

Einfluss der lokalen HIFU-Behandlung auf das Überleben bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Janik Wolfgang Boewe

aus Mechernich

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova
2. Gutachter: PD Dr. Can Öztürk

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1 Pankreaskarzinom.....	7
1.1.1 Epidemiologie.....	7
1.1.2 Behandlungsmöglichkeiten des Pankreaskarzinoms	8
1.2 Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall (HIFU).....	11
1.2.1 Wirkungsweise	11
1.2.2 Einsatzgebiete.....	13
1.3 Fragestellung.....	14
2. Material und Methoden	16
2.1 Patientenkollektive	16
2.1.1 Non-HIFU-Kohorte	16
2.1.2 HIFU-Kohorte	17
2.1.3 Vergleichsanalyse der Kohorten.....	19
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.3 HIFU-Ablation	23
2.4 Zu untersuchende Parameter.....	24
2.5 Statistische Auswertung	25
3. Ergebnisse	26
3.1 Klinische Charakteristika der Patientenkollektive	26
3.2 HIFU-Ablation: Therapeutische Parameter.....	31
3.3 Überlebensanalyse.....	32
3.4 HIFU-bezogene unerwünschte Ereignisse	41
4. Diskussion	43

5.	Zusammenfassung	54
6.	Abbildungsverzeichnis	56
7.	Tabellenverzeichnis	57
8.	Literaturverzeichnis	58
9.	Erklärung zum Eigenanteil	79
10.	Danksagung	80

Abkürzungsverzeichnis

1L-HIFU	First-Line-HIFU-Therapie
95%CI	95%-Konfidenzintervall
BSC	Best supportive care
CA19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CTx	Chemotherapie-Regime
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FOLFIRINOX	5-Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan und Oxaliplatin
HIFU	Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Classification of Diseases, 10th Revision
IL-10	Interleukin-10
IPMN	Intraduktal papillär-muzinöse Neoplasie
LK	Lymphknoten
MR-Thermometrie	Magnetresonanz-Thermometrie
MRgHIFU	Magnetresonanztomographie-gesteuerter HIFU
NALIRIFOX	Irinotecan, 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin
NAPOLI	Nanoliposomales Irinotecan/5-FU
NET	Neuroendokriner Tumor
SD	Standardabweichung
TGF- β	Transforming Growth Factor beta
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

UKB	Universitätsklinikum Bonn
US	Ultraschall
USA	United States of America
USgHIFU	Ultraschall-gesteuerter HIFU
WHO-Schema	Weltgesundheitsorganisation-Schema

1. Einleitung

1.1 Pankreaskarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz des duktalen Adenokarzinoms des Pankreas liegt in Deutschland bei 20.230 Menschen und macht damit über 95 % aller Pankreaskarzinome aus (Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2024). Obwohl beide Geschlechter in Deutschland etwa gleich häufig betroffen sind, liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Männern bei 72 Jahren, bei Frauen hingegen bei 76 Jahren (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2024). Da das Pankreaskarzinom in der Regel über einen langen Zeitraum symptomfrei verläuft, erfolgt die Diagnosestellung häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Etwa 80 bis 90% der neu diagnostizierten Patienten mit duktalem Pankreasadenokarzinom gelten als inoperabel (Mazur und Trna, 2023). Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 11 % ist das Pankreaskarzinom die vierhäufigste Krebstodesursache in Deutschland und macht 7,5 % aller Krebstodesfälle bei Männern sowie 9,0 % bei Frauen aus (Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2024). Im internationalen Vergleich zeigt sich, dass das Pankreaskarzinom in den USA bereits die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache darstellt (Siegel et al. 2020) und in der westlichen Welt insgesamt an fünfter Stelle rangiert (Grossberg et al., 2020; Ryan et al., 2014; Seufferlein et al., 2014). Weltweit liegt diese Tumorentität bei Männern an achter und bei Frauen an neunter Stelle der häufigsten Krebstodesursachen (Carrato et al., 2015; Grossberg et al., 2020).

Die 5-Jahres-Überlebensrate ist in Deutschland - neben dieser des Mesothelioms - die niedrigste unter allen Krebserkrankungen. Dies ist vor allem auf die späte Diagnosestellung sowie das hohe Metastasierungspotenzial dieser Tumorentitäten zurückzuführen (Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2024). Die mittlere Überlebenszeit weltweit liegt bei Patienten mit Erstdiagnose im UICC-Stadium I bei 24,1 bis 36 Monaten, im UICC-Stadium IV

hingegen nur bei 4,5 bis 7 Monaten (Khokhlova und Hwang, 2016; Uson Junior et al., 2022). Dies führt dazu, dass beim inoperablen Pankreaskarzinom - trotz Chemotherapie - die 1-Jahres-Überlebensrate lediglich etwa 25 % beträgt und die 5-Jahres-Überlebensrate bei nur rund 1 bis 6 % liegt (Badic et al., 2023; Carrato et al., 2015; Sultana et al., 2007; Tonini und Zanni, 2021; Yau und Leeds, 2022). Trotz des rasanten medizinischen Fortschritts der letzten Jahrzehnte konnten in der Therapie des Pankreaskarzinoms bislang nur begrenzte Erfolge erzielt werden. Dies lässt sich auch daran erkennen, dass die Inzidenzrate in den letzten 10 Jahren um etwa 4 % sowie die Mortalität um ungefähr 2,5 % angestiegen sind (Carrato et al., 2015; Grossberg et al., 2020; Yu et al., 2025). In den kommenden Jahren wird sogar ein noch schnellerer Anstieg der Inzidenz erwartet. Dies führt dazu, dass aufgrund der weltweit steigenden Inzidenzrate und der weiterhin niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate davon ausgegangen wird, dass das Pankreaskarzinom bis 2030 die zweithäufigste Krebstodesursache sein wird (Carrato et al., 2016; Ferlay et al., 2015; Grossberg et al., 2020; McGuigan et al., 2018; Park et al., 2021; Rahib et al., 2014).

1.1.2 Behandlungsmöglichkeiten des Pankreaskarzinoms

Eine kurative Therapie des Pankreaskarzinoms ist ausschließlich durch eine operative Resektion realisierbar (Doi et al., 2008). Diese ist lediglich in den UICC-Stadien I und II möglich, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann (Raut et al., 2007; Wagner et al., 2004).

Für eine kurative Therapie ist zuvor eine Einschätzung der Resektabilität mittels bildgebender Diagnostik notwendig. Ebenso müssen präoperativ der Allgemeinzustand des Patienten sowie der *Performance Status* (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) erhoben werden, um die Indikation für diesen komplexen operativen Eingriff stellen zu können (Seufferlein et al., 2013). So stellt beispielsweise ein ECOG-Performance-Status \geq zwei eine relative Kontraindikation für eine Resektion dar (Kim et al., 2017; Sukharamwala et al., 2012; Tas et al., 2013). Insgesamt orientiert sich die Resektabilität an den ABC-Kriterien der International Association of Pancreatology (IAP). Hierfür sind die räumliche Beziehung des Tumors zu den naheliegenden Gefäßen, der Tumormarker CA19-9, der Befall regionärer Lymphknoten sowie der ECOG-Performance-Status von Bedeutung. Sind die Befunde der bildgebenden Diagnostik uneindeutig oder besteht der Verdacht auf eine Peritonealkarzinose, kann

eine Staging-Laparoskopie weitere Informationen zur Einschätzung der Resektabilität des Pankreaskarzinoms liefern (Satoi et al., 2011). Kontraindikationen für eine Resektion des Pankreastumors sind ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium oder die Infiltration arterieller Oberbauchgefäße, des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior (UICC-Stadium III). Ebenso wird von einer operativen Tumorentfernung beim Vorliegen von Fernmetastasen (UICC-Stadium IV) abgeraten (Agalianos et al., 2016; Cao et al., 2017; Gebauer et al., 2018). Eine hohe Komorbidität des Patienten spricht ebenfalls gegen eine Operation (Mollberg et al., 2011; Ouassi et al., 2010; Shrikhande et al., 2007). Dies führt dazu, dass eine kurative Resektion lediglich in 10 bis 20 % der Fälle möglich ist (Kleeff et al., 2016; Neoptolemos et al., 2018). Gleichzeitig liegt das Langzeitüberleben nach Resektion ohne zusätzliche therapeutische Maßnahmen unter 20 % und die mediane Überlebenszeit bei etwa 20 - 22 Monaten (Khokhlova und Hwang, 2016; Wagner et al., 2004). Daher wird zusätzlich zur Operation eine adjuvante Chemotherapie bei R0- und R1-Resektion in den UICC-Stadien I bis III empfohlen (Conroy et al., 2018; Stocken et al., 2005). Eine neoadjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie kann bei borderline resektablen Tumoren durchgeführt werden, um eine operative Resektion möglich zu machen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2024). Die mit Gemcitabin oder FOLFIRINOX empfohlene adjuvante Chemotherapie sollte über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt werden und zeigt einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben (Neoptolemos et al., 2004; Oettle et al., 2007).

In etwa 80 % der Fälle wird das Pankreaskarzinom in einem inoperablen Stadium diagnostiziert. Der initial schmerzlose Ikterus stellt das häufigste Erstsymptom des Pankreaskopfkarzinoms dar. Weitere häufige Symptome sind Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust tumorbedingte Schmerzen durch Infiltration nach retroperitoneal und des Plexus coeliacus sowie der Pankreatitis ähnelnde Symptome wie Übelkeit und Erbrechen. Bei Inoperabilität des Pankreaskarzinoms ist eine palliative Chemotherapie indiziert. Diese soll das Tumorwachstum des Primarius verhindern, tumorbedingte Symptome reduzieren und Komplikationen vermeiden. Für die Erstlinientherapie sind hierbei FOLFIRINOX, NALIRIFOX oder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel der derzeitige Standard und haben die Monotherapie mit Gemcitabin seit einigen Jahren abgelöst. Die

Monotherapie mit Gemcitabin findet als Erstlinientherapie nur noch bei reduziertem Allgemeinzustand des Patienten ihren Einsatz (Conroy et al., 2011; Hoff et al., 2013; Sohal et al., 2016; Trouilloud et al., 2014). Welches Therapieregime als Erstlinientherapie gewählt wird, hängt primär von dem ECOG-Performance Status und den Komorbiditäten ab (Sohal et al., 2016).

Häufig kann ein Tumorprogress trotz leitliniengerechter Erstlinientherapie nicht abgewendet werden, so dass der Einsatz einer Zweitlinientherapie notwendig wird. Die systemischen Zweitlinientherapien sind häufig begrenzt möglich und werden in der Regel nur bei einem ECOG ≤ 2 empfohlen (Sohal et al., 2018; Walker et al., 2014). Nach einer Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX wird folgend in der Regel eine Gemcitabin-basierte Zweitlinientherapie durchgeführt, wobei Gemcitabin plus nab-Paclitaxel der Gemcitabin-Monotherapie überlegen ist. (Chikhareva et al., 2023; Conroy et al., 2011; Huh et al., 2021; Jesus et al., 2020; Santucci et al., 2022). Bei Tumorprogress während einer Gemcitabin-basierten Erstlinientherapie sollte, in Abhängigkeit von verschiedenen Kriterien, eine Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan/5-FU (NAPOLI-Regime) oder FOLFIRINOX eingesetzt werden.

Da es aktuell noch keine evidenzbasierten Daten bezüglich des Nutzens einer Drittlinientherapie oder späterer Therapielinien gibt, sollte vor Indikation einer weiteren Therapielinie (> 2) primär das Verhältnis von Nutzen und erwarteten Nebenwirkungen abgewogen werden (Sohal et al., 2018). Des Weiteren stehen in geeigneten Fällen unabhängig vom Tumorstadium neue minimal invasive bis invasive Verfahren, wie zum Beispiel die Kryotherapie, die Radiofrequenzablation (RFA) oder die Mikrowellentherapie als adjuvante lokale endo- und extrakorporale Therapieoptionen zur Verfügung. Obwohl diese Verfahren minimal invasiv sind, bringen diese auch potenzielle Nebenwirkungen und Komplikationen mit sich.

Neben der eigentlichen Tumorthерапie spielt die Behandlung der zahlreichen tumorassoziierten Symptome eine wichtige Rolle. Tumorbedingte Schmerzen, die sich meist als Oberbauch- und Rückenschmerzen präsentieren, finden sich bei ca. 80 % aller Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom (Seufferlein et al., 2014). Zur medikamentösen Therapie dieser Beschwerden wird auf das WHO-Schema zurückgegriffen, häufig werden mit der Erstdiagnose Opioidanalgetika eingesetzt

(Marinangeli et al., 2004). Bei unzureichender Schmerzlinderung kann eine Blockade des Ganglion coeliacum oder eine rückenmarksnahe Anästhesie vorgenommen werden, die jedoch eine zeitlich begrenzte und häufig nur eingeschränkte Wirkung zeigen (Gilmer-Hill et al., 1999; Staats et al., 2001). Neben Tumorschmerzen sind die tumorbedingte Cholestase und Duodenalobstruktion häufige Symptome und können unter anderem mittels Stenteinlage behandelt werden. Außerdem stehen chirurgische Verfahren wie die Anlage einer biliodigestiven Anastomose oder einer Gastroenterostomie zur Verfügung (DiFronzo et al., 1998; Moss et al., 2006; Song et al., 2004). Abgesehen von den tumorbedingten Symptomen führt vor allem die palliative Chemotherapie durch ihre zahlreichen Nebenwirkungen zu weiteren Beschwerden. Nebenwirkungen sind unter anderem Infektionen, Neutropenie, Neuropathie und gastrointestinale Beschwerden (Dale et al., 2016; Hoff et al., 2013; Kuschel et al., 2015; Moore et al., 2007; Scheithauer et al., 2016). Trotz der Fortschritte in der Standardtherapie ist die Langzeitprognose weiterhin sehr gering, während gleichzeitig die weltweite Inzidenzrate stetig ansteigt. Aufgrund dessen sind der Einsatz und die Erforschung neuer Therapieverfahren von enormer Bedeutung (Ferlay et al., 2018; Rahib et al., 2014).

1.2 Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)

1.2.1 Wirkungsweise

In der Medizin wird der Ultraschall nicht nur als diagnostisches Mittel eingesetzt, sondern findet auch zunehmend Verwendung als innovative therapeutische Methode. Der hoch-intensive fokussierte Ultraschall (HIFU) wird zur Ablation von soliden Tumoren, wie z. B. dem Pankreaskarzinom, Prostatakarzinom oder Uterusmyom, eingesetzt (He et al., 2020; Margreiter et al., 2010; Peek et al., 2015).

Zur genauen Zielführung ist bei der Anwendung des HIFU eine Bildgebung notwendig, um den genauen Ablationsort zu detektieren und den Therapieeffekt zu beurteilen. Hierfür eignen sich der diagnostische Ultraschall (Ultraschall-gesteuerter HIFU, USgHIFU) oder die Magnetresonanztomographie (MRT-gesteuerter HIFU, MRgHIFU). Der USgHIFU bietet im direkten Vergleich den Vorteil der Echtzeitbildgebung mit Ultraschall, was auch eine Anwendung bei Lageveränderung des Zielareals ermöglicht. Dies ist unter anderem bei Bauchorganen, wie z.B. dem Pankreas, von Nutzen. Der

MRgHIFU hingegen wird vor allem bei Organen angewendet, die ihre Position während der Therapie nicht verändern. Anwendung findet das MRgHIFU daher vor allem bei Uterusmyomen und Knochentumoren, mit dem Vorteil der Möglichkeit einer MR-Thermometrie im Zielgebiet.

Der HIFU nutzt im Vergleich zum diagnostischen Ultraschall höhere Energien und Schalldrücke, um seine therapeutische Wirkung zu erzielen. Während HIFU-Schallköpfe zeitlich gemittelte Intensitäten von 100 bis 10.000 mW/cm², Schalldrücke von bis zu 30 MPa erzeugen und im Frequenzbereich von 0,8 bis 3,5 MHz arbeiten, liegen beim diagnostischen Ultraschall die zeitlich gemittelten Intensitäten zwischen 0,1 und 100 mW/cm², die erzeugten Schalldrücke bei 0,001 - 0,003 MPa und die Schallfrequenz bei 1 - 20 MHz. Beim HIFU werden die therapeutischen US-Wellen (Ultraschall-Wellen) vom sogenannten Transducer außerhalb des menschlichen Körpers generiert und durch spezielle Wandler so gebündelt, wie eine Lupe das Sonnenlicht bündeln kann. Dadurch kommt es im Zielgewebe zu einem Temperaturanstieg bis auf 80 °C und es entsteht ein zigarrenförmiger Fokus mit einer Länge von 8 - 15 mm und einer Breite von 1 - 3 mm (Dubinsky et al., 2008; Marinova et al., 2016 a; Shehata, 2012). Durch das Aneinanderreihen multipler solcher Fokuszonen in benachbarten Schichten wird eine Volumenablation des Tumors erreicht (Abb. 1). Neben der Temperaturerhöhung im Zielgebiet bewirkt die HIFU-Therapie zusätzlich auch mechanische Effekte sowie die Implosion kleiner Gasbläschen, sogenannte inerte Kavitation im Gewebe. Dies alles führt zu einer Gewebedestruktion (Shehata, 2012). Des Weiteren wurde berichtet, dass die HIFU-Ablation einen Einfluss auf verschiedene immunologische Prozesse haben kann (Sun et al., 2022). So entsteht durch die Destruktion von Tumorzellen ein Depot aus Tumorantigenen, welche mittels antigenpräsentierender Zellen eine tumorspezifische Immunantwort stimulieren (Sun et al., 2022; van den Bijgaart et al., 2017). Durch die HIFU-Ablation mit Temperaturen von über 65 °C zeigt sich zudem eine Denaturierung tumorinduzierter immunsuppressiver Signale, wie z.B. TGF-β oder IL-10. Die Kombination einer HIFU-Ablation mit einer Immuntherapie gilt derzeit als vielversprechend, bedarf jedoch weiterer Untersuchungen (van den Bijgaart et al., 2017).

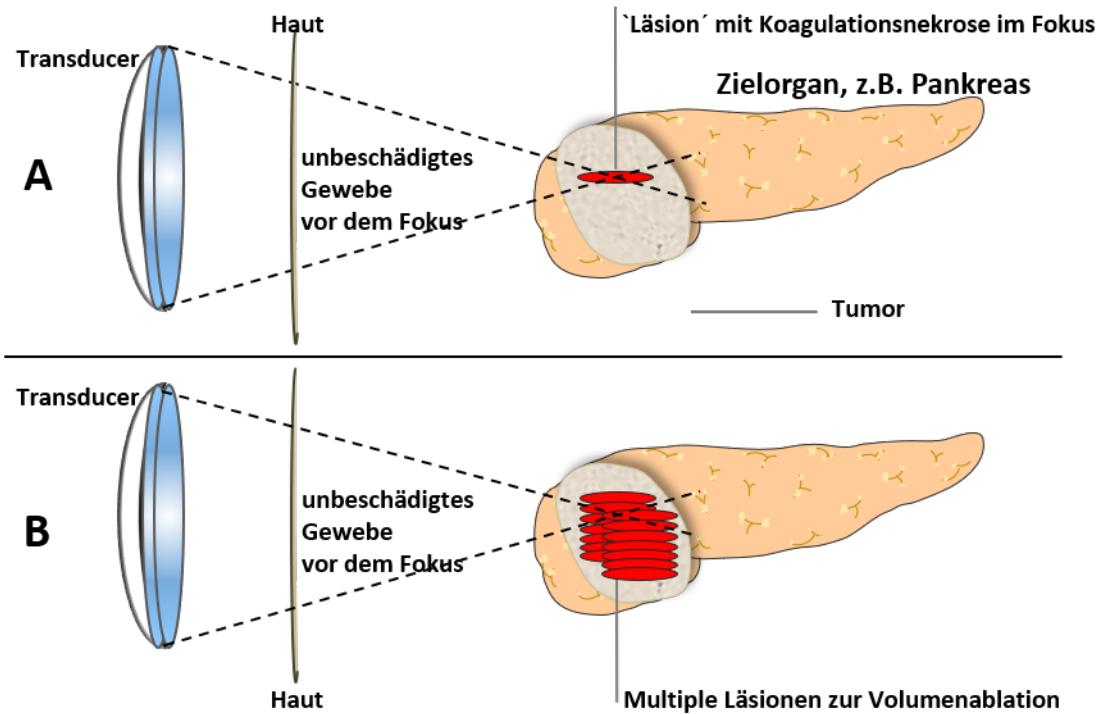


Abb. 1: Wirkweise des HIFU

- A Spezielle Wandler bündeln den hoch-intensiven fokussierten Ultraschall, wie eine Lupe das Sonnenlicht bündeln kann. Dadurch entsteht im Zielgewebe ein zigarrenförmiger Fokus (1 - 3 mm breit, 8 - 15 mm lang), welcher durch verschiedene Mechanismen, vor allem durch Erhitzung, eine Koagulationsnekrose hervorruft.
- B Multiple Läsionen werden durch die Platzierung mehrerer Fokuszonen nebeneinander sowie in benachbarten Schichten erzeugt und führen letztlich zur Volumenablation im Zielareal.

1.2.2 Einsatzgebiete

Der HIFU stellt als ein innovatives, nicht-invasives Therapieverfahren für die Behandlung unterschiedlicher solider Tumore eine weitere Therapieoption dar. Grundsätzlich kann das Verfahren auf jeden Tumor bzw. jedes Organ angewendet werden, welches dem diagnostischen Ultraschall zugänglich ist. Auch wird die Einsatzmöglichkeit der HIFU-Therapie (USgHIFU) gegenwärtig durch einen maximalen Abstand von 115 mm zwischen Hautoberfläche und Zielgewebe limitiert. Eine Ausreitung des Maximalabstandes durch Kompression ist gegebenenfalls individuell möglich.

Der USgHIFU wird primär in der Behandlung von Pankreaskarzinomen sowie Lebertumoren, aber auch Knochentumoren sowie Knochenmetastasen, Uterusmyomen und Adenomyose eingesetzt. Zudem findet der USgHIFU Einsatz in der Therapie von Weichteilsarkomen und zunehmend auch in der von Schilddrüsenknoten. Einzelne Berichte beschreiben auch den Einsatz des USgHIFU bei Nierenzellkarzinomen und den experimentellen Einsatz bei Mammakarzinomen (Chen et al., 2010; Orsi et al., 2010; Siedek et al., 2019; Wu et al., 2003; Wu et al., 2004; Wu et al., 2005; Zhang et al., 2009; Zhang et al., 2014; Zhao et al., 2013). Das MRgHIFU kann zusätzlich zu Uterusmyomen sowie Adenomyse und Knochentumoren auch zur Behandlung von Facettengelenkarthrose eingesetzt werden. Des Weiteren sind einige Anwendungen bei Mammakarzinomen sowie Fibroadenomen beschrieben (Fukunishi et al., 2008; Furusawa et al., 2007; Hynynen et al., 2001; Stewart et al., 2006). In neueren Studien wird ebenfalls der wachsende Einsatz eines speziellen MRgHIFU beim essentiellen sowie parkinsoiden Tremor und bei neuropathischen Schmerzen beschrieben (Siedek et al., 2019), wobei eine komplett andere Bauweise des HIFU-Systems angewendet wird.

1.3 Fragestellung

In den letzten Jahren konnte für Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ein positiver Effekt einer additiven lokalen HIFU-Behandlung bei gleichzeitig einer sehr geringen Nebenwirkungsrate gezeigt werden. Neben dem positiven Einfluss auf das lokale Tumorwachstum und den Krankheitsprogress konnte vor allem eine Reduktion der tumorbedingten Schmerzsymptomatik erreicht werden. Insbesondere letzterer Aspekt ist in Anbetracht der hohen Rate an von Tumorschmerzen Betroffenen sowie der meist unzureichend analgetischen Wirkung klassischer Verfahren inklusive Medikamente von großer Bedeutung. Ebenso bedeutsam ist in diesem Hinblick, dass die HIFU-Behandlung, im Gegensatz zu herkömmlichen Verfahren, ausgesprochen komplikationsarm ist und somit ohne bedeutsame Nachteile die Lebensqualität der Patienten steigert.

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit soll nun untersucht werden, ob die HIFU-Therapie neben dem deutlichen symptomatischen Benefit und dem Beitrag zur Tumorschrumpfung auch einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten mit einem inoperablen Pankreaskarzinom hat.

Derzeit sind nur wenige Daten über die Auswirkung der HIFU-Therapie auf das Gesamtüberleben beim Pankreaskarzinom und keine standardisierten randomisierten Vergleichsstudien verfügbar. Dies liegt zu einem gewissen Grad daran, dass diese lokale Behandlung weltweit nur in einigen wenigen HIFU-Zentren durchgeführt wird. Im Rahmen dieser Promotionsarbeit sollten die Überlebensdaten der am Universitätsklinikum Bonn zusätzlich zur Standardchemotherapie mit HIFU behandelten Patienten mit inoperablem Pankreasadenokarzinom mit den Überlebensdaten einer mit ausschließlich Standardchemotherapie behandelten Kohorte (Non-HIFU-Kohorte) verglichen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektive

2.1.1 Non-HIFU-Kohorte

Für diese vergleichende Überlebensstudie wird eine real-life Patientenkollekte mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Pankreas ($n = 124$), die mindestens eine palliative Erstlinien-Chemotherapie am Uniklinikum Bonn (UKB) erhalten hatte, einbezogen.

Die Patientenkollekte umfasst 80 Männer (64,52 %) und 44 Frauen (35,48 %). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose beträgt 64,7 Jahre ($\pm 11,3$; Median: 65,6; Spannweite: 37,9 - 85,2). Die gesamte Studienkollekte besteht aus 35 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen (UICC-Stadium III) sowie 89 Patienten mit einem fernmetastasierten Pankreaskarzinom (UICC-Stadium IV). Von diesen 124 Patienten weisen 34 Patienten (27,42 %) ein Rezidiv nach vorheriger Therapie in kurativer Absicht auf. Alle Patienten erhalten eine palliative Erstlinien-Chemotherapie, davon 68 (54,84 %) FOLFIRNOX und 56 (45,16 %) eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie. 67 (54,03 %) Patienten erhalten ausschließlich die palliative Erstlinientherapie ohne anschließende Zweitlinientherapie. Bei 38 (30,65 %) der 124 Patienten schließt sich an die Erstlinientherapie noch eine Zweitlinientherapie an, bei 19 (15,32 %) Patienten drei bzw. vier palliative Chemotherapie-Regimes.

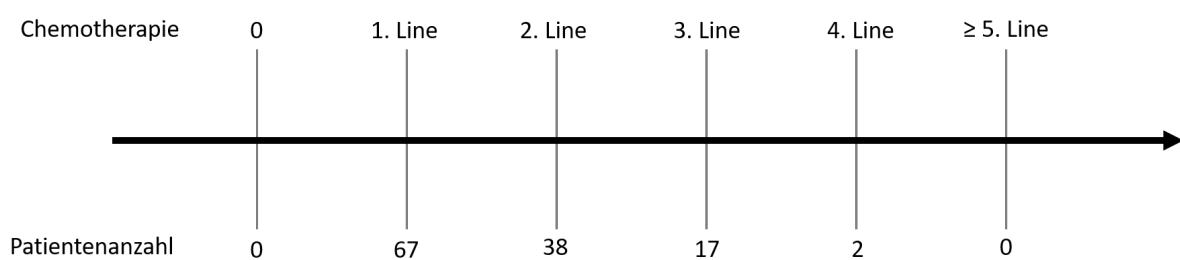


Abb. 2: Palliative Chemotherapie-Regimes der Non-HIFU-Kohorte

Bei 16 (12,90 %) der 124 Patienten ist zu Beginn des Palliativzeitraums ausschließlich das Vorliegen des lokal fortgeschrittenen Karzinoms diagnostiziert. 47 (37,90 %) Patienten weisen zu diesem Zeitraum schon Metastasen (lokoregional oder fern) an

einer Lokalisation auf. Bei 61 (49,20 %) Patienten finden sich Metastasen in zwei oder mehr Lokalisationen, wie Tabelle 1 zeigt.

Der zum Zeitpunkt der Palliativdiagnose bestimmte Tumormarker CA19-9 liegt bei 99 Patienten (79,84 %) über dem Referenzwert von 34 U/ml (16 Patienten ohne Daten).

2.1.2 HIFU-Kohorte

Die HIFU-Kohorte umfasst insgesamt 161 Patienten, davon 85 Frauen (52,80%) und 76 Männer (47,20%). Zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose sind die Patienten im Durchschnitt 63,0 Jahre ($\pm 10,6$; Median: 61,7; Spannweite: 36,5 – 87,2) alt. Zum selben Zeitpunkt haben 62 Patienten (38,51%) eine Erkrankung im UICC-Stadium III und 99 Patienten (61,49%) im UICC-Stadium IV. Elf der insgesamt 161 Patienten (6,83%) sind nach anfänglich kurativer Intention von einem Rezidiv betroffen.

136 Patienten erhalten eine palliative Erstlinien-Chemotherapie, davon wird bei 73 Patienten (53,68 %) eine FOLFIRINOX-basierte und bei 63 Patienten (46,32 %) eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie durchgeführt. 75 Patienten (46,58 %) erhalten ausschließlich die Erstlinientherapie. Bei 38 der 161 Patienten (23,60 %) schließt sich an die Erstlinientherapie noch eine Zweitlinientherapie an und 23 Patienten (14,38 %) erhalten sogar drei oder mehr palliative Chemotherapie-Regimes. Die HIFU-Kohorte enthält zudem 25 Patienten (15,53 %), die keine palliative Chemotherapie erhalten.

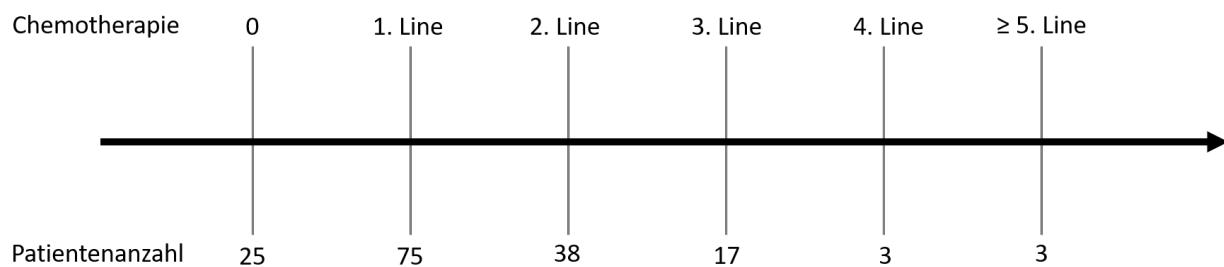


Abb. 3: Palliative Chemotherapie-Regimes der HIFU-Kohorte

Die lokale Behandlung wird im Durchschnitt 279 Tage (Median: 211; Spannweite: 10 - 1560) nach palliativer Diagnosestellung durchgeführt. Bei zwölf Patienten (7,45 %) schließt sich an die erste noch eine zweite HIFU-Behandlung an die durchschnittliche Zeit zwischen beiden HIFU-Behandlungen liegt bei 223 Tagen (± 106 ; Median: 218; Spannweite: 62 - 452).

Die 1L-HIFU-Kohorte besteht aus 83 Patienten (51,55 %), die eine lokale HIFU-Behandlung im Rahmen ihrer palliativen Erstlinien-Chemotherapie erhalten. Von diesen 83 Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Palliativdiagnose 35 Patienten (42,17 %) im UICC-Stadium III und 48 Patienten (57,83 %) im UICC-Stadium IV. Außerdem haben drei dieser 83 Patienten (3,61 %) ein Lokalrezidiv nach vorausgegangener Operation.

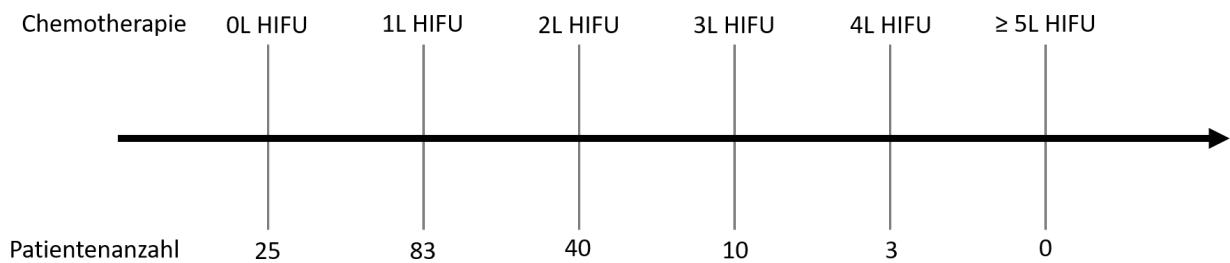


Abb. 4: Durchführung der ersten HIFU-Behandlung zum Zeitpunkt des jeweils aktuellen palliativen Chemotherapie-Regimes

Bei 37 (22,98 %) der 161 Patienten wird zum Zeitpunkt der palliativen Diagnosestellung ausschließlich das Vorliegen einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne eine Fernmetastasierung diagnostiziert. 82 Patienten (50,93 %) weisen zu diesem Zeitraum Metastasen an einer Lokalisation auf. Bei 43 Patienten (26,09 %) finden sich Metastasen in zwei oder mehr Lokalisationen.

Der zum Zeitpunkt der Palliativdiagnose bestimmte Tumormarker CA19-9 liegt bei 123 Patienten (76,40 %) über dem Referenzwert von 34 U/ml (fünf Patienten ohne Daten).

2.1.3 Vergleichsanalyse der Kohorten

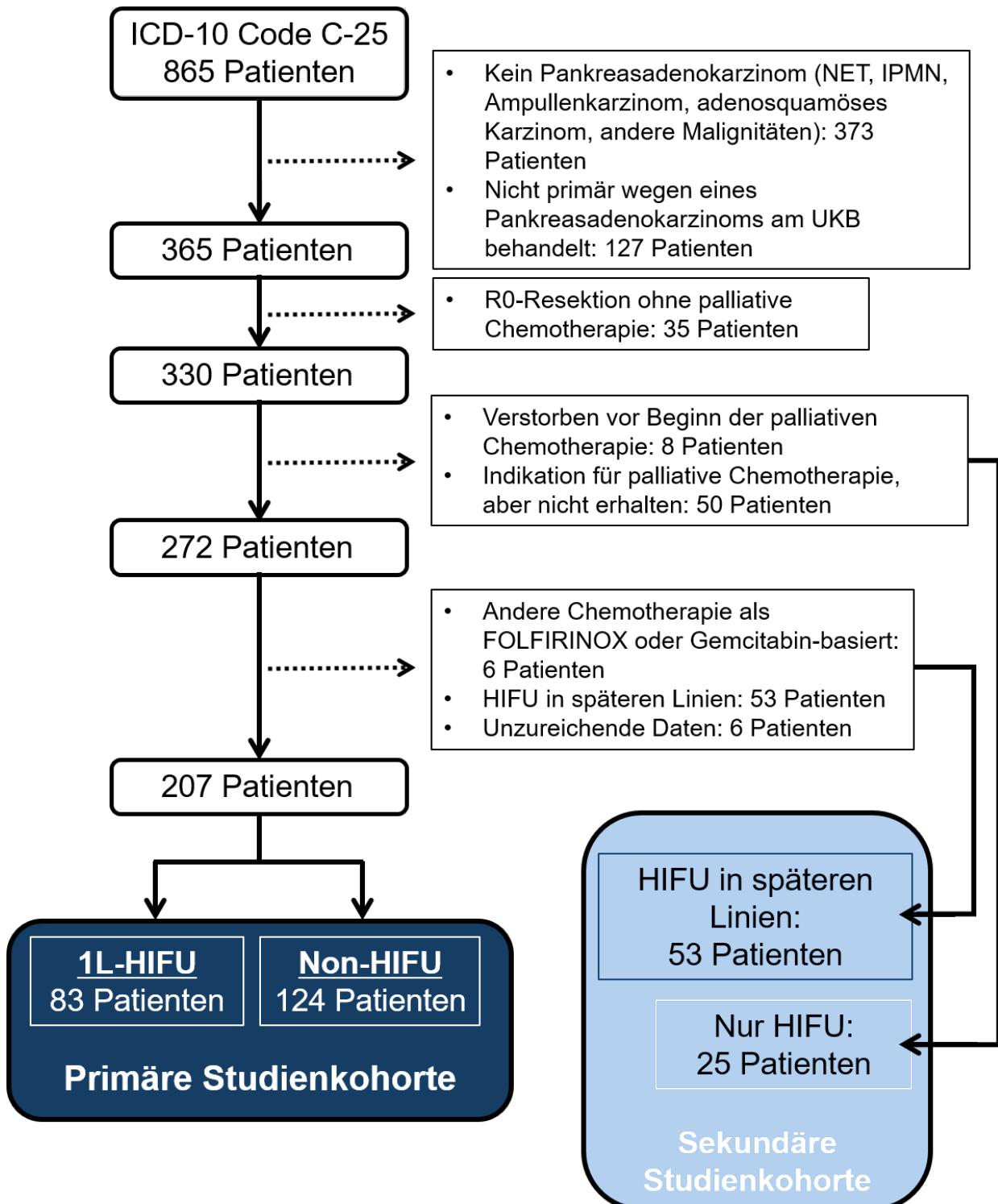


Abb. 5: Konsortdiagramm der Vergleichsanalyse

Tab. 1: Demographische und klinische Charakteristika beider Patientenkollektive

Parameter	Patienten insgesamt	1L-HIFU	Non-HIFU
Studiengruppe	285	83	124
Geschlecht			
Weiblich	129	44	44
Männlich	156	39	80
Alter bei Erstdiagnose	63,5 ± 10,9 Mittelwert ± SD, (Spannweite) [Jahre]	63,2 ± 10,5 (36,5 - 85,5)	64,4 ± 11,4 (37,9 - 85,2)
Alter bei palliativer Diagnose	63,7 ± 10,9 Mittelwert ± SD, (Spannweite) [Jahre]	63,2 ± 10,5 (36,5 - 85,5)	64,7 ± 11,3 (37,9 - 85,2)
ECOG			
Bei palliativer Diagnose			
0	99	28	52
1	136	42	52
2	42	12	15
3	3	1	0
Keine Daten	3	0	5
Tumorlokalisation			
Kopf	148	40	78
Körper	36	11	10
Schwanz	19	4	15
Kopf & Körper	53	17	16
Körper & Schwanz	28	11	4
UICC-Stadium bei palliativer Diagnose			
Stadium III	97	35	35
Stadium IV	188	48	89

Rezidiv			
Nein	240	80	90
Ja	45	3	34
Metastasen-Lokalisation			
bei palliativer Diagnose			
Leber	134	39	58
Lunge	42	8	29
Peritoneum / LK	141	29	73
Sonstige / Knochen	20	3	14
Metastasen-Anzahl			
bei palliativer Diagnose			
0 Lokalisationen	53	20	16
1 Lokalisation	129	45	47
2 Lokalisationen	80	16	46
≥ 3 Lokalisationen	23	2	15
CA 19-9			
Bei Palliativdiagnose			
Positiv (> 34 U/ml)	222	64	99
Negativ	42	17	9
Keine Daten	21	2	16
Biliäre Drainage			
bei palliativer Diagnose			
Kein Stent	217	60	99
Plastikstent	34	13	16
Metallstent	31	9	8
Metall and Plastik	3	1	1
Radiatio			
Nein	266	80	117
Ja	19	3	7

Palliative Erstlinientherapie			
FOLFIRINOX	141	39	68
Gemcitabin-basiert	119	44	56
Anzahl an verschiedenen palliativen Chemotherapie-Regimes			
0 CTx	25	0	0
1L CTx	142	74	67
2L CTx	76	4	38
3L CTx	34	3	17
4L CTx	5	1	2
≥5L CTx	3	1	0

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die lokale HIFU-Behandlung sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Indikation für eine additive HIFU-Behandlung zur systemischen palliativen Standardchemotherapie wird im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz „Gastrointestinale Tumoren“ am Universitätsklinikum Bonn gestellt. Ob eine HIFU-Therapie durchführbar ist, wird bei jedem Tumor im Rahmen einer sogenannten Simulation individuell entschieden. Dabei wird untersucht, ob der jeweilige Tumor dem Ultraschall zugänglich ist und ob genügend Abstand zu umliegenden Risikostrukturen gewährleistet werden kann. Hierbei wird vor allem auf Fremdmaterialien, wie z.B. einliegende Plastik- oder Metallstents, benachbarte Organe des Gastrointestinaltraktes (z.B. Darm- und Magenanteile), Knochen oder vom Tumor ummauerte Gefäße geachtet. Die HIFU-Behandlung wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und nach zustimmender Bewertung durch die zuständige Ethikkommission durchgeführt (Ethiknummer 173/20). Zudem geben vor Therapiebeginn alle Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Tab. 2: Auswahlkriterien für die HIFU-Therapie

<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>
(1) Alter \geq 18 Jahre	(1) chirurgische Resektion möglich (UICC I-II)
(2) inoperables Adenokarzinom des Pankreas mit Indikation zur palliativen Standardtherapie	(2) nicht narkosefähiger Patient
(3) schriftlich dokumentierte Einwilligung	(3) ECOG >2
(4) ECOG ≤ 2	(4) keine ausreichende sonographische Darstellung des Tumors möglich (z.B. postoperativ oder postradiogen)
(5) lokale tumorbedingte Beschwerden, wie z.B. Tumorschmerzen	(5) ausgeprägte Narbenbildung oder offene Wunden entlang des akustischen Zugangsweges
(6) Tumordurchmesser ≥ 2 cm	(6) zahlreiche postoperative Metallclips im Zielgebiet
(7) ausreichende sonographische Darstellbarkeit des Tumors in Bauchlage sowie sicherer akustischer Zugangsweg	(7) akute Infektion, z.B. Cholangitis
(8) maximaler Abstand zwischen der Hautoberfläche und dem weitesten Fokus im Tumor ca. 11 cm	(8) ausgedehnter 4-Quadranten-Aszites
(9) Narkosefähigkeit des Patienten	(9) Infiltration des Magen-Darms-Trakts inklusive Blutung
(10) körperliche Voraussetzungen für Bauchlagerung	

2.3 HIFU-Ablation

Alle HIFU-Patienten werden mit dem HIFU-System *Model JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System (Chongqing Haifu Medical Technology, China)*, welches mit einem Ultraschallgerät zur Echtzeitbildgebung (1 – 8 MHz MyLab70, Esaote, Genua, Italien) ausgerüstet ist, behandelt. Das verwendete HIFU-System verfügt über einen keramischen Wandler zur Erzeugung des therapeutischen Ultraschalls (20 cm Durchmesser, Brennweite 15 cm, Frequenz 0,8 MHz). Am Tag vor der HIFU-Behandlung wird eine spezielle Darmvorbereitung durchgeführt, ähnlich wie vor einer Koloskopie. Zur Unterstützung dieser Maßnahme wird zudem periinterventionell eine Magensonde gelegt, über welche entblähende Mittel (Simeticon[®]) verabreicht werden können. Des Weiteren wird vor der Therapie die Haut der vorderen Bauchwand über dem Behandlungsbereich rasiert, mit Alkohol gereinigt und mit einem speziellen

Entgasungsgerät entlüftet. Dies ist notwendig, um selbst kleinste Luftbläschen aus der Hautpartie der vorderen oberen Bauchwand zu entfernen und somit Hautverbrennungen vorzubeugen. Die HIFU-Ablation wird in Allgemeinanästhesie und in Bauchlage durchgeführt. Die erzeugte Energie im Fokus wird dabei individuell für jeden Patienten angepasst und liegt in der Regel zwischen 200 und 400 Watt. Bei der Ablation wird stets ein Sicherheitsabstand von ca. 1 cm zum Tumorrand, einliegenden Stents sowie gefährdeten Strukturen (z.B. dem Gastrointestinaltrakt) gewahrt. Während der gesamten Behandlung in Vollnarkose werden die Vitalparameter durch die Kollegen der Anästhesiologie überwacht. In der Woche der HIFU-Ablation wird keine Chemotherapie verabreicht.

2.4 Zu untersuchende Parameter

In dieser Studie wird der Einfluss der HIFU-Ablation als additives lokales Therapieverfahren auf das Überleben der Patienten mit einem inoperablen Adenokarzinom des Pankreas untersucht.

Um eine bessere Vergleichbarkeit in der Studie gewährleisten zu können, werden die am Uniklinikum Bonn zwischen 2014 und 2022 behandelten Patienten der HIFU-Kohorte (bestehend aus allen lokal mit HIFU behandelten Patienten) mit der Non-HIFU-Kohorte in einer Subgruppenanalyse verglichen. Die HIFU-Therapie wurde während der palliativen Erstlinientherapie durchgeführt (1L-HIFU-Kohorte). Insgesamt werden für alle Kohorten dieser Vergleichsstudie die in Tabelle 1 aufgelisteten Parameter erhoben und verglichen. Besonderes Augenmerk liegt dabei darauf die Patientengruppen nach der UICC-Klassifikation zu unterteilen und den HIFU-Effekt auf das Überlegen der Patienten im jeweiligen UICC-Stadium zu untersuchen. Des Weiteren sind vor allem das Geschlecht, das Alter bei palliativer Diagnosestellung, das Vorliegen von einem Rezidiv und dem UICC-Stadium zu jenem Zeitpunkt sowie die Wahl der Erstlinientherapie wichtige Parameter für die Beurteilung von potentiellen Vorteilen der HIFU-Behandlung auf das Gesamtüberleben.

2.5 Statistische Auswertung

Die Daten dieser Vergleichsstudie werden mit Stata, Version 16.1 (Stata Corp, Lakeway Antriebs College Station, USA) analysiert. Kontinuierliche Variablen werden mittels Mittelwert, Median, Standardabweichung, Spannweite sowie einem 95 % Konfidenzintervall (95%CI) zusammengefasst. Das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der palliativen Diagnose wird mittels der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Um hierbei eine Vergleichbarkeit zwischen den Patientenkollektiven zu gewährleisten, werden in der Kaplan-Meier-Analyse ausschließlich Patienten inkludiert, deren HIFU-Behandlung während ihrer palliativen Erstlinientherapie (1L-HIFU-Kohorte) stattgefunden hat. In einer separaten explorativen Analyse wird dann das Überleben der übrigen Patienten der HIFU-Kohorte analysiert. Zusätzlich wurde in der Vergleichsanalyse nach verschiedenen Parametern adjustiert. Zur Prüfung der Signifikanz der Überlebensfunktionen zwischen den Kohorten werden der Log-Rank-Test und Wilcoxon-Test durchgeführt. Zur Bewertung der Auswirkungen verschiedener Faktoren (UICC-Stadium III vs. IV; Wahl des Erstlinien-Chemotherapieschemas, ECOG, Geschlecht, Alter und Tumormarker bei Studienbeginn) werden semiparametrische Analysen (Cox-Regression) und lineare Modelle (Poisson mit Korrektur der Expositionszeit) verwendet. Als statistisch signifikant wird ein p-Wert kleiner als 0,05 angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika der Patientenkollektive

In der vorliegenden Studie wurde das Überleben zwischen den oben genannten Patientenkolorten verglichen. Die HIFU-Kohorte hat zusätzlich zur Standardtherapie eine HIFU-Behandlung erhalten, während die Vergleichskohorte, bzw. Non-HIFU-Kohorte, ausschließlich mit der leitliniengerechten Standardchemotherapie behandelt wurde. Um eine bessere Vergleichbarkeit gewährleisten zu können, wurde der Vergleich nicht mit der vollständigen HIFU-Kohorte durchgeführt, sondern mit einer Subgruppe aus HIFU-Patienten, die ihre HIFU-Ablation ausschließlich während ihrer palliativen Erstlinientherapie erhalten haben. Diese Kohorte wird als 1L-HIFU-Kohorte bezeichnet. Anschließend wurden auch die anderen Patienten der HIFU-Kohorte, die die lokale Therapie während anderen Chemotherape-Regimen oder ganz ohne Chemotherapie erhalten haben, separat im Hinblick auf das Überleben analysiert.

Die gesamte HIFU-Kohorte beinhaltete 62 UICC-Stadium-III-Patienten (38,51 %) sowie 99 UICC-Stadium-IV-Patienten (61,49 %). Die Non-HIFU-Kohorte ist durch 35 Patienten im Stadium III (28,23 %) sowie 89 Patienten im Stadium IV (71,77 %) charakterisiert. Insgesamt ist in der Stadienverteilung zwischen den beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied feststellbar ($p = 0,078$). Auch zwischen der 1L-HIFU-Kohorte (III = 35; IV = 48) und der Vergleichskohorte zeigte die Stadienverteilung keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,051$).

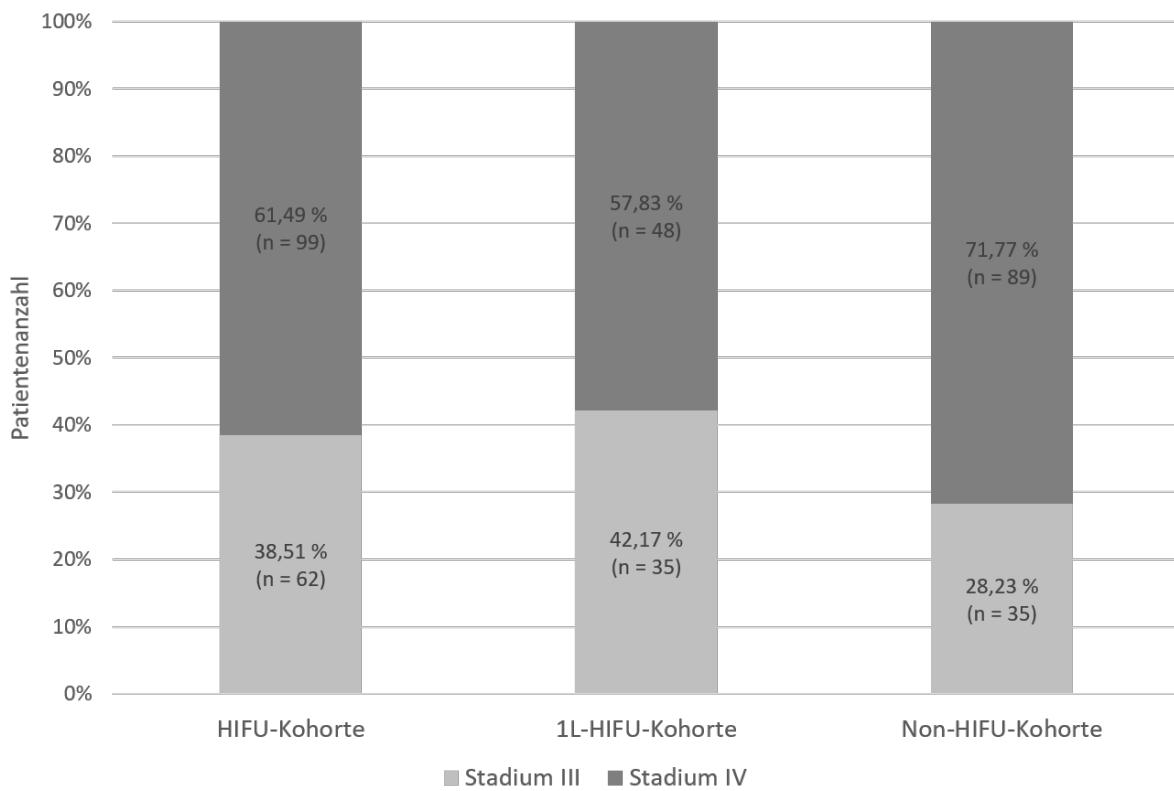


Abb. 6: UICC-Stadium zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose

Auch bei expliziter Betrachtung der von einem Rezidiv betroffenen Patienten und deren UICC-Klassifikation zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose, ist kein signifikanter Unterschied feststellbar. Von den insgesamt elf Rezidivpatienten der HIFU-Kohorte hatten sieben (63,64 %) lediglich ein Lokalrezidiv ohne eine Fernmetastasierung und wurden daher dem UICC-Stadium III zugeordnet. In der Vergleichskohorte waren 13 der 34 Rezidivpatienten (38,24 %) im Stadium III ($p = 0,176$). Sogar die Rezidivpatienten der 1L-HIFU-Kohorte wiesen keinen signifikanten Unterschied zur Vergleichskohorte auf ($p = 1,00$).

Ebenfalls konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Patientenalters zum Zeitpunkt der palliativen Diagnosestellung zwischen den beiden Patientenkollektiven festgestellt werden ($p = 0,1585$). So lag das Durchschnittsalter der HIFU-Kohorte bei 63,0 Jahren ($\pm 10,6$; Median: 61,7; Spannweite: 36,5 – 87,2) und der Non-HIFU-Kohorte bei 64,7 Jahren ($\pm 11,3$; Median: 65,6; Spannweite: 37,9 - 85,2). Die 1L-HIFU-Kohorte

(Mittelwert \pm SD: $63,2 \pm 10,5$; Median: 61,7; Spannweite: 36,5 – 85,5 Jahre) unterscheidet sich ebenso nicht signifikant von der Vergleichskohorte ($p = 0,3345$).

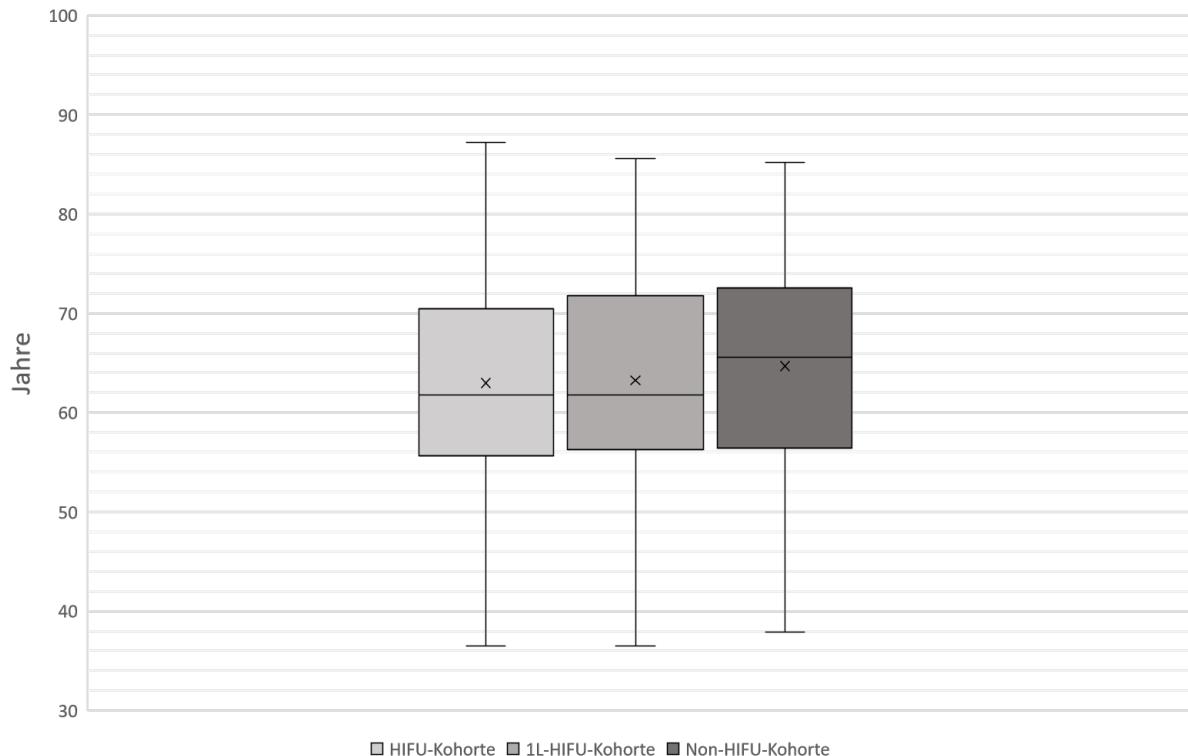


Abb. 7: Alter bei palliativer Diagnose des Pankreaskarzinoms

Ein signifikanter Unterschied ($p = 0,015$ zw. 1L-HIFU & Non-HIFU) konnte hingegen in der Geschlechterverteilung der Kohorten nachgewiesen werden. Während in der HIFU- sowie 1L-HIFU-Kohorte der Anteil der Geschlechter nahezu gleich verteilt ist (52,80 % bzw. 53,01 % Männeranteil), überwiegt in der Non-HIFU-Kohorte der Männeranteil deutlich (64,52 %).

In allen untersuchten Kohorten ist die Wahl der Erstlinientherapie zwischen FOLFIRINOX oder einer Gemcitabin-basierten Chemotherapie nahezu gleich verteilt. In der HIFU- sowie Non-HIFU-Kohorte wurden 53,68 % bzw. 54,84 % der Patienten mit FOLFIRINOX als Erstlinientherapie behandelt ($p = 0,901$). Die 1L-HIFU-Patienten erhielten in 46,99 % der Fälle FOLFIRINOX als Erstlinientherapie, verglichen mit 54,84 % der historischen Kohorte ($p = 0,321$). Insgesamt lässt sich kein signifikanter

Unterschied in der Art der Erstlinientherapie feststellen. Bezuglich der Anzahl der erhaltenen Chemotherapie-Regimes zeigte sich, dass 44,85 % der HIFU-Patienten und 45,97 % der Non-HIFU-Patienten zwei oder mehr palliative Chemotherapie-Regimes erhalten haben ($p = 0,901$). Betrachtet man hingegen die 1L-HIFU-Kohorte, so unterscheidet sich diese hinsichtlich der der Anzahl der erhaltenen Chemotherapie-Regimes signifikant von der Non-HIFU-Kohorte ($p < 0,001$). Eine genaue Übersicht über die Anzahl der stattgefundenen palliativen Chemotherapie-Regimes findet sich in Tabelle 1.

Zwischen den untersuchten Kohorten ist ein signifikanter Unterschied beim erhobenen Tumormarker CA19-9 zum Zeitpunkt der Palliativdiagnose festzustellen (Normbereich ≤ 34 U/ml). Während bei der HIFU-Kohorte (fünf Patienten / 3,11 % ohne Daten) 123 Patienten (76,40 %) positiv und 33 Patienten negativ (20,50 %) auf den Tumormarker CA19-9 getestet wurden, waren es bei der Non-HIFU-Kohorte (16 Patienten / 12,90 % ohne Daten) 99 positive Patienten (79,84 %) und neun negative Patienten (7,26 %). In der 1L-HIFU-Kohorte (zwei Patienten / 2,41 % ohne Daten) hatten 64 Patienten (77,11 %) einen pathologischen und 17 Patienten (20,48 %) einen normwertigen CA19-9-Wert. Trotz des statistisch signifikanten Unterschieds fällt auf, dass der prozentuale Anteil der positiven Patienten zwischen den Kohorten sehr ähnlich ist (HIFU=76,40%, 1L-HIFU=77,11%, Non-HIFU=79,84%).

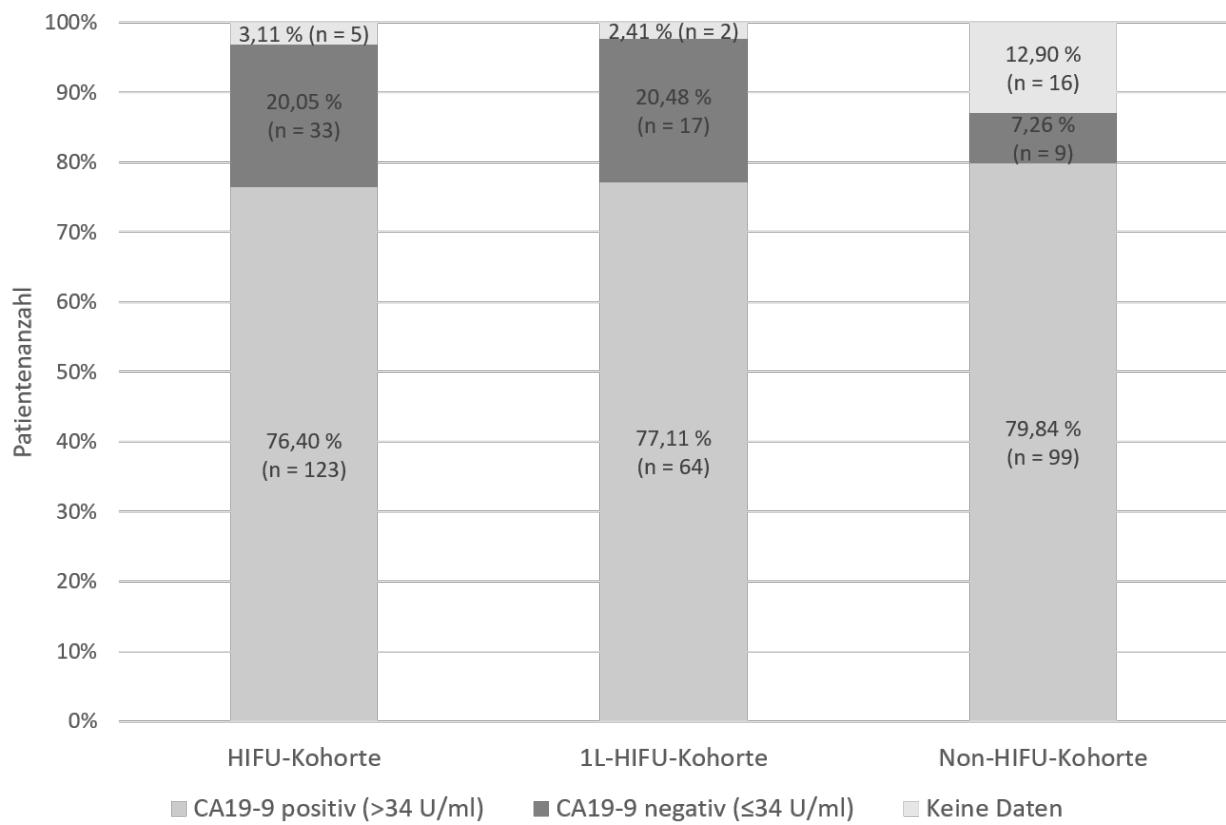


Abb. 8: Tumormarker CA19-9 zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose

Im Vergleich der HIFU- sowie der 1L-HIFU-Kohorte mit der Non-HIFU-Kohorte gibt es bezüglich der Parameter Radiatio ($p = 0,636$ bzw. $0,743$) sowie einliegender Galleableitung keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,171$ bzw. $0,552$).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in den besonders relevanten Parametern (UICC-Stadium, Alter bei palliativer Diagnose, Geschlecht und Wahl der Erstlinientherapie), abgesehen von der Geschlechterverteilung kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten (HIFU vs. Non-HIFU und 1L-HIFU vs. Non-HIFU) besteht.

Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der ersten HIFU-Behandlung und dem Todesdatum (bei drei Patienten Datum des letzten Kontakts) liegt bei 276 Tagen (± 270). Der Median beträgt 179 Tage (2 – 1395 Tage).

3.2 HIFU-Ablation: Therapeutische Parameter

Bei allen Patienten wurde die HIFU-Ablation in Bauchlage unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die reine Behandlungszeit variierte zwischen 40 und 389 Minuten in Abhängigkeit von der Tumogröße, Tumorlage (Abstand zwischen der Hautoberfläche und dem Tumor) sowie unterschiedliches Ansprechen des Tumors auf den therapeutischen Ultraschall. Die Beschallungsleistung im Fokus (200 - 400 W) wurde für jeden Patienten individuell festgelegt; dabei wurde ein Sicherheitsabstand ca. 1 cm zum Tumorrand und zu einliegenden Risikostrukturen (z.B. Gallengangsstents) eingehalten.

Tab. 3: Therapeutische Parameter der HIFU-Behandlung (1. Behandlung) von 161 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

Behandlungszeit^a	[min]	143 ± 56^b (40 - 389) ^c
Beschallungszeit	[s]	1.026 ± 391 (270 – 2.452)
Gesamtenergie	[J]	315.980 ± 136.147 (53.720 – 851.200)
Mittlere Leistung	[W]	307 ± 61 (186 - 400)

Tab. 4: Therapeutische Parameter der HIFU-Behandlung (1. Behandlung) während der palliativen Erstlinientherapie von 83 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

Behandlungszeit^a	[min]	139 ± 49 (56 - 301) ^b
Beschallungszeit	[s]	1.013 ± 388 (314 – 2.452)
Gesamtenergie	[J]	313.924 ± 133.713 (93.600 – 851.200)
Mittlere Leistung	[W]	311 ± 59 (200 - 400)

Tab. 5: Therapeutische Parameter der 2. HIFU-Behandlung von zwölf Patienten (7,5%) mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

Behandlungszeit^a	[min]	153 ± 70 (71- 292) ^b
Beschallungszeit	[s]	1.096 ± 519 (418 - 2231)
Gesamtenergie	[J]	342.623 ± 170.725 (163.900 – 721.700)
Mittlere Leistung	[W]	314 ± 62 (200 - 399)

^a Zeit zwischen Positionierung des Patienten auf dem Behandlungstisch und der letzten Beschallung

^bMittelwert ± Standardabweichung

^c Spannweite

Um Hautverbrennungen zu vermeiden und der Entstehung eines subkutanen Ödems entgegenzuwirken, wurden die Hautareale entlang des akustischen Zugangswegs regelmäßig durch Palpation überprüft und gekühlt. Sobald erkennbare Grauskala-Veränderungen im Zielbereich auftraten oder spätestens nach 50 Sekunden Beschallung in einem bestimmten Fokus, wurde zum nächsten Fokus gewechselt, um eine Volumenablation zu erzielen. Gegen Ende der Behandlung wurde eine kontrastmittelverstärkte Sonographie (CEUS) durchgeführt. Wurde dabei das behandelte Areal ohne Kontrastmittelanreicherung dargestellt, galt dies als ausreichender Therapieerfolg, andernfalls wurde die HIFU-Ablation fortgesetzt. Die HIFU-Behandlung wurde im Rahmen eines stationären Aufenthaltes durchgeführt (zwei bis fünf Tage).

3.3 Überlebensanalyse

Die Analyse des Gesamtüberlebens bezieht sich auf insgesamt 207 Patienten, die zwischen 2014 und 2022 am Universitätsklinikum Bonn aufgrund eines fortgeschrittenen Pankreasadenokarzinoms therapiert wurden: 83 Patienten, die während ihrer Erstlinienchemotherapie zusätzlich HIFU bekommen haben (1L-HIFU-Kohorte), 124 Patienten mit systemischer Chemotherapie (Non-HIFU-Kohorte).

Das mediane Überleben betrug 15,83 Monate in der 1L-HIFU-Kohorte und 9,83 Monate in der Non-HIFU-Kohorte (HR 0,52; 95%CI: 0,33; 0,86; $p = 0,0011$)

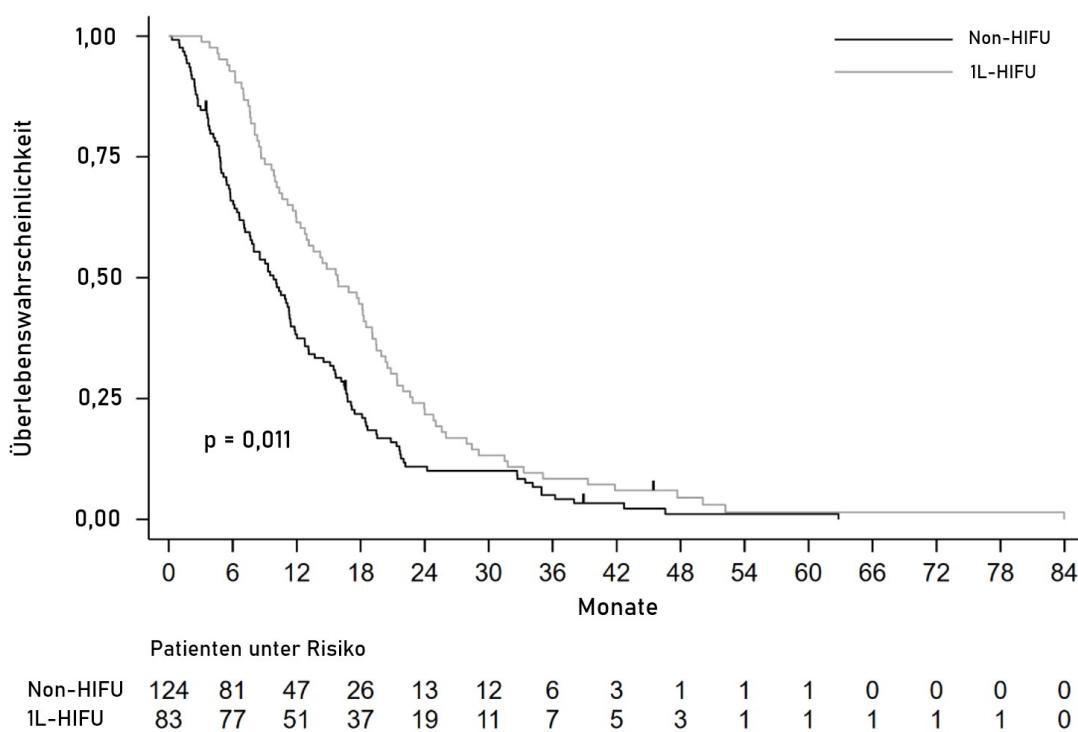


Abb. 9: Gesamtüberleben - Gesamtkohorte

Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben in Monaten mit einem medianen Gesamtüberleben von 15,8 Monaten (95%CI: 12,4; 19,1) für die 1L-HIFU-Kohorte und 9,8 Monaten (95%CI: 7,6; 11,4) für die Non-HIFU-Kohorte ($p = 0,0011$).

Der Überlebensvorteil durch die HIFU-Therapie änderte sich auch nach Adjustierung für den Einfluss von ECOG, Art des Chemotherapie-Regimes und Krankheitsstadium nicht signifikant. So lag die Hazard Ratio nach Adjustierung für alle drei genannten Parameter bei 0,59 (95%CI: 0,43; 0,79; $p < 0,0001$) für die 1L-HIFU-Kohorte im Vergleich zur Non-HIFU-Kohorte.

Vergleicht man die Überlebensrate nach 6 Monaten, 1 Jahr, 2, 3 sowie 4 Jahren seit der Palliativdiagnose, zeigt sich auch hierbei die 1L-HIFU-Kohorte gegenüber der Non-HIFU-Kohorte überlegen, wie Tabelle 6 darstellt.

Tab. 6: Überlebensraten seit der Palliativdiagnose

Zeit seit Palliativdiagnose	Überlebensrate 1L-HIFU	Überlebensrate Non-HIFU	p-Wert
6 Monate	92,77 %	65,95 %	0,1656
1 Jahr	61,45 %	38,27 %	0,291
2 Jahre	21,69 %	10,92 %	0,0009
3 Jahre	8,43 %	5,04 %	0,0024
4 Jahre	4,52 %	1,12 %	0,0041

Bei fokussierter univariater Betrachtung der Patienten im UICC-Stadium III zeigte sich sowohl vor als auch nach Adjustierung um die Auswirkungen von ECOG sowie Chemotherapie ein signifikanter Überlebensvorteil der HIFU-Kohorte im Vergleich zur Non-HIFU-Kohorte, bezogen auf das mediane Überleben. So lag die mediane Überlebenszeit von Patienten im UICC-Stadium III in der HIFU-Kohorte (n = 38) bei 18,5 Monaten (95% CI: 12,77; 21,4) und in der Non-HIFU-Kohorte (n = 28) bei 10,9 Monaten (95%CI: 6,63; 15,13) ($p = 0.0018$) (HR: 0,52; 95%CI: 0,33; 0,85; $p = 0,010$).

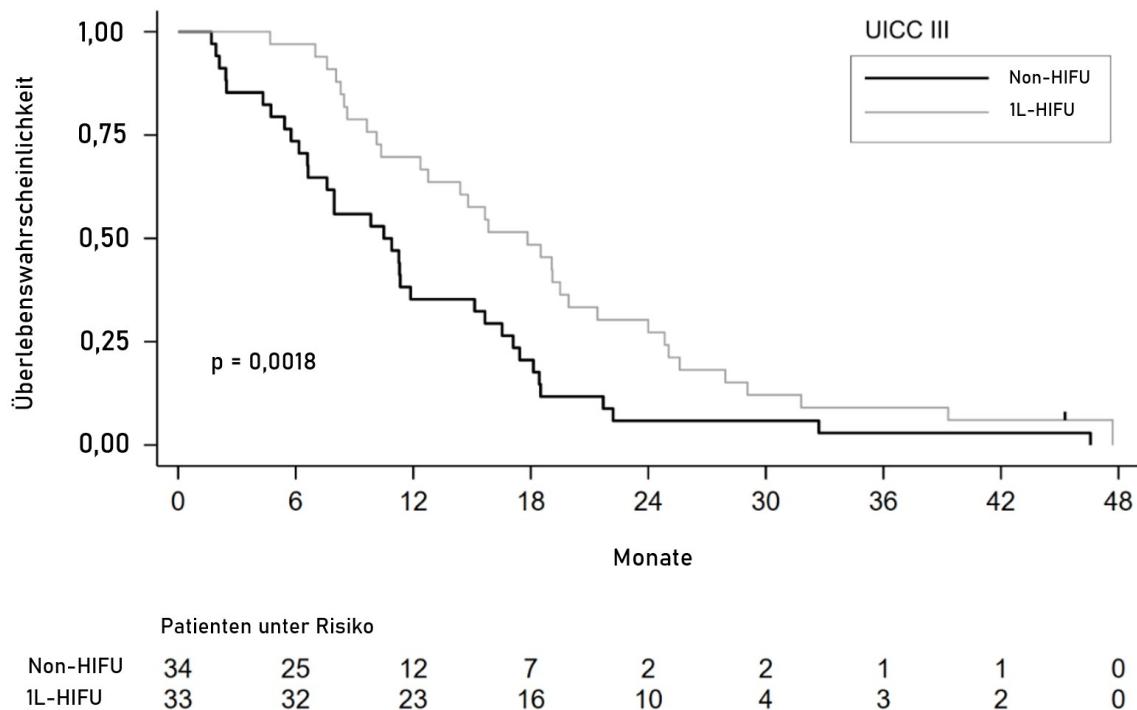


Abb. 10: Gesamtüberleben – UICC-Stadium III

Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben von Patienten im UICC-Stadium III in Monaten mit einem medianen Gesamtüberleben von 18,5 Monaten (95%CI: 12,8; 21,4) für die 1L-HIFU-Kohorte und 10,9 Monaten (95%CI: 6,6; 15,1) für die Non-HIFU-Kohorte ($p = 0,0018$).

Selbst nach Adjustierung um die Auswirkungen von ECOG und Chemotherapie betrug die Hazard Ratio für die mit HIFU behandelten Patienten im UICC-Stadium III 0,38 (95%CI: 0,23; 0,64) ($p < 0,0001$). Die Überlebensraten der HIFU-Patienten im Stadium III sind in Tabelle 7 abgebildet.

Tab. 7: Überlebensraten für Patienten im UICC-Stadium III

Zeit seit Palliativdiagnose	Überlebensrate 1L-HIFU	Überlebensrate Non-HIFU	p-Wert
6 Monate	97,14 %	74,29 %	0,6434
1 Jahr	71,43 %	37,14 %	0,2830
2 Jahre	31,43 %	8,57 %	0,0182
3 Jahre	14,29 %	5,71 %	0,0038
4 Jahre	7,62 %	2,86 %	0,0020

Bei fokussierter Betrachtung der Patienten im UICC-Stadium IV zeigte sich ebenfalls sowohl vor als auch nach Adjustierung um die Auswirkungen von ECOG sowie Chemotherapie ein signifikanter Überlebensvorteil der HIFU-Kohorte im Vergleich zur Non-HIFU-Kohorte, bezogen auf die mediane Überlebenszeit. So lag die mediane Überlebenszeit von Patienten im UICC-Stadium IV in der HIFU-Kohorte (n = 45) bei 13,1 Monaten (95%CI: 9,97; 18,2) und in der Non-HIFU-Kohorte (n = 95) bei 9,3 Monaten (95%CI: 6,4; 11,43) ($p = 0,006$) (HR: 0,72; 95%CI: 0,50; 0,98; $p = 0,05$).

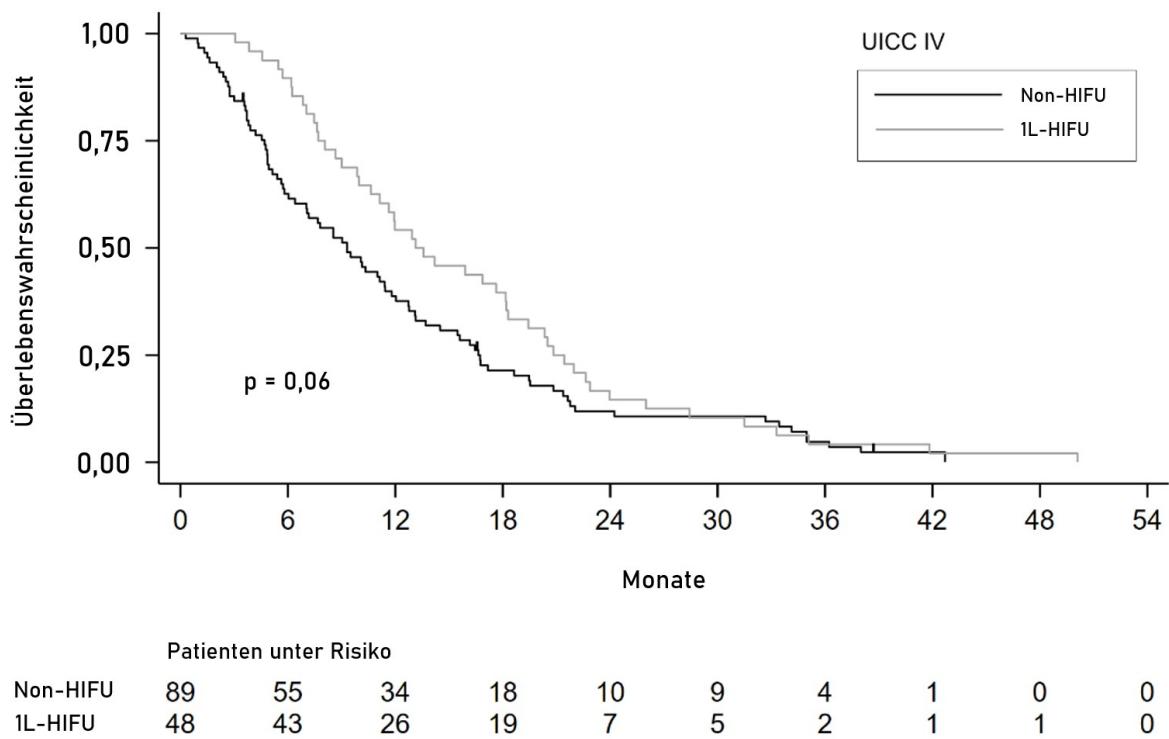


Abb. 11: Gesamtüberleben – UICC-Stadium IV

Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben von Patienten im UICC-Stadium-IV in Monaten mit einem medianen Gesamtüberleben von 13,1 Monaten (95%CI: 10,0; 18,2) für die 1L-HIFU-Kohorte und 9,3 Monaten (95%CI: 6,4; 11,4) für die Non-HIFU-Kohorte ($p = 0,006$).

Tab. 8: Überlebensraten für Patienten im UICC-Stadium IV

Zeit seit Palliativdiagnose	Überlebensrate 1L-HIFU	Überlebensrate Non-HIFU	p-Wert
6 Monate	89,58 %	62,63 %	0,2035
1 Jahr	54,17 %	38,72 %,	0,0066
2 Jahre	14,58 %	11,91 %	0,0024
3 Jahre	4,17 %	4,76 %	0,003
4 Jahre	2,08 %	0 %	0,0096

Bei Patienten mit einem Tumorrezipidiv nach chirurgischer Resektion zeigte sich in der um 34 % geringeren Sterbewahrscheinlichkeit der HIFU-Patienten ein signifikanter Effekt der HIFU-Behandlung, wenn man sie um den Effekt des Rezidivs adjustiert (HR: 0,66; 95%CI: 0,45; 0,94; $p = 0,025$).

Hinsichtlich des Regimes der palliativen Erstlinien-Chemotherapie hatten Patienten, die eine FOLFIRINOX-Chemotherapie erhielten ($n = 107$), eine mediane Überlebenszeit ab der Palliativdiagnose von 18,3 Monaten (95%CI: 13,57; 22,63) in der HIFU-Kohorte ($n = 39$) und von 10,33 Monaten (95%CI: 7,97; 12,77) in der Non-HIFU-Kohorte ($n = 68$) ($p = 0,0012$).

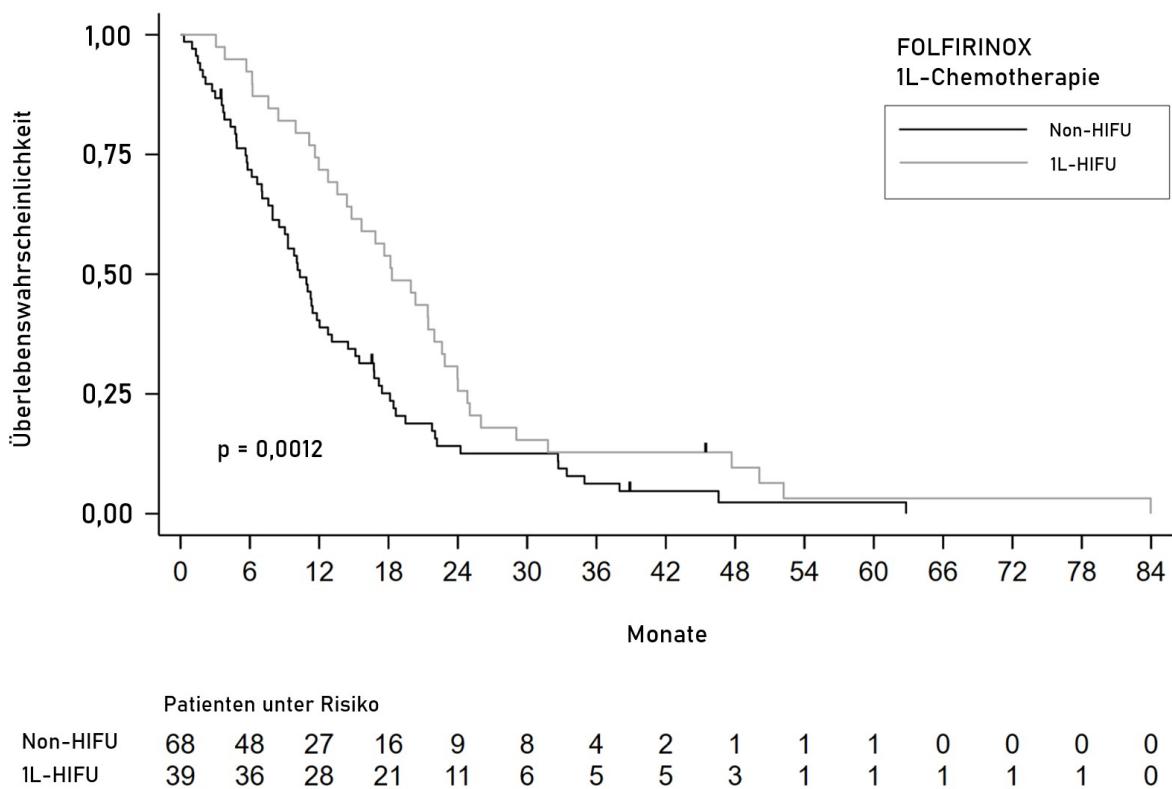


Abb. 12: Gesamtüberleben - FOLFIRINOX

Die Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben der mit FOLFIRINOX behandelten Patienten zeigt ein medianes Gesamtüberleben von 18,3 Monaten (95%CI: 13,6; 22,6) für die 1L-HIFU-Kohorte und 10,3 Monaten (95%CI: 8,0; 12,8) für die Non-HIFU-Kohorte ($p=0,0012$).

Betrachtet man bei den mit einer FOLFIRINOX-Chemotherapie behandelten Patienten ausschließlich diese, die sich im UICC-Stadium III befinden, so zeigte sich in der HIFU-Kohorte ($n = 17$) ein medianes Überleben von 24 Monaten (95%CI: 14,4; 31,8) und in der Non-HIFU-Kohorte ($n = 21$) von 10,9 Monaten (95%CI: 6,63; 17,4). Im Stadium IV betrug die mediane Überlebensdauer 16,9 Monate (95%CI: 9,97; 21,43) mit HIFU ($n = 22$) versus 10,3 Monate (95%CI: 7,03; 13,1) ohne HIFU-Behandlung ($n = 47$) ($p = 0,0278$).

Bei Patienten mit Gemcitabin-basierter Erstlinien-Chemotherapie ($n = 100$) betrug die mediane Überlebensdauer 12,4 Monate (95%CI: 9; 18,2) in der HIFU-Kohorte ($n = 44$) und 7,7 Monate (95%CI: 5,4; 11,4) in der Non-HIFU-Kohorte ($n = 56$) ($p = 0,0031$).

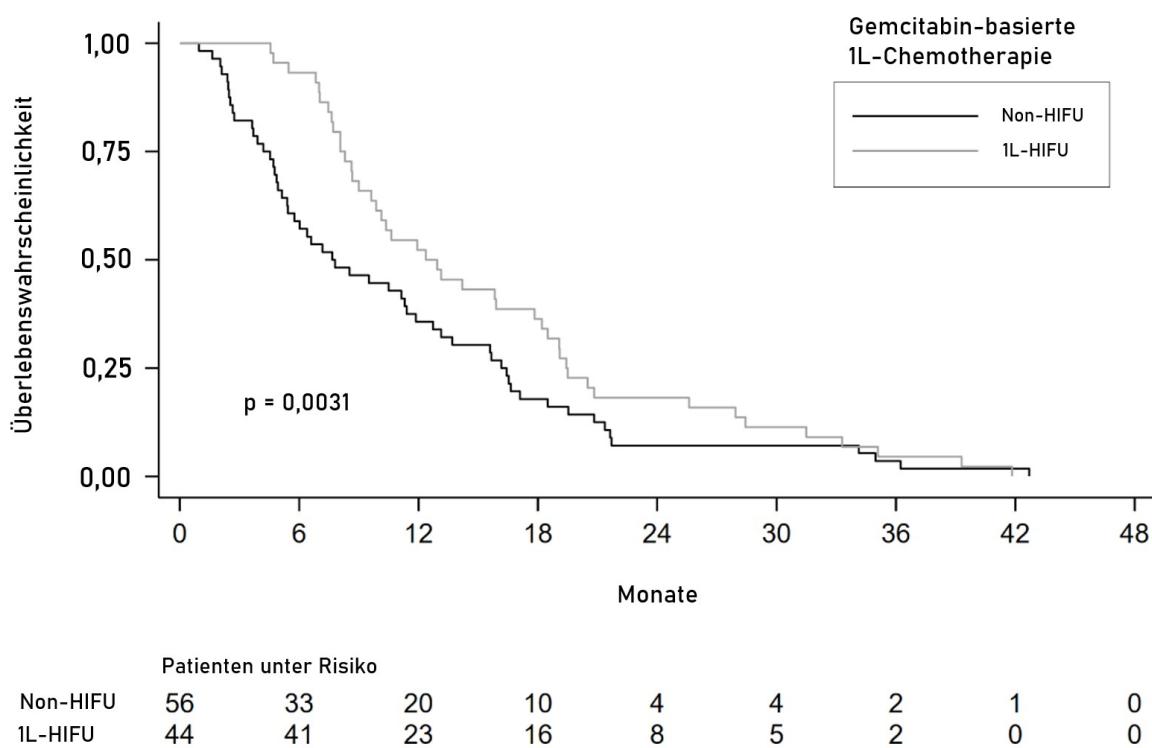


Abb. 13: Gesamtüberleben – Gemcitabin-basierte Chemotherapie

Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben von Patienten, die mit einer Chemotherapie auf Gemcitabin-Basis behandelt wurden: medianes Gesamtüberleben von 12,4 Monaten (95%CI: 9; 18,2) für die 1L-HIFU-Kohorte und 7,7 Monaten (95%CI: 5,4; 11,4) für die Non-HIFU-Kohorte ($p=0,0031$).

Für das Stadium III betrug die Überlebenszeit bei mit Gemcitabin-basierter Erstlinien-Chemotherapie behandelten Patienten 12,37 Monate (95%CI: 8,63; 19,07) mit HIFU ($n = 18$) gegenüber 10,5 Monaten (95%CI: 2,47; 16,53) ohne HIFU ($p = 0,038$). Für das Stadium IV wurde ein medianes Überleben von 11,93 Monaten (95%CI: 8,07; 18,2) bei mit HIFU behandelten Patienten ($n = 26$) gegenüber 7,17 Monaten (95%CI: 4,87; 11,4) bei den ohne HIFU behandelten Patienten beobachtet.

Hinsichtlich des Erstlinien-Chemotherapie-Regimes betrug die Hazard Ratio 0,66 (95%CI: 0,53; 0,84) für das Stadium III ($p = 0,001$) und 0,84 (95%CI: 0,71; 0,96) für das Stadium IV ($p = 0,044$).

In einer explorativen Analyse wurde zusätzlich das Gesamtüberleben aller weiteren HIFU-Patienten, die entweder während einer späteren Linie der systemischen Chemotherapie mit HIFU behandelt wurden oder überhaupt keine Chemotherapie erhalten hatten, ausgewertet. Dabei zeigte sich eine mediane Überlebensdauer von 16,87 Monaten (95%CI: 14,43; 23,43) für Patienten, die während der Zweitlinienchemotherapie mit HIFU behandelt wurden (n = 40) sowie von 18,57 Monaten (95%CI: 12,37; 29,87) für Patienten, die während der Drittlinien- oder einer späteren palliativen Chemotherapie mit HIFU behandelt wurden (n = 13).

Die mediane Überlebensdauer der ohne Chemotherapie und somit neben BSC (best supportive care) ausschließlich mit HIFU behandelten Patienten betrug 6,67 Monate (n = 25, n = 11 im Stadium III, n = 14 im Stadium IV) (95%CI: 5,8; 8,87). Bei diesen Patienten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Krankheitsstadien festgestellt werden. So lag die mediane Lebenszeit ab dem Zeitpunkt der Palliativdiagnose bei 6,8 Monaten (95%CI: 5,07; 15,43) für Stadium-III-Patienten und 6,27 Monaten (95%CI: 4,6; 7,93) ($p = 0,551$) für Stadium-IV-Patienten.

3.4 HIFU-bezogene unerwünschte Ereignisse

Bei der Mehrheit der mit HIFU behandelten Patienten (> 99 %) traten nur wenige, kurz andauernde und selbstlimitierende Nebenwirkungen auf, die mit der HIFU-Behandlung assoziiert waren. Als transiente periprozedurale Nebenwirkungen nach der Ablation wurde eine leichte bis mäßige Schwellung des subkutanen Fettgewebes der oberen vorderen Bauchwand (n= 52 von 161, 32 %) oder des Bauchfetts und der gastrointestinalen Organe (40 von 161, 25 %) im akustischen Zugangsweg beobachtet. Bei 44 Patienten (27 %) bildeten sich diese innerhalb von wenigen Wochen spontan zurück, während sie bei 9 Patienten (6 %) zu einer klinisch unbedeutenden subkutanen Induration (≤ 2 cm) führten. Außerdem kam es bei zwei Patienten zu lokalen oberflächlichen Hautverbrennungen ersten Grades im Bestrahlungsbereich, die ohne spezifische Therapie innerhalb von 3 Wochen abklangen. 84 von 161 Patienten (52 %) litten bis zu 20 Stunden nach der HIFU-Behandlung an Oberbauchschmerzen, die von leicht bis schwer reichten. Bei neun Patienten (6 %) wurde laborchemisch ein Anstieg der Pankreaslipase beobachtet, jedoch zeigten diese klinisch keine Pankreatitis-Symptome. Bei einem Patienten (0,6 %) mit sehr fortgeschrittener Erkrankung, der die

lokale HIFU-Ablation während einer Drittlinien-Chemotherapie erhalten hatte, trat eine tödliche HIFU-assoziierte Komplikation auf: die zuvor vom Tumor ummauerte, filiform eingeengte Arteria mesenterica superior, wurde durch die Tumorschwellung verschlossen, was trotz der notfallmäßigen Stentimplantation und einer Notfall-Operation innerhalb weniger Tage zum Tod. Es wurden keine weiteren schwerwiegenden oder langanhaltenden Nebenwirkungen oder Komplikationen im Zusammenhang mit der lokalen HIFU-Behandlung beobachtet.

4. Diskussion

In dieser Vergleichsstudie werden die potenziellen Überlebensvorteile einer additiven Behandlung mit hoch-intensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) in Kombination mit einer systemischen palliativen Standardchemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreasadenokarzinom untersucht. Bisher wurde gezeigt, dass die lokale HIFU-Behandlung bei der Mehrheit der Patienten erhebliche Vorteile in der Schmerzlinderung und Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen bietet (Marinova et al., 2019; Marinova et al., 2021; Orsi et al., 2010; Strunk et al., 2016; Wang et al., 2011). In unserer Studie zeigten Patienten, die zusätzlich zur palliativen systemischen Chemotherapie mit FOLFIRINOX oder einem Gemcitabin-basierten Regime eine lokale HIFU-Behandlung erhielten, ein statistisch signifikant längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten in der Non-HIFU-Gruppe (15,8 Monate versus 9,8 Monate, $p = 0,0011$).

Die Wirksamkeit der systemischen Chemotherapie in der palliativen Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Pankreasadenokarzinoms wurde in zahlreichen Studien untersucht. Die aktuellen Frontline-Therapieschemata FOLFIRINOX (5-FU/LV, Irinotecan und Oxaliplatin) sowie nab-Paclitaxel plus Gemcitabin zeigten in ihren jeweiligen Phase-III-Zulassungsstudien ein medianes Gesamtüberleben von 11,1 Monaten (95%CI: 9,0 - 13,1) und 8,5 Monaten (95%CI: 7,9 - 9,5 Monate) (Conroy et al., 2011; Hoff et al., 2013). Prospektive Daten über den Einsatz von FOLFIRINOX bei lokal fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs deuten auf ein noch längeres Gesamtüberleben von 15,1 Monaten (95%CI: 11,9 - 20,3) hin (Ducréux et al., 2022).

Die Wirksamkeit beider Therapieschemata wurde auch in systematischen Reviews und Meta-Analysen bewertet. In einer neueren Meta-Analyse verglichen Nichetti et al. die Überlebensergebnisse in Phase-III-Studien von FOLFIRINOX ($n = 433$), NALIRIFOX ($n = 383$) und nab-Paclitaxel plus Gemcitabin ($n = 1756$). Die mediane Überlebenszeit betrug 11,1 Monate (95%CI: 10,1 - 12,3) für NALIRIFOX, 10,4 Monate (95%CI: 9,8 - 10,8) für nab-Paclitaxel plus Gemcitabin und 11,7 Monate (95%CI: 10,4 - 13,0) für FOLFIRINOX (Nichetti et al., 2024). In einem 2019 publizierten systematischen Review

über Real-World Daten von Patienten mit lokal fortgeschrittenem sowie metastasiertem Pankreaskarzinom ($n > 6915$) wurde für FOLFIRINOX ein medianes Gesamtüberleben von 8,6 - 15,9 Monaten und für nab-Paclitaxel plus Gemcitabin eines von 6,1 - 14,4 Monaten beschrieben (Chiorean et al., 2019).

Große Beobachtungsstudien aus Korea ($n = 4120$) und Europa ($n = 3432$) bestätigen die oben genannten Ergebnisse: die Behandlung mit FOLFIRINOX zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 11 Monaten und mit nab-Paclitaxel plus Gemcitabin von 10 Monaten, während in Europa mit FOLFIRINOX behandelte Patienten eine Überlebenszeit von 13,6 Monaten und mit nab-Paclitaxel plus Gemcitabin von 11,8 Monaten hatten (Park et al., 2024; Taieb et al., 2023).

Aus den Vereinigten Staaten ($n = 1102$) und den Niederlanden ($n = 1236$) stammende populationsbezogene Studien liefern darüber hinaus weitere Daten aus der Praxis. In den Vereinigten Staaten hatten Patienten, die FOLFIRINOX erhielten, ein medianes Gesamtüberleben von 9,3 Monaten und diejenigen, die nab-Paclitaxel plus Gemcitabin erhielten, hatten ein Gesamtüberleben von 6,9 Monaten (Klein-Brill et al., 2022). Patienten aus den Niederlanden hatten eine vergleichsweise niedrigere Überlebenszeit von 6,6 Monaten mit FOLFIRINOX und 4,7 Monaten mit nab-Paclitaxel plus Gemcitabin (Pijnappel et al., 2021). Die Überlebensdaten unserer reinen Standard-Chemotherapie-Gruppe (Non-HIFU-Kohorte) sind in etwa vergleichbar mit den berichteten Ergebnissen aus Real-World-Studien, welche von einem Überleben unter Standardchemotherapie von 6,0 bis 9,5 Monaten berichten. (Ning et al., 2019; Sofuni et al., 2021). Die Interpretation von Daten aus der Praxis wird häufig durch die heterogene Verteilung der Tumorstadien erschwert. Studien, in denen sowohl lokal fortgeschrittene als auch metastasierte Pankreaskarzinome unter dem Oberbegriff "fortgeschrittener Bauchspeicheldrüsenkrebs" zusammengefasst werden, berichten, dass metastasierte Fälle 27-90% der Kohorte ausmachen (Median: 63 %) (Chiorean et al., 2019). Der Anteil der metastasierten Fälle in unserer Non-HIFU-Kohorte liegt mit 77,4 % ebenfalls in diesem Bereich.

Bezogen auf die Chemotherapie-Regime profitierte in unserer Studie sowohl die FOLFIRINOX-Gruppe (18,3 vs. 10,3 Monate), als auch die Gemcitabin-basierte Gruppe

(12,4 vs. 7,7 Monate) von einer gesteigerten Überlebensdauer durch die Kombination mit HIFU.

Ähnliche synergistische Effekte der Kombination aus HIFU-Behandlung und systemischer Chemotherapie wurden aus dem ostasiatischen Raum berichtet. Jedoch ist die Übertragbarkeit auf kaukasische Patienten sehr begrenzt, wie eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung des Einflusses der ethnischen Zugehörigkeit gezeigt hat (Kooragayala et al., 2024). Darüber hinaus wurde in früheren Berichten häufig eine Gemcitabin-Monotherapie oder die in China übliche Kombination aus Gemcitabin und Oxaliplatin eingesetzt und nicht die heutzutage in westlichen Ländern üblichen Kombinationschemotherapien (FOLFIRINOX, NALIRIFOX, nab-Paclitaxel plus Gemcitabin). Nichtsdestotrotz liefern diese Ergebnisse wertvolle Erkenntnisse für die Gesamtbewertung der vorteilhaften synergistischen Effekte der Kombination vom Standardchemotherapie mit lokalem HIFU.

Beispielsweise untersuchten Ning et al. die Überlebenszeit bzgl. einer Gemcitabin-Monotherapie sowie der Kombination aus Gemcitabin-Monotherapie und HIFU-Behandlung. Hierbei wurde retrospektiv bei 523 Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt, wenn zusätzlich mit HIFU behandelt wurde, gegenüber der alleinigen Gemcitabin-Monotherapie (7,4 vs. 6,0 Monate, $p = 0,002$) (Ning et al., 2019). Über positive Überlebensergebnisse wurde ebenfalls in einer prospektiven einarmigen Studie aus China berichtet. Zhao et al. analysierten die Daten von 39 Patienten, die mit HIFU und Gemcitabin behandelt wurden. Hierbei wurde ein Gesamtüberleben von 12,6 Monaten beobachtet (Zhao et al., 2010).

Eine aus Japan stammende, große prospektive, nicht-randomisierte Beobachtungsstudie ($n = 176$) verglich das Überleben von Patienten, die eine Standardchemotherapie erhielten, mit dem jener Patienten, bei denen zusätzlich zur Standardchemotherapie eine HIFU-Behandlung des Pankreaskarzinoms („HIFU-Gruppe“) erfolgte. In dieser Studie, in der diverse Chemotherapieschemata eingesetzt wurden, lag die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Pankreaskarzinoms bei 21,3 Monaten für die HIFU-Patienten und bei 9,5 Monaten für die Patienten, die ausschließlich mittels Chemotherapie behandelt wurden ($p < 0,001$). In Anbetracht der Tatsache, dass die mediane Zeit bis zum Beginn der HIFU-Therapie in der untersuchten Kohorte 289 Tage betrug, wurde eine Untergruppenanalyse

durchgeführt. Hierbei wurden die Patienten in der reinen Chemotherapie-Gruppe, die eine Drittlinien-Chemotherapie erhielten, mit den Patienten in der HIFU-Gruppe verglichen, die nach der Zweitlinienbehandlung nicht mehr für eine Drittlinien-Chemotherapie in Frage kamen. In dieser Untergruppenanalyse hatte die HIFU-Gruppe im Vergleich zu reinen Chemotherapie-Gruppe ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben (24,1 vs. 17,2 Monate, $p < 0,001$) (Sofuni et al., 2021).

Bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre) mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs führte die Kombination von HIFU und Gemcitabin plus Oxaliplatin zu einem medianen OS von 12,5 Monaten ($n = 38$) (Tao et al., 2019).

Ebenfalls zeigten Ergebnisse aus China aus dem Jahre 2023 ($n = 88$), dass die Behandlungskombination aus einer Chemotherapie mit der HIFU-Behandlung als positiver Prädiktor für ein verbessertes Überleben identifiziert werden kann. Jedoch wurde hierbei keine detaillierte Differenzierung der Chemotherapieschemata beschrieben (Qian et al., 2023).

In einer 2016 von Ning publizierten Studie erhielten insgesamt 436 Patienten eine HIFU-Behandlung. Von den 436 Patienten wurden 345 einmalig bestrahlt während 91 Patienten zwei bis maximal fünf HIFU-Ablationen erhielten. Bei 347 Patienten wurde die HIFU-Behandlung mit einer Chemotherapie kombiniert, wohingegen 89 Patienten ausschließlich mit HIFU therapiert wurden. Die mediane Überlebenszeit der HIFU-Patienten lag bei 7,1 Monaten, die der ausschließlich mittels Chemotherapie behandelten Patienten bei 6 Monaten ($p = 0,005$). Die Subgruppenanalyse zeigte ebenfalls einen Überlebensvorteil für das jeweilige Tumorstadium. So betrug das mediane Gesamtüberleben der Stadium-III-Patienten 8,3 Monate in der HIFU-Gruppe sowie 7,3 Monate in der Non-HIFU-Gruppe ($p = 0,783$). Stadium-IV-Patienten wiesen eine mediane Überlebenszeit von 6,4 Monaten mit sowie 4,2 Monaten ohne HIFU-Behandlung auf ($p < 0,0001$). Zudem zeigte sich in der Studie ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, welche mehr als eine HIFU-Behandlung erhielten. So lag das mediane Gesamtüberleben bei zwei oder mehr HIFU-Therapiezyklen bei 8,6 Monaten im Vergleich zu 6,8 Monaten für eine einzige HIFU-Behandlung ($p = 0,011$) (Ning et al., 2016).

Von besonderem Interesse sind zudem unsere Ergebnisse der Untergruppenanalyse in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium. Obwohl es sich bei der HIFU-Therapie um eine lokale Therapie handelt, profitierten davon nicht nur Patienten im UICC-Stadium III, sondern auch solche im Stadium IV (mit einer Fernmetastasierung). So zeigten Patienten im UICC-Stadium III ein medianes Gesamtüberleben von 18,5 Monaten in der HIFU-Kohorte gegenüber 10,9 Monaten in der Non-HIFU-Kohorte ($p = 0,0018$). Im UICC-Stadium IV lag das Gesamtüberleben bei 13,1 Monate gegenüber den 9,3 Monaten in der Non-HIFU-Kohorte ($p = 0,006$). In Vergangenheit wurde über eine mediane Überlebensdauer von 10 bzw. 6 Monaten für mit HIFU behandelte Patienten im UICC-Stadium III ($n = 13$) bzw. IV ($n = 27$) berichtet (Wang et al., 2011). Die mediane Überlebenszeit unabhängig vom UICC-Stadium lag bei 8 Monaten.

Im Einklang mit der ursprünglichen klinischen Indikation zur Schmerzlinderung wurde die lokale HIFU-Behandlung auch bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Tumorerkrankung und späteren Chemotherapielinien eingesetzt. Die mit HIFU behandelten Patienten in der Zweitlinien- und Drittlinien- oder einer späteren Behandlungsphase hatten ein medianes Gesamtüberleben von 16,9 Monaten (Zweitlinie) und 18,6 Monaten (Dritt- und spätere Linien). Diese Ergebnisse sind dem medianen Gesamtüberleben von 15,83 Monaten in der 1L-HIFU-Kohorte sehr ähnlich. Obwohl diese Berechnung einen „immortal time bias“ aufweist, deutet sie dennoch auf ein Potenzial für den Einsatz der HIFU-Therapie zum Zeitpunkt späterer Behandlungslinien hin. Einen positiven Einfluss von HIFU während der Zweitlinien-Chemotherapie wurde auch zuvor in einer retrospektiven Studie ($n = 120$) aus dem Jahr 2015 gezeigt (Li et al.) Patienten, die mit HIFU während ihrer Zweitlinien-Chemotherapie behandelt wurden, hatten ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zu denen, die nur eine Zweitlinien-Chemotherapie erhielten (10,3 Monate vs. 6,6 Monate, $p < 0,001$) (Li et al., 2015). Darüber hinaus befasste sich eine retrospektive Studie aus China aus dem Jahr 2023 befasste sich mit der Frage, ob die HIFU-Behandlung vor oder nach der Standardchemotherapie effektiver sei und kam zu dem Ergebnis, dass die HIFU-Therapie mit anschließender Chemotherapie überlegen sei. Dabei zeigte die multivariate Analyse einen signifikant positiven Einfluss auf die Überlebensdauer (HR: 0,38; 95% CI: 0,25-0,57, $p < 0,001$) (Dong et al., 2023).

Bei Betrachtung der Kombination aus HIFU-Behandlung und BSC (best supportive care) imponieren unsere Daten im Vergleich zur reinen Patientenversorgung mit BSC vielversprechend. Die explorative Überlebenssubanalyse unserer Patienten, die ausschließlich mit HIFU neben BSC und ohne Standardchemotherapie behandelt wurden, ergab eine mediane Überlebensdauer von 6,7 Monaten (n = 25). Im Gegensatz dazu berichtet eine aus Dänemark stammenden Registerstudie bezüglich der Überlebensdauer von 1697 Patienten unter BSC, von einer medianen Überlebenszeit von 1,6 Monaten (Rasmussen et al., 2020).

In einer weiteren Untersuchung wurde mit 2 Monaten ein ähnlich langes medianes Überleben unter BSC für 39 Patienten beschrieben (Tralongo et al., 2020). Diese Daten sind vergleichbar mit den Ergebnissen über das mediane Überleben unter BSC für 298 Patienten aus 6 verschiedenen Studien im Zeitraum von 1981 bis 2008 (Chin et al., 2018). Hierbei lag die mediane Überlebenszeit der Patienten unter BSC bei 4,5 Monaten (Chin et al., 2018).

Diese Vergleiche zu unseren Patienten mit BSC unterstreichen das Potenzial der HIFU-Therapie - auch ohne systemische Chemotherapie - das Gesamtüberleben zu verlängern. Dies ist möglicherweise auf die Kontrolle des lokalen Tumorwachstums und die Schmerzreduktion zurückzuführen. Dieser Aspekt ist von Bedeutung, da die HIFU-Behandlung vermutlich eine besondere Rolle in der palliativen Tumortherapie von Patienten einnehmen könnte, welche für eine Chemotherapie nicht geeignet sind oder die teilweise schweren Nebenwirkungen der Chemotherapie nicht tolerieren. So könnte die HIFU-Behandlung nicht nur in Kombination mit der Standardchemotherapie eingesetzt werden, sondern auch ohne die Standardchemotherapie einen nebenwirkungsarmen Benefit bezüglich Schmerzreduktion, Verbesserung der Lebensqualität und der Verlängerung der Lebensdauer bieten.

In der Literatur gibt es derzeit einige potenzielle Wirkmechanismen der HIFU-Behandlung, auf die möglicherweise einen positiven Einfluss auf das Überleben zurückzuführen ist.

Einer dieser lokalen Mechanismen, der gegebenenfalls zur Verlängerung der Lebensdauer beitragen könnte, ist die antitumorale Wirkung von HIFU. Diese beruht auf Gewebeerwärmung sowie Kavitationen, die durch die Ultraschallwellen erzeugt werden

und letztlich zu Koagulationsnekrosen, Apoptose, Zellzerstörung und Fibrose führen (Dupré et al., 2017; Hassanuddin et al., 2014; Jiang et al., 2013; Wang et al., 2010). Die Gesamtheit aller bisher nachgewiesenen sowie vermuteten lokalen Wirkmechanismen des HIFU führt zu einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle, was die Rate an lokalen, durch den Tumor verursachten Symptomen reduziert und folglich die Lebensdauer der Patienten positiv beeinflussen kann (Strunk et al., 2016).

Ebenfalls lokal wirksam ist der synergistische Effekt aus der HIFU-Behandlung und der Chemotherapie. Dieser könnte sich zumindest teilweise dadurch erklären lassen, dass die HIFU-Behandlung eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwände bewirkt. Dies führt wiederum zu einer gesteigerten Penetration der Chemotherapeutika durch die Gefäßwände, was schlussendlich höhere Konzentrationen von zytotoxischen Medikamenten im Tumorgewebe ermöglichen kann (Li et al., 2014).

Gleichzeitig bestehen Hinweise darauf, dass die HIFU-Behandlung nicht nur lokale, sondern auch systemische Wirkungen haben könnte. Diese immunogene antitumorale Reaktion wird Abscopal-Effekt genannt (Wang und Sun, 2002; Wang et al., 2010; Tonguc et al., 2021).

Weitere, sich positiv auf das Gesamtüberleben auswirkende Faktoren des HIFU könnten die Schmerzlinderung und die verbesserte Lebensqualität sein, welche die Therapieadhärenz der Patienten bezüglich der Gesamt-Behandlung erhöhen und schlussendlich eine höhere Therapieintensität der Chemotherapie erlauben könnten (Cleeland und Ryan, 1994; Li et al., 2023; Lui et al., 2024; Marinova et al., 2021; Min et al., 2017; Zhu et al., 2019; Sofuni et al., 2022).

Der Zusammenhang zwischen Schmerzlinderung, Lebensqualität und Gesamtüberleben ist ein zentrales Thema intensiver Forschungsarbeiten, insbesondere im Kontext chronischer Erkrankungen wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und neurodegenerativer Leiden. Es gibt Hinweise darauf, dass eine effektive Schmerztherapie die Lebensqualität erheblich verbessern kann. Zudem deuten neuere Erkenntnisse darauf hin, dass Schmerzmanagement in bestimmten Bevölkerungsgruppen mit besseren Überlebenschancen in Verbindung stehen könnte (Andersson, 2009; Hoerger et al., 2019; Temel et al., 2010; Vixner et al., 2023).

Schmerzen stellen einen bedeutenden Faktor dar, der die Lebensqualität bei zahlreichen Gesundheitszuständen beeinträchtigt. Insbesondere bei Krebspatienten ist

eine wirksame Schmerzlinderung mit einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität assoziiert, einschließlich der Reduktion von depressiven Zuständen, Ängsten und körperlichen Einschränkungen. Studien belegen, dass sowohl pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Interventionen zu einer Verbesserung der physischen und der psychischen Lebensqualität beitragen können (Cleeland und Ryan, 1994).

Der direkte Einfluss der Schmerzreduktion auf das Überleben ist komplexer und daher weniger eindeutig belegt. Dennoch gibt es Anhaltspunkte dafür, dass eine angemessene Schmerztherapie in bestimmten Krankheitsbildern mit einer höheren Überlebensrate assoziiert sein kann, insbesondere, wenn sie eine bessere Therapieadhärenz, eine gesteigerte funktionelle Leistungsfähigkeit und ein verbessertes emotionales Wohlbefinden begünstigt.

Bei Krebspatienten trägt die Schmerzbehandlung nicht nur zur Lebensqualitätssteigerung bei, sondern kann möglicherweise auch indirekt die Überlebenszeit beeinflussen, indem sie die Therapieadhärenz erhöht. Eine Schmerzreduktion ermöglicht beispielsweise Chemotherapie oder andere kurative Maßnahmen konsequenter fortzuführen, was sich positiv auf die Überlebenswahrscheinlichkeit auswirken kann (Carvajal et al., 2018; Coveler et al., 2021). Zudem können unbehandelte Schmerzen zur vermehrten Ausschüttung von Stresshormonen wie Cortisol führen, die die Immunabwehr schwächen (Schuller et al., 2012). Eine optimierte Schmerztherapie könnte daher die Immunfunktion stabilisieren und potenziell zur Verbesserung der Überlebenschancen beitragen (Carvajal et al., 2018).

Der Zusammenhang zwischen Schmerzen und Überleben bei Krebserkrankungen ist jedoch vielschichtig und wird durch Faktoren wie das Krankheitsstadium, den allgemeinen Gesundheitszustand und angewandte Behandlungsmethoden beeinflusst (Boland et al., 2015; Zheng et al., 2020; Zylla et al., 2017).

Die wissenschaftliche Evidenz zeigt eine enge Verbindung zwischen Schmerzreduktion, gesteigerter Lebensqualität und bei bestimmten Krankheitsbildern, einer möglichen Verbesserung des Gesamtüberlebens. Diese Erkenntnisse verdeutlichen die zentrale Rolle umfassender Schmerzbehandlungsstrategien als essenziellen Bestandteil der Versorgung von Menschen mit chronischen oder lebensbegrenzenden Erkrankungen.

Beim lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom haben bisher auch andere lokal ablative Verfahren in Kombination mit der Standardchemotherapie potenzielle Überlebensvorteile gezeigt. Die Kombination aus Radiofrequenzablation und Standardchemotherapie zeigte in retrospektiven Analysen eine mediane Überlebenszeit von 19 bis 25,6 Monaten (Giardino et al., 2013; Iancu et al., 2021). Irreversible Elektroporation in Verbindung mit Standardchemotherapie erreichte Überlebenszeiten zwischen 13,3 und 27 Monaten, abhängig vom Studiendesign, der Patientenkollektiv und dem Anteil der Patienten, die Chemotherapie erhielten (Leen et al., 2018; Månsson et al., 2019; Narayanan et al., 2021). Retrospektive Analysen zur chirurgischen Kryoablation ergaben eine Überlebensspanne zwischen 5 und 11,5 Monaten (Kovach et al., 2002; Li et al., 2011; Luo et al., 2016).

Allerdings sind die Ergebnisse aufgrund unausgewogener Studienpopulationen nur eingeschränkt vergleichbar. Diese suboptimalen Resultate sind zum einen auf die invasive Natur der Verfahren und die damit verbundenen Komplikationen zurückzuführen. Die meisten Methoden basieren auf einer offenen chirurgischen oder transkutanen Applikation. Zudem erfordert das notwendige Einbringen von Nadeln, Sonden oder Elektroden spezielles Fachwissen, was die Verfügbarkeit geeigneter Kliniken einschränkt und das Risiko für Komplikationen wie Blutungen, Organverletzungen oder Abtropfmetastasen im Zugangsweg erhöht. Darüber hinaus kann die Wirksamkeit der Behandlung durch den Wärmesenkeffekt in der Nähe großer Gefäße beeinträchtigt werden. Einige Untersuchungen berücksichtigen zudem ausschließlich Patienten mit UICC-Stadium III, von denen nicht alle eine Chemotherapie erhielten und das Gesamtüberleben häufig nur als sekundärer Endpunkt betrachtet wurde. Methodische Unterschiede erschweren daher den direkten Vergleich mit unserer Studie und die periprozeduralen Risiken dieser Verfahren unterscheiden sich grundlegend von denen der HIFU.

Unter all diesen Verfahren hebt sich der HIFU als einzige nicht-invasive Behandlungstechnik hervor. Der HIFU erfordert weder Nadeln, Sonden noch Elektroden zur Entfaltung seiner Wirkung und Durchführung der Behandlung und hat sich als Methode mit einer - in der Mehrheit der Fälle - äußerst geringen Komplikationsrate erwiesen. Das geringe Komplikationsrisiko sowie die im Allgemeinen gute Verträglichkeit zeigte sich auch bei unseren Patienten. Die meisten unerwünschten,

therapieassoziierten Ereignisse waren leicht und selbstlimitierend. Zu den häufigsten transienten Nebenwirkungen gehörten ein vorübergehendes Ödem im akustischen Zugangsweg sowie Oberbauchschmerzen, die ohne langfristige Folgen abklangen. Bei einem Patienten, der während seiner Drittlinien-Chemotherapie mit HIFU behandelt wurde, kam es bedauerlicherweise jedoch zu einer tödlichen Komplikation, was die Notwendigkeit einer sorgfältigen Patientenauswahl und Überwachung während der HIFU-Behandlung unterstreicht. Die von uns beobachtete Mehrheit an komplikationslosen Behandlungen sind unter anderem auch auf die streng angewendeten Einschlusskriterien für die HIFU-Behandlung sowie die Sicherheitsvorkehrungen zurückzuführen. Dieses Sicherheitsprofil steht im Einklang mit früheren Publikationen, die eine geringe Inzidenz schwerer Komplikationen durch die lokale HIFU-Behandlung aufzeigen (Guo et al., 2020; Marinova et al., 2016 b; Marinova et al., 2017; Mouratidis und Haar, 2022; Ning et al., 2019; Yu und Fu, 2014; Yu und Luo, 2011).

Bezüglich der Limitationen der vorliegenden Studie ist zum einen das retrospektive, monozentrische Design zu nennen, das möglicherweise zu einem Selektionsbias in der Gesamtkohorte führt. Darüber hinaus unterscheiden sich die Ausgangscharakteristika hinsichtlich des Tumorstadiums, der CA19-9-Positivität und der Gesamtzahl der durchgeführten Chemotherapielinien, was die Ergebnisse beeinflussen könnte.

Der prognostisch relevante Unterschied im UICC-Stadium wurde durch eine Subgruppenanalyse untersucht, um somit eine höhere Vergleichbarkeit zu erzeugen. In der Subgruppenanalyse lag im jeweiligen UICC-Stadium zwischen der 1L-HIFU-Kohorte und der Non-HIFU-Kohorte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Stadienverteilung vor.

Andererseits zeichnet sich unsere Studie durch einige Aspekte besonders positiv aus. Nach unserem Kenntnisstand handelt es sich um eine der ersten Studien, die eine Gegenüberstellung der alleinigen palliativen Standardchemotherapie mit der Kombination aus HIFU-Behandlung und Chemotherapie im Hinblick auf das Überleben bei kaukasischen Patienten mit fortgeschrittenem Pankreasadenokarzinom vornimmt. Hierbei ist sie derzeit die Studie mit der größten real-life Patientenkohorte.

Darüber hinaus ist es die erste Analyse der Kombination von HIFU und der in den letzten zehn Jahren in westlichen Ländern häufig verwendeten Erstlinien-Chemotherapien (FOLFIRINOX und Gemcitabin-basierte Therapie). Dies könnte eine zukunftsweisende Positionierung von HIFU als therapeutische Option im palliativen Behandlungskonzept des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms ermöglichen.

Zusammenfassend bietet die HIFU-Behandlung beim fortgeschrittenen Pankreasadenokarzinom neben den Vorteilen bei der Schmerzbehandlung und der Verbesserung der Lebensqualität auch einen deutlichen Überlebensvorteil, sowohl im lokal fortgeschrittenen als auch im metastasierten Stadium unter FOLFIRINOX- und Gemcitabin-basierten Chemotherapie. Die Kombination aus dem positiven Einfluss des HIFU auf das Gesamtüberleben und seinem symptomatischen Nutzen insbesondere hinsichtlich des analgetischen Effektes unterstreichen den Stellenwert der lokalen HIFU-Therapie als Teil eines multimodalen Behandlungsansatzes.

Um diese Ergebnisse zu validieren sind nun dringend randomisierte kontrollierte Studien erforderlich. Hierbei könnte es von Interesse sein zu untersuchen, inwiefern Patienten von einer wiederholten HIFU-Behandlung profitieren und ob der Zeitpunkt der HIFU-Ablation vor oder nach Beginn einer palliativen Chemotherapie sowie bei späteren Chemotherapielinien einen Einfluss auf die Lebenszeit hat.

Darüber hinaus könnte die Kombination von HIFU mit neuen Therapien, wie z.B. der Immuntherapie, vielversprechend sein und die Ergebnisse für die Patienten verbessern. Die Untersuchung der molekularen Mechanismen, die der Wirkung von HIFU auf die Schmerzlinderung und Tumorzerstörung zugrunde liegen, könnte auch neue therapeutische Ziele für das Pankreaskarzinom identifizieren.

5. Zusammenfassung

Das Pankreaskarzinom ist eine hochaggressive maligne Erkrankung, die in der Regel lange asymptomatisch verläuft und daher häufig erst in einem fortgeschrittenen, inoperablen Stadium diagnostiziert wird. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 11% stellt das Pankreaskarzinom die vierhäufigste Krebstodesursache in Deutschland dar. Trotz neuer Chemotherapieregimes konnte die Überlebenszeit bislang nur geringfügig verbessert werden. In der vorliegenden Vergleichsanalyse wurde das Gesamtüberleben von Patienten mit Pankreaskarzinom untersucht, die während der Erstlinien-Chemotherapie eine lokale HIFU-Behandlung (1L-HIFU) des Pankreaskarzinoms erhielten, im Vergleich zu Patienten mit systemischer Chemotherapie ohne die HIFU-Behandlung. Eingeschlossen wurden insgesamt 207 Patienten, die zwischen 2014 und 2022 am Universitätsklinikum Bonn behandelt wurden – davon 83 in der 1L-HIFU-Kohorte und 124 in der Non-HIFU-Kohorte. Die Analyse mittels Kaplan-Meier-Methode ergab ein signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben in der 1L-HIFU-Kohorte (15,8 Monate) gegenüber der Non-HIFU-Kohorte (9,8 Monate).

Auch in Subgruppenanalysen zeigte sich ein Überlebensvorteil zugunsten der 1L-HIFU-Kohorte: Im UICC-Stadium III lag das mediane Überleben bei 18,5 Monaten versus 10,9 Monaten, im Stadium IV bei 13,1 Monaten versus 9,3 Monaten. Darüber hinaus war das Überleben in der 1L-HIFU-Kohorte sowohl unter FOLFIRINOX (18,3 vs. 10,3 Monate) als auch unter Gemcitabin-basierter Chemotherapie (12,4 vs. 7,7 Monate) signifikant verlängert.

Somit konnte gezeigt werden, dass die Ultraschall-gesteuerte HIFU-Therapie einen positiven Einfluss auf das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreasadenokarzinom hat – und dies bei insgesamt sehr geringer Nebenwirkungsrate. Neben dem bisher beobachteten klinischen Nutzen – insbesondere der Linderung der tumorassoziierten Symptomatik und der Verbesserung der Lebensqualität – zeigten sich zudem relevante prognostische Vorteile. Um die klinische Relevanz dieser Ergebnisse zu bestätigen und eine mögliche Integration in zukünftige

Therapieempfehlungen zu ermöglichen, sind nun größere randomisierte kontrollierte Studien erforderlich.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Wirkweise des HIFU.....	13
Abbildung 2:	Palliative Chemotherapie-Regimes der Non-HIFU-Kohorte	16
Abbildung 3:	Palliative Chemotherapie-Regimes der HIFU-Kohorte	17
Abbildung 4:	Durchführung der HIFU-Behandlung in Relation zur palliativen Chemotherapie-Regime	18
Abbildung 5:	Konsortdiagramm der Vergleichsanalyse	19
Abbildung 6:	UICC-Stadium zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose	27
Abbildung 7:	Alter bei palliativer Diagnose des Pankreaskarzinoms	28
Abbildung 8:	Tumormarker CA19-9 zum Zeitpunkt der palliativen Diagnose....	30
Abbildung 9:	Gesamtüberleben - Gesamtkohorte.....	33
Abbildung 10:	Gesamtüberleben – UICC-Stadium III	35
Abbildung 11:	Gesamtüberleben – UICC-Stadium IV	37
Abbildung 12:	Gesamtüberleben - FOLFIRINOX	39
Abbildung 13:	Gesamtüberleben – Gemcitabin-basierte Chemotherapie	40

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinische Charakteristika beider Patientenkollektive	20 - 22
Tabelle 2: Auswahlkriterien für die HIFU-Therapie.....	23
Tabelle 3: Therapeutische Parameter der HIFU-Behandlung (1. Behandlung) von 161 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom	31
Tabelle 4: Therapeutische Parameter der HIFU-Behandlung (1. Behandlung) während der palliativen Erstlinientherapie von 83 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom	31
Tabelle 5: Therapeutische Parameter der 2. HIFU-Behandlung von 12 Patienten (7,5%) mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom	32
Tabelle 6: Überlebensraten seit der Palliativdiagnose	34
Tabelle 7: Überlebensraten für Patienten im UICC-Stadium III	36
Tabelle 8: Überlebensraten für Patienten im UICC-Stadium IV	38

8. Literaturverzeichnis

Agalianos C, Gouvas N, Papaparaskeva K, Dervenis C. Positive para-aortic lymph nodes following pancreatectomy for pancreatic cancer. Systematic review and meta-analysis of impact on short term survival and association with clinicopathologic features. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association 2016; 18: 633–641

Andersson HI. Increased mortality among individuals with chronic widespread pain relates to lifestyle factors: a prospective population-based study. Disability and rehabilitation 2009; 31: 1980–1987

Badic B, Morvan M, Quénéhervé L, Bouzeloc S, Kermarrec T, Nousbaum J-B, Reboux N. Real World Data for Pancreatic Adenocarcinoma from a Population-Based Study in France. Cancers 2023; 15

Boland JW, Ziegler L, Boland EG, McDermid K, Bennett MI. Is regular systemic opioid analgesia associated with shorter survival in adult patients with cancer? A systematic literature review. Pain 2015; 156: 2152–2163

Cao F, Li J, Li A, Li F. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in resectable pancreatic cancer: a systemic review and meta-analysis. Oncotarget 2017; 8: 15004–15013

Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, Alnwick-Allu K, Hutchings A, Palaska C, Parthenaki I. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. Journal of gastrointestinal cancer 2015; 46: 201–211

Carvajal G, Dupoiron D, Seegers V, Lebrec N, Boré F, Dubois P-Y, Leblanc D, Delorme T, Jubier-Hamon S. Intrathecal Drug Delivery Systems for Refractory Pancreatic Cancer

Pain: Observational Follow-up Study Over an 11-Year Period in a Comprehensive Cancer Center. *Anesthesia and analgesia* 2018; 126: 2038–2046

Chen W, Zhu H, Zhang L, Li K, Su H, Jin C, Zhou K, Bai J, Wu F, Wang Z. Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation. *Radiology* 2010; 255: 967–978

Chikhareva Y, Fedyanin M, Bazin I, Pokataev I, Manukyan M, Kantieva D, Tryakin A. P-333 Retrospective analysis of second-line chemotherapy after Folfirinox failure in advanced pancreatic cancer. *Annals of Oncology* 2023; 34: S131

Chin V, Nagrial A, Sjoquist K, O'Connor CA, Chantrill L, Biankin AV, Scholten RJ, Yip D. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. The Cochrane database of systematic reviews 2018; 3: CD011044

Chiorean EG, Cheung WY, Giordano G, Kim G, Al-Batran S-E. Real-world comparative effectiveness of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: a systematic review. *Therapeutic advances in medical oncology* 2019; 11: 1758835919850367

Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 1994; 23: 129–138

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul J-L, Gourgou-Bourgade S, La Fouchardière C de, Bennouna J, Bachet J-B, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Duxreux M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England journal of medicine* 2011; 364: 1817–1825

Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-

Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux J-L, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet J-B. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 379: 2395–2406

Coveler AL, Mizrahi J, Eastman B, Apisarnthanarax SJ, Dalal S, McNearney T, Pant S. Pancreas Cancer-Associated Pain Management. *The oncologist* 2021; 26: e971-e982

Dale R, Edwards J, Ballantyne J. Opioid risk assessment in palliative medicine. *The Journal of community and supportive oncology* 2016; 14: 94–100

DiFronzo LA, Egrari S, O'Connell TX. Choledochojejunostomy for palliation in unresectable pancreatic cancer. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 1998; 133: 820–825

Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K, Funakoshi A, Wakasugi H, Asano T, Hishinuma S, Ogata Y, Sunamura M, Yamaguchi K, Tanaka M, Takao S, Aikou T, Hirata K, Maguchi H, Aiura K, Aoki T, Kakita A, Sasaki M, Ozaki M, Matsusue S, Higashide S, Noda H, Ikeda S, Maetani S, Yoshida S. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surgery today* 2008; 38: 1021–1028

Dong S, Zhong A, Zhu H, Wang K, Cheng C-S, Meng Z. Sequential high-intensity focused ultrasound treatment combined with chemotherapy for inoperable pancreatic cancer: a retrospective analysis for prognostic factors and survival outcomes. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2023; 40: 2278417

Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. *AJR. American journal of roentgenology* 2008; 190: 191–199

Ducréux MP, Desgrippe R, Rinaldi Y, Di Fiore F, Guimbaud R, Follana P, Bachet J-B, Vanelslander P, Lecomte T, Capitain O, Parzy A, Bolliet M, Etienne P-L, Forestier J, El Hajbi F, Bignon Bretagne AL, Ly Lebrun V, Sousa Carvalho N de, Texier M, Bouche O. 1296MO PRODIGE 29-UCGI 26(NEOPAN): A phase III randomised trial comparing chemotherapy with folfirinox or gemcitabine in locally advanced pancreatic carcinoma (LAPC). *Annals of Oncology* 2022; 33: S1136

Dupré A, Melodelima D, Pflieger H, Chen Y, Vincenot J, Kocot A, Langonnet S, Rivoire M. Thermal Ablation of the Pancreas With Intraoperative High-Intensity Focused Ultrasound: Safety and Efficacy in a Porcine Model. *Pancreas* 2017; 46: 219–224

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2018; 103: 356–387

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer* 2015; 136: E359-86

Fukunishi H, Funaki K, Sawada K, Yamaguchi K, Maeda T, Kaji Y. Early results of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of adenomyosis: analysis of 20 cases. *Journal of minimally invasive gynecology* 2008; 15: 571–579

Furusawa H, Namba K, Nakahara H, Tanaka C, Yasuda Y, Hirabara E, Imahariyama M, Komaki K. The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS). *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 2007; 14: 55–58

Gebauer F, Damanakis AI, Bruns C. Oligometastasierung beim Pankreaskarzinom : Aktueller Kenntnisstand und Spektrum der Lokaltherapie. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen* 2018; 89: 510–515

Giardino A, Girelli R, Frigerio I, Regi P, Cantore M, Alessandra A, Lusenti A, Salvia R, Bassi C, Pederzoli P. Triple approach strategy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2013; 15: 623–627

Gilmer-Hill HS, Boggan JE, Smith KA, Frey CF, Wagner FC, Hein LJ. Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable pain in pancreatic cancer. *Surgical neurology* 1999; 51: 6–11

Grossberg AJ, Chu LC, Deig CR, Fishman EK, Hwang WL, Maitra A, Marks DL, Mehta A, Nabavizadeh N, Simeone DM, Weekes CD, Thomas CR. Multidisciplinary standards of care and recent progress in pancreatic ductal adenocarcinoma. *CA: a cancer journal for clinicians* 2020; 70: 375–403

Guo X, Zhu H, Zhou K, Jin C, Yang Y, Zhang J, Yang W, Ran L, Dimitrov DD. Effects of high-intensity focused ultrasound treatment on peripancreatic arterial and venous blood vessels in pancreatic cancer. *Oncology letters* 2020; 19: 3839–3850

Hassanuddin A, Choi J-H, Seo D-W, Ryu CH, Kim S-H, Park DH, Lee SS, Lee SK, Kim M-H. Factors affecting tumor ablation during high intensity focused ultrasound treatment. *Gut and liver* 2014; 8: 433–437

He Y, Tan P, He M, Hu L, Ai J, Yang L, Wei Q. The primary treatment of prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020; 99: e22610

Hoerger M, Wayser GR, Schwing G, Suzuki A, Perry LM. Impact of Interdisciplinary Outpatient Specialty Palliative Care on Survival and Quality of Life in Adults With Advanced Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 2019; 53: 674–685

Hoff DD von, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *The New England journal of medicine* 2013; 369: 1691–1703

Huh G, Lee HS, Choi JH, Lee SH, Paik WH, Ryu JK, Kim Y-T, Bang S, Lee ES. Gemcitabine plus Nab-paclitaxel as a second-line treatment following FOLFIRINOX failure in advanced pancreatic cancer: a multicenter, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Therapeutic advances in medical oncology* 2021; 13: 17588359211056179

Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, Huber PE, McDannold NJ, Kettenbach J, Baum J, Singer S, Jolesz FA. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology* 2001; 219: 176–185

Iancu I, Bartoş A, Cioltean CL, Breazu C, Iancu C, Bartoş D. Role of radio-ablative technique for optimizing the survival of patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma (Review). *Experimental and therapeutic medicine* 2021; 22: 853

Jesus VHF de, Camandaroba MPG, Calsavara VF, Riechelmann RP. Systematic review and meta-analysis of gemcitabine-based chemotherapy after FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer. *Therapeutic advances in medical oncology* 2020; 12: 1758835920905408

Jiang L, Hu B, Guo Q, Chen L. Treatment of pancreatic cancer in a nude mouse model using high-intensity focused ultrasound. *Experimental and therapeutic medicine* 2013; 5: 39–44

Khokhlova TD, Hwang JH. HIFU for Palliative Treatment of Pancreatic Cancer. *Advances in experimental medicine and biology* 2016; 880: 83–95

Kim SY, Weinberg L, Christophi C, Nikfarjam M. The outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients aged 80 or older: a systematic review and meta-analysis. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2017; 19: 475–482

Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, Neale RE, Tempero M, Tuveson DA, Hruban RH, Neoptolemos JP. Pancreatic cancer. *Nature reviews. Disease primers* 2016; 2: 16022

Klein-Brill A, Amar-Farkash S, Lawrence G, Collisson EA, Aran D. Comparison of FOLFIRINOX vs Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA network open* 2022; 5: e2216199

Kooragayala K, Lou J, Dibato J, Hong YK. Disparities in Pancreatic Cancer Outcomes in the Disaggregated Asian American Population. *Annals of surgical oncology* 2024; 31: 1298–1309

Kovach SJ, Hendrickson RJ, Cappadona CR, Schmidt CM, Groen K, Koniaris LG, Sitzmann JV. Cryoablation of unresectable pancreatic cancer. *Surgery* 2002; 131: 463–464

Kuschel BM, Laflamme L, Möller J. The risk of fall injury in relation to commonly prescribed medications among older people--a Swedish case-control study. *European journal of public health* 2015; 25: 527–532

Leen E, Picard J, Stebbing J, Abel M, Dhillon T, Wasan H. Percutaneous irreversible electroporation with systemic treatment for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Journal of gastrointestinal oncology* 2018; 9: 275–281

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2024: S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Kurzversion 3.1, 2024, AWMF-

Registernummer: 032-010OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/> (Zugriffsdatum: 17.03.2025)

Li J, Chen X, Yang H, Wang X, Yuan D, Zeng Y, Wen T, Yan L, Li B. Tumour cryoablation combined with palliative bypass surgery in the treatment of unresectable pancreatic cancer: a retrospective study of 142 patients. Postgraduate medical journal 2011; 87: 89–95

Li T, Chen H, Khokhlova T, Wang Y-N, Kreider W, He X, Hwang JH. Passive cavitation detection during pulsed HIFU exposures of ex vivo tissues and in vivo mouse pancreatic tumors. Ultrasound in medicine & biology 2014; 40: 1523–1534

Li X, Wang K, Zheng L, Meng Z. Retrospective analysis of high intensity focused ultrasound combined with S-1 in the treatment of metastatic pancreatic cancer after failure of gemcitabine. American Journal of Cancer Research 2015; 6: 84–90

Li Y, Li J, Hu X. The effectiveness of symptom management interventions based on electronic patient-reported outcomes (ePROs) for symptom burden, quality of life, and overall survival among patients with cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. International journal of nursing studies 2023; 147: 104588

Liu Y, Ji Y, Zhu J, Zhu L, Zhu Y, Bao Z, Zhao H. Repeated high intensity focused ultrasound combined with iodine-125 seed interstitial brachytherapy offers improved quality of life and pain control for patients with advanced pancreatic cancer: A 52-patient retrospective study. Oncology letters 2024; 27: 157

Luo X-M, Niu L-Z, Chen J-B, Xu K-C. Advances in cryoablation for pancreatic cancer. World journal of gastroenterology 2016; 22: 790–800

Måansson C, Brahmstaedt R, Nygren P, Nilsson A, Urdzik J, Karlson B-M. Percutaneous Irreversible Electroporation as First-line Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. Anticancer research 2019; 39: 2509–2512

Margreiter M, Marberger M. Focal therapy and imaging in prostate and kidney cancer: high-intensity focused ultrasound ablation of small renal tumors. *Journal of endourology* 2010; 24: 745–748

Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, Porzio G, Marchetti P, Varrassi G. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *Journal of pain and symptom management* 2004; 27: 409–416

Marinova M, Rauch M, Schild HH, Strunk HM. Novel Non-invasive Treatment With High-intensity Focused Ultrasound (HIFU). *Ultraschall in der Medizin* (Stuttgart, Germany : 1980) 2016; 37: 46–55

Marinova M, Strunk HM, Rauch M, Henseler J, Clarens T, Brüx L, Dolscheid-Pommerich R, Conrad R, Cuhls H, Radbruch L, Schild HH, Mücke M. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Linderung tumorbedingter Schmerzen bei inoperablem Pankreaskarzinom : Evaluation anhand der Schmerzempfindungsskala (SES). *Schmerz* (Berlin, Germany) 2017; 31: 31–39

Marinova M, Feradova H, Gonzalez-Carmona MA, Conrad R, Tonguc T, Thudium M, Becher MU, Kun Z, Gorchev G, Tomov S, Strassburg CP, Attenberger U, Schild HH, Dimitrov D, Strunk HM. Improving quality of life in pancreatic cancer patients following high-intensity focused ultrasound (HIFU) in two European centers. *Eur Radiol* 2021; 31: 5818–5829

Marinova M, Huxold HC, Henseler J, Mücke M, Conrad R, Rolke R, Ahmadzadehfar H, Rauch M, Fimmers R, Luechters G, Cuhls H, Radbruch L, Schild HH, Strunk H. Klinische Wirksamkeit und potenzielle Überlebensvorteile der Therapie mit US-gesteuertem hoch-intensivem fokussiertem Ultraschall bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. *Ultraschall in der Medizin* (Stuttgart, Germany : 1980) 2019; 40: 625–637

Marinova M, Rauch M, Mücke M, Rolke R, Gonzalez-Carmona MA, Henseler J, Cuhls H, Radbruch L, Strassburg CP, Zhang L, Schild HH, Strunk HM. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity. *Eur Radiol* 2016; 26: 4047–4056

Mazur R, Trna J. Principles of Palliative and Supportive Care in Pancreatic Cancer: A Review. *Biomedicines* 2023; 11

McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World journal of gastroenterology* 2018; 24: 4846–4861

Min E-K, Chong JU, Hwang HK, Pae SJ, Kang CM, Lee WJ. Negative oncologic impact of poor postoperative pain control in left-sided pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology* 2017; 23: 676–686

Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Büchler MW, Weitz J. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery* 2011; 254: 882–893

Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25: 1960–1966

Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006; 2006: CD004200
Mouratidis PXE, Haar G ter. Latest Advances in the Use of Therapeutic Focused Ultrasound in the Treatment of Pancreatic Cancer. *Cancers* 2022; 14

Narayanan G, Daye D, Wilson NM, Noman R, Mahendra AM, Doshi MH. Ablation in Pancreatic Cancer: Past, Present and Future. *Cancers* 2021; 13

Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, Costello E, Greenhalf W, Palmer DH. Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2018; 15: 333–348

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *The New England journal of medicine* 2004; 350: 1200–1210

Nichetti F, Rota S, Ambrosini P, Pircher C, Gusmaroli E, Droz Dit Busset M, Pusceddu S, Sposito C, Coppa J, Morano F, Pietrantonio F, Di Bartolomeo M, Mariani L, Mazzaferro V, Braud F de, Niger M. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and Gemcitabine With Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA network open* 2024; 7: e2350756

Ning Z, Xie J, Chen Q, Zhang C, Xu L, Song L, Meng Z. HIFU is safe, effective, and feasible in pancreatic cancer patients: a monocentric retrospective study among 523 patients. *OncoTargets and therapy* 2019; 12: 1021–1029

Ning Z-Y, Cheng C-S, Xie J, Chen Q-W, Xu L-T, Zhuang L-P, Zhang C-Y, Song L-B, Shi W-D, Zhu X-Y, Wang P, Wang K, Meng Z-Q. A retrospective analysis of survival factors of high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for unresectable pancreatic cancer. *Discovery medicine* 2016; 21: 435–445

Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Fahlke J, Zuelke C, Burkart C, Gutberlet K, Kettner E, Schmalenberg H, Weigang-Koehler K, Bechstein W-O, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-

intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267–277

Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Della Vigna P, Monfardini L, Zhou K, Chen W, Wang Z, Veronesi U. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *AJR. American journal of roentgenology* 2010; 195: W245-52

Ouaissi M, Hubert C, Verhelst R, Astarci P, Sempoux C, Jouret-Mourin A, Loundou A, Gigot J-F. Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure. *World journal of surgery* 2010; 34: 2648–2661

Park CS, Park BK, Han J-H, Lee KJ, Son KJ. Real-World Outcomes of First-Line Chemotherapy in Metastatic Pancreatic Cancer: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Cancers* 2024; 16

Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA* 2021; 326: 851–862

Peek MCL, Ahmed M, Napoli A, Haken B ten, McWilliams S, Usiskin SI, Pinder SE, van Hemelrijck M, Douek M. Systematic review of high-intensity focused ultrasound ablation in the treatment of breast cancer. *The British journal of surgery* 2015; 102: 873-82; discussion 882

Pijnappel EN, Dijksterhuis WPM, van der Geest LG, Vos-Geelen J de, Groot JWB de, Homs MYV, Creemers G-J, Mohammad NH, Besselink MG, van Laarhoven HWM, Wilmink JW. First- and Second-Line Palliative Systemic Treatment Outcomes in a Real-World Metastatic Pancreatic Cancer Cohort. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2021; 20: 443-450.e3

Qian C, Wan L, Wu Y. Analysis of the results of high-intensity focused ultrasound for patients with advanced pancreatic cancer. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2023; 40: 2250586

Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer research* 2014; 74: 2913–2921

Rasmussen LS, Fristrup CW, Jensen BV, Pfeiffer P, Weber B, Yilmaz MK, Poulsen LØ, Ladekarl M, Østerlind K, Larsen JS, Skuladottir H, Hansen CP, Mortensen MB, Mortensen FV, Sall M, Detlefsen S, Bøgsted M, Falkmer UG. Initial treatment and survival in 4163 Danish patients with pancreatic cancer: A nationwide unselected real-world register study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2020; 129: 50–59

Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, Hwang R, Vauthey J-N, Abdalla EK, Lee JE, Pisters PWT, Evans DB. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Annals of surgery* 2007; 246: 52–60

Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 1039–1049

Santucci J, Tacey M, Thomson B, Michael M, Wong R, Shapiro J, Jennens R, Clarke K, Pattison S, Burge M, Zielinski R, Nikfarjam M, Ananda S, Lipton L, Gibbs P, Lee B. Impact of first-line FOLFIRINOX versus Gemcitabine/Nab-Paclitaxel chemotherapy on survival in advanced pancreatic cancer: Evidence from the prospective international multicentre PURPLE pancreatic cancer registry. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2022; 174: 102–112

Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, Inoue K, Wada K, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Yui R, Mergental H, Kwon A-H. Selective use of staging laparoscopy based on carbohydrate antigen 19-9 level and tumor size in patients with radiographically defined potentially or borderline resectable pancreatic cancer. *Pancreas* 2011; 40: 426–432

Scheithauer W, Ramanathan RK, Moore M, Macarulla T, Goldstein D, Hammel P, Kunzmann V, Liu H, McGovern D, Romano A, Hoff DD von. Dose modification and efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine vs. gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer: phase III MPACT trial. *Journal of gastrointestinal oncology* 2016; 7: 469–478

Schuller HM, Al-Wadei HAN, Ullah MF, Plummer HK. Regulation of pancreatic cancer by neuropsychological stress responses: a novel target for intervention. *Carcinogenesis* 2012; 33: 191–196

Seufferlein T, Porzner M, Becker T, Budach V, Ceyhan G, Esposito I, Fietkau R, Follmann M, Friess H, Galle P, Geissler M, Glanemann M, Gress T, Heinemann V, Hohenberger W, Hopt U, Izbicki J, Klar E, Kleeff J, Kopp I, Kullmann F, Langer T, Langrehr J, Lerch M, Löhr M, Lüttges J, Lutz M, Mayerle J, Michl P, Möller P, Molls M, Münter M, Nothacker M, Oettle H, Post S, Reinacher-Schick A, Röcken C, Roeb E, Saeger H, Schmid R, Schmiegel W, Schoenberg M, Siveke J, Stuschke M, Tannapfel A, Uhl W, Unverzagt S, van Oorschot B, Vashist Y, Werner J, Yekebas E. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2013; 51: 1395–1440

Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V, Tannapfel A, Stuschke M, Uhl W. Ductal pancreatic adenocarcinoma. *Deutsches Arzteblatt international* 2014; 111: 396–402
Shehata IA. Treatment with high intensity focused ultrasound: secrets revealed. *European journal of radiology* 2012; 81: 534–541

Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I, Schmidt J, Friess H, Büchler MW. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology* 2007; 14: 118–127

Siedek F, Yeo SY, Heijman E, Grinstein O, Bratke G, Heneweer C, Puesken M, Persigehl T, Maintz D, Grüll H. Magnetresonanz-gesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall (MR-HIFU): Technische Aspekte und Überblick über die etablierten Applikationen (Teil 1). *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2019; 191: 522–530

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2020. CA: a cancer journal for clinicians* 2020; 70: 7–30

Sofuni A, Asai Y, Mukai S, Yamamoto K, Itoi T. High-intensity focused ultrasound therapy for pancreatic cancer. *Journal of medical ultrasonics (2001)* 2022

Sofuni A, Asai Y, Tsuchiya T, Ishii K, Tanaka R, Tonozuka R, Honjo M, Mukai S, Nagai K, Yamamoto K, Matsunami Y, Kurosawa T, Kojima H, Homma T, Minami H, Nakatsubo R, Hirakawa N, Miyazawa H, Nagakawa Y, Tsuchida A, Itoi T. Novel Therapeutic Method for Unresectable Pancreatic Cancer-The Impact of the Long-Term Research in Therapeutic Effect of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Therapy. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 2021; 28: 4845–4861

Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, Krishnamurthi S, Moravek C, O'Reilly EM, Philip PA, Ramanathan RK, Ruggiero JT, Shah MA, Urba S, Uronis HE, Lau MW, Laheru D. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36: 2545–2556

Sohal DPS, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Philip PA, O'Reilly EM, Uronis HE, Ramanathan RK, Crane CH, Engebretson A, Ruggiero JT, Copur MS, Lau M, Urba S, Laheru D. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical

Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34: 2784–2796

Song H-Y, Shin JH, Yoon CJ, Lee GH, Kim T-W, Lee S-K, Yook J-H, Kim B-S. A dual expandable nitinol stent: experience in 102 patients with malignant gastroduodenal strictures. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2004; 15: 1443–1449

Staats PS, Hekmat H, Sauter P, Lillemoe K. The effects of alcohol celiac plexus block, pain, and mood on longevity in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2001; 2: 28–34

Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CMC, Inbar Y, Regan L, Gostout B, Hesley G, Kim HS, Hengst S, Gedroyc WM. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertility and sterility* 2006; 85: 22–29

Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijl JHG, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Neoptolemos JP. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *British journal of cancer* 2005; 92: 1372–1381

Strunk HM, Henseler J, Rauch M, Mücke M, Kukuk G, Cuhls H, Radbruch L, Zhang L, Schild HH, Marinova M. Klinischer Einsatz des hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (HIFU) zur Tumor- und Schmerzreduktion bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2016; 188: 662–670

Sukharamwala P, Thoens J, Szuchmacher M, Smith J, DeVito P. Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2012; 14: 649–657

Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25: 2607–2615

Sun S, Tang Q, Sun L, Zhang J, Zhang L, Xu M, Chen J, Gong M, Liang X. Ultrasound-mediated immune regulation in tumor immunotherapy. *Materials Today Advances* 2022; 14: 100248

Taieb J, Seufferlein T, Reni M, Palmer DH, Bridgewater JA, Cubillo A, Prager GW, Vermeire A, Hédouin-Biville F, Teng Z, Macarulla T. Treatment sequences and prognostic/predictive factors in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: univariate and multivariate analyses of a real-world study in Europe. *BMC cancer* 2023; 23: 877

Tao S-F, Gu W-H, Gu J-C, Zhu M-L, Wang Q, Zheng L-Z. A Retrospective Case Series Of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin (Gemox) On Treating Elderly Middle And Advanced Pancreatic Cancer. *OncoTargets and therapy* 2019; 12: 9735–9745

Tas F, Sen F, Odabas H, Kılıç L, Keskin S, Yıldız I. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *International journal of clinical oncology* 2013; 18: 839–846

Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Binderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2010; 363: 733–742

Tonguc T, Strunk H, Gonzalez-Carmona MA, Recker F, Lütjohann D, Thudium M, Conrad R, Becher MU, Savchenko O, Davidova D, Luechters G, Mustea A, Strassburg CP, Attenberger U, Pieper CC, Jenne J, Marinova M. US-guided high-intensity focused ultrasound (HIFU) of abdominal tumors: outcome, early ablation-related laboratory

changes and inflammatory reaction. A single-center experience from Germany. International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group 2021; 38: 65–74

Tonini V, Zanni M. Pancreatic cancer in 2021: What you need to know to win. World journal of gastroenterology 2021; 27: 5851–5889

Tralongo AC, Sehovic M, Rodriquenz MG, Negrete Najar JP, Sam C, Extermann M. 1536P Chemotherapy vs best supportive care in octogenarian and older stage IV pancreatic cancer patients. Annals of Oncology 2020; 31: S944

Trouilloud I, Dupont-Gossard A-C, Malka D, Artru P, Gauthier M, Lecomte T, Aparicio T, Thirot-Bidault A, Lobry C, Asnacios A, Manet-Lacombe S, Fein F, Dubreuil O, Landi B, Zaanan A, Bonnetain F, Taïeb J. Fixed-dose rate gemcitabine alone or alternating with FOLFIRI.3 (irinotecan, leucovorin and fluorouracil) in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: an AGEO randomised phase II study (FIRGEM). European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2014; 50: 3116–3124

Uson Junior PLS, Carvalho L, Fernandes MLC, Botrus G, Souza Martins R de, Da Silva EF, Dos Santos SSMB, Taniwaki L, Taranto P, Dutra ACP, Oliveira Filho JB de, Araujo SEA, Moura F. Neoadjuvant chemotherapy or upfront surgery in localized pancreatic cancer: a contemporary analysis. Scientific reports 2022; 12: 13592

van den Bijgaart RJE, Eikelenboom DC, Hoogenboom M, Fütterer JJ, Brok MH den, Adema GJ. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. Cancer immunology, immunotherapy : CII 2017; 66: 247–258

Vixner L, Hambraeus K, Äng B, Berglund L. High Self-Reported Levels of Pain 1 Year After a Myocardial Infarction Are Related to Long-Term All-Cause Mortality: A SWEDEHEART Study Including 18 376 Patients. Journal of the American Heart Association 2023; 12: e029648

Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *The British journal of surgery* 2004; 91: 586–594

Walker EJ, Ko AH. Beyond first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: an expanding array of therapeutic options? *World journal of gastroenterology* 2014; 20: 2224–2236

Wang K, Chen Z, Meng Z, Lin J, Zhou Z, Wang P, Chen L, Liu L. Analgesic effect of high intensity focused ultrasound therapy for unresectable pancreatic cancer. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* 2011; 27: 101–107

Wang R, Liu L, Gu Y, Lin Q, Guo R, Shu Y. The effect of endostatin and gemcitabine combined with HIFU on the animal xenograft model of human pancreatic cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2010; 64: 309–312

Wang X, Sun J. High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma. *Chinese medical journal* 2002; 115: 1332–1335

Wu F, Wang Z-B, Chen W-Z, Bai J, Zhu H, Qiao T-Y. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy. *The Journal of urology* 2003; 170: 2237–2240

Wu F, Wang Z-B, Chen W-Z, Wang W, Gui Y, Zhang M, Zheng G, Zhou Y, Xu G, Li M, Zhang C, Ye H, Feng R. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview. *Ultrasonics sonochemistry* 2004; 11: 149–154

Wu F, Wang Z-B, Zhu H, Chen W-Z, Zou J-Z, Bai J, Li K-Q, Jin C-B, Xie F-L, Su H-B. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2005; 92: 51–60

Wu F, Wang Z-B, Zhu H, Chen W-Z, Zou J-Z, Bai J, Li K-Q, Jin C-B, Xie F-L, Su H-B. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology* 2005; 236: 1034–1040

Yau CC, Leeds J. Managing inoperable pancreatic cancer: the role of the pancreaticobiliary physician. *Frontline gastroenterology* 2022; 13: e88-e93

Yu T, Fu X. Extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound: implications from the present clinical trials. *TheScientificWorldJournal* 2014; 2014: 537260

Yu T, Luo J. Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy. *PLoS one* 2011; 6: e26110

Yu W, Zhou D, Meng F, Wang J, Wang B, Qiang J, Shen L, Wang M, Fang H. The global, regional burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors from 1990 to 2021. *BMC cancer* 2025; 25: 186

Zhang L, Zhu H, Jin C, Zhou K, Li K, Su H, Chen W, Bai J, Wang Z. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol* 2009; 19: 437–445

Zhang X, Li K, Xie B, He M, He J, Zhang L. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2014; 124: 207–211

Zhao H, Yang G, Wang D, Yu X, Zhang Y, Zhu J, Ji Y, Zhong B, Zhao W, Yang Z, Aziz F. Concurrent gemcitabine and high-intensity focused ultrasound therapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Anti-cancer drugs* 2010; 21: 447–452

Zhao W-P, Chen J-Y, Zhang L, Li Q, Qin J, Peng S, Li K-Q, Wang Z-B, Chen W-Z. Feasibility of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablating uterine

fibroids with hyperintense on T2-weighted MR imaging. European journal of radiology 2013; 82: e43-9

Zheng J, He J, Wang W, Zhou H, Cai S, Zhu L, Qian X, Wang J, Lu Z, Huang C. The impact of pain and opioids use on survival in cancer patients: Results from a population-based cohort study and a meta-analysis. Medicine 2020; 99: e19306

Zhu B, Li J, Diao L, Ma K, Fan Y, Yang W. High-intensity focused ultrasound ablation for advanced pancreatic cancer. J Can Res Ther 2019; 15: 831

Zylla D, Steele G, Gupta P. A systematic review of the impact of pain on overall survival in patients with cancer. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2017; 25: 1687–1698

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Nuklearmedizin des Uniklinikums Bonn unter Betreuung von Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova und Prof. Dr. Maria Gonzalez-Carmona.

Das Datenmaterial stammt aus Arztbriefen sowie Patientenunterlagen des Uniklinikums Bonn und von externen Ärzten und Kliniken, die an der Behandlung der Studienteilnehmer beteiligt waren.

Die vollständige Erhebung des Datenmaterials wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die deskriptive statistische Analyse des von mir erhobenen Datenmaterials wurde, nach Einarbeitung in das Statistikprogramm Stata, Version 16.1 (Stata Corp, Lakeway Antriebs College Station, USA) durch Dr. Guido Lücters, von mir eigenständig durchgeführt.

Die Überlebenszeitanalyse in dieser Studie wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova und Dr. Guido Lücters durchgeführt.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Möglichkeit nutzen mich bei all jenen zu bedanken, ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Zunächst möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr. med. Markus Essler für die Möglichkeit bedanken, meine Dissertation in der Nuklearmedizinischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn anfertigen zu können.

Besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova. Ihre unentwegte Hilfsbereitschaft und Unterstützung waren das Fundament dieser Arbeit. Ohne ihre Geduld und ihr unermüdliches Engagement wäre diese Dissertation nie möglich gewesen. Ich hätte mir keine bessere Betreuung und Doktormutter wünschen können.

Auch danke ich Dr. Guido Lüchters für seine Hilfe bei allen statistischen Fragen.

Ich möchte zudem die Möglichkeit nutzen allen Patienten zu gedenken, die an dieser Studie teilgenommen haben. Auch wenn sie bis auf einige wenige leider nicht mehr unter uns sind, so werden ihr Mut und ihre Bereitschaft sich auf dieses neue Verfahren einzulassen, hoffentlich nachfolgenden Generationen zu Gute kommen.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern Milka Peuraca-Boewe und Michael Boewe für ihre bedingungslose Unterstützung und Liebe danken. Sie sind der Grund dafür, dass ich meine Träume und Ziele immer verfolgen und der Mensch werden konnte, der ich heute bin.