

Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom: Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) und andere lokal ablativ Verfahren

Advanced Pancreatic Cancer: High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) and Other Local Ablative Therapies

Autoren

Milka Marinova^{1*}, Timo Wilhelm-Buchstab^{2*}, Holger Strunk¹

Institute

- 1 Department of Radiology, Medical School & Hospital, University of Bonn, Germany
- 2 Department of Radiology/Radiotherapy, Medical School & Hospital, University of Bonn, Germany

Key words

abdomen, pancreas, ablation procedures, interventional procedures, ultrasound, adenocarcinoma

eingereicht 28.12.2017

akzeptiert 27.11.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0820-5564>

Online-Publikation: 31.1.2019

Fortschr Röntgenstr 2019; 191: 216–227

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 1438-9029

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova
Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Bonn,
Sigmund-Freud-Str. 25, D-53127 Bonn, Deutschland
Tel.: ++ 49/2 28/28 71 10 17
Fax: ++ 49/2 28/28 79 01 10 17
milka.marinova@ukbonn.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom ist ein lebenslimitierender Tumor mit einer Vielzahl von Symptomen, u. a. Tumorschmerz. Lokal ablativ Verfahren, die thermische oder auch nichtthermische Techniken anwenden, können als moderne Therapieoptionen zur Tumorkontrolle und symptomatischen Verbesserung eingesetzt werden. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die derzeit verfügbaren Behandlungsverfahren und -ergebnisse, einschließlich unserer eigenen Erfahrungen mit dem hoch-intensiven fokussierten Ultraschall (HIFU).

Methode Unsere Erfahrungen mit der HIFU-Therapie beim Pankreaskarzinom basieren auf 89 Patienten (UICC III-IV). Neben den HIFU-Ergebnissen wurden Ergebnisse zur lokalen

Tumorkontrolle, Sicherheit sowie Mortalität und behandlungsabhängigen Veränderung von Symptomen aus publizierten Studien zur Radiofrequenz-, Mikrowellen- und Kryoablation, irreversiblen Elektroporation und stereotaktischen Strahlentherapie einbezogen.

Ergebnisse Obwohl die unterschiedlichen Modalitäten überwiegend sicher durchführbar sind, bietet der HIFU mit seiner Nicht-Invasivität einen entscheidenden methodischen Vorteil. Mit HIFU konnte bei 85 % der Patienten eine effektive und langanhaltende Schmerzlinderung erreicht werden; bei 50 % war nach 6 Wochen keinerlei analgetische Medikation erforderlich. Leider sind Schmerzlinderung und Lebensqualität bei den anderen lokalen Behandlungsmethoden nur selten untersucht. Eine Tumormassenreduktion konnte mit allen ablativen Therapien erreicht werden, wobei diese 6 Monate nach HIFU im Mittel bei 60 % lag. Unterschiede in der behandlungsassoziierten Morbidität wurden berichtet, sind jedoch aufgrund der unausgewogenen Studienpopulationen nur eingeschränkt vergleichbar.

Schlussfolgerung Eine Vielzahl an lokal ablativen Behandlungsmodalitäten sind zur Tumormassenreduktion beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom verfügbar, bieten aber unterschiedlichen symptomatischen Nutzen. Eine effektive und langanhaltende Reduktion von Tumorschmerzen ohne Einführen von Nadeln oder Elektroden in den Tumorbereich bietet ausschließlich das HIFU-Verfahren. Randomisierte, kontrollierte klinische Studien zum direkten Vergleich der hier vorgestellten Modalitäten sind in der näheren Zukunft zu befürworten.

Kernaussagen:

- Zur lokalen Behandlung des nicht operablen Pankreaskarzinoms stehen unterschiedliche ablativ Therapien zur Verfügung.
- Die Tumormassenreduktion und Symptomlinderung stellen Hauptziele der lokalen Tumorthherapie dar.
- HIFU unterscheidet sich durch seinen nichtinvasiven Zugang und die geringe Nebenwirkungsrate.
- Mit HIFU ist eine effektive, anhaltende Schmerzlinderung in > 80 % der Patienten möglich.
- Die HIFU-assoziierte Schmerzreduktion ist unabhängig vom Tumorstadium und Metastasierungsstatus.

* contributed equally.

Zitierweise

- Marinova M, Wilhelm-Buchstab T, Strunk H. Advanced Pancreatic Cancer: High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) and Other Local Ablative Therapies. *Fortschr Röntgenstr* 2019; 191: 216–227

ABSTRACT

Background Locally advanced pancreatic cancer is a life-limiting tumor with a wide range of incapacitating symptoms such as cancer-associated pain. Several local ablative therapies with both thermal and non-thermal sources have recently received significant attention as modern treatment options for local tumor control and symptomatic improvement. The following review article provides an overview of currently available techniques and their outcomes including our own experience with high-intensity focused ultrasound (HIFU) being one of the most exciting and innovative modalities.

Method Our experiences with HIFU treatment are based on 89 pancreatic cancer patients (UICC III-IV). Outcomes such as treatment-related changes in symptoms particularly in cancer pain and quality of life as well as local tumor response, safety and survival were compared to reported studies concerning HIFU,

radiofrequency and microwave ablation, cryoablation, irreversible electroporation and stereotactic body radiation therapy.

Results Even though all strategies appeared to be feasible, the unique feature of noninvasiveness represents a substantial advantage of the HIFU procedure. In 85 % of HIFU-treated patients, long-lasting pain relief was achieved. 50 % of patients did not require any analgesic treatment 6 weeks post-ablation. Unfortunately, pain palliation and quality-of-life outcomes are only rarely reported for other local treatment modalities. Tumor mass reduction could be achieved with all ablative therapies, with a mean tumor volume reduction of 60 % after 6 months in HIFU-treated pancreatic tumors. Differences in treatment-associated morbidity were reported. However, they are only partially comparable due to unbalanced study populations.

Conclusion Various local ablative treatment modalities are available and feasible for tumor mass reduction of advanced pancreatic cancer but with different symptomatic benefit for patients. An effective and long-lasting reduction of cancer-related pain was observed following HIFU without insertion of needles or electrodes. Randomized controlled studies for head-to-head comparison of these modalities are warranted in the near future.

Einleitung

Bei mehr als 80 % der Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas liegt zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein inoperabler Tumor vor, welcher unbehandelt mit einer medianen Überlebenszeit von nur 4–6 Monaten und einem 5-Jahresüberleben von weniger als 1 % unter den gastrointestinalen Tumoren die schlechteste Prognose hat. Trotz neuerer Chemotherapie-Regimes beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate weiterhin nur etwa 18–20 %. Zudem weist die Chemotherapie eine eingeschränkte Wirksamkeit bei der lokalen Tumorkontrolle und der Schmerz- bzw. Symptomlinderung auf. Andererseits wird die Lebensqualität von betroffenen Patienten in 80 % der Fälle durch das klinische Hauptsymptom Tumorschmerz eingeschränkt.

Die Lokaltherapien des Pankreaskarzinoms haben das Ziel, das Wachstum des Primärtumors zu verhindern, tumorassoziierte Komplikationen zu vermeiden und Symptome zu lindern. Während die Radiotherapie zurzeit die etablierteste Methode der lokalen Tumorthherapie darstellt, wurden in den letzten Jahren weitere lokal ablative Verfahren mit zum Teil guten Erfolgen eingesetzt. Dazu gehören die Kryotherapie, die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation (MWA), die irreversible Elektroporation (IRE) und auch der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) [1–6], wobei derzeit keine vergleichenden Studien existieren und die Ergebnisse in hohem Maße von der Erfahrung des jeweiligen Operateurs bzw. Interventionalisten abhängig sind. Der Ultraschall (US) -gesteuerte HIFU bietet dabei eine minimalinvasive und wirksame Behandlungsoption, die in Kombination mit einer palliativen Standardchemotherapie zur Schmerzlinderung und lokalen Tumorkontrolle erfolgreich eingesetzt werden kann [7, 8]

und im Gegensatz zu den anderen lokal ablativen Verfahren ohne das Einbringen von Nadeln, Sonden oder Elektroden funktioniert. Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden unsere Erfahrungen zur symptomatischen Therapie mit US-gesteuertem HIFU beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom anderen lokal ablativen Verfahren gegenübergestellt.

Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)

Beim HIFU werden hochintensive US-Wellen durch spezielle Wandler gebündelt und auf einen Zielpunkt innerhalb des menschlichen Körpers fokussiert, sodass im Zielgewebe eine Koagulationsnekrose und Gewebedestruktion entsteht. Unsere Erfahrungen mit US-gesteuertem HIFU beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom basieren auf der Behandlung von 89 Patienten mit dieser Tumorentität (UICC-Stadium III-IV), bei denen der klinische Einsatz der zusätzlich zur palliativen Standardtherapie durchgeführten HIFU-Behandlung prospektiv untersucht wurde [9–12]. Von allen Patienten, die sich zur lokalen Therapie vorstellten, erfüllte die Hälfte die Voraussetzungen, um mit dieser Methode behandelt zu werden. Nach der HIFU-Ablation hat die Mehrzahl der Patienten (ca. 85 %) innerhalb der ersten Woche eine effektive und im Verlauf anhaltende Schmerzlinderung erfahren; der schmerzlindernde Effekt bezog sich auf die Schmerzintensität und Schmerzempfindung [9, 10, 12, 13] und war unabhängig vom Metastasen-Status. Die Auswirkung auf die analgetische Medikation wurde anhand der Änderungen der Schmerzmittelaufnahme nach dem WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie

evaluiert (Stufe I: Nicht-Opioid-Analgetika; Stufe II: schwach wirksame Opiode mit/ohne Nicht-Opioid-Analgetika; Stufe III: stark wirksame Opioid-Analgetika mit/ohne Nicht-Opioid-Analgetika). Es wurde eine HIFU-assoziierte Zunahme der Patientenzahl in den niedrigen WHO-Stufen 6 Wochen nach dem Eingriff beobachtet, bei gleichzeitiger Abnahme der Patientenzahl in den höheren WHO-Stufen [11].

Eine Tumorschrumpfung trat im zeitlichen Verlauf ab der dritten Woche auf und lag bei ca. $52\% \pm 20\%$ und $58\% \pm 26\%$ jeweils nach 3 und 6 Monaten unabhängig vom Stadium der Erkrankung [9, 10, 12]. Nach einer medianen Zeit von 14,4 Monaten wurde bei ca. 20% der behandelten Patienten ein Tumorwachstum in der Peripherie der zuvor behandelten Tumorregionen beobachtet, mehr als 60% dieser Patienten konnten erfolgreich einer zweiten HIFU-Behandlung unterzogen werden. Initial lag bei 85% der Patienten eine Beteiligung der großen viszeralen arteriellen, bei 95% der venösen Oberbauchgefäße vor [14].

Die mediane Zeit zwischen Erstdiagnose und HIFU-Intervention lag bei 6,8 Monaten (0,4–34,7 Monate). Das mediane Gesamtüberleben betrug 16,2 Monate ab Erstdiagnose und 8,3 Monate ab HIFU-Intervention. Patienten mit UICC-III-Erkrankung (ca. 40%) hatten mit 25,6 Monaten ein längeres medianes Gesamtüberleben als die mit UICC-IV-Erkrankung (ca. 60%; 15,5 Monate). Die progressionsfreie Überlebensrate lag hier bei 93,1% nach 6 Monaten und bei 25,2% nach 36 Monaten. Die Patienten mit UICC-III-Erkrankung zeigten ein medianes progressionsfreies Überleben von 31,7 Monaten und die mit UICC-IV-Erkrankung von 16,7 Monaten ($p < 0,05$). In diesem Patientenkollektiv war die führende Todesursache das Fortschreiten der Tumorerkrankung (progrediente Lebermetastasierung, diffuse Peritonealkarzinose) bei 82% der Patienten. Zu den nicht tumorbedingten Todesursachen gehörten ein Myokardinfarkt, eine Lungenembolie und ein Schlaganfall (bei jeweils $n = 1$) sowie Critical illness infektiöser Genese im Rahmen der Immunsuppression ($n = 2$). Nach dem heutigen Kenntnisstand ist die HIFU-Therapie ein risikoarmes Verfahren und bei Beachtung der Indikationen und Kontraindikationen in der Regel mit einer sehr geringen Rate an Nebenwirkungen verbunden [15]. Neben unseren Studiendaten liegen nur wenige weitere Untersuchungsergebnisse aus Europa vor. Diese beschränken sich auf 2 Publikationen jeweils mit US- ($n = 48$) und MR-gesteuerter ($n = 6$) HIFU-Behandlung vom Pankreaskarzinom [16, 17]. Darüber hinaus wurde in vielen, vorwiegend retrospektiven Fallserien und Berichten aus dem ostasiatischen Raum die Wirksamkeit des US-gesteuerten HIFU bei einer geringen Nebenwirkungsrate beschrieben [18–26]. Eine Zusammenfassung der HIFU-Ergebnisse ist in ► **Tab. 1** aufgeführt [9, 16–18, 21–25, 27–31].

Andere lokal ablativ Verfahren

In den letzten Jahren wurden verschiedene ablativ Therapieverfahren zur Tumormassereduktion bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ohne Fernmetastasierung eingesetzt, wie z. B. die Radiofrequenz- (RFA) und die Mikrowellenablation (MWA), die Kryotherapie, die irreversible Elektroporation (IRE, Nano-Knife®) und die stereotaktische Strahlentherapie

(Gamma-Knife®, Cyber-Knife®) [32–36]. Hinzu kommen als noch seltener durchgeführte Verfahren die photodynamisch Therapie (PDT) und die Elektrochemotherapie (ECT). Die therapeutischen Effekte dieser palliativen Therapieansätze sind mit der Erzeugung einer intraläsionalen Nekrose, Zytolyse und Zelltod assoziiert, was letztendlich zur tumoralen Zytoreduktion führt. Einige Studien beschreiben dabei eine zusätzliche Verstärkung der tumorinduzierten Immunantwort nach der Ablation [37]. Die verschiedenen Techniken können in 2 Hauptgruppen unterteilt werden: (1.) Verfahren mit thermischer Ablation; (2.) Verfahren mit nicht thermischer Ablation, die einen direkten Schaden an neoplastischen Zellen setzen. Viele der Techniken können sowohl im Rahmen einer Operation via Laparotomie oder Laparoskopie durchgeführt werden, als auch über einen perkutanen oder endoskopischen Zugang. Im Folgenden wird auf die am häufigsten eingesetzten Verfahren im Einzelnen eingegangen.

Radiofrequenzablation (RFA)

Die Radiofrequenzablation verursacht eine Koagulationsnekrose und Gewebeschädigung durch hohe, lokal applizierte Temperaturen (beim Pankreaskarzinom bis zu 90°C), die durch die Anwendung von Hochfrequenz-Wechselstrom erzeugt werden. Die RFA hat einen hohen Stellenwert bei der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms und gehört bei dieser Tumorentität zur Standardtherapie. Bedingt durch die retroperitoneale Lage des Pankreas und die damit verbundene schwierige Erreichbarkeit des Organs wird die RFA beim Pankreaskarzinom in aller Regel über einen offenen, operativen Zugang mit intraoperativer US-Steuerung durchgeführt. Bei guter Erreichbarkeit des Tumors kann die RFA in seltenen Fällen perkutan und im Einzelfall endoskopisch erfolgen. Perkutane und endoskopische Ablationen können in örtlicher Betäubung und Sedierung durchgeführt werden. Insgesamt werden der geeignete Zugangsweg, die Wahl der Nadel sowie der Öffnungsgrad der Elektroden durch die Tumorlokalisierung, -form und -größe beeinflusst. Normalerweise sollte ein Sicherheitsabstand von ca. 5 mm zwischen der Nadelspitze der Elektrode und Risikostrukturen wie peripankreatischen Gefäßen eingehalten werden. Die RFA-Ergebnisse beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom sind in ► **Tab. 2** zusammengefasst [33, 38–44].

Bezüglich der Anwendung der RFA beim Pankreaskarzinom wurden einige interessante zusätzliche Erkenntnisse beschrieben. Zum einen wurde berichtet, dass die vitalen Tumoranteile in der Peripherie der behandelten Region, die zur Vermeidung eines thermischen Schadens von umgebenden Risikostrukturen unbehandelt blieben, ebenfalls partiell geschädigt wurden, was die Immunantwort durch potenzielle Rekrutierung von Immunzellen zu erhöhen vermag [45]. Zum anderen wurde ein frühzeitiger Krankheitsprogress bei Patienten beobachtet, die initial mit RFA behandelt wurden. Dies war nicht der Fall bei mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelten Patienten mit anschließender lokaler RFA als sekundäre Therapie [41].

► **Tab. 1** Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) beim Pankreaskarzinom.

Referenz	Patientenanzahl	Zugang	Schmerzlinderung	Lebensqualität	Morbidität	medianes Überleben
Anzidei et al. [16]	6	MR-Steuerung	83 %	n.b.	n.b.	n.b.
Gao et al. [18]	39	US-Steuerung	79,5 % Komplett 23,1 % Partiell 56,4 %	n.b.	12,8 %	11 Monate
Li et al. [21]	25	US-Steuerung	92 %	n.b.	n.b.	10 Monate
Marinova et al. [9]	50 (19 III)	US-Steuerung	84 %	↑ n.n.b.	< 10 %	16,2 Monate 8,3 Monate nach HIFU
Orsi et al. [27]	6	US-Steuerung	75 %	↑ n.n.b.	n.b.	7 Monate nach HIFU
Sofuni et al. [28]	30 (16 III)	US-Steuerung	66,7 %	↑ n.n.b.	10 %	n.b.
Sung et al. [22]	46	US-Steuerung	> 60 %	n.b.	10,9 %	12,4 Monate 7 Monate nach HIFU
Vidal-Jove et al. [17]	43	US-Steuerung	n.b.	n.b.	11,3 %	12,5 Monate
Wang et al. [23]	40 (13 III)	US-Steuerung	87,5 % Komplett 22,5 % Partiell 65 %	n.b.	n.b.	10 Monate
Wang et al. [24]	224 (86 III)	US-Steuerung	n.b.	n.b.	5,8 %	n.b.
Wu et al. [25]	8 (3 III)	US-Steuerung	100 %	↑ n.n.b.	n.b.	11,3 Monate
Xiong et al. [29]	89 (39 III)	US-Steuerung	78,6 %	n.b.	11,2 %	11,2 Monate
Zhao H. et al. [30]	39 (31 III)	US-Steuerung	78,6 % Komplett 32,2 % Partiell 46,4 %	n.b.	n.n.b.	12,6 Monate
Zhao J. et al. [31]	38 III	US-Steuerung	n.b.	n.b.	< 25 %	10,3 Monate

III: UICC-Stadium III; n.b.: nicht berichtet; n.n.b.: nicht näher bezeichnet; US: Ultraschall; MR: Magnetresonananz.

► **Tab. 2** Ausgewählte Studien zur Radiofrequenzablation (RFA) beim Pankreaskarzinom.

Referenz	Patientenanzahl	Zugang	Schmerz-linderung	Lebens-qualität	Morbidität	medianes Überleben
Cantore et al. [38]	107	operativ (via Laparotomie)	n.b.	n.b.	28 % (n = 30)	25,6 Monate
D'Onforio et al. [33]	18	perkutan mit US-Steuerung	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Frigerio et al. [39]	57	n.b.	n.b.	n.b.	14 % (n = 18)	19 Monate
Girelli et al. [40]	50	operativ (via Laparotomie) mit US-Steuerung	69 %	n.b.	24 % (n = 12)	n.b.
Girelli et al. [41]	100	operativ (via Laparotomie) mit US-Steuerung	n.b.	n.b.	24 % (n = 24)	20 Monate
Matsui et al. [42]	20	operativ (via Laparotomie)	n.b.	n.b.	10 %	5 Monate
Spiliotis et al. [43]	12	operativ mit US-Steuerung	n.b.	n.b.	n.b.	13 – 19 Monate
Wu et al. [44]	16	operativ	(50 %)	n.b.	19 %	n.b.

n.b.: nicht berichtet; US: Ultraschall.

► **Tab. 3** Studien zur Mikrowellenablation (MWA) beim Pankreaskarzinom.

Referenz	Patientenanzahl	Zugang	Schmerz- linderung	Lebensqualität	Morbidität	medianaes Überleben
Carrafiello et al. [46]	10	perkutan (n = 5) operativ (Laparotomie) (n = 5)	n.b.	↑ n.n.b.	20%	n.b.
Lygidakis et al. [47]	15	operativ (Laparotomie)	n.b.	n.b.	29%	n.b.

n.b.: nicht berichtet; n.n.b.: nicht näher bezeichnet.

► **Tab. 4** Kryoablation beim Pankreaskarzinom.

Referenz	Patientenanzahl	Zugang	Schmerz- linderung	Lebensqualität	Morbidität	medianaes Überleben
Li et al. [49]	68	operativ	n.b.	n.b.	kein signifikanter Unterschied zu der Kon- trollgruppe, bis auf verzö- gerte Magenentleerung (ca. 36% vs. 5%)	350 Tage
Song et al. [50]	46 (72 Kontroll- gruppe)	operativ	n.b.	↑ n.n.b.	kein signifikanter Unterschied zu der Kontrollgruppe	5 Monate

n.b.: nicht berichtet; n.n.b.: nicht näher bezeichnet.

Mikrowellenablation (MWA)

Die Mikrowellen bewirken eine Materialerhitzung, indem sie Wasserteilchen in Bewegung setzen, dadurch Reibung und Wärme erzeugen und somit den Zelltod via Koagulationsnekrose induzieren. Anders als beim elektrischen Strom können sich die Mikrowellen auch durch biologische Gewebearten mit einer hohen Impedanz ausbreiten, wodurch die Hitzeenergie in größeren Gewebevolumina möglich ist. Aus diesem Grund kann der Einsatz von Mikrowellen eine schnellere und größere Ablation mit einer höheren Temperaturentwicklung bewirken als mittels RFA. Die MWA kann über einen perkutanen endoskopischen, laparoskopischen oder offen chirurgischen Zugang durchgeführt werden; in Abhängigkeit davon sind entweder eine Analgosedierung oder Vollnarkose des Patienten erforderlich. Die Zielläsion wird i. d. R. entweder US- oder CT-gesteuert lokalisiert.

Derzeit stehen insgesamt wenige Daten zur MWA beim Pankreaskarzinom zur Verfügung (► **Tab. 3**) [46, 47].

Kryoablation

Die Kryoablation beruht auf der Zerstörung von Tumorzellen durch Kälte und eine intra- und extrazelluläre Vereisung, die einerseits durch die schnelle Eiskristallbildung einen direkten Zellschaden setzt und dadurch zum Zelltod führt; andererseits begünstigt die langsamere Gewebeunterkühlung die Eiskristallbildung im

Extrazellularraum mit Osmolalitäts-Änderung und verursacht eine Zelldehydratierung mit konsekutivem Zelltod. Die für den Zelltod erforderliche, über eine nadelartige Kryosonde applizierte Niedrigtemperatur ist unterschiedlich (zwischen -35°C und -20°C). Häufig werden mehrere Kryosonden benötigt, um eine suffiziente Ablation zu erreichen, was auch mit einer längeren Behandlungsdauer (ca. 25 – 30 min) verbunden ist. Nach der Prozedur werden nicht selten zelluläre Bestandteile in die Zirkulation freigesetzt, sodass systemische Komplikationen wie Kryoschock verursacht werden können. Am häufigsten wird die Kryoablation mit intraoperativer US-Steuerung eingesetzt; ein perkutaner Zugang mit US- oder CT-Steuerung ist in ausgewählten Fällen ebenfalls möglich [48]. Größere Tumoren ($>3\text{ cm}$) benötigen i. d. R. multiple Sonden oder auch mehrfache Ablationen. Derzeit sind insgesamt wenige Daten über Kryoablation beim Pankreaskarzinom verfügbar (► **Tab. 4**) [49, 50]

Irreversible Elektroporation (IRE)

Die irreversible Elektroporation (Nano-Knife®) gehört zu den nicht thermischen ablativen Verfahren und kann zur Behandlung vom lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom eingesetzt werden. Der ablativ Effekt mit konsekutiver Induktion vom Zelltod beruht auf der Verwendung kurz gepulster, starker elektrischer Felder, die in Zellmembranen nanometergroße Poren bilden und dadurch eine Zellschädigung verursachen. Im Gegensatz zu den anderen

► **Tab. 5** Studien zur irreversiblen Elektroporation (IRE) beim Pankreaskarzinom.

Referenz	Patientenanzahl	Zugang	Schmerz-linderung	Lebens-qualität	Morbidität	medianes Überleben
Belfiore et al. [52]	29	perkutan mit CT-Steuerung	n.b.	↑ n.n.b.	n.b.	14 Monate
Dunki-Jacobs et al. [53]	65	perkutan (n = 12) operativ (n = 53)	n.b.	n.b.	hoch, n.n.b.	n.b.
Kluger et al. [54]	50	operativ	n.b.	n.b.	hoch (bis zu 30%)	12,03 Monate
Mansson et al. [55]	24	perkutan mit US-Steuerung	n.b.	n.b.	64%	17,9 Monate, 7 Monate nach IRE
Martin et al. [56]	200	operativ mit intraopera-tiver US-Steuerung	n.b.	n.b.	37%	24,9 Monate
Narayanan et al. [51]	50	perkutan mit CT-Steuerung	n.b.	n.b.	42%	27 Monate, 14,2 Monate nach IRE
Scheffer et al. [35]	25	perkutan mit CT-Steuerung	keine Zunahme der Schmerzen	Partiell ↓ oder keine Änderung	40%	17 Monate, 11 Monate nach IRE
Yan et al. [57]	25	operativ mit intraopera-tiver US-Steuerung	n.b.	n.b.	36%	n.b.

n.b.: nicht berichtet; n.n.b.: nicht näher bezeichnet; US: Ultraschall.

minimalinvasiven Ablationsverfahren kommt es bei der IRE zur Störung der zellulären Homöostase und zum Zelltod durch Apoptose. Als ein theoretischer Vorteil der IRE wird angegeben, dass die umgebenden Risikostrukturen wie Nerven oder Gefäße eher geschont werden können, was sich durch den praktischen Einsatz allerdings nicht bestätigt hat. So wurden beispielsweise nach CT-gesteuerter perkutaner IRE bei 50 Patienten mit lokal infiltrierendem Pankreaskarzinom eine akute Pfortader-Thrombose (n = 3) und eine Milzvenen-Thrombose (n = 1) beobachtet [51].

Bei hoher Stromintensität kann diese Technik teilweise auch thermische Schäden verursachen und so – ähnlich wie bei der RFA oder MWA – eine Koagulationsnekrose im Gewebe erzeugen. Die IRE-Sonden sind insgesamt zwar dünner, dafür aber wesentlich teurer als die für z. B. RFA oder MWA. Die IRE wird in den meisten Fällen im Rahmen einer Operation durchgeführt, wobei die Elektroden innerhalb der Zielläsion platziert werden. Neben dem palliativen Ansatz zur Tumormassenreduktion wird dieses Verfahren ebenfalls zum Downstaging mit anschließender Operation angewendet.

Eine Übersicht über ausgewählte IRE-Studien bei Pankreaskarzinom-Patienten gibt die ► **Tab. 5** [35, 51 – 57].

Stereotaktische Radiotherapie

Bei der stereotaktischen Radiotherapie (Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT), meist in Kombination mit einer Systemtherapie (Gemcitabin), führen hochenergetische Photonen zielgerichtet im Tumorgebiet zu einer Tumorzellzerstörung. Durch die ionisierende Strahlung werden hochtoxische Radikale gebildet, welche die Erbsubstanz der Zellen schädigen und zur Apoptose

führen. Die Methode sollte jedoch auf lokal fortgeschrittene Tumoren (< 5 cm) beschränkt werden. Zum Einsatz kommen Hochpräzisions-Beschleuniger wie CyberKnife®, GammaKnife® oder Beschleuniger unterschiedlicher Hersteller mit Micro-Multi-leaf-Kollimatoren (True beam®, Novalis® Radiosurgery etc.), die über die notwendige Strahlmodulationsfähigkeit und die dadurch bedingte Strahlgenauigkeit verfügen und zum Teil kombiniert werden können.

Eine besondere Schwierigkeit der SBRT von Pankreastumoren liegt in der Organ-Beweglichkeit des Pankreas. Auch bei normaler Atmung kann es aufgrund der Zwerchfellbewegung zu einer Tumorverschiebung von bis zu 3 cm kommen. Dies sollte bei der Bestrahlungsplanung in den entsprechenden Grenzen berücksichtigt werden, da es sonst zu einer unzureichenden Dosisdeposition in den Randbereichen des Zielvolumens und einer Dosisüberbelastung der umliegenden Organe kommen kann. Ähnlich wie bei Tumoren der Lunge, Leber oder anderer beweglicher Organe bedient man sich hier zur Verbesserung der Strahlgenauigkeit dem sog. Motion-Tracking oder Atem-Gating, bei dem zuvor eingebrachte Gold-Marker (seeds) in oder um den Tumor zur Detektion des Zielgebietes bei der bildgestützten Behandlung dienen.

Trotz der fehlenden Invasivität der SBRT wird aufgrund der engen Lagebeziehung zu benachbarten Risikoorganen sowohl über akute gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Tenesmen) als auch über Spätreaktionen (Schleimhautulzerationen, Strikturen, Duodenal-Perforation) berichtet. Die Limitation des Verfahrens liegt zum einen in der Ausdehnung des zu behandelnden Tumors, zum anderen in der Toleranz der umliegenden Risikostrukturen, wie Magen und Dünndarm, sodass sich eine Festlegung auf ein einheitliches Dosisschema als schwierig

► **Tab. 6** Ausgewählte Studien zur stereotaktischen Radiotherapie beim Pankreaskarzinom.

Referenz	Patientenanzahl	Dosis/Fraktion (Gy)	lokale Kontrolle (%)	Lebensqualität	Morbidität	medianes Überleben
Algappan et al. [58]	208	12,5 – 25 (n = 103) 25 – 45 in 5 Fraktionen (n = 105)	88,5	n.b.	n.b.	14 Monate
Chuong et al. [59]	73	25 – 35 in 5 Fraktionen	81	n.b.	Fatigue Grad III: 3	15 Monate
Comito et al. [60]	43	45 in 6 Fraktionen	90	n.b.	Fatigue: 16 akute GI-NW: Grad I-II: 5 späte GI-NW: Grad II: 2	19 Monate
Dholakia et al. [61]	32	33 in 5 Fraktionen	n.b.	n.b.	n.b.	18,8 Monate
Gurka et al. [62]	10	25 in 5 Fraktionen	n.b.	keine sign. Schmerz- reduktion	akute GI-NW: Grad I-II: 11 späte GI-NW: Grad I: 1	12,2 Monate
Herman et al. [63]	49	33 in 5 Fraktionen	78	sign. Schmerz- reduktion	geringe GI-NW: Grad I-II	13,9 Monate
Hoyer et al. [64]	22	25 in 3 Fraktionen	57	n.b.		5,7 Monate
Koong et al. [65]	15	15 n = 3 20 n = 5 25 n = 7	100	n.b.	keine signifikanten GI-NW	11 Monate
Mahadevan et al. [66]	36	24 – 36 in 3 Fraktionen	78	n.b.	GI-NW Grad I: 15 Grad II: 9 Grad III: 3	14,3 Monate
Mahadevan et al. [67]	39	24 – 36 in 3 Fraktionen	85	n.b.	Grad II: 9 Grad III: 3	20 Monate
Rwigema et al. [68]	71	25 n = 5 24 n = 43 22 n = 13 20 n = 4 18 n = 2 fraktioniert n = 4	57,5 – 77,3 ≤ vs. ≥ 15 ml Tumolvolumen	n.b.	akute GI-NW: Grad I: 17 Grad II: 8 Grad III: 3 späte GI-NW: Grad I: 3	10,3 Monate
Schellenberg et al. [69]	16	25	81	n.b.	milde akute NW späte GI-NW: Grad II: 5 Grad III: 1 Grad IV: 1	11,4 Monate
Schellenberg et al. [70]	20	25	81	n.b.	GI-NW Grad I: 18 Grad II: 3 späte NW: Grad IV: 1	11,8 Monate
Song et al. [71]	59	35 – 50 in 3 – 8 Fraktionen	90	n.b.	akute/späte GI-NW: Grad I-II: 61 % späte GI-NW: Grad III: 1	12,5 Monate

► **Tab. 6** (Fortsetzung)

Referenz	Patientenanzahl	Dosis/Fraktion (Gy)	lokale Kontrolle (%)	Lebensqualität	Morbidität	medianes Überleben
Tozzi et al. [72]	30	36–45 in 6 Fraktionen	86	Schmerzreduktion	Fatigue: 12 akute GI-NW: Grad I: 5 Grad II: 3	11 Monate
Zhu et al. [73]	417	30–46 8 in 5–8 Fraktionen	n.b.	n.b.	milde GI-NW Grad I-II Grad III: 1	10 Monate

GI-NW: gastrointestinale Nebenwirkungen; n.b.: nicht berichtet.

erweist. Einzel-Fraktionsdosen zwischen 6 und 25 Gy in unterschiedlichen Fraktionierungsschemata werden in der Literatur beschrieben, jedoch mit entsprechend eingeschränkter Vergleichsmöglichkeit der Patientenkollektive. Die meisten Studien (► **Tab. 6**) berichten über ein medianes Gesamtüberleben zwischen 10 und 20 Monaten, wobei in wenigen Studien eine Aussage zur Lebensqualität und Schmerzkontrolle gemacht wird [58–73].

Diskussion

In den letzten Jahren haben verschiedene lokal ablativ Verfahren für die lokale Behandlung des nicht operablen Pankreaskarzinoms an Popularität gewonnen, um durch die lokale Tumordstruktion Symptome zu lindern, das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und das Überleben der Patienten zu verbessern [6, 74–76]. Die entscheidenden Vor- und Nachteile dieser Therapieoptionen sind in ► **Tab. 7** zusammengefasst. Ein direkter Vergleich unter den verschiedenen lokal ablativ Verfahren ist derzeit nicht möglich, da die publizierten Studien mit unterschiedlich definierten, unbalancierten Patientenkollektiven und Indikationen durchgeführt wurden und aktuell keine kontrollierten vergleichenden Studien zur Verfügung stehen.

Daten zum klinischen Einsatz der Radiofrequenz- und Mikrowellenablation, der irreversiblen Elektroporation, der Kryoablation, der Radiotherapie und des hochintensiven fokussierten Ultraschalls weisen darauf hin, dass diese Verfahren relativ sicher zur (temporären) lokalen Tumorkontrolle des nicht operablen Pankreaskarzinoms angewendet werden können. Die IRE hat durch die dünneren Elektroden und den nichtthermischen Wirkmechanismus möglicherweise einen Vorteil hinsichtlich einer Schonung angrenzender größerer Gefäße und Nerven. Bisher konnte dieser jedoch nicht eindeutig in Studien belegt werden. Abgesehen von der stereotaktischen Bestrahlung ist der HIFU derzeit das einzige der oben erläuterten, lokal ablativ Verfahren, das ohne die Einbringung von Nadeln, Elektroden, Sonden o. ä. funktioniert [77, 78]. Daher kann die HIFU-Behandlung auch bei Patienten mit Tumoren in direkter Gefäß-, Darm- oder Stent-Nähe durchgeführt werden. Zudem spielen durch die Punktion bedingte potenzielle Komplikationen, insbesondere Blutungen (z. B. bei ausge-

prägten venösen Kollateralgefäßen bei den Mesenterial-Venen obstruierenden Karzinomen) oder Metastasen im Stichkanal für den HIFU keine Rolle. Bei den anderen lokal ablativ Verfahren wird zumeist ein operativer Zugang gewählt. Beispielhaft werden hinsichtlich der intraoperativen IRE in der derzeit größten Behandlungsserie mit 200 Patienten bei 74 Patienten (37 %) insgesamt 149 Komplikationen beschrieben, davon 5,5 % vaskuläre Komplikationen, wobei eine Differenzierung zwischen IRE-bezogenen Komplikationen und solchen durch die operativen „Begleittherapien“ sehr schwierig ist [56]. Die stereotaktische Radiotherapie, die auf der intratumoralen Abgabe von Strahlung durch fortgeschrittene Bildsteuerungstechniken basiert, ist mit einer etwas geringeren Invasivität verbunden; interessanterweise ist jedoch die berichtete Nebenwirkungsrate ähnlich hoch, hinzu kommen relativ viele Spätkomplikationen.

Alle genannten lokal ablativ Verfahren kommen derzeit nur bei nicht operablen Tumoren in Betracht. Wird eine solche Situation anhand der prätherapeutischen Bildgebung erkannt, stellt sich die Frage, inwieweit ein operativer Eingriff zur Sondenplatzierung indiziert ist, wenn die Ergebnisse keinen überzeugenden Vorteil liefern. Etwas anders mag sich die Situation darstellen, wenn von einem lokal operablen Tumor ausgegangen wird, der sich dann intraoperativ als nicht resezierbar herausstellt; hier könnte in der Tat eine Indikation zur lokalen Tumorabletion, z. B. mittels IRE, im Rahmen der Operation gegeben sein.

Die größte klinische Relevanz der lokal ablativ Verfahren dürfte allerdings in dem symptomatischen Nutzen liegen, wie er insbesondere für die HIFU-Therapie nachgewiesen wurde. So kam es bei der Mehrheit der Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (75–80 %) zu einer sowohl effektiven wie auch anhaltenden Linderung der tumorassoziierten Schmerzen. Andere bisher verfügbare Analgesie-Möglichkeiten sind dagegen entweder von kurzer Dauer (wie z. B. die Plexus-coeliacus-Blockade) oder bringen zahlreiche Nebenwirkungen mit sich (z. B. die Opioid-Medikation). Sowohl die Schmerzintensität als auch die Schmerzempfindung wurden nach HIFU unabhängig vom Tumorstadium und vom Vorliegen von Fernmetastasen signifikant reduziert – dies zum Teil bereits in der ersten Woche nach Therapie, also deutlich früher als die erkennbare Tumorschrumpfung [10, 11, 31–39]. Die mittels HIFU erzielte frühzeitige Schmerzlinderung geht offenbar der Tumorverkleinerung voraus. Eine mögli-

► **Tab. 7** Übersicht über spezifische Vor- und Nachteile der verschiedenen lokal ablativen Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom.

Technik	Vorteile	Nachteile
US-gesteuerter HIFU	<ul style="list-style-type: none"> nichtinvasiv, wiederholbar US-Steuerung mit anatomischer Echtzeit-Bildgebung keine Nadeln, Elektroden, Sonden erforderlich, daher keine Verschleppung von Tumorzellen und kein Risiko für punktionsassoziierte Blutung keine ionisierende Strahlung präzise lokale Ablation sehr wirksame Technik zur Schmerzlinderung i. d. R. kurzer Krankenhausaufenthalt (1–3 Tage) gute Protektion der umgebenden Risikostrukturen risikoarmes Verfahren mit einer geringen Komplikationsrate mit anderen Verfahren kombinierbar evtl. HIFU-basierte Immunmodulation 	<ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte Verfügbarkeit lange Behandlungszeit (1–4Std.) in Abhängigkeit der Tumorgroße und -lokalisation Vollnarkose oder Analgosedierung erforderlich adäquates akustisches Fenster erforderlich, keine US-Zugänglichkeit hinter gasgefüllten Organen keine histologische Probegewinnung keine Exploration der Peritoneal-Höhle möglich spezifische Darmvorbereitung vor der Therapie erforderlich Hautverbrennung/-schäden (0,4–1%) stationäre Behandlung erforderlich
RFA	<ul style="list-style-type: none"> theoretisch breite Verfügbarkeit Exploration der Peritoneal-Höhle bei überwiegend offen operativem Zugang möglich evtl. RFA-basierte Immunmodulation 	<ul style="list-style-type: none"> Tumor-Debulking eingeschränkt möglich bei erforderlichem Sicherheitsabstand zu Risikostrukturen (Oberbauchgefäße, Gallengänge) reduzierte Therapiewirksamkeit durch den Heat-sink-Effekt in der Nähe von großen Gefäßen relativ hohe Komplikationsrate (bis zu 28%) überwiegend offen operativ, perkutaner Zugang selten möglich Strahlenbelastung bei CT-gesteuerter Sondenplatzierung stationäre Behandlung erforderlich
MWA	<ul style="list-style-type: none"> Exploration der Peritoneal-Höhle bei offen operativem Zugang möglich schnellere Ablation möglich (als z. B. mittels RFA) 	<ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte Verfügbarkeit überwiegend offen operativ, perkutaner Zugang selten möglich begrenzte Datenlage zum Einsatz beim Pankreaskarzinom Strahlenbelastung bei CT-gesteuerter Sondenplatzierung stationäre Behandlung erforderlich
Kryoablation	<ul style="list-style-type: none"> vermuteter abskopaler Effekt, insbesondere in Kombination mit Immuntherapie 	<ul style="list-style-type: none"> eingeschränkte Verfügbarkeit Kryoschock-Syndrom Hämorrhagien durch Eiskugelerisse für größere Sonden intraoperativer Zugang nötig bisher kein Überlebensvorteil durch Kryoablation beschrieben geringe verfügbare Datenbasis stationäre Behandlung erforderlich
IRE	<ul style="list-style-type: none"> Einsatz zur primären Tumorkontrolle nach Resektion wiederholbar in der Nähe kritischer Strukturen möglich (Gallengänge, große Blutgefäße) nicht anfällig für Heat-sink-Effekt beim intraoperativen Einsatz Exploration der Peritoneal-Höhle möglich theoretisch breite Verfügbarkeit 	<ul style="list-style-type: none"> kein einheitliches Protokoll hohe Komplikationsrate (bis zu 30%) stationäre Behandlung erforderlich
Radiatio	<ul style="list-style-type: none"> i. d. R. nichtinvasiv ambulante Behandlung möglich 	<ul style="list-style-type: none"> mehrzeitige Behandlung keine einheitlichen Daten bezüglich der Strahlendosis wiederholte Behandlung in der Regel nicht möglich niedrigere Dosis an den Tumorgrenzen zur Protektion der benachbarten Risikoorgane relativ hohe Komplikationsrate (bis zu 29%) Risiko für Spät komplikationen (>3 Monate)

che Erklärung stellt die Zerstörung lokaler nozizeptiver Nervenfasern im Ablationsgebiet mit einer nachgeschalteten Verringerung der zentralen nozizeptiven Sensibilisierung dar [13, 31–39]. Durch die im Verlauf auftretende Tumorschrumpfung werden zusätzlich kompressionsbedingte Druckschmerzen auf die umgebenden Strukturen reduziert, sodass es zu einem weiteren Abfall des Schmerzniveaus kommt. Die durch HIFU erreichte Schmerzreduktion hatte einen Langzeit-Effekt und hielt über Monate an. Allerdings kann die lokale HIFU-Behandlung nicht bei jedem Pankreastumor eingesetzt werden. Grundvoraussetzung einer Behandlung ist z. B., dass der Tumor sonografisch dargestellt werden kann und nicht mehr als etwa 12 cm in der Tiefe liegt. Weiterhin sollten keine größeren Verkalkungen oder OP-Clips vorhanden sein, da es dadurch zu einer potenziell gefährlichen Streuung der Schallwellen kommen kann.

Eine Schmerzlinderung durch RFA wurde bisher lediglich in einer Arbeit berichtet (bei 69% der Patienten) [40], Auswirkungen auf die Lebensqualität wurden bisher nach unserem Kenntnisstand in keiner Arbeit beschrieben (auch wenn mehrere laufende Studien unter ClinicalTrials.gov zu finden sind). Inwieweit durch die anderen lokal ablativen Verfahren ebenfalls eine Symptomverbesserung erzielt werden kann, ist aus der Literatur nicht ersichtlich. Umgekehrt wurde in einer Studie zum IRE-Einsatz sogar über eine Symptomverschlechterung berichtet [35].

In Bezug auf das Überleben bestehen durch die lokal ablativen Verfahren möglicherweise zusätzliche Überlebensvorteile für die Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, auch wenn dieser Effekt zurzeit noch nicht bewiesen ist. Insgesamt wurde bei den mit RFA, IRE und Radiotherapie behandelten Patienten über ein längeres medianes Überleben berichtet, verglichen mit den HIFU-behandelten Patienten (► **Tab. 1, 2, 5**). Dies ist zum Teil mit der Tatsache zu erklären, dass die RFA und IRE überwiegend bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung ohne Fernmetastasen eingesetzt wurden und z. T. bei operablen Tumoren. Demgegenüber erfolgte der Einsatz von HIFU im deutschsprachigen Raum bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Operation und in fortgeschrittenen Tumorstadien, bei denen in etwa 60% der Fälle Fernmetastasen vorlagen. Das mediane Gesamtüberleben von 16,2 Monaten ab Erstdiagnose und 8,3 Monaten ab HIFU-Intervention weist im Vergleich zu bisher publizierten Ergebnissen (10–13 Monate ab Erstdiagnose, 6–8,4 Monate für Patienten mit UICC-IV-Erkrankung [17, 22, 23]) auf eine positive prognostische Tendenz mit einem längeren Überleben hin.

Da die HIFU-Therapie mit der palliativen Standardtherapie nicht nachteilig interagiert und ein risikoarmes Verfahren mit insgesamt wenigen transienten Nebenwirkungen darstellt, kann eine Chemotherapie ohne Unterbrechungen weiter durchgeführt werden. Auch ohne Chemotherapie, z. B. bei schwerer Unverträglichkeit (ca. 10% der Fälle), konnte nach alleiniger HIFU-Ablation eine beträchtliche Tumorzellenreduktion im postinterventionellen Verlauf beobachtet werden. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten unter alleiniger Chemotherapie/Radiochemotherapie beträgt 6,2–11 Monate, im fortgeschrittenen Stadium (UICC IV) verkürzt sich diese Zeit auf 6,2–8,4 Monate und ohne jegliche tumororientierte Therapie sogar auf 1,1 Monate [79]. In unserem Patientenkollektiv wurde ein medianes progressionsfreies Überleben von 16,9 Monaten ab Erstdiagnose und von 6,8 Monaten ab

HIFU-Intervention gezeigt; beide waren länger als mit alleiniger palliativer Chemotherapie (3,4–5,5 Monate).

Schlussfolgerung

Eine Vielzahl an lokal ablativen Therapieoptionen sind beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zur Tumormassenreduktion verfügbar. Auch wenn diese Ablationsverfahren überwiegend sicher durchführbar sind, hat der HIFU als entscheidenden methodischen Vorteil seine Nicht-Invasivität. Die zurzeit größte klinische Relevanz der HIFU-Behandlung und ihr symptomatischer Nutzen bestehen in der signifikanten Schmerzreduktion, da die meisten Patienten bei fortschreitender Erkrankung und progredienten Tumorschmerzen schmerztherapeutisch ausgereizt sind. Bisher sind die lokal ablativen Verfahren beim Pankreaskarzinom allerdings nur unzureichend untersucht, sodass randomisierte, kontrollierte Vergleichsstudien dringend zu befürworten sind.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Widmung

Diese Übersichtsarbeit widmen wir Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hans H. Schild, bei dem wir uns ganz herzlich für die langjährige und stete Unterstützung in allen klinischen und wissenschaftlichen Belangen bedanken möchten.

Literatur

- [1] Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *American journal of roentgenology* 2000; 174: 323–331
- [2] Kovach SJ, Hendrickson RJ, Cappadona CR et al. Cryoablation of unresectable pancreatic cancer. *Surgery* 2002; 131: 463–464
- [3] Sato M, Watanabe Y, Kashu Y et al. Sequential percutaneous microwave coagulation therapy for liver tumor. *American journal of surgery* 1998; 175: 322–324
- [4] Varshney S, Sewkani A, Sharma S et al. Radiofrequency ablation of unresectable pancreatic carcinoma: feasibility, efficacy and safety. *JOP: Journal of the pancreas* 2006; 7: 74–78
- [5] Dale PS, Souza JW, Brewer DA. Cryosurgical ablation of unresectable hepatic metastases. *Journal of surgical oncology* 1998; 68: 242–245
- [6] 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
- [7] 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. *Eur Radiol* 2016. doi:10.1007/s00330-016-4239-0
- [8] Strunk HM, Henseler J, Rauch M et al. Klinischer Einsatz des hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (HIFU) zur Tumor- und Schmerzreduktion bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. *Clinical use of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for tumor and pain reduction in advanced pancreatic cancer. Fortschr Röntgenstr* 2016; 188: 1–9 ahead of print DOI <http://dxdoi.org/10.1055/s-0042-105517> 2016

- [9] Marinova M, Huxold HC, Henseler J et al. Clinical effectiveness and potential survival benefit of US-guided high-intensity focused ultrasound in patients with advanced pancreatic cancer. *Ultraschall in Med*, ahead of print 2018
- [10] 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; 26: 4047–4056
- [11] 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
- [12] 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
- [13] Marinova M, Strunk HM, Rauch M et al. Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Linderung tumorbedingter Schmerzen bei inoperablem Pankreaskarzinom: Evaluation anhand der Schmerzempfindungsskala (SES). [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
- [14] Strunk HM, Lützwow C, Henseler J et al. Mesenteric vessel patency following HIFU-therapy in patients with locally invasive pancreatic cancer. *Ultraschall in Medizin/European Journal of Ultrasound*, accepted/in print 2017
- [15] Yu T, Luo J. Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy. *PLoS one* 2011; 6: e26110. doi:10.1371/journal.pone.0026110
- [16] Anzidei M, Marincola BC, Bezzi M et al. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma: preliminary experience for pain palliation and local tumor control. *Investigative radiology* 2014; 49: 759–765
- [17] 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
- [18] 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
- [19] Lee JY, Choi BI, Ryu JK et al. Concurrent chemotherapy and pulsed high-intensity focused ultrasound therapy for the treatment of unresectable pancreatic cancer: initial experiences. *Korean journal of radiology: official journal of the Korean Radiological Society* 2011; 12: 176–186
- [20] Li JJ, Xu GL, Gu MF et al. Complications of high intensity focused ultrasound in patients with recurrent and metastatic abdominal tumors. *World journal of gastroenterology: WJG* 2007; 13: 2747–2751
- [21] Li PZ, Zhu SH, He W et al. High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPDI* 2012; 11: 655–660
- [22] 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
- [23] 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
- [24] Wang K, Zhu H, Meng Z et al. Safety evaluation of high-intensity focused ultrasound in patients with pancreatic cancer. *Onkologie* 2013; 36: 88–92
- [25] 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
- [26] Yu T, Luo J. Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy. *PLoS one* 2011; 6: e26110
- [27] 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: W245–252
- [28] 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
- [29] 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
- [30] Zhao H, Yang G, Wang D et al. Concurrent gemcitabine and high-intensity focused ultrasound therapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Anti-cancer drugs* 2010; 21: 447–452
- [31] Zhao J, Zhao F, Shi Y et al. The efficacy of a new high intensity focused ultrasound therapy for locally advanced pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 2105–2111
- [32] D'Onofrio M, Ciaravino V, De Robertis R et al. Percutaneous ablation of pancreatic cancer. *World journal of gastroenterology: WJG* 2016; 22: 9661–9673
- [33] D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: Preliminary Results. *Technology in cancer research & treatment* 2017; 16: 285–294
- [34] Lerardi AM, Lucchina N, Bacuzzi A et al. Percutaneous ablation therapies of inoperable pancreatic cancer: a systematic review. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 431–439
- [35] 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
- [36] Zhang Y, Shi J, Zeng J et al. Percutaneous Irreversible Electroporation for Ablation of Locally Advanced Pancreatic Cancer: Experience From a Chinese Institution. *Pancreas* 2017; 46: e12–e14
- [37] Dromi SA, Walsh MP, Herby S et al. Radiofrequency ablation induces antigen-presenting cell infiltration and amplification of weak tumor-induced immunity. *Radiology* 2009; 251: 58–66
- [38] Cantore M, Girelli R, Mambriani A et al. Combined modality treatment for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *The British journal of surgery* 2012; 99: 1083–1088
- [39] Frigerio I, Girelli R, Giardino A et al. Short term chemotherapy followed by radiofrequency ablation in stage III pancreatic cancer: Results from a single center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 574–577
- [40] Girelli R, Frigerio I, Salvia R et al. Feasibility and safety of radiofrequency ablation for locally advanced pancreatic cancer. *The British journal of surgery* 2010; 97: 220–225
- [41] Girelli R, Frigerio I, Giardino A et al. Results of 100 pancreatic radiofrequency ablations in the context of a multimodal strategy for stage III ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 63–69
- [42] Matsui Y, Nakagawa A, Kamiyama Y et al. Selective thermocoagulation of unresectable pancreatic cancers by using radiofrequency capacitive heating. *Pancreas* 2000; 20: 14–20
- [43] Spiliotis JD, Datsis AC, Michalopoulos NV et al. Radiofrequency ablation combined with palliative surgery may prolong survival of patients with advanced cancer of the pancreas. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 55–60
- [44] Wu Y, Tang Z, Fang H et al. High operative risk of cool-tip radiofrequency ablation for unresectable pancreatic head cancer. *Journal of surgical oncology* 2006; 94: 392–395
- [45] Hamamoto S, Okuma T, Yamamoto A et al. Radiofrequency ablation and immunostimulant OK-432: combination therapy enhances systemic antitumor immunity for treatment of VX2 lung tumors in rabbits. *Radiology* 2013; 267: 405–413

- [46] Carrafiello G, Ierardi AM, Fontana F et al. Microwave ablation of pancreatic head cancer: safety and efficacy. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR* 2013; 24: 1513–1520
- [47] Lygidakis NJ, Sharma SK, Papastratis P et al. Microwave ablation in locally advanced pancreatic carcinoma—a new look. *Hepato-gastroenterology* 2007; 54: 1305–1310
- [48] Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz T] et al. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation—what should you use and why? *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2014; 34: 1344–1362
- [49] Li J, Chen X, Yang H et al. 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
- [50] Song ZG, Hao JH, Gao S et al. The outcome of cryoablation in treating advanced pancreatic cancer: a comparison with palliative bypass surgery alone. *J Dig Dis* 2014; 15: 561–569
- [51] Narayanan G, Hosein PJ, Beulaygue IC et al. Percutaneous Image-Guided Irreversible Electroporation for the Treatment of Unresectable, Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR* 2017; 28: 342–348
- [52] Belfiore G, Belfiore MP, Reginelli A et al. Concurrent chemotherapy alone versus irreversible electroporation followed by chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Med Oncol* 2017; 34: 38
- [53] Dunki-Jacobs EM, Philips P, Martin RC 2nd. Evaluation of resistance as a measure of successful tumor ablation during irreversible electroporation of the pancreas. *Journal of the American College of Surgeons* 2014; 218: 179–187
- [54] Kluger MD, Epelboym I, Schrope BA et al. Single-Institution Experience with Irreversible Electroporation for T4 Pancreatic Cancer: First 50 Patients. *Annals of surgical oncology* 2016; 23: 1736–1743
- [55] Mansson C, Brahmstaedt R, Nilsson A et al. Percutaneous irreversible electroporation for treatment of locally advanced pancreatic cancer following chemotherapy or radiochemotherapy. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2016; 42: 1401–1406
- [56] Martin RC 2nd, Kwon D, Chalikhonda S et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Annals of surgery* 2015; 262: 486–494; discussion 92–94
- [57] Yan L, Chen YL, Su M et al. A Single-institution Experience with Open Irreversible Electroporation for Locally Advanced Pancreatic Carcinoma. *Chinese medical journal* 2016; 129: 2920–2925
- [58] Alagappan M, Pollom EL, von Eyben R et al. Albumin and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Predict Survival in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma Treated With SBRT. *Am J Clin Oncol* 2018; 41: 242–247
- [59] Chuong MD, Springett GM, Freilich JM et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2013; 86: 516–522
- [60] Comito T, Cozzi L, Clerici E et al. Can Stereotactic Body Radiation Therapy Be a Viable and Efficient Therapeutic Option for Unresectable Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? Results of a Phase 2 Study. *Technology in cancer research & treatment* 2017; 16: 295–301
- [61] Dholakia AS, Chaudhry M, Leal JP et al. Baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis are associated with survival outcomes in patients with locally advanced pancreatic cancer receiving stereotactic body radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2014; 89: 539–546
- [62] Gurka MK, Collins SP, Slack R et al. Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: a pilot trial demonstrating safety. *Radiat Oncol* 2013; 8: 44
- [63] Herman JM, Chang DT, Goodman KA et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015; 121: 1128–1137
- [64] Hoyer M, Roed H, Sengelov L et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiation therapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2005; 76: 48–53
- [65] Koong AC, Le QT, Ho A et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004; 58: 1017–1021
- [66] Mahadevan A, Jain S, Goldstein M et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010; 78: 735–742
- [67] Mahadevan A, Miksad R, Goldstein M et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011; 81: e615–e622
- [68] Rwigema JC, Parikh SD, Heron DE et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 63–69
- [69] Schellenberg D, Goodman KA, Lee F et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008; 72: 678–686
- [70] Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011; 81: 181–188
- [71] Song Y, Yuan Z, Li F et al. Analysis of clinical efficacy of CyberKnife(R) treatment for locally advanced pancreatic cancer. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 1427–1431
- [72] Tozzi A, Comito T, Alongi F et al. SBRT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiat Oncol* 2013; 8: 148
- [73] Zhu X, Li F, Ju X et al. Prognostic role of stereotactic body radiation therapy for elderly patients with advanced and medically inoperable pancreatic cancer. *Cancer Med* 2017; 6: 2263–2270
- [74] 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
- [75] Salgado S, Sharaiha R, Gaidhane M et al. Ablation therapies for pancreatic cancer: an updated review. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014; 60: 215–225
- [76] Dimitrov D, Feradova H, Gincheva D et al. Ablative techniques in advanced pancreatic cancer: do they affect the quality of life?—Review. *J Pancreas (online)* 2015; 16: 425–431
- [77] Hynynen K, Lulu BA. Hyperthermia in cancer treatment. *Investigative radiology* 1990; 25: 824–834
- [78] 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
- [79] 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