

WJG 20-Jubiläums-Sonderausgabe (14): Bauchspeicheldrüsenkrebs**Therapeutische Anwendungen von Curcumin bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs**

Masashi Kanai

Masashi Kanai, Abteilung für klinische Onkologie und Pharmakogenomik, Medizinische Fakultät der Universität Kyoto, Kyoto, Japan Kyoto University Hospital, Kyoto 606-8507, Japan. Beiträge der Autoren: Kanai M hat allein zu diesem Artikel beigetragen. Korrespondenzadresse: Masashi Kanai, MD, PhD, Abteilung für klinische Onkologie und Pharmakogenomik, Medizinische Fakultät, Universität Kyoto, Kyoto, Japan Kyoto Universitätsklinik, 54 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. kanai@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Telefon: +81-75-7514770 Fax: +81-75-7514772

Eingegangen: 27. Oktober 2013 Überarbeitet: 10. Januar 2014

Angenommen: 17. Februar 2014

Online veröffentlicht: 28. Juli 2014

Zusammenfassung

Eine Reihe von präklinischen Studien hat die krebsbekämpfende Wirkung von Curcumin bei verschiedenen Tumorarten, darunter auch Bauchspeicheldrüsenkrebs, nachgewiesen. Curcumin hat sowohl allein als auch in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten (z. B. Gemcitabin, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin) eine krebsbekämpfende Wirkung und moduliert in präklinischen Modellen nachweislich eine Vielzahl von molekularen Zielstrukturen, von denen bis heute mehr als 30 identifiziert wurden. Von diesen verschiedenen Molekülen gilt NF-κB als eines der primären Ziele der Curcumin-Aktivität. Auf der Grundlage dieser vielversprechenden präklinischen Ergebnisse haben mehrere Forschungsgruppen, darunter auch unsere eigene, damit begonnen, die krebsbekämpfende Wirkung von Curcumin in klinischen Studien zu testen. Die geringe Bioverfügbarkeit dieses Wirkstoffs stellt jedoch eine große Herausforderung für seine klinische Anwendung dar. Trotz der Einnahme von Curcumin in Gramm-Dosierungen bleiben die Curcumin-Plasmaspiegel bei Patienten auf einem niedrigen Niveau (ng/ml), was nicht ausreicht, um die krebsbekämpfende Wirkung von Curcumin zu erzielen. Dieses Problem wurde durch die Entwicklung hoch bioverfügbarer Formen von Curcumin (THERACURMIN®) gelöst, sodass nun höhere Curcumin-Plasmaspiegel ohne erhöhte Toxizität erreicht werden können. Weitere klinische Studien sind erforderlich, um die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten dieses vielversprechenden Wirkstoffs bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs zu testen.

Krebs.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Schlüsselwörter: Curcumin; Bauchspeicheldrüsenkrebs; Kernfaktor Kappa B; Bioverfügbarkeit; THERACURMIN

Kernaussage: Immer mehr Belege stützen die Annahme, dass Curcumin ein vielversprechendes Krebsmedikament ist. Curcumin hat sowohl allein als auch in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten eine krebshemmende Wirkung, indem es in präklinischen Modellen verschiedene molekulare Zielstrukturen moduliert. Die geringe Bioverfügbarkeit von Curcumin war jedoch bislang das größte Hindernis für seine klinische Anwendung. Dieses Problem wurde durch die Entwicklung hoch bioverfügbarer Curcumin-Formen (THERACURMIN®) gelöst, sodass nun höhere Curcumin-Plasmaspiegel ohne erhöhte Toxizität erreicht werden können. Weitere klinische Studien sind erforderlich, um die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten dieses vielversprechenden Wirkstoffs bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs zu testen.

Kanai M. Therapeutische Anwendungen von Curcumin bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs. *World J Gastroenterol* 2014; 20(28): 9384-9391 Verfügbare unter: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i28/9384.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9384>

EINLEITUNG

Buchspeicheldrüsenkrebs ist weltweit eine der tödlichsten Krebsarten^[1], und bei den meisten Patienten wird die Diagnose zu spät gestellt, um eine kurative Resektion durchzuführen. Selbst bei Patienten, die sich einer kurativen Resektion unterzogen haben, liegt die Rückfallquote innerhalb von zwei Jahren bei über 80%^[2]. Die systemische Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis ist seit 1997 die Standardtherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs, als eine randomisierte Phase-III-Studie zeigte, dass die Monotherapie mit Gemcitabin die Krebsüberlebensrate signifikant verbesserte

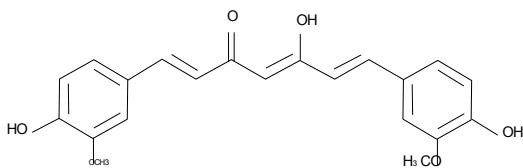


Abbildung 1 Chemische Struktur von Curcumin.

im Vergleich zu 5-Fluorouracil^[3]. In den letzten zehn Jahren wurden zahlreiche Anstrengungen unternommen, um die Gesamtüberlebensrate von Patienten mit dieser Erkrankung durch die Kombination von Gemcitabin mit einem zweiten Zytostatikum zu verbessern. Die meisten dieser Gemcitabin-Kombinationstherapien konnten jedoch keine signifikanten Überlebensvorteile gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie zeigen^[4-11]. Daher sind neue Ansätze erforderlich, die über die einfache Zugabe weiterer Zytostatika zu Gemcitabin hinausgehen. Darüber hinaus ist es wichtig, bei der Wahl einer palliativen Chemotherapie das Gleichgewicht zwischen Wirksamkeit und Lebensqualität zu berücksichtigen, da Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs häufig unter krebsbedingten Symptomen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Schmerzen leiden.

Curcumin ist eine natürliche Polyphenolverbindung, die gewonnen wird aus Kurkuma (*Curcuma longa*). Curcumin macht 1 % bis 5 % der Kurkuma-Präparate aus, hat ein Molekulargewicht von 368,37 und die Summenformel C₂₁H₂₀O₆ (Abbildung 1). Curcumin wird seit langem als Lebensmittel (z. B. im beliebten indischen Curry), als Farbstoff und in der traditionellen Medizin verwendet^[12,13]. Eine Reihe von präklinischen Studien hat gezeigt, dass Curcumin sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine krebshemmende Wirkung auf eine Vielzahl von Tumoren, darunter auch Bauchspeicheldrüsenkrebs, hat^[14-32]. Diese vielversprechenden Ergebnisse haben das Interesse vieler Forscher geweckt, die hoffen, diesen Wirkstoff als chemopräventives sowie als chemotherapeutisches Medikament entwickeln zu können^[33,34]. Im Gegensatz zu herkömmlichen zytotoxischen Medikamenten

- die oft Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Müdigkeit haben - Curcumin hat eine minimale Toxizität. Dies ist ein großer Vorteil bei der Behandlung von Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs, die aufgrund ihres schlechten klinischen Zustands im Allgemeinen eine schlechte Verträglichkeit gegenüber intensiven Therapien aufweisen. Die Sicherheit ist ein weiterer Vorteil dieses Wirkstoffs. Die Sicherheit von Curcumin wurde von der Food and Drug Administration und der Weltgesundheitsorganisation bestätigt. Darüber hinaus wird seine Sicherheit durch die Tatsache untermauert, dass dieser Wirkstoff seit Tausenden von Jahren in der traditionellen hinduistischen und chinesischen Medizin verwendet wird.

In diesem Artikel geben wir einen Überblick über mögliche therapeutische Anwendungen von Curcumin zur Behandlung von Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs.

ANTIKREBSWIRKUNGEN VON CURCUMIN GEGEN PANKREASKREBS *IN VITRO* UND *IN VIVO*

Eine PubMed-Suche mit den Stichwörtern „Curcumin“ und „Krebs“ ergibt, dass über 2000 Artikel veröffentlicht wurden

Kanai M. Curcumin-Behandlung bei Bauchspeicheldrüsenkrebs

Seit 1983 wurden zahlreiche Studien zu diesem Thema veröffentlicht, wobei diese Zahl von Jahr zu Jahr rapide ansteigt. Zahlreiche präklinische Studien haben die krebsbekämpfende Wirkung von Curcumin nicht nur bei Bauchspeicheldrüsenkrebs ([14,17,22,24,26-28,32,35]), sondern auch bei einer Vielzahl anderer bösartiger Tumoren, darunter Brustkrebs^[21], Dickdarm^[23,29], Magen^[30], Kopf- und Hals^[25], Leber^[15], Eierstock^[20], Lungen^[31] und Prostatakrebs^[19] sowie Lymphome und

Leukämie^[16,18].

Li *et al.*^[14] berichteten als Erste über die krebsbekämpfende Wirkung von Curcumin gegen Bauchspeicheldrüsenkrebszellen. Sie zeigten, dass Curcumin das Tumorwachstum in Bauchspeicheldrüsenkrebszelllinien zeit- und dosisabhängig unterdrücken kann, indem es den nukleären Transkriptionsfaktor Kappa B (NF-κB) hemmt. Die Wirksamkeit von Curcumin wurde auch anhand eines orthotopen Mausmodells für Bauchspeicheldrüsenkrebs^[36] nachgewiesen. Obwohl die Behandlung mit Curcumin (1 g/kg oral) oder Gemcitabin (25 mg/kg *per* intraperitonealer Injektion) nur eine mäßige Antitumorwirkung zeigte, unterdrückte die Kombination von Curcumin und Gemcitabin das Tumorwachstum wirksamer als jedes der beiden Mittel allein. Neben Gemcitabin hat sich gezeigt, dass Curcumin auch die Wirkung anderer zytotoxischer Wirkstoffe, darunter Cisplatin, Oxaliplatin und 5-Fluorouracil, in präklinischen Modellen potenziert^[25,29,37]. Curcumin kann die Aktivität einer Vielzahl von Molekülen modulieren, die eine wichtige Rolle bei der Krebsprogression spielen, wobei bis heute mehr als 30 molekulare Zielstrukturen identifiziert wurden^[38]. Von diesen Molekülen scheint NF-κB eines der primären Ziele von Curcumin zu sein^[14,27,36]. Interessanterweise haben aktuelle Studien gezeigt, dass Veränderungen der Expressionsniveaus von microRNA (miRNA) nach der Behandlung mit Curcumin oder einem Curcumin-Analogon an der krebsbekämpfenden Wirkung dieser Wirkstoffe beteiligt sind^[28,39]. Beispielsweise kann Curcumin die Expression von miR-200^[28] hochregulieren, das eine wichtige Rolle bei der Regulierung der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) und der Krebsprogression spielt^[40]. Umgekehrt kann Curcumin die Expression von miR-21^[28] herunterregulieren, das in einer Vielzahl von Tumoren, darunter auch Bauchspeicheldrüsenkrebs, überexprimiert wird und als onkogenes miRNA gilt^[41]. Repräsentative präklinische Studien zu den krebsbekämpfenden Wirkungen von Curcumin gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs sind

Zusammengefasst in Tabelle 1.

Aufgrund dieser vielversprechenden präklinischen Ergebnisse haben mehrere Forschergruppen, darunter auch unsere eigene, damit begonnen, die krebsbekämpfende Wirkung von Curcumin in klinischen Studien zu testen.

KLINISCHE STUDIEN MIT CURCUMIN BEI PATIENTEN MIT BACHARDARMSKREBS

Trotz zahlreicher veröffentlichter präklinischer Studien wurden bisher relativ wenige klinische Studien berichtet. Mehrere Phase-I- und pharmakokinetische Studien mit Curcumin durchgeführt, die keine dosislimitierende Toxizität feststellten. Curcumin (DLT) bis zu mindestens 12 g/Tag bei oraler Verabreichung sowohl an gesunde Probanden^[42,43] als auch an Krebspatienten^[44-46]. Es wurden geringfügige Toxizitäten der Grade 1-2 in Form von Durchfall und Übelkeit berichtet, die jedoch wahrscheinlich auf die

Tabelle 1 Zusammenfassung repräsentativer präklinischer Studien zur krebsbekämpfenden Wirkung von Curcumin bei Bauchspeicheldrüsenkrebs

Gemeldete molekulare Zielstrukturen Für die berichteten Wirkungen erforderliche Curcumin-Dosis	n vitro ($\mu\text{mol/L}$)	in vivo
NF- κ B \downarrow (Ref. 14)	$\geq 5,4$	NA
NF- κ B \downarrow , Cyclin-D1 \downarrow c-myc \downarrow , Bcl-2 \downarrow	≥ 25	1 g/kg pro Tag, oral
Bcl-XL \downarrow , cIAP-1 \downarrow MMP \downarrow , COX2 \downarrow VEGF \downarrow (Ref. 36)		
NF- κ B \downarrow , Sp-1, Sp-3, Sp4 \downarrow		
Cyclin-D1 \downarrow , Survivin \downarrow VEGF \downarrow (Ref. 27)	≥ 25	100 mg/kg pro Tag, intraperitoneale Injektion
NF- κ B \downarrow , PGE2 \downarrow		
VEGF \downarrow , miR-21 \downarrow miR-200 \uparrow (Ref. 28)	≥ 4	NA

cIAP1: Zellulärer Inhibitor der Apoptose-Protein-1; MMP: Matrix-Metalloproteinase; COX2: Cyclooxygenase-2; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; PGE2: Prostaglandin E2; NA: Nicht verfügbar.

Einnahme großer Mengen Curcumin auf einmal. Aufgrund der schlechten Bioverfügbarkeit führen Curcumin-Dosen von mehr als 8 g/Tag nicht zu einem weiteren Anstieg der Curcumin-Plasmaspiegel; daher wurden in klinischen Studien meist tägliche orale Dosen von 8 g oder weniger verwendet.

Dhillon *et al*^[47] berichteten als Erste über eine klinische Studie der

Phase II

clinischen Studie über die Wirkung von Curcumin gegen Pankreas Krebs. Fünfundzwanzig Patienten, darunter drei chemotherapie-naive Patienten, nahmen an dieser Studie teil. Von den 22 Patienten, deren Ansprechen bewertet werden konnte, zeigte ein Patient über 18 Monate einen stabilen Krankheitsverlauf und ein weiterer Patient zeigte ein partielles Ansprechen bei einer Lebermetastase (73 % Verringerung der Größe), obwohl diese Wirkung nur einen Monat anhielt. Darüber hinaus erwies sich die Behandlung mit Curcumin bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs als sicher, und es wurden keine toxischen Wirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Curcumin festgestellt.

Unsere Gruppe führte eine klinische Phase-I/II-Studie mit Curcumin bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs, die resistent gegen eine Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis waren^[48]. Im Gegensatz zur Studie von Dhillon *et al*^[47], in der die Sicherheit und Wirksamkeit einer Monotherapie mit Curcumin getestet wurde, untersuchte unsere Studie die Wirksamkeit einer kombinierten Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis und einer Curcumin-Behandlung, die wir auf der Grundlage präklinischer Ergebnisse testeten, die zeigten, dass Curcumin die krebsbekämpfende Wirkung von Gemcitabin verstärken kann^[36]. Da bisher keine Studien die Sicherheit und Durchführbarkeit dieser Medikamentenkombination bei Krebspatienten nachgewiesen hatten, begannen wir mit einer Phase-I-Studie mit einer täglichen oralen Dosis von 8 g Curcumin in Kombination mit einer Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis.

Die ersten drei Patienten, die bewertet werden konnten, absolvierten ihren ersten Behandlungszyklus ohne eine vordefinierte DLT. Daher wählten wir diese Dosis für die folgende Phase-II-Studie. Insgesamt nahmen 21 Patienten, bei denen während einer vorherigen Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis eine Krankheitsprogression festgestellt worden war, an der Studie teil. Die Zugabe einer täglichen oralen Curcumin-Dosis von 8 g erhöhte das Risiko einer klinisch relevanten Toxizität nicht, und das Toxizitätsprofil der kombinierten Medikamente auf Gemcitabin basierende Chemotherapie eine Krankheitsprogression zeigten, wurden in die Studie aufgenommen. Die Zugabe einer täglichen oralen Curcumin-Dosis von 8 g erhöhte das Risiko einer klinisch relevanten Toxizität nicht, und das Toxizitätsprofil der kombinierten Medikamente war vergleichbar.

mit dem bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs beobachteten Ergebnis, die ausschließlich mit einer Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis behandelt wurden. Eine kumulative Toxizität von Curcumin wurde nicht beobachtet, und 4 Patienten konnten diese Einnahme über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten fortsetzen, was darauf hindeutet, dass dieses Mittel für eine langfristige Anwendung sicher ist. Auch wenn die vorläufigen Ergebnisse nur auf einer kleinen Stichprobe basieren, sind die beobachtete mediane Überlebenszeit (MST) von 5,4 (95 % CI 3,6–7,4) Monaten und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 19 % (95 % CI 4,4 %–41,4 %) vielversprechende Ergebnisse, insbesondere angesichts der schlechten Prognose für Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs, die auf eine Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis nicht ansprechen.

Epelbaum *et al*^[49] berichteten über die Ergebnisse einer weiteren klinischen Studie, in der die Wirksamkeit und Durchführbarkeit von Curcuma in Kombination mit einer Gemcitabin-Monotherapie bei chemotherapie-naiven Patienten mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs. Siebzehn Patienten nahmen an der Studie teil und erhielten die Standarddosis und den Standardzeitplan für Gemcitabin in Kombination mit einer täglichen oralen Dosis von 8 g Curcuma. Im Gegensatz zu den beiden vorherigen Studien, die eine geringe Toxizität für tägliche orale Dosen von 8 g Curcumin zeigten^[47,48], berichtete diese Studie, dass 5 Patienten (29 %) die Curcumin-Behandlung nach einem Zeitraum von mehreren Tagen bis zu zwei Wochen aufgrund von hartnäckigen Völlegefühl und/oder Schmerzen im Bauchraum abbrachen. Tatsächlich wurde die Curcumin-Dosis aufgrund von Bauchbeschwerden bei zwei weiteren Patienten schließlich auf 4 g/Tag reduziert. Die Forscher diskutierten die Möglichkeit, dass die erhöhte gastrointestinale Toxizität durch die Kombination von Curcumin und Gemcitabin verursacht werden könnte, und kamen zu dem Schluss, dass 8 g Curcumin oral in Kombination mit Gemcitabin bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs keine praktikable Behandlungsdosis darstellen. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen und denen von Epelbaum *et al*^[49] ist, dass der klinische Ausgangszustand der Patienten in der Studie von Epelbaum *et al*^[49] schlechter war als in unserer Studie und daher das Völlegefühl oder die Schmerzen im Bauchraum, unter denen diese Patienten litten, in erster Linie auf krebsbedingte Symptome zurückzuführen waren.

Tabelle 2 fasst die veröffentlichten klinischen Studien zusammen, in denen die Wirkung von Curcumin bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs getestet haben.

ANWENDUNG EINER HOCH BIOLOGISCH VERFÜGBAREN FORM VON CURCUMIN (THERACURMIN®) IN KLINISCHEN STUDIEN

Mehrere Forscher, darunter auch wir, haben die Curcumin-Plasmaspiegel in klinischen Studien getestet, und die meisten Studien haben berichtet, dass die Curcumin-Plasmaspiegel trotz mehrerer Gramm Curcumin-Dosen auf einem niedrigen Niveau (ng/ml) blieben^[42,45,46,48]. Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, führte die orale Einnahme von Curcumin in Dosen von mehr als 8 g bei Menschen nicht zu einem weiteren Anstieg der Curcumin-Plasmaspiegel^[42–44]. Daher war die schlechte Bioverfügbarkeit von Curcumin die größte Herausforderung für seine klinische Anwendung. Infolgedessen wurden zahlreiche Anstrengungen unternommen, um die Bioverfügbarkeit dieses Wirkstoffs durch verschiedene Ansätze zu verbessern, darunter innovative Wirkstofffreisetzungssysteme (Nanopartikel, Liposomen und Phospholipide)^[50–65] und die Entwicklung neuer Curcumin-Analoga^[66,67]. Für

Tabelle 2 Zusammenfassung der veröffentlichten klinischen Studien zur Untersuchung von Curcumin bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs

	Dhillon <i>et al</i> [47]	Kanai <i>et al</i> [48]	Epelbaum <i>et al</i> [49]	Kanai <i>et al</i> [50]
Stichprobengröße	25	21	17	14
Studiendesign	Phase II	Phase I/II	Phase II	Phase I
Studienzeitraum	2008 ¹	2008–2009	2004–2006	2011–2012
Curcumin-Dosis	8 g/Tag	8 g/Tag	8 g/Tag	200 mg/Tag ² (n = 9) 400 mg/Tag ² (n = 5)
Vorherige Chemotherapie	Ja (n = 22)	Ja (n = 21)	Keine	Ja (n = 14)
Begleitende Anwendung von Krebsmedikamenten	Nein	Ja	Ja	Ja
Erhebliche Toxizität im Zusammenhang mit Curcumin	Keine	Keine	Bauchbeschwerden (n = 5)	Bauchschmerzen (n = 2)
Mediane Überlebenszeit (Monate)	NA	5,4	5	4,4

¹ Veröffentlichungsjahr; ² In dieser Studie wurde THERACURMIN® verwendet. NA: Nicht verfügbar.

Tabelle 3 Vergleich repräsentativer Studien, die über Curcumin-Plasmaspiegel bei Menschen berichten

	Lao <i>et al</i> [42]	Sharma <i>et al</i> [45]	Garcea <i>et al</i> [46]	Kanai <i>et al</i> [50]
Stichprobengröße	3 (1) ¹	3	3	6
Curcumin-Dosis (g/Tag)		3,6	3,6	0,21 ¹
Plasmacurcuminspiegel 1 (ng/ml, Mittelwert ± SE)	57	4 ± 0,2	< 1	275 ± 67

¹ Plasma-Curcumin wurde nur bei einem Probanden nachgewiesen.

Beispielsweise hat sich gezeigt, dass ein auf Nanopartikeln basierendes Wirkstofffreisetzungssystem die Wasserlöslichkeit von hydrophoben Wirkstoffen wie Curcumin verbessert, und es wurden mehrere verschiedene Arten von auf Nanopartikeln basierendem Curcumin veröffentlicht^[52,56–59,61,62,64,65].

Von diesen neuen Sorten von Curcumin auf Nanopartikelbasis wählten wir THERACURMIN® für weitere Untersuchungen aus, da es im Vergleich zu herkömmlichem Curcumin in Rattenmodellen eine mehr als 30-fache Steigerung der Bioverfügbarkeit zeigte^[64]. THERACURMIN® wurde wie folgt hergestellt^[64,68]. Zunächst wurde Gummi Ghatti – das hauptsächlich aus Polysacchariden besteht, die aus den Exsudaten des Ghatti-Baums gewonnen werden – in Wasser gelöst, um eine Gummi-Ghatti-Lösung herzustellen. Curcuminpulver wurde in diese Lösung gemischt, und Wasser und Glycerin wurden hinzugefügt, um das Endgewicht anzupassen. Diese Mischung wurde mit einer Nassmühle (DYNO-MILL® KDL, Willy A Bachofen AG) gemahlen und anschließend mit einem Hochdruckhomogenisator (Homogenizer 15MR-8TA, APV Gaulin) dispergiert. Durch dieses Verfahren wird stabiles THERACURMIN® gewonnen.

Um die verbesserte Bioverfügbarkeit von THERA-CURMIN® bei Menschen zu überprüfen, haben wir eine Dosisescalations- und pharmakokinetische Studie durchgeführt^[68]. Sechs gesunde freiwillige Probanden erhielten eine Einzeldosis von 150 mg THERACURMIN® oral. Nach einem Zeitraum von zwei Wochen erhielten dieselben Probanden eine Einzeldosis von 210 mg THERACURMIN® oral. Die Cmax-Werte für THERACURMIN® bei den Dosierungen von 150 und 210 mg betrugen 189 ± 48 bzw. 275 ± 67 ng/ml (Mittelwert ± SEM). In dieser Studie wurde keine Toxizität im Zusammenhang mit der Einnahme von THERACURMIN® beobachtet.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Einnahme von THERA-

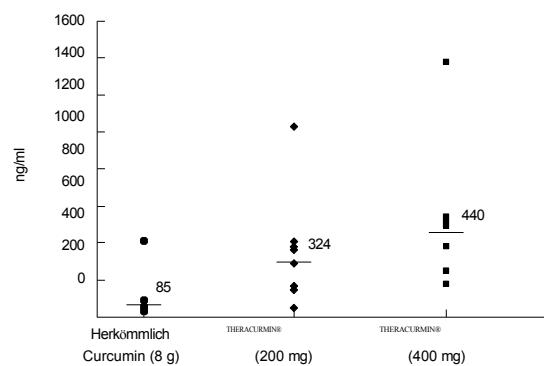


Abbildung 2 Plasma-Curcumin-Spiegel nach Verabreichung von herkömmlichem Curcumin und THERACURMIN®. Jeder Punkt entspricht einem einzelnen Patienten. Die Balken geben den Medianwert an. Adaptiert aus Kanai *et al* [69].

CURMIN® kann zu höheren Curcumin-Plasmaspiegeln führen als herkömmliches Curcumin (Tabelle 3). Daher hielten wir diese neue Form von Curcumin für ein vielversprechendes Mittel, um die potenziellen krebsbekämpfenden Wirkungen von Curcumin in klinischen Studien zu testen, und führten eine

Phase-I-Studie zur Prüfung der Sicherheit von THERACURMIN® bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs^[69].

Insgesamt nahmen 16 Patienten (14 Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs und 2 Patienten mit Gallengangskrebs) an der Studie teil, bei denen die Standard-Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis versagt hatte. Auf der Grundlage unserer früheren pharmakokinetischen Studie entschieden wir uns für THERACURMIN® mit 200 mg Curcumin (Stufe 1) als Anfangsdosis. THERA-CURMIN® wurde täglich oral in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis verabreicht.

Zehn Patienten wurden der Stufe-1-Gruppe und sechs der Stufe-2-Gruppe (THERACURMIN® mit 400 mg Curcumin) zugewiesen. Die maximalen Curcumin-Plasmaspiegel (Median) nach Verabreichung von THERACURMIN® betrugen 324 ng/ml (Bereich = 47–1029 ng/ml) für Stufe 1 und 440 ng/ml (Bereich = 179–1380 ng/ml) für Stufe 2. Wichtig ist, dass diese Werte signifikant höher waren als der Medianwert (85 ng/ml), der in unserer früheren Studie mit 8-g-Dosen herkömmlichen Curcumins beobachtet wurde (Abbildung 2). In Bezug auf die Sicherheit berichteten zwei Patienten über verstärkte Bauchschmerzen nach der Verabreichung von THERACURMIN®. Computertomographie-Untersuchungen, die vor der Verabreichung von THERACURMIN® bei diesen Patienten durchgeführt wurden, zeigten eine Erweiterung des Dickdarms, die möglicherweise auf eine

Darmverschlüsse aufgrund einer Peritonitis carcinomatosa. Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, berichteten Epelbaum *et al.* [49] über Völlegefühl oder Schmerzen im Bauchraum nach der Verabreichung von Curcumin bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs. Wir vermuten, dass Curcumin den Darm reizen und möglicherweise die Bauchschmerzen bei Patienten mit Darmverschluss aufgrund einer Peritonitis carcinomatosa oder anderen Komplikationen verstärken kann. In zukünftigen klinischen Studien raten wir zur Vorsicht bei der Verabreichung von Curcumin an diese Patientengruppe.

Andere beobachtete Toxizitäten waren vergleichbar mit denen einer alleinigen Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis, und die wiederholte Exposition gegenüber hohen Curcumin-Konzentrationen verursachte weder unerwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse noch erhöhte sie die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs, die eine Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis erhielten. Tatsächlich setzten drei Patienten die Behandlung mit THERACURMIN® über einen Zeitraum von mehr als 9 Monaten sicher fort. In Bezug auf die Wirksamkeit wurden in dieser Studie keine Reaktionen gemäß RECIST beobachtet; jedoch betrug die MST für die 14 Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs 4,4 Monate (95 %-Konfidenzintervall: 1,8–7,0 Monate), und drei Patienten (21 %) überlebten

über 12 Monate nach Beginn der Behandlung mit THERACURMIN®.

Interessanterweise verbesserten sich die anhand des EORTC QLQ-C30 skalierten Werte für die Lebensqualität (QOL) in Bezug auf Müdigkeit und Funktionsfähigkeit nach der Verabreichung von THERACURMIN® signifikant. Bei fünf Patienten verbesserte sich der Müdigkeitswert um > 20, was als signifikante und klinisch relevante Veränderung interpretiert wurde [70]. Prähilfische und klinische Studien, die die Vorteile von Curcumin bei Herzerkrankungen, Depressionen und Müdigkeit belegen, stützen diese Ergebnisse ebenfalls [71–73]. Da eine verbesserte Lebensqualität nachweislich zu besseren Ergebnissen bei Krebspatienten beiträgt [74], liegt die Vermutung nahe, dass THERACURMIN® durch die Verbesserung der Lebensqualität die Gesamtüberlebenszeit von Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs verlängern könnte. Derzeit läuft eine randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie, um diese Hypothese zu überprüfen (UMIN000010326).

FAZIT

Immer mehr Belege stützen die Annahme, dass Curcumin ein vielversprechendes Krebsmedikament ist. In prähilfischen Modellen hat sich gezeigt, dass Curcumin sowohl allein als auch in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten durch die Modulation einer Vielzahl molekularer Zielstrukturen eine krebsbekämpfende Wirkung hat. Die geringe Bioverfügbarkeit von Curcumin stellte jedoch bislang die größte Herausforderung für seine klinische Anwendung dar. Dieses Problem wurde nun durch die Entwicklung hoch bioverfügbarer Curcumin-Formen (THERACURMIN®) gelöst, die höhere Curcumin-Plasmaspiegel ohne erhöhte Toxizität induzieren können. Weitere klinische Studien sind erforderlich, um die therapeutischen Anwendungen dieses vielversprechenden Wirkstoffs bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs zu testen.

REFERENZEN

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Krebsstatistik 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; **63**: 11–30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 2 Stathis A, Moore MJ. Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom: Aktuelle Behandlung und zukünftige Herausforderungen. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; **7**: 163–172 [PMID: 20101258 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.236]
- 3 Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Verbesserungen der Überlebensrate und des klinischen Nutzens mit Gemcitabin als Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs: eine randomisierte Studie. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 2403–2413 [PMID: 9196156]
- 4 Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB. Phase-III-Studie zu Gemcitabin in Kombination mit Fluorouracil im Vergleich zu Gemcitabin allein bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 3270–3275 [PMID: 12149301 DOI: 10.1200/JCO.2002.11.149]
- 5 Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH, Jeffrey GM, Cisar LA, Morganti A, Orlando N, Gruia G, Miller LL. Irinotecan plus Gemcitabin führt trotz erhöhter Tumoransprechraten zu keinem Überlebensvorteil im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 3776–3783 [PMID: 15365074 DOI: 10.1200/JCO.2004.12.082]
- 6 Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, Zamboni A, Ducreux M, Attini E, Taïeb J, Faroux R, Lepere C, de Gramont A. Gemcitabin in Kombination mit Oxaliplatin im Vergleich zu Gemcitabin allein bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Bauchspeicheldrüsenkrebs: Ergebnisse einer Phase-III-Studie von GERCOR und GISCAD. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3509–3516 [PMID: 15908661 DOI: 10.1200/JCO.2005.06.023]
- 7 Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, van Laethem JL, Peeters M, Fuchs M, Zimmermann A, John W, Von Hoff D, Arning M, Kindler HL. Eine Phase-III-Studie zu Pemetrexed plus Gemcitabin im Vergleich zu Gemcitabin bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Bauchspeicheldrüsenkrebs. *Ann Oncol* 2005; **16**: 1639–1645 [PMID: 16087694 DOI: 10.1093/annonc/mdi309]
- 8 Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekäs H, Rost A, Neuhaus H, Haag C, Clemens M, Heinrich B, Vehling-Kaiser U, Fuchs M, Fleckenstein D, Gesierich W, Uthgenannt D, Einsele H, Holstege A, Hinke A, Schalhorn A, Wilkowski R. Randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Gemcitabin plus Cisplatin mit Gemcitabin allein bei fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3946–3952 [PMID: 16921047 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1490]
- 9 Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, Saletti P, Bauer J, Figer A, Pestalozzi B, Köhne CH, Mingrone W, Stemmer SM, Támas K, Kornec GV, Koeberle D, Cina S, Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W. Gemcitabin plus Capecitabin im Vergleich zu Gemcitabin allein bei fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs: eine randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie der Schweizerischen Gruppe für klinische Krebsforschung und der Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 2212–2217 [PMID: 17538165 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0886]
- 10 Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, Alberts S, O'Dwyer P, Haller D, Catalano P, Celli D, Benson AB. Phase-III-Randomisierungsstudie zum Vergleich von Gemcitabin und Oxaliplatin mit Gemcitabin (Infusion mit fester Dosierungsrate) im Vergleich zu Gemcitabin (30-minütige Infusion) bei Patienten mit Pankreaskarzinom E6201: eine Studie der Eastern Co-operative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 3778–3785 [PMID: 19581537 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.9007]
- 11 Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, Fukutomi A, Sugimori K, Baba H, Yamao K, Shimamura T, Sho M, Kitano M, Cheng AL, Mizumoto K, Chen JS, Fu-ruse J, Funakoshi A, Hatori T, Yamaguchi T, Egawa S, Sato A, Ohashi Y, Okusaka T, Tanaka M. Randomisierte Phase-III-Studie zu Gemcitabin plus S-1, S-1 allein oder Gemcitabin allein bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Bauchspeicheldrüsenkrebs in Japan und Taiwan: GEST-Studie. *J Clin*

Kanai M. Curcumin-Behandlung bei Bauchspeicheldrüsenkrebs
[PMID: 19401701 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605039]

12 **Aggarwal BB**, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: das indische Gold. *Adv Exp Med Biol* 2007; **595**: 1-75 [PMID: 17569205 DOI: 10.1007/978-0-387-46401-5_1]

13 **Strimpakos AS**, Sharma RA. Curcumin: präventive und therapeutische Eigenschaften in Laborstudien und klinischen Studien. *Antioxid Redox Signal* 2008; **10**: 511-545 [PMID: 18370854 DOI: 10.1089/ars.2007.1769]

14 **Li L**, Aggarwal BB, Shishodia S, Abbruzzese J, Kurzrock R. Der Kernfaktor-kappaB und die IkappaB-Kinase sind in menschlichen Pankreaszellen konstitutiv aktiv, und ihre Herunterregulierung durch Curcumin (Diferuloylmethan) steht im Zusammenhang mit der Unterdrückung der Proliferation und der Induktion von Apoptose. *Cancer* 2004; **101**: 2351-2362 [PMID: 15476283]

15 **Notarbartolo M**, Poma P, Perri D, Dusonchet L, Cervello M, D'Alessandro N. Antitumorale Wirkungen von Curcumin, allein oder in Kombination mit Cisplatin oder Doxorubicin, auf menschliche Leberkrebszellen. Analyse ihres möglichen Zusammenhangs mit Veränderungen der NF-kB-Aktivierungsneave und der IAP-Genexpression. *Cancer Lett* 2005; **224**: 53-65 [PMID: 15911101 DOI: 10.1016/j.canlet.2004.10.051]

16 **Tomita M**, Kawakami H, Uchihara JN, Okudaira T, Masuda M, Takasu N, Matsuda T, Ohta T, Tanaka Y, Ohshiro K, Mori N. Curcumin (Diferuloylmethan) hemmt konstitutiv aktives NF-kappaB, was zu einer Unterdrückung des Zellwachstums von T-Zell-Leukämievirus-Typ-I-infizierten T-Zell-Linien und primären adulten T-Zell-Leukämiezellen führt. *Int J Cancer* 2006; **118**: 765-772 [PMID: 16106398 DOI: 10.1002/ijc.21389]

17 **Wang Z**, Zhang Y, Banerjee S, Li Y, Sarkar FH. Die Herunterregulierung von Notch-1 durch Curcumin steht im Zusammenhang mit der Hemmung des Zellwachstums und der Induktion von Apoptose in Bauchspeicheldrüsenkrebszellen. *Cancer* 2006; **106**: 2503-2513 [PMID: 16628653 DOI: 10.1002/cncr.21904]

18 **Everett PC**, Meyers JA, Makkine A, Rabbi M, Lerner A. Praktische Bewertung von Curcumin als potenzielle Therapie für B-CLL. *Am J Hematol* 2007; **82**: 23-30 [PMID: 16947318 DOI: 10.1002/ajh.20757]

19 **Li M**, Zhang Z, Hill DL, Wang H, Zhang R. Curcumin, ein Nahrungsbestandteil, hat durch die Herunterregulierung des MDM2-Onkogens über den PI3K/mTOR/ETS2-Signalweg eine krebshemmende, chemosensibilisierende und radiosensibilisierende Wirkung. *Cancer Res* 2007; **67**: 1988-1996 [PMID: 17332326 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3066]

20 **Lin YG**, Kunnumakkara AB, Nair A, Merritt WM, Han LY, Armaiz-Pena GN, Kamar AA, Spannuth WA, Gershenson DM, Lutgendorf SK, Aggarwal BB, Sood AK. Curcumin hemmt das Tumorwachstum und die Angiogenese bei Ovarialkarzinomen, indem es auf den Kernfaktor-kappaB-Signalweg abzielt. *Clin Cancer Res* 2007; **13**: 3423-3430 [PMID: 17545551 DOI: 10.1188/1078-0432.CCR-06-3072]

21 **Bachmeier BE**, Mohrenz IV, Mirisola V, Schleicher E, Romeo F, Höhne C, Jochum M, Nerlich AG, Pfeffer U. Curcumin reguliert die inflammatorischen Zytokine CXCL1 und -2 in Brustkrebszellen über NFkappaB herunter. *Carcinogenesis* 2008; **29**: 779-789 [PMID: 17999991 DOI: 10.1093/carcin/bgm248]

22 **Kunnumakkara AB**, Diagaradane P, Guha S, Deorukhkar A, Shentu S, Aggarwal BB, Krishnan S. Curcumin sensibilisiert humane Koloorektalkarzinom-Xenotransplantate in Nacktmäusen für Gammastrahlung, indem es auf durch den Kernfaktor kappaB regulierte Genprodukte abzielt. *Clin Cancer Res* 2008; **14**: 2128-2136 [PMID: 18381954 DOI: 10.1188/1078-0432.CCR-07-4722]

23 **Milacic V**, Banerjee S, Landis-Piwowar KR, Sarkar FH, Majumdar AP, Dou QP. Curcumin hemmt die Proteasomaktivität in menschlichen Darmkrebszellen in vitro und in vivo. *Cancer Res* 2008; **68**: 7283-7292 [PMID: 18794115 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6246]

24 **Sahu RP**, Batra S, Srivastava SK. Die Aktivierung von ATM/Chk1 durch Curcumin führt zu einem Stillstand des Zellzyklus und zur Apoptose in menschlichen Bauchspeicheldrüsenkrebszellen. *Br J Cancer* 2009; **100**: 1425-1433

25 **Duarte VM**, Han E, Veena MS, Salvado A, Suh JD, Liang LJ, Faull KF, Srivatsan ES, Wang MB. Curcumin verstärkt die Wirkung von Cisplatin bei der Unterdrückung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich durch Hemmung des IKK β -Proteins des NF κ B-Signalwegs. *Mol Cancer Ther* 2010; **9**: 2665-2675 [PMID: 20937593 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0064]

26 **Glenke W**, Maute L, Wicht J, Bergmann L. Curcumin hemmt die konstitutive STAT3-Phosphorylierung in menschlichen Bauchspeicheldrüsenkrebs-Zelllinien und die Herunterregulierung der Survivin/BIRC5-Genexpression. *Cancer Invest* 2010; **28**: 166-171 [PMID: 20121547 DOI: 10.3109/073579090093287006]

27 **Jutooru I**, Chadalapaka G, Lei P, Safe S. Die Hemmung von NF κ B-paB und das Wachstum von Bauchspeicheldrüsenkrebszellen und Tumoren durch Curcumin hängt von der Herunterregulierung spezifischer Proteine ab. *J Biol Chem* 2010; **285**: 25332-25344 [PMID: 20538607 DOI: 10.1074/jbc.M109.095240]

28 **Ali S**, Ahmad A, Banerjee S, Padhye S, Dominiak K, Schaf-fert JM, Wang Z, Philip PA, Sarkar FH. Die Empfindlichkeit gegenüber Gemcitabin kann in Bauchspeicheldrüsenkrebszellen durch Modulation der miR-200- und miR-21-Expression durch Curcumin oder sein Analogon CDF induziert werden. *Cancer Res* 2010; **70**: 3606-3617 [PMID: 20388782 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4598]

29 **Howells LM**, Sale S, Sriramareddy SN, Irving GR, Jones DJ, Ottley CJ, Pearson DG, Manson MM, Berry DP, Gescher A, Steward WP, Brown K. Curcumin mildert die durch Oxaliplatin induzierte Chemosensitizität in HCT116-Kolorektalkrebszellen in vitro und in vivo. *Int J Cancer* 2011; **129**: 476-486 [PMID: 20839263 DOI: 10.1002/ijc.25670]

30 **Yu LL**, Wu JG, Dai N, Yu HG, Si JM. Curcumin kehrt die Chemosensitizität menschlicher Magenkrebszellen durch Herunterregulierung des NF- κ B-Transkriptionsfaktors um. *Oncol Rep* 2011; **26**: 1197-1203 [PMID: 21811763]

31 **Yang CL**, Liu YY, Ma YG, Xue YX, Liu DG, Ren Y, Liu XB, Li Y, Li Z. Curcumin blockiert die Migration, Invasion, Angiogenese, den Zellzyklus und die Neoplasie von kleinzelligen Lungenkrebszellen über den Janus-Kinase-STAT3-Signalweg. *PLoS One* 2012; **7**: e37960 [PMID: 22662257 DOI: 10.1371/journal.pone.0037960]

32 **Younis M**, Fathy GM. Hochregulierung des extrinsischen Apoptose-Signalwegs bei der Curcumin-vermittelten antiproliferativen Wirkung auf die Karzinogenese der menschlichen Bauchspeicheldrüse. *J Cell Biochem* 2013; **114**: 2654-2665 [PMID: 23794119 DOI: 10.1002/jcb.24612]

33 **Corson TW**, Crews CM. Molekulares Verständnis und moderne Anwendung traditioneller Medizin: Erfolge und Herausforderungen. *Cell* 2007; **130**: 769-774 [PMID: 17803898 DOI: 10.1016/j.cell.2007.08.021]

34 **Kanai M**, Guha S, Aggarwal BB. Die potenzielle Rolle von Curcumin bei der Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs. In: Srivastava SK, Herausgeber. Bauchspeicheldrüsenkrebs – Molekulare Mechanismen und Ziele. Kroatien: InTech; 2012: 213-224 [DOI: 10.5772/1271]

35 **Li Y**, Revalde JL, Reid G, Paxton JW. Modulatorische Wirkungen von Curcumin auf das Multidrug-Resistenz-assoziierte Protein 5 in Bauchspeicheldrüsenkrebszellen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; **68**: 603-610 [PMID: 21116627 DOI: 10.1007/s00280-010-1515-6]

36 **Kunnumakkara AB**, Guha S, Krishnan S, Diagaradane P, Gelovani J, Aggarwal BB. Curcumin potenziert die Antitumoraktivität von Gemcitabin in einem orthotopen Modell von Bauchspeicheldrüsenkrebs durch Unterdrückung der Proliferation, Angiogenese und Hemmung von durch den Kernfaktor KappaB regulierten Genprodukten. *Cancer Res* 2007; **67**: 3853-3861 [PMID: 17440100 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4257]

37 **Tsai MS**, Weng SH, Kuo YH, Chiu YF, Lin YW. Synergistische Wirkung von Curcumin und Cisplatin durch Herunterregulierung von Thymidinphosphorylase und Exzisionsreparatur-Komplementär-faktor 1 (ERCC1). *Mol Pharmacol* 2011; **80**: 136-146 [PMID: 21493726 DOI: 10.1124/mol.111.071316]

38 **Ravindran J**, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin und Krebszellen: Auf wie viele Arten kann Curry Tumorzellen selektiv abtöten? *AAPS J* 2009; **11**: 495-510 [PMID: 19590964 DOI: 10.1208/s12248-009-9128-x]

39 **Soubani O**, Ali AS, Logna F, Ali S, Philip PA, Sarkar FH. Die Re-Expression von miR-200 durch neuartige Ansätze reguliert die Expression von PTEN und MT1-MMP bei Bauchspeicheldrüsenkrebs. *Carcinogenesis* 2012; **33**: 1563-1571 [PMID: 22637745 DOI: 10.1093/carcin/bgs189]

40 **Li Y**, VandenBoom TG, Kong D, Wang Z, Ali S, Philip PA, Sarkar FH. Die Hochregulation von miR-200 und let-7 durch natürliche Wirkstoffe führt zur Umkehrung der epithelial-mesenchymalen Transition in Gemcitabin-resistenten Bauchspeicheldrüsenkrebszellen. *Cancer Res* 2009; **69**: 6704-6712 [PMID: 19654291 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1298]

41 **Dillhoff M**, Liu J, Frankel W, Croce C, Bloomston M. Mi-croRNA-21 wird bei Bauchspeicheldrüsenkrebs überexprimiert und ist ein potenzieller Prädiktor für das Überleben. *J Gastrointest Surg* 2008; **12**: 2171-2176 [PMID: 18642050 DOI: 10.1007/s11605-008-0584-x]

42 **Lao CD**, Ruffin MT, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, Boggs ME, Crowell J, Rock CL, Brenner DE. Dosisescalation einer Curcuminoid-Formulierung. *BMC Complement Altern Med* 2006; **6**: 10 [PMID: 16545122 DOI: 10.1186/1472-6882-6-10]

43 **Vareed SK**, Kakarala M, Ruffin MT, Crowell JA, Normolle DP, Djuric Z, Brenner DE. Pharmakokinetik von Curcumin-Konjugat-Metaboliten bei gesunden Probanden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; **17**: 1411-1417 [PMID: 18559556 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2693]

44 **Cheng AL**, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, Ko JY, Lin JT, Lin BR, Ming-Shiang W, Yu HS, Jee SH, Chen GS, Chen TM, Chen CA, Lai MK, Pu YS, Pan MH, Wang YJ, Tsai CC, Hsieh CY. Phase-I-Studie zu Curcumin, einem chemopräventiven Wirkstoff, bei Patienten mit Hochrisikolektionen oder prämalignen Läsionen. *Anticancer Res* 2001; **21**: 2895-2900 [PMID: 11712783]

45 **Sharma RA**, Euden SA, Platten SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, Marczylo TH, Morgan B, Hemingway D, Plum-mer SM, Pirmohamed M, Gescher AJ, Steward WP. Phase-I-Studie zu oralem Curcumin: Biomarker für systemische Aktivität und Compliance. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 6847-6854 [PMID: 15501961 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0744]

46 **Garcea G**, Berry DP, Jones DJ, Singh R, Dennison AR, Farmer PB, Sharma RA, Steward WP, Gescher AJ. Konsum des mutmaßlichen Chemopräventivmittels Curcumin durch Krebspatienten: Bewertung der Curcuminwerte im Kolorektum und ihrer pharmakodynamischen Folgen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**: 120-125 [PMID: 15668484]

47 **Dhillon N**, Aggarwal BB, Newman RA, Wolff RA, Kunnumakkara AB, Abbuzzese JL, Ng CS, Badmaev V, Kurzrock R. Phase-II-Studie zu Curcumin bei Patienten mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs. *Clin Cancer Res* 2008; **14**: 4491-4499 [PMID: 18628464 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0024]

48 **Kanai M**, Yoshimura K, Asada M, Imaizumi A, Suzuki C, Matsumoto S, Nishimura T, Mori Y, Masui T, Kawaguchi Y, Yanagihara K, Yazumi S, Chiba T, Guha S, Aggarwal BB. Eine Phase-I/II-Studie zur Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis plus Curcumin bei Patienten mit Gemcitabin-resistentem Bauchspeicheldrüsenkrebs. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; **68**: 157-164 [PMID: 20859741 DOI: 10.1007/s00280-010-1470-2]

49 **Epelbaum R**, Schaffer M, Vizel B, Badmaev V, Bar-Sela G. Curcumin und Gemcitabin bei Patienten mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs. *Nutr Cancer* 2010; **62**: 1137-1141 [PMID: 21058202 DOI: 10.1080/01635581.2010.513802]

50 **Li L**, Braiteh FS, Kurzrock R. Liposomen-eingekapseltes Curcumin: In-vitro- und In-vivo-Effekte auf Proliferation, Apoptose, Signalübertragung und Angiogenese. *Cancer* 2005; **104**: 1322-1331 [PMID: 16092118 DOI: 10.1002/cncr.21300]

51 **Liu A**, Lou H, Zhao L, Fan P. Validierter LC/MS/MS-Assay für Curcumin und Tetrahydrocurcumin in Rattenplasma und Anwendung in der pharmakokinetischen Untersuchung des Phospholipidkomplexes von Curcumin. *J Pharm Biomed Anal* 2006; **40**: 720-727 [PMID: 16316738 DOI: 10.1016/j.jpba.2005.09.032]

52 **Bisht S**, Feldmann G, Soni S, Ravi R, Karikar C, Maitra A, Maitra A. Polymeres Nanopartikel-eingekapseltes Curcumin („Nanocurcumin“): eine neuartige Strategie für die Krebstherapie beim Menschen. *J Nanobiotechnology* 2007; **5**: 3 [PMID: 17439648 DOI: 10.1186/1477-3155-5-3]

53 **Marczylo TH**, Verschoyle RD, Cooke DN, Morazzoni P, Steward WP, Gescher AJ. Vergleich der systemischen Verfügbarkeit von Curcumin mit der von Curcumin in Verbindung mit Phosphatidylcholin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; **60**: 171-177 [PMID: 17051370 DOI: 10.1007/s00280-006-0355-x]

54 **Antony B**, Merina B, Iyer VS, Judy N, Lennertz K, Joyal S. Eine Pilot-Crossover-Studie zur Bewertung der oralen Bioverfügbarkeit von BCM-95CG (Biocurcumax), einem neuartigen bioverstärkten Curcuminpräparat, beim Menschen. *Indian J Pharm Sci* 2008; **70**: 445-449 [PMID: 20046768 DOI: 10.4103/0250-474X.44591]

55 **Sahu A**, Bora U, Kasoju N, Goswami P. Synthese eines neuartigen biologisch abbaubaren und selbstorganisierenden Methoxy-Poly(ethylenglycol)-Palmitat-Nanotransporters für die Zufuhr von Curcumin zu Krebszellen. *Acta Biomater* 2008; **4**: 1752-1761 [PMID: 18524701 DOI: 10.1016/j.actbio.2008.04.021]

56 **Sou K**, Inenaga S, Takeoka S, Tsuchida E. Loading of curcumin into macrophages using lipid-based nanoparticles. *Int J Pharm* 2008; **352**: 287-293 [PMID: 18063327 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.10.033]

57 **Gupta V**, Asch A, Ríos CN, Aggarwal BB, Mathur AB. Herstellung und Charakterisierung von aus Seidenfibrin gewonnenen Curcumin-Nanopartikeln für die Krebstherapie. *Int J Nanomedicine* 2009; **4**: 115-122 [PMID: 19516890 DOI: 10.2147/IJNN.S5581]

58 **Mukerjee A**, Vishwanatha JK. Formulierung, Charakterisierung und Bewertung von mit Curcumin beladenen PLGA-Nanokugeln für die Krebstherapie. *Anticancer Res* 2009; **29**: 3867-3875 [PMID: 19846921]

59 **Shaikh J**, Ankola DD, Beniwal V, Singh D, Kumar MN. Die Einkapselung in Nanopartikel verbessert die orale Bioverfügbarkeit von Curcumin um mindestens das Neunfache im Vergleich zu Curcumin, das mit Piperin als Absorptionsverstärker verabreicht wird. *Eur J Pharm Sci* 2009; **37**: 223-230 [PMID: 19491009 DOI: 10.1016/j.ejps.2009.02.019]

60 **Takahashi M**, Uechi S, Takara K, Asikin Y, Wada K. Bewertung eines oralen Trägersystems bei Ratten: Bioverfügbarkeit und antioxidative Eigenschaften von liposom-eingekapseltem Curcumin. *J Agric Food Chem* 2009; **57**: 9141-9146 [PMID: 19757811 DOI: 10.1021/jf9013923]

61 **Anand P**, Nair HB, Sung B, Kunnumakkara AB, Yadav VR, Tekmal RR, Aggarwal BB. Entwicklung einer mit Curcumin beladenen PLGA-Nanopartikelformulierung mit verbesserter zellulärer Aufnahme, erhöhter Bioaktivität in vitro und überlegener Bioverfügbarkeit in vivo. *Biochem Pharmacol* 2010; **79**: 330-338 [PMID: 19735646 DOI: 10.1016/j.bcp.2009.09.003]

62 **Das RK**, Kasoju N, Bora U. Einkapselung von Curcumin in Alginat-Chitosan-Pluronic-Verbundnanopartikeln zur Abgabe an Krebszellen. *Nanomedicine* 2010; **6**: 153-160 [PMID: 19616123 DOI: 10.1016/j.nano.2009.05.009]

63 **Koppolu B**, Rahimi M, Nattama S, Wadajkar A, Nguyen KT. Entwicklung mehrschichtiger Polymerpartikel für die gezielte und kontrollierte Wirkstoffabgabe. *Nanomedizin* 2010; **6**: 355-361 [PMID: 19699325 DOI: 10.1016/j.nano.2009.07.008]

64 **Sasaki H**, Sunagawa Y, Takahashi K, Imaizumi A, Fukuda H, Hashimoto T, Wada H, Katanasaka Y, Kakeya H, Fujita M, Hasegawa K, Morimoto T. Innovative Herstellung von Curcumin zur Verbesserung der oralen Bioverfügbarkeit. *Biol Pharm Bull* 2011; **34**: 660-665 [PMID: 21532153 DOI: 10.1248/bpb.34.660]

65 **Yallapu MM**, Ebeling MC, Khan S, Sundram V, Chauhan N, Gupta BK, Puumala SE, Jaggi M, Chauhan SC. Neuartige mit Curcumin beladene magnetische Nanopartikel zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs. *Mol Cancer Ther* 2013; **12**: 1471-1480 [PMID: 23704793 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1227]

66 **Mosley CA**, Liotta DC, Snyder JP. Hochaktive Curcumin-Analoga gegen Krebs. *Adv Exp Med Biol* 2007; **595**: 77-103 [PMID: 17569206 DOI: 10.1007/978-0-387-46401-5_2]

67 **Sato A**, Kudo C, Yamakoshi H, Uehara Y, Ohori H, Ishioka C, Iwabuchi Y, Shibata H. Das Curcumin-Analogon GO-Y030 ist ein

neuartiger Inhibitor von IKK β , der die NF- κ B-Signalübertragung unterdrückt und Apoptose induziert. *Cancer Sci* 2011; **102**: 1045-1051 [PMID: 21272158 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01886.x]

68 **Kanai M**, Imaizumi A, Otsuka Y, Sasaki H, Hashiguchi M, Tsujiko K, Matsumoto S, Ishiguro H, Chiba T. Dosisescalations- und pharmakokinetische Studie zu Nanopartikel-Curcumin, einem potenziellen Krebsmedikament mit verbesserter Bioverfügbarkeit, bei gesunden menschlichen Probanden. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; **69**: 65-70 [PMID: 21603867 DOI: 10.1007/s00280-011-1673-1]

69 **Kanai M**, Otsuka Y, Otsuka K, Sato M, Nishimura T, Mori Y, Kawaguchi M, Hatano E, Kodama Y, Matsumoto S, Mu-rakami Y, Imaizumi A, Chiba T, Nishihira J, Shibata H. Eine Phase-I-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Pharmakokinetik von hoch bioverfügbarem Curcumin (Theracurmin) bei Krebspatienten. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; **71**: 1521-1530 [PMID: 23543271 DOI: 10.1007/s00280-013-2151-8]

70 **Osoba D**, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpretation der Bedeutung von Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätswerte. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 139-144 [PMID: 9440735]

71 **Gupta A**, Vij G, Sharma S, Tirkey N, Rishi P, Chopra K.

Kanai M. Curcumin-Behandlung bei Bauchspeicheldrüsenkrebs

Curcumin, ein polyphenolisches Antioxidans, mildert das chronische Erschöpfungssyndrom in einem Mausmodell mit Wasserrimmersionsstress. *Immunobiology* 2009; **214**: 33-39 [PMID: 19159825 DOI: 10.1016/j.imbio.2008.04.003]

72 **Morimoto T**, Sunagawa Y, Fujita M, Hasegawa K. Neuartige Therapie der Herzinsuffizienz, die auf den Transkriptionsweg in Kardiomyozyten durch einen natürlichen Wirkstoff, Curcumin, abzielt. *Circ J* 2010; **74**: 1059-1066 [PMID: 20467147 DOI: 10.1253/circj.CJ-09-1012]

73 **Sugawara J**, Akazawa N, Miyaki A, Choi Y, Tanabe Y, Imai T, Maeda S. Wirkung von Ausdauertraining und Curcumin-Einnahme auf die zentrale arterielle Hämodynamik bei postmenopausalen Frauen: Pilotstudie. *Am J Hypertens* 2012; **25**: 651-656 [PMID: 22421908 DOI: 10.1038/ajh.2012.24]

74 **Temel JS**, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderan CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Frühzeitige Palliativversorgung für Patienten mit metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkrebs. *N Engl J Med* 2010; **363**: 733-742 [PMID: 20818875 DOI: 10.1056/NEJMoa1000678]

P- Reviewer: Chen CY, Tocharus J **S- Editor:** Zhai HH
L- Herausgeber: A. **E- Herausgeber:** Wang CH





Veröffentlicht von **Baishideng Publishing Group Inc** 8226
Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA Telefon: +1-925-
223-8242

Fax: +1-925-223-8243

E-Mail: bpgoftice@wjgnet.com

Helpdesk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx> <http://www.wjgnet.com>

