

Zastosowanie hipertermii w onkologii

Usage of hyperthermia in oncology

Применение гипертермии в онкологии

Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jerzy Stelmachów

Correspondence to: Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Wojewódzki Szpital Bródnowski, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Hipertermia może być definiowana jako metoda kontrolowanego podwyższenia temperatury, której celem jest guz nowotworowy, jak również otaczające tkanki, narządy, część lub nawet całe ciało. Pierwsze zastosowanie hipertermii w czasach nowożytnych zostało opisane przez Westermarck w 1898 roku; użył on pojemników z ciągłym przepływem wody o temperaturze 42-44°C w leczeniu nieoperacyjnych przypadków raka szyjki macicy. W dotychczas przeprowadzonych badaniach hipertermię łączy się ze standardowo stosowanymi terapiami – radioterapią oraz chemioterapią dożylną i dootrzewnową. W badaniach stwierdzono również, że jednym z działań hipertermii jest indukowanie apoptozy zarówno związanej z białkiem supresorowym p53, jak i w mechanizmie niezależnym. W zależności od zakresu stosowanych temperatur możemy podzielić hipertermię na: łagodną (około 39°C), o średnim nasileniu (od 40 do 41°C) oraz bardzo nasiloną (powyżej 42°C). Do chemioterapeutyków, których efekt działania zostaje zwiększony w wyniku łącznego stosowania z hipertermią, należą: leki alkilujące (ifosfamid, cyklofosfamid), antybiotyki przeciwnowotworowe (bleomycyna, adriamycyna, mitomycyna C i aktynomycyna), pochodne platyny, antymetabolity (5-fluorouracyl) oraz gemcytabina (podana dobowo przed lub dobowo po nagrzewaniu). Hipertermia w połączeniu z radioterapią wykazuje działanie synergistyczne. Działanie to zależne jest od uzyskanego wzrostu temperatury w tkance docelowej (im wyższa temperatura, tym większy efekt), czasu nagrzewania oraz kolejności łączenia obu tych metod. Wydaje się, iż hipertermia jest metodą, która może mieć wpływ na poprawę ciągle niezadowalających wyników leczenia w ginekologii onkologicznej, szczególnie u chorych na raka jajnika, szyjki macicy i *endometrium*.

Słowa kluczowe: hipertermia, chemioterapia, radioterapia, rak jajnika, brachyterapia

Summary

Hyperthermia may be defined as a way of controlled elevation of temperature, targeted on neoplasm or adjacent tissues, organs, body part(s) or entire body. The first medical application of hyperthermia in modern medicine was described by Westermarck in 1898: he used containers with continuous flow of water at temperature of 42-44°C to treat inoperable cervical cancer. In studies performed to date, hyperthermia was combined with standard therapeutic modalities – radiotherapy and chemotherapy, both intravenous and intraperitoneal. Studies revealed that effects of hyperthermia include induction of apoptosis, both mediated by suppressor protein p53 and by an independent mechanism. Depending on the range of temperatures used, hyperthermia may be classified as mild (about 39°C), moderate (40-41°C) and intense (over 42°C). Chemotherapeutic agents whose effect is enhanced by concomitant hyperthermia include alkylating drugs (ifosfamide, cyclophosphamide), antineoplastic antibiotics (bleomycin, adriamycin, mitomycin C and actinomycin), platinum derivatives, antimetabolites (5-fluorouracil) and gemcitabine (administered a day before or a day after heating). Hyperthermia combined with radiotherapy has a synergistic effect. This effect depends on degree of temperature elevation in target tissue (the higher the temperature, the greater the effect), duration of heating and chronologic order of implementation of both modalities. It appears that hyperthermia may contribute to improvement of still unsatisfactory treatment outcomes in gynecologic oncology, particularly in patients with ovarian cancer, cervical cancer and endometrial cancer.

Key words: hyperthermia, chemotherapy, radiotherapy, ovarian cancer, brachytherapy

Содержание

Гипертермию можно определить как метод контролируемого повышения температуры направленного на опухоль новообразования, а также на окружающие ткани, органы, часть или даже все тело. Первое применение гипертермии в современное время было описано Вестермарком в 1898 году. Он использовал резервуары с непрерывным потоком воды при температуре 42-44 градуса Ц при лечении неоперабельных случаев рака шейки матки. В проведенных до сих пор исследованиях гипертермия совмещается со стандартно применяемыми терапиями – радиотерапией и внутривенной и брюшинной химиотерапией. В представленном материале отмечается, что одним из воздействий гипертермии является индуцирование апоптоза (утраты клеток), что связано с супрессорным белком p53, также как и при независимом механизме. В зависимости от уровня применяемой температуры гипертермию можно разделить на: доброкачественную (около 39 градуса Ц), со средней интенсивностью (от 40 до 41 градуса Ц) и очень высокой температурой (более 42 градуса Ц). К химиотерапевтическим, воздействие которых усиливается в результате одновременного применения с гипертермией: лекарств алкилирующих (ифосфамид, циклофосфамид), антибиотиков тормозящих появление новообразований (блеомицин, адриамицин, митомицин Ц и актиномицин), производных платины, антиметаболитов (5-флуороурацил) и гемцитабина (принимаемого сутки до или сутки после нагревания). Гипертермия вместе с радиотерапией приносит синергистическое воздействие. Это зависит от получаемого повышения температуры в целевой клетке (чем выше температура, тем более высокий результат), а также от времени и очередности применения указанных методов. Можно сделать вывод, что гипертермия является методом, который может влиять на улучшение все еще неудовлетворительных результатов лечения в онкологической гинекологии, особенно больных страдающих раком яичника, шейки матки и внутриматочными заболеваниями.

Ключевые слова: гипертермия, химиотерапия, радиотерапия, рак яичника, брахитерапия

Wykorzystanie energii cieplnej w terapii nowotworów złośliwych znane jest już od około 5000 lat. Pierwszy opis zastosowania tej metody w leczeniu nowotworów złośliwych gruczołu piersiowego odnaleziono na egipskim papirusie⁽¹⁾. Ojciec medycyny, Hipokrates, uważał, że podwyższenie temperatury ciała chorego może spowodować wyleczenie lub zmniejszenie guza nowotworowego. Od XVII wieku zamieszczane są w literaturze medycznej opisy samoistnej regresji guza pod wpływem gorączki spowodowanej czynnikami infekcyjnymi. Pierwsze zastosowanie hipertermii w czasach nowożytnych zostało opisane przez Westermarka w 1898 roku; użył on pojemników z ciągłym przepływem wody o temperaturze 42-44°C w leczeniu nieoperacyjnych przypadków raka szyjki macicy⁽²⁾.

Od lat 70. ubiegłego stulecia terapia ciepłem zyskała (dzięki przeprowadzonym doświadczeniom) podstawy naukowe pozwalające na wykorzystanie w leczeniu onkologicznym. Obecnie hipertermia może być definiowana jako metoda kontrolowanego podwyższenia temperatury, której celem jest guz nowotworowy, jak również otaczające tkanki, narządy, część lub nawet całe ciało⁽³⁾. Podstawą działania hipertermii jest bezpośredni efekt cytotoksyczny, ujawniający się przy podwyższeniu temperatury do 41-43°C⁽⁴⁾. Reakcja komórki na działanie energii cieplnej zależy od czasu i intensywności jej nagrzewania. Ponadto komórki poddane działaniu ciepła produkują białka szoku cieplnego (HSP), które między innymi odpowiadają za prezentację antygenów i mogą wpływać na ich immunogenność⁽⁵⁾. W dotychczas przeprowadzonych badaniach hipertermię łączy się ze standardowo stosowanymi terapiami – radioterapią oraz chemioterapią dożylną i dootrzewnową^(3,6,7), gdyż jako metoda samodzielna wydaje się mieć znaczenie tylko w terapii paliatywnej. Połączenie działania podwyższonej temperatury i radioterapii powoduje hamowanie naprawy uszkodzeń

Implementation of heat energy in the treatment of malignant tumors has been known for about 5000 years. The first description of use of this modality in the treatment of breast malignancies has been found in an ancient Egyptian papyrus⁽¹⁾. Hippocrates, considered by many father of medicine, knew that elevation of patient's bodily temperature may result in cure or reduction of tumors. Since XVII century, medical literature provides reports of spontaneous regression of tumors as a result of fever caused by infectious agents. The first use of hyperthermia in modern medicine is credited to Westermark: in 1898 he used containers ensuring continuous flow of water at a temperature of 42-44°C in the treatment of inoperable cervical cancer⁽²⁾.

Since the '70s of the past century, research conducted provided a sound scientific background to heat therapy, enabling its use in oncologic treatment. At present, hyperthermia may be defined as a means of controlled elevation of body temperature, targeted at tumor itself, adjacent tissues, organs, the entire body or part thereof⁽³⁾. The principal mechanism of action of hyperthermia is direct cytotoxic effect, manifesting itself at the temperature range 41-43°C⁽⁴⁾. Cellular response to heat energy depends on duration and intensity of exposure. Furthermore, cells exposed to heat produce the heat shock protein (HSP), which is responsible for presentation of antigens and may influence their immunogenicity⁽⁵⁾. Studies performed to date combined hyperthermia with other standard therapies – radiotherapy and intravenous or intraperitoneal chemotherapy^(3,6,7), because as self-standing therapeutic modality it appears justified in palliative medicine only. Elevated temperature combined with radiotherapy results in inhibition of repair of radiation-induced sublethal DNA damage, destruction of cells in radioresistant phases of cell-cycle G1 and S and increased oxygenation of tumor tissue.

subletalnych DNA powstałych po napromienianiu, niszczenie komórek znajdujących się w promienioopornych fazach cyklu komórkowego G1 i S oraz wzrost utlenowania komórek guza. Współcześnie wyróżnia się następujące rodzaje hipertermii:

1. termoablację;
2. hipertermię inwazyjną: śródtkankową, śródjamową;
3. hipertermię nieinwazyjną: powierzchniową, regionalną lub lokoregionalną;
4. hipertermię całego ciała.

W zależności od zakresu stosowanych temperatur możemy podzielić hipertermię na: łagodną (około 39°C), o średnim nasileniu (od 40 do 41°C) oraz bardzo nasiloną (powyżej 42°C).

W celu wywołania efektu hipertermii stosowane są urządzenia emitujące wiązki laserowe, mikrofały, fale radiowe i ultradźwiękowe. Energia cieplna może być dostarczana za pomocą anten emitujących fale, specjalnych aplikatorów do inwazyjnej hipertermii bądź mat grzewczych stosowanych w przypadku guzów zlokalizowanych powierzchownie. W trakcie zabiegu nagrzewania, szczególnie w przypadku stosowania inwazyjnej hipertermii, konieczny jest stały pomiar temperatury wewnątrz guza nowotworowego oraz w otaczających tkankach. W celu kontroli temperatury można stosować metody inwazyjne (na przykład termistory Bowmana) lub nieinwazyjne, takie jak pomiar za pomocą czujników umieszczonych na powierzchni ciała pacjenta⁽⁸⁾ bądź z użyciem rezonansu magnetycznego^(9,10).

Hipertermia, stosowana jako samodzielna terapia przeciwnowotworowa, wykazuje skuteczność poprzez:

- niszczenie komórek nowotworowych w wyniku bezpośredniej reakcji cieplnej⁽³⁾;
- selektywną destrukcję komórek w stanie hipoksji i kwasicy⁽⁵⁾;
- zwiększenie perfuzji i wzrost stężenia tlenu (pO₂) w guzie^(11,12);
- tworzenie mikrozakrzepów w tkance zmienionej nowotworowo;
- niestabilność błony komórkowej;
- hamowanie stymulacji wzrostowej komórek nowotworowych⁽³⁾;
- indukcję apoptozy^(13,14);
- blokowanie receptorów bólowych;
- indukcję aktywności makrofagów, komórek NK, cytokin⁽¹⁵⁾.

Efekty działania hipertermii są istotne w sytuacjach klinicznych w połączeniu ze współcześnie stosowanymi metodami terapii przeciwnowotworowej. W połączeniu z chemioterapią hipertermia wykazuje działanie synergistyczne poprzez zwiększenie zawartości tlenu w tkankach guza, co powoduje większą biodostępność leków cytostatycznych oraz zwiększenie ich wewnątrzkomórkowego metabolizmu⁽¹⁶⁾. Ponadto uszkodzenia łańcuchów DNA są częstsze i obserwuje się zależne od ciepła zahamowanie naprawy uszkodzeń DNA^(3,6). Celem dla hipertermii w komórce są kwasy nukleinowe, błony komórkowe oraz cytoszkielet⁽⁶⁾. Oprócz bezpośredniego blokowania syntezy DNA i RNA poprzez działanie ciepła na błony komórkowe dochodzi do zmian przepuszczalności dla różnych substancji, a uszkodzenia błony lizosomalnej w efekcie doprowadzają do autolizy komórki. W badaniach stwierdzono również, że jednym z działań hipertermii jest indukowanie apoptozy zarówno związanej

At present, the following types of hyperthermia are recognized:

1. thermoablation;
2. invasive hyperthermia (interstitial or intracavitary);
3. non-invasive hyperthermia (superficial, regional or locoregional);
4. whole-body hyperthermia.

Depending on the range of temperatures used, hyperthermia may be subdivided into: mild (about 39°C), moderate (40-41°C) and severe (over 42°C).

Elevation of temperature is obtained using devices emitting laser rays, microwaves, radio waves and ultrasound waves. Heat energy may be delivered using wave-emitting antennae, special applicators for invasive hyperthermia or heating mats used in the case of superficially localized tumors. The heating procedure, particularly when invasive hyperthermia is used, requires continuous monitoring of temperature in the tumor being treated and in adjacent tissues. Temperature monitoring may be accomplished using invasive techniques (e.g. Bowman thermistors) or non-invasive techniques (e.g. sensors placed on body surface)⁽⁸⁾, or using magnetic resonance phenomenon^(9,10).

Hyperthermia, implemented as a stand-alone oncologic therapy, may act by:

- destroying tumor cells as a result of direct heat reaction⁽³⁾;
- selectively destroying hypoxic and acidotic cells;
- increasing perfusion and oxygenation (pO₂) in tumor cells^(11,12);
- development of microthrombi in tumor tissue;
- destabilization of cell membranes;
- inhibition of proliferation-enhancing stimulation of tumor cells⁽³⁾;
- induction of apoptosis^(13,14);
- blocking of pain receptors;
- induction of activity of macrophages, NK cells and cytokines⁽¹⁵⁾.

Effects of hyperthermia are particularly clinically significant when combined with other currently used therapeutic modalities in oncology. When combined with chemotherapy, hyperthermia demonstrates a synergic effect by increasing oxygen content in tumor tissues, resulting in enhanced bioavailability of cytostatic drugs and increase of their intracellular metabolism⁽¹⁶⁾. Furthermore, disruption of DNA chains is more frequent, while heat-dependent inhibition of repair of DNA damages is also observed^(3,6). Cellular targets of hyperthermia include nucleic acids, cell membranes and cytoskeleton⁽⁶⁾. Apart of directly inhibiting DNA and RNA synthesis, heat acting on cell membranes alters their permeability to various substances, while disruption of lysosomal membranes may lead to cell autolysis. Studies also revealed that effects of hyperthermia include induction of apoptosis, both mediated by suppressor protein p53 and by an independent mechanism⁽¹³⁾. It was also demonstrated that in tumor tissues where immunohistochemical studies revealed high level of p53 and Ki-67, addition of hyperthermia to chemotherapy may contribute to improved therapeutic response rates⁽¹⁴⁾. Chemotherapeutics whose effectiveness is enhanced by concomitant use of hyperthermia include alkylating agents (ifosfamide, cyclophosphamide), antineoplastic antibiotics (bleomycin, adriamycin, mitomycin C and actinomycin), platinum derivatives, antimetabolites

z białkiem supresorowym p53, jak i w mechanizmie niezależnym⁽¹³⁾. Wykazano, że w tkankach nowotworowych, w których badaniem immunohistochemicznym stwierdza się wysoki poziom p53 oraz Ki-67, dołączenie hipertermii do leczenia chemicznego poprawia odsetek uzyskiwanych odpowiedzi na terapię⁽¹⁴⁾. Do chemioterapeutyków, których efekt działania zostaje zwiększony w wyniku łącznego stosowania z hipertermią, należą: leki alkilujące (ifosfamid, cyklofosfamid), antybiotyki przeciwnowotworowe (bleomycyna, adriamycyna, mitomycyna C i aktynomycyna), pochodne platyny, antymetabolity (5-fluorouracyl) oraz gemcytabina (podana dobowo przed lub dobowo po nagrzewaniu)⁽⁶⁾. Szczególnie cysplatina stosowana jednocześnie z hipertermią wykazuje działanie superaddtywne i być może łączne zastosowanie obu terapii pozwoli na zmniejszenie oporności na platynę u chorych na raka jajnika⁽¹⁷⁾. Badanie Franckena wykazało, że połączenie lokoregionalnej hipertermii i cysplatyny u pacjentek z nawrotowym rakiem szyjki macicy pozwoliło na uzyskanie większego odsetka odpowiedzi przy akceptowalnej toksyczności⁽¹⁸⁾. Obiecujące wydaje się połączenie termowrażliwych liposomów z doxorubicyną oraz hipertermii, co pozwala na poprawę dostępności leku w tej postaci do komórek śródbłonna, dłuższe działanie leku w mikrośrodowisku guza nowotworowego, a co za tym idzie większą skuteczność tak skójarzonej terapii. Obecnie przeprowadzane są badania kliniczne, które pozwolą na ocenę skuteczności tej terapii w różnych lokalizacjach narządowych⁽¹⁹⁾. Regionalna hipertermia w połączeniu z lekami cytotoksycznymi wykazuje skuteczność u chorych na raka jajnika w rozsianym stadium choroby, co wykazano w wieloośrodkowym badaniu niemieckim⁽²⁰⁾. W przypadku rozsiewu śródtrzewnowego raka jajnika coraz większa liczba ośrodków onkologicznych łączy zastosowanie hipertermii z operacją cytoredukcyjną. Terapia ta polega na zastosowaniu ciągłego przepływu płynu z cytostatykiem podgrzany do temperatury około 42°C. Zastosowanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii może stać się obiecującą opcją leczenia u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, jednak metoda ta jest obciążona sporym odsetkiem (od 5 do 36%) znaczących powikłań oraz jest trudna technicznie do przeprowadzenia^(7,21).

Hipertermia w połączeniu z radioterapią wykazuje działanie synergistyczne. Działanie to zależne jest od uzyskanego wzrostu temperatury w tkance docelowej (im wyższa temperatura, tym większy efekt), czasu nagrzewania oraz kolejności łączenia obu tych metod. Obecnie uważa się, że najlepsze wyniki można uzyskać przy jednoczesnym zastosowaniu radioterapii i hipertermii, gdyż niezależnie od kolejności zastosowania tych metod efekt radiouczulający podwyższonej temperatury zmniejsza się w czasie. Połączenie działania podwyższonej temperatury i radioterapii powoduje hamowanie naprawy uszkodzeń subletalnych DNA powstałych po napromienianiu, niszczenie komórek znajdujących się w promienioopornych fazach cyklu komórkowego G1 i S oraz wzrost utleniania komórek guza, co podnosi promieniowrażliwość tkanek poddanych działaniu energii jonizującej^(4,11). W dotychczas przeprowadzonych badaniach stwierdzono wzrost skuteczności radioterapii, jak również brak wzrostu odsetka wczesnych i późnych powikłań. Ze względu na termotolerancję komórek poddanych nagrzewaniu, czyli

(5-fluorouracil) and gemcitabine (administered a day before or a day after heating)⁽⁶⁾. Cisplatin administered concomitantly with hyperthermia, presents a superadditive effect and combination of both agents may contribute to reduction of platinum-resistance in ovarian cancer patients⁽¹⁷⁾. The study by Francken revealed that combination of locoregional hyperthermia and cisplatin in patients with recurrent cervical cancer resulted in an improved therapeutic response rate with an acceptable toxicity⁽¹⁸⁾. Promising appears combination of thermosensitive liposomes with doxorubicin and hyperthermia, improving availability of this form of drug to endothelial cells, longer activity of the drug in tumor microenvironment, thus resulting in improved efficacy of such a combination therapy. Clinical trials are underway, enabling assessment of effectiveness of this form of therapy in various tumor locations⁽¹⁹⁾. Regional hyperthermia combined with cytostatics proved effective in ovarian cancer patients at disseminated disease stage, as revealed by a multicenter German study⁽²⁰⁾. In the case of intraperitoneal spread of ovarian cancer, an increasing number of oncologic centers combines hyperthermia with cytoreductive surgery. The technique consists in implementation of continuous flow of cytostatic solution heated to about 42°C. Use of intraperitoneal perfusion hyperthermic chemotherapy may prove a promising treatment option in patients with recurrent ovarian cancer, although this modality is burdened by considerable (5-36%) rate of severe complications and is technically difficult to perform^(7,21).

Hypothermia combined with radiotherapy has a synergic effect. This effect depends on elevation of temperature obtained in target tissue (the higher the temperature, the greater the effect), duration of heating and sequence of combining both modalities. According to currently prevailing opinion, the best results may be obtained with synchronous application of radiotherapy and hyperthermia, as independent of chronologic sequence of implementation of both modalities, radiosensitizing effect of elevated temperature decreases over time. Combined effect of elevated temperature and radiotherapy results in inefficient repair of radiation-induced sublethal DNA damage, destruction of cells in radio-resistant phases of cell cycle (G1 and S) and increased oxygenation of tumor cells, increasing radiosensitivity of cells exposed to ionizing energy^(4,11). Studies performed to date revealed an increased effectiveness of radiotherapy, as well as lack of increase of early and late complication rate. In view of thermotolerance of cells subjected to heating, i.e. development of resistance to a repeated application of thermal energy, peaking about 24 hours after termination of hyperthermia, fractionated combination of both modalities appears justified. It appears that the key factor in the development of thermotolerance is the heat-shock protein (Hsp70), whose synthesis increases as a result of hyperthermia⁽²²⁾. Cell lines with overexpression of Hsp70 are resistant to direct effects of thermal energy, as well as to hyperthermia-dependent apoptosis⁽²³⁾. On the other hand, overproduction of Hsp70 by tumor cells exposed to hyperthermia results in enhanced presentation of MHC I antigens on cell surface, thereby increasing their immunogenicity⁽¹⁵⁾. Due to thermotolerance of hyperthermia-

obecność oporności na ponowne zastosowanie energii cieplnej, której szczyt następuje mniej więcej 24 godziny po zakończeniu hipertermii, celowe wydaje się frakcjonowane kojarzenie obu terapii. Wydaje się, iż główną rolę w rozwinięciu się termotolerancji ma białko szoku cieplnego 70 (Hsp70), którego produkcja komórkowa wzrasta w wyniku działania hipertermii⁽²²⁾. Linie komórkowe z nadmierną ekspresją Hsp70 są odporne na bezpośrednie działanie energii cieplnej, jak również na zależną od hipertermii apoptozę⁽²³⁾. Z drugiej strony nadprodukcja Hsp70 przez zmienione nowotworowo komórki poddane działaniu hipertermii powoduje zwiększenie prezentacji MHC I antygenów na powierzchni komórki, przez co zwiększa się ich immunogenność⁽¹⁵⁾. Ze względu na termotolerancję komórek poddanych hipertermii zalecane jest przeprowadzanie zabiegu maksymalnie dwa razy w ciągu tygodnia. Łączenie tych dwóch metod ze względu na trudności techniczne w odpowiednim dostarczeniu energii cieplnej do guza nowotworowego w trakcie radioterapii i brak ustalonych standardów leczenia wymaga dalszych randomizowanych badań, które pozwoliłyby na ostateczne określenie miejsca hipertermii w skojarzeniu z radioterapią.

Możliwe jest też jednoczesne zastosowanie terapii ciepłem wraz z chemioterapią i radioterapią. U chorych z rakiem szyjki macicy powyżej stopnia IIB zaawansowania klinicznego według FIGO łączy się hipertermię z radiochemioterapią. Przeprowadzone dotychczas badania wykazują wysoką skuteczność metody przy toksyczności porównywalnej przy zastosowaniu wyłącznej radiochemioterapii^(24,25).

Wydaje się, że hipertermia za pomocą zmiennego pola magnetycznego, zastosowana w połączeniu z monoklonalnymi przeciwciałami przeciwnowotworowymi zamkniętymi w nanocząsteczkach, jest kolejną bardzo obiecującą możliwością terapii celowanej w onkologii. W dotychczas przeprowadzonych badaniach *in vitro* wykazano regresję guzów nowotworowych w mechanizmie obumarcia komórek i apoptozy oraz indukcję odporności przeciwnowotworowej przy braku powikłań ze strony zdrowych tkanek^(15,26).

Zastosowanie hipertermii wiąże się z niewielkim odsetkiem powikłań. Wśród nich opisywane są objawy skórne (pęcherze, zaczerwienienie, bardzo rzadko owrzodzenia) oraz dolegliwości bólowe, które można kontrolować za pomocą leków uspokajających i przeciwbólowych odpowiednim doborem mocy nagrzewania⁽¹²⁾. Powikłaniom skórnym można zapobiegać poprzez odpowiednie dobieranie anten emitujących energię cieplną z funkcją chłodzenia skóry, jak również uważną obserwację pacjenta podczas zabiegu.

Wydaje się, iż hipertermia jest metodą, która może mieć wpływ na poprawę ciągle niezadowolających wyników leczenia w ginekologii onkologicznej, szczególnie u chorych na raka jajnika, szyjki macicy i *endometrium*. Szerokie wprowadzenie tej metody wymaga jednak przeprowadzenia badań dotyczących skuteczności, jak również wypracowania schematu jej stosowania. Na podkreślenie zasługuje bezpieczeństwo, które przejawia się brakiem toksycznych powikłań. Rozważenia wymaga problem zastosowania hipertermii w postępowaniu paliatywnym, np. u chorych z bardzo zaawansowanym procesem nowotworowym.

treated cells, it is recommended that the procedure should be performed at most twice-a-week. In view of technical difficulties with delivery of heat energy to the tumor during radiotherapy and lack of established management standards, combination of both modalities requires further randomized trials, which might enable a definitive determination of role of hyperthermia combined with radiotherapy.

Another option is synchronous application of heat therapy, chemotherapy and radiotherapy. In patients with FIGO stage IIB and above cervical cancer, hyperthermia is combined with radiochemotherapy. Studies performed hitherto confirm a high effectiveness of this protocol, with toxicity comparable to that seen using radiochemotherapy alone^(24,25).

It appears that hyperthermia generated by alternating magnetic field, combined with monoclonal anti-tumor antibodies enclosed in nanoparticles is another, very promising option of targeted therapy in oncology. Hitherto performed *in vitro* studies revealed regression of tumors by necrosis of cells and apoptosis and induction of anti-tumor resistance with concomitant lack of complications on the part of healthy tissues^(15,26).

Use of hyperthermia is associated with a negligible complication rate. Reported events include skin reactions (blisters, redness, isolated cases of ulceration) and pain, which are easily controlled by tranquilizers, analgetics and correct selection of heating power⁽¹²⁾. Skin complications may be prevented by adequate selection of heat-emitting antennae equipped with skin-cooling function, as well as by close supervision of patients during the procedure.

It appears that hyperthermia is a therapeutic modality, which may contribute to an improvement of still unsatisfactory treatment outcomes in oncologic gynecology, particularly in patients with ovarian cancer, cervical cancer and endometrial cancer. However, widespread implementation of this technique requires further studies concerning its effectiveness, as well as development of an optimal protocol for its use. Noteworthy is its safety, manifesting by lack of any serious toxic complications. The issue which requires an in-depth analysis is the use of hyperthermia in palliative care of patients with late-stage neoplastic process.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Overgaard J.: History and heritage – an introduction. Overgaard J. (red.): *Hyperthermic Oncology*. Taylor and Francis, London 1985: 3-8.
2. Westermarck E.: Über die Behandlung des ulzerierenden Cervixkarzinoms mittels konstanter Wärme. *Zentralbl. Gynäcol.* 1898; 22: 1335-1339.
3. Wust P., Hildebrandt B., Sreenivasa G. i wsp.: Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 487-497.
4. Horsman M.R., Overgaard J.: Hyperthermia: a potent enhancer of radiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2007; 19: 418-426.
5. Sonveaux P.: Provascular strategy: targeting functional adaptations of mature blood vessels in tumors to selectively

- influence the tumor vascular reactivity and improve cancer treatment. *Radiother. Oncol.* 2008; 86: 300-313.
6. Issels R.D.: Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 2546-2554.
 7. Bijelic L., Jonson A., Sugarbaker P.H.: Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1943-1950.
 8. Arunachalam K., Maccarini P., Juang T. i wsp.: Performance evaluation of a conformal thermal monitoring sheet sensor array for measurement of surface temperature distributions during superficial hyperthermia treatments. *Int. J. Hyperthermia* 2008; 24: 313-325.
 9. Rieke V., Butts Pauly K.: MR thermometry. *J. Magn. Reson. Imaging* 2008; 27: 376-390.
 10. Gellermann J., Hildebrandt B., Issels R. i wsp.: Noninvasive magnetic resonance thermography of soft tissue sarcomas during regional hyperthermia: correlation with response and direct thermometry. *Cancer* 2006; 107: 1373-1382.
 11. Ressel A., Weiss C., Feyerabend T.: Tumor oxygenation after radiotherapy, chemotherapy, and/or hyperthermia predicts tumor free survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 49: 1119-1125.
 12. Netherton H.: The use of hyperthermia to overcome tumour hypoxia in the treatment of advanced breast cancer. *Journal of Radiotherapy in Practice* 2008; 7: 39-46.
 13. Takahashi I., Emi Y., Hasuda S. i wsp.: Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors. *Surgery* 2002; 131 (supl.): S78-S84.
 14. Kitamura K., Saeki H., Kawaguchi H. i wsp.: Immunohistochemical status of the p53 protein and Ki-67 antigen using biopsied specimens can predict a sensitivity to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 419-423.
 15. Ito A., Honda H., Kobayashi T.: Cancer immunotherapy based on intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles: a novel concept of "heat-controlled necrosis" with heat shock protein expression. *Cancer Immunol. Immunother.* 2006; 55: 320-328.
 16. van der Heijden A.G., Verhaegh G., Jansen C.F.J. i wsp.: Effect of hyperthermia on the cytotoxicity of 4 chemotherapeutic agents currently used for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder: an *in vitro* study. *J. Urol.* 2005; 173: 1375-1380.
 17. Kampinga H.H.: Cell biological effects of hyperthermia alone or combined with radiation or drugs: a short introduction to newcomers in the field. *Int. J. Hyperthermia* 2006; 22: 191-196.
 18. Franckena M., De Wit R., Ansink A.C. i wsp.: Weekly systemic cisplatin plus locoregional hyperthermia: an effective treatment for patients with recurrent cervical carcinoma in a previously irradiated area. *Int. J. Hyperthermia* 2007; 23: 443-450.
 19. Chen Q., Krol A., Wright A. i wsp.: Tumor microvascular permeability is a key determinant for antivascular effects of doxorubicin encapsulated in a temperature sensitive liposome. *Int. J. Hyperthermia* 2008; 24: 475-482.
 20. Cho C.H., Wust P., Hildebrandt B. i wsp.: Regional hyperthermia of the abdomen in conjunction with chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: evaluation of two annular-phased-array applicators. *Int. J. Hyperthermia* 2008; 24: 399-408.
 21. Gusani N.J., Cho S.W., Colovos C. i wsp.: Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15: 754-763.
 22. Mirkes P.E.: Molecular/cellular biology of the heat stress response and its role in agent-induced teratogenesis. *Mutat. Res.* 1997; 396: 163-173.
 23. Mosser D.D., Caron A.W., Bourget L. i wsp.: Role of the human heat shock protein hsp70 in protection against stress-induced apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 1997; 17: 5317-5327.
 24. Sreenivasa G., Hildebrandt B., Kümmel S. i wsp.: Radiochemotherapy combined with regional pelvic hyperthermia induces high response and resectability rates in patients with nonresectable cervical cancer \geq FIGO IIB "bulky". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66: 1159-1167.
 25. Westermann A.M., Jones E.L., Schem B.C. i wsp.: First results of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of patients with stage IIB, III, and IVA cervical carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 763-770.
 26. DeNardo G.L., DeNardo S.J.: Turning the heat on cancer. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2008; 23: 671-680.