

Systemische und regionale Chemotherapie beim fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinom

Karl R. Aigner, Sabine Gailhofer und Gur Ben-Ari

- 17.1 Einleitung – 218
- 17.2 Dem Ziel näher – 219
- 17.3 Intraarterielle Chemotherapie – 220
- 17.4 Induktionschemotherapie – 220
- 17.5 Diskussion – 221
- Literatur – 222

17.1 Einleitung

Das Pankreaskarzinom stellt nach wie vor eine Herausforderung in der Krebsbehandlung dar. Aufgrund der sehr spät eintretenden Symptome erreicht die 5-Jahres-Überlebensrate kaum 5%, und es sterben jedes Jahr etwa genauso viele Patienten am Pankreaskarzinom wie neu diagnostiziert werden. Dies spiegelt die schlechte Prognose dieses Tumors wider. Zum Zeitpunkt der Diagnose ist nur bei 10–15% der Patienten das Tumorwachstum lokal noch so begrenzt, dass eine chirurgische Resektion möglich ist. Die systemische Chemotherapie ist bislang noch von sehr geringem Nutzen und geht meist mit einer nicht unwesentlichen Toxizität einher.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden eine Reihe gut angesetzter randomisierter Phase-III-Studien durchgeführt, um die optimale Behandlungsstrategie beim fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinom zu eruieren. Obwohl große Erwartungen darin gesetzt wurden, substantielle Verbesserungen bei der Behandlung dieses Tumors zu erreichen, waren die Ergebnisse im Großen und Ganzen sehr spärlich. Die Induktionschemotherapie zur Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierter Tumoren findet ihre besondere Indikation bei den sehr spät diagnostizierten Pankreaskarzinomen. Da zum Zeitpunkt der Diagnose die Lebenserwartung bislang bei 2–4 Monaten lag, bedeutete die Studie von Burris mit Gemcitabin als Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom mit einem signifikanten Überlebensvorteil von zwei Monaten, bereits einen wesentlichen Schritt nach vorne [1]. Gemcitabin verbesserte vor allem die »clinical benefit response (CBR)« und wurde bislang in der Effizienz noch von keiner anderen Monotherapie übertroffen. Jedoch bestand ein Bedarf nach neuen Strategien, nachdem in zahlreichen Studien die Gesamtüberlebensrate unter Gemcitabin-Monotherapie die medianen sechs Monate nicht überschritten hatte.

Verständlicherweise wurden, da Monotherapien keine Ergebnisverbesserungen mehr brachten, Kombinationstherapien eingesetzt um die Überlebenszeiten zu verbessern. Die Studien von Cunningham, welche Gemcitabin mono mit Gemcitabin in Kombination mit Capecitabin verglichen [2, 3], erzielten eine mediane Überlebensrate von 7,4 Mo-

naten in der Kombinationstherapie, verglichen mit 6 Monaten bei Gemcitabin-Monotherapie, was sich in einer absoluten Verbesserung der 1-Jahres-Überlebenszeit um 7% (26% versus 19%) niederschlug. In zwei weiteren Studien von W. Scheithauer [4] und R. Hermann [5], welche die Gemcitabin-Monotherapie mit der Kombination mit Capecitabin verglichen, wurden keine wesentlichen Unterschiede in der Effizienz zwischen beiden Therapiegruppen gefunden.

Auch Kombinationstherapie von Gemcitabin mit 5-FU [6], Cisplatin [7], Irinotecan [8], Oxaliplatin [9, 10], Cisplatin und 5-FU [11] oder ISIS-2503 [12] vermochten die Ergebnisse nicht zu verbessern. Aufgrund der negativen Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie von M.H. Kulke mit Gemcitabin bei feststehender Dosierung oder in Kombination mit Cisplatin, Docetaxel oder Irinotecan bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom wurde keiner dieser Therapieansätze für die klinische Routine empfohlen [13]. Andere Phase-III-Studien hatten absolut negative Ergebnisse ohne jeden Anhalt für eine Wirkungssteigerung, zum Beispiel 5-FU versus 5-FU + Cisplatin [14], Gemcitabin Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin [15], 5-FU mono oder mit Mitomycin kombiniert [16], aber auch die Kombination von Gemcitabin mit Exatecan [17], Pemetrexed [18] oder die zielgerichteten Substanzen Tipifarnib [19] oder Marimastat [20]. Ebenso konnte in der Studie von Van Cutsem [21] die Kombination mit zielgerichteten Substanzen wie Bevacizumab oder Erlotinib mit Gemcitabin keine Vorteile gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie zeigen; ebenso wie die Kombination mit Bevacizumab versus der Kombination mit Placebo keine Verbesserung bzw. keinen Unterschied im Gesamtüberleben zeigte. In diesem Therapieansatz haben sich noch weitere antiangiogenetische Substanzen als unwirksam erwiesen.

In einer Phase-III-Studie von Moore et al. [22] zeigte die Kombination von Gemcitabin mit dem Thyrosinkinaseinhibitor Erlotinib einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Gemcitabin allein. Dies war die erste Studie, welche einen Überlebensvorteil unter Gemcitabin-Kombinationstherapie zeigte. Bei 569 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom war der Überlebensvorteil 6,24 Monate versus 5,91 Monate. Die 1-Jahres-Überlebensrate stellte sich etwas besser

dar: 23% versus 17%. Eine Analyse zur Findung der Patientenpopulation, welche am meisten von dieser Therapie profitiert, zeigte, dass der Nebeneffekt »Hautausschlag«, ein Indikator für ein Ansprechen war. Es wurde auch festgestellt, dass Frauen im Gegensatz zu Männern nicht von der Erlotinibtherapie profitierten. Obwohl die Gemcitabin/Erlotinib-Kombinationstherapie einen merklichen Vorteil in einer selektierten kleinen Patientengruppe zeigt, kann festgestellt werden, dass allgemein gesehen, Kombinationstherapien enttäuschten. Das Pankreaskarzinom tendiert generell zu Chemoresistenz und auch dosisintensierte systemische Chemotherapien konnten diese Resistenz nicht durchbrechen.

In zahlreichen jüngst veröffentlichten Studien wurden an Stelle des vorrangigen Behandlungsziels »Gesamtüberlebenszeit« Ersatzendpunkte wie Verbesserung der objektiven Ansprechraten, Abfall des Tumormarkers CA 19-9 oder vor allem das progressionsfreie Überleben (PFS) gewählt, welches letztlich jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit hatte. Außerdem zeigte sich in den meisten Studien, dass Patienten mit reduziertem Leistungsspektrum und schlechter Prognose von der Chemotherapie nicht profitierten. Was bislang bezüglich Überlebenszeit und Lebensqualität bei der Therapie des Pankreaskarzinoms erreicht wurde, ist im Grunde dürftig, aber sehr kostenintensiv und oft mit Einbußen an Lebensqualität verbunden. Es wurde vielerseits festgestellt, dass Patienten, welche ohnehin schon genug an ihrer bösartigen Erkrankung leiden, nicht auch noch die Belastung therapiebedingter Nebenwirkungen ertragen sollten [11]. Überlebensvorteile von statistisch signifikanten höchstens zwei Monaten auf Kosten von Nebenwirkungen und nicht akzeptabler Toxizität, fordern die Entwicklung innovativer Strategien mit besseren Optionen auf Überlebens- und Lebensqualitätsverbesserung bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms.

17.2 Dem Ziel näher

Bislang basierten Studien auf der Bewertung des Effekts verschiedener Chemotherapiekombinationen auf die Überlebenszeit. Nach alledem scheint es ver-



■ **Abb. 17.1** Intraarterielle Blaufärbung einer Lebermetastase des Pankreaskarzinom. Das Präparat ist durchtrennt und aufgeklappt. Die Metastase hat mehr Methylenblau aufgenommen als das umgebende Leberparenchym

nünftig, von Studien auf der Basis des Experimentierens und Fehler- oder Lösungsfindens Abstand zu nehmen [23]. Zielgerichtete Substanzen, welche theoretisch und in Xenograft-Modellen aktiv sind, könnten in der Zukunft eine überragende Rolle spielen, wenn ein besseres Wissen und Verständnis der komplexen Interaktionen der vielen Signalwege und ihrer möglichen Blockaden vorhanden ist.

In vielen Tumormodellen ist die Erhöhung der lokalen Zytostatikaexposition ein wichtiger Parameter zur Verbesserung der klinischen Ergebnisse [24].

Im Unterschied zu anderen Tumoren hat das Pankreaskarzinom Charakteristika, welche die Ursache des schlechten Ansprechens von Primärtumoren im Gegensatz zu den Metastasen erklären. Primärtumoren sind stark bindegewebig durchsetzt mit entsprechend eingeschränkter Gefäßversorgung [25–29]. Intraoperativ erscheinen Pankreaskarzinome auf der Schnittfläche fast avaskulär, ohne Gefäßversorgung, wohingegen Lebermetastasen desselben Tumors über eine exzellente Blutversorgung verfügen, wie sich zeigt, wenn Methylen- oder Indigocarminblau zur Färbung durch die Leberarterie injiziert wird (■ Abb. 17.1). Das normale Pankreasgewebe zeigt im Gegensatz zum Primärtumor selbst eine wesentlich bessere Anfärbung wenn Blaulösung intraarteriell injiziert wird als der Primärtumor. Ein besseres Ansprechen der Lebermetastasen wurde in einigen Beobachtungen zur intraarteriellen Chemotherapie berichtet [30–33]. Diesem Phä-

nomen wurde in einer bereits erwähnten Studie [13] Rechnung getragen, als Patienten mit nur einem lokal fortgeschrittenem Primärtumor, aber ohne Metastasen, aus der Studie ausgeschlossen wurden, um eine irreführende Auswertung der Ansprechraten und Ergebnisse zu vermeiden.

17.3 Intraarterielle Chemotherapie

Studien mit intraarterieller Chemotherapie sind bislang sehr heterogen und beziehen die Anwendung verschiedener Chemotherapeutika in völlig unterschiedlichen Dosierungen und Applikationszeiten ein [30–33]. Insofern gibt es bislang keinen einheitlichen Standard, und man weiß nicht, welche Applikationsform die beste ist. Trotz dieser großen Vielfalt der Applikationsformen in allen Studien ist die Überlebenszeit generell besser und die Toxizität niedriger als nach systemischer Chemotherapie beschrieben. Es gibt zwei randomisierte Phase-III-Studien, welche die systemische mit der regionalen Chemotherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom vergleichen. Eine Studie vergleicht intravenöse Applikation mit Truncus-coeliacus-Infusion der Dreierkombination Mitomycin, Mitoxantron und Cisplatin. Sie wurde wegen der offensichtlichen Diskrepanz in den Überlebenszeiten zugunsten der intraarteriellen Chemotherapie und wesentlich gesteigerter Toxizität im systemischen Arm frühzeitig abgebrochen [34]. Die italienische SITILO prospektiv randomisierte Phase-III-Studie wurde mit einem systemischen Arm von Standard Gemcitabin und einem loko-regionalen Arm mit 5-Fluorouracil, Leucovorin, Epirubicin und Carboplatin durchgeführt. Ein dritter Arm mit 5-Fluorouracil und Leucovorin allein systemisch wurde bald verlassen und die Studie mit dem systemischen und intraarteriellen Arm weitergeführt [25]. Diese Phase-III-Studie ist von großem Interesse, weil die mediane Überlebenszeit von 5,85 Monaten unter systemischer Chemotherapie die Ergebnisse früherer Untersuchungen mit Gemcitabin bestätigt. Die intraarteriell therapierte Patientengruppe hatte einen signifikanten Überlebensvorteil von 7,9 Monaten. Die 12-Monats- und 18-Monats-Überlebenszeiten lagen bei 35% und 15%. In dieser Studie ist interessant, dass auch der intraarterielle Arm von einer wesent-

lichen systemischen Toxizität begleitet war; dies ist wohl zurückzuführen auf die unterschiedliche nichtgemcitabinhaltige intraarterielle Zytostatikakombination und eine erhöhte systemische Zytostatikaexposition im venösen Abfluss aus dem Tumorareal nach der ersten Passage über das zuführende arterielle System.

17.4 Induktionschemotherapie

Der Sinn der Induktionschemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Erkrankungen ist die Verkleinerung und das sogenannte Downstaging des Primärtumors, um ungeachtet von begleitenden Leber- oder lokalen Lymphknotenmetastasen Resektabilität zu erreichen. Ein Tumor im Pankreaskopf selbst ist lebensbedrohlicher als dessen lokoregionale und Fernmetastasen.

In einer Meta-Analyse von 111 Studien und 4.400 Patienten mit primär nicht resektablen oder grenzwertig resektablen Pankreastumoren, welche präoperativ mit Induktions-Radiochemotherapie oder Induktionschemotherapie behandelt worden waren, wurde eine 33,2%ige Resektabilitätsrate nach systemischer Induktionschemotherapie berichtet [35]. Eine vergleichsweise ähnliche Rate wurde nach intraarterieller Mikrochemoembolisation mit Stärkemikrosphären in einer Phase-II-Studie mit 265 Patienten erzielt [31]. 80 Patienten überlebten ein Jahr oder mehr, von diesen 80 Patienten mit guten Ergebnissen nach regionaler Chemotherapie wurden 39% resektabel. Dies bedeutet eine Resektabilitätsrate von 12% innerhalb der gesamten Patientengruppe. Chirurgische Verfahren bei Langzeitüberlebenden sind in [Tab. 17.1](#) gelistet. Dies waren 15 von 80 (19%) Whipple-Resektionen, 12 von 80 (15%) Corpusschwanzresektionen und 4 von 80 (5%) Enukektionen von nekrotischem Gewebe nach intraarterieller Therapie ([Abb. 17.2](#)). Während die Resektionen nach Größenminderung der Primärtumore elektiv durchgeführt wurden, erfolgten Nekroseausräumungen in der Regel innerhalb der ersten Woche nach regionaler Chemotherapie nach Auftreten von Symptomen wie undulierendem Fieber, Lethargie, niedrigem und instabilem Blutdruck, bei hohen Pulsraten entsprechend den Symptomen eines Tumorlyssyndroms. In der ge-



■ **Abb. 17.2** Ausräumung nekrotischen Tumorgewebes aus dem Pankreaskopf nach regionaler Chemotherapie mit Mikrochemoembolisation

■ **Tab. 17.1** Operationsverfahren nach Induktionschemotherapie

	Patienten	Prozent
Tumoresektionen	31/80	39
Whipple-Resektionen	15/80	19
Corpuschwanzresektionen	12/80	15
Nekroseausräumungen	4/80	5

samen Gruppe der 265 Patienten betrug die mediane Überlebensrate 9 Monate. Die 1-Jahres- und 18-Monats-Überlebensraten waren 30% und 25%. Das paradoxe Ansprechverhalten von Lebermetastasen, verglichen mit den Primärtumoren, spiegelt sich auch in den Todesursachen wider. Etwa jeder zweite Patient (48%) verstarb infolge von Progression des Primärtumors, und nur 8% starben infolge von Lebermetastasen, 7% von peritonealer Aussaat und 4% von Lungenmetastasen.

17.5 Diskussion

Während der letzten zwei Dekaden wurden Verbesserungen der Überlebenszeit bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms durchweg in sehr kleinen Schritten erzielt. Der größte kleine Schritt vorwärts war die Einführung von Gemcitabin in die systemi-

sche Chemotherapie des fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms [1]. Dies war eine grundlegende Studie, deren Ergebnisse – eine Verbesserung des medianen Überlebens von 4 auf 6 Monate – von einer ganzen Reihe weiterer Studien der vorerwähnten Arbeitsgruppen bestätigt und bislang mit keiner anderen Kombinationstherapie übertroffen wurden. Dies beinhaltet sowohl konventionelle Chemotherapien als auch neuere zielgerichtete Substanzen. Herkömmliche Studien beleuchteten den Effekt verschiedener Zytostatikakombinationen auf die Überlebenszeit in Form eines sogenannten »trial and error testing«, ohne die potentiellen Vorteile einer modifizierten Anwendung von Chemotherapeutika unter Veränderung von Parametern wie Exposition (AUC) und Zytostatikakonzentration im Zielgebiet unter verschiedenen Anwendungsbedingungen in Betracht zu ziehen. Die dosisabhängige Tumortoxizität von Zytostatika ist ein gut bekanntes Prinzip [36–39]. Das Dosis-Wirkung-Verhalten spiegelt sich in einer steilen Kurve wider [40]. In der klinischen Praxis mit systemischer Chemotherapie ist die erforderliche Zytostatikaexposition bei soliden Tumoren jedoch durch die eskalierende systemische Toxizität begrenzt. Um die Konzentrationskomponente bei der Zytostatikaexposition (Zeit × Konzentration) zu erhöhen, können Techniken wie die regionale Chemotherapie eingesetzt werden, deren Zweck es ist, eine wesentlich höhere Dosis und Konzentration der Wirksubstanz an den Tumor zu bringen, als es mit systemischer Applikation möglich ist.

Als C.T. Klopp 1950 zum ersten Mal N-LOST (nitrogen mustard) in eine Arterie injizierte, erschien ihm der lokale Effekt wie eine »chemotherapeutische Bestrahlung« [41]. Dies war der Beginn der regionalen Chemotherapie. Während der Jahre und Jahrzehnte danach waren Missergebnisse mit regionaler Chemotherapie im Allgemeinen auf mangelnde Erfahrung mit Anwendungstechniken und mangelndes Wissen um pharmazeutische und pharmakokinetische Prinzipien zurückzuführen.

Die Therapie des Pankreaskarzinoms insbesondere schien eine unüberwindbare Herausforderung. In den vergangenen Jahren wurden Fortschritte bezüglich des lokalen Effekts der intraarteriellen Chemotherapie bei Lebermetastasen des Pankreaskarzinoms gemacht [30–33]. Dies ist ganz offen-

sichtlich auf die bessere Blutversorgung verglichen mit dem Primärtumor des Pankreas zurückzuführen. Dieses Phänomen zeigte sich eindrucksvoll bei Second-look-Operationen zwölf Monate nach regionaler Chemotherapie. Lebermetastasen, parapankreatische Lymphknotenmetastasen und der Primärtumor selbst zeigten unterschiedliches histologisches Ansprechverhalten. Wurde in Lebermetastasen histologisch kein vitales Tumorgewebe mehr beobachtet, so zeigten Lymphknotenmetastasen zentrale Nekrosen mit einigen intakten Tumorzellen in der Peripherie. Die Biopsie des Primärtumors zeigte zwar ein massives zytoplasmatisches Ödem und eine Tumorzelldegeneration, aber – im Vergleich zu Lymphknoten- und Lebermetastasen – insgesamt gesehen die wesentlich schlechtere Ansprechrate [30]. In diesem paradoxen Ansprechverhalten zwischen Primärtumor und Metastasen liegt der entscheidende Schwachpunkt in der Therapie des Pankreaskarzinoms. Da ein komplettes Ansprechen am Primärtumor kaum erreicht werden kann und die meisten Resektionen R1-Resektion sind – es sei denn, es handelt sich um ein frühes Tumorstadium –, sind die häufigsten Todesursachen das Rezidiv und die Tumورprogression an der Stelle des Primärtumors. Die systemische Chemotherapie kann die erforderliche Zytostatikaexposition nicht generieren, in welcher Kombination auch immer. Dies mag der Grund dafür sein, warum letztlich alle Kombinationstherapien versagten bzw. keinen essentiellen, klinisch relevanten Fortschritt brachten. So ist auch eine mediane Lebensverlängerung von 5,91 Monaten auf 6,24 Monate kein Durchbruch und klinisch nicht sehr überzeugend, jedoch mit hohen Kosten verbunden [22].

Die regionale Chemotherapie jedoch erzielt höhere Responderaten mit durchweg besseren medianen Überlebenszeiten von 8–10 Monaten und wesentlich geringeren Nebenwirkungen, mit welchen ein Patient bei ohnehin geringer Lebenserwartung und bereits eingeschränkter Lebensqualität durch sein Tumorleiden nicht noch obendrein belastet werden sollte. Die prospektiv randomisierte Phase-III-Studie der italienischen SITLO-Gruppe zeigte klar die Vorteile der regionalen Chemotherapie [25].

Die Behandlung des resistenten Primärtumors ist nach wie vor ein therapeutisches Problem und eine große Herausforderung. Regionale Therapie-

verfahren beinhalten noch ein Potential für Verbesserungen durch Optimierung der Anwendungstechniken. Obwohl laufende Studien mit Mikroembolisation und Isolationstechniken (zum Beispiel der Oberbauchorgane) en bloc Fortschritte zeigen (in Bearbeitung), ist das Problem noch lange nicht gelöst.

Eine effektive Therapie des Primärtumors ist insbesondere in Form der Induktionstherapie bei grenzwertig resektablen oder primär nicht resektablen Tumoren wichtig [35]. Es gibt derzeit keine Phase-III-Studie zum Effekt der systemischen oder intraarteriellen Induktionstherapie auf die Resektabilität. Wer beurteilt oder entscheidet über Resektabilität? Entscheidungen dazu können individuell unterschiedlich sein. Gut definierte und reproduzierbare Parameter zur Definition der Resektabilität sind eine unabdingbare Voraussetzung, um zu entscheiden, welcher Tumor resektabel ist und welcher nicht. Dies hängt auch von der klinischen und operativen Erfahrung des Chirurgen ab. Aus diesem Grund kann solch eine Studie kaum als Multicenter-Studie geführt werden, solange nicht die lokale Therapie so effizient ist, dass sie wirklich in einem hohen Prozentsatz, am besten in der überwiegenden Zahl der Fälle, eine Tumorkleinerung oder Tumornekrose und damit Resektabilität bewirkt. Es ist zumindest derzeit sehr unwahrscheinlich, dass dies mit systemischer Chemotherapie gelingt. Die regionale Chemotherapie hat ein großes therapeutisches, zum Teil noch ungenutztes Potential bei geringerer Beeinträchtigung der Lebensqualität (► Kap. 33) und bedarf auch noch technischer Verbesserungen in der Anwendung, um der Chemoresistenz von Pankreastumoren im großen Stil zu begegnen. Fortschritte werden gemacht, doch sie sind nach wie vor mühsam und klein.

Literatur

1. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2403-2413, 1997.
2. Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) with gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer Suppl* (2005) 3(2):12.

3. Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al: Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27:5513-5518, 2009.
4. Scheithauer W, Schull B, Ulrich-Pur H, et al: Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: A randomized phase II trial: *Ann Oncol* 14: 97-104, 2003.
5. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al: Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: A randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 25:2212-2217, 2007.
6. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al: Phase III study of gemcitabine in combination with Fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 20:3270-3275, 2002.
7. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al: A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma. *Proc Ann Soc Clin Oncol* 22:250, 2003.
8. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al: Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 22:3776-3783, 2004.
9. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al: Gemcitabine in Combination with Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial. *J Clin Oncol* 23:3509-3516, 2005.
10. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al: Phase III, Randomized Study of Gemcitabine and Oxaliplatin Versus Gemcitabine (fixed-dose rate infusion) Compared With Gemcitabine (30-minute infusion) in Patients With Pancreatic Carcinoma E6201: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 27:3778-3785, 2009.
11. El-Rayes BF, Zalupski MM, Shields AF, et al: Phase II study gemcitabine, cisplatin, and infusional fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 21: 2920-2925, 2003.
12. Alberts SR, Schroeder M, Erlichman C, et al: Gemcitabine and ISIS-2503 for patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma. A North Central Cancer Treatment Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 22: 4944-4950, 2004.
13. Kulke Matthew H, Tempero Margaret A, Niedzwiecki Donna, et al: Randomized Phase II Study of Gemcitabine Administered at a Fixed Dose Rate or in Combination With Cisplatin, Docetaxel, or Irinotecan in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer: CALGB 89904. *J Clin Oncol* 27:5506-5512, 2009.
14. Ducreux M, Rougier P, Pignon JP, et al: A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 13:1185-1191, 2002.
15. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al: Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 94:902-910, 2002.
16. Maisey N, Chau I, Cunningham D, et al: Multicenter randomized phase III trial of protracted venous infusion of 5-fluorouracil with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 20:3130-3136, 2002.
17. Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, et al: Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 24: 4441-4447, 2006.
18. Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, et al: A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 16:1639-1645, 2005.
19. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al: Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 22:1430-1438, 2004.
20. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al: A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 87:161-167, 2002.
21. Van Cutsem E, Vervenne W, Bennis J, et al: Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27:2231-2237, 2009.
22. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* (2007) 25(15):1960-1966.
23. Chua YJ, Zalcborg JR: Pancreatic Cancer – is the Wall Crumbling? *Ann Oncol.* 19(7):1224-1230, 2008.
24. Stephens FO: Why use regional chemotherapy? Principles and pharmacokinetics. *Reg Cancer Treat* (1988) 1:4-10.
25. Cantore M, Fiorentini G, Luppi G, et al: Randomised Trial of Gemcitabine Versus Flec Regimen Given Intra-Arterially for Patients with Unresectable Pancreatic Cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 22, 4, 2003.
26. Miller DW, Fontain M, Kolar C, et al: The expression of multidrug resistance-associated protein (MRP) in pancreatic adenocarcinoma cell lines. *Cancer Lett* 1996; 107: 301-306.
27. Verovski VN, Van den Berge DL, Delvaeye MM, et al: Low-level doxorubicin resistance in P-glycoprotein-negative human pancreatic tumor PSN1/ADR cells implicates a brefeldin A-sensitive mechanism of drug extrusion. *Br J Cancer* 1996; 73:596-602.

28. Kartner N, Riorden JR, Ling V: Cell surface P-glycoprotein associated with multidrug resistance in mammalian cell lines. *Science* 221: 1285-8, 1983.
29. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, et al: Expression of the multidrug resistance gene product P-glycoprotein in human cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 81: 116, 1989.
30. Aigner KR, Müller H, Basserman R: Intra-arterial chemotherapy with MMC, CDDP and 5-FU for nonresectable pancreatic cancer – a phase II study. *Reg Cancer Treat* (1990) 3: 1-6.
31. Aigner KR, Gailhofer S: Celiac Axis Infusion and Microembolization for Advanced Stage III/IV Pancreatic Cancer – A Phase II Study on 265 Cases. *Anticancer Research* 25:4407-4412, 2005.
32. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al: Regional chemotherapy to prevent hepatic metastasis after resection of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1997 Nov-Dec;44(18):1541-6.
33. Beger HG, Gansauge F, Büchler MW, et al: Intraarterial adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: significant reduction in occurrence of liver metastasis. *World J Surg* 1999 Sep;23(9): 946-9.
34. Aigner KR, Gailhofer S, Kopp S: Regional Versus Systemic Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer: A Randomized Study. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 1125-1129.
35. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, et al: Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS medicine* 2010; 7:e1000267.
36. Collins, J.M.: Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J. clin. Oncol.* 2: 498-504 (1984).
37. Stephens FO, Harker GJS, Dickinson RTJ, Roberts BA (1979): Preoperative basal chemotherapy in the management of cancer of the stomach: a preliminary report. *Aus NZ J Surg* 49: 331.
38. Stephens FO, Crea P, Harker GJS, Roberts BA, Hambly CK (1980): Intra-arterial chemotherapy as basal treatment in advanced and fungating primary breast cancer. *Lancet* 2: 435.
39. Stephens FO (1983) Clinical experience in the use of intra-arterial infusion chemotherapy in the treatment of cancers in the head and neck, the extremities, the breast and the stomach. In: Schwemmler K, Aigner KR (eds) *Vascular perfusion in cancer therapy*. Springer, Berlin Heidelberg New York, (Recent results in cancer research, vol 86, p 122).
40. Frei, E., III; Canellos, G.P.: Dose: A critical factor in cancer chemotherapy. *Am. J. Med.* 69: 585 – 594 (1980).
41. Klopp CT, Alford TC, Bateman J, Berry GN, Winship T (1950) Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis-amine hydrochloride; a preliminary report. *Ann Surg* 132: 811-832.