

Aktualności Medyczne

Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie e.V.

DGHT

VI Sympozjum Hipertermii
w Berlinie

Niemcy kolebką współczesnej hipertermii.



Drodzy Czytelnicy,

Oto macie Państwo przed sobą drugie na rynku polskim wydanie nowego biuletynu „Aktualności Medycznych”.

Tym razem jest to edycja specjalna, w całości poświęcona VI Sympozjum Hipertermii, zorganizowanemu przez Niemieckie Towarzystwo Hipertermii, które odbyło się w dn. 02-03.10.2015 w Berlinie.

„Hipertermia – perspektywy i granice” – tak brzmiało przewodnie hasło tego sympozjum.

Słowo wstępne wygłosił przewodniczący Niemieckiego Towarzystwa Hipertermii doktor Holger Wehner. Prezentacje przedstawiło 26 wybitnych specjalistów z całego świata. Cieszyły się one niezwykle dużym zainteresowaniem zarówno wśród lekarzy zajmujących się tą metodą leczenia od lat, jak i przez początkujących praktyków. Była to doskonała okazja do wymiany doświadczeń, zapoznania się z nowoczesnym sprzętem i środkami wspomagającymi terapię. Nie zabrakło również sporej grupy lekarzy i specjalistów z Polski. Hipertermia staje się coraz bardziej uznaną i popularną metodą stosowaną przy komplek-

sownym leczeniu wielu chorób, w tym szczególnie nowotworowych.

Hipertermia nie jest metodą nową, pierwsze wzmianki o jej stosowaniu pochodzą już z czasów starożytnych. Na nowo została odkryta dopiero w XIX wieku, kiedy to w Niemczech opisywano przypadki spontanicznej, nie powodowanej jakimkolwiek leczeniem regresji mięsaków tkanek miękkich w przebiegu wysokiej gorączki, wywołanej infekcją bakteryjną organizmu. Pod koniec XIX wieku w Niemczech hipertermię zastosowano w leczeniu raka szyjki macicy. Niemcy są uznawane za kolebkę współczesnej hipertermii. Obecnie traktuje się ją tam jako jeden z głównych filarów postępowania w onkologii i jest wykorzystywana przez ponad 300 ośrodków medycznych. Stosowana jest także z powodzeniem przez inne ośrodki europejskie, a także amerykańskie czy azjatyckie.

Kolejne sympozjum w Berlinie pokazało jak wielka jest potrzeba dalszych badań i wymiany doświadczeń. W Polsce hipertermia zaczyna dopiero być akceptowana przez środowisko medyczne. ■

Aleksandra Stańczewska

Aleksandra Stańczewska
Redaktor Naczelna

■	Niekwestionowane znaczenie hipertermii.	2
■	Przedmowa.	3
■	Gorączka jako terapia.	4
■	Efekt antyrakowy a tlen.	10
■	Leczenie boreliozy przy pomocy hipertermii i antybiozy.	12
■	Poszerzona termo – eradykacja przewlekłej boreliozy – nowe podejście terapeutyczne.	14
■	Podtypy makrofagów w przewlekłych chorobach zapalnych i podatność na hipertermię.	18
■	Bezpieczne współdziałanie – hipertermia i radioterapia.	22
■	Nieoperacyjna metoda HIPEC (Dootrzewnowa Chemioterapia Perfuzyjna w Hipertermii) w kuracji późnego stadium nowotworowego wodobrzusza.	24
■	wIRA – Hipertermia i ponowne napromieniowanie przy rozległych przerzutach w klatce piersiowej.	30
■	Hipertermia w terapii zaawansowanych nowotworów głowy i szyi.	36
■	Prezentacja drugiej fazy badań nad terapią łączącą metodę hipertermii z radioterapią.	42
■	Chemio-radioterapia w połączeniu z lokalną hipertermią a wyłączone zastosowanie chemio-radioterapii w lokalnym leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy.	48
■	Gromadzenie się adenozyiny w guzach przy lokalnej terapii metodą hipertermii w temperaturze 43°C. Konsekwencje dla systemu immunologicznego i progresja przetrwałych komórek.	54
■	Symposium w Krakowie – zaproszenie.	56

Niekwestionowane znaczenie hipertermii.



Dr med. Andreas Wasylewski

**Drodzy Czytelnicy,
oddajemy Wam do rąk nasze kolejne wydanie „Wiadomości medycznych”, tym razem poświęcone Symposium Hipertermii w Berlinie 2015. Ponad 140 uczestników z wielu krajów świata, między innymi z Meksyku, Południowej Korei, Australii, USA, Izraela, Indii, Włoch, Grecji, Turcji a także Rosji obradowało i omawiało rozwój oraz perspektywy hipertermii w najbliższych latach.**

Obecnie już nikt nie kwestionuje pozytywnego działania hipertermii u osób z chorobą nowotworową. Setki badań naukowych z całego świata potwierdzają jednoznacznie że hipertermia wyraźnie zwiększa efektywność radioterapii i chemoterapii. Dodakowo ta metoda leczenia działa immunostymulująco. Przy rozpadzie komórek nowotworowych uwalniają się substancje białkowe tzw. „danger signal”, które selektywnie aktywują system immunologiczny. To jednoznaczne lecznicze działanie hipertermii w chorobach nowotworowych, przy praktycznie braku działań ubocznych, było czynnikiem decydującym o refundacji przez Narodowy Fundusz Zdrowia kosztów 4 pierwszych zabiegów hipertermii w kombinacji z radioterapią. Dalszy szybki rozwój tej metody leczenia w Polsce przyczyni się nie tylko do poprawy jakości życia chorych na raka, ale także znacznego jego przedłużenia.

Niestety wielu polskich lekarzy być może nie miało jeszcze okazji zapoznać się z aktualnymi badaniami naukowymi poświęconymi hipertermii. Naszym celem jest, poprzez przedstawienie części najnowszych osiągnięć tej terapii zaprezentowanych podczas VI Symposium Hipertermii w Berlinie, uświadomienie lekarzy o nowych metodach leczenia chorób nowotworowych. ■

„Kto pływa tylko przy brzegu, ten nigdy nie odkryje oceanu.”

(Fernando Magellan)

Przedmowa

Holger Wehner

Prezydent DGHT (Deutsche Gesellschaft für Hypertermie e.V.)

Ewolucja pozostawiła nam gorączkę jako oddziaływanie lecznicze przy rozmaitych chorobach. Człowiek współczesny odkrył jej znaczenie, zamiast traktować ją jedynie okazjonalnie jako terapię objawową. „Niedźwiedzią przysługą” można nazwać możliwość całkowitego i natychmiastowego wyeliminowania gorączki. Wzrastająca ilość skomplikowanych infekcji, kompleksowe niedobory odporności, lekooporne szczepy bakterii oraz stały wzrost nowych przypadków raka należy poważnie rozważyć! Po tym jak gorączka została praktycznie całkowicie wykorzeniona z fantastycznego głównego nurtu leczenia, podczas ostatnich dwustu lat ciągle jednak entuzjaści nauki i medycyny widzą w niej najbardziej naturalny, najstarszy środek zaradczy przeciw chorobie. Nie trzeba cytować złotych myśli Parmenidesa czy Hipokratesa aby wyczuć powagę tematu. Aby uzdrawiać wystarczy mieć szeroko otwarte oczy. To satysfakcjonujące (ale i śmieszne), że współcześni lekarze i uczeni zmagają się z akceptacją tej starej metody leczenia. Dlaczego ciągle pojawiają się wątpliwości, dlaczego muszą odbywać się Kongresy Hipertermii, wokół których toczą się kontrowersyjne dyskusje? Nie jest wystarczające jak wielka liczba danych, przeprowadzonych badań na podstawie których stwierdzono że natura znowu nas wyprzedza? Uczmy się od niej!

Nasi międzynarodowi eksperci będą z nami stąpali po drodze prawdy aby ten chór rozsądku wzmacniać, mając na względzie pacjentów, borykających się z cierpieniem.

Cieszę się tu w Berlinie na tę ciągle jeszcze konieczną, potrzebną naszym pacjentom, fachową dyskusję. ■



Gorączka jako terapia.

Prof. dr Heinz – Uwe Hobohm

Technische Hochschule Mittelhessen, Giessen, Niemcy

Ponad sto lat temu Coley (William Bradley Coley 1862 –1936 – amerykański chirurg pionier immunologii onkologicznej – red.) i współcześni mu lekarze stosowali u pacjentów z nowotworami terapię polegającą na wstrzykiwaniu wyodrębnionych bakterii powodujących gorączkę nawet przez okres kilku tygodni czy miesięcy.

Niewątpliwie Coley „udokumentował przypadki długotrwałego przeżycia osób ze złośliwymi nowotworami, które obecnie stanowią nadal olbrzymie terapeutyczne wyzwanie” (Mantovani Nature, 2008).

Porównaliśmy te wczesne odkrycia z wynikami epidemiologicznymi świadczącymi o antykorelacji pomiędzy indywidualną historią infekcji powodujących gorączkę a prawdopodobieństwem późniejszego wystąpienia raka i obserwacjami przypadków spontanicznego ustąpienia nowotworu, mającymi często miejsce w trakcie infekcji gorączkowych.

Wierzymy, że udało nam się trafnie zidentyfikować molekularne mechanizmy takich przypadków jako PRRL (ligandy receptorów rozpoznających patogeny) czyli niebezpieczne molekuły produkowane przez patogeny.

Na podstawie modelu nowotworu u myszy mogliśmy potwierdzić tę hipotezę i wyleczyć nowotwór za pomocą połączenia PRRL oraz opóźnić jego złośliwe zmiany

za pomocą pojedynczego PRRL (Maletzki et al. Cancer Immunology Immunotherapy 2013).

PRRL dostępne są na rynku w formie GLP ale nie GMP, wymaganej w leczeniu ludzi. Ekstrakty bakterii są pod coraz większą kontrolą ze strony regulatora rynku. Niemieccy fizycy byli więc zmuszeni by sięgnąć po alternatywne metody terapii bazującej na podniesieniu temperatury. W celu załagodzenia sytuacji zarekomendowaliśmy użycie leków, które, zgodnie z ich opisem, zawierają bakteryjne lub wirusowe PRRL i często są przyczyną gorączki.

Połączenie takich leków może być używane jako forma terapii podwyższoną temperaturą zamiast ekstraktów bakteryjnych.

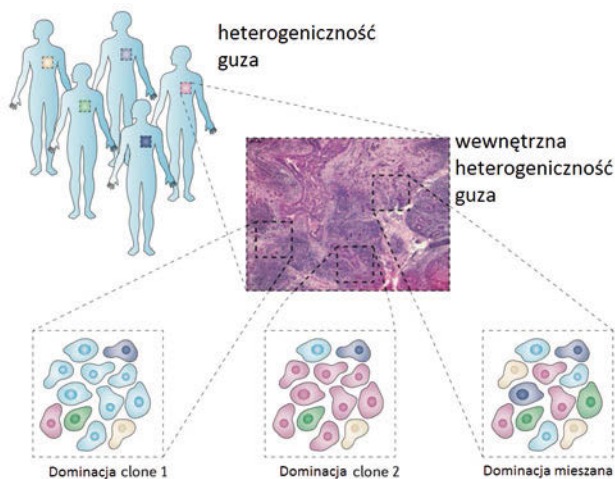
Pośród potencjalnie najbardziej obiecujących leków są m.in. Colibiogen (Niemcy), Strovac (Niemcy), ekstrakt z jemioli (Niemcy), Polyvaccinum forte (Polska), Pyrogenalum (Rosja).

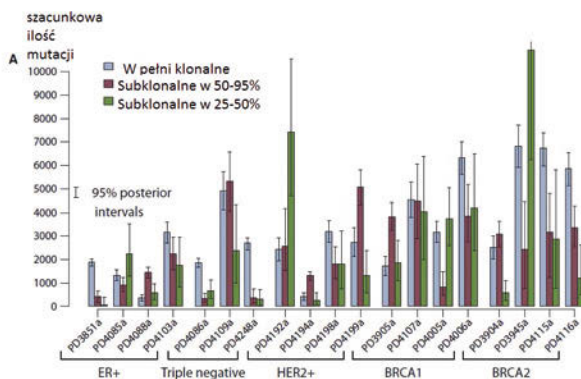


W przypadku kiedy sama hipertermia nie wywoła reakcji immunologicznej i jest niewystarczająca jako wyłączna metoda terapii nowotworu, rekomendujemy połączenie wspomagającej hipertermii z aktywną terapią wymuszającą wystąpienie gorączki.

Wierzymy, że kombinacja obydwu metod, zastosowana w odpowiednich odstępach czasu, w okresie od kilku tygodni do kilku miesięcy, jak opisano ją w książce „Healing heat“ (amazon.eu, www.fevertherapy.eu), ma ogromny potencjał w immunoterapii raka u pacjentów z niewystarczającymi reakcjami systemu immunologicznego. ■

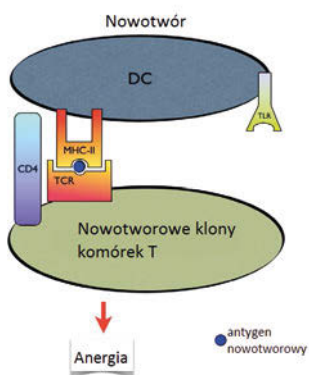
©Uwe Hobohm, THM, University of applied sciences Giessen, D-35390 Giessen, Germany



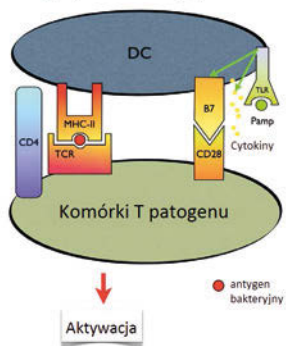


15% – 20% wszystkich nowotworów spowodowane jest
chronicznymi infekcjami

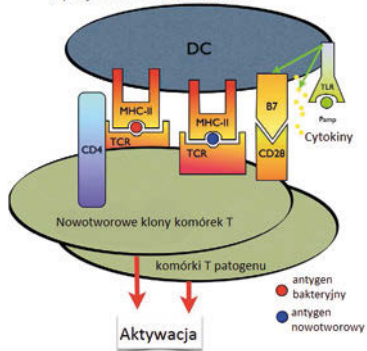
TYP	PRZYCZYNA
Rak szyjki macicy	Papillomavirus
Nowotwory żołądka	Helicobacter pylori
Rak odbytnicy	Zapalenie jelita
Rak wątrobowokomórkowy	Hepatitis virus B,C
Mięsak Kaposiego	Wirus opryszczki



Bakteryjne, wirusowe lub grzybiczne infekcje

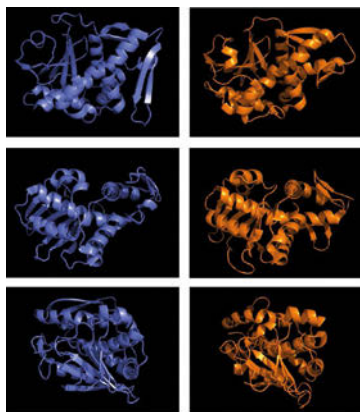


Bakteryjne, wirusowe i grzybiczne infekcje u pacjentów z nowotworami



	Indukcja gorączki
Lizaty bakteryjne	+++
Strovac	–
Strovac + niewielka ilość lizatów bakteryjnych	++
Strovac + Coliobiogen + niewielka ilość lizatów bakteryjnych	+++
Mistel +	+
Mistel + Colibiogen	+
Polyvaccinum forte + Pyrogenalum	???

PRRL, fever, spontaneous regression (C) Uwe Hobohm



Lektyny jemioty należą do PRRL
o znaczącym podobieństwie 3D
do toksyn Shiga

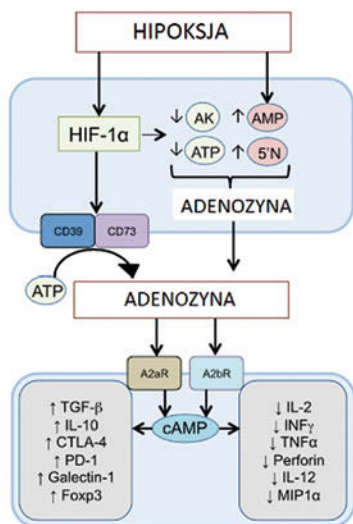
Efekt antyrakowy a tlen.

Dr Alexander von Ardenne

*Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung,
Dresno, Niemcy*

Grupa badawcza Michaila Sitkovskyego (Director, New England Inflammation and Tissue Protection Institute, Northeastern Univ. Boston / Dana – Faber Cancer Institute, Harvard Institutes of Medicine) odkryła, że przy stanach zapalnych, fizjologia normalnych komórek zostaje poddana nadczynności immunologicznej. Ten mechanizm został określony jako „hypoxia – A2AR-adenosinergic protection”. Ponadto naukowcy potwierdzili swoje przypuszczenie, że taki sam mechanizm obronny występuje podczas niedotlenienia komórek rakowych. Poprzez niedotlenienie guza dochodzi do zwiększenia stężenia zewnątrzkomórkowej adenozyiny w mikrośrodowisku guza, co powoduje immunosupresję przeciwnowotworowych komórek T. Poza tym grupa badaczy wykazała, że wziewne natlenienie poprzez zastosowanie 60% tlenu w celu zmniejszenia ochronnego poziomu adenozyiny w mikro-środowisku guza, prowadzi do poprawy terapii immunologicznej i chemioterapii. Doświadczenia przeprowadzone na myszach z wszczepionym nowotworem płuc pokazują doskonale znaczną regresję nowotworu, zwłaszcza przy równoległym zastosowaniu terapii stymulujących układ odpornościowy. Spostrzeżenia dotyczące w szczególności systematycznego stosowania hipertermii, także lokalnej, ze swoim znaczeniem stymulującym układ odpornościowy, opublikowali już w roku 2012 Mace i Repasky, stosując ją jako leczenie uzupełniające i środek wspomagający. ■

Hipoksja – Proces Adenosynergiczny



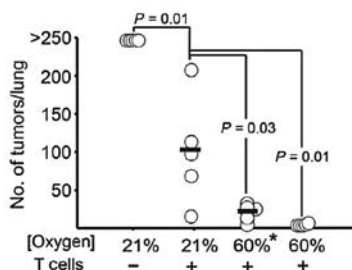
Komórki rakowe

Limfocyty T

Respiratoryjna hiperoksja sprzyja regresji guza MCA205



Przyjęta immunoterapia (dzień 11) w połączeniu z respiratoryjną hiperoksją powoduje regresję guzów w płucach MCA205.



Leczenie boreliozy przy pomocy hipertermii i antybiozy.

Dr. Ortwin Zais

Gesundheitsforum „Alte Post Hermeskeil”, Hermeskeil, Niemcy

Borelioza (borelioza z Lyme, choroba Lyme) jest chorobą przenoszoną przez kleszcze. Jej leczenie powinno przebiegać w formie celowanej terapii, dostosowanej do przebiegu choroby. Problematiczne są przypadki, w których zarazki nie mogą zostać zwalczone ani przez własny system immunologiczny organizmu, ani wspierającą go terapię. Powstaje wtedy, obejmujące wiele organów, ogólnoustrojowe zakażenie ze skutkami wyniszczającymi cały organizm chorego.

Klinicznie przewlekła borelioza łączy się zwykle z objawami takimi jak bóle mięśni, zaburzenia koncentracji, problemy z wysławianiem się, zaburzenia pracy żołądka i jelit oraz serca, a także objawami charakterystycznymi dla zespołu uszkodzenia nerwów obwodowych (polineuropatia). Wspólnym dla chorych objawem jest ogólne uczucie zmęczenia, towarzyszące nawet niewielkiemu wysiłkowi. Bardzo często pacjenci tacy diagnozowani są mylnie pod kątem problemów na tle psychologicznym, takich jak socjofobia, z racji podobieństwa początkowych objawów.

Borrelie należą do grupy krętków, pokrewnych między innymi do bakterii wywołujących kiłę.

Zarazki te posiadają wiele mechanizmów mogących zapewnić im zdolność do uodpornienia się na działanie systemu immunologicznego, a także terapię antybiotykami. Mogą relatywnie obniżyć temperaturę ludzkiego ciała, jednocześnie osłabiając słabiej ukrwione tkanki organizmu, takie jak ścięgna czy chrząstki, co czasami skutkuje pojawianiem się w nich cyst. Te nietypowe objawy utrudniają zarówno diagnostykę, jak i terapię choroby. Dużą rolę w wykrywaniu powstałych wskutek ukłucia kleszcza zakażeń boreliozą ma test transformacji limfocytów (LTT).

Kliniczny obraz pierwszych objawów choroby wiąże się przede wszystkim z powstaniem rumienia wokół miejsca w którym wystąpiło ukąszenie.

Najczęściej początkowo podawanym drogą ustną antybiotykiem jest Minocyklina, z czasem jednak łączy się podczas terapii różne typy antybiotyków zawierające m.in. Quensyl, stosowany w leczeniu malarii.

Jedną z naturalnych metod walki organizmu z przewlekłymi chorobami jest gorączka, którą można wywołać również sztucznie. Przyczynia się ona do pobudzenia do działania systemu immunologicznego i niszczenia szkodliwych dla organizmu obcych komórek.

Ogólnie wiadome jest, że każda terapia powinna być dostosowana do indywidualnej podatności na leczenie, zależnej od rodzaju objawów i czasu trwania choroby.

Około 70-bilionowy układ komórek organizmu jako układ cybernetyczny, jest całkowicie autonomiczny i podlega autoregulacji. Te fakty stanowią przyczynę różnych odpowiedzi przy tej samej przyczynie, każdy człowiek reaguje inaczej, każdy system komórkowy jest inny. Chroniczne infekcje poprzez patogeny przedstawiają się ostatecznie podobnie jak u chorych na chorobę nowotworową.

W roku 2013 przeprowadziłem podczas mojej praktyki udaną kombinację terapii antybiotykowej (Minocyclin) połączonej z lokalną Hipertermią (EHY 3010, Fa Oncotherm). Poprzez szkolny system klasyfikacji została przedstawiona subiektywna poprawa stanu zdrowia zarówno fizycznego jak i psychicznego (ZAIS O. 2013 Lyme Disease and Oncothermia. Conference Papers in Medicine 2013).

Terapia musi być dla osoby poszkodowanej efektywna i opłacalna. Ogólnie podatnicy opieki zdrowotnej coraz częściej powracają przy chronicznych chorobach do „terapii alternatywnych”, w dobrym tego słowa znaczeniu. Dla potrzeb obecnych studiów badany jest wariant z roku 2011. Brani pod uwagę są pacjenci, którzy mają pozytywny wynik boreliozy LTT. Z antybiotyków zastosowana jest Minocyclin (200mg) wspomagany Quensyl (1/tydzień). Od początku do końca podczas trwania tej terapii stosowana jest Hipertermia całego ciała (Heckel HT 2000 M). Terapia antybiotykowa trwa od 4 do 6 tygodni. Jest to połowa tradycyjnej terapii, która, jak wynika z mojej praktyki, wynosi ok. 3 miesiące. Sukces będzie potwierdzony ponownym badaniem LTT. Wyniki będą przedstawione w ramach wykładu i poddane dyskusji. ■

Poszerzona termo – eradykacja przewlekłej boreliozy – nowe podejście terapeutyczne.

Dr. med. Friedrich Douwes

Klinika St. Georg, Bad Aibling, Niemcy

Metoda terapeutyczna, polegająca na stosowaniu hipertermii całego ciała w zestawieniu z terapią antybiotykową skierowaną do pacjentów cierpiących na infekcję boreliozy oraz jej późniejsze powikłania, została rozpoczęta już przed 15 laty. W przypadkach, w których zastosowano leczenie antybiotykowe bez hipertermii, bywa ono nierzadko nieefektywne. Zdarza się, że bakterie umiejscawiają się wewnątrzkomórkowo i często działanie antybiotyku ich wówczas nie obejmuje. Bakterie boreliozy są podatne na działanie temperatury, przy temperaturze od 41,6 °C po dwóch godzinach giną. Podatność na temperaturę jest potwierdzona naukowo. Udowodnione jest również, że przy jednoczesnym podnoszeniu temperatury, działanie antybiotyków mocno wzrasta. Tak więc kombinacja polegająca na jednoczesnym zastosowaniu hipertermii całościowej wraz z kuracją antybiotykową zdecydowanie wpływa na korzystny przebieg terapii. Poprzez systematyczne zastosowanie hipertermii całościowej (SGHT) wzmacnia się również system immunologiczny, szczególnie aktywizują się makrofagi a także komórki naturalne, pomagające w eliminacji bakterii.

U około 800 pacjentów z przewlekłą boreliozą, u których zaordynowano kombinację leczenia antybiotykami wraz z zastosowaniem hipertermii całego ciała, w większości przypadków zaobserwowano znaczną poprawę. Po likwidacji boreliozy została wstrzymana produkcja neurotoksyn i stan zapalny cytokin. Do wyeliminowania neurotoksyn wprowadziliśmy osobny, indywidualnie dobrany

program detoksykacji. Często przy przewlekłej boreliozie muszą zostać wyeliminowane rozmaite przeszkody, jak na przykład niedoczynność tarczycy czy niewydolność nadnerczy oraz inne pozostałe czynniki związane z niewydolnością narządów wydzielania wewnętrznego. W wyniku zaburzeń wielofunkcyjnych spowodowanych przewlekłą boreliozą, obraz chorobowy może być mylny, dlatego terapia musi być prowadzona kompleksowo. Zasadniczą sprawą jest jednak wyeliminowanie boreliozy przy pomocy antybiotyków, zwiększając szanse na osiągnięcie sukcesu poprzez włączenie terapii termicznych (AAT). Celem tych działań jest aby pacjent, zmęczony długim okresem cierpienia, mógł w końcu powrócić do pełni życia, życia bez boreliozy. ■



- Terapia przeprowadzana przez specjalistów
- Profesjonalna kontrola
- Pacjent ma możliwość skorzystania ze środka uspokajającego
- Promieniowanie podczerwone na obszarze całego ciała
- (850 – 1300 nm – długość fal)
- Podwyższenie temperatury ciała do 41,6°C
- Przy przewlekłej boreliozie – dwukrotna hipertermia całego ciała
- Maksymalna temperatura wynosi 41,6°C i jest utrzymywana przez 120 min

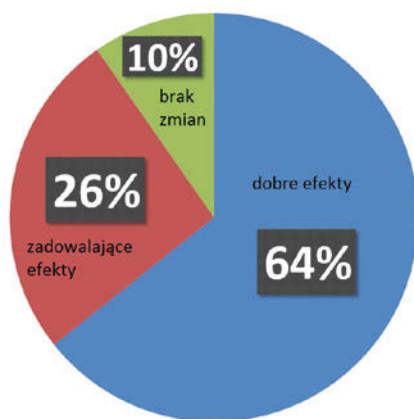


- 518/809 (= 64,3%) bardzo dobre wyniki
- 210/809 (=26%) częściowo dobre wyniki
- 81/ 809 (=9,6%) brak pozytywnej odpowiedzi

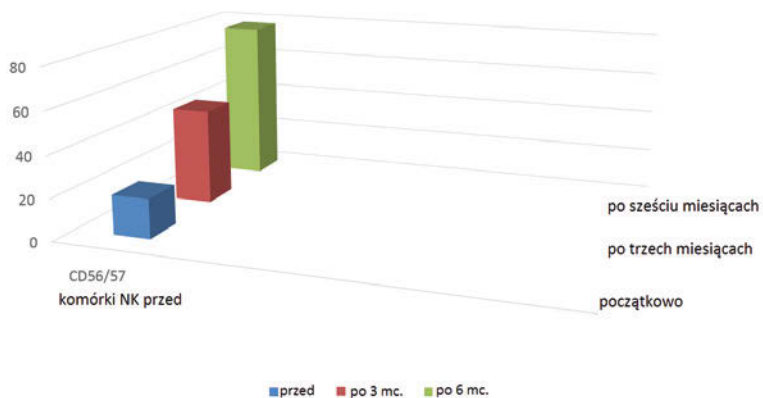
WYNIKI:

- Kliniczne symptomy zostały zredukowane lub całkowicie ustąpiły
- Punkty wg skali Burrascano obniżyły się do połowy wartości przed rozpoczęciem terapii
- 56/57 pacjentów wyleczyło się

Wyniki procentowe



*CD56/57 Komórki NK w wartościach bezwzględnych na ml
u 27 pacjentów z przewlekłą boreliozą, 3 & 6 miesięcy po poszerzonej termoeradykacji*



Podtypy makrofagów w przewlekłych chorobach zapalnych i podatność na hipertermię.

Prof. Dr. E. Marion Schneider
Uniklinik Ulm, Ulm, Niemcy

Tło badań: Mononuklearne fagocyty wytwarzane są przez komórki macierzyste hemopoezy, zlokalizowane w obrębie szpiku kostnego.

Prekursory makrofagów uwalniane są do układu krwionośnego jako monocyty, następnie migrują w obrębie całego ciała do poszczególnych narządów, gdzie przeobrażają się już w makrofagi.

Makrofagi stanowią w większości heterogeniczną populację komórek, a ich główną rolę jest odpowiadanie na reakcje zapalne i infekcje organizmu.

Przyswajają one patogeny, martwe komórki a także pozostałości tkanek i pozyskują komórki innego typu poprzez wydzielanie chemotaktycznie aktywnych cytokin i chemokin.

Osłabienie procesów trawiennych, podobnie jak niektóre patogeny może prowadzić do infekcji makrofagów i spowodować powstanie trwałego stanu zapalnego.

Zapalenie może obejmować konkretne tkanki i organy lub występować ogólnosystemowo.

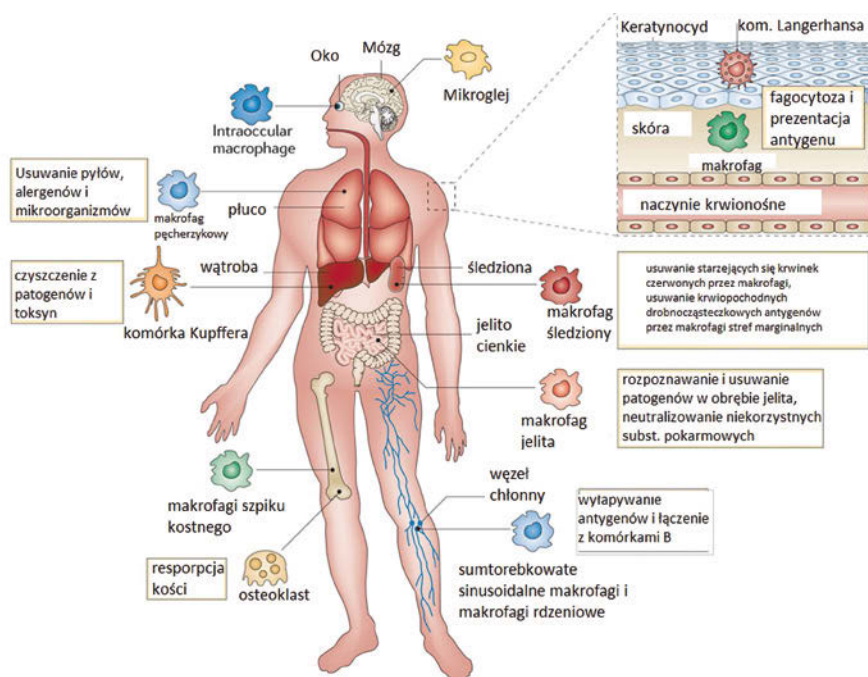
Metody: Wyizolowaliśmy makrofagi i kultury dendrytowych komórek od pacjentów cierpiących na różnego typu przewlekłe schorzenia, między innymi ostrą sepsę.

Ich powierzchnia i cytoplazmiczne antygeny określone były za pomocą cytometrii przepływowej.

Oprócz tego przetestowaliśmy podatność komórek na rozpad pod wpływem naturalnych procesów (komórki NK), prowadząc obserwację pod fluorescencyjnym mikroskopem i z użyciem próby wydalania chromu.

Rezultaty: Odkryliśmy, że komórki makrofagów, objęte stałym zapaleniem są celem komórek NK.

Liza makrofagów występuje poprzez oddziaływanie powierzchni innych receptorów, zawierających między innymi receptory TRAIL.

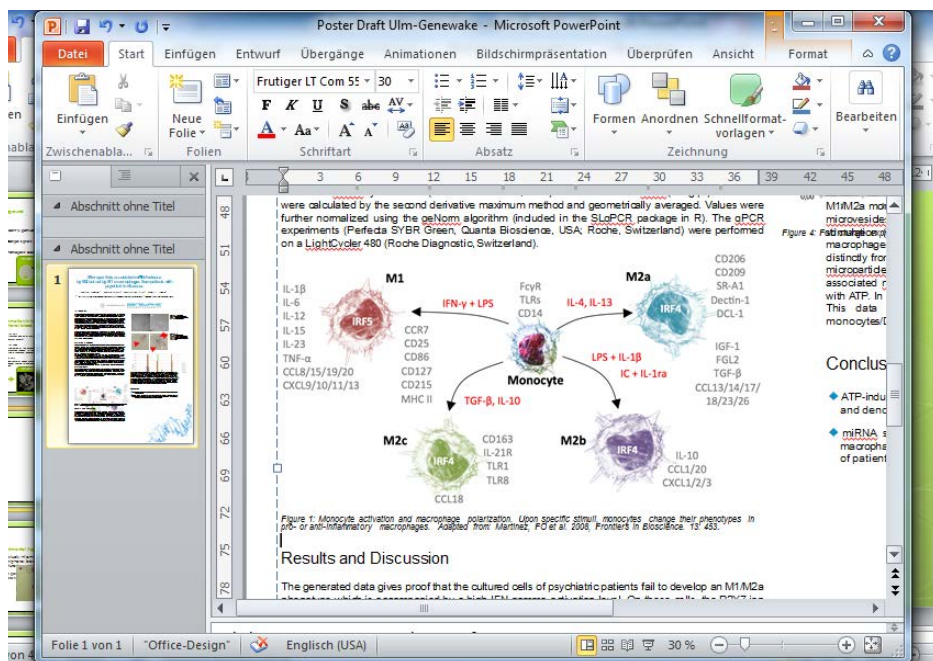


Łagodna hipertermia zwiększa aktywację TRAIL w efektorach NK, co prowadzi do rezolucji zapalenia

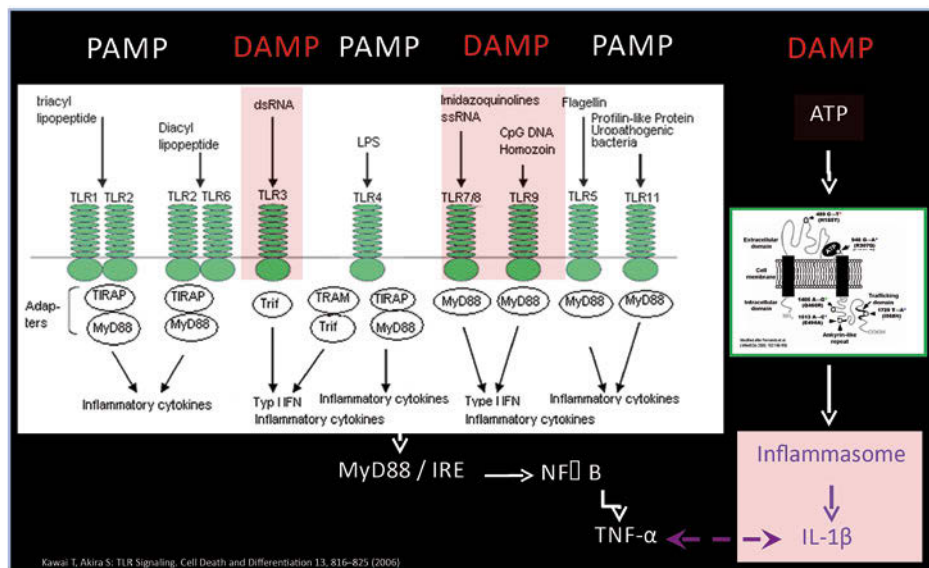
Efekt ten zachodzi w indywidualnych makrofagach i kulturach dendrytowych komórek u pacjentów z przewlekłymi stanami zapalnymi i infekcyjnymi.

Podsumowanie: Dla zastosowania metody hipertermii wobec procesu cytolizy z użyciem komórek NK i stanów zapalnych makrofagów sugerujemy użycie ex vivo stymulację całego układu krwionośnego kontrolnie w temperaturze 37°C a następnie 39,5°C lub wyższych temperatur.

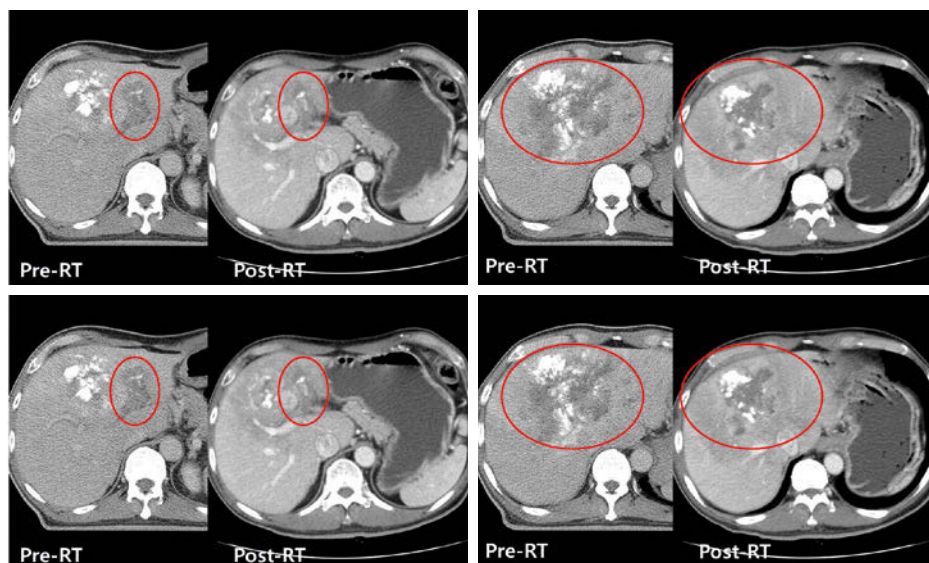
Taki system przeprowadzenia badań może przetestować przeżywalność makrofagów w stanie zapalnym po poddaniu ich różnym warunkom stymulacji ligandami receptorów TLR i temperaturą, należy przy tym wziąć pod uwagę indywidualną kondycję pacjenta. ■



Sygnaly wysyłane przez DAMAGE (DAMPs) i PATHOGENS (PAMPs)



TruCulture® *Próba ogólnej stymulacji krwi ex-vivo*



Bezpieczne współdziałanie – hipertermia i radioterapia.

Dr. Robert Hermann

*Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Westerstede, Niemcy*

1. Dane kliniczne dotyczące współdziałania hipertermii i radioterapii.

Przy lokalnie zaawansowanych, bez resekcji i przerzutów nowotworach piersi, Metaanaliza pokazała (5 rand. Studien, n=306) znaczący wzrost pełnych klinicznych remisji i zmniejszeniu o połowę wznowy przy równoległej terapii (cel – TU 60min przy średniej 43°C, 2-8 sesji). Negatywne reakcje organizmu przy tej symultanicznej metodzie zaobserwowano tylko u 11% pacjentów. Podobnymi wynikami chwaliło się Cochrane Review¹ dotyczyło to leczenia miejscowego zaawansowanego raka szyjki macicy (Lutgens L et al. Cochrane Database of Systematic Rev 2010), można było tutaj nawet wskazać korzyść odnośnie overall survival (ogólnego przetrwania) dla obu połączonych grup. Nie stwierdzono przy tym późniejszej ostrej toksyczności. Także łączona terapia dotycząca raka odbytnicy została potwierdzona jako bardziej skuteczna niż przy samej radioterapii (De Haas-Kock et al. Cochrane Database of Systematic Rev 2009).

1. Cochrane jest globalną siecią niezależnych lekarzy, naukowców, obrońców pacjentów. To organizacja not-for-profit założona z współpracowników z ponad 120 krajów zajmująca się promowaniem wiarygodnych badań i zapewniająca dostęp do informacji, wolna od reklam – przypis redakcji.

Podsumowując można stwierdzić, że pomimo często niskiej liczbie Pacjentów randomizowanych badań (z ang. random, przypadkowy – losowy rozdział badanych obiektów do grup porównawczych – red.) uwrażliwienie poprzez hipertermię jest klinicznie i patologicznie bezsporne.

2. Objasnienia biologiczne dla zaobserwowanych efektów klinicznych.

- a) Hipertermia wydaje się w szczególności celem w stosunkowo odpornej na promieniowanie Fazy S poprzez blokowanie homologicznej rekombinacji (Zagar TM EL al. Int J Hyperthermia 2010;26:618).
- b) Znaczącą przy tym rolę odgrywa indukowanie martwicy (w przeciwieństwie do apoptozy) (Mantel F al. Strahlenther Onkol 2010;186:857).
- c) Innym znaczącym przy tym efektem działania hipertermii jest poprawa natlenienia napromieniowanych tkanek. Poprzez podwyższone stężenie tlenu w warunkach beztlenowych powstają bardziej trwałe i agresywne rodniki po jonizacji H_2O
- d) Szczególne interesujące są efekty immuno – modelujące tej łączonej terapii; poprzez masowy wzrost HSP-70 oraz dalszą aktywizację komórek prezentujących antygen. Takie mechanizmy mogą wyjaśniać obserwowane czasami klinicznie efekty uboczne.

Kiedy powinno się dążyć do zastosowania kombinacji radioterapii i hipertermii?

Nie stosujemy: Jeśli metody standardowe (np. Radio + Chemio Terapia) osiągają oczekiwane działania miejscowe (np. podczas terapii adjuwantowej przy wczesnym raku piersi i.R, przy procedurze oszczędzającej piersi)

Stosujemy: Kiedy standardowe metody leczenia nie mogą być ze szczególnych przyczyn funkcjonalnych lub anatomicznych zastosowane (np. przy sutku wewnętrznym), a także przy podwyższonym poziomie ryzyka nawrotu choroby po działaniach standardowych (przy miejscowo zaawansowanym TU, agresywnym nowotworze, poszukiwaniu możliwości zachowania narządu, konieczności zmniejszania dawki przy ponownym naświetlaniu). ■

Nieoperacyjna metoda HIPEC (Dootrzewnowa Chemioterapia Perfuzyjna w Hipertermii) w kuracji późnego stadium nowotworowego wodobrzusza.

Dr. William Li et al.

*Oddział onkologiczny, Xijing Hospital,
Fourth Military Medical University, Xi'an,
China Good Doctor Medical Science
and Technology Co. Ltd., Xi'an, Chiny*

Tło badań: Kilkakrotnie powtarzana paracenteza jest często stosowaną formą terapii nowotworowego wodobrzusza, której wyniki nie są jednak satysfakcjonujące – wynoszą mniej niż 10% rocznego współczynnika przeżycia.

Dootrzewna Chemioterapia Perfuzyjna w Hipertermii jest natomiast nowszą, innowacyjną metodą leczenia.

Badania te zostały przeprowadzone by dokonać porównania terapii HIPEC z tradycyjną chemioterapią w kuracji nowotworowego wodobrzusza.

Materiały i metody: Urządzenie GD-HIPEC (Xi'an Good Doctor Medical Science and Technology, Xi'an, China) użyte zostało podczas wykonywanej w lokalnym znieczuleniu punkcji brzucha w dziesięciu centrach medycznych w Chinach.

Pacjenci z nowotworowym wodobrzuszem poddani zostali temu eksperymentowi za ich zgodą od lipca 2004 do lutego 2015 roku. Leczeni byli oni za pomocą urządzenia HIPEC (25mg/m³ leku Cisplatin przy jednoczesnym zastosowaniu metody hipertermii przez 60 minut) lub paracentezy z dootrzewnymi iniekcjami Cisplatinu.

Zarówno metoda HIPEC jak i paracenteza stosowane były co 3 dni, a trzy przeprowadzone zabiegi traktowane były jako jeden cykl terapeutyczny.

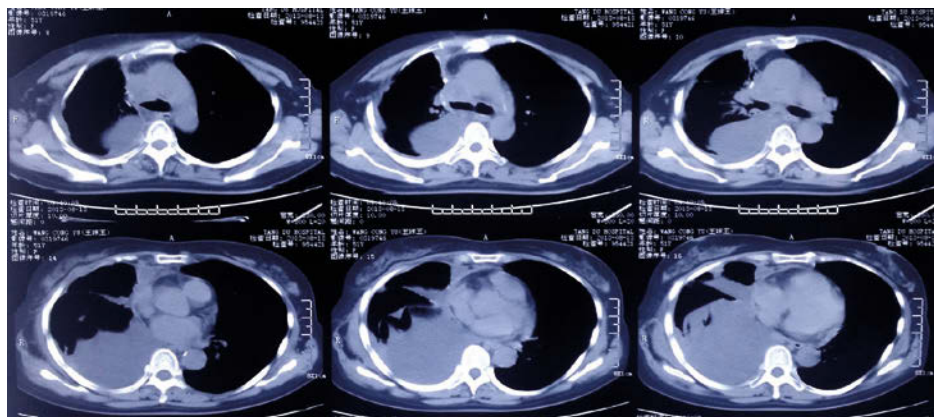
Rezultaty: Łącznie badaniu poddane zostało 898 pacjentów. 518 spośród nich leczonych było metodą HIPEC, a pozostałych 380 tradycyjną paracentezą z dootrzewnymi iniekcjami Cisplatinu.

Po sześciu miesiącach według dwóch wskaźników szanse przeżycia wynosiły w grupie leczenia HIPEC $78,5 \pm 12,5\%$ i $36,6 \pm 10,2\%$, co znacznie przewyższało wyniki w grupie kontrolnej ($20,1 \pm 9,5\%$ i $5,9 \pm 4,6\%$). Cztery tygodnie po zakończeniu terapii jej efektywność wynosiła $88,2\%$ w grupie HIPEC i $57,3\%$ w grupie kontrolnej (leczonej metodą paracentezy).

Wyniki: Metoda HIPEC jest bardziej skuteczna od tradycyjnie stosowanej terapii. Urządzenie GD-HIPEC jest proste do zastosowania w leczeniu i znacznie przyczynia się do wzrostu szans na wyzdrowienie i poprawienie jakości życia pacjenta. ■

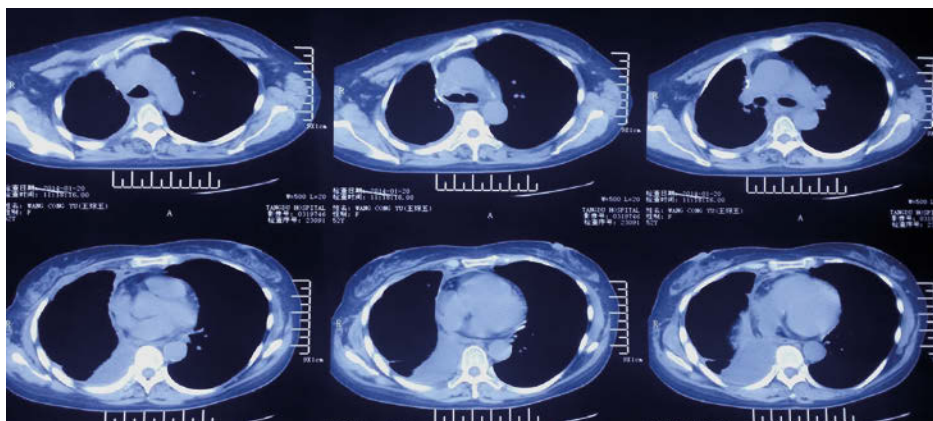
Faza #1

Wrzesień 2013, rok po operacji

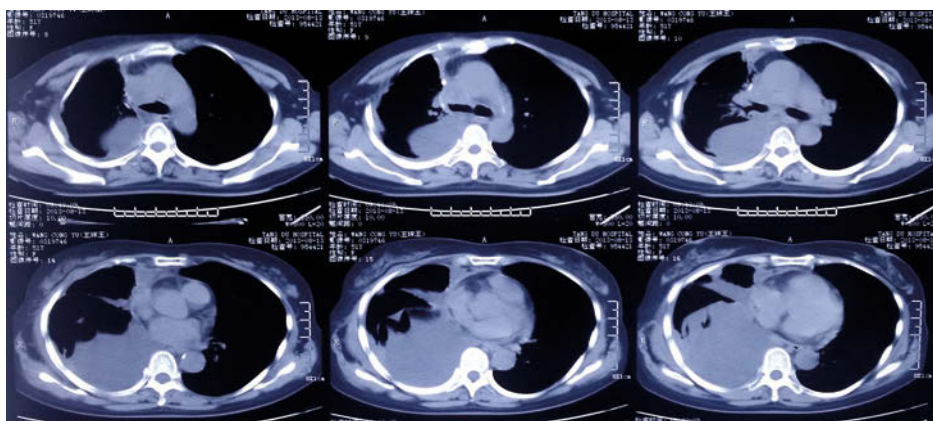


Faza #1
Oct, 2013– Jan, 2014 HIPEC + systemowa chemioterapia(SC)

3 po 3 tygodniach (HIPEC + SC)



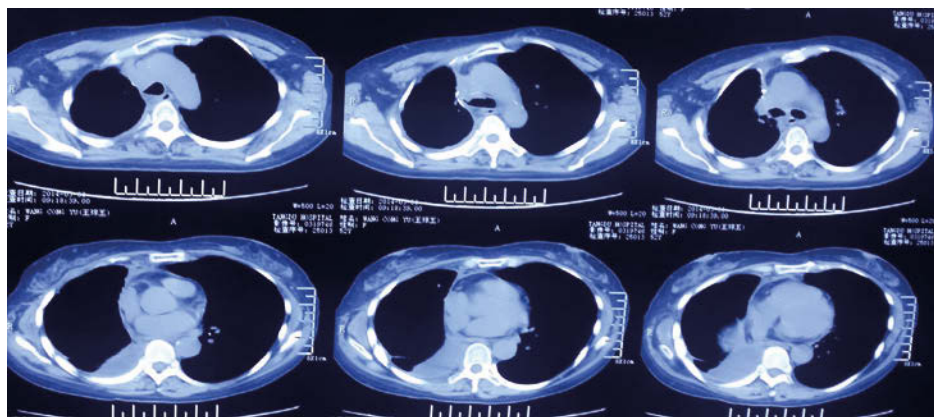
Przed HIPEC + SC



Faza #1

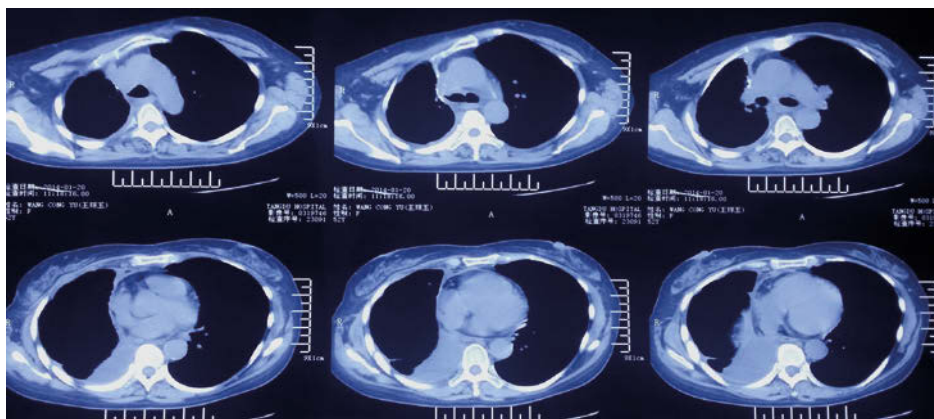
Oct, 2013– Jan, 2014 HIPEC + systemowa chemioterapia(SC)

6 tygodni później



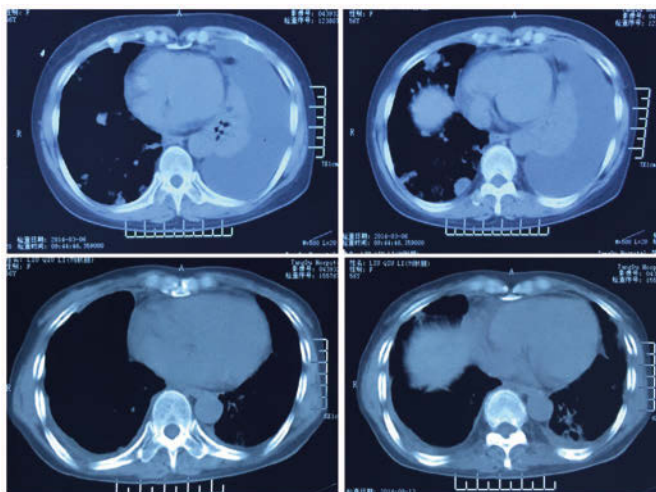
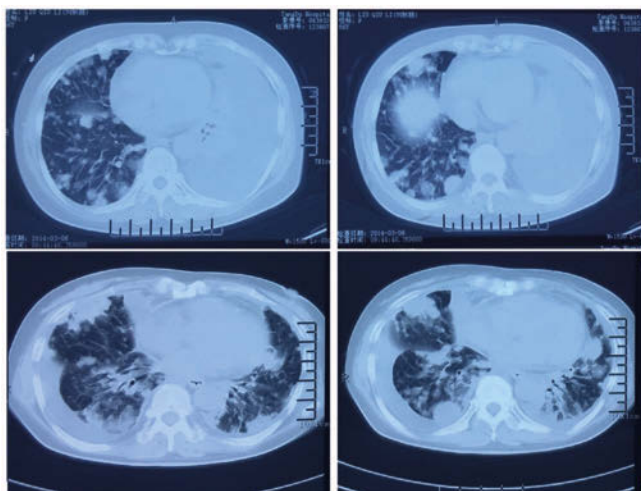
PFS > 12 miesięcy

3 tygodnie później



Faza #2
Wrzesień 2014, HIPEC @ Tangdu Hospital

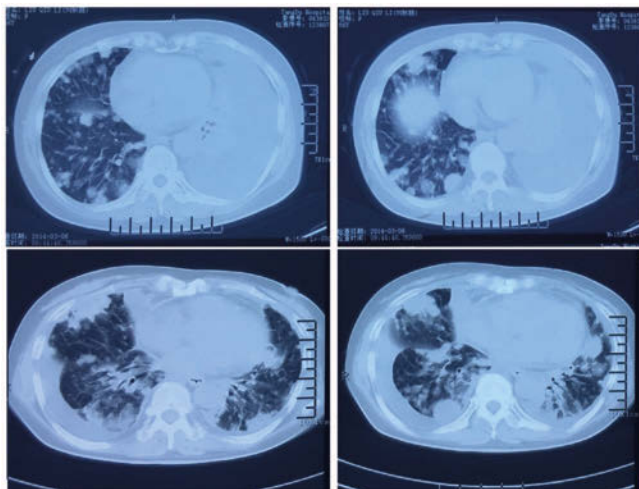
przed HIPEC



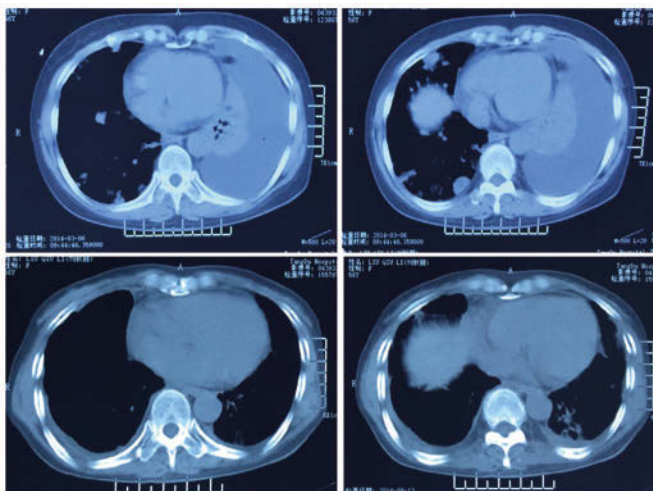
2 miesiące HIPEC, ustąpienie symptomów, PS=0

Faza #2
Październik 2014, HIPEC @ Tangdu Hospital

2 miesiące po HIPEC



PFS > 15 miesięcy



6 miesięcy HIPEC, ustąpienie symptomów, **PS=0**

wIRA – Hipertermia i ponowne napromieniowanie przy rozległych przerzutach w klatce piersiowej.

Dr. Markus Notter

Radio-Onkologie, Lindenhofspital, Berno, Szwajcaria

Właśnie zostały opublikowane najnowsze sprawozdania dotyczące nowoczesnych leków stosowanych przy nowotworach piersi, dających w części oczekiwane efekty działania. Pomimo to wprowadzane są jednak stale także nowe środki walki z chorobą, pozwalające uderzać systematyczną terapią w miejscowe, progresywne nowotwory.

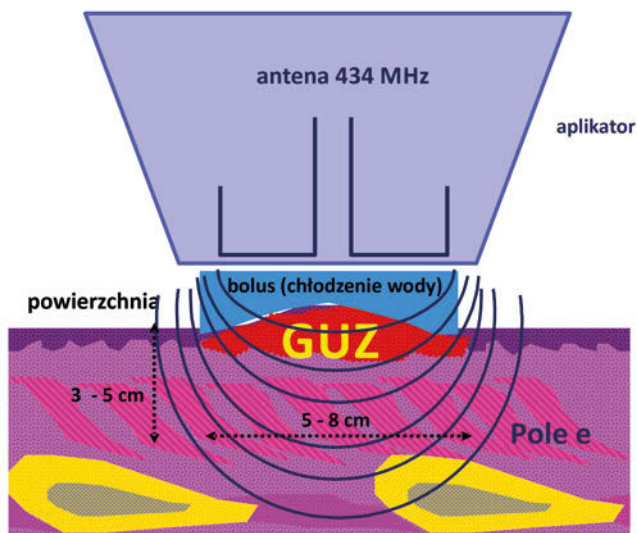
Przerzuty w klatce piersiowej po poprzedzającej terapii oszczędzającej pierś, ablacji z kolejną radioterapią lub wielokrotna chemioterapia, a także terapia hormonalna, stanowią zawsze duże obciążenie dla pacjentek oraz wymagają specjalnego sposobu leczenia. Często jednak w końcu brak regresji i oczekiwanej poprawy; ponowne naświetlanie niesie jedynie poważne ryzyko – jak zaburzenie gojenia się ran, radiogeniczną martwicę tkanek itp., bez oczekiwanego wpływu na likwidację guza, operacja z różnych powodów nie jest możliwa do przeprowadzenia, a wszystkie środki leczenia zostały wyczerpane.

Wówczas pojawia się opcja zastosowania łączonej terapii ponownego naświetlania zredukowanymi dawkami wraz z zastosowaniem powierzchniowej hipertermii. W literaturze donosi się o udanych regresjach, zanotowano nawet wyniki niektórych randomizowanych (kontrolowanych) badań, które potwierdzają te obserwacje. Zastosowano w tym celu różne techniki powierzchniowej hipertermii, najle-

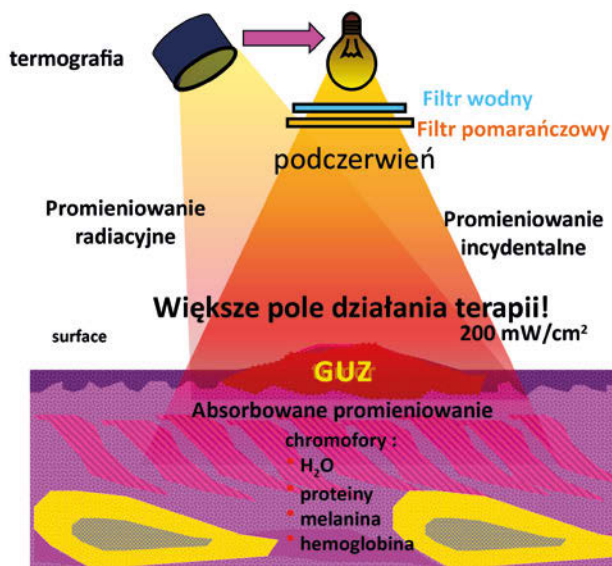
piej sprawdza się do tej pory technologia mikrofalowa. Ma ona jednak tę wadę, że z powodu właściwości fizycznych mikrofali niezwykle trudno jest leczyć rozległy, rozwinięty nowotwór. Zastosowanie filtrowanej wody promieniowania podczerwonego A mogłoby być remedium, dzięki któremu udałoby się objąć znaczną powierzchnię terapeutyczną, bez dużych technicznych kosztów. W połączeniu z termograficznym zespołem kontrolnym można by było zmierzyć całą powierzchnię leczenia i wyeliminować tak trudne powikłania jak np. poparzenia.

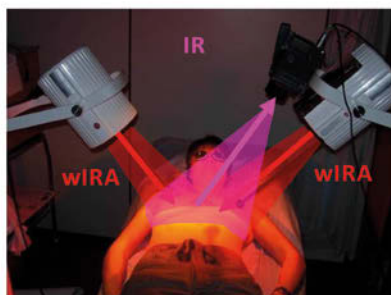
Dotyczy to doświadczenia i wyników ponad 70 pacjentek z przerzutami w klatce piersiowej, które w ostatnich 5 latach zostały poddane terapii termograficznej kontrolowanej metodzie wIRA – hipertermii wraz z małą dawką ponownego napromieniowania. ■





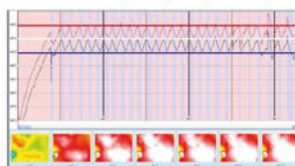
*Powierzchniowa hipertermia
termograficznie kontrolowana technika WIRA*





recurrent inflammatory breast cancer right & left chest wall

Dystrybucja temperatury 2D



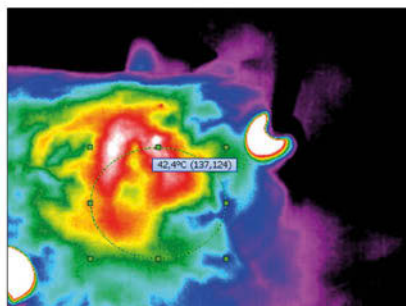
HeatControl®, Inframedic GMBH

system kontrolny

Układ bezpośrednio dot. pacjenta



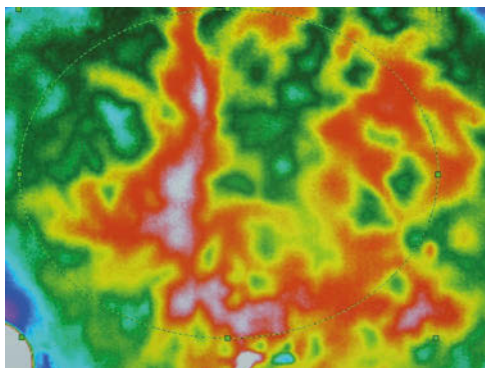
Sterowane komputerowo



Wizualna kontrola temperatury

Widoczność i wpływ:

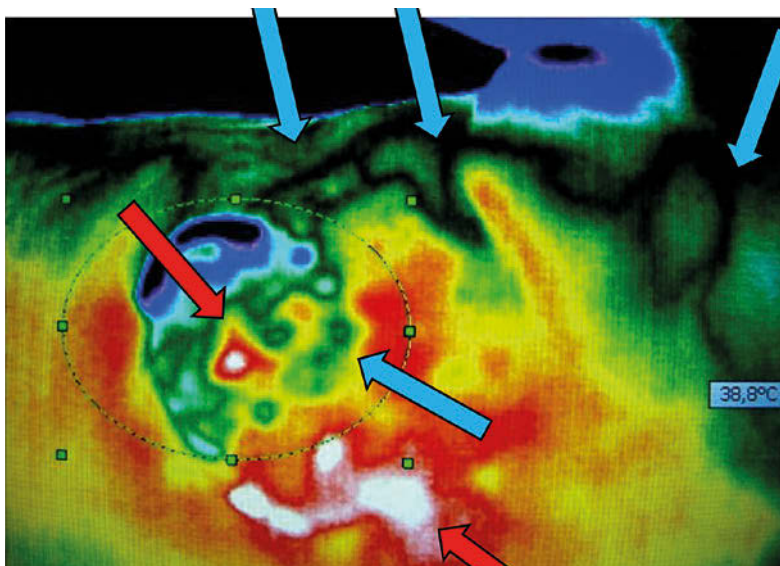
- Anatomii
- Naczyń krwionośnych
- Blizn
- Miejscowych plam



3.HT 22.9.2015

Termograficznie kontrolowane metody hipertermii wIRA

Wrażliwość na zmiany fizjologiczne podczas hipertermii



Drenaż żylny

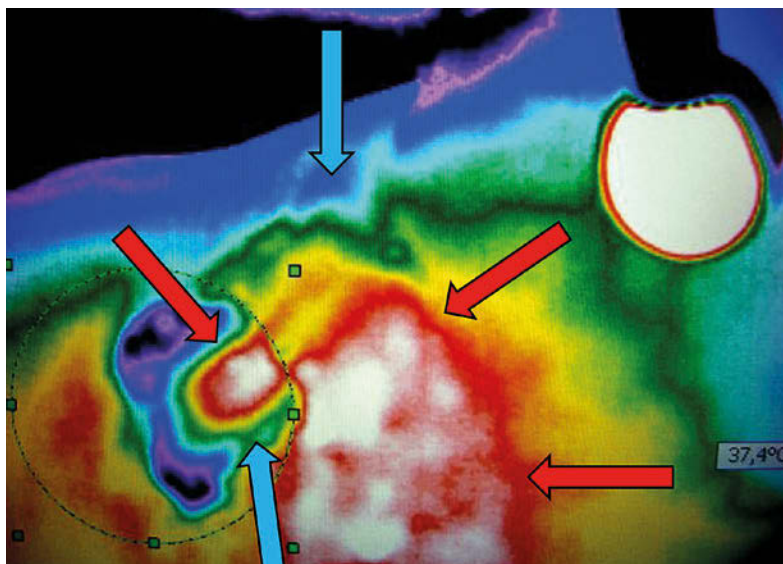
Regulacja naczyniowa

Dekompensacja krążenia

21.3.2013

Termograficznie kontrolowane metody hipertermii wIRA

Wrażliwość na zmiany fizjologiczne podczas terapii



Drenaż żylny ↘

Regulacja naczyniowa ↘

Dekompensacja krążenia ↗

5.4.2013 : 4 x 4 Gy + HT 1x/w

Hipertermia w terapii zaawansowanych nowotworów głowy i szyi.

*Prof. Dr. Nagraj G. Huilgol
Advanced Centre for Radiation Oncology, Nanavati Hospital,
Mumbai, Indie*

Zapadanie na nowotwory głowy i szyi dotyczy najczęściej mężczyzn po czterdziestym roku życia oraz osób uzależnionych od wyrobów tytoniowych.

Z powodu braku programu sprzyjającemu ich wczesnemu wykrywaniu, zwykle rozpoznawane są one już w zaawansowanym stadium. Szacuje się, że w obrębie samych tylko Indii przybywa rocznie około 175-791 nowych pacjentów. Szanse na polepszenie wskaźnika przeżycia nie wzrosły od czasu gdy chemio- i radioterapia stały się najczęściej stosowaną metodą leczenia.

Połączenie hipertermii z samą radioterapią poddane wielokrotnym próbom, okazało się przynosić dobre efekty. Ta prezentacja zawiera dane dotyczące około 700 pacjentów, leczonych za pomocą hipertermii w połączeniu z innymi metodami terapeutycznymi.

Materiały i metody: Wyniki pacjentów z histologicznie potwierdzonymi nowotworami głowy i szyi, którzy leczeni byli za pomocą hipertermii w połączeniu z radio lub chemio- i radioterapią zostały przeanalizowane z perspektywy czasu po zakończeniu leczenia.

Wszyscy pacjenci objęci zostali terapią za pomocą urządzenia Thermatron (RF), bazującym na systemie podgrzewającym o częstotliwości 8,2 MHz.

Pacjenci poddawani byli kuracji w większości raz, a w niektórych przypadkach dwa razy w tygodniu, z przerwami nie mniejszymi niż 48 godzin.

Radykalna radioterapia przeprowadzana została na przy użyciu urządzenia Telecoblat lub liniowym akceleratorze 6MV. Niektórzy pacjenci objęci zostali również cotygodniową chemioterapią w połączeniu z Cetuksymabem i trójtlenkiem diarsenu.

Łącznie leczeniu nowotworów głowy i szyi objętych zostało około 700 pacjentów, spośród których 515 poddanych zostało terapiom łączonym; u 320 zastosowano leczenie za pomocą hipertermii i radioterapii, a u 195 hipertermię oraz chemio- i radioterapię. Łączna ilość wchłoniętego promieniowania u pacjenta wynosiła około 60-70 Gy. Większość poddana została przynajmniej czterem sesjom leczenia metodą hipertermii.

Początkowa odpowiedź na leczenie różniła się w zależności od stadium choroby – w przypadku chemioterapii wynosiła około 60-70%.



Omówienie: Analiza retrospektywna wyników pacjentów, którzy leczeni byli metodą hipertermii w połączeniu z innymi typami kuracji pokazuje, że lepiej reagowali oni na leczenie i wskaźnik przeżycia był w ich grupie wyższy. Skuteczność hipertermii została udowodniona, a wyniki potwierdzają, że powinna ona być powszechnie stosowana w leczeniu nowotworów. ■

*Szacunkowa liczba nowotworów szyi i głowy według płci
– Indie – (2010-2020)*

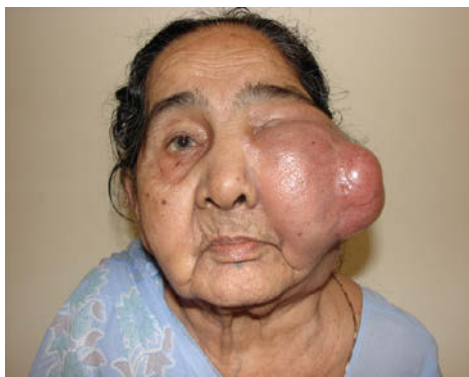
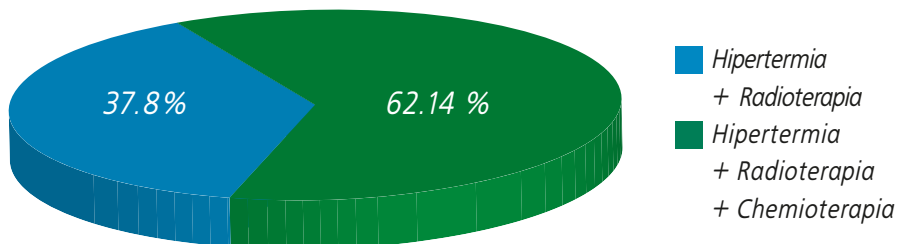
ICD10	Lokalizacja	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
2010	2015	2020	2010	2015
C00	Usta	1,889 4,091	2,429 5,185	3,040
C01-02	Język	24,735 35,278	26,589 38,052	28,583
C03-06	Jama ustna	30,920 54,660	38,380 64,525	46,784
C07-08	Ślinianka	2,840 5,321	3,053 5,321	3,282
C09	Migdałek	6,056 7,866	6,510 8,476	6,998
C10	Pozostałe części gardła	5,819 6,270	4,847	5,211 6,756
C11	Jama nosowo-gardłowa	2,244 3,775	2,413 4,078	2,594
C12-13	Gardło dolne	14,605 22,568	15,700	16,877
C14	Gardło (miejsce nieokreślone)	2,463 4,718	2,648 5,603	2,847
C30-31	Nos, zatoki etc.	2,408	2,589	2,783
C32	Krtąń	25,172 31,461	27,060 33,885	29,089
C73	Tarczycza	4,464 17,606	4,798 19,113	5,158
Nowotwory szyi i głowy		122,643	137,380	153,636
		196,065	137,380	

Pełna odpowiedź lokalna w terapii szyi i głowy: RT(183/364,50.3%)vs.
RT+HT(266/353,75.3%),Odds ratio=3.71(95%CI,2.55–5.38), $p<0.001$

Lokalizacja	Autor rok	Charakterystyka przypadku	Przeprowadzone leczenie		CR/TOTAL		Punkt końcowy	Wskaźnik niepowodzeń (95% CI)	Wartość P
			RT	RT+HT	RT	RT+HT			
Głowa- szyja	Wen. etal.,	Nosogardło	RT	RT+HT	23/49	34/49	Rcr	2.56(1.12,5.86)	0.026
Głowa- szyja	Kang. etal.,	Nosogardło	CTRT	CTRT+HT	49/78	62/76	CR	2.62(1.25,5.49)	0.011
Głowa- szyja	Huigol. etal.,	Część ustna gardła Gardło dolne	RT	RT+HT	11/26	22/28	CR	5.00(1.52,16.46)	0.008
Głowa- szyja	Hua.etal.,	Nosogardło	RT	RT+HT	73/90	86/90	RCR	5.01(1.61,15.55)	0.005
Głowa- szyja	Hiraki. etal.,	Część ustna gardła Gardło dolne	RT	RT+HT	4/15	11/15	CR	7.56(1.50,38.15)	0.014
Głowa- szyja	Hiraki. etal.,	Część ustna gardła Gardło dolne	PREOP RT	Pre op RT+HT	4/24	10/18	PCR	6.25(1.51,25.86)	0.011
Głowa- szyja	Valdagni. etal.,	Węzły chłonne szyi	RT	RT+HT	9/22	15/18	CR	7.22(1.61,32.46)	0.010
Głowa- szyja	Svetitsky PV,	Powracające nowotwory krtani	CT+RT	CT+R- T+HT	0/28	8/26	CR	26.19(1.42,481.51)	0.028

Stratyfikacja w zależności od zastosowanego leczenia

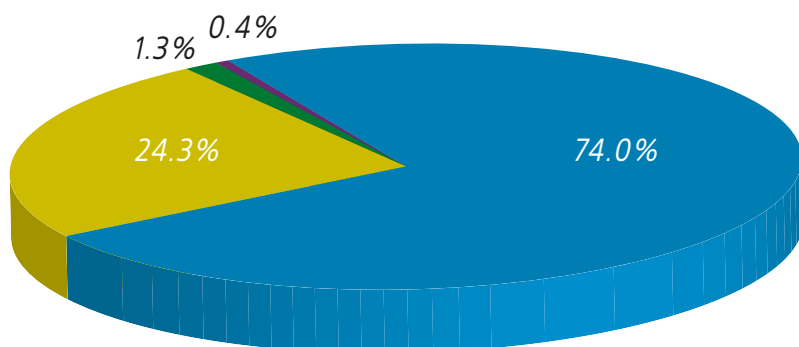
Terapia	Liczba przypadków (N=515)	Procent przypadków
Hipertermia + Radioterapia	320	62.14
Hipertermia + Radioterapia + Chemioterapia	195	37.86



Początkowa odpowiedź

Odpowiedź	Liczba przypadków (N=515)	Wyniki procentowe (%)
Pełna odpowiedź	381	74.0
Częściowa odpowiedź	125	24.3
Progresja choroby	007	1.3
Brak odpowiedzi	002	0.4
Ogólny wskaźnik odpowiedzi	506	98.3

Wyniki odpowiedzi na leczenie



- częściowa odpowiedź
- pełna odpowiedź
- postęp choroby
- brak odpowiedzi

Prezentacja drugiej fazy badań nad terapią łączącą metodę hipertermii z radioterapią.

*MD PhD Prof. Dr. Hee-Chul Park et al.
Dept. Radiation Oncology, Samsung Medical Center,
Seoul, Korea Południowa*

Cel: Ocenienie odpowiedzi na terapię w formie chemoembolizacji (TACE) w połączeniu z radioterapią i hipertermią (CERT) w leczeniu pacjentów z rakiem wątrobowo komórkowym z zakrzepicą żyły wrotnej.

Metody: Badania te zaplanowane zostały w celu jak najdokładniejszego przeanalizowania fazy drugiej opracowywania terapii. Pacjenci byli na początku poddawani leczeniu TACE, do którego po okresie jednego tygodnia dołączona została pierwsza sesja hipertermii.

Dziesięć cykli radioterapii (o wartości 35Gy) rozpoczętych zostało kolejnego tygodnia.

Sześć sesji hipertermii przeprowadzanych było dwa razy w tygodniu zgodnie z protokołem eskalacji energii.

Wzrost odpowiedzi na terapię przewidywany był w czasie jednego miesiąca po zakończeniu terapii RT na podstawie zmodyfikowanych badań RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Toksyczność oceniona została według kryteriów CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0.)

Rezultaty: Ta analiza przeprowadzona została na podstawie obserwacji pacjentów przyjętych w okresie od października 2013 roku do listopada 2014. Podczas trwania badań, 46 pacjentów (90,2%) poddanych zostało przynajmniej jednej sesji hipertermii.

Średni okres kontrolny wynosił 6,7 miesięcy (wahał się od 2 do 15 miesięcy). Pełna odpowiedź na terapię zaobserwowana została u 10 pacjentów (21,7%) a u 27 (47,8%) wystąpiła odpowiedź częściowa.

Poziom toksyczności oceniony został na poziomie I i II.

Wystąpił jeden przypadek śmiertelny, w wyniku ostrego zapalenia płuc z powikłaniami w obrębie lewego płuca, a jeden pacjent nie mógł kontynuować zaplanowanej terapii z powodu stałego podwyższania się poziomu bilirubiny po terapii TACE.

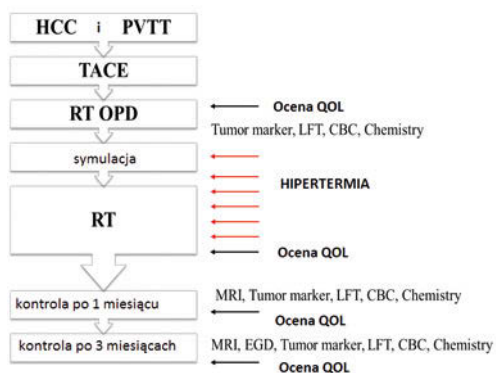
Późne bezobjawowe pojawienie się toksyn w obrębie dwunastnicy zaobserwowano u 13 (28,3%) pacjentów.

Podsumowanie: Przeanalizowanie zmodyfikowanej wersji terapii CERT wykazało obiecujący współczynnik pozytywnej odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnym poziomie toksyczności. ■



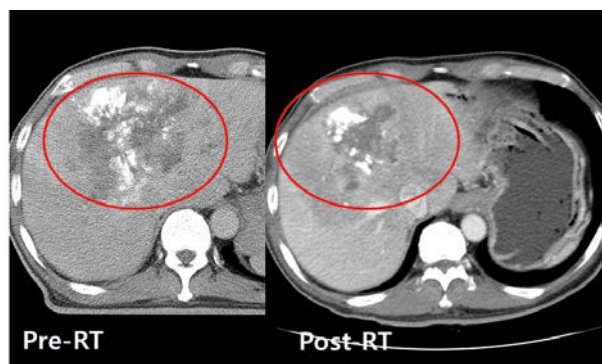
TACE + Hipertermia + RT

ClinicalTrial.gov ID: NCT01911000



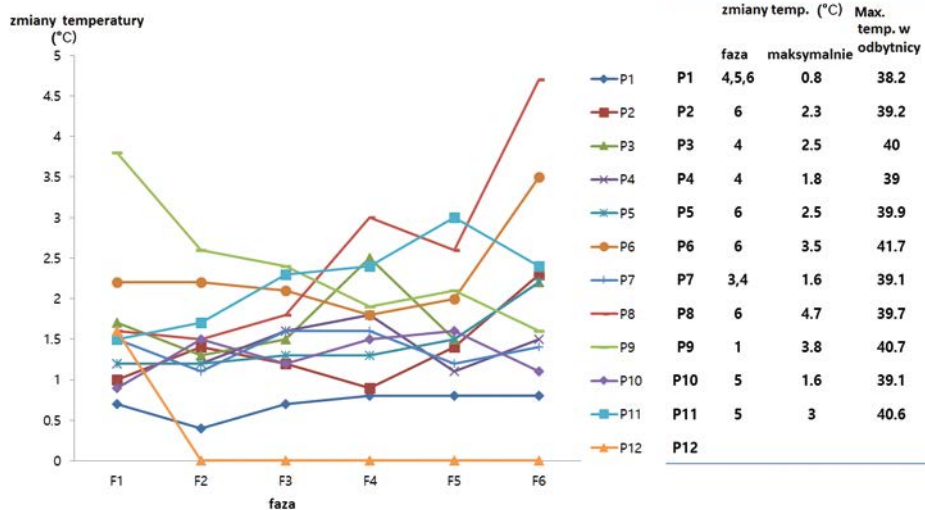
Celsius 42®

Celsius 42+GmbH, Germany



Rezultaty pomiarów temperatury

Rak odbytnicy Preop. CCRT+HT

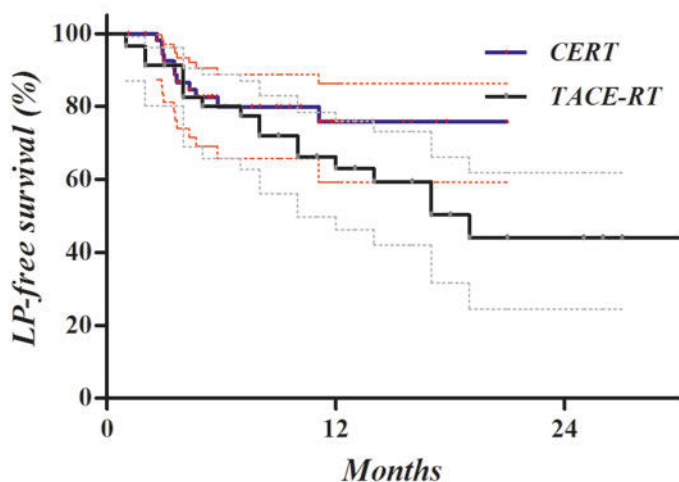


Stosowanie Hipertermii

Sesja	1	2	3	4	5	6
Dawka energii (W)	40	50	60	75	85	100
	60	70	80	100	110	120
	70	85	100	130	135	150
	90	100	120	160	160	175
	100	120	150	180	200	200
Łącznie	240	285	342	432	465	507
Odrzucenie hipertermii	7	4	2	1	4	–

Rezultaty pomiarów temperatury

Rak odbytnicy Preop. CCRT+HT

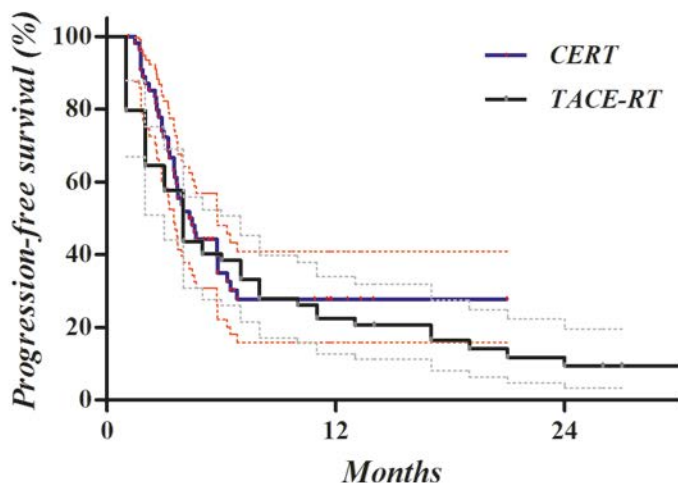


*TACE and RT w terapii pacjentów z lokalnie zaawansowanym HCC, Sang Won Kim, et al.,

Radiat Oncol J 2014;32(1):14-22, 03/2008 and 12/2010, N 204 patients

Department of Radiation Oncology, Yeungnam University Medical Center, Daegu; Departments of Radiation Oncology, MedicinSamsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Czas przeżycia bez objawów postępu choroby

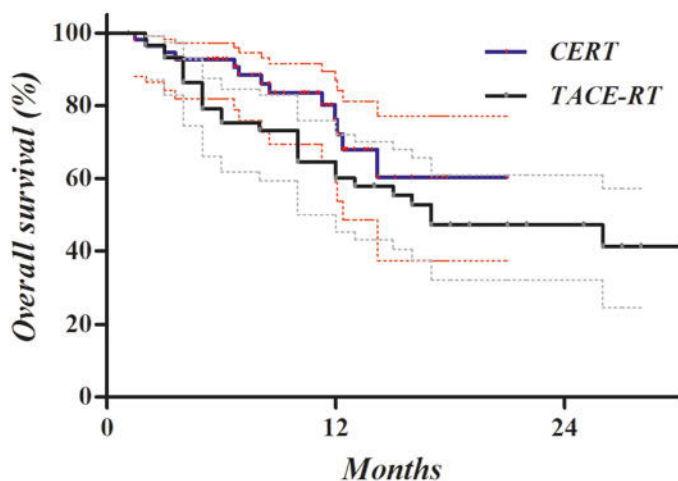


*TACE i RT w terapii pacjentów z lokalnie zaawansowanym HCC, Sang Won Kim, et al.,

Radiat Oncol J 2014;32(1):14-22, 03/2008 and 12/2010, N 204 patients

Department of Radiation Oncology, Yeungnam University Medical Center, Daegu; Departments of Radiation Oncology, MedicinSamsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Ogólny wskaźnik przeżycia



*TACE and RT w terapii pacjentów z lokalnie zaawansowanym HCC, Sang Won Kim, et al.,

Radiat Oncol J 2014;32(1):14-22, 03/2008 and 12/2010, N 204 patients

Department of Radiation Oncology, Yeungnam University Medical Center, Daegu; Departments of Radiation Oncology, MedicinSamsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Chemio-radioterapia w połączeniu z lokalną hipertermią a wyłączenie zastosowanie chemio-radioterapii w lokalnym leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy.

MD PhD Dr. Natalia Dengina

Ulyanovsk Oncology Center, Ulyanovsk, Rosja

Wprowadzenie: Pośród pacjentek ze świeżo zdiagnozowanym rakiem szyjki macicy u ponad połowy wykryto lokalnie zaawansowane guzy, w większości kwalifikujące się do podjęcia chemio-radioterapii (CRT) jako głównej metody leczenia.

Lokalna hipertermia (LRH) jest jedną z metod mogących potencjalnie zwiększyć efektywność chemio- i radioterapii, dlatego postanowiliśmy połączyć ją z terapią CRT zaawansowanego raka szyjki macicy (LACC) w przypadku pacjentek u których tego typu leczenie było najbardziej odpowiednią formą terapii.

Do tej pory nie było wiarygodnych badań przedstawiających efekty terapii CRT porównujących obraz z użyciem oraz bez użycia hipertermii u pacjentek z wykrytym rakiem szyjki macicy.

Głównym celem było przeanalizowanie możliwości skutecznego połączenia terapii LRH i CRT, wyliczenie wskaźnika możliwych komplikacji, a także szans na powodzenie leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy, przy kontroli lokalnej nowotworu oraz wyliczeniu wskaźnika przeżycia.

Metody: Między październikiem 2012 roku a listopadem 2014 roku, 37 pacjentek z rakiem szyjki macicy poddanych zostało kombinacji terapii CTR z te-

rapia LRH. Dwadzieścia dziewięć spośród nich znalazło się w fazie IIb a pozostałe osiem – w fazie III, według klasyfikacji FIGO.

Łączna dawka radioterapii przeprowadzonej do punktu A wahała się od 74 do 80 Gy. Wszystkie pacjentki otrzymywały Cisplatin w dawce 40mg/m² tygodniowo podczas całego cyklu radioterapii (4-6 infuzji).

Leczenie LRH wprowadzane było dwa lub trzy razy tygodniowo przez okres jednej godziny, poprzedzając radioterapię. Średnia ilość sesji LRH wynosiła 8 (wahała się od 5 do 10).

Rezultaty: Wszystkie 37 pacjentek ukończyło kompletną zaplanowaną terapię. Średni czas jej trwania wynosił 17,6 miesięcy (wahał się od 10 do 27 miesięcy).

Najczęściej zaobserwowanymi skutkami ubocznymi leczenia były reakcje skóry typu I i II (6 badanych), uszkodzenie błony śluzowej pochwy typu I i II (16 ba-



danych), leukopenia I i II stopnia (4 badane), zakażenie pęcherza I i II stopnia (3 badane) oraz zakażenie jelita typu I i II (8 badanych). U jednej pacjentki rozwinęło się zakażenie skóry III stopnia, u jednej pojawiła się również leukopenia III stopnia, nie wykraczało to jednak poza objawy, których można było spodziewać się przy tego typu terapii.

U jedenastu kobiet nie wystąpiły żadne komplikacje.

Trzy przypadki późniejszych zakażeń (owrzodzenie odbytnicy, wrzodziejące zapalenie jelita lub odbytnicy) zostały wykryte w trakcie dalszego okresu kontrolnego bez oznak lokalnego rozprzestrzeniania się.

Obiektywna kliniczna ocena wyników zastosowanego leczenia możliwa była po okresie minimum dwóch miesięcy od zakończenia terapii i składała się z ogólnego zbadania stanu zdrowia, badania ultrasonograficznego (USG) okolic miednicy i podbrzusza lub ich komputerowej tomografii.

Badania wykazały pełną odpowiedź na terapię u trzydziestu pacjentek (81,1%), u 13,5 procent z nich wystąpiła odpowiedź częściowa, u wszystkich spośród nich (podobnie jak u większości pacjentek z III stadium LACC) możliwa była dalsza chemioterapia.

U dwóch pacjentek (obydwie w młodym wieku, około 30 roku życia) wystąpił dalszy rozwój choroby i przerzuty nowotworu na inne narządy w okresie dwóch miesięcy. U sześciu pacjentek nastąpiła późniejsza dalsza progresja choroby, jednak jedynie u dwóch spośród nich wystąpiło lokalne pogorszenie (w obrębie szyjki macicy), u pozostałych czterech były to przerzuty na inne narządy (wątroba, płuca, węzły chłonne) pojawiające się w okresie 5-13 miesięcy od zakończenia terapii.

Dwie pacjentki zmarły po pięciu i dwudziestu trzech miesiącach po skończeniu leczenia.

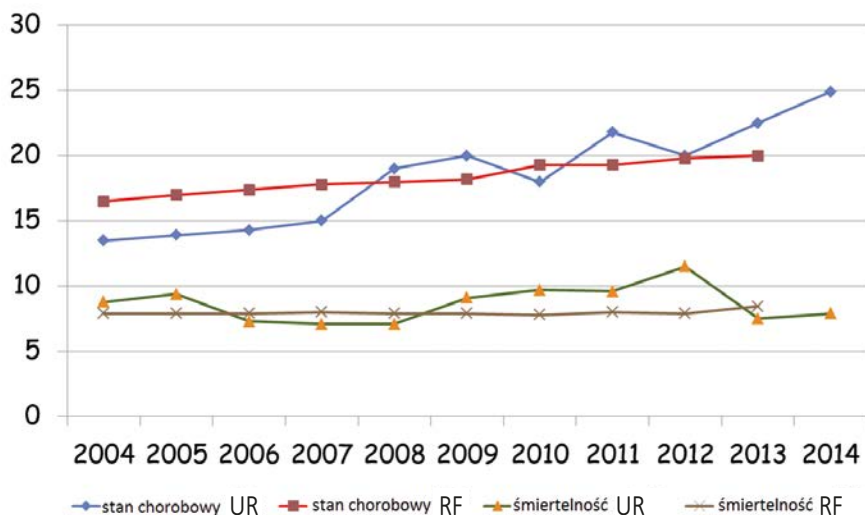
Wskaźnik przeżycia związany z lokalną kontrolą miejsca objętego wcześniej nowotworem po roku wynosił 89,2%, obliczony na podstawie ogólnego stanu zdrowia (po odliczeniu wypadków losowych) – 83,8%, realnie w tym konkretnym przypadku wyniósł on jednak 97,3%.

Podczas trwania terapii u żadnej z pacjentek nie wystąpiły również obfite krwawienia. Większość osób poddanych leczeniu zauważyła natomiast znaczne zmniejszenie odczuwanego wcześniej bólu już po pierwszej sesji LRH.

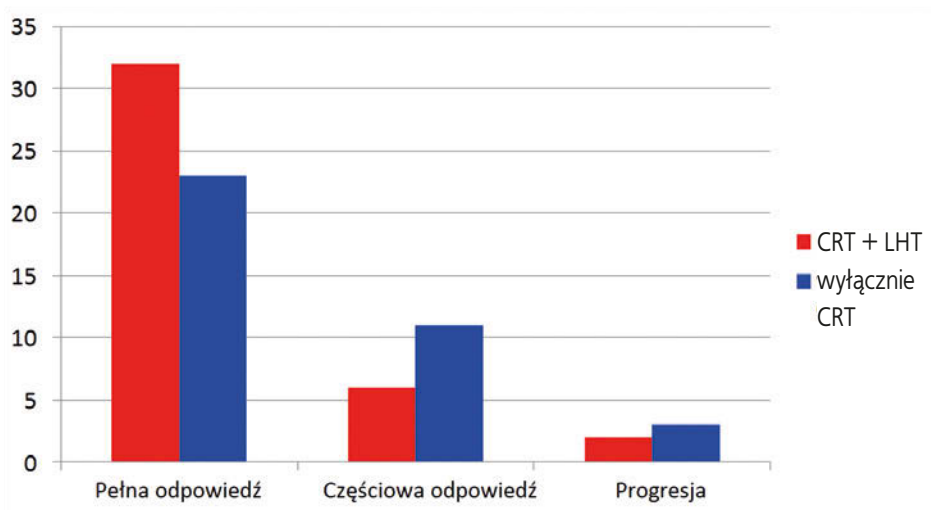
Wyniki: Połączenie terapii LRH i CRT jest dobrze tolerowaną formą leczenia, nie powodującą nasilenia skutków ubocznych ani w trakcie jego trwania, ani po jego zakończeniu i może być z powodzeniem stosowane w przypadku pacjentek cierpiących na raka szyjki macicy.

Kuracja u większości pacjentek skutkuje pozytywną odpowiedzią organizmu, czego dowodzą wysokie wyniki rocznego współczynnika przeżycia, obliczone zarówno na podstawie kontroli lokalnej miejsca objętego nowotworem, jak i ogólnej oceny stanu zdrowia... ■

*Rak szyjki macicy:
współczynnik przeżycia i śmiertelności w regionie Ulyanovsk i RF*



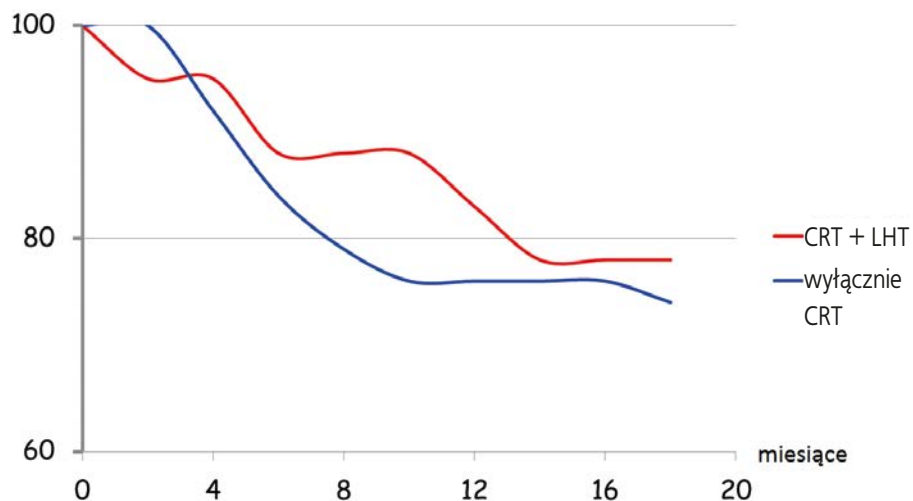
Pierwsze porównanie – odpowiedź kliniczna



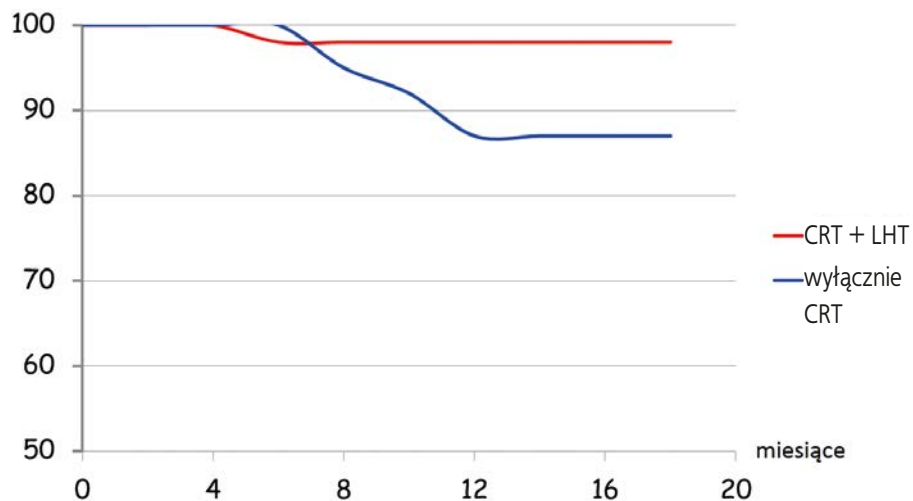
Rezultaty pierwszego porównania

	+LHT	– LHT	p
Kontrola miejscowa po 1 roku	90,0%	81,6%	>0.05
Roczny współczynnik przeżycia (bez wypadków losowych)	82,5%	76,3%	0.059
Ogólny roczny wskaźnik przeżycia	97,5%	86,8%	>0.05

Roczny współczynnik przeżycia (bez wypadków losowych)



Ogólny wskaźnik przeżycia



Gromadzenie się adenozyiny w guzach przy lokalnej terapii metodą hipertermii w temperaturze 43°C.

Konsekwencje dla systemu immunologicznego i progresja przetrwałych komórek.

Univ.-Prof. Dr. Peter Vaupel

Dept. Radio-Oncology and Radioteraphy, Klinikum rechts der Isar, Monachium, Niemcy

Metodyczne badania nad stopniem natlenienia guzów litych jednoznacznie wykazały, że rozwój hipoksji/anoksji tkankowej jest szeroko występującą patofizjologiczną cechą charakterystyczną bardzo wielu występujących u ludzi guzów złośliwych.

Jako rezultat tej charakterystycznej własności występuje gromadzenie się (w zakresie 0.05-0.1mm) adenozyiny (ADO), spowodowane intra- i ekstrakomórkowym wydzielaniem ADO. Ekstrakomórkowy katabolizm nukleotydu adeninowego we wrażliwych na hipoksję (hypoxia-/HIF-1-sensitive), połączonych błonami ecto-5'-nukleotydazami (CD39 i CD73) najprawdopodobniej stanowi główne źródło ADO w otocze komórek nowotworowych podczas specyficznych modyfikacji genetycznych, występujących w okresie rozwoju nowotworu.

Ekstrakomórkowa ADO może oddziaływać poprzez autokrynowe i parakrynowe wiązanie receptorów przy aktywności różnych intrakomórkowych struktur sygnalizujących.

Spowodowana niedotlenieniem aktywacja receptorów może prowadzić do szerokiego spektrum reakcji immunosypresyjnych, powodujących „ucieczkę” komórek nowotworu z tkanek objętych odpowiedzią odpornościową (np. zahamowanie CD4+, CD8+, NK i komórek dendrytowych, aktywacja limfocytów Treg i komórek supresorowych pochodzących ze szpiku, oraz polaryzacja MDSC i M2 makrofagów.

Oprócz tego następuje wzrost nowotworu, a złośliwe przerzuty przyspieszane są przez wywołaną ADO bezpośrednią stymulacją rozrostu komórek rakowych, ich migracją, inwazyjnym metastatycznym rozprzestrzenianiem i wzmożeniem produkcji molekuł stymulujących angiogenezę nowotworu. Spowodowane hipoksją gromadzenie się ADO może odgrywać więc decydującą rolę w rozwoju nowotworu i jego wielopoziomowej patofizjologicznej progresji (Vaupel&Mayer, Adv. Exp. Med. Biol., in press, 2015).

W tym kontekście zostało przedstawione, że powodowane hipoksją gromadzenie się ADO może być jednym z głównym czynnikiem hamowania przeciwnowotworowych mechanizmów obronnych układu odpornościowego. Przy dużym zasięgu choroby, rozwój nowotworu w dużej mierze powodowany jest produkcją ADO, jednocześnie w komórkach rakowych i komórkach zrębowych (komórki Th T17, MDSC), przeważnie poprzez aktywację receptorów A2A i A2B.

Jak odnotowano wcześniej, temperatury guza większe od 42.5°C mogą znacznie wzmacniać hydrolizę ATP, czego rezultatem jest produkcja katabolitów purynowych w tym ADO. Z tego powodu postanowiliśmy przetestować czy ADO gromadzone jest w guzach przy lokalnej hipertermii w temp. 43°C w odpowiednich warunkach biologicznych, co mogłoby wspomagać wyżej przedstawiony mechanizm immunosupresyjny i rozwój nowotworu.

Przy lokalnej hipertermii w 43°C przez okres jednej godziny, zaobserwowano wzrost hipoksji nowotworu, czemu towarzyszyło czterokrotne zwiększenie się koncentracji ADO.



Ta dodatkowa formacja ADO w warunkach lokalnej hipertermii w 43°C może potencjalnie wywołać progresję przetrwałych komórek nowotworu poprzez migrację/ zanikanie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, szczególnie pobudzonej przy gorąco wywołanej przez hipertermię (CALDERWOOD, Int. J. Hypertermia 21, 713-716, 2005). ■

Symposium w Krakowie

14.11.2015 odbędzie się w Krakowie Symposium „Nowoczesna Hipertermia” organizowane przez Polskie Towarzystwo Hipertermii, Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie e.V oraz Małopolskie Centrum Hipertermii.

Informacja o programie symposium dostępna na stronie:

www.hipertermia-krakow.pl

Serdecznie zachęcamy Państwa do regularnego zapoznawania się z czasopismem „Aktualności Medyczne” oraz uzupełniającego je i dostarczającego najważniejszych wiadomości newslettera.

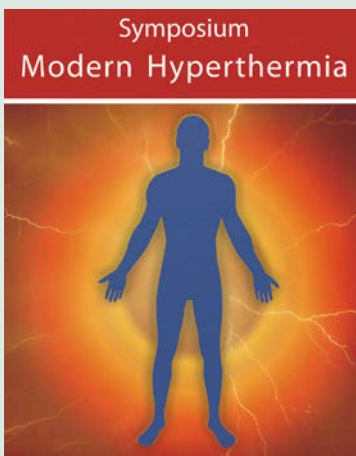
Zapraszamy do współpracy również autorów artykułów z zakresu medycyny, farmacji i psychologii oraz pacjentów, którzy chcieliby podzielić się swoimi doświadczeniami.

Prosimy o kontakt drogą mailową lub pocztową na adres Polskiego Towarzystwa Hipertermii.

Pomóżcie nam pomagać innym!

Polskie Towarzystwo Hipertermii zaprasza wszystkich darczyńców do wspierania działalności, dzięki której pacjenci mają dostęp do bezpłatnych informacji z dziedziny onkologii i promowania zdrowego stylu życia.

Nr konta: 72 1910 1048 2101 0462 7925 0001



Zapraszamy do publikacji autorów artykułów z zakresu medycyny, farmacji i psychologii. Czekamy na oceny naszego czasopisma przez czytelników a także relacje pacjentów, którzy chcieliby się podzielić swoimi doświadczeniami.

Prosimy o nadsyłanie materiałów drogą mailową lub pocztową na adres
Polskiego Towarzystwa Hipertermii.



powstało w 2013 r. z inicjatywy lekarzy oraz osób bezpośrednio dotkniętych chorobą nowotworową i rozumiejących problemy z którymi borykają się chorzy na raka. Wspólne przeżycia i problemy napotymane podczas poszukiwania sposobów optymalnego leczenia z zastosowaniem najnowszych metod, a także różne bariery administracyjne doprowadziły do idei zrealizowania tego projektu. Cel – pomóc innym chorym.

Poprzez kooperację z niemieckimi ośrodkami mamy możliwość zastosowania najbardziej efektywnych metod leczenia. Nasz zespół składa się z pasjonatów stawiających zdrowie pacjentów na pierwszym miejscu, każdego traktując w indywidualny sposób tak, aby otrzymał terapię dopasowaną do jego potrzeb. Nasi specjaliści dokładają wszelkich starań aby każda osoba, która trafia do Małopolskiego Centrum Hipertermii otrzymała najlepszą możliwą terapię.

Zaleca się stosowanie hipertermii w przypadku:

- **Pierwotnych nowotworów**
- **Nawrotów nowotworowych**
- **Przerzutów nowotworowych**
- **Nasilonego bólu nowotworowego**

Jak również w przypadkach niektórych nieonkologicznych chorób, takich jak:

- **Nadciśnienie tętnicze**
- **Choroby reumatologiczne**
- **Borelioza**



Więcej informacji o hipertermii oraz innych metodach
znajdą Państwo na naszej stronie internetowej:

www.hipertermia-krakow.pl



hipertermia@hipertermia-krakow.pl
www.hipertermia.krakow.pl

Zapraszamy do odwiedzenia stron partnerskiego czasopisma
Aktuelle Gesundheits-Nachrichten, które od czterech lat ukazuje się
na rynku niemieckim: www.eanu.de



oraz zapoznania się z pierwszym
na polskim rynku polskim
wydaniem, które ukazało się
we wrześniu b.r.

WYDAWCA: Polskie Towarzystwo Hipertermii, ul. Garncarska 8/2, 31-115 Kraków
• **NAKŁAD:** 5000 egzemplarzy • **ZESPÓŁ REDAKCYJNY:** Aleksandra Stańczewska,
dr med. Andreas – Hans Wasylewski, Alicja Stańczewska, Wojciech Pugowski
• **ZDJĘCIA:** Alicja Stańczewska, www.fotolia.pl, baza zdjęć EANU, Celsius42,
von Ardenne.

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść publikowanych tekstów.
Podglądy w nich zawarte są poglądami ich autorów.

