

Tumorreduktion und Symptomlinderung mittels HIFU bei Patienten mit inoperablem Pankreas-Karzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Hannah Christine Huxold

aus Köln

2019

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Gutachter: Prof. Dr. med. Holger Strunk

Gutachter: Prof. Dr. Christian Strassburg

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.08.2019

Aus der Radiologischen Klinik

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hans H. Schild

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Deutsche Zusammenfassung	5
1.1 Einleitung	5
1.2 Material und Methoden	6
1.3 Ergebnisse	9
1.4 Diskussion	12
1.5 Schlussfolgerung	16
1.6 Anhang	17
1.7 Literaturverzeichnis	33
2. Veröffentlichung	37
Abstract	
Introduction	
Materials and Methods	
Results	
Discussion	
References	
3. Danksagung	50

Abkürzungsverzeichnis

BPI	Brief Pain Inventory
CEUS	Contrast-Enhanced Ultrasound
CI	Konfidenzintervall
CT	Computer-Tomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HIFU	Hoch-intensiver Fokussierter Ultraschall
FOLFIRINOX	5-Fluoruracil, Irinotecan und Oxaliplatin
IRE	Irreversible Elektroporation
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
OS	Overall Survival
PaC	Pankreas-Karzinom
PFS	Progression-Free Survival
QoL	Quality of Life
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
US	Ultraschall

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von etwa 6 % hat das Pankreas-Karzinom (PaC) eine extrem schlechte Prognose (Sultana et al., 2007). Weltweit ist das PaC die achthäufigste Krebstodesursache bei Männern und die neunthäufigste Krebstodesursache bei Frauen (Ryan et al., 2014). Fünfundachtzig bis 90 % der Malignome werden erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und aufgrund von lokalem Tumorprogress oder der Anwesenheit von Metastasen als nicht resektabel eingestuft. Häufige Symptome sind starke Schmerzen im Rücken oder im Oberbauch und Abdomen, unerwarteter Gewichtsverlust, Diabetes mellitus, schmerzloser Ikterus, Übelkeit, Diarrhö und Appetitlosigkeit, die massiv die Lebensqualität der Patienten (QoL = Quality of life) beeinträchtigen (Schmidt-Hansen et al., 2016). Die mediane Überlebenszeit der PaC-Patienten ohne Metastasen liegt zwischen sechs und zehn Monaten, bei Vorliegen von Metastasen reduziert sich diese auf drei bis sechs Monate (Carrato et al., 2015; Ryan et al., 2014, Sultana et al., 2007).

Die aktuelle Standardtherapie beim fortgeschrittenen PaC sind lediglich Chemotherapien. In Studien wird auch eine Radiochemotherapie angeboten. Beide Therapieformen bieten derzeit nur limitierte antitumoröse Effekte und Überlebensvorteile. Trotz einiger etablierter Chemotherapie-Schemata, wie FOLFIRINOX, oder der Kombination von nab-Paclitaxel und Gemcitabine, reduziert sich im Falle von inoperablen Erkrankungsstadien die Überlebenszeit beträchtlich. So beträgt die Ein-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit inoperablem PaC lediglich 18 bis 20 % und die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt unter 1 % (Carrato et al., 2014; Sultana et al., 2007). Nahezu 75 % der Patienten mit lokal fortgeschrittenem PaC leiden an schweren tumor-assoziierten Bauch- und/ oder Rückenschmerzen, die erheblich die gesundheitsbezogene QoL einschränken. Tumorschmerzen bedürfen häufig einer Therapie mit Opioid-Analgetika, die jedoch erhebliche Nebenwirkungen verursachen. Die Plexus-coeliacus-Blockade, stereotaktische Strahlentherapie und reguläre Chemotherapieregimes zeigen nur einen zeitlich-limitierten Effekt auf die Schmerzkontrolle. Andere invasive bzw. minimalinvasive thermische oder laser-basierte ablativ Verfahren, sowie die irreversible Elektroporation sind häufig mit einer negativen Nutzen-Risiko-Abwägung oder signifikanter Morbidität und

Mortalität assoziiert (Keane et al., 2014). Deshalb könnte der hoch-intensive fokussierte Ultraschall (HIFU) insbesondere aufgrund des nicht-invasiven Vorgehens von besonderem Wert für diese Patientengruppe mit sehr eingeschränkten Therapieoptionen sein (Gao et al., 2013; Zhang et al., 2010).

Die Wirkung des Ultraschall (US)-gesteuerten HIFU basiert auf der punktuell applizierten, gebündelten Energie im Zielgewebe, die eine Koagulationsnekrose verursacht und damit zur Destruktion des Gewebes führt, ohne benachbarte Strukturen zu verletzen (Sofuni et al., 2011).

In der vorliegenden Studie wurde an der bisher größten Zahl kaukasischer Patienten erstmalig die klinische Wirksamkeit der HIFU-Therapie auf die Schmerzintensität und Schmerzempfindung der Patienten mit fortgeschrittenem PaC mit und ohne Metastasen evaluiert. Die lokale Tumorkontrolle und mögliche Überlebensvorteile wurden ebenfalls untersucht.

1.2 Material und Methoden

Patientenauswahl

Fünzig Patienten mit histologisch gesichertem, lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem PaC (50 Patienten mit duktalem Adenokarzinom, davon zwei Patienten mit einem Rezidiv nach einem Whipple-Eingriff) erhielten zusätzlich zur Palliativtherapie eine lokale Therapie mit US-gesteuertem HIFU. Alle Patienten hatten schriftlich ihr Einverständnis gegeben. Diese prospektive Studie wurde von der Ehtikkommission der Universität Bonn vor dem Beginn der Studie positiv bewertet und beim Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS) registriert (Az. 302/12, 307/15; DRKS00007855).

Die Entscheidung zur HIFU-Therapie wurde in einer multidisziplinären Tumorkonferenz im Konsens mit Onkologen, Gastroenterologen und Chirurgen getroffen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der Vorstellung zeigten alle Patienten beeinträchtigende Symptome wie Tumorschmerzen und/oder lokales Tumorwachstum und dadurch bedingte tumor-assoziierte Cholestase, Infiltration von angrenzenden Organen oder Gefäßen mit z.B. Verschluss der Mesenterial- und/oder Milzvene. Die Mehrheit der Patienten (84 %) erhielt zum Zeitpunkt der Vorstellung eine

Chemotherapie. Da die HIFU-Ablation derzeit als ergänzende Therapieoption zur systemischen Standardtherapie eingesetzt wird, wurde die Chemotherapie der Patienten nach der HIFU-Behandlung ohne Veränderung des Therapieregimes fortgeführt. Acht Patienten erhielten weder vor noch nach der HIFU-Intervention eine Chemotherapie aufgrund von Unverträglichkeiten.

Vorbereitung bzw. Durchführung der HIFU-Behandlung

Die Evaluation der Therapieeignung erfolgte mittels Anamnese, körperlicher und laborchemischer Untersuchungen, sowie vor allem einer Abdomen-Sonographie. Um mögliche Komplikationen aufgrund der Tumornähe zum Gastrointestinaltrakt zu vermeiden, wurde eine strikte Darmvorbereitung, die der Vorbereitung vor einer Koloskopie ähnelt, durchgeführt. Die Darmvorbereitung erfolgte am Vortag und umfasste flüssige Kost, den Verzicht auf Milch und andere Gas-produzierende Lebensmittel, Nüchternheit für zwölf Stunden und den Einsatz von Laxantien. Am Therapietag wurde die Haut am Oberbauch rasiert, entfettet und entgast, um Hautverbrennungen zu vermeiden. Zum Entgasen diente ein spezielles Gerät, welches selbst kleinste Luftblasen aus den Hautporen entfernt. Zudem wurde eine Magensonde zur Reduktion von intragastrischem Gas platziert. Die US-gesteuerte HIFU-Ablation erfolgte mit dem Modell JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System (Chongqing HAIFU Technology, China), welches mit einem 1 bis 8 MHz Ultraschallgerät (MyLab 70, Esaote, Italy) zur Echtzeitbildgebung ausgestattet ist. Da das HIFU-System als Einheit mit einem Wasserbehältnis und der therapeutischen und diagnostischen Ultraschalleinheit unterhalb des Patiententisches konzipiert ist, wurde die Behandlung in Bauchlage durchgeführt. Das Wasser hatte zwei Funktionen: zum einen als Kopplungsmedium zwischen dem Ultraschallgerät und der Haut des Patienten, zum anderen zur Kühlung der Haut, um Verbrennungen vorzubeugen. Die Planung und Ablation wurde im sagittalen Scan-Modus vorgenommen. Die US-Energie wurde in einem zigarrenförmigen Areal mit 1 bis 3 mm Breite und 8 bis 15 mm Länge gebündelt. Bei sichtbaren Grauskala-Veränderungen im Zielgebiet, die auf eine effektive Ablation hinweisen, oder nach 150 s Schallzeit wurde der Schallkopf zum nächsten Fokus bewegt. Die Ablation eines größeren Volumens wurde durch die Aneinanderreihung dieser Foci erzielt (vgl. Abbildung 1). Die Energie in der

Fokuszone (200-400 W) wurde für jeden Tumor individuell gewählt. Bei Tumoren von bis zu 4 cm Größe wurden 300 W angewendet, darüber hinaus wurden i.d.R. 400 W appliziert. Im Tumorrandbereich wurden 200 W appliziert und ein Sicherheitsabstand von 1 cm eingehalten, um angrenzende Strukturen nicht zu gefährden. Zudem wurde jeweils ein Sicherheitsabstand von 1 cm zu biliären Stents und anderen risiko-behafteten Strukturen (Darm, Magen) eingehalten, um mögliche Schäden zu vermeiden.

Unter anderem um eine Verletzung des Gastrointestinaltraktes im akustischen Zugangsweg zu vermeiden, wurde zudem ein mit Wasser gefüllter Ballon zwischen die Bauchwand des Patienten und dem Ultraschallkopf platziert; der Ballon komprimierte den Magen und verdrängte Darmschlingen aus dem Zugangsweg und sorgte für ein optimales akustisches Fenster. Um das Risiko des Auftretens von Hautverbrennungen und -ödeme zu verringern, wurde die Haut mit Wasser aus dem Wasserbehältnis gekühlt und in regelmäßigen Abständen von 150 s durch Palpation auf Verhärtungen überprüft.

Follow-up

Die Bildgebung im Follow-up umfasste eine Computer-Tomographie (CT) (64-Schichten CT Brilliance, Philips, Niederlande), eine Magnetresonanztomographie (MRT) (1,5-Ingenia MRT, Philips, Niederlande) und eine Sonographie (Logiq E9, GE, USA). Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der HIFU-Therapie wurden i.d.R. eine CT und ein kontrastmittel-unterstützter US (contrast-enhanced ultrasound = CEUS) durchgeführt, um frühe therapie-assoziierte Komplikationen auszuschließen und den initialen Therapieerfolg zu evaluieren. Die MRT des Pankreas wurde innerhalb der ersten Woche nach dem Eingriff durchgeführt, um präzise die Therapieeffizienz zu untersuchen. Im Langzeit-Follow-up wurden die CT (zum Staging) und MRT nach sechs Wochen und drei Monaten nach der HIFU-Therapie eingesetzt. Anschließend folgten weitere Untersuchungen alle drei Monate bis zum Tod der Patienten oder dem Ausscheiden des Patienten aus dem Follow-up.

Ein lokales Rezidiv wurde definiert als eine fokale oder diffus wachsende Tumormasse (> 20 % Wachstum der soliden Läsion im längsten Durchmesser in der axialen Schicht im Vergleich zur Baseline) in der direkten Umgebung der Ablationsregion.

Die Schmerzwahrnehmung inklusive der Schmerzintensität und des Schmerzempfindens sowie die Beeinträchtigung der Alltagsaktivität wurden mittels des Fragebogens Brief Pain Inventory (BPI, Deutsche Version) eingeschätzt (Tabelle 5).

Statistische Analyse

Die Daten wurden mit dem Programm Stata (Version 13.1; Stata Corp, Lakeway Drive College Station, United States) analysiert. Die primäre statistische Evaluation der BPI-Skalen und des Tumorzvolumens wurde mit einem gemischten Paneldatenmodell durchgeführt. Das Gesamtüberleben (overall survival = OS), das progressions-freie Überleben (progression-free survival = PFS) und die Zeit bis zum lokalen Tumorrezidiv wurden ab der Zeit der Diagnose und der Zeit der HIFU-Intervention mit einer nicht-parametrischen Analyse (Kaplan-Meier-Methode) bestimmt. Zur Evaluation des progressions-freien Überlebens wurde ein lokales Tumorzwachstum, sowie der Progress von vorbestehenden Metastasen von >20 % im größten Durchmesser oder der Nachweis von neu aufgetretenen Metastasen gewertet. Im Falle des Todes ohne lokalen Progress oder bei Progress der Metastasen wurden die Patienten in der Berechnung nicht berücksichtigt. Mithilfe von Log-rank-Test und Wilcoxon-Test wurde der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf das Überleben untersucht. Um den Effekt der Fernmetastasen (Tumorklassifikation Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) Stadium III vs. IV) und des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status zu Beginn der Studie zu evaluieren, wurden semiparametrische Analysen und generalisierte Linearmodelle (Cox-Regression, Poisson) genutzt.

1.3 Ergebnisse

Zwischen Mai 2014 und Oktober 2016 wurden 96 Patienten mit lokal-fortgeschrittenem PaC für den Einschluss in die Studie evaluiert. Patienten mit ausgedehnten Lebermetastasen oder Peritonealkarzinose und beträchtlichen Tumor-assoziierten Bauchschmerzen wurden außerhalb der Studie behandelt. Fünfzig Patienten mit lokal-fortgeschrittenem PaC wurden mit HIFU behandelt und prospektiv evaluiert. Demographische Charakteristika, Stadium der Erkrankung und vorangegangene

Therapien wurden in Tabelle 2 zusammengefasst. Alle behandelten Tumorkläsionen lagen in unmittelbarer Nähe zum Magen, Darm und/ oder Blutgefäßen im Oberbauch. Der mediane Krankenhausaufenthalt belief sich auf vier Tage inklusive des Therapietages (Spannweite drei bis sieben Tage).

Der US-gesteuerte HIFU wurde erfolgreich an allen Patienten angewendet, sogar im Falle von biliären Stents oder der Tumorinvasion der Mesenterialgefäße. Innerhalb der Studie wurde die HIFU-Therapie unter Vollnarkose durchgeführt, um unkontrollierte Bewegungen der Patienten, wie sie unter einer Analgosedierung vorkommen, zu vermeiden. Unkontrollierte Bewegungen können zu der Verlagerung von Strukturen führen, die ventral des Pankreas liegen, wie z.B. Magen, Darmschlingen. Somit würde das Risiko für Verletzungen erhöht und ggf. die Therapiedauer verlängert.

Die meisten Patienten (90 %) wurden einmalig mittels HIFU behandelt. Die HIFU-Therapie wurde bei 10 % der Patienten ein zweites Mal angewendet, als sich diese mit einem lokalen Tumorprogress in der Peripherie der vorher behandelten Läsion und dem Wiederauftreten von Tumor-assoziierten Symptomen vorstellten. Die Interventionsparameter wurden in Tabelle 3 zusammengefasst. In 62 % der behandelten Tumore zeigten sich Grauskalaveränderungen im B-Bild während der Therapie. Postinterventionell wurde ein CEUS durchgeführt, wobei eine fehlende Kontrastmittelaufnahme der behandelten Tumoranteile für eine Devaskularisation des Tumors sprach. Die behandelten Regionen ohne Grauskalaveränderungen (38 %) zeigten ebenfalls keine Kontrastmittelaufnahme im CEUS. Keiner der einliegenden Stents zur Galleableitung wurde durch die HIFU-Therapie beschädigt. Postinterventionell wurden mittels CT schwere therapie-assoziierte Komplikationen wie Darmperforationen oder Gefäßverschlüsse ausgeschlossen.

Die Bestimmung des Tumolvolumens und der Ablationsraten in der postinterventionellen MRT (n = 46) oder CT (n = 4) (Abb. 2, 3) zeigte keine Veränderung der Tumorgöße innerhalb der ersten Woche mit einem mittleren Volumen von $25,6 \pm 14,9$ ml im Vergleich zu $25,9 \pm 15,9$ ml zum Baseline-Zeitpunkt ($p = 0,926$) (Tabelle 4, Abb. 2). Die Ablationsrate (nicht-perfundiertes Volumen im Verhältnis zum gesamten Tumolvolumen, bestimmt innerhalb der ersten Woche nach der Therapie) betrug $59,3 \pm 15,6$ %. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe ohne Metastasen (UICC III)

und jener, die bereits Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose (UICC IV) aufwiesen ($p = 0,143$). Während der Nachuntersuchung wurde nach sechs Wochen eine Tumolvolumenreduktion in 97,2 % der Fälle beobachtet. Im Verlauf zeigte sich eine Reduktion des Tumolvolumens nach drei Monaten bei 91,7 % bzw. nach sechs Monaten in 85,7 % der Patienten. Sie betrug im Durchschnitt $37,8 \pm 18,1$ % nach sechs Wochen, $51,8 \pm 19,5$ % (drei Monate) bzw. $57,9 \pm 25,9$ % (sechs Monate) der Ausgangsvolumina. Im Vergleich zwischen den Patienten im Tumorstadium III bzw. IV nach UICC zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Tumolvolumenreduktion nach sechs Wochen ($p = 0,774$), nach drei ($p = 0,193$) und sechs Monaten ($p = 0,375$).

Während der Beobachtungszeit von drei Jahren starben 28 Patienten. Die führende Todesursache ($n = 23$) war die fortgeschrittene Tumorerkrankung (z.B. fortgeschrittene Lebermetastasen, diffuse Peritonealkarzinose). Weitere Todesursachen, die nicht direkt tumor-assoziiert waren, umfassten einen Herzinfarkt, eine Lungenembolie und einen Schlaganfall, jeweils bei einem Patienten, und eine *Critical illness* unter Chemotherapie bei zwei Patienten.

Postinterventionelle Schmerzwahrnehmung

Bis zu 24 Stunden nach der HIFU-Behandlung klagten 58 % der Patienten über vorübergehende Bauchschmerzen, die von 62 % der betroffenen Patienten als geringfügig und von 38 % als schwerwiegend eingestuft worden sind. Innerhalb der ersten Woche postinterventionell berichteten 84 % der Patienten über eine erhebliche Schmerzreduktion der mittleren Schmerzintensität im Vergleich zur Baseline ($p < 0,001$) (Abb. 4, 5). Dieser Effekt zeigte sich noch verstärkt im Sechs-Wochen-, Drei-Monats- und Sechs-Monats-Follow-up (jeweils $p < 0,001$) unabhängig vom Metastasierungsstatus der Patienten. Auch die im BPI erfassten Schmerzskalen (stärkste Schmerzen, durchschnittliche Schmerzen, geringste Schmerzen, aktuelle Schmerzen) wiesen eine signifikante Schmerzreduktion (jeweils $p < 0,001$) im zeitlichen Verlauf nach (Abb. 5). Eine beträchtliche Reduktion der tumorbedingten Aktivitätsbeeinträchtigung wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum erfasst ($p < 0,001$). Bei 50 % der initial medikamentös behandelten Patienten war sogar zum Zeitpunkt sechs Wochen nach dem HIFU keine Schmerzmedikation mehr erforderlich.

Überleben

Die Überlebensanalyse (OS, PFS, Zeit bis zur lokalen Progression) wurde anhand von 48 Patienten (Abb. 6) berechnet; zwei HIFU-behandelte Patienten mit Lokalrezidiven nach Whipple-Operation wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Während des Beobachtungszeitraums wurde bei 46 % der Patienten eine Krankheitsprogression beobachtet: bei 21 % trat nur ein lokaler Tumorprogress auf (mittlere Zeit bis zum Progress 14,4 Monate nach Intervention); 25 % wiesen einen Progress der Fernmetastasen auf. Die mittlere Zeit zwischen Diagnose und HIFU-Intervention lag bei 6,8 Monaten (95 % Konfidenzintervall (CI): 0,4 Monate, 34,7 Monate). Das mediane OS betrug 16,2 Monate (95 % CI: 11,4 Monate, 26 Monate) ab der Diagnose und 8,3 Monate (95 % CI: 5,1 Monate, 21,9 Monate) ab der Intervention. Das mediane PFS belief sich auf 16,9 Monate (95 % CI: 13,1 Monate, 23,4 Monate) ab der Diagnose und 6,8 Monate (95 % CI: 6,1 Monate, 14,4 Monate) ab der Intervention. Patienten im Erkrankungsstadium UICC III hatten ein längeres medianes PFS (31,7 Monate) im Vergleich zu Patienten im UICC-Stadium IV (14,7 Monate, $p < 0,05$).

Nebenwirkungen

Ein umschriebenes leichtes bis mäßiges (sub)kutanes/ muskuläres Ödem der oberen vorderen Bauchwand im akustischen Zugangsweg wurde bei 64 % der Patienten als lokale transiente Nebenwirkung nachgewiesen. Sie bildete sich bei 72 % der betroffenen Patienten innerhalb der folgenden sechs Wochen spontan zurück und führte bei 28 % der Betroffenen zu einer klinisch nicht relevanten lokalen Verhärtung des subkutanen Fettgewebes (≤ 2 cm). Bei vier Patienten wurde ein Anstieg der Pankreaslipase beobachtet ohne klinisch manifeste Pankreatitis. Schwerwiegende oder lang anhaltende Nebenwirkungen und Komplikationen wurden nicht beobachtet.

1.4 Diskussion

In der Studie wurden die Wirksamkeit und die klinischen Vorteile des HIFU bei Patienten mit fortgeschrittenem PaC prospektiv evaluiert.

Tumorschmerzen sind ein sehr häufiges Symptom bei PaC und treten bei mehr als 80 % der Patienten auf (Seufferlein et al., 2014). Opioid-Analgetika werden häufig zur Therapie eingesetzt, führen jedoch zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und haben einen negativen Einfluss auf die QoL der Patienten. Lokale Therapien wie die Plexus-coeliacus-Blockade oder die Strahlentherapie haben einen limitierten Langzeiteffekt auf die Schmerzkontrolle (Ceha et al., 2000; Polati et al., 1998). Seit einigen Jahren werden andere lokale Verfahren zur Schmerztherapie wie die Kryotherapie, Radiofrequenzablation und Mikrowellentherapie eingesetzt (Keane et al., 2014; Ierardi et al., 2014; Salgado et al., 2014). Bei diesen Verfahren ist jedoch das Einführen von Nadeln oder Sonden erforderlich, mit dem erhöhten Risiko benachbarte Strukturen zu verletzen. Im Gegensatz dazu ist der HIFU ein innovatives Verfahren mit überlegener Nutzen-Risiko-Bewertung, da es sich um ein nicht-invasives Verfahren handelt. Es ermöglicht eine gezielte, nicht-invasive thermische Ablation aller Gewebe, die mittels US zugänglich sind (Sofuni et al., 2011; Sofuni et al., 2014; Wu et al., 2005).

Durch die Verwendung von HIFU wurde ein deutlicher klinischer Vorteil bezüglich der Schmerzwahrnehmung und Schmerzinterferenz mit den täglichen Aktivitäten erreicht. Sowohl die durchschnittliche Schmerzintensität als auch das Schmerzempfinden nahmen nach der HIFU-Behandlung unabhängig vom Tumorstadium signifikant ab. Im Laufe der Zeit war die Verringerung der Schmerzen bei den täglichen Aktivitäten ausgeprägt. Einschränkungen in Bezug auf Arbeits-, Tages- oder Freizeitaktivitäten gingen zurück oder blieben stabil. Dies war von besonderer Relevanz, da die bisher eingesetzten Standardtherapien des PaC häufig ein breites Spektrum von Patientenaktivitäten beeinträchtigten und sich negativ auf ihre QoL auswirkten. Unsere Ergebnisse bestätigten die signifikante Linderung der Schmerzbelastung durch den US-gesteuerten HIFU bei Patienten mit fortgeschrittenem PaC, wodurch eine klinisch bedeutsame Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglicht wurde. HIFU als ein risikoarmes Verfahren führte zu keiner zusätzlichen Morbidität. In unserer Gruppe von kaukasischen Patienten erfuhren 84 % der Patienten innerhalb der ersten Woche nach dem HIFU eine signifikante Verringerung der Schmerzintensität und des Schmerzempfindens. Bei Patienten, die hauptsächlich aus Ostasien kamen, wurde über vergleichbare Raten der Schmerzreduktion (70-82 % der Patienten) berichtet (Li et al., 2012; Orsi et al., 2010;

Wang et al., 2011; Xiong et al., 2009); diese Berichte differenzierten jedoch nicht die verschiedenen Aspekte der Schmerzwahrnehmung.

Interessanterweise wurde eine frühe Schmerzreduktion innerhalb von wenigen Tagen nach der HIFU-Therapie beobachtet, zu einem Zeitpunkt, als die Tumormassereduktion noch nicht messbar war. Mutmaßlich wurde durch die US-bedingte Zerstörung lokal aktiver nozizeptiver Nervenfasern in unmittelbarer Nähe des *Truncus coeliacus* die algetische Stimulation reduziert (Marinova et al., 2016). Bei reduziertem peripherem nozizeptivem Input konnte vermutlich auch die zentrale nozizeptive Sensibilisierung verringert werden. Mit fortschreitender Tumormassereduktion im zeitlichen Verlauf waren weitere Effekte auf neurale Strukturen möglich, z. B. durch Verringerung der Tumorkompression. Beeindruckend war, dass die Schmerzreduktion durch die HIFU-Therapie nachhaltig über Monate und im Einzelfall sogar Jahre bei den Patienten mit einer langen Überlebensdauer, anhielt. Da das Chemotherapieregime unabhängig vom HIFU gewählt wurde (84 % der Patienten erhielten kontinuierlich eine Chemotherapie, 16 % erhielten weder vor noch nach dem HIFU eine Chemotherapie), konnte die Verbesserung der Schmerzwahrnehmung und der Schmerzinterferenz mit täglichen Aktivitäten sowie der durchschnittlichen Schmerzintensität und Schmerzempfindung als ein Effekt der HIFU-Therapie angesehen werden.

Für jeden Tumor wurde die größtmögliche Ablation angestrebt. Bei einem Sicherheitsabstand von 1 cm zu benachbarten Strukturen mit hohem Verletzungsrisiko (Magen, Darm, Gefäße, Stents) verblieb jedoch vitales Tumorgewebe im Randbereich. Die fehlende postinterventionelle Kontrastmittelanreicherung zeigte eine therapieassoziierte Devaskularisation und wurde direkt nach dem Eingriff in der frühen Bildgebung beobachtet. Sechs Wochen postinterventionell war eine Tumormassenreduktion um 37,8 % im Gesamtkollektiv nachweisbar und nach sechs Monaten hatten die Tumoren nur 42 % der anfänglichen Volumina. Dieser Befund in Bezug auf die Reduktion der Tumormasse war unabhängig vom initialen Tumorstadium nach UICC bzw. dem Metastasierungsstatus der Patienten, wie zuvor angenommen worden war (Marinova et al., 2016; Marinova et al., 2016; Strunk et al., 2016). Es ist denkbar, dass die Tumormassereduktion zumindest teilweise eine Auswirkung der HIFU-Behandlung war, zumal auch bei Patienten ohne

zeitgleiche Chemotherapie und bei Patienten mit fortschreitenden Fernmetastasen eine erhebliche lokale Tumormassereduktion erreicht wurde.

Ein lokaler Tumorprogress wurde bei 21 % der behandelten Patienten nach einer medianen Zeit von 14,4 Monaten nach der HIFU-Intervention beobachtet. In neueren Berichten über die perkutane irreversible Elektroporation (IRE) bei PaC-Patienten betrug die mediane Zeit bis zum lokalen Progress nach perkutaner IRE zwölf Monate, wobei nur 20 % der Patienten nach 15 Monaten keinen lokalen Progress aufwiesen (Scheffer et al., 2017) im Vergleich zu 79 % im Kollektiv der Patienten, die mit HIFU behandelt worden sind. Verglichen mit dem HIFU ist die IRE durch ihre Invasivität, höhere Komplikationsraten und der Möglichkeit von Impfmastasen im Zugangsweg mit mehr Nachteilen behaftet. Im Gegensatz dazu wird der US-gesteuerte HIFU als ein risikoarmes Verfahren angesehen (Yu et al., 2011). Nach US-gesteuertem HIFU gab es keinen signifikanten Unterschied in der lokalen Tumorprogression zwischen den Patienten in den UICC-Stadien III und IV (jeweils n = 5) und ECOG-Stadien 0 und 1 bzw. 2 (n = 6 und n = 4).

Unsere Ergebnisse deuteten auch auf einen möglichen Überlebensvorteil durch den HIFU hin, in Bezug auf das mediane Gesamtüberleben (OS), das progressions-freie Überleben (PFS) und die Zeit bis zur lokalen Tumorprogression bei Patienten mit fortgeschrittenem PaC. In diesem Zusammenhang muss insbesondere auf das mediane OS eingegangen werden. Gemäß der Literatur haben PaC, die mit Chemotherapie/ Radiochemotherapie behandelt wurden, ein medianes OS von 6,2-11,0 Monaten (6,2-8,4 Monate für Patienten im Stadium UICC IV) (Bjerregaard et al., 2013; Moore et al., 2007; Trouilloud et al., 2014). Obwohl unsere Beobachtungsstudie keine Kontrollgruppendaten enthielt, war das mediane OS von 16,2 Monaten nach der Diagnose länger im Vergleich zu diesen Daten. In Bezug auf die mit HIFU behandelten PaC-Patienten waren unsere Ergebnisse mit den berichteten Daten über asiatische Patienten vergleichbar (Gao et al., 2013; Wang et al., 2011; Sung et al., 2011). Eine ähnliche Tendenz wurde in einer spanischen Studie gezeigt, die für HIFU-behandelte PaC-Patienten ein medianes OS von 13 Monaten auswies (Vidal-Jove et al., 2015).

1.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist der nicht-invasive US-gesteuerte HIFU beim fortgeschrittenen PaC ein gut verträgliches, risikoarmes Verfahren mit deutlichen klinischen Vorteilen wie z. B. einer signifikanten Reduktion der Schmerzbelastung unabhängig vom Metastasierungsstatus, mit einer konsekutiven Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Da HIFU auch zu einer signifikanten Verringerung des Tumorumfanges führt, kann das Verfahren in Betracht gezogen werden, wenn eine Tumormassereduktion wünschenswert ist. Überlebensdaten weisen auf einen möglichen Überlebensvorteil hin. HIFU kann in dieser Patientenpopulation mit ansonsten begrenzten Behandlungsmöglichkeiten von besonderem Wert sein.

1.6 Anhang

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für die HIFU-Therapie

<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>
(1) Alter \geq 18 Jahre	(1) chirurgische Resektion möglich
(2) inoperables Pankreaskarzinom mit Indikation zur palliativen Standardtherapie	(2) nicht narkosefähiger Patient
(3) schriftliche Einwilligung	(3) ECOG \geq 3
(4) ECOG \leq 2	(4) keine ausreichende sonographische Tumordarstellung (z.B. postoperativ oder postradiogen)
(5) Tumorschmerz und/ oder lokales Tumorwachstum	(5) ausgeprägte Narbenbildung entlang des akustischen Zugangsweges
(6) ausreichende sonographische Darstellbarkeit des Tumors in Bauchlage	(6) sehr weit fortgeschrittene Fernmetastasierung
(7) sicherer akustischer Zugangsweg	
(8) maximaler Abstand zwischen der Hautoberfläche und dem weitesten Fokus im Tumor ca. 11 cm	
(9) narkosefähiger Patient	

Tab. 2: Demographische und klinische Charakteristika von HIFU-behandelten Patienten (n=50) mit inoperablem Pankreaskarzinom

<i>Parameter</i>	<i>Alle 50 Patienten</i>	<i>Patienten ohne Fernmetastasen^a</i>	<i>Patienten mit Fernmetastasen^b</i>
Patientenanzahl	50	21	29
Geschlecht			
männlich	26 (52 %) ^c	11	15
weiblich	24 (48 %)	10	14
Alter	65,0 ± 9,7 (41 – 82) ^d	62,4 ± 10,5 (47 – 81)	64,7 ± 9,4 (41 – 82)
ECOG Status			
0	16 (32 %)	5	11
1	26 (52 %)	15	11
2	8 (16 %)	1	7
Tumorlokalisation			
Kopf	27 (34 %)	10	17
Korpus und/ oder Schwanz	10 (20 %)	3	7
Kopf und Korpus	13 (26 %)	8	5
UICC Stadium			
Stadium III	19 (38 %)	19	0
Stadium IV	29 (58 %)	0	29
Rezidiv nach Whipple	2 (4 %)	2	0
Metastasen			
Hepatisch	23 (46 %)	0	23
Pulmonal	8 (16 %)	0	8
Peritoneal/ Lymphknoten	28 (56 %)	11	17
CA 19-9			
Positiv	37 (74 %)	17	20
Negativ	10 (20 %)	4	6
Keine Angaben	3 (6 %)	0	3
Galleableitung			
Metallstent	9 (18 %)	4	5
Plastikstent	7 (14 %)	3	4
PTCD	1 (2 %)	0	1
Vorbehandlung			
Chemotherapie	42 (84 %)	20	22
Radiotherapie	5 (10 %)	2	3
Operation (Whipple)	2 (4 %)	2	0

CA 19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9 (Tumormarker)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Status (0-5)</i>
HIFU	Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall
PTCD	Percutane transhepatische Cholangiographie-Drainage
UICC	Tumorklassifikation <i>Union internationale contre le cancer</i>

^a inkl. Patienten im UICC Stadium III (n=19) und Tumorrezidiv nach Whipple (n=2)

^b inkl. Patienten im UICC Stadium IV (n=29)

^c Anzahl (%)

^d Mittelwert \pm Standardabweichung (Spannweite)

Tab, 3: Therapeutische Parameter (n=50) der US-gesteuerten HIFU-Behandlung

Behandlungszeit ^a [min]	117 ± 33 (60 - 231) ^b
Beschallungszeit [s]	899 ± 356 (314 - 2.452)
Gesamtenergie [J]	330.433 ± 138.954 (93.600 - 851.200)
Mittlere Leistung [W]	359 ± 54 (200 - 400)
Energie/Volumen [J/ml]	16.750 ± 12.132 (2.772 - 76.734)

^a Zeit von Patientenlagerung auf den Behandlungstisch bis zur letzten Beschallung

^b Mittelwert ± Standardabweichung (Spannweite)

Tab. 4: Tumorumfängen von HIFU-behandelten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (n=50) einschließlich Patienten mit und ohne Fernmetastasen

	Baseline	1 Wo. FU	6 Wo. FU	3 Mo. FU	6 Mo. FU
Gesamt-kollektiv	26,0 ± 15,9 ml (4,5 - 83,6 ml) ^c	25,6 ± 14,9 ml (3,5 - 80,2 ml)	17,1 ± 11,3 ml (3,0 - 46,7 ml)	12,1 ± 7,6 ml (2,9 - 27,4 ml)	10,6 ± 7,0 ml (2,8 - 25,3 ml)
		NPV 59,3 ± 15,6 % (32,9 - 100 %)	VR 37,8 ± 18,1 % (6,2 - 65,3 %)	VR 51,8 ± 19,5 % (21,1 - 90,1 %)	VR 57,9 ± 26,0 % (13,4 - 95,5 %)
Patienten ohne Fernmetastasen^a	23,4 ± 13,4 ml (8,0 - 61,8 ml)	22,8 ± 13,8 ml (8,0 - 68,0 ml)	15,6 ± 9,8 ml (5,9 - 38,9 ml)	9,7 ± 5,6 ml (5,3 - 22,1 ml)	8,9 ± 5,5 ml (2,8 - 18,2 ml)
		NPV 55,3 ± 14,1 % (32,9 - 79,9 %)	VR 37,6 ± 21,2 % (5,0 - 62,6 %)	VR 54,2 ± 20,4 % (25,0 - 90,1 %)	VR 60,0 ± 28,3 % (23,8 - 95,5 %)
Patienten mit Fernmetastasen^b	27,7 ± 17,4 ml (4,5 - 83,6 ml)	27,5 ± 15,6 ml (3,5 - 80,2 ml)	18,2 ± 12,4 ml (3,0 - 46,7 ml)	14,7 ± 9,0 ml (2,9 - 27,4 ml)	12,6 ± 8,7 ml (4,8 - 25,3 ml)
		NPV 62,6 ± 17,9 % (33,3 - 100 %)	VR 36,1 ± 17,5 % (11,3 - 65,3 %)	VR 46,5 ± 19,6 % (21,1 - 83,2 %)	VR 48,5 ± 26,2 % (13,4 - 80,9 %)

FU: Follow-up

HIFU: hoch-intensiver fokussierter Ultraschall

NPV: nicht perfundiertes Volumen (%)

VR: Volumenreduktion (%)

UICC: Tumorklassifikation *Union internationale contre le cancer*^a inkl. Patienten mit UICC Stadium III (n=19) und Tumorrezidiv nach Whipple-OP (n=2)^b inkl. Patienten mit UICC Stadium IV (n=29)^c Mittelwert ± Standardabweichung (Spannbreite)

Tabelle 5 Das Gesamtüberleben, das Progressions-freie Überleben (PFS) und die Zeit zum lokalen Rezidiv bei HIFU-behandelten Patienten mit inoperable Pankreas-Karzinom (UICC Stadium III und IV, n=48)

Parameter	Alle Patienten n=48	UICC III n=19	UICC IV n=29	Hazard Ratio [95% CI] UICC	ECOG 0 n=14	ECOG 1/2 n=34	Hazard Ratio [95% CI] ECOG
Gesamtüberleben (OS)							
Medianes OS Mo [95% CI]	16,2 [11,4; 26,0]	25,6 [10,4; .]	15,5 [10,5; 26,0]	1,60 [0,72; 3,56] <i>p</i> =0,242	#	12,4 [10,3; 16,2]	6,13 [1,83; 20,51] <i>p</i> =0,0003
Überlebensfunktion % [95% CI]							
6 Mo	91,6 [79,1; 96,8]	89,5 [64,1; 97,3]	92,9 [74,7; 98,2]		100	88,2 [71,6; 95,4]	
12 Mo	64,5 [48,6; 76,6]	71,9 [44,9; 87,3]	59,9 [39,4; 75,5]		92,3 [56,6; 98,9]	52,9 [34,2; 68,5]	
24 Mo	41,4 [26,2; 55,9]	51,5 [25,4; 72,5]	35,2 [17,4; 53,6]		82,1 [44,4; 95,3]	23,5 [10,0; 40,3]	
36 Mo	27,2 [12,4; 44,3]	42,9 [17,9; 65,9]	11,7 [0,9; 37,7]		61,5 [16,9; 87,6]	11,7 [4,0; 30,5]	
PFS							
Medianes PFS Mo [95% CI]	16,9 [13,1; 23,4]	31,7 [14,3; .]	14,7 [10,9; 18,0]	2,78 [1,07; 7,23] <i>p</i> =0,027	16,7 [12,6; 23,2]	18,0 [12,5; .]	0,69 [0,29; 1,61] <i>p</i> =0,395
Überlebensfunktion des PFS % [95% CI]							
6 Mo	93,1 [80,2; 97,7]	94,1 [65,0; 99,2]	92,4 [73,0; 98,1]		92,3 [56,6; 98,9]	93,5 [76,6; 98,4]	
12 Mo	78,6 [61,4; 88,8]	85,6 [52,5; 96,3]	73,5 [49,9; 87,3]		84,6 [51,2; 95,9]	75,3 [52,1; 88,4]	
24 Mo	30,3 [14,4; 48,0]	56,2 [23,1; 79,6]	13,3 [2,3; 34,1]		23,1 [6,6; 47,5]	37,9 [14,1; 61,9]	
36 Mo	25,2 [10,5; 43,2]	42,1 [11,9; 70,4]	13,3 [2,3; 34,1]		11,5 [0,9; 37,5]	37,9 [14,1; 61,9]	

Überleben ohne lokales Rezidiv							
Mediane Zeit zum lokalen Rezidiv Mo [95% CI]	##	31,7 [14,3; .]	###	0,91 [0,26; 3,19] <i>p</i> =0,878	31,7 [12,8; .]	####	0,54 [0,16; 1,87] <i>p</i> =0,319
Überlebensfunktion ohne lokales Rezidiv % [95% CI]							
6 Mo	97,8 [84,9; 99,7]	94,1 [65,0; 99,2]	100		100	96,8 [79,2; 99,5]	
12 Mo	94,4 [78,7; 98,6]	94,1 [65,0; 99,2]	94,2 [65,0; 99,2]		92,9 [59,1; 98,9]	78,9 [44,1; 93,4]	
24 Mo	62,9 [38,9; 79,6]	61,8 [25,4; 84,4]	67,8 [38,7; 85,3]		64,3 [34,3; 83,3]	63,1 [23,5; 86,4]	
36 Mo	52,4 [25,3; 73,6]	46,3 [12,8; 75,0]	67,8 [38,7; 85,3]		48,2 [15,4; 75,3]	63,1 [23,5; 86,4]	

ECOG: *Easter Cooperative Oncology Group* Performance Status (0-5)

HIFU: Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall

UICC: Tumorklassifikation *Union internationale contre le cancer*

CI: Konfidenzintervall

Mo: Monate

Zur Zeit der Evaluation lebten noch 11 von 14 Patienten mit ECOG-Status 0.

Zehn von 48 HIFU-behandelten Patienten hatten ein lokales Rezidiv.

Fünf von 29 Patienten mit UICC IV Stadium hatten ein lokalen Tumorprogress nach 15 Monaten.

Vier von 34 Patienten mit ECOG-Status 1 oder 2 hatten einen lokalen Tumorprogress nach 24 Monaten.

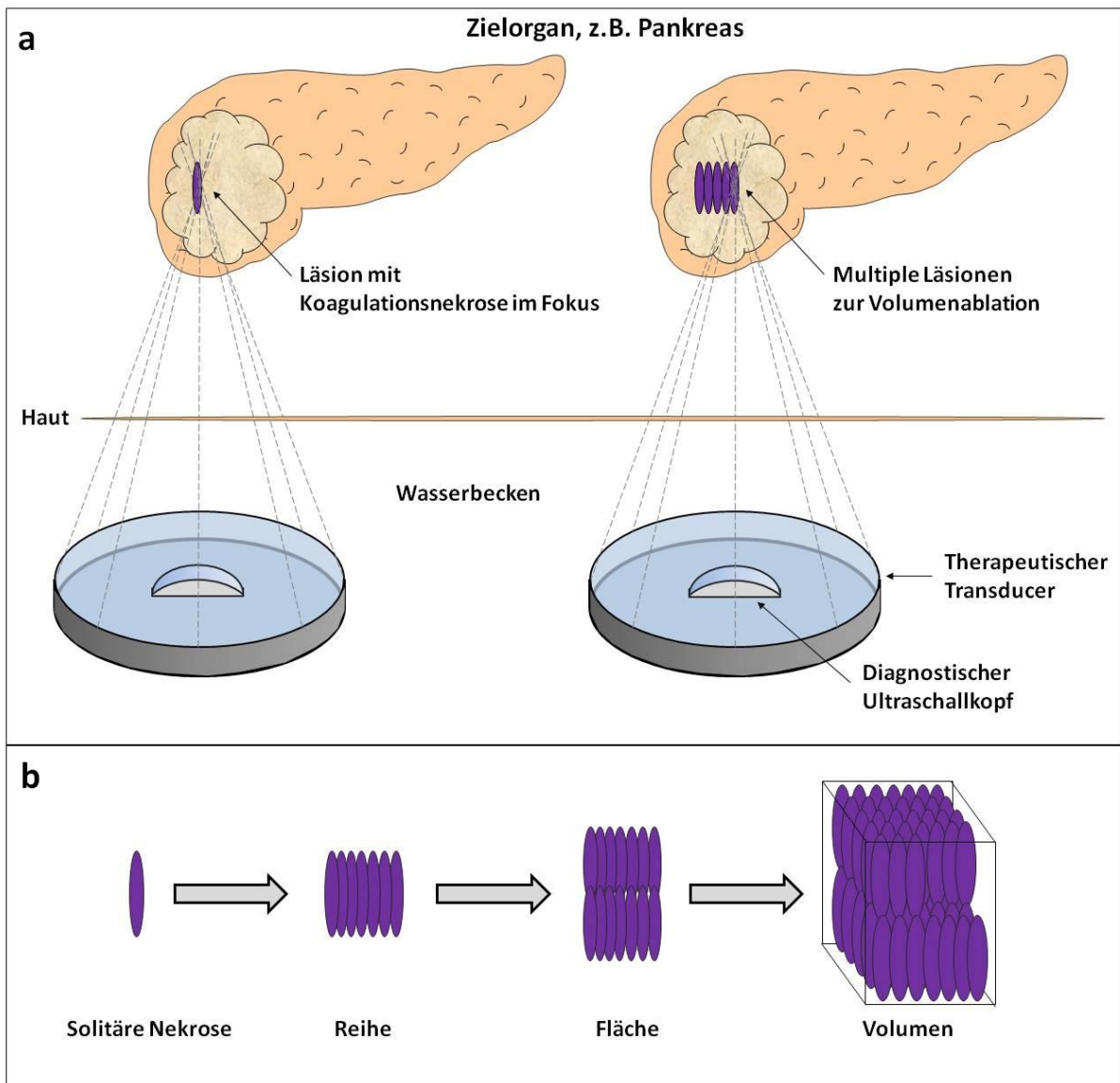


Abb. 1: HIFU-Wirkweise

- a. Der extrakorporale therapeutische Schallkopf erzeugt einen zigarrenförmigen Fokus (1 - 3 mm breit, 8 - 15 mm lang) mit Koagulationsnekrose in der Zielregion; durch multiple Fokuszonen wird die Volumenablation ermöglicht.
- b. Durch Aneinanderreihen einzelner HIFU-Nekrosen werden linien- und scheibenförmige Areale abladiert, bis das gesamte Tumolvolumen behandelt wurde.

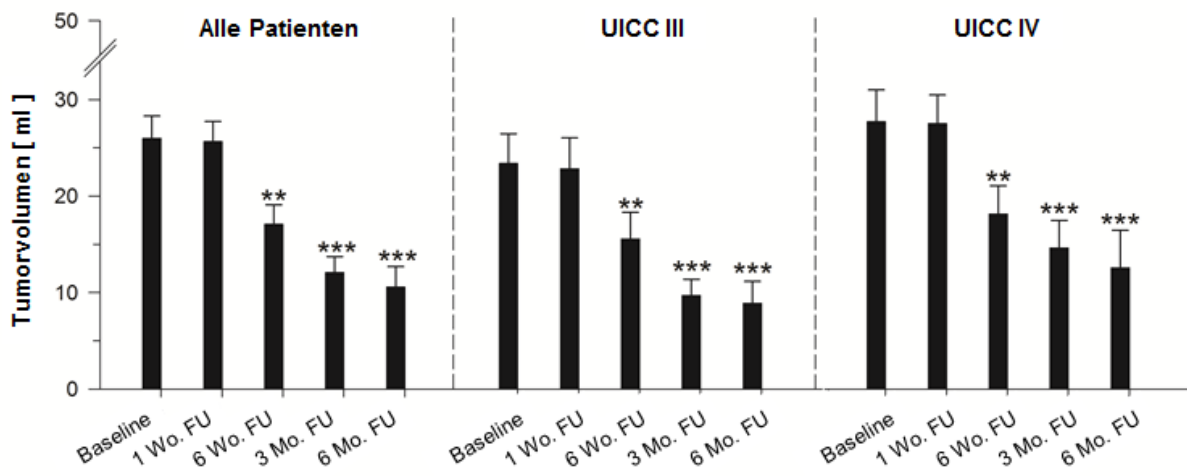


Abb. 2: Tumorzusammenfassung nach HIFU bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (n=50)

FU: Follow-up; Mo.: Monate; Wo.: Wochen

UICC: Tumorklassifikation *Union internationale contre le cancer*

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

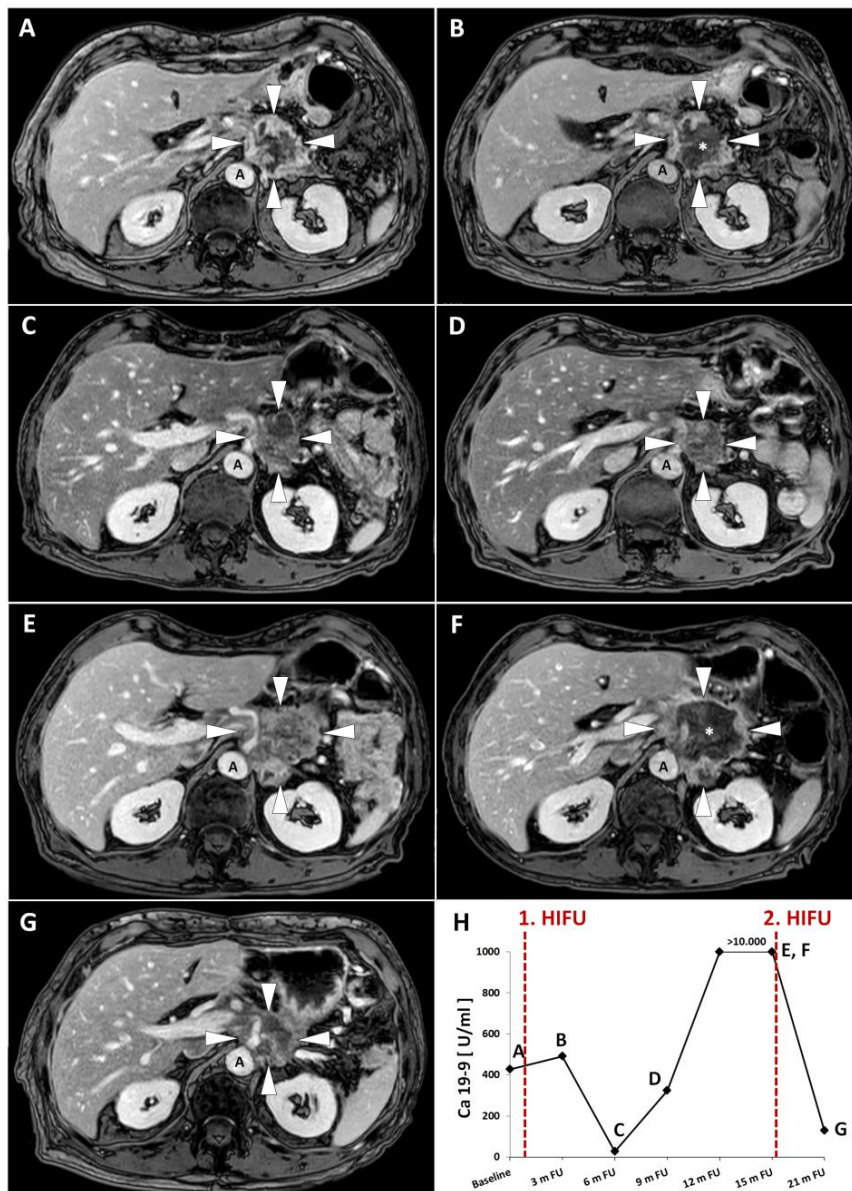


Abb. 3: 70-jähriger Patient mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas (UICC Stadium III).

Der Tumor (weiße Pfeilspitzen) ummauert den *Truncus coeliacus*, die *A. hepatica communis* und die *A. lienalis*. Eine begleitende Chemotherapie wurde bei Intoleranz nicht verabreicht. Der Patient wurde im Verlauf zwei Mal mit HIFU behandelt.

Transversale kontrastmittelverstärkte Aufnahmen (T1 FFE-Sequenzen nach KM) (A-G).

- A Pankreastumor vor HIFU. Initiales Tumolvolumen ca. 53 ml. Baseline-CA19-9: 426,5 U/ml.
- B Erkennbare Ablationshöhle (*) ohne Kontrastmittelanreicherung ein Tag nach HIFU. *Truncus coeliacus* weiterhin offen. CA19-9: 491,4 U/ml

- C/D Reduktion des Tumolvolumens um 64,4 % und 79,9 % jeweils drei und sechs Monate nach HIFU ohne begleitende Chemotherapie. CA19-9: jeweils 26,9 und 324,0 U/ml
- E/F Lokaler Tumorprogress in der 15-Monats-Verlaufskontrolle (E) um 81% im Vergleich zu Baseline (96 ml vs. 53 ml; CA19-9 52.984 U/ml), anschließend 2. HIFU-Behandlung; ein Tag nach dem 2. HIFU (F) spart der Tumor größtenteils das Kontrastmittel aus (*)
- G Signifikante Tumorschrumpfung sechs Monate nach der 2. HIFU-Behandlung mit einer Tumolvolumenreduktion von 80 % (Tumolvolumen ca. 20 ml). CA19-9: 129,4 U/ml
- H Tumormarkerverlauf während Follow-up (Normbereich: 2-37 U/ml)

A: Aorta

*: Ablationshöhle

Pfeilspitzen: Pankreaskarzinom

CA19-9: Carbohydrate antigen 19-9

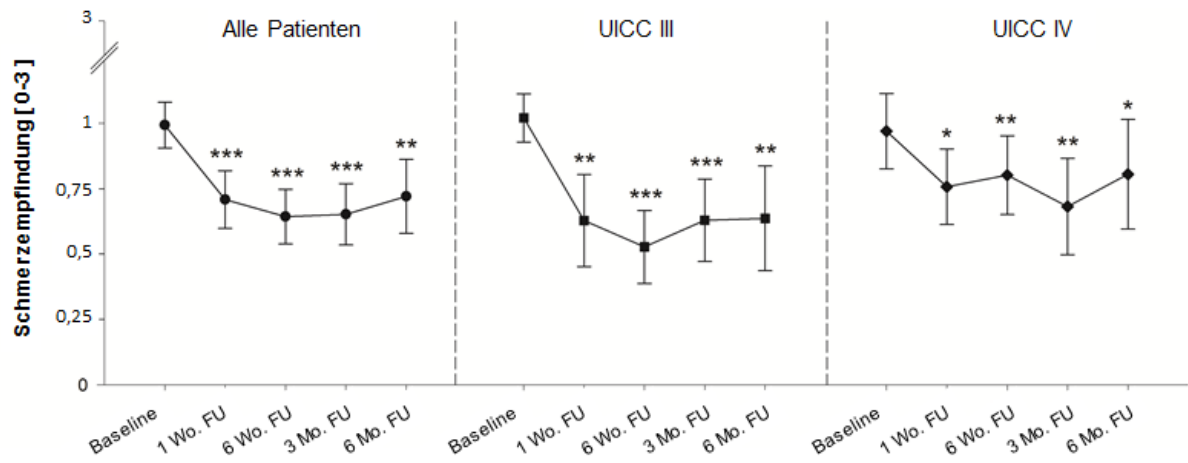


Abb. 4: Änderungen in der BPI-Schmerzempfindungsskala nach HIFU (n=50)

FU: Follow-up; Mo.: Monate; Wo.: Wochen

UICC: Tumorklassifikation *Union internationale contre le cancer*

* p < 0,05

** p < 0,01

*** p < 0,001

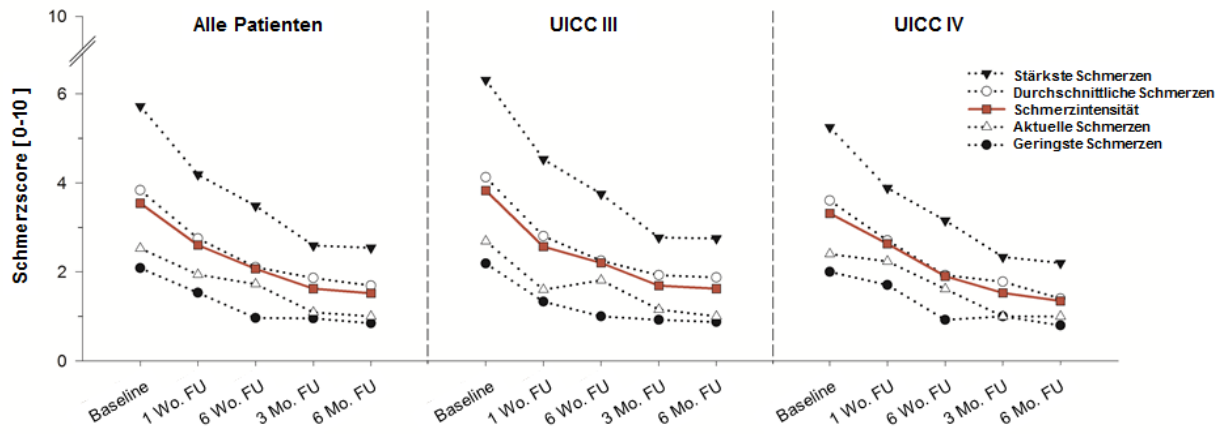


Abb. 5: Änderungen in der Schmerzintensität nach HIFU, Evaluation mit BPI (Brief pain inventory) (n=50)

FU: Follow-up; Mo.: Monate; Wo.: Wochen

UICC: Tumorklassifikation *Union internationale contre le cancer*

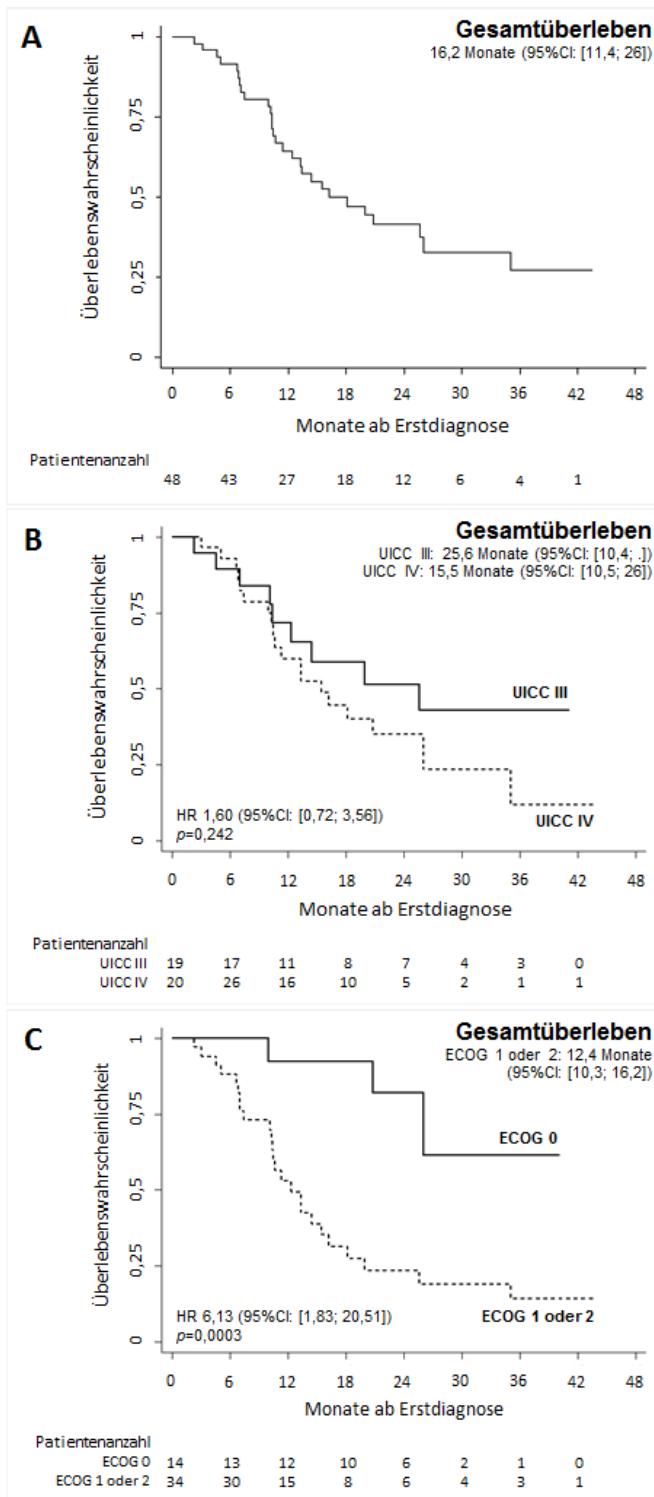


Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens von 48 Patienten (A) und unter Berücksichtigung des UICC-Stadiums (B) und des ECOG-Status (C)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Leistungsstatus (0-5)

HR: Hazard ratio

UICC: Tumorklassifikation *Union internationale contre le cancer*

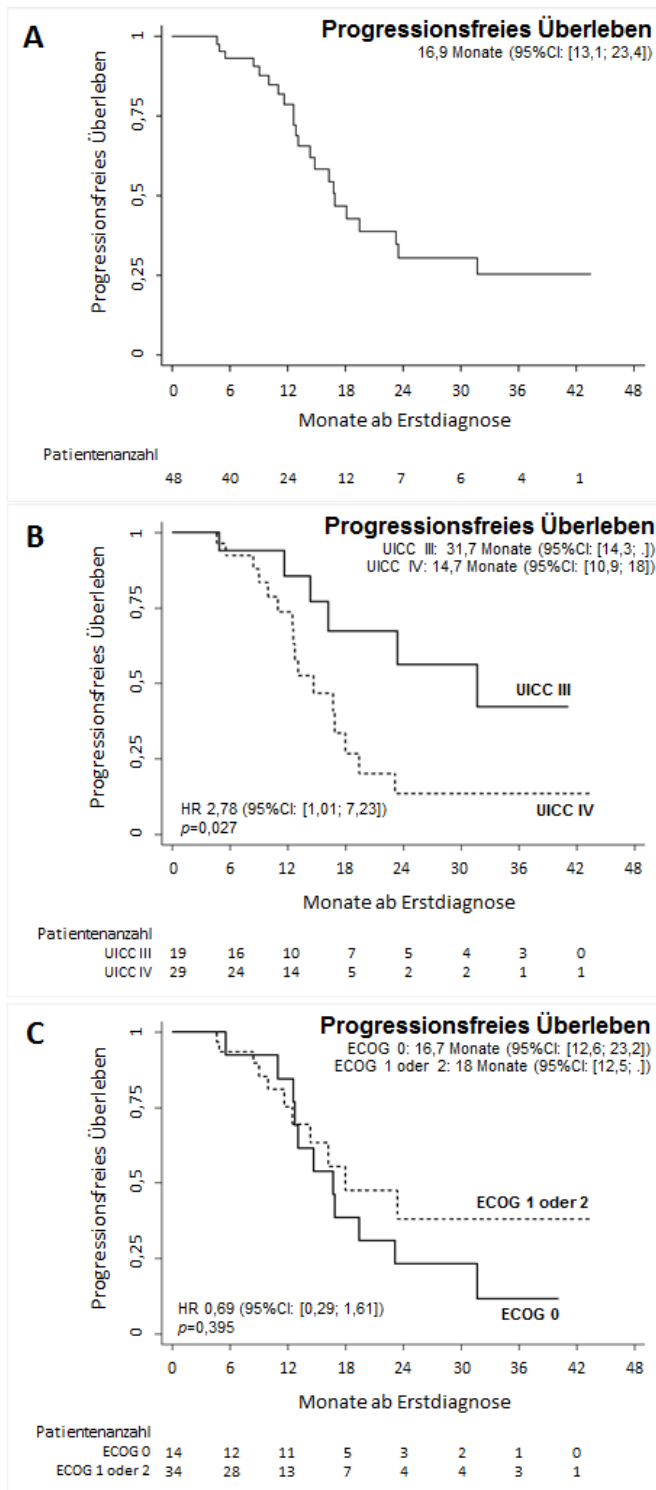


Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens von 48 Patienten (A) unter Berücksichtigung des UICC-Stadiums (B) und des ECOG-Status (C)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Leistungsstatus (0-5)

HR: Hazard ratio

UICC: Tumorklassifikation *Union internationale contre le cancer*

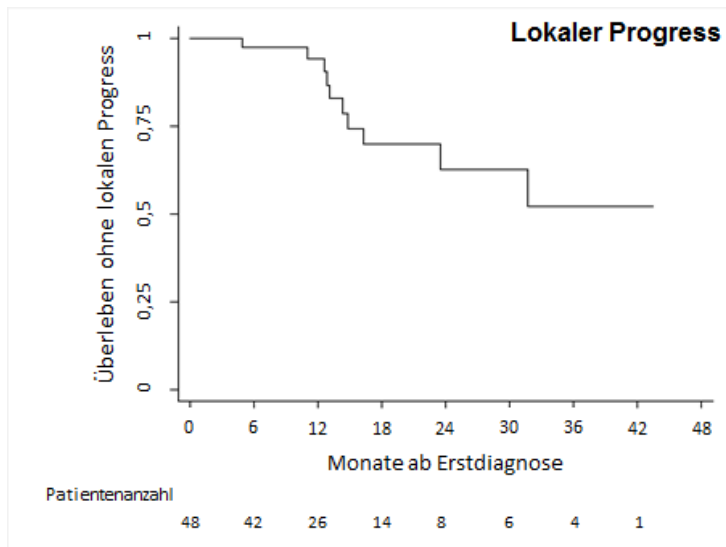


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens ohne lokalen Progress.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Leistungsstatus (0-5)

HR: Hazard ratio

UICC: Tumorklassifikation *Union internationale contre le cancer*

1.7 Literaturverzeichnis

Bjerregaard JK, Mortensen MB, Schønnemann KR, Pfeiffer P. Characteristics, therapy and outcome in an unselected and prospectively registered cohort of pancreatic cancer patients. *European journal of cancer* 2013; 49: 98-105

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. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46: 201-211

Ceha HM, van Tienhoven G, Gouma DJ, Veenhof CH, Schneider CJ, Rauws EA, Phoa SS, González González D. Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2222-2229

Gao HF, Wang K, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Zhou ZH, Wang P, Shi WD, Sheng YH. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. *Hepato-gastroenterology* 2013; 60: 1906-1910

Ierardi AM, Lucchina N, Petrillo M, Floridi C, Piacentino F, Bacuzzi A, Fonio P, Fontana F, Fugazzola C, Brunese L, Carrafiello G. Systematic review of minimally invasive ablation treatment for locally advanced pancreatic cancer. *La Radiologia medica* 2014; 119: 483-498

Keane MG, Bramis K, Pereira SP, Fusai GK. Systematic review of novel ablative methods in locally advanced pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology : WJG* 2014; 20: 2267-2278

Li PZ, Zhu SH, He W, Zhu LY, Liu SP, Liu Y, Wang GH, Ye F. High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT* 2012; 11: 655-660

Marinova M, Rauch M, Mucke M, Rolke R, Gonzales-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. *European radiology* 2016; DOI: 10.1007/s00330-016-4239-0:

Marinova M, Strunk HM, Rauch M, Henseler J, Clarens T, Br ux L, Dolscheid-Pommerich R, Conrad R, Cuhls H, Radbruch L, Schild HH, Mucke M. [High-intensity focused ultrasound (HIFU) for tumor pain relief in inoperable pancreatic cancer : Evaluation with the pain sensation scale (SES)]. *Schmerz* 2016; DOI: 10.1007/s00482-016-0140-7:

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

Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Vigna PD, 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: W245-252

Polati E, Finco G, Gottin L, Bassi C, Pederzoli P, Ischia S. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. *The British journal of surgery* 1998; 85: 199-201

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

Salgado S, Sharaiha R, Gaidhane M, Kahaleh M. Ablation therapies for pancreatic cancer: an updated review. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014; 60: 215-225

Scheffer HJ, Vroomen LG, de Jong MC, Melenhorst MC, Zonderhuis BM, Daams F, Vogel JA, Besselink MG, van Kuijk C, Witvliet J, de van der Schueren MA, de Gruijl TD, Stam AG, van den Tol PM, van Delft F, Kazemier G, Meijerink MR. Ablation of Locally Advanced Pancreatic Cancer with Percutaneous Irreversible Electroporation: Results of the Phase I/II PANFIRE Study. *Radiology* 2017; 282: 585-597

Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W. Symptoms of Pancreatic Cancer in Primary Care: A Systematic Review. *Pancreas* 2016; 45: 814-818

Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V, Tannapfel A, Stuschke M, Uhl W. Ductal pancreatic adenocarcinoma. *Deutsches Arzteblatt international* 2014; 111: 396-402

Sofuni A, Moriyasu F, Sano T, Yamada K, Itokawa F, Tsuchiya T, Tsuji S, Kurihara T, Ishii K, Itoi T. The current potential of high-intensity focused ultrasound for pancreatic carcinoma. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 2011; 18: 295-303

Sofuni A, Moriyasu F, Sano T, Hokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Tanaka R, Umeda J, Tonozuka R, Honjo M, Mukai S, Fujita M, Itoi T. Safety trial of high-intensity focused ultrasound therapy for pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology : WJG* 2014; 20: 9570-9577

Strunk HM, Henseler J, Rauch M, Mücke M, Kukuk G, Cuhls H, Radbruch L, Zhang L, Schild HH, Marinova M. Clinical Use of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Tumor and Pain Reduction in Advanced Pancreatic Cancer. *Rofo* 2016; 188: 662-670

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

Sung HY, Jung SE, Cho SH, Zhou K, Han JY, Han ST, Kim JI, Kim JK, Choi JY, Yoon SK, Yang JM, Han CW, Lee YS. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2011; 40: 1080-1086

Trouilloud I, Dupont-Gossard AC, Malka D, Artru P, Gauthier M, Lecomte T, Aparicio T, Thiot-Bidault A, Lobry C, Asnacios A, Manet-Lacombe S, Fein F, Dubreuil O, Landi B, Zaanani 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* 2014; 50: 3116-3124

Vidal-Jove J, Perich E, del Castillo MA. Ultrasound Guided High Intensity Focused Ultrasound for malignant tumors: The Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer. *Ultrasonics sonochemistry* 2015; 27: 703-706

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

Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Li KQ, Jin CB, Xie FL, Su HB. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology* 2005; 236: 1034-1040

Xiong LL, Hwang JH, Huang XB, Yao SS, He CJ, Ge XH, Ge HY, Wang XF. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer. *JOP : Journal of the pancreas* 2009; 10: 123-129

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

Zhang L, Wang ZB. High-intensity focused ultrasound tumor ablation: review of ten years of clinical experience. *Frontiers of medicine in China* 2010; 4: 294-302

2. Veröffentlichung

Original Article

 Thieme

Clinical Effectiveness and Potential Survival Benefit of US-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Therapy in Patients with Advanced-Stage Pancreatic Cancer

Klinische Wirksamkeit und potenzielle Überlebensvorteile der Therapie mit US-gesteuertem hoch-intensivem fokussiertem Ultraschall bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

Authors

Milka Marinova^{1*}, Hannah C. Huxold^{1*}, Jana Henseler¹, Martin Mücke², Rupert Conrad³, Roman Rolke⁴, Hojjat Ahmadzadehfar⁵, Maximilian Rauch¹, Rolf Fimmers⁶, Guido Luechters⁷, Henning Cuhls⁸, Lukas Radbruch⁸, Hans H. Schild¹, Holger Strunk¹

Affiliations

- 1 Department of Radiology, Medical School and University Clinics Bonn, Germany
- 2 Department of Palliative Medicine, Department of General Practice and Family Medicine, Medical School and University Clinics Bonn, Germany
- 3 Clinic and Polyclinic for Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Medical School and University Clinics Bonn, Germany
- 4 Department of Palliative Medicine, Medical School and University Clinics Aachen, Germany
- 5 Department of Nuclear Medicine, Medical School and University Clinics Bonn, Germany
- 6 Institute of Medical biometry, Informatics and Epidemiology, Medical School and University Clinics Bonn, Germany
- 7 Center of Development Research, University of Bonn, Germany
- 8 Department of Palliative Medicine, Medical School and University Clinics Bonn, Germany

Key words

abdomen, pancreatic carcinoma, high-intensity focused ultrasound, therapeutic ultrasound, pain management

received 11.09.2017

accepted 23.02.2018

Bibliography

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0591-3386>

Published online: April 17, 2018

Ultraschall in Med

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0172-4614

Correspondence

Dr. Milka Marinova
Department of Radiology, Medical School and University Clinics Bonn,
Sigmund-Freud-Str.25, 53127 Bonn, Germany
Tel.: ++49/2 28/28 71 90 55
milka.marinova@ukbonn.de

ABSTRACT

Purpose Pancreatic cancer (PaC) is a life-limiting tumor with a wide range of incapacitating symptoms such as cancer pain in more than 80 % of patients. This prospective interventional study addresses the clinical effectiveness of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for patients with advanced-stage PaC, including pain perception, tumor size and survival benefit.

Materials and Methods 50 patients with late-stage PaC underwent HIFU. Clinical assessment included evaluation of tumor volume by imaging and pain burden (pain severity, pain sensation, interference with daily activities) using the Brief Pain Inventory at baseline and follow-up. Median overall survival, progression-free survival and time to local progression were estimated using Kaplan-Meier analysis.

Results In 84 % of patients, significant early relief of cancer-induced abdominal pain was achieved by HIFU independent of metastatic status; it persisted during follow-up. Tumor volume reduction was $37.8 \pm 18.1\%$ after 6 weeks and $57.9 \pm 25.9\%$ after 6 months. 21 % of HIFU-treated patients had local tumor progression with a median time of 14.4 months from intervention. The median overall survival and progression-free survival were 16.2 and 16.9 months from diagnosis and 8.3 and 6.8 months from intervention.

Conclusion In patients with advanced pancreatic cancer and otherwise limited treatment options, HIFU resulted in significant early and long-lasting pain relief and tumor size reduction over time independent of metastatic status. Clinical data suggest an additional potential survival benefit.

* contributed equally to this manuscript and share first co-authorship

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel Das Pankreaskarzinom ist ein lebenslimitierender Tumor mit einer Vielzahl von tumorbedingten Beschwerden wie Tumorschmerzen bei mehr als 80 % der Patienten. Ziel dieser prospektiven Studie ist, die klinische Wirksamkeit des Ultraschall-gesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (HIFU) in Bezug auf die Schmerzintensität und -empfindung, die Tumorgröße und das Überleben zu evaluieren.

Material und Methode Fünfzig Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom wurden mit HIFU behandelt. Die klinische Evaluation umfasste die Beurteilung des Tumorumfanges durch bildgebende Verfahren sowie der Schmerzbelastung (Schmerzintensität, Schmerzempfindung, Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten) anhand des Brief-pain-inventory-Fragebogens initial und im Verlauf. Das mediane Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zum lokalen Progress wurden mit der Kaplan-Meier-Analyse evaluiert.

Ergebnisse Nach HIFU wurde bei 84 % der Patienten eine signifikante frühzeitige Reduktion von tumorinduzierten Bauchschmerzen unabhängig vom Metastasierungsstatus erreicht; dieser Effekt blieb im Verlauf erhalten. Die Tumorumfangsreduktion betrug $37,8 \pm 18,1$ % nach 6 Wochen und $57,9 \pm 25,9$ % nach 6 Monaten. 21 % der HIFU-behandelten Patienten hatten einen lokalen Tumorprogress mit einer medianen Zeit von 14,4 Monaten nach Intervention. Das mittlere Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben waren jeweils 16,2 und 16,9 Monate ab Erstdiagnose und 8,3 und 6,8 Monate ab HIFU-Intervention.

Schlussfolgerung Bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom führte HIFU zu einer signifikanten und anhaltenden Schmerzlinderung und Tumorumfangsreduktion im zeitlichen Verlauf unabhängig vom Metastasierungsstatus. Die Auswertung der Überlebensdaten gibt zusätzlich Hinweise auf einen potenziellen Vorteil.

Introduction

With a 5-year survival rate of 8 %, pancreatic cancer (PaC) has a dismal prognosis [1]. Worldwide PaC is the eighth leading cause of death from cancer in men and the ninth leading cause of death from cancer in women [2]. 85 – 90 % of patients present with advanced disease and are considered unresectable due to locally advanced tumor or presence of metastases. Symptoms often include severe pain in the back or stomach area, unexpected weight loss, jaundice, malaise, diarrhea, loss of appetite, thus severely reducing patients' quality of life (QoL) [3]. The median survival time is 6 to 10 months and in the case of metastatic disease 3 to 6 months [1, 2]. Current standard therapy in advanced PaC using chemotherapy or radiochemotherapy has only limited antitumoral effects and survival advantage. Despite a few established chemotherapy regimens, such as FOLFIRINOX, and the addition of nab-paclitaxel to gemcitabine, the 1-year survival rate of patients with inoperable PaC is only about 18 – 20 % and the 5-year survival rate is less than 1 % [1, 4]. Nearly 75 % of patients with locally advanced disease suffer from serious cancer-related abdominal or back pain substantially reducing their health-related QoL. Cancer pain often requires opioid analgesics which may be associated with difficult side effects. Percutaneous celiac plexus blocks, external radiation therapy and chemotherapy showed only limited duration of pain control. Other invasive/minimally invasive thermal and laser-based ablative techniques or irreversible electroporation (IRE) are often associated with a negative benefit-risk assessment or significant morbidity and mortality [5]. Therefore, high-intensity focused ultrasound (HIFU) could be of particular value in this patient population with otherwise limited treatment options [6, 7]. Ultrasound (US)-guided HIFU is based on the delivery of focused energy to the target tissue mainly causing coagulation necrosis by thermal effects and acoustic cavitation without damaging the adjacent structures at risk [8]. This prospective observational study includes the largest number of Caucasian

patients to date and evaluates for the first time the clinical effectiveness regarding pain burden including both pain severity and pain sensation in patients with advanced PaC with and without metastatic disease. Local tumor control and possible survival benefits were additionally investigated.

Materials and Methods

Patient selection

50 patients with histologically proven, locally advanced and/or metastatic PaC (48 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma, 2 patients with recurrence after Whipple surgery) undergoing standard palliative therapy received additional US-guided HIFU. All patients provided written informed consent. This prospective study was approved by the institutional review board (302/12, 307/15) prior to trial initiation and registered at the German Clinical Trials Register (DRKS).

Eligibility for HIFU was confirmed in a multidisciplinary tumor conference in consensus with oncologists, gastroenterologists and surgeons. The key inclusion and exclusion criteria are summarized in ► **Table 1**. At presentation, all patients showed incapacitating symptoms such as cancer pain and/or local findings (tumor-related cholestasis, infiltration of adjacent organs and vessels with mesenteric or splenic vein occlusion, etc.). 84 % of patients (42/50) were receiving chemotherapy at the time of presentation at our hospital. Because HIFU ablation was considered as an addition to standard systemic therapy, patients continued chemotherapy after HIFU treatment without changing the standard chemotherapy regimens. Eight patients did not undergo chemotherapy either before or after HIFU ablation and the main reason for this was intolerance.

► **Table 1** Inclusion and exclusion criteria for HIFU treatment.

inclusion criteria	exclusion criteria
<ol style="list-style-type: none"> 1. age \geq 18 years 2. ECOG functional status 0–2 3. histologically/clinically diagnosed inoperable pancreatic carcinoma 4. tumor diameter \geq 2 cm verified by imaging (CT, MRI) within the last 8 weeks 5. cancer pain and local tumor growth 6. written informed consent 7. sufficiently visible tumor on ultrasound 8. distance between skin surface and deepest tumor regions of maximum 11 cm 9. eligibility for general anesthesia 	<ol style="list-style-type: none"> 1. age < 18 years 2. ECOG functional status > 2 3. eligibility for surgical resection 4. tumor not sufficiently visible on ultrasound 5. non-eligibility for general anesthesia

Pre-treatment procedures and HIFU intervention

Pre-treatment evaluation included medical history, physical examination and laboratory tests, as well as an abdominal ultrasound examination. Due to the lesion proximity to the gastrointestinal tract, a specific bowel preparation similar to colonoscopy preparation is required to avoid possible complications. The bowel preparation starts one day before the procedure and consists of liquid food, no milk or other gas producing products, fasting for 12 hours, and use of laxatives. On the treatment day, a naso-gastric tube is placed for intragastric gas reduction. The skin of the patient's upper abdominal wall is shaved, degreased and degassed. Degassing is performed using a special device to remove even the smallest residual air bubbles from the skin pores in order to prevent skin burning.

US-guided HIFU ablation was performed using the Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System (JC HIFU, Chongqing HAIFU Technology, China) equipped with a 1–8 MHz ultrasound imaging device (MyLab 70, Esaote, Italy) for real-time guidance of the treatment. The therapeutic ultrasound beam was transmitted by a ceramic transducer with a diameter of 20 cm and a focal length of 15 cm, operated at a frequency of 0.8 MHz. The design of the HIFU system with the water basin and transducer below the table requires treatment in the prone position. Water is used as a coupling medium between the ultrasound device and the patient's skin. For planning and ablation, a sagittal scanning mode was used. US energy was delivered to a circumscribed focal area using a dot mode. Ablation of larger volumes was obtained by sonication of multiple foci. The final sonication power (200–400 W) was determined exclusively for each tumor depending on adjacent structures at risk, e. g. stents or bowel loops. A power of 300 W was generally applied in the tumor center in tumors up to 4 cm in size, and a power of 400 W in tumors larger than 4 cm. For ablation of the tumor periphery, a power of 200 W was applied with a margin of 1 cm with respect to the border of the mass. A

safety margin of 1 cm with respect to biliary stents and other structures at risk (bowel, stomach) was maintained to prevent potential damage by local temperature increase. To avoid injury of gastrointestinal structures at risk in the acoustic pathway, a water-filled balloon was placed between the patient's upper abdominal wall and the transducer. The balloon served to compress the stomach, push the bowel away and maintain an optimum acoustic window. To avoid skin burning and prevent cutaneous edema, the skin was cooled by water in the water basin during treatment, and repeatedly checked by palpation after each 150 s of sonication time.

During the HIFU procedure, the extracorporeal therapeutic transducer generates an ultrasound beam forming an oval-shaped focus with a width of 1–3 mm and a length of 8–15 mm (► **Fig. 1, Supplementary Fig. 1, 2**). In this way a lesion of coagulation necrosis can be induced in the target area. In the case of visible grayscale changes in the target area suggesting effective ablation or after 150 s sonication time in the center and 50 s at each other focal point, the transducer was moved to the next focus. Multiple juxtaposed lesions generate linear and discoidal necrosis areas and ultimately allow ablation of the whole tumor area.

Follow-up

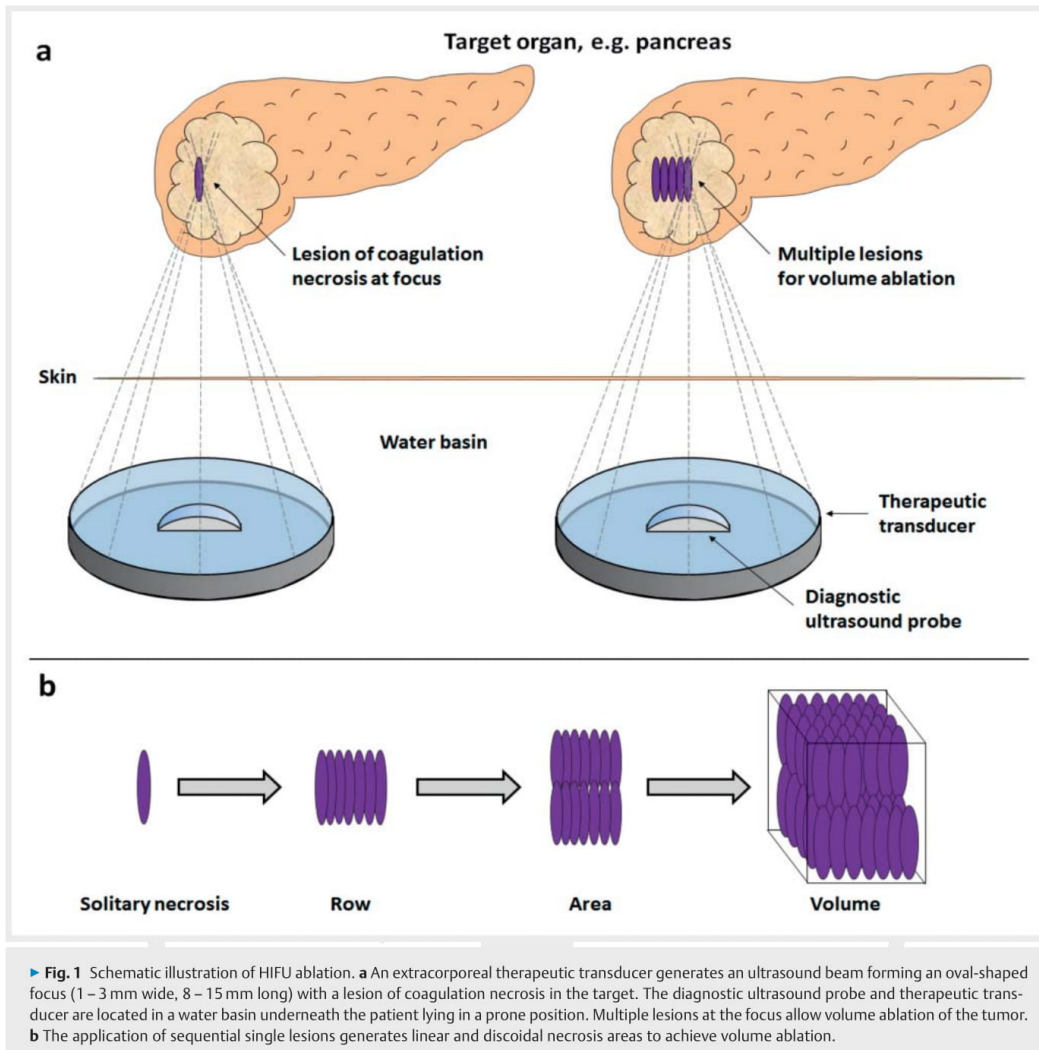
Imaging included contrast-enhanced CT and MRI examinations (64-slice CT Brilliance, 1.5-Ingenua MRI, Philips, the Netherlands) and US (Logiq E9, GE, USA). Within the first 24 hours after HIFU procedure, CT and CEUS were performed to exclude early treatment-related complications and evaluate initial treatment effectiveness. MRI of the pancreas within one week post-procedure was used for precise evaluation of treatment efficacy. Long-term follow-up included CT (for staging) and MRI at 6 weeks and 3 months after HIFU, then every 3 months until death, if patients were not lost to follow-up.

Local recurrence was defined as a focal or diffuse growing mass (> 20 % of solid lesion increase in longest diameter on the axial plane) within 1 cm of the ablated region. In such cases, retreatment was considered if recurring tumor-associated pain was present.

Pain perception including pain severity and pain sensation as well as pain interference with daily activities was assessed using the Brief Pain Inventory (BPI, German version) (► **Table 5**).

Statistical analysis

Data were analyzed using Stata version 13.1 (Stata Corp, Lakeway Drive College Station, US). Primary statistical evaluation of BPI scales and tumor volumes were performed at baseline and follow-up using a mixed panel data model. Overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and time to local progression (defined as local tumor growth by \geq 20 % compared to baseline) were estimated from time of diagnosis and time of HIFU intervention using non-parametric analysis (Kaplan-Meier methods). Progression in PFS was defined as local or distant progression (progression of existing metastases by \geq 20 % of the largest diameter of target lesions or detection of new metastases). In case of death without local progression or progression of metastases, patients were censored. Log-rank tests and Wilcoxon tests were



performed for testing equality of survivor functions between groups. To evaluate the effect of distant metastases (UICC stage III vs. IV) and ECOG performance status at baseline, semiparametric analysis and generalized linear models (Cox regression, Poisson) were used.

Results

Between May 2014 and October 2016, 96 patients with locally advanced PaC were evaluated for inclusion by the multidisciplinary tumor board. Selection exclusion criteria are listed in ► **Table 1**. Patients with very extensive liver metastases or widespread peri-

toneal carcinosis and considerable cancer-induced abdominal pain were treated outside this study for compassionate reasons.

50 patients with locally advanced PaC undergoing US-guided HIFU were included in the study. Baseline information (demographic characteristics, stage of disease, previous treatment etc.) is presented in ► **Table 2**. All treated lesions were in close proximity to the stomach, bowel and/or main blood vessels in the upper abdomen. The median hospital stay was 4 days, including the treatment day (range: 3–7 days).

US-guided HIFU was successfully performed in all patients, even in the presence of biliary stents and tumor vessel encasement. Within the study, HIFU treatment was performed under general anesthesia, especially to avoid uncontrolled movements

► **Table 2** Demographic and clinical characteristics of HIFU-treated patients with non-resectable pancreatic cancer (n = 50).

parameter	all patients	patients without distant metastases ¹	patients with distant metastases ²
Study group	50	21	29
gender			
▪ male	26 (52%) ³	11	15
▪ female	24 (48%)	10	14
age	65.0 ± 9.7 (41 – 82) ⁴	62.4 ± 10.5 (47 – 81)	64.7 ± 9.4 (41 – 82)
ECOG			
▪ 0	16 (32%)	5	11
▪ 1	26 (52%)	15	11
▪ 2	8 (16%)	1	7
site of pancreatic disease			
▪ head	27 (34%)	10	17
▪ body and/or tail	10 (20%)	3	7
▪ head and body	13 (26%)	8	5
UICC stage of disease			
▪ stage III	19 (38%)	19	0
▪ stage IV	29 (58%)	0	29
▪ recurrence after Whipple procedure	2 (4%)	2	0
metastases			
▪ hepatic	23 (46%)	0	23
▪ pulmonary	8 (16%)	0	8
▪ peritoneal/lymph nodes	28 (56%)	11	17
CA 19 – 9			
▪ positive	37 (74%)	17	20
▪ negative	10 (20%)	4	6
▪ no laboratory data	3 (6%)	0	3
biliary drainage			
▪ metal stent ⁵	9 (18%)	4	5
▪ plastic stent ⁵	7 (14%)	3	4
▪ PTCD	1 (2%)	0	1
previous treatment			
▪ chemotherapy	42 (84%)	20	22
▪ radiotherapy	5 (10%)	2	3
▪ surgery (Whipple)	2 (4%)	2	0

CA 19 – 9: Carbohydrate antigen 19 – 9 (tumor marker); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status (0 – 5); HIFU: High-intensity focused ultrasound. PTCD: Percutaneous transhepatic cholangiography drainage. UICC: Tumor classification of the Union for International Cancer Control

¹ Including patients with UICC stage III (n = 19) and tumor recurrence after Whipple (n = 2).

² Including patients with UICC stage IV.

³ Number (%).

⁴ Mean ± standard deviation (range).

⁵ Including one patient with both a metal and a plastic stent.

of the patient under conscious sedation resulting in displacement of ventrally located structures (e. g. stomach, bowel loops). These would increase the risk of injury and lead to treatment interruptions with consecutively longer treatment times.

Most patients (45/50) underwent a single HIFU session. HIFU treatment was performed for a second time in 5 patients with local tumor recurrence in the periphery of previously treated regions and recurring tumor-associated symptoms. Intervention data are summarized in ► **Table 3**. 31 of 50 treated tumors showed grayscale changes during treatment. Immediate post-procedural CEUS showed no contrast enhancement in treated tumor areas indicative of devascularization. Treated regions without visible grayscale changes (19 from 50 tumors) also showed absent

contrast enhancement on CEUS. None of the 16 stents was affected or damaged by the HIFU procedure. Postinterventional CT imaging excluded major treatment-related complications like bowel perforation or vessel occlusion. Determination of tumor volume and ablation ratios on post-interventional MRI (n = 46) or CT (n = 4) (► **Fig. 2, 3**) revealed no change in tumor size within the first week with volumes averaging 25.6 ± 14.9 ml vs. 25.9 ± 15.9 ml at baseline (p = 0.926) (► **Table 4, ► Fig. 2**). The tumor ablation ratio (non-perfused to total tumor volume) was 59.3 ± 15.6 %. A tumor volume reduction was seen during follow-up in 97.2% at 6 weeks, 91.7% at 3 months and 85.7% at 6 months after treatment; it averaged 37.8 ± 18.1 %, 51.8 ± 19.5 % and 57.9 ± 25.9 % of initial volumes, respectively.

During the observational period of 3 years, 28 patients died. The leading cause of death (n = 23, 82%) was progressive disease (e. g. progressive liver metastases, diffuse peritoneal tumor growth). Non-cancer-related causes of death were myocardial infarction, pulmonary embolism, and stroke, each in one patient, and critical illness due to cancer-related immunosuppression in two patients. No procedure-related deaths were observed.

Post-procedural pain perception

Up to 24 hours after HIFU intervention, 58% (29/50) of patients experienced transient abdominal pain, which was considered mild by 18 and severe by 11 patients. Within the first week post-procedure, 84% (42/50) of patients reported considerable reduction of averaged pain severity compared to baseline (p < 0.001)

► **Table 3** Therapeutic parameters of US-guided HIFU (n = 50).

treatment time ¹ [min]	117 ± 33 (60 – 231) ²
sonication time [s]	899 ± 356 (314 – 2452)
total energy [J]	330433 ± 138954 (93600 – 851200)
average power [W]	359 ± 54 (200 – 400)
energy/volume [J/ml]	16750 ± 12132 (2772 – 76734)

¹ time from positioning on therapeutic table to last sonication.

² mean ± standard deviation (range).

► **Table 4** Tumor volume of HIFU-treated patients with advanced pancreatic cancer including patients without and with distant metastases at baseline and follow-up (1 and 6 weeks, 3 and 6 months after HIFU) and corresponding tumor volume reduction.

	baseline	FU1 1 week after HIFU	FU2 6 weeks after HIFU	FU3 3 months after HIFU	FU4 6 months after HIFU
all patients	26.0 ± 15.9 ml (4.5 – 83.6 ml) ¹	25.6 ± 14.9 ml (3.5 – 80.2 ml)	17.1 ± 11.3 ml (3.0 – 46.7 ml)	12.1 ± 7.6 ml (2.9 – 27.4 ml)	10.6 ± 7.0 ml (2.8 – 25.3 ml)
		NPV 59.3 ± 15.6 % (32.9 – 100 %)	VR 37.8 ± 18.1 % (6.2 – 65.3 %)	VR 51.8 ± 19.5 % (21.1 – 90.1 %)	VR 57.9 ± 26.0 % (13.4 – 95.5 %)
patients without distant metastases ²	23.4 ± 13.4 ml (8.0 – 61.8 ml)	22.8 ± 13.8 ml (8.0 – 68.0 ml)	15.6 ± 9.8 ml (5.9 – 38.9 ml)	9.7 ± 5.6 ml (5.3 – 22.1 ml)	8.9 ± 5.5 ml (2.8 – 18.2 ml)
		NPV 55.3 ± 14.1 % (32.9 – 79.9 %)	VR 37.6 ± 21.2 % (5.0 – 62.6 %)	VR 54.2 ± 20.4 % (25.0 – 90.1 %)	VR 60.0 ± 28.3 % (23.8 – 95.5 %)
Patients with distant metastases ³	27.7 ± 17.4 ml (4.5 – 83.6 ml)	27.5 ± 15.6 ml (3.5 – 80.2 ml)	18.2 ± 12.4 ml (3.0 – 46.7 ml)	14.7 ± 9.0 ml (2.9 – 27.4 ml)	12.6 ± 8.7 ml (4.8 – 25.3 ml)
		NPV 62.6 ± 17.9 % (33.3 – 114.9 %)	VR 36.1 ± 17.5 % (11.3 – 65.3 %)	VR 46.5 ± 19.6 % (21.1 – 83.2 %)	VR 48.5 ± 26.2 % (13.4 – 80.9 %)

HIFU: High-intensity focused ultrasound; NPV: Non-perfused volume (%); VR: Volume reduction (%); UICC: Tumor classification of the Union for International Cancer Control.

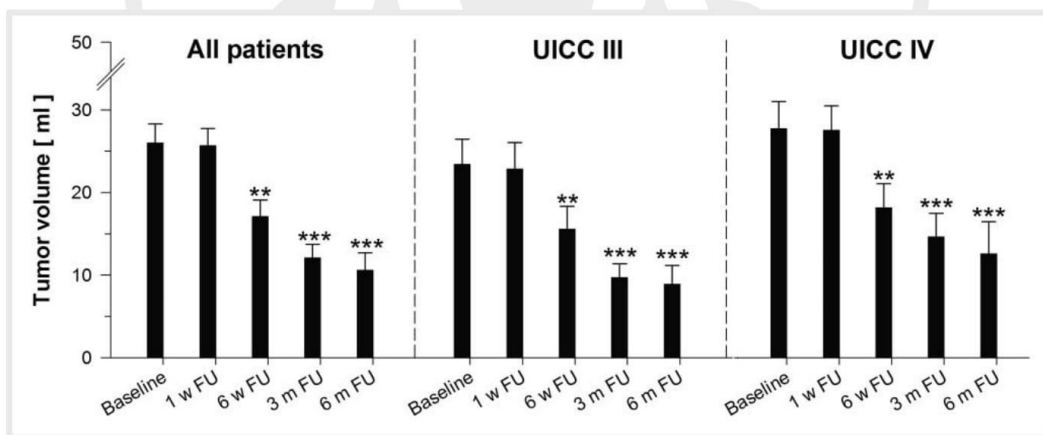
¹ mean ± standard deviation (range).

² Including patients with UICC stage III (n = 19) and tumor recurrence after Whipple procedure (n = 2).

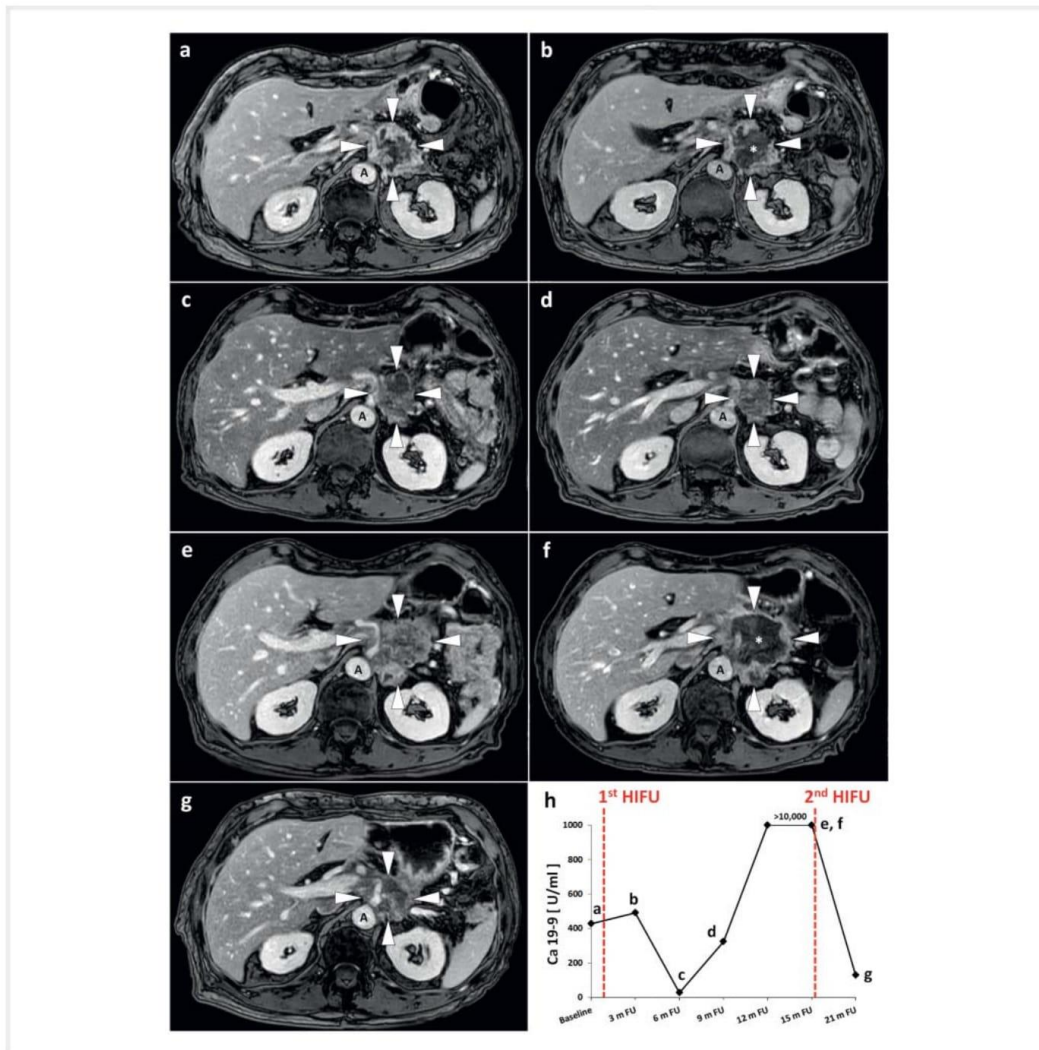
³ Including patients with UICC stage IV (n = 29).

► **Table 5** Overview of BPI (brief pain inventory) questionnaire used for evaluation of pain perception at baseline and follow-up.

scale	range		measure and items
pain severity	0 – 10	0 "no pain" 10 "pain as bad as you can imagine"	arithmetic mean of four pain severity items: 1. worst pain 2. least pain 3. average pain 4. pain right now
pain sensation	0 – 3	0 "does not apply" 3 "fully applies"	arithmetic mean of fifteen adjectives applying to the pain perceived: 1. aching 2. throbbing 3. shooting 4. stabbing 5. gnawing 6. sharp 7. tender 8. burning 9. exhausting 10. tiring 11. penetrating 12. nagging 13. numb 14. miserable 15. unbearable
interference with daily activities	0 – 10	0 "does not interfere" 10 "completely interferes"	arithmetic mean of seven interference items: 1. general activity 2. mood 3. walking activity 4. normal work 5. relations with other people 6. sleep 7. enjoyment of life



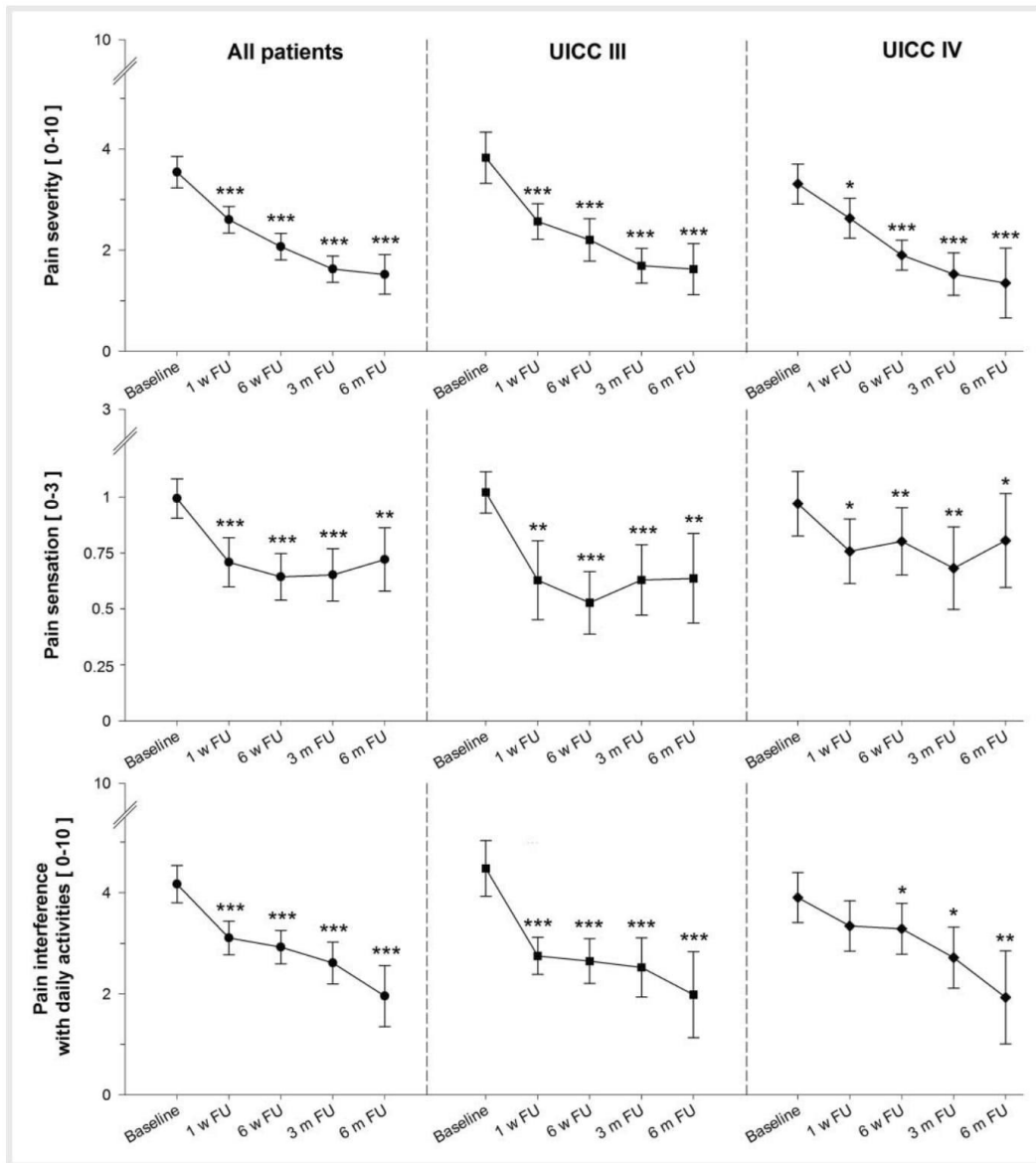
► **Fig. 2** Tumor volume regression over time following US-guided HIFU for advanced pancreatic cancer. Considerable tumor volume reduction 6 weeks, 3 and 6 months after HIFU treatment compared to baseline was achieved in non-metastatic and metastatic patients with advanced pancreatic cancer. Tumor volumes (ml) are presented as means and standard error of the mean. FU: follow-up; m: month; w: week; UICC: tumor classification of the Union for International Cancer Control.



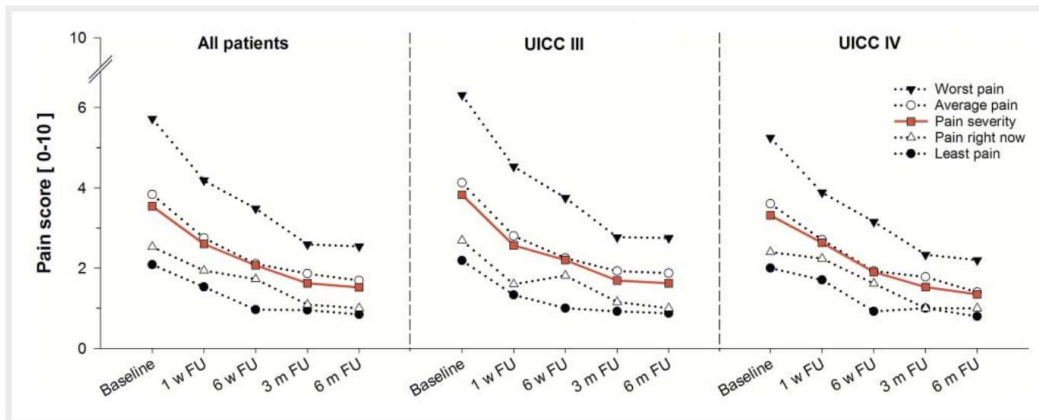
► **Fig. 3** A 70-year-old male patient with non-resectable locally advanced adenocarcinoma of the pancreatic body and tail (UICC stage III) was treated by HIFU in our hospital. No simultaneous chemotherapy was given to the patient because of intolerance. Contrast-enhanced MR images (T1w FFE, transverse plane) are shown as follows: **a** Tumor (arrowheads) before HIFU treatment with an initial tumor volume of 53.0 ml. Baseline CA19-9: 426.5 U/ml. **b** One day after HIFU, treated tumor regions showed no contrast enhancement indicative of effective ablation (*). CA19-9 one week after HIFU: 491.4 U/ml. **c, d** Considerable regression of tumor volume of 64.4% and 79.9% at 3- and 6-month follow-up after HIFU treatment without simultaneous chemotherapy; corresponding CA19-9 values of 26.9 and 324.0 U/ml at 3- and 6-month follow-up, respectively. **e, f** Local tumor progression at 15-month follow-up **e** by 81% compared to baseline (95.9 ml vs. 53.0 ml; CA19-9 52,984.3 U/ml), then consecutive 2nd HIFU, one day thereafter **f** treated tumor regions show no contrast enhancement again indicative of effective ablation (*). **g** Significant tumor shrinkage 6 months after 2nd HIFU procedure with a volume reduction of 79.5% (19.7 ml). **h** Course of the tumor marker CA19-9 during 21-month follow-up (normal range 2–37 U/ml). A: Aorta; CA19-9: Carbohydrate antigen 19-9 (tumor marker); UICC: Tumor classification of the Union for International Cancer Control.

(► **Fig. 4, 5**). This effect was even more pronounced at the 6-week, 3- and 6-month follow-up (each $p < 0.001$) and was observed in patients with and without distant metastases. The

mean pain sensation across descriptors was also significantly alleviated (each $p < 0.001$) at the 1-/6-week, 3-/6-month follow-up (► **Fig. 4**). A considerable reduction of pain interference with



► **Fig. 4** Changes in pain perception in terms of pain severity and pain sensation as well as in pain interference with daily activities over time following US-guided HIFU for advanced pancreatic cancer. Standardized BPI questionnaire was used for evaluation. Significant reduction in pain perception and in pain interference with daily activities was observed over time for metastatic and non-metastatic locally advanced pancreatic cancer. The pain relief occurred directly to one week after HIFU. This effect persisted over time and even improved for pain severity at 3- and 6-month follow-up independent of metastatic status. BPI: brief pain inventory; FU: follow-up; m: month; w: week; UICC: tumor classification of Union for International Cancer Control.



► **Fig. 5** Changes in items of pain severity over time following US-guided HIFU for advanced pancreatic cancer. Significant reduction in all items of pain severity (Worst, Least, Average pain and Pain right now) was observed over time for metastatic and non-metastatic locally advanced pancreatic cancer. Pain relief occurred directly after HIFU (3.5 at baseline and 2.6 within first week post-procedure, $p < 0.001$) and persisted over time (2.1, 1.6, and 1.5 at 6-weeks, 3- and 6-months follow-up, respectively, each $p < 0.001$). FU: follow-up; m: month; w: week; UICC: tumor classification of Union for International Cancer Control.

daily activities was also shown over time (each $p < 0.001$). In 50% of patients analgesic medication was no longer necessary at the 6-week follow-up.

Survival

The survival analysis (OS, PFS, time to local progression) was based on 48 patients (► **Fig. 6**); two HIFU-treated patients with local recurrence after surgery were excluded from this analysis. During the observational period, disease progression was observed in 22 patients: 10 patients showed local tumor progression only (median time to progression: 14.4 months from intervention); 12 patients developed progressive distant metastases. The median time between diagnosis and HIFU intervention was 6.8 months (95% confidence interval (CI): 0.4 months, 34.7 months). The median OS was 16.2 months (95% CI: 11.4 months, 26 months) from diagnosis and 8.3 months (95% CI: 5.1 months, 21.9 months) from intervention. The median PFS was 16.9 months (95% CI: 13.1 months, 23.4 months) from diagnosis and 6.8 months (95% CI: 6.1 months, 14.4 months) from intervention. UICC III patients had a longer median PFS (31.7 months) compared to UICC IV patients (14.7 months, $p < 0.05$).

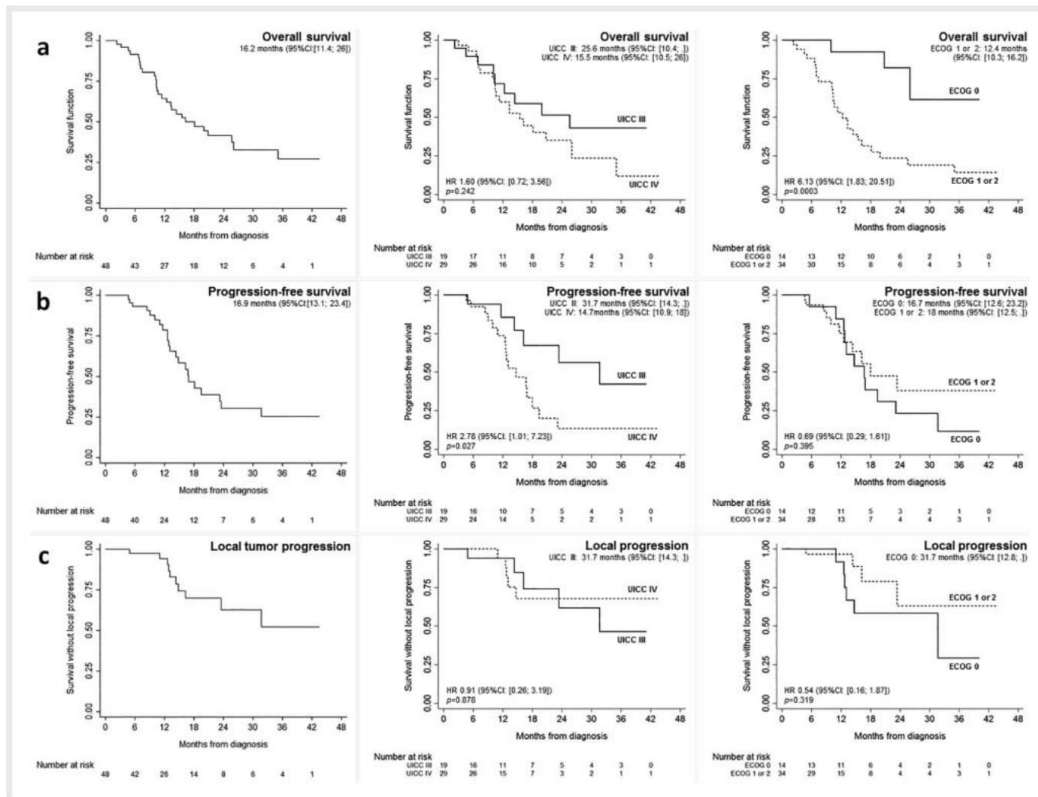
Adverse Events

Circumscribed slight to moderate (sub)cutaneous/muscular edema of the upper anterior abdominal wall in the acoustic pathway was detected in 32 of 50 patients as a local short-lasting procedural side effect. This spontaneously resolved in 23 affected patients within the following six weeks, and resulted in a not clinically relevant local induration of subcutaneous fat tissue (≤ 2 cm) in 9 patients. An increase in pancreatic lipase was observed in 4 patients without clinical pancreatitis-related symptoms. Major or long-lasting side effects and complications were not observed.

Discussion

Patients with late-stage pancreatic cancer have only limited treatment options and may benefit from the introduction of HIFU. In this study, the effectiveness and potential clinical advantages of HIFU were prospectively evaluated in patients with advanced PaC.

Cancer pain is a common symptom in PaC and occurs in more than 80% of patients [9]. Opioid analgesics are frequently necessary, often leading to severe side effects with a negative impact on patient QoL. Local therapies such as percutaneous celiac plexus blocks or radiotherapy [10, 11] have a limited long-term effect on pain control. In recent years other local approaches for pain treatment included procedures such as cryotherapy, RFA and microwave therapy [5, 12, 13]. However, these procedures require the insertion of needles or probes with an increased risk of injury to adjacent structures. In contrast, HIFU is an innovative procedure with superior benefit-risk assessment due to its noninvasiveness. It allows targeted noninvasive thermal ablation of all tissues accessible by US [8, 14, 15]. Using HIFU, a considerable positive effect on pain perception and pain interference with daily activities was achieved. Both average pain severity and pain sensation decreased significantly following HIFU treatment independent of tumor stage. Over time, the reduction of pain interference with daily activities was quite pronounced. Limitations regarding work, daily or leisure time activities decreased or remained stable. This is of particular relevance because cancer treatment often grossly interferes with a wide spectrum of patient activities and negatively impacts their feeling of self-efficacy. Our findings confirm the significant alleviation of pain burden by US-guided HIFU in patients with advanced PaC, thereby ensuring clinically meaningful improvement of health-related QoL. HIFU as a low-risk procedure resulted in no additional morbidity. 42 of 50 patients (84%) experienced a significant reduction of both pain severity



► Fig. 6 Kaplan-Meier plots displaying overall survival **a**, progression-free survival **b** and survival without local progression **c** considering UICC stage and ECOG status. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status (0–5); HR: Hazard ratio; UICC: Tumor classification of Union for International Cancer Control

and pain sensation within the first week following HIFU in our group of Caucasian patients. In patients mainly from Eastern Asia, comparable rates of pain reduction (70–82% of patients) were reported [16–19]. These reports, however, did not further differentiate aspects of pain perception. Impressively, early pain reduction was observed within days following HIFU, at a time, when tumor shrinkage could not be detected yet. This functional response preceded structural changes on a macrolevel, and must be ascribed to microlevel effects. Cytokine expression and action may already be reduced in this early postinterventional phase resulting in a reduced inflammatory tumor environment [20]. In addition, US-related destruction of locally active nociceptive neural fibers in the direct vicinity of the celiac trunk also reduces algietic stimulation [21]. With reduced peripheral nociceptive input, central nociceptive sensitization of spinal dorsal horn neurons may also be decreased. With ongoing tumor shrinkage over time, further effects upon neural structures are possible. Impressively, the pain reduction by HIFU sustainably lasted for months and even years in patients with a long survival. Because chemotherapy regimens did not change due to HIFU (42 patients were continuously

receiving chemotherapy, 8 did not undergo chemotherapy either before or after HIFU), the improvement in pain perception and pain interference with daily activities as well as in average pain severity and pain sensation can be regarded as an effect of the HIFU therapy.

For each tumor, the largest possible ablation was attempted. Maintaining a safety margin of 0.5–1 cm with respect to adjacent high-risk structures (stomach, bowel, vessels, stents), some vital tumor tissue remained in the margin area. Postinterventionally absent contrast enhancement indicated therapy-associated devascularization and was seen on early post-interventional imaging directly after the procedure. At six weeks the tumor volume had decreased by 37.8%, and at 6 months tumors had only 42% of the initial volume. Similar tumor shrinkage over time was also observed in 2 of 6 patients without initial tumor devascularization. This finding in relation to tumor mass reduction was independent of tumor stage as we suspected earlier [21–23]. It is conceivable that tumor shrinkage was at least partly an effect of the HIFU treatment, especially as considerable local tumor reduction was

also achieved in patients without simultaneous chemotherapy and in patients with progressive distant metastases.

Local tumor progression was observed in 10 of 48 HIFU-treated patients (20.3%) with a median time of 14.4 months from HIFU intervention. In recent reports on percutaneous IRE in PaC patients, the median time to local progression after percutaneous IRE was 12 months, with only 20% of the patients showing no local progress at 15 months [24] vs. 79% following HIFU. Compared to HIFU, IRE is more invasive with higher complication rates and inoculation metastases in the access route also constitute a drawback. In contrast, US-guided HIFU is considered a low-risk procedure [25]. Following US-guided HIFU, there was no significant difference regarding local tumor progression between UICC III and IV (n = 5 each) and ECOG 0 and 1 resp. 2 patients (n = 6 and n = 4).

Our results also may suggest a possible survival benefit from HIFU affecting median OS, PFS and time to local tumor progression in patients with advanced PaC. In this context, the median OS has to be addressed in particular. According to the literature, PaC patients on chemotherapy/radiochemotherapy have a median OS of 6.2–11 months (6.2–8.4 months for UICC IV patients [26–28]). Even though our observational study has no control group data, our median OS of 16.2 months from diagnosis is longer compared to these data. Regarding HIFU-treated PaC patients, our results are close to the reported data for Asian patients [6, 18, 29], so that the usually different Caucasian constitution does not negatively affect the outcome. This is also supported by a study from Spain which reported a median OS of 13 months for HIFU-treated PaC patients [30].

In conclusion, noninvasive US-guided HIFU for advanced pancreatic cancer is a well-tolerated, low-risk procedure with beneficial clinical effects and significant reduction of pain burden independent of metastatic status as well as consecutive improvement of patient quality of life. As HIFU also results in a significant reduction in tumor volume, the procedure may be considered when tumor bulk reduction is desirable, e.g. in the context of other therapies. Survival data suggest a possible survival benefit. HIFU can be of particular value in this patient population with otherwise limited treatment options. To validate our findings, we are currently performing a randomized controlled clinical trial comparing standard palliative therapy alone with standard therapy plus HIFU in late-stage pancreatic cancer.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- [1] Carrato A, Falcone A, Ducreux M et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46: 201–211
- [2] Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 1039–1049
- [3] Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W. Symptoms of Pancreatic Cancer in Primary Care: A Systematic Review. *Pancreas* 2016; 45: 814–818
- [4] Sultana A, Smith CT, Cunningham D et al. 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
- [5] Keane MG, Bramis K, Pereira SP et al. Systematic review of novel ablative methods in locally advanced pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014; 20: 2267–2278
- [6] Gao HF, Wang K, Meng ZQ et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. *Hepato-gastroenterology* 2013; 60: 1906–1910
- [7] Zhang L, Wang ZB. High-intensity focused ultrasound tumor ablation: review of ten years of clinical experience. *Frontiers of medicine in China* 2010; 4: 294–302
- [8] Sofuni A, Moriyasu F, Sano T et al. The current potential of high-intensity focused ultrasound for pancreatic carcinoma. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 2011; 18: 295–303
- [9] Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V et al. Ductal pancreatic adenocarcinoma. *Deutsches Arzteblatt international* 2014; 111: 396–402
- [10] Ceha HM, van Tienhoven G, Gouma DJ et al. Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2222–2229
- [11] Polati E, Finco G, Gottin L et al. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. *The British journal of surgery* 1998; 85: 199–201
- [12] Ierardi AM, Lucchina N, Petrillo M et al. Systematic review of minimally invasive ablation treatment for locally advanced pancreatic cancer. *La Radiologia medica* 2014; 119: 483–498
- [13] Salgado S, Sharaiha R, Gaidhane M et al. Ablation therapies for pancreatic cancer: an updated review. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014; 60: 215–225
- [14] Sofuni A, Moriyasu F, Sano T et al. Safety trial of high-intensity focused ultrasound therapy for pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014; 20: 9570–9577
- [15] Wu F, Wang ZB, Zhu H et al. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology* 2005; 236: 1034–1040
- [16] Li PZ, Zhu SH, He W et al. High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT* 2012; 11: 655–660
- [17] Orsi F, Zhang L, Arnone P et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *American journal of roentgenology* 2010; 195: W245–W252
- [18] Wang K, Chen Z, Meng Z et al. 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
- [19] Xiong LL, Hwang JH, Huang XB et al. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer. *JOP: Journal of the pancreas* 2009; 10: 123–129
- [20] Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Annals of surgery* 1993; 217: 447–455; discussion 456–447
- [21] Marinova M, Rauch M, Mucke M et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity. *European radiology* 2016. doi:10.1007/s00330-016-4239-0
- [22] Marinova M, Strunk HM, Rauch M et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for tumor pain relief in inoperable pancreatic cancer: Evaluation with the pain sensation scale (SES). *Schmerz* 2016. doi:10.1007/s00482-016-0140-7

- [23] Strunk HM, Henseler J, Rauch M et al. Clinical Use of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Tumor and Pain Reduction in Advanced Pancreatic Cancer. *Rofo* 2016; 188: 662–670
- [24] Scheffer HJ, Vroomen LG, de Jong MC et al. Ablation of Locally Advanced Pancreatic Cancer with Percutaneous Irreversible Electroporation: Results of the Phase I/II PANFIRE Study. *Radiology* 2017; 282: 585–597
- [25] Yu T, Luo J. Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy. *PloS one* 2011; 6: e26110
- [26] Bjerregaard JK, Mortensen MB, Schonemann KR et al. Characteristics, therapy and outcome in an unselected and prospectively registered cohort of pancreatic cancer patients. *European journal of cancer* 2013; 49: 98–105
- [27] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25: 1960–1966
- [28] Trouilloud I, Dupont-Gossard AC, Malka D et al. 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* 2014; 50: 3116–3124
- [29] Sung HY, Jung SE, Cho SH et al. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2011; 40: 1080–1086
- [30] Vidal-Jove J, Perich E, del Castillo MA. Ultrasound Guided High Intensity Focused Ultrasound for malignant tumors: The Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer. *Ultrasonics sonochemistry* 2015; 27: 703–706

3. Danksagung

Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Schild danke ich, dass mir die Möglichkeit eingeräumt wurde, meine Dissertation in der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn anzufertigen.

Ich danke Prof. Dr. med. H. Strunk für die Unterstützung und Förderung während der Arbeit an dieser Dissertation und für das Vertrauen, das mir mit dem Angebot ein Paper zu veröffentlichen, entgegengebracht worden ist.

Für die enge Betreuung, Geduld und die unentwegte Unterstützung danke ich PD Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova. Sie hat mit ihrem Engagement maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Dr. Guido Lüchters danke ich für die Hilfestellung bei allen statistischen Fragestellungen.

Danken möchte ich auch meiner Familie und Marc Ludwig, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.