

Aktualności Medyczne

Kraków 2015

Symposium
Modern Hyperthermia



„Modern Hyperthermia” – Sympozjum w Krakowie.



Drodzy Czytelnicy,

Oddajemy w Państwa ręce kolejne specjalne wydanie „Aktualności Medycznych”. Publikujemy w nim część mate-

riałów prezentowanych

podczas Sympozjum Hipertermii, które miało miejsce 14.11.2015 w Hotelu Sheraton w Krakowie. Odbyło się ono dzięki Polskiemu Towarzystwu Hipertermii, Małopolskiemu Centrum Hipertermii i Niemieckiemu Towarzystwu Hipertermii DGHT.

Pomysłodawcą i inicjatorem przedsięwzięcia był dr Andreas Wasylewski – prezes Polskiego Towarzystwa Hipertermii.

Sympozjum zgromadziło lekarzy z wielu krajów, stało się doskonałym pretekstem do spotkania i wymiany poglądów. Jego głównym celem było jednak propagowanie Hipertermii w Polsce, gdzie metoda ta ciągle przyjmowana jest dość sceptycznie. Tymczasem w zachodniej Europie, Ameryce i Azji stosowana jest od lat przy integracyjnym leczeniu wielu chorób, przede wszystkim nowotworowych.

Właśnie postrzeganie leczenia jako wielokierunkowych działań jest zadaniem współczesnej medycyny.

Terapia powinna być dobierana indywidualnie dla konkretnego pacjenta, a różne metody leczenia mogą się wzajemnie uzupełniać i wzmacniać swoje działania – oto konkluzja tego Sympozjum.

Zagraniczni lekarze stosujący Hipertermię w swojej praktyce od lat, udostępnili polskiemu początkującym kolegom konkretne wyniki badań, które świadczą o skuteczności tej metody w kompleksowej terapii antyrakowej, a także w leczeniu wielu innych chorób i dolegliwości. Obszerną prezentację pracy z wykorzystaniem Hipertermii przedstawiła też prof. dr med. Beata Śpiwanekiewicz z Warszawy. Przestrzegająca ona również przed nieuczciwymi ośrodkami, które mają wpływ na negatywne postrzeganie Hipertermii przez wiele środowisk medycznych w Polsce.

„Modern Hyperthermia” – takie było hasło naczelne tego Sympozjum, nawiązywało do nowoczesnego leczenia pacjenta poprzez wykorzystanie wszystkich możliwych do tego środków, w tym Hipertermii, przez pełnych pasji lekarzy – specjalistów. ■

Aleksandra Stańczewska

Aleksandra Stańczewska
Redaktor Naczelna

■	Niekwestionowane znaczenie hipertermii.	2
■	Rola hipertermii w nowoczesnej onkologii.	4
■	Hipertermia i naświetlanie protonowe w nieoperacyjnym mięsaku tkanek miękkich: pierwsze wyniki badania „HYPROSAR”.	12
■	Aktywowanie „seryjnych zabójców” komórek nowotworowych za pomocą sztucznie wywołanej gorączki: Hipertermia jako wsparcie immunoterapii raka.	18
■	Nieonkologiczne zastosowanie hipertermii całego ciała.	22
■	Obserwacje re-napromieniowywania i hipertermii-wIRA w nawrotach raka piersi.	28
■	Ewaluacja terapii temperaturą w onkologii.	38
■	HIPEC w terapii złośliwych wysięków i karcynozy otrzewnej.	44
■	Połączenie hipertermii i chemioterapii jako terapii trzeciej linii w metastatycznym nowotworze jelita grubego.	49
■	Immuno-Chemio-Radio-Elektro-Termoterapia plan terapii onkologicznej bez licznych efektów ubocznych w trzech fazach.	51
■	Symposium w Krakowie – galeria.	54

Niekwestionowane znaczenie hipertermii.



Dr med. Andreas Wasylewski
Prezydent Polskiego Towarzystwa Hipertermii

Drodzy Czytelnicy,
Kolejne wydanie „Aktualności Medycznych” jest poświęcone Sympozjum Hipertermii, które odbyło się w Krakowie w listopadzie 2015 roku. Przybyło wielu znakomitych specjalistów z Europy i USA. Spotkali się Prezydenci i członkowie Zarządów Europejskiego Towarzystwa Hipertermii, Niemieckiego Towarzystwa Hipertermii i Polskiego Towarzystwa Hipertermii, którzy uświadomili uczestnikom Sympozjum jak intensywnie rozwijają się badania naukowe nad zastosowaniem hipertermii w leczeniu chorób nowotworowych.

Polska, która jeszcze przed paru laty posiadała tylko 3 pracujące ośrodki leczenia hipertermią, obecnie z 18 ośrodkami jest jednym z najszybciej rozwijających się krajów stosujących metody hipertermii w medycynie. Niestety jest w naszym kraju jeszcze wielu lekarzy, a nawet kierowników ośrodków onkologicznych, którzy negują osiągnięcia leczenia hipertermią, a którzy zostali przez Komitet Organizacyjny Symposium serdecznie zaproszeni do Krakowa. Żadna z tych osób niestety nie przybyła na to ważne spotkanie i nie zapoznała się z najnowszymi badaniami naukowymi i klinicznymi w onkologii. Jako lekarzowi żyjącemu i pracującemu w Berlinie jest mi trudno zrozumieć, że w Polsce można negować i krytykować metodę terapii, równocześnie nic nie wiedząc o jej aktualnym rozwoju i wynikach badań klinicznych. A może jest to po prostu taka polska dusza...?

Wszystkie referaty były bardzo interesujące, dobrze udokumentowane i profesjonalnie prowadzone, tak że ponad 130 młodych lekarzy i naukowców, którzy przyjechali z całej Polski do Krakowa, wypowiadali się bardzo pozytywnie o organizacji i informacjach, które zdobyli w czasie Sympozjum. Szczególnie referat Prezydenta Europejskiego Towarzystwa Hipertermii Profesora Gerarda van Rhoona z Rotterdamu wykazał ile ośrodków hipertermii na całym świecie prowadzi badania 3 fazy i jakimi wynikami możemy się poszczycić. Dokładne dane zostały przedstawione w poszczególnych artykułach tego wydania specjalnego.

Konkluzją Sympozjum w Krakowie może być z pewnością jednoznaczne stwierdzenie, że hipertermia jest obok operacji, naświetlania, chemoterapii i immunoterapii, następnym ważnym i uzupełniającym sposobem leczenia chorób nowotworowych. ■



Rola hipertermii w nowoczesnej onkologii.

*Prof. G. C. van Rhoon, PhD
Erasmus MC Cancer Institute, Dept. Radiation Oncology,
Rotterdam, Holandia
President European Society for Hyperthermic Oncology*

Wykorzystanie ciepła do walki z komórkami nowotworowymi sięga historii starożytnej, a pierwsze pisemne odniesienia można znaleźć w datowanym na ok. 1600 lat p.n.e. Papirusie Edwina Smitha, traktacie na temat chirurgii. Od tamtej pory wielokrotnie obserwowano korzyści wynikające z hipertermii, ale dotyczyły one głównie spontanicznej regresji u pacjentów cierpiących z powodu gorączki wywołanej infekcją. Upłynęło wiele czasu, zanim pod koniec XIX wieku zastosowano u pacjentów hipertermię w zakresie temperatur 40-44 °C z użyciem zewnętrznych urządzeń nagrzewających. Od lat 60-tych obserwowano wielki potencjał hipertermii do uwrażliwiania tkanki nowotworowej na działanie radioterapii i chemioterapii. Wywołało to duży entuzjazm i zainicjowało wiele badań fazy III w celu potwierdzenia sukcesów klinicznych z zastosowania hipertermii do radioterapii. Szereg randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych przez ESHO i RTOG wykazało pozytywne rezultaty i potencjalne korzyści hipertermii w odniesieniu do rozległych i nawracających nowotworów. Ponadto przeprowadzono również dwa badania kliniczne RTOG, które nie wykazały korzystnego wpływu, za co obwiniono zastosowanie nieodpowiedniej techniki grzewczej. W dodatku hipertermię uznano za metodę wymagającą dużych nakładów pracy. W tym samym czasie nastąpił intensywny rozwój radioterapii, wprowadzono wiele obiecujących leków, co spowodowało gwałtowny spadek zainteresowania hipertermią. Po dwóch dekadach i kilku nowych pozytywnych badaniach III fazy, dał się zauważyć powolny wzrost ponownego zainteresowania hipertermią. Dutch Deep Hyperthermia Trial (DDHT) było pierwszym bada-

niem, które pokazało, że połączenie hipertermii i radioterapii w leczeniu miejscowym zaawansowanego raka szyjki macicy spowodowało podwojenie 3-letniego całkowitego przeżycia (OS). Kolejne, inne badania wykazały wzrost przeżycia w patologiach nowotworowych.

U pacjentów ze zrakowaceniem otrzewnej wynikającym z raka jelita grubego, leczonych dootrzewną hipertermiczną chemioterapią (HIPEC), przeżycie swoiste dla choroby wzrosło z 12 do 22 miesięcy. U pacjentów z nienaciekającym rakiem pęcherza moczowego połączenie hipertermii z MMC zwiększyło 3-letnie przeżycie z 40% do 83%. W przypadku guzów nosa i gardła dodanie metody termicznej wykazało w jednym z badań 10% wzrost bezwzględny (63% vs. 73%) 5-letniego przeżycia bez progresji (PFS), a kolejne badania wykazały 19% wzrost 3-letniego OS. W ostatnim ECCO, Issels i współpracownicy podają, że połączenie hipertermii i standardowego leczenia miejscowego mięsaka tkanek miękkich wysokiego ryzyka poprawiło 5-letnie OS z 51% na 63%. Takie dobre wyniki spowodowały dwojakie publiczne komentarze. W artykule wstępnym „Radiotherapy and Oncology” Jens Overgaard stwierdza, że nadszedł czas na ‘trzecią rundę’ w hipertermii przy wykorzystaniu lepszych metod skupiania promieniowania i podwyższania ciepłoty. To powinno być wyzwaniem dla nas w jednoczesnym



stosowaniu promieniowania i ciepła. W artykule dla Lancet Oncology, Januszewski i Stebbig stwierdzają, że „nieliczne, ale imponujące badania dowodzą, że hipertermia nie jest jedynie niepotwierdzoną technologią, ale taką, która zasługuje na dalsze inwestycje i badania”. Silnie kontrastuje z nim artykuł Instytutu Ludwiga Boltzmanna stwierdzający, że korzyści ze wspomagającego stosowania hipertermii nie zostały wykazane w przekonujący sposób. To na tym etapie nasze dążenia do uznania hipertermii dopiero się zaczynają. Jednocześnie jest niezwykle ważne, abyśmy nie powtarzali poprzednich błędów.

Przyszłość hipertermii w ogromnym stopniu zależy od naszej zdolności do przedłożenia dowodów klinicznych potwierdzających, że połączenie hipertermii i radioterapii lub chemioterapii, znacząco zwiększa przeżywalność pacjentów. Takie nowe badania muszą być starannie zaprojektowane z zadbanie o ich właściwą rangę tj. wystarczającą liczbę pacjentów, odpowiednie punkty końcowe oraz doskonałe monitorowanie jakości leczenia. Przy właściwym monitorowaniu, jakość leczenia mogłaby być nawet użyta jako czynnik kategoryzujący w analizie wyników leczenia. Poza dodatkowymi testami z randomizacją, powinny być prowadzone badania sprawdzające czy ostatnio wykazane biologiczne efekty hipertermii, tj. degradacja BRCA2, wzmocniona odpowiedź immunologiczna, poprawa utlenienia po 24 godzinach, wystąpią również przy dawkach ciepłych osiąganych podczas leczenia klinicznego. W połączeniu z termo-wrażliwymi liposomami hipertermia może być również bardzo przydatna do ukierunkowanego dostarczania leków do nowotworu. I tu znowu może być wykorzystanych wiele mechanizmów, np. wzmocnione wynaczynienie, zwiększenie stężenia leku, uwrażliwienie. Wreszcie – innowacyjne technologie nagrzewania powinny zapewnić lepiej kontrolowane i skoncentrowane aplikowanie hipertermii, co może pociągnąć za sobą wiele pozytywnych efektów; dalszą poprawę wyników leczenia, skrócenie czasu kuracji, lepszą akceptację hipertermii przez pacjenta, lekarzy, ubezpieczenia zdrowotne itp. Pracując razem, powinniśmy sprostać wielu z powyższych wyzwań. To umożliwi również hipertermii osiągnąć istotną rolę we współczesnej onkologii. Jak wyjaśniono, w chemioterapii hipertermia wzmocni efekty celowanego leczenia farmakologicznego, podczas gdy w nowoczesnej hipofrakcjonowanej radioterapii znajdzie zastosowanie w zwalczaniu hipoksyjnych komórek nowotworu. ■

Badania Fazy III monitorujące regularne stosowanie metody hipertermii w różnych krajach 24 pozytywne przypadki terapii RT lub CT ± HT

ŹRÓDŁO	LECZENIE	GUZ	PUNKT KOŃCOWY	ZMIANY	RT/CT	RT/CT+HT
Zhao (2014)	RT	Nosogardto	3yrOS	83	54%	73%
Huigol (2010)	RT	Głowa i szyja	CR	54	42%	79%
Hua(2010)	RT+CT	Nosogardto	Syr PFS	180	63%	73%
Issels (2010)	CT	Sarkoma tkanki miękkiej	med. DPS	340	16.2 m	31.7 m
Jones (2005)	RT	Różne (wcześniej naświetlane)	CR	109 39	42% 24%	64% 68%
Colombo (2003)	CT	Pęcherz	2yrOS	75	40%	83%
Verwaal (2003)	CT (hipec)	Odbyt	med- Surv.	105	12.6 m	22.3 m
Harima (2001)	RT	Szyjka macicy	CR	40	50%	85%
Van der Zee (2000)	RT	Pęcherz, szyjka macicy, odbyt	3yrOS	358	24%	30%
Sneed(1998)	RT	Glejak	2yrS	112	15%	31%
Vemon(1996)	RT	Klatka piersiowa Wcześniej naświetlane	CR	308 39	41% 39%	59% 79%
Wang (1996)	RT	Przełyk	3yrS	123	24%	42%
Overgaard (1995)	RT	Czerniak	2yrNED	1.14	28%	48%
Kitamura(1995)	RT,CT	Przełyk	CR	66	6%	25%
You (1993)	RT, surg.	Odbyt	pCR	122	5%	23%
Sugimachi (1992)	RT, CT, surg.	Przełyk	Złagodzenie	53	8%	70%
Strotsky(1991)	RT, surg.	Pęcherz	3yrS	102	67%	94%
Berdow(1990)	RT, surg.	Odbyt	5yrS	115	7%	36%
Kakehi (1990)	RT	Odbyt	Odpowiedź	14	20%	100%
Engelhardt(1989)	CT	Płuco	Odpowiedź	44	36%	60%
Egawa (1989)	RT	Różne organy	Odpowiedź	92	63%	82%
Valdagni (1988)	RT	Gardło	CR	44	41%	83%
Datta (1987)	RT	Szyjka macicy	CR	61	31%	55%
Kohno(1984)	CT	Pochwa/wagina	Odpowiedź	65	19%	59%

10 nie prowadzących do konkluzji obserwacji terapii RT lub CT ± HT

International Journal of Hyperthermia

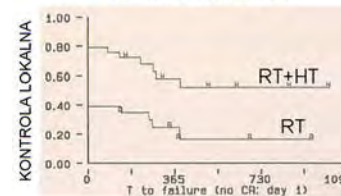
Związane z hipertermią badania kliniczne dotyczące terapii pacjentów z rakiem
ClinicalTrials.gov

Nikola Cihork¹, Alexandros Tsikkinis¹, Gerard van Rhoon², Han⁵ Crezee³, Daniel M. Aebersold¹, Stephan Bodis⁴, Marcus Becks, Jacek Nadobny, Volker Budach⁵, Peter Wusts⁵, & Pirus Ghadjars⁵

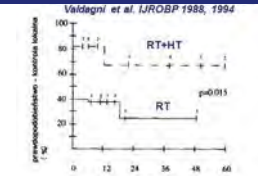
¹Department of Radiation Oncology, Inselspital, Bern University Hospital, and University of Bern, ²Erasmus MC Cancer Institute, Department of Radiation Oncology, Rotterdam, The Netherlands, ³Academic Medical Centre, Department of Radiation Oncology, Amsterdam, The Netherlands, ⁴Kantonsspital Aarau Radio-Onkologie, Aaran, Switzerland, and ⁵Charite Universitätsmedizin, Berlin, Germany



klatka piersowa – nawroty
ESHO 5-88 Reirradiation +/- HT
Vernon et al., JROBP 1996

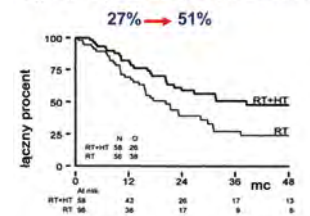


rak z przerzutami, stadium IV H&N

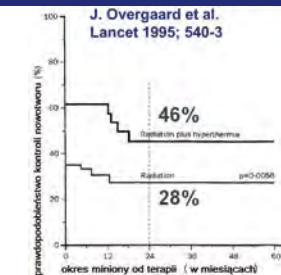


lokalny zaawansowany rak szyjki macicy

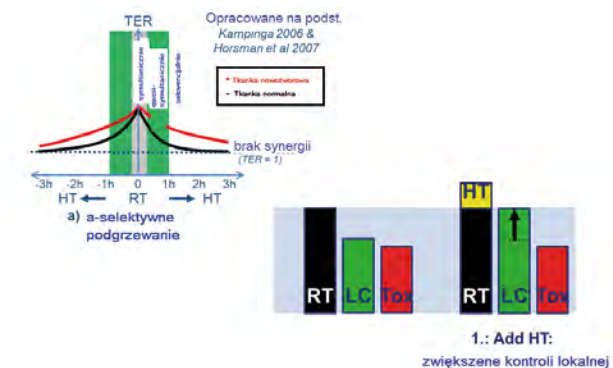
Van der Zee et al. Lancet 2000;355:1119
szyjka macicy - 3-letnie przeżycie całkowite



nieoperacyjny czerniak



Koncepcja połączenia radioterapii i hipertermii



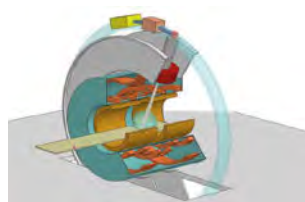
Wysoka precyzja kierowania radiacji

~4-5 MEURO



Cyberknife non-isocentric

~5-8 MEURO

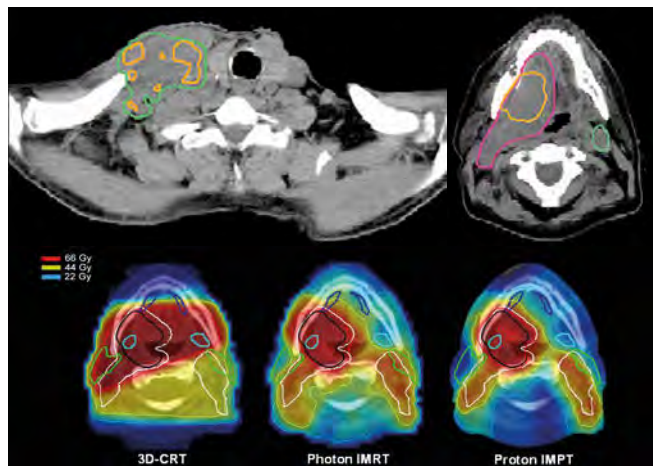


Hybrid MR-Linac

~100-150 MEURO



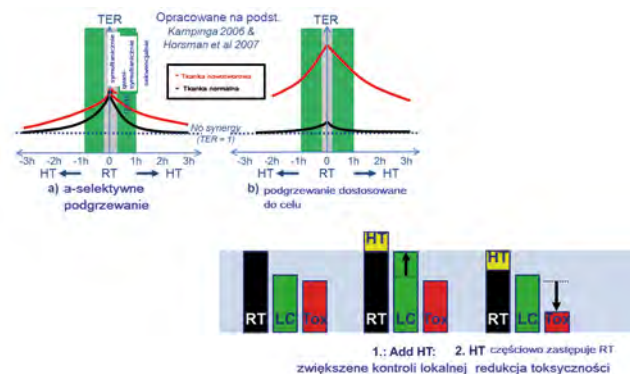
Proton



Obrazowo kierowana radio- lub protonoterapia

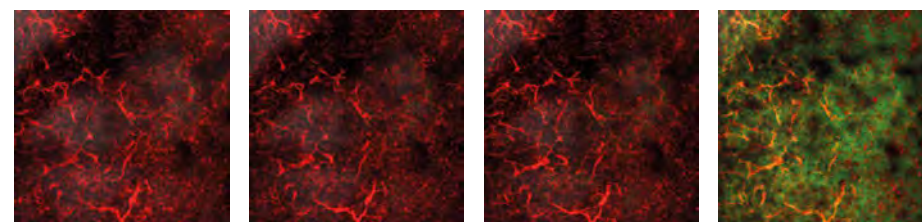
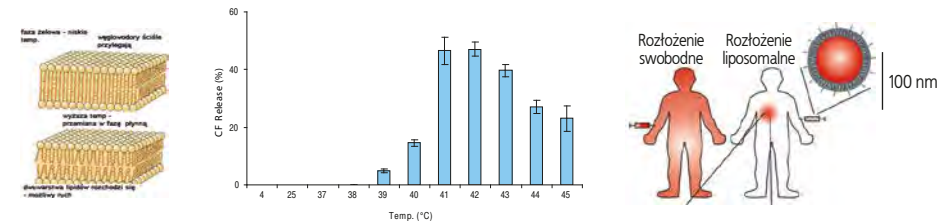
Leczenie adaptacyjne oparte na molekułach – oznaczanie dawki

Koncepcja połączenia radioterapii i hipertermii



Celowe dostarczanie leków przy ich rozchodzeniu się kontrolowanym temperaturowo

Ciepłoczułe liposomy

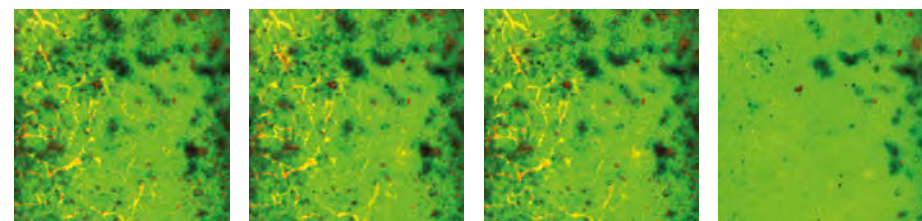


37°C

38°C

40°C

41°C



42°C (2 min)

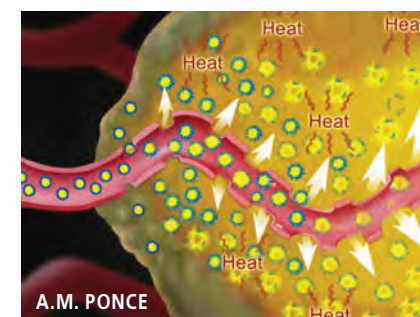
42°C (4 min)

42°C (30 min)

42°C (60 min)

LECO, Surgical Oncology, Department Surgery, Erasmus MC, Rotterdam

Timo ten Hagen, Gerben Koning



Hipertermia i naświetlanie protonowe w nieoperacyjnym mięsaku tkanek miękkich: pierwsze wyniki badania „HYPROSAR”

Prof. Dr med. Niloy Ranjan Datta, Aarau, Szwajcaria

Niloy Ranjan Datta¹, Emsad Puric¹, Ralf Schneider², Damien C. Weber^{2,3}, Dietmar Marder¹, Gabriela Studer³, Bruno Fuchs⁴, Stephan Bodis^{1,3}

¹Centre for Radiation Oncology KSA-KSB, Kantonsspital Aarau (KSA), Aarau, Switzerland

²Centre for Proton therapy, Paul Scherrer Institut (PSI), Villigen, Switzerland

³Department of Radiation Oncology, University Hospital Zurich, Switzerland

⁴Universitätsklinik Balgrist, Zurich, Switzerland

Wprowadzenie:

Mięsaki tkanek miękkich są guzami stosunkowo odpornymi na napromienianie. Jednakże nowotwory nieresekcyjne należy częściowo ograniczyć, aby następnie przeprowadzić resekcję R0, której podstawowym celem będzie zachowanie organu czy funkcjonalności kończyny. W takich przypadkach stosowano przedoperacyjną radioterapię z chemioterapią lub bez niej. Hipertermia w temperaturze 39-43°C jest znanym termicznym radiouwrażliwaczem o minimalnym ryzyku powikłań. Wykazano, że zwiększa ona skuteczność promieniowania poprzez swoje unikalne właściwości termoradiobiologiczne. Jej działanie cytotoksyczne jest szczególnie widoczne w stosunku do dużych rozprzestrzenionych nowotworów i uniemożliwia naprawę uszkodzeń DNA indukowanych promieniowaniem. A zatem hipertermia jest zarówno cytotoksyczna jak i silnie radiouwrażliwiająca.

Radioterapia wiązką protonową posiada, w stosunku do tradycyjnych technik radioterapii, wyjątkową zaletę w postaci możliwości doskonałego profilowania rozkładu dawki fizycznej i wykazano, iż jest skuteczna w przypadku nowotworów dojrzałej tkanki miękkiej. W związku z tym, w stosunku do pierwotnych i nawrotowych mięsaków tkanek miękkich, można oczekiwać, że termobiologiczne i fizyczne zalety hipertermii i radioterapii wiązką protonową spowodują większą regresję guza, jego znaczniejsze ograniczenie, lepszą resekcyjność z zachowaniem organów i kończyn oraz wyższą przeżywalność bez istotnych powi-

kłań związanych z leczeniem. Połączenie termobiologicznych zalet hipertermii z zaletami fizycznymi rozkładu dawki aplikowanej wiązki protonową mogłoby imitować terapię jonami C. Ponieważ mięsaki tkanek miękkich są stosunkowo odporne na napromienianie tradycyjną wiązką fotonową istnieje uzasadnione prawdopodobieństwo, że wykażą one wewnętrzną wrażliwość na hipertermię. Donoszono, iż zarówno terapie protonowe, jak i jonami C były skuteczne i bezpieczne w indywidualnych przypadkach nowotworów tkanek miękkich.

W oparciu o powyższe termo-radiobiologiczne uzasadnienia, zaprojektowano badania kliniczne „HYPROSAR”, jako wspólne przedsięwzięcie Kantonsspital Aarau, Switzerland, Paul Scherrer Institute, Villigen, Switzerland, Uniklinik Balgrist, Zurich, Switzerland and University Hospital Zurich, Switzerland. Klinicznym środkiem koordynującym dla badania „HYPROSAR” będzie Kantonsspital Aarau. Badanie zostało zarejestrowane w ClinicalTrials.gov (Identifier NCT01904565) i jest otwarte na nabór pacjentów.

Cele

W fazie I/II badania pilotażowego intencją jest zbadanie innowacyjnej strategii zwiększenia skuteczności radioterapii poprzez zastosowanie lokalnej hipertermii oraz wiązki protonowej przy nieoperacyjnych, pierwotnych i nawracających



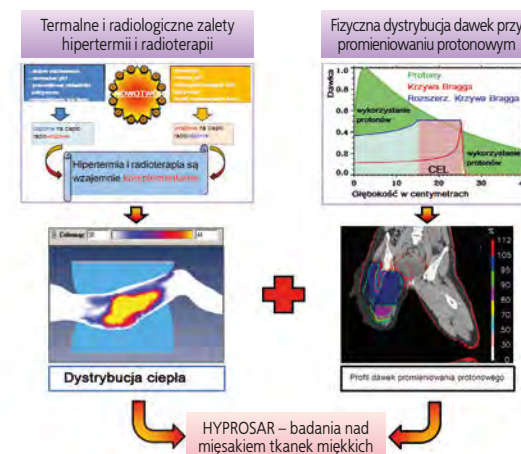
nowotworach tkanek miękkich. Podstawowym celem badania będzie ocena bezpieczeństwa i skuteczności tej strategii, a w szczególności oszacowanie jakichkolwiek związanych z kuracją komplikacji, liczebności lokalnych regresji nowotworu, stopnia zmniejszenia rozmiarów guza oraz reakcji patologicznych mięsaków tkanek miękkich. Kolejnymi rezultatami będą wyniki miejscowych kontroli i wskaźnik 2-letnich przeżyć wolnych miejscowo od choroby. Zgodnie z naszym stanem wiedzy, jest to pierwsze badanie kliniczne połączonej radioterapii protonowej i hipertermii, zastosowanej nie tylko do mięsaków tkanek miękkich, ale również jakichkolwiek stanów nowotworowych.

Plan

Dwadzieścia osiem dorosłych osób z mięsakiem tkanek miękkich kończyn i tułowia (z wyłączeniem jamy brzusznej), stadium II i III, nowotwór pierwotny lub nawracający, ale rozpatrywane będą jedynie przypadki nieoperacyjne. Włączeni zostaną również pacjenci w wieku lat 18 i powyżej, posiadający mięsaki tkanek miękkich kończyn, tułowia i przestrzeni zaotrzewnej w stadium T2 i G2 lub 3 z M0 (fazy IIB i III zgodnie z AJCC2010).

W Paul Scherrer Institut (PSI) w Villigen zostanie zaaplikowana przedoperacyjna dawka 55-60 GyE (BRE) lub radykalna dawka 72-76 GyE (RBE). Po radioterapii wiązką protonową, raz w tygodniu w Kantonsspital Aarau (KSA) zastosuje się hipertermię w zakresie temperatur 41-43 °C przez 60 minut przy użyciu urządzeń BSD 500 lub BSD 2000 z jednoczesnym monitorowaniem temperatury. Po osiągnięciu dawki około 45 GyE, pacjenci będą poddawani MRI dla oceny reakcji nowotworu. Ci, z ponad 30% regresją nowotworu, których zmiana została ograniczona w stopniu odpowiednim do przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego, będą kontynuować naświetlania do wysokości dawki przedoperacyjnej 55 GyE, a następnie po około 4-6 tygodniach będą poddani operacji. U pozostałych, terapia wiązką protonową i hipertermia, będą kontynuowane do osiągnięcia proponowanej dawki radykalnej 72-76 GyE.

Podczas całego cyklu radioterapii protonowej i hipertermii pacjenci będą ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia jakichkolwiek niekorzystnych okoliczności lub poważnych zdarzeń niepożądanych, które mogą być przypisane radioterapii lub hipertermii. Podczas przebiegu badań mierzona będzie wielkość lokalnej regresji nowotworu, stopień graniczenia jego zasięgu i reakcje patologiczne. Kolejnymi rezultatami będą wyniki miejscowych kontroli i wskaźnik



Rys.1 Połączone efekty hipertermii i radioterapii przy fizycznej dystrybucji dawek przy promieniowaniu protonowym stanowią podstawy protokołu „HYPROSAR” (szczegóły przedstawione w tekście)

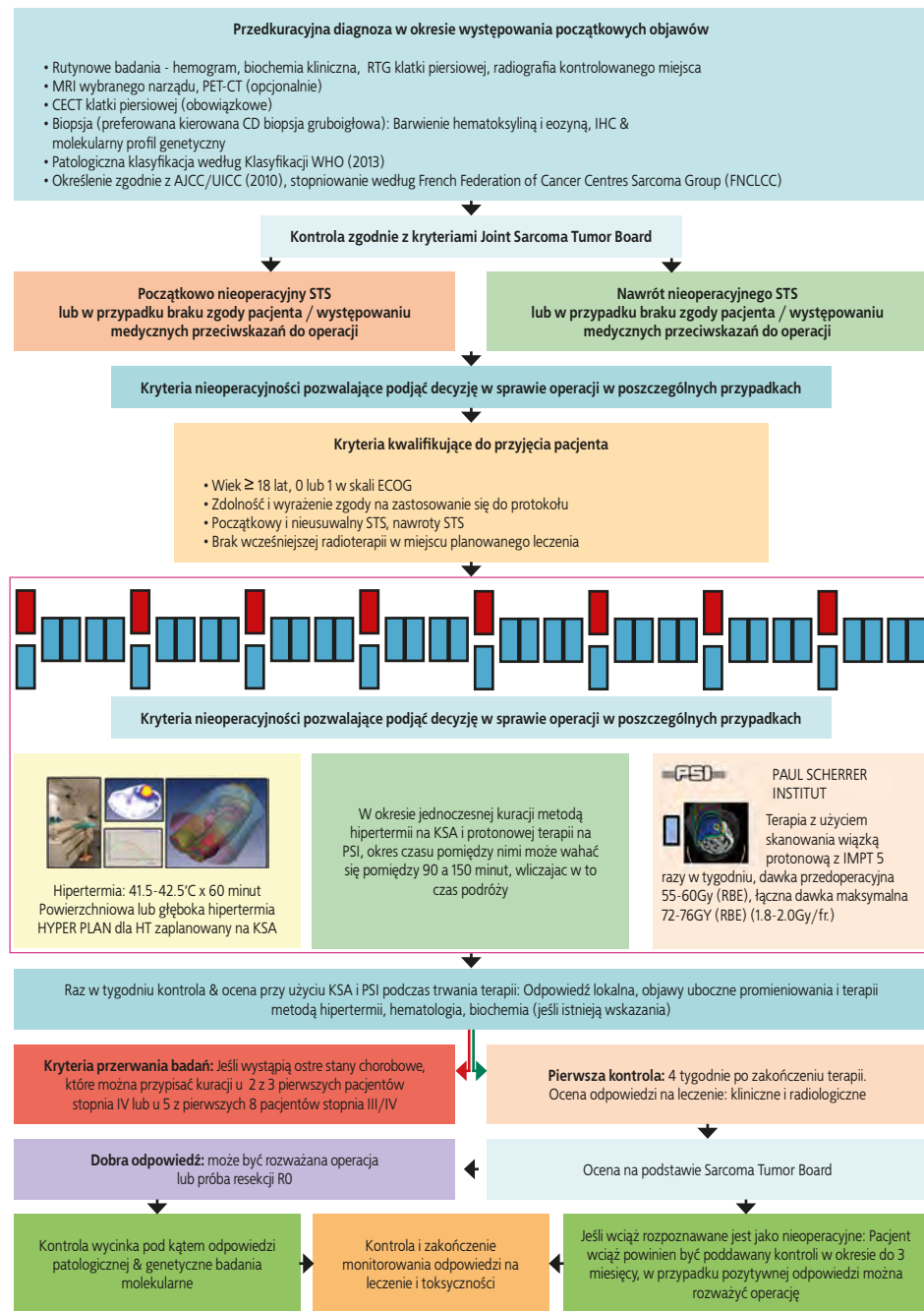
2-letnich przeżyć wolnych miejscowo od choroby. Badania zostały zatwierdzone przez Komisję Etyki Kantonu Argowia i nabór pacjentów jest już otwarty. Oczekuje się, że ostateczne wyniki badań będą dostępne w grudniu 2018 r.

Pierwsze wyniki

Opisujemy tu wyniki pierwszego pacjenta leczonego tą nowatorską metodą. 79-letni mężczyzna został skierowany do nas po częściowym wycięciu (R2) włókniстого mięsaka śluzowatego mięśnia lewej łydki. Guz został sklasyfikowany jako T2N0M0G2. Podczas prezentacji, MRI potwierdziło obecność widocznego guza resztkowego o rozmiarach 4,7 x 1,1 x 8,6 cm³ obejmującego mięśnie lewej łydki. Guz infiltrował komorę nerwowo-naczyniową z udziałem tętnicy podkolanowej i nerwu strzałkowego. W związku z powyższym, uznany został za nieoperacyjny, a zatem został objęty protokołem badań HYPROSAR.

Stosownie do tego, pacjent był poddawany 6 - cotygodniowym sesjom miejscowej HT (w KSA) aplikowanych po PT (w PSI). Całkowita dawka 70 Gy (RBE), przy 2 Gy (RBE)/sesję została dostarczona protonowo w przeciągu 7 tygodni. Temperatury i profile dawek protonowych są przedstawione na rysunku. Pacjent dobrze tolerował oba rodzaje zabiegów, za wyjątkiem suchego złuszczenia na

Proponowany schemat Ph I / II przy hipertermii protonowej – termoradioterapii w przypadku mięsaku tkanek miękkich (STS)

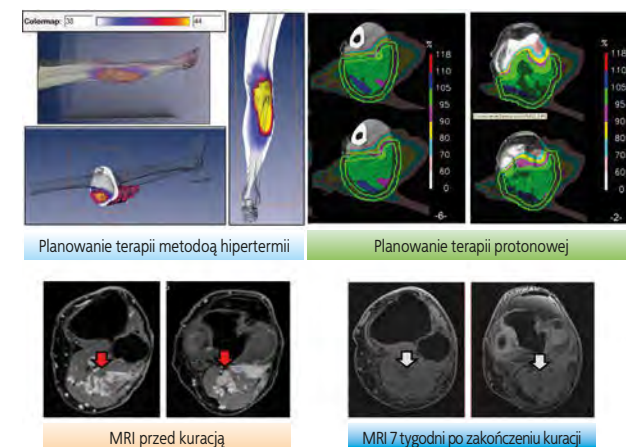


odcinku podkolanowym (klasa III), które zagoiło się całkowicie w ciągu dwóch tygodni od zakończenia PT i HT. Powtórne MRI wykonane 7 tygodni po terapii wykazało prawie całkowitą odpowiedź. Obecnie pacjent jest 10 miesięcy po leczeniu. Nie odczuwa dyskomfortu przy jakichkolwiek ruchach stawu kolanowego i może wykonywać wszystkie normalne czynności, łącznie ze spacerami, łagodnymi i umiarkowanymi ćwiczeniami, bieganiem, turystyką, a także bez odczuwania jakiegokolwiek dyskomfortu może jeździć na rowerze.

Zgodnie z naszym stanem wiedzy, jest to pierwszy na świecie pacjent z STS leczony HT i PT. Dzięki bardzo zachęcającej odpowiedzi, mamy nadzieję na podobne wyniki u przyszłych pacjentów objętych tym innowacyjnym programem badań HYPROSAR.

Pomyślne wyniki uzyskane w tym programie mogą utworować drogę randomizowanym badaniom fazy III porównującym hipertermię i radioterapię protonową z hipotermią i radioterapią fotonową o modulowanym natężeniu w odniesieniu do powyższego podzbioru mięsaków tkanek miękkich. ■

(Bibliografia w redakcji).



Rys 3. HYPROSAR: Wyniki pierwszego pacjenta poddanego terapii protonowej i hipertermii. Kuracja metodą hipertermii zaplanowana równoległe z terapią protonową zostały przedstawione w górnej części grafiki. MRI 7 tygodni po zakończeniu kuracji pokazuje wyraźną regresję nowotworu w porównaniu z MRI sprzed rozpoczęcia leczenia.

Aktywowanie „seryjnych zabójców” komórek nowotworowych za pomocą sztucznie wywołanej gorączki: Hipertermia jako wsparcie immunoterapii raka.

Dr Bettina Weigel

*Department of Cell Biology, Nijmegen Center for Molecular Life Science,
Radboud University Nijmegen Medical
Centre, Nijmegen, Holandia*

Aktywacja układu odpornościowego, będącego własnym antyrakowym systemem obronnym organizmu, jest obiecującym podejściem do różnych typów raka i ma potencjalne możliwości na zwiększenie konkretnej, adaptacyjnej i długotrwałej ochrony przed nowotworem.

Głównymi komórkami efektorowymi przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej są cytotoksyczne limfocyty T (CTL), które zabijają komórki nowotworowe w wysoce specyficzny sposób, poprzez wzbudzenie naturalnego wewnątrzkomórkowego programu samozniszczenia. Oprócz aktywacji i ekspansji CTL specyficznych dla danego guza, jego skuteczna eliminacja wymaga skutecznej infiltracji CTL do zmiany nowotworowej i uformowania stabilnego kontaktu pomiędzy CTL a komórką nowotworową. Opracowaliśmy nowatorskie modele in vitro, które naśladują trójwymiarową organizację tkanek i pozwalają na obrazowanie in vivo komórek efektorowych w obrębie żywych zmian wywołanych przez czerniaka. Monitorowanie funkcji CTL na poziomie pojedynczych komórek w głębi żywego guza pokazuje jak CTL współpracują w celu zabicia komórek nowotworowych i identyfikuje nisze opornościowe wewnątrz rdzenia guza. A zatem, w celu dalszej poprawy antyrakowych reakcji immunologicznych, badaliśmy efekty umiarkowanej lokalnej hipertermii na funkcjonowanie CTL. Gorączka jest ewolucyjnie zachowaną reakcją, która wzmacnia nasz układ odpornościowy do zwalczania infekcji. Jej immunostymulujące działanie w połączeniu z obserwacjami, że spontaniczne remisje raka u pacjentów są często poprzedzone

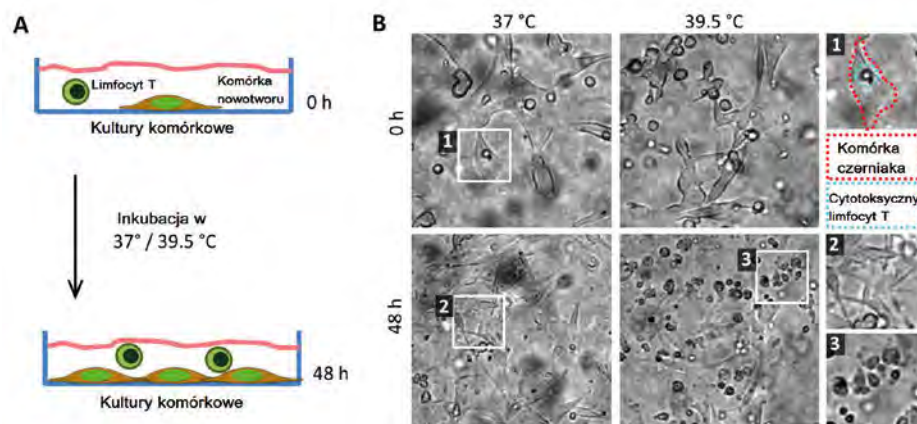
okresem gorączki, uzasadniają wykorzystywanie sztucznego jej wywołania do wspierania CTL w immunoterapii przeciwnowotworowej, znacznie podnosząc efektywność walki z nowotworem.

Obserwowane przyspieszone tempo likwidacji raka było spowodowane zwiększoną szybkością migracji CTL oraz stabilnym kontaktem CTL-komórka nowotworowa, co łącznie miało bezpośredni negatywny wpływ na żywotność komórek czerniaka.

Podsumowując, z powodzeniem zastosowaliśmy obrazowanie kinetyczne i intravital microscopy, aby pogłębić nasze zrozumienie funkcjonowania komórek układu odpornościowego w mikrośrodkowisku guza, co stanowi podstawę lepszych, racjonalnie planowanych immunoterapii. ■



Schemat 1. Wizualizacja *in vitro* funkcji cytotoksycznych limfocytów T pod wpływem hipertermii na poziomie gorączki.



- A). Komórki czerniaka i cytotoksyczne limfocyty T zostały wyhodowane wspólnie i zobrażowane po pewnym czasie za pomocą mikroskopu multifotonowego.
 B). Hipertermia na poziomie gorączki zwiększyła apoptozę komórek czerniaka.
 Powiększenie 1: Interakcja cytotoksycznych limfocytów T z komórkami czerniaka.
 Powiększenie 2: Zdrowa morfologia komórek czerniaka po 48 godzinach inkubacji w 37°C
 Powiększenie 3: Martwe komórki czerniaka po 48 godzinach inkubacji w 39.5°C

Nowotwór i otaczające go tkanki zostały miejscowo podgrzane do temperatur wysokości gorączki (38.5-39.5°C) w czasie 1 godziny. 48 godzin po kuracji metodą hipertermii zaobserwowano intensywną infiltrację nowotworu przez fagocyty. Fagocyty zwizualizowane zostały przez absorpcję fluorescencyjnego 70kDa-dextranu.

A). Modelowy układ implantacji nowotworu i obserwacji pod mikroskopem multifotonowym.

B). Przedstawienie kompletnej lezji czerniaka.

Zielony: Jądra komórek czerniaka (GFP)

Czerwony: Naczynia krwionośne, fagocyty (Alexa750)

Niebieski: Włókna kolagenu (SHG)

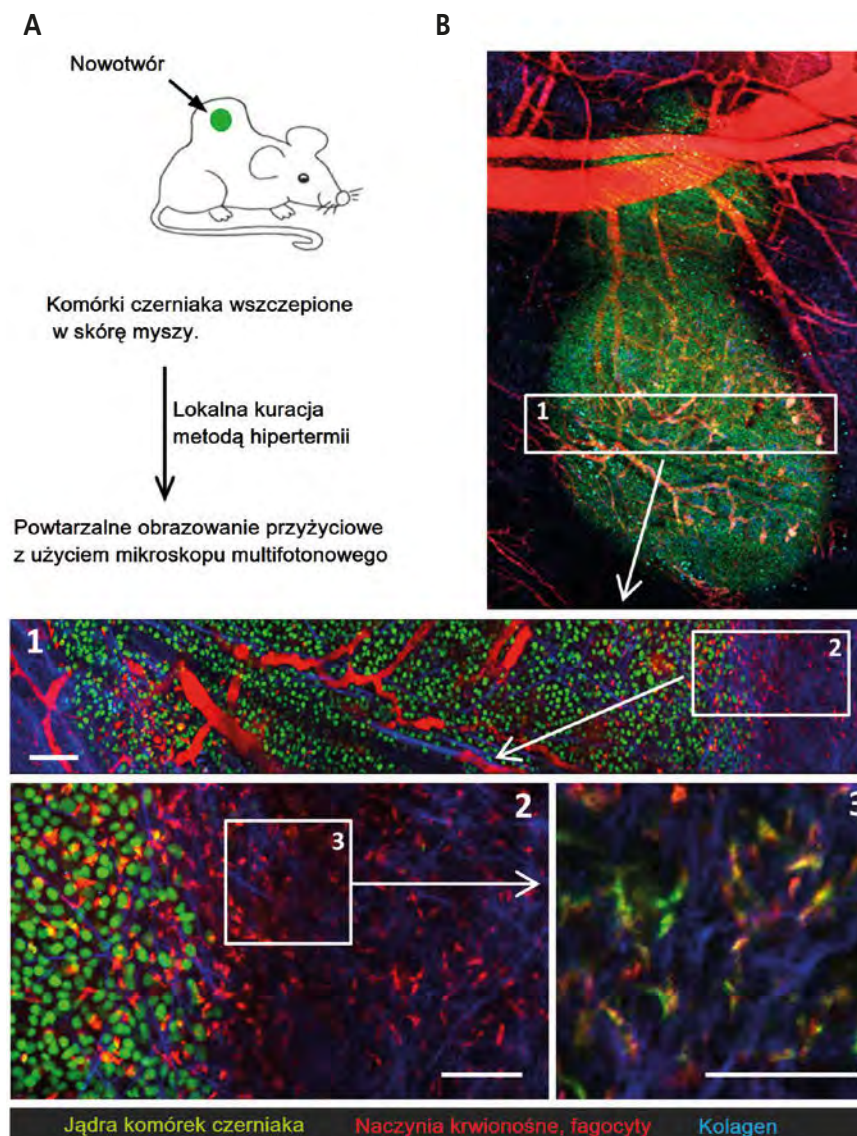
Powiększenie 1: Krzyżowe przenikanie przez nowotwór.

Powiększenie 2: Infiltracja fagocytów.

Powiększenie 3: Rozjaśniony obraz GFP pokazuje absorpcję czerniaka pochodzącego od GFP, powodującą obumieranie komórek czerniaka i ich usuwanie przez fagocyty pod wpływem kuracji metodą hipertermii.

Skala: 100 µm.

Schemat 2. Wizualizacja *in vivo* infiltracji czerniaka przez komórki odpornościowe 48 godzin po kuracji metodą hipertermii na poziomie gorączki. Komórki czerniaka wszczepione zostały w skórę myszy i obrazowane były w kilku powtórzeniach na mikroskopie multifotonowym.



Nieonkologiczne zastosowanie hipertermii całego ciała.

Dr rer. nat. Alexander von Ardenne
Instytut Stosowanych Badań Medycznych, Drezno, Niemcy

Już w starożytnej Grecji i Rzymie kąpiele w gorącej wodzie, porównywane współcześnie do hipertermii całego ciała (WBH), były stosowane jako lekarstwo. W połowie ubiegłego wieku zostały opublikowane niektóre naukowe monografie ekspertów z zakresu medycyny fizykalnej, omawiające wykorzystanie kąpiele w gorącej wodzie do łagodzenia różnych chorób, w oparciu o liczne doświadczenia pacjentów, pisze o tym np. H. Lampert. Przez wiele lat to nie choroby onkologiczne były tu w centrum zainteresowania. W latach 60-tych uznano, że kąpiele w gorącej wodzie u pacjentów chorych na raka, zbyt obciąża ich system układu krążenia. Poszukiwania innej, prostej i lepiej tolerowanej metody podwyższania ogólnej temperatury ciała, zakończyło się sukcesem w połowie lat 80-tych.

Wysoko tolerowalne, filtrowane przez wodę promieniowanie podczerwone A używane było w ekstremalnej WBH, podczas której temperatura ciała wynosiła do 42.2°C.

W połowie lat 90-tych opracowana została łagodniejsza, przeznaczona do klinicznego stosowania, metoda WBH, wykorzystująca temperaturę 40.5°C, również oparta na przefiltrowanym promieniowaniu podczerwonym A, znajdująca wykorzystanie w terapii schorzeń onkologicznych i nieonkologicznych.

Prezentacja przedstawia wyniki badań dotyczących skuteczności hipertermii w kuracji chorób nieonkologicznych, takich jak nadciśnienie tętnicze, przewlekłe bóle

pleców, fibromialgia syndrom (FMS), łuszczykowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, twardzina, znajduje także zastosowanie w medycynie sportowej.

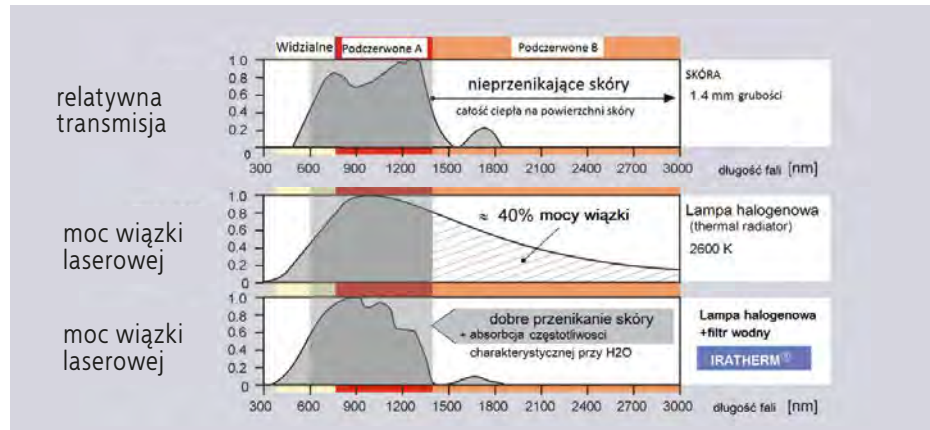
Przeanalizowane zostały również mechanizmy aktywacji komórek odpornościowych. ■



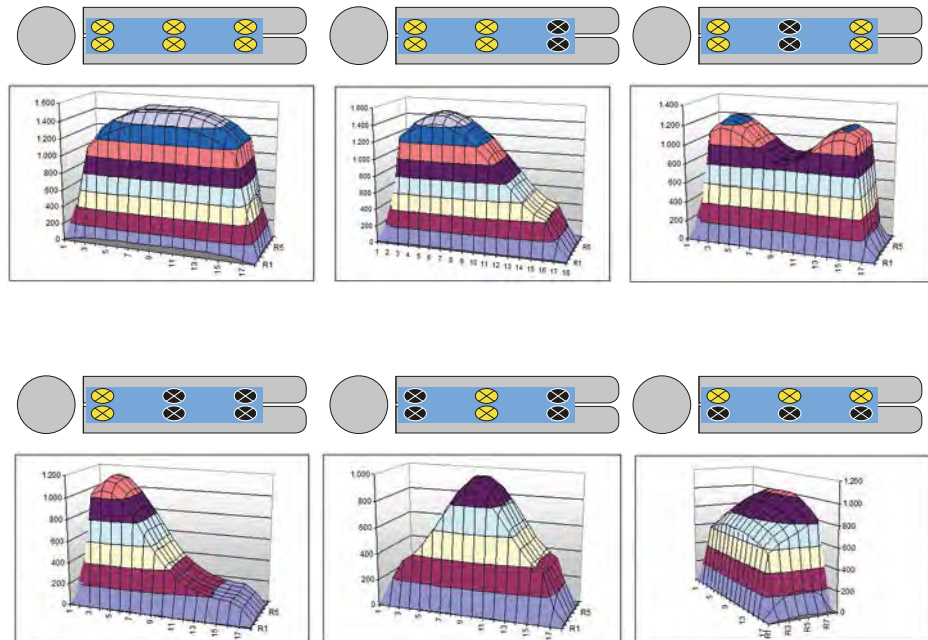
Trzy stopnie hipertermii całego ciała (WBH)

	łagodne WBH		umiarkowane WBH / gorączka w zasięgu WBH		ekstremalna WBH
docelowa temp. ogólna / T (odbytnicza)	< 38.5°C		38.5°C – 40.5°C		> 40.5°C
Czas aplikacji dla danej temp. i położ.	krótki < 30 min.	długi > 30 min.	krótki < 4 godz.	długi > 4 godz.	> 1 godz.
reakcje pacjentów	pocenie brak problemów z termoregulacją	pocenie brak problemów z termoregulacją	problemów z termoregulacją opieka osobista lekka sedacja w razie konieczności	problemów z termoregulacją konieczna sedacja	głęboka dożylna narkoza lub narkoza ogólna
nadzór nad pacjentem	bez dodatkowej opieki możliwa aplikacja w warunkach domowych	opieka pielęgniarska parametry T (minimalne) T (pachw., podjęz., douszny)	opieka pielęgniarska pod nadzorem lekarza parametry T (minimalne) T (odbyt.) T (pachw., podjęz., douszny) + kontrola pulsu	opieka pielęgniarska pod nadzorem lekarza parametry T (minimalne) T (odbyt.) + kontrola ciśnienia krwi, ECG, saturacja tlen.	intensywna opieka lekarska
wskazania do stosowania	zabiegi relaksacyjne wellness	rehabilitacja, fizjoterapia, ortopedia	chroniczne stany zapalne, reumatologia, dermatologia, medycyna środowiskowa, onkologia	onkologia	onkologia

Dlaczego filtrowane przez wodę promieniowanie podczerwone A?

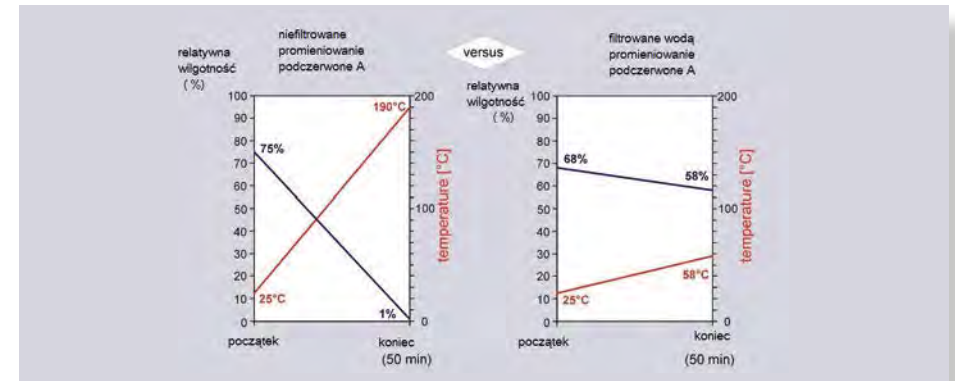


Zmiany w natężeniu promieniowania u pacjenta (kontrola 6 pojedynczych radiatorów)



Efekt odwadniania

tkanka mięśniowa u bydła, takie samo napromieniowanie [do Rzeznik, 1995]



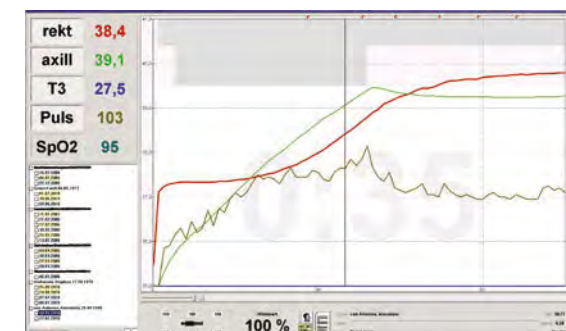
Łagodna hipertermia przy użyciu „IRATHERM®1000”

½ h P=100% → ½ h w pozycji leżącej, pod przykryciem → 10 min. bez przykrycia



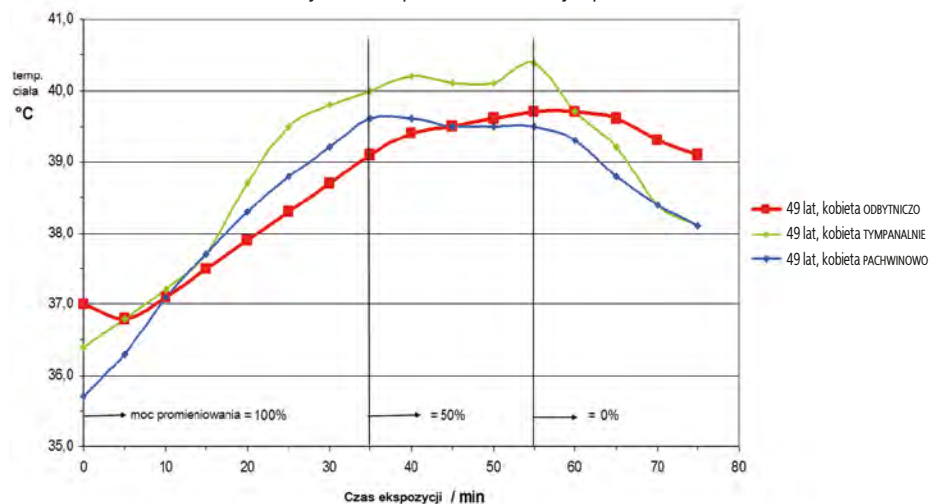
Umiarkowana hipertermia przy użyciu „IRATHERM 1000”

35 min P=100% → następnie P=40% (pod przykryciem + folia aluminiowa)



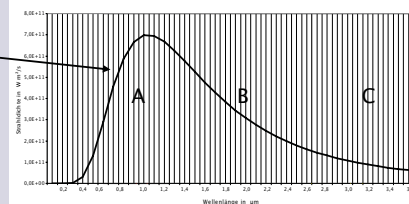
Porównanie wzrostu temperatury przy użyciu IRATHERM®1000

odbytniczo – pachwinowo – tympanalnie

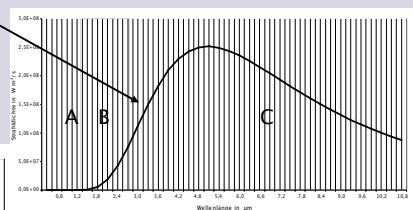


Rozchodzenie się widm zgodnie z Prawem Plancka

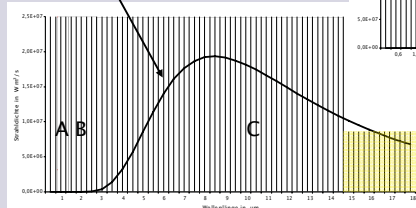
IRATHERM
T = 2530 °C
bez filtru wodnego!



IR-Kabin
T = 300 °C



Sauna / IR-Kabin
T = 70 °C



Efekty umiarkowanej hipertermii

- zwiększone perfuzji w organach i tkankach
 - zaopatrywanie tkanek w O_2 , substancje odżywcze, komórki immunologiczne etc.
 - usuwanie końcowych produktów metabolizmu (detoksykacja)
- przyspieszenie metabolizmu
- stymulacja systemu hormonalnego
- stymulacja systemu immunologicznego
- wzmocnienie chronicznego stanu zapalnego
- redukcja napięcia mięśni
- zwiększenie szybkości przewodzenia nerwowego

K.L Schmidt: *Hypertermie und Fieber (Hipertermia i gorączka)* i M.Heckel: *Ganzkorper-Hypertermie und Fiebertherapie (Hipertermia całego ciała i terapia gorączką)* a.o.

Niektóre spośród możliwych nieonkologicznych zastosowań łagodnej i umiarkowanej hipertermii

- nadciśnienie tętnicze
- przeciążenia mięśni, w szczególności głęboko położonych mięśni odcinka lędźwiowego (jako wspomaganie terapii masażami)
- przewlekłe bóle pleców (po postawieniu szczegółowej diagnozy)
- fibromyalgia syndrome (FMS)
- oporne na terapię nerwobóle
- migrena
- podostre i chroniczne stany zapalne
- choroby reumatyczne (zwrodnieniowe i podostre stany zapalne)
- zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- twardzina układowa
- katar sienny
- astma oskrzelowa
- aktywacja systemu immunologicznego
- regeneracja i rehabilitacja w medycynie sportowej

K.L Schmidt: *Hypertermie und Fieber (Hipertermia i gorączka)* i M.Heckel: *Ganzkorper-Hypertermie und Fiebertherapie (Hipertermia całego ciała i terapia gorączką)* a.o.

Obserwacje re-napromieniowywania i hipertermii-wIRA w nawrotach raka piersi.

*Dr med. Markus Notter
Radio-Onkologie, Lindenhofspital, 3001
Berno, Szwajcaria*

Cel

Lokalne nawroty nowotworu piersi stanowią terapeutyczne wyzwanie, w którym w większości przypadków ponowna radiacja możliwa jest jedynie w limitowanych dawkach. Połączenie jej z powierzchniową hipertermią zwiększa jej efektywność i podwyższa wskaźnik kontroli lokalnej. Dotychczas najczęściej używano urządzeń opartych o systemy hipertermii mikrofalowej (mw-HAT). Inną techniczną możliwością uzyskania efektów powierzchniowych w sposób bezkontaktowy jest wIRA-hipertermia (wIRA-HAT).

Metody

Wewnętrzna retrospektywna analiza porównawcza wcześniejszych rezultatów mw-HT z ostatnimi wIRA-HAT połączonymi zawsze z radioterapią (RT).

System mikrofalowy

Siemens Siretherm®, 2 aplikatory, maksymalna wielkość pola 8 cm, częstotliwość 434 MHz, maksymalna moc wyjściowa 150 W, pomiar temperatury z czujników na powierzchni, „technika patchworkowa”.

wIRA system

Hydrosun® 750, 2 aplikatory, maksymalna wielkość pola 14 cm, 950-1400 nm, maksymalna moc 200 mW/cm², pomiar temperatury za pomocą termografii nieinwazyjnej (Variocam®), kontrolowany komputerowo (Heatcontrol®).

Przebieg hipertermii

Aplikacja przez 45-60 minut, temperatura normalna powierzchni 42-43°C, zawsze przed RT, 1 raz/tydzień (2 razy/tydzień w przypadku techniki patchworkowej).

RT

Hiperfrakcjonowana, w ciągu 1-4 minut po hipertermii, SD 4 Gy, TD 20 Gy, 1 raz/tydzień. W przypadku hipertermii wykonanej techniką patchworkową: SD 2,5 Gy, 2 razy/tydzień, TD 20 Gy.

Wyniki

4/2005-8/2009: 18 pacjentów leczonych hipertermią mikrofalową (25 sesji), 16 było wcześniej poddanych RT, 5 z lymphangiosis.

9/2009-12/2014: 69 pacjentów poddanych wIRA-hipertermii (107 sesji), 51 po wcześniejszej RT, 41 z lymphangiosis.

Współczynniki remisji

CR: mw-HAT 60%, wIRA-HT 64%; PR: mw-HT 24%, wIRA-HT 30%; NC nw-HT 8%, wIRA-HT 4%; PD: mw-HT %, wIRA-HT 2%.



Nawroty: mw-HT 36%, wIRA-HT 31%. Ostre działania niepożądane- oparzenia termiczne (pęcherze): mw-HT 22%, wIRA-HT 0%. Przewlekłe działania niepożądane- wyraźna hiperpigmentacja: mw-HT 33%, wIRA-HT 28%, nowe teleangiektazje: mw-HT 6%, wIRA-HT 4%. Brak efektów ubocznych: mw-HT 61%, wIRA-HT 68%.

Wnioski

W niniejszym badaniu retrospektywnym uzyskano porównywalne wyniki medyczne, ale grupa wIRA-HAT zawierała dużo bardziej rozległe nawroty z niekorzystnymi rokowaniami (lymphangiosis etc.). Wyniki są zgodne z literaturą (metoda mw-HT). Metoda wIRA-HT oferuje szerokie możliwości zastosowań leczniczych, jest techniką dobrze tolerowaną i bezpieczną. Termograficznie kontrolowane sterowanie redukuje skutki uboczne i zabezpiecza przed przegrzaniem zdrowej tkanki, nie zaobserwowano martwic czy obrażeń. Wyniki leczenia są znacznie lepsze i przeprowadzane w trybie ambulatoryjnym. Wskazania dla mw-HT: zmiany guzkowe >3 cm. Wskazania dla wIRA-HT: rozległe nawroty z powierzchniowym rozprzestrzenianiem się (lymphangiosis). Technika wIRA-HT powinna być nadal badana. ■

powierzchniowa hipertermia metody podgrzewania

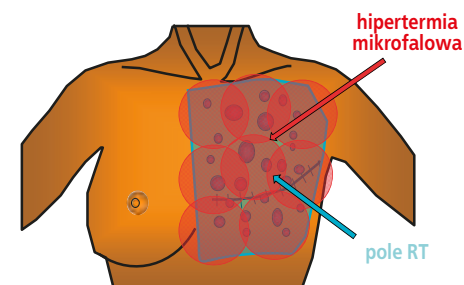
- bezpośrednie:
 - okłady ogrzewające
 - perfuzja H₂O
- radiacyjne:
 - fale ultrasonograficzne
 - mikrofale
 - podczerwień

hipertermia powierzchniowa aplikator mikrofalowy



KSA 1982 – 2004; LCF 2005 – 2009

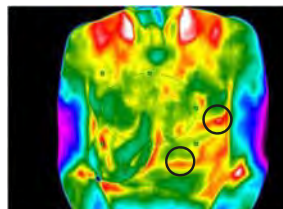
hipertermia powierzchniowa technika patchworkowa



KSA 1982 – 2004; LCF 2005 – 2009

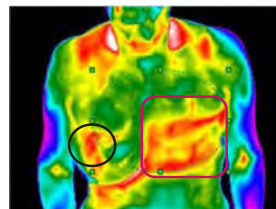
termograficznie kontrolowana hipertermia wIRA system kontroli ciepła

wrażliwość na regresję & progresję



lymphangiosis carcinomatosa,
zweryfikowane biopsją

termografia przed HT 26.01.2012



zmiany w prawej piersi,
zweryfikowane biopsją

termografia 7.03.2012 po 5 x 4Gy + HT

termograficznie kontrolowana hipertermia wIRA system kontroli ciepła

zmiany kliniczne związane z terapią



21.03.2012



4.09.2013: 4 miesiące po 5 x 4 Gy + wIRA

hipertermia & niskodawkowe metody re-irradiacji I

- połączona terapia HT-RT w zaawansowanych nawrotach raka piersi
- 1. hipertermia mikrofalowa
 - 4/2005 – 8/2009
 - Siemens Siretherm 434 MHz 150 watów
 - 1-2 aplikatory, maksymalne pole: 8 cm
 - „technika patchworkowa”
 - powierzchnia mierzenia temperatury z próbnikami
- 2. termograficznie kierowana wIRA-HT
 - 9/2009 początek – 12/2014
 - Hydrosun 750 (950–1400 nm, 200 mW/cm²)
 - 1-2 aplikatory
 - termograficzny VarioCAM (kamera podczerwona)
 - kontrola komputerowa przy użyciu Heatcontrol

hipertermia & niskodawkowe metody re-irradiacji II

- połączona terapia HT-RT w zaawansowanych nawrotach raka piersi
- 3. przeprowadzanie kuracji metodą hipertermii:
 - 45–60 minut aplikacji pod obserwacją medyczną
 - temperatura zewnętrzna nowotworu 42–42 °C
 - temperatura normalnych powierzchni tkanek 29–43 °C
 - zawsze **przed** RT
 - 1 x tydzień
 - 2 x tydzień (w przypadku techniki patchworkowej)
- 4. hipofrakcjonowana RT z 4–10 MeV elektronami:
 - 1–5 minut po zakończeniu RT
 - 8x2.5 Gy 2x/tydzień (przy technice patchworkowej)
 - 5x4 Gy 1x/tydzień

hipertermia & niskodawkowe metody re-irradiacji III

- połączona terapia HT-RT w zaawansowanych nawrotach raka piersi
- 5. pacjenci:
 - 4/2005 – 8/2009: 18 (technika mikrofalowa)
 - 16 wcześniej poddanych irradacji
 - 5 z lymphangiosis
 - 9/2009 – 12/2014: 69 (technika wIRA)
 - 51 wcześniej poddanych silnej irradacji
 - 41 z lymphangiosis
 - intensywne poddanie wcześniejszej kuracji (**min RT dawka 45Gy, max RT dawka 132.5Gy!**)
 - odporność na chemo- i hormonoterapię

***termograficznie kontrolowana hipertermia
wIRA & niskodawkowa re-irradiacja
kliniczne rezultaty przy nawrotach raka piersi***

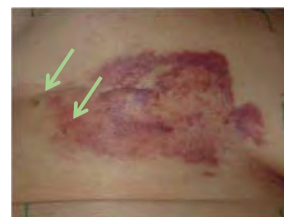


26.10.2012



16.01.2013: 6 tygodni po 5 x 4 Gy + wIRA

***termograficznie kontrolowana hipertermia
wIRA & niskodawkowa re-irradiacja
kliniczne rezultaty przy nawrotach raka piersi***



13.03.2013: przed pierwszą terapią



nawrót zewnętrzny/na granicy

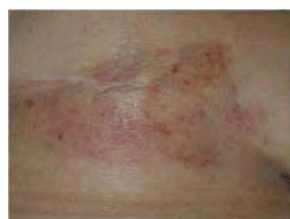
11.09.2013

***termograficznie kontrolowana hipertermia
wIRA & niskodawkowa re-irradiacja
kliniczne rezultaty przy nawrotach raka piersi***



zweryfikowane biopsją

13.03.2013: przed pierwszą terapią



24.04.2013

***termograficznie kontrolowana hipertermia
wIRA & niskodawkowa re-irradiacja
kliniczne rezultaty przy nawrotach raka piersi***



nawrót zewnętrzny/na granicy

24.04.2013



15.11.2013: po 5 x 4Gy + HT

hipertermia & niskodawkowa re-irradiacja
wyniki

12/2014

	MIKROFALE	wIRA
n pacjentów	18	68
obszar leczony:	25	107
wstępna odpowiedź:		
CR	15 / 25 (60 %)	69 / 107 (64 %)
PR	6 / 25 (24 %)	32 / 107 (30 %)
NC	2 / 25 (8 %)	4 / 107 (4 %)
PD	2 / 25 (8 %)	2 / 107 (2 %)
ponowny nawrót:		
część wewnętrzna:	3 / 25 (12 %)	7 / 107 (7 %)
granice:	4 / 25 (16 %)	13 / 107 (12 %)
część zewnętrzna:	2 / 25 (8 %)	15 / 107 (14 %)
przerzut:	15 / 18 (83 %)	40 / 68 (59 %)
wcześniejszy:	7 / 18 (39 %)	24 / 68 (35 %)
nowy:	8 / 18 (44 %)	17 / 68 (24 %)
czas remisji:	2 – 48 mts	1 – 54 mts
średni:	12, 5 mts	14.8 mts
medyczny:	10 mts	11.0 mts

hipertermia wIRA & niskodawkowa re-irradiacja
konkluzje I

- retrospektywne porównanie do wcześniejszej hipertermii mikrofalowej
 - uzyskuje identyczne do obecnych rezultaty kliniczne
 - wysoki wskaźnik remisji
 - złagodzenie objawów, re-irradiacja & wIRA może być powtarzana
 - długoterminowe nawroty choroby
 - niekorzystne rokowania dla lymphangiosis
- zgodne z rezultatami przedstawionymi w literaturze (technika mikrofalowa)
- możliwe poddanie terapii większej powierzchni tkanek
- dobrze tolerowalna, bezpieczna metoda
- niewielkie skutki uboczne
- zabezpieczenie przed przegrzaniem zdrowych tkanek (brak poparzeń)
- udoskonalona forma przebiegu terapii

hipertermia wIRA & niskodawkowa re-irradiacja
konkluzje II

- w porównaniu do hipertermii mikrofalowej
- technika mikrofalowa w przypadku pojawienia guzków (>3cm) ważne: ochładzający bolus wodny przy lymphangiosis
- technika wIRA przy lymphangiosis / duża rozpiętość powierzchniowa

Ewaluacja terapii temperaturą w onkologii.

*Dr. med. Stephan Wey,
Lauf, Niemcy*

W koncepcji biologicznej terapii nowotworów leczenie za pomocą gorączki lub hipertermii całego ciała odgrywa istotną rolę, przede wszystkim w przeciwdziałaniu bólowi i łagodzeniu objawów.

W kontekście wspomagania innych terapii nie ma jednak zbyt wielu danych.

Prezentacja przedstawia informacje dotyczące znaczenia gorączki, której wielu pacjentów onkologicznych nie doświadczyło nieraz przez wiele lat przed rozpoczęciem choroby.

W kontekście spontanicznie pojawiającej się gorączki, w przybliżeniu 33% dobrze udokumentowanych przypadków remisji nowotworu, zostało właśnie przez nią spowodowanych.

W ostatnich latach wzrosła liczba odkryć dotyczących indukowanych przez gorączkę lub metodę hipertermii perfuzji guzów, zmian immunologicznych komórek efektorowych (komórki NK, komórki dendrytyczne, nowotworowe komórki naciekające) i produkcji białek szoku cieplnego zaobserwowanych u pacjentów leczonych metodą hipertermii.

Na podstawie danych dotyczących terapii został przeanalizowany i wytłumaczony proces hipertermii całego ciała w praktycznym użyciu terapeutycznym.

Od początku roku 2002 badania przeprowadzone na grupie pacjentów (szczególnie wnikliwie przebadanych we wrześniu 2014 roku: $n=72$ – największa grupa z rakiem sutka, $n=41$) pozwoliły na zaobserwowanie znaczącego złagodzenia choroby w grupie osób o najwyższym ryzyku po resekcji R0 przy minimum dwóch sesjach hipertermii całego ciała lub gorączce w połączeniu z terapiami komplementarnymi.

Wyniki powyższych badań wykazały 5-letnie przeżycie bez nowotworu lub bez jego wykrycia („no evidence disease” – NED) u 86,7%.

Po ogólnej analizie komplementarnej terapii bazowej z terapią gorączką lub wykorzystaniem hipertermii całego ciała, wynika, że metoda ta powinna być szerzej stosowana i rozwijana. ■



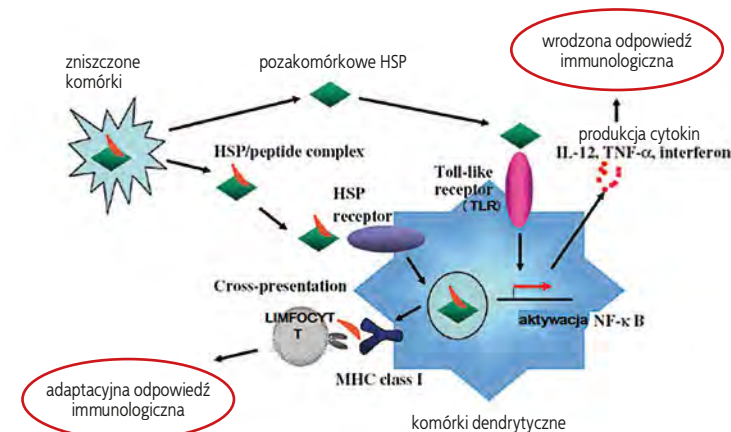
Immunologiczne efekty hipertermii

- Indukcja apoptozy nowotworu jako bezpośredni cytotoksyczny efekt hipertermii (zależący od temperatury i czasu)
- Synergiczna interakcja hipertermii i promieniowania i wpływ na chemioterapię
- Redukcja odporności na chemioterapię (przenikanie tkanek, przepuszczalność membran, metabolizm komórkowy)
- **Efekty immunologiczne dotyczące komórek efektorowych** (emigracja, migracja, chemotaksja i aktywacja)
- Indukcja cytokin (IL-1, -2, -6, -12, TNF-, NO, CSF) i chemokin
- **NOWE: Kobayashi Y et al., ICHO 2012 for IL2 and IFN γ**
- Modulacja adhezji komórek
- Indukcja białek szoku ciepłego (HSP) i dojrzewania DC (Basu, 2003)



Komórki dendrytowe – odpowiadające za aktywację odporności

Picture from Priv.-Doz. Dr. U. Gaipl, Tumorimmunobiologie, Strahlenklinik Uni Erlangen



Torigoe et al., Int J Hyperthermia, 2009

Białka szoku ciepłego (HSP)

- Białka ostrej fazy: „Chaperon” – białka opiekuńcze
- Produkcja pod wpływem wyższej temperatury, szczególnie w obrębie tkanki nowotworu
- Immunologicznie aktywne są przede wszystkim **HSP 70/72**
- Efekty: ochrona szpiku kostnego, aktywacja immunologiczna taka jak dojrzewanie komórek dendrytycznych, aktywacja naturalnych komórek NK, apoptoza/obumarzenie nowotworu
- Schueller et al. AACR 2000; 5566: ekspresja terapeutycznie pomnożonych białek szoku ciepłego 70 i 90 na wątrobowokomórkowego raka poprawia prezentację antygenu przez komórki dendrytyczne i odpowiedź limfocytów T
- Therapeutically increased heat shock protein 70 and 90 expression on hepatocellular carcinoma cells improve tumor antigen presentation by dendritic cells and cytotoxic t cell response.
- **Korelacja pomiędzy poziomem HSP 70 i 90 a obumarzeniem nowotworu lub zwalczającą go aktywnością limfocytów T**

Aktywna gorączka w okresie tygodnia przed chemioterapią – badania Kempina nad chłoniakami

Kempin, S., et al. Kombinowana terapia zaawansowanego chłoniaka grudekowego (NL): rola nieswoistej immunoterapii (MBV) jako ważnego czynnika wpływającego na odpowiedź kliniczną i przeżycie, Przeprowadzone przez ASCO (American Society of Clinical Oncology), 2=19, 56 (1983), C218

NIEZIARNICZE

30 pacjentów z zaawansowanym nieziarnistym chłoniakiem i 6-12 cyklami chemioterapii (NHL-4 protocol) z następującą lokalną irradycją resztek tkanek nowotworu

26 pacjentów dodatkowo otrzymujących „**Toksynę Coleya**” (MBV= **26** patients additionally received „**Coley's Toxin**” (MBV= **Mixed Bacterial**

Vaccine: Streptococcus pyogenes i Serratia marcescens) w okresie tygodnia przed każdą chemioterapią

Hipertermia całego ciała z promieniowaniem podczerwonym (Heckel-Bed HT 2000 M)

- Promieniowanie podczerwone 800–1000 nm (IR A)
- Cztery radiatory (à 300 Watt)
- Folia aluminiowa utrzymująca ciepło
- Okrycie o docelowej temperaturze
- Nadzór w postaci nieustannej kontroli temperatury, 3-kanałowe-ECG, puls, ciśnienie krwi i jej saturacja



Kryteria pacjentów

- WBH / gorączka we wczesnej drugiej fazie profilaktycznej lub podczas konwencjonalnej terapii wspomagającej
- R0, brak aktywnych rozległych przerzutów nowotworowych w czasie pierwszej WBH
- Minimum 2 x WBH (39,9 – 40,5°C)
- Okres badań: 29.04.2002 – 05.09.2014
- Sesje WBH / pacjent: 2 – 25
- Liczba pacjentów: n = 72

Pacjenci łącznie – położenie nowotworu (n = 72)

- | | |
|--------------------|-------------------------------|
| • Rak piersi = 41 | • Nasieniak jądra = 2 |
| • Rak jelita = 9 | • Rak prostaty = 2 |
| • Rak żołądka = 5 | • Rak pęcherza = 1 |
| • Chłoniak/CML = 4 | • Rak woreczka żółciowego = 1 |
| • Rak jajnika = 3 | • N.-end. Rak trzustki = 1 |
| • Czerniak = 3 | |

Podsumowanie – czynniki sprzyjające zapobieganiu nawrotowi nowotworu

- Dotlenienie (ruch na świeżym powietrzu, terapia)
- Psycho-Onkologia, zmiana trybu życia
- Odpowiedni wskaźnik BMI i niskowęglowa dieta, bogata w witaminy, O-3-FS i fitoskładniki takie jak kurkuma, zielona herbata
- Terapeutyczne dawki selenu 130-150 µg/l i zoptymalizowane porcje innych substancji odżywczych (Vit. D3, cynk)
- Wywołująca gorączkę hipertermia całego ciała (tak szybko jak to możliwe, równoległe do konwencjonalnych, zapobiegawczych terapii) = zabijanie wszelkich rozwijających się komórek nowotworu

HIPEC w terapii złośliwych wysięków i karcynomy otrzewnej.



*Prof. Dr med. Kleef R, Nagy R.
Wiedeń, Austria*

HIPEC w terapii złośliwych wysięków i karcynomy otrzewnej.

WPROWADZENIE

HIPEC (hyperthermic intraperitoneal–intrapleural chemotherapy – Dootrzewno-wa Chemioterapia Perfuzyjna w Hipertermii)

Udowodniono, że HIPEC stanowi obiecującą metodę okołooperacyjną polegającą na płukaniu jamy brzusznej bezpośrednio po głównej operacji przy użyciu gorących płynów cytotoksycznych nazywanych również HIPEC.

Przedstawiamy tu nową metodę HIPEC przeznaczoną dla pacjentów leczonych ambulatoryjnie.

CEL

Dowiedzenie opłacalności, bezpieczeństwa i efektywności HIPEC w ambulatoryjnym leczeniu pacjentów ze złośliwymi przerzutami nowotworu do brzusznych i opłucnych jam ciała.

MATERIAŁY I METODY

Pacjenci ze złośliwymi wysiękami do opłucnej lub otrzewnej poddani zostali kuracji HIPEC w warunkach ambulatoryjnych (Xi'an GD Medical Science Technology, Xi'an, China; CE certified).

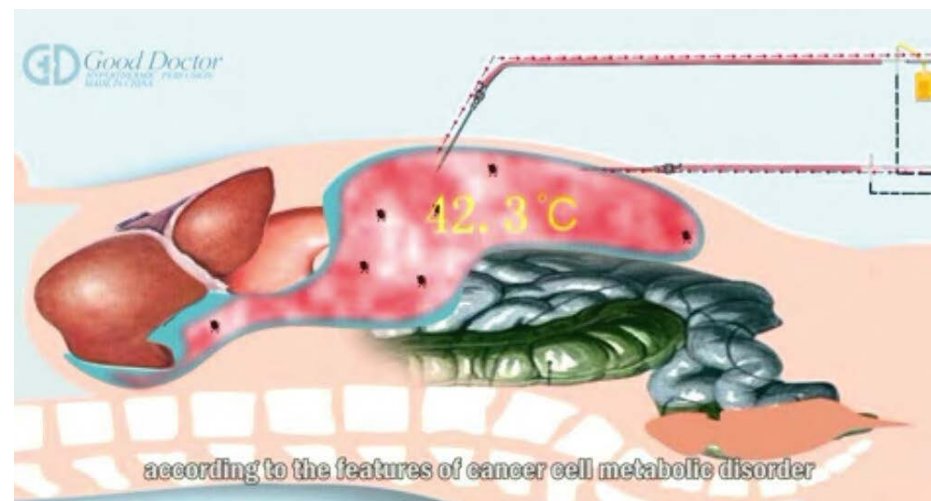
HIPEC z użyciem Cisplatinu 20mg/m² w połączeniu z Taurolidinem 2% 250 ml podawane było trzykrotnie co 3 dni (jeden cykl terapeutyczny) po chirurgicznym umieszczeniu w jamie brzusznej dwóch cewników na okres 7 dni.

Kuracja zawierała 2 cykle powtarzane z czterotygodniową przerwą.

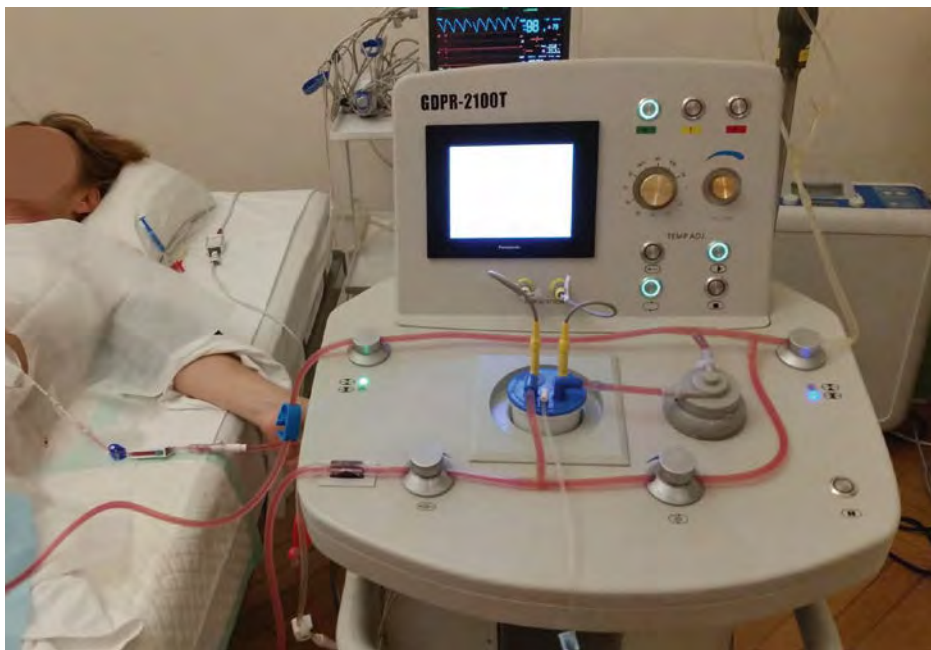
Odpowiedź na terapię porównana została z CT, na drodze laboratoryjnej i klinicznej diagnozy.

W przypadku jednego pacjenta z zaawansowaną karcynozą otrzewnej i nowotworem jąder z komórek Leydiga niemożliwe było przeprowadzenie terapii ze względu na zrosty w jamie brzusznej.

Schemat



Aparatura



Zakończenie terapii HIPEC



Przygotowanie



- Przed umieszczeniem cewników ultrasonografia brzucha / opłucnej przeprowadzana jest w celu wyznaczenia najlepszego miejsca punkcji.
- Pacjenci są monitorowani, poddani działaniu lekkich środków uspokajających (propofol) jedynie podczas chirurgicznego umieszczania cewników.
- Po dezyfekcji skóry i obfitej miejscowej aplikacji środka znieczulającego, pierwszy cewnik zostaje wprowadzony do wnętrza przy użyciu specjalnych Systemów Trocar i ustabilizowany opatrunkiem Tegaderm.
- Łączna objętość 3 litrów soli fizjologicznej 0.9% aplikowana jest przed umieszczeniem drugiego cewnika zgodnie z powyższym opisem.
- HIPEC przeprowadzane jest w okresie 60 minut, przy temperaturze wejściowej 46°C i wyjściowej 42°C, mierzonej za pomocą wbudowanych termometrów.
- Cisplatin w dawce 20mg/m² aplikowany jest od razu po osiągnięciu docelowej temperatury, po koniecznym podaniu środków przeciwwymiotnych.

WYNIKI

Zaobserwowano wstępne obiecujące rezultaty u pierwszych ośmiu poddanych terapii pacjentów (rak jajnika n=4, pierwotny rak otrzewnej n=1, rak szyjki macicy n=1, rak jajowodu n=1).

Zaobserwowaliśmy CR=2, PR=1, SD=3, PD=2.

2 CR wystąpiły przy:

- jeden w przypadku zaawansowanego raka jajowodu z nieoperacyjnym zgrubieniem sieci większej.
- jeden w przypadku raka jajnika z metastazą wątroby.

Zaobserwowaliśmy zauważalnie małe efekty uboczne oraz bardzo dobre reakcje pacjentów na leczenie.

Średni okres kontrolny jest jeszcze zbyt krótki by jednoznacznie przedstawić konkluzje, które zaprezentowane zostaną w późniejszym okresie.

HIPEC stanowi jednak obiecującą nową metodę, która może być z powodzeniem stosowana u pacjentów leczonych ambulatoryjnie.

PODSUMOWANIE

Jesteśmy pierwszą kliniką w Europie prezentującą opłacalność, bezpieczeństwo i efektywność terapii HIPEC u pacjentów leczonych ambulatoryjnie.

Zrosty w otrzewnej, mające nieoptymistyczne rokowania rzadko mogą być poddane leczeniu systemową chemioterapią.

Połączenie terapii ciepłem i termowrażliwych leków takich jak cisplatin zgodnie z opisanymi metodami jest bezpieczne, opłacalne i efektywne i zapewniające dalszą kliniczną ewaluację.

Połączenie hipertermii i chemioterapii jako terapii trzeciej linii w metastatycznym nowotworze jelita grubego.



*Dr med. Friedrich Migeod
BioMed-Klinik Bad Bergzabern,
Niemcy*

Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych, występujących u obydwu płci. Jest również najczęściej występującym nowotworem przewodu pokarmowego.

Patologicznie w ponad 90% występuje rak gruczołowy, pochodzący zazwyczaj z polipów jelita o różnym stopniu dysplazji.

Stadium metastatyczne jest zazwyczaj niemożliwe do wyleczenia, nawet przy usunięciu pierwotnego nowotworu. Dostępne są paliatywne formy kuracji przy zastosowaniu leków chemioterapeutycznych, takich jak 5FU, blokujące syntazę tymidylanową za pomocą Calcium Folate, Sodium Folate, Irinotecan, Oxaliplatin, przy blokerach antyangiogenezy Bevacizumabi i przeciwciałach EGRF takich jak Cetuximab i Panitumumab.

Średnie przeżycie przy tego typu leczeniu wzrosło z 6.9 (monoterapia 5FU) do 23.5 miesiąca. Wciąż jednak nie ma opracowanej skutecznej metody terapii trzeciej linii.

Nitrozoaminy (CCNU) straciły swoje terapeutyczne znaczenie, a Regorafenib (Stivarga) wciąż musi dowieść swojej efektywności.

Możliwą opcją terapii trzeciej linii po FOLFOX i FOLFIRI jest połączenie lokalnej-regionalnej głębokiej hipertermii przy zastosowaniu pojemnościowych urzą-

dzeń, zastosowanej w rejonach metastatycznych z częstotliwością 13.56 MHz przy różnych mechanizmach skuteczności z terapią chrono-modulowaną przy użyciu 5FU/Calcium Folate, wspomaganego Magnesium Selenite lub Sodium Selenite podczas fazy G0 oraz reszty cyklu z użyciem alpha-Interferonu, blokera COX2 (Indometacin, Celecoxib lub Etoricoxib) i leku chemioterapeutycznego Mitomycin C.

Powyższemu leczeniu i obserwacji zostało poddanych 23 pacjentów, wszyscy po standardowej terapii pierwszej i drugiej linii o różnym zasięgu.

U 7 spośród 23 pacjentów wystąpiła późniejsza progresja, u 8 nie wystąpiły zmiany lub minimalna remisja, 9 spośród nich wykazało częściową remisję a 1 remisję całkowitą.

Całkowita lub częściowa remisja wykazała 6.4 miesiące (zróznicowanie od 4.2 do 20.3) czasu do progresji.

Średni czas przeżycia u tej grupy został przedłużony do ponad 23.5 miesiąca, w niektórych przypadkach nawet do powyżej 49 miesięcy.

Metodą chrono-modulowanej terapii ChronoFLIM było aplikowanie 5FU pomiędzy północą a godziną 6.00 rano, zgodnie z biorytmem komórek nowotworowych i tkanek nowotworu łagodnego.

Efekty uboczne zmodyfikowanej terapii ChronoFLIM były niewielkie, przede wszystkim w postaci biegunki, mdłości/wymiotów WHO II, zmęczenia i spadku apetytu.

Niewielkie zahamowanie zgodnie z WHO II wystąpiło u 20%, małopłytkowość WHO II u 34%.

Ograniczonym efektem ubocznym terapii ChronoFLIM był zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) podczas przekroczenia dawek Mitomycynu C w ilości 60mg/m² powierzchni ciała.

Wnioski: Połączenie regionalnej hipertermii ze zmodyfikowaną terapią ChronoFLIM nie jest proste w zastosowaniu i powinno być wprowadzane jedynie podczas opieki szpitalnej. Jej zaletą jest zauważalne przedłużenie czasu przeżycia związane z częściową lub całkowitą remisją, przy niewielkich efektach ubocznych i znacznej poprawie jakości życia. ■

Immuno-Chemio-Radio-Elektro-Termoterapia plan terapii onkologicznej bez licznych efektów ubocznych w trzech fazach.

*Dr med. Wulf-Peter Brockmann
Institute OncoLight®
Hamburg, Niemcy*

Onkotermia sprowadzona została do bardzo dobrze tolerowanych lokalnych, lokoregionalnych i systemowych terapii łączonych.

Najważniejszym celem elektrohipertermii w onkotermii jest dla pacjentów nie tylko szansa na przeżycie choroby, lecz także umożliwienie im aktywnego życia bez efektów ubocznych związanych z terapiami łączonymi.

Bez dodatkowych możliwości taki cel postawiony przed samą onkotermią jest jedynie iluzją, a lekarze zajmujący się farmakoonkologią i radioonkologią nie mogą być zadowoleni z efektów, jeżeli samo przedłużenie życia pacjenta o dni czy miesiące jest jej jedynym celem.

Dowodem na osiągnięcie sukcesu jest kurczenie się nowotworu lub jego metastazy i symultaniczne zmniejszanie się powiększonych wcześniej markerów nowotworowych przy jednoczesnej dobrej jakości życia pacjenta.

Misją lekarza powinno być postrzeganie leczenia w sposób szeroki.

W pierwszej kolejności musi być ono skierowane na problem lokalny; jak nieoperacyjny nowotwór (lub jego nawrót) i konkretną liczbę przerzutów, które definitywnie powinny zostać usunięte.

Kolejnym krokiem jest monitorowanie szkodliwych tkanek w rejonach szyjki macicy, piersi czy jamy brzusznej w podobnym celu.

Trzeci stopień – immunoterapia – powinna zapobiegać potencjalnym przerzutom odpowiednio w okresie remisji, oraz w niektórych przypadkach również u wyleczonych już pacjentów.

To oznacza, że za osiągnięcie tego celu powinni być odpowiedzialni przede wszystkim radioonkolodzy, w większym stopniu niż farmakoonkolodzy odpowiadający za polichemioterapię, mającą na celu zapobieganie rozprzestrzenianiu się złośliwych komórek nowotworowych w ciele.

Możliwość połączenia trwającej godzinę głębokiej lokoregionalnej elektrohipertermii (EHT) z radioterapią (RT) lub chemioterapią (CT) pozwala na znaczące zmniejszenie dawek aplikowanych podczas stosowania tych metod. Jest to konieczny warunek dla zmniejszenia efektów ubocznych w przypadku tych obydwu sposobów leczenia stosowanych w onkologii.

W przypadku gdy konieczne jest zastosowanie jednoczesnej radioterapii, powinna być ona stosowana jako hiperfrakcjonowana terapia dodatkowa w odstępach 6–7 godzin (pojedyncza dawka 1.1 do 1.5Gy, dwa razy dziennie, dziesięć razy w tygodniu). Rezultatem jest brak długotrwałych efektów ubocznych również we wcześniej naświetlanych tkankach, przy jednoczesnym zwiększeniu toksyczności wobec komórek nowotworu.

Pojedyncza dawka leków chemioterapeutycznych powinna zostać zmniejszona do 5mg Mitomycyny, 50 mg Carboplatinum, 10 mg Etoposide, 10 mg Fludarabine, 125 mg Gemcitabine itd.

Do chemio- i radioterapii oraz śródoperacyjnych hipertermii z pozaustrojową perfuzją, a następnie chemiofiltracją z użyciem płucoserca, od trzech lat z powodzeniem dobieramy leki na podstawie testów wrażliwości na chemioterapię przeprowadzanych po wykryciu komórek nowotworowych w obwodowej krwi żyłnej (Metavectum-Institute, Dr Steffan, Hamburg).

Te testy oparte są na biomolekularnej/biogenetycznej ekspresji wykrytych komórek.

Terapię łączoną stosujemy przede wszystkim w przypadku najbardziej radiowrażliwych tkanek; w radioterapii całego płuca czy wątroby, leczenia całości mózgu lub dużych fragmentów rdzenia kręgowego.

Kiedy chcemy osiągnąć w obrębie leczonego nowotworu temperaturę powyżej 39°C, rozpoczynamy od hipertermii całego ciała przez okres dwóch godzin aż do temperatury około 40°C, a następnie od razu stosujemy metodę onkotermii.

Nowotwory powierzchniowe, takie jak występujące na piersi, leczymy przy użyciu filtrowych przez wodę lamp podczerwonych, połączonych z aparaturą do terapii całego ciała.

Jeśli taka terapia zostanie połączona z chemioradioterapią, leczenie przebiegnie bez znacznych efektów ubocznych, jedynie z drobnymi niedogodnościami.

Prawdopodobne jest uzyskanie bardzo dobrej remisji i ewentualnej gorączki u pacjentów z rozwiniętymi nowotworami piersi i przerzutami w rejonie szyjki macicy, pachwin i śródpiersia. Nawet niewielkie przerzuty do kości u tych pacjentów mogą być eliminowane za pomocą tej metody.

Koniecznym warunkiem dla osiągnięcia tego celu jest jednak dobrze funkcjonujący system immunologiczny, niewyniszczony wieloma chemioterapiami. Jeżeli nie został on wcześniej osłabiony, przed wykorzystaniem jego siły w trzecim stopniu terapii, należy utrudnić mikroprzerzuty za pomocą terapii komórkami dendrytycznymi i hipertermii całego ciała w postaci ogólnoustrojowej terapii trzeciego stopnia. ■



Prognozy: liczba zachorowań na nowotwory będzie rosnąć.

W 2025 roku liczba nowych zachorowań oraz zgonów na choroby nowotworowe w Europie wzrośnie o ok. 15 proc. – ocenił, powołując się na statystyki, dr Aleksander Gałaś z Collegium Medicum UJ. Serwis Nauka w Polsce podaje, że z kolei z analiz zaprezentowanych przez lekarza podczas konferencji lekarsko-farmaceutycznej w Krakowie – w 2020 roku liczba zachorowań i zgonów na nowotwory będzie wyższa o ok. 10 proc.

Zgodnie ze statystykami – mówił dr Gałaś – w Europie na nowotwory złośliwe choruje ponad 3,4 mln osób, a 1,8 mln umiera z tego powodu. Według prognoz do roku 2020 liczba nowych przypadków wzrośnie o około 320 tys., natomiast liczba zgonów prawie o 180 tys. Z kolei do 2025 roku prognozy dla Europy wynoszą odpowiednio: 512 tys. nowych zachorowań więcej i 301 tys. więcej zgonów.

W Polsce obecnie co roku na choroby nowotworowe zapada ponad 144 tys. osób (ponad 72,5 tys. kobiet oraz prawie 72 tys. mężczyzn). Z powodu nowotworu umiera ponad 92 tys. Polaków (ponad 51 tys. mężczyzn i ponad 40 tys. kobiet). Zgodnie z analizami do 2025 roku w Polsce liczba nowych rozpoznań nowotworów u mężczyzn wzrośnie do 90 tys. rocznie, a u kobiet do 80 tys.

(Nauka w Polsce/Rynek Zdrowia, 25 listopada 2014)

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.



Deutsche Bank Polska S.A. – Konto bankowe –
IBAN: PL 72 1910 1048 2101 0462 7925 0001 – BIC/SWIFT Code: DEUTPLPX

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 polskimi wydaniem.
Bezpłatne czasopismo
można zamówić
w PTH w Krakowie.

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.

