

II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar

(Kommissarischer Direktor: Univ.-Prof. Dr. Drs. h. c. (Univ. Istanbul/Türkei, UMF Iassy, Univ. Athen) M. Classen (i. R.))

5-Fluorouracil-haltige palliative Chemotherapien in Kombination mit Tamoxifen bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren

SARWIGA RIEM

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Chr. Lersch
2. Univ.-Prof. komm. Direktor Dr. Drs. h. c. (Univ. Istanbul/Türkei,
UMF Iassy, Univ. Athen) M. Classen (i. R.)

Die Dissertation wurde am 27.12.2001 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 13.02.2002 angenommen.

MEINEM MANN

DETLEF

UND

UNSEREN

KINDERN

NATHANAEL

UND

REBEKKA

GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

1	PROBLEMSTELLUNG	1
2	PATIENTEN UND METHODIK	2
2.1	Ausschlusskriterien	3
2.2	Patientenübersicht	4
2.3	Therapieübersicht	5
2.3.1	Therapieschemata	5
2.3.2	Therapiesequenzen	7
2.3.3	Tamoxifen	7
2.3.4	Interferon α -2a	8
2.3.5	Interleukin-2	8
2.4	Patientenmerkmale	9
2.4.1	Gesamtkollektiv	9
2.4.1.1	Magenkarzinom	9
2.4.1.2	Magenkarzinom-Rezidiv	9
2.4.1.3	HCC	9
2.4.1.4	CCC	10
2.4.1.5	Gallenblasenkarzinom	10
2.4.1.6	Gallenblasenkarzinom-Rezidiv	11
2.4.1.7	Extrahepatisches Gallengangskarzinom	11
2.4.1.8	Gallengangskarzinom-Rezidiv	12
2.4.1.9	Karzinom der Ampulla Vateri	12
2.4.1.10	Pankreaskarzinom, im Weiteren ausgeschlossen	13
2.4.1.11	Pankreaskarzinom-Rezidiv	13
2.4.1.12	Kolonkarzinom	14
2.4.1.13	Kolonkarzinom-Rezidiv	15
2.4.1.14	Rektumkarzinom-Rezidiv	16
2.4.1.15	CUP (Cancer of unknown primary)	16
2.4.2	Patienten zur Immunologischen Analyse (n=13)	17
2.4.2.1	Alter	17
2.4.2.2	Metastasierung	18
2.4.2.3	Differenzierungsgrad	18
2.4.2.4	Inoperabilität	18
2.4.2.5	Primäre Choledochusdrainage	18
2.4.2.6	Radiochemotherapie	18
2.4.2.7	Chemotherapie	19
2.4.2.8	Tamoxifen	19

2.4.2.9	Interferon α -2a	19
2.4.2.10	Dosisreduktion	20
2.4.2.11	Therapiemodifikationen	20
2.4.2.12	Therapieabbruch	20
2.5	Untersuchungsplan	21
2.6	Lymphozyten-Phänotypisierung	22
2.6.1	CD4/CD8	22
2.6.2	CD3/CD19	22
2.6.3	HLA-DR	23
2.6.4	CD16/CD56	23
2.7	Datenerfassung	24
2.7.1	Beschreibung der Datenlage	24
2.7.2	Aufbau einer Datenbank	24
2.8	Statistik	26
2.9	Beurteilung der Lebensqualität	27
2.9.1	Globale Lebensqualität	27
2.9.2	Objektiver Allgemeinzustand	27
2.9.3	Klinischer Nutzen	27
2.9.4	Individueller Therapieerfolg	28
3	ERGEBNISSE	29
3.1	Überleben Gesamtkollektiv	30
3.2	Einflußfaktoren auf das Überleben am Beispiel der Pankreaskarzinom-Patienten	33
3.2.1	Therapie	33
3.2.2	Progressionsfreies Intervall	34
3.2.3	Weitere Einflussfaktoren	35
3.3	Patienten zur immunologischen Analyse	36
3.3.1	Überleben	36
3.3.2	Progressionsfreies Intervall	38
3.3.3	Zeitpunkt der Progression	39
3.3.4	Überleben nach eingetretener Progression	39
3.3.5	Remission	40
3.3.6	Tumorbedingte Komplikationen	41
3.3.6.1	Kachexie	41
3.3.6.2	Tumorschmerzen	41
3.3.6.3	Tumorspezifische Komplikationen	42

3.3.7	Therapiebedingte Toxizitäten	43
3.3.7.1	Hämatologische Toxizitäten	43
3.3.7.2	Nichthämatologische Nebenwirkungen	44
3.3.8	Lebensqualität	45
3.3.8.1	Symptomfreie Zeit	45
3.3.8.2	Objektiver Allgemeinzustand	45
3.3.8.3	Klinischer Nutzen	46
3.3.8.4	Individueller Therapieerfolg	47
3.3.9	Immunmodulation	50
3.3.9.1	Veränderungen im Krankheitsverlauf	50
3.3.9.1.1	Differential-Blutbild	50
3.3.9.1.2	Lymphozyten-Subpopulationen	51
3.3.9.2	Zyklusabhängigkeit	54
3.3.9.3	Prädiktive immunologische Parameter	54
4	DISKUSSION	56
4.1	Immunmodulation	57
4.1.1	Tumorimmunologischer Kontext	57
4.1.2	Veränderungen im Krankheitsverlauf	58
4.1.2.1	Differential-Blutbild	59
4.1.2.2	T4/T8	59
4.1.2.3	Weitere Lymphozyten-Subpopulationen	60
4.1.3	Zyklusabhängigkeit	61
4.1.4	Prädiktive Parameter	62
4.2	Gesamtüberleben	63
4.2.1	Einflußfaktoren am Beispiel des Pankreaskarzinoms	63
4.2.1.1	Radiochemotherapie	63
4.2.1.2	5-Fluorouracil/Folinsäure	63
4.2.1.3	Cyclophosphamid	64
4.2.1.4	Gemcitabin	64
4.2.1.5	Tamoxifen	65
4.2.1.6	Interferon α -2a	66
4.2.2	Gesamtkollektiv	67
4.2.2.1	Magenkarzinom/-Rezidiv	67
4.2.2.2	HCC	67
4.2.2.3	CCC / Karzinome der ableitenden Gallenwege	67
4.2.2.4	Rezidiv-Pankreaskarzinom	68
4.2.2.5	Kolorektales Karzinom/-Rezidiv	68
4.2.2.6	Karzinom mit unklarem Primärtumor (CUP)	68
4.3	Tumorwachstum	69

4.4	Lebensqualität	70
4.5	Dokumentationsvorschläge	72
4.6	Ausblick	73
5	ZUSAMMENFASSUNG	74
6	LITERATURVERZEICHNIS	75
7	ANHANG	I
7.1	Therapie-Protokoll der Pankreaskarzinom-Patienten	II
7.2	Phänotypisierung der Lymphozyten	III
7.3	Brunner-Score	IV
7.4	Dokumentationsvorlagen	V
7.4.1	Anamnesebogen	V
7.4.2	Patientenkurve	VI
7.4.3	Therapieplan	VI
7.5	Kodierung der Daten des Gesamtkollektivs	VII
7.5.1	Tumorkennung	VII
7.5.2	Klinische Daten	VIII
7.5.3	Labordaten	XII
7.6	Kodierung der Pankreaskarzinom-Patientendaten	XIII
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XVIII
	TABELLENVERZEICHNIS	XIX
	DANKVERMERK	XX

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIO	Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZ	Allgemeinzustand
CA	Karzinom
CCC	Cholangiocelluläres Carcinom
CUP	Cancer of unknown primary
CD	Cluster of differentiation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopancreatographie
5-FU	5-Fluorouracil
HCC	Hepatocelluläres Carcinom
HLA	Human leukocyte antigen
IFN α	Interferon α -2a
KOF	Körperoberfläche
LH-RH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon
MHC	Major histocompatibility complex
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
TCR	T cell receptors
TILs	Tumour-infiltrating lymphocytes
TSF	T-Suppressor-Faktor
UICC	International Union Against Cancer / Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization

1 PROBLEMSTELLUNG

In dieser retrospektiven Arbeit wird ein multimodales palliatives Therapieschema analysiert, das aus einer ambulanten 5-Fluorouracil-haltigen Chemotherapie kombiniert mit Tamoxifen und einer passiven unspezifischen Immuntherapie bzw. Radiotherapie besteht.

Gegenstand dieser Untersuchung sind Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, die innerhalb von drei Jahren an der Tagesklinik 2/10 am Klinikum rechts der Isar München behandelt wurden. Die größte Gruppe – bestehend aus Patienten mit Pankreaskarzinom – konnte hinsichtlich folgender Fragestellungen genauer untersucht werden:

- Nimmt der Krankheitsverlauf einen Einfluß auf die Zusammensetzung der Lymphozyten-Untergruppen im peripher-venösen Blut?
- Kann aufgrund der Häufigkeit der Lymphozyten-Subpopulationen bei Therapiebeginn eine Aussage über den Krankheitsverlauf gemacht werden?
- Inwieweit beeinflussen einzelne Therapiekomponenten das Überleben?
- Wie reagiert das Tumorwachstum?
- Welche Toxizitäten treten auf?
- Wird die Lebensqualität verbessert?

Als Sekundärziel ist der Aufbau einer Datenbank für weitere immunologische Analysen zu nennen.

2 PATIENTEN UND METHODIK

2.1 AUSSCHLUSSKRITERIEN

Insgesamt wurden 129 Tumorpatienten der Tagesklinik 2/10 im Beobachtungszeitraum vom 1. Juli 1994 bis 1. Juli 1997 anhand der stets durchgeführten Lymphozyten-Subpopulationsanalyse erfasst. Zur Fokussierung der vorliegenden Arbeit wurden sowohl 10 Patienten mit vereinzelt Tumorarten, 5 Patienten mit Zweittumoren sowie 19 Patienten mit vereinzelt durchgeführten Therapieschemata ausgeschlossen. 7 Patienten waren im Beobachtungszeitraum nicht oder nur einmal therapiert worden. Bei 12 Patienten lagen nur Lymphozyten-Subpopulationsanalysen vor, ihre Krankenakten waren nicht verfügbar. Die individuellen Gründe für den Ausschluß dieser genannten 53 Patienten werden in der Tabelle 1 explizit dargelegt.

Tabelle 1 Ausgeschlossene Patienten
53 von insgesamt 129 erfaßten Patienten der Tagesklinik 2/10 im Beobachtungszeitraum vom 1. Juli 1994 bis 1. Juli 1997

Ausschlußgrund	Patientenkennung	Details
Vereinzelter Tumorpatient (n=10)	65	Mammakarzinom
	92	Bronchialkarzinom
	83	Kleinzelliges Ösophaguskarzinom
	91, 128	Karzinoid
	10, 24, 55	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
	47	NHL
Zweittumoren (n=5)	48	Duodenumkarzinom
	26	Pankreaskarzinom und Mammakarzinom
	104	Pankreaskarzinom und Schilddrüsenkarzinom
	109	Pankreaskarzinom und zentroblastisches Lymphom
	28	Kolonkarzinom und Sigma karzinom
57	HCC und Kolonkarzinom	
Vereinzelte Therapie-schemata (n=19)	20	Antikörper gegen 17-1A (Panorex®)
	19	ECEL (Epirubicin, Cyclophosphamid, Echinacin, Levamisol)
	123	5-Fluorouracil, Moertel-Schema
	120, 122	Gemcitabin, first-line
	98	Interferon α -2a + Isotretinoin
	61	Levamisol
	33	Lokale arterielle Chemotherapie
	41	Methotrexat + LIF, nach Radiatio + LIF, CLIF
	118, 125	Octreotid
	97	Octreotid + Gemcitabin
	107	Octreotid, anschließend CLIFT + Radiatio, später CLFT
121, 124	Oxaliplatin	
94, 108, 117, 119	Oxaliplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure	
Mangelnde Therapie-häufigkeit (n=7)	67	einmalige Applikation von LIF
	72	einmalige Applikation von LFT
	58, 75, 126, 127,	keine Therapie im Beobachtungszeitraum
	129	
Fehlende Krankenakten (n=12)	29, 52, 74, 77,	Nur Lymphozyten-Subpopulationsanalyse vorliegend
	78, 80, 84, 86,	
	90, 96, 99, 116	

2.2 PATIENTENÜBERSICHT

In diese vorliegende retrospektive Studie wurden 76 Patienten aufgenommen, die an 10 verschiedenen, stets fortgeschrittenen und zum Teil rezidierten Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes litten (siehe Tabelle 2). Die größte Tumorgruppe bildeten Patienten mit einem Pankreaskarzinom, gefolgt von Patienten mit Karzinomen der ableitenden Gallenwege und Patienten mit kolorektalen Karzinomen. Primäre Lebertumoren, Magenkarzinome und die Karzinome mit unklarem Primärtumor waren mit jeweils weniger als 10 Patienten vertreten.

Eine genauere Untersuchung der durchgeführten Therapien war allein in der größten Patientengruppe mit erstmanifestiertem, inoperablem Pankreaskarzinom sinnvoll. Ansonsten war durch die niedrigen Fallzahlen eine Beschränkung auf die Beschreibung der Krankheitsverläufe geboten.

Tabelle 2 Patientenübersicht nach Tumorkollektiv

Tumorkollektiv	Patienten mit Erstmanifestation	Rezidivpatienten
Magenkarzinom	6	2
HCC	7	-
CCC	2	-
Gallenblasenkarzinom	4	1
extrahepatisches Gallengangskarzinom	6	2
Papillenkarzinom	2	-
Pankreaskarzinom	22	2
Kolonkarzinom	4	6
Rektumkarzinom	-	3
CUP (Cancer of unknown primary)	7	-
<i>Gesamt (n = 76)</i>	<i>60</i>	<i>16</i>

2.3 THERAPIEÜBERSICHT

2.3.1 Therapieschemata

Das gesamte hier zu analysierende Patientenkollektiv wurde angelehnt an das Protokoll nach Ardalan und AIO [3, S. 625; 24, S. 233] mit 5-Fluorouracil und 500 mg/m² KOF Folinsäure unter Reduktion der Hochdosis-5-Fluorouracil-Dosierung auf 2000 mg/m² KOF chemotherapiert.

Die wöchentliche 24-Stunden-Infusion von 5-Fluorouracil wurde unter Verwendung tragbarer Pumpen ambulant durchgeführt. Voraussetzung war die Implantation eines systemisch-venösen Port-Katheters. Die Abnahme der Infusionspumpen und die Spülung des Portkatheters erfolgten durch die Hausärzte. Nach 6 Therapiewochen war eine 14-tägige Pause vorgesehen. Jedes Chemotherapie-Schema wurde bis zur Progression oder bis zum Eintritt schwerer Krankheitssymptome bzw. Nebenwirkungen angewandt.

Je nach Tumorerkrankung wurde die palliative 5-Fluorouracil-haltige Chemotherapie mit einer Radiotherapie oder Interferon a-2a bzw. Tamoxifen kombiniert (siehe Tabellen 3 und 4). Als weitere Zytostatika wurden Cyclophosphamid – in einer Dosierung von 300 mg/m² KOF bei Patienten mit einem Karzinom der ableitenden Gallenwege oder des Pankreas – und Gemcitabin sowie Epirubicin eingesetzt, letztere jedoch nicht in der first-line- Therapie. Insgesamt wurden im Gesamtkollektiv 13 verschiedene Therapieschemata angewandt, die sich aus der Kombination der einzelnen Elemente dieses multimodalen Therapiekonzeptes ergaben (Tabelle 4).

Tabelle 3 Prinzipiell vorgesehene Therapieschemata in der Tagesklinik 2/10

Tumor	Therapieschema*
Magenkarzinom, lokal fortgeschritten und/oder metastasiert	ELF (Etoposid, Leukovorin®, 5-Fluorouracil), alternativ modifiziertes Ardalan-Protokoll
HCC, metastasiert	LIFT
Gallenwegskarzinom, lokal fortgeschritten und/oder metastasiert	CLFT, bei Progredienz CLIFT
Pankreaskarzinom, lokal fortgeschritten metastasiert	Radiatio + C(!)LIFT (5-Fluorouracil kontinuierlich) CLIFT/CLFT, bei weiterer Progredienz Gemcitabin
Kolorektales Karzinom, metastasiert	modifiziertes Ardalan-Protokoll

* Erläuterung siehe Tabelle 4

Tabelle 4

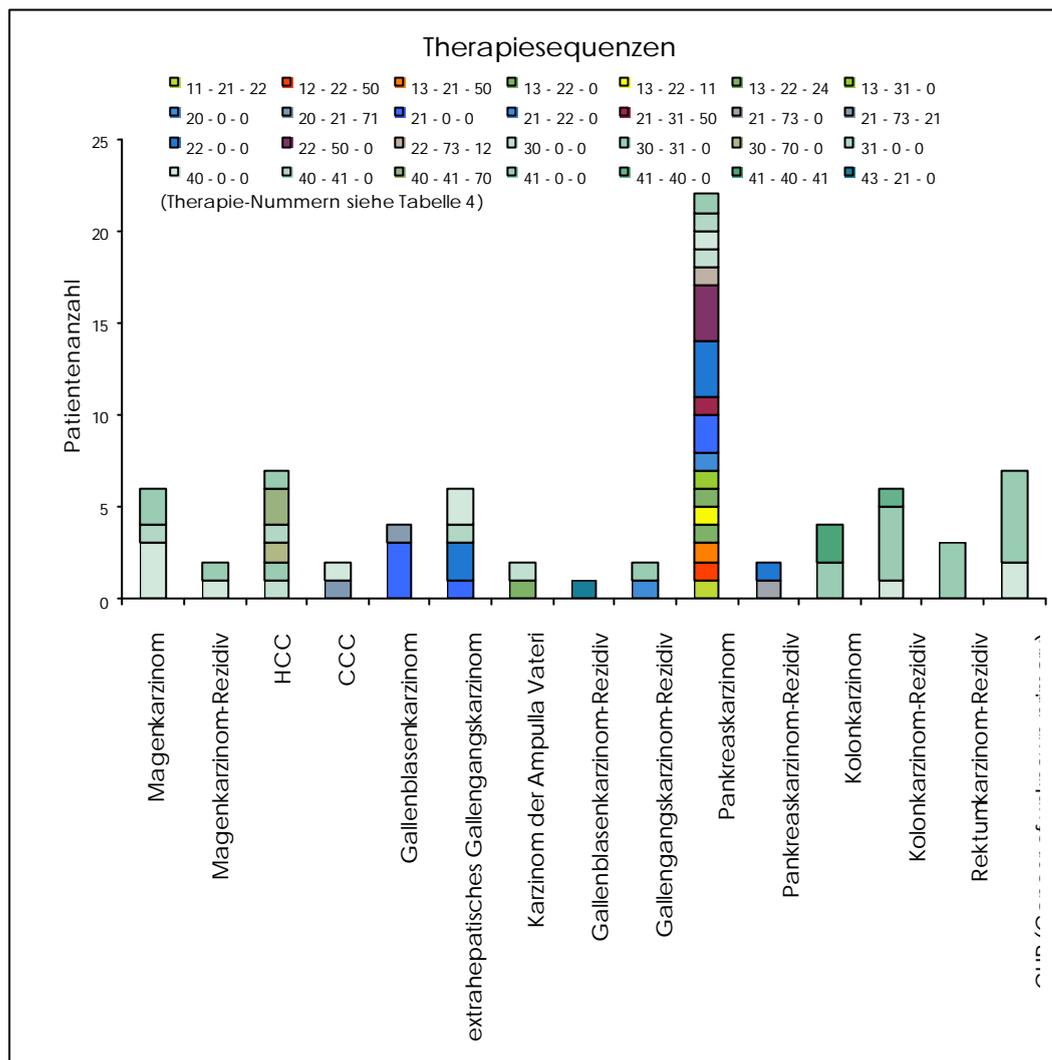
Durchgeführte Therapieschemata

Nr.	Schema	Substanz	Dosierung, Wiederholung
11	Radiatio + CLFT	Cyclophosphamid	300 mg/m ² KOF i. v. über 30 min, WH d1, d28
		Leucovorin®=Folinsäure	500 mg/m ² KOF i. v. über 2h, WH d1, d8
		5-Fluorouracil	2000 mg/m ² KOF i. v. über 24h, WH d1, d8
		Tamoxifen	2x 20 mg /d oral, kontinuierlich
12	Radiatio + FT	5-Fluorouracil	300 mg/m ² KOF/d i. v. über 5d
		Tamoxifen	2x 20 mg /d oral, kontinuierlich
13	Radiatio + F	5-Fluorouracil	300 mg/m ² KOF/d i. v. über 5d
20	CILIFT modifiziertes Protokoll	Cyclophosphamid	300 mg/m ² KOF i. v. über 30 min, WH d1, d28
		Interleukin 2	3 x 10 ⁶ CU/Woche s. c., kontinuierlich
		Leucovorin®=Folinsäure	30 mg/d oral, WH d 1-5, d 8-13, d 16-21
		r-Interferon a-2a	3x 4,5 x10 ⁶ IU / Woche s. c., kontinuierlich
		5-Fluorouracil	2000 mg/m ² KOF i. v. über 24h, WH d1, d8
21	CLIFT	Tamoxifen	2x 20 mg /d oral, kontinuierlich
		Cyclophosphamid	300 mg/m ² KOF i. v. über 30 min, WH d1, d28
		Leucovorin®=Folinsäure	500 mg/m ² KOF i. v. über 2h, WH d1, d8
		r-Interferon a-2a	3x 4,5 x10 ⁶ IU / Woche s. c., kontinuierlich
		5-Fluorouracil	2000 mg/m ² KOF i. v. über 24h, WH d1, d8
22	CLFT	Tamoxifen	2x 20 mg /d oral, kontinuierlich
		Cyclophosphamid	300 mg/m ² KOF i. v. über 30 min, WH d1, d28
		Leucovorin®=Folinsäure	500 mg/m ² KOF i. v. über 2h, WH d1, d8
		5-Fluorouracil	2000 mg/m ² KOF i. v. über 24h, WH d1, d8
24	CLIF	Tamoxifen	2x 20 mg /d oral, kontinuierlich
		Cyclophosphamid	300 mg/m ² KOF i. v. über 30 min, WH d1, d28
		Leucovorin®=Folinsäure	500 mg/m ² KOF i. v. über 2h, WH d1, d8
		r-Interferon a-2a	3x 4,5 x10 ⁶ IU / Woche s. c., kontinuierlich
30	LIFT	5-Fluorouracil	2000 mg/m ² KOF i. v. über 24h, WH d1, d8
		r-Interferon a-2a	3x 4,5 x10 ⁶ IU / Woche s. c., kontinuierlich
		Leucovorin®=Folinsäure	500 mg/m ² KOF i. v. über 2h, WH d1, d8
		Tamoxifen	2x 20 mg /d oral, kontinuierlich
31	LFT	Tamoxifen	2x 20 mg /d oral, kontinuierlich
		5-Fluorouracil	2000 mg/m ² KOF i. v. über 24h, WH d1, d8
		Leucovorin®=Folinsäure	500 mg/m ² KOF i. v. über 2h, WH d1, d8
40	LIF	5-Fluorouracil	2000 mg/m ² KOF i. v. über 24h, WH d1, d8
		r-Interferon a-2a	3x 4,5 x10 ⁶ IU / Woche s. c., kontinuierlich
		Leucovorin®=Folinsäure	500 mg/m ² KOF i. v. über 2h, WH d1, d8
41	LF	5-Fluorouracil	2000 mg/m ² KOF i. v. über 24h, WH d1, d8
		Leucovorin®=Folinsäure	500 mg/m ² KOF i. v. über 2h, WH d1, d8
50	Gemcitabin Monotherapie	Gemcitabin	1000 mg/m ² KOF i. v. (500 ml/h), WH d1, d8, d15, d29
73	Epirubicin + CLFT	Epirubicin	20 mg/m ² KOF i. v.
		Cyclophosphamid	300 mg/m ² KOF i. v. über 30 min, WH d1, d28
		Leucovorin®=Folinsäure	500 mg/m ² KOF i. v. über 2h, WH d1, d8
		5-Fluorouracil	2000 mg/m ² KOF i. v. über 24h, WH d1, d8
		Tamoxifen	2x 20 mg /d oral, kontinuierlich

2.3.2 Therapiesequenzen

Durch die Änderung der Therapie nach Abschluß der Radiochemotherapie bzw. nach erfolgter Progression ergeben sich 28 Therapiesequenzen, die die verschiedenen Abfolgen der First-, der Second- und der Third-line-Therapie widerspiegeln. In der Abbildung 1 wird deren ausgeprägte Diversität in den einzelnen Patientengruppen bei niedriger Fallzahl verdeutlicht.

Abbildung 1 Diversität der durchgeführten Therapiesequenzen:
Abfolge der first-, second- und third-line-Therapieschemata



2.3.3 Tamoxifen

Die Hälfte aller 76 Patienten nahm täglich 40 mg Tamoxifen ein. Es handelt sich um Patienten mit HCC, mit CCC, mit einem Karzinom der ableitenden Gallenwege oder mit einem Pankreaskarzinom (siehe Tabelle 5).

2.3.4 Interferon α -2a

39 von 76 Patienten injizierten sich rekombinantes Interferon α -2a. Diese verteilen sich auf alle Tumorarten bis auf das Rezidiv-Rektumkarzinom (siehe Tabelle 5). Teilweise wurde die Anwendung von Interferon α -2a durch ein noch fehlendes Einverständnis der Krankenkasse zur Kostenübernahme verzögert.

Tabelle 5 Tamoxifen- und Interferon α -2a – Therapie nach Tumorkollektiven

Patientenanzahl	Gesamt	Therapie mit	
Tumorkollektiv		Tamoxifen	Interferon α -2a
Magenkarzinom	6	-	4
Magenkarzinom-Rezidiv	2	-	1
HCC	7	4	5
CCC	2	1	2
Gallenblasenkarzinom	4	4	4
extrahepatisches Gallengangskarzinom	6	4	3
Karzinom der Ampulla Vateri	2	2	1
Gallenblasenkarzinom-Rezidiv	1	1	1
Gallengangskarzinom-Rezidiv	2	1	1
Pankreaskarzinom	22	19	10
Pankreaskarzinom-Rezidiv	2	2	1
Kolonkarzinom	4	-	2
Kolonkarzinom-Rezidiv	6	-	2
Rektumkarzinom-Rezidiv	3	-	-
CUP (Cancer of unknown primary)	7	-	2
Summe	76	38	39

2.3.5 Interleukin-2

Interleukin 2 wurde im Rahmen des CILIFT-Schemas eingesetzt, womit nur 3 Patienten des Gesamtkollektives behandelt wurden. *Patient 25* mit Pankreaskarzinom erhielt während der gesamten Therapiezeit CILIFT. *Patient 18* mit extrahepatischem Gallenwegskarzinom hatte Interleukin 2 ein einziges Mal zu Beginn des vorgesehenen CILIFT-Schemas erhalten. *Patient 51* mit CCC hatte zu Beginn CILIFT im ursprünglichen 5-Tagesschema (5-Fluorouracil) erhalten. Interleukin 2 war nur einmalig gegeben worden. Nach einem Vierteljahr wurde auf das Schema CLIFT mit einer 24-Stunden-Infusion von 5-Fluorouracil umgesetzt. Gegen Ende dieser Therapie wurde auf den ausdrücklichen Wunsch des Patienten hin Interleukin 2 zuhause verabreicht. Nach einer erneuten Therapieumstellung nahm der Patient weder Interleukin 2 noch Interferon α -2a. Da Interleukin 2 somit nur sporadisch eingesetzt wurde, wurde im Weiteren der Einfluß dieser Substanz vernachlässigt.

2.4 PATIENTENMERKMALE

2.4.1 Gesamtkollektiv

2.4.1.1 Magenkarzinom

Vier der sechs Patienten mit Magenkarzinom wurden wie ursprünglich vorgesehen mit LIF behandelt. Zwei Patienten erhielten kein Interferon a-2a, bei einem Patienten wurde es vorzeitig abgesetzt (Tabelle 6).

Tabelle 6 Patienten mit Magenkarzinom

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Tumorstadium (UICC)*	Grading*	Therapieschema**	
					First-line	Second-line
71	?	79	IV	3	LIF	
4	?	66	IV	X	LIF	
89	?	40	IV	3	LIF	
43	?	87	X	X	LF	
66	?	69	III a	3	LF	
40	?	81	IV	X	LIF	LF

* siehe [45] ** siehe Tabelle 4

2.4.1.2 Magenkarzinom-Rezidiv

Beide Patienten mit rezidiertem Magenkarzinom waren primär R0-reseziert worden und wurden aufgrund ihres inoperablen Rezidives chemotherapiert. Beide Patienten erhielten 5-Fluorouracil und Folinsäure, ein Patient auch Interferon a-2a. Eine Therapieumstellung erfolgte nicht. Bei *Patient 5* war im Stadium Ib die Erstdiagnose gestellt worden, *Patient 114* befand sich primär bereits im Stadium IV (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 Patienten mit Magenkarzinomrezidiv

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter	Rezidiv-Tumorstadium (UICC)*	Grading*	Therapieschema**
					First-line
114	?	70	IV	X	LF
5	?	61	IV	X	LIF

* siehe [45] ** siehe Tabelle 4

2.4.1.3 HCC

Drei der sieben Patienten mit HCC erhielten wie vorgesehen das Therapieschema LIFT (siehe Tabelle 8). Bei zwei Patienten wurde auf das Interferon verzichtet. Drei Patienten erhielten kein Tamoxifen. Eine Therapieumstellung war bei vier Patienten notwendig: Bei dreien davon wurde Interferon abgesetzt. Epirubicin mono wurde bei einem Patient in der second-line-Therapie eingesetzt, zwei weitere erhielten als third-line-Therapie. *Patient 112* hatte einen

Gallengangsstent erhalten, da eine Stenosierung des rechten und linken D. hepaticus aufgetreten war. Auch *Patient 64* benötigte eine Stentversorgung bei Verschlussikterus. *Patient 95* erhielt während der Epirubicin-Therapie zusätzlich eine lokale Chemotherapie.

Tabelle 8 Patienten mit HCC

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Tumorstadium (UICC)*	Grading*	Therapieschema**		
					First-line	Second-line	Third-line
35	?	55	IV a	2	LF		
110	?	60	IV b	2	LIFT	Epirubicin mono	
112	?	62	III b	3	LFT		
13	?	74	III a	X	LIFT	LFT	
6	?	74	III a	1	LIFT		
95	?	71	IV a	2	LIF	LF	Epirubicin mono
64	?	51	IV a	1	LIF	LF	Epirubicin mono

* siehe [45] ** siehe Tabelle 4

2.4.1.4 CCC

Einer der beiden Patienten mit CCC wurde nur mit LIF chemotherapiert. Dieser *Patient 9* wies Lymphknotenmetastasen im Lig. hepatoduodenale und eine Peritonealkarzinose auf. Bei *Patient 51* war dagegen entsprechend dem Stadium IVa keine Metastasierung nachgewiesen worden. Er hatte zunächst CILIFT im ursprünglichen 5-Tagesschema der 5-Fluorouracil-Gabe erhalten. Interleukin 2 war allerdings nur einmalig zu Beginn injiziert worden. Nach einem Vierteljahr wurde auf eine 24-Stunden-Infusion von 5-Fluorouracil umgesetzt. Somit handelte es sich nun um das Schema CLIFT. Gegen Ende dieser Therapie wurde auf den ausdrücklichen Wunsch des Patienten hin Interleukin 2 zuhause appliziert. Die Dosierung der Zytostatika war beibehalten worden. Daher wurde die Therapie weiterhin als Schema CLIFT bezeichnet. In einer erneuten Therapieumstellung wurde Cyclophosphamid mit Epirubicin ausgetauscht, Interleukin 2 und Interferon a-2a wurden abgesetzt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 Patienten mit CCC

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Tumorstadium (UICC)*	Grading*	Therapieschema**		
					First-line	Second-line	Third-line
9	?	55	IV b	3	LIF		
51	?	41	IV a	3	CILIFT	CLIFT	Epirubicin + LFT

* siehe [45] ** siehe Tabelle 4

2.4.1.5 Gallenblasenkarzinom

Alle vier Patienten mit Gallenblasenkarzinom wurden nach CLIFT therapiert, *Patient 7* nahezu 2 Jahre lang. Eine Choledochusdrainage zur Sicherung des Galleabflusses benötigten die *Patienten 46 und 93*. Epirubicin hatte *Patient 39* als second-line-Zytostatikum nur

innerhalb von 14 Tagen erhalten. Anschließend wurde das ursprüngliche Therapieschema weitergeführt (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 Patienten mit Gallenblasenkarzinom

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Tumorstadium (UICC)*	Grading*	M _{HEP}	Therapieschema**		
						First-line	Second-line	Third- line
46	?	72	4b	3	0	CLIFT		
93	?	78	4b	2	1	CLIFT		
7	?	63	4b	3	1	CLIFT		
39	?	74	4a	3	0	CLIFT	Epirubicin + CLFT	CLIFT

* siehe [45] ** siehe Tabelle 4

2.4.1.6 Gallenblasenkarzinom-Rezidiv

Die Patientin mit einem Rezidiv eines primär im Stadium III R1-resezierten Gallenblasenkarzinoms hatte nach 10 Monaten eine Metastasierung der Bauchwand aufgewiesen. Der histopathologische Differenzierungsgrad hatte sich nicht verändert (siehe Tabelle 11). Die neu aufgetretene Choledochusstenose durch einen Lymphknoten im Leberhilus war durch einen Wallstent überbrückt worden. Nach Abbruch der Chemotherapie mit FI bzw. CLIFT wurde die Bauchwandmetastasierung palliativ mit 45 Gy GD bestrahlt.

Tabelle 11 Patientin mit Gallenblasenkarzinom-Rezidiv

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Rezidiv-Tumorstadium (UICC)*	Grading*	Therapieschema**	
					First-line	Second-line
32	?	67	IV b	1	FI	CLIFT

* siehe [45] ** siehe Tabelle 4

2.4.1.7 Extrahepatisches Gallengangskarzinom

Zwei der sechs Patienten mit einem extrahepatischen Gallengangskarzinom erhielten die vorgesehene Therapie CLFT (siehe Tabelle 12). Drei Patienten wurden bereits während der ersten Chemotherapie mit Interferon a-2a behandelt, das ursprünglich erst nach erfolgter Progression eingesetzt werden sollte. Drei Patienten waren ohne Cyclophosphamid therapiert. Eine Therapieumstellung erfolgte bei keinem Patient. *Patient 18* wurde als einer von drei Patienten des Gesamtkollektives einmalig zu Beginn der Chemotherapie mit Interleukin 2 behandelt. Die Dosierung des 5-Fluorouracil wurden entsprechend dem Schema CLIFT appliziert, wobei Folinsäure weiterhin oral nach dem Schema CILIFT eingenommen wurde. Eine endoprothetische Versorgung eines Verschlussikterus wurde bei $\frac{2}{3}$ der Patienten durchgeführt. Es handelte sich um die *Patienten 12, 18, 101 und 103*.

Tabelle 12 Patienten mit extrahepatischem Gallengangskarzinom

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Tumorstadium (UICC)*	Grading*	M _{HEP}	Therapieschema**	
						First-line	
59	?	64	IV b	3	X	LFT	
12	?	61	IV a	X	X	LIF	
103	?	57	IV b	3	1	CLFT	
101	?	56	IV b	X	1	CLFT	
36	?	73	IV a	2	0	LIF	
18	?	34	IV b	2	0	CLIFT	
* siehe [45] ** siehe Tabelle 4							

2.4.1.8 Gallengangskarzinom-Rezidiv

Bei beiden Patienten mit rezidiertem extrahepatischem Gallengangskarzinom (siehe Tabelle 13) war durch die Primäroperation der Galleabfluß weiterhin gesichert. Das Lokalrezidiv von *Patient 16* mit einem Karzinom der Hepatikusgabel manifestierte sich 14 Monate nach einer R1-Resektion im Stadium IVa. Es war eine Linkshemihepatektomie unter Rekonstruktion mittels Hepatojejunostomie und Y-Roux-Anastomosierung durchgeführt worden. *Patient 44* zeigte 6 Monate nach einer R0-Resektion mittels erweiterter Duodenopankreatektomie nach Whipple im Stadium IVa Lebermetastasen.

Tabelle 13 Patienten mit Gallengangskarzinom-Rezidiv

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Rezidiv-Tumorstadium (UICC)*	Grading*	M _{HEP}	Therapieschema**	
						First-line	Second-line
16	?	59	IV a	3	0	CLIFT	CLFT
44	?	69	IV b	X	1	LF	
* siehe [45] ** siehe Tabelle 4							

2.4.1.9 Karzinom der Ampulla Vateri

Beide Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri (siehe Tabelle 14) waren primär inoperabel und erhielten endoprothetisch eine Gallenwegsdrainage. Im Rahmen der Radiochemotherapie war *Patient 82* mit einer Gesamtdosis von 30 Gy bestrahlt worden. Anschließend erhielt er zu 5-Fluorouracil Folinsäure, Cyclophosphamid und Tamoxifen hinzu. *Patient 45* war nur nach LIFT behandelt worden.

Tabelle 14 Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Tumorstadium (UICC)*	Grading*	M _{HEP}	Therapieschema**	
						First-line	Second-line
45	?	71	IV	2	0	LIFT	
82	?	55	IV	3	0	Radiatio + F	CLFT
* siehe [45] ** siehe Tabelle 4							

2.4.1.10 Pankreaskarzinom, im Weiteren ausgeschlossen

Neun der insgesamt 22 Pankreaskarzinom-Patienten (siehe Tabelle 15) konnten zur immunologischen Analyse nicht einbezogen werden. Zwei Patienten wurden aufgrund ihres günstigeren Tumorstadiums von vorneherein ausgeschlossen. In beiden Fällen wurde trotz bestehender Inoperabilität laut Krankenblatt kein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium nachgewiesen: *Patient 14* hatte sich in einer auswärtigen Laparotomie im Stadium T3N0M0 als inoperabel erwiesen. Zuletzt wurde die Tumorausbreitung mit einer retroperitonealen Infiltration, mit einer Verlagerung der Mesenterialgefäße und dem dringenden Verdacht auf eine Infiltration der V. lienalis beschrieben. *Patient 31* war im Tumorstadium T3N1M0 als inoperabel eingestuft worden.

Sieben der 20 Pankreaskarzinom-Patienten in den Tumorstadien IVa und b standen zur immunologischen Auswertung nicht zur Verfügung: *Patient 17* musste aufgrund eines vorbestehenden Myeloproliferativen Syndroms ausgeschlossen werden. Keine Lymphozytensubpopulationsanalysen lagen von den *Patienten 37 und 105* vor, bei *Patient 25* wurde nur eine Lymphozyten-Differenzierung in der Mitte der Therapiezeit erhoben. Die *Patienten 49, 53 und 62* hatten nie, bzw. während der Lymphozyten-Subtypisierung kein Cyclophosphamid erhalten und wurden daher ausgeschlossen. Der Pankreaskopf war bei *Patient 49* nicht beteiligt. Außer den *Patienten 53, 62 und 105* benötigten alle restlichen fünf eine endoprothetische Gallenwegsdrainage.

Tabelle 15 Patienten mit Pankreaskarzinom, zur immunologischen Analyse ausgeschlossen

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Tumorstadium (UICC)*	Grading*	M _{HEP}	Therapieschema**		
						First-line	Second-line	Third-line
14	?	65	II	2	0	LIF	LF	
31	?	74	III	2	0	CLFT		
105	?	43	IVa	3	0	Radiatio + F	LFT	
25	?	55	IV a	3	0	CLIFT		
17	?	72	IV a	X	0	Radiatio + F	CLIFT	Gemcitabin
49	?	64	IV b	2	1	LF		
37	?	61	IV b	3	1	LIF		
62	?	57	IV b	3	1	LIFT		
53	?	67	IV b	2	0	CLIFT	LFT	Gemcitabin

* siehe [45] ** siehe Tabelle 4

2.4.1.11 Pankreaskarzinom-Rezidiv

Nach primärer R0-Resektion im Stadium I war bei beiden Patienten mit einem Rezidiv des Pankreaskarzinoms (siehe Tabelle 16) eine Lebermetastasierung aufgetreten. Bei *Patient 50*

mit Pankreasschwanzkarzinom war primär eine erweitert radikale Pankreaslinksresektion mit Splenektomie durchgeführt worden. Nach Umstellung des Therapieschemas hatte der Patient zweimalig Epirubicin erhalten. *Patient 111* war primär bei Pankreaskopfkarzinom nach Whipple operiert und einmal revidiert worden. Trotzdem benötigte er eine Gallenwegsdrainage.

Tabelle 16 Patienten mit Pankreaskarzinom-Rezidiv

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Rezidiv-Tumorstadium (UICC)*	Grading*	M _{HEP}	Therapieschema**	
						First-line	Second-line
111	?	57	IVb	X	1	CLFT	
50	?	74	IVb	3	1	CLIFT	Epirubicin + CLFT
						* siehe [45]	** siehe Tabelle 4

2.4.1.12 Kolonkarzinom

Drei der vier Patienten mit Kolonkarzinom (siehe Tabelle 17) waren primär operiert worden: *Patient 3* hatte eine Sigmaresektion erhalten, *Patient 11* eine palliative Rechtshemikolektomie und *Patient 27* eine Kolon-Segmentresektion mit Anlage eines Anus praeter bei Anastomoseninsuffizienz. Zur Überbrückung einer malignen Choledochusstenose wurde letzterem eine Gallenwegsendoprothese vor Chemotherapiebeginn implantiert. Die Umstellung der Chemotherapie-Schemata bei zwei Patienten bestand nur in einer vorübergehenden Hinzunahme von Interferon a-2a.

Patient 11 hatte 4 Monate nach Therapiebeginn eine Regression der Lebermetastasierung gezeigt. Die **partielle Remission** hielt dauerhaft an. 21 Monate nach der Primäroperation wurde eine Leberteileresektion der Segmente 7 und 8 mit Zwerchfellteilresektion durchgeführt. Histologisch wurde eine völlig regressiv veränderte Metastase nachgewiesen. Primär war diese intraoperativ als praktisch den gesamten rechten Leberlappen einnehmend beschrieben worden, die rechtsseitig das Zwerchfell möglicherweise infiltriert hatte.

Tabelle 17 Patienten mit Kolonkarzinom

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Tumorstadium (UICC)*	Grading*	M _{HEP}	Therapieschema**		
						First-line	Second-line	Third-line
56	?	55	IV	3	0	LF		
3	?	66	IV	2	0	LF	LIF	LF
11	?	65	IV	2	0	LF		
27	?	55	IV	2	0	LF	LIF	LF
						* siehe [45]	** siehe Tabelle 4	

2.4.1.13 Kolonkarzinom-Rezidiv

Zwei der sechs Patienten mit rezidiviertem Kolonkarzinom (siehe Tabelle 18) erhielten zu 5-Fluorouracil und Folinsäure zusätzlich Interferon a-2a, ein Patient davon erst als Zweittherapie. Die Primäroperationen, die früheren Rezidive und bereits erfolgten Vortherapien werden in den Tabellen 19 und 20 dargelegt. *Patient 38* konnte nun nach Auftreten eines präsakralen Lokalrezidives durch eine abdomino-perineale Rektumamputation und einer Splenektomie erneut R0-reseziert werden. Eine Metastase im Skrotum wurde *Patient 1* exzidiert. Alle anderen Patienten waren zu Beginn der Chemotherapie als inoperabel eingestuft worden. *Patient 54* hatte eine lymphogene, pulmonale und hepatische Metastasierung zwei Jahre nach Erstdiagnosestellung entwickelt. *Patient 70* zeigte ebenfalls nach mehr als zwei Jahren eine ausgedehnte Lymphknoten-Metastasierung im Oberbauch, die eine endoskopische Choledochus-Stentimplantation notwendig machte. Bei *Patient 69* manifestierte sich zusätzlich zum bekannten Lokalrezidiv eine Peritonealkarzinose. Eine Lebermetastasierung war bei *Patient 63* sieben Monate nach der primären R0-Resektion aufgetreten.

Tabelle 18 Patienten mit Kolonkarzinom-Rezidiv

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Rezidiv-Tumorstadium (UICC)*	Grading*	M _{HEP}	Therapieschema**	
						First-line	Second-line
54	?	63	IV	X	1	LF	
1	?	56	IV	3	0	LIF	
38	?	65	IV	3	0	LF	LIF
70	?	72	IV	3	1	LF	
69	?	62	IV	3	0	LF	
63	?	42	IV	2	1	LF	

* siehe [45] ** siehe Tabelle 4

Tabelle 19 Primärstadium und -therapie
der Patienten mit Kolonkarzinom-Rezidiv

Patienten- kennung	Tumorstadium (UICC)*	Grading*	Lokalisation	Primäroperation
54	X	X		Hemikolektomie rechts und Ileo- Transversostomie
1	III	2	Sigma	radikale Sigmaresektion bei Ileus
38	III	3	Colon descendens	Erweiterte Hemikolektomie links
70	IV	X	Coecum	Hemikolektomie rechts
69	III	3	Sigma	Sigmateilresektion Sigmaresektion
63	II	2	Sigma	Sigmaresektion

* siehe [45]

Tabelle 20 Lokalisation und Therapie früherer Rezidive der Patienten mit Kolonkarzinom-Rezidiv

Patienten-kennung	Lokalisation	Operation	Therapien
1	M _{PER}	ausgedehnte ileocecalresektion und Adhäsiolyse mit Jejunoscendostomie	7 Chemozyklen 25 mg/m ² KOF Folinsäure + 375 mg/m ² KOF 5-Fluorouracil Tag 1-5, Wiederholung Tag 29
38	Lokalrezidiv M _{OTH} (Splen)	abdomino-perineale Rektumamputation + Splenektomie	Neoadjuvante Radiochemotherapie (40 Gy GD) mit 5-Fluorouracil intraoperative Radiatio (15 Gy GD) 450 mg/m ² KOF 5-Fluorouracil + Levamisol 50 mg
69	Lokalrezidiv	-	-

2.4.1.14 Rektumkarzinom-Rezidiv

Alle drei Patienten mit einem Rezidiv des Rektumkarzinoms (siehe Tabelle 21) wurden mit LF chemotherapiert. Zuvor wurden die neu aufgetretenen Lebermetastasen von *Patient 115* durch eine Hemihepatektomie links R0 reseziert – 6 Jahre nach der Primäroperation im Tumorstadium II. Im Laufe der Chemotherapie wurde bei malignem Pleuraerguß einmalig eine Pleurodese mit Novantron durchgeführt. *Patient 102* befand sich bei Erstdiagnosestellung bereits im Stadium IV. *Patient 60* hatte zuletzt nach mehrmaligen Resektionen der Lungenmetastasen ein pulmonales Rezidiv erlitten, zusätzlich war eine Tumornephrektomie rechts durchgeführt worden. Das primäre Tumorstadium ist nicht bekannt. Früher hatte er sich einer Radiojodtherapie bei autonomem Schilddrüsenadenom unterzogen.

Tabelle 21 Patienten mit Rektumkarzinom-Rezidiv

Patienten-kennung	Geschlecht	Alter [a]	Rezidiv-Tumorstadium (UICC)*	Grading*	M _{HEP}	Therapieschema** First-line
115	?	58	IV	2	1	LF
102	?	51	IV	X	1	LF
60	?	79	IV	2	0	LF

* siehe [45] ** siehe Tabelle 4

2.4.1.15 CUP (Cancer of unknown primary)

Sechs der sieben Patienten mit einem unklaren Primärtumor (siehe Tabelle 22) waren durch eine Lebermetastasierung aufgefallen. Histologisch wurde bei allen Patienten mit CUP ein Adenokarzinom aus dem Gastrointestinaltrakt nachgewiesen. *Patient 87* zeigte eine Peritonealkarzinose. Bei den *Patienten 30, 42* und *68* war zusätzlich eine Lungenfilialisierung aufgetreten. *Patient 21* wies neben einem Pleuraerguß einen Aszites auf. *Patient 8* hatte außerdem Lymphknotenmetastasen. Eine Gallenwegsdrainage war bei den Patienten *42* und

21 notwendig. Mit Interferon a-2a wurden zwei Patienten zusätzlich zu LF behandelt. Patient 30 hatte nur zweimal die Chemotherapie erhalten.

Tabelle 22 Patienten mit CUP (Cancer of unknown primary)

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Tumorstadium (UICC)*	Grading*	M _{HEP}	Therapieschema** First-line
42	?	58	IV	4	0	LF
30	?	65	IV	3	0	LF
21	?	60	IV	3	0	LF
68	?	75	IV	2	0	LF
73	?	71	IV	3	0	LIF
8	?	65	IV	3	0	LF
87	?	28	IV	X	X	LIF

* siehe [45] ** siehe Tabelle 4

2.4.2 Patienten zur Immunologischen Analyse (n=13)

2.4.2.1 Alter

Drei der 13 zur immunologischen Analyse zur Verfügung stehenden Pankreaskarzinom-Patienten (Tabelle 23) waren postmenopausale Patientinnen mit einem mittleren Alter von 56 Jahren. Bei den 10 Männern lag der Mittel- und Medianwert bei 57 Jahren. Unabhängig vom Geschlecht waren die Patienten bei Therapiebeginn durchschnittlich 57 Jahre alt. Der jüngste Patient war 47 Jahre und der älteste 73 Jahre alt.

Tabelle 23 Pankreaskarzinom-Patienten zur immunologischen Analyse

Patienten- kennung	Geschlecht	Alter [a]	Tumor- stadium (UICC)*	Grading*	M _{HEP}	Therapieschema**		
						First-line	Second-line	Third-line
2	?	54	IV b	2	1	Radiatio + CLFT	CLIFT	CLFT
15	?	49	IV a	3	0	CLIFT		
22	?	63	IV b	2	0	Radiatio + F	CLFT	Radiatio + CLFT
23	?	47	IV b	4	0	CLIFT		
34	?	51	IV b	3	1	CLFT	Epirubicin + CLFT	Radiatio + FT
76	?	57	IV b	3	1	Radiatio + F	CLFT	
79	?	62	IV b	2	0	CLFT		
81	?	50	IV a	2	0	Radiatio + FT	CLFT	Gemcitabin
85	?	52	IV b	2	1	CLFT	Gemcitabin	
88	?	73	IV a	3	0	CLFT	Gemcitabin	
100	?	64	IV b	2	1	CLFT		
106	?	49	IV b	2	1	CLFT	Gemcitabin	
113	?	67	IV a	3	0	Radiatio + F	CLFT	CLF

n=13 * siehe [45] ** siehe Tabelle 4

2.4.2.2 Metastasierung

Vier der 13 näher untersuchten Pankreaskarzinom-Patienten befanden sich zu Therapiebeginn im lokal fortgeschrittenen, nicht metastasiertem Stadium IVa. Sechs von neun Patienten im Stadium IV b wiesen eine Metastasierung der Leber auf (siehe Tabelle 23). Eine Peritonealkarzinose hatte *Patient 79*. Eine Leber- und Lymphknotenmetastasierung lag bei *Patient 76* vor. *Patient 23* hatte nur Lymphknotenmetastasen. *Patient 22* zeigte neben einer Lymphknotenbeteiligung auch eine Nabelmetastase. Drei Organsysteme waren bei *Patient 100* metastatisch befallen: Leber, Lunge und Nebenniere.

2.4.2.3 Differenzierungsgrad

Während im Tumorstadium IVa histopathologisch eine schlechte Differenzierung mit 3 von 4 Patienten überwog, wiesen 6 von 9 metastasierten Patienten überwiegend einen mäßigen Differenzierungsgrad auf (siehe Tabelle 23).

2.4.2.4 Inoperabilität

Von vorneherein als inoperabel angesehen wurden 12 der 13 Pankreaskarzinom-Patienten. *Patient 23* hatte eine erweitert radikale Pankreaslinksresektion mit Lymphadenektomie und Splenektomie erhalten. Mikroskopische Tumorfreiheit konnte jedoch nicht erreicht werden.

2.4.2.5 Primäre Choledochusdrainage

Eine maligne Choledochusstenose als typische Komplikation der Tumormanifestation im Oberbauch war primär bei 8 von 10 Patienten mit Beteiligung des Pankreaskopfes aufgetreten. Diese Patienten erhielten daher vor Beginn der palliativen Chemotherapie eine Endoprothese zur Drainage des Gallengangs. Eine perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD) war zweimal notwendig gewesen: Sie konnte bei *Patient 100* durch eine Endoprothese ersetzt werden. Der linke Leberlappen von *Patient 2* war jedoch nur perkutan drainierbar, rechts war die subhiläre Stenose endoprothetisch überbrückt worden. Der Pankreaskopf war bei drei Patienten nicht beteiligt: Die *Patienten 22, 23 und 113* wiesen das Malignom nur im Pankreaskörper und –schwanz auf.

2.4.2.6 Radiochemotherapie

6 der 13 Pankreaskarzinom-Patienten waren während der gesamten Therapiezeit radiotherapiert worden (siehe Tabelle 24). Fünf Patienten wurden primär radiochemotherapiert. Sie wurden viermal pro Woche mit einer Einzeldosis von 3 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 24 – 30 Gy bestrahlt. Begleitend erhielten sie simultan über jeweils 5 Tage täglich 250 mg/m² KOF 5-Fluorouracil. Anschließend wurde die Chemotherapie entsprechend dem Therapieschema CLFT fortgesetzt. *Patient 2* begann bereits während der

Bestrahlung mit CLFT und erhielt dementsprechend einmal wöchentlich 2000 mg/m² KOF 5-Fluorouracil als 24h-Infusion. *Patient 34* wurde nach der zweiten Therapieumstellung mit 5-Fluorouracil über eine 5-Tagespumpe radiochemotherapiert. *Patient 22* war nach erfolgreicher Radiochemotherapie aufgrund einer nässenden Bauchdeckenfilia erneut bestrahlt worden.

Tabelle 24 Radiochemotherapie von insgesamt 6 der 13 immunologisch analysierten Pankreaskarzinom-Patienten. Fünf Patienten wurden primär radiochemo-therapiert, *Patient 34* erst nach eingetretener Progression. *Patient 22* wurde erneut aufgrund einer Bauchdeckenmetastase bestrahlt.

Patientenkennung	Therapieschema	Gesamtdosis[Gy]	Fraktionierung
2	Radiatio + CLFT	24	3 Gy 4x/Wo (Mo,Di,Do,Fr)
22	Radiatio + F	24	3 Gy 4x/Wo (Mo,Di,Do,Fr)
81	Radiatio + FT	30	3 Gy 4x/Wo (Mo,Di,Do,Fr)
76	Radiatio + F	30	3 Gy 4x/Wo (Mo,Di,Do,Fr)
113	Radiatio + F	30	3 Gy 4x/Wo (Mo,Di,Do,Fr)
34	Radiatio + FT	24	3 Gy 4x/Wo (Mo,Di,Do,Fr)
22	Radiatio + CLFT	30	2 Gy 5x/Wo

2.4.2.7 Chemotherapie

Alle 13 Pankreaskarzinom-Patienten (siehe Tabelle 23) wurden mit CLFT behandelt. Die nichtbestrahlten Patienten begannen als first-line-Therapie mit diesem Therapieschema. Die bestrahlten Patienten setzten die Chemotherapie nach Abschluß der perkutanen Radiotherapie mit CLFT fort. Bei einem Patienten im Stadium IVa und bei drei metastasierten Patienten war die Therapie auf kein anderes Schema umgestellt worden. Vier Patienten erhielten als second-line-Therapie Gemcitabin. Eine kontinuierliche Untersuchung des Immunstatus wurde unter Gemcitabin nicht durchgeführt. Daher kann der immunmodulatorische Einfluss dieses Zytostatikums nicht näher untersucht werden. *Patient 22* wurde zusätzlich zu CLFT im weiteren Verlauf aufgrund einer Bauchdeckenmetastase bestrahlt. *Patient 34* erhielt nach seiner ersten Progression zweimalig Epirubicin und wurde dann stets unter Beibehaltung des CLFT-Schemas erneut radiochemotherapiert.

2.4.2.8 Tamoxifen

Tamoxifen war von allen 13 Pankreaskarzinom-Patienten kontinuierlich eingenommen worden. Bei *Patient 113* wurde gegen Therapieende Tamoxifen nicht weitergeführt. Dies könnte jedoch auch auf einen Dokumentationsfehler zurückzuführen sein, zumal keine Gründe zur Therapieänderung notiert sind.

2.4.2.9 Interferon a-2a

Interferon a-2a wurde insgesamt bei drei Patienten eingesetzt. Je ein Patient im lokal fortgeschrittenen und im metastasierten Stadium erhielt Interferon a-2a bereits während der

ersten Chemotherapie als Bestandteil von CLIFT. Nach Beendigung der Radiochemotherapie mit CLFT injizierte sich *Patient 2* vorübergehend Interferon α -2a.

2.4.2.10 Dosisreduktion

Neben der Dosisreduktion gibt ein Protokoll der durchgeführten Therapien im Anhang unter 7.1 Aufschluß über die geplanten und ungeplanten Unterbrechungen der ambulanten Therapie. Diese angegebene prozentuale Dosis bezieht sich auf die zu Therapiebeginn berechnete Körperoberfläche, die in den Patientenakten während der gesamten Therapiezeit angegeben wurde. Eine exakte Dosierung konnte nicht herausgearbeitet werden, da die Häufigkeit der Angabe eines aktuellen Gewichtes stark schwankte. Bei *Patient 76* z.B. war während eines Vierteljahres kein aktuelles Gewicht eingetragen. Meistens wurde mehrmals pro Monat das Körpergewicht notiert.

2.4.2.11 Therapiemodifikationen

Mistelpräparate nahm *Patient 2* parallel zur angegebenen Chemotherapie ein. *Patient 34* hatte Levamisol zusätzlich zur Chemotherapie Epirubicin + CLFT in einer Dosierung von 3 x 50 mg an den Tagen 3 bis 5 sowie an den Tagen 17-20 eingenommen. *Patient 76* hatte während CLFT einmalig Epirubicin erhalten. *Patient 34* erhielt nach der Radiochemotherapie nochmals einmalig Epirubicin. Eine Änderung der Applikation im Sinne einer Bolusgabe statt der 24-h-Infusion fand bei *Patient 106* zweimal statt.

2.4.2.12 Therapieabbruch

Durch die Beendigung des Beobachtungszeitraumes von drei Jahren am 01.07.1997 wurde der Krankheitsverlauf dreier Patienten (*Patient 88, 106 und 113*) zensiert. Das erneute Auftreten von Erbrechen nannte *Patient 34* als Grund für seinen vorzeitigen Therapieabbruch. Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei sonographisch bzw. computertomographisch nachgewiesener Progression führte bei den *Patienten 2, 15 und 22* zur Aufgabe der palliativen Chemotherapie. Bei Eintreten einer Melaena und einer Epistaxis beendete *Patient 85* die Therapie. Nach einer palliativ-operativen Behebung einer eingetretenen Duodenalstenose wurden *Patienten 76 und 79* ebenso wie *Patient 23* nach konservativ behandeltem Subileus nicht weiter chemotherapiert. Rezidierte Cholangitiden zwangen *Patient 81* zum Therapieabbruch. *Patient 100* starb 4 Tage nach der letzten Chemotherapie an einer Gasbrandsepsis bei Choledochusstenose. *Clostridium perfringens* wurde in der Obduktion nachgewiesen.

2.5 UNTERSUCHUNGSPLAN

Während der palliativen Chemotherapie wurde ein Restaging zur Beurteilung des Therapieerfolges etwa alle drei Monate, bei Verdacht auf eine Progression entsprechend früher durchgeführt. Die Klinische Untersuchung wurde als Voraussetzung für die Durchführung der ambulanten Chemotherapie angesehen, eine Dokumentation erfolgte nur bei Auffälligkeiten. Als Basisuntersuchung zum Restaging wurde eine Sonographie gefolgt von einer Computertomographie des Abdomens angefertigt. Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme wurde ebenso wie eine ERCP oder jede weitere, zum Teil interventionelle Untersuchungsmethode nach Bedarf durchgeführt. Die bei den Pankreaskarzinom-Patienten durchgeführten Untersuchungen sind im Anhang unter 7.1 dargestellt.

2.6 LYMPHOZYTEN-PHÄNOTYPISIERUNG

Lymphozyten exprimieren entsprechend ihrer Funktion und Differenzierung charakteristische Oberflächenantigene. Anhand dieser CD-Moleküle bzw. ihrer Kombination können im Gegenzug die funktionellen Subpopulationen der Lymphozyten identifiziert werden [69, S. 19]. Für die vorliegende Untersuchung wurden die Lymphozyten des peripheren Blutes mittels direkter Immunfluoreszenz phänotypisiert. Dabei wurden schrittweise jeweils zwei Oberflächenantigene mithilfe der Simultest[®]-Antikörper von Becton Dickinson untersucht. Die Analyse erfolgte durch das Durchflusszytometer FACScan[®] und der SimulSET[®] Software – Version 2.3.2 von Becton Dickinson.

2.6.1 CD4/CD8

Reife T-Lymphozyten können den Thymus nur verlassen, wenn sie entweder mit Hilfe des Korezeptors CD4 Peptide erkennen, die an HLA-Klasse II-Moleküle gebunden sind oder wenn sie an HLA-Klasse I-Molekülen assoziierte Peptide erkennen und CD8 exprimieren. Die Aktivierung einer T-Zelle durch MHC-gebundenes Antigenpeptid bedarf grundsätzlich der Assoziation des CD4-bzw. des CD8-Moleküls mit dem T-Zellrezeptorkomplex (TCR) [69, S. 116f].

CD4⁺T-Zellen besitzen Helfer-Aktivität. T_H1-Helferzellen sind für die zellvermittelte Immunität, insbesondere für die Aktivierung von Makrophagen und Zytotoxischen T-Zellen verantwortlich. T_H2-Helferzellen sind hauptsächlich in die humorale Immunität involviert [33, S. 112]. CD8⁺ T-Zellen wirken vor allem zytotoxisch [69, S. 116]. Die CD4-Antikörper reagieren auch mit Monozyten bzw. mit Makrophagen, die eine niedrigere Antigendichte haben als Helfer/Inducer-T-Lymphozyten. Die CD8-Antigen-Determinante weist neben den Zytotoxischen T-Lymphozyten auch eine Untergruppe der Natürlichen Killerzellen auf [12, S. 1].

2.6.2 CD3/CD19

Der verwendete CD3-Antikörper reagiert mit der ε-Kette des CD3-Komplexes [11, S. 1]. Dieser CD3-Komplex ist für die Expressierung der T-Zell-Rezeptoren (TCR) in der Zellmembran notwendig und ist daher mit ihm assoziiert [69, S. 70]. CD3⁺ Zellen sind somit stets T-Lymphozyten.

Der Korezeptor CD19 wird während der Differenzierung von B-Lymphozyten ab den Pro-B-Lymphozyten bis zur Plasmazelle exprimiert. Er ist zur Proliferation und zur Aktivierung von B-Lymphozyten nötig [11, S. 1].

2.6.3 HLA-DR

HLA-DR stellt eine Familie von HLA-Klasse II-Molekülen dar [54, S. 702]. Diese werden normalerweise nur von professionellen Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert. Aktivierte T-Lymphozyten und aktivierte Natürliche Killerzellen weisen ebenfalls HLA-Klasse II-Moleküle auf [9, S.1].

2.6.4 CD16/CD56

CD16 ist ein niedrig affiner Rezeptor für IgG (Fc γ -Rezeptor III). Dieser Rezeptor bindet Fc-Teile von IgG-Antikörpern, die an Zelloberflächenantigenen gebunden haben. CD16 wird von Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) exprimiert. Eine Vernetzung der Rezeptoren führt zur Zellaktivierung. Es handelt sich damit um eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität, die keine MHC-Moleküle auf der Zielzelle erfordert [69, S. 150].

CD56 ist ein neurales zelluläres Adhäsionsmolekül (N-CAM) [55, S. 26; 92, S. 1814]. Es wird von allen ruhenden und aktivierten CD16⁺ NK-Zellen und ungefähr auf 5% der zirkulierenden T-Lymphozyten exprimiert. Die Dichte des CD56-Moleküls steigt mit der Aktivierung von NK-Zellen an [10, S.1]. Im peripheren Blut können drei Untergruppen von NK-Zellen identifiziert werden: Reife NK-Zellen weisen den Phänotyp CD3⁻CD16⁺CD56⁺ auf und sind in 80-90% nachweisbar. In 5-10% zeigen NK-Zellen den Phänotyp CD3⁻CD16⁺CD56⁻ bzw. CD3⁻CD16⁻CD56⁺ [92, S. 1809f].

CD3⁺CD56⁺ Lymphozyten bilden eine Untergruppe von Zytotoxischen T-Lymphozyten, die nicht-MHC-abhängige Zytotoxizität vermitteln [10, S. 1]. Sie werden auch als NK-ähnliche T-Zellen (NK-like-T-cells) bezeichnet [95, S. 54].

2.7 DATENERFASSUNG

2.7.1 Beschreibung der Datenlage

Die vorliegende retrospektive Analyse stützt sich auf die klinikspezifisch dokumentierten Krankenakten während des Beobachtungszeitraums vom 01.07.1994 bis 01.07.1997. Zur Beurteilung des Tumorstadiums wurden neben den Krankenblättern der Tagesklinik 2/10 auch die im Zentralarchiv gelagerten stationären Unterlagen herangezogen. In der Tagesklinik wurden am jeweiligen Behandlungstag standardisiert die Dosierung der Zytostatika und der Antiemetika, das aktuelle Gewicht, der Karnofsky-Index, Kreislaufparameter, die Körpertemperatur und die durchgeführten Untersuchungen notiert. Die Dokumentation des klinischen Verlaufes erfolgte in freier Form. Da keine Patientenkurve mit vorgedruckten und somit regelmäßig erhobenen Befunden benutzt wurde, schwankten die Angaben über die aufgetretenen klinischen Symptome und die ärztliche Beurteilung des Allgemeinzustandes des Patienten. Therapieentscheidungen wurden überwiegend nicht explizit niedergelegt, ärztliche Zwischenberichte waren nicht vorgesehen. Eine Dokumentation einer Begleitmedikation fehlte. Auf die Schmerzmedikation konnte nur über die freie Dokumentation ausgestellter Rezepte geschlossen werden. Die Schmerzintensität unter der Analgetika-Therapie ist nur ansatzweise dokumentiert und daher nicht auswertbar.

2.7.2 Aufbau einer Datenbank

Zur Erfassung der Rohdaten des Krankheitsverlaufes wurden die Befunde aus den Krankenakten wörtlich übernommen. So ist auch nach erfolgter Kodierung stets ein Rückgriff auf die Originaldaten möglich. Als zuverlässige und überschaubare Dokumentvorlagen erwiesen sich Microsoft® Excel – Arbeitsblätter. Patientendaten über die Diagnostik der Tumorerkrankung, die durchgeführte Therapie und den Krankheitsverlauf sind in der Datei *DATENKlinik.xls* gespeichert. Die Ergebnisse der Routinelabordiagnostik wurden in der Datei *DATENLabor.xls* erfasst. Ein direkter Zugriff auf die Datenbank der Klinischen Chemie stand nicht zur Disposition. Die einzelnen Parameter dieser Arbeitsblätter sind im Anhang unter 7.5 aufgeschlüsselt.

Zur Analyse des Kollektives der Pankreaskarzinom-Patienten wurde eine weitere Kodierung der Patientendaten vorgenommen und in der Datei *PankreasDATENn=13.xls* gespeichert. Im Anhang unter 7.6 sind die Parameter bezüglich der Therapie- und Patientenkenndaten sowie des Krankheitsverlaufes aufgeführt.

Zur künftigen Weiterführung der Datenbank wurde eine Studentin eingeführt, deren Dissertation die an der Tagesklinik durchgeführten Therapien nach Beendigung dieses Beobachtungszeitraumes untersuchen sollte. Alle gespeicherten Patientendaten dieser Abhandlung werden der II. Medizinischen Klinik auf CD-Rom zur Verfügung gestellt.

2.8 STATISTIK

Die statistische Analyse der Patientendaten wird mithilfe des Statistik-Software-Programms SPSS für Windows – Version 10.0 durchgeführt. Zur Darstellung des Medians, der Quartile und der Extremwerte werden Boxplots benutzt. Dabei werden 50 % der Werte durch die Box repräsentiert. Ausreißer werden extra markiert. Lebte ein Patient am Ende des Beobachtungszeitraums noch, wird der nicht vollständige Krankheitsverlauf als ‚zensiert‘ gekennzeichnet. Die Überlebenszeit wird ab dem Zeitpunkt des Therapiebeginns berechnet.

Zur Prüfung eines Unterschieds zweier Merkmale werden nichtparametrische Tests zweier unabhängiger Stichproben nach Mann-Whitney-U und Wilcoxon-W benutzt. Der Mann-Whitney-U-Test legt im Gegensatz zum T-Test Fallränge zugrunde. Er ähnelt dem Wilcoxon-Rangsummentest. Grundsätzlich wird die exakte, 2*1-seitige Signifikanz angegeben. Die gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt 5 % [13, S. 3]. Durch die niedrige Fallzahlen sind die für die asymptotische Methode benötigten Annahmen nicht erfüllt. Insbesondere enthält die kleine Datenmenge viele Bindungen und ist nicht ausgeglichen. Ist eine Berechnung der exakten Signifikanz nicht möglich, wird sie anhand der Monte-Carlo-Methode für größere Datenmengen geschätzt und explizit angegeben und mit einem 99%-Konfidenzintervall berechnet.

Die Überlebensanalyse wurde nach Kaplan- Meier berechnet. Die Signifikanzprüfung erfolgte mittels Logrank-Test [41, S. 183] und multivariat durch die Cox-Regression [83, S. 9].

2.9 BEURTEILUNG DER LEBENSQUALITÄT

2.9.1 Globale Lebensqualität

Eine Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch die Patienten mittels Fragebögen war nicht erfolgt. Das Pflegepersonal hatte die Patienten regelmäßig nach ihrem Befinden befragt und diese allgemeine Auskunft dokumentiert. Anhand dieser Aktennotizen wurde retrospektiv die globale Lebensqualität angelehnt an den Befindlichkeitsbogen für die Beurteilung des Brunner-Scores (siehe Anhang 7.3; [73, S. 533; 94, S. 140]) entsprechend der Tabelle 25 eingeschätzt.

Tabelle 25 Beurteilung der globalen Lebensqualität

Einschätzung		Patient fühlt sich	
4+	sehr gut		
3+	gut	sehr wohl, ausgesprochen wohl	
2+	wohl		
1+	relativ gut	ganz gut, einigermaßen gut	
0	geht so	mäßig, keine Probleme	
1-	schlapp	schwach, matt, müde, geschwächt, nicht schlecht, nicht wohl, nicht besonders gut	
2-	sehr schlapp	sehr schwach, nicht wohl	
3-	schlecht	nicht gut	
4-	sehr schlecht		

2.9.2 Objektiver Allgemeinzustand

Zur objektiven Beurteilung des Allgemeinzustandes der Patienten war es vorgesehen, den Karnofsky-Index zu erfassen. Tatsächlich fand sich diese Angabe nur in 7 % der Behandlungstage der untersuchten Pankreaskarzinom-Patienten. In Zusammenschau des klinischen Verlaufes wurde retrospektiv der objektive Allgemeinzustand der Pankreaskarzinom-Patienten nach der WHO-Klassifikation eingeteilt.

2.9.3 Klinischer Nutzen

Heinemann u. Schalthorn [43, S. 5] fordern für einen positiven klinischen Nutzen die Besserung eines der folgenden Parameters über mindestens vier Wochen: Schmerzintensität = 50 %, Analgetikaverbrauch = 50 %, Karnofsky-Index-Anstieg um = 20 oder Gewichtszunahme = 7 %. Die maximal notwendige Schmerztherapie wird als Anhaltspunkt für den Analgetika-Verbrauch untersucht. Ein positives Ansprechen wird dann als solches gewertet, wenn entweder der Allgemeinzustand oder der Analgetika-Verbrauch sich gebessert haben, während der andere unverändert bleibt. Wenn beide unverändert sind, wird die Gewichtszunahme zur Bewertung herangezogen und als positiv gewertet.

2.9.4 Individueller Therapieerfolg

Entsprechend den verfügbaren Patientendaten ist eine Beurteilung des individuellen Therapieerfolges für die Pankreaskarzinom-Patienten mithilfe des Brunner-Scores [74, S. 533; 94, S. 140] annäherungsweise möglich. Hierbei wird die Änderung der globalen Lebensqualität und die eingetretenen Nebenwirkungen pro Woche bis zur Progression berücksichtigt, wobei die progressionsfreie Zeit in Wochen direkt einfließt (siehe 7.3). Um den Erfolg des hier vorgestellten Therapiekonzeptes, d. h. das Primärschema inklusive der Therapieumstellungen auf die second- und third-line-Therapieschemata zu untersuchen, wird der individuelle therapeutische Nutzen auch über die gesamte Therapiezeit ermittelt. Denn der Abbruch des gesamten Therapiekonzeptes kann als Progression im Krankheitsverlauf angesehen werden, infolgedessen auf eine andere Therapiestrategie umgestellt werden muß.

3 ERGEBNISSE

3.1 ÜBERLEBEN GESAMTKOLLEKTIV

Die Mediane Überlebenszeit der insgesamt 76 untersuchten Patienten wird in der Tabelle 26 unter Angabe des Standardfehlers und der 95-%-Konfidenzintervalls angegeben. Sie hatten die im Kapitel 2.4.1 beschriebenen 5-Fluorouracil-haltigen Therapieschemata erhalten.

Innerhalb der einzelnen Tumorarten verbleiben stets kleine Patientengruppen, weswegen die Überlebenszeiten explizit für jeden einzelnen Patienten in der Tabelle 27 angegeben werden.

Einen graphischen Überblick über die medianen Überlebenszeiten erlaubt Abbildung 2.

Tabelle 26 Mediane Überlebenszeit nach Tumorarten unter palliativen 5-Fluorouracil-haltigen Therapieschemata

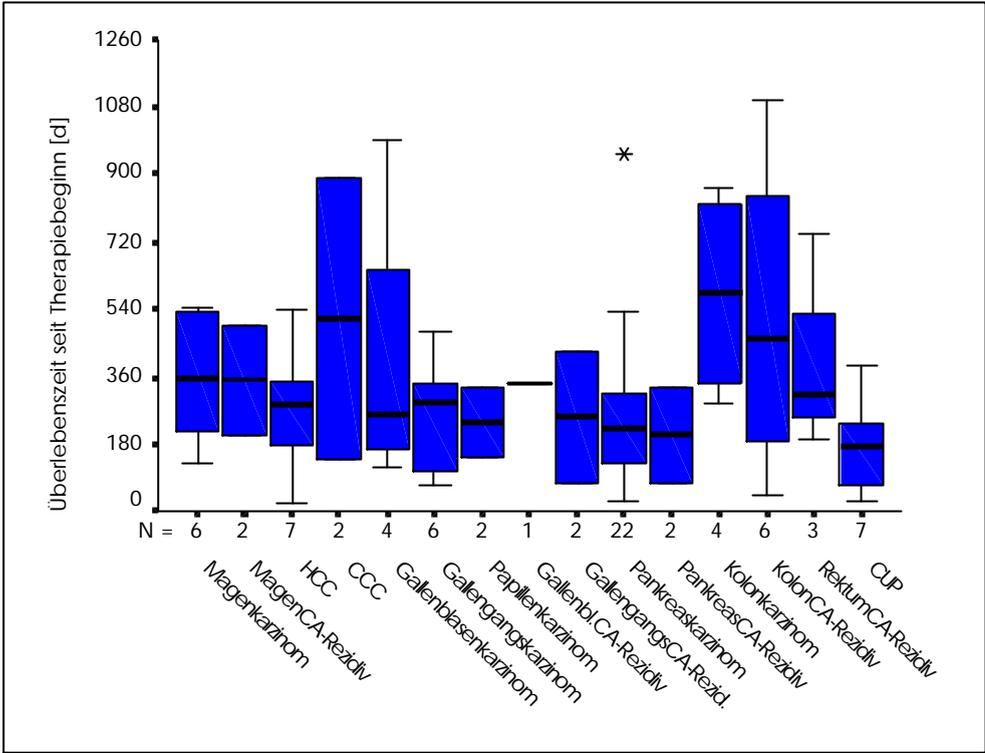
Tumorart	Anzahl der Patienten	Median der Überlebenszeit		Standardfehler [d]	95-%-iges Konfidenzintervall [d]
		[d]	[Monate]		
Magenkarzinom	6	262	9	149	0; 554
Rezidiv -Magenkarzinom	2	499	17	-	-
HCC	7	297	10	93	115; 479
CCC	2	141	5	-	-
Gallenblasenkarzinom	4	213	7	91	36; 390
Extrahepatisches Gallengangskarzinom	6	290	10	178	0; 639
Karzinom der Ampulla Vateri	2	149	5	-	-
Rezidiv -Gallenblasenkarzinom	1	342	11	-	-
Rezidiv -Gallengangskarzinom	2	81	3	-	-
Pankreaskarzinom	22	222	7	26	172; 272
Rezidiv -Pankreaskarzinom	2	79	3	-	-
Kolonkarzinom	4	396	13	192	20; 772
Rezidiv -Kolonkarzinom	6	356	12	238	0; 822
Rezidiv -Rektumkarzinom	3	743	25	-	-
CUP (Cancer of unknown primary)	7	175	6	84	11; 339

Tabelle 27

Individuelle Überlebenszeiten

Tumor	Patientenkennung	Überlebenszeit		Zensierter Verlauf
		[d]	[Monate]	
Magenkarzinom	71	129	4	
	4	216	7	
	89	262	9	
	40	544	18	✓
	66	534	18	
Rezidiv -Magenkarzinom	43	459	15	
	114	202	7	✓
HCC	5	499	17	
	35	23	1	
	110	129	4	
	112	230	8	✓
	13	297	10	
	6	285	10	
CCC	95	398	13	✓
	64	540	18	
Gallenblasenkarzinom	9	141	5	
	51	889	30	
	46	120	4	
	93	213	7	
extrahepatisches Gallengangskarzinom	39	301	10	
	7	995	33	✓
	59	66	2	
	12	112	4	
	103	290	10	
Karzinom der Ampulla Vateri	101	288	10	✓
	36	340	11	
	18	483	16	
Rezidiv -Gallenblasenkarzinom	45	149	5	
	82	329	11	
Rezidiv -Gallengangskarzinom	32	342	11	
	16	427	14	
Pankreaskarzinom (immunologisch untersuchte Patienten)	44	81	3	
	2	360	12	
	15	254	8	
	22	297	10	
	23	95	3	
	34	202	7	
	76	166	6	
	79	219	7	
	81	205	7	
	85	315	11	
	88	377	13	✓
100	30	1		
106	267	9	✓	
113	222	7	✓	
Pankreaskarzinom (nicht immunologisch untersuchte Patienten)	31	239	8	
	14	531	18	
	105	73	2	
	25	222	7	
	17	420	14	
	49	25	1	
	37	30	1	
62	129	4		
Rezidiv -Pankreaskarzinom	53	956	32	
	111	79	3	✓
Kolonkarzinom	50	330	11	✓
	56	287	10	
	3	396	13	
	11	775	26	✓
Rezidiv -Kolonkarzinom	27	863	29	
	54	43	1	
	1	186	6	
	38	356	12	
	70	574	19	
Rezidiv -Rektumkarzinom	69	840	28	✓
	63	1096	37	✓
	115	195	7	
CUP (Cancer of unknown primary)	102	309	10	
	60	743	25	✓
	42	32	1	
	30	28	1	
	21	175	6	
	68	111	4	
73	222	7		
8	245	8		
87	391	13	✓	

Abbildung 2 Mediane Überlebenszeit nach Tumorarten unter 5-Fluorouracil-haltigen palliativen Therapieschemata unter Angabe der Fallzahlen



3.2 EINFLUßFAKTOREN AUF DAS ÜBERLEBEN AM BEISPIEL DER PANKREASKARZINOM-PATIENTEN

Im Folgenden werden alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder bereits metastasiertem Pankreaskarzinom, d. h. 20 Patienten in den UICC-Stadien IVa oder IVb betrachtet.

3.2.1 Therapie

Als einziger Therapieparameter geht niedrig dosiertes **Cyclophosphamid** mit einem signifikant längeren Überleben von 254 versus 30 Tagen ab Therapiebeginn einher ($p < 0,001$). Abbildung 3 zeigt das kumulierte Überleben nach Kaplan-Meier. Auch multivariat erwies sich Cyclophosphamid mit $p = 0,001$ im Cox-Modell als signifikante Einflussgröße auf das Überleben gegenüber dem Tumorstadium, der Karzinomlokalisierung, der Radiotherapie und der Interferon-Therapie. Das signifikant längere Überleben der mit Cyclophosphamid behandelten Patienten bleibt auch nach Berücksichtigung der Tumorstadien bestehen (siehe Tabelle 28). Drei der vier Patienten, die nicht mit Cyclophosphamid behandelt worden waren, waren metastasiert (Tumorstadium IVb) und lebten mit 30 versus 219 Tagen im Median signifikant kürzer ($p = 0,005$). Im Stadium IVa stützt sich der weiterhin als signifikant darstellbare Einfluss von Cyclophosphamid nur auf einen Patienten, der 73 Tage gegenüber 254 Tagen im Median überlebte ($p = 0,014$).

Abbildung 3 Signifikanter Einfluß des Cyclophosphamid auf das Überleben unter 5-Fluorouracil-haltiger palliativer Chemotherapie

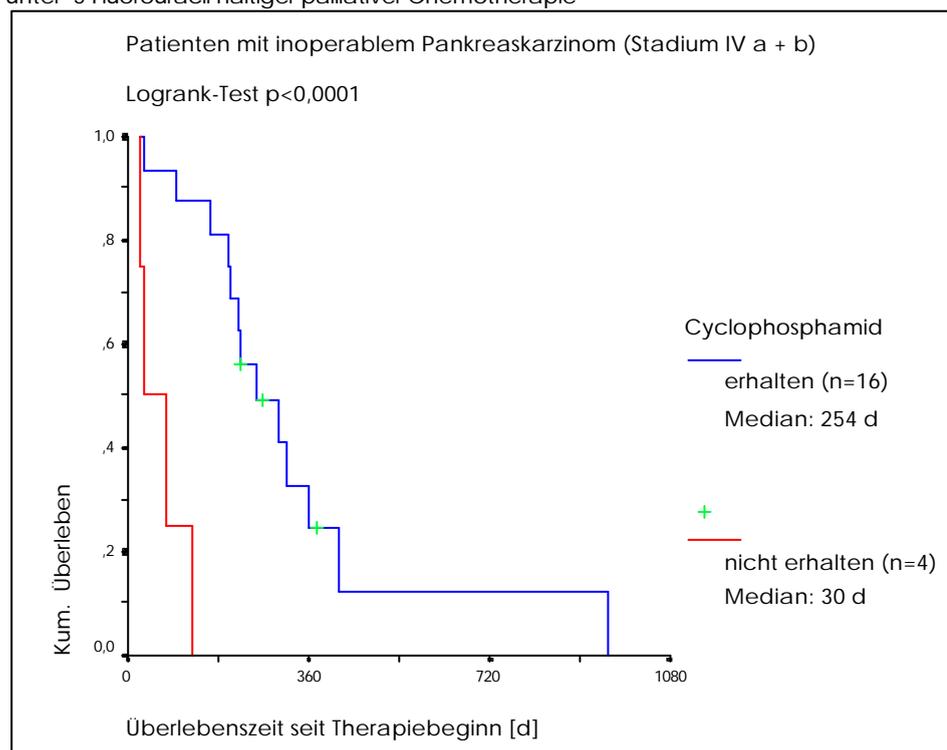


Tabelle 28 Einfluß des Cyclophosphamid auf das mediane Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom unter 5-Fluorouracil-haltiger palliativer Chemotherapie nach Tumorstadium

Tumorstadium	Cyclophosphamid erhalten	Anzahl der Patienten	Zensierte Verläufe	Median der Überlebenszeit [d]	Standardfehler	95-%iges Konfidenzintervall	Logrank-Test
IV a + b	ja	16	3	254	62	132; 376	p<0,00 1
	nein	4	0	30	24	0; 77	
IV a	ja	6	2	254	32	191; 317	p=0,01 4
	nein	1	0	73	-	-	
IV b	ja	10	1	219	67	88; 350	p=0,00 5
	nein	3	0	30	4	22; 38	

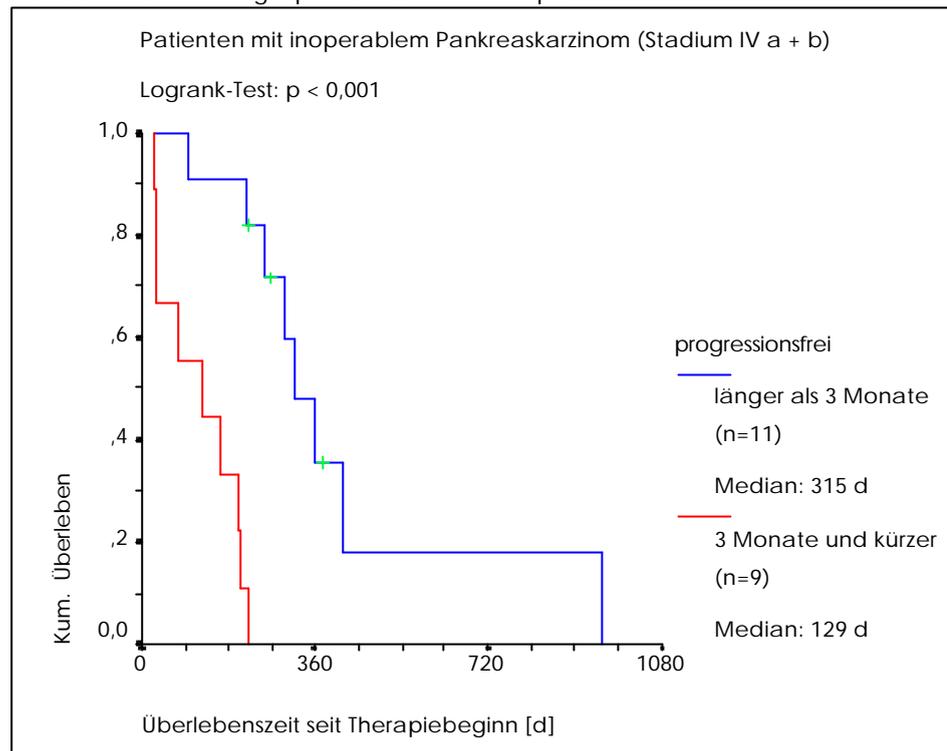
Unter Berücksichtigung der **Radiochemotherapie** bestätigte sich die verlängerte Überlebenszeit bei Cyclophosphamid-behandelten Patienten. 8 von 9 bestrahlten Patienten hatten Cyclophosphamid erhalten. Der Unterschied der Mediane in dieser bezüglich den Fallzahlen nicht ausgeglichenen Gruppe stellte sich signifikant mit $p=0,005$ im Logrank-Test dar. In der Untergruppe der nichtbestrahlten Patienten zeigten 8 Patienten mit Cyclophosphamid ein medianes Überleben von 222 Tagen im Gegensatz zu 30 Tagen von 3 Patienten ohne Cyclophosphamid ($p=0,015$). Umgekehrt konnte weder uni- noch multivariat ein signifikanter Effekt auf die Überlebenszeit durch die Radiotherapie nachgewiesen werden, d. h. es fand sich keine tumor-morphologische Untergruppe, die von einer palliativen Bestrahlung hinsichtlich der Überlebenszeit profitiert hatte.

Interferon a-2a beeinflusste das Überleben nicht signifikant (Logrank-Test, Cox-Modell).

3.2.2 Progressionsfreies Intervall

Die Dauer der progressionsfreien Zeit verlängerte die individuelle Überlebenszeit signifikant im Logrank-Test ($p<0,001$, siehe Abbildung 4). Diese Signifikanz blieb auch nach Einbeziehung der Parameter Tumorstadium, Bestrahlung, Cyclophosphamid, Interferon und stark wirksamen Opiaten sowie bei Beschränkung auf die Pankreaskopfbeteiligung bestehen. In der Cox-Regression beeinflusste die Progressionsfreie Zeit in den oben genannten Kategorien das Gesamtüberleben signifikant ($p<0,01$), wohingegen Cyclophosphamid, das Tumorstadium und der Differenzierungsgrad ihre Signifikanz verloren.

Abbildung 4 Einfluß der Dauer des Progressionsfreien Intervalls auf das Überleben unter 5-Fluorouracil-haltiger palliativer Chemotherapie



3.2.3 Weitere Einflussfaktoren

Das Geschlecht, das Lebensalter, das Tumorstadium oder die Beteiligung des Pankreaskopfes beeinflusste das Überleben weder uni- noch multivariat signifikant. Bis auf zwei Männer (*Patienten 49 und 37*) mit kurzer Überlebenszeit (25 bzw. 30 Tage) im Stadium IV b hatten alle Patienten Tamoxifen erhalten.

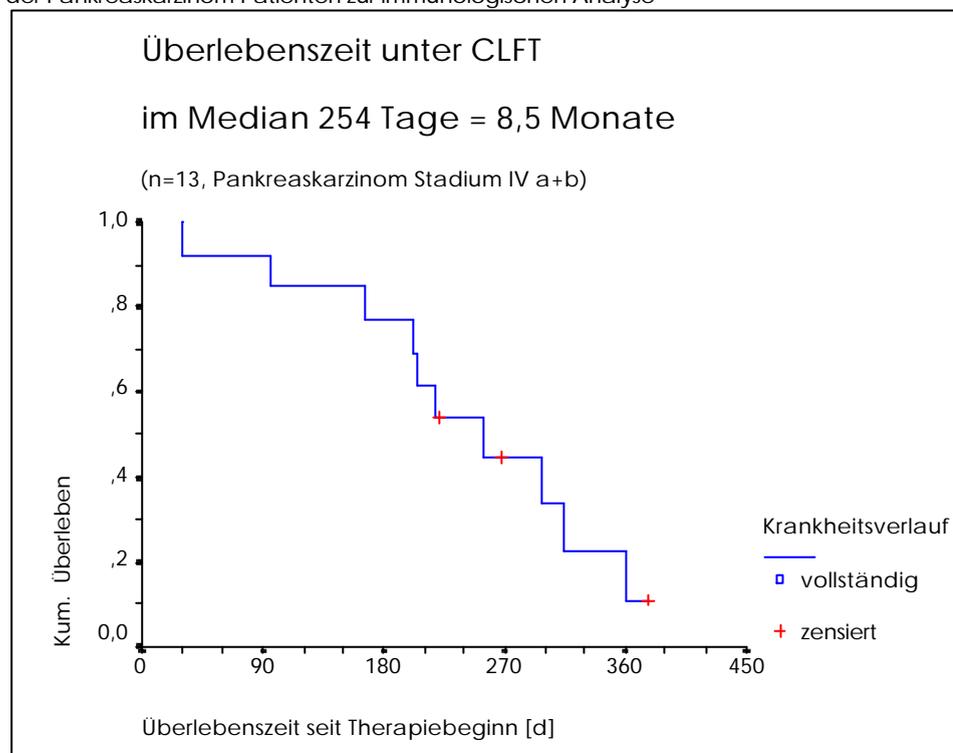
In der Untergruppe der Metastasierten überlebten Patienten mit einem mittleren Differenzierungsgrad länger als Patienten mit einem schlecht differenzierten Tumor. Die mediane Überlebenszeit betrug 297 versus 129 Tage ($p=0,041$). Allerdings war der Differenzierungsgrad 2 mit 8 Patienten stärker vertreten als Grad 3 mit 4 Patienten. So löste sich diese Signifikanz in der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox auf.

3.3 PATIENTEN ZUR IMMUNOLOGISCHEN ANALYSE

3.3.1 Überleben

Die individuellen Überlebenszeiten der 13 Pankreaskarzinom-Patienten, die im Stadium IVa oder IVb mit einem CLFT-haltigem Therapieschema palliativ behandelt wurden und die zur immunologischen Analyse zur Verfügung stehen, sind bereits in Tabelle 27 aufgeführt. Ihre Patientenmerkmale sowie die genau durchgeführten Therapien sind im Kapitel 2.4.2 beschrieben. Ihr kumuliertes Überleben nach Kaplan-Meier zeigt Abbildung 5.

Abbildung 5 Kumuliertes Überleben nach Kaplan-Meier der Pankreaskarzinom-Patienten zur immunologischen Analyse



Die **mediane Überlebenszeit** von 254 Tagen (Standardfehler 42; 95%-Konfidenzintervall (173;335)) – d. h. 8,5 Monate – unterschied sich hinsichtlich aller untersuchten

Tumormerkmale oder Therapiekomponenten nicht signifikant: Das Alter beeinflusste das Überleben nicht. Untersucht wurden die Merkmale jünger versus älter als 55 Jahre, jünger versus älter als 60 Jahre sowie jünger als 50 versus 50 bis 65 versus älter als 65 Jahre. Drei Frauen unterschieden sich nicht signifikant von zehn Männern. Das Tumorstadium beeinflusste die mediane Überlebenszeit nicht signifikant. Es ließ sich nur ein tendentiell längeres Überleben der 4 Patienten im Stadium IVa mit 254 Tagen gegenüber den 9 Patienten im Stadium IVb mit 219 Tagen feststellen. Der histologische Differenzierungsgrad oder

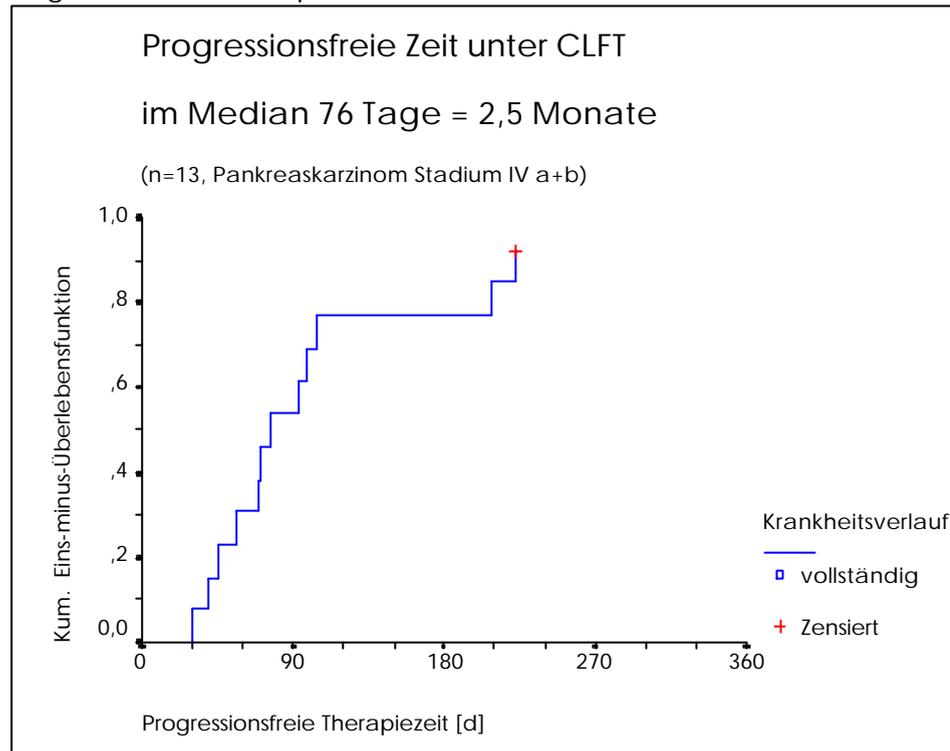
Gewebetyp änderten das Überleben nicht. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen, falls das Karzinom unter Einbeziehung des Pankreaskopfes gewachsen war oder nicht bzw. ob eine Gallenwegsdrainage notwendig gewesen war oder nicht. Die Anwendung einer Radiochemotherapie zu Beginn der Therapiezeit schlug sich nicht in einer signifikanten Änderung des Gesamtüberlebens nieder. Interferon a-2a beeinflusste ebenso wenig wie das second-line-Zytostatikum Gemcitabin die Überlebenszeit. Dies wurde sowohl bi- als auch multifaktoriell abhängig vom Tumorstadium, des Alters und der zusätzlich durchgeführten Therapien geprüft.

Wiesen Patienten im Stadium IVb ausschließlich eine **Lebermetastasierung** auf, überlebten diese mit 315 Tagen im Median (n = 4, Standardfehler 86, 95%-Konfidenzintervall 146; 484) signifikant länger als die Patienten, die zusätzlich oder nur außerhalb der Leber metastasiert waren. Deren mediane Überlebenszeit lag bei 166 Tagen (n = 5, Standardfehler 78, 95%-Konfidenzintervall 14; 318). Jedoch hatte das Vorhandensein von Lebermetastasen allein keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit. Ein Patient mit Leber-, Lungen- und Nebennierenmetastasen lebte signifikant kürzer als Patienten mit nur einer Metastasen-Lokalisation (p=0,014).

3.3.2 Progressionsfreies Intervall

Die Progressionsfreie Zeit der 13 Pankreaskarzinom-Patienten (siehe Abbildung 6) betrug im Median 76 Tage (Standardfehler 14, 95-%-Konfidenzintervall (48; 104)), d. h. 2,5 Monate. Es ließen sich bi- oder multifaktoriell keine signifikanten Einflußgrößen aus dem Bereich der Tumorpathologie, der Patientenmerkmale und der Therapiekomponenten herausfiltern.

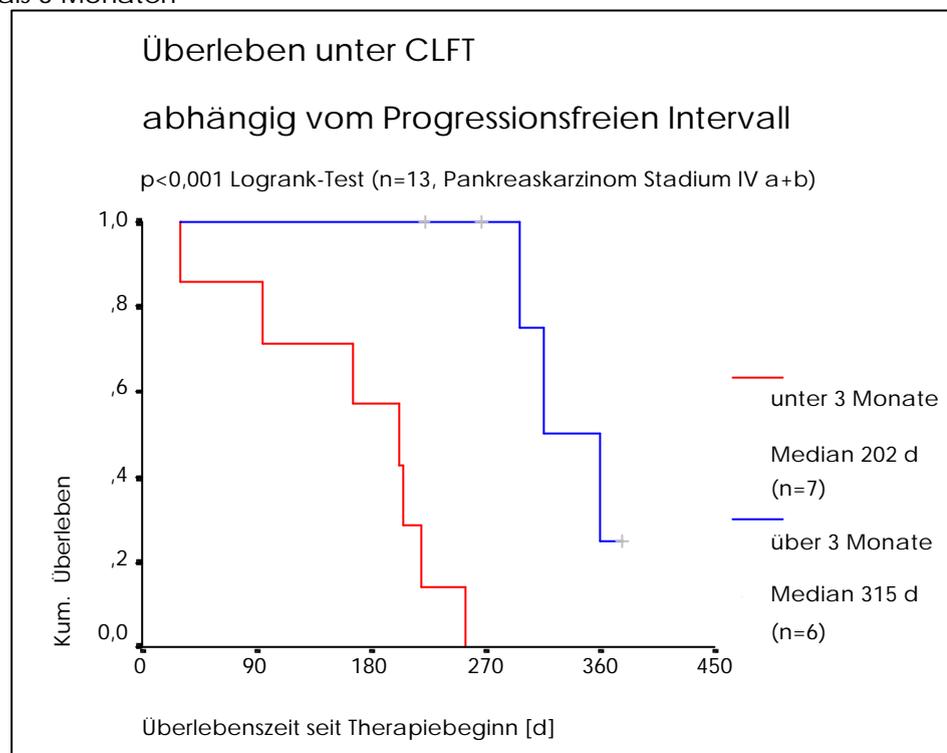
Abbildung 6 Progressionsfreie Therapiezeit



3.3.3 Zeitpunkt der Progression

Patienten, die auf die Therapie mit einer Progression innerhalb von 3 Monaten reagierten, überlebten im Median insgesamt 202 Tage, d. h. 6,7 Monate. Sprachen Patienten zumindest mit einem Tumorstillstand von mehr als 3 Monaten an, überlebten sie im Median 315 Tage, d. h. 10,5 Monate. Dieser Unterschied erweist sich im Logrank-Test als signifikant ($p < 0,001$). Abbildung 7 veranschaulicht diesen Einfluß der Dauer des Progressionsfreien Intervalls. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen bei allen 20 Pankreaskarzinom-Patienten (siehe Kapitel 3.2.2).

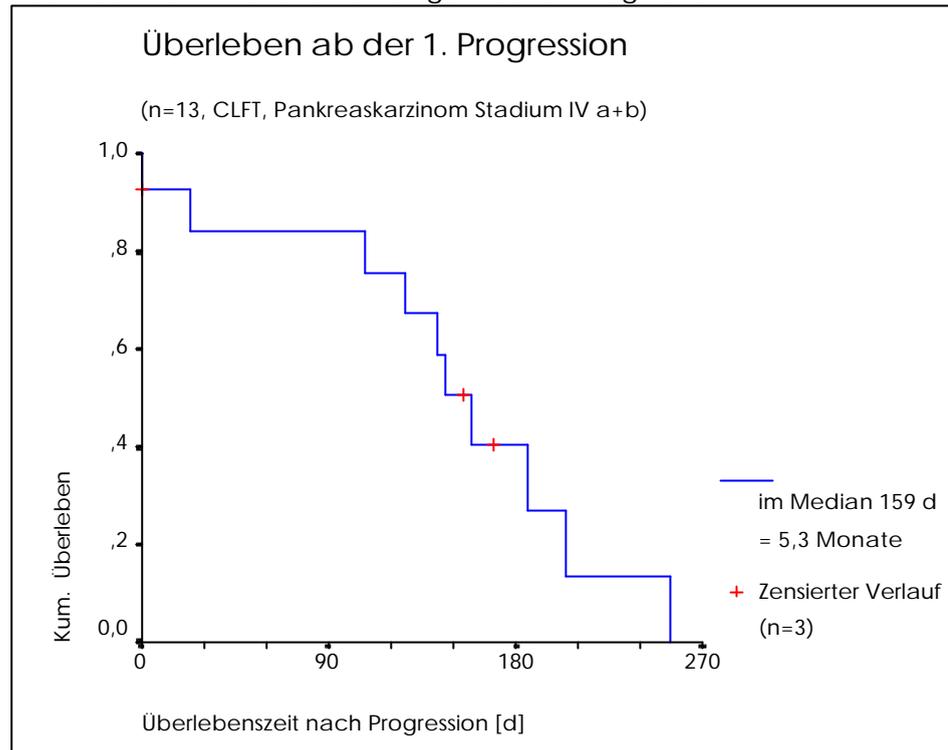
Abbildung 7 Signifikant längeres Überleben bei einem Progressionsfreien Intervall von mehr als 3 Monaten



3.3.4 Überleben nach eingetretener Progression

Die Zeitspanne ab der ersten Progression bis zum Tod betrug im Median 159 Tage, also 5,3 Monate (Standardabweichung 13, 95%-Konfidenzintervall (134; 184); siehe Abbildung 8). Gemcitabin als second-line-Therapie hatte keinen signifikanten Einfluß auf das restliche Überleben.

Abbildung 8 Überleben nach der erstmals eingetretenen Progression



3.3.5 Remission

Anhand der durchgeführten bildgebenden Verfahren ist im Kollektiv der 13 Pankreaskarzinom-Patienten der Stadien IVa oder IVb keine partielle oder komplette Remission nach den WHO-Remissionsdefinitionen bei soliden Tumoren [19, S. 20] aufgetreten. Zur Beurteilung des Tumorwachstums unter Studienbedingungen wurden die Patienten weder mittels Sonographie noch mittels Computertomographien des Abdomens in fest vorgegebenen Abständen untersucht.

Im Therapieprotokoll der Pankreaskarzinom-Patienten unter 7.1 sind die durchgeführten Untersuchungen der Patienten im zeitlichen Ablauf mitdargestellt. Anhand der ersten Abdomen-Computertomogramme nach Therapiebeginn lassen sich bei 6 der 13 Pankreaskarzinom-Patienten ein „No Change“-Verhalten nachweisen. War computertomographisch ein progredientes Tumorwachstum sichtbar, erfolgte meist eine Therapieumstellung auf die second-line-Therapie innerhalb des beschriebenen Therapiekonzeptes. Nach dem ersten Abdomen-Computertomogramm war jedoch kein Therapieabbruch erfolgt. Die sonographisch beschriebene Regression bei *Patient 113* konnte im Computertomogramm des Abdomens nicht bestätigt werden. Es war ein unverändertes Tumorausmaß sichtbar.

3.3.6 Tumorbedingte Komplikationen

3.3.6.1 Kachexie

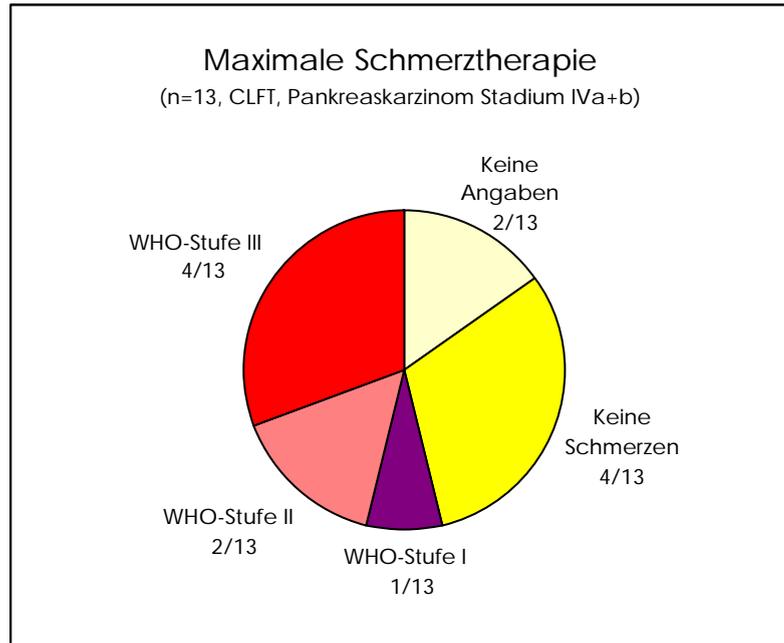
Bei zwei Patienten nahm das **Körpergewicht** um mehr als 7 % ab (*Patienten 22 und 81*). Eine Gewichtszunahme um mehr als 7 % im Laufe der Therapiezeit zeigten die *Patienten 15, 79 und 88*. Bei *Patient 15* stieg das Gewicht allerdings durch Ascites und periphere Ödeme an. Die restlichen Patienten hielten ihr Körpergewicht.

Fünf Patienten beanspruchten während der palliativen Chemotherapie eine **supportive Ernährungstherapie**. Es handelt sich hierbei ausschließlich um Patienten mit Pankreaskopfbeteiligung. Die enterale Formelnahrung half zur Gewichtszunahme bei *Patient 88* und bedingt bei *Patient 15*. Bei einem Patienten konnte das Körpergewicht während der Therapiezeit durch die Ernährungstherapie gehalten werden. Dieser *Patient 76* wurde während 81% der Therapiezeit parenteral ernährt. Anfangs hatte er eine orale hochkalorische Formeldiät über 2 Wochen erhalten. *Patient 100* beendete mit Beginn der parenteralen Ernährung die palliative Chemotherapie. *Patient 81* wurde im letzten Viertel der Therapie parenteral ernährt, die Kachexie schritt jedoch fort.

3.3.6.2 Tumorschmerzen

Stark wirksame Opiate (WHO-Stufe III; [19, S. 128]) benötigten 4 Patienten, drei davon während einem Viertel und ein Patient während der gesamten Therapiezeit (siehe Abbildung 9). Schwach wirksame Opiate (WHO-Stufe II) reichten zwei Patienten zur Schmerzlinderung aus. Ein Patient wurde nur mit Nichtsteroidalen Antiphlogistika (WHO-Stufe I) behandelt. Vier Patienten hatten während der gesamten Therapiezeit keine Schmerzen. Bei zwei Patienten fehlten diesbezüglich Aktennotizen.

Abbildung 9 Maximal notwendige Schmerztherapie



Der Analgetika-Verbrauch der palliativ bestrahlten Patienten unterschied sich hinsichtlich der Dauer oder der WHO-Stufe nicht signifikant von den Patienten, die keine Bestrahlung erhalten hatten.

3.3.6.3 Tumorspezifische Komplikationen

Bei **Verschlußikterus** benötigte *Patient 2* einen Stentwechsel in der 29. Therapiewoche. *Patient 79* entwickelte erstmals in der 20. Therapiewoche eine **Cholangitis**, die vier Wochen später rezidierte. *Patient 81* konnte in der 19. Therapiewoche die Choledochus-Endoprothese nicht gewechselt werden. Daraufhin war in der 24. Therapiewoche bei Cholangitis eine PTCD mit anschließendem Nimura- (Woche 26) bzw. Yamakawa-Prothesenersatz notwendig (Woche 29).

Duodenalstenosen führten bei zwei Patienten zu einer palliativen Operation, bei *Patient 23* konnte sie konservativ behandelt werden. Die Gastroenterostomie wurde *Patient 76* laparoskopisch in der 21. Therapiewoche und *Patient 79* konventionell in der 18. Therapiewoche angelegt. Vier Wochen später trat bei *Patient 79* eine erneute Magenausgangsstenose auf. Zur Sicherung des Gallenabflusses war eine PTCD trotz zwischenzeitlich gewechselter Choledochusstents notwendig. Nach Abklingen einer Staphylokokkensepsis wurde in der 24. Therapiewoche ein Metallstent implantiert.

Patient 79 wurde in der 10. Therapiewoche vorübergehend mit niedrigmolekularem Heparin aufgrund einer **Thrombose der V. mesenterica superior** antikoaguliert.

Beidseitige asymptomatische **Pleuraergüsse** wurden bei *Patient 15* in der 32. Woche nachgewiesen. Zusätzlich hatte dieser Patient **Aszites** entwickelt.

3.3.7 Therapiebedingte Toxizitäten

3.3.7.1 Hämatologische Toxizitäten

Im hier untersuchten Patientenkollektiv war durch das wöchentliche Therapiekonzept eine explizite Bestimmung des Nadir nicht möglich. Während der gesamten Therapiezeit kam es bei drei von 13 Patienten (siehe Tabelle 29) maximal zu einer **Leukozytopenie** Grad 2 entsprechend den Toxizitätskriterien der WHO [19, S. 102]. Drei weitere Patienten zeigten einen Grad 1 über durchschnittlich 5 Wochen.

Eine **Granulozytopenie** Grad 4 war bei *Patient 76* aufgetreten und hielt anschließend über 10 Wochen als Grad 3 an. Vier Patienten hatten Granulozytopenien Grad 2 entwickelt, zwei weitere maximal den Grad 1.

Bei allen Patienten kam es zu einer Erniedrigung der Lymphozyten. Eine **Lymphozytopenie** Grad 4 war bei 7 von 13 Patienten aufgetreten und dauerte durchschnittlich über 4 Wochen an. Vier Patienten hatten maximal eine Lymphozytopenie Grad 3 entwickelt. Diese lymphozytopenische Phase Grad 3 und 4 dauerte zwischen 4 und 64 % der gesamten Therapiezeit an, d. h. durchschnittlich 41 % bei den betroffenen 10 Patienten. Zwei weitere Patienten zeigten maximal eine Lymphozytopenie Grad 2. Eine leichte Erniedrigung der Lymphozyten war bei den restlichen beiden Patienten aufgetreten.

Einmalig trat eine **Thrombozytopenie** Grad 3 auf. Ein zweiter Patient hatte während der gesamten Therapiezeit eine mäßige und z.T. eine leichte Thrombozytopenie.

Eine **Anämie** Grad 3 war bei einem Patienten aufgetreten. Zwei Patienten fielen mit ihrem Hämoglobin auf Grad 2 ab. Drei weitere Patienten hatten mit einer leichten Anämie reagiert. Kein Patient erhielt Erythrozyten-Konzentrate transfundiert. Das Auftreten einer Anämie beeinflusste weder die Überlebenszeit noch das Progressionsfreie Intervall signifikant.

Tabelle 29 Hämatologische Toxizitäten nach Ausmaß und Dauer in Wochen

[Wochen]	Leukozytopenie				Granulozytopenie				Lymphozytopenie				Thrombozytopenie				Anämie					
Patienten- kennung	Grad nach WHO																					
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4		
2									10	14									6	7		
15	6				3				11	13	1									6	7	
22	6								14	9					5	19					6	
23					1	1			4	4												
34	1	1			1				3	6	2									1		
76							10	1		4	10											
79									10	1												
81	4	3			3				1	15	3									2	1	
85		1			1				18	10	1	1		1	1					3	1	
88									13	9												
100									1	3									4			
106					1																	
113	7									10	2											
n	5	3	0	0	3	4	1	1	4	9	10	7	1	2	1	0	6	2	1	0		
insgesamt betroffene Patienten	6				7				13				2				6					

CLFT, n=13, Pankreaskarzinom Stadium IVa+b

Die hämatologischen Toxizitäten wurden in ihrer Dauer an der Therapiezeit, ihrer Schwere und ihrer Häufigkeit nicht signifikant von **Interferon a-2a** beeinflusst. Das Auftreten von Grippesymptomen war mit unveränderten Blutbildwerten verbunden. In den einzelnen **Therapieuntergruppen** waren keine signifikanten Unterschiede bezüglich hämatologischer Nebenwirkungen oder der Schmerztherapie nachweisbar.

3.3.7.2 Nichthämatologische Nebenwirkungen

Leichte **Infektionen** der oberen Luftwege traten bei den *Patienten 81 und 85* in der 10. bzw. in der 11. und 41. Woche auf. Der infizierte **Port-Katheter** wurde ausgetauscht. Weiter trat im Bereich eines Port-Katheters am Unterarm bei *Patient 106* eine Armvenenthrombose auf, die mit niedrigmolekularem Heparin behandelt wurde, und *Patient 34* erlitt eine Thrombophlebitis der V. cephalica.

Eine schwere Übelkeit führte bei *Patient 22* zu keiner wesentlichen Nahrungsaufnahme. *Patient 34* beklagte eine mäßige **Nausea** und ein mäßiges **Erbrechen** entsprechend einem Grad 2 nach WHO [19, S. 103] in der 5. und 15. Woche. **Diarrhoe** Grad 2 nach WHO [19, S. 103] war bei *Patient 15* in der 4. Therapiewoche aufgetreten.

Leichte **Grippesymptome** wie Lethargie, Diaphoresis, Gliederschmerzen oder subfebrile Temperaturen traten bei sieben Patienten auf. Drei Patienten entwickelten ein **nichtinfektiöses Fieber** bis 39,5 °C: *Patient 2* fieberte unter CLIFT in der 21. Therapiewoche auf. *Patient 85* hatte von der 39. bis zur 41. Woche Fieber, weshalb Gemcitabin einmal ausgesetzt wurde. *Patient 113* unterbrach CLIFT in der 9. Therapiewoche aufgrund von Fieber.

Patient 15 berichtete über rezidivierende **Synkopen** in der 37. Therapiewoche.

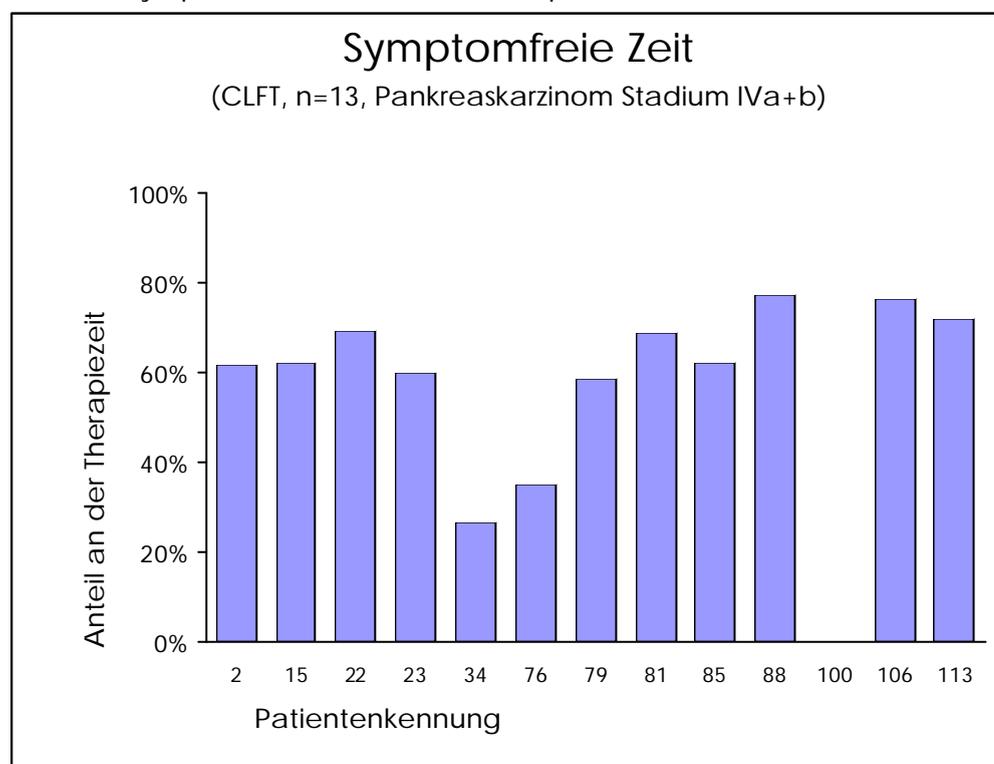
Knöchelödeme traten bei den *Patienten 15 und 85* in den Wochen 30 bzw. 45 auf. Schwere aber vorübergehende **Cephalgien** waren bei *Patient 2* aufgetreten. *Patient 88* berichtete in der 19. Therapiewoche über **Benommenheit**.

3.3.8 Lebensqualität

3.3.8.1 Symptomfreie Zeit

Symptomfrei waren die 13 Pankreaskarzinom-Patienten im Median während 62 % und im Durchschnitt während 56 % der Therapiezeit (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10 Anteil der Symptomfreien Zeit an der Therapiezeit



3.3.8.2 Objektiver Allgemeinzustand

Bei Therapiebeginn befanden sich 9 der 13 ambulant behandelten Patienten in einem Allgemeinzustand Grad 1 nach WHO [19, S. 106]. Zwei Patienten wiesen einen WHO-Grad 2 auf. *Patient 100* begann die Therapie bereits im Rahmen seines stationären Aufenthaltes zur Diagnoseabklärung und hatte daher Grad 3 erhalten (siehe Tabelle 30).

Bis zur ersten Progression blieb der Allgemeinzustand von 10 Patienten stabil. Bei einem Patienten war es zu einer Verschlechterung um eine Stufe von 2 nach 3 gekommen. Zwei Patienten hatten sich auf einen Grad 1 um eine bzw. zwei Stufen verbessert.

Drei Patienten beendeten mit der ersten Progression das Therapiekonzept. Zum Zeitpunkt der letzten Chemotherapie war der Allgemeinzustand bei zwei Patienten stabil geblieben. Fünf Patienten hatten sich um eine Stufe verschlechtert, ein Patient um zwei Stufen und zwei Patienten um drei Stufen.

Tabelle 30 Änderung des Allgemeinzustandes

Patienten- kennung	Allgemeinzustand nach WHO bei			Änderung des Allgemeinzustandes von	
	Therapie- beginn	1.Progredienz	Therapie- ende	Therapiebeginn bis Progression	Progression bis Therapieende
2	1	1	3	0	-2
15	1	1	2	0	-1
22	2	2	3	0	-1
23	1	1	1	0	
34	2	1	2	+1	-1
76	1	2	3	-1	-1
79	1	1	4	0	-3
81	1	1	4	0	-3
85	1	1	2	0	-1
88	1	1	1	0	0
100	3	1	1	+2	
106	1	1	1	0	0
113	1	1	1	0	

CLFT, n=13, Pankreaskarzinom Stadium IVa+b

3.3.8.3 Klinischer Nutzen

Zur Beurteilung des Klinischen Nutzens nach Heinemann u. Schalhorn (siehe Kapitel 2.9.3) wurde das Klinische Ansprechen der Patienten anhand der Parameter Analgetika-Verbrauch, Allgemeinzustand und Gewichtszunahme untersucht (siehe Tabelle 31 und 32). Die Schmerztherapie wurde während der Therapiezeit bei keinem Patienten über mehr als 4 Wochen reduziert. Stärkere Schmerzmittel entsprechend einer höheren WHO-Stufe benötigten 4 Patienten. Eine Besserung des Allgemeinzustandes war bei 2 Patienten, d. h. in 15 % über mehr als 4 Wochen erreicht worden. Stabilisiert werden konnte der Allgemeinzustand bei 10 Patienten, d. h. in 77 %. Die Gewichtszunahme wurde bereits im Kapitel 3.3.6.1 besprochen.

Tabelle 31 Übersicht über das klinische Ansprechen bezüglich des Analgetika-Verbrauches, des Allgemeinzustandes und der Gewichtszunahme

Klinischer Parameter	Besserung		Stabilisierung		Verschlechterung	
	> 4 Wochen					
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
Analgetika-Verbrauch	-		9	69	4	31
Allgemeinzustand	2	15	10	77	1	8
Gewichtszunahme	2	15	9	69	2	16

CLFT, n=13, Pankreaskarzinom Stadium IVa+b

Ein Klinischer Nutzen nach Heinemann u. Schalhorn [34, S. 5] war aufgrund der Besserung des Allgemeinzustandes nur bei *Patient 100* gegeben, da sich bei *Patient 34* der Analgetika-Verbrauch erhöhte (siehe Tabelle 32). Zwei Patienten nahmen an Körpergewicht zu. Somit zogen insgesamt 3 der 13 Pankreaskarzinom-Patienten aus dem CLFT-Therapieregime, d. h. 23% einen klinischen Nutzen.

Tabelle 32 Klinischer Nutzen nach Heinemann u. Schalhorn

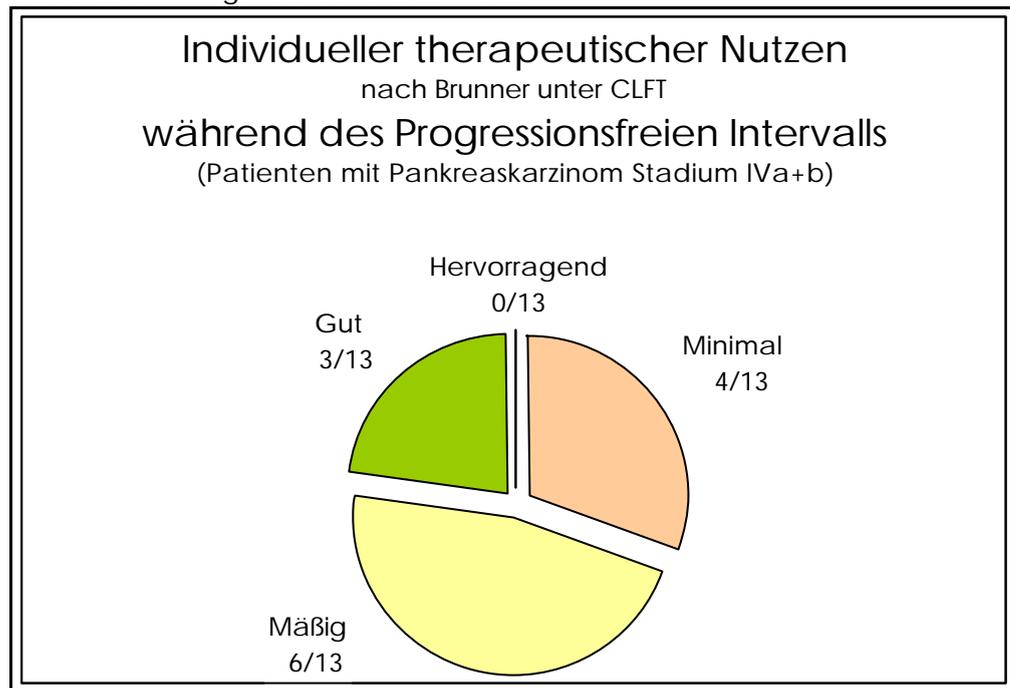
Patientenkennung	Schmerztherapie	Allgemeinzustand	Gewichtszunahme	Positives Ansprechen
2	?	?	?	
15	?	?	?	
22	?	?	?	
23	?	?	?	
34	?	?	?	
76	?	?	?	
79	?	?	?	✓
81	?	?	?	
85	?	?	?	
88	?	?	?	✓
100	?	?	?	✓
106	?	?	?	
113	?	?	?	

? Besserung, ? Stabilisierung, ? Verschlechterung über mehr als 4 Wochen
(CLFT, n=13, Pankreaskarzinom Stadium IVa+b)

3.3.8.4 Individueller Therapieerfolg

Während der Progressionsfreien Zeit konnte für drei Patienten (23%) ein guter individueller Therapieerfolg modifiziert nach Brunner (siehe Kapitel 2.9.4 und 7.3, Abbildung 11) erzielt werden. 6 von 13 Patienten (46%) zeigten ein mäßiges Ansprechen. Bei vier Patienten (31%) war die Therapie nur minimal erfolgreich.

Abbildung 11 Bewertung des individuellen therapeutischen Nutzens (modifiziert nach Brunner) während des Progressionsfreien Intervalls



Nach der ersten Progression brachen drei Patienten die Therapie ab. Drei der restlichen 10 Patienten profitierten nach dem progressionsfreien Intervall unverändert bis zum Ende des Therapiekonzeptes (siehe Tabelle 33). Für die restlichen sieben Patienten erzielte die second- und third-line-Therapie einen besseren Therapieerfolg. Eine Übertherapie, d. h. ein Schaden im Sinne einer Verschlechterung in der Brunner-Bewertung (siehe 7.3) war in beiden Untersuchungen nicht nachweisbar.

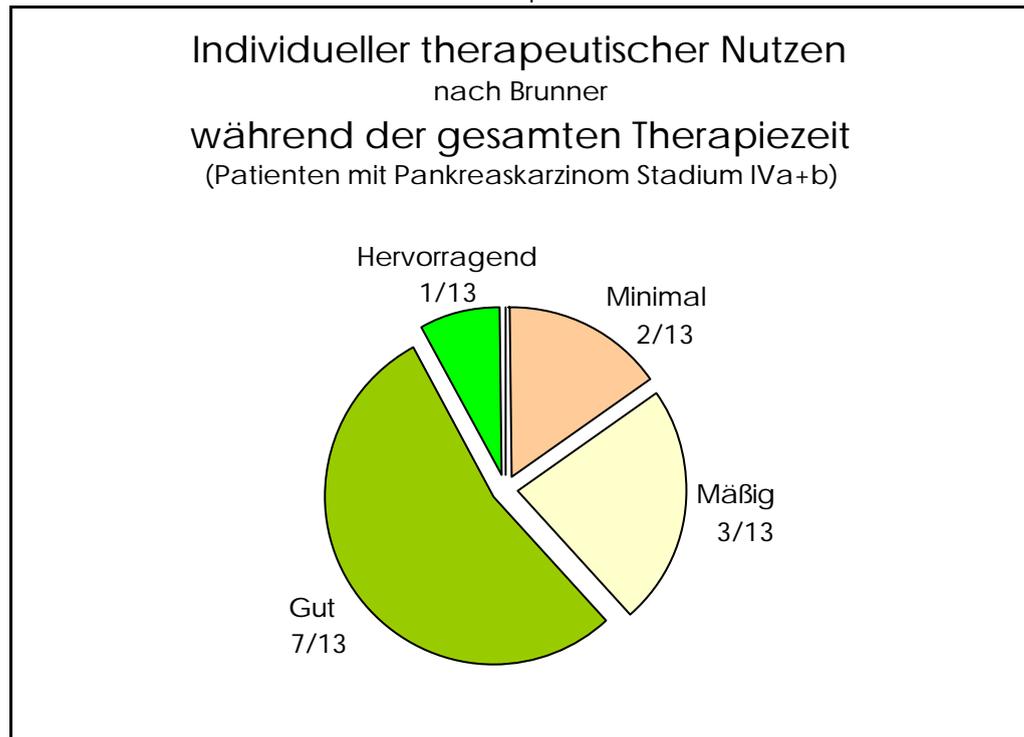
Tabelle 33 Individueller therapeutischer Nutzen (modifiziert nach Brunner) bis zum Eintreten der ersten Progression und über die gesamte Therapiezeit, d. h. unter Einschluß der second- und third-line-Therapie

Patienten- kennung	PROGRESSIONSFREIE ZEIT		GESAMTE THERAPIEZEIT	
	Brunner- Score	Bewertung des individuellen therapeutischen Nutzens	Brunner- Score	Bewertung des individuellen therapeutischen Nutzens
2	21	mäßig	40	gut
15	14	mäßig	36	gut
22	17	mäßig	38	gut
23	9	minimal	9	minimal
34	14	mäßig	22	mäßig
76	3	minimal	22	mäßig
79	13	mäßig	22	mäßig
81	10	minimal	27	gut
85	29	gut	43	gut
88	37	gut	55	hervorragend
100	7	minimal	7	minimal
106	23	mäßig	46	gut
113	33	gut	33	gut

n=13, Pankreaskarzinom Stadium IVa+b

Hinsichtlich des gesamten Therapiekonzeptes ergibt sich folgende Verteilung des individuellen Gesamterfolges: In 62 %, d. h. bei acht von 13 Patienten kam es zu einem guten bis hervorragenden individuellen Therapieerfolg (siehe Abbildung 12). Drei Patienten profitierten mäßig, zwei minimal.

Abbildung 12 Bewertung des individuellen therapeutischen Nutzens (modifiziert nach Brunner) während der gesamten Therapiezeit mit CLFT einschließlich second- und third-line-Therapie



3.3.9 Immunmodulation

3.3.9.1 Veränderungen im Krankheitsverlauf

3.3.9.1.1 Differential-Blutbild

Die Mediane der **Leukozyten** lagen sowohl absolut (siehe Abbildung 13) wie relativ zum Zeitpunkt des Therapiebeginns, der Progression und des Therapieendes im Normbereich. Betrachtet man den patientenbezogenen Unterschied der Leukozyten im peripher-venösen Blut an den drei untersuchten Zeitpunkten (siehe Tabelle 34), wird ein signifikanter Abfall der Leukozyten bei nachgewiesener Progression sichtbar.

Im Gegensatz zu den stets unveränderten **Monozyten** nahm der relative Anteil der **Granulozyten** zu. Bei Therapieende war deren Anstieg signifikant ausgeprägt und spiegelte sich bei weiterhin gleichbleibenden und normwertigen Absolutwerten in einer signifikanten Zunahme der individuellen Werte von 12% im Median wider.

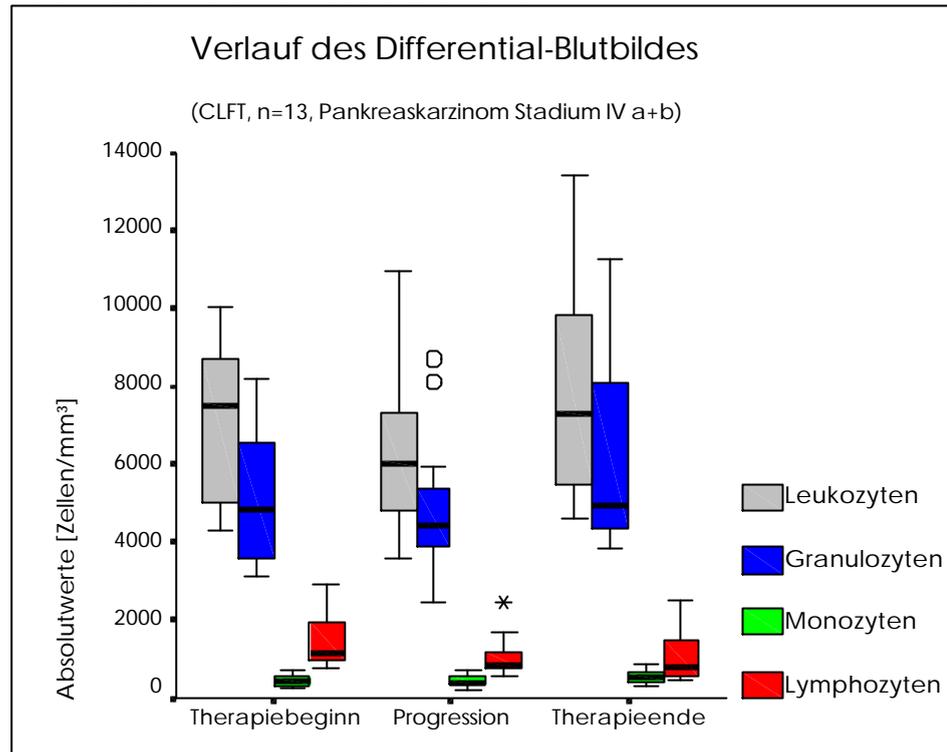
Parallel hierzu fiel der relative Anteil der **Lymphozyten** an den Leukozyten signifikant bis zum Therapieende ab. Individuell war es zwischen Therapiebeginn und Progression zu einem bezeichnenden Lymphozytenabfall um 20% und bei Therapieende um 35% im Median gekommen. Die bereits initial pathologisch erniedrigten Absolutwerte fielen signifikant bis zur Progression bzw. bis zum Therapieende ab. Ab der Progression war im Median eine Lymphozytopenie WHO-Grad 3 vorhanden.

Tabelle 34 Differential-Blutbild im Krankheitsverlauf

Zelltyp	Normbereich		Zeitpunkt	Median der individuellen				
	Absolutwerte [/ mm^3]	Relativwerte [%]		Absolutwerte [/ mm^3]	Relativwerte [%]	Abweichung zum Therapie- beginn [%]		
Leukozyten	3800 - 10500	100	Therapiebeginn	7500				
			Progression	6000	-17	p=0,044		
			Therapieende	7300	+9			
Granulozyten	1830 - 7250	30 - 85	Therapiebeginn	4800	75			
			Progression	4400	79	-9		
			Therapieende	4920	83	p=0,026	+12	p=0,019
Monozyten		1 - 12	Therapiebeginn	440	6			
			Progression	380	7	-16		
			Therapieende	510	7	+20		
Lymphozyten	1500 - 4000	15 - 50	Therapiebeginn	1150	20			
			Progression	830	p=0,044	14	-20	p=0,002
			Therapieende	770	p=0,050	10	p=0,007	-35

*n=13, Pankreaskarzinom Stadium IV a+b, CLFT
Exakte Signifikanz gegenüber Therapiebeginn (siehe Kapitel 2.8), keine Angabe: $p>0,05$.*

Abbildung 13 Verlauf des Differential-Blutbildes unter CLFT



Ausreißer: Pat.-Nr. 85, 100, 106

3.3.9.1.2 Lymphozyten-Subpopulationen

Die peripheren B-Lymphozyten waren stärker durch die Lymphozytopenie betroffen als die T-Lymphozyten. Bei Therapiebeginn lagen die absoluten CD19⁺(B)-Lymphozyten im Median um 20%, zum Zeitpunkt der Progression und des Therapieendes um 38 % unterhalb der Norm. Ihr relativer Anteil an den Gesamt-Lymphozyten war mit 6 % ebenfalls erniedrigt. Die CD3⁺(T)-Lymphozyten lagen um 10 – 30 % unterhalb des Normbereiches. Unter Berücksichtigung des individuellen Unterschiedes fielen B-Lymphozyten mit 25,0 % stärker als T-Lymphozyten mit 18,1 % zwischen Therapiebeginn und Progression, bei Therapieende waren nur noch letztere signifikant abgefallen.

Die untersuchten **Subpopulationen der T-Lymphozyten** waren in ihren relativen Anteilen an den Gesamt-Lymphozyten sämtlich normwertig. Der Abfall der Gesamt-T-Lymphozyten bei Progression war durch alle Untergruppen bis auf die CD3⁺CD16/56⁺NK-ähnlichen-Zellen verursacht.

Die absolute Zellzahl der (CD8⁺)**T8-Lymphozyten** war bei Progression bzw. bei Therapieende pathologisch erniedrigt und signifikant abgefallen. Der Abfall des Medians der individuellen Werte war mit 25,8% gegenüber 18,0 % bei den (CD4⁺)**T4-Lymphozyten** zum

Zeitpunkt der Progression deutlicher ausgeprägt. Dadurch erhöhte sich die Änderung des **T4/T8-Quotienten** signifikant. Bei Therapieende waren die T4-Lymphozyten um 30,0 % im Verhältnis zum Therapiebeginn abgefallen und führten zu einem unveränderten T4/T8-Quotienten, da die T8-Lymphozyten mit 21,9 % weniger stark gefallen waren. In seinen gemittelten Absolutwerten änderte sich der T4/T8-Quotient jedoch nicht und blieb innerhalb des Normbereiches.

Mit 42,9 % bzw. 39,1 % fiel der signifikante Abfall der $CD3^+ HLA-DR^+$ **Aktivierten T-Lymphozyten** am ausgeprägtesten aus. Die „ruhenden“ $HLA-DR^-$ T-Lymphozyten waren um 13,8 % signifikant vermindert.

Die $CD3^- CD16/56^+$ **Natürlichen Killer-(NK-)Zellen** waren im Median ab der Progression absolut erniedrigt. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in den Absolutwerten im Vergleich zum Therapiebeginn festgestellt werden. Individuell sanken die NK-Zellen während der progressionsfreien Zeit jedoch signifikant um 27,3 % ab. Die $CD3^+ CD16/56^+$ **NK-ähnlichen-T-Lymphozyten** hatten sich während der Therapie nicht geändert. Der Abfall der Gesamt-Lymphozyten spiegelt sich in einer signifikanten Minderung der $CD3^+ CD16/56^+$ T-Lymphozyten von 13,7 % wider.

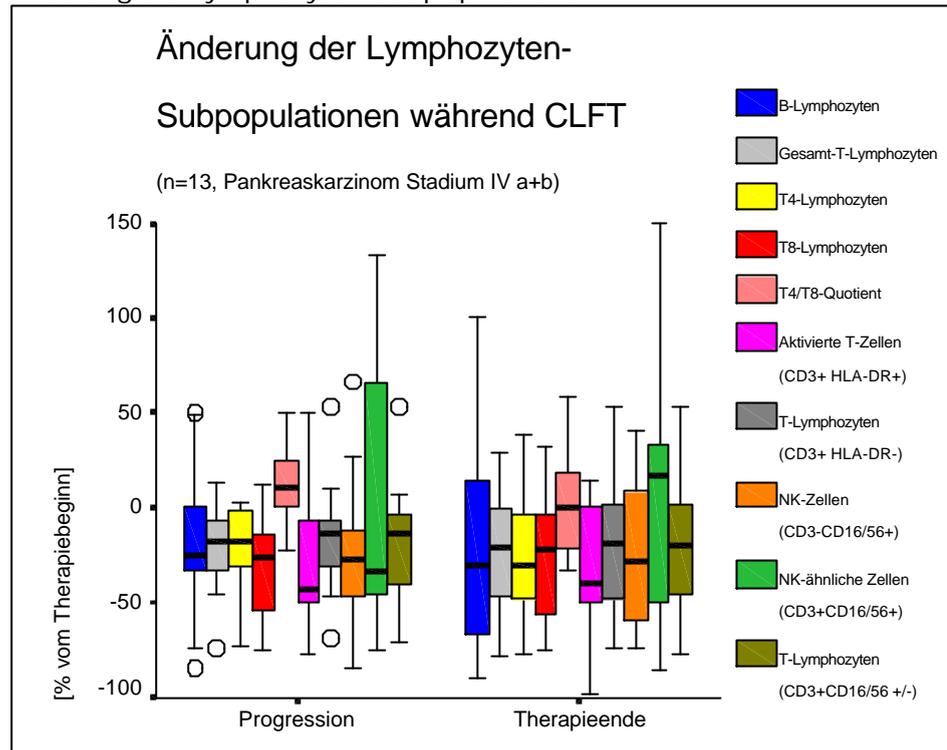
Tabelle 35

Lymphozyten-Subpopulationen im Krankheitsverlauf

Zelltyp	Normbereich		Zeitpunkt	Median der individuellen			
	Absolutwerte	Relativ - werte		Abweichung zum Therapiebeginn			
	[/mm ³]	[%]		[/mm ³]	[%]	[%]	
T-Lymphozyten (CD3+ CD19-)	900	60	Therapiebeginn	820	72		
	- 2300	- 85	Progression	620	80	- 18,1	p<0,001
			Therapieende	670	72	- 21,2	p=0,019
B-Lymphozyten (CD3- CD19+)	105	7	Therapiebeginn	80	6		
	- 620	- 23	Progression	60	6	- 25,0	p=0,044
			Therapieende	60	5	- 30,0	
T4-Lymphozyten (CD4+ CD8±)	435	29	Therapiebeginn	640	53		
	- 1600	- 59	Progression	440	53	- 18,0	p=0,002
			Therapieende	480	56	- 30,0	p=0,002
T8-Lymphozyten (CD4± CD8+)	285	19	Therapiebeginn	370	36		
	- 1300	- 48	Progression	260	p=0,003 32	- 25,8	p=0,019
			Therapieende	310	p=0,039 31	- 21,9	p=0,019
T4/T8-Quotient	0,6		Therapiebeginn	1,4	-		
	- 2,8		Progression	1,5	-	+ 11,1	p=0,044
			Therapieende	1,5	-	0,0	
Aktivierte T-Lymphozyten (CD3+ HLA-DR+)			Therapiebeginn	140	8		
			Progression	100	8	- 42,9	p=0,019
			Therapieende	80	8	- 39,1	p=0,044
T-Lymphozyten (CD3+ HLA-DR-)		60	Therapiebeginn	760	74		
		- 85	Progression	640	81	- 13,8	p=0,002
			Therapieende	680	77	- 18,7	
NK-Zellen (CD3- CD16/56+)	200	6	Therapiebeginn	210	16		
	- 400	- 29	Progression	190	14	- 27,3	p=0,002
			Therapieende	150	16	- 28,6	
NK-ähnliche Zellen (CD3+ CD16/56+)			Therapiebeginn	60	5		
			Progression	50	5	- 33,3	
			Therapieende	70	6	+ 17,7	
T-Lymphozyten (CD3+ CD16/56±)		60	Therapiebeginn	790	73		
		- 85	Progression	630	80	-13,7	p=0,019
			Therapieende	650	73	- 20,3	

n=13, Pankreaskarzinom Stadium IV a+b, CLFT
Exakte Signifikanz gegenüber Therapiebeginn (siehe Kapitel 2.8), keine Angabe: *p>0,05*.

Abbildung 14 Änderung der Lymphozyten-Subpopulationen



Ausreißer: Pat.-Nr. 2, 23, 81, 85

3.3.9.2 Zyklusabhängigkeit

Zur Prüfung der zyklusabhängigen Empfindlichkeit der Lymphozyten wurden innerhalb eines Zyklus an den Tagen 8, 15 und 22 die prozentualen Veränderungen der individuellen Messwerte zum 1. Zyklustag errechnet. Bei 7 Patienten waren vollständige Cyclophosphamid-Zyklen zu Therapiebeginn und bei Progression auswertbar: *Patienten 2, 15, 22, 23, 85, 88 und 113*. Die Lymphozyten-Subpopulationen veränderten sich innerhalb eines Therapiezyklus weder bei Therapiebeginn noch zum Zeitpunkt der Progression sowie beim Therapieende signifikant. Ebenso verhielten sich die Granulozyten und Monozyten.

3.3.9.3 Prädiktive immunologische Parameter

Der bei Therapiebeginn aufgetretene Grad der **Lymphozytopenie** hatte keinen signifikanten Einfluß auf das Gesamtüberleben oder die Progressionsfreie Zeit auch hinsichtlich ihres Anteils an der gesamten Therapiezeit. Interferon α -2a beeinflusste die Lymphozytopenie nicht signifikant.

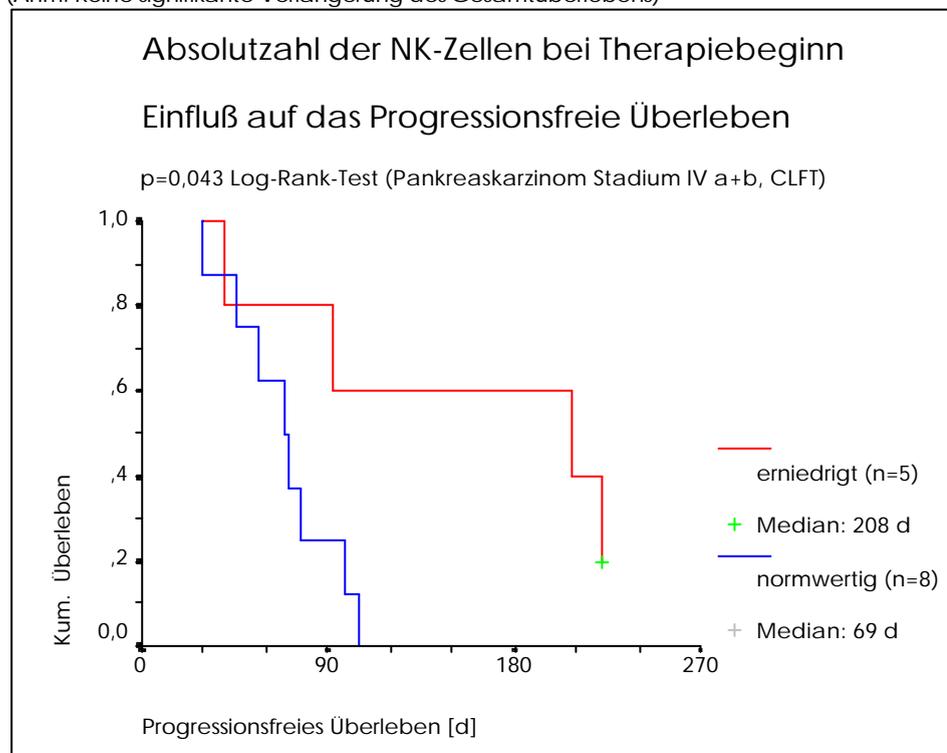
Der **T4/T8-Quotient** hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit oder das progressionsfreie Intervall. Dies wurde auch nach Beschränkung auf die Kategorie größer oder kleiner 1 gefunden. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lagen im hier untersuchten

Patientenkollektiv bis auf einen erhöhten T4/T8-Quotienten alle restlichen 12 Werte im Normbereich.

Auch die **CD19⁺(B-)Lymphozyten** bei Therapiebeginn hatten keinen signifikanten Einfluß auf die progressionsfreie oder die gesamte Überlebenszeit.

Mit $p=0,043$ im Log-Rank-Test konnte ein signifikanter Einfluß der Absolutzahl von **NK-Zellen** bei Therapiebeginn auf das progressionsfreie Überleben gezeigt werden (siehe Abbildung 15). Danach lebten 5 Patienten mit erniedrigten Werten länger (208 Tage im Median, Standardfehler 126, 95-%-Konfidenzintervall (0; 455)) als die restlichen 8 Patienten (69 Tage im Median, Standardfehler 11, 95-%-Konfidenzintervall (48; 90)). Zum Zeitpunkt der Progression hatten jedoch 9 von 13 Patienten pathologisch erniedrigte NK-Zellen. Ein signifikanter Einfluß der Gesamtüberlebenszeit oder der verbleibenden Zeit nach Eintreten der Progression bestand nicht. Tendenziell war jedoch die Gesamtüberlebenszeit bei erniedrigten NK-Zellen mit 315 Tagen gegenüber 205 Tagen bei Normwerten verlängert.

Abbildung 15 Verlängertes Progressionsfreies Überleben bei erniedrigten NK-Zellen zu Therapiebeginn
(Anm: Keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens)



4 DISKUSSION

4.1 IMMUNMODULATION

4.1.1 Tumorimmunologischer Kontext

Die Karzinomzelle entsteht in einem organisiertem Gewebsverband, dessen Kontrollmechanismen die maligne Entartung nicht verhindern konnten. In diesem nicht auf Immunerkennung spezialisierten Entstehungsort kann die körpereigene Tumorzelle primär nicht als „fremd“ erkannt werden. T- und B-Lymphozyten können erst tumorspezifisch aktiviert werden, nachdem sich Tumorzellen aus ihrem Gewebsverband gelöst haben und in die sekundären Immunorgane gelangt sind [55, S.6f]. So wurde eine Pankreaskarzinom-spezifische Immunität in peritumoralen Lymphknoten nachgewiesen [68, S. 270]. Eine T-Zell-Immunantwort gegen Tumorassoziierte Antigene (TAA) von kolorektalen Karzinomen wurde nur bei Patienten im lymphogen- oder fernmetastasierten Stadium gefunden [65, S. 4850].

Zuvor muß eine Tumorzelle erst soweit entarten, daß sie Peptidfragmente präsentiert, die dem Immunsystem fremd sind. Eine Abstoßungsreaktion ist nur durch ein Peptid auslösbar, das von keiner normalen Zelle exprimiert wird und das an die individuellen HLA-A-, -B- oder -C-Moleküle eines Menschen binden kann [55, S. 3]. Durch eine Reduktion dieser MHC-Klasse-I-Moleküle auf der Krebszelloberfläche nimmt die Wahrscheinlichkeit einer T-Zell-vermittelten Zytotoxizität ab, da für deren funktionelle Aktivierung wenigstens etwa 100 T-Zell-Rezeptoren mit ebenso vielen MHC/Peptid-Komplexen interagieren müssen [55, S. 9]. Normalerweise wird bei vermindert exprimierten oder fehlenden MHC-Klasse I-Molekülen auf den Zielzellen die MHC-unabhängige NK-zellvermittelte Nekrose oder Apoptose stimuliert [92, S. 1812]. Ist die Präsentation von tumor-spezifischen Peptidfragmenten nicht mehr gegeben, reicht aber die partielle Reduktion der MHC-Moleküle noch für einen Schutz vor den NK-Zellen aus, kann die Tumorzelle auch außerhalb des Tumors als Metastase überleben [55, S. 10]. So wird die Downregulation der MHC-Moleküle als Voraussetzung für die Entwicklung der Invasivität angesehen [50, S. 1361].

Bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom wurde vor Beginn einer Chemotherapie signifikant erhöhtes Interleukin-2 nachgewiesen [68, S. 270]. Im sauren extrazellulären Milieu ist jedoch die Aktivierung von NK-Zellen durch Interleukin-2 zu Lymphokin-aktivierten Killer(LAK)-Zellen gehemmt. Zusätzlich wird die Aktivierungs-bedingte Steigerung der Expression von relevanten Adhäsionsmolekülen inhibiert. Zytokine, die die

Zytotoxizität regulieren, werden vermindert produziert [63, S. 375]. Außerdem wird Polyperforin blockiert, das die Lyse der Zielzelle bewirkt [55, S. 10]. Daher korreliert eine niedrige zytotoxische NK-Zellaktivität mit kurzer Überlebenszeit und früher Metastasierung solider Malignome [71, S. 313] bzw. mit schweren Symptomen oder angestiegenem Progressionsrisiko bei eingetretener fortgeschrittener Metastasierung [92, S. 1815].

Tumordinfiltrierende Lymphozyten (TiL) erkennen spezifische Antigene auf Tumorzellen, sie erreichen jedoch keine Abstoßung des Tumors [55, S. 9]. Bei Patienten mit Pankreaskarzinom wurde der Verlust der signal-übertragenden ζ -Kette des CD3/T-Zell-Rezeptor(TCR)-Komplexes tumorinfiltrierender Lymphozyten nachgewiesen. Gleichzeitig konnte kein signifikanter TiL/Tumorzell-Kontakt beobachtet werden, vielmehr befanden sich TiL im peritumoralen Gewebe [88, S. 925s]. Parallel zur verminderten Expression der TCR- ζ -Ketten ist die Interferon- γ -Produktion bei Pankreaskarzinom-Patienten reduziert [75, S. 4756; 76, S. 933s]. Die reduzierte Expression der TCR- ζ -Kette korreliert auch mit dem Vorhandensein von aktivierten Granulozyten, deren H_2O_2 -Freisetzung die Zytokinproduktion normaler T-Lymphozyten unterdrückt [75, S. 4756]. Bei Pankreaskarzinom-Patienten sind signifikant erhöhte Serumspiegel von Interleukin 10 und TGF- β (Transforming growth factor) nachgewiesen [88, S. 925s], wodurch neben der Zytokinproduktion die Proliferation von T-Lymphozyten nach Antigenstimulation durch Antigen-präsentierende Zellen gehemmt wird. Interleukin 10 blockiert desweiteren die H_2O_2 -Bildung in Monozyten/Makrophagen [69, S. 107]. Der von den Tumorzellen sezernierte TGF- β verhindert auch als peritumorale Barriere die Aktivierung von B- und T-Lymphozyten [55, S. 10].

Zusammenfassend ist das Pankreaskarzinom zwar gewöhnlich nicht mit einer vorbestehenden Immundefizienz assoziiert. Die Immunantwort tritt jedoch wie bei den meisten Tumoren relativ spät auf [21, S. 247]. Da die Tumorzellen das Immunsystem auf vielfache Weise unterlaufen, kommt es im metastasiertem Stadium zu einer systemischen Immunsuppression, die sich auch im Nachweis disseminierter Tumorzellen ausdrückt [88, S. 925s].

4.1.2 Veränderungen im Krankheitsverlauf

Bisher wurden erst wenige Studien veröffentlicht, die immunologische Veränderungen im Krankheitsverlauf von soliden Tumoren untersuchten. Diese Arbeiten stellen von der Patientenzahl her durchweg kleine Phase II-Studien dar.

4.1.2.1 Differential-Blutbild

Der bekannte Abfall der Lymphozyten unter einer Chemotherapie [72, S. 149] kann durch den signifikanten Lymphozytenabfall im hier untersuchten Patientengut bestätigt werden. Die bereits bei Therapiebeginn bestehende Lymphozytopenie drückt eine systemische Immunsuppression aus. Mangels Vergleichskollektive bleibt offen, ob diese Pankreastumor-spezifisch ist.

Die Abnahme der Leukozyten zum Zeitpunkt der ersten Progression setzt sich nicht bis zum Therapieende fort, welches als weitere Progression zu werten ist. Daher wird diese signifikante Leukozytenreduktion nicht als valide angesehen. Die relative Zunahme der Granulozyten bei Therapieende ist überwiegend durch die relative Abnahme der Lymphozyten bedingt. Der Anstieg der Granulozyten bis zum Therapieende läßt zwar keine Rückschlüsse auf ihre Aktivierung zu, ihr Beitrag zur Verstärkung der T-Zell-Suppression durch eine H₂O₂-Freisetzung [75, S. 4756] kann aber erwogen werden.

4.1.2.2 T4/T8

Niedrig dosiertes Cyclophosphamid reduziert selektiv die nicht-spezifische T-Suppressorzell-Funktion durch eine signifikante Reduktion von T-Suppressor-Inducer-Zellen [16, S. 1671] ohne Veränderung der peripheren T8- oder T4-Lymphozyten [16, S. 1671; 17, S. 3317]. Awwad beschrieb eine Beseitigung der T-Suppressor-Zellen durch niedrig dosiertes Cyclophosphamid [6, S. 87]. Dies kann durch die hier gezeigte signifikante Abnahme der **T8-Lymphozyten** bestätigt werden.

Abhängig vom Applikationszeitpunkt von **Cyclophosphamid** ist eine immunpotenzierende oder immunsuppressorische Wirkung berichtet. Erfolgte die Cyclophosphamid-Applikation bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen 3 Tage vor einer Sensibilisierung mit einem Antigen, war die Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ signifikant verstärkt. Die nachträgliche Gabe von Cyclophosphamid unterdrückte die Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ komplett [86, S. 99]. Nachdem im untersuchten Patientengut keine erneute Sensibilisierung mit einem Tumorantigen durchgeführt wurde, kommt hier eher die immunsuppressorische Wirkung zum Tragen. Hierzu paßt die signifikante Erniedrigung der **T4-Lymphozyten** bei Therapieende und das relative Überwiegen der T-Suppressorzellen angesichts des unveränderten T4/T8-Quotienten.

Während unter niedrig dosiertem Cyclophosphamid unveränderte **T4/T8-Quotienten** beobachtet wurden [16, S. 1671], war unter Cyclophosphamid und Interferon- α ein Anstieg des T4/T8-Quotienten sichtbar [90, S. 69]. Ebenfalls ein unveränderter T4/T8-Quotient ist bei Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen nach einer Taxan-Therapie beschrieben [84, S. 463]. Im hier analysierten Patientenkollektiv änderte sich der normwertige T4/T8-Quotient nicht signifikant, d. h. es liegt kein absolutes Überwiegen oder Fehlen von T4- bzw. T8-Lymphozyten vor.

In dieser Arbeit kann der immunmodulatorische Einfluß des Tamoxifens mangels Vergleichsgruppe nicht untersucht werden. **Tamoxifen** hatte jedoch bei postmenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen die peripheren T4- und T8-Lymphozyten nicht beeinflusst. Dies ist sowohl für die adjuvante Monotherapie mit Tamoxifen beschrieben [60, S. 693; 72, S. 149] als auch für die Hinzunahme von Tamoxifen zu CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) vom Beginn der adjuvanten Therapie bis zum Tag 1 des 3. Therapiezyklus [72, S. 149].

4.1.2.3 Weitere Lymphozyten-Subpopulationen

Ein signifikanter prozentualer und absoluter Abfall der **B-Lymphozyten** war nach einer neoadjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid (FEC) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom beobachtet worden [64, S. 403]. Dabei lag allerdings zu Beginn eine signifikante Erhöhung der B-Lymphozyten im Vergleich zur Kontrollgruppe vor. Im hier untersuchten Patientenkollektiv fällt eine Verstärkung der bereits vorbestehenden B-Zell-Suppression unter der Chemotherapie auf. B-Lymphozyten benötigen für die Antikörperantwort gegenüber den meisten Antigenen eine Aktivierung durch T4-Zellen [69, S. 127], ihnen stehen jedoch im untersuchten Patientenkollektiv mit zunehmender Progression weniger T4-Lymphozyten hierfür zur Verfügung.

Aktivierete T-Zellen stiegen unter Cyclophosphamid und Interferon- α an [90, S. 69]. Dies kann anhand der vorgelegten Daten nicht bestätigt werden. Vielmehr fielen die Aktivierten T-Zellen signifikant mit fortschreitender Progression ab. Eine Minderung der Lymphozyten-Aktivierung geht somit parallel zum Versagen einer Therapie einher.

CD16⁺CD56⁺Lymphozyten fielen bei gleichzeitigem Anstieg der CD56⁺T-Lymphozyten nach einer neoadjuvanten FEC-Chemotherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom signifikant ab [64, S. 403]. Keine Veränderung der Zahl der zirkulierenden **Natürlichen Killerzellen** (NK-Zellen) wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem

kolorektalem Karzinom unter 5-Fluorouracil und Interferon-a sowie Interleukin-2 beobachtet [38, S. 2018]. Andererseits wurde unter adjuvanter Monotherapie mit Tamoxifen ein signifikanter Anstieg von NK-Zellen beobachtet [60, S. 693]. Dies paßt auch zu einer für Tamoxifen beschriebenen Steigerung der Tumorzelllyse durch zytotoxische T-Lymphozyten, wobei eine Kombination mit Interferon-a zu einer Verstärkung des Effektes führte [8, S. 2027]. In unserem Patientenkollektiv spiegelt sich die generelle Immunsuppression auch in einem signifikanten Abfall der Natürlichen Killerzellen wider.

4.1.3 Zyklusabhängigkeit

Zur Frage einer Beeinflussung der Lymphozyten-Subpopulationen durch den Zeitpunkt der Cyclophosphamid-Applikation liegen nur vereinzelte Publikationen vor.

Eine palliative Chemoimmuntherapie mit niedrig-dosiertem Cyclophosphamid, Echinacin und Thymostimulin führte bei acht Patienten mit fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen innerhalb eines Zyklus am Tag 22 zu einem signifikanten Anstieg von T-Helferzellen um 20% und von NK-Zellen um 53% [57, S. 249]. Unter der gleichen Therapie reagierten fünf Patienten mit HCC innerhalb einer Woche mit einem signifikanten Anstieg der NK-Zellen um 17%. T-Helferzellen stiegen ebenfalls signifikant an [58, S. 379]. Bei Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen konnte unter gleichen Bedingungen innerhalb der ersten Woche eines Cyclophosphamid-Zyklus ein signifikanter Anstieg für T-Helferzellen um 27% und der CD3+ T-Zellen sowie ein signifikanter Abfall der T-Suppressorzellen um 6% im peripheren Blut nachgewiesen werden. Am Tag 15 waren gegenüber dem Tag 8 der T4/T8-Quotient signifikant um 17% gefallen und die absolute Zahl der NK-Zellen um 29% gestiegen [59, S. 345].

Im Gegensatz zu den zitierten Studien hatten die hier analysierten Patienten neben niedrig-dosiertem Cyclophosphamid ein weiteres Zytostatikum (5-Fluorouracil) und Tamoxifen sowie teilweise Interferon a-2a, wohl aber kein Echinacin und Thymostimulin erhalten. Eine Beeinflussung der Lymphozyten-Subpopulationen durch Cyclophosphamid konnte nicht bestätigt werden. Auch Berd u. Mastrangelo sahen unveränderte T4- und T8-Lymphozyten während mehrerer aufeinanderfolgender Cyclophosphamid-Zyklen (300mg/m² KOF i.v., WH d28) unter begleitender intradermaler Impfung mit autologen, bestrahlten Melanom-Zellen, die mit Bacillus Calmette-Guérin gemischt waren [16, S. 1672]. Eine ähnliche, kontinuierliche Untersuchung war mit den vorliegenden Patientendaten nicht möglich.

4.1.4 Prädiktive Parameter

Ein über der Norm erhöhter T4/T8-Quotient war in mehreren Publikationen jüngerer wie auch älteren Datums als prädiktiver Faktor vorgestellt worden [37, S. 260; 64, S. 403; 84, S. 463], diese Studien untersuchten jedoch keine Patienten mit gastrointestinalen Tumoren. Die hier analysierten initial normwertigen T4/T8-Quotienten der Pankreaskarzinom-Patienten stellten keinen signifikanten prädiktiven Parameter dar.

Die Responder-Gruppe von Patienten mit Nierenzellkarzinom unter niedrig-dosiertem Cyclophosphamid und Interferon- α sowie Interleukin-2 hatte einen Anstieg von Aktivierten T-Zellen und NK-Zellen gezeigt [90, S. 69]. Eine persistierend niedrige NK-Zellzahl bei eingetretener fortgeschrittener Metastasierung ist mit schweren Symptomen oder angestiegenem Progressionsrisiko assoziiert [92, S. 1815]. Im hier untersuchten Patientenkollektiv fiel ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben unter erniedrigten NK-Zellen bei Therapiebeginn auf. Da zum Zeitpunkt der Progression jedoch deutlich mehr Patienten pathologisch erniedrigte NK-Zellen aufwiesen als zu Therapiebeginn und das weitere Überleben wie das Gesamtüberleben nicht signifikant beeinflusst wurde, ist von keinem prädiktiven Wert erniedrigter peripher zirkulierender NK-Zellen bei Pankreaskarzinom-Patienten auszugehen.

4.2 GESAMTÜBERLEBEN

4.2.1 Einflußfaktoren am Beispiel des Pankreaskarzinoms

Karzinome des exokrinen Pankreas sind für etwa 5 % aller Krebstodesfälle in Deutschland verantwortlich [2, S. 23]. Die 2-Jahres-Überlebensrate aller Patienten liegt unter 5%, danach treten kaum noch Todesfälle auf [77, S. 111]. Bei Diagnosestellung befinden sich etwa 4/5 der Patienten bereits in fortgeschrittenen Tumorstadien, deren mediane Überlebenszeit ohne Therapie zwischen 3 und 7 Monate angegeben wird [35, S. 870; 81, S. 850]. Gudjonsson fand in einer Metaanalyse von 37 000 Patienten ein medianes Überleben von nur drei Monaten [40, S. 2284]. Somit stellt eine mediane Überlebenszeit von 8,5 Monaten im Kollektiv der 13 primär mit CLFT behandelten Pankreaskarzinom-Patienten einen Therapieerfolg dar.

4.2.1.1 Radiochemotherapie

Moertel hatte 1969 durch die Hinzunahme von 5-Fluorouracil zur palliativen Radiotherapie bei Pankreaskarzinomen eine Steigerung der Überlebensrate gezeigt [62, S. 865]. Bis heute wird bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinomen die kombinierte simultane Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil als wirksamste Therapiemaßnahme genannt [5, S. 4]. Nach Veröffentlichung der multizentrischen Studie der European Study Group for Pancreatic Cancer ist der Stellenwert der adjuvanten und neoadjuvanten Radiochemotherapie gegenwärtig nicht gesichert [66, S. 238a; 81, S. 856]. Die Radiotherapie der hier vorgestellten Patienten mit Pankreaskarzinom beeinflusste das Überleben ebenfalls nicht signifikant. Es konnte kein signifikant schmerzlindernder Effekt nachgewiesen werden. Ähnliches fand Kasperk [52, S. 170]. Eine Überprüfung der Empfehlung einer palliativen Radiochemotherapie ist daher neu zu überdenken.

4.2.1.2 5-Fluorouracil/Folinsäure

5-Fluorouracil gilt als Standard in der Chemotherapie gastrointestinaler Tumoren, da bereits seit Jahrzehnten eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen ist. Die Lebensqualität wird gegenüber einer rein supportiven Therapie verbessert [39, S. 881; 49, S. 3]. 5-Fluorouracil wird in der Regel mit Folinsäure kombiniert, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer vorübergehenden Tumorrückbildung signifikant ansteigt, aber das Überleben nur minimal verlängert wird [61, S. 963]. Es werden verschiedene Therapieprotokolle angewandt. Das hier analysierte Patientenkollektiv wurde angelehnt an das Protokoll nach Ardan und AIO [3, S. 625; 24, S. 233] unter Reduktion der Hochdosis-5-Fluorouracil-Dosierung auf 2000 mg/m² KOF therapiert.

Für Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom wurde unter 5-Fluorouracil und Folinsäure ein medianes Gesamt-Überleben von 6 Monaten angegeben [28, S. 426]. Bei dieser Studie wurde allerdings keine Unterscheidung zwischen lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Stadium vorgenommen. Folinsäure wurde dabei intravenös mit einer Dosierung von 25 mg/m² KOF/d gefolgt von 5-Fluorouracil im Bolus über 5 Tage von jeweils 375 mg/m² KOF appliziert und alle 3 bis 4 Wochen wiederholt. Eine komplette und zwei partielle Remission nach den WHO-Kriterien wurden erzielt. Nur 7 von 23 Patienten befanden sich in einem Allgemeinzustand Grad 0 bzw. 1 [28, S. 426]. Auf palliative Gesichtspunkte wurde allerdings nicht eingegangen. Im Vergleich konnte in der vorliegenden Arbeit ein längeres medianes Überleben erreicht werden, allerdings war kein objektives Ansprechen nachweisbar. Durch den ambulanten Charakter befand sich die hier zu analysierende Patientengruppe in einem günstigeren Allgemeinzustand. Somit sind beide Kollektive nicht miteinander vergleichbar.

4.2.1.3 Cyclophosphamid

In der weniger toxischen Dosierung von 300 mg/m² KOF Cyclophosphamid fiel im Gegensatz zu 1000 mg/m² KOF eine signifikant verstärkte Antikörper-Bildung auf [15, S. 5440; 18, S. 4864]. Eine Therapie mit niedrig dosiertem Cyclophosphamid ging bei allen Pankreaskarzinom-Patienten (n=20) signifikant mit einem längeren Überleben einher. Dies kann jedoch auf eine vom Allgemeinzustand beeinflusste Therapiewahl zurückzuführen sein. Bei zwei der vier Patienten, die niemals Cyclophosphamid erhalten hatten, lag bei Therapiebeginn ein Allgemeinzustand Stufe 2 nach WHO vor und beide überlebten nur einen Monat. Bei einem Patienten wurde zusätzlich das gewählte Therapieschema reduziert. Eine Beschränkung in der Analyse der immunologischen Auswirkungen auf diese Cyclophosphamid-therapierten Patienten ist daher wesentlich.

4.2.1.4 Gemcitabin

Der Pyrimidin-Antimetabolit Gemcitabin steht erst seit Anfang 1996 für die Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms zur Verfügung. In einer randomisierten Phase III-Studie aus 126 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zeigte Gemcitabin (1000 mg/m² KOF) gegenüber 5-Fluorouracil (500 mg/m² KOF, einmal wöchentlich) als first-line-Therapie mit 24 % versus 4,8 % einen Klinischen Benefit. Auch in Hinblick auf die Überlebenszeit war Gemcitabin signifikant überlegen [25, S. 131; 26, S. 2403]. Anfang 2000 begann eine randomisierte Studie über die first-line-Kombination von Gemcitabin (1000 mg/m² KOF) und

5-Fluorouracil (600 mg/m² KOF wöchentlich) versus Gemcitabin mono bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom [20, S. 217]. Die Kombination von Gemcitabin mit 5-Fluorouracil hatte in einer Phase II – Studie der ECOG in 5 von 36 Patienten zu einer partiellen Remission geführt, allerdings fehlen die Angaben über die Tumorstadien und erfolgten Vortherapien der eingeschlossenen Patienten [20, S. 216]. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Gemcitabin wie in der Studie von Burris [26, S. 2407] konnte nicht bestätigt werden [20, S. 217]. Im hier untersuchten Patientengut wurde Gemcitabin nur bei Cyclophosphamid- und 5-Fluorouracil-refraktären Patienten eingesetzt, wodurch deren Gesamtüberleben nicht signifikant verändert wurde.

4.2.1.5 Tamoxifen

Östrogen-Rezeptoren wurden auf gastrointestinalen Tumorzellen nachgewiesen (siehe Tabelle 36 [44, S. 57]).

Tabelle 36 Östrogen-Rezeptoren auf Karzinom-Zelllinien

Humane Zelllinien	Östrogen-Rezeptor (%)
Magenkarzinom	12-50
HCC	15-33
Pankreaskarzinom	79
Kolorektales Karzinom	8-23

[44, S. 57]

Als Ursache für eine effektive Hemmung des Pankreaskarzinom-Wachstums in vitro durch Tamoxifen wurde ein zellulärer Arrest in der G0/G1-Phase gefunden [70, S. 342]. Eine Kombination von Tamoxifen mit Interferon a erschien aufgrund der in vitro-Fähigkeit von Interferon a sinnvoll, die Östrogenrezeptoren auf Mammakarzinomzellen zu vermehren [71, S. 317]. Bisher liegen zwei randomisierte Studien über eine Tamoxifen-Therapie bei inoperablen Pankreaskarzinom-Patienten vor. In einer Placebo-kontrollierten Studie mit jeweils 22 Patienten wurden das Überleben und die Lebensqualität nicht signifikant beeinflusst [82, S. 384]. Nur eine kleine Untergruppe, Frauen im Tumorstadium III, zeigten in einer Doppel-blind-Studie mit insgesamt 92 Patienten im Tamoxifen-Arm eine signifikant längere mediane Überlebenszeit gegenüber Placebo. Die Patienten waren nicht nach Geschlecht und Tumorstadien-Subgruppen randomisiert worden. Nach einer Analyse aller randomisierter Frauen zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens. Die Autoren bezeichnen daher das längere Überleben dieser Untergruppe als zufällig signifikant [7, S. 730]. In der vorliegenden Arbeit kann der Einfluß des Tamoxifens auf das Gesamtüberleben der Pankreaskarzinom-Patienten mangels Vergleichskollektiv nicht bestimmt werden.

Eine Untersuchung der Tumorzellen nach der Funktionalität der Hormonrezeptoren kann zur Identifizierung einer Patientengruppe führen, die von einer endokrinen Therapie profitiert: In einer von neun untersuchten Pankreaskarzinom-Zelllinien wurde ein durch 17 β -Estradiol gesteigertes Tumorstadium nachgewiesen. Eine signifikante Reduzierung des Tumorstadiums wurde durch den kompetitiven Östrogenrezeptor-Antagonist Toremifen und durch das LH-RH-Analogon Leuprorelin erzielt, es trat jedoch keine Tumorstadiumverkleinerung auf. Aromatase-Inhibitoren wirkten synergistisch mit Leuprorelin. Medroxyprogesteronacetat (MPA) reduzierte hingegen das Tumorstadium signifikant. In zwei weiteren Zelllinien wurde das Tumorstadium durch MPA verzögert [56, S. 1263]. MPA besitzt zusätzlich einen robustierenden Effekt. Dies wäre bei Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium insbesondere beim Pankreaskarzinom mit ihrer ausgeprägten Anorexie von Vorteil. Randomisierte Tamoxifen-Studien unter Einbeziehung des Tumorstadium-Hormonrezeptor-Status in die Überlebensanalyse liegen bislang nicht vor.

4.2.1.6 Interferon α -2a

Interferone wirken direkt antiproliferativ, sie aktivieren NK-Zellen und Makrophagen. Die Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen auf Tumorzellen wird stimuliert. Die Kombination von Interferonen mit Zytostatika führt im Tiermodell zu synergistischen Wirkungen [71, S. 315]. Die hypothetische Verstärkung des antiproliferativen Effekts von Interferon α -2a durch 5-Fluorouracil ist klinisch jedoch nicht bewiesen [36, S. 2783]. Interferon α erhöht die Strahlensensibilität [71, S. 317]. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde es während der Radiochemotherapie nicht eingesetzt.

In einer ECOG-Studie bei 26 Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom konnte ein medianes Überleben von 4,6 Monaten erreicht werden. Die meisten dieser Patienten hatten Lebermetastasen. Sie wurden mit 250 mg/m² KOF/d 5-Fluorouracil über 28 Tage und 3 x 5 Mio I.E./Woche Interferon α -2a behandelt. 2 von 24 Patienten zeigten eine partielle Remission [80, S. 546]. Aufgrund der Toxizität und der nicht signifikanten Ansprechrate (1 von 13 Patienten) wurde eine ähnliche Studie abgebrochen, die ein medianes Überleben von 8,3 Monaten bei Patienten mit Pankreaskarzinom-Stadium III und IV unter 250 mg/m² KOF/d 5-Fluorouracil und 3 x 3 Mio I.E./Woche Interferon α -2a zeigte [51, S. 147]. Vermehrte Therapieabbrüche durch Interferon α -2a-bedingte Toxizität führte zu schlechteren Behandlungsergebnissen [49, S. 2].

Durch die enttäuschenden veröffentlichten Ergebnisse von Interferon a-2a in der Behandlung von soliden Tumoren [48, S. 286] ist die Anwendung innerhalb des Beobachtungszeitraumes beeinflusst. Die primäre Intention, Interferon a-2a erst bei einer Progression der Tumorerkrankung unter der jeweiligen Chemotherapie zusätzlich einzusetzen, wurde im Falle der Pankreaskarzinom-Patienten nicht angewandt. Gegen Ende des Beobachtungszeitraumes wurde die Substanz überhaupt nicht mehr verordnet. Somit ist der nicht-signifikante Einfluß von Interferon a-2a auf das Überleben des untersuchten Kollektives zu erwarten gewesen.

4.2.2 Gesamtkollektiv

4.2.2.1 Magenkarzinom/-Rezidiv

Das mediane Überleben bei Patienten mit Magenkarzinom im Stadium III wird mit 10 Monaten angegeben, Patienten mit Stadium IV leben im Median 3 Monate [42, S. 37]. Durch ein intensives Therapieschema mit 5-Fluorouracil (250 mg/m² KOF kontinuierlich über 28 Tage) und Cisplatin (3,5 mg/m² KOF in einer Stunde an 5 Tagen pro Woche) wurde eine mediane Überlebenszeit von 6 Monaten bei fortgeschrittenem Tumorstadium erreicht [53, S. 921]. Die hier vorgestellte einmal wöchentliche und damit für die Lebensqualität günstige Therapie mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Interferon a-2a erbrachte bei Patienten mit überwiegendem Tumorstadium IV mit 9 Monaten medianer Überlebenszeit eine deutliche Lebensverlängerung. Ein Vergleich der Lebensqualität wäre zur Beurteilung des Therapieerfolges nötig.

Patienten mit rezidiviertem Magenkarzinom überlebten unter 5-Fluorouracil und Cisplatin im Median 10 Monate [53, S. 921]. Da für die vorliegende Arbeit nur zwei Patienten mit Magenkarzinom-Rezidiv zur Verfügung standen, ist deren Überlebenszeit von 7 bzw. 17 Monaten nicht aussagekräftig.

4.2.2.2 HCC

Das mediane Überleben von Patienten mit HCC wird mit 8 Monaten ohne Berücksichtigung von Tumorstadien angegeben [78, S. 103]. Bei fortgeschrittenem Tumorstadium stellt daher eine mediane Überlebenszeit von 10 Monaten einen Therapieerfolg dar.

4.2.2.3 CCC / Karzinome der ableitenden Gallenwege

Inoperable Patienten mit Cholangiozellulärem Karzinom, die eine Lebertransplantation erhielten, wiesen eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten auf [67, S. 83]. Eine mediane

Überlebenszeit von 4 Monaten wird für inoperable Patienten mit einem Cholangiozellulärem Karzinom oder mit einem Karzinom der extrahepatischen Gallenwege angegeben [22, S. 209]. Unter 5-Fluorouracil (375 mg/m² KOF/d im Bolus über 5 Tage, alle 3 bis 4 Wochen wiederholt) und Folinsäure (25 mg/m² KOF/d über 2 Stunden i.v.) wurde bei inoperablen Patienten mit einem Karzinom der ableitenden Gallenwege ein medianes Überleben von 6 Monaten nachgewiesen [28, S. 426]. Aufgrund der niedrigen Fallzahl und der je nach Tumorlokalisation unterschiedlichen Prognose, wurden die 15 hier untersuchten Patienten mit einem Karzinom der extrahepatischen Gallenwege nicht in ein Patientenkollektiv zusammengefaßt.

4.2.2.4 Rezidiv-Pankreaskarzinom

Durch Tamoxifen (20 mg/d) und Octreotid (3 × 100 µg/d s. c.) konnte bei Patienten mit einem Rezidiv eines primär R0-resezierten Pankreaskarzinoms die mediane Überlebenszeit von 3,5 Monaten unter „best supportive care“ auf 7 Monate signifikant verlängert werden [90, S. 694]. Eine Aussage zur Überlebenszeit ist bei den beiden hier zur Verfügung stehenden Patienten nicht sinnvoll.

4.2.2.5 Kolorektales Karzinom/-Rezidiv

Unter 5-Fluorouracil und Interferon a-2a sowie Interleukin-2 wurde bei 43 Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom eine mediane Überlebenszeit von 47 Wochen beobachtet [38, S. 2018]. Nach einer kompletten Resektion eines Rezidiv-Adenokarzinoms des Kolon oder des Rektums wird die mediane Überlebenszeit mit 59 Monaten angegeben. Verbleibt ein Tumorrest, überleben die Patienten im Median 17 Monate [87, S. 777].

4.2.2.6 Karzinom mit unklarem Primärtumor (CUP)

Für Patienten mit unklarem Primärtumor wird unter einem intensivem Chemotherapie-Schema mit jeweils 2 alternierenden Zyklen von 50 mg/m² KOF Doxorubicin und 1000 mg/m² KOF Cyclophosphamid bzw. 300 mg/m² KOF Etoposid und 100 mg/m² KOF Cisplatin ein Überleben von 8 Monaten angegeben. Durch eine Dosisintensivierung konnte das Überleben bei Patienten ohne Hirn- oder Knochenmarkbeteiligung im Median auf 11 Monate verlängert werden [30, S. 569]. Bei Cisplatin-refraktären Patienten konnte mit Folinsäure/5-Fluorouracil alle 14 Tage ein medianes Überleben von 3 Monaten bzw. von 9 Monaten ab der Diagnosestellung erzielt werden. Dabei wurden 200 mg/m² KOF Folinsäure als 2-Stunden-Infusion gefolgt von 1000 mg/m² KOF 5-Fluorouracil in 24 Stunden an zwei aufeinander folgenden Tagen appliziert [31, S. 1455].

4.3 TUMORWACHSTUM

Das Pankreaskarzinom spricht auf Chemotherapie mit nur geringen Remissionsraten an [74, S. 537]. Die von Patienten angegebenen Akzeptanzraten zytostatischer Chemotherapien liegen jedoch deutlich höher als bei nicht direkt Betroffenen. Der minimal erwartete Nutzen, der zu einer Zustimmung zu einer milden Chemotherapie führt, wurde mit einer 1 %-igen Chance auf Heilung bzw. Symptomlinderung und mit einer Lebensverlängerung von 3 Monaten angegeben [79, S. 1458]. Somit stellt der Stillstand des Tumorzustands einen Therapieerfolg dar [24, S. 233], der im progressionsfreien Überleben quantifiziert werden kann.

Das Progressionsfreie Intervall aller im Tumorzentrum 1998 gemeldeten Pankreaskarzinom-Patienten betrug unabhängig von ihrem Tumorstadium 9 Monate im Median [85, S. 40]. Das hier vorgestellte palliative Therapieschema konnte die Progression im Median um 2,5 Monate hinauszögern. Diesbezüglich ist es erfolgreich, auch wenn keine Remissionen erreicht werden konnten. Letztere sind allerdings vom Untersuchungsintervall abhängig, denn für die Erfüllung der WHO-Remissionskriterien genügen Veränderungen mit einer Stabilität über 4 Wochen [19, S. 20]. Das signifikant längere Überleben der Patienten mit einem Progressionsfreien Intervall von mehr als 3 Monaten war sowohl bei allen 20 als auch bei den 13 immunologisch untersuchten Pankreaskarzinom-Patienten nachzuweisen. Insofern ist eine standardisierte Überprüfung des Therapieerfolges zumindest nach 3 Monaten mithilfe standardisierter bildgebender Verfahren sinnvoll.

Das Überleben von Pankreaskarzinom-Patienten nach der ersten Progression liegt im Tumorzentrum München im Median bei 4 Monaten [85, S. 41]. Mithilfe des hier vorgestellten Therapiekonzeptes, das second-line-Schemata beinhaltet, lebte die Hälfte der Patienten nach der ersten Progression 1,3 Monate länger als das Vergleichskollektiv.

In der palliativen Situation treten jedoch die typischen onkologischen Erfolgsparameter wie Tumorrückbildung, Remissionsgrad, Remissionsdauer und Überlebenszeit vor der Symptomlinderung und der Verbesserung der Lebensqualität in den Hintergrund [4, S. 279].

4.4 LEBENSQUALITÄT

Eine kausale antineoplastische Therapie verhindert und behandelt tumorbedingte Beschwerden auch in fortgeschrittenen Stadien am wirkungsvollsten [4, S. 279]. Sie ist diesbezüglich auch bei Tumorarten mit geringen Remissionsraten effektiv [74, S. 537]. Da keine realistische Heilungschance besteht, muß der Therapieerfolg am Einfluß auf die Lebensqualität beurteilt werden. Eine standardisierte Untersuchung der **subjektiven Lebensqualität** [47, S. 82], d. h. eine Selbstbeurteilung durch die Patienten mithilfe von Fragebögen (z.B. der EORTC) war nicht erfolgt. Daher ist eine Beurteilung der Lebensqualität und damit des individuellen Therapienutzens nur bedingt aussagekräftig. Aussagen über die verbleibende Lebensspanne nach dem Therapieabbruch ist mit den vorliegenden Daten nicht möglich.

Der hohe Anteil des mäßigen und guten **Therapieerfolges modifiziert nach Brunner** [74, S. 533; 94, S. 140] während des Progressionsfreien Intervalls ist nur durch eine Verbesserung des Befindens und durch geringe Nebenwirkungen zu erklären. Denn die mediane Progressionsfreie Zeit alleine reicht nur für einen minimalen Therapieerfolg aus. Gemcitabin hatte bei 5-Fluorouracil-refraktärem Pankreaskarzinom im Stadium III oder IV den Allgemeinzustand bei 10% der 63 Patienten gebessert, das Gewicht nahm nur bei einem Patienten zu. In 89 % wurde der Allgemeinzustand stabilisiert. 27% sprachen klinisch an [43, S. 5]. Im Vergleich mit Gemcitabin ist mit dem hier vorgestellten CLFT-Therapiekonzept der Allgemeinzustand um 5% mehr gebessert worden, allerdings wurde unter Gemcitabin keine Verschlechterung beschrieben. Die Gewichtszunahme im CLFT-Kollektiv ist zehnfach höher. Daher ist die propagierte herausragende Verbesserung der Lebensqualität durch Gemcitabin in Frage zu stellen.

Durch die fragmentarische Dokumentation der Schmerztherapie im untersuchten Patientengut, ist der **Klinische Nutzen nach Heinemann u. Schalhorn** [43, S. 5] nicht direkt miteinander vergleichbar, zumal er durch die starke Gewichtung der Schmerzlinderung gekennzeichnet sind. Das Klinische Ansprechen unter CLFT der 13 Pankreaskarzinom-Patienten im Stadium IVa+b von 23 % ist auf drei Patienten begründet, die einen minimalen, mäßigen bzw. hervorragenden individuellen Therapieerfolg modifiziert nach Brunner aufweisen. Bezüglich der Verbesserung des Allgemeinzustandes wurde für Gemcitabin in der second-line-Therapie von Pankreaskarzinom-Patienten eine Besserung in 10 % und eine Stabilisierung des Allgemeinzustandes in 89 % angegeben [43, S. 5]. Auch im Vergleich mit

Gemcitabin in der first-line-Therapie (12,7 % Besserung bzw. 85,7 % Stabilisierung des Allgemeinzustandes) – randomisiert mit 600 mg/m² KOF 5-Fluorouracil im Bolus (4,8% Besserung bzw. 92 % Stabilisierung) – hebt CLFT den Allgemeinzustand deutlicher an.

Durch die Stabilisierung und die Verbesserung der Lebensqualität sind die Forderungen an eine palliative kausale antineoplastische Therapie durch das Therapiekonzept CLFT bei den 13 Pankreaskarzinom-Patienten erfüllt worden.

4.5 DOKUMENTATIONSVORSCHLÄGE

Zur Verbesserung der Dokumentation im Klinikalltag wurde ein Kurvenblatt vorgeschlagen, auf dem abzufragende Kriterien vorge druckt sind, die somit nur noch angekreuzt und ggf. erläutert werden müssen. Dies bietet sich für den bei ambulanten Patienten in Frage kommenden Allgemeinzustand und für die zu erwarteten klinischen Symptome mit ihrer WHO-Einteilung an. Ferner sollte die jeweils aktuelle Schmerztherapie und die Begleitmedikation einen festen Platz in der Patientenakte besitzen. Eine häufige Messung des aktuellen Körpergewichtes ist für die Beurteilung der Kachexie und ggf. des Aszites wichtig, damit ggf. die Zytostatika-Dosis angepaßt werden kann. Die Beweggründe für Therapieumstellungen sollten explizit niedergelegt werden, damit sie bei einer Therapieauswertung nachvollzogen werden können. Stichpunktartige Zwischenberichte kommen zuallererst den mitbehandelnden Hausärzten und den Vertretern des Stationsarztes der Tagesklinik zu Gute. Zusätzlich erleichtern sie eine spätere Auswertung des Krankheitsverlaufes. Diese Dokumentationsvorlagen wurden der Tagesklinik noch während der Datenerhebung vorgeschlagen und sind im Anhang angeführt.

4.6 AUSBLICK

Die Kombination von low-dose-Cyclophosphamid zu high-dose-5-Fluorouracil, Folinsäure und Tamoxifen erscheint aufgrund des günstigen individuellen Therapieerfolges sinnvoll. Die vorgelegten Ergebnisse sind wie die wenigen immunologischen Publikationen aufgrund der niedrigen Fallzahl vorsichtig zu interpretieren. Letztere können hier nur teilweise bestätigt werden. Aussagekräftige Studien zu Veränderungen der peripheren Lymphozyten im Krankheitsverlauf bei soliden Malignomen liegen bislang nicht vor.

Daher sind angesichts der Komplexität des Immunsystems und der infausten Prognose der Pankreaskarzinom-Patienten prospektive Analysen an einem größeren und möglichst homogenen Patientenkollektiv zu fordern.

Dabei sollten folgende Fragen untersucht werden, die hier anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht beantwortbar waren:

- Ist das Ausmaß der Lymphozytopenie tumorspezifisch?
- Wie verändert sich die Aktivität des Immunsystems im Krankheitsverlauf?
- Lassen sich verschiedene Stadien der fortschreitenden Immunsuppression unterscheiden?
- Spiegelt sich eine beginnende Therapieresistenz in der Zusammensetzung der peripheren Lymphozyten wider?
- Lassen sich in einem größeren Patientenkollektiv prädiktive immunologische Parameter finden?
- Wird das Immunsystem durch Gemcitabin beeinflusst, das heute als Mittel der ersten Wahl in der Behandlung des inoperablen Pankreaskarzinoms propagiert wird?
- Ist durch Gemcitabin als first-line-Therapie ein höherer palliativer Therapieerfolg erzielbar als durch das hier vorgestellte 5-Fluorouracil-haltige Therapiekonzept?

5 ZUSAMMENFASSUNG

76 Patienten mit inoperablen gastrointestinalen Tumoren wurden hinsichtlich ihres Überlebens unter palliativen Chemotherapie-Schemata untersucht. Das ambulante Behandlungskonzept beinhaltete neben einer wöchentlichen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil in Kombination mit Folinsäure sowie teilweise mit niedrig-dosiertem Cyclophosphamid eine passive unspezifische Immuntherapie mit Interferon α -2a bzw. eine perkutane Bestrahlung. Tamoxifen wurde zusätzlich bei Patienten mit einem Karzinom der ableitenden Gallenwege, mit einem Pankreaskarzinom oder mit einem primären Leberzellkarzinom eingesetzt.

13 Pankreaskarzinom-Patienten in den Tumorstadien IVa oder IVb wurden hinsichtlich ihrer Lebensqualität und ihrer Immunkompetenz unter diesem palliativen Therapieregime näher untersucht. Ihr medianes Überleben betrug 8,5 Monate, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 2,5 Monate. Es war keine Remission oder partielle Remission aufgetreten. Als einziger signifikanter prognostischer Faktor konnte eine progressionsfreie Therapiezeit von mehr als 3 Monaten nachgewiesen werden, die zu einem 1,5-fach längeren medianen Überleben führte. 3 von 13 Patienten sprachen klinisch an. Ein guter bis hervorragender individueller Therapieerfolg nach Brunner konnte bei 8 der 13 Patienten erzielt werden. 5 Patienten profitierten mäßig bis minimal. Eine Übertherapie trat nicht auf. Die Überlebenszeit wurde weder durch die Notwendigkeit einer Choledochusschienung zur Sicherung des Galleabflusses noch durch eine Schmerztherapie mit Morphinen signifikant negativ beeinflusst. Daher ist mit Nachdruck eine frühzeitige Anwendung dieser symptomlindernden supportiven Maßnahmen zu empfehlen.

Mit zunehmender Tumorprogression verstärkte sich die vorbestehende Lymphozytopenie. Neben den B-Lymphozyten waren vor allem die zytotoxischen Effektorzellen, d. h. $CD8^+$ Lymphozyten und NK-Zellen betroffen. Außer den $CD3^+CD16/56^+$ NK-ähnlichen Zellen fielen alle T-Lymphozytensubpopulationen sowie die NK-Zellen vom Therapiebeginn bis zur ersten Progression signifikant ab. Prädiktive immunologische Parameter waren nicht nachweisbar.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Allescher, H.-D., Bumm, R., Busch, M., Heinemann, V., Helmberger, Th., Krämling, H. J., Lersch, C., Roder, J. D., Schalhorn, A., Waldner, H., Wiebecke, B., Zimmermann, F.
Karzinome des exokrinen Pankreas
In: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Gastrointestinale Tumoren
Tumorzentrum München (Hrsg.)
Eigenverlag, München, 1997, 5. Auflage, 194 – 210. CD-Rom-Version
- 2 Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.)
Krebs in Deutschland
Eigenverlag, Saarbrücken, 1999, 2. Auflage
- 3 Ardalan, B., Chua, L., Tian, E. M., Reddy, R., Sridhar, K., Benedetto, P., Richman, S., Legaspi, A., Waldman, S., Morrell, L.
A phase II study of weekly 24-hour infusion with high-dose fluorouracil with leucovorin in colorectal carcinoma
J Clin Oncol 9 (1991) 625 – 630
- 4 Aulbert, E., Zech, D. (Hrsg.)
Lehrbuch der Palliativmedizin
Schattauer Verlag, Stuttgart – New York, 1997
- 5 AWMF online
Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie
Exokrines Pankreaskarzinom
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/cho-pank.htm> 28.09.00
In: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien B14 (2000) 208 ff
- 6 Awwad, M., North, R. J.
Cyclophosphamide (Cy)-facilitated adoptive immunotherapy of a Cy-resistant tumour. Evidence that Cy permits the expression of adoptive T-cell mediated immunity by removing suppressor T cells rather than by reducing tumour burden
Immunology 1988, 65: 87-92
- 7 Bakkevold, K., Pettersen, A., Arnesjo, B., Espehaug, B.
Tamoxifen therapy in unresectable adenocarcinoma of the pancreas and the papilla of Vater
Br J Surg 77 (1990) 725 – 730
- 8 Baral, E., Nagy, E., Krepart, G. V., Lotocki, R. J., Unruh, H. W., Berczi, I.
Antiestrogens sensitize human ovarian and lung carcinomas for lysis by autologous killer cells
Anticancer Res 20 (2000) 2027 – 2031
- 9 BD Biosciences
BD Immunocytometry Systems: Cytometry Source Book: Simultest CD3/Anti-HLA-DR
http://www.bdfacs.com/source_book/html/23_2604.shtml 09.02.2001
- 10 BD Biosciences
BD Immunocytometry Systems: Cytometry Source Book: Simultest CD3/CD16+ CD56
http://www.bdfacs.com/source_book/html/23_2602.shtml 09.02.2001

- 11 BD Biosciences
BD Immunocytometry Systems: Cytometry Source Book: Simultest CD3/CD19
http://www.bdfacs.com/source_book/html/23_2603.shtml 09.02.2001
- 12 BD Biosciences
BD Immunocytometry Systems: Cytometry Source Book: Simultest CD4/CD8
http://www.bdfacs.com/source_book/html/23_2605.shtml 09.02.2001
- 13 Beck-Bornholdt, H.-P., Dubben, H.-H.
Was ist p und warum ausgerechnet 0,05?
InFoOnkol Suppl. 1 (1999) 3-4
- 14 Berd, D., Maguire, H. C. Jr., Mastrangelo, M. J.
Induction of cell-mediated immunity to autologous melanoma cells and regression of metastases after treatment with a melanoma cell vaccine preceded by cyclophosphamide
Cancer Res 46 (1986) 2572 – 2577
- 15 Berd, D., Maguire, H. C. Jr., Mastrangelo, M. J.
Potentiation of human cell-mediated and humoral immunity by low-dose cyclophosphamide.
Cancer Res 44 (1984) 5439 – 5443
- 16 Berd, D., Mastrangelo, M. J.
Effect of Low Dose Cyclophosphamide on the Immune System of Cancer Patients: Depletion of CD4+, 2H4+ Suppressor-inducer T-Cells
Cancer Res 48 (1988) 1671 – 1675
- 17 Berd, D., Mastrangelo, M. J.
Effect of Low Dose Cyclophosphamide on the Immune System of Cancer Patients: Reduction of T-Suppressor Function without Depletion of CD8 + Subset
Cancer Res 47 (1987) 3317 – 3321
- 18 Berd, D., Mastrangelo, M. J., Engstrom, P. F., Paul, A., Maguire, H.
Augmentation of the human immune response by cyclophosphamide
Cancer Res 42 (1982) 4862 – 4866
- 19 Berger, D.P., Engelhardt, R., Mertelsmann, R.
Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie
Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech, Sonderauflage, 1998
- 20 Berlin, J. D., Adak, S., Vaughn, D. J., Flinker, D., Blaszkowsky, L., Harris, J. E., Benson, III A. B.
A phase II study of gemcitabine and 5-fluorouracil in metastatic pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3296).
Oncology 58 (2000) 215 – 218
- 21 Beverley, P.
Tumorimmunologie
In: Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D. K.
Kurzes Lehrbuch der Immunologie
Thieme, Stuttgart, 1995, 3. Auflage, 246 – 257
- 22 Blom, D., Schwartz, S. I.
Surgical treatment and outcomes in carcinoma of the extrahepatic bile ducts: the University of Rochester experience.
Arch Surg 136(2001) 209 – 215

- 23 Brizel, D. M., Scully, S. P., Harrelson, J. M., Layfield, L. J., Bean, J. M., Prosnitz, L. R., Dewhirst, M. W.
Tumoroxxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma
Cancer Res 56 (1996) 941 – 943

- 24 Bumm, R., Gross, M., Günther, B., Huber, F.T., Janetschek, P., Köhl, M., Lersch, C., Müller, Ch., Roder, J. D., Sackmann, M., Sander, R., Schalhorn, A., Siebeck, M., Waldner, H., Weber, B., Wiebecke, B., Zoller, W. G.
Kolonkarzinome
In: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Gastrointestinale Tumoren
Tumorzentrum München (Hrsg.)
Eigenverlag, München, 1997, 5 Auflage, 233 – 260. CD-Rom-Version

- 25 Burris, H. A. 3rd.
Objective outcome measures of quality of life.
Oncology (Huntingt) 10 Suppl (1996) 131 – 135

- 26 Burris, H., Moore, M. J., Andersen J.
Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomised trial
J Clin Oncol (1997) 2403 – 2413

- 27 Burris, H., Storniolo, A. M.
Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil
Eur J Cancer 33 Suppl 1 (1997) 18 – 22

- 28 Choi, C. W., Choi, I. K., Seo, J. H., Kim, B. S., Kim, J. S., Kim, C. D., Um, S. H., Kim, J. S., Kim Y. H.
Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas
Am J Clin Oncol 23 (2000) 425 – 428

- 29 Cruse, J. M., Lewis, R. E.
Atlas of Immunology
CRC Press LLC / Springer, Heidelberg, 1999, 382

- 30 Culine, S., Fabbro, M., Ychou, M., Romieu, G., Cupissol, D., Pujol, H.
Chemotherapy in carcinomas of unknown primary site: a high-dose intensity policy
Ann Oncol 10 (1999) 569 – 575

- 31 Culine, S., Ychou, M., Fabbro, M., Romieu, G., Cupissol, D.
5-fluorouracil and leucovorin as second-line chemotherapy in carcinomas of unknown primary site
Anticancer Res 21 (2001) 1455 – 1457

- 32 Delves, P. J., Roitt, I. M.
The Immune System, First of Two Parts
N Engl J Med 343 (2000) 37 – 49

- 33 Delves, P. J., Roitt, I. M.
The Immune System, Second of Two Parts
N Eng J Med 343 (2000) 108 – 117

- 34 De Vecchis, L., Nunziata, C., Ricci, F., Cucchiara, G., Picconi, A., Bonmassar, G., Lagomarsino Caprino, M., Bonmassar, E.
Immunochemotherapy of advanced colorectal cancer with alpha-interferon and 5-fluorouracil. 1. Toxicological studies.
J Chemother 1 (1989) 128 – 135
- 35 Farthmann, E. H., Ruf, G.
Surgical therapy of pancreatic carcinoma – indications and results
Schweiz Rundsch Med Prax 83 (1994) 870 – 872
- 36 Fischer, C. G., Oberneder, R., Altwein, J., Wirth, M., Miller, K.
Immuntherapie des Nierenzellkarzinoms
Dt Ärztebl 97 (2000) A 2781 – 2784
- 37 Gez, E., Mekori, T., Struminger, L., Rubinov, R., Nativ, O., Stein, A., Haim, N., Kuten, A.
T-cell subpopulation in patients with metastatic renal cell carcinoma treated by recombinant interleukin-2, recombinant interferon-alpha, 5-fluorouracil, and vinblastine
Cancer Invest 17 (1999) 259 – 263
- 38 Goey, S. H., Gratama, J. W., Primrose, J. N., Ward, U., Mertelsmann, R. H., Osterwalder, B., Verweij, J., Stoter, G.
Interleukin 2 and interferon alpha-2a do not improve anti-tumour activity of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer
Br J Cancer 74 (1996):2018 – 2023
- 39 Graeven, U., Schmiegel, W.
Das Kolonkarzinom – Konsens der therapeutischen Strategien
Internist 41 (2000) 876 – 885
- 40 Gudjonsson, B.
Cancer of the pancreas. 50 years of surgery.
Cancer 60 (1987) 2284 – 2303
- 41 Guggenmoos-Holzmann, I., Wernecke, K.-D.
Medizinische Statistik
Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien, 1995
- 42 Hassan, H. A., Sharma, V. K., Raufman, J. P.
Changing trends in gastric carcinoma at a university medical center: a twelve-year retrospective analysis.
J Clin Gastroenterol 32 (2001) 37 – 40
- 43 Heinemann, V., Schallhorn, A.
Gemcitabin: Analyse des klinischen Nutzens am Beispiel des Pankreaskarzinoms
Medizin im Dialog Januar (1996) 4 – 6
- 44 Heiss, M. M., Lanerz, R., Lersch, C., Pantel, K., Roder, J. D., Schlimok, G., Weber, B.
Tumorimmunologie und Tumorendokrinologie
In: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Gastrointestinale Tumoren
Tumorzentrum München (Hrsg.)
Eigenverlag, München, 1997, 5 Auflage, 57 – 63. CD-Rom-Version
- 45 Hermanek, P., Scheibe, O., Spiessl, B., Wagner, G. (Hrsg.)
TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 4. Auflage, 2. Revision 1992 / UICC, International Union Against Cancer
Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York, 1993

- 46 Herrmann, R., Orth, B., Neuhaus, P.
Pankreaskarzinom
In: Wilmanns, W., Huhn, D., Wilms, K. (Hrsg.)
Internistische Onkologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1994, 548 – 554
- 47 Herschbach, P., Keller, M., Ravens-Sieberer, U., Sellschopp, A.
Postoperative Lebensqualität und Psychoonkologie
In: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Gastrointestinale Tumoren
Tumorzentrum München (Hrsg.)
Eigenverlag, München, 1997, 5. Auflage, 82 – 89. CD-Rom-Version
- 48 Holler, E.
Immuntherapie
In: Wilmanns, W., Huhn, D., Wilms, K.
Internistische Onkologie
Thieme, Stuttgart, 2000, 2. Auflage, 286
- 49 Jäger, E., Jäger, D., Knuth, A.
State of the art – Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms
Aktuelle Onkologie 103 (1999) 1 – 5
- 50 James, N. D., Sikora, K.
Immunotherapy of tumours
In: Delves, P. J., Roitt, I. M
Encyclopedia of Immunology
Academic press inc., San Diego, 1998², 1359 – 1364
- 51 John, W. J., Flett, M. Q.
Continuous Venous Infusion 5-Fluorouracil and Interferon- α in Pankreatic Carcinoma
Am J Clin Oncol 21 (1998) 147 – 150
- 52 Kasperk, R., Ammon, J., Schumpelick, V.
Effect of intraoperative radiotherapy on postoperative follow-up of pancreas cancer
Chirurg 64 (1993) 170 – 173
- 53 Kim, R., Murakami, S., Ohi, Y., Inoue, H., Yoshida, K., Toge, T.
A phase II trial of low dose administration of 5-fluorouracil and cisplatin in
patients with advanced and recurrent gastric cancer.
Int J Oncol 15 (1999) 921 – 926
- 54 Klein, J., Sato, A.
The HLA System, First of Two Parts
N Engl J Med 343 (2000) 702 – 709
- 55 Kleine, B., Von Kleist, S.
Tumorimmunologie
In: Medizinische Immunologie: Grundlagen, Diagnostik, Klinik, Therapie, Prophylaxe,
Sonderbereiche
Baenkler, H.-W. (Hrsg.)
Ecomed, Landsberg/Lech, Loseblatt-Ausgabe, Grundwerk 1995, 12.
Ergänzungslieferung 2000, VI 1 – 34
- 56 Kuramoto, M., Yamashita, J., Ogawa, M.
Tissue-type plasminogen activator predicts endocrine responsiveness of human
pancreatic carcinoma cells
Cancer 75 (1995) 1263 – 1272

- 57 Lersch, C., Zeuner, M., Bauer, A., Hart, R., Wagner, F., Siebenrock, K., Fink, U., Siemens, M. v., Dancygier, H., Classen, M.
Palliative chemoimmunotherapy with low doses of cyclophosphamide (LDCY), echinacea purpurea extracts (echinacin) and thymostimulin in outpatients with far advanced pancreatic malignancies. A preliminary report.
J Exp Clin Cancer Res 9 (1990) 247 – 250
- 58 Lersch, C., Zeuner, M., Bauer, A., Siebenrock, K., Hart, R., Wagner, F., Fink, U., Dancygier, H., Classen, M.
Stimulation of the immune response in outpatients with hepatocellular carcinomas by low doses of cyclophosphamide (LDCY), echinacea purpurea extracts (echinacin) and thymostimulin
Arch Geschwulstforsch 60 (1990) 379 – 383
- 59 Lersch, C., Zeuner, M., Bauer, A., Siemens, M., Hart, R., Drescher, M., Fink, U., Dancygier, H., Classen, M.
Nonspecific immunostimulation with low doses of cyclophosphamide (LDCY), thymostimulin, and echinacea purpurea extracts (Echinacin) in Patients with far advanced colorectal cancers: Preliminary results
Cancer Invest 10 (1992) 343 – 348
- 60 Mallmann, P., Krebs, D.
Einfluß einer Tamoxifentherapie auf Parameter der zellvermittelten Immunität bei postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom
Zentralbl Gynäkol 113 (1991) 689 – 696
- 61 Mayer, R. J.
Moving beyond Fluorouracil for colorectal cancer
N Eng J Med 343 (2000) 963 – 964
- 62 Moertel, C. G., Childs, D. S. Jr., Reitemeier, R. J., Colby, M. Y. Jr., Holbrook, M. A.
Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer
Lancet 2 (1969) 865 – 867
- 63 Müller, B., Fischer, B., Kreutz, W.
An acidic microenvironment impairs the generation of non-major histocompatibility complex-restricted killer cells
Immunology 99 (2000) 375 – 384
- 64 Murta, E. F., de Andrade, J. M., Falcao, R. P., Bighetti, S.
Lymphocyte subpopulations in patients with advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy
Tumori 86 (2000) 403 – 407
- 65 Nagorsen, D., Keilholz, U., Rivoltini, L., Schmittel, A., Letsch, A., Asemissen, A. M., Berger, G., Buhr, H. J., Thiel, E., Scheibenbogen, C.
Natural T-cell response against MHC class I epitopes of epithelial cell adhesion molecule, her-2/neu, and carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer
Cancer Res 60 (2000) 4850 – 4854
- 66 Neoptolemos, J. P., Dunn, A. J., Moffitt, D. D. et al
ESOAC-1 interim results : a European randomized study to asses the roles of adjuvant chemotherapy (5-FU + Folinic Acid) and adjuvant chemoradiation (40 Gy + 5-FU) in resectable pancreatic cancer
Proc ASCO 19 (2000) 238 a

- 67 Pichlmayr, R., Lamesch, P., Weimann, A., Tusch, G., Ringe, B.
Surgical treatment of cholangiocellular carcinoma
World J Surg 19 (1995) 83 – 88
- 68 Plate, J. M., Shott, S., Harris, J. E.
Immunoregulation in pancreatic cancer patients
Cancer Immunol Immunother 48 (1999) 270 – 279
- 69 Rieber, E. P.
Grundlagen der Immunologie
In: Medizinische Immunologie: Grundlagen, Diagnostik, Klinik, Therapie, Prophylaxe, Sonderbereiche
Baenkler, H.-W. (Hrsg.)
Ecomed, Landsberg/Lech, Loseblatt-Ausgabe, Grundwerk 1995, 12.
Ergänzungslieferung 2000, I 1 – 184
- 70 Robinson, E. K.,
Cell cycle regulation of human pancreatic cancer by tamoxifen
Ann Surg Oncol 5 (1998) 342 – 349
- 71 Roitt, I. M.
Leitfaden der Immunologie
Ansätze für die Immuntherapie von Tumoren
Blackwell-Wissenschaft-Verlag, Berlin, 1993, 4. Auflage, 313 – 317
- 72 Sabbioni, M. E., Castiglione, M., Hurny, C., Siegrist, H. P., Bacchi, M., Bernhard, J.,
Thurlimann, B., Bonnefoi, H., Perey, L., Goldhirsch, A., Senn, H. J.
Interaction of tamoxifen with concurrent cytotoxic adjuvant treatment affects
lymphocytes and lymphocyte subsets counts in breast cancer patients
Support Care Cancer 7 (1999) 149 – 153
- 73 Sacerdote, P., Bianchi, M., Gaspani, L., Manfredi, B., Maucione, A., Terno, G.,
Ammatuna, M., Panerai, A. E.
The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in
cancer patients
Anesth Analg 90 (2000) 1411 – 1414
- 74 Sauer, H.
Symptomorientierte Chemotherapie
Onkologie 2 (1996) 531 – 539
- 75 Schmielau, J., Finn, O. J.
Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the
underlying mechanism of suppression of t-cell function in advanced cancer patients
Cancer Res 61 (2001) 4756 – 4760
- 76 Schmielau, J., Nalesnik, M. A., Finn, O. J.
Suppressed T-cell receptor zeta chain expression and cytokine production in
pancreatic cancer patients
Clin Cancer Res 7 (2001) 933s – 939s
- 77 Schön, D., Bertz, J., Görsch, B., Haberland, J., Ziegler, H., Stegmaier, C., Eisinger, B.,
Stabenow, R.
Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland
Robert Koch Institut, Berlin, 1999, 110 – 113

- 78 Schoniger-Hekele, M., Müller, C., Kutilek, M., Oesterreicher, C., Ferenci, P., Gangl, A.
Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival.
Gut 48 (2001) 103 – 109
- 79 Slevin, M. L., Stubbs, L., Plant, H. J., Wilson, P., Gregory, W. M., Armes, P. J., Downer, S. M.
Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of
doctors, nurses and general public
Br Med J 300 (1990) 1458 – 1460
- 80 Sparano, J. A., Lipsitz, S., Wadler, S., Hansen, R., Bushunow, P. W., Kirkwood, J., Flynn, P.
J., Dutcher, J. P., Benson, A. B.
Phase II trial of prolonged continuous infusion of 5-Fluorouracil and Interferon- α in
patients with advanced Pancreatic cancer – Eastern Cooperative Oncology Group
Protocol 3292
Am J Clin Oncol 19 (1996) 546 – 551
- 81 Sternheim, E. T., Voigt, J., Kaspar, W., Dippold, W. G.
Das Pankreaskarzinom
Internist 41 (2000) 848 – 859
- 82 Taylor, O. M., Benson, E. A., McMahon, M. J.
The Yorkshire Gastrointestinal Tumour Group
Clinical trial of tamoxifen in patients with irresectable pancreatic adenocarcinoma.
Br J Surg 80(1993) 384 – 386
- 83 Thames, H. D.
Multivariate Analyse – Verstehen wir, was wir tun?
InFoOnkol Suppl. 1 (1999) 8 – 9
- 84 Tong, A. W., Seamour, B., Lawson, J. M., Ordonez, G., Vukelja, S., Hyman, W., Richards,
D., Stein, L., Maples, P. B., Nemunaitis, J.
Cellular immune profile of patients with advanced cancer before and after taxane
treatment
Am J Clin Oncol 23 (2000) 463 – 472
- 85 Tumorregister München
Jahresbericht 1998 des klinisch epidemiologischen Krebsregisters am Tumorzentrum
München, Schwerpunkt: kolorektale Karzinome
Zuckschwerdt Verlag, Germering/München, 1999, 41
- 86 Turk, J. L., Parker, D.
Effect of Cyclophosphamide on immunological control mechanisms
Immunol Rev 65 (1982) 99 – 113
- 87 Vassilopoulos, P. P., Yoon, J. M., Ledesma, E. J., Mittelman, A.
Treatment of recurrence of adenocarcinoma of the colon and rectum at the
anastomotic site
Surg Gynecol Obstet 152 (1981) 777 – 780
- 88 Von Bernstorff, W., Voss, M., Freichel, S., Schmid, A., Vogel, I., Johnk, C., Henne-Bruns,
D., Kremer, B., Kalthoff, H.
Systemic and local immunosuppression in pancreatic cancer patients
Clin Cancer Res 7 (2001) 925s – 932s

- 89 Webb, D. R., Devens, B. H.
Suppressor T lymphocytes
In: Delves, P. J., Roitt, I. M
Encyclopedia of Immunology
Academic press inc., San Diego, 1998², 2243 – 2247
- 90 Wenger, F. A., Jacobi, C. A., Siderow, A., Zieren, J., Zieren, H. U., Müller, J. M.
Hormontherapie des postoperativ rezidierten Pankreascarcinoms mit Octreotid und Tamoxifen
Chirurg 70 (1999) 694 – 699
- 91 Wersall, P., Mellstedt, H.
Increased LAK and T cell activation in responding renal cell carcinoma patients after low dose cyclophosphamide, IL-2 and alpha-IFN.
Med Oncol 12 (1995) 69 – 77
- 92 Whiteside, T. L.
Natural killer (NK) cells
In: Delves, P. J., Roitt, I. M.
Encyclopedia of Immunology
Academic press inc., San Diego, 1998², 1809 – 1816
- 93 Whiteside, T. L., Vujanovic, N. L., Herberman, R. B.
Natural killer cells and tumour therapy
Curr Top Microbiol Immunol 230 (1998) 221 – 244
- 94 Wilmanns, W.
Therapie mit kurativer-palliativer Zielsetzung
In: Wilmanns, W., Huhn, D., Wilms, K. (Hrsg.)
Internistische Onkologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1994, 133 – 140
- 95 Ziske, C., Marten, A., Scottker, B., Buttgereit, P., Schakowski, F., Gorschluter, M., von Rucker, A., Scheffold, C., Chao, N., Sauerbruch, T., Schmidt-Wolf, I. G.
Resistance of pancreatic carcinoma cells is reversed by coculturing NK-like T cells with dendritic cells pulsed with tumor-derived RNA and CA 19-9
Mol Ther 3 (2001) 54 – 60

7 ANHANG

7.1 THERAPIE-PROTOKOLL DER PANKREASKARZINOM-PATIENTEN

7.2 PHÄNOTYPISIERUNG DER LYMPHOZYTEN

Marker	Zelltyp	Aktuelle Bezeichnung	Veraltete Bezeichnung
CD4/CD8	T-Helfer-/T-Inducer-Zellen	CD4+ CD8±	Leu3+ Leu2±
	T-Suppressor-/T _c - (Cytotoxische) Zellen	CD4± CD8+	Leu3± Leu2+
CD3/CD19	T-Lymphozyten	CD3+ CD19-	Leu4+ Leu12-
	B-Lymphozyten	CD3- CD19+	Leu4- Leu12+
CD3/Anti-HLA-DR	T-Lymphozyten	CD3+ HLA-DR-	Leu4+ HLA-DR-
	Aktivierte T-Lymphozyten	CD3+ HLA-DR+	Leu4+ HLA-DR+
CD3/CD16+CD56	T-Lymphozyten	CD3+ CD16/56±	Leu 4+ Leu 11/19±
	Natürliche Killerzellen	CD3- CD16/56+	Leu4- Leu11/19+
	NK-ähnliche T-Lymphozyten	CD3+ CD16/56+	Leu4+ Leu11/19+

7.3 BRUNNER-SCORE

Brunner-Score-Kriterien	Punktebewertung	Brunner-Score-Bewertung	Punkte
Zeit bis Progression	1 Punkt pro Woche	Hervorragend	> 48
Subjektives Befinden	± Punktezahl der Änderung des Gesamtbefindens vgl. mit Ausgangssituation	Gut	25 – 48
Nebenwirkungen	- Punktezahl der Gesamtoxizität vgl. mit Ausgangssituation	Mäßig	13 – 24
		Keiner (minimal)	0 – 12
		Verschlechterung	< 0

[74, S. 533; 94, S. 140]

7.4 DOKUMENTATIONSVORLAGEN

7.4.1 Anamnesebogen

[gr. Pat.-Etikett]	Hausarzt:	Tel.:
Tumor	T N M (hep/per/oss/lym/)	
	G R	
Chemotherapie-Schema:		
Beginn:		
ANAMNESE		
erste Symptome am		
erstes CT am		
Histologie am		
Vorbehandlung	OP	
	Stent	
	Bestrahlung	
	Chemotherapie	
PORT-Implantation erfolgt am		

7.5 KODIERUNG DER DATEN DES GESAMTKOLLEKTIVS

7.5.1 Tumorkennung

Tumorkennung Tumor		Tumorgruppe	
10	Magenkarzinom	1	Magenkarzinome
11	Magenkarzinom-Rezidiv		
20	HCC	2	Primäre Leberkarzinome
30	CCC		
31	Gallenblasenkarzinom	3	Karzinome der ableitenden Gallenwege
32	Extrahepatisches Gallengangskarzinom		
33	Karzinom der Ampulla Vateri		
34	Gallenblasenkarzinom-Rezidiv		
35	Gallengangskarzinom-Rezidiv		
40	Pankreaskarzinom	4	Pankreaskarzinome
41	Pankreaskarzinom-Rezidiv		
50	Kolonkarzinom	5	Kolorektale Karzinome
51	Kolonkarzinom-Rezidiv		
52	Rektumkarzinom-Rezidiv		
60	CUP (Cancer of unknown primary)	6	CUP (Cancer of unknown primary)

7.5.2 Klinische Daten

Arbeitsblatt Übersicht		DATENKlinik.xls	
Patient	Patientenkennung		
GEB	Geburtsdatum		
Geschl	Geschlecht	0	Mann
		1	Frau
Tumorgruppe	Tumorgruppe	siehe 7.5.1	
Karzinom	Diagnose laut Krankenakte		
Tumor	Tumorkennung	siehe 7.5.1	
Diagnose	Diagnosestellung: Datum des Histologie-Befundes, ggf. Datum des ersten CT mit Rezidiv-Verdacht		
Portimpl	PORTI mplantation (Datum)		
Chemo1	Nummer der first-line-Therapie		
BegCh1	Beginn der first-line-Chemotherapie (Datum)		
EndCh1	Ende der first-line-Chemotherapie (Datum)		
Umstellung1	1. Therapieumstellung beschlossen (Datum)		
Grund1	Grund der 1. Therapieumstellung (Text)		
Chemo2	Nummer der second-line-Therapie		
BegCh2	Beginn der second-line-Chemotherapie (Datum)		
EndCh2	Ende der second-line-Chemotherapie (Datum)		
Umstellung2	2. Therapieumstellung beschlossen (Datum)		
Grund2	Grund der 2. Therapieumstellung (Text)		
Chemo3	Nummer der third-line-Therapie		
BegCh3	Beginn der third-line-Chemotherapie (Datum)		
EndCh3	Ende der third-line-Chemotherapie (Datum)		
Abbruch	Therapieabbruch beschlossen (Datum)		
AbGrund	Grund des Therapieabbruchs (Text)		
Tod	Sterbetag bzw. Ende des Beobachtungszeitraums (Datum)		
Größe	[cm]		
Gewicht	[kg]		
KöOberfl	Körperoberfläche zu Therapiebeginn in m ²		
Station	beteiligte Station (Klinikum rechts der Isar)		

Arbeitsblatt Tumorlokalisierung  DATENKlinik.xls			
Patient	Patientenkennung		
Erstdiagnose	Erstdiagnosestellung: Datum des Histologie-Befundes		
Rezidiv	Datum des ersten CT mit Rezidiv-Nachweis		
Progredienz	Datum des ersten CT mit Nachweis der Progression		
Histodat	Datum der Gewebeentnahme für die Histologie bzw. Datum der Operation		
Tumor	Tumorkennung		siehe 7.5.1
Stadium	Tumorstadium nach TNM-Klassifikation		
T	Primärtumor nach TNM-Klassifikation		
N	Regionäre Lymphknoten nach TNM-Klassifikation		
M	Fernmetastasen nach TNM-Klassifikation		
MET	Spezifizierung bei M1 nach TNM-Klassifikation		
METHEP	M _{HEP}	0	nicht vorhanden
		1	vorhanden
METAND	Metastasierung außerhalb der Leber	0	nicht vorhanden
		1	vorhanden
V	Veneninvasion nach TNM-Klassifikation		
L	Lymphgefäßinvasion nach TNM-Klassifikation		
G	Histopathologisches Grading nach TNM-Klassifikation		
R	Residualtumor-Klassifikation nach TNM-Klassifikation		
C	Certainty = Diagnosesicherheit nach TNM-Klassifikation		
Diagnostik	durchgeführte Diagnostik zur Diagnosefindung (C-Faktor)		
Histologie	Histologischer Befund (Originaltext)		
ICD-O	Tumorlokalisierung nach ICD-O-Klassifizierung		
Lokalisation	Tumorlokalisierung (Text)		
Operation	Art der durchgeführten Primäroperation		
OP	Operation vor Therapiebeginn	0	keine
		1	kurativ / radikal
		2	palliativ
Tumorausbreitung	Beschreibung der Tumorausbreitung bei Diagnosestellung (Originaltexte aus OP-Bericht, CT, Sonographie)		
Metastasen	Beschreibung der Metastasierung bei Diagnosestellung (Originaltexte aus OP-Bericht, CT, Sonographie)		
Endoprothesen	Durchgeführte Maßnahmen und Datum		
Endoprot	Gallengangsdrainage vor Therapiebeginn	0	nicht notwendig gewesen
		1	erfolgt (nach Möglichkeit endoskopisch)
Nebendiagnosen	Nebendiagnosen (Text)		

Arbeitsblatt TNM-Synthese  DATENKlinik.xls			
Patient	Patientenkennung		
EDPrimär	Erstdiagnosestellung: Datum des Histologie-Befundes	nur bei Rezidivpatienten	
StadiumED	Tumorstadium nach TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose		
R-ED	Residualtumor-Klassifikation nach TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose		
G-ED	Histopathologisches Grading nach TNM-Klassifikation bei Erstdiagnose		
EDRezidiv	Datum des Nachweises des 1. Rezidivs		
letztePD	Datum des Nachweises der letzten Progression		
Diagnose	Erstdiagnosestellung: Datum des Histologie-Befundes		
Tumorgruppe	Tumorgruppe		siehe 7.5.1
Tumor	Tumorkennung		siehe 7.5.1
Stadium	Tumorstadium nach TNM-Klassifikation		
R	Residualtumor-Klassifikation nach TNM-Klassifikation		
G	Histopathologisches Grading nach TNM-Klassifikation		
HEP	M _{HEP}	0	nicht vorhanden
		1	vorhanden
Lokalisation	Tumorlokalisation (des Primärtumors) (Text)		
LokRezidiv	Rezidivlokalisierung		
Endoprot	Gallengangsdrainage vor Therapiebeginn durchgeführt (nach Möglichkeit endoskopisch)	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
Laser	palliative endoluminale LASER-Therapie durchgeführt	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
Operation	Art der durchgeführten Primäroperation		
OP	Operation vor Therapiebeginn	0	per se inoperabel
		1	kurativ / radikal
		2	palliativ
Vorchemo	Vor Therapiebeginn Chemotherapie erhalten	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
Vorbehan	Vor Therapiebeginn onkologische Therapie erhalten	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
Vorradio	Vor Therapiebeginn Radiotherapie erhalten	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend

Arbeitsblatt Chemotherapie  DATENKlinik.xls			
Patient	Patientenkennung		
Datum	Behandlungstag		
Chemo-Nr.	Nummer der Chemotherapie		siehe Tabelle 4
Tamoxifen	absolute Dosis		
Ifa-2a	absolute Dosis		
Leucovorin	vorgesehene Dosierung		
Absolut Leucovorin	absolute Dosis [mg]		
5-FU	vorgesehene Dosierung 5-Fluorouracil		
Absolut 5-FU	absolute Dosis 5-Fluorouracil [mg]		
Cyclophosphamid	vorgesehene Dosierung		
Absolut Cyclo	Absolute Cyclophosphamid-Dosis [mg]		
Radiatio	Behandlungsschema		
sonstige Substanzen	Bezeichnung		
absolute Dosis	absolute Dosis der sonstigen Substanzen[mg]		

Arbeitsblatt Klinik, Diagnostik  DATENKlinik.xls			
Patient	Patientenkennung		
Datum	Behandlungstag		
Gewicht	[kg]		
Sono	Abdomensonographie	0	No change
		1	Regression
		2	Progression
CT-Abdomen	Computertomogramm des Abdomens	0	No change
		1	Regression
		2	Progression
sonstige	sonstige Untersuchungen		
Ziffer	Ergebnis der sonstigen Untersuchungen	0	No change
		1	Regression
		2	Progression
Befunde	Befunde der durchgeführten Untersuchungen (Originaltext)		
Stent	Art der Gallengangsdrainage		
Karnofsky	Aktivitätsindex nach Karnofsky		
Klinik	Originaltext aus Krankenblatt		
Stationär	Stationärer Aufenthalt auf Station		
AZ	Originaltext aus Krankenblatt		
Anmerkungen	Originaltext aus Krankenblatt		
Schmerzen	Originaltext aus Krankenblatt		
Ernährung	Originaltext aus Krankenblatt		

7.5.3 Labordaten

Arbeitsblätter von **DATENLabor.xls** :

Patient

Pat.-Nr.	Name	Vorname	Geburtsdatum
----------	------	---------	--------------

Lymphozyten

Patient	Datum	white cells	Lympho	Mono	Granulo	Suppressor 3/2	Helfer 3/2	Help./Supp. Ratio	Total T Cells 4/12	Total B cells 4/12	Total T cells 4/DR	Activated T cells 4/DR	Total T cells 4/11+19	Leu 4- Leu11/19+ NK Cells	Leu4+ Leu11/19 + T-Cells
Einheit		$10^3/\mu\text{l}$	μl	μl	μl	μl	μl		μl	μl	μl	μl	μl	μl	μl

Immunologie, Tumormarker, sonstige

Pat.-Nr.	Datum	g G	g A	M CRP	C3c	Ferritin	Transferrin	CEA	CA 19-9	CA 19-9 N	CA 72-4	CA 72-4 N	AFP	SCC	CA 125	CA 125 N	NSE	TPA	Merieux Test	CA 15-3	CA 195
----------	-------	-----	-----	-------	-----	----------	-------------	-----	---------	-----------	---------	-----------	-----	-----	--------	----------	-----	-----	--------------	---------	--------

Endokrinologie

Pat.-Nr.	Datum	TSH	TT3	TT4	TBG	TSI	anti-TPO	anti-Tg	HGH	IGF-1	IGF-BP3	Befund	FT4	FT3	TSH basal	Tg-Ak	mikros.(TPO)-Ak	TSH-Rez.-Ak
----------	-------	-----	-----	-----	-----	-----	----------	---------	-----	-------	---------	--------	-----	-----	-----------	-------	-----------------	-------------

Blutbild mit Differenzierung

Pat.-Nr.	Datum	Leuko	Ery	Hb	Hk	MCV	MCH	MCHC	Thrombo
Norm-werte		$7,0 \pm 3,0$ /nl	M $5,4 \pm 0,9$ F $4,8 \pm 0,6$ /pl	M $16,0 \pm 2,0$ F $14,0 \pm 2,0$ g/dl	M $0,45 \pm 0,07$ F $0,41 \pm 0,05$	84 ± 7 fl	$29,0 \pm 3,0$ pg	$34,0 \pm 2,0$ g/dl	290 ± 150 /nl

Stab	Segm	Lymph	Atyp Lym	Eos	Baso	Mono	Metam	Neut	Lymp	Mono	Eos	Baso	Luc	LI	MPXI	Reti
prozentual								absolut								

Serumwerte, Gerinnung

Pat.-Nr.	Datum	AP	Bili.gesamt	β -GT	GPT	GOT	PChE	Lipase	LDH	Eisen	Eiweiß.gesamt	Quick	aPTT	Fibrinogen	F XIII
----------	-------	----	-------------	-------------	-----	-----	------	--------	-----	-------	---------------	-------	------	------------	--------

Elektrophorese

Pat.-Nr.	Datum	Eiweiß.gesamt	Albumin	α_1 -Glob.	α_2 -Glob.	β -Glob.	γ -Glob	Albumin	α_1 -Glob.	α_2 -Glob.	β -Glob.	γ -Glob
			absolut				prozentual					

7.6 KODIERUNG DER PANKREASKARZINOM-PATIENTENDATEN

Arbeitsblatt Übersicht <input checked="" type="checkbox"/> PankreasDATENn=13.xls			
Patient	Patientenkennung		
GEB	Geburtsdatum		
Geschl	Geschlecht	0	Mann
		1	Frau
Diagnose	Diagnosestellung: Datum des Histologie-Befundes, ggf. Datum des ersten CT mit Rezidiv-Verdacht		
Portimpl	PORT-Implantation (Datum)		
BegCh1	Beginn der first-line-Chemotherapie (Datum)		
EndCh1	Ende der first-line-Chemotherapie (Datum)		
Umstellung1	1. Therapieumstellung beschlossen (Datum)		
Grund1	Grund der 1. Therapieumstellung	0	Radiatio beendet, Chemotherapie weiter (wie geplant)
		1	Progression
		2	Nebenwirkungen der Therapie
BegCh2	Beginn der second-line-Chemotherapie (Datum)		
EndCh2	Ende der second-line-Chemotherapie (Datum)		
Umstellung2	2. Therapieumstellung beschlossen (Datum)		
Grund2	Grund der 2. Therapieumstellung		
BegCh3	Beginn der third-line-Chemotherapie (Datum)		
EndCh3	Ende der third-line-Chemotherapie (Datum)		
Abbruch	Therapieabbruch beschlossen (Datum)		
AbGrund	Grund des Therapieabbruchs	0	Beobachtungszeitraumbegrenzung
		1	Progression, auch schlechter AZ, Wunsch des Patienten
		2	Nebenwirkungen der Therapie
Tod	Sterbetag bzw. Ende des Beobachtungszeitraums (Datum)		
Zensur	zensierter Krankheitsverlauf	w	abgebrochene Beobachtung aufgrund begrenzter Beobachtungszeit (withdrawals)
		#	nicht zensierter Verlauf (verstorben)
		l	verlorener Fall (lost cases)
IFN	Interferon a-2a jemals während der gesamten Therapiezeit erhalten	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
Tamoxifen	Tamoxifen jemals während der gesamten Therapiezeit erhalten	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
Stadium	Tumorstadium nach TNM-Klassifikation (UICC, 4. Aufl. 2. Revision, 1992)		
R	Residualtumor-Klassifikation nach TNM-Klassifikation (UICC, 4. Aufl. 2. Revision, 1992)		
G	Histopathologisches Grading nach TNM-Klassifikation (UICC, 4. Aufl. 2. Revision, 1992)		
METAND	Metastasierung außerhalb der Leber	0	nicht vorhanden
		1	vorhanden
HEP	Lebermetastasierung	0	nicht vorhanden
		1	vorhanden
Lokalisation	Tumorlokalisation	0	nur Cauda oder/und Corpus pancreatis beteiligt
		1	Caput pancreatis beteiligt

Arbeitsblatt Übersicht		PankreasDATENN=13.xls		Fortsetzung
Endoprot	Gallengangsdrainage vor Therapiebeginn	0	nicht notwendig gewesen	
		1	erfolgt (nach Möglichkeit endoskopisch)	
OP	Operation vor Therapiebeginn	0	per se inoperabel	
		1	kurativ / radikal	
		2	palliativ	
Gemzar	Gemcitabin jemals während der gesamten Therapiezeit erhalten	0	nicht zutreffend	
		1	zutreffend	
Epirubic	Epirubicin jemals während der gesamten Therapiezeit erhalten	0	nicht zutreffend	
		1	zutreffend	
Cyclopho	Cyclophosphamid jemals während der gesamten Therapiezeit erhalten	0	nicht zutreffend	
		1	zutreffend	
Radiatio	Radiatio jemals während der gesamten Therapiezeit erhalten	0	nicht zutreffend	
		1	zutreffend	
KöOberflBeginn	Körperoberfläche zu Therapiebeginn in m ²			
Alter	Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns in Jahren			
Vorlauf	Zeit zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn in Tagen			
Chemo1	Nummer der first-line-Therapie			
Ch1[d]	Dauer der first-line-Therapie in Tagen			
Chemo2	Nummer der second-line-Therapie			
Ch2[d]	Dauer der secondline-Therapie in Tagen			
Chemo3	Nummer der third-line-Therapie			
Ch3[d]	Dauer der third-line-Therapie in Tagen			
Verbleib	verbleibende Lebenszeit nach Therapieabbruch in Tagen			
Ziel	eingetretenes Ereignis während Beobachtungszeitraum	0	Patient lebt am 01.07.97	
		1	Patient ist verstorben	
1.ProgrediENZ [Wo]	Therapiewoche der 1. ProgrediENZ			
1.ProgrediENZ	Nachweis der ersten ProgrediENZ nach Therapiebeginn bzw. Therapieabbruch (Datum)			
ÜZabTherapiebeginn [d]	Überlebenszeit seit Therapiebeginn in Tagen			
ÜZabTherapiebeginn [Monate]	Überlebenszeit seit Therapiebeginn in Monaten			
Thzeit[d]	Therapiezeit in Tagen			
Thzeit[Monate]	Therapiezeit in Monaten			
Progressionsfreie Therapiezeit [d]	Zeit bis zur 1. Progression seit Therapiebeginn in Tagen			
Progressionsfreie Therapiezeit [Monate]	Zeit bis zur 1. Progression seit Therapiebeginn in Monaten			

Arbeitsblatt Verlauf		☒ PankreasDATENn=13.xls	
Patient	Patientenkennung		
Woche	Therapiewoche (Woche 1 beginnt am Tag 1 (=Beginn der Chemotherapie) und dauert bis Tag 7)		
Chemoerhalten	Chemotherapie erhalten	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
ZytostReduktion	Zytostatika wurden reduziert	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
Chemo-Nr.	Nummer der Therapie	siehe Tabelle 4	
Tamoxifen	Tamoxifen (2x20mg/d) in Krankenakten notiert	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
Tamoxifen erhalten	Tamoxifen im laufenden Schema vorgesehen (kontinuierliche Gabe von Tamoxifen)	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
IFN erhalten	Interferon a-2a im laufenden Schema vorgesehen (kontinuierliche Gabe von Tamoxifen)	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
Interferon	Interferon a-2a in Krankenakten notiert	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
IF[%]	% des vorgesehenen Schemas (siehe Anhang)		
Leucovorin[%]	% des vorgesehenen Schemas (siehe Anhang)		
5-FU[%]	% der vorgesehenen 5-Fluorouracil-Dosis		
Cyclo[%]	% der vorgesehenen Cyclophosphamid-Dosis		
Cyclo	Cyclophosphamid erhalten	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
CycloWoche	Cyclophosphamid -Zyklus	0	Applikation von Cyclophosphamid
		1	Tag 8 nach Cyclophosphamid
		2	Tag 15 nach Cyclophosphamid
		3	Tag 22 nach Cyclophosphamid
Radiatio	Radiatio durchgeführt	1	zutreffend
Gemcitabin[%]	% des vorgesehenen Schemas (siehe Anhang)		
Epirubicin	Epirubicin erhalten	1	zutreffend
white cells	Leukozyten	[x 10 ³ /µl]	
Lympho	Lymphozyten	[/µl]	
Mono	Monozyten	[/µl]	
Granulo	Granulozyten	[/µl]	
Suppressor 3/2	T-Suppressor-/T _c -Zellen (Cytotoxische) Zellen	[/µl]	
Helfer 3/2	T-Helfer-/T-Inducer-Zellen	[/µl]	
Help./Supp. Ratio	T4/T8-Quotient		
Total T Cells 4/12	T-Lymphozyten	[/µl]	
Total B cells 4/12	B-Lymphozyten	[/µl]	
Total T cells 4/DR	CD3/Anti-HLA-DR (=Leu 4/DR) T-Lymphozyten	[/µl]	
Activated T cells 4/DR	Aktivierte T-Lymphozyten	[/µl]	
Total T cells 4/11+19	CD3/CD16+CD56 (=Leu 4/11+19) T-Lymphozyten	[/µl]	
Leu 4- Leu11/19+ NK Cells	Natürliche Killerzellen	[/µl]	
Leu4+ Leu11/19+ T-Cells	NK-ähnliche T-Lymphozyten	[/µl]	
%Lympho		[%]	
%Mono		[%]	
%Granulo		[%]	
%Suppressor 3/2		[%]	
%Helfer 3/2		[%]	
%Total T Cells 4/12		[%]	
%Total B cells 4/12		[%]	

Arbeitsblatt Verlauf	PankreasDATENn=13.xls	Fortsetzung	
%Total T cells 4/DR			[%]
% Activated T cells 4/DR			[%]
%Total T cells 4/11+19			[%]
%Leu 4- Leu11/19+ NK Cells			[%]
%Leu4+ Leu11/19+ T-Cells			[%]
Thrombozytopenie	Grad nach Common Toxicity Criteria (WHO)		
Anämie	Grad nach Common Toxicity Criteria (WHO)		
Leukozytopenie	Grad nach Common Toxicity Criteria (WHO)		
Granulozytopenie	Grad nach Common Toxicity Criteria (WHO)		
Lymphozytopenie	Grad nach Common Toxicity Criteria (WHO)		
EryKonz	Erythrozyten-Konzentrate erhalten [Anzahl]		
Sono	Abdomensonographie	0	No change
		1	Regression
		2	Progression
CT-Abdomen		0	No change
		1	Regression
		2	Progression
sonstige	sonstige bildgebende Untersuchungen		
Ziffer	Ergebnis der sonstigen Untersuchungen	0	No change
		1	Regression
		2	Progression
Restaging	Zusammenfassung der Nachuntersuchungen zur Beurteilung des Tumorwachstums	0	No change
		1	Regression
		2	Progression
no change	Tumorstillstand	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
Progression	Progressive Disease (nach WHO)	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
Gewicht	[kg]		
AZ subjektiv	sehr gut	4+	Synonyme:
	gut	3+	sehr wohl, ausgesprochen wohl
	wohl	2+	
	relativ gut	1+	ganz gut, einigermaßen gut
	geht so	0	mäßig, keine Probleme
	schlapp	1-	schwach, matt, müde, geschwächt, nicht schlecht, nicht wohl, nicht besonders gut
	sehr schlapp	2-	sehr schwach, nicht wohl
	schlecht	3-	nicht gut
	sehr schlecht	4-	
	besser	X	gestärkt
Schmerzen	Schmerztherapie nach WHO-Stufenschema	x	Schmerzen vorhanden, keine weiteren Angaben
		1	nichtsteroidale Antiphlogistika
		2	schwach wirksame Opiode
		3	stark wirksame Opiode
AZ-WHO	Allgemeinzustand nachWHO		
NW	klinische Symptome (Nebenwirkungen oder Krankheitserscheinungen), Schmerzen ausgenommen		nach WHO-Kriterien, ggf. Grad höchster Toxizität bei mehreren Symptomen
Stationär	Stationäre Behandlung notwendig	0	nicht zutreffend
		1	zutreffend
Drainage	Wechsel oder Neueinlage einer Ductus hepaticus -Drainage		
Datum			
Behandl.Tag	tatsächlicher Behandlungstag ab Therapiebeginn		
Solltag	planmäßiger erster Tag der Therapiewoche		

Arbeitsblatt Radiatio		PankreasDATENN=13.xls	
Patient	Patientenkennung		
Tumor	Tumorkennung	siehe 7.5.1	
Chemo	Nummer der Chemotherapie	siehe Tabelle 4	
Beginn	Datum der ersten Bestrahlung		
Ende	Letzter Tag der Bestrahlung		
GD [Gy]	Gesamtdosis in Gray		
Radiatio	Behandlungsschema		
Dauer [Tage]	Dauer der Radiotherapie in Tagen		
Lokalisation	Zielvolumen		

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Diversität der durchgeführten Therapiesequenzen:	7
Abbildung 2	Mediane Überlebenszeit	32
Abbildung 3	Signifikanter Einfluß des Cyclophosphamid auf das Überleben	33
Abbildung 4	Einfluß der Dauer des Progressionsfreien Intervalls auf das Überleben	35
Abbildung 5	Kumuliertes Überleben nach Kaplan-Meier	36
Abbildung 6	Progressionsfreie Therapiezeit	38
Abbildung 7	Signifikant längeres Überleben bei einem Progressionsfreien Intervall von mehr als 3 Monaten	39
Abbildung 8	Überleben nach der erstmals eingetretenen Progression	40
Abbildung 9	Maximal notwendige Schmerztherapie	42
Abbildung 10	Anteil der Symptomfreien Zeit an der Therapiezeit	45
Abbildung 11	Bewertung des individuellen therapeutischen Nutzens (modifiziert nach Brunner) während des Progressionsfreien Intervalls	48
Abbildung 12	Bewertung des individuellen therapeutischen Nutzens (modifiziert nach Brunner) während der gesamten Therapiezeit	49
Abbildung 13	Verlauf des Differential-Blutbildes unter CLFT	51
Abbildung 14	Änderung der Lymphozyten-Subpopulationen	54
Abbildung 15	Verlängertes Progressionsfreies Überleben bei erniedrigten NK-Zellen zu Therapiebeginn	55

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Ausgeschlossene Patienten	3
Tabelle 2	Patientenübersicht nach Tumorkollektiv	4
Tabelle 3	Prinzipiell vorgesehene Therapieschemata in der Tagesklinik 2/10.....	5
Tabelle 4	Durchgeführte Therapieschemata	6
Tabelle 5	Tamoxifen- und Interferon α -2a - Therapie nach Tumorkollektiven	8
Tabelle 6	Patienten mit Magenkarzinom.....	9
Tabelle 7	Patienten mit Magenkarzinomrezidiv	9
Tabelle 8	Patienten mit HCC	10
Tabelle 9	Patienten mit CCC.....	10
Tabelle 10	Patienten mit Gallenblasenkarzinom	11
Tabelle 11	Patientin mit Gallenblasenkarzinom-Rezidiv.....	11
Tabelle 12	Patienten mit extrahepatischem Gallengangskarzinom	12
Tabelle 13	Patienten mit Gallengangskarzinom-Rezidiv.....	12
Tabelle 14	Patienten mit einem Karzinom der Ampulla Vateri.....	12
Tabelle 15	Patienten mit Pankreaskarzinom, zur immunologischen Analyse ausgeschlossen	13
Tabelle 16	Patienten mit Pankreaskarzinom-Rezidiv.....	14
Tabelle 17	Patienten mit Kolonkarzinom.....	14
Tabelle 18	Patienten mit Kolonkarzinom-Rezidiv	15
Tabelle 19	Primärstadium und -therapie	15
Tabelle 20	Lokalisation und Therapie früherer Rezidive.....	16
Tabelle 21	Patienten mit Rektumkarzinom-Rezidiv	16
Tabelle 22	Patienten mit CUP (Cancer of unknown primary).....	17
Tabelle 23	Pankreaskarzinom-Patienten zur immunologischen Analyse	17
Tabelle 24	Radiochemotherapie.....	19
Tabelle 25	Beurteilung der globalen Lebensqualität.....	27
Tabelle 26	Mediane Überlebenszeit nach Tumorarten	30
Tabelle 27	Individuelle Überlebenszeiten	31
Tabelle 28	Einfluß des Cyclophosphamid auf das mediane Überleben	34
Tabelle 29	Hämatologische Toxizitäten nach Ausmaß und Dauer in Wochen	44
Tabelle 30	Änderung des Allgemeinzustandes	46
Tabelle 31	Übersicht über das klinische Ansprechen	46
Tabelle 32	Klinischer Nutzen nach Heinemann u. Schalhorn.....	47
Tabelle 33	Individueller therapeutischer Nutzen (modifiziert nach Brunner).....	48
Tabelle 34	Differential-Blutbild im Krankheitsverlauf	50
Tabelle 35	Lymphozyten-Subpopulationen im Krankheitsverlauf.....	53
Tabelle 36	Östrogen-Rezeptoren auf Karzinom-Zelllinien	65

DANKVERMERK

Zu allererst möchte ich Herrn Professor Dr. C. Lersch danken für die Überlassung dieses Dissertationsthemas und für die geduldige Begleitung und Hilfestellung während des gesamten Bearbeitungszeitraumes.

Zusätzlich danke ich Frau Busch und Herrn Henning vom Institut für medizinische Statistik der Technischen Universität München für die Hilfestellung bezüglich der Datenanalyse.