

BIAŁA KSIĘGA
Hipertermii



Hipertermia w leczeniu wątroby

TCS – Tumor Cell Solution, urządzenie firmy Celsius42 do hipertermii regionalnej w leczeniu raka wątrobowokomórkowego i przerzutów do wątroby

Pod redakcją Martina Röscha na zlecenie firmy Celsius42 GmbH, Niemcy
we współpracy z ekspertem dr Hüsseyinem Sahinbasem, Bochum, Niemcy

Biorąc pod uwagę metodologiczne podobieństwa w leczeniu, niniejsza księga nie zakłada różnic
pomiędzy zabiegami na raku wątroby pierwotnym oraz przerzutowym.

Spis Treści

1. Fizyczne podstawy pojemnościowego ogrzewania w systemie TCS – Tumor Cell Solution	4
2. Dowody na działanie ogrzewania głębokiego.....	5
2.1. Pomiary na fantomie	6
2.2. Pomiary in-vivo.....	8
3. Zabiegi hipertermii na wątrobie aparatem TCS – Tumor Cell Solution.....	10
3.1. Wykonywanie zabiegów	10
3.2. Protokoły standardowe	12
3.3. Ostrzeżenia i przeciw-wskazania	14
3.4. Wrażliwość pacjenta na ciepło i sposoby znoszenia ograniczeń.....	14
4. Przestanki do stosowania hipertermii w leczeniu wątroby	15
5. Badania kliniczne uwzględniające hipertermię.....	15
5.1. Badanie Samsung Univ. Clinic w Seulu, Korea, z użyciem aparatu TCS – Tumor Cell Solution ..	15
5.2. Inne wybrane badania kliniczne w literaturze o leczeniu raka wątroby uwzględniającej opcję hipertermii regionalnej.....	16
6. Strategia leczenia raka wątroby, łącznie z hipertermią.....	18
6.1. Dostępne strategie leczenia	18
7. Podsumowanie.....	21
8. Opisy przypadków	22
Opis przypadku 1: Przerzuty do wątroby, Pacjent A	22
Opis przypadku 2: Przerzuty do wątroby, Pacjent B	23
Opis przypadku 3: Przerzuty do wątroby, Pacjent C	24
Opis przypadku 4: Przerzuty do wątroby, Pacjent D	26
Budowa fantomu agarowego	31

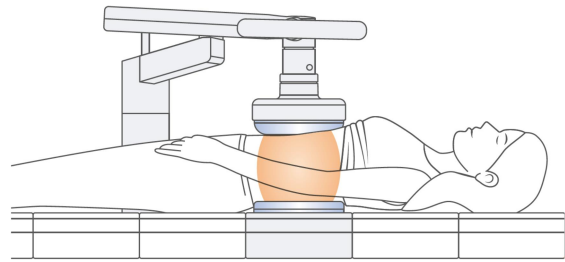
1. Fizyczne podstawy pojemnościowego ogrzewania w systemie TCS – Tumor Cell Solution

TCS – Tumor Cell Solution firmy Celsius42 jest urządzeniem wykorzystującym zjawisko ogrzewania pojemnościowego. Jest wyposażone w górną oraz dolną elektrodę, zabezpieczoną kratką oraz bolusem wypełnionym wodą zdemineralizowaną. Elektrody mogą być dopasowane do pozycji pacjenta. Należy zapewnić ich pełen kontakt z ciałem pacjenta ponieważ wątroba jest położona po prawej stronie, częściowo pod przeponą. Puste przestrzenie muszą zostać wypełnione (szczegóły poniżej).



System pracuje w częstotliwości 13,56 MHz i osiąga moc 600 W. Do zabiegów na wątrobie największa aktualnie dostępna elektroda ma średnicę 250 mm. Ze względu na ograniczenia w tolerancji cieplnej u pacjenta nie można stosować mocy większych niż 50% mocy maksymalnej przy zastosowaniu tej elektrody 250 mm na wątrobie.

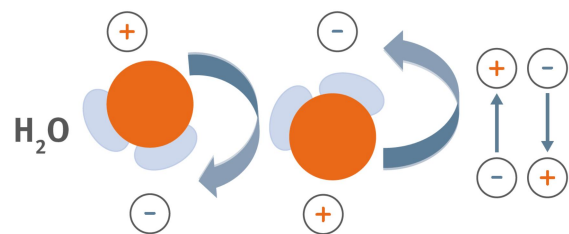
Ciało pacjenta - umieszczone pomiędzy tymi dwiema elektrodami - służy jako dielektryk.



Elektromagnetyczne pole HF powstałe pomiędzy elektrodami górną i dolną zmienia swoją polaryzację plus/minus 13,5 milionów razy na sekundę.

Jony znajdujące się w polu (zarówno te w komórkach jak i w całej macierzy) reagują na oscylację pola poprzez obroty zgodne ze swoją polaryzacją → to generuje ciepło.

Molekuły wody znajdują się w nierównowadze elektrycznej. Jako, że atomy tlenu wiążą elektrony mocniej niż czynią to atomy wodoru, strona tlenowa cząsteczki wody ma ujemny ładunek elektryczny i reaguje na zmiany kierunku pola w którym się znajduje. Ciepło powstaje na wskutek tarcia z sąsiednimi molekułami.



Urządzenie pracuje w częstotliwości 13,56 MHz i jest zdolne dotrzeć do głęboko położonych regionów ciała. Tradycyjna kuchenka mikrofalowa pracuje w częstotliwości 2,4 GHz, przez co jej zdolność do penetracji nie przekracza kilku milimetrów. Częstotliwości rzędu 400 MHz i powyżej nadają się najlepiej do ogrzewania powierzchniowego.

Biorąc pod uwagę stałą wartość tłumienia w tkankach z dużą zawartością wody (takich jak tkanki ludzkiego ciała), głębokość penetracji rośnie wraz ze spadkiem częstotliwości. Jak

wykazaliśmy w poniżej przedstawionych pomiarach, aparaty TCS – Tumor Cell Solution firmy Celsius42, zaprojektowane do pracy w częstotliwości 13,56 MHz, doskonale radzą sobie z osiąganiem odpowiednich gradientów temperatury. Parametr 13,56 MHz został wybrany celowo ponieważ częstotliwość ta jest ogólnodostępna i nie stwarza konieczności ekranowania pomieszczeń zabiegowych, co pomaga obniżyć koszty.

Więcej szczegółów dotyczących urządzenia TCS – Tumor Cell Solution firmy Celsius42 można znaleźć w naszym Podręczniku Użytkownika, Część I „Hipertermia regionalna”.

Różnorodność tkanek

Jak wykazano w poniższym grafiku (Rys. 1), tkanki różnie reagują na pole elektromagnetyczne. Należy zauważyć, że określenia „wysoka” i „niska” są względne w kontekście różnorodności tkanek. Na przykład tkanka wątroby jest łatwiejsza do ogrzania niż czysty mięsień.

Analogicznie, jeśli tkanka złośliwego nowotworu (jak uważają niektórzy autorzy) miałaby mieć wyższy wskaźnik jonizacji (ujemnego ładunku elektrycznego), byłaby bardziej wrażliwa na ogrzewanie pojemnościowe. Jeśli rzeczywiście tak jest, mamy tu do czynienia z dodatkowym efektem selektywnym.

Rys. 1:

Biologiczne efekty pojemnościowych pól magnetycznych

Poszczególne tkanki	Przewodność σ	Dielektryczność ϵ_r
tkanka tłuszczowa	niska	wysoka
mięśnie	umiarkowanie wyższa	umiarkowanie wysoka
organy wewnętrzne	porównywalnie wyższa	niewielko słabsza
Tkanka zdrowa vs nowotworowa	zdrowe	złośliwe
σ - Przewodność ϵ - Dielektryczność	↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑
	we wzajemnym odniesieniu	

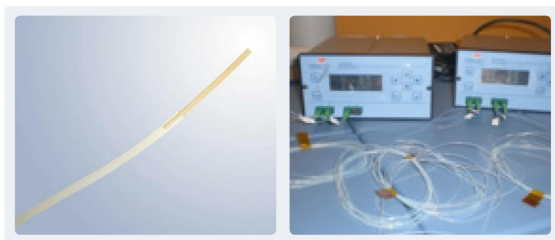
2. Dowody na działanie ogrzewania głębokiego

Urządzenia TCS – Tumor Cell Solution firmy Celsius42 są specjalnie zaprojektowane do generowania ciepła w tkankach głęboko położonych w ciele. Istnieją pewne ograniczenia dotyczące osób otyłych, zwłaszcza z dużą otyłością brzuszną, ponieważ gruba warstwa tłuszczu absorbuje energię. Ponadto takie warstwy zwiększają odległość pomiędzy elektrodami, co zmniejsza ich zdolność do ogrzewania głębokiego. Potrzebne są dalsze pomiary na osobach o znacznej otyłości.

Poniższa sekcja zawiera streszczenie wyników pomiarów na fantomach, które ilustrują działanie urządzenia TCS – Tumor Cell Solution firmy Celsius42 z pominięciem zmiennej destabilizującego działania chłodzenia krwioobiegiem.

W przeciwieństwie do lat poprzednich, rekomendujemy aktualnie stosowanie wyższych mocy wejściowych aby osiągnąć większe gradienty temperatury. W zabiegach na wątrobie, pacjenci mogą tolerować wyższe moce wejściowe (więcej szczegółów w sekcji 3.2).

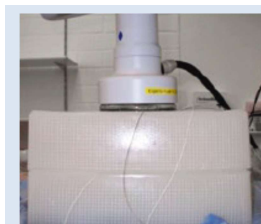
Wszystkie pomiary zostały wykonane z użyciem sond światłowodowych z włókna szklanego (Rys. 2).



Średnica: 0,5 do 0,9 mm, w zależności od modelu

2.1. Pomiary na fantomie

Korpus z żelatyny na bazie agaru wykonano ogrzewając wodę do granicy wrzenia i dodając do niej 4% substancji o nazwie agar-agar oraz 0,9% NaCl. W ten sposób powstał model równoważny tkance mięśniowej pod względem rozkładu temperatury.

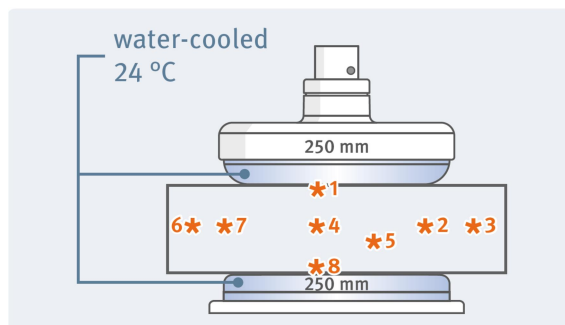


Inwazyjne sondy termiczne mogą być łatwo wprowadzone do dowolnych lokalizacji

Eksperyment poniżej opisany został zaplanowany w celu ustalenia horyzontalnej dystrybucji temperatury w modelu. Otrzymano dowody na to, że w fantomie wygenerowano wystarczającą ilość ciepła.



Równoważny mięśniom fantom: 1% agaru oraz 0,9% NaCl



Wyniki:

» Ustalenie 1:

**1 i *8: Temperatura względna wzrasta o 3,1/3,3 °C przez 45 minut (w okresie 5-50); wyraźny efekt chłodzenia na powierzchni w wyniku działania bolusa*

» Ustalenie 2:

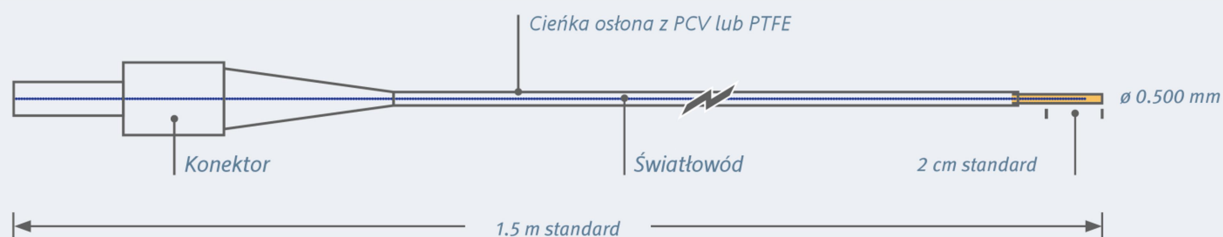
**4 i *8: wysoka temperatura w środku oraz pomiędzy elektrodami ze wzrostem na poziomie 9,3°C i 8,5°C*

» Ustalenie 3:

**3 i *6: Brak wzrostu temperatury w obszarze poza zasięgiem elektrod*

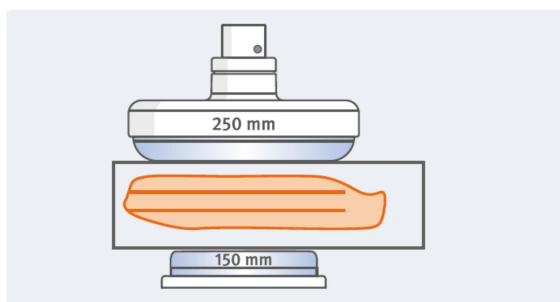
**7 i *2: mały wzrost temperatury rzędu 2,0°C i 1,6°C na brzegach elektrod*

Rys. 2:



Całkowita dokładność systemu $\pm 0.3\text{ }^{\circ}\text{C}$

W kolejnej fazie umieszczono wątrobę wołową wewnątrz fantomu aby zmierzyć wrażliwość poszczególnych tkanek. Zgodnie z oczekiwaniami wysłana moc wygenerowała o wiele szybszy wzrost temperatury w tkance wątroby, niż w tkance mięśnia. Nie mniej jednak, również w tym przypadku nie zachodził efekt chłodzenia krwioobiegem.

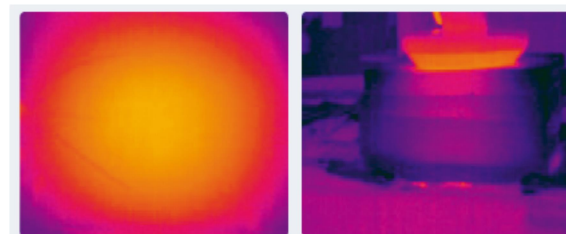


Wyniki:

- » W konfiguracji z elektrodą górną o średnicy 250 mm i dolną 150 mm największy wzrost temperatury zachodzi w środku nagrzewanego obszaru (wzrost o 3,3°C przy mocy zaledwie 150 Watt oraz o 9,4°C przy mocy 300 Watt)
- » W konfiguracji z elektrodą górną o średnicy 250 mm i dolną 150 mm największy wzrost temperatury zachodzi w środku nagrzewanego obszaru
- » Tkanka wątroby znacznie szybciej się ogrzewa niż otaczająca ją tkanka mięśniowa (przy braku efektu krążącej krwi).

Zdjęcia w podczerwieni załączone poniżej jedynie obrazują charakterystykę grzania. W trakcie przygotowań, fantom z agaru został pocięty na plastry. Po ogrzaniu rozwarto go dokładnie w połowie i natychmiast wykonano zdjęcia w podczerwieni. Na zdjęciu widoczna jest raczej jednorodna strefa ciepła znajdująca się pomiędzy elektrodami. Poza cylindrycznym obszarem działania elektrod temperatura błyskawicznie spada. Nie należy jednak zapominać, iż w modelu in vivo działanie krwioobiegu rozprowadziłoby ciepło do otaczających regionów.

Zgodnie z oczekiwaniami, wzrost temperatury okazał się nieco większy w okolicy elektrody górnej niż elektrody dolnej. Różnica wynosi ok. 20% i może być wykorzystana we właściwym pozycjonowaniu pacjenta. Nie mniej jednak, zabiegi na wątrobie najlepiej jest wykonywać w pozycji leżącej na plecach.



SAT00224.SAT

SAT00238.SAT



Wyniki:

- » Nie ulega wątpliwości, że ciepło dociera do głębi ciała. Nie mniej jednak, nieco większy wzrost temperatury został zaobserwowany w samym środku obrysu elektrod (prawdopodobnie ze względu na rozprzestrzenianie się ciepła), oraz pomiędzy elektrodami. Pomimo słabszej energii wysłanej z dolnej elektrody, loko-regionalny efekt grzania jest niezaprzeczalny zarówno pod względem głębokości, jak i powierzchni.

2.2. Pomiary in-vivo

Oczywiście ostatecznym dowodem powinny być pomiary dokonane w żywej wątrobie, ale należy pamiętać, że termometria inwazyjna zawsze daje wyniki punktowe. Obszary sąsiadujące mogą być cieplejsze bądź chłodniejsze, w zależności od struktury układu krążenia.

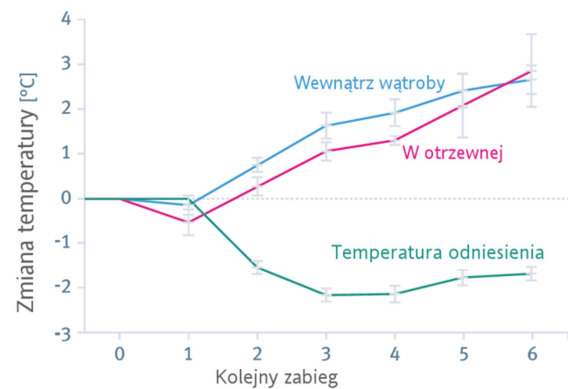
Koreański zespół Uniwersytetu Samsung przeprowadził pomiary temperatur in-vivo na trzech świnich (40 kg).

Noh, M., Kim, H. Y., Park, H. C., Lee, S. H., Kim, Y. S., Hong, S. B., ... Han, Y. (2014). In vivo verification of regional hyperthermia in the liver. *Radiation Oncology Journal*, 32(4), 256–261.
<https://doi.org/10.3857/roj.2014.32.4.256>

Sensory światłowodowe – jak te opisane powyżej – zostały umieszczone w wątrobie a ich pozycja sprawdzona za pomocą tomografu komputerowego (Rys. 3) po wykonaniu pomiarów.

Protokół badania został oparty na rekomendacji przedstawionej w poniższej sekcji 3.2. Podczas gdy temperatura ogólna zwierzęcia uległa obniżeniu z powodu anestezji, temperatura wewnątrz wątroby wykazała dostateczny gradient wzrostu. Wykres pokazuje ponadto mniejszy efekt podczas pierwszej sesji na najmniejszych mocach. Nie mniej jednak, takie postępowanie jest konieczne aby móc osiągnąć większą

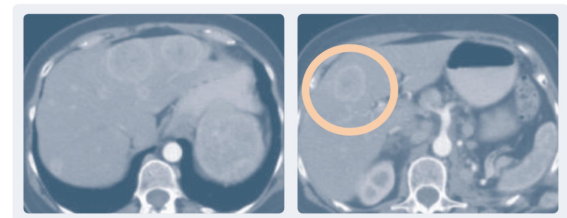
tolerancję pacjenta w dalszych sesjach. Planowany gradient temperatury o 2°C został osiągnięty. Autorzy doszli do wniosku, że średni wzrost o 2,67 °C w wątrobie oraz o 2,87 °C w peritoneum zostały osiągnięte.



Radiat. Oncol. J. 2014 Dec; 32(4): 258

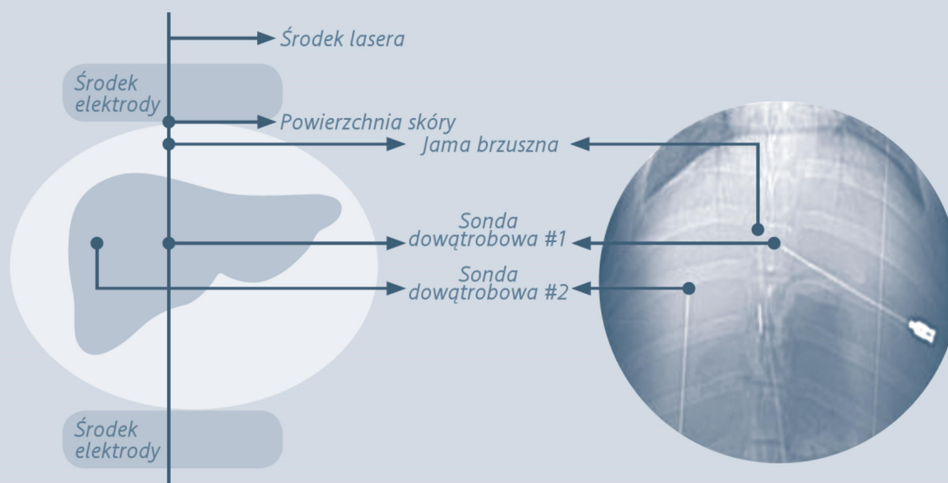
Pomiary na ludziach

W poniższej sekcji opisane są dwa pomiary wykonane na ludzkim pacjencie. Obrazy CT tego pacjenta pokazują przerzuty do wątroby (z nowotworu pierwotnego zlokalizowanego w głowie trzustki).



Obraz CT wątroby, 28 lutego 2013 S., M.

Rys. 3:

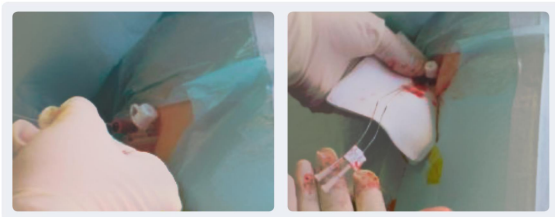


Radiat. Oncol. J. 2014 Dec; 32(4): 257



Obydwe sondy umieszczone w cewnikach zostały wprowadzone pod kontrolą USG.

Wszystkie zabiegi były wykonane przez dr Sahinbasa, Hyperthermie Centre, Bochum, Niemcy.

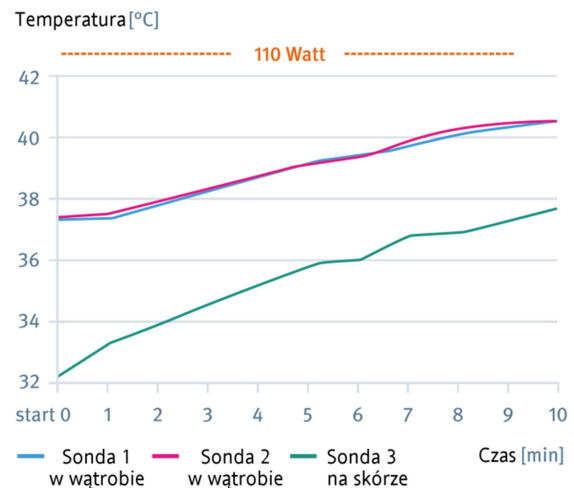


Sondy temperaturowe, 19 marca 2013 S., M.

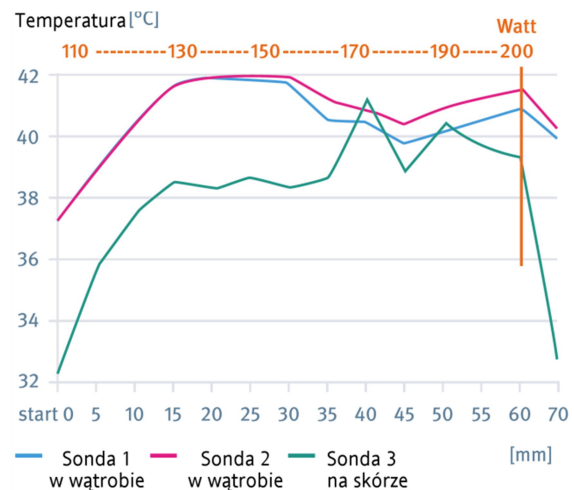


Długość zabiegu: 60 min, moc od 110 do 200 Watt, 590 KJ.

Wyniki:



Pierwsze dziesięć minut (przy mocy 110 W)



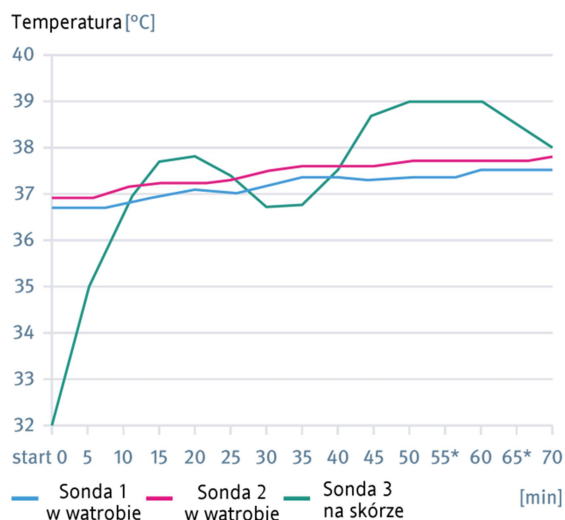
Pełne 60 minut (moc wzrasta o 20W co dziesięć minut)

- » Przez pierwsze 10 minut temperatura w wątrobie wzrasta o 3,2 i 3.3°C do 40,6°C.
- » W związku z powyższym, mamy do czynienia ze współczynnikiem SAR (specific absorption rate) o wiele wyższym, niż wymóg 1°C przez 5 min zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Hipertermii Onkologicznej (ESHO).

Ogólna temperatura maksymalna osiągnęła 42,0 °C; faza szczytowa wyniosła 40 °C przez 50 minut.

Należy zauważyć, że podczas pierwszego zabiegu na tym samym pacjencie dwa dni wcześniej, przy zastosowaniu tego samego protokołu, osiągnięto bardzo łagodny wzrost temperatury w wątrobie o 0,8 oraz 0,9 °C, z temperaturą maksymalną na poziomie zaledwie 37,8 °C. Pod koniec sesji pacjent poprosił o jej przerwanie z powodu przekroczenia jego tolerancji na ciepło.

Nadal nie potrafimy wyjaśnić skąd te niskie temperatury podczas pierwszego zabiegu. Przy następnym zabiegu i tym samym protokole osiągnięto temperatury rzędu 42°C. Być może usytuowanie sond termicznych ma większy wpływ niż początkowo zakładano.



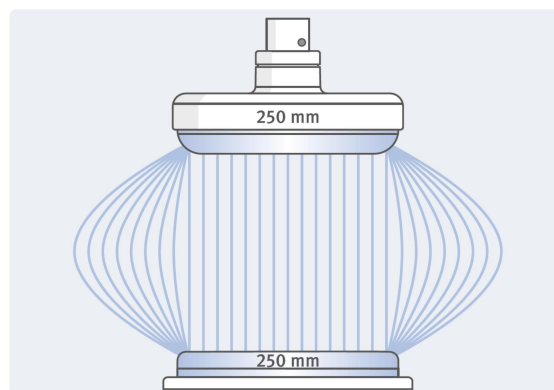
Zastosowana moc: start przy 110 W przez 20 minut, potem zwiększanie o 20W co 10 minut.

3. Zabiegi hipertermii na wątrobie aparatem TCS – Tumor Cell Solution

Zabiegi na wątrobie są zazwyczaj dobrze tolerowane i najwyraźniej są również korzystne. Nie mniej jednak, pomiary temperatury w ramach zapewnienia jakości zabiegu nie są łatwe i wymagają metod inwazyjnych. Na bazie dokonanych doświadczeń i licznych pomiarów gradientów, możemy przedstawić poniższe rekomendacje dotyczące zabiegów na wątrobie przy użyciu aparatu TCS – Tumor Cell Solution firmy Celsius42. Ogólne wskazówki dotyczące zastosowania urządzeń TCS firmy Celsius42 zawarliśmy w naszym Podręczniku Użytkownika, Część I, dostępnym na życzenie.

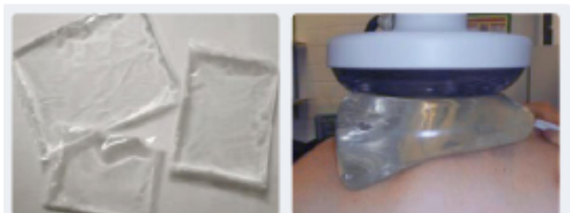
3.1. Wykonywanie zabiegów

Do zabiegów na wątrobie zaleca się stosować elektrody rozmiaru 250 mm zarówno na górze, jak i na dole. Należy upewnić się czy elektrody znajdują się w osi. Chodzi o to, aby elektroda górna znajdowała się dokładnie nad elektrodą dolną (patrz nasz Podręcznik Użytkownika, Część I). W tej konfiguracji pole elektromagnetyczne jest symetryczne, jak na poniższym obrazku.



Sprawdź uważnie, czy górna elektroda dokładnie przylega do ciała pacjenta. Ze względu na kształt ciała w obszarze wątroby, elektroda może mieć tendencję do przesuwania się w bok i może stracić pełen kontakt z ciałem. Taka sytuacja mogłaby spowodować zagęszczenie energii na zmniejszonej powierzchni elektrody pozostającej w kontakcie z ciałem. Powietrze jest o wiele lepszym izolatorem niż tkanka zawierająca wodę.

Wskazano jest poprawić kontakt elektrody z ciałem za pomocą worków napełnionych wodą. Poniższe zdjęcie po prawej stronie ilustruje sposób przyłożenia elektrody. Zdjęcie po lewej stronie pokazuje niewielkie worki nadające się najlepiej do zabiegów na wątrobie.



Zabiegi na wątrobie u pacjentów wychudzonych wymagają worków z wodą aby dopasować elektrody do kształtu ciała

Instrukcja: jak przygotować worek z wodą

- » 1. Najlepiej użyć worków z folii poliestrowej lub poliuretanowej. Są one dostępne w różnych rozmiarach i są zazwyczaj zamknięte z trzech stron. Zalecamy grubość folii ok. 100-200 μm .
- » 2. Wypełnij worek wodą zdemineralizowaną (nie wodą z kranu!). Woda kranowa zazwyczaj zawiera 600-900 $\mu\text{Siemensów}$, podczas gdy woda zdemineralizowana zawiera ok. 3 do 12 $\mu\text{Siemensów}$.

- » 3. Zespawaj woreczek konwencjonalną zgrzewarką, pozostawiając ok. 1 centymetrowy otwór. Przed zaspawaniem go całkowicie wyciśnij możliwie jak najwięcej powietrza z woreczka. Dobrze jest wykonać następnie drugi spaw dla pewności.
- » 4. Woreczek jest gotowy do użytku. Należy go wyrzucić po ok. 10-20 zabiegach.



Przykładowa, ogólnodostępna zgrzewarka do folii (przybliżony koszt: ok. 50 €)

3.2 Protokoły standardowe

Dyskusji na temat strategii leczenia jest poświęcona poniższa sekcja 4. Nasze rekomendacje w tej materii dotyczą jedynie ustawień mocy wyjściowej. Dzięki coraz większemu doświadczeniu na przestrzeni ostatnich lat, udało nam się zwiększyć stosowaną moc aby zwiększyć do maksimum skuteczność leczenia. Obserwowaliśmy efekty tego procesu w poszczególnych przypadkach indywidualnych, co z kolei zachęciło terapeutów do zwiększenia stosowanych mocy i osiągania wyższych temperatur.

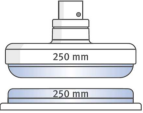
Niezbędnym jest stosowanie tzw. ogrzewania stopniowanego („step-up heating”) poprzez

- » a) stopniowy wzrost w ramach każdego zabiegu oraz
- » b) stopniowy wzrost z zabiegu na zabieg.

Można w ten sposób bezpiecznie zaobserwować jak pacjent staje się zdolny do tolerowania zabiegów, w miarę nabywania coraz większej termotolerancji, co jest dodatkową korzyścią.

Protokół zabiegów na wątrobie rekomendowany przez dr Hüsseyina Sahinbasa.

Uwaga: aby zwiększać tolerancję pacjenta należy schładzać bolus elektrody do 10-12°C

		Zabieg 1	Zabieg 2	Zabieg 3	Zabieg 4	Zabieg 5+	Zabieg 8+
Chłodzenie	[°C]	20-22	18-20	16-18	12-14	8-10	8-10
Długość zabiegu	[min]	60	60	60	60	60	60
ETAP 1	Czas [min]	20	20	20	20	20	20
	Moc [W]	40	50	60	80	80	100
ETAP 2	Czas [min]	10	10	10	10	10	10
	Moc [W]	60	70	80	100	110	120
ETAP 3	Czas [min]	10	10	10	10	10	10
	Moc [W]	70	85	100	130	140	150
ETAP 4	Czas [min]	10	10	10	10	10	10
	Moc [W]	90	100	120	160	160	180
ETAP 5	Czas [min]	10	10	10	10	10	10
	Moc [W]	100	120	150	180	200	200
Skumulowana energia w kJoulach		240	~285	~340	~400-425	~450-500 min.>400	~500 min.>400

> Etap 4 powinien być dostosowany do indywidualnej sytuacji pacjenta; zabieg 5 i kolejne na etapie 5 należy nadal traktować jako eksperymentalne; zabieg 8 i kolejne należy traktować jako eksperymentalne i oceniać indywidualnie.

Prezentowane powyżej rekomendacje stosowania mocy są wynikiem naszych wieloletnich doświadczeń. Ewolowały one od czasu pierwszych zabiegów wykonanych na aparatach Celsius42. Jednak chcemy podkreślić, że te rekomendacje należy traktować jako ogólną wskazówkę. Pacjenci różnie odpowiadają na temperaturę w różnych momentach, przy poszczególnych protokołach terapeutycznych. Dany protokół może wymagać indywidualnego dopasowania do warunków pacjenta.

Temperatura chłodzenia elektrod musi uwzględniać pracę na wysokich mocach roboczych. Na przykład przy 150 watach i powyżej, najlepiej jest ustawić chłodzenie na 16-12 °C, podczas gdy przy mocach powyżej 180 wat, należałoby chłodzenie ustawić na 10-8 °C. Przy wysokich mocach pacjenci muszą być stale obserwowani. W razie konieczności poprawy kontaktu, pomiędzy elektrodą a ciałem pacjenta należy umieścić worek wypełniony wodą. Należy pamiętać o wycieraniu gromadzącego się potu w trakcie ostatnich etapów zabiegu! Należy stale sprawdzać samopoczucie pacjenta celem uniknięcia skutków ubocznych takich jak oparzenia skóry lub ból.

Oczywiście żaden protokół nie powinien być stosowany na ślepo. Pacjenta należy obserwować i dopytywać przed kolejnymi zabiegami o wszelkie objawy niepożądane, które ewentualnie się pojawiły.

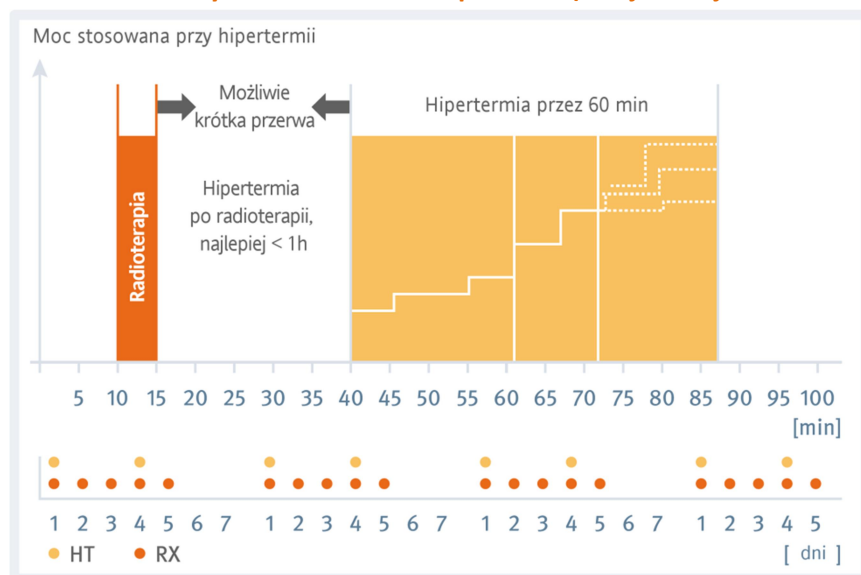
Następna sekcja jest poświęcona krótkiemu omówieniu naszych rekomendacji dotyczących łączenia

- » a) radioterapii oraz
- » b) chemioterapii

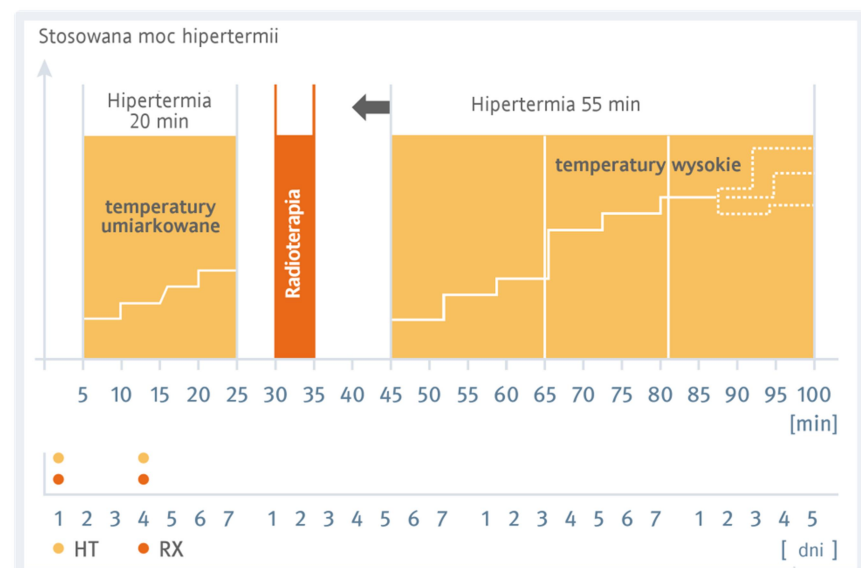
Nie mniej jednak, na temat tego drugiego połączenia nie mamy wiedzy szczegółowej.

Odnosnie punktu a: jeżeli leczenie jest kojarzone z radioterapią, generalnie rekomendujemy następujący schemat. Powinno upłynąć 48 godzin pomiędzy poszczególnymi zabiegami hipertermii, celem umożliwienia białkom szoku cieplnego rozpuszczenia się. W przeciwnym wypadku następny zabieg będzie mniej skuteczny, ponieważ zadaniem białek HSP jest ochrona komórek przed stresem, takim jak np. ciepło. Sekcja 4 zawiera szczegółowe strategie terapii.

Rekomendowany schemat leczenia i protokół (tutaj w skojarzeniu z radioterapią)



Optimalny schemat leczenia (użyteczny w przypadku radioterapii hipofrakcjonowanej):



Odnosnie punktu b: leczenie jest kojarzone z chemioterapią. Niestety niewiele jest wiadomo na temat idealnego rozkładu czasowego pomiędzy wlewami cytostatyków a poszczególnymi zabiegami hipertermii.

I. Rozkład czasowy

Z badań wstępnych oraz doświadczenia terapeutycznego wynika, że:

- » *Doksorubicynę i cisplatynę najlepiej jest podawać w trakcie, lub w jak najmniejszym odstępie czasowym po hipertermii
- » *Gemcytabinę, oksaliplatynę, 5-FU najlepiej podać 24h przed zabiegiem¹

II. Zalecane temperatury

- » **Umiarkowana hipertermia** w zakresie do 40,5 °C jest najbardziej wskazana²

¹ Satoko Adachi et al: Effects of hyperthermia combined with gemcitabine on apoptotic cell death in cultured human pancreatic cancer cell lines, *Int.J.Hyperthermia* 2009 25(3):210-219

² Joan M.C. Bull et al: Fever range whole-body thermal therapy combined with cisplatin, gemcitabine and daily interferon-alpha: A description of a phase I-II protocol, *Int J.Hyperthermia* 2008: 24(8):649-662

3.3. Ostrzeżenia i przeciwwskazania

Poniższa sekcja przedstawia niektóre ostrzeżenia i przeciwwskazania. Pełną listę można znaleźć w Podręczniku Użytkownika, Część I.

- » **Rozrusznik serca w obszarze działania**
- » **Pompa insulinowa w obszarze działania**
- » **Pacjent po niedawno przebytej operacji/świeże blizny w obszarze działania (ryzyko poparzeń II/III stopnia)**

- » **Nowe zakrzepy w rejonie otrzewnej i płuc**
- » **Duże wybroczyny w opłucnej (utrudnione oddychanie)**
- » **Epilepsja wrażliwa na pole elektromagnetyczne (ryzyko ataku)**
- » **Częściowa utrata zdolności odczuwania temperatury (sprawdzić pacjenta po względem udaru)**
- » **Choroby sercowe (szczególna ostrożność z pacjentami chorymi na serce)**
- » **Należy zdjąć wszystkie elementy metalowe, paski i.t.p. w obszarze działania**

3.4. Wrażliwość pacjenta na ciepło i sposoby znoszenia ograniczeń

Ograniczenia dotyczące stosowania wysokich mocy są obserwowane u niektórych pacjentów, którzy są znacznie bardziej wrażliwi na ciepło i mają niższą termotolerancję. Jest wiele sposobów na przełamanie tych ograniczeń. W rozdziałach 4 i 5, w Części I naszego Podręcznika Użytkownika hipertermii regionalnej zawarte są szczegółowe wskazówki na temat koncepcji technicznej urządzenia Celsius42 TCS – Tumor Cell Solution firmy Celsius42.

4. Przestanki do stosowania hipertermii w leczeniu wątroby

HCC wraz z przerzutami do wątroby niemal nigdy nie są leczone samą hipertermią. Hipertermia jest z reguły kojarzona z różnymi innymi terapiami. Materiały do ogólnej dyskusji na temat hipertermii można znaleźć na stronie Celsius42. Są one zgrupowane wg. następujących tematów:

- » *a. Zwiększenie efektów radioterapii*
- » *b. Zwiększenie efektów chemioterapii*
- » *c. Stymulacja systemu odpornościowego*
- » *d. Wpływ hipertermii na DNA oraz na zachowanie komórek*

5. Badania kliniczne uwzględniające hipertermię

5.1. Badanie Samsung Univ. Clinic w Seulu, Korea, z użyciem aparatu TCS – Tumor Cell Solution

Badacze z Uniwersytetu Samsung przeprowadzili badania prospektywne II fazy na 69 pacjentach z rakiem wątrobowo-komórkowym i żylakami przełyku, celem sprawdzenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii łączonej: chemoembolizacji (TACE) z następującą po niej radioterapią plus – opcjonalnie – hipertermia regionalna. Tego typu łączoną terapię dalej nazywamy CERT.*)

*)

Yu, J. Il, Park, H. C., Oh, D., Noh, J. M., Jung, S. H., Kim, H. Y.,... Yoo, B. C. (2016). Combination treatment of trans-arterial chemo-embolisation, radiotherapy and hyperthermia (CERT) for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis: Interim analysis of prospective phase II trial. *International Journal of Hyperthermia*, 6736(March), 1–8. <https://doi.org/10.3109/02656736.2016.1144895>

Yu, J. Il, Park, H. C., Jung, S. H., Choi, C., Shin, S. W., Cho, S. K., ... Paik, S. W. (2017). Combination treatment with transarterial chemoembolization, radiotherapy, and hyperthermia (CERT) for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Final results of a prospective phase II trial. *Oncotarget*, 8(32), 52651–52664. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17072>

W badaniu skuteczności leczenia oceniono współczynnik odpowiedzi ogólnej (ORR), który poddano analizie 3 miesiące po zakończeniu CERT. Współczynnik ORR u wszystkich 69 pacjentów wyniósł ogólnie 43,5% (30/69), oraz 69,6% (48/69) w obszarze docelowego działania radioterapii. procedura CERT nie wpłynęła znacząco na funkcję wątroby.

Dwuletnia przeżywalność wszystkich pacjentów wyniosła:

- » *Przeżywalność ogólna* 62,9%
- » *Przeżyw. wolna od miejsc. progresji* 47,6%
- » *Przeżywalność wolna od progresji* 14,3%

Toksyczność związana z leczeniem kojarzonym pozostała w zakresie możliwym do kontroli. Nie mniej jednak, z raportu badaczy wynika, że nietolerancja na zabiegi hipertermii była główną przeszkodą w badaniu. To potwierdza duże znaczenie, jakie ma zarządzanie termotolerancją pacjentów w dłuższej perspektywie czasowej. (patrz Podręcznik Użytkownika, Część I, Rozdział 5). Ten aspekt nie był uwzględniony w wystraczający sposób podczas badań klinicznych nad hipertermią. Poza ścisłym stosowaniem się do wymagających protokołów mocy sugerowanych w celu osiągnięcia pożądanych gradientów temperatury, należy pamiętać o pozostałych sposobach zwiększania tolerancji na ciepło (właściwe ułożenie boczne, usuwanie potu, itp.) oraz komfortu pacjenta (ręczna regulacja, osobista obecność itp.).

5.2. Inne wybrane badania kliniczne w literaturze o leczeniu raka wątroby uwzględniającej opcję hipertermii regionalnej

Maeta M et al.: A case-matched control study of intrahepatoarterial chemotherapy in combination with or without regional hyperthermia for treatment of primary and metastatic hepatic tumors. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (1):51-58

(n=64 pacjentów)

Grupa A:

- » *Donaczyniowa chemioterapia (5 protokołów) plus hipertermia*

Grupa B:

- » *Donaczyniowa chemioterapia wyłącznie (5 protokołów)*

W grupie z hipertermią było 32 pacjentów; łącznie zrealizowano 228 zabiegów od 60 do 70 minut każdy; temperatura docelowa 41-43 °C przez przynajmniej 30 min.

Wyniki:

HCC:

- » *Grupa A: PR 2/8, NC 6/8, PD 0/8*
- » *Grupa B: PR 1/8, NC 5/8, PD 2/8*

Przerzuty do wątroby:

- » *Grupa A: PR 10/24, NC 8/24, PD 6/24*
- » *Grupa B: PR 8/24, NC 6/24, PD 10/24*

Sugiyama A. et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with hyperthermia for metastatic liver tumors of colorectal cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 (2 Suppl 6): S6-135-8

(n =17 patients)

Grupa A:

- » *Selektywny wlew chemioterapii do wątroby (5-FU, częściowo dokсорubicyna + mitomycyna C)*

Grupa B:

- » *Selektywny wlew chemioterapii do wątroby plus hipertermia*

Grupa z hipertermią 9 pacjentów; razem od 10 do 31 zabiegów 45 min. lub krótszych;

Wyniki:

- » *Przeżywalność 2-letnia w grupie A: 12% (2/8)*
- » *Przeżywalność 2-letnia w grupie B: 35% (4/9)*

Kurpeshhey O. et al: Immediate results of loco-regional hyperthermia and chemotherapy for liver metastases of colorectal cancer. Presentation at ESHO conference 2010 Rotterdam, May 22, 2010

(n=30 pacjentów)

Wyniki:

- » *CR 2/30, PR 8/30, SD 19/30 i PD 1/30*
- » *Połączenie chemioterapii z hipertermią „było dobrze tolerowane przez pacjentów i nie spowodowało znaczącego wzrostu toksyczności.”*

Mayrhauser et al: publikacja wyników badań nad kulturą komórek wątrobowych. Wyniki pokazują korelację pomiędzy temperaturą a śmiercią komórkową pod wpływem temperatury; nie mniej jednak, w tym badaniu temperatura była znacznie wyższa niż ta, możliwa do osiągnięcia w nieinwazyjnym zabiegu in-vivo. Interesującym jest, że ich wrażliwość na indukowaną ciepłem apoptozę spadała pod wpływem zwłóknienia tkanki wątroby.

Mayrhauser U, Stiegler P, Stadlbauer V, Koestenbauer S, Leber B, Konrad K, Iberer F, Portugaller RH, Tscheliessnigg K Effect of hyperthermia on liver cell lines: important findings for thermal therapy in hepatocellular carcinoma. Anticancer Res. 2011 May;31(5):1583-8.

Ponadto:

Hager ED et al: Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. Anticancer Research 1999; 19 (4C):3403-8

(n =80 pacjentów)

Kim BS et al: Phase II trial for combined external radiotherapy and hyperthermia for unresectable hepatoma. Cancer Chemother Pharmacol 1992; 31 (Suppl):S119-27

(n =30 pacjentów)

Moffat FL et al: Effect of radiofrequency hyperthermia and chemotherapy on primary and secondary hepatic malignancies when used with metronidazole. Surgery 1983; 94 (4): 536-42

(n =102 pacjentów)

Moffat FL et al: Further experience with regional radiofrequency hyperthermia and cytotoxic chemotherapy for unresectable hepatic neoplasia. Cancer 1985; 55 (6): 1291-5

(n =178 pacjentów)

Nagata Y, Hiraoka M, Nishimura Y et al: Clinical results of radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys (1997) 38:359-365

Nagata Y, Hiraoka M, Akuta K et al: Radiofrequency thermotherapy for malignant liver tumors, Cancer 65(8) 1990: 1730-1736

Alexander HR, Libutti SK, Pingpank JF et al: Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphatan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. Clin Cancer Res (2003) 9: 6343-6349

Kasianenko IV, Osinsky SP, Pivnyuk VM et al: Thermochemotherapy for liver metastases in patients with mammary carcinoma and gastrointestinal tumors. *Oncol UKR* (2000) 2:34-36

Yamamoto K, Tanaka Y: Radiofrequency capacitive hyperthermia for unresectable hepatic cancers. *J Gastroenterol* 1997; 32:361-366

Seong J, Lee HS, Han KH et al: Combined Treatment of Radiotherapy and Hyperthermia for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Yonsei Med J* 35(3) (1994):252-259

Ohguri T, Imada H, Yahara K et al: Effect of 8-MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia with strong superficial cooling for unresectable or recurrent colorectal cancer. *Int J Hyperthermia* 2004; 20(5):465-475

Nishimura Y, Hiraoka M, Abe M: Thermoradiotherapy of locally advanced colorectal cancer. In: Matsuda T (ed) *Cancer Treatment by Hyperthermia, Radiation and Drugs*. Taylor Francis, London, 1993. 278-289

Nishimura Y, Hiraoka M, Akuta K et al: Hyperthermia combined with radiation therapy for primarily unresectable and recurrent colorectal cancer. *Int. J Rad Onc Biol* (1992) 23(4):759-768

Berdov BA, Menteshashvili GZ: Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum. *Int J Hyperthermia* (1990) 6(5):881-890

Jeon T, Yang H, Lee C et al: Electro-hyperthermia up-regulates tumour suppressor Septin 4 to induce apoptotic cell death in hepatocellular carcinoma. *International Journal of Hyperthermia* (2016) 32(6) 648-656 DOI: 10.1080/02656 736.2016.1186290

6. Strategia leczenia raka wątroby, łącznie z hipertermią

Przerzuty do wątroby są częstym powikłaniem raka jelita grubego, raka łądka, raka łąc, raka piersi i raka przełyku. Nowotwory wątroby pierwotne sę względnle rzadkie, przynajmniej w krajach zachodnich. Jednak z powodu licznych przerzutów do wątroby, opracowano różnorodne opcje leczenia.

Podstawowa strategia opiera się na chirurgii, czy to otwartej, czy też małoinwazyjnej (RFA, LITT, tip.), wraz z od niedawna stosowaną nieinwazyjną ablacją HIFU. W przypadkach, gdzie nowotwór jest już zbyt rozległy lub rozsiany, donaczyniowa chemoembolizacja (TACE) jest zazwyczaj kolejnym etapem, po którym można jeszcze przeprowadzić chemioterapię systemową.

6.1. Dostępne strategie leczenia

Hipertermia jest zazwyczaj rozważana kiedy chirurgia lub ablacja nie są już możliwe. Rzadko jest stosowana jako monoterapia; dostępne na chwilę obecną dowody naukowe wskazują jedynie celowość łączenia hipertermii z innymi terapiami. Poniższa sekcja omawia dwa scenariusze oraz innowacyjną trzecią opcję.

Scenariusz I

Protokół CERT: początkowa chemoembolizacja, po której następuje radioterapia i hipertermia

Scenariusz II

- » *Chemoembolizacja wątroby lub konwencjonalna chemioterapia w skojarzeniu z hipertermią*

Scenariusz III

- » *Innowacyjna koncepcja immunologiczna: łączenie chemioterapii w obniżonych dawkach, radioterapii i hipertermii.*

Odniesienie Scenariusza I**Początkowa chemoembolizacja, po której następuje radioterapia i hipertermia**

To jest strategia stosowana przez grupę badaczy koreańskich (patrz sekcja 5.1). Sugerujemy wykonać zabieg hipertermii bezpośrednio przed wlewem TACE i w miarę możliwości zachować schemat koreański z dwoma zabiegami hipertermii tygodniowo. Rekomendujemy stosowanie sugerowanego protokołu mocy w dwuwymiarowym schemacie ogrzewania stopniowego. Aktywne zarządzanie termotolerancją pacjenta, szczególnie omawiane w Podręczniku Użytkownika Część I, jest bardzo ważnym elementem tej strategii.

Alternatywnie, zabieg hipertermii może być wykonany krótko po sesji radioterapii (najlepiej w granicach 30 minut). Powinna być przerwa przynajmniej jednego dnia przed kolejnym zabiegiem hipertermii aby pozwolić na denaturację białek szoku cieplnego wewnątrz komórek.

Odniesienie Scenariusza II**Chemoembolizacja wątroby lub konwencjonalna hipertermia systemowa w skojarzeniu z hipertermią**

Różne instytucje mają różne podejście i preferencje dotyczące cytostatyków. Oczywiście ich wybór zależy również od sytuacji pacjenta oraz od faktu, czy przeszedł on już leczenie pierwszej linii. Hipertermia może zostać włączona we wszystkich fazach. Współczynnik korzyści/skutki uboczne przemawia wyraźnie za włączeniem hipertermii. Chemioterapia najczęściej oparta jest na lekach takich jak 5-FU, cisplatyna, oksaliplatyna, doksorubicyna, mitomycyna C, soforenib, gemcytabina i inne.

Hipertermia w tym kontekście koncentruje się na umiarkowanych gradientach temperatury (39-41 °C, patrz rekomendacje mocy w Sekcji 3.2). Typowy cykl zabiegów trwa od pięciu do sześciu tygodni, z zabiegami nie częściej niż co drugi dzień (3x na tydzień) lub dwa razy w tygodniu. Konieczna jest przerwa 48 godzin pomiędzy zabiegami. Cała seria może składać się z 15 do 30 zabiegów.

Kilka lat temu toczyła się dyskusja na temat protokołu badania klinicznego uwzględniającego hipertermię. Mimo, iż to badanie niestety nie zostało zarejestrowane, protokół jest w dyspozycji firmy Celsius42 GmbH i może być udostępniony na życzenie.

Oдноśnie Scenariusza III

Łączenie chemioterapii w obniżonych dawkach, radioterapii i hipertermii

Ten scenariusz wymaga dostępności aparatury do radioterapii (Linac) oraz zainteresowania ze strony lekarzy włączeniem tej niezbyt często stosowanej opcji. Odnotowano obiecujące wyniki w wielu przypadkach chorobowych przy zastosowaniu tego protokołu (Brockmann, Sahinbas).

Jest to szczególnie prawdziwe przy leczeniu zaawansowanego raka wątroby z penetrującymi przerzutami wewnątrzwątrobowymi, w którym to przypadku pełna chemioterapia systemowa jest już wykluczona.

Odmianą Scenariusza III może być nastawienie na stymulację adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej. W tym przypadku rolę radioterapii byłoby uszkodzanie komórek rakowych celem doprowadzenia ich do nekrotycznej śmierci. Komórki APC oraz komórki dendrytyczne przetransportowałyby antygeny pobrane z nekrotycznego materiału komórkowego do najbliższego węzła chłonnego aby przekazać je limfocytom T. Hipertermia wspierałaby ten transport limfatyczny i stymulowałaby cały proces poprzez gradienty temperatury. Radioterapia powinna być hipofrakcjonowana (jak sugeruje prof. Park w badaniu klinicznym koreańskim, gdzie stosowano dawkę 3Gy/sesję), najlepiej z kilkoma dniami przerwy pomiędzy poszczególnymi naświetleniami. Taki schemat jest nietypowy, ale jego celem jest niezakłócanie procesów immunologicznych przez eliminację ich czynników aktywnych radioterapią wykonaną w dniu następnym.

Kryteria sukcesu:

- » *liczba i rozmiary przerzutów zmniejszone o minimum 50%
- » *markery nowotworowe – obniżenie po przeprowadzeniu leczenia

Kontrola:

- » Zaleca się wykonanie tomografii komputerowej przed leczeniem (nie wcześniej niż 2 tygodnie przed). Diagnostyka kontrolna powinna być wykonana 4-6 tygodni po zakończeniu radioterapii.

7. Podsumowanie

Nasze własne doświadczenia oraz wyniki osiągnięte przez rozlicznych użytkowników aparatu Celsius TCS – Tumor Cell Solution firmy Celsius42 doprowadziły nas do przekonania, że zabiegi na wątrobie, łącznie z zabiegami hipertermii loko-regionalnej, wyraźnie przynoszą postępy w leczeniu. Jest to jeszcze bardziej znaczące, gdy uwzględnimy, że poszczególne strategie i schematy leczenia, podane leki cytostatyczne, a nawet sama hipertermia, różniły się pomiędzy ośrodkami. W wielu okazjach wybrane przypadki były przedmiotem prezentacji na konferencjach i potwierdzone przez kolegów lekarzy w nieformalnych konwersacjach. Dlatego też zachęcamy każdego do włączenia hipertermii do procesu leczenia raka wątroby.

Placówki które już dysponują własnym zakładem radioterapii powinny rozważyć stosowanie protokołu CERT (chemo-embolizacja TACE plus radioterapia plus hipertermia), z hipertermią realizowaną zaraz po radioterapii, i z minimalną przerwą 1 dnia pomiędzy sesjami hipertermii.

Część naszych wniosków opiera się na pozytywnej informacji zwrotnej od pacjentów, którzy zgłosili poprawę jakości życia. W naszej opinii kwestie jakości życia powinny być ujęte w przyszłych badaniach klinicznych.

Firma Celsius42 w Niemczech z przyjemnością udzieli odpowiedzi na wszelkie możliwe pytania z Państwa strony.

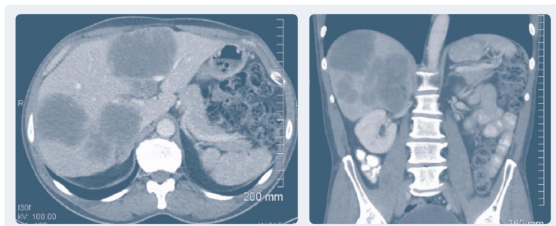
8. Opisy przypadków

Opis przypadku 1: Przerzuty do wątroby, Pacjent A

(leczenie prowadzone przez dr Sahinbasa, NRW, Niemcy)

Niniejszy opis przypadku dotyczy 52. letniego pacjenta z nowotworem pierwotnym w jelicie grubym, z którego powstały rozległe przerzuty do wątroby. Pierwotne leczenie polegało na pięciu cyklach leku FolFox na przestrzeni 3 miesięcy; ta chemioterapia nie była potem kontynuowana. W dniu rozpoczęcia terapii, przerzuty do wątroby były głównym celem leczenia.

Obraz tomografii komputerowej pokazany poniżej powstał przed rozpoczęciem leczenia hipertermią.



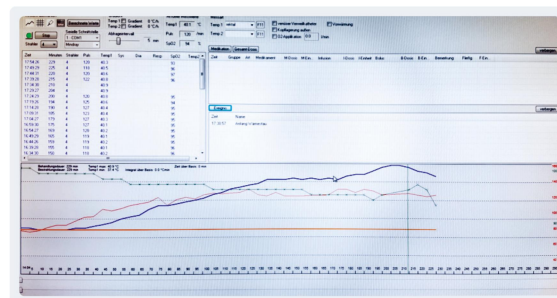
W obrazie po prawej stronie pozyskanym w listopadzie 2015 r. zmiany nowotworowe były jeszcze rozleglejsze.

Jak jasno wynika z tych obrazów tomografii, interwencja chirurgiczna (zarówno w trybie otwartym jak i poprzez RFA czy LITT) nie była już możliwą opcją, ze względu na rozmiar nowotworu, z dużym rozsiewem, o rozmiarach 8-12 cm, i ze względu na potencjał rozsiewu. Pacjent cierpiał na anemię, stracił 5-6 kg masy ciała i wykazywał objawy zmęczenia. Na początku leczenia, zaobserwowano wzrost poziomu CA 125: 1630 (9 grudnia 2015) oraz poziomu CEA: 379.

Pacjent był leczony w następujący sposób:

Po przeprowadzeniu testu chemiowrażliwości, pacjent otrzymał chemioterapię z 90 mg oksaliplatyny w dwutygodniowych interwałach, od grudnia 2015 do lutego 2016 r., jak również doustną kapecytabinę w dawkach codziennych przez 2 tygodnie, po których następował 1 tydzień przerwy. Suplementacyjna terapia z wlewami onkologicznymi czynników wspierających (witamina C w wysokich dawkach, witamina B-kompleks, kurkumina, selen, prokaina bazowa, artemizynina itp.) była stosowana w zmiennym rytmie i w zmiennej kompozycji.

Terapia cieplna polegała na aktywnej hipertermii stymulowanej preparatami z jemioty oraz hipertermii pasywnej całego ciała oraz regionalnej, ukierunkowanej na wątrobę. Hipertermię całego ciała zastosowano trzykrotnie, za każdym razem 24 godziny po podaniu oksaliplatyny. Najwyższa temperatura ogólnoustrojowa wyniosła odpowiednio 40,9 °C, 40,2 °C oraz 40,6 °C.



Umiarkowana hipertermia całego ciała w zakresie gorączkowym

Pacjent otrzymał ponadto 10 zabiegów hipertermii regionalnej z mocą ustawioną na maksymalnym poziomie 500 kJ. Wykonano inwazyjne pomiary temperatury celem zapewnienia jakości zabiegów i kontroli osiągniętych gradientów. Sondy światłowodowe zostały umieszczone wewnątrz jednego z dużych guzów przy naprowadzeniu pod USG. Śródkankowe pomiary temperatury zarejestrowały wartości od 39,5 do 43 °C.

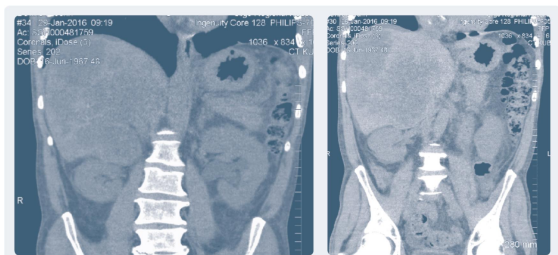


Śródtkankowy inwazyjny pomiar temperatury jako element zapewnienia jakości leczenia

Wyniki kliniczne:

Pierwszym wyraźnym efektem była poprawa objawów zmęczenia, które są tak typowe dla tego typu nowotworów, ze współwystępującą anemią. W dalszej kolejności witalność pacjenta, jego popęd oraz ogólny stan anemii poprawiły się. Markery nowotworowe zmieniały się również w pożądanym kierunku i wyraźnie spadały.

Największe zmiany zaobserwowano w badaniach follow-up, w dwa i pół miesiąca później:

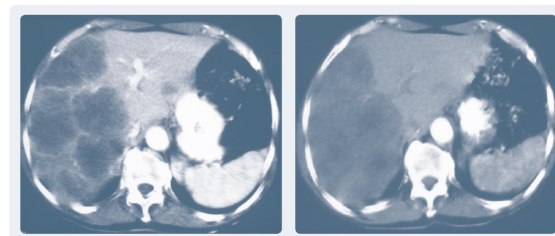


Pomimo, iż na obrazach nadal jest widoczna nekrotyczna tkanka nowotworowa, wyniki markerów nowotworowych wskazywały na to, że nie jest ona już metabolicznie aktywna.

Opis przypadku 2: Przerzuty do wątroby, Pacjent B

(leczenie prowadzone przez dr Pistofidesa, Ateny, Grecja oraz dr Sahinbasa, Bochum, Niemcy)

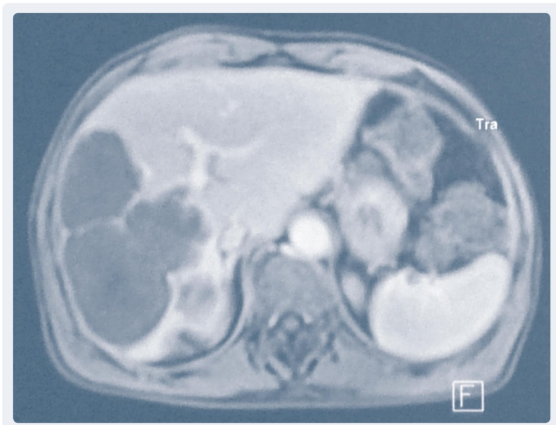
Jest to przypadek mężczyzny w wieku 72 lat, z rakiem pierwotnym jelita grubego. Leczenie składało się z sigmoidektomii oraz towarzyszącej terapii jamiołą. Poniższe obrazy tomografii komputerowej były pozyskane odpowiednio po 5 i 9 miesiącach, kiedy to pacjent dotarł do centrum hipertermii.



Obrazy tomografii komputerowej pozyskane przed terapią TACE/hipertermia we wrześniu 2010 r.

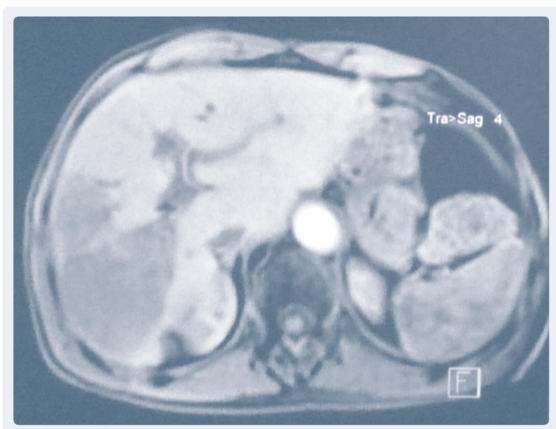
Na tym etapie terapii pacjent otrzymał hipertermię głęboką za pomocą aparatu Celsius42, jako część towarzyszącą chemoembolizacji. Zabiegom tym towarzyszyły wlewy substancji „biologicznych”. Po pierwotnej terapii TACE pacjent kontynuował, dwa razy w tygodniu, indywidualne sesje hipertermii głębokiej wraz z towarzyszącymi wlewami. Łącznie otrzymał dziesięć zabiegów indywidualnych z przerwami od 4 do 6 tygodni. Nie podano dalszej chemioterapii.

Obrazy rezonansu magnetycznego wykonane 6 miesięcy później jako część badania kontrolnego wykazały, że poprzednie zmiany nowotworowe zmieniły się w nekrotyczne, o czym świadczy niska gęstość tkanki.



Rezonans magnetyczny 2-2011

Przy następnym badaniu kontrolnym, pięć miesięcy później, inny obraz rezonansu magnetycznego wykazał znaczną redukcję przerzutów nowotworowych w wątrobie.



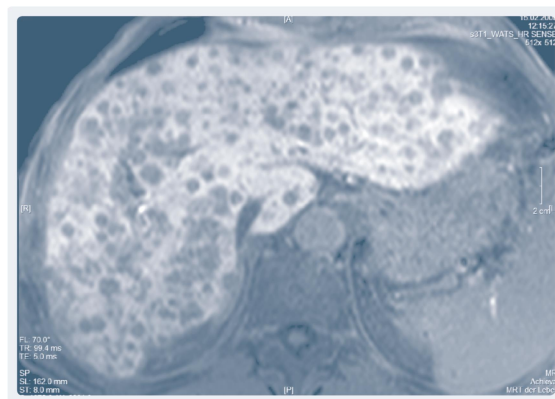
Rezonans magnetyczny 7-2011

Opis przypadku 3: Przerzuty do wątroby, Pacjent C

(leczenie prowadzone przez dr Sahinbasa, NRW, Niemcy)

Jest to przypadek mężczyzny w wieku 68 lat z przerzutami do wątroby, rozsiewem w postaci gruczolakoraka w głowie trzustki, początkowo w stadium G3. Pierwsze przerzuty do wątroby zostały stwierdzone w marcu 2007. Pacjent zgłosił się z chorobą w zaawansowanym stadium: historia terapii neoadjuwantowej, historia terapii SIRT w lipcu i sierpniu 2008 r.; historia towarzyszącej radioterapii chemio-uwrażliwiającej brzusznych węzłów chłonnych od 6 lutego do 17 marca 2009. Od lutego 2008 obserwowano postępujące objawy zmęczenia, spadku masy ciała oraz wydolności fizycznej.

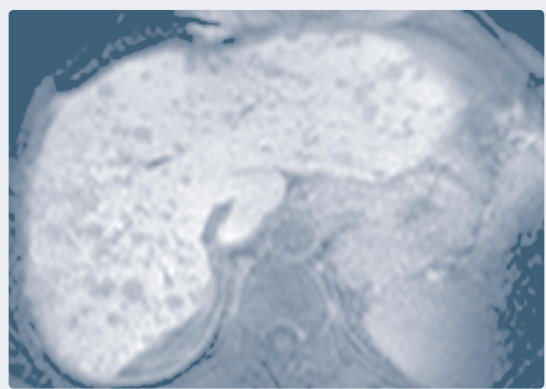
Postęp rozsiewu (przerzutu do wątroby) obserwowano w trakcie chemioterapii od lutego 2009. Początek uszkodzeń wątroby nastąpił w kwietniu 2009, wraz z anemią nowotworową.



Rezonans magnetyczny z kontrastem T1 wykonany w lutym 2009 pokazuje wątrobę mocno pokrytą dużymi uszkodzeniami.

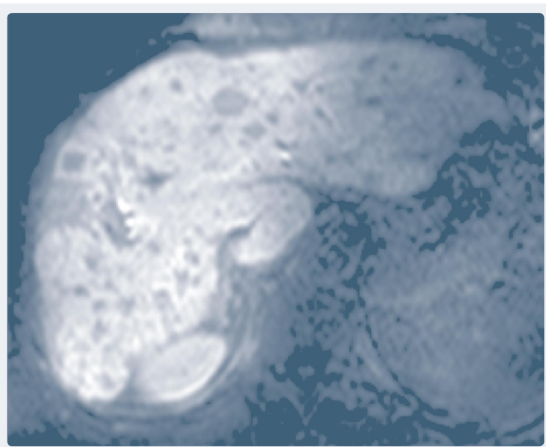
Po wykonaniu głębokiej hipertermii regionalnej ukierunkowanej na wątrobę, prowadzonej od 6 maja do 21 lipca 2009 (razem wykonano 20 zabiegów) oraz towarzyszącej wpierającej terapii „biologicznej”, dokonano oceny follow-up obrazu rezonansu magnetycznego pozyskanego 11 lipca 2009 r., który wykazał znaczną redukcję nowotworu. Już ten fakt

sam w sobie jest doniosły w tym konkretnym przypadku.



Rezonans magnetyczny otrzewnej/wątroby z 11 lipca 2009

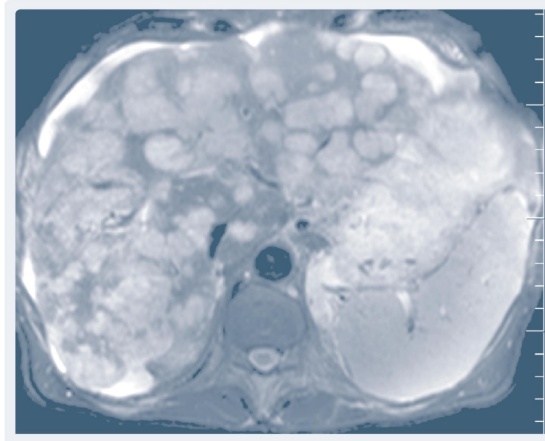
W trakcie dalszego leczenia stosowano chemio-uwalniającą hipertermię do września 2009. Diagnostyka obrazowa z października 2009 pokazała kolejny regres przerzutów do wątroby, a wyniki analiz laboratoryjnych wykazały spadek markerów nowotworowych. Ponadto pacjent potwierdził poprawę formy fizycznej i spadek syndromu zmęczenia.



Obraz rezonansu magnetycznego w kontraście T1 z 20 października 2009

Pacjent nie otrzymywał żadnych zabiegów hipertermii od października 2009 do lutego 2010. Kontynuowano chemioterapię. Następne zdjęcie kontrolne, wykonane

w kwietniu 2010 niestety ukazuje ponowną, znaczną progresję nowotworu.



Obraz rezonansu magnetycznego w kontraście T2 z kwietnia 2010

W dalszej kolejności pacjent nie otrzymywał już zabiegów hipertermii, zarówno z przyczyn finansowych, jak i z powodu logistycznych problemów z dojazdami z obszarów wiejskich (pacjent mieszkał sam, z dala od sąsiedztwa i rodziny). Godnym uwagi jest fakt, że zmiana w terapii (rezygnacja z hipertermii) zakończyła proces regresji guza. Autor niniejszej publikacji jest świadom, że nie jest to samo w sobie dowodem na skuteczność hipertermii, ale warto jest odnotować tę zbieżność.

Opis przypadku 4: Przerzuty do wątroby, Pacjent D

(leczenie prowadzone przez dr Kaldena, Berlin, Niemcy)

W tym przypadku chodzi o pacjentkę (rocznik 1968) która przeszła przez wyjątkowo długą terapię. Miejscowy rozwój nowotworu w jej wątrobie i innych partiach ciała został wielokrotnie skutecznie zahamowany zabiegami hipertermii łączonej z innymi terapiami. Historia tego przypadku chorobowego, początkowo traktowanego jako paliatywny, jest historią długiego leczenia, w trakcie którego wykonano ponad 300 zabiegów hipertermii na przestrzeni dziesięciu lat.

Punktem wyjścia...

...był inwazyjny rak przewodowy prawej piersi, zdiagnozowany we wrześniu 2002, o słabo zróżnicowanej histologii; stopień III; status hormonalny: ER 90% pos, PR 90% pos; HER 2 nowy: +++; na etapie pierwotnym: pT2 pN0 (0/10) M0 R0

2002

Wrzesień 2002

Diagnoza: pierwotny rak prawej piersi (jak wyżej)

Pilna chirurgia: BCT prawej piersi oraz LNE prawego węzła chłonnego

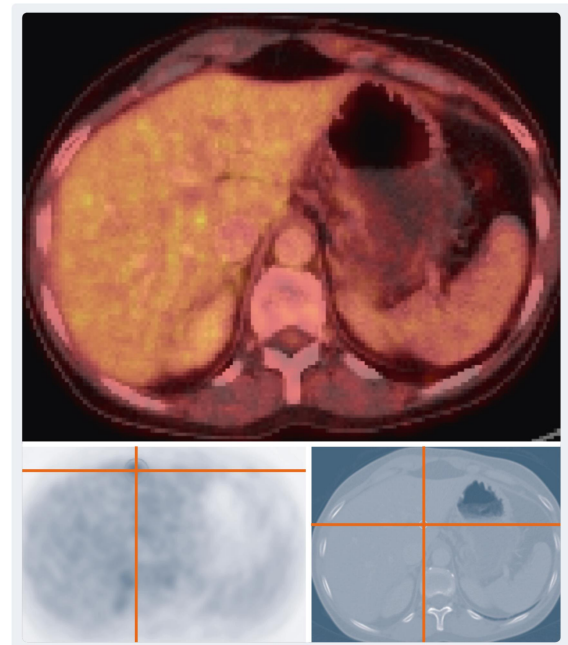
Listopad 2002

Terapia pierwszej linii: chemioterapia (6x FEC) oraz radioterapia, po której stosowano lek Zoladex do lipca 2004

2007

Czerwiec 2007

Nawrót choroby i przerzuty do wątroby (i innych organów): nawrót (do wątroby, kości i węzłów chłonnych)/ Dokumentacja: PET CT w dniu 10 lipca 2007. Sugestie dalszej terapii ze strony szpitala uniwersyteckiego: chemioterapia paliatywna z przeżywalnością przewidywaną na ok. 6 miesięcy (terapia z której pacjentka zrezygnowała)



Obrazy PET CT wątroby

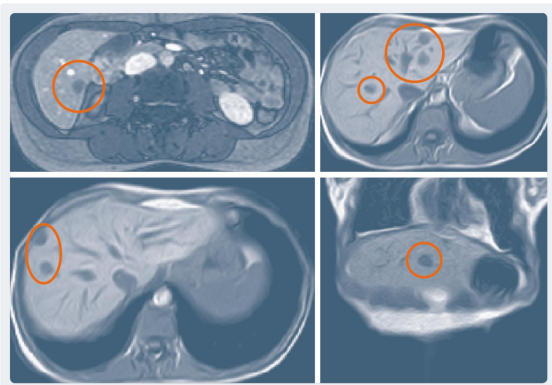
Lipiec 2007

Tam plus Zoladex – jemiola HD + hipertermia miejscowa i bifosfoniany.

Listopad 2007

PD: wątroba, wzrost markerów nowotworowych

Pomimo prowadzonej terapii, nowotwór nadal się rozrastał.



Obrazy rezonansu magnetycznego wątroby

Grudzień 2007

Wprowadzono następujące zmiany w leczeniu:

Arimidex plus Zoladex – intensyfikacja hipertermii miejscowej do trzech zabiegów w co trzeci tydzień, z mocą maksymalną 150 W, hipertermia aktywująca wątrobę (= terapia gorączkowa) oparta na pirogenach wzbudzonych lizatami, pałeczkami pseudomonas/streptococcus; niskie dawki epirubicyny i bifosfonianów.

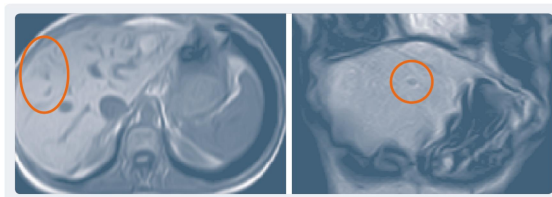
2008

Styczeń 2008

Pacjentka odpowiada na terapię. Spadek markerów nowotworowych CEA-CA15/3; dodatkowo podanie herceptyny

Kwiecień 2008

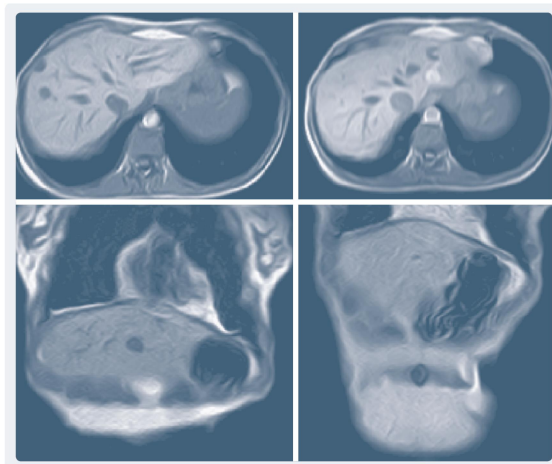
Kontrolny rezonans magnetyczny wątroby PR i postępująca redukcja markerów nowotworowych.



Obrazy rezonansu magnetycznego wątroby

Lipiec 2008

Powtórzona kontrola MRI wykazała **całkowitą remisję choroby w wątrobie**, co oznacza prawdziwy sukces terapeutyczny!



*Obrazy z 11/2017 (lewa) Obrazy z 4/2018 (prawa)
Porównanie zdjęć rezonansu magnetycznego*

Październik 2008

Kontrola PET CT: remisja częściowa w kościach i węzłach chłonnych; potwierdzona remisja całkowita w wątrobie. Długie interwały pomiędzy hipertermią aktywną i pasywną; aktualnie zabiegi co sześć tygodni zamiast co trzy tygodnie.

2009

Czerwiec 2009

Powtórzony kontrolny rezonans magnetyczny: w wątrobie nadal remisja choroby, ale progresja choroby w kościach; markery nowotworowe stabilne

2010

Wrzesień 2010

Rezonans: duża progresja choroby w kościach; wątroba nadal w remisji (przy stałej kontynuacji hipertermii wątroby, co sześć tygodni przez trzy dni, z mocą maksymalną 150 W), markery nowotworowe wzrastają, radioterapia kręgosłupa (kręgi 5-8) w połączeniu z miejscową hipertermią; Aromasin

Grudzień 2010

PET CT: nowe przerzuty do wątroby są teraz widoczne; przerzuty do kości miednicy. Skutek: intensyfikacja terapii gorączkowej oraz hipertermii pasywnej (tym razem na wątrobie oraz na miednicy/dolnej części kręgosłupa)

2011

Marzec 2011

Trzy miesiące później: spadek markerów nowotworowych

Maj 2011

Rezonans magnetyczny: kręgosłup środkowy bez zmian, ponowna remisja przerzutów do wątroby, SD w kości miednicy

Grudzień 2011

PET CT: w porównaniu do 12/10, różne PD w kości miedniczej; brak objawów przerzutów do wątroby. Markery nowotworowe stabilne.

2012

Styczeń 2012

Rezonans magnetyczny miednicy: bez zmian w stosunku do maja 2011; ogólna sytuacja stabilna ze stałymi markerami nowotworowymi.

Kwiecień 2012

SD

Wrzesień 2012

SD

Grudzień 2012

Przerzuty do mózgu w obszarze prawego kąta mostowo-mózdkowego, radioterapia CyberKnife (szpital Charité, Berlin), przejście z terapii systemowej na XGeva, korekcja chemicznego modulatora immunologicznego: zamiast epirubicyny w niskich dawkach, zmiana na cyklofosfamid w niskich dawkach, w połączeniu z aktywną i pasywną hipertermią

2013

Czerwiec 2013

Markery nowotworowe bez zmian. Rezonans magnetyczny czaszki: SD – kontynuacja terapii

2014

Styczeń 2014

Wzrost markerów nowotworowych

Luty 2014

Ocena po leczeniu: przerzuty do mózgu PD, w kościach PD, wątroba w normie

Kwiecień 2014

TAM zamieniony na Faslodex, XGeva ponownie zamieniona na bifosfoniany, intensyfikacja hipertermii z dodatkiem Endoksanu (IPT oraz gorączka)

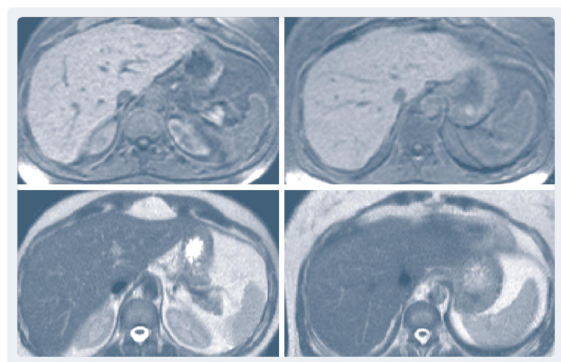
Wrzesień 2014

Ponowny wzrost markerów nowotworowych: przerzuty do mózgu PD, radioterapia stereotaktyczna czaszki

2015

Maj 2015

W kościach PD, w wątrobie pełna remisja przy hipertermii miejscowej



Obrazy rezonansu magnetycznego wątroby

2016

Kwiecień 2016

Radioterapia wysokich dawek (CyberKnife) obydwu nasad kręgu 7, radioterapia niższego pierścienia miednicy, włącznie z prawą panewką stawu biodrowego, głową kości udowej, szyją kości udowej, trzonem kości udowej

Grudzień 2016

PD (markery nowotworowe/ powiększone węzły chłonne nadobojczykowe po lewej stronie/ rosnący ból w prawej nodze

2017

Luty 2017

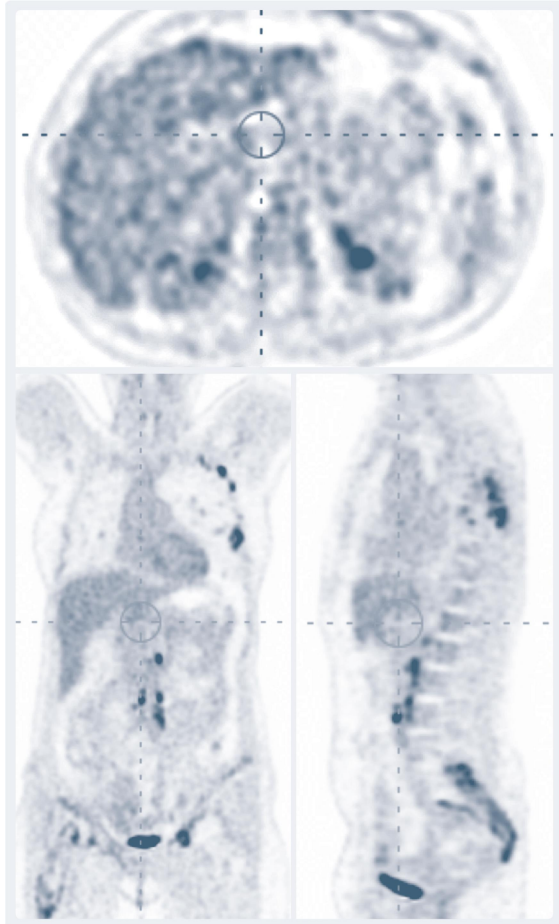
PD w kośćcu: zmiana terapii: terapia metronomiczna kapecytabiną, IPT z użyciem FAFU. Kontynuacja Faslodeksu i Herceptyny

Marzec 2017

Radioterapia kości krzyżowej i lewego skrzydła biodrowego (całkowita dawka 30 Gy)

Październik 2017

Kolejna progresja przerzutów do kości, narośle w rdzeniu kręgowym na wysokości 7 kręgu, przerzuty do płuc; chirurgia: dekompresja grzbietowa kręgu piersiowego 7



Obrazy: PET-CT (tylko obrazy PET)

Grudzień 2017

Terapia onkologiczna zmieniona na Navelbinę

2018

Luty 2018

Spadek markerów nowotworowych

Maj 2018

Dalsza progresja przerzutów do płuc; wątroba jest stabilna, terapia: MMC/FAFU w trybie IPT, ze skutkiem stabilizującym, znaczny spadek markerów nowotworowych

Listopad 2018

PD w płucach i w węzłach chłonnych; wątroba najwyraźniej w sytuacji pełnej remisji. Chemioterapia zmieniona na IPT Abraksan

Ocena podsumowująca:

Ta historia kliniczna jest wyjątkowa ze względu na fakt, iż sytuacja pacjentki była oceniana na paliatywną i rokującą na zaledwie kilka miesięcy przeżycia latem 2007. Powracające przerzuty były leczone miejscowo z wynikami dobrymi lub satysfakcjonującymi. Pacjenta patrzy wstecz na ponad dziesięcioletni okres leczenia – aktualnie 11 letni! Jej jakość życia była przez wiele lat bardzo dobra (KPS 100%, rosnące ograniczenia na wskutek uszkodzenia splotu krzyżowego od maja 2017. Poza tym KPS na poziomie 90% z wyjątkiem okresu okołoooperacyjnego w październiku 2017).

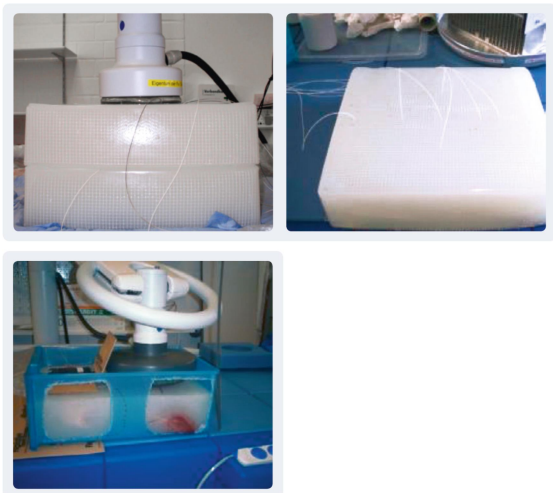
Na dzień obecny, jej jakość życia może być określona jako względnie dobra. Najwięcej uciążliwości sprawiają jej skutki uszkodzenia splotu krzyżowego oraz ogólne poczucie słabości, PKS 70%

Dodatek

Budowa fantomu agarowego

...do pomiarów temperatury (jako ekwiwalent tkanki mięśniowej)

Fantomy mogą również zawierać zwierzęcą tkankę wątroby (patrz zdjęcie poniżej)



Przepis:

- » Użyj płynnej soli fizjologicznej (w dużych ilościach można użyć wody zdemineralizowanej z dodatkiem 0,9% NaCl)
- » 4% proszku agar
- » Dokładnie odmierz ilość soli do dodania do wody zdemineralizowanej
- » Podgrzej wodę, a następnie dodaj proszek agar (40 mg proszku agar na 1.000 ml wody).
- » Podgrzej do temperatury bliskiej wrzenia (95 °C) aby osiągnąć jednolitą substancję płynną bez grudek.

» Odstaw otrzymany płyn do schłodzenia przez ok. 3 minuty, a następnie przelej go do plastikowej formy (zazwyczaj formuje się plastry rozmiarach 25 – 30 cm i wysokości 5-10 cm

» Aby przyspieszyć proces schładzania umieść formę w lodówce lub w chłodnym miejscu. Pomiary na fantomie wykonuje się potem w temperaturze pokojowej. Należy go wcześniej wyjąć z formy.

Często nakładamy siatkę na jeszcze ciepły fantom, aby chroniła go przed odkształceniami. Sondy temperaturowe mogą być z łatwością wprowadzane do fantomu, który ma konsystencję twardego puddingu.

Agar może być używany tylko przez kilka dni. Potem następuje jego degradacja.

Technical Cancer Treatment

Celsius42 GmbH

Hermann-Hollerith-Str. 11

D-52249 Eschweiler

T. +49 (0) 24 03-78 29 230

F. +49 (0) 24 03-78 29 249

info@celsius42.de

www.celsius42.de