

Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit regionaler Hyperthermie und einer Zytostase mit Mitomycin- C und 5-Fluorouracil/Folinsäure.

Dr. Douwes, Friedrich; Dr. Migeod, Friedrich; Dr. Grote, Christoph

Klinik St. Georg Postfach1480 Bad Aibling

Korrespondenzautor

Dr. Friedrich Douwes

Klinik St. Georg Postfach1480, 83038 Bad Aibling

Telephone: 08061 498146; Fax: 8061 498455; E-mail: linik-st-georg@web.de

Zusammenfassung

Hintergrund Das Pankreaskarzinom stellt für die onkologische Therapie nach wie vor eine große Herausforderung dar. Bisher lässt sich der fortschreitende Verlauf der Erkrankung kaum aufhalten, so dass die 5- Jahres- Überlebensrate unter 1% liegt. Aufgrund der niedrigen Ansprechraten einer zytostatischen Therapie soll die Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Mitomycin C/ 5-Fluorouracil/ Folinsäure durch den Einsatz der regionalen Hyperthermie verstärkt werden.

Methoden Die Behandlungsergebnisse von 30 Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom wurden ausgewertet. Die Therapie bestand in einer Zytostase mit Mitomycin C (8 mg/m^2), Tag 1 sowie 5-Fluorouracil (500 mg/m^2) und Folinsäure (200 mg/m^2) am Tag 1-5 und einer regionalen kapazitiven Hyperthermie (13,56 MHz), welche am Tag 1, 3, 5 und 10 für jeweils 60 min. angewendet wurde. Während der Hyperthermie wurden dabei im Tumorgewebe Temperaturen von 42°C bis 44°C erreicht. Der Behandlungszyklus wurde alle 4 Wochen, bis zum Auftreten einer Progression, wiederholt.

Ergebnisse Die 30 Patienten erhielten insgesamt 94 Behandlungszyklen. Als Resultat der Kombinationstherapie kam es bei einem Patienten zu einer kompletten Remission, 10 (33,3%) weitere zeigte eine partielle Remission. Bei 12 (40%) konnte eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, 7 Patienten (23,3%) sprachen nicht auf die Therapie an. Die mediane Überlebenszeit betrug 8 Monate (2-53), die mediane Zeit bis zur Progression (1-40 Monate).

Schluss Die Kombination von regionaler Hyperthermie und Chemotherapie stellt eine sinnvolle Erweiterung in der palliativen Behandlung von Pankreaskarzinomen dar. Die in unserer Klinik gemachten Erfahrungen zeigen eine erhöhte Effektivität der eingesetzten Zytostatika bei guter Verträglichkeit.

Schlüsselwörter: Pankreaskarzinom, Regionale Hyperthermie, palliative Chemotherapie

Abstract

Background: The results in the therapy of pancreas carcinoma remain disappointing. In nearly all cases the disease progresses, response rates of cytotoxic therapy are low and the 5-year survival rate amounts to 1%. The purpose of our treatment was to enhance the effectiveness of a cytostatic treatment with mitomycin c by combination with regional hyperthermia.

Patients and Methods: In a retrospective analysis 30 patients with advanced pancreatic carcinoma treated with a combined treatment with hyperthermia and chemotherapy were included. 5-fluorouracil (5-FU) (500 mg/m²) and calcium folinat (200 mg/m²) was given on day 1-5, mitomycin c (8 mg/m²) was injected on day 1. Regional capacitive radiofrequency hyperthermia (13.56 MHz) was applied on day 1, 3, 5 and 10, the duration was 60 minutes. The mean temperature of the tumor tissue was 42⁰C – 44⁰C. Treatment was repeated every 4 weeks until progression.

Results: The 30 patients received a total of 94 cycles (median 3, range 1-9) of combined therapy. According to the standard criteria, 1 patient had a complete remission, 10 patients (33,3%) had a partial remission; 12 (40%) had a stable disease. 7 patients (23,3%) did not respond to the therapy and showed progressive disease. Median survival time was 8 months (range 2-53 months), time to progression was 5.5 months (range 1-40 months).

Conclusion. The combined treatment shows a remarkable outcome in the therapy of advanced pancreatic carcinoma and is well tolerated. The data suggest further evaluation in randomized trials.

Key words Pancreatic carcinoma, Regional hyperthermia, Palliative chemotherapy

Einleitung

Das Karzinom des exokrinen Pankreas macht etwa 3% aller Krebserkrankungen aus. Jährlich treten in Deutschland über 10000 Neuerkrankungen auf (Inzidenz ca. 12/10000). Das Pankreaskarzinom gehört allerdings aufgrund fehlender Frühsymptome und geringer Chemosensitivität nach wie vor zu den prognostisch ungünstigsten Tumorerkrankungen, so dass dieses Malignom die 4- häufigste tumorbedingte Todesursache darstellt. Nur in etwa 20% der Fälle ist der Tumor operabel, jedoch auch in diesen Fällen kommt es meist zu einer Rezidivbildung. Aus diesem Grund liegt die 5-Jahres-Überlebensrate auch nach "kurativen" Operationen zwischen 4% und 24% [1,2]. Die meisten Patienten allerdings haben zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes, inoperables Karzinom, die 5-Jahresüberlebensrate liegt hier bei lediglich 1%. In fast allen Fällen kommt es im Krankheitsverlauf zur weiteren Infiltration der Nachbarorgane und zu einer Metastasenbildung; die weitere Therapie kann dann nur palliativ ausgerichtet sein.

Eine zytostatische Therapie des Pankreaskarzinoms kann, zumindest bei einem Teil der Patienten, zu einer vorübergehenden Kontrolle des Tumorwachstums und einer Besserung der Symptome führen. Die bisher am meisten angewendete Chemotherapie ist die Behandlung mit 5- Fluorouracil (5-FU), als Monotherapie oder in Kombination mit Mitomycin, Adriamycin und anderen Zytostatika. Die Chemotherapie kann bei einem Ansprechen einen Vorteil von einigen Monaten Überlebenszeit bewirken [3]. In einer randomisierten Studie mit inoperablen, fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen konnte zudem der Vorteil einer Kombination von 5-FU mit Mitomycin C gegenüber einer Anwendung von 5-FU- Monotherapie gezeigt werden; die Ansprechrate war 17,6% vs. 8,4% [4]. Hinsichtlich der Überlebenszeit gab es allerdings keine signifikanten Unterschiede (6,5 Monate vs. 5,1 Monate). In der zytostatischen Primärtherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms spielt seit einigen Jahren Gemcitabin eine größer werdende Rolle, neben der Lebensqualität scheint auch die Überlebensrate (18% nach 1 Jahr) günstig beeinflusst zu werden [5]. Die mediane Überlebenszeit lag hier bei 5,6 Monaten; nach 18 Monaten waren aber auch bei dieser Therapie alle Patienten

verstorben. Diese Fakten legen nahe, dass die Verwendung von Gemcitabin vor allem in früheren Stadien der Erkrankung vorteilhaft ist.

Die genannten Fakten belegen die Notwendigkeit weiterer Forschungen, um angesichts der sehr schlechten Prognose der Erkrankung die therapeutische Situation zu verbessern. Insbesondere die Überwindung der ausgeprägten Resistenz der Tumorzellen gegen zytostatische Substanzen muss das Ziel von neuen Therapieansätzen sein. Eine Möglichkeit könnte in einer Steigerung der Effektivität der Zytostatika durch eine simultan durchgeführte Hyperthermie bestehen. Die antineoplastischen Wirkungen der Hyperthermie sind seit vielen Jahren Gegenstand zahlreicher vorklinischer und klinischer Untersuchungen. Die Temperaturerhöhung allein bewirkt eine Azidose des Tumorgewebes [6], löst die Apoptose aus und wirkt über eine gesteigerte Zytokinausschüttung immunstimulierend [7]. Über eine Expression von Hitzeschockproteinen auf der Oberfläche von Tumorzelle wird zudem der Angriff von Natural Killer- Zellen ermöglicht [8]. Die temperaturbedingte Steigerung der Zytotoxizität von antineoplastischen Substanzen geht auf vielfältige, in der Grundlagenforschung gut untersuchte Effekte zurück. Die allgemeine Steigerung der Reaktivität sowie die Veränderungen der Gewebepfusion [9] sind wesentliche Faktoren. Die klinische Wirksamkeit der lokalen und regionalen Hyperthermie in der Behandlung von Malignomen ist mittlerweile in zahlreichen klinischen Studien untersucht und nachgewiesen worden. Randomisierte Studien der Phase III sind bisher für die Kombination von Hyperthermie und Radiotherapie erfolgreich abgeschlossen worden. Die lokale Hyperthermie in Verbindung mit einer Radiotherapie bewirkt dabei signifikante Therapieerfolge beim rezidivierenden malignen Melanom [10], beim Lokalrezidiv des Mammakarzinoms [11] sowie bei fortgeschrittenen Lymphknotenmetastasen von Kopf- Hals- Karzinomen [12]. Die Anwendung der regionalen Tiefenhyperthermie führt in Kombination mit der Radiotherapie bei fortgeschrittenen Beckentumoren zu signifikanten Verbesserungen der Überlebensraten [13]. Zudem sind zur Untersuchung einer Wirkungsverstärkung der Chemotherapie durch die regionale Hyperthermie bisher eine Reihe von Studien der Phase II abgeschlossen worden [14].

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms stellt die regionale Hyperthermie, bei der bestimmte Körperregionen erwärmt werden,

eine geeignete Methode dar. In unserem Fall wird die kapazitive Hyperthermie mit Radiowellen (13,56 MHz) verwendet. Diese Methode verbindet die Effekte einer Temperaturerhöhung mit Wirkungen eines elektrischen Feldes auf das Tumorstadium, wobei man sich die höhere Leitfähigkeit und Energieabsorption der extrazellulären Matrix des Tumorgewebes zunutze macht [15,16]. Die sichere Methode kann zur Erwärmung tiefer gelegener Organe eingesetzt werden; es besteht eine Korrelation von eingestrahelter Energie, Temperatur und antineoplastischer Wirksamkeit [17]. Aufgrund der sehr guten Verträglichkeit ist die regionale Hyperthermie zudem in der palliativen Therapie von fortgeschrittenen Tumoren gut geeignet.

Patienten

Insgesamt wurden bei 30 Patienten (16 männlich, 14 weiblich), bei denen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde, die Behandlungsergebnisse analysiert (Tab.1). Bei 16 Patienten war der Tumor primär inoperabel, bei den anderen kam es nach der Operation zu einem Rezidiv bzw. zur Progression. 4 Patienten wiesen bei Therapiebeginn ein Pankreaskarzinom im AJCC- Stadium II auf, 1 Patient litt an einem Tumor im Stadium III und bei 25 hatte der Tumor das Stadium IV erreicht. 20 Patienten waren von einer hepatischen Metastasierung betroffen; bei 5 weiteren lag eine peritoneale und bei je einem eine pulmonale bzw. pleurale Metastasierung vor. Das mediane Alter betrug 59,8 Jahre (31,5 – 78,6 Jahre); 16 Patienten waren bereits zytostatisch (in der Regel mit Gemcitabin) therapiert worden. Alle Patienten wiesen eine oder mehrere messbare Tumorknoten auf; der Allgemeinzustand (Karnofsky- Index) lag über 60%. Weitere Voraussetzungen für die Durchführung der Thermochemotherapie waren Leukozytenzahlen über $3,5 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahlen über $100 \times 10^9/l$, eine gesicherte kardiovaskuläre und pulmonale Belastbarkeit sowie eine ausreichende Funktion der Leber (Bilirubin $>2,0$ mg/dl) und Niere (Kreatinin-Clearance < 60 ml/h). Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft oder Stillzeit, Hirnmetastasen, zusätzliche Malignome sowie andere Erkrankungen, die einer zytostatischen Therapie entgegenstehen.

Methoden

Thermochemotherapie

Bei der thermochemischen Behandlung des Pankreaskarzinoms wird die regionale Hyperthermie in Kombination mit einer zytostatischen Therapie angewendet. Vor Beginn der Hyperthermie werden 8 mg/m² KOF Mitomycin C am Tag 1 i.v. injiziert. Am Tag 1-5 werden 500 mg 5-FU/ m² KOF zusammen mit Calciumfolinat (200 mg/m² KOF) intravenös verabreicht.

Unter Verwendung des Oncotherm EHY 2000- Gerätes wird eine lokoregionäre Hyperthermie mit einer Radiowellenfrequenz (13,56 MHz) am Tag 1 (in Kombination mit der Chemotherapie) sowie ohne Chemotherapie an den Tagen 3, 5, 8 und 10 angewendet. Die zur Abstrahlung der Energie verwendeten Elektroden werden in der Weise platziert, dass der Tumor maximal erwärmt werden kann. Die Dauer der Hyperthermie beträgt 60 min., mit 500- 1200 Watt wird im Tumor (nicht- invasive Kontrolle durch Messung der Energieabsorption) eine Temperatur von 42- 44 C⁰ erreicht. Die Behandlung findet in der Regel alle 4 Wochen bis zum Nachweis einer Progression der Erkrankung statt.

Ermittlung des Behandlungserfolges

Zur Bestimmung des Therapieerfolges wird die Größe von messbaren Tumoren, d.h. Tumoren, die sich mindestens eindimensional genau messen lassen, mit bildgebenden Verfahren (Sonographie, MRT u. a.) bestimmt.

- **Komplette Remission (CR):** Verschwinden aller bekannten Tumorkläsionen und sämtlicher Tumorsymptome bestätigt durch 2 Untersuchungen innerhalb eines mindestens 4-wöchigen Intervalls.
- **Partielle Remission (PR):** Tumorreduktion, d.h. Größenabnahme der Summe der Flächenmaße (Produkt der 2 größten Tumordurchmesser) aller messbarer Kläsionen um mindestens 50% der ursprünglichen Größe für mindestens 4 Wochen.
- **Stabiler Verlauf (NC):** Tumorreduktion weniger als 50% oder weniger als 25% Wachstum bei 1 oder mehr Kläsionen für mindestens 4 Wochen; kein Auftreten neuer Metastasen, unveränderter Befund der Tumorsymptome.

- Progression (PD): Tumorwachstum von mehr als 25% während des Beobachtungszeitraums, Auftreten neuer Tumorerkrankungen, Zunahme der Tumorsymptome um mehr als 25%.
- Zusätzlich zu diesen Standardkriterien wurde noch der Verlauf Tumormarker CA 19-9 als Maß für ein Ansprechen auf die Therapie herangezogen. Liegt ein erhöhter Wert für CA 19-9 vor (>37 U/ml), gilt ein Rückgang der Konzentration um mehr als 50% als ein Ansprechen.
- Die Überlebenszeit bezeichnet das zeitliche Intervall vom Beginn der Therapie bis zum Tod des Patienten.
- Die Zeit bis zur Progression (progressionsfreies Intervall) bezeichnet die Zeitdauer vom Therapiebeginn bis zum Nachweis der Progression der Erkrankung.

Ergebnisse

Die 30 mit regionaler Hyperthermie und Zytostase mit Mitomycin C und 5-FU behandelten Patienten erhielten im Mittel 3 Therapiezyklen (1-9) (Tab. 2). In der Analyse wurden bei einem Patienten eine komplette Remission und bei 10 (33,3%) der Patienten eine nach Standardkriterien ermittelte partielle Remission festgestellt, bei weiteren 12 (40%) lag ein stabiler Verlauf vor, und bei 7 (23,3%) kam es zur Progression der Erkrankung. Bei 9 Patienten kam es zu einem Rückgang des CA 19-9- Wertes um mehr als 50 %. Die nach Kaplan-Meier (Abb. 1) berechnete mediane Überlebenszeit betrug 8 Monate (2-53 Monate) Die Zeit bis zur Progression wurde mit 5,5 Monaten (1-40) bestimmt (Tab. 2).

Die toxischen Nebenwirkungen der Therapie wurden anhand der NCI- Kriterien dokumentiert. Im Laufe der Behandlung kam es bei 2 Patienten zu einer Leukopenie Grad 3 (NCI) sowie bei 4 weiteren zu einer Thrombopenie Grad 2. Eine Leukopenie vom Grad 2 trat bei 6 Patienten auf. Der Hämoglobinwert ging bei 3 Patienten stark (Grad 3) zurück, bei 13 weiteren kam es zu einer Anämie vom Grad 2.

Diskussion

Die Therapie von Malignomen des exokrinen Pankreas gehört nach wie vor zu den schwierigsten Herausforderungen der Onkologie; die Möglichkeit einer kurativen Behandlung ist nur in einem kleinen Teil der Fälle gegeben. Die in unserer Studie therapierten Patienten wiesen alle ein fortgeschrittenes Stadium (III oder IV) des Tumors auf; die Mehrheit war zudem bereits zytostatisch behandelt worden.

Die palliative Chemotherapie mit 5-FU/Folinsäure und Mitomycin C wurde mit der regionalen Radiofrequenz- Hyperthermie kombiniert und mit durchweg guter Verträglichkeit 1- bis 9- mal angewendet. Die mediane Überlebenszeit nach Beginn der Thermochemotherapie war 8 Monate. Angesichts der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse einer zytostatischen Therapie, die mit 3,8-6,5 Monaten angegeben wurde, ist dieser Wert vergleichsweise hoch [4,5,18]. Auch die Remissionsrate von 37% (partielle und komplette Remissionen) sowie ein stabiler Verlauf (No change) bei weiteren 40% der Patienten ist angesichts der eher geringen Sensitivität des Pankreaskarzinoms gegenüber Zytostatika bemerkenswert. Als Kriterium für ein Ansprechen wurde dabei auch der Verlauf des Tumormarkers CA 19-9 herangezogen. Es konnte eine weitgehende Übereinstimmung mit dem nach Standardkriterien ermittelten Ansprechen sowie eine längere Überlebenszeit von Patienten mit einer entsprechenden Remission gezeigt werden [19,20].

9 Patienten (30%) zeigten dabei in unserer Analyse einen Rückgang des CA 19-9- Wertes von über 50%. Die Bestimmung von 19-9 wurde als ein zuverlässiger Indikator für den Verlauf einer Pankreaskarzinoms beschrieben.

Mit der kapazitiven Radiofrequenz- Hyperthermie wurden in Kombination mit einer Chemotherapie bereits Erfolge in der Behandlung von metastasierten gastrointestinalen Tumoren erzielt, so in der Therapie von Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms. In einer Studie von Hager et al. [21] wurden 80 Patienten behandelt, die Überlebensraten- und -zeiten waren deutlich erhöht. In einer Phase-II- Studie von Hamazoe et al. [22] wurden ebenfalls bei gastrointestinalen Tumoren in Kombination mit einer Zytostase mit 5-FU und Cisplatin beim kolorektalem Karzinom Ansprechraten von 55% und beim Magenkarzinom von 66% (versus 10%) erzielt. Kakehi et al. [23] berichten von

vergleichsweise hohen Remissionsraten (36%) in der Therapie von Pankreaskarzinomen mit regionaler Hyperthermie und einer Zytostase mit 5-FU/Mitomycin.

Das in unserer Studie ebenfalls eingesetzte Mitomycin C gehört zu den Substanzen, die eine synergistische Wechselwirkung mit der Hyperthermie aufweisen [14]. Hier kommt es oberhalb einer bestimmten Temperaturschwelle zu einer Sensitivierung der Tumorzellen gegenüber den zytotoxischen Effekten von Mitomycin und somit zu einer besonders verstärkten Wirksamkeit dieser Substanz. In vitro konnte eine Überwindung der Resistenz von Tumorzellen gegen Mitomycin C sowie eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration nachgewiesen werden [24].

Unsere mit der Thermochemotherapie erzielten Behandlungsergebnisse deuten daraufhin, dass die Resistenz des Pankreaskarzinoms gegen zytostatische Substanzen durch eine Temperaturerhöhung vermindert werden kann. Die Kombinationstherapie könnte somit ein wichtiger Schritt in Richtung auf erfolgreichere systemische Behandlungsmethoden von gastrointestinalen Tumoren darstellen. Die bisherigen positiven Resultate in der palliativen Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms sind ein wichtiger Anlass zur weiteren Untersuchung in einer prospektiven Studie, die bereits geplant ist.

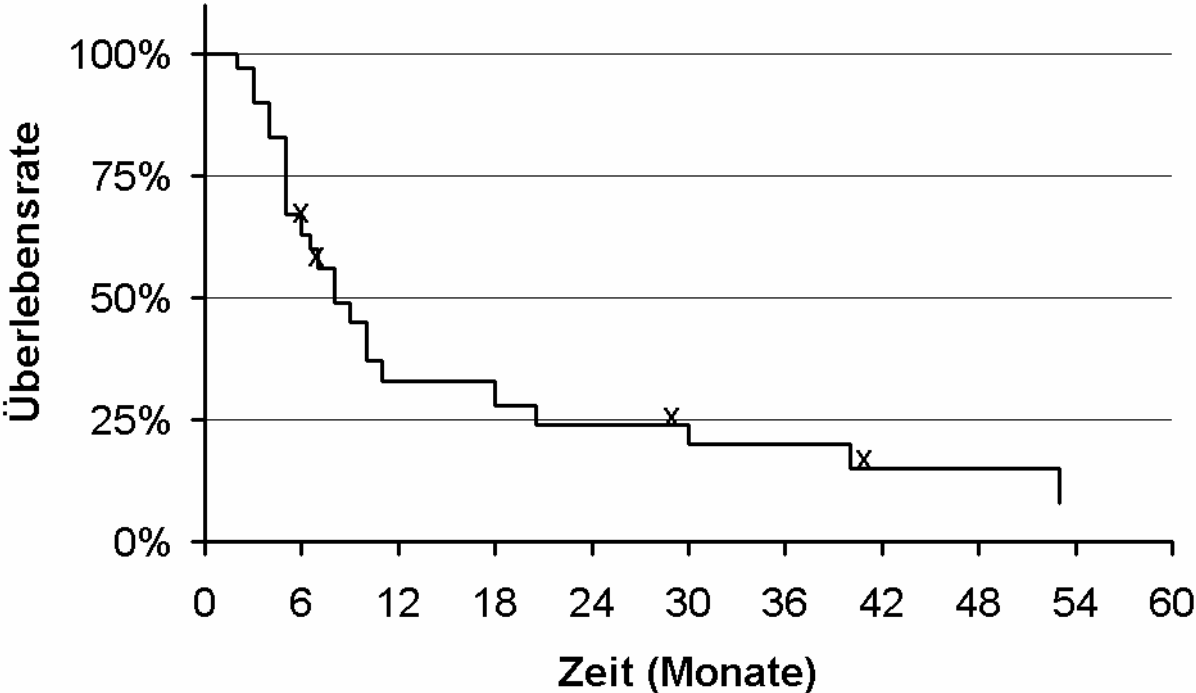
Literatur

1. Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater-- results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993;29:698-703.
2. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993;165:68-72.
3. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, Fox CA, Cwynarski MT, Diffey BL, Jackson GA, Hanley J, Wass VJ. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomized, multicentre trial. *Br Med J* 1980 13;281:1589-91.
4. Maisey N, Chau I, Cunningham D, Norman A, Seymour M, Hickish T, Iveson T, O'Brien M, Tebbutt N, Harrington A, Hill M. 6 Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3130.
5. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
6. Schaefer C, Kruger W, Vaupel P. Microregional distributions of glucose, lactate, ATP and tissue pH in experimental tumours upon local hyperthermia and/or hyperglycaemia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1993;119:599-608.
7. Katschinski DM, Wiedemann GJ, Longo W, d'Oleire FR, Spriggs D, Robins HI. Whole body hyperthermia cytokine induction: a review, and unifying hypothesis for myeloprotection in the setting of cytotoxic therapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1999;10:93-7.
8. Multhoff G. Heat shock protein 72 (HSP72), a hyperthermia-inducible immunogenic determinant on leukemic K562 and Ewing's sarcoma cells. *Int J Hyperthermia.* 1997;13:39-48.
9. Bogovic J, Douwes F, Muravjov G, Istomin J. Posttreatment histology and microcirculation status of osteogenic sarcoma after a neoadjuvant chemo- and radiotherapy in combination with local electromagnetic hyperthermia. *Onkologie.* 2001;24:55-8.
10. Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet.* 1995;345:540-3.
11. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, Gonzalez Gonzalez D, Liu FF, Goodman P, Sherar M. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized

- breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35:731-44.
12. Valdagni R, Amichetti M. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28:163-9.
 13. van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhooen GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet.* 2000 ;355:1119-25.
 14. Issels RD. Hyperthermia combined with chemotherapy - Biological rationale, clinical application, and treatment results. *Onkologie* 1999;22:374-381.
 15. Smith SR, Foster KR, Wolf GL. Dielectric properties of VX-2 carcinoma versus normal liver tissue. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986;33:522-528.
 16. Dissado LA, Alison JM, Hill RM, McRae DA, Esrick MA. Dynamic scaling in the dielectric response of excised EMT-6 tumours undergoing hyperthermia *Phys Med Biol* 1995;40:1067-84.
 17. Hamazoe R, Maeta M, Murakami A, Yamashiro H, Kaibara N. Heating efficiency of radiofrequency capacitive hyperthermia for treatment of deep-seated tumors in the peritoneal cavity *J Surg Oncol* 1991;48:176-184. a
 18. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, Andersen JS, Portenoy RK, Burris HA 3rd, Green MR, Tarassoff PG, Brown TD, Casper ES, Storniolo AM, Von Hoff DD. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996;7:347-53.
 19. Heinemann V, Schermuly MM, Stieber P. CA 19-9: a predictor of response in pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin. *Anticancer Res* 1999;19:2433-5.
 20. Ishii H, Okada S, Sato T, (1997) CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology.* 44:279-83.
 21. Hager ED, Dziambor H, Hohmann D, Gallenbeck D, Stephan M, Popa C. Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res.* 1999;19:3403-8.
 22. Hamazoe R, Murakami A, Hirooka Y, Maeta M, Kaibara N. A phase II pilot study of the combined application of hyperthermia and intra-hepato-arterial chemotherapy using cisplatin and 5-fluorouracil. *J Surg Oncol.* 1991;48:127-32. b
 23. Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, Nakatsugawa S. Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. *Int J Hyperthermia.* 1990;6:719-40.
 24. Wallner KE, Banda M, Li GC. Hyperthermic enhancement of cell killing by mitomycin C in mitomycin C-resistant Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res.* 1987;47:1308-12.

Legende

Abb. 1: Verlauf der Überlebensraten (Kaplan-Meier- Diagramm) nach Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit Chemotherapie und regionaler Hyperthermie (n= 30).



Tab. 1: Patientencharakteristika

Nr.	Ge- schlecht	Alter (a)	Chemotherapie vorher	Ausgangs- stadium (AJCC)	Metastasen	Primär inoperabel
1	m	60,8		IV	hepatisch	x
2	m	71,2		IV	peritoneal	x
3	w	40,1	GEM	IV	hepatisch	
4	w	58		IV	hepatisch	x
5	m	41,1		IV	hepatisch	x
6	m	66,9		IV	hepatisch	x
7	w	37,6		IV	hepatisch	x
8	w	55,8	GEM	IV	hepatisch,	x
9	w	61,3	MITO	III	Lymphknoten	x
10	m	56	GEM	II		x
11	w	64,9		II		x
12	w	78,6		IV	hepatisch	
13	m	59,5	GEM, CDDP	IV	hepatisch, Nebeniere	
14	m	31,5		IV	hepatisch	
15	m	60,5	GEM, 5-FU, CDDP	IV	hepatisch, peritoneal	
16	m	64,8	GEM	IV	hepatisch	
17	w	48	GEM	IV	pulmonal	x
18	w	53,7		II		x
19	w	63,5	GEM, 5-FU,	IV	hepatisch	
20	m	67,2	GEM	IV	peritoneal	x
21	m	53,7	IFO	IV	hepatisch	
22	w	63,9	GEM	IV	hepatisch	
23	m	41,5		IV	hepatisch, pleural, ossär	
24	m	63		IV	cutan	
25	w	73,6		IV	hepatisch	x
26	m	59,2	GEM	IV	peritoneal	x
27	w	60,7	MITO	IV	peritoneal	
28	m	36		II		
29	w	60,1	GEM	IV	hepatisch	x
30	m	52,8	5-FU	IV	hepatisch, peritoneal	x

Abkürzungen: CDDP = Cisplatin; 5-FU = 5- Fluorouracil; GEM = Gemcitabin; MITO = Mitomycin; 5-FU = 5- Fluorouracil; IFO = Ifosfamid;

Tab. 2: Therapieergebnisse

Nr.	Therapiezyklen	Ergebnis	CA-19-9-Response	Überlebenszeit (M)	Zeit bis zur Progression (M)	Leukopenie (Grad)	Thrombopenie (Grad)	Anämie (Grad)
1	3	PR	x	6,5	2	1	2	0
2	4	PR		11	8	1	3	2
3	4	PR	x	6+	6	2	0	3
4	4	PR	x	18	7	1	0	1
5	7	PR	x	30+	26	0	0	2
6	2	PD		6	2	1	0	1
7	3	NC		15+	7+	1	2	2
8	9	NC		37	12	2	2	2
9	5	PR	x	53	10	0	0	0
10	2	PD		8	2	1	0	1
11	2	NC		4	2	1	0	1
12	3	NC		10	7	1	0	1
13	2	PR		7+	5+	2	2	2
14	5	NC		41	26	1	0	1
15	2	PD		4	3	1	0	2
16	2	NC		5	4	2	1	2
17	2	PD		5	4	0	0	0
18	2	CR		40+	40+	1	0	1
19	5	PR	x	20,5	8	2	1	2
20	5	PR		9+	8	1	0	2
21	1	PD		2	1	0	0	0
22	3	NC		7	4+	2	0	2
23	2	NC		8	6	0	0	1
24	2	NC	x	5	1,5	3	2	2
25	3	PR	x	9+	5,5	0	0	2
26	4	NC	x	8,5	8,5	0	0	3
27	1	NC		5	5	1	0	1
28	1	PD		3		0	0	3
29	3	NC		5	4	3	2	2
30	1	PD		3	2	1	0	1

Abkürzungen: PR = Partielle Remission; NC = No change (Stillstand); PD = Progression