachstums eine entscheidende Rolle spielen. Deshalb werden diese Therapieansätze auch als molekulare Tumorthapien bezeichnet. (Harrison et al 2009) Dies steht im Gegensatz zu konventionellen Chemotherapeutika und ionisierender Bestrahlung, die ihre Wirkung durch ungezielte Aktivierung von Stresssignalwegen nach DNA-Schädigung entfalten.

Die Forschung der Tumorbologie hat dabei einen zentralen Stellenwert. Durch die Zunahme des Verständnisses der Signalwege in Karzinomzellen kommt es zu neuen Angriffspunkten der zielgerichteten pharmakologischen Tumorbehandlung. (Hatina et al. 2012) Wichtige Vertreter dieser Medikamente sind vor allem Kinaseinhibitoren und monoklonale Antikörper, die im folgenden Teil näher beleuchtet werden, da sie in vorliegender Arbeit zur Anwendung kamen.

Aktuelle und zukünftige Forschungsbestrebungen erweitern diese Strategien der Therapie. So konnte gezeigt werden, dass es bei Virusinfektionen zu einer Verbesserung von Tumorerkrankungen gekommen ist. (Malek 2014) Der Therapieansatz, der sich daraus ableitet, ist die Herstellung onkolytischer Viren, die systemisch oder in den jeweiligen Tumor appliziert werden. Einen Einzug in die tägliche klinische Routine hat dieses Verfahren jedoch bisher nicht gefunden. (Russel 2012)

Zuletzt war es möglich, immunologische Therapiestrategien in der Tumorthapie zu etablieren. Ein Angriffspunkt dabei ist die antikörpervermittelte spezifische Aufhebung von Immuncheckpointblockaden. Das Immunsystem ist prinzipiell in der Lage, Tumorzellen zu erkennen und zu eliminieren. Manche Tumorzellen haben jedoch die Eigenschaft, sich durch spezifische Mechanismen der Immunüberwachung zu entziehen. Hier setzen die Medikamente an und vermitteln die Identifikation der Karzinomzellen und somit ist es gelungen, eine körpereigene immunologische

Tumorkontrolle zu reaktivieren. (Dietrich et al. 2015) Möglichkeiten der Therapie bestehen in der Vakzination, der Immunmodulation und dem adoptiven Transfer von immunologischen Effektoren. (Makkouk et al. 2015) Hierbei besteht noch erheblicher Forschungsbedarf und man erwartet in den nächsten Jahren, dass die personalisierte Immuntherapie von Karzinomen fester Bestandteil der onkologischen Behandlungskonzepte sein wird. (Weber 2014) Aktuell werden Daten im Rahmen einer multizentrischen Phase-III-Vakzinationsstudie beim fortgeschrittenen Uveamelanom erhoben. Dabei wird aus dem Tumor eines Patienten die RNA isoliert, um diese auf dendritische Zellen des selben Patienten zu beladen und per infusionem zurückzuführen. (Schuler-Thurner 2015)

Als eine Fortsetzung der gezielten Tumorthherapie ist die personalisierte Therapie zu verstehen. Sie basiert darauf, eine auf den Tumor des Patienten zugeschnittene Therapie anzubieten. Hierzu konnten Biomarker etabliert werden, um bereits im Vorfeld das Ansprechen des Tumors auf die jeweilige Therapie oder die empfohlene Dosierung voraussagen. Valide Biomarker, die sich zur Prädiktion effektiver, selektiver Tumorthérapien eignen, sind definiert als Läsionen im Krebsgenom, die bei der Initiierung oder Aufrechterhaltung des Tumorphänotyps eine kausale Rolle spielen und sich somit als onkogene Treiberläsionen definieren. (Buettner 2013) Dabei kann das Anschauungsbild des Tumors als Organzugehörigkeit weitestgehend verlassen werden, denn es stehen die intrazelluläre Signalwege im Fokus. Daraus ist abzuleiten, dass mittlerweile ein besonderer Signalblocker für mehrere Tumore eingesetzt werden kann, da es einen bestimmten Signalweg hemmt, der in mehreren, unterschiedlichen Tumorzellen vorkommt oder ein Inhibitor hat die Fähigkeit mehrere Vorgänge zu blockieren, die bei unterschiedlichen Tumoren vorkommen. (Jochims et al. 2006; Hatina et al. 2012) Ein bereits etabliertes Model ist z.B. die Bestimmung der Mutation D842V im Exon 18 des PDGFRA-Gens des Tumors beim Gastrointestinalen Stromatumor (GIST). Beim Nachweis dieser Mutation ist eine Therapie mit Imatinib aufgrund geringer Ansprechraten nicht empfohlen. (Fendrich 2014) Des weiteren wird die Tumor-DNA auf eine Mutation im Exon 9 des c-KIT untersucht, woraus man die empfohlene Dosierung des Imatinib ableitet. (MetaGIST 2010; Blanke 2008) Es besteht die Frage, ob bei den zu erwartenden Entwicklungen von neuen Medikamenten und konkreteren Testmöglichkeiten eine neue Tumorklassifikation auf molekularer Basis nötig sein

wird, um die modernen Therapien und den entsprechenden Entitäten Rechnung zu tragen. Weitere aktuelle Überlegungen im Zusammenhang mit einer zielgerichteten Therapie sind genetische Unterschiede innerhalb unterschiedlicher Ethnien. So wurde von einem höheren Aufkommen von Nebenwirkungen bei Asiaten im Vergleich zu Kaukasiern in der Sorafenibtherapie berichtet. (Zhang 2016) Welche weiteren Einflüsse hier zu erwarten sind ist nicht abschließend geklärt.

Insgesamt besteht aktuell eine hoffnungsvolle Situation was den Blick in die weitere Entwicklung spannend macht. Viele Felder scheinen der zielgerichteten Therapien offen zu sein. Mittlerweile konnten monoklonale Antikörper bei statinresistenter LDL-Erhöpfung etabliert werden. (Fortmüller 2014) Über den Signalweg lassen sich somit viele Erkrankungen an der Wurzel packen und gerade die Industrie hat großes Interesse an der Weiterentwicklung zielgerichteter Therapien und freut sich über kürzer werdende Zulassungsphasen und schnellere Etablierung der teuren Therapien. Medikamente mit Milliardenumsätzen lassen die Neuzulassungen rasant ansteigen, obwohl die Unterschiede der Medikamente teilweise nur marginal sind. (Ludwig 2015) So bleibt abzuwarten, wie sich Langzeitergebnisse bei der Gabe von Signalinhibitoren oder Antikörpertherapien bei nicht malignen Erkrankungen gestalten. Bei inflationärer Verwendung dieser Therapieformen ist es denkbar, die Menschheit von Haarausfall oder die Jugend von der Akne zu befreien. Der Preis dafür ist aktuell noch nicht abzusehen.

1.2.2. Tyrosinkinaseinhibitoren

Wie im Punkt 1.1.2. beschrieben, sind Tyrosinkinasen als membranständige Rezeptortyrosinkinasen oder als zytoplasmatische Nicht-Rezeptortyrosinkinasen aktiv und übertragen die Informationen zum Zellkern. Tyrosinkinaseinhibitoren haben somit die Aufgabe, diesen Informationsweg zu blockieren. Durch molekulare Untersuchungen konnten fehlerhaft funktionierende Tyrosinkinasen identifiziert werden und in einem zweiten Schritt wurden Medikamente entwickelt, die genau diese fehlerfunktionierenden Botenstoffe hemmen und somit die Tumorzellen z.B. zur Apoptose bringen.

Tyrosinkinaseinhibitoren sind zytoplasmagängige, niedermolekulare Substanzen, die aufgrund ihrer Größe auch small molecules genannt werden. Hauptangriffspunkte sind Tyrosinkinasen, die unter anderem Wachstum, Differenzierung, Zelltod und

Angiogenese von Tumorzellen in wesentlichem Maße kontrollieren. (Michel 2015) (s. Abb. 4) Die Kinaseinhibitoren blockieren die ATP-Bindungsstelle der Kinasen und verhindert damit die Phosphorylierung und damit die Informationsweitergabe. (Zander 2011)

Die Einleitung der erfolgreichen Tumorbehandlung startete mit Trastuzumab bei HER2-überexprimierenden Brusttumoren. (Piccart-Gebhart 2005) Aufgrund der positiven Ergebnisse erfolgte eine rasche Weiterentwicklung des Gedanken und es folgten weitere Kinaseinhibitoren mit teils sehr guten Ergebnissen. So konnte Imatinib durch Hemmung der ABL-Kinase bei chronisch myeloischer Leukämie erfolgreich eingesetzt werden. Da ein Großteil der Tumorzellen die Zielveränderung tragen, konnte das 5 Jahre rezidivfreie Überleben auf 89% gesteigert werden. (Druker 2006) Dieser Erfolg führte zu einer Ausweitung der Zulassung und so konnte herausgefunden werden, dass die Substanz auch bei Mutationen im Bereich c-KIT und des PDGFRA-Gen wirkt. (Heinrich 2003) Mit dem Einsatz von Imatinib konnten Patienten mit nicht resektablen gastrointestinalen Stromatumoren profitieren, da das klinische Ansprechen auf bis zu 50% gesteigert werden konnte, im Gegensatz zu 5% unter konventioneller Chemotherapie. (DeMatteo 2000)

Ein generelles Problem der gezielten Therapie, die auf einen singulären intrazellulären Signalweg abzielt, ist das relativ rasche Auftreten von Resistenzen. So reicht im Fall von Imatinib ein einzelner Aminosäureaustausch in der Kinasedomäne im BCR-ABL-Gen aus, um die therapeutische Wirkung drastisch zu reduzieren, indem diese Mutation die inhibitorische Aktivität des Therapeutikums blockiert. (Kroll et al. 2007; Gorre et. al 2001) Deshalb erfolgt die Therapie häufig in Form von Kombinationen, in denen sich die Medikamente gegenseitig in ihrer Wirkung verstärken um das Auftreten von Subklonen zu verhindern. Die Therapie des Mammakarzinoms kann dafür als Beispiel herangezogen werden, indem abhängig des HER-2 Status eine angepasste Therapie in Kombination gewählt wird. Bisher hatten HER-2 positive Trägerinnen eine ungünstigere Prognose, was durch den Einsatz von HER-2-zielgerichteter Therapie mit monoklonalen Antikörpern gebessert werden konnte. (Jäger 2015) Ein weiterer Ansatz sind Multityrosinkinaseinhibitoren, die nicht exklusiv eine Tyrosinkinase im Signalweg einer Tumorzelle angreifen, sondern gleich mehrere. (Zander 2011) Hierzu zählt auch das in dieser Arbeit untersuchte Sorafenib.

Die Resistenzentwicklung führte dann zur Entwicklung der zweiten Generation der Tyrosinkinaseinhibitoren. Sie bewerkstelligen eine potentere und selektivere Bindung, teilweise sogar irreversibel. Als Beispiel sind die Zweitgenerationsinhibitoren von BCR/ABL Nilotinib und Dasatinib zu nennen. (Kantarjian 2010)

Tyrosinkinaseinhibitoren haben im Gegensatz zu klassischen Chemotherapeutika eine bessere Verträglichkeit und ein geringeres Nebenwirkungsprofil. Unerwünschte Effekte wie Übelkeit/Erbrechen, Haarausfall, und Schleimhautschäden treten nicht mehr auf. (Zander 2015) Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR) führen typischerweise zu akneiformen Hautveränderungen und Durchfall. (Kobayashi 2005) Inhibitoren der ABL- und SRC-Kinasen sind v.a. durch eine leichte Knochenmarksuppression gekennzeichnet. (Hartmann 2009) Sämtliche antiangiogenetisch wirksamen Tyrosinkinaseinhibitoren führen zu einer Steigerung des systemischen Blutdrucks und einer Beeinträchtigung der Wundheilung. (Hartmann 2009) Aufgrund der mäßigen Nebenwirkungen finden die Therapien meist gute Akzeptanz bei den Patienten und führen zu weniger Therapieabbrüchen als unter klassischen Chemotherapeutika. (Stenner-Liewen 2006) Eine weitere Nebenwirkung ist die messbare Volumenreduktion von Organen, was in dieser Arbeit auf das Pankreas bezogen weiter untersucht wird.

1.2.2.1. Sorafenib

Sorafenib ist ein oraler Multityrosinkinaseinhibitor. Die orale Verabreichung ist aufgrund der mittleren relativen Bioverfügbarkeit von 40% möglich und kann unabhängig von oder gemeinsam mit einer Mahlzeit erfolgen. Die maximale Plasmakonzentration wird nach ca. drei Stunden erreicht. Um ausreichende Wirkspiegel zu erreichen muss eine tägliche Einnahme erfolgen. Hier zeigte sich dann auch die Akkumulation des Medikaments auf eine fünf-fache Konzentration im Vergleich zu einer Einzeldosis. Im Anschluss an eine sieben tägige Gabe stellt sich eine Steady-State-Konzentration im Plasma ein. Die nachgewiesenen Sorafenib-Analyte sind zu 80% unverändertes Sorafenib. Zusätzlich konnten acht Metabolite nachgewiesen werden. Davon ist der häufigste Metabolit Pyridin-N-oxid, der in vitro eine mit Sorafenib vergleichbare Aktivität und Wirkung besitzt. Sorafenib wird nach 25-48 Stunden eliminiert. Die primäre Metabolisierung erfolgt hepatisch, die Ausscheidung zu 77% in den Fäzes und zu 19% über den Urin. (Merz 2016,

Lachenmayer 2012, Strumberg 2017).

Der Wirkstoff wurde als Inhibitor der RAF-Kinase (s. 1.1.2.) entwickelt, die im RAS/RAF Signalweg eine zentrale Rolle spielt. Bei entarteten Zellen führt eine Mutation im Signalweg zu einer gesteigerten Proliferation, den Sorafenib unterbrechen kann. Dabei ist Sorafenib nicht nur auf diese Aufgabe ausgelegt, sondern hemmt mehrere Kinasen und wird deshalb als Multityrosinkinaseinhibitor bezeichnet. Darunter fallen VEGFR, FLT-3, PDGF- β -R und c-KIT. (Weissinger 2007) Es wurde bereits 2004 in der EU als Arzneimittel zugelassen. (Kroll et. al 2007) Zunächst erfolgte die Zulassung zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms bei unwirksamem Therapieverlauf mit Interleukin-2 und IFN- α . (Escudier 2007) Aufgrund der Verträglichkeit und des Ansprechens konnte die Zulassung für unterschiedliche Krebsarten erweitert werden. Aktuell besteht eine Zulassung zur Therapie des hepatozellulären Karzinoms, wobei hier eine Erstlinien-Therapie in der palliativen Situation ohne Kombination besteht. (Ettrich 2015) Des weiteren ist eine Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen, radiojodrefraktären, differenzierten Schilddrüsenkarzinom gegeben. (Spitzweg 2015) Weitere Zulassungen werden erwartet, z.B. für das kolorektale Karzinom, GIST und Leukämie. (Wulkendorfer 2016)

Da Multityrosinkinaseinhibitoren an mehreren Signalwegen eingreifen, gibt es ein breitgefächertes Nebenwirkungsspektrum dieses Medikamentes. Im Vordergrund stehen mit über 30% kutane Reaktionen in Form eines makulopapulösen Arzneimittlexanthems und dem Hand-Fuß-Syndrom mit Erythem, Schwellung, kallusartigen Verhornungen, Blasenbildung und starker Schmerzhaftigkeit an Stellen mechanischer Belastung palmoplantar. (Burbach 2013; Degen 2010a) Dies ist ein häufiger Grund, warum die Therapie dosisreduziert oder ausgesetzt wird. (Gutzmer 2011) Ein Hypothyreoidismus tritt bei 18% der Patienten auf. (Brown 2011) Daraus resultierend und aufgrund weiterer Ursachen treten Fatiguesymptomatik und Diarrhoen mit 25-50% häufiger auf. Schwerwiegende Diarrhoen sind mit 2-3% seltener und bessern sich meist nach einer Therapiepause (Bowen 2013) Eine weitere häufige Nebenwirkung ist die arterielle Hypertonie. (Grgic 2016) Sie tritt meist bereits nach sehr kurzer Therapiezeit auf und ist nach Absetzen reversibel. Eine Studie zeigte bereits nach 6 Tagen bei 93% der Patienten einen Anstieg der Blutdruckwerte, in seltenen Fällen jedoch Therapiebedürftig. (Maitland 2009) Weitere

Untersuchungen zeigten, dass das Auftreten erhöhter Blutdruckwerte mit dem Therapieerfolg korreliert, da eine effektive Blockade des VEGF-Signalwegs angenommen wird. Eine Dosisanpassung abhängig von den Blutdruckwerten wird diskutiert. (Scartozzi 2009) Die Entstehung epithelialer Hauttumore wird ebenso beschrieben, ist jedoch weitaus seltener. (Degen 2010b; Schneider 2016) Weitere seltene Ereignisse sind Leberfunktionsstörungen. (Kuroda 2016) Des Weiteren treten Neutropenie, Thrombopenie, Anämie, Neuropathie, Kardiotoxizität (3%) und Blutung bei weniger als 5% der Patienten auf. (Kirchner 2011) Eine auf diese Arbeit bezogene wichtige Nebenwirkung sind Hypophosphatämien. Der pathophysiologische Mechanismus ist nicht vollständig geklärt. Sie ist häufig mit einem Vitamin-D-Mangel und Diarrhoe vergesellschaftet. Man geht von einer exokrinen Dysfunktion des Pankreas mit konsekutiver Vitamin-D-Malabsorption aus. Zusätzlich wird eine Erhöhung der Lipasewerte beschrieben. Hier wird eine Pankreasenzymsubstitution empfohlen. (Mir 2012)

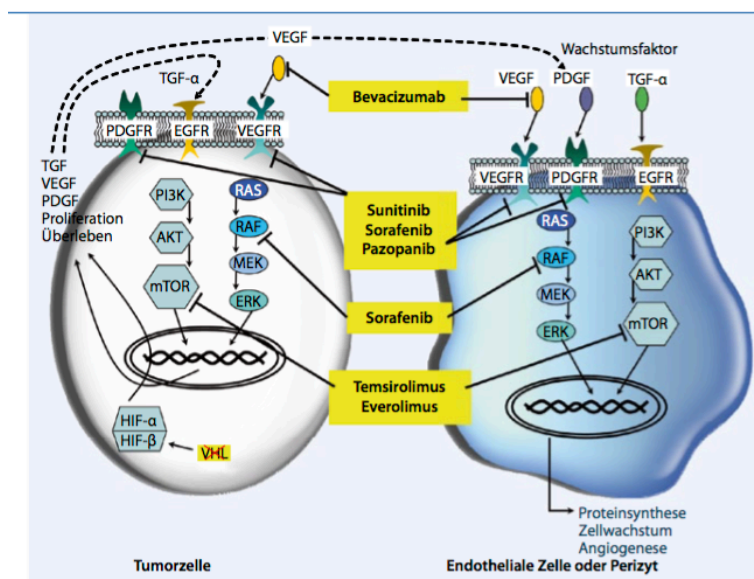


Abb. 7: Angriffspunkte von Sorafenib am Beispiel des metastasierten Nierenzellkarzinoms (Kirchner 2011)

1.2.3. Monoklonale Antikörper in der Tumorthherapie

Die in der modernen Tumorthherapie verwendeten monoklonalen Antikörper sind künstlich hergestellte Antikörper, die sich gegen eine spezielle Struktur an Krebszellen richten und so zum gewünschten Effekt führen. Die Wirkungsweise monoklonaler Antikörper kann auf verschiedenen Mechanismen beruhen: (Rawluk 2014)

- Kompetitive Rezeptorbindung: Blockade rezeptorvermittelter Wirkungen
- Rezeptoraktivierung: Induktion rezeptorvermittelter Wirkungen
- Antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität
- Immunmodulation durch Hemmung inhibitorischer Rezeptoren
- Komplementaktivierung und komplementvermittelte Zytotoxizität
- Konjugation von Antikörpern mit radioaktiven bzw. zytotoxischen Komponenten
- Signalkaskadenmodulation

Mit monoklonalen Antikörpern wurde eine passive Immuntherapie entwickelt. Durch Chimärisierung wird die antigenbindende Stelle eines Mausantikörpers dem Gerüst eines menschlichen Antikörpermoleküls hinzugefügt, da es zunächst zu starken allergischen Reaktionen auf die Fremdkörper kam. Somit entwickelte man eine Humanisierung der Antikörper, indem die antigenbindende Region an humane IgG-Antikörper gekoppelt wurde. (Stenner-Liewen 2006) Für die Entwicklung der Technik zur Herstellung monoklonaler Antikörper im Jahr 1975 haben Köhler und Milstein 1984 den Nobelpreis erhalten. (Byrd 2003) Beispiele für eine erfolgreiche Einführung von Antikörpertherapien ist Trastuzumab, das gegen den Membranrezeptor HER2 auf Mammakarzinomzellen gerichtet ist. Beim Menschen sind vier Rezeptoren HER1-4 bekannt, die durch Stimulation extrazellulärer Liganden, z.B. dem Wachstumsfaktor EGF, ein Wachstumssignal nach intrazellulär durch Tyrosinkinaseaktivität weitergeben. (Stenner-Liewen 2006) Bei Vorliegen einer Mutation im HER2-Gen führt diese dann zur Überexpression des Rezeptors und somit zur malignen Entartung. Kann man diese Mutation im Tumorgewebe nachweisen, bedeutet dies, dass die Antikörpertherapie indiziert ist. (Ross 2003) Bei dem in dieser Arbeit untersuchten Bevacizumab handelt es sich ebenfalls um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, der gegen den VEGF Rezeptor („vascular endothelial growth factor“) gerichtet ist. Dies ist der Hauptansatzpunkt der antiangiogenetischen Tumorthherapie. (Kasper 2012)

1.2.3.1. Bevacizumab

Bevacizumab war 2004 das erste antiangiogene Medikament, das auf dem amerikanischen Markt zugelassen wurde. Ein Jahr später erfolgte die Zulassung in Europa, was nach wie vor als bedeutender Meilenstein der modernen Onkologie gilt, da nicht die Tumorzelle selbst, sondern die Tumorangio-genese geschädigt wird und somit das Wachstum gezielt gehemmt wird. (Ferrara 2002) Dies gelingt dadurch, dass der rekombinante monoklonale IgG1-Antikörper Bevacizumab an lösliches VEGF-Protein bindet und das Andocken an den VEGF-Rezeptor verhindert und somit die Initialreaktion der Gefäßneubildung verhindert. Die biologische Halbwertszeit im Blut nach intravenöser Applikation beträgt zwei bis vier Wochen. (Mogler 2011)

Die Zulassung von Bevacizumab liegt aktuell für folgende fortgeschrittene, metastasierte Erkrankungen vor: (Michel 2015)

- Metastasierte kolorektale Karzinome
- Metastasiertes Mammakarzinom
- Metastasiertes Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinoms
- Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Glioblastom

Zusätzlich findet Bevacizumab als „off-label-use“ in der Ophthalmologie bei Makuladegeneration Anwendung. Es erfolgten intraoculäre Injektionen um die Neoangiogenese der Netzhaut zu unterbinden. (Moja 2014)

Beim kolorektalen Karzinom konnten erhebliche Erfolge in der vergangenen Dekade verzeichnet werden. So lag das Gesamtüberleben in der „Vor-Antikörper-Ära“ bei 16-17 Monaten bei fortgeschrittenem Stadium. (Kasper 2012) Unter Einsatz von Kombinationstherapien mit Antikörpern konnte dies auf 30 Monate sowie einer 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 25% gesteigert werden, wohingegen der Einsatz als neoadjuvante oder adjuvante Therapie beim kurativ resezierten Patienten keinen Vorteil brachte. (Kopetz 2009) Ebenso erfolgreich, war der Einsatz beim metastasierten Nierenzellkarzinom mit einer Verdopplung des Gesamtüberlebens von 10 auf 20 Monate. (Rini 2008) Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass der

prophylaktische Einsatz von Bevacizumab beim Lungenadenokarzinom das Auftreten von Makrohirnmetastasen verhindern konnte. (Kienast 2010) Dies konnte in einer Phase-III-Studie klinisch bestätigt werden. (Winkler 2013) Der spätere Einsatz bei bereits bestehenden Hirnmetastasen konnte dagegen keinen Vorteil zeigen. Bei Melanommetastasen konnte dies nicht bestätigt werden. (Winkler 2014)

Weiterhin ergaben Untersuchungen, dass der VEGF-Antikörper auch für die Aufrechterhaltung der Homöostase der Blutgefäße im Erwachsenenalter mitverantwortlich ist. (Lee 2007) Man vermutet, dass die Anti-VEGF-Wirkung zur Apoptose von Endothelzellen führt und damit zur Unterbrechung der endothelialen Kontinuität der Gefäßauskleidung und somit zur Rarefizierung des Gefäßsystems führen kann. (Loew, A. 2013) Daraus resultieren auch typische Nebenwirkungen wie Thrombosen, Embolien, Blutungen und Perforationen durch Nekrosezonen des GI-Traktes, da die subendotheliale, prokoagulatorische Matrix freiliegt und es durch die VEGF-Blockade zu einer verminderten Freisetzung von anti-thrombotischen Faktoren wie Stickoxid (NO) kommt. Weitere typische Nebenwirkungen sind die arterielle Hypertonie, die Anämie und das Fatiguesyndrom.

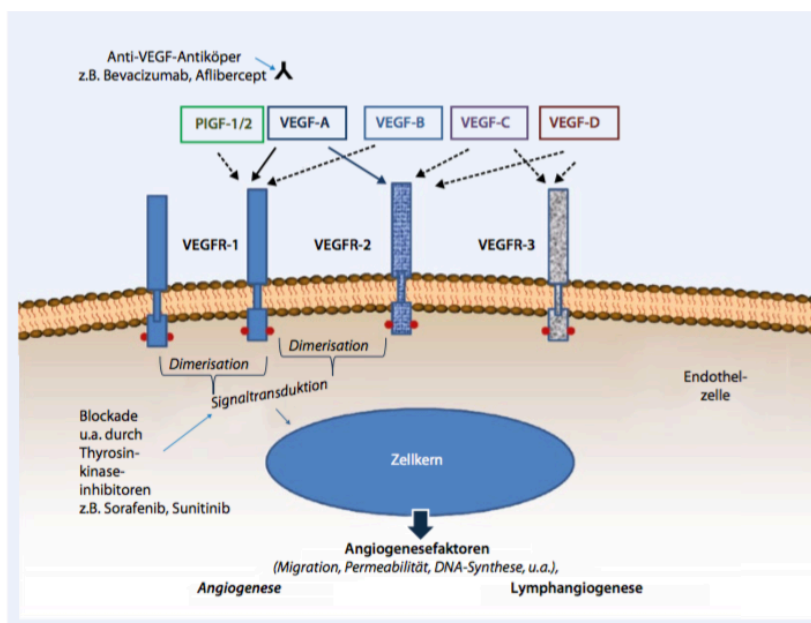


Abb. 1 Vereinfachtes Schema der Angiogeneseregulation und -inhibition. VEGF vermitteln ihren angiogenetischen Effekt über die Bindung an spezifische VEGF-Rezeptoren. Die Bindung der Liganden führt zur Dimerisierung des Rezeptors und in Folge über die Phosphorylierung der Rezeptor-tyrosinkinasen zur Signaltransduktion. Zu den primären Rezeptoren zählen VEGFR-1 und VEGFR-2, die im Wesentlichen mit der Angiogenese assoziiert sind, der dritte primäre Rezeptor VEGFR-3 ist mit der Lymphangiogenese assoziiert. Anti-VEGF-Antikörper (wie Bevacizumab) sind gegen Liganden (hier VEGF-A) der VEGFR gerichtet und haben damit einen antiangiogenetischen Effekt. Tyrosinkinaseinhibitoren (wie Sorafenib) beeinflussen die nachgeschaltete Signaltransduktion. VEGF, „vascular endothelial growth factor“, VEGFR, „vascular endothelial growth factor receptor“, PIGF, „placental growth factor“

Abb. 8: Angiogeneseregulation und- inhibition (Loew, A. 2013)

1.3. Technik der Organvolumetrie durch Computertomographie

Der Siegeszug der Computertomographie (CT) begann in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts. Nach mathematischen Berechnungen zu Beginn durch Radon und Cormack entwickelte Hounsfield den ersten Computertomographen als sog. Kopf-Scanner EMI Mark 1. Zunächst erfolgten Gehirnuntersuchungen, bei der die Erstellung einer Schicht mehr als fünf Minuten in Anspruch nahm. Es folgte eine rasante Entwicklung und die Geräte konnten in allen Fachbereichen die Diagnostik erweitern und sind heute aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken.

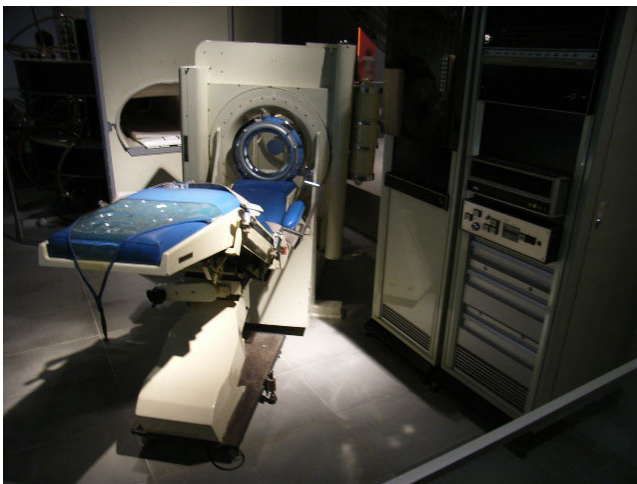


Abb. 9: Erstes klinisches CT der Firma EMI

Grundsätzlich finden in der Computertomographie rotierende Röntgenröhren mit gegenüberliegenden Röntgen-Detektoren Anwendung. Diese rotieren 360° um eine sog. Gantry, wo der Patient auf einem beweglichen Untersuchungstisch Platz findet. Der fächerförmige Strahl durchleuchtet dann das Untersuchungsobjekt und je nach Absorption in den unterschiedlichen Geweben erfolgt nach Registrierung am Detektor eine Umwandlung in ein elektrisches Signal, das dann rechnerisch in ein Bild umgewandelt wird. (Schwarz Müller-Erber 2012)

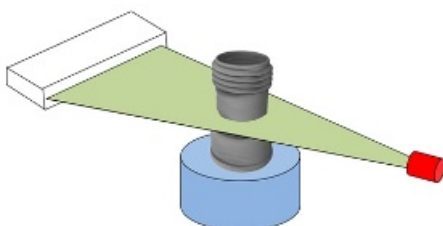


Abb. 10: Darstellung Aufbau CT mit rot=Röntgenröhre, weiß=Detektor,

Früher rotierte eine einzelne Röhre um den Patienten und der Tisch wurde nach jeder Umrundung um die entsprechende Schichtdicke vorgeschoben. Heute finden Spiral-CTs in mehrzeilen-Techniken Anwendung. Dabei kann durch kontinuierlichen Tischvorschub und Anwendung mehrerer Röntgenröhren eine hohe Ortsauflösung bei schnellen Untersuchungen gewährleistet werden. Die Schichtdicke ist dabei variabel einstellbar. Die Daten werden als Rohdaten gespeichert und können im Anschluss mit unterschiedlichen Fragestellungen betrachtet werden. So konnten auch bei unserer Studie die Daten ausgewertet werden.

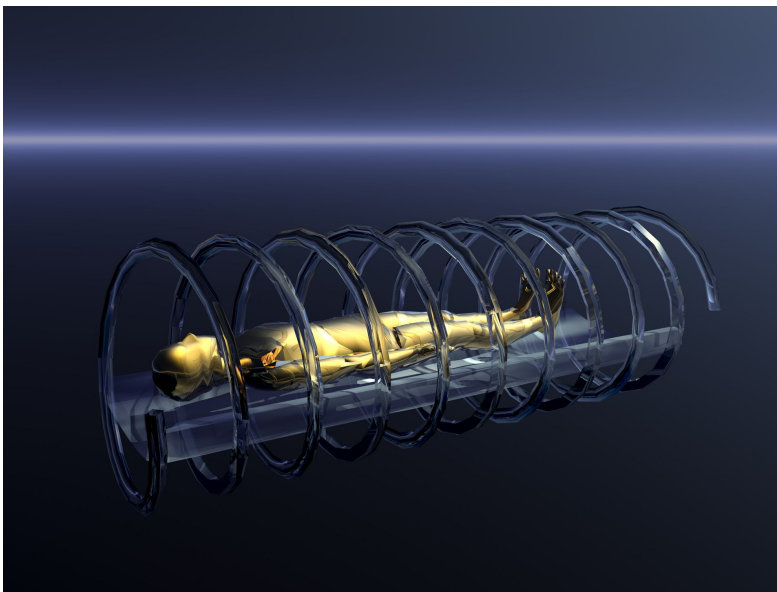


Abb. 11: Helicaler Verlauf des der CT-Untersuchung

Zur verbesserten Visualisierung werden Kontrastmittel intravenös, oral oder rektal verabreicht. In der Regel finden jodhaltige und wasserlösliche Kontrastmittel Anwendung. Hierdurch wird der Kontrast im dargestellten Gewebe erhöht und Fragestellungen bzgl. Tumorausdehnung, Metastasierung oder z.B. Durchblutungssituationen können besser beantwortet werden. Diese werden bei der intravenösen Anwendung durch eine Spritzenpumpe verabreicht. Das Kontrastmittel verteilt sich dann im Gewebe mit unterschiedlicher Geschwindigkeit, was zu einem unterschiedlichen Abstand von Gabe des Kontrastmittels und erfolgter Untersuchung im CT führt. Dieser sog. Delay wird insbesondere durch die Fragestellung bestimmt, da z.B. bei der Untersuchung von Arterien eine Perfusion des Gewebes nicht abgewartet werden muss.

Die Absorption im Gewebe führt durch rechnerische Transformation zu Bilddaten.

Hierbei entstehen unterschiedliche Graustufen, die einem Schwächungswert der Röntgenstrahlung im Gewebe entsprechen. Diese Stufen werden in -1000 bis +3000 Hounsfieldeinheiten (HE) eingeteilt. Dabei hat Wasser den Wert 0, Luft -1000 und Kompakta einen Wert von 1000 HE. Jeder Bildpunkt, also Pixel, kann hierdurch einer HE zugewiesen und analysiert werden. Abhängig von der Schichtdicke kann man jedem Pixel ein Volumenelement, ein Voxel, zuordnen. Das Volumen einer Struktur kann somit durch die Summe der Voxel errechnet werden. (Schwarz Müller-Erber 2012) Über die Zeit wurden manuelle, semiautomatische und automatische Verfahren zur Volumenberechnung entwickelt. (Nakayama 2006) Halb- oder vollautomatische Systeme verwenden unterschiedliche Dichteparameter eines Organs im Vergleich zu dessen Umgebung, um das Volumen zu bestimmen. Bei einer semiautomatischen Volumenberechnung werden die Grenzen des zu berechnenden Organs per Hand auf jedem Bild markiert, sog. ROI- Technik – Region of Interest - und die Software kann dann das Volumen errechnen. Studien zeigten einen hohen Grad an errechnetem und tatsächlichem Volumen mit dieser Technik. (Djuric-Steanovic 2011). Zusätzlich zeigte sich eine hohe Verlässlichkeit in intra- und inter-observer-variabilität. (Lundqvist 2012) Eine Weiterentwicklung scheint die automatische Lebervolumetrie darzustellen. Hier konnten Untersuchungen zeigen, dass eine automatische Untersuchung von Spenderlebern einer semiautomatischen Auswertung nicht nachsteht, jedoch gerade in Hinsicht der Bearbeitungszeit deutliche Vorteile aufweist. (Suzuki 2011)

2. Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Durch Angiogenese werden in der Tumorbilogie viele Mechanismen beeinflusst. So spielt sie eine zentrale Rolle sowohl im Tumorwachstum als auch in der Metastasenentwicklung. Dabei sind Thyrosinkinase ein wichtiger Bestandteil in der Modulation der Signalwege für die benötigten Wachstumsfaktoren. Hier stellte sich ein Angriffspunkt dar, um durch eine medikamentöse Therapie in die Signalwege einzugreifen und den Tumorwachstum oder die Metastasierung zu beeinflussen. Anwendung finden diese Mechanismen in der Interaktion mit dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Hierzu gehören z.B. die

Thyrosinkinaseinhibitoren (TKI, z.B. Sorafenib) und Antikörper gegen VEGF (z.B. Bevacizumab), die zur gezielten Therapie gegen maligne Erkrankungen eingesetzt werden.

Dabei wurde von unterschiedliche Nebenwirkungen der TKIs berichtet. So leiden bis zu 47% Prozent der Patienten unter der Therapie mit Sorafenib an Diarrhoen, was auf unterschiedliche Gründe zurückzuführen ist (Makita 2010). Ein Grund ist das Auftreten einer Pankreasinsuffizienz (Li 2014, Mir 2012). Einige Fallstudien zeigten eine Atrophie und Dysfunktion unterschiedlicher Organe, inklusive Pankreas, während und nach der Therapie mit den TKIs Sorafenib oder Sunatinib (Makita 2010, Antoun 2010, van Doorn 2011, Hescot 2013). Antikörper gegen (VEGF) reduzieren die Mikrovaskularisation durch Regression des kapillären Gefäßnetzes und führen dadurch ebenfalls zur Atrophie. Dies konnte in Tierversuchen z.B. für die Trachea gezeigt werden (Grgic 2016). Ein Fallbericht mit zwei Patienten zeigte eine reversible exokrine Pankreasinsuffizienz während der Therapie mit Sorafenib und eine Reduktion des Pankreasvolumens um 20% und 35% nach einer Therapiedauer von 18 und 36 Monaten (Hescot 2013). Die Autoren dieser Studien vermuteten, dass die Inhibition des proangiogenetischen Vascular Endothelial Growth Factor die Mikrovaskularisation in gesundem Gewebe stört und somit für die Atrophieeffekte verantwortlich ist. Um die Theorie der Rolle des VEGFs bei diesem Vorgang weiter zu untersuchen war unser Ansatz, zusätzlich die Auswirkungen eines weiteren Medikamentes zu untersuchen, welches ein Antikörper gegen VEGF ist.

Zusammengefasst ist das Ziel der vorliegenden Studie die Untersuchung der Auswirkungen von Sorafenib als Thyrosinkinaseinhibitor im VEGF-Signalweg und Bevacizumab als Antikörper gegen VEGF auf das Pankreasvolumen, das damit als Marker für die Atrophie des Pankreas unter der Therapie gilt. Dies erfolgt durch Auswertung von CT-Untersuchungen. Es wird das Volumen des Pankreas vor und nach der Therapie bestimmt. Da die Therapie mit Bevacizumab in Kombination mit Fluorouracil und oder Irinotecan durchgeführt wird erfolgt der Vergleich der Gruppen gegen eine Kontrollgruppe, die nur Fluorouracil und Irinotecan erhalten hat. Somit möchten wir klären, ob die in den VEGF-Mechanismus eingreifenden Medikamente Sorafenib und Bevacizumab zu einer Atrophie führen und ausschließen, dass die zusätzlich gegebenen Therapiebestandteile dies verursachen.

3. Material und Methoden

3.1. Ethische Grundlage

Die Studie erhielt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München unter der Projektnummer 414/13.

3.2. Patientenkollektiv

Alle 42 Patienten der vorliegenden Studie wurden in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München im Zeitraum von 2005 bis 2014 aufgrund eines malignen Tumorleidens behandelt. Das Patientenalter für die Studie wurde zu dem Zeitpunkt des Baseline-CTs festgelegt.

Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe mit 15 Patienten erhielt Sorafenib. Diese wird nachfolgend auch Sorafenibgruppe genannt. Eine zweite Gruppe mit 16 Patienten unterzog sich einer Therapie mit Bevacizumab mit 5-FU und/oder Irinotecan. Diese wird nachfolgend auch Bevacizumabgruppe genannt. Die dritte Vergleichsgruppe mit 11 Patienten war nur unter einer Therapie mit 5-FU und Irinotecan. Diese wird als Kontrollgruppe bezeichnet. Eine Unterscheidung innerhalb der Gruppen in zu behandelnde Malignome erfolgte nicht.

Die Gabe der Medikation erfolgte standardisiert nach entsprechender Maßgabe der Klinik für Innere Medizin II. Bei der Sorafenibtherapie handelte es sich um eine orale Gabe des Medikaments in Tablettenform. Hierzu bekamen die Patienten eine Tagesdosis von 800 mg in zwei Einzeldosen zu je 400 mg. Die Dauer der Sorafenibtherapie wurde auf den folgenden vollen Monat gerundet und die Gesamtdosis auf der Basis einer Gabe von 800 mg/d errechnet, da die Applikation ohne tägliche Kontrolle in häuslicher Umgebung möglich ist. Die Bevacizumab- und Fluorouracilabgabe fand in der onkologischen Tagesklinik statt. Hierzu wurde das Medikament nach SOP i.v., in der Regel über einen Port, nach entsprechender standardisierter Vorbereitung gegeben. Die Dosierung konnte aufgrund der Protokolle nachvollzogen und damit konkret angegeben werden.

Die vorliegende Arbeit ist als retrospektive Studie angelegt. Zur Erhebung der Daten und anschließender statistischer Auswertung wurden Patientenunterlagen aus dem SAP-System oder aus papiergebundenen Akten und CT-Scans herangezogen.

Folgende Parameter wurden erhoben:

1. Patientenbezogene Parameter
 - Geschlecht
 - Alter
 - Größe
 - Gewicht vor und nach Therapie
 - BMI vor und nach Therapie
 - Alkoholenuss
 - Vorliegen einer akuten oder chronischen Pankreatitis
 - Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2

2. Therapiebezogene Parameter
 - Therapiedauer
 - Gesamtdosis
 - Zeitpunkt Baseline-CT
 - Pankreasvolumen Baseline-CT
 - Zeitpunkt Follow-up CTs
 - Pankreasvolumen Follow-up CTs

3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der zutreffenden Patienten erfolgte über die Datenbank des Klinikums rechts der Isar der TU München. Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert und daraus die Gruppen zusammengestellt. Eingeschlossen wurden Patienten, die eine onkologische Therapie mit a. Sorafenib oder b. Bevacizumab mit 5-FU und/oder Irinotecan oder c. 5-FU und Irinotecan erhalten haben. Die Therapiedauer musste mindestens 6 Monate dauern. Als nächster Schritt musste ein Baseline-CT vorliegen, das höchstens drei Monate vor Beginn der Behandlung mit Abbildung des Pankreas angefertigt wurde. Als weiteren Punkt musste ein zweites CT vorliegen, das

höchstens ein Monat nach Ende der Therapie mit Abbildung des Pankreas durchgeführt wurde. Eine Unterscheidung der zugrundeliegenden Tumorerkrankung fand nicht statt.

Da diverse Voraussetzungen zu Veränderungen des Pankreasvolumens führen können, mussten Ausschlusskriterien formuliert werden, unter denen Patienten aus der Studie ausgeschlossen wurden. Patienten mit Pankreastumoren, inkl. Metastasen im Pankreas, mussten detektiert und ausgeschlossen werden. Ebenso Patienten mit akuter oder chronischer Pankreatitis. Des Weiteren konnten Patienten mit Vorliegendem Typ1 Diabetes mellitus nicht in die Studie eingeschlossen werden.

3.4. Bestimmung des Pankreasvolumens

Das Volumen des Pankreas wurde mittels Volumetrie anhand von CT-Untersuchungen mit einem 256-Zeilen CT in 5 mm Schichtdicke bestimmt. Zur Auswertung fanden die Bilder der portalvenösen Phasen Anwendung. Die Aufnahmen wurden retrospektiv beurteilt und ausgewertet. Dies geschah durch eine semiautomatische Software (Philips IntelliSpace Portal, Version 5.0, Philips Healthcare, Amsterdam, Netherlands). Dabei werden die Rohdaten in dreidimensionale Bilddaten rekonstruiert. Die Markierung der Organgrenzen erfolgte per Hand durch die ROI-Methode (Region of Interest). Durch die Markierung kann die Software dann das Volumen der markierten Region berechnen.

3.5. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgt mit IBM SPSS Statistics 23 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Um die unterschiedlichen Pankreasvolumina zu vergleichen wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test angewandt. Um die Patientencharakteristika und die Behandlungen zwischen den verschiedenen Gruppen miteinander zu vergleichen fanden der Chi-quadrat Test, der Mann-Whitney-U-Test oder der Kruskale-Wallis-Test Anwendung. Die Spearmankorrelation fand Anwendung, um die Beziehung zwischen Therapiedosis und absoluter Veränderung des Pankreasvolumens zu testen. P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenbezogene Parameter

Insgesamt wurden 42 Patienten in die Analysen eingeschlossen. Es wurden insgesamt 9 Frauen und 33 Männer in die Studie aufgenommen. 15 Patienten wurden der Sorafenibgruppe, 16 Patienten der Bevacizumabgruppe und 11 Patienten der Kontrollgruppe zugeteilt. In jeder Gruppe waren drei Frauen eingeschlossen. Der Anteil der Frauen lag bei 25% in der Sorafenibgruppe, 23% in der Bevacizumab und 38% in der Kontrollgruppe. Die Patienten in der Sorafenibgruppe waren im Median 68 Jahre, in der Bevacizumabgruppe 62 Jahre und in der Kontrollgruppe 68 Jahre alt. Größe, Gewicht und BMI waren in den einzelnen Gruppen nicht klinisch relevant verschieden und können aus der Tabelle entnommen werden. Eine chronische Pankreatitis konnte bei allen Patienten in allen Gruppen ausgeschlossen werden. Diabetes mellitus Typ 2 war in 4/15 (26,7%), 5/16 (31,3%) und 1/11 (9,1%) Patienten in der Sorafenibgruppe, in der Bevacizumabgruppe und in der Kontrollgruppe vorhanden. Nach den medizinischen Unterlagen stehen für alle Patienten anamnestische Daten zum Alkoholkonsum zur Verfügung. So hatten 6/15 (40,0%), 4/16 (25,0%) und 1/11 (9,1%) für die Sorafenib-, Bevacizumab- und die Kontrollgruppe einen Alkoholkonsum, der die vorgeschlagene Grenze von 12 g / Tag für Frauen und 24 g / Tag für Männer von reinem Alkohol überschreitet.

Merkmal	Einheit	Wert
Geschlecht		
Weiblich	n (%)	9 (21%)
Männlich	n (%)	33 (79%)

Tab. 1: Geschlechterverteilung

Einheit	Sorafenibgruppe	Bevacizumabgruppe	Kontrollgruppe
Patienten			
n	15	16	11

Tab. 2: Verteilung der Pat. auf die Behandlungsgruppen

Einheit	Sorafenibgruppe	Bevacizumabgruppe	Kontrollgruppe
Geschlecht			
m/w (%)	12/3 (25%)	13/3 (23%)	8/3 (38%)

Tab. 3: Geschlechterverteilung mit Angabe von % Frauen am Kollektiv

Einheit	Sorafenibgruppe	Bevacizumabgruppe	Kontrollgruppe
Alter			
Jahre	68 (48-76; 62-70)	62 (32-75; 54-67)	68 (36-80;53-72)

Tab. 4: Alter der Patienten, Median (Range und IQR)

Einheit	Sorafenibgruppe	Bevacizumabgruppe	Kontrollgruppe
Größe			
cm	178 (158-186;167-182)	179 (165-190;172-182)	173 (159-184;170-178)
Gewicht			
kg vor Therapie	84 (57-104;80-90)	87 (56-107;72-96)	78 (61-89;73-86)
kg nach Therapie	80 (53-96;65-86)	78 (59-117;66-88)	79 (51-87;69-84)
BMI			
kg/cm² vor Therapie	26.4 (22.5-31.7;23.1-30.7)	26.3 (19.8-32.0;24.7-30.0)	26.2 (20.9-32.4; 24.9-28.1)
kg/cm² nach Therapie	25.1 (19.5-31.2;22.5-27.6)	25.2 (18.0-35.3; 21.7-27.1)	25.2 (17.6-31.2;22.3-27.7)

Tab. 5: Größe in cm, Gewicht in kg und errechneter BMI in kg/cm², Median (Range und IQR)

Einheit	Sorafenibgruppe	Bevacizumabgruppe	Kontrollgruppe
Alkoholgenuss			
n (%)	6 (40,0%)	4 (25%)	1 (9,1%)
Pankreatitis			
n	0	0	0
Diabetes			
n (%)	4 (26,7%)	5 (32,3%)	1 (9,1%)

Tab. 6: Alkoholgenuss, Pankreatitis und Diabetes mit % des Anteils in der jeweiligen Gruppe

4.2. Therapiebezogene Parameter

Die Dauer der Therapie betrug im Median in der Sorafenibgruppe 7 Monate, in der Bevacizumabgruppe 9 Monate und zusätzlich 11 Monate Fluorouracil und Irinotecan, in der Kontrollgruppe 11 Monate Fluorouracil und 4 Monate Irinotecan. Die Gesamtdosis betrug im Median 168.000 mg in der Sorafenibgruppe, in der Bevacizumab 8480 mg Bevacizumab und 90,410 mg Fluorouracil und 2655 mg Irinotecan. In der Kontrollgruppe 93,400 mg Fluorouracil und 2430 mg Irinotecan. Die fünfzehn Patienten der Sorafenibgruppe erhielten die Therapie aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms. Die Therapie erfolgte über eine mediane Zeit von 7 Monaten. Die Patienten erhielten eine mediane Dosis von 168 g Sorafenib. 16 Patienten erhielten Bevacizumab für eine mediane Zeit von 9 Monaten mit einer Mediandosis von 8,5 g zur Therapie eines Kolonkarzinoms. Zwischen den beiden CT-Scans erhielten diese Patienten auch 5-FU (Mediandosis 90 g) ± Irinotecan (Mediandosis 2 g). 11 Patienten (Kontrollgruppe) wurden nur mit 5-FU (Mediandosis 93 g) und Irinotecan (Mediandosis 2 g) für 11 Monate bzw. 4 Monate behandelt.

Einheit	Sorafenib	Bevacizumab	Kontrollgruppe
Therapiedauer			
Monate	7 (2-27; 6-10)	Bevacizumab 9 (3-30; 8-25)	Fluorouracil 11 (1-37; 2-26)
		Fluorouracil 11 (2-32; 9-26)	Irinotecan 4 (1-29; 2-18)
		Irinotecan 11 (2-32; 9-26)	

Tab. 7: Therapiedauer in Monaten (Range und IQR)

Einheit	Sorafenib	Bevacizumab	Kontrollgruppe
Dosis			
mg	168,000 (48,000-648,000; 144,000-240,000)	Bevacizumab 8,480 (1,680-111,720; 5,277-12,846) Fluorouracil 90,410 (0-195,385; 31,016-150,341) Irinotecan 2,655 (0-12,023; 960-6,309)	Irinotecan 2,430 (729-6,714; 943-3,870)

Tab. 8: Dosis in mg (Range und IQR)

4.3. Klinische Daten

Die CT-Untersuchungen erfolgten innerhalb eines Monats vor und nach der Therapie in der Sorafenibgruppe. In der Bevacizumabgruppe war der Abstand von CT zu Therapiebeginn im Median 20 Tage. Ebenso erfolgte die abschließende CT-Untersuchung im Median nach 20 Tage nach Therapieende. Für die Kontrollgruppe war die Zeit zwischen dem ersten CT und dem Start der 5-FU Therapie im Median 14 Tage und der Start von Irinotecan lag bei 159 Tagen. Die Zeit nach der beendeten Therapie und der zweiten CT-Untersuchung lag im Median bei 8 Tagen für beide Therapiegruppen. Die Auswertung der Patientenakten und der Labordaten zeigten, dass kein Patient zu der Zeit der CT-Untersuchungen an einer akuten Pankreatitis litt.

4.4. Pankreasvolumen

4.4.1. Sorafenib

Das Pankreasvolumen betrug vor der Therapie mit Sorafenib 75,4 ml (Range: 30,2-107,2 mL, IQR: 65,7-97,3 ml) und war nach der Behandlung mit 71,0 ml statistisch signifikant niedriger (Range: 31,0-99,6 ml, IQR: 64,0-86,5 ml, p = 0,006).

	Vor Therapie	Nach Therapie	p-Wert
Volumen			
Sorafenib	75.4 (30.2-107.2; 65.7-97.3)	71.0 (31.0-99.6; 64.0-86.5)	0.006*

Tab. 9: Pankreasvolumen vor und nach Therapie mit Sorafenib als Median (Range und IQR) signifikante p-Werte <0,05 mit * gekennzeichnet

4.4.2. Bevacizumab und 5-FU ± Irinotecan

Das Pankreasvolumen betrug vor der Therapie mit Bevacizumab 71,8 ml (Range: 31,3-98,9 ml, IQR: 53,4-76,3 ml) und war nach der Behandlung mit 62,6 ml statistisch signifikant niedriger (Range: 32,4-96,3 ml, IQR: 44,0-76,4 ml, p = 0,020)

	Vor Therapie	Nach Therapie	p-Wert
Volumen			
Bevacizumab ± Fluorouracil ± Irinotecan	71.8 (31.3-98.9 mL; 53.4-76.3)	(62.6; 32.4-96.3; 44.0-76.4)	0.020*

Tab. 10: Pankreasvolumen vor und nach Therapie mit Bevacizumab ± Fluorouracil ± Irinotecan als Median (Range und IQR) signifikante p-Werte <0,05 mit * gekennzeichnet

4.4.3. 5-FU ± Irinotecan

Das Pankreasvolumen betrug 51,1 ml (Bereich: 30,5-115,9 ml, IQR: 36,3-73,7 ml) vor der Therapie mit 5-FU ± Irinotecan und änderte sich nach der Behandlung nicht statistisch signifikant (49,9 ml, Bereich: 29,3-114,2 ml, IQR: 36,0-74,0 ml, $p = 0,142$).

	Vor Therapie	Nach Therapie	p-Wert
Volumen			
Fluorouracil	51.1 (30.5-115.9; 36.3-73.7)	49.9 (29.3-114.2; 36.0-74.0)	0.142
+			
Irinotecan			

Tab. 11: Pankreasvolumen vor und nach Therapie mit 5-FU ± Irinotecan als Median (Range und IQR) signifikante p-Werte $<0,05$ mit * gekennzeichnet

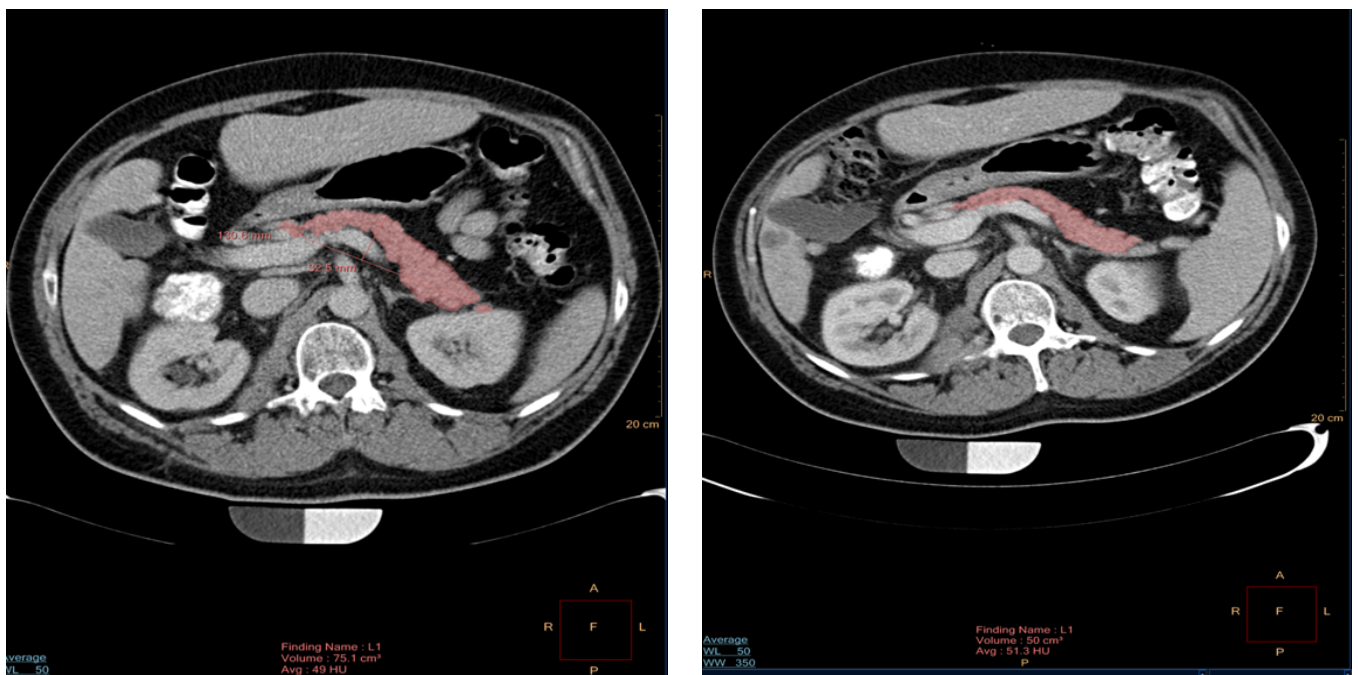


Abb. 12: CT-Abdomen vor und nach Therapie mit Sorafenib – Pankreas eingefärbt

In Abb.12 ist eine CT-Untersuchung vor und nach Therapie dargestellt. Der eingefärbte Bereich entspricht dem Pankreas. Zu erkennen ist, dass der Schnitt auf gleicher Höhe gelegt wurde und das Volumen abgenommen hat.

Die Abnahme des Pankreasvolumens war bemerkenswert heterogen. So zeigten 26,7% (4/15) unter Sorafenibtherapie keine Verminderung des Volumens. 25,0% (4/16) unter Bevacizumab und 27,3% (3/11) in der Kontrollgruppe zeigten ebenfalls keine Abnahme des Pankreasvolumens. Eine Zunahme oder gleichbleibende Werte traten in keinem der Fällen signifikant auf. (Sorafenib: Median 66,0 ml gegenüber 67,8 ml, $p = 0,068$, Bevacizumab: 69,0 ml gegenüber 71,5 ml, $p = 0,068$, Kontrolle: 51,1 ml gegenüber 51,2 ml, $p = 0,109$).

Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüsenvolumina in der Kontrollgruppe haben sich nicht signifikant verändert.

Bei der Auswertung des Einflusses der Höhe der Dosierung auf das Pankreasvolumen gab es keine signifikante Korrelation in der Spearman's Korrelation (Sorafenib: $r = 0,102$, $p = 0,719$, Bevacizumab: $r = 0,029$, $p = 0,914$).

5. Diskussion

Unsere Daten zeigen eine statistisch signifikante Abnahme des Pankreasvolumens nach der Therapie mit dem Multi-TKI Sorafenib und dem Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab. Frühere Studien zeigten eine Volumenreduktion verschiedener Organe, einschließlich der Schilddrüse, Milz, Nieren, der Muskeln und der Bauchspeicheldrüse, nach der Behandlung mit dem Multi-TKI Sorafenib oder Sunitinib, begleitet von einem teilweisen Funktionsverlust. (Makita 2010, Antoun 2010, van Doorn 2011, Hescot 2013) Dabei traten die Veränderungen nicht nur nach prolongierter Anwendung wie von Hescot berichtet nach 2 Jahren auf. Takahashi zeigte die Änderungen bereits nach 189 Tagen. (Takahashi, 2016) Die Autoren aller dieser Studien vermuteten eine Störung der Mikrovaskulation im normalen Gewebe, die für die atrophischen Effekte verantwortlich sind. Weiterhin wurde vermutet, dass die Hemmung des proangiogenetischen VEGF für diesen Effekt verantwortlich war. Neben den Wirkungen von Sorafenib auf das Pankreasvolumen gibt es Untersuchungen über Durchfall durch pankreatische exokrine Insuffizienz bei der

Sorafenib-Behandlung. (Mir 2012, Hescot 2013) Ebenso wurde auch eine asymptomatische Erhöhung der Serumlipase unter Sorafenib-Behandlung berichtet. (Escudier 2007, Hutson 2008, Hyodo 2012)

Unsere Daten zeigen ein statistisch signifikant reduziertes Pankreasvolumen nach Therapie mit dem Multi-TKI Sorafenib im Vergleich zu Vorbehandlungswerten bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Wenn die Pankreasatrophie auf eine verminderte Mikrovaskularisation zurückzuführen ist, die durch antiangiogenetische Eigenschaften von Anti-VEGF-Medikamenten induziert wird, wie sie von Hescot et al. und anderen beschrieben wurde, sollte der Angiogeneseinhibitor Bevacizumab auch eine Pankreasatrophie induzieren. (Antoun 2010, van Doorn 2011, Hescot 2013). Im Einklang mit diesem Konzept zeigen unsere Daten eine statistisch signifikante Volumenreduktion beim Vergleich der Vor- und Nachbehandlungswerte für Bevacizumab. Da Bevacizumab keine Monotherapie ist, sondern immer mit Chemotherapeutika wie 5-FU und / oder Irinotecan kombiniert wird, könnte auch die Pankreasvolumenreduktion damit in Zusammenhang stehen.

Diese Medikamente zeigten allerdings in der Kontrollgruppe, die mit 5-FU und / oder Irinotecan als einzigem Mittel behandelt wurde, kein signifikant reduziertes Pankreasvolumen, wenn sie mit den Vorbehandlungswerten verglichen wurden. Daher ist diese Volumenreduktion höchstwahrscheinlich auf die Hemmung von VEGF zurückzuführen.

Das Volumen der Bauchspeicheldrüse vor der Therapie in der Kontrollgruppe war kleiner als in den anderen Gruppen. Da keiner der Patienten in allen Gruppen eine chronische Pankreatitis hatte, ist ein geringeres Pankreasvolumen in der mit 5-FU ± Irinotecan behandelten Gruppe nicht auf eine höhere Inzidenz einer chronischen Pankreatitis zurückzuführen. Sogar Unterschiede in Körpergröße, Körpergewicht oder BMI wurden als potentieller Störfaktor für pankreatische Volumina ausgeschlossen ($p = 0,375$, $p = 0,3559$, $p = 0,925$). Es gibt keinen offensichtlichen Grund für das verminderte Pankreasvolumen in dieser Gruppe. Da es in einer Studie zwischen 37 und 168 ml eine breite Palette von normalem Pankreasvolumina gibt, könnte es sein, dass das Pankreasvolumen nur durch Zufall in dieser Gruppe statistisch signifikant niedriger ist als in den anderen Gruppen. (Djuric 2012)

Die molekularen Mechanismen der Pankreasatrophie der menschlichen Bauchspeicheldrüse sind weitgehend unbekannt. Daten aus experimentellen Versuchen in Nagetieren können nicht 1:1 in die menschliche Situation übersetzt werden, da sich die Anatomie der Pankreata signifikant über die Arten unterscheidet. (Algül 2007) Klinisch ist festzustellen, dass die Obstruktion des Pankreasganges zu einer fortschreitenden Atrophie des prästenotischen Teils der Bauchspeicheldrüse führt. (Suda 1998) Während es sehr wahrscheinlich ist, dass der Hochdruck im Pankreasgang die Azinuszell-Homöostase beeinflusst, ist es weitgehend unklar, wie dies mechanistisch vermittelt wird. (Karanjia1994) Ebenso beeinträchtigt die chronische Schädigung der Azinuszellen des Pankreas bei chronischer Entzündung auch die Regeneration der Azinuszellen, die schließlich zur Atrophie der Bauchspeicheldrüse führt. (Baert 2010) Wachstumsfaktoren beeinflussen das Pankreasvolumen, wie es bei Erwachsenen nachgewiesen wurde. Das Bauchspeicheldrüsenvolumen erreicht ein Hochplateau zwischen 20-60 Jahren und geht dann danach wieder zurück. (Saisho 2007) Sogar der metabolische Status scheint die Pankreasvolumina zu beeinflussen, was signifikante Veränderungen bei Testpersonen mit Adipositas oder Diabetes mellitus Typ 2 zeigten. (Saisho 2007, Migdalis 1991) Schließlich wurde gezeigt, wenn auch sehr selten, dass bestimmte genetische Veränderungen mit einem verminderten Pankreasvolumen assoziiert sind. (Suda 1998, Chao 2015, Guimaraes 2015)

Die genaue Untersuchung des Pankreas erfolgt häufig mit 1-3 mm betragenden Schichtdicken. Bei unseren vorliegenden CT-Untersuchungen des Abdomens lag die Schichtdicke bei 5 mm. Da unser Ansatz jedoch nicht die differenzierte CT-Untersuchung des Pankreas war, sondern die Volumetrie, konnten vorausgegangene Studien zeigen, dass eine Schichtdicke von bis zu 7 mm ausreichend ist, um das Volumen korrekt zu bestimmen. Geraghty et al. führten Untersuchungen an wassergefüllten Ballonen durch, die mit einer bekannten Menge an Wasser gefüllt wurden und dann in unterschiedlichen Schichtdicken in der ROI-Technik berechnet wurden. Die Ballone wurden in unterschiedlichen Volumina untersucht um den entsprechenden Organen zu gleichen. Es zeigte sich, dass Schichtdicken bis zu den o.g. 7 mm ausreichend sind, um Organe, die größer als 10 ml Volumen haben, korrekt zu vermessen. Zusätzlich konnte diese Studie zeigen, dass bei unterschiedlichen

Untersuchern für die Bestimmung des Pankreas ein Unterschied in dem festgestellten Volumen von weniger als 3% bei 149 Untersuchungen bestand (interobserver variability). (Gerathy, 2004)

Überraschenderweise zeigten die statistischen Untersuchungen keine Korrelation der Höhe der Dosierung zur Reduktion des Pankreasvolumens. Zur Untersuchung führten wir eine Spearman's Korrelation durch. Hier ergab sich die Unabhängigkeit. Dies konnte bereits in vorangegangenen Untersuchungen gezeigt werden. Hier konnten die Veränderungen mehrerer Organe, auch des Pankreas, gezeigt werden. Dabei gab es auch hier keinen Zusammenhang der Dauer der Therapie und damit auch der Dosis und der Abnahme der Pankreasvolumina. (Takahashi, 2016)

6. Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein retrospektives, monozentrisches Studiendesign. Somit konnten nur vorliegende Parameter korrekt ausgewertet werden. Diese Fakten reichen oftmals nicht aus, um weitere Fragen, die sich im Verlauf der Studie oder bei der Diskussion darüber ergeben, zu beantworten. So sind die Fragen über die Abhängigkeit des Einflusses der untersuchten Medikamente auf das Pankreasvolumen zu beantworten, jedoch nicht, welche Konsequenz sich für die Pankreasfunktion ergibt. Hierzu fehlen Laborwerte zum Zeitpunkt der CT-Untersuchungen. Hier wäre dann auch interessant, ob eine endokrine und/oder exokrine Änderung der Pankreaswerte erfolgt. Dies stellt ein sehr spannendes Feld dar, da es hierzu noch keine Daten gibt und man genau diese Frage in der Großzahl der Arbeiten liest und stellt damit ein interessantes Feld für weitere Forschungen auf der Basis dieser Studie dar.

Obwohl dies die bisher größte Studie zu diesem Thema ist, ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten immer noch niedrig.

Unklar bleibt, warum das anfängliche Pankreasvolumen der Kontrollgruppe (5-FU und / oder Irinotecan) niedriger ist als das der anderen Gruppen. Die Untersuchungen zeigten keinen Zusammenhang mit den klinischen Daten. Es konnte somit nicht hinreichend geklärt werden, außer man geht von einem Zufall aus.

7. Zusammenfassung

In vorangegangenen Studien konnte der Einfluss von Medikamenten zur Tumorthherapie, die in den VEGF-Signalweg eingreifen, auf die Funktion und das Volumen von Organen gezeigt werden. Klinische Beobachtungen berichten über Pankreatitisfälle unter diesen Therapien. Der grundlegende Gedanke dieser Studie ist die Auswirkung auf das Pankreasvolumen von Sorafenib, welches in den Signalweg eingreift mit den Auswirkungen des Antikörpers Bevacizumab gegen VEGF zu vergleichen um den Verdacht zu erhärten, dass dies der entsprechende Mechanismus der Beeinflussung ist. Dies zeigte sich in der statistisch signifikanten Abnahme der Pankreasvolumina in diesen beiden Gruppen. Da Bevacizumab im Gegensatz zu Sorafenib keine Monotherapie, sondern in Kombination mit Fluorouracil und Irinotecan verabreicht wird, untersuchten wir die Monotherapie mit diesen beiden Medikamenten als Kontrollgruppe. Hier zeigte sich keine signifikante Abnahme der Pankreasvolumina, sodass wir von keinem Einfluss dieser Medikamente in der Kombitherapie mit dem Antikörper ausgehen. Auch hatten weitere klinische Faktoren wie BMI, Geschlecht und Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Volumenreduktion. Die hypothetische Annahme, dass durch die verminderte Durchblutung der Organe aufgrund des Eingreifens in die Mikrozirkulation durch die Tumorthherapie die Volumenreduktion stattfindet liegt nahe. Hierzu werden weitere Studien nötig sein, um den Mechanismus zu untersuchen und insbesondere die gefundenen Ergebnisse mit der endokrinen und exokrinen Pankreasfunktion zu erforschen.

8. Anhang

Veröffentlichung

Phillip V, Zahel T, Bärtil K, Rasch S, Ebert O, Schmid RM, Rummeny E, Algül H.
Influence of Sorafenib and Bevacizumab on pancreatic volume - A monocentric CT
based analysis, *Pancreatology* (2016), doi: 10.1016/j.pan.2016.02.010.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Chromosomale Veränderungen in humanen Krebszellen (Fröhling 2008) 12
Abb. 2:	Schema der Metastasierung (Chiang 2008) 14
Abb. 3:	Schemenhafter Mechanismus der Tyrosinkinase durch Ligandenbindung, Auswirkung auf die Rezeptortyrosinkinase oder auf die nachgeschalteten Signalwege – zusätzlich Ansatzpunkte der Inhibitoren (Michel 2015) 15
Abb. 4:	Übersicht über klinisch hemmbare Tyrosinkinase, deren genetische Alteration und das Auftreten in Tumoren (Zander 2011) 16
Abb. 5:	Abhängigkeit des Tumorwachstums von der Angiogenese (Folkman 1971) 17
Abb. 6:	Modell der tumorinduzierten Angiogenese und Angriffspunkte der Therapie (Mogler 2011) 19
Abb. 7:	Angriffspunkte von Sorafenib am Beispiel des metastasierten Nierenzellkarzinoms (Kirchner 2011) 26
Abb. 8:	Angiogeneseregulation und- inhibition (Loew, A. 2013) 29
Abb. 9:	Erstes klinisches CT der Firma EMI Von Philip Cosson - English Wikipedia: en:File:Emi1010.jpg., Gemeinfrei, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1006690 Abgerufen: 03.01.2018 um 12:30 Uhr 30
Abb. 10:	Darstellung Aufbau CT mit rot=Röntgenröhre, weiß=Detektor, Von Masse Stephanie - Eigenes Werk, Gemeinfrei, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=12263615 Abgerufen 03.01.2018 12:35 Uhr 30
Abb. 11:	Helicaler Verlauf des der CT-Untersuchung, Von Nevit Dilmen, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1375307 Abgerufen 03.01.2018 12:35 Uhr 31

Abb. 12: CT-Abdomen vor und nach Therapie mit Sorafenib – Pankreas eingefärbt 43

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Geschlechterverteilung 38
Tab. 2:	Verteilung der Pat. auf die Behandlungsgruppen 38
Tab. 3:	Geschlechterverteilung mit Angabe von % Frauen am Kollektiv 38
Tab. 4:	Alter der Patienten, Median (Range und IQR) 38
Tab. 5:	Tab. 5: Größe in cm, Gewicht in kg und errechneter BMI in kg/cm ² , Median (Range und IQR) 39
Tab. 6:	Alkoholgenuss, Pankreatitis und Diabetes mit % des Anteils in der jeweiligen Gruppe 39
Tab. 7:	Therapiedauer in Monaten (Range und IQR) 40
Tab. 8:	Dosis in mg (Range und IQR) 41
Tab. 9:	Pankreasvolumen vor und nach Therapie als Median (Range und IQR) signifikante p-Werte <0,05 mit * gekennzeichnet 42
Tab. 10:	Pankreasvolumen vor und nach Therapie mit Bevacicumab ± Fluorouracil ± Irinotecan als Median (Range und IQR) signifikante p-Werte <0,05 mit * gekennzeichnet 42
Tab. 11:	Pankreasvolumen vor und nach Therapie mit 5-FU ± Irinotecan als Median (Range und IQR) signifikante p-Werte <0,05 mit * gekennzeichnet 43

Literaturverzeichnis

Algül, H., M. Treiber, M. Lesina & R. M. Schmid (2007) Mechanisms of disease: chronic inflammation and cancer in the pancreas--a potential role for pancreatic stellate cells? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 4, 454-62.

Almog, N., L. Ma, R. Raychowdhury, C. Schwager, R. Erber, S. Short, L. Hlatky, P. Vajkoczy, P. E. Huber, J. Folkman & A. Abdollahi (2009) Transcriptional switch of dormant tumors to fast-growing angiogenic phenotype. *Cancer Res*, 69, 836-44.

Alten, R. (2013) Intrazelluläre Targets : Aktuelle Datenlage zu Wirksamkeit und Sicherheitsprofil. *Z Rheumatol*, 72, 867-72.

Antoun, S., L. Birdsell, M. B. Sawyer, P. Venner, B. Escudier & V. E. Baracos (2010) Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol*, 28, 1054-60.

Baert, A.L., E. J. Balthazar, A.J. Megibow, R.P. Mucelli. (2010). *Imaging of the pancreas: acute and chronic pancreatitis*. Springer Science & Business Media.

Blanke, C. D., C. Rankin, G. D. Demetri, C. W. Ryan, M. von Mehren, R. S. Benjamin, A. K. Raymond, V. H. Bramwell, L. H. Baker, R. G. Maki, M. Tanaka, J. R. Hecht, M. C. Heinrich, C. D. Fletcher, J. J. Crowley & E. C. Borden (2008) Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: *J Clin Oncol*, 26, 626-32.

Bowen, J. M. (2013) Mechanisms of TKI-induced diarrhea in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*, 7, 162-7.

- Bristow, R. G. & R. P. Hill (2008) Hypoxia and metabolism. Hypoxia, DNA repair and genetic instability. *Nat Rev Cancer*, 8, 180-92.
- Brown, R. L. (2011) Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management. *Target Oncol*, 6, 217-26.
- Buettner, R., & C. Heydt (2013) Biomarkeranalytik aus Sicht des Pathologen. Grundlage für eine rationale, personalisierte Tumorthherapie am Beispiel von Lungenkrebs. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 1502-8.
- Burbach, G. J. & T. Zuberbier (2013) Hand-Fuss-Syndrom bei Tyrosinkinaseinhibitortherapie: Empfehlungen für die Praxis. *Urologe*, 52, 1574-8.
- Byrd, J. C. (2003) Antibody therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*, 1, 89-90.
- Chalandon, Y. & J. Schwaller (2005) Targeting mutated protein tyrosine kinases and their signaling pathways in hematologic malignancies. *Haematologica*, 90, 949-68.
- Chambers, A. F., A. C. Groom, & I. C. MacDonald (2002) Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*, 2, 563-72.
- Chao, C. S., K. D. McKnight, K. L. Cox, A. L. Chang, S. K. Kim & B. J. Feldman (2015) Novel GATA6 mutations in patients with pancreatic agenesis and congenital heart malformations. *PLoS One*, 10, e0118449.
- Chiang, A. C. & J. Massague (2008) Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med*, 359, 2814-23.

Crawford, Y. & N. Ferrara (2009) Tumor and stromal pathways mediating refractoriness/resistance to anti-angiogenic therapies. *Trends Pharmacol Sci*, 30, 624-30.

Daley, G. Q., R. A. Van Etten, & D. Baltimore (1990) Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*, 247, 824-30.

Dalgliesh, G. L., K. Furge, C. Greenman, L. Chen, G. Bignell, A. Butler, H. Davies, S. Edkins, C. Hardy, C. Latimer, J. Teague, J. Andrews, S. Barthorpe, D. Beare, G. Buck, P. J. Campbell, S. Forbes, M. Jia, D. Jones, H. Knott, C. Y. Kok, K. W. Lau, C. Leroy, M. L. Lin, D. J. McBride, M. Maddison, S. Maguire, K. McLay, A. Menzies, T. Mironenko, L. Mulderrig, L. Mudie, S. O'Meara, E. Pleasance, A. Rajasingham, R. Shepherd, R. Smith, L. Stebbings, P. Stephens, G. Tang, P. S. Tarpey, K. Turrell, K. J. Dykema, S. K. Khoo, D. Petillo, B. Wondergem, J. Anema, R. J. Kahnoski, B. T. Teh, M. R. Stratton & P. A. Futreal (2010) Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature*, 463, 360-3.

Degen, A., M. Alter, F. Schenck, I. Satzger, B. Volker, A. Kapp & R. Gutzmer (2010) The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges*, 8, 652-61.

Degen, A., I. Satzger, B. Voelker, A. Kapp, A. Hauschild & R. Gutzmer (2010) Does basal cell carcinoma belong to the spectrum of sorafenib-induced epithelial skin cancers? *Dermatology*, 221, 193-6.

DeMatteo, R. P., J. J. Lewis, D. Leung, S. S. Mudan, J. M. Woodruff & M. F. Brennan (2000) Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*, 231, 51-8.

DeVita, V. T., Jr. & S. A. Rosenberg (2012) Two hundred years of cancer research. *N Engl J Med*, 366, 2207-14.

Dietrich, K. & M. Theobald (2015) Immunologische Tumorthherapie. Internist (Berl), 56, 907-16.

Djuric-Stefanovic, A., D. Masulovic, J. Kostic, K. Randjic & D. Saranovic (2012) CT volumetry of normal pancreas: correlation with the pancreatic diameters measurable by the cross-sectional imaging, and relationship with the gender, age, and body constitution. Surg Radiol Anat, 34, 811-7.

Druker, B. J., F. Guilhot, S. G. O'Brien, I. Gathmann, H. Kantarjian, N. Gattermann, M. W. Deininger, R. T. Silver, J. M. Goldman, R. M. Stone, F. Cervantes, A. Hochhaus, B. L. Powell, J. L. Gabilove, P. Rousselot, J. Reiffers, J. J. Cornelissen, T. Hughes, H. Agis, T. Fischer, G. Verhoef, J. Shepherd, G. Saglio, A. Gratwohl, J. L. Nielsen, J. P. Radich, B. Simonsson, K. Taylor, M. Baccarani, C. So, L. Letvak, R. A. Larson & I. Investigators (2006) Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med, 355, 2408-17.

Escudier, B., T. Eisen, W. M. Stadler, C. Szczylik, S. Oudard, M. Siebels, S. Negrier, C. Chevreau, E. Solska, A. A. Desai, F. Rolland, T. Demkow, T. E. Hutson, M. Gore, S. Freeman, B. Schwartz, M. Shan, R. Simantov, R. M. Bukowski & T. S. Group (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 356, 125-34.

Ettrich, T. J., L. Perkhofer & T. Seufferlein (2015) Personalisierte Tumorthherapie bei gastrointestinalen Tumoren. Internist (Berl), 56, 1069-78.

Fendrich, V. & D. K. Bartsch (2014) Gastrointestinale Stromatumoren: Diagnostik und Therapie. Chirurg, 85, 545-56.

Ferrara, N. (2002) Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. Semin Oncol, 29, 10-4.

- Ferrara, N. & W. J. Henzel (1989) Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 161, 851-8.
- Folkman, J. (1971) Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*, 285, 1182-6.
- Folkman, J. & D. Hanahan (1991) Switch to the angiogenic phenotype during tumorigenesis. *Princess Takamatsu Symp*, 22, 339-47.
- Fortmüller, U. (2014) Monoklonale Antikörper packt das Problem an der Wurzel. *MMW Fortschr Med*, 157, 71.
- Frohling, S. & H. Dohner (2008) Chromosomal abnormalities in cancer. *N Engl J Med*, 359, 722-34.
- Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis, G. (2010) Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol*, 28, 1247-53.
- Geraghty, E. M., J. M. Boone, J. P. McGahan & K. Jain (2004) Normal organ volume assessment from abdominal CT. *Abdom Imaging*, 29, 482-90.
- Goldman, J. M. & J. V. Melo (2003) Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*, 349, 1451-64.
- Gorre, M. E., M. Mohammed, K. Ellwood, N. Hsu, R. Paquette, P. N. Rao & C. L. Sawyers (2001) Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science*, 293, 876-80.
- Greenman, C., P. Stephens, R. Smith, G. L. Dalgliesh, C. Hunter, G. Bignell, H. Davies, J. Teague, A. Butler, C. Stevens, S. Edkins, S. O'Meara, I. Vastrik, E. E. Schmidt, T. Avis, S. Barthorpe, G. Bhamra, G. Buck, B. Choudhury, J.

Clements, J. Cole, E. Dicks, S. Forbes, K. Gray, K. Halliday, R. Harrison, K. Hills, J. Hinton, A. Jenkinson, D. Jones, A. Menzies, T. Mironenko, J. Perry, K. Raine, D. Richardson, R. Shepherd, A. Small, C. Tofts, J. Varian, T. Webb, S. West, S. Widaa, A. Yates, D. P. Cahill, D. N. Louis, P. Goldstraw, A. G. Nicholson, F. Brasseur, L. Looijenga, B. L. Weber, Y. E. Chiew, A. DeFazio, M. F. Greaves, A. R. Green, P. Campbell, E. Birney, D. F. Easton, G. Chenevix-Trench, M. H. Tan, S. K. Khoo, B. T. Teh, S. T. Yuen, S. Y. Leung, R. Wooster, P. A. Futreal & M. R. Stratton (2007) Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*, 446, 153-8.

Guimaraes, A. B., C. A. Guimaraes & J. E. Manso (2015) Agenesis or pseudoagenesis of the dorsal pancreas. *Rev Col Bras Cir*, 42, 352-5.

Gutzmer, R., A. Wollenberg, S. Ugurel, B. Homey, A. Ganser & A. Kapp (2012) Cutaneous side effects of new antitumor drugs: clinical features and management. *Dtsch Arztebl Int*, 109, 133-40.

Gutzmer, R. S., D. (2013) Risiko und Management von Nebenwirkungen zielgerichteter Therapien. *Der Onkologe*, 19, 863-869.

Halazonetis, T. D., V. G. Gorgoulis & J. Bartek (2008) An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *Science*, 319, 1352-5.

Hanahan, D. & R. A. Weinberg (2000) The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57-70.

Harrison, T. R., A. S. Fauci, M. Dietel & Charité (Krankenhaus : Berlin) (2009) *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag.

Hartmann, J. T., M. Haap, H. G. Kopp & H. P. Lipp (2009) Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab*, 10, 470-81.

Hatina, J., J. Finek, V. Novotna, V. Müller-Mattheis, W. A. Schulz (2012) Molekulare Onkologie. Der Onkologe, 18, 1023-1028.

Heinrich, M. C., C. L. Corless, A. Duensing, L. McGreevey, C. J. Chen, N. Joseph, S. Singer, D. J. Griffith, A. Haley, A. Town, G. D. Demetri, C. D. Fletcher & J. A. Fletcher (2003) PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science, 299, 708-10.

Hellstrom, M., L. K. Phng, J. J. Hofmann, E. Wallgard, L. Coultas, P. Lindblom, J. Alva, A. K. Nilsson, L. Karlsson, N. Gaiano, K. Yoon, J. Rossant, M. L. Iruela-Arispe, M. Kalen, H. Gerhardt & C. Betsholtz (2007) Dll4 signalling through Notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis. Nature, 445, 776-80.

Hescot, S., O. Vignaux & F. Goldwasser (2013) Pancreatic atrophy--a new late toxic effect of sorafenib. N Engl J Med, 369, 1475-6.

Hirschi, K. K., S. A. Rohovsky & P. A. D'Amore (1998) PDGF, TGF-beta, and heterotypic cell-cell interactions mediate endothelial cell-induced recruitment of 10T1/2 cells and their differentiation to a smooth muscle fate. J Cell Biol, 141, 805-14.

Humphreys, I. G. A. B. B. D. (2016) Hypertonie und renale thrombotische Mikroangiopathie unter anti-angiogener Tumortherapie. Der Nephrologe, 11, 20-27.

Hurwitz, H., L. Fehrenbacher, W. Novotny, T. Cartwright, J. Hainsworth, W. Heim, J. Berlin, A. Baron, S. Griffing, E. Holmgren, N. Ferrara, G. Fyfe, B. Rogers, R. Ross & F. Kabbinavar (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med, 350, 2335-42.

- Hutson, T. E., R. A. Figlin, J. G. Kuhn & R. J. Motzer (2008) Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist*, 13, 1084-96.
- Hyodo, I., M. Adachi, T. Tsukamoto, M. Murai, S. Naito & H. Akaza (2012) [Serum pancreatic enzyme elevation under treatment with sorafenib]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 39, 1651-6.
- Jäger, B., W. Janni, V. Fink, J. Huobe (2015) Dual-zielgerichtete Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms. *Der Gynäkologe*, 48, 611-615.
- Jakobsson, L., C. A. Franco, K. Bentley, R. T. Collins, B. Ponsioen, I. M. Aspalter, I. Rosewell, M. Busse, G. Thurston, A. Medvinsky, S. Schulte-Merker & H. Gerhardt (2010) Endothelial cells dynamically compete for the tip cell position during angiogenic sprouting. *Nat Cell Biol*, 12, 943-53.
- Jochims, C., U. Mazitschek, D. Jager & H. Goldschmidt (2006) Zielgerichtete Therapie bei soliden Tumoren und in der Hämatonkologie. *Fortschritte und Enttäuschungen. Internist (Berl)*, 47, 633-41.
- Kantarjian, H., N. P. Shah, A. Hochhaus, J. Cortes, S. Shah, M. Ayala, B. Moiraghi, Z. Shen, J. Mayer, R. Pasquini, H. Nakamae, F. Huguet, C. Boque, C. Chuah, E. Bleickardt, M. B. Bradley-Garelik, C. Zhu, T. Szatrowski, D. Shapiro & M. Baccarani (2010) Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 362, 2260-70.
- Karanjia, N. D., A. L. Widdison, F. Leung, C. Alvarez, F. J. Lutrín & H. A. Reber (1994) Compartment syndrome in experimental chronic obstructive pancreatitis: effect of decompressing the main pancreatic duct. *Br J Surg*, 81, 259-64.
- Kasper, S. M., J. & Schuler, M. (2012) Antikörper zur adoptiven Immuntherapie solider Tumoren. *Der Onkologe*, 18, 757-69.

Kienast, Y., L. von Baumgarten, M. Fuhrmann, W. E. Klinkert, R. Goldbrunner, J. Herms & F. Winkler (2010) Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nat Med*, 16, 116-22.

Kirchner, H., A.S. Merseburger (2011) Nebenwirkungen von zielgerichteten Medikamenten bei der Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms. *Der Onkologe*, 17, 155-62.

Kobayashi, S., T. J. Boggon, T. Dayaram, P. A. Janne, O. Kocher, M. Meyerson, B. E. Johnson, M. J. Eck, D. G. Tenen & B. Halmos (2005) EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 352, 786-92.

Kopetz, S., G. J. Chang, M. J. Overman, C. Eng, D. J. Sargent, D. W. Larson, A. Grothey, J. N. Vauthey, D. M. Nagorney & R. R. McWilliams (2009) Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*, 27, 3677-83.

Kroll, T., K. Höffken, J. H. Clement (2007) Intrazelluläre Signaltransduktionshemmung. *Der Onkologe*, 13, 32-45.

Kuonen, B. C., M. Levi, J. C. Meijers, A. K. Kakkar, V. W. van Hinsbergh, P. J. Kostense, H. M. Pinedo & K. Hoekman (2002) Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22, 1500-5.

Kuroda, D., Hiromitsu Hayashi, Hidetoshi Nitta, Katsunori Imai, Shinya Abe, Daisuke Hashimoto, Akira Chikamoto, Takatoshi Ishiko, Toru Beppu and Hideo Baba (2016) Successful treatment for sorafenib-induced liver dysfunction: a report of case with liver biopsy. *Surgical Case Reports*, 2, 4.

La Rosee, P. (2011) Tyrosinkinaseinhibitoren. *Onkologe*, 17, 641-650.

Lachenmayer, A., C. Alsinet, R. Savic, L. Cabellos, S. Toffanin, Y. Hoshida, A. Villanueva, B. Minguéz, P. Newell, H. W. Tsai, J. Barretina, S. Thung, S. C. Ward, J. Bruix, V. Mazzaferro, M. Schwartz, S. L. Friedman & J. M. Llovet (2012) Wnt-pathway activation in two molecular classes of hepatocellular carcinoma and experimental modulation by sorafenib. *Clin Cancer Res*, 18, 4997-5007.

Lee, S., T. T. Chen, C. L. Barber, M. C. Jordan, J. Murdock, S. Desai, N. Ferrara, A. Nagy, K. P. Roos & M. L. Iruela-Arispe (2007) Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis. *Cell*, 130, 691-703.

Li, J., L. Wang, N. Cong, C. Shi, W. Bu, J. Song & H. Chen (2014) Efficacy of Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma and Prognostic Factors. *Hepatogastroenterology*, 61, 954-7.

Loew, A. R., H. (2013) Zielgerichtete Antiangiogenese mit Bevacizumab und vaskuläre Ereignisse. *Der Onkologe*, 983-992.

Ludwig, W.-D. S., J. (2015) Kostenexplosion in der medikamentösen Therapie onkologischer Erkrankungen. *Der Onkologe*, 21, 708 - 716.

Lundqvist, E., M. Segelsjo, A. Andersson, A. Magnusson & A. R. Biglarnia (2012) Measurement of transplanted pancreatic volume using computed tomography: reliability by intra- and inter-observer variability. *Acta Radiol*, 53, 966-72.

Maitland, M. L., K. E. Kasza, T. Karrison, K. Moshier, L. Sit, H. R. Black, S. D. Undevia, W. M. Stadler, W. J. Elliott & M. J. Ratain (2009) Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res*, 15, 6250-7.

- Makita, N., M. Miyakawa, T. Fujita & T. Iiri (2010) Sunitinib induces hypothyroidism with a markedly reduced vascularity. *Thyroid*, 20, 323-6.
- Makkouk, A. & G. J. Weiner (2015) Cancer immunotherapy and breaking immune tolerance: new approaches to an old challenge. *Cancer Res*, 75, 5-10.
- Malek, N. P. & M. Bitzer (2014) Neue Medikamente in der Onkologie. *Internist (Berl)*, 55, 359-66.
- Merz, J. (2016). Sorafenib-Therapie des fortgeschrittenen Hepatozellulären Karzinoms: Validierung von etablierten Staging-Systemen und Konstruktion eines Sorafenib-spezifischen Prognosemodells.
- Michel, C., A. Neubauer & A. Burchert (2015) Molekulare Tumortherapie. *Internist (Berl)*, 56, 1389-402.
- Migdalis, I. N., G. Voudouris, K. Kalogeropoulou, V. Iliopoulou, K. Koutoulidis & M. Samartzis (1991) Size of the pancreas in non-insulin-dependent diabetic patients. *J Med*, 22, 179-86.
- Mir, O., R. Coriat, P. Boudou-Rouquette, J. P. Durand & F. Goldwasser (2012) Sorafenib-induced diarrhea and hypophosphatemia: mechanisms and therapeutic implications. *Ann Oncol*, 23, 280-1.
- Mogler, C. & H. Augustin (2001) Tumorangiogenese und aktuelle therapeutische Möglichkeiten der Inhibition. *Der Onkologe*, 17, 513 - 519.
- Moja, L., E. Lucenteforte, K. H. Kwag, V. Bertele, A. Campomori, U. Chakravarthy, R. D'Amico, K. Dickersin, L. Kodjikian, K. Lindsley, Y. Loke, M. Maguire, D. F. Martin, A. Mugelli, B. Muhlbauer, I. Puntmann, B. Reeves, C. Rogers, C. Schmucker, M. L. Subramanian & G. Virgili (2014) Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, CD011230.

Mross, K. (2008) Inhibition des VEGF- Rezeptorsystems mit Tyrosinkinase-Inhibitoren. *Angiogenese-Inhibition in der Onkologie. Pharm Unserer Zeit*, 37, 404-15.

Mross, P. (2007) *Angiogeneseinhibitoren in der Onkologie*. Uni-Med Verlag AG, Bremen.

Muders, M. H. & G. B. Baretton (2015) Die metastatische Nische: Mechanismen und prognostische Implikationen. *Pathologe*, 36, 185-8.

Nakayama, Y., Q. Li, S. Katsuragawa, R. Ikeda, Y. Hiai, K. Awai, S. Kusunoki, Y. Yamashita, H. Okajima, Y. Inomata & K. Doi (2006) Automated hepatic volumetry for living related liver transplantation at multisection CT. *Radiology*, 240, 743-8.

Oetzel, S. (2012) Tyrosinkinasen: Meister der Kommunikation. *Pharmazeutische Zeitung*, 36, 78-9.

Paget, S. (1889) The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*, 8, 98-101.

Piccart-Gebhart, M. J., M. Procter, B. Leyland-Jones, A. Goldhirsch, M. Untch, I. Smith, L. Gianni, J. Baselga, R. Bell, C. Jackisch, D. Cameron, M. Dowsett, C. H. Barrios, G. Steger, C. S. Huang, M. Andersson, M. Inbar, M. Lichinitser, I. Lang, U. Nitz, H. Iwata, C. Thomssen, C. Lohrisch, T. M. Suter, J. Ruschoff, T. Suto, V. Greatorex, C. Ward, C. Straehle, E. McFadden, M. S. Dolci, R. D. Gelber & T. Herceptin Adjuvant Trial Study (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353, 1659-72.

Pleasance, E. D., R. K. Cheetham, P. J. Stephens, D. J. McBride, S. J. Humphray, C. D. Greenman, I. Varela, M. L. Lin, G. R. Ordonez, G. R. Bignell, K. Ye, J. Alipaz, M. J. Bauer, D. Beare, A. Butler, R. J. Carter, L. Chen, A. J. Cox, S.

Edkins, P. I. Kokko-Gonzales, N. A. Gormley, R. J. Grocock, C. D. Haudenschild, M. M. Hims, T. James, M. Jia, Z. Kingsbury, C. Leroy, J. Marshall, A. Menzies, L. J. Mudie, Z. Ning, T. Royce, O. B. Schulz-Trieglaff, A. Spiridou, L. A. Stebbings, L. Szajkowski, J. Teague, D. Williamson, L. Chin, M. T. Ross, P. J. Campbell, D. R. Bentley, P. A. Futreal & M. R. Stratton (2010a) A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature*, 463, 191-6.

Pleasance, E. D., P. J. Stephens, S. O'Meara, D. J. McBride, A. Meynert, D. Jones, M. L. Lin, D. Beare, K. W. Lau, C. Greenman, I. Varela, S. Nik-Zainal, H. R. Davies, G. R. Ordonez, L. J. Mudie, C. Latimer, S. Edkins, L. Stebbings, L. Chen, M. Jia, C. Leroy, J. Marshall, A. Menzies, A. Butler, J. W. Teague, J. Mangion, Y. A. Sun, S. F. McLaughlin, H. E. Peckham, E. F. Tsung, G. L. Costa, C. C. Lee, J. D. Minna, A. Gazdar, E. Birney, M. D. Rhodes, K. J. McKernan, M. R. Stratton, P. A. Futreal & P. J. Campbell (2010b) A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature*, 463, 184-90.

Pouyssegur, J., F. Dayan & N. M. Mazure (2006) Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature*, 441, 437-43.

Rawluk, J., R. Marks (2014) Monoklonale Antikörper und Antikörper Konjugate. Das rote Buch, ecomed Medizin, 227 - 244.

Rini, B. I., S. Halabi, J. E. Rosenberg, W. M. Stadler, D. A. Vaena, S. S. Ou, L. Archer, J. N. Atkins, J. Picus, P. Czaykowski, J. Dutcher & E. J. Small (2008) Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 26, 5422-8.

Risau, W. (1997) Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 386, 671-4.

Risau, W. & I. Flamme (1995) Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 11, 73-91.

Ross, J. S., J. A. Fletcher, K. J. Bloom, G. P. Linette, J. Stec, E. Clark, M. Ayers, W. F. Symmans, L. Pusztai & G. N. Hortobagyi (2003) HER-2/neu testing in breast cancer. *Am J Clin Pathol*, 120 Suppl, 53-71.

Roviello, G., R. Petrioli, L. Marano, K. Polom, D. Marrelli, A. Perrella & F. Roviello (2016) Angiogenesis inhibitors in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*, 19, 31-41.

Russell, S. J., K. W. Peng & J. C. Bell (2012) Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol*, 30, 658-70.

Saisho, Y., A. E. Butler, J. J. Meier, T. Monchamp, M. Allen-Auerbach, R. A. Rizza & P. C. Butler (2007) Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat*, 20, 933-42.

Scartozzi, M., E. Galizia, S. Chiorrini, R. Giampieri, R. Berardi, C. Pierantoni & S. Cascinu (2009) Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol*, 20, 227-30.

Schlingensiepen, K. H., B. Fischer-Blass, S. Schmaus & S. Ludwig (2008) Antisense therapeutics for tumor treatment: the TGF-beta2 inhibitor AP 12009 in clinical development against malignant tumors. *Recent Results Cancer Res*, 177, 137-50.

Schneider, T. C., E. Kapiteijn, T. van Wezel, J. W. Smit, J. J. van der Hoeven & H. Morreau (2016) (Secondary) solid tumors in thyroid cancer patients treated with the multi-kinase inhibitor sorafenib may present diagnostic challenges. *BMC Cancer*, 16, 31.

Schuler-Thurner, B., K. U. Bartz-Schmidt, N. Bornfeld, C. Cursiefen, B. Fuisting, S. Grisanti, L. M. Heindl, L. Holbach, M. Keseru, H. Knorr, K. Koch, F. Kruse, R. Meiller, C. Metz, T. Meyer-Ter-Vehn, M. Much, M. Reinsberg, S. Schliep, B. Seitz, G. Schuler, D. Susskind, A. Viestenz, L. Wagenfeld & M. Zeschnigk (2015) Immuntherapie beim Aderhautmelanom: Vakzination gegen Krebs: Multizentrische adjuvante Phase-III-Impfstudie mit Tumor-RNA-beladenen dendritischen Zellen bei neu diagnostizierten, grossen Uveamelanomen. *Ophthalmologe*, 112, 1017-21.

Schwarz Müller-Erber, G. & E. Silberstein. (2012) *Angewandte Computertomographie*. facultas.wuv. Universitätsverlag.

Sleeman, J. P. (2015a) The lymph node pre-metastatic niche. *J Mol Med (Berl)*.

--- (2015b) Pre-metastatic conditioning of organ microenvironments by tumors: beyond preparing the soil. *J Mol Med (Berl)*, 93, 1171-2.

Spitzweg, C. A., C.; Lehner, S.; Böck, S.; Heinemann, V.; Werner, J.; Angele, M.K.; Bartenstein, P. (2015) Individualisierte Therapie des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe*, 21, 617-624.

Stenner-Liewen, F., A. Zippelius, B. C. Pestalozzi & A. Knuth (2006) Molekular zielgerichtete Therapie. *Chirurg*, 77, 1118-25.

Strumberg, D., J. W. Clark, A. Awada, M. J. Moore, H. Richly, A. Hendlisch, H. W. Hirte, J. P. Eder, H. J. Lenz & B. Schwartz (2007) Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist*, 12, 426-37.

Suda, K., Y. Matsumoto, H. Fujii, K. Miura & B. Nobukawa (1998) Clinicopathologic differentiation of atrophy of the pancreatic body and tail aplasia. *Int J Pancreatol*, 24, 227-35.

- Suzuki, K., M. L. Epstein, R. Kohlbrenner, S. Garg, M. Hori, A. Oto & R. L. Baron (2011) Quantitative radiology: automated CT liver volumetry compared with interactive volumetry and manual volumetry. *AJR Am J Roentgenol*, 197, 706-12.
- Sykes, S. M., H. S. Mellert, M. A. Holbert, K. Li, R. Marmorstein, W. S. Lane & S. B. McMahon (2006) Acetylation of the p53 DNA-binding domain regulates apoptosis induction. *Mol Cell*, 24, 841-51.
- Takahashi, H., K. Nasu, M. Minami, T. Kojima, H. Nishiyama, T. Ishiguro & T. Konishi (2016) Organ Atrophy Induced by Sorafenib and Sunitinib - Quantitative Computed Tomography (CT) Evaluation of the Pancreas, Thyroid Gland and Spleen. *Pol J Radiol*, 81, 557-565.
- Vacchelli, E., F. Aranda, A. Eggermont, J. Galon, C. Sautes-Fridman, L. Zitvogel, G. Kroemer & L. Galluzzi (2014) Trial Watch: Tumor-targeting monoclonal antibodies in cancer therapy. *Oncoimmunology*, 3, e27048.
- Van Cutsem, E., C. H. Kohne, E. Hitre, J. Zaluski, C. R. Chang Chien, A. Makhson, G. D'Haens, T. Pinter, R. Lim, G. Bodoky, J. K. Roh, G. Folprecht, P. Ruff, C. Stroh, S. Tejpar, M. Schlichting, J. Nippgen & P. Rougier (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 360, 1408-17.
- van Doorn, L., F. A. Eskens, T. J. Visser, A. van der Lugt, R. H. Mathijssen & R. P. Peeters (2011) Sorafenib induced thyroiditis in two patients with hepatocellular carcinoma. *Thyroid*, 21, 197-202.
- Virchow, R. (1863) *Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology*. Philadelphia: J.B. Lippincott.
- Weber, J. S. (2014) Current perspectives on immunotherapy. *Semin Oncol*, 41 Suppl 5, 14-29.

- Weissinger, F. F., H. Einsele (2007) Signalübermittlungsinhibitoren. *Der Onkologe*, 13, 213-226.
- Winkler, F. (2014) The brain microenvironment: friend or foe for metastatic tumor cells? *Neuro Oncol*, 16, 1565-6.
- Winkler, F., S. V. Kozin, R. T. Tong, S. S. Chae, M. F. Booth, I. Garkavtsev, L. Xu, D. J. Hicklin, D. Fukumura, E. di Tomaso, L. L. Munn & R. K. Jain (2004) Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell*, 6, 553-63.
- Winkler, F., M. Reck, Miles, C. Dalner, R. Hick (2013) Incidence of brain metastases in patients treated with bevacizumab. Poster 536 ECCO 2013, Amsterdam
- Winkler, F. W., W. (2014) Biologische Grundlagen der Gehirnmastasierung. *Der Onkologe*, 20, 10-19.
- Wulkersdorfer, B., M. Zeitlinger & M. Schmid (2016) Pharmacokinetic Aspects of Vascular Endothelial Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Pharmacokinet*, 55, 47-77.
- Zander, T. & M. Hallek (2011) [Tyrosine kinase inhibitors in oncology]. *Internist (Berl)*, 52, 595-600. Deutsch
- Zhang, Y., Y. Li, Y. Cai, K. Wang & H. Li (2016) Efficacy of sorafenib correlates with Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) risk classification and bone metastasis in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cell Oncol (Dordr)*, 39, 15-21.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtstag 11.05.1976 in Regensburg
Familienstand verheiratet mit Silke Bärtl, Hebamme
Kinder Ronja Bärtl, geb. 18.10.2003
Jannis Bärtl, geb. 24.06.2006

Ausbildung

09/1988 - 06/1996 **Pindl-Gymnasium, Regensburg**
Abitur

12/1997 - 10/1999 **Paramed Schule, Dietmannsried und MKT München**
Ausbildung zum Rettungsassistenten

10/1999 - 03/2002 **Martin Luther Universität Halle/Saale**
Vorklinik und Physikum

03/2002 - 04/2006 **Universität Regensburg**
Klinisches Studium und Approbation

07/2004 - 10/2004 **Sarina und Roma Hospital, Australien**
Famulatur Innere Medizin und Emergency Medicine

04/2005 - 09/2005 **Klinikum der Universität Regensburg**
PJ Innere Medizin und PJ Anästhesie (Wahlfach)

10/2005 - 12/2005 **Universitätsspital Basel, Schweiz**
PJ Chirurgie

Beruflicher Werdegang

07/2006 - 04/2009 **Klinikum Meiningen, Assistenzarzt**
Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie

04/2009 - 11/2009	Klinikum Ingolstadt , Assistenzarzt Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie
12/2009 - 12/2012	Klinikum Fürstentfeldbruck , Assistenzarzt Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie Unfallchirurgie und Orthopädie (1 Jahr)
12/2012 - 02/2016	Kreiskrankenhaus Wolfratshausen , Assistenzarzt Abteilung für Allgemein- Viszeral- und Unfallchirurgie
12/2015 seit 03/2016	Facharzt für Viszeralchirurgie Proktologische Praxis München Facharzt und stellvertretender Praxisleiter

Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hana Algül möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas danken. Ebenfalls danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid als Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II am Klinikum rechts der Isar für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seiner Klinik.

Meinem Dissertations-Betreuer und Freund Herrn PD Dr. med. Veit Phillip möchte ich ganz besonders für seine von Anfang bis Ende herausragend gute Betreuung von Herzen danken. Seine Unterstützung und sein Engagement haben entscheidend zum Erfolg dieser Dissertation beigetragen.

Nicht zuletzt gebührt mein nicht in Worte zu fassender Dank meiner Familie und allen meinen Freunden. Hier möchte ich meinen Freund Herrn Dr. med. dent. Michel Klemm besonders hervorheben, der sich der Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit besonders verschrieben hat.