

# Thermo-Chemotherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms. Ergebnisse einer klinischen Anwendungsstudie.

Friedrich R. Douwes

Onkologische Fachklinik St. Georg, Bad Aibling

## 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. Zwar haben zahlreiche Phase III mit Zytostatika gezeigt, dass die Ansprechraten etwas verbessert werden konnten, aber nicht zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil geführt haben. Aufgrund der niedrigen Ansprechraten und des ausgebliebenen Überlebensvorteil sollte in dieser Studie geprüft werden, ob die Wirksamkeit einer zytostatischen Therapie mit Mitomycin C, 5-Fluorouracil/Folinsäure durch den Einsatz einer loko-regionalen Hyperthermie verstärkt werden kann und wichtige klinische Kriterien wie Ansprechraten, Überlebenszeit und tumorbedingten klinische Symptome wie Gewichtsabnahme, Schmerzen, Verdauungsbeschwerden etc. entscheidend verbessert werden können.

**Methoden.** In die offene Anwendungsstudie wurden vielfach vorbehandelten Patienten mit metastasiertem und weit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eingeschlossen. Die Therapie bestand in einer Zytostase mit Mitomycin C ( $8 \text{ mg/m}^2$ ) sowie 5-Fluorouracil ( $500 \text{ mg/m}^2$ ) und Folinsäure ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) an Tag 1 und 7 (MF-Schema) und einer regionalen kapazitiven Hyperthermie (13,56 MHz) mit dem EHY2000. Der Behandlungszyklus wurde alle 4 Wochen, bis zum Auftreten einer Progression, wiederholt.

**Ergebnisse** Als Resultat der Kombinationstherapie bzw. Thermo-Chemotherapie kam es bei einem Patienten zu einer kompletten Remission, bei 10 Patienten (=33,3%) zeigte sich 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).

**Schlussfolgerung.** Die Kombination von regionaler Hyperthermie und Chemotherapie bzw. Thermo-Chemotherapie stellt eine sinnvolle Erweiterung in der palliativen Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms dar. Nicht nur die Ansprechraten waren höher als bei allen vergleichbaren Chemotherapiestudien, sondern auch die Zeit zur Progression und die Überlebenszeit bei guter Verträglichkeit. Klinischer Benefit trat bei einem Großteil der Patienten schon beim ersten Behandlungszyklus auf.

**Schlüsselwörter:** Pankreaskarzinom, loko-regionale Hyperthermie, palliative Chemotherapie, Thermo-Chemotherapie, Überlebensvorteil

## Abstract

**Background:** The therapy results of pancreas cancer remains 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 clinical study was to proof if criteria like response rate, time to progression and survival time can be improved by the use of a cytostatic treatment with Mitomycin-C, 5-FU and Folinic Acid in combination with loco-regional hyperthermia respectively by thermo-chemotherapy.

**Patients and Methods:** In this clinical study 30 patients with advanced pancreas cancer are included and treated with thermo-chemotherapy that is a combination of loco-regional hyperthermia and chemotherapy including Mitomycin C (8mg/m<sup>2</sup>), 5-fluorouracil (5-FU) (500 mg/m<sup>2</sup>) and calcium folinate (200 mg/m<sup>2</sup>) on day 1 and 7. Loco-regional capacitive radiofrequency hyperthermia (13.56 MHz) was applied on day 1,3,5,7,9, 11. The mean temperature achieved in the tumor site was 42<sup>0</sup>C – 44<sup>0</sup>C. Treatment was repeated every 4 weeks until progression.

**Results:** 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.** Thermo-chemotherapy as applied in this clinical study shows a remarkable clinical outcome in advanced pancreas cancer and is well tolerated. Since

all chemotherapy studies did not show significant response rates and prolongation of survival time the data obtained with thermo-chemotherapy vers positive and suggest further evaluation in randomized trials.

**Key words** Thermo-chemotherapy, pancreas cancer, loco-regional hyperthermia, palliative chemotherapy, improvement of response rate & survival time

### Einleitung

Das Karzinom des exokrinen Pankreas steht in Europa an fünfter Stelle der tumorbedingten Todesursachen, in den USA belegt es bereits den vierten Platz. In Deutschland macht es macht etwa 3% aller Krebserkrankungen aus. Jährlich treten über 10000 Neuerkrankungen auf (Inzidens 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 5. bzw. 4-häufigste tumorbedingte Todesursache darstellt. Nur zehn bis 20% der Fälle präsentieren sich bei der Diagnosestellung als operabel, jedoch auch in diesen Fällen kommt es nach erfolgreicher Resektion meist zu einer Rezidivbildung. Aus diesem Grund liegt die 5-Jahres- Überlebensrate auch nach "kurativen" Operationen zwischen 2-4%. Bei resektablem Primärtumor liegt die mediane Überlebenszeit bei zehn bis zwölf Monaten, sie konnte in einer großen randomisierten Studien mithilfe einer adjuvanten Chemotherapie auf zwanzig Monate verlängert werden (Neoptolemos JP et al. 2004, Bakkevold et al., 1993; Geer et al., 1993). Die meisten Patienten mit Pankreaskarzinom allerdings haben zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes, inoperables Karzinom, die 5-Jahresüberlebensrate liegt hier bei lediglich 1-2%. 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 beim Pankreaskarzinom am meisten eingesetzt Chemotherapie ist 5- Fluorouracil (5-FU), als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika wie Mitomycin-C, Adriamycin, Gemcitabin Oxaliplatin etc. Die Chemotherapie kann bei einem Ansprechen einen Vorteil von einigen Monaten Überlebenszeit bewirken (Mallinson et al.,1980). 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% (Maisey et al., 2002).

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 (Burriss et al., 1997). Die mediane Überlebenszeit lag aber auch hier nur bei 5,6 Monaten, nach 18 Monaten waren alle Patienten verstorben. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Verwendung von Gemcitabin vor allem in früheren Stadien der Erkrankung vorteilhaft ist.

Die genannten Fakten belegen aber auch die Notwendigkeit weiterer Forschungen, um angesichts der sehr schlechten Prognose des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms die therapeutische Situation zu verbessern z.B. durch Überwindung der ausgeprägten Resistenz der Tumorzellen gegen zytostatische Substanzen. Eine realistische Möglichkeit hierfür könnte sein, eine Steigerung der Effektivität von Zytostatika durch eine simultan durchgeführte Hyperthermie zu erreichen (Douwes et al. 2004). Bekanntlich hat die Hyperthermie selbst ausgesprochene antineoplastische Wirkungen. Sie sind seit vielen Jahren Gegenstand zahlreicher vorklinischer und klinischer Untersuchungen. Die Temperaturerhöhung im Tumorgewebe allein bewirkt eine Azidose (Schäfer et al., 1993), löst die Apoptose aus (Sakaguchi et al., 1995) und wirkt über eine gesteigerte Zytokinausschüttung immunstimulierend (Katschinski et al., 1999). Über eine Expression von Hitzeschockproteinen auf der Oberfläche von Tumorzelle wird zudem der Angriff von Natural-Killer-Zellen (NK-Zellen) ermöglicht (Multhoff, 1997). Die temperaturbedingte Steigerung der Zytotoxizität von Zytostatika geht auf vielfältige, in der Grundlagenforschung gut untersuchte Effekte zurück. Die allgemeine Steigerung der Reaktivität einerseits und die Veränderungen der Gewebepfusion (Bogovic/Douwes et al., 2001) andererseits sind dabei wesentliche Faktoren.

Die klinische Wirkung der loko-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 (Overgaard et al., 1995), beim Lokalrezidiv des Mammakarzinoms (Vernon et al., 1996) sowie bei fortgeschrittenen Lymphknotenmetastasen von Kopf- Hals- Karzinomen (Valdagni et al. 1994).

Die Anwendung der regionalen Tiefenhyperthermie führt in Kombination mit der Radiotherapie bei fortgeschrittenen Beckentumoren zu signifikanten Verbesserungen der Überlebensraten (van der Zee et al., 2000). Zur Untersuchung einer Wirkungsverstärkung der Chemotherapie durch die regionale Hyperthermie sind bisher eine Reihe von Studien der Phase II abgeschlossen worden (Issels 1999).

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms stellt die regionale Hyperthermie, bei der bestimmte Körperregionen erwärmt werden, eine geeignete Methode dar. Die Hyperthermie wirkt per se antineoplastisch ohne die Therapie bedingte Toxizität zu erhöhen. In dieser klinischen Anwendungsstudie wurde die kapazitive Hyperthermie mit Radiowellen (13,56 MHz) verwendet. Das Hyperthermiegerät EHY2000 der Fa. Oncotherm (Abb.1) verbindet die Effekte einer Temperaturerhöhung im Tumor mit den Wirkungen eines elektrischen Feldes auf das Tumorstadium. Man macht sich bei dieser speziellen Hyperthermieform die höhere Leitfähigkeit und Energieabsorption der extrazellulären Matrix im Tumorgewebe zunutze (Smith et al., 1986; Dissado et al., 1995). Die Methode ist sicher und kann auch zur Erwärmung tiefer gelegener Organe eingesetzt werden; es besteht eine Korrelation von eingestrahelter Energie, Temperatur und antineoplastischer Wirksamkeit (Hamazoe et al., 1991a). Aufgrund der sehr guten Verträglichkeit ist die regionale Hyperthermie vielfältig in der palliativen Therapie von fortgeschrittenen Malignomen 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).

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	x
25	w	73,6		IV	hepatisch	x
26	m	59,2	GEM	IV	peritoneal	
27	w	60,7	MITO	II		
28	m	36		IV	hepatisch	x
29	w	60,1	GEM	IV	hepatisch	x
30	m	52,8	5-FU	IV	hepatisch, peritoneal	

Tab. 1: Patientencharakteristika (Abkürzungen: CDDP=Cisplatin; 5-FU = 5- Fluorouracil; GEM = Gemcitabin; MITO = Mitomycin; 5-FU = 5- Fluorouracil; IFO = Ifosfamid;)

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) erfolglos vortherapiert worden.

Alle Patienten wiesen eine oder mehrere messbare Tumorkläsionen auf; der Allgemeinzustand (Karnofsky-Index) lag bei allen Patienten am Therapiebeginn noch über 60%. Weitere Voraussetzungen für die Durchführung der Thermochemotherapie waren Leukozytenzahlen über  $3,5 \cdot 10^9/l$  und Thrombozytenzahlen über  $100 \cdot 10^9/l$ , eine gesicherte kardiovaskuläre und pulmonale Belastbarkeit sowie eine ausreichende Funktion der Leber (Bilirubin  $>2,0 \text{ mg/dl}$ ) und Niere (Kreatinin- Clearance  $< 60 \text{ ml/h}$ ). Ausschlußkriterien waren Hirnmetastasen, zusätzliche Malignome sowie andere Erkrankungen, die einer zytostatischen Therapie entgegenstehen.

## **Methoden**

### *Thermo-chemotherapie*

Bei der Thermochemotherapie des Pankreaskarzinoms wird die loco-regionale Hyperthermie in Kombination mit einer simultanen zytostatischen Therapie

durchgeführt. Vor Beginn am Tag 1 der Hyperthermie werden  $8 \text{ mg/m}^2$  KOF Mitomycin C i.v. injiziert und Calciumfolinat  $200 \text{ mg/m}^2$  KOF als Kurzinfusion verabreicht, dann wird eine 24h Infusionspumpe mit  $650 \text{ mg 5-FU/ m}^2$  KOF angelegt, danach die 1.locoregionale Hyperthermie unter Verwendung des Oncotherm EHY 2000- Gerätes mit einer Radiowellenfrequenz (13,56 MHz) durchgeführt. Weitere Hyperthermien ohne Chemotherapie erfolgen an den Tagen 3, 5, 8 und 10. Die Elektroden werden in der Weise platziert, dass der Tumor maximal erwärmt werden kann. Die Dauer der Hyperthermie beträgt 60 min., mit 100- 1200 Watt wird im Tumor (nicht- invasive Kontrolle durch Messung der Energieabsorption) eine Temperatur von  $42\text{-}44\text{C}^0$  erreicht. Die Behandlung findet in der Regel alle 4 Wochen bis zum Nachweis einer Progression der Erkrankung statt.



Abb.1 Das in der Studie verwendete Hyperthermiegerät zur Ausführung der loco-regionalen Hyperthermie.

Es handelt sich um das EHY2000 der Fa. Oncotherm

### ***Ermittlung des Behandlungserfolges***

Zur Bestimmung des Therapieerfolges wurde die Größe von messbaren Tumoren, d.h. Tumoren, die sich mindestens eindimensional genau messen lassen, mit bildgebenden Verfahren (Sonographie, MRT u. a.) bestimmt. Die klinische Beurteilung erfolgt nach den internationalen Kriterien.

CR- komplette Remission

PR- partielle Remission

NC-no change oder stabil disease

PD- progressive disease= Fortschreiten der Erkrankung.

Darüber hinaus wurde das Gewicht vor jedem Zyklus bestimmt, Schmerzen entsprechend Verbrauch von Schmerzmittel beurteilt und die hämatologischen und serologischen Parameter wie Leberwerte, Tumormarkerverlauf von CEA und Ca19-9 etc. registriert.

## **Ergebnisse**

Die 30 mit regionaler Hyperthermie und Zytostase mit Mitomycin C/ 5-FU behandelten Patienten erhielten im Mittel 3 Therapiezyklen (1-9). In der Analyse wurden bei einem Patienten eine komplette Remission und bei 10 (33,3%) der Patienten eine nach Standardkriterien ermittelte partielle Remissionen festgestellt, bei weiteren 12 (40%) lag ein stabiler Verlauf vor, und bei 7 (23,3%) kam es zur Progression der Erkrankung.

Tab.1: Als Resultat dieser Kombinationstherapie (Thermo-Chemotherapie bei 30 Patienten (16 Männer und 14 Frauen) mit inoperablem, vielfach vorbehandelten Pankreaskarzinom kam es zu folgendem Ergebnis

- komplette Remission 1/30 = 4%
- partielle Remission 10/30 = 33,3%
- Stabilisierung 12/30 = 40%
- Progression 7/30 = 23,3%
- 

Bei 9 Patienten kam es zu einem Rückgang des CA 19-9- Wertes um mehr als 50 %. Die Zeit bis zur Progression wurde mit 5,5 Monaten (1-40) bestimmt (Tab. 2).

Tab.2: Therapieergebnisse die in dieser klinischen Studie im Einzelfall mit der Thermochemotherapie erzielt wurden. (Abkürzungen: PR = Partielle Remission; NC = No change (Stillstand); PD = Progression)

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

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.

Die nach Kaplan-Meier berechnete mediane Überlebenszeit betrug 8 Monate (2-53 Monate). Die 1-Jahresüberlebenszeit 31%, die zwei Jahresüberlebenszeit 24%!!

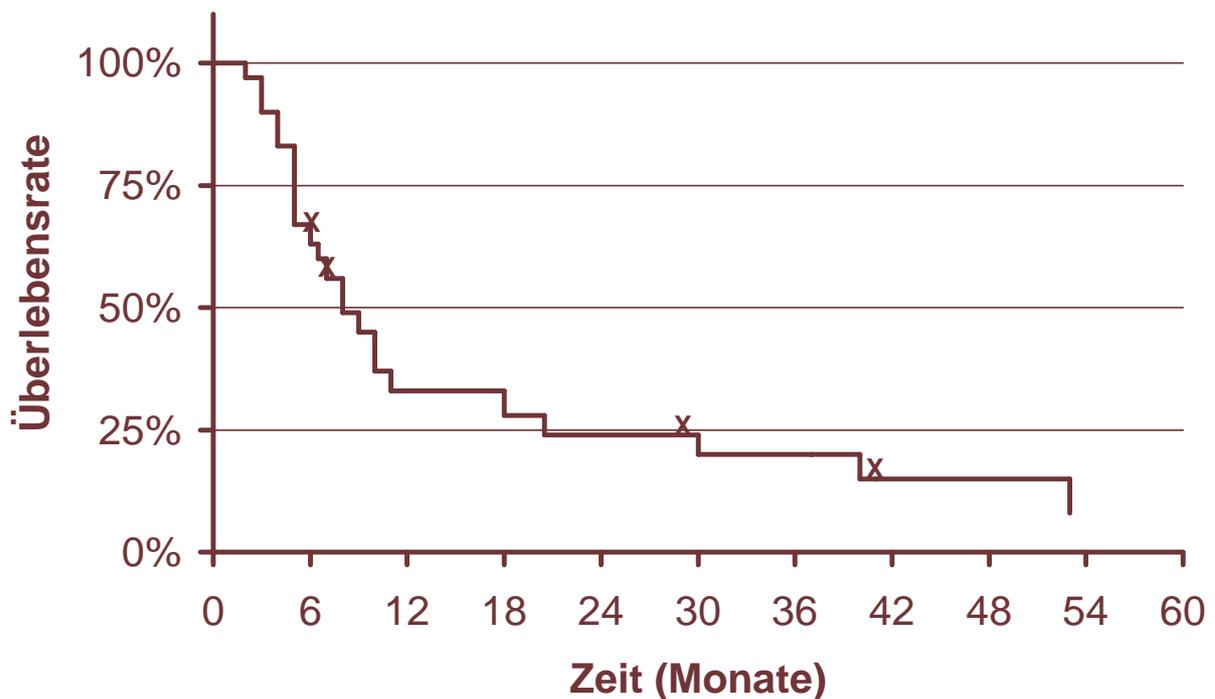


Abb. 2: Verlauf der Überlebensraten (Kaplan-Meier- Diagramm) nach Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit Chemotherapie und regionaler Hyperthermie Tumoren darstellen (Thermo-Chemotherapie) (n= 30). Die mediane Überlebenszeit betrug 8 Monate, die 1-Jahresüberlebenszeit erstaunliche 31% und stabilisierte sich so, dass auch nach zwei Jahren noch 24% der Patienten lebten.

## 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 kleinem 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 (Burriss et al., 1997; Maisey et al., 2002; Rothenberg et al., 1996). Bemerkenswert ist vor allem die 1-Jahresüberlebenszeit unserer Patienten, die mit 31% unverhältnismäßig hoch liegt. Die besten in der

Literatur bisher mitgeteilten 1-Jahresüberlebenszeiten lagen bei 25%. (Heinemann 2003). Wie man aus der Kaplan Meier Kurve sieht sind auch nach zwei Jahren 24% am leben. Die ersten Patienten aus dieser Studie haben die 5 Jahresgrenze erreicht. 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 auch der Verlauf des Tumormarkers CA 19-9 herangezogen. 9 Patienten (30%) zeigten dabei 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. Es konnte eine weitgehende Übereinstimmung mit dem nach Standardkriterien ermittelten Ansprechen sowie eine längere Überlebenszeit von Patienten mit einer entsprechenden Remission gezeigt werden (Heinemann et al., 1999; Ishii et al., 1997).

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. (1999) wurden 80 Patienten behandelt, die Überlebensraten- und zeiten waren deutlich erhöht. In einer Phase-II- Studie von Hamazoe et al., (1991b) 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., (1990) 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 (Issels, 1999). 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 (Wallner et al., 1987).

Für 5-FU konnte in vitro ebenfalls eine hyperthermiebedingte Wirkungsverstärkung gezeigt werden; die Toxizität wurde dabei um bis zu 170% gesteigert (Matsuoka et al., 1992), durch einen beschleunigten Umsatz kommt es dabei intrazellulär zu einer Erhöhung der aktiven Metabolite (Maeta et al., 1993).

Unsere mit der Thermochemotherapie erzielten Behandlungsergebnisse deuten daraufhin, dass die Resistenz des Pankreaskarzinoms gegen zytostatische Substanzen durch eine Temperaturerhöhung vermindert werden und die tumor-destruktiven Effekte der lokale Hyperthermie erhöht werden kann. Das führt nicht nur zu einer erhöhten Ansprechrate, sondern auch zu einer deutlichen Erhöhung der Überlebenszeit, die sich nicht nur in einer 1-Jahresüberlebenszeit, sondern auch in der 2-Jahresüberlebenszeit bemerkbar macht. Dies könnte nicht nur durch den erhöhten „killing effect“ dieser Therapie erklärt werden, sondern auch durch die Hyperthermie ausgelösten positiven Immuneffekte. 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 mit der Therm-Chemotherapie sind ein wichtiger Anlass zur weiteren Untersuchung in prospektiven randomisierten Studien.

## Literatur

- 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
- 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
- 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
- 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.
- Douwes FR, BOGOVIC j; DOUWES O, et al. Whole-body hyperthermia in combination with platinum- cotaiig drugs I patiets with recurret ovarian cacer *Int J Clin Ocol* (2004 ).9: 85-91
- Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993;165:68-72
- 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
- Hamazoe R, Maeta M, Murakami A, Yamashiro H, Kaibara N. 9 Heating efficiency of radiofrequency capacitive hyperthermia for treatment of deep-seated tumors in the peritoneal cavity *J Surg Oncol* 1991;48:176-184 a

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

Heinemann V, Schermuly MM, Stieber P. (1999) CA 19-9: a predictor of response in pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin. *Anticancer Res* 19:2433-5

Heinemann V, Quietzsch

Ishii H, Okada S, Sato T, (1997) CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 44:279-83

Issels RD. Hyperthermia combined with chemotherapy - Biological rationale, clinical application, and treatment results. *Onkologie* 1999;22:374-381

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

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

Maeta M, Sawata T, Kaibara N. Effects of hyperthermia on the metabolism of 5-fluorouracil in vitro. *Int J Hyperthermia* 1993;9(1):105-13

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

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

Matsuoka H, Sugimachi K, Abe R, Ueo H, Akiyoshi T. Enhancement of cytotoxicity by hyperthermia after a long-term culture with 5-fluorouracil in transformed cells. *Anticancer Res* 1992;12:1621-5

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

Neoptolemos JR, Stocken DD, Fries H et al.: A randomized trial of chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-1210

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-

Overgaard J, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy.....  
*Int.J.of Hyperthermia* 1996;12:9

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

Sakaguchi Y, Stephens LC, Makino M, Kaneko T, Strebel FR, Danhauser LL, Jenkins GN, Bull JM. Apoptosis in tumors and normal tissues induced by whole body hyperthermia in rats. *Cancer Res*. 1995;55:5459-64

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

Smith SR, Foster KR, Wolf GL. Dielectric properties of VX-2 carcinoma versus normal liver tissue. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986;33:522-528

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

van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon 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

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

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

[Heinemann et al., 1999](#); [Ishii et al., 1997](#)

**Korrespondenz Adresse:**

Dr. med. Friedrich R. Douwes  
Klinik St. Georg  
Rosenheimerstr.6-8  
83043 Bad Aibling/ Germany  
E-Mail:info@klinik-st-georg.de

## Beim Fortgeschrittenen

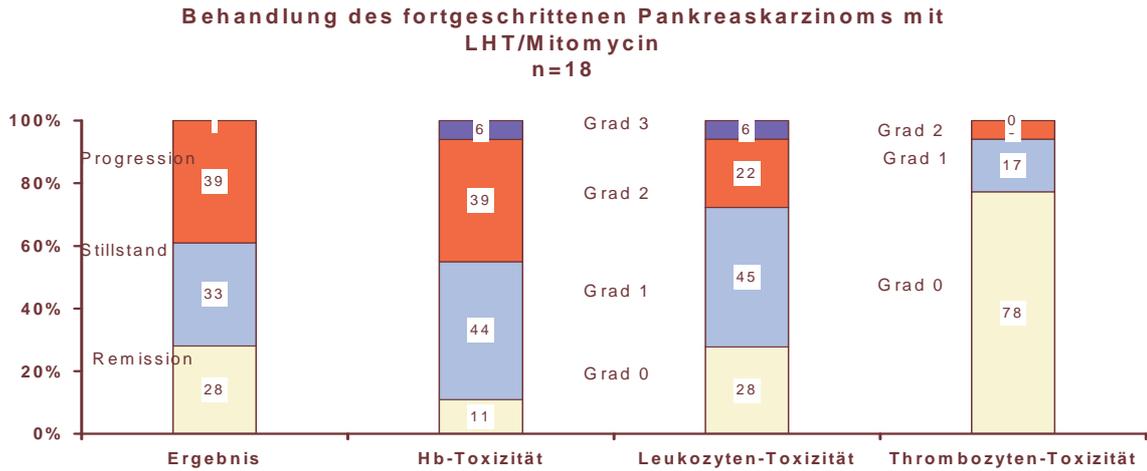


Abb. 2: Behandlungsergebnisse nach Anwendung von regionaler Hyperthermie in Kombination mit einer Chemotherapie (Mitomycin C) beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom.

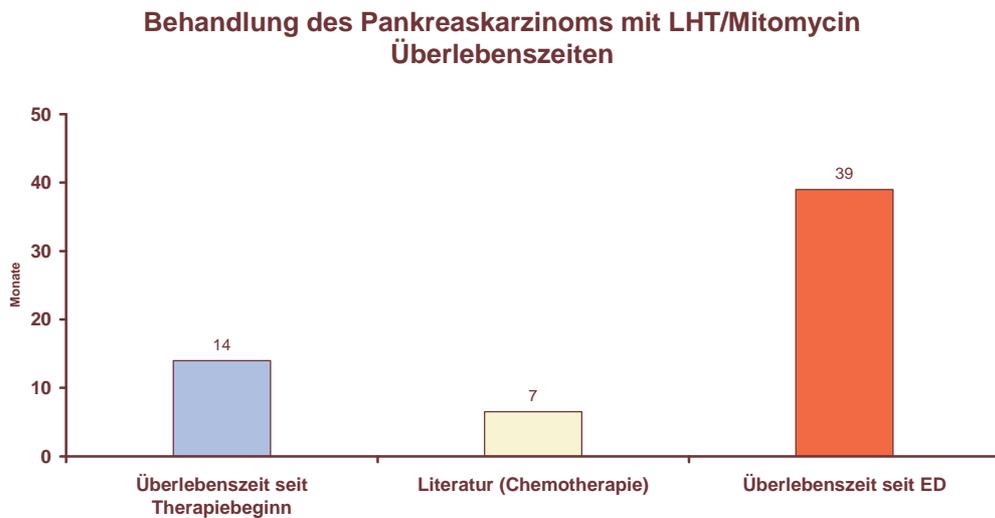


Abb. : Überlebenszeiten nach der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit regionaler Hyperthermie und Chemotherapie (Mitomycin C).