Regionale hyperthermie gecombineerd met FOLFIRINOX bij gemetastaseerd pancreaskopcarcinoom: een langdurige complete radiologische respons. Een casusbeschrijving

Auteur drs. Z. Bachrach, Centrum Hyperthermie

Samenvatting

Achtergrond: Gemetastaseerd pancreascarcinoom heeft een zeer slechte prognose en een complete radiologische respons is uitzonderlijk.
Casus: Een 54-jarige vrouw (WHO 0) werd in januari 2024 gediagnostiseerd met een matig gedifferentieerd adenocarcinoom, passend bij een pancreaskopcarcinoom (processus uncinatus) met uitgebreide lymfkliermetastasen in de bovenbuik en para-aortaal en een verdachte klier supraclaviculair links (CA19-9 490,5 U/ml; MMR-proficiënt). Zij werd niet geopereerd en kreeg negen kuren gemodificeerd FOLFIRINOX in verlaagde dosis, steeds aangevuld met regionale hyperthermie op dezelfde dag of de dag na de start van elke kuur. De chemotherapie werd meermaals uitgesteld wegens neutropenie en trombocytopenie en na negen kuren gestaakt wegens cumulatieve toxiciteit. Daarna werd hyperthermie als monotherapie voortgezet met afnemende frequentie (van wekelijks tot eens per 6-8 weken) tot september 2025. Er waren geen bijwerkingen van de hyperthermie. Na acht kuren was er geen lymfadenopathie meer zichtbaar en was de CA19-9 normaal (14 U/ml). Sinds oktober 2024 is er geen tumor zichtbaar op CT. Bij de laatste controle op 23 september 2026, ruim 32 maanden na diagnose, was er geen aanwijzing voor recidief. De patiënte is klachtenvrij en werkt.
Conclusie: Deze casus beschrijft een uitzonderlijk langdurige respons. Hyperthermie bleek veilig en goed uitvoerbaar in combinatie met gereduceerd FOLFIRINOX en als vervolgbehandeling. Een causale bijdrage van hyperthermie aan de respons kan op basis van één casus niet worden aangetoond, maar de casus is hypothesegenererend en rechtvaardigt nader onderzoek.

Trefwoorden: pancreascarcinoom; hyperthermie; FOLFIRINOX; chemosensitisatie/chemosensibilisatie; complete respons; casusbeschrijving

Introductie

Pancreascarcinoom heeft van alle veelvoorkomende kankersoorten de slechtste prognose. Volgens het IKNL bedraagt de mediane overleving 4,5 maanden en de 5-jaarsoverleving 6%. Bij gemetastaseerde ziekte is FOLFIRINOX een standaardbehandeling, met een mediane overleving van 11,1 maanden tegenover 6,8 maanden voor gemcitabine in de registratiestudie (PRODIGE 4/ACCORD 11) [2]. Een complete respons met langdurige ziektevrije follow-up is zeer zeldzaam. Hyperthermie (verwarming van tumorweefsel tot 40-44 °C) wordt als aanvulling op chemotherapie toegepast en kan in theorie de doorbloeding, de opname van cytostatica en de gevoeligheid voor chemotherapie, waaronder platinaverbindingen, verhogen [3,4]. Bij pancreascarcinoom is er klinisch bewijs: een systematische review van studies laat een gunstig effect [5] zien. De combinatie met FOLFIRINOX is slechts beperkt beschreven [7,8]. Hier beschrijven wij een patiënte met gemetastaseerd pancreaskopcarcinoom bij wie regionale hyperthermie werd gecombineerd met FOLFIRINOX en daarna als monotherapie werd voortgezet, met een langdurige complete radiologische respons.

Casuspresentatie

Patiëntkenmerken en voorgeschiedenis

Een 54-jarige vrouw (lengte 164 cm; gewicht 97 kg, bij intake op 8 februari 2024 92,4 kg, BMI 34,4 kg/m²) presenteerde zich in januari 2024 met buikpijn en bandvormige rugpijn ter hoogte van het pancreas, waarvoor zij paracetamol en incidenteel Oxycodon gebruikte. Zij was WHO 0, werkte als sociaal werker (31 uur per week) en sportte driemaal per week. Zij rookte nooit en gebruikte geen alcohol of drugs. De voorgeschiedenis vermeldde meerdere keizersneden, een laparotomische ovariëctomie wegens een getordeerde ovariumcyste (2001), een angststoornis (2007), otosclerose (2022), eczeem en psoriasis. In januari 2024 had zij tweemaal de spoedeisende hulp bezocht (buikpijn; armpijn, waarbij trombose met CT werd uitgesloten). Vóór de start van de behandeling paste zij zelf haar dieet aan (veel groenten, geen vlees of eieren) en gebruikte zij voedingssupplementen; hierbij daalde haar gewicht van 97 naar 92 kg, waarna het stabiel bleef. Familiair niet belast voor pancreascarcinoom of erfelijke tumoren.

Diagnostiek

Laboratoriumonderzoek op 19 januari 2024 toonde een normale nier- en leverfunctie (eGFR 104; ALAT 35; ASAT 35; GGT 43). CT-pancreas op 22 januari 2024 toonde uitgebreide lymfadenopathie in de bovenbuik en para-aortaal, doorlopend tot rond de mesenteriale wortel, en een beperkte cysteuze afwijking van het processus uncinatus bij verder normaal pancreasparenchym; de radioloog overwoog primair een lymfoom (differentiaaldiagnose: SB-IPMN of pathologische klieren grenzend aan het pancreas). CT-thorax en lever (25 januari 2024) toonde een solitair vergrote supraclaviculaire klier links en een aspecifieke subpleurale nodus in de linker bovenkwab (maximaal 12 mm), later stabiel. De CA19-9 bedroeg 490,5 U/ml en het IgG4 was normaal (23 januari 2024).

Endoscopische echografie met naaldbiopsie van een grote pathologische klier (peripancreatisch) toonde een matig gedifferentieerd adenocarcinoom. Op grond van lokalisatie en klinische gegevens werd dit in het multidisciplinair overleg beschouwd als een pancreascarcinoom. De tumor was MMR-proficiënt (microsatellietstabiel). Er werd geen lymfoïd weefsel aangetroffen. De supraclaviculaire klier werd niet histologisch bevestigd (zie hieronder). Er was geen solide primaire tumor in de pancreaskop afgrensbaar; de diagnose berust dus op de histologie van de peripancreatische klier in combinatie met het klinisch beeld. Het regionale pancreas-MDO (6 februari 2024) adviseerde palliatieve systeemtherapie; operatie was niet mogelijk.

Behandeling

Vanwege de uitgebreide klieruitzaaiingen was een operatie niet mogelijk en werd palliatieve systeemtherapie geadviseerd. Het behandeldoel was kwaliteit van leven en mogelijke levensverlenging, met een kleine kans dat na vier kuren alsnog een operatie bespreekbaar zou zijn. De verwachte overleving werd met de patiënte besproken in termen van maanden. Er werd een PICC-lijn geplaatst. Op 20 februari 2024 werd gestart met FOLFIRINOX, eenmaal per twee weken (vanaf de derde kuur gemodificeerd, zie hieronder). De eerste twee kuren werden in een regionaal ziekenhuis gegeven, daarna op eigen verzoek in een academisch ziekenhuis. Hyperthermie werd in ons centrum gegeven op

dezelfde dag of de dag na de start van elke kuur, dus tijdens de lopende 5-FU-infusie via een ambulante pomp.

De hyperthermiebehandeling bestond uit twee onderdelen. (1) Een lokale behandeling van de supraclaviculaire regio links en de pancreaskop met omliggende klieren. (2) Een regionale behandeling van pancreas en klieren in de bovenbuik. Middels thermokoppels werd de temperatuur continu geregistreerd met een precisie van 0,1 graad.

De chemotherapie werd meermaals uitgesteld en in dosis verlaagd. Kuur 3 werd een week uitgesteld wegens neutropenie (gegeven op 25 maart 2024). Wegens aanhoudende neutropenie werd vanaf toen Irinotecan verlaagd naar 75% en de 5-FU-bolus weggelaten (gemodificeerd FOLFIRINOX). Bij kuur 4 (8 april 2024) werd Pegfilgrastim toegevoegd. Kuur 5 (30 april 2024) werd een week uitgesteld wegens trombocytopenie en Oxaliplatin werd verlaagd naar 75%. Kuur 6 (21 mei 2024) werd uitgesteld wegens blootstelling aan kinkhoest in het gezin. Daarna namen tintelingen in de handen, koude-overgevoeligheid en misselijkheid toe en werden 5-FU en Oxaliplatin verder verlaagd. Na de negende kuur werd de m-FOLIFIRNOX-kuur wegens herhaalde trombocytopenie en leukopenie gestopt. Het oorspronkelijke plan was twaalf kuren. Er werd geen onderhoudschemotherapie gegeven.

Gedurende de chemopauze werd hyperthermie als monotherapie voortgezet: eerst wekelijks (4 weken), daarna om de week (4 weken), vervolgens om de 3-4 weken en vanaf januari 2025 eenmaal per maand, daarna ongeveer eenmaal per 6 weken tot 2 maanden. De laatste hyperthermiebehandeling was op 5 september 2025. Sindsdien wordt alleen gecontroleerd. Er waren geen bijwerkingen van de hyperthermie.

Verloop van beeldvorming en tumormarkers

Datum	Beeldvorming / bevinding	CA19-9 (U/ml)
23 jan 2024	Diagnose, zie boven (CT 22 en 25 jan, EUS-biopsie 25 jan)	490,5
19 mrt 2024	Tijdens chemotherapie	426
16 apr 2024	CT na K4: afname klieren bovenbuik circa 50%	
22 apr 2024		76
26 jun 2024	CT na K8: laesie processus uncinatus niet goed herkenbaar; geen vaatbetrokkenheid; geen lymfadenopathie; geen metastasen	14
14 aug 2024	CT na K9: verdere afname laesie processus uncinatus en vetinfiltratie; normalisatie supraclaviculaire klier links; geen lymfadenopathie; peribronchiale consolidaties, waarschijnlijk infectieus	11 (13 aug)
24 okt 2024	CT: geen focale afwijking in pancreas, ook niet ter plaatse van processus uncinatus; persisterende vetinfiltratie mesenterium; geen metastasen	10 (18 sep); 8 (31 okt)

Datum	Beeldvorming / bevinding	CA19-9 (U/ml)
14 jan 2025	CT: ongewijzigd, geen massa of lymfadenopathie	9
17 apr 2025	CT: geen laesie in pancreas; geen lymfadenopathie; bekende infiltratie mesenteriaal vet; subpleurale nodus links 10 mm	8
16 sep 2025	CT: ongewijzigd geen massa of lymfadenopathie; nodus linker bovenkwab 12 mm; nieuwe matig dense subpleurale nodus linker onderkwab 15 mm, atypisch voor metastase; supraclaviculaire klier links 4 mm	10 (11 sep)
8 jan 2026	CT: geen focale afwijking pancreas; nodus bovenkwab stabiel 12 mm; matglasnodus onderkwab 24 mm (was 15 mm)	7
31 mrt 2026	Longbiopsie matglaslaesie linker onderkwab: chronische ontsteking en organisatie, geen tumor	
mei 2026	CT; nodus bovenkwab 14 mm	
23 sep 2026	CT thorax/abdomen: pancreas zonder focale afwijkingen, slanke ductus; geen lymfklieren; geen leverhaarden; geen verdachte ossale afwijkingen; nodus bovenkwab 12 mm (was 14 mm); matglasnodus onderkwab duidelijk afgenomen	

CEA werd niet bepaald; als tumormarker is alleen CA19-9 beschikbaar.

Follow-up en uitkomst

Op de CT van 24 oktober 2024 was geen focale afwijking meer herkenbaar in de pancreas, ook niet ter plaatse van het processus uncinatus; er bleef enige vetinfiltratie in het mesenterium bestaan. Dit beeld bleef onveranderd bij de controles in januari, april en september 2025, januari 2026 en op 23 september 2026 (geen focale afwijking pancreas, geen lymfklieren, geen leverhaarden, geen verdachte ossale afwijkingen). De CA19-9 bleef normaal (7-10 U/ml). De longbevindingen (een stabiele subpleurale nodus in de linker bovenkwab van 10-14 mm, aanwezig sinds januari 2024, en een nieuwe matglasnodus in de linker onderkwab die toenam tot 24 mm) bleken bij biopsie chronische ontsteking en organisatie zonder tumor; op de laatste CT was de matglasnodus duidelijk afgenomen. Controle vindt plaats met CT en bloedonderzoek ongeveer eens per drie maanden. De patiënte is klachtenvrij, heeft het werk hervat en voelt zich goed. Overige bijwerkingen en complicaties waren consolidaties in beide longen na K9 (waarschijnlijk infectieus) en rechtszijdige arm- en gezichtszwelling met sonografische verdenking op stenose of occlusie van de proximale vena subclavia, waarschijnlijk door de PICC-lijn; hiervoor was geen behandeling nodig en er traden geen complicaties op.

Patiëntperspectief

De patiënte was zeer tevreden met de uitslagen en de behandeling en de hyperthermie werd naar eigen zeggen goed verdragen.

Discussie

Deze casus beschrijft een patiënte met gemetastaseerd pancreaskopcarcinoom die na negen kuren dosisgereduceerd FOLFIRINOX met gelijktijdige hyperthermie, gevolgd door hyperthermie als monotherapie, een langdurige complete radiologische respons liet zien, die ruim twee jaar na het stoppen van de chemotherapie en ruim een jaar na de laatste hyperthermiebehandeling aanhoudt. Dit contrasteert sterk met de gepubliceerde overlevingscijfers [1,2].

Hyperthermie (40-44 °C) kan de doorbloeding en de opname van cytostatica verhogen, DNA-herstel remmen en hypoxie verminderen [3], en versterkt de cytotoxiciteit van onder meer platinaverbindingen [4]. De optimale timing ten opzichte van de chemotherapie verschilt per mechanisme [3]. Dit sluit aan bij de gekozen combinatie, omdat FOLFIRINOX Oxaliplatin bevat en de hyperthermie gericht was op de plaatsen van de ziekte: pancreas, klieren in de bovenbuik en de supraclaviculaire regio. Klinisch is hyperthermie als aanvulling op chemotherapie het best onderzocht bij weke-delensarcoom: in een gerandomiseerde fase III-studie (EORTC 62961/ESHO 95) verbeterde regionale hyperthermie bovenop neoadjuvante chemotherapie de lokale progressievrije en de totale overleving, ook na een mediane follow-up van 11,3 jaar [9,10]. Een systematische review van 14 studies (395 patiënten) vond een langere mediane overleving in de hyperthermiegroepen dan in de controlegroepen (11,7 versus 5,6 maanden) en concludeerde dat hyperthermie de uitkomst gunstig beïnvloedt [5]. Gemcitabine en Cisplatine met regionale hyperthermie waren actief met lage toxiciteit als tweedelijnsbehandeling [4], en Gemcitabine met regionale hyperthermie werd goed verdragen met een mediane overleving van 17,7 maanden bij lokaal gevorderde ziekte [11]. Voor de combinatie met FOLFIRINOX rapporteerde een retrospectieve serie van gemodificeerd FOLFIRINOX met diepe regionale hyperthermie goede verdraagbaarheid (graad 3-4-toxiciteit bij 17,6%) en bemoedigende werkzaamheid [7]. Bij lokaal gevorderd pancreascarcinoom was diepe hyperthermie, toegevoegd aan chemoradiatie na FOLFIRINOX, haalbaar met een mediane overleving van 24 maanden bij negen patiënten [8]. Een Italiaanse multicentrische retrospectieve vergelijking van hyperthermie (gemoduleerde elektro-hyperthermie) plus chemotherapie met chemotherapie alleen bij 217 patiënten met gevorderd pancreascarcinoom liet gunstige effecten zien zonder extra toxiciteit [12]. Er zijn ook casusbeschrijvingen van langdurige overleving na FOLFIRINOX met hyperthermie [13]. De gerandomiseerde HEAT-studie (117 gereseceerde patiënten; adjuvant gemcitabine met of zonder cisplatine en regionale hyperthermie) liet een langere overleving na recidief (15,3 versus 9,8 maanden; $p = 0,031$) en een numeriek hogere 5-jaarsoverleving (28,4% versus 18,7%) [6].

Opvallend is dat de chemotherapie met verlaagde dosisintensiteit werd gegeven en vroegtijdig (na negen van de geplande twaalf kuren) werd gestaakt, dat geen onderhoudsbehandeling volgde en dat hyperthermie als monotherapie nog ruim een jaar werd voortgezet. Hyperthermie bleek goed uitvoerbaar, ook bij verlaagde chemotherapiedosering en tijdens de ambulante 5-FU-infusie, en werd zonder hyperthermiegerelateerde bijwerkingen verdragen. De bijwerkingen (myelosuppressie, neuropathie) passen bij FOLFIRINOX.

Sterke punten: uitgebreide dossiervoering met seriële CT-verslagen en tumormarkers, en een lange follow-up.

Conclusie

Bij een patiënte met gemetastaseerd pancreaskopcarcinoom werd na regionale hyperthermie in combinatie met FOLFIRINOX, en daarna als monotherapie, een langdurige complete radiologische respons bereikt. Hyperthermie was veilig en goed uitvoerbaar, de casus is hypothesegenererend en rechtvaardigt prospectief onderzoek naar de toegevoegde waarde van hyperthermie bij FOLFIRINOX.

Toestemming

De patiënte heeft schriftelijk toestemming gegeven voor publicatie van deze casus.

Referenties

1. IKNL. Nederlandse Kankerregistratie, pancreascarcinoom. Cijfersoverkanker.nl
2. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-1825.
3. Oei AL, Kok HP, Oei SB, Horsman MR, Stalpers LJA, Franken NAP, Crezee J. Molecular and biological rationale of hyperthermia as radio- and chemosensitizer. Adv Drug Deliv Rev 2020;163-164:84-97.
4. Tschoep-Lechner KE, Milani V, Berger F, et al. Gemcitabine and cisplatin combined with regional hyperthermia as second-line treatment in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. Int J Hyperthermia 2013;29(1):8-16.
5. van der Horst A, Versteijne E, Besselink MGH, et al. The clinical benefit of hyperthermia in pancreatic cancer: a systematic review. Int J Hyperthermia 2018;34(7):969-979.
6. Issels RD, Boeck S, Pelzer U, et al. Regional hyperthermia with cisplatin added to gemcitabine versus gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma: the HEAT randomised clinical trial. Eur J Cancer 2023;181:155-165.
7. He M, Sun J, Zhao D, et al. Modified-FOLFIRINOX combined with deep regional hyperthermia in pancreatic cancer: a retrospective study in Chinese patients. Int J Hyperthermia 2019;36(1):393-401.
8. Rogers SJ, Datta NR, Puric E, et al. The addition of deep hyperthermia to gemcitabine-based chemoradiation may achieve enhanced survival in unresectable locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. Clin Transl Radiat Oncol 2021;27:109-113.
9. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy plus regional hyperthermia on long-term outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma: the EORTC 62961-ESHO 95 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018;4(4):483-492.
10. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. Lancet Oncol 2010;11(6):561-570.
11. Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N, et al. Phase II trial of combined regional hyperthermia and gemcitabine for locally advanced or metastatic pancreatic cancer. Int J Hyperthermia 2012;28(7):597-604.

12. Fiorentini G, Sarti D, Mambrini A, et al. Hyperthermia combined with chemotherapy vs chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer: a multicenter retrospective observational comparative study. World J Clin Oncol 2023;14(6):215-226.
13. Werthmann PG, Inter P, Welsch T, Sturm AK, Grützmann R, Debus M, Sterner MG, Kienle GS. Long-term tumor-free survival in a metastatic pancreatic carcinoma patient with FOLFIRINOX/Mitomycin, high-dose, fever inducing Viscum album extracts and subsequent R0 resection: A case report. Medicine (Baltimore). 2018 Dec;97(49):e13243. doi: 10.1097/MD.0000000000013243. PMID: 30544385; PMCID: PMC6310555.