

Beata Śpiewankiewicz¹, Norbert Piotrkowicz²,
Agnieszka Nalewczyńska¹, Agnieszka Timorek-Lemieszczuk¹

Received: 04.12.2009

Accepted: 15.12.2009

Published: 31.03.2010

Zastosowanie przedoperacyjnej brachyterapii z hipertermią w leczeniu raka trzonu macicy – wstępne wyniki własne

Preoperative brachytherapy with hyperthermia in the treatment of endometrial cancer – own preliminary results

Применение дооперационной брахитерапии одновременно с гипертермией при лечении рака стержня матки – предварительные собственные результаты

¹ Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jerzy Stelmachów

² Zakład Brachyterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Curie-Skłodowskiej, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Correspondence to: Beata Śpiewankiewicz, 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

W ostatnich latach w krajach o wysokim poziomie rozwoju cywilizacyjnego rak trzonu macicy stał się najczęściej rozpoznawanym nowotworem narządów płciowych kobiety. W Polsce w 2003 roku odnotowano 3953 zachorowania na ten nowotwór (współczynnik standaryzowany – 13,00) oraz 783 zgony (współczynnik standaryzowany – 2,2). W terapii nowotworów złośliwych ciepło wykorzystuje się od dawna. Podstawą działania hipertermii jest bezpośredni efekt cytotoksyczny, ujawniający się przy podwyższeniu temperatury do 41-43°C. W przeprowadzanych dotąd badaniach hipertermię łączono ze standardowo stosowanymi metodami leczenia – radioterapią i chemioterapią. Celem pracy była ocena efektywności leczenia, dokonana na podstawie określenia stopnia uszkodzenia nowotworu w oparciu o badanie histologiczne, ocena toksyczności leczenia, ocena jakości życia po roku od zakończenia leczenia oraz ocena 3-letniego przeżycia. Dotychczas do badania włączono 18 chorych, u których rozpoznano raka trzonu macicy w I stopniu klinicznego zaawansowania na podstawie badania histologicznego wyskrobin z jamy macicy i kanału szyjki. U 14 badanych kobiet w materiale uzyskanym po frakcjonowanym wyluzowaniu kanału szyjki i jamy macicy rozpoznano raka *endometrium* o typie endometrioidalnym, u jednej typ brodawkowaty, zaś u 3 chorych nie określono postaci histologicznej nowotworu. Zabieg operacyjny wykonywano w odstępie od 15 do 85 dni (średnio 34,88 dnia) od zakończenia brachyterapii skojarzonej z hipertermią. Na podstawie przeprowadzonego badania histologicznego materiału pooperacyjnego u 6 z 18 pacjentek (33,3%) nie stwierdzono utkania nowotworu. W 2 przypadkach (11,1%) pooperacyjnie rozpoznano III C stopień klinicznego zaawansowania według FIGO, gdyż wykryto przerzuty raka do węzłów chłonnych biodrowych. Pacjentki te zostały zakwalifikowane do uzupełniającej teleradioterapii. U pozostałych 10 kobiet (55,5%) rozpoznano I stopień zaawansowania według klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej FIGO. Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto następujące wstępne wnioski: 1) Bezpośrednio po przedoperacyjnej brachyterapii z hipertermią nie odnotowano u pacjentek powikłań. 2) Śródoperacyjnie obserwowane zmiany, związane z przebytem leczeniem, nie miały wpływu na przebieg zabiegu operacyjnego i jego zakres. 3) U 33,3% chorych w materiale pooperacyjnym nie stwierdzono rozrostu złośliwego.

Słowa kluczowe: radioterapia przedoperacyjna, hipertermia, raka trzonu macicy, brachyterapia, leczenie skojarzone

Summary

Endometrial cancer became recently the most frequently diagnosed female genital malignancy in highly developed countries. In 2003 in Poland, 3953 new cases were diagnosed (standardized coefficient: 13.00) and 783 women died thereof (standardized coefficient: 2.2). In the treatment of malignant tumors, heat has been used since Antiquity. Beneficial effect of hyperthermia relies on direct cytotoxic effect, manifesting after elevation of tissue temperature to 41-43°C. Studies performed hitherto combined hyperthermia with standard therapeutic modalities – radiotherapy and chemotherapy. The aim of this paper was to assess the effectiveness of treatment, based on determination of degree of destruction of tumor cells as assessed by histological studies, evaluation of toxicity of the treatment, assessment of quality of life one year after completion of treatment protocol and determination of 3-years' survival rate. To date, the study encompassed 18 patients with the diagnosis of clinical stage I endometrial cancer, based on histological study of scrapings from uterine cavity and cervical canal. In 14 patients, study of material obtained at fractionated curettage of cervical canal and uterine cavity revealed endometrial cancer of the endometrioid type, in 1 – papillary type and in 3 – no histological tumor type could be determined. Surgery was performed 15-85 days (mean: 34.88 days) after completion of brachytherapy combined with hyperthermia. Based on histological study of surgical specimens, in 6 out of 18 patients (33.3%) no tumor tissue could be detected. In 2 cases (11.1%) after surgery a FIGO stage IIIc cancer was diagnosed in view of presence of metastases to inguinal lymph nodes. These patients were referred for adjuvant teletherapy. In the remaining 10 cases (55.5%), FIGO stage I endometrial cancer was diagnosed. Based on the results obtained, the following conclusions were reached: 1) No complications directly associated with neoadjuvant brachytherapy with hyperthermia were noticed in any of our patients. 2) Alterations detected at surgery, purportedly associated with the treatment performed, did not compromise course or scope of surgery. 3) In 1/3 of our patients, examination of surgical specimens failed to reveal malignant tissue.

Key words: preoperative (neoadjuvant) radiotherapy, hyperthermia, endometrial cancer, brachytherapy, combined treatment

Содержание

В течение последних нескольких лет в странах с высоким уровнем цивилизационного развития рак стержня матки превратился в наиболее часто наблюдаемое новообразование в женских половых органах. В Польше в 2003 году было отмечено 3953 заболевания связанных с упомянутым новообразованием. Стандартизованный коэффициент – 13,00. Отмечено также 783 смерти при стандартизованном коэффициенте 2,2. В терапии злокачественных новообразований теплота применяется уже давно. Основой воздействия гипертермии является непосредственный цитотоксический результат, который наблюдается при повышении температуры до 41-43 градусов Ц. В проведенных до сих пор исследованиях гипертермия соединялась с обычно применяемыми методами лечения – радиотерапией и химиотерапией. Цель работы состояла в том, чтобы оценить эффективность лечения проводимого на основании определения степени повреждения причиненного новообразованием используя гистологические исследования, оценить токсичность лечения, качество жизни по истечении года после окончания лечения, а также трехлетнего периода сохранения жизни. До настоящего времени для проведения исследования привлекались больные в количестве 18 человек, у которых был диагностирован рак стержня матки в первой стадии клинического развития. Гистологическое исследование проводилось при использовании соскобов из полости матки и канала шейки. У 14 исследуемых женщин в материале полученном после фракционированного выскабливания канала шейки и полости матки констатирован рак эндометрия эндометриоидального типа. У одной больной бородавчатого типа, а у остальных трех больных не был определен гистологический тип новообразования. Операции были проведены на протяжении от 15 до 85 дней (в среднем 34,88 дней) после окончания брахитерапии сопряженной с гипертермией. На основании проведенного гистологического исследования послеоперационных материалов у 6 из 18 пациенток (33,3%) не была констатирована структура новообразований, в двух случаях (11,1%) после операции была отмечена третья стадия клинического развития согласно ФИГО, так как были обнаружены метастазы рака в подвздошных лимфатических узлах. Эти пациентки были квалифицированы для проведения дополнительной телерадиотерапии. У остальных 10 женщин (55,5%) констатирована первая стадия развития согласно хирургическо-патологической классификации ФИГО. На основании проведенных исследований сделаны следующие предварительные выводы: 1) Непосредственно после дооперационной брахитерапии с гипертермией не отмечались у пациенток осложнения. 2) Изменения, которые наблюдались во время операции были связаны с перенесенной болезнью, однако не влияли на проведение операции и ее диапазон. 3) У 33,3% пациенток в послеоперационном материале не обнаружено злокачественное разрастание.

Ключевые слова: радиотерапия дооперационная, гипертермия, рак стержня матки, брахитерапия, лечение сочетаемое

WSTĘP

W ostatnich latach w krajach o wysokim poziomie rozwoju cywilizacyjnego rak trzonu macicy stał się najczęściej rozpoznawanym nowotworem narządów płciowych kobiety. W Polsce w 2003 roku odnotowano 3953 zachorowania na ten nowotwór (współczynnik standaryzowany – 13,00) oraz 783 zgonów (współczynnik standaryzowany – 2,2)⁽¹⁾. Pomimo relatywnie niskiego odsetka zgonów z powodu raka trzonu macicy wyniki 5-letnich przeżyć są ciągle niezadowolające.

W terapii nowotworów złośliwych ciepło wykorzystuje się od dawna. Już Hipokrates uważał, że podwyższenie temperatury ciała chorego może spowodować wyleczenie lub zmniejszenie guza nowotworowego. Od lat 70. ubiegłego stulecia terapia ciepłem zyskała, dzięki przeprowadzonym doświadczeniom, podstawy naukowe pozwalające na wykorzystanie jej w terapii onkologicznej. Podstawą działania hipertermii jest bezpośredni efekt cytotoksyczny, ujawniający się przy podwyższeniu temperatury do 41-43°C⁽²⁾. Reakcja komórki na działanie energii cieplnej zależy od czasu i intensywności jej nagrzewania. Ponadto tkanki poddane działaniu ciepła produkują białka szoku cieplnego (HSP), które prawdopodobnie odpowiadają za prezentację antygenów i mogą wpływać na ich immunogenność⁽³⁾. W dotychczas przeprowadzonych badaniach hipertermię łączono ze standardowo stosowanymi metodami leczenia – radioterapią i chemioterapią^(4,5). 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.

W I stopniu klinicznego zaawansowania raka trzonu macicy podstawą jest leczenie operacyjne, które, w zależności od wyniku badania histologicznego materiału pooperacyjnego, kojarzy się z radioterapią. W sytuacji przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego stosowana jest wyłączna radioterapia. W szeregu badań wykazano zasadność stosowania przedoperacyjnej brachyterapii śródjamowej, gdyż umożliwia ona podanie wysokiej dawki promieniowania na obszar błony śluzowej macicy oraz sklepień pochwy⁽⁶⁻⁹⁾.

Dotychczas brak jest w piśmiennictwie badań, które pozwoliłyby na ocenę skuteczności hipertermii skojarzonej z brachyterapią u chorych na raka trzonu macicy. Obiecujące wydają się doświadczenia z kojarzenia obu metod w leczeniu chorych na raka szyjki macicy^(10,11). W Katedrze i Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wraz z Zakładem Brachyterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie prowadzone jest badanie kliniczne II fazy, oceniające wpływ przedoperacyjnej, wspomaganą hipertermią brachyterapii HDR na wyniki leczenia chorych na raka trzonu macicy w stopniu I klinicznego zaawansowania według FIGO. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Etycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

INTRODUCTION

In highly developed countries, endometrial cancer recently became the most frequently diagnosed female genital malignancy. In 2003 in Poland, 3953 new cases (standardized coefficient: 13.00) and 783 deaths associated therewith (standardized coefficient: 2.2) have been reported⁽¹⁾. In spite of a relatively low mortality rate, 5-years' survival rate of endometrial cancer patients is still highly unsatisfactory.

From time immemorial, heat has been used in the treatment of malignant tumors. Already Hippocrates stated that elevation of the patient's body temperature may result in a cure or at least may reduce tumor mass. Since the '70s of the past century, formal experiments provided a scientific basis for heat therapy, enabling its therapeutic use in oncology. The basic mechanism of action of heat therapy is direct cytotoxic effect, manifesting a temperature range of 41-43°C⁽²⁾. Cell response to the delivered heat energy depends on duration and intensity of heating. Furthermore, tissues subjected to heating produce heat shock protein (HSP), which is probably responsible for antigen presentation and may influence tissue immunogenicity⁽³⁾. Hitherto performed studies combined hyperthermia with standard therapeutic modalities – radio- and chemotherapy^(4,5). Combination of the effects of elevated temperature and radiotherapy results in inhibition of repair of radiation-induced sublethal DNA damage, destruction of cells remaining in radiation-resistant phases of cell-cycle G1 and S, as well as increased oxygenation of tumor cells.

In FIGO stage I endometrial cancer, the cornerstone of treatment is surgical excision, combined (depending on the result of histological study of surgical specimens) with radiotherapy. If surgery is contraindicated, radiotherapy is the only therapeutic modality used. Several studies justify the use of preoperative intracavitary brachytherapy, delivering a high dose of radiation to the endometrium and vaginal fornices⁽⁶⁻⁹⁾.

To date, no studies have been published assessing the effectiveness of hyperthermia combined with brachytherapy in patients with endometrial cancer. Promising results were obtained using such a combined treatment in patients with cervical cancer^(10,11). At the Department of Obstetrics, Female Genital Diseases and Gynecological Oncology of the 2nd Medical Faculty of the Warsaw Medical University, in cooperation with the Brachytherapy Unit of the M. Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, a phase II clinical trial is underway, assessing the effect of hyperthermia-enhanced preoperative HDR brachytherapy on treatment outcome in patients with FIGO stage I endometrial cancer. Study protocol was approved by the Ethical Commission of the Warsaw Medical University.

AIM OF PAPER

The aim of this paper was to assess the effectiveness of treatment, based on determination of degree of destruction of tumor tissue as evidenced by histological study, evaluation of treatment toxicity, the patients' quality of life one year after termination of treatment and 3-years' survival rate.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena efektywności leczenia, dokonana na podstawie określenia stopnia uszkodzenia nowotworu w oparciu o badanie histologiczne, ocena toksyczności leczenia, ocena jakości życia po roku od zakończenia leczenia oraz ocena 3-letniego przeżycia.

MATERIAŁ I METODA

Dotychczas do badania włączono 18 chorych, u których rozpoznano raka trzonu macicy w I stopniu klinicznego zaawansowania na podstawie badania histologicznego wyskrobin z jamy macicy i kanału szyjki. Wszystkie uczestniczące w badaniu kobiety podpisały świadomą zgodę. Średni wiek pacjentek wynosił 60,6 roku. Dominującą grupę (50%) stanowiły chore z nadwagą, u 3 (30%) stwierdzono otyłość, a 2 (20%) miały prawidłowy indeks masy ciała. Wiek wystąpienia pierwszej miesiączki wynosił średnio 13 lat, a ostatniej – 51 lat. Wśród badanych tylko jedna pacjentka była nieródką (10%), pozostałe przeżyły od 1 do 5 porodów (średnio 1,6). Dwanaście chorych (66,7%) było leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, a jedynie u 2 (11%) współwystępowała cukrzyca typu II leczona doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Tylko jedna pacjentka (5,6%) stosowała hormonalną terapię zastępczą. Skład kliniczny chorych włączonych do badania przedstawiono w tabeli 1.

U 14 badanych kobiet w materiale uzyskanym po frakcjonowanym wyłyżeczkowaniu kanału szyjki i jamy macicy rozpoznano raka *endometrium* o typie endometrioidalnym, u jednej typ brodawkowy, zaś u 3 chorych nie określono postaci histologicznej nowotworu. W połowie przypadków stopień dojrzałości histologicznej określono jako G2, u 5 (27,8%) badanych jako G1, a u 4 (22,2%) – jako G3. Pacjentki te otrzymały następnie 2 zabiegi skojarzonej z brachyterapią HDR hipertermii w odstępie 7 dni. Brachyterapia

Średni wiek chorych <i>Mean age</i>	60,61 roku <i>60.61 years</i>
Pacjentki z nadwagą <i>Overweight patients</i>	15 (83,3%)
Średnia waga <i>Mean body weight</i>	76,72
Wiek wystąpienia pierwszej miesiączki (średnia) <i>Mean age at menarche</i>	13,41 roku <i>13.41 years</i>
Wiek wystąpienia ostatniej miesiączki (średnia) <i>Mean age at menopause</i>	51,72 roku <i>51.72 years</i>
Porody (średnia) <i>Mean number of deliveries</i>	1,6
Nadciśnienie tętnicze <i>Arterial hypertension</i>	12 (66,7%)
Cukrzyca <i>Diabetes mellitus</i>	2 (11,1%)
HTZ <i>Hormonal replacement therapy</i>	1 (5,6%)
Przebyte operacje brzuszne <i>History of abdominal surgery</i>	7 (38,9%)

Tabela 1. Skład kliniczny pacjentek

Table 1. Clinical profile of patients included in this study

MATERIAL AND METHOD

To date, the trial encompassed 18 patients with a diagnosis of FIGO stage I endometrial cancer based on histological study of scrapings from uterine cavity and cervical canal. All patients participating in the study signed an informed consent. Mean age of women included in this study was 60.6 years. Overweight patients predominated (50%), 3 patients were frankly obese (30%), whereas 2 (20%) had a normal body mass index. Mean age at menarche was 13 years and at menopause – 51. In the group analyzed, there was only one nullipara (10%), while for all others the mean number of births was 1.6 (range: 1-5). Twelve women (66.7%) were treated for arterial hypertension, while 2 (11%) had type II diabetes treated by oral hypoglycemic drugs. Only one patient (5.6%) received hormonal replacement therapy. Clinical profile of patients included in this study is presented in table 1.

Specimens obtained at fractionated curettage of uterine cavity and cervical canal revealed endometrioid type of endometrial cancer in 14 patients, papillary type of endometrial cancer in 1 case and undefined type of endometrial cancer in 3. In 50% of the cases, histological grade of the tumor was determined as G2, in 5 cases (27.8%) – as G1 and in 4 (22.2%) – as G3. The patients received subsequently 2 courses of HDR brachytherapy combined with hyperthermia 7 days apart. Brachytherapy consisted in application of fraction dose of 9 Gy calculated at the level of serous membrane, based on localizing CT scans and/or transabdominal, transvaginal or transrectal sonography. Planning of radiotherapy dose distribution was done using the Plato system (Nucletron) after application of plastic guide catheters under short-lasting intravenous anesthesia. Intracavitary brachytherapy was performed using Ir-192 sources (microSelectron HDR – Nucletron). Hyperthermia was performed using the BSD 500 device (BSD Medical Systems), emitting microwaves at 915 MHz frequency and 500 Watt power; therapeutic temperature level has been set at 43°C. During the procedure, temperature was controlled using 8 Bowman thermistors, using brachytherapy guide catheters, enabling reliable measurements of intravaginal and intrauterine temperature. Heating lasted for 45 minutes, during which a 10-minutes' long brachytherapy session was performed. No complications associated with this phase of treatment were noticed. Subsequently, the patients were referred for surgical treatment, which in every case consisted in hysterectomy with adnexectomy and biopsy of ilio-obturator lymph nodes.

RESULTS

Surgical procedures were performed 15 to 85 days (mean: 34.88 days) after completion of hyperthermia-enhanced brachytherapy. Intraoperative findings in most cases included enlargement of iliac and obturator lymph nodes, as well as brittleness of blood vessels. Adhesion of lymphatic structures to the adventitia of iliac vessels was seen in 4 patients (22.2%), scarring of perimetrial tissues in 6 cases (33.3%) and intrapelvic adhesions in 5 patients (27.7%). Only one patient required blood transfusion in

polegała na podawaniu każdorazowo dawki 9 Gy specyfikowanej na surowicówkę, w oparciu o lokalizację ustaloną za pomocą badania tomografii komputerowej i/lub ultrasonografii przezbrzuszej, dopochwowej bądź transrektalnej. Planowanie rozkładu dawek radioterapeutycznych wykonywano z użyciem systemu Plato (Nucletron), po aplikacji plastikowych przewodnic w krótkim znieczuleniu dożylnym. W czasie zabiegu źródłowej brachyterapii wykorzystywano źródło Ir-192 (micro-Selectron HDR – Nucletron). Do wykonania zabiegu hipertermii wykorzystano urządzenie BSD 500 (BSD Medical Systems), które emituje mikrofałe o częstotliwości 915 MHz i mocy 500 watów, terapeutyczną wartość temperatury ustalono na 43°C. Kontrolę temperatury w czasie zabiegu przeprowadzano za pomocą 8 termistorów Bowmana, wykorzystujących kanały dla brachyterapii, co umożliwiało wiarygodny pomiar temperatury w pochwie i jamie macicy. Zabieg nagrzewania trwał 45 minut i w jego czasie przeprowadzano (10 minut) brachyterapię. Nie zaobserwowano powikłań związanych z tym etapem leczenia. Następnie chore kierowane były do leczenia operacyjnego, które u wszystkich badanych polegało na wycięciu macicy z przydatkami oraz biopsji węzłów chłonnych biodrowo-zasłonowych.

WYNIKI

Zabieg operacyjny wykonywano w odstępie od 15 do 85 dni (średnio 34,88 dnia) od zakończenia brachyterapii skojarzonej z hipertermią. Śródoperacyjnie stwierdzono w większości przypadków powiększenie węzłów chłonnych biodrowych i zasłonowych oraz kruchość i łamliwość naczyń krwionośnych. Adherencję układu chłonnego do przydatki naczyń biodrowych zaobserwowano u 4 chorych (22,2%), zbliżenie tkanek przymacicza – w 6 przypadkach (33,3%), zaś zrosty w obrębie miednicy mniejszej – u 5 pacjentek (27,7%). Tylko jedna chora wymagała we wczesnym okresie pooperacyjnym przetoczenia krwi. U 3 pacjentek odnotowano powikłania pooperacyjne pod postacią utrudnionego gojenia rany skóry (16,6%); stwierdzono torbiel limfatyczną u jednej chorej (5,6%), podobnie zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych, pomimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w okresie pooperacyjnym, w odległej dobie po operacji u jednej pacjentki (5,6%). Na podstawie wykonanego badania histologicznego materiału pooperacyjnego u 6 z 18 chorych (33,3%) nie stwierdzono utkania nowotworu. W dwóch przypadkach (11,1%) pooperacyjnie rozpoznano IIIC stopień klinicznego zaawansowania według FIGO, gdyż wykryto przerzuty raka do węzłów chłonnych biodrowych. Pacjentki te zostały zakwalifikowane do uzupełniającej teleradioterapii. W 10 pozostałych przypadkach (55,5%) rozpoznano I stopień zaawansowania według klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej FIGO, stopień dojrzałości histologicznej oceniono u 6 chorych na G2, po dwie pacjentki miały wysoko i nisko dojrzałego raka. We wszystkich preparatach z macicy stwierdzono zmiany histopatologiczne, takie jak: martwica krwotoczna, zmiany popromienne z naciekiem zapalnym i zmiany zwyrodnieniowe, zaś w komórkach obecność atypii jądrowej, a w cytoplazmie obecność wakuoli. Porównanie wyników przed- i pooperacyjnych badań histopatologicznych przedstawiono w tabeli 2.

the early postoperative period. Postoperative complications were noticed in 3 cases in the form of difficult healing of skin incision (16.6%); lymphatic cyst developed in one patient (5.6%) and another patient (5.6%) developed deep vein thrombosis within lower extremity in spite of postoperative antithrombotic prophylaxis long after surgery. Based on histological studies of surgical specimens, no viable tumor tissue was detected in 6 out of 18 patients (33.3%). In 2 cases (11.1%) a FIGO stage IIIC disease was diagnosed based on the presence of metastases in iliac lymph nodes. These patients were referred for complementary teleradiotherapy. The remaining 10 cases (55.5%) were diagnosed with stage I disease according to FIGO surgical-pathological classification. Histological grade of the tumor was determined as G2 in 6 cases, while highly differentiated tumor was found in 2 patients and poorly differentiated tumor in another 2 patients. All uterine specimens revealed histological alterations, e.g. hemorrhagic necrosis, radiation-induced lesions with inflammatory infiltrate and degeneration. Nuclear atypia and presence of vacuoles in cell cytoplasm was also present. Comparison of results of pre- and postoperative histological studies is provided in table 2.

DISCUSSION

According to literature data, temperatures at the 40-44°C range induced by hyperthermia increase cytotoxic effects of radiotherapy⁽¹²⁾. Combination of both therapeutic modalities favorably influences the effectiveness of treatment. This was confirmed by our preliminary clinical experiences. Most frequent side effects of hyperthermia described in the literature are skin lesions, taking the form of blisters and reddening, as well as pain⁽¹³⁾. Our patients did not report any problems of this type. To date, no comprehensive studies have been performed concerning implementation of hyperthermia in patients treated for endometrial cancer. First such studies date back to 2002 and included patients with cervical cancer and endometrial cancer. Histological studies of surgical specimens revealed hemorrhagic necrosis, radiation-induced lesions with inflammatory infiltrate and degeneration⁽¹⁰⁾. Similar lesions were

	Rozpoznanie przedoperacyjne <i>Preoperative diagnosis</i>	Rozpoznanie pooperacyjne <i>Postoperative diagnosis</i>
Nie stwierdzono utkania nowotworu <i>No tumor present</i>		6 (33,3%)
Rak endometrioidalny <i>Endometrioid cancer</i>	14	9
Rak jasnokomórkowy <i>Clear cell cancer</i>	1	3
G1	5	2
G2	9	6
G3	4	4

Tabela 2. Porównanie rozpoznania histopatologicznego materiału przed- i pooperacyjnego

Table 2. Comparison of pre- and postoperative histological findings

OMÓWIENIE

Według danych z piśmiennictwa temperatura 40-44°C uzyskiwana w trakcie hipertermii zwiększa cytotoksyczny efekt radioterapii⁽¹²⁾. Połączenie obu tych metod, przy braku wzrostu częstości działań niepożądanych, wpływa pozytywnie na skuteczność leczenia. Potwierdziły to własne wstępne obserwacje. Najczęstszymi efektami ubocznymi hipertermii są objawy skórne (pod postacią pęcherzy), zaczerwienienia lub dolegliwości bólowe⁽¹³⁾. Tego typu dolegliwości nie zgłaszały pacjentki leczone w macierzystym ośrodku.

Nie ma jak dotąd kompleksowych badań nad zastosowaniem hipertermii u chorych leczonych z powodu raka trzonu macicy. Pierwsze badania przeprowadzono w 2002 roku u pacjentek z rakiem szyjki macicy i rakiem trzonu macicy. W badaniach histologicznych materiału pooperacyjnego stwierdzano martwicę krwotoczną, zmiany popromienne z naciekiem zapalnym oraz zmiany zwyrodnieniowe⁽¹⁰⁾. Wszystkie były opisane przez patologa w materiale pooperacyjnym leczonych przez nas pacjentek.

W wielu badaniach odnotowano lepszą odpowiedź na leczenie w przypadkach, gdy radioterapia była kojarzona z hipertermią⁽⁴⁾. W badaniu van der Zee i wsp., w którym porównywano wyniki leczenia jedynie radioterapią z leczeniem skojarzonym z hipertermią, wykazano lepsze przeżycia wśród kobiet z drugiej grupy⁽⁴⁾. W naszym badaniu u 1/3 pacjentek nie stwierdzono nowotworu w materiale pooperacyjnym, co może sugerować większą skuteczność radioterapii w połączeniu z hipertermią.

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto następujące wstępne wnioski:

1. Bezpośrednio po przedoperacyjnej brachyterapii z hipertermią nie odnotowano u pacjentek powikłań.
2. Śródoperacyjnie obserwowane zmiany, związane z przebytym leczeniem, nie miały wpływu na przebieg zabiegu operacyjnego i jego zakres.
3. U 33,3% chorych w materiale pooperacyjnym nie stwierdzono rozrostu złośliwego.

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2005.
2. Dewey W.C.: Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. *Int. J. Hyperthermia* 1994; 10: 457-483.
3. Suto R., Srivastava P.K.: A mechanism for the specific immunogenicity of heat shock protein-chaperoned peptides. *Science* 1995; 269: 1585-1588.
4. van der Zee J., González González D., van Rhoon G.C. i wsp.: Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet* 2000; 355: 1119-1125.

also noticed by pathologists studying surgical specimens obtained from our patients.

Several studies report an enhanced therapeutic response when radiotherapy was combined with hyperthermia⁽¹⁴⁾. The study by van der Zee et al., comparing the outcome of radiotherapy used as monotherapy with that of radiotherapy combined with hyperthermia, revealed an improved survival of patients of the latter group⁽⁴⁾. In our study, no viable tumor was detected in surgical specimens from 1/3 of patients, suggesting superior effectiveness of hyperthermia-enhanced radiotherapy.

CONCLUSIONS

Based on studies performed, the following preliminary conclusions were drawn:

1. No complications were noticed directly after hyperthermia-enhanced brachytherapy.
2. Treatment-related alterations found at surgery did not influence the course nor scope of the procedure.
3. In 33.3% of the patients no viable tumor was detected in surgical specimens.

5. Dahl O.: Interaction of hyperthermia and chemotherapy. *Recent Results Cancer Res.* 1988; 107: 157-169.
6. Touboul E., Belkacémi Y., Buffat L. i wsp.: Adenocarcinoma of the endometrium treated with combined irradiation and surgery: study of 437 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50: 81-97.
7. Póka R., Szluha K., Lampé L. i wsp.: The role of preoperative brachytherapy as an adjunct to surgery and postoperative radiotherapy in the treatment of stage I endometrial carcinoma. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000; 92: 241-249.
8. Maingon P., Arnould L., Magnin V. i wsp.: Preoperative radiotherapy and surgery for endometrial carcinoma: prognostic significance of the sterilization of the specimen. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 551-557.
9. Piver M.S., Yazigi R., Blumenson L., Tsukada Y.: A prospective trial comparing hysterectomy, hysterectomy plus vaginal radium, and uterine radium plus hysterectomy in stage I endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1979; 54: 85-89.
10. Piotrkowicz N., Zieliński J., Jońska J. i wsp.: Wstępne wyniki zastosowania śródjamowej hipertermii 500 kHz u chorych na raka szyjki i trzonu macicy – ocena kliniczna i patologiczna. *Ginekol. Pol.* 2003; 74: 824-829.
11. Piotrkowicz N., Zieliński J., Jońska J., Dębicki P.: 500 kHz hyperthermia assisted HDR brachytherapy in the treatment of recurrent cervical and endometrial cancer in previously irradiated fields. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2005; 10: 131-134.
12. Field S.B.: Biological aspects of hyperthermia. W: Field S.B., Franconi C. (red.): *Physics and Technology of Hyperthermia*. Martinus Nijhoff, Dordrecht 1987: 19-53.
13. 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.
14. Valdagni R., Amichetti M.: Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 28: 163-169.