

**Cel:** Celem pracy była ocena skuteczności skojarzonej powierzchniowej hipertermii mikrofalowej z radioterapią w leczeniu przerzutów raka do skóry i powierzchniowo położonych węzłów chłonnych.

**Materiał i metoda:** Materiał obejmował 48 węzłów chłonnych zajętych przerzutami raka oraz 17 przerzutów raka do skóry. Wartość średnicy guza wynosiła 3,8 cm. Najczęstszym rozpoznaniem patologicznym był gruczolakorak (N=27), a klinicznym rak płuca (N=17). Średni okres obserwacji wynosił 3,5 mies. Stosowano 45-minutowe sesje hipertermii, 2 razy w tyg., przy użyciu mikrofal 915 MHz, nagrzewając leczonej okolicę do 43°C. Chorych napromieniano 5 razy w tyg. (df=2–4 Gy) do Dc=10–20 Gy. Chorych badano 2 i 6 tyg. po zakończeniu leczenia, a następnie co 3 mies.

**Wyniki:** Największe odczyny skórne odnotowano w dniu zakończenia leczenia. U 43 proc. chorych wystąpił niewielki, a u 32 proc. nasilony rumień, u 10,5 proc. pęcherze podnaskórkowe, u 2 proc. zbrązowienie i u 2 proc. martwica skóry. Średnia wartość średnicy leczonego guza 2 tyg. po leczeniu wynosiła 2,9 cm, a podczas dwóch kolejnych kontroli 1,5 i 4,5 mies. po leczeniu odpowiednio 3,2 i 3,4 cm. 7,5 mies. po leczeniu większość guzów zaczęła odrastać (29 proc. progresja). Największy odsetek całkowitych regresji odnotowano 4,5 mies. po leczeniu (25 proc.). Nie znaleziono statystycznie znamienych różnic pomiędzy regresją zmian o typie raka płaskonabłonkowego i gruczolowego, pomiędzy grupą chorych leczonych przy użyciu 2 i 4 sesji hipertermii oraz pomiędzy przerzutami do skóry i do węzłów.

**Wnioski:** Powierzchniowa hipertermia skojarzona z radioterapią może być wartościowym leczeniem paliatywnym, pozwalającym na uzyskanie regresji zmian przy akceptowalnej toksyczności, ostateczne potwierdzenie jej wartości powinno jednak nastąpić w ramach kontrolowanego badania klinicznego porównującego je z samodzielną radioterapią.

**Słowa kluczowe:** hipertermia, radioterapia paliatywna, przerzuty do węzłów chłonnych, przerzuty do skóry, leczenie skojarzone, mikrofały.

## Hipertermia powierzchniowa skojarzona z radioterapią jako leczenie paliatywne przerzutów raka do skóry i węzłów chłonnych

*Superficial hyperthermia plus radiotherapy as a palliative treatment of lymph nodes and skin cancer metastases*

Leszek Miszczyk, Grzegorz Owczarek

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Instytut, Oddział w Gliwicach

### Wstęp

Hipertermia jako metoda leczenia chorych na nowotwory jest stosowana od kilkudziesięciu lat. Wykorzystuje się ją zarówno jako leczenie miejscowe [1–4], jak i ogólnoustrojowe [5]. W przypadku leczenia miejscowego stosuje się hipertermię głęboką, pozwalającą na leczenie zmian nowotworowych położonych w głębi ciała oraz hipertermię powierzchniową [1, 4, 6], umożliwiającą leczenie płytko umiejscowionych nacieków. Ta ostatnia ma zastosowanie jako leczenie zewnętrzne, polegające na stosowaniu aplikatorów umiejscawianych na powierzchni ciała, jak i jako leczenie dojamowe.

Do podnoszenia temperatury tkanek dochodzi na drodze przekazywania im energii przez rozchodzące się w nich mikrofały [1, 2, 4, 7], prądy [8] lub ultradźwięki [4, 9, 10]. Rzadziej stosuje się hipertermię przepływową i kąpielową [11–13]. Najpopularniejszym obecnie rodzajem hipertermii jest hipertermia mikrofalowa [1, 13]. Stosuje się ją zarówno jako leczenie powierzchniowe [1, 6] lub dojamowe [2, 7, 9], zwykle z intencją paliatywną, śródtkankowe [3, 14], jak i coraz częściej jako bardzo precyzyjnie, trójwymiarowo planowane leczenie głębokie [15, 16]. W takich wypadkach proces planowania izoterm wykonuje się za pomocą specjalnych systemów komputerowych, przypominających te stosowane w konformalnej radioterapii. Planowanie jest jednak znacznie bardziej skomplikowane, gdyż istnieje potrzeba uwzględnienia wielu dodatkowych, mało przewidywalnych czynników, takich jak np. zmiany pojemności łożyska naczyniowego w leczonej objętości, związane z podwyższeniem temperatury, a tym samym zwiększenia chłodzenia, zjawiska konwekcji, zachodzącego nawet w zamkniętych kompartmentach cieczy lub zmian pochłaniania energii w tkankach o różnej gęstości [13, 17]. Wszystkie wymienione uprzednio rodzaje hipertermii można stosować bądź jako leczenie samodzielne, bądź jako skojarzone z radioterapią [1] lub/i coraz częściej z leczeniem systemowym – najczęściej z chemioterapią [7]. Pomimo mnogości rozwiązań technicznych i dużych możliwości prowadzenia leczenia skojarzonego, hipertermia pozostaje nadal stosunkowo rzadko wykorzystywaną w onkologii metodą leczenia. Wpływa na to zarówno stopień skomplikowania planowania i prowadzenia leczenia, jak i ograniczona skuteczność potwierdzona w stosunkowo niewielkiej grupie sytuacji klinicznych.

Biologiczną podstawą dla stosowania hipertermii w leczeniu nowotworów są prawdopodobnie 2 mechanizmy. Pierwszym jest większa wrażliwość komórek nowotworowych na wysoką temperaturę aniżeli tkanek zdrowych, a drugim niemożność odprowadzania nadmiaru ciepła z guza nowotworowego, związana z brakiem mechanizmów termoregulacji w guzie z powodu

**Purpose:** The aim of this study was an evaluation of hyperthermia plus radiotherapy as a treatment of lymph nodes and skin cancer metastases.

**Material and method:** The material comprised of 48 metastatic lymph nodes and 17 skin metastases. The mean of tumor diameter was 3.8 cm. The most common pathological and clinical diagnoses were adenocarcinoma (N=27) and lung cancer (N=17) respectively. The mean follow-up was 3.5 months. Hyperthermia of 43°C was applied twice a week, for 45 minutes, using 915 MHz microwaves. Patients were irradiated five times a week (fd=2-4 Gy) up to 10-30 Gy and examined 2 and 6 weeks after the treatment and then every three months.

**Results:** The biggest skin reaction was noted at the end of the treatment. In 43% of cases it was slight and in 32% intensive erythema, in 10.5% blisters, in 2% brown skin and in 2% skin necrosis. The mean tumor diameter 2 weeks after the treatment was 2.9 cm and during the two following controls 1 and 3 months later it was 3.2 and 3.4 cm respectively. 7.5 months after the treatment the majority of tumors started to regrow (29% of progression). The highest rate of complete regression was noted 4.5 months after the treatment (25%). No significant differences in tumor regression regarding pathological examination, the number of hyperthermia sessions and metastases location were found.

**Conclusions:** The results obtained allow us to draw the conclusion that hyperthermia combined with radiotherapy is an effective palliative treatment resulting in reasonable tumor regression and acceptable skin toxicity, however its ultimate advantage should be proven in a randomized trial comparing it to radiotherapy alone.

**Key words:** hyperthermia, palliative radiotherapy, lymph nodes metastases, skin metastases, combined treatment, microwave.

braku możliwości rozszerzenia łożyska naczyniowego, co jest sprawnym mechanizmem w tkankach zdrowych [13]. Mechanizmy te opierają się na zjawiskach związanych z bezpośrednim efektem cytotoksycznym wysokich temperatur, z tzw. efektem komórkowym powodowanym przez ekspresję białek szoku cieplnego, indukcję i regulację apoptozy, wpływem na przesyłanie sygnału śródkomórkowego oraz modulację odporności na leki [18]. Drugą grupą mechanizmów mogących wpływać na efekt leczenia ciepłem mogą być mechanizmy związane z zaburzeniem mikrośrodowiska guza oraz działanie synergistyczne z niektórymi chemioterapeutykami i radioterapią [18].

Kolejną przesłanką, skłaniającą nas do stosowania tego typu leczenia w skojarzeniu z radioterapią jest jej addytywny efekt, poprawiający wyniki leczenia. Idea łączenia tego typu leczenia z radioterapią ma długą historię. Pozytywny efekt takiego połączenia został stwierdzony już w 1909 r. przez Schmidta [19]. Obliczono tzw. współczynnik wzmocnienia cieplnego (TER – *termal enhancement ratio*) dla poszczególnych nowotworów i umiejscowień. Dla radioterapii węzłów przerzutowych regionu głowy i szyi skojarzonej z hipertermią wynosi on 1,4 [6].

Hipertermia stosowana w naszym ośrodku jest hipertermią mikrofalową, powierzchniową, o skutecznym zasięgu terapeutycznym nieprzekraczającym 3 cm. Stosowana jest ona zarówno jako leczenie zewnętrzne, jak i leczenie dojamowe; samodzielne lub w skojarzeniu z radioterapią. Stosuje się tę metodę leczenia w leczeniu skojarzonym przerzutów do skóry, węzłów chłonnych, jak i powierzchniowo położonych guzów litych, nienadających się do leczenia radykalnego. Jako leczenie samodzielne ma ona zastosowanie w przypadkach, w których nie jest możliwe podjęcie innego rodzaju leczenia onkologicznego, głównie ze względu na uprzednio przeprowadzone leczenie. We wszystkich więc przypadkach leczenie to jest tylko częścią składową leczenia paliatywnego lub samodzielnym leczeniem paliatywnym.

### Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności skojarzonej powierzchniowej hipertermii mikrofalowej z radioterapią w leczeniu przerzutów raka do skóry i powierzchniowo położonych węzłów chłonnych.

### Materiał i metoda

Materiał obejmował chorych z 48 węzłami chłonnymi zajętych przerzutami raka oraz z 17 przerzutami raka do skóry, leczonych skojarzeniem powierzchniowej, zewnętrznej hipertermii z teleradioterapią w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, od maja 2003 r. do września 2005 r. W sumie leczono 56 chorych (7 pacjentów było leczonych w 2, a 1 w 3 lokalizacjach), 20 kobiet i 36 mężczyzn. Wiek chorych zawierał się w przedziale od 45 do 80 lat (średnia 58). W 27 przypadkach były to przerzuty raka gruczołowego, w 22 raka płaskonabłonkowego, w 3 raka nabłonka przejściowego, w 2 raka drobnokomórkowego, a w 1 raka brodawkowego. W 10 przypadkach nie udało się ustalić typu raka. Najczęstszym rozpoznaniem pierwotnym był rak płuca (17 chorych). Dokładną charakterystykę częstości poszczególnych rozpoznań klinicznych przedstawia tab. 1.

Leczono chorych ze zmianami o wymiarach zawierających się w przedziale od 0,5 do 15 cm (średnia 3,8). Leczona zmiana w 52 przypadkach znajdowała się w okolicy szyjno-nadobojczykowej, w 5 na klatce piersiowej, w 3 w rejonie brzucha i miednicy, w 4 w skórze kończyny górnej i w 1 w skórze kończyny dolnej.

Wśród chorych 16 pacjentów było w stanie ogólnym Zubrod 0; 36 pacjentów – w stanie Zubrod 1, a 4 w stanie Zubrod 2.

Okres obserwacji w badanej grupie chorych zawierał się w przedziale od 0 (4 przypadki) do 17 mies. (średnia 3,5).

We wszystkich przypadkach przerzuty leczono stosując 45-minutowe sesje hipertermii, realizowane 2 razy w tyg. (w poniedziałki i czwartki) przy użyciu promieniowania mikrofalowego o częstotliwości 915 MHz, stosując najczęściej moc przykładaną na radiatorach w zakresie od 20 do 80 W, nagrzewając leczo-

**Tabela 1.** Liczba poszczególnych rozpoznań klinicznych  
**Table 1.** Number of particular clinical diagnoses

Diagnoza	Rak płuca	Nieznane ognisko	Rak piersi	Rak jelita grubego	Rak pęcherza moczowego	Rak żołądka	Rak nerki
liczba przypadków	17	14	7	3	2	2	2

Diagnoza	Rak ucha środkowego	Rak dna jamy ustnej	Rak krtani	Rak przełyku	Rak stercza	Rak szyjki macicy	Rak jajnika
liczba przypadków	2	2	2	2	1	1	1

Diagnoza	Rak sromu	Rak skóry	Rak trzustki	Rak ślinianki	Rak migdałka	Rak nosogardła	Rak jamy nosowej
liczba przypadków	2	2	2	2	1	1	1

ną okolicę do 43°C. W 56 przypadkach zastosowano dwa, a w 8 cztery seanse hipertermii. Leczenie prowadzono przy zastosowaniu aparatu BSD 500 (ryc. 1), pozwalającego na precyzyjne zaplanowanie rozkładu temperatury w planowanym obszarze oraz na przyżyciowe monitorowanie zarówno temperatury w leczonej objętości, jak i na jej powierzchni. Leczenie stosowano tylko w tych przypadkach, w których cała masa nowotworowa zajętego węzła znajdowała się w zasięgu terapeutycznym wiązki mikrofal o częstotliwości 915 MHz, a więc 3–4 cm [7].

Zdecydowano się na podawanie dwóch seansów hipertermii tygodniowo, opierając się na danych literaturowych wykazujących, że stosowanie tylko jednego seansu pogarsza wyniki leczenia w porównaniu z ich większą liczbą, a więcej niż 2 nie wpływa na poprawę wyników leczenia [6].

W trakcie leczenia monitorowano moc pracy aparatu i radiatorów. Niezwykle ważne jest w takich przypadkach zogniskowanie wyższej temperatury w tkankach leczonych oraz jej obniżenie w tkankach zdrowych. Stosowano więc specjalny system chłodzący, zintegrowany z aparatem terapeutycznym i pozwalający na regulowanie temperatury na powierzchni skóry. Jest to niezwykle ważne, ponieważ temperatura uzyskiwana na powierzchni może być wyższa aniżeli w głębi leczonego bloku tkanek, co może prowadzić do powikłań skórnych (oparzeń). Specjalny bolus umiejscowiony pomiędzy powierzchnią radiatora a skórą i wypełniony przepływającą wodą z systemu chłodzącego, przy umiejętnym stosowaniu, skutecznie zmniejsza ryzyko wystąpienia wyżej wspomnianych powikłań. W niektórych jednak przypadkach istnieje konieczność podniesienia temperatury również na powierzchni skóry, co zwykle związane jest z naciekiem nowotworowym jej powierzchniowych warstw. W takich przypadkach ryzyko wystąpienia oparzeń jest bardzo wysokie. Temperaturę w tkankach i na powierzchni skóry monitoruje się za pomocą specjalnych czujników zwanych sondami Bowmana. Cechuje je bardzo duża wrażliwość na zmianę temperatury, a jednocześnie mają niewielką średnicę, co znacznie ułatwia ich praktyczne zastosowanie. W większości przypadków używamy 2–3 sond. Dwie z nich są zwykle umieszczane na powierzchni skóry, dając nam pewne wyobrażenie o temperaturze w tym obszarze (dokładny pomiar na skór-

rze zaburza przyłożony z drugiej strony sondy bolus), a jedną umieszcza się śródtkankowo na pograniczu guza i tkanki zdrowej, w ten sposób, aby punkt pomiarowy znajdujący się na samym końcu sondy był w obszarze, w którym temperatura interesuje nas najbardziej. Sondę śródtkankową umieszcza się w specjalnej, sterylnej, plastikowej, ostro zakończonyj przewodnicy wprowadzanej do skóry lub tkanki podskórnej po jej nasiękowym znieczuleniu lignokainą i nacięciu skalpelem (ryc. 2).

Stosowano 3 rodzaje aplikatorów (radiatorów), których używano w zależności od wielkości i umiejscowienia leczonej zmiany. Najmniejszy, okrągły aplikator M 151 miał średnicę 8 cm, większy, prostokątny (MA 100) miał powierzchnię 161 cm<sup>2</sup>, a największy, również o kształcie prostokątnym (M 120), powierzchnię 463 cm<sup>2</sup> (ryc. 3.).



**Ryc. 1.** Aparat BSD 500 przeznaczony do hipertermii mikrofalowej  
**Fig. 1.** BSD 500 microwave hyperthermia unit



**Ryc. 2.** Plastikowa prowadnica założona na granicy guza i zdrowej tkanki

**Fig. 2.** Plastic tube placed on the border of the tumor and normal tissue

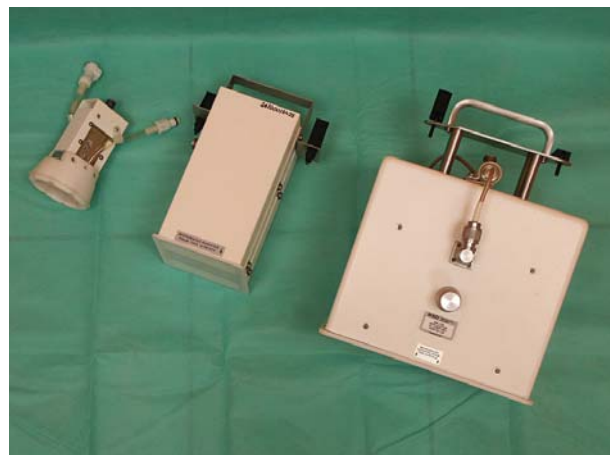
Radioterapia tych chorych była realizowana wg zasady, że hipertermia nie powinna wpływać na uprzednio obrany schemat leczenia promieniami, a jedynie modyfikować (wzmocnić) jego efekt. Wobec paliatywnego charakteru leczenia, wszyscy chorzy byli napromieniani 5 razy w tyg. przy zastosowaniu dawki frakcyjnej 2 Gy (11 przypadków), 3 Gy (2 przypadki) lub 4 Gy (52 przypadki) do dawki całkowitej zawierającej się w przedziale od 10 Gy do 20 Gy (w 57 przypadkach zastosowano dawkę 20 Gy). W zależności od sytuacji klinicznej chorych napromieniano bądź fotonami X 6 MV, bądź promieniowaniem elektronowym o energiach 9 lub 12 MeV.

Chorych zgłaszających się do kontroli badano po upływie 2 i 6 tyg. od zakończenia leczenia, a następnie co 3 mies. do końca okresu obserwacji. Podczas każdej kontroli oceniano odczyn skórny w leczonym obszarze w 5-stopniowej skali (0 – brak odczynu, 1 – niewielki rumień, 2 – nasilony rumień, 3 – pęcherze podnaskórkowe, 4 – zbrązowienie, 5 – martwica) oraz mierzono średnicę leczonej zmiany nowotworowej. Odczyn skórny badano również w dniu zakończenia leczenia.

Obliczono średnią wielkość leczonych zmian podczas kolejnych kontroli.

Obliczono regresję zmiany leczonej w poszczególnych przypadkach podczas kolejnych kontroli oraz wyznaczono jej wartości średnie i odsetek całkowitych regresji w trakcie odpowiednich badań kontrolnych.

Wszystkie badane rozkłady zmiennych analizowano przy użyciu testu Shapiro-Wilka. W przypadku ich charakteru normalnego używano do dalszej analizy testów parame-



**Ryc. 3.** Aplikatory stosowane w powierzchniowej hipertermii mikrofalowej

**Fig. 3.** Applicators used for superficial microwave hyperthermia

trycznych, a w przypadkach, w których rozkłady nie miały charakteru normalnego, stosowano testy nieparametryczne.

Rozkłady stopni regresji leczonych zmian o typie raka płaskonabłonkowego i gruczołowego (najliczniej reprezentowane rozpoznania histologiczne; odpowiednio 22 i 27 przypadków) porównano testem t-Studenta dla zmiennych niezależnych po upływie 2 tyg. oraz 1,5 i 4,5 mies. po leczeniu.

Testem Spearmana zbadano korelacje pomiędzy różnymi czynnikami biologicznymi i fizycznymi, które mogły wpłynąć na wynik leczenia i jego powikłania, a stopniami regresji guza i nasileniem odczynu podczas poszczególnych kontroli.

Testem U Manna-Whitneya porównano stopnie regresji guza po upływie 0,5, 1,5 i 4,5 mies. po leczeniu dla grup chorych leczonych z użyciem 2 i 4 seansów hipertermii.

Przy użyciu tego samego testu porównano nasilenie odczynów skórnych po zakończeniu leczenia i podczas trzech kolejnych kontroli dla grup chorych leczonych aplikatorem MA-100 i MA-151.

Porównano testem t-Studenta dla zmiennych niezależnych stopnie regresji przerzutów do węzłów i do skóry po upływie 0,5, 1,5 i 4,5 mies. po leczeniu.

Ponieważ większość leczonych zmian (n=52) była umiejscowiona w okolicy szyjno-nadobojczykowej, przeprowadzono porównanie dla nasilenia odczynu skórno w dniu zakończenia leczenia oraz po upływie 0,5, 1,5 i 4,5 mies. oraz dla stopnia regresji ocenianego podczas trzech pierwszych kontroli pomiędzy wyżej wymienionym i wszystkimi

**Tabela 2.** Odsetek przypadków z odczynem skórny w poszczególnych stopniach nasilenia w dniu zakończenia leczenia oraz podczas trzech pierwszych badań kontrolnych

**Table 2.** Percentage of cases with different skin reaction at the end of the treatment and during the first three follow-up examinations

Nasilenie odczynu	0	1	2	3	4	5
<b>Czas po leczeniu</b>						
dzień zakończenia	10,5 proc.	43 proc.	32 proc.	10,5 proc.	2 proc.	2 proc.
2 tyg.	59,5 proc.	15 proc.	7,5 proc.	2 proc.	10 proc.	6 proc.
1,5 mies.	64,5 proc.	12 proc.	3 proc.	0 proc.	14,5 proc.	6 proc.
4,5 mies.	72 proc.	17 proc.	0 proc.	0 proc.	0 proc.	11 proc.

innych umiejscowieniami, przy pomocy testu U Manna-Whitneya.

Przeprowadzane analizy ograniczono do 4,5 mies. po leczeniu ze względu na niewielką liczebność badanej grupy podczas dalszych kontroli.

## Wyniki

Największe odczyny skórne odnotowano w dniu zakończenia leczenia. U 43 proc. chorych wystąpił niewielki, a u 32 proc. nasilony rumień, u 10,5 proc. pęcherze podnaskórkowe, u 2 proc. zbrązowienie i u 2 proc. martwica skóry. Odsetek badanych chorych z poszczególnymi stopniami nasilenia odczynu skórniego w dniu zakończenia leczenia oraz podczas trzech pierwszych kontroli przedstawia tab. 2.

Średnia wartość średnicy leczonego guza oceniana po 2 tyg. po leczeniu wynosiła 2,9 cm, a podczas dwóch kolejnych kontroli (1,5 i 4,5 mies. po leczeniu) wynosiła odpowiednio 3,2 i 3,4 cm.

Średnie wartości regresji leczonych zmian oraz odsetek regresji całkowitych podczas kolejnych kontroli przedstawiono w tab. 3.

Liczebność kontrolowanej grupy w późniejszym okresie znacznie się zmniejszała, lecz większość guzów, począwszy od kolejnej kontroli (7,5 mies. po leczeniu) zaczęła odrastać. W trakcie wspomnianej kontroli w badanej grupie 11 chorych odnotowano 29-proc. progresję w stosunku do wymiarów przed leczeniem.

Nie znaleziono statystycznie znamiennych różnic pomiędzy regresją zmian o typie raka płaskonabłonkowego i gruczołowego podczas kolejnych kontroli.

Nie wykazano różnic w regresji guza pomiędzy grupą chorych leczonych przy użyciu 2 i 4 seansów hipertermii oraz różnic w odczynach skórnych zależnych od rodzaju aplikatora.

Nie znaleziono różnic w stopniu regresji przerzutów do skóry i przerzutów do węzłów chłonnych. Nie wykazano również statystycznie istotnych różnic dla stopnia regresji guza i nasilenia odczynu skórniego pomiędzy leczonymi zmianami umiejscowionymi w okolicy szyjno-nadobojczykowej a innymi lokalizacjami.

## Dyskusja

Uzyskane przez nas wyniki, biorąc pod uwagę zaawansowanie choroby u leczonych tym sposobem pacjentów, można uznać za zadowalające. Są one zgodne z danymi publikowanymi w literaturze, potwierdzającymi przewagę leczenia skojarzonego – hipertermią i radioterapią, nad samodzielnym paliatywnym leczeniem promieniami chorych z przerzutami raka do węzłów chłonnych okolicy szyjno-nadobojczykowej [6, 20, 21]. Porównując otrzymane przez nas wyniki z niektórymi danymi publikowanymi w piśmiennictwie, zauważa się jednak znaczącą różnicę w odsetkach całkowitych regresji. W naszym badaniu sięgał on podczas kolejnych kontroli 25 proc., w innych badaniach, prowadzonych przy użyciu podobnej metody leczenia był on znacznie wyższy i przekraczał 66 proc. [1]. Powodem tego były prawdopodobnie kilkakrotnie wyższe dawki radioterapii stosowane w badaniu Jones i wsp. [1], sięgające 70 Gy. Potwierdzają to wyniki badań, w których

**Tabela 3.** Średnie wartości regresji leczonych zmian i odsetek regresji całkowitych podczas kolejnych kontroli

**Table 3.** Mean regression values of treated tumors and the rate of complete regression during successive controls

miesiące po zakończeniu leczenia	0,5	1,5	4,5
wartość średnia regresji	16 proc.	21 proc.	6 proc.
odsetek regresji całkowitych	12 proc.	23 proc.	25 proc.

stosowano radioterapię w nieco niższych dawkach całkowitych (mediana 30 Gy) w połączeniu z hipertermią, w których to uzyskano tylko 51 proc. całkowitych regresji [4].

Niektóre dane w literaturze pokazują znaczącą poprawę wyników. Valdani i wsp. opisali ponaddwukrotnie większy odsetek całkowitych regresji przerzutowych węzłów chłonnych (N<sub>2</sub>) okolicy szyjno-nadobojczykowej u chorych leczonych w sposób skojarzony w porównaniu z odsetkiem regresji u chorych leczonymi samodzielną radioterapią (82 proc. vs 37 proc.) [20]. Ten sam autor opisał również podobny zysk terapeutyczny u chorych po leczeniu skojarzonym z jeszcze bardziej zaawansowanymi nieoperacyjnymi zmianami węzłowymi [21]. Tak dobre wyniki mogą być związane z jednym z najwyższych współczynników wzmocnienia cieplnego (TER – 1,4), który mają przerzuty do węzłów chłonnych okolicy szyjno-nadobojczykowej; większą skuteczność skojarzonej hipertermii z radioterapią zaobserwowano tylko w przypadku powierzchniowych przerzutów czerniaka złośliwego i raka piersi (TER odpowiednio 2,0 i 1,5) [6].

Zysk terapeutyczny, wynikający z połączenia hipertermii z leczeniem promieniami w przypadkach zaawansowanych chorób nowotworowych, został wykazany także w przypadku głęboko położonych zmian. Van der Zee i wsp. pokazali wzrost odsetka całkowitych regresji zaawansowanych raków pęcherza moczowego i szyjki macicy z 39 proc. w przypadku grupy chorych leczonych samodzielną radioterapią, do 55 proc. dla chorych leczonych skojarzeniem radioterapii z hipertermią [15]. Szczególnie wysoki zysk zanotowano w podgrupie chorych na raka szyjki macicy (wzrost odsetka całkowitych regresji z 57 proc. do 83 proc.). Podobnie dobre wyniki skojarzenia śródtkankowej hipertermii z leczeniem promieniami w przypadkach wczesnych wznów raka szyjki i trzonu macicy opisują Piotrkowicz i wsp. [8]. Po leczeniu skojarzonym udało się im doprowadzić do 80 proc. całkowitych regresji.

Często opisywane jest też skojarzenie śródtkankowej hipertermii z brachyterapią. Skojarzenie tych metod pozwala na wykorzystanie tych samych przewodnic zarówno dla źródeł radioaktywnych, jak i dla radiatorów i sond pomiaru temperatury. Stosując tę metodę dla paliatywnego leczenia nawrotowych guzów osiągnęto 61–64 proc. całkowitych regresji [3, 14]. W innej pracy opisano 57 proc. całkowitych regresji guzów o powierzchniowo położonych i 63 proc. regresji guzów o głębokim umiejscowieniu [22].

Połączenie obu metod terapeutycznych (hipertermii i radioterapii) ma pewne znaczenie również poza leczeniem onkologicznym. Opisywane są próby stosowania takiego leczenia skojarzonego w zapobieganiu restenozom naczyń obwodowych

[10]. Innym przykładem jest szerokie zastosowanie hipertermii w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Wartość tego typu leczenia nie została jednak ostatecznie potwierdzona [23].

W piśmiennictwie jest coraz więcej doniesień dotyczących połączenia hipertermii z chemioterapią. Większość z nich dotyczy leczenia powierzchownego, a najczęściej opisywanym modelem jest powierzchowny rak pęcherza moczowego [2, 7, 24]. Leczenie takie (hipertermia + mitomycyna C) pozwala na uzyskanie od 62,5 proc. [7] do ponad 83 proc. [2] całkowitych regresji zmian powierzchownie umiejscowionych. Istnieją również doniesienia, opisujące połączenie hipertermii całego ciała z leczeniem systemowym w przypadkach uogólnionej choroby nowotworowej [5]. Innym rodzajem hipertermii skojarzonej z leczeniem cytostatykami jest odmiana hipertermii kąpielowej polegającej na podawaniu do jamy otrzewnowej chorych z rozsiewem raków przewodu pokarmowego do otrzewnej ciepłych (42°C) roztworów mitomycyny C (35 mg/m<sup>2</sup>) [11]. Podobną metodę stosowano też przy leczeniu nieoperacyjnych postaci międzybłonniaka otrzewnej, przepłukując jamę otrzewnej roztworem cisplatyny o temp. 38,6°C [12].

Czynione są też liczne próby zastosowania hipertermii jako leczenia dojamowego, samodzielnego lub w skojarzeniu z radioterapią w umiejscowieniach do czasu obecnego, nieosiągalnych dla tego typu leczenia, jak np. drogi żółciowe [9].

## Wnioski

Otrzymane wyniki pozwalają na sformułowanie wniosku, że powierzchowna hipertermia mikrofalowa skojarzona z radioterapią może być wartościowym leczeniem paliatywnym chorych z przerzutami raka do skóry i węzłów chłonnych, pozwalającym na uzyskanie regresji zmian nowotworowych przy akceptowalnej przez chorego toksyczności leczenia. Z uwagi na mnogie uwarunkowania techniczne/fizyczne prowadzonego leczenia, ostateczne potwierdzenie jego wartości mogłoby nastąpić w ramach kontrolowanego, randomizowanego badania klinicznego prowadzonego w danym ośrodku, porównującego je z samodzielną radioterapią.

## Piśmiennictwo

- Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, Samulski TV, Vujaskovic Z, Yu D, Sanders LL, Dewhurst MW. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3079-85.
- van der Heijden AG, Kiemeneij LA, Gofrit ON i wsp. Preliminary European results of local microwave hyperthermia and chemotherapy treatment in intermediate or high risk superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2004; 46: 65-71.
- Petrovich Z, Langholz B, Lam K i wsp. Interstitial microwave hyperthermia combined with iridium-192 radiotherapy for recurrent tumors. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 264-8.
- Myerson RJ, Straube WL, Moros EG, Emami BN, Lee HK, Perez CA, Taylor ME. Simultaneous superficial hyperthermia and external radiotherapy: report of thermal dosimetry and tolerance to treatment. *Int J Hyperthermia* 1999; 15: 251-66.
- Wust P, Riess H, Hildebrandt B i wsp. Feasibility and analysis of thermal parameters for the whole-body-hyperthermia system IRATHERM-2000. *Int J Hyperthermia* 2000; 16: 325-39.
- Engin K, Leeper DB, Tupchong L, Waterman FM. Thermoradiotherapy in the management of superficial malignant tumors. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 139-45.
- Gofrit ON, Shapiro A, Pode D i wsp. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology* 2004; 63: 466-71.
- Piotrkowicz N, Zieliński J, Jońska J, Dębicki P. 500 kHz hyperthermia assisted HDR brachytherapy in the treatment of recurrent cervical and endometrial cancer in previously irradiated fields. *Rep Pract Oncol Radiother* 2005; 10: 131-4.
- Weigert N, Eckel F, Born P, Erhardt W, Henke J, Werner M, Classen M, Rosch T. Endohyperthermia – experimental evaluation of a new therapeutic approach for treatment of biliary carcinoma. *Endoscopy* 2000; 32: 306-10.
- Dvorak J, Petera J, Fridrich J i wsp. Endovascular brachytherapy potentiated by hyperthermia in the prevention of vascular restenosis. A case report. *Cardiovasc Radiat Med* 2001; 2: 205-7.
- Zoetmulder FA, van der Vange N, Witkamp AJ, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal pseudomyxoma or peritoneal metastases of colorectal carcinoma; good preliminary results from the Netherlands Cancer Institute. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 1863-8.
- Park BJ, Alexander HR, Libutti SK, Wu P, Royalty D, Kranda KC, Bartlett DL. Treatment of primary peritoneal mesothelioma by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP). *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 582-90.
- Dębicki P. Hipertermia mikrofalowa w leczeniu gruczolaka krokowego. Problemy fizyczne i techniczne. Politechnika Gdańska, Gdańsk 1999.
- Lam K, Astrahan M, Langholz B, Jepson J, Cohen D, Luxton G, Petrovich Z. Interstitial thermoradiotherapy for recurrent or persistent tumours. *Int J Hyperthermia* 1988; 4: 259-66.
- van der Zee J, Gonzales D, van Rhooon G, van Dijk J, van Putten W, Hart A. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumors: a prospective, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2000; 355: 1119-25.
- Maciejewski B, Petrovich Z, Lange D, Borówka A. Radiotherapy for locally advanced prostate cancer: dogmas and dilemmas. *Rep Pract Oncol Radiother* 2003; 8: 97-110.
- Waterman FM, Komarnicky L, Leeper DB. The response of human tumour blood flow to a fractionated course of thermoradiotherapy. *Int J Hyperthermia* 1998; 14: 421-34.
- Hildebrandt D, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, Felix R, Riess H. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 43: 33-56.
- Schmidt HE. Zur Roentgenbehandlung tiefliegender Tumoren. *Fortschr Roentgenstr* 1909; 14: 134-6.
- Valdagni R, Amichetti M, Pani G. Radical radiation alone versus radical radiation plus microvave hyperthermia for N<sub>3</sub> neck nodes: a randomized prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 13-24.
- Valdagni R, Amichetti M. Report of long term follow up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 163-9.
- Sakurai H, Mitsuhashi N, Tamaki Y i wsp. Clinical application of low dose-rate brachytherapy combined with simultaneous mild temperature hyperthermia. *Anticancer Res* 2001; 21: 679-84.
- Robinson V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Wells G, Tugwell P. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD002826.
- Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A i wsp. Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4270-6.

## Adres do korespondencji

doc. dr hab. med. **Leszek Miszczyk**  
Zakład Radioterapii,  
Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie  
Instytut, Oddział w Gliwicach  
ul. Wybrzeże AK 15  
44-100 Gliwice  
tel./faks +48 32 278 80 01  
e-mail: leszek@io.gliwice.pl