

Cel pracy: Celem pracy jest ocena skuteczności skojarzonej powierzchniowej hipertermii z hipofrakcjonowaną radioterapią w leczeniu przerzutów czerniaka złośliwego do skóry i powierzchniowych węzłów chłonnych.

Materiał i metoda: Materiał obejmuje 10 przerzutów czerniaka złośliwego do skóry i 11 przerzutów węzłów chłonnych u 13 chorych, leczonych powierzchniową hipertermią i radioterapią. Średnica guza przed leczeniem wynosiła od 0,5 do 7 cm (średnia 2,9). Wszyscy chorzy byli leczeni przy użyciu trzech godzinnych seansów hipertermii i trzech 9 Gy dawek promieniowania jonizującego podanych w czasie 8 dni. Obserwacja trwała od 1 do 18 mies. (średnia 4,6). Chorych badano w dniu zakończenia leczenia, 2 i 6 tyg. później, a następnie co 3 mies. Oceniano odczyn skóry leczonego obszaru i regresję zmiany nowotworowej. Przeanalizowano wpływ różnych czynników biologicznych na nasilenie odczynu skórno i wynik leczenia.

Wyniki: Najczęstszymi odczynami były rumienie skórne (51% przypadków w dniu zakończenia leczenia) oraz pęcherze podnaskórkowe (19% przypadków 6 tyg. po leczeniu). Średnica guza w kolejnych kontrolach, tj. 0,5, 1,5, 4,5 mies. po leczeniu wynosiła odpowiednio 2,3, 2,3, i 2,4 cm. Największy odsetek całkowitych regresji obserwowano 1,5 i 4,5 mies. po leczeniu; odpowiednio 33,5 i 43% przypadków. Wykazano zależność pomiędzy nasileniem odczynu skórno 2 tyg. po leczeniu a liczbą czerwonych ciałek krwi w 1 mm^3 w tym czasie oraz przed leczeniem.

Wniosek: Skojarzenie hipofrakcjonowanej radioterapii z hipertermią jest bezpiecznym i skutecznym sposobem leczenia miejscowego powierzchniowo położonych przerzutów czerniaka złośliwego, stanowiącym alternatywę dla paliatywnych zabiegów operacyjnych.

Słowa kluczowe: powierzchniowa hipertermia, czerniak złośliwy, hipofrakcjonowanie, leczenie paliatywne, radiohipertermia, przerzuty czerniaka.

Powierzchniowa hipertermia skojarzona z hipofrakcjonowaną radioterapią przerzutów czerniaka złośliwego do skóry i węzłów chłonnych

Superficial hyperthermia combined with hypofractionated radiotherapy of malignant melanoma metastases to skin and lymph nodes

Leszek Miszczyk¹, Grzegorz Owczarek¹, Cezary Juda²

¹Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Instytut, Oddział w Gliwicach; ²Oddział Onkologii, Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku, Wrocław

Wstęp

Rozsiew czerniaka złośliwego jest ogromnym problemem medycznym, nierokującym szybkiego rozwiązania. Choroba ta, ze względu na swoją specyficzną biologię, umożliwia testowanie takich sposobów leczenia systemowego, jak chemioterapia, immunoterapia, hormonoterapia czy różnych ich kombinacji [1–14]. Żadne z nich nie spełnia jednak zadania w wystarczającym stopniu, a rozsiany czerniak złośliwy pozostaje chorobą nieuleczalną i słabo podatną na terapię [13].

Wobec oporności czerniaka na leczenie systemowe, stosuje się często miejscowe paliatywne leczenie przerzutów. Do tego typu leczenia zalicza się postępowanie operacyjne, radioterapię oraz hipertermię [16–18]. W przypadku czerniaka złośliwego ostatnia z wymienionych metod terapeutycznych zazwyczaj nie jest stosowana samodzielnie. Kojarzy się ją z chemioterapią [18–21] lub leczeniem promieniami [17, 22–28].

Wobec dużej promieniooporności tego nowotworu i związanej z tym małej efektywności leczenia promieniami stosowanego jako leczenie samodzielne, poszukiwano możliwości wzmocnienia jego efektu. Doprowadziło to do wykorzystania dwóch zjawisk radiobiologicznych: dużej wrażliwości komórek czerniaka na zmianę dawki frakcyjnej (związanej z zakresem niskich wartości współczynnika α/β komórek czerniaka, często mniejszego od 2 Gy) [29] oraz większej promieniowrażliwości tego nowotworu w wyższych temperaturach (43°C) (mierzonej tzw. współczynnikiem wzmocnienia cieplnego [TER – *thermal enhancement ratio*], wynoszącym dla czerniaka 2) [23]. Praktyczne wykorzystanie tych dwóch zjawisk sprowadza się do napromieniania wysokimi dawkami frakcyjnymi przy podwyższonej temperaturze napromienianej objętości. Napromieniane tkanki ogrzewa się, stosując różne metody hipertermii [30]. W przypadku leczenia przerzutów czerniaka rzadziej jest to hipertermia śródtkankowa [26, 27], a częściej hipertermia powierzchniowa [17, 22–25, 28, 30]. Ta ostatnia stosowana jest głównie w leczeniu przerzutów do skóry i powierzchniowo położonych węzłów chłonnych. Najczęściej stosowanym połączeniem hipofrakcjonowanej radioterapii i powierzchniowej hipertermii w takich przypadkach jest 3-krotne podanie dawki 9 Gy połączone z trzema 60-minutowymi seansami hipertermii (43°C) w ciągu 8 dni [17].

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności skojarzonej powierzchniowej hipertermii z hipofrakcjonowaną radioterapią w leczeniu przerzutów czerniaka złośliwego do skóry i powierzchniowych węzłów chłonnych.

Aim: The evaluation of combined radiohyperthermia in the treatment of skin and lymph nodes malignant melanoma metastases.

Material and method: Material comprises 10 skin and 11 lymph nodes melanoma metastases (13 patients) treated with combined superficial hyperthermia and irradiation. The tumor diameter before the treatment varied from 0.5 to 7 cm (mean 2.9). All patients were treated using three 1 hour hyperthermia sessions and three 9 Gy radiation doses delivered within 8 days. The follow up period varied from 1 to 18 months (mean 4.6). Patients were examined on the day of treatment completion, 2 and 6 weeks later and next every three months. The skin reaction and tumor regression were evaluated. Impact of different biological factors for skin reaction and treatment result were checked.

Results: The most frequent skin reaction was erythema (51% of cases on the day of treatment end) and blisters (19% of cases 6 weeks after the treatment). Means of tumor diameter 0.5, 1.5, and 4.5 months after the treatment were 2.3, 2.3 and 2.4 cm, respectively. The biggest percentage of complete regressions was observed 1.5 and 4.5 months after the treatment, 33.5% and 43%, respectively. Significant dependencies between skin reaction 2 weeks after the treatment and red blood cells count in this time and before the treatment were found.

Conclusion: The combined radiohyperthermia is safe and effective treatment modality of superficial melanoma metastases and could be an alternative for palliative surgery.

Key words: superficial hyperthermia, malignant melanoma, hypofractionation, palliative treatment, radiohyperthermia, melanoma metastases.

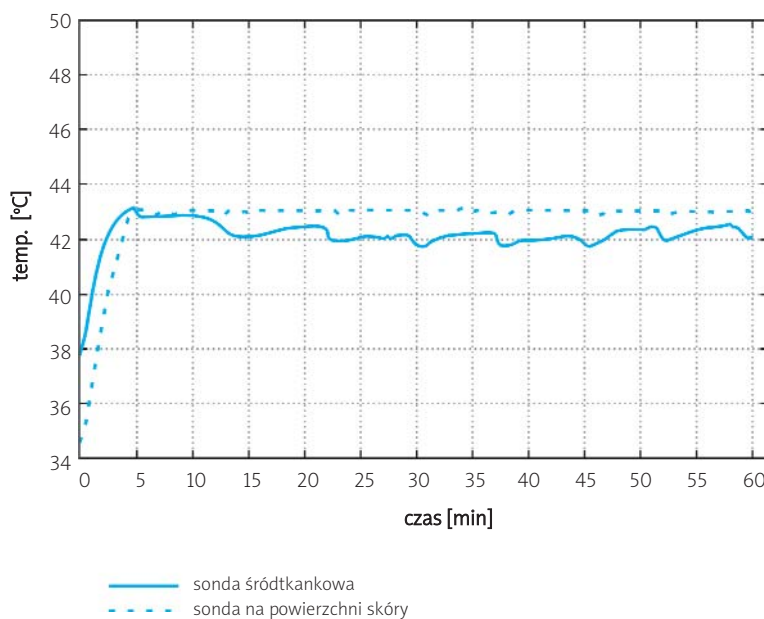
Materiał i metody

Analizowany materiał obejmuje 21 przerzutów czerniaka złośliwego do skóry i węzłów chłonnych u 13 chorych (5 kobiet i 8 mężczyzn) leczonych metodą skojarzonej powierzchniowej hipertermii i radioterapii. Chorzy mieli od 42 do 82 lat (średnia 61). 15 chorych było w stanie ogólnym Zubrod 0, 4 w stanie Zubrod 1, a 2 w stanie Zubrod 2. W 10 przypadkach punktem wyjścia przerzutów był czerniak skóry, w 2 czerniak gałki ocznej, a w 1 przypadku umiejscowienia ogniska pierwotnego choroby nie ustalono. W 10 przypadkach leczono przerzuty do skóry, a w 11 przerzuty do powierzchniowych węzłów chłonnych. W 7 przypadkach leczone zmiany znajdowały się w węzłach chłonnych okolicy szyjno-nadobojczykowej, w 2 w węzłach pachowych, w 2 w węzłach pachwin, w 4 w skórze ściany klatki piersiowej oraz w jednym w skórze jamy brzusznej i kończyny dolnej. Dwóch chorych było uprzednio leczonych w trakcie rozsiewu hormonoterapią, jeden skojarzeniem hormono- i immunoterapii, a u 10 było to pierwsze leczenie zmian przerzutowych. Średnia liczba czerwonych i białych ciałek krwi oraz krwinek płytkowych w badanej grupie chorych wynosiła odpowiednio 4 600 000 w 1 mm^3 , 10 200 w 1 mm^3 oraz 313 000 w 1 mm^3 .

W ciągu 8 dni wszystkich chorych poddano trzem godzinnym seansom hipertermii i podano im trzy 9 Gy dawki promieniowania jonizującego (elektrony 9 lub 12 MeV, fotony X 6 MV). Hipertermię przeprowadzono za pomocą aparatu BSD 500, pozwalającego na precyzyjne przyżyciowe monitorowanie temperatury w leczonej objętości tkanek, jak i na ich powierzchni (ryc. 1). Leczone zmiany napromieniano przed seansem hipertermii lub w ciągu godziny po jego zakończeniu.

We wszystkich przypadkach zasięg terapeutyczny (3–4 cm) wiązki mikrofal o częstotliwości 915 MHz, generowanej przez aparat BSD 500, objął całą masę nowotworową. Technikę leczenia hipertermią przedstawia ryc. 2.

Dokładniejszy opis stosowanej przez nas techniki hipertermii przedstawiliśmy w pracy opublikowanej wcześniej we *Współczesnej Onkologii* [30]. Wybór aplikatora (radiatora) zależał od wielkości i umiejscowienia zmiany. W jed-



Ryc. 1. Wykres pomiaru temperatury w tkankach (sonda 1) i na powierzchni naskórka (sonda 2) podczas seansu hipertermii

Fig. 1. Graph of temperature measurements in a tissue (probe 1) and on the surface (probe 2) during hyperthermia session



Ryc. 2. Seans hipertermii prowadzony przy użyciu aparatu BSD 500
Fig. 2. Hyperthermia session performed using BSD 500 device

nym przypadku zastosowano aplikator MA 120 o powierzchni 463 cm², w 8 aplikator MA 100 o powierzchni 161 cm², a w 12 najmniejszy okrągły aplikator MA 151 o średnicy 8 cm.

Obserwacja trwała 1 do 18 mies. (średnia 4,6). Pięciu chorych z analizowanej grupy zmarło, a z dwoma utracono kontakt.

Chorych kontrolowano w dniu zakończenia leczenia, 2 i 6 tyg. później, a następnie co 3 mies. do zakończenia obserwacji. Podczas każdej kontroli oceniano odczyn skóry w leczonym obszarze w 5-stopniowej skali (0 – brak odczynu, 1 – niewielki rumień, 2 – nasilony rumień, 3 – pęcherze podnaskórkowe, 4 – zbrązowienie, 5 – martwica) oraz mierzo- no średnicę leczonej zmiany nowotworowej.

Testem Shapiro-Wilka sprawdzono charakter rozkładu poszczególnych analizowanych zmiennych. Nie potwierdzono ich normalnego charakteru. Przeprowadzono więc analizę korelacji pomiędzy różnymi czynnikami biologicznymi związanymi z chorym a nasileniem odczynu skórno- go oraz stopniem regresji guza, ocenianym podczas kolejnych kontroli za pomocą nieparametrycznego testu Spearmana. Różnice pomiędzy nasileniem odczynów skórnych i regresjami guza podczas kolejnych kontroli, dla różnych punktów wyjścia czer-

niaka oraz różnych umiejscowień leczonych guzów, badano testem ANOVA rang Kruskala-Wallisa i testem mediany.

Wyniki

Tolerancja leczenia była dobra. W 11 przypadkach, podczas seansów hipertermii, chorzy określali ból jako niewymagający podawania środków przeciwbólowych. Odsetki występowania różnych stopni nasilenia odczynów skórnych w nagrzewanej i napromienianej okolicy w dniu zakończenia leczenia oraz 2 i 6 tyg. później przedstawia tab. 1.

Z przedstawiania odczynów podczas następnych kontroli zrezygnowano, ze względu na niewielką liczbę chorych zgłaszających się do kolejnych kontroli. Występowanie odczynów skórnych nie wiązało się zwykle z istotnymi dolegliwościami subiektywnymi, zgłaszanymi przez chorych i tylko w 2 przypadkach było przyczyną bólu wymagającego zastosowania leków przeciwbólowych.

Średnica guza przed leczeniem wynosiła od 0,5 do 7 cm (średnia 2,9). Średnica leczonej zmiany, mierzonej w centymetrach, w kolejnych kontrolach, tj. 0,5, 1,5, 4,5, 7,5 i 10,5 mies. po leczeniu wynosiła odpowiednio 2,3, 2,3, 2,4, 4,4 i 4,8 cm. Począwszy od trzeciej kontroli liczba zgłaszających się do badania chorych zmniejszała się, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki. 7,5 mies. po leczeniu skontrolowano 4 chorych (2 z progresją, 1 ze stagnacją, 1 z 20-% regresją guza). Podobnie 4 chorych badano 10,5 mies. po leczeniu (3 z progresją, a 1 z całkowitą regresją guza). Podczas dwóch kolejnych kontroli badano już tylko 1 chorego (całkowita regresja zmiany 16,5 mies. po leczeniu). Odsetek kontrolowanych chorych, z poszczególnymi stopniami regresji leczonej zmiany, przedstawia tab. 2.

Analiza korelacji Spearmana wykazała statystycznie istotną zależność pomiędzy nasileniem odczynu skórno- go 2 tyg. po leczeniu a liczbą czerwonych ciałek krwi w 1 mm³ w tym czasie ($R=0,6$, $p=0,01$) oraz przed leczeniem ($R=0,5$, $p=0,04$). Nie wykazano innych zależności pomiędzy różnymi czynnikami biologicznymi a nasileniem odczynu skórno- go i stop-

Tabela 1. Odsetki przypadków w poszczególnych stopniach nasilenia odczynu skórno- go

Table 1. Percentages of cases in particular degrees of skin reaction

Czas kontroli	Brak odczynu	1	2	3	4	5
dzień zakończenia leczenia	24%	47%	14%	5%	5%	5%
2 tyg. po leczeniu	33%	22%	11%	17%	17%	0%
6 tyg. po leczeniu	44%	6%	19%	19%	6%	6%

1 – niewielki rumień, 2 – nasilony rumień, 3 – pęcherze podnaskórkowe, 4 – zbrązowienie, 5 – martwica

Tabela 2. Odsetki przypadków z poszczególnymi stopniami regresji leczonej zmiany podczas kolejnych kontroli

Table 2. Percentages of cases in particular degrees of treated tumor regression during successive follow-up examinations

Czas kontroli	Całkowita regresja	100%>regresja>50%	Regresja ≤50%	Stagnacja	Progresja
0,5 mies. po leczeniu	12%	16%	22%	22%	28%
1,5 mies. po leczeniu	33,5%	0%	33,5%	7%	26%
4,5 mies. po leczeniu	43%	0%	0%	14%	43%

niem regresji leczonego guza oraz istotnych różnic w nasileniu odczynu i stopniu regresji w zależności od punktu wyjścia czerniaka i umiejscowienia leczonych przerzutów.

Dyskusja

Złe wyniki leczenia chorych na rozsiały czerniak złośliwy są przyczyną intensywnych poszukiwań skutecznych metod terapeutycznych. Brak także ogólnie akceptowanego i powszechnie stosowanego protokołu postępowania, mającego zastosowanie w tej sytuacji klinicznej. Z powodu niskiej efektywności leczenia w rozsiałym czerniaku wyniki są zwykle przedstawiane jako odsetek odpowiedzi na leczenie, a nie jako czas przeżycia. Przyczyną zastosowania takiej oceny jest naturalny przebieg czerniaka, cechujący się istotnym odsetkiem samoistnych stagnacji. Poza miejscowym wycięciem przerzutu czerniaka większość działań leczniczych opisywanych w literaturze można podzielić na 3 główne grupy: leczenie systemowe, leczenie lokoregionalne (najczęściej perfuzja kończyny roztworem cytotostatyku o podwyższonej temperaturze) oraz miejscowe, polegające zwykle na skojarzeniu radioterapii z hipertermią.

Do pierwszej grupy zalicza się chemioterapię, immunoterapię oraz hormonoterapię, stosowane najczęściej w różnych kombinacjach. Wyniki takiego leczenia nie są zadowalające. Po zastosowaniu chemiohormonoimmunoterapii (tamoksyfen, lomustyna [CCNU], dakarbazyna [DTIC], cisplatyna [CDDP], interleukina 2, interferon 2 α) Tujakowski i wsp. opisują 25% regresji [13]. Nieco lepsze wyniki (47,2% regresji zmian) uzyskali Berengo i wsp. po zastosowaniu tamoksyfenu, CDDP, interleukiny-2 i interferonu-2 α [2] oraz O'Day i wsp. (50% regresji) po zastosowaniu tamoksyfenu, winblastyny (VLB), DTIC, CDDP, interleukiny-2 i interferonu-2 α [10]. Najwyższy odsetek regresji (55,5%) stwierdzono w jednym z ramion kontrolowanego badania klinicznego Atzpodiena i wsp., polegającego na skojarzeniu tamoksyfenu, karmustyny (BCNU), DTIC, CDDP, interleukiny-2 i interferonu-2 α [1]. Zastosowanie samej chemioimmunoterapii, bez tamoksyfenu, daje gorsze wyniki: 28% regresji po interferonie-2 α z DTIC [12], 20,5% regresji po temozolamidzie, CDDP, VLB, interleukinie-2 i interferonie-2 α [4], czy 36% regresji uzyskanych we wspomnianym już badaniu Atzpodiena i wsp. po karboplatynie, DTIC, interleukinie-2 i interferonie-2 α [1]. Podobny odsetek regresji uzyskuje się po immunoterapii – 30% po zastosowaniu szczepionek czerniakowych [14].

Znacznie lepsze wyniki (88% regresji) opisano po zastosowaniu regionalnej perfuzji kończyny roztworem melfalanu o podwyższonej temperaturze (38,5–40°C) [20] lub po perfuzji roztworem melfalanu z dodatkiem TNF- α o temperaturze 40,5 do 41,5°C – 95% regresji [18]. Wysoki odsetek regresji przerzutów czerniaka do wątroby (62%) opisują także Alexander i wsp. po izolowanej perfuzji tego narządu hipertermicznym roztworem melfalanu [19].

Uzyskany przez nas odsetek regresji leczonych zmian (67% po 1,5 mies.) jest porównywalny z danymi literaturowymi – 71% regresji po skojarzeniu hipertermii i radioterapii opisywanej przez Emami i wsp. [22], czy 74% podawane przez Richtiga i wsp. [28]. Znacznie lepsze wyniki (88% regresji) opisują w materiale 48 leczonych zmian Engin i wsp. [24] oraz Lam i wsp. – 100% regresji (tylko 4 leczonych chorych)

[26]. Bardzo dobre wyniki uzyskali Overgaard i wsp. stosując identyczny jak nasz schemat [17]. Autorzy opisują je odsetkiem 2-letniej miejscowej kontroli guza (wynoszącej 46%), co jednak uniemożliwia bezpośrednie porównanie.

Uzyskane wyniki potwierdzają jednak zasadność stosowania skojarzenia hipertermii i radioterapii w powierzchownych umiejscowionych przerzutach czerniaka złośliwego. Wspomniany 67-% odsetek regresji 1,5 mies. po leczeniu jest wynikiem lepszym niż uzyskany przez nas w leczeniu radiohipertermią powierzchownych przerzutów raka (63%) w materiale opisanym uprzednio we *Współczesnej Onkologii* [30]. Biorąc pod uwagę niską promieniowrażliwość czerniaka złośliwego w porównaniu z innymi nowotworami, jest to wynik zadowalający. Za tak dobrą odpowiedź czerniaka na radiohipertermię jest odpowiedzialny stosunkowo wysoki współczynnik wzmocnienia cieplnego wynoszący 2 [23]. Samodzielne leczenie promieniami daje o wiele gorsze wyniki. Wykazano to w cytowanym uprzednio badaniu Overgaarda i wsp., w którym po samodzielnej radioterapii uzyskano 28% 2-letniej miejscowej kontroli guza w porównaniu do 46% po zastosowaniu skojarzenia hipertermii z leczeniem promieniami [17]. Lepsza odpowiedź przerzutów czerniaka na radiohipertermię, w porównaniu z przerzutami innych nowotworów, opisywana w naszych publikacjach, nie zawsze znajduje potwierdzenie w innych publikacjach. Petrovich i wsp. opisują 80% odpowiedzi czerniaka w porównaniu do 100% skuteczności tej metody w leczeniu przerzutów raka [27].

Zaobserwowane po radiohipertermii odczyny skórne nie stanowiły istotnego problemu. Odsetek powierzchownych martwic naskórka w dniu zakończenia leczenia i 6 tyg. później był niewielki, a zmiany te goiły się szybko. Rumienie skórne w polu leczonym nie wymagały postępowania terapeutycznego, a pęcherze podnaskórkowe leczono miejscowo preparatami stosowanymi w wypadku oparzeń. Opisywane zbrązowienia skóry należy przypisać bardziej odczynom po radioterapii. Zauważony w analizowanym materiale niewielki odsetek odczynów skórnych jest zgodny z danymi z piśmiennictwa. Miejscowa reakcja skórna po skojarzeniu leczenia promieniami z powierzchowną hipertermią jest zwykle podobna do wzmożonej reakcji po samodzielnej radioterapii [23]. Odsetki występowania pęcherzy podnaskórkowych (10%) i powierzchownych martwic (3%) są podobne do opisywanych przez nas, odpowiednio, w zależności od czasu kontroli 5–19% i 0–6% [23]. Jones i wsp., w kontrolowanym badaniu klinicznym dotyczącym radiohipertermii powierzchownie umiejscowionych zmian nowotworowych, opisuje występowanie pęcherzy podnaskórkowych w 16% i martwic w 5% przypadków [25].

Opisywana przez nas dodatnia zależność nasilenia odczynu skórno od liczby czerwonych ciałek krwi, może wynikać z efektu tlenowego radioterapii i być związana tylko z tym komponentem leczenia (efekt działania promieniowania w tkankach wzrasta wraz z ich utlenowaniem).

Wniosek

Uzyskane wyniki i przeprowadzona dyskusja upoważniają do sformułowania wniosku, że skojarzenie hipofrakcjonowanej radioterapii z hipertermią jest bezpiecznym i sku-

tecznym (w porównaniu z innymi metodami) sposobem miejscowego leczenia powierzchownie położonych przerzutów czerniaka złośliwego mogącym stanowić alternatywę dla paliatywnych zabiegów operacyjnych.

Piśmiennictwo

- Atzpodien J, Lopez Hanninen E, Kirchner H, et al. Chemoimmunotherapy of advanced malignant melanoma: sequential administration of subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha after intravenous dacarbazine and carboplatin or intravenous dacarbazine, cisplatin, carmustine and tamoxifen. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 876-81.
- Bernengo MG, Doveil GC, Bertero M, Quaglino P, Fierro MT, Savoia P, Appino A, Colonna S. Low-dose integrated chemoimmuno-hormonotherapy with cisplatin, subcutaneous interleukin-2, alpha-interferon and tamoxifen for advanced metastatic melanoma – a pilot study. *Melanoma Res* 1996; 6: 257-65.
- Ciechomska I, Legat M, Golab J, Wesolowska A, Kurzaj Z, Mackiewicz A, Kaminska B. Cyclosporine A and its non-immunosuppressive derivative NIM811 induce apoptosis of malignant melanoma cells in vitro and in vivo studies. *Int J Cancer* 2005; 117: 59-67.
- Gonzalez Cao M, Malvey J, Marti R, et al. Biochemotherapy with temozolomide, cisplatin, vinblastine, subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2006; 16: 59-64.
- Iżycki D, Nawrocki S, Łaciak M, Gryśka K, Aksalany-Iżycka K, Mackiewicz A. Wpływ cyklofosfamidu na tumorogennosc komórek czerniaka modyfikowanych genetycznie IL-6 i Hyper-IL-6. *Współcz Onkol* 2004; 8: 124-31.
- Mackiewicz A, Wiznerowicz M, Roeb E, Nowak J, Pawlowski T, Baumann H, Heinrich PC, Rose-John S. Interleukin-6-type cytokines and their receptors for gene therapy of melanoma. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 762: 361-73.
- Nawrocki S, Wysocki PJ, Mackiewicz A. Genetically modified tumour vaccines: an obstacle race to break host tolerance to cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2001; 1: 193-204.
- Kozar K, Kaminski R, Switaj T, et al. Interleukin 12-based immunotherapy improves the antitumor effectiveness of a low-dose 5-Aza-2'-deoxycytidine treatment in L1210 leukemia and B16F10 melanoma models in mice. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3124-33.
- Krzakowski M. Leczenie systemowe czerniaka skóry. *Współcz Onkol* 2003; 7: 804-10.
- O'Day SJ, Boasberg PD, Kristedja TS, et al. High-dose tamoxifen added to concurrent biochemotherapy with decrescendo interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2001; 92: 609-19.
- Richtig E, Ludwig R, Kerl H, Smolle J. Organ- and treatment-specific local response rates to systemic and local treatment modalities in stage IV melanoma. *Br J Dermatol* 2005; 153: 925-31.
- Strojan P, Rudolf Z. Immunochemotherapy with recombinant interferon-alpha 2b plus dacarbazine in the treatment of advanced malignant melanoma. *Melanoma Res* 1997; 7: 420-7.
- Tujakowski J, Roszkowski K, Żurawski B. Wyniki leczenia skojarzonego chemoimmunoterapią czerniaka złośliwego w IV stopniu zaawansowania klinicznego. *Współcz Onkol* 2005; 9: 269-72.
- Wysocki P, Mackiewicz A. Szczepionki wirusowe. *Współcz Onkol* 2003; 7: 626-29.
- Verma S, Quirt I, McCready D, Bak K, Charette M, Iscoe N. Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer* 2006; 106: 1431-42.
- Morysiński T. Rola radioterapii w leczeniu czerniaka skóry. *Współcz Onkol* 2003; 7: 601-3.
- Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM. Hyperthermia as an adjuvant to radiation therapy of recurrent or metastatic malignant melanoma. A multicentre randomized trial by the European Society for Hyperthermic Oncology. *Int J Hyperthermia* 1996; 12: 3-20.
- Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, Lise M. Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 173-7.
- Alexander HR Jr, Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Hellsabeck C, Beresneva T. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 6343-9.
- Aloia TA, Grubbs E, Onaitis M, Mosca PJ, Cheng TY, Seigler H, Tyler DS. Predictors of outcome after hyperthermic isolated limb perfusion: role of tumor response. *Arch Surg* 2005; 140: 1115-20.
- Ko SH, Ueno T, Yoshimoto Y, et al. Optimizing a novel regional chemotherapeutic agent against melanoma: hyperthermia-induced enhancement of temozolomide cytotoxicity. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 289-97.
- Emami B, Perez CA, Konefal J, Pilepich MV, Leybovich L, Straube W, VonGerichten D, Hederman MA. Thermoradiotherapy of malignant melanoma. *Int J Hyperthermia* 1988; 4: 373-81.
- Engin K, Leeper DB, Tupchong L, Waterman FM. Thermoradiotherapy in the management of superficial malignant tumors. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 139-45.
- Engin K, Tupchong L, Waterman FM, Moylan DJ, Nerlinger RE, Leeper DB. Hyperthermia and radiation in advanced malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 87-94.
- Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, Samulski TV, Vujaskovic Z, Yu D, Sanders LL, Dewhirst MW. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3079-85.
- 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.
- Petrovich Z, Langholz B, Lam K, Luxton, Cohen D, Jepson J, Astrahan M. Interstitial microwave hyperthermia combined with iridium 192 radiotherapy for recurrent tumors. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 264-8.
- Richtig E, Hoff M, Rehak P, et al. Efficacy of superficial and deep regional hyperthermia combined with systemic chemotherapy and radiotherapy in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 635-42.
- Maciejewski B. Tolerancja zdrowych tkanek w radioterapii nowotworów. Odczyn popromienne. Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Gliwice 1993.
- Miszczyk L, Owczarek G. Hipertermia powierzchniowa skojarzona z radioterapią jako leczenie paliatywne przerzutów raka do skóry i węzłów chłonnych. *Współcz Onkol* 2006; 10: 57-62.

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