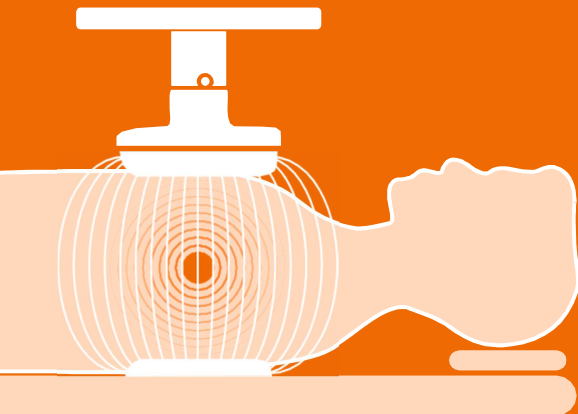


M. Rösch
H. Sahinbas



Podręcznik użytkownika, część I

Hipertermia miejscowa

w odniesieniu do koncepcji
technicznej urządzenia Celsius42

Hipertermia jest dobrze tolerowaną i efektywną metodą zwiększającą skuteczność chemioterapii i / lub radioterapii w procesie leczenia raka. Hipertermia pojemnościowa opisana w niniejszym podręczniku jest szeroko stosowaną, praktyczną i efektywną kosztowo metodą ogrzewania guzów zlokalizowanych na powierzchni ciała i na średniej głębokości. W pewnych okolicznościach system jest również w stanie dotrzeć do głębiej osadzonych zmian. Dowody na skuteczność hipertermii dla różnych nowotworów, takich jak rak głowy i szyi, nawroty nowotworu ściany klatki piersiowej, przerzuty czerniaka, przerzuty do kości i rak szyjki macicy zostały udokumentowane dla pojemnościowych i miejscowych systemów do hipertermii.

Konieczne są dalsze badania kliniczne, aby potwierdzić i rozszerzyć zakres wskazań. Równolegle należy dążyć do tego, aby hipertermia pojemnościowa była łatwiejsza w planowaniu oraz doskonalić jej technologię w jak największym stopniu. Informacje oraz rady doświadczonego dr Sahinbas'a będą niezwykle przydatne w tym kontekście dla wszystkich użytkowników hipertermii pojemnościowej. Niniejszy podręcznik użytkownika stanowi dobry początek procesu zmierzającego do standaryzacji terapii, który przyczyni się do lepszego zrozumienia i akceptacji hipertermii pojemnościowej. (*Prof. Wust – Charité Berlin*)

Maj 2018

Martin Rösch, Dr. H. Sahinbas

I	Klasyfikacja hipertermii	4
1.1	Czym jest hipertermia?	5
1.2	Formy hipertermii	5
II	Podstawy techniczne	9
2.1	Czym jest ogrzewanie dielektryczne, lub jak ciepło dociera do miejsc znajdujących się głęboko?	10
2.2	Przedkliniczne eksperymenty z temperaturą	12
2.3	Wybór aktywnej elektrody	15
2.4	Charakterystyka chłodzenia	22
2.5	Aspekty dotyczące bezpieczeństwa	24
2.6	Porównanie alternatyw technologicznych do hipertermii miejscowej wraz z ich zaletami i wadami	25
III	Uzasadnienie dla hipertermii	31
3.1	Temperatura jako cel	32
3.2	Pomiar temperatury in-vivo w ciele pacjenta	33
3.3	Zalecane protokoły wyjściowe według Dr. Sahinbas	39
IV	Porady i wskazówki dotyczące aplikacji	42
4.1	Problemy z pozycjonowaniem	43
4.2	Pytania organizacyjne, dokumentacja i aspekty proceduralne	53
V	Złożone aspekty tolerancji termicznej	56
VI	Przeciwwskazania, skutki uboczne i sytuacje szczególne	67
6.1	Przeciwwskazania do hipertermii pojemnościowej	68
6.2	Skutki uboczne hipertermii pojemnościowej	69
6.3	Sytuacje szczególne	70

Klasyfikacja hipertermii

1.1 Czym jest hipertermia?

Etymologia słowa "hyper" wskazuje na "powyżej", "więcej" a częśćkę "-termia" można przetłumaczyć jako "wpływ temperatury".

W kontekście medycznym termin ten odnosi się do temperatury ciała żywego organizmu, a konkretnie do faktu, że temperatura ta zostaje podwyższona lub ma zostać zwiększona w stosunku do wartości standardowej.

Naturalną postacią hipertermii jest występowanie gorączki, która powoduje pocenie się w temperaturze 39°C. Nasz organizm reaguje za pomocą pewnych ścieżek sygnałowych, aby zwiększyć temperaturę ciała, na przykład, gdy wykryje infekcję, ponieważ nasz układ odpornościowy jest bardziej wydajny w środowisku o nieznacznie podwyższonej temperaturze.

Wysiłki zmierzające do podniesienia temperatury ciała, w całości lub w odpowiednich obszarach, są podejmowane z różnych przyczyn i motywacji terapeutycznych. Istnieje szereg odmian i sposobów wytworzenia hipertermii.

1.2 Formy hipertermii



A. Hipertermia aktywna

Nazywana również terapią gorączkową, oznacza, że ciało pacjenta jest zakażane pewnymi patogenami, które wywołują gorączkę jako naturalną reakcję. Koncepcja ta została uhonorowana nagrodą Nobla w 1927 r., kiedy Julius Wagner-Jauregg z Wiednia odkrył metodę leczenia

kiły przed odkryciem penicyliny. Kiedy zainfekował swoich pacjentów malarią, wysoka gorączka z powodzeniem zwalczała kiłę, a objawy malarii były leczone chininą, aby obniżyć gorączkę do normalnego poziomu.

William Coley, amerykański chirurg i onkolog, pod koniec XIX wieku również osiągał spore sukcesy w trakcie prób wstrzyknięcia pacjentom z nowotworem bakterii *streptococcus* w celu wywołania gorączki o wysokiej temperaturze. Chociaż metoda ta została znacznie ograniczona, wlewy z wyciągów z jemioly nadal odgrywają istotną rolę w holistycznej i antropozoficznej onkologii.

B. Hipertermia bierna

Przeciwnieństwo stanowi hipertermia bierna. W tym przypadku ciepło jest wprowadzane z zewnątrz - zwykle za pomocą jakiegoś urządzenia. Zgodnie z międzynarodową konferencją w Japonii¹, rozróżnia się hipertermię całego ciała, hipertermię perfuzji, hipertermię śródmiąższową i hipertermię miejscową.

B1. Hipertermia całego ciała

Hipertermia całego ciała dotyczy podniesienia temperatury w całym ciele. Zwykle dokonuje się tego za pomocą promienników podczerwieni z filtrem wodnym lub za pomocą gorącej kąpieli wodnej. W zależności od zakresu pożądanego wzrostu temperatury hipertermia całego ciała jest łagodna (do około +1°C), umiarkowana (do ok. +1,5 do 2,5°C) lub ekstremalna (od +3,5 do 6°C).



Nawet łagodne do umiarkowanych wzrosty temperatury muszą być monitorowane, podczas gdy ekstremalna hipertermia całego ciała wymaga również podania środków uspokajających.

B2. Hipertermia perfuzyjna

Hipertermia perfuzyjna wykorzystuje obwód, który jest ogrzewany do około 42-44°C poza ciałem w celu ogrzania określonego obszaru ciała, np. nóg, brzucha lub wątroby.



B3: Hipertermia śródmiąższowa

Jednym z podtypów jest hipertermia śródmiąższowa. Polega ona na umieszczeniu cienkich aplikatorów w naturalnych otworach organizmu do ogrzania ciała od wewnątrz. Zastosowania obejmują guzy w obrębie gardła, przełyku lub prostaty i raka pęcherza moczowego.



B4. Hipertermia miejscowa

W hipertermii miejscowej ogrzewany jest tylko jeden obszar ciała (organ, staw lub inne miejsce). W tym zakresie dokonuje się innego rozróżnienia na inwazyjne formy hipertermii (cienkie igły są wprowadzane do ciała pod kontrolą obrazowania (TK), a następnie podgrzewane). Najczęstszym zastosowaniem jest tak zwana ablacja radiacyjna (RFA), w której końcówki igieł są ogrzewane za pomocą fal radiowych o wysokiej częstotliwości, aby osiągnąć temperaturę >70°C. Jest to odpowiednik minimalnie inwazyjnego chirurgicznego niszczenia tkanek bez konieczności wykonywania dużych otwartych nacięć. Ten rodzaj hipertermii często stosowany jest do usuwania



przerzutów do wątroby. Z drugiej strony istnieją nieinwazyjne formy, w których ciepło jest aplikowane pacjentowi z zewnątrz. Jest to łatwiejsze do osiągnięcia w obszarach docelowych położonych blisko powierzchni i bardziej skomplikowane, jeśli obszar docelowy znajduje się głęboko w ciele. Mówimy o głębokiej hipertermii miejscowej, jeśli efekt ma również wystąpić w tkance głębokiej. Najbardziej rozpowszechnioną formą takiego zastosowania hipertermii jest tak zwane ogrzewanie dielektryczne. Polega ona na umieszczeniu pacjenta pomiędzy dwiema elektrodami aplikacyjnymi, które zmieniają polaryzację napięcia miliony razy na sekundę. Cząsteczki wody znajdujące się w tkankach ciała są dipolami zatem zmiany te wprowadzają cząsteczki w obroty, co z kolei zwiększa temperaturę ciała wskutek tarcia. Krytycy wskazali, że niektóre procedury ogrzewania dielektrycznego nie osiągają wystarczająco wysokich temperatur na wymaganej głębokości tkanki. Dostępne urządzenia komercyjne i odpowiednie procedury różnią się pod tym względem; jednak wykazano z zastosowaniem sond do weryfikacji temperatury, że możliwe jest wystarczające ogrzanie tkanek, pod warunkiem prawidłowego stosowania procedur. Zabieg trwa zwykle 60 minut (od 45 i 90 minut w zależności od przypadku).

1) *The Kadota Fund International Forum 2004 – konsensus grupy klinicznej. Van der Zee et al, Int.J.Hyperthermia, marzec 2008 (24)2:111-122*

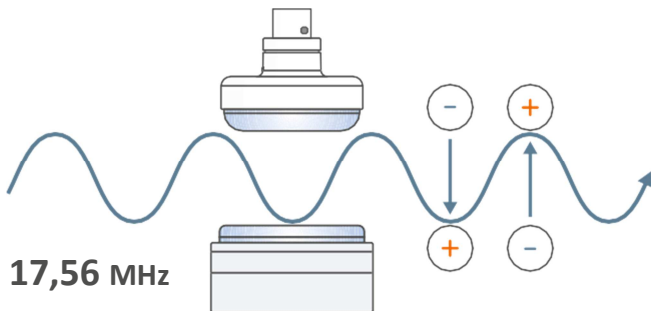
II PODSTAWY TECHNICZNE

2.1 Czym jest ogrzewanie dielektryczne, lub - jak ciepło dociera do miejsc znajdujących się głęboko?

Ogrzewanie dielektryczne polega na przyłożeniu napięcia pomiędzy stroną naładowaną dodatnio a stroną o ładunku ujemnym. Ponieważ między tymi dwoma biegunami nie ma żadnego przewodzącego połączenia, z zasady nie ma tam bezpośredniego przepływu prądu.

Jak zatem dochodzi do ogrzania głęboko położonych miejsc?

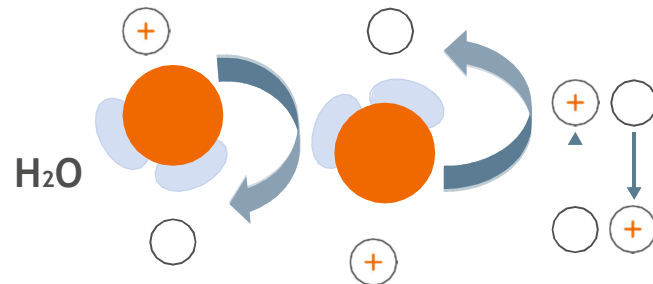
Efekt cieplny zależy od rodzaju dielektryka pomiędzy dwoma naładowanymi biegunami. Wszystkie jony (cząstki naładowane elektrycznie) w dielektryku reagują na pole elektromagnetyczne i odpowiednio się poruszają; ten proces generuje ciepło. Jony można znaleźć w każdej komórce i w przestrzeni międzykomórkowej.



Rys. 1: Zasada działania pola elektromagnetycznego

Najsilniejszy efekt występuje jednak, gdy dielektryk obejmuje tak zwane dipole. Podsumowując, nasz dielektryk to przestrzeń między dolną i górną elektrodą i w idealnym przypadku - w

naszym kontekście - reprezentuje obszar, który dotyka ciała ludzkiego tak szeroko, jak to możliwe. Ponieważ ludzka tkanka składa się głównie z wody, w tym przypadku korzystamy z właściwości cząsteczek wody. Cząsteczki wody są takimi właśnie dipolami. Oznacza to, że atom, tutaj atom tlenu z nieznacznie ujemnym ładunkiem elektrycznym, jest umieszczony z jednej strony, a dwie cząsteczki wodoru po drugiej stronie. Pod względem elektrycznym nie są one zatem w równowadze. Po przyłożeniu pola elektrycznego cząsteczki wody dostosowują się do niego (patrz rysunek 2).



Rys. 2: Struktura dipolowa wody

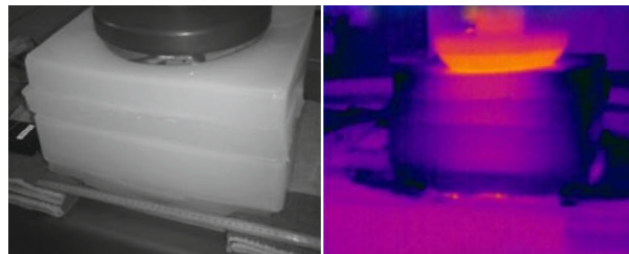
Dielektryczny mechanizm ogrzewający w urządzeniu Celsius42 bardzo szybko zmienia polaryzację biegunów, tzn. 13,56 milionów razy na sekundę. Tak szybkie obroty, do których odpowiednio dostosowują się cząstki wody, powodują powstanie tarcia między sąsiadującymi cząsteczkami - czyli nagrzanie, praktycznie w obrębie dielektryka.

Efekt ten rośnie wraz ze wzrostem liczby dipoli i tym, że są one bliżej siebie. Narządy wewnętrzne mają zatem wyższy współczynnik termiczny niż np. struktury kostne lub struktury szpiku kostnego. Więcej szczegółów na temat tolerancji termicznej można znaleźć poniżej (Rozdział V). Oczywiście, przy wszystkich pozostałych czynnikach niezmiennych, im silniejsze pole zostaje zastosowane, tym większy będzie efekt nagrzewania. W przypadku obsługi urządzenia Celsius42 pole jest regulowane za pomocą ustawień mocy. W dokumentacji sesji skumulowana energia wejściowa jest zawsze podawana jako całkowita wartość kJ.

2.2 Przedkliniczne eksperymenty z temperaturą

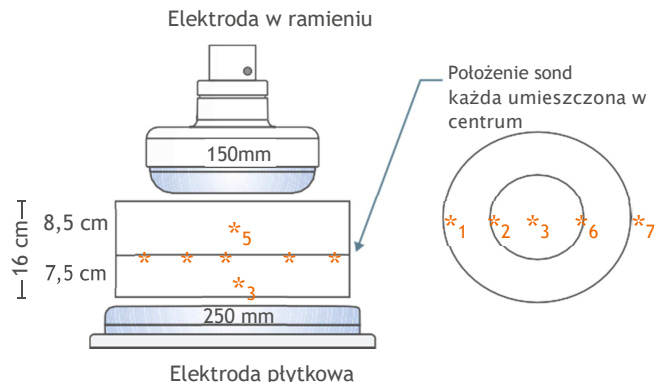
W fazie przedklinicznej przeprowadzono eksperymenty w celu określenia, jakiego wzrostu temperatury można oczekiwać. Ten rodzaj eksperymentu jest uzasadniony, ponieważ pomaga określić techniczne parametry ogrzewania. W przypadku ogrzewania ciała istotnym czynnikiem, który jest nie do końca zbadany w doświadczeniach, jest krążenie w organizmie krwi, która działa de facto jak system chłodzenia.

Przedkliniczne badania temperatury przeprowadzono z użyciem równoważnego modelu temperaturowego, który symuluje tkankę mięśniową i składa się z 4% substancji agar (polisacharydu wytworzonego z alg) w fizjologicznym roztworze soli (0,9% NaCl). Należy również zauważyć, że tkanka tłuszczowa i tkanka narządów wewnętrznych reagują znacznie bardziej wrażliwie na przyłożenie energii niż tkanka mięśniowa.

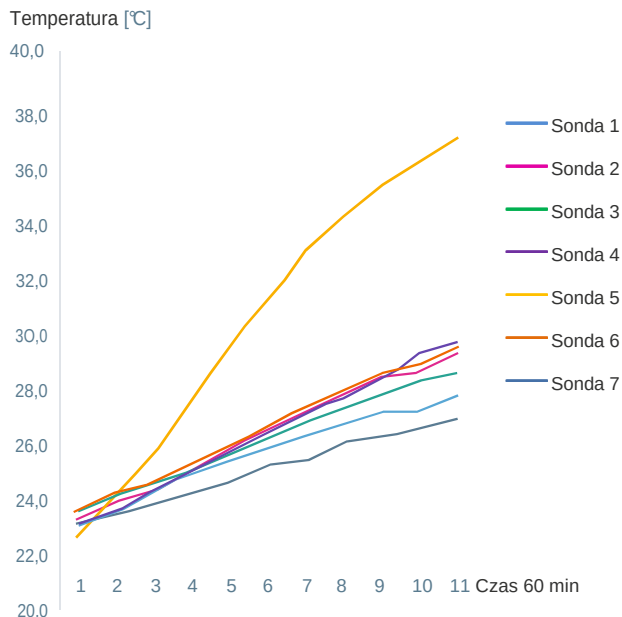


Rys. 3: Agarowy fantom jako równoważny model temperaturowy symulujący mięśnie

Weźmy na przykład jeden z przeprowadzonych eksperymentów. W tym przypadku zastosowano moc jedynie 150 W (przy maksymalnej mocy około 500 W), co dało średni gradient temperatury wynoszący $6,6^{\circ}\text{C}$ i maksymalny wynoszący $+14,5^{\circ}\text{C}$ w górnej jednej trzeciej części fantomu agarowego.



Rys. 4: Lokalizacja sond w fantomie agarowym



Rys. 5: Odpowiednie pomiary temperatury w fantomie agarowym

Przeprowadzono również przedkliniczne badania temperatury za pomocą biologicznie równoważnych fantomów promieniowania. Wyniki były porównywalne.

🎥 Chętnie podzielimy się szczegółami na życzenie.

2.3 Wybór aktywnej elektrody

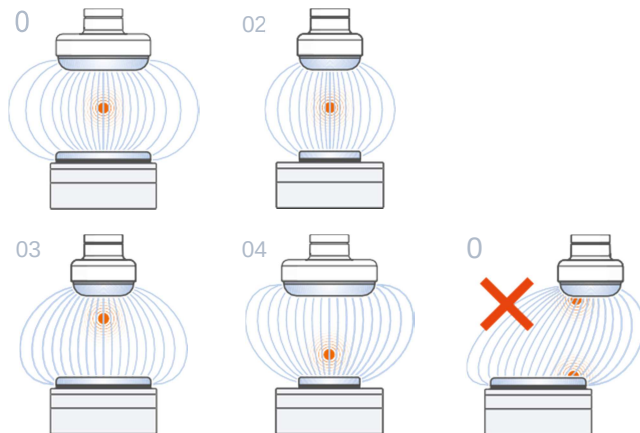
Urządzenie Celsius42 oferuje obecnie dwa rozmiary elektrod: o średnicy 250 mm i 150 mm, odpowiednio jako dolna elektroda płytkowa lub elektroda górnego ramienia. Standardowe zastosowanie obejmuje elektrodę 250 mm na górze i elektrodę 250 mm na dole. Zasadniczo dana ilość energii rozproszona na dużym obszarze generuje niższy gradient temperatury niż taka sama ilość energii aplikowana na małym obszarze. Urządzenie ma teraz możliwość zastosowania dwóch rozmiarów elektrod na górze i dwóch różnych rozmiarów na dole. W tym miejscu należy również wspomnieć, że w niedalekiej przyszłości dostępny będzie trzeci rozszerzony rozmiar - do zastosowania na całym obszarze klatki piersiowej.

Pierwsza opcja dotyczy sposobu pozycjonowania pacjenta, ponieważ moc wyjściowa, a tym samym działanie górnej elektrody, jest nieco większa. System wydaje się być bardziej skuteczny, jeśli pacjent jest w stanie leżeć w pozycji na brzuchu przy leczeniu guza zlokalizowanego na jego tylnej stronie ciała. Inna opcja wymaga dobrania rozmiarów elektrod na górze i na dole, aby osiągnąć efekt precyzyjnego ogniskowania. Wzmocnia to moc wyjściową urządzenia w kierunku mniejszej elektrody.

Selektywne użycie elektrody 150 mm po jednej stronie (górnej lub dolnej) może być wskazane w następujących sytuacjach:

- W przypadku stosunkowo małego obszaru "zainteresowania" położonego blisko powierzchni w niewielkiej odległości od elektrody 150 mm

- W ograniczonych obszarach ciała, takich jak okolice szyi
- Jeśli konieczne jest zadziałanie selektywne pomiędzy środkiem ciała a górną ćwiartką boku korpusu zwróconego w stronę elektrody 150 mm



Rys. 6: Wpływ różnych rozmiarów i rozmieszczenia aktywnych elektrod. Należy zwrócić uwagę, że obraz po prawej stronie pokazuje zabieg przeprowadzony nieprawidłowo! Elektrody należy zawsze utrzymywać prostopadłe względem siebie.

Jak pokazano w doświadczeniu opisanym poniżej, zachodzi efekt ogniskowania. Gradient temperatury jest najwyższy w pozycji sondy 8 w pobliżu mniejszej elektrody. Efekt temperatury jest niższy bardzo blisko elektrod z powodu celowego stosowania chłodzenia. W tym przypadku użyliśmy tak zwanego modelu agarowego, który w przybliżeniu odpowiada modelowi temperatury równoważnemu mięśniom - ale bez perfuzji krwi. Ośiem sond temperatury umieszczono w różnych miejscach obszaru docelowego, czyli w

przybliżeniu na takiej samej głębokości jak w przypadku normalnej klatki piersiowej lub jamy brzusznej. Pozycja w żółtym polu diagramu odpowiada fantomowi (patrz ilustracja poniżej). Eksperymentalny układ w tym przypadku odpowiada większej elektrodzie u góry (250 mm) i mniejszej elektrodzie płytkowej (150 mm) na dole w łóżku pacjenta. Całkowity czas trwania leczenia zaplanowano na łącznie 50 minut w dwóch etapach po 25 minut przy mocy 150 W, a następnie 300 W.

Elektrody 2, 3 i 7 znajdujące się na krawędzi lub poza obszarem czystego działania pola wykazują najmniejsze nagrzewanie. Możemy zatem w przybliżeniu stwierdzić, że efekt nagrzewania pod powierzchniami elektrod jest najsilniejszy. Sondy temperatury umieszczone w pobliżu powierzchni elektrod (które nie były testowane w tym doświadczeniu, ale w innych eksperymentach) również nie wykazywałyby bardzo dużego wpływu temperatury, ponieważ są najbardziej narażone na działanie układu chłodzenia bolusem wodnym znajdującym się pod elektrodami. W przeciwnym razie należałoby oczekiwać większego wzrostu temperatury, co jednak ograniczyłoby głębokość działania, ponieważ pacjent mógłby odczuć taki zabieg jako bolesny. Gradienty temperatury na największej głębokości modelu (sondy 4, 5 i 6) wykazują umiarkowany wzrost temperatury. Jest to obszar, który najtrudniej jest ogrzać. W tym układzie położenie sondy 8, która ma najwyższy gradient temperatury, stanowi obszar o wysokiej i zdecydowanej skuteczności terapeutycznej. To wskazuje, że nawet w przypadku hipertermii pojemnościowej wzrost temperatury może być w pewien sposób sterowany. Sonda 1 w części górnej ma również odpowiedni gradient temperatury. Jak wspomniano powyżej, energia wyjściowa na górze jest o około 20-25% wyższa.

Eksperyment 1: Skuteczność pojemnościowa / kontrola wpływu

Projekt eksperymentu

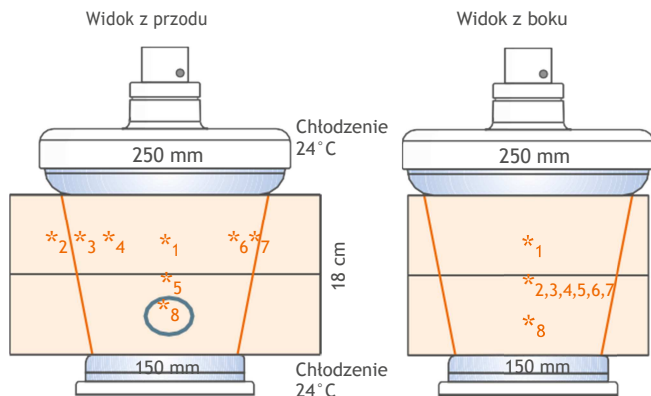
Pomiar przeprowadzono dla elektrody 250 mm w ramieniu i elektrody płytkowej 150 mm. Przeprowadzono dwa testy. Elektrody nie były chłodzone.



Faza 1 eksperymentu:
od 0 do 25 minut przy 150 W

Faza 2 eksperymentu: od 25
do 50 minut przy 300 W

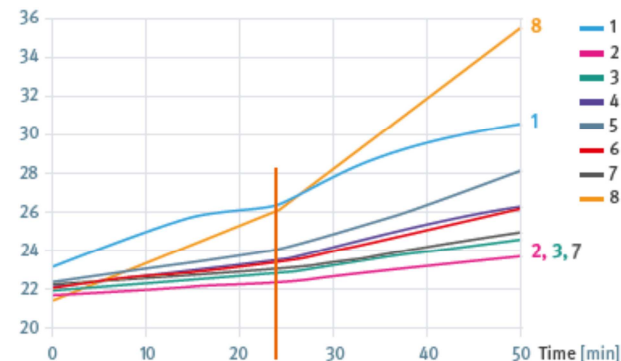
Rys. 7: Agarowy fantom mięśni:
AGAR 4% + Na₃ 0,9%
wym. 18 x 30 x 35 cm³



Rys. 8: Pozycja sond temperatury w agarowym fantomie mięśni

Rozmieszczenie sond w modelu

Temperatura [°C]



Rys. 9: Pomiary temperatury w fantomie mięśniowym

Wyniki

- Znaczący wzrost temperatury
- Sprawdzalny efekt ogniskowania
- Mały wzrost temperatury poza pokrywą elektrody (przy niewielkiej dyfuzji ciepła przez krążącą krew)

Tak zwany "współczynnik absorpcji swoistej" lub wskaźnik SAR ma znaczenie naukowe. Oznacza to, że leczenie hipertermiczne musi osiągnąć gradient temperatury w określonym czasie, aby zostało zaakceptowane jako istotne terapeutycznie. W przeciwnym razie można by po prostu zapewnić ogrzewanie przez 5 godzin. Od pewnego momentu temperatura będzie wzrastać, gdy normalne mechanizmy

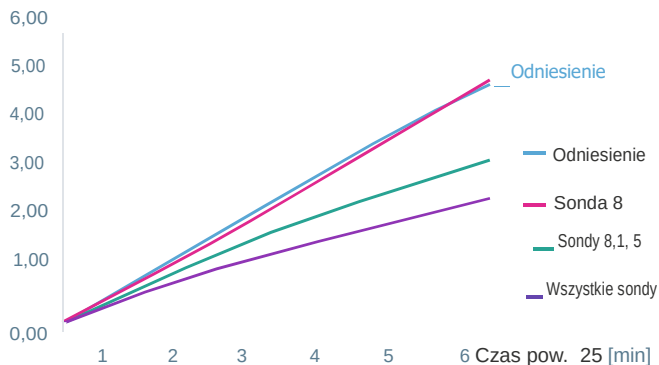
kompensacji takie jak pocenie się nie będą już w stanie wprowadzić żadnej korekty temperatury. Wymagany w tym przypadku jest wzrost temperatury o 1°C w ciągu 5 minut hipertermii. Poniższy akapit wskazuje, że wymóg ten jest spełniony.

Ilustracja 2: Dystrybucja SAR 1

Projekt eksperymentu

Faza 1: 25 minut przy 150 W.

Temperatura [$^{\circ}\text{C}$]



Rys. 10: Pomiary temperatury w fantomie mięśniowym

Wynik

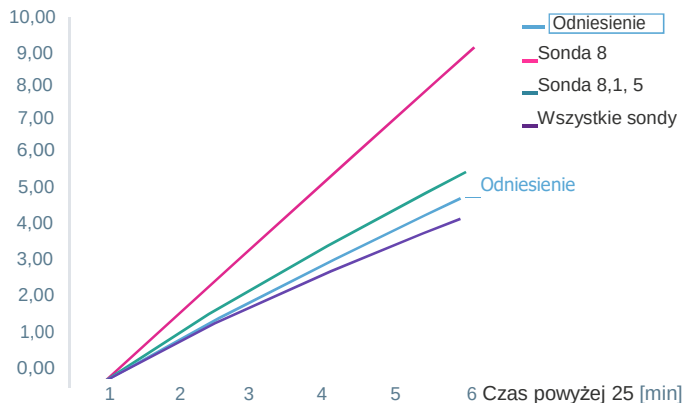
W fazie 1 tylko sonda 8 osiąga wzrost temperatury odniesienia o $0,2^{\circ}\text{C}$ na minutę. Niebieska linia odniesienia jest zgodna z czerwonym wykresem dla sondy 8.

Dystrybucja SAR 2

Projekt eksperymentu

Kolejna faza: 25 minut przy energii wejściowej 300 W.

Temperatura [$^{\circ}\text{C}$]



Rys. 11: Pomiary temperatury w fantomie mięśniowym

Wynik

W tej fazie z podwyższoną nastawą mocy na poziomie 300 W, więcej sond przekracza wymaganą wartość odniesienia (niebieski wykres). Sondy 8 i 1 znajdują się wyraźnie powyżej niebieskiej linii; dla wszystkich sond pomiędzy elektrodami linia jest nieco poniżej wartości referencyjnej. Poza powierzchnią elektrod wzrost temperatury jest marginalny, zgodnie z oczekiwaniami.

2.4 Charakterystyka chłodzenia

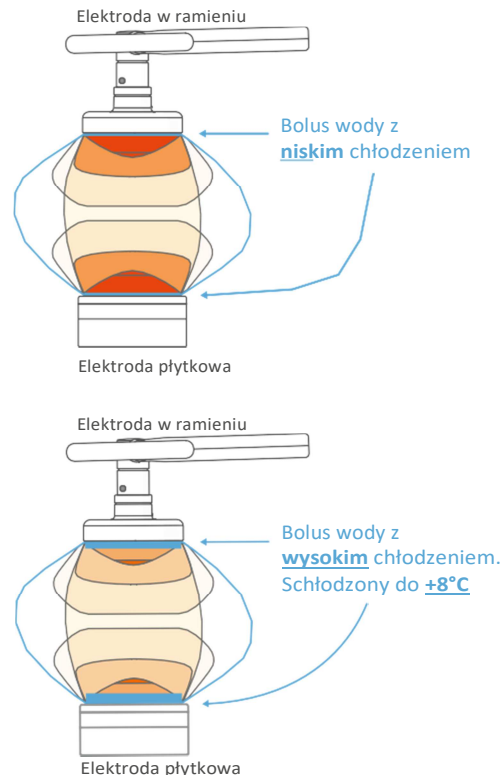
W większości przypadków istotnych klinicznie nagrzewanie musi zachodzić w głęboko położonych tkankach, ponieważ to właśnie tam znajdują się najbardziej typowe guzy. Uzyskanie wzrostu temperatury od 40°C do 42°C z krążeniem krwi w głęboko położonych tkankach to dość wymagające przedsięwzięcie. Pacjenci mogą również postrzegać ciepło jako nieprzyjemne i bolesne. Ten punkt zostanie wyjaśniony bardziej szczegółowo w rozdziale V.

Jedną z cennych cech urządzenia Celsius42 jest to, że pomiędzy elektrodą a skórą jest zainstalowany bufor wodny, który pozwala łatwiej dostosować się do powierzchni skóry. W tym kontekście ważne jest, aby ta woda podczas przepływu mogła być schłodzona do 8°C. Pacjenci mogą mieć wrażenie, że powierzchnia skóry jest zimna w dotyku. Wyjaśnijmy w tym miejscu, dlaczego jest to dopuszczalne. Większość, choć nie wszystkie, receptory temperatury tkanki znajduje się w skórze i pod skórą. Zastosowanie chłodzenia z zewnątrz może wpływać na te receptory, przez co pacjent nie odczuwa gorąca. Otwiera to możliwość generowania wyższych energii wejściowych w głębszych lokalizacjach.

Skuteczne chłodzenie powierzchni:

- Unikanie poparzeń skóry
- Osiągnięcie wyższej tolerancji termicznej u pacjenta

Dystrybucja energii wejściowej



Rys. 12: Adaptowalne chłodzenie powierzchni

2.5 Aspekty dotyczące bezpieczeństwa

W przypadku urządzeń medycznych bezpieczeństwo rozważane jest na bardzo wczesnym etapie, na początku fazy opracowywania urządzenia. Kluczowe są pytania: jaka jest ocena ryzyka dla pacjentów, użytkowników, a nawet niezaangażowanych stron trzecich i jakie standardy muszą zostać spełnione?

TCS - Tumor Cell Solution to urządzenie medyczne klasy IIb, które może być obsługiwane wyłącznie przez wykwalifikowany personel medyczny, który został przeszkolony w zakresie korzystania z urządzenia. Instalacja i szkolenie są przeprowadzane wyłącznie przez pracowników firmy Celsius42 lub przez personel kontraktowy przeszkolony przez Celsius42, a także przez lekarzy.

Wszystkie urządzenia medyczne wymagają tak zwanego znaku CE zgodnie z normą DIN EN ISO 13485. Taki certyfikat CE oznacza wieloletnie kompleksowe procesy rozwoju i rejestracji, które obejmują wiele zagadnień technicznych, takich jak bezpieczeństwo mechaniczne, bezpieczeństwo elektryczne, współczynniki kompatybilności elektromagnetycznej, ale także zgodność z przepisami dotyczącymi ochrony i normami dla wszystkich komponentów urządzenia, z weryfikowalną dokumentacją i wiele więcej. Przepływy pracy i procesy w firmie są również weryfikowane i wymagają certyfikacji zgodnie z normą DIN EN ISO 13485. Wszystkie te aspekty bezpieczeństwa mają na celu ochronę pacjentów.

Najważniejszy aspekt bezpieczeństwa dotyczy ryzyka odniesienia urazu przez pacjenta. W obszarze hipertermii odnosi się to do możliwych oparzeń. Zaczyna się od niewielkiego zaczerwienienia skóry i może, w najgorszym przypadku, prowadzić do poparzeń trzeciego stopnia. Ponownie jest to ściśle monitorowane i dokumentowane w ramach normy

ISO EN 13485 (badanie po wprowadzeniu do obrotu - PMS), aby firmy mogły w dowolnym momencie korygować potencjalne ryzyko za pomocą odpowiednich środków.

W przypadku systemu TCS pacjenci mogą w każdej chwili przerwać leczenie za pomocą przełącznika sprzężenia zwrotnego. Gdy na wejściu zastosowana zostanie większa energia, o której wiadomo, że jest potencjalnie krytyczna, system wymaga od pacjentów ręcznego potwierdzenia raz na minutę, że nadal czują się dobrze. Począwszy od pewnych progów (na przykład od 180 W przy elektrodzie 250 mm), urządzenie uruchamia dźwięk dzwonka. Jeśli pacjent nie naciśnie przycisku sprzężenia zwrotnego w ciągu ośmiu sekund po usłyszeniu sygnału dzwonka, dalsze leczenie zostanie natychmiast przerwane. Zapewnia to, że leczenie nie będzie kontynuowane w sytuacji, kiedy pacjent mógł zemdleć. W takim przypadku ramię z górną elektrodą natychmiast przemieszcza się w górę i uwalnia pacjenta z pozycji terapeutycznej.

Takie podejście uwzględnia wiele aspektów i doświadczeń, przynosząc korzyści dla pacjentów i zwiększając bezpieczeństwo użytkowników.

2.6 Porównanie alternatyw technologicznych do hipertermii miejscowej wraz z ich zaletami i wadami

W przeciwieństwie do hipertermii miejscowej, tzw. hipertermia powierzchniowa jest łatwiejsza w zastosowaniu. Jednak czysta hipertermia powierzchniowa nie jest często wskazana, ponieważ nawet nowotwory znajdujące się blisko powierzchni, takie jak nowotwory ściany klatki piersiowej lub czerniaki często wiążą się ze wzrostem przerzutów na głębokości do 4 cm.

W związku z tym nadają się one również do leczenia za pomocą hipertermii miejscowej.

W tej sekcji opisano bardziej szczegółowo następujące procedury:

- Metoda antenowa
- Metoda pojemnościowa
- Metoda indukcyjna

Oprócz krótkiego wyjaśnienia technologii omawiamy następujące kwestie:

- Skuteczność wytwarzania temperatury
- Bezpieczeństwo pacjenta i operatora
- Prostotę lub złożoność leczenia
- Dowody naukowe
- Oszczędność, ponieważ kryteria ekonomiczne muszą być brane pod uwagę w czasach, gdy nowe koncepcje terapii, w zależności od leczenia, często kosztują ponad sto tysięcy euro.

Metoda antenowa

Ta metoda zwykle polega na umieszczeniu kilku aplikatorów w pierścieniu wokół pacjenta. Każdy z tych aplikatorów może być sterowany oddzielnie i emituje do ciała energię, powodując w rezultacie ogrzanie tkanek. W zależności od umiejscowienia nowotworu, aplikatory najbliżej guza można ustawić na większą moc wyjściową, aby uzyskać zróżnicowany poziom nagrzewania. Dostępne komercyjnie systemy tej kategorii obejmują np. modele Pearson 2000 lub Alba. Te urządzenia wykorzystują energię roboczą w zakresie 100 MHz, i posiadają

techniczną wydajność wystarczającą do osiągnięcia wymaganych temperatur. Jedyną trudność polega na upewnieniu się, że nie następuje niepożądane przegrzanie w postaci tzw. "gorących punktów".

Fakt, że w praktyce stosuje się do 12 aplikatorów, które wpływają na siebie nawzajem poprzez nakładanie lub znoszenie pól oraz to, że ciało nie jest jednorodną tkanką, ale ma zróżnicowane gęstości mięśni, kości, szpiku kostnego, tkanki tłuszczowej, płynów, prześwitów i zagęszczenia w organach, wskazuje na wysoką złożoność tej procedury. Ponadto, niepożądane wysokie temperatury mogą wystąpić w pewnych miejscach, na przykład w rdzeniu kręgowym lub w nerwach. Dlatego optymalne procedury wykorzystują monitorowanie temperatury on-line, aby zapobiec wystąpieniu oparzeń wewnętrznych. Nie jest to łatwe zadanie, ponieważ nie wystarczy wykonać proste pomiary punktowe za pomocą sond temperatury. Zamiast tego docelowa objętość musiałaby być monitorowana w jakości 3D, co można osiągnąć za pomocą tomografów rezonansu magnetycznego. Ponieważ MRI działają również w zakresie częstotliwości 100 MHz, urządzenia te muszą być precyzyjnie skoordynowane i nie można ich stosować do innych procedur niż do pomiaru temperatury. W związku z tym tego typu metody antenowe są drogie i wysoce złożone. Są one stosowane w kilku szpitalach uniwersyteckich, ale ich ilość zarówno w Niemczech, jak i na całym świecie jest niewielka.

Nawet jeśli nie stosuje się monitorowania temperatury online, procedury związane z przygotowaniem i wdrożeniem tej metody są dość złożone (symulacja oparta na modelach temperaturowych, dokładne pozycjonowanie). Korzystne jest to, że ważne badania udokumentowały skuteczność hipertermii

wykonywanej za pomocą systemów antenowych. Jednak metody takie jak hipertermia pojemnościowa mogą być równie odpowiednie, aby osiągnąć wymagane gradienty temperatury.

Podsumowując, można zauważyć, że metody antenowe są skuteczne i osiągają klinicznie sprawdzone wyniki, ale są złożone w stosowaniu i nieopłacalne pod względem ekonomicznym w świetle kosztu ich zakupu i kosztów operacyjnych.

Metoda pojemnościowa

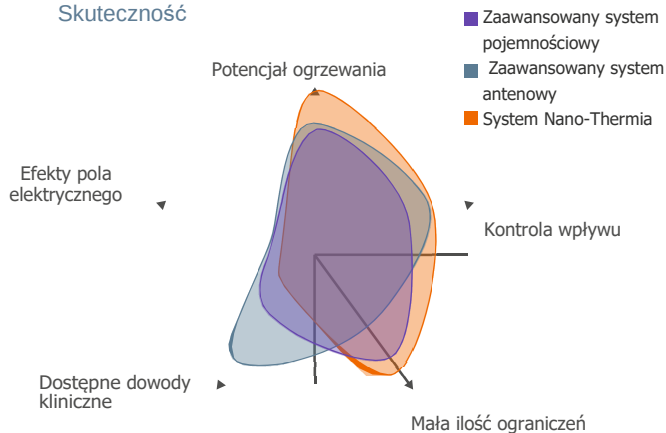
Dostawcy tej metody to firma Celsius42 z Niemiec, włoska firma Synchrotherm, japońska Japanese Thermatron i węgierska firma Oncotherm. Dzięki prostej technologii metoda ta jest stosunkowo łatwa do zastosowania. Oczywiście fakty te mają również pozytywny wpływ na opłacalność. Ponadto pozwalają na rozszerzone zastosowanie, takie jak leczenie ramion i głowy. Oprócz zagadnień z dziedziny metody antenowej, dostępna jest imponująca liczba rzetelnych badań dotyczących metody pojemnościowej.

Powszechnie stosowane 13,56 MHz opiera się na fakcie, że jest to globalnie otwarta częstotliwość, która nie wymaga instalacji złożonych klatek Faradaya. W porównaniu do urządzeń z zakresu 100 MHz, niższe częstotliwości od 8 do 13,56 MHz mają tę zaletę, że mogą głębiej penetrować tkankę zawierającą wodę, taką jak ciało ludzkie. W związku z tym twierdzenie, że urządzenia pojemnościowe nie są w stanie osiągnąć wymaganych temperatur w miejscach głębokiego osadzenia guza, nie jest już uzasadnione, przynajmniej w przypadku urządzeń Thermatron, Synchrotherm i Celsius42.

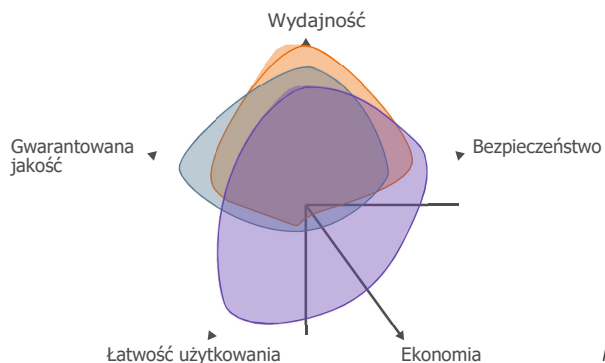
Metoda indukcyjna

Ta metoda, która nie jest całkowicie nieinwazyjna, jest stosunkowo nowa. Firma "MagForce Nanotechnologies" do tej pory jest jedynym dostawcą. Polega w pierwszym etapie na wstrzykiwaniu nanocząsteczek magnetycznego tlenku żelaza w ilości około 17 septylionów cząstek na 1 ml do guza. Ciało może być następnie umieszczane dowolną liczbą razy w polu magnetycznym, które jest aktywowane z prędkością około 100 000 inwersji polaryzacji na sekundę. Rotacje magnetycznych nanocząsteczek generują wzrost temperatury, który jest szczególnie prosty do kontrolowania. Metoda ta pomyślnie przeszła pierwsze badanie w zastosowaniu do nowotworów mózgu. Chociaż udowodniono bezpieczeństwo zastosowania tej metody po kątem operatora, została ona skrytykowana ze względu na miejscowe zaleganie nanocząsteczek wraz z potencjalnymi skutkami długoterminowymi.

Skuteczność



Podsumowanie: Czynniki sprzyjające skutecznemu rozprzestrzenianiu się i akceptacji terapii hipertermii w przypadku raka



Rys. 13/14

III UZASADNIENIE DLA HIPERTERMII

3.1 Temperatura jako cel

Jak wyjaśniono powyżej, hipertermia musi być w stanie osiągnąć weryfikowalne nagrzanie obszaru docelowego. W związku z tym wzrost temperatury musi odbywać się przede wszystkim w lokalizacji guza, zwykle w głęboko osadzonych miejscach ciała. Ponadto, takie wzrosty temperatury muszą być ogólnie wykrywalne za pomocą pomiarów temperatury i wzrostu temperatury.

Zgodnie z konsensusem w naukowej społeczności hipertermii ESHO (European Society for Hyperthermic Oncology), skuteczna hipertermia musi spełniać następujące warunki:

- Musi generować taką ilość energii, która spowoduje w tkance docelowej wzrost temperatury o 1°C w ciągu 5 minut czasu ekspozycji.
- Musi być w stanie osiągnąć temperaturę co najmniej 40°C do 42°C, najlepiej przez 50% czasu leczenia.
- Musi być w stanie zapewnić odpowiednią jakość.

Literatura zawiera dowody sugerujące korelację pomiędzy wskaźnikiem odpowiedzi miejscowej a osiągniętą temperaturą. Ohguri i in. ¹⁾ należy do nielicznych, którzy mierzyli i dokumentowali osiągi temperatury, a następnie stratyfikowali je odpowiednio w ocenie. Pacjenci, którzy osiągnęli temperaturę $\geq 42^{\circ}\text{C}$, zostali przydzieleni do grupy A, podczas gdy grupa B obejmowała pacjentów, u których temperatura osiągała

poziom <41 stopni Celsjusza (59 vs. 26 pacjentów). Wskaźnik odpowiedzi był istotnie lepszy w grupie A w porównaniu z grupą B. Mediana przeżycia w grupie A wynosiła 24,3 miesiąca w porównaniu do 17,1 miesiąca w grupie B ($p < 0,05$). Dodatkowo badanie wykazało również jako interesujący fakt, że przydział do grupy A znacząco korelował ze znaczącym chłodzeniem powierzchni skóry. Inni autorzy opisali podobne wyniki w przypadku nowotworów wątroby ²⁾ i prostaty ³⁾. Nie jest niespodzianką, że odpowiednie badania *in vitro* wskazują również na większą śmiertelność komórek w wyższych temperaturach ⁴⁻⁶⁾

- 1) Ohguri, T, Imada, H, Yahara i inni: Wpływ hipertermii miejscowej o częstotliwości radiowej 8-MHz z silnym chłodzeniem powierzchniowym w przypadku nieoperacyjnego lub nawracającego raka jelita grubego. *Int J Hyperthermia* 2004 Tom 0(5), str. 465-75
- 2) Maeta M et al: a case-matched control study of intrahepatoarterioal chemotherapy in combination with or without regional hyperthermia for treatment of primary and metastatic epatic tumors. *Int J Hyperthermia* 1994; 10 (1):51-58
- 3) Prostata CA (Tilly 2006): Strahlentherapie plus locoreg. Hyperthermie correlation between thermal dose and PSA control
- 4) Li 1977,
- 5) Hahn 1982,
- 6) Horseman 2007

3.2 Pomiary temperatury in vivo w ciele pacjenta

Pomiary są wykonywane za pomocą odpowiedniego termometru zapewniającego prawidłowe działanie w polu elektromagnetycznym (EM). To urządzenie nie może więc być zasilane samodzielnie. Rozwiązaniem było zastosowanie sond połączonych za pomocą światłowodów, które są niewrażliwe na pola elektromagnetyczne. Problem z tym rodzajem pomiaru polega na tym, że zawsze daje on wynik tylko dla pojedynczego punktu. Na przykład sonda w jelicie może znajdować się w pęcherzyku powietrza i prawie nie mierzyć wzrostu temperatury, chociaż znaczące gradienty można zmierzyć w odległości zaledwie 1 cm od tego miejsca. Sonden mogą również znajdować się w jakimś niefortunnym miejscu obok naczynia krwionośnego, które również mogłoby prowadzić do wyświetlania niższych wartości. Konieczna jest zatem pewna doza doświadczenia, aby uzyskać powtarzalne wyniki. Pomiary półinwazyjne są łatwiejsze w tym kontekście i obejmują umieszczanie sond w naturalnych otworach (pochwowych, doodbytniczych oraz w jamie ustnej i gardle).

Eksperyment 3: Pomiar temperatury w odbytnicy

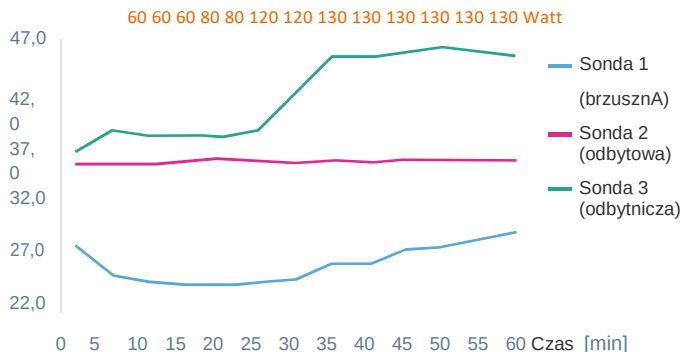
Projekt eksperymentu

Pacjent z rakiem prostaty; moc początkowo od 60 W do 170 W, całkowita: 364 kJ.

Rys. 15: Pomiar: Institut für Hyperthermie & Palliativmedizin (Institute for Hyperthermia and Palliative Medicine), Bochum, Niemcy.



Temperatura [°C]



Rys. 16: Profil temperatury w odbytnicy (Sonda 3), odbycie (Sonda 2) oraz pomiędzy górną elektrodą a brzuchem (Sonda 1).

Wyniki

Po 30 minutach (przy 120 W) temperatura w odbycie osiągnęła 41,9°C, a podczas kolejnych 20 minut wzrosła do 45°C, a nawet do 46°C.

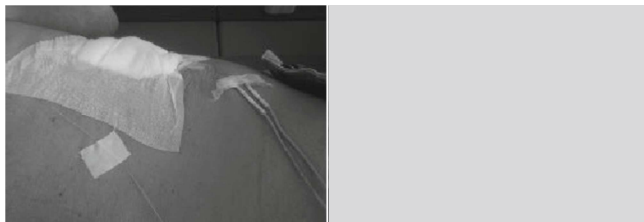
Sonda 1 na powierzchni skóry wskazuje, zgodnie z oczekiwaniami, tylko nieunikniony, minimalny wzrost temperatury o 1,4°C. Sonda 2 (odbytowa) znajdowała się nieznacznie poza powierzchnią elektrody i nie wykazywała gradientu temperatury.

Eksperyment 4: Inwazyjny pomiar temperatury w wątrobie

Projekt eksperymentu

- Mężczyzna, 71 lat
- Przerzuty do wątroby

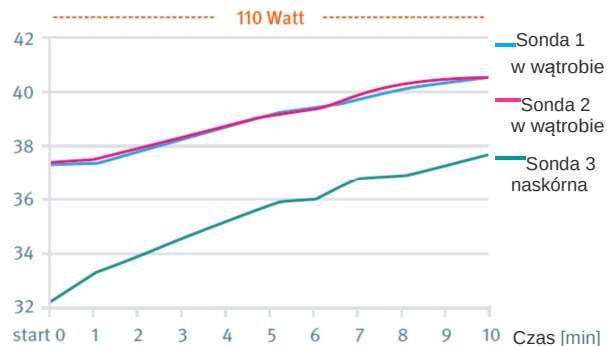
- 2 sondy umieszczone w guzie wątroby, 1 sonda na powierzchni skóry
- Obieg wody schłodzonej do 8°C
- 60 minut przy 110 do 200 W; całkowita: 590 kJ



Rys. 17: Badanie przeprowadzone przez dr H. Sahinbas. Praxis-klinik für Hyperthermie & Supportive Care, Bochum, Niemcy.

Profil temperaturowy podczas pierwszych 10 minut zabiegu przy 110 W

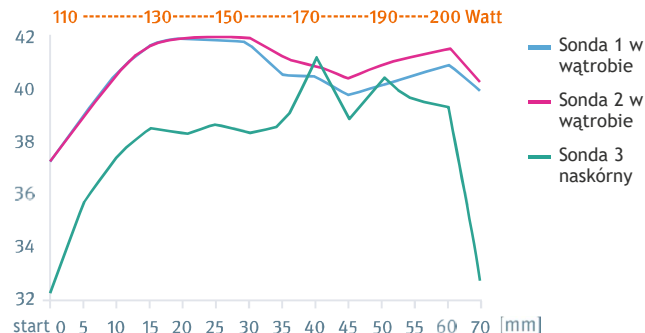
Temperatura [°C]



Rys. 18: Profil temperaturowy

Profil temperatury dla całych 60 minut zabiegu (110 do 200 W)

Temperatura [°C]



Rys. 19: Profil temperatury

Wynik

Już w pierwszych 10 minutach wzrost temperatury w wątrobie wyniósł odpowiednio 3,2 i 3,3°C, do 40,6°C. Jest to znacznie większy efekt niż wymagana wartość referencyjna SAR wynosząca 1°C w ciągu 5 minut. Uzyskana temperatura szczytowa wynosiła 42,0°C, a okres stabilizacji >40 °C utrzymywał się przez 50 minut.

Eksperyment 5: Pomiar temperatury w piersi

Projekt eksperymentu

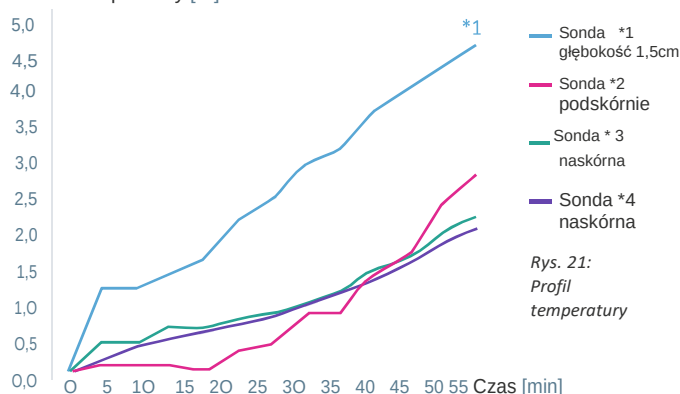
- Niska moc (patrz tabela po prawej)
 - Elektrody 2 x 250 mm
 - Chłodzenie wodą do 17°C
- 20 minut przy 40 watach
10 minut przy 50 watach
10 minut przy 60 watach
10 minut przy 80 watach
10 minut przy 100 watach



Pacjent stwierdza: czuję ciepło, ale nie ból.

Rys. 20: Położenie sond temperatury:
Sonda 1: głębokość 1,5 cm
Sonda 2: podskórnie
Sondy 3 i 4: na powierzchni skóry

Wzrost temperatury [°C]



Rys. 21:
Profil
temperatury

Wynik

Wzrost temperatury w piersi na głębokości 1,5 cm wynosi +4,5°C; jest umiarkowany na powierzchni skóry i wynosi +2°C (z powodu chłodzenia w bolusie i poduszce wodnej). Chłodzenie ma również pozytywny wpływ na punkt pomiaru podskórnego, w którym temperatura wzrasta umiarkowanie tylko o +2,5°C. Ten przykład pokazuje bardzo dobrze, jak skutecznie działa mechanizm chłodzenia powierzchniowego w urządzeniu Celsius42. Gradient temperatury sond w pobliżu skóry jest niewielki, podczas gdy sonda na głębokości 1,5 cm, na którą system chłodzenia skóry nie ma wpływu, mierzy wzrost temperatury do 4,5°C.

▶ Dalsze przykłady są dostępne na życzenie.

3.3. Zalecane protokoły wyjściowe według dr H. Sahinbas

Wiele pomiarów, jak również wyniki temperatury in vivo w ciele pacjenta doprowadziły do wypracowania zalecanych adaptacji procedur wyjściowych. Różnią się one w zależności od miejsca aplikacji w ciele i dotyczą przeciętnego pacjenta. Zatem to indywidualni terapeuci (w zależności od intencji leczniczej lub paliatywnej, a także tolerancji termicznej pacjenta, aby wymienić tylko kilka parametrów) są odpowiedzialni za dostosowanie zalecanych procedur do indywidualnych sytuacji w zależności od stanu pacjenta. Procedury są skonstruowane tak, aby stopniowo zwiększać energię wyjściową w miarę postępu leczenia. Takie procedury dla regulacji energii wyjściowej stanowią wskazówki, jak ostatecznie osiągnąć gradient temperatury na poziomie od 40°C do 42°C (lub częściowo nawet powyżej w określonych miejscach), szczególnie jeśli nie jest przeprowadzany pomiar temperatury.

elektroda w ramieniu 250 mm		sesja 1		sesja 2		sesja 3		sesja 4		sesja 5	
elektroda płytkowa 250 mm		18°C		16°C		12°C		10°C		10°C	
temperatura											
1. poziom	czas trwania [min]	20		20		20		20		20	
	moc [W]	40		60		65		80		100	
2. poziom	czas trwania [min]	10		10		10		10		10	
	moc [W]	60		80		85		100		120	
3. poziom	czas trwania [min]	10		10		10		10		10	
	moc [W]	70		100		110		125		140	
4. poziom	czas trwania [min]	10		10		10		10		10	
	moc [W]	90		120		130		145		160	
5. poziom	czas trwania [min]	10		10		10		10		10	
	moc [W]	100		≥130		Maks. toler. moc (> 130)		Maks. toler. moc (> 150)		Maks. toler. moc (> 160)	
energia zadana [kJ]		~ 240		> 295		> 351		> 408		> 468	
czas sesji [min]		60		60		60		60		60	

Rys. 22: Przykład: koncepcja terapii autorstwa dr H. Sahinbas, Praxis-Klinik Hyperthermie & Support Care.

▶ Więcej procedur można znaleźć na naszej stronie www.celsius42.de w sekcji Medical Blog. Aby uzyskać dostęp do działu Medical Blog, wymagana jest rejestracja użytkownika.

Podsumowanie

Wymienione powyżej procedury aplikowania energii są wymagające, ale obecnie dostępnych jest wiele różnych metod mających na celu zwiększenie tolerancji termicznej pacjenta. Są one przydatne w kontekście wielu celów leczniczych i dla osiągnięcia wyższych temperatur. Z tego powodu oddzielny rozdział poniżej dedykowany jest tematowi "tolerancji termicznej".(rozdział V)

IV

Porady i wskazówki dotyczące aplikacji

4.1 Problemy z pozycjonowaniem

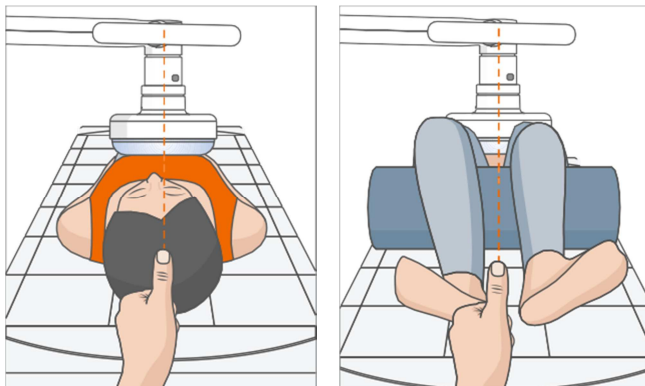
Ze względów technicznych, energia wyjściowa dolnej elektrody płytkowej jest słabsza o 20%, co wiąże się z promieniowaniem ciepła do metalowych części ramy łóżka. W przypadku raka odbytu, odbytnicy lub prostaty, idealne jest zatem leczenie pacjenta w pozycji leżącej na brzuchu. Powoduje to większy efekt termiczny w obszarze docelowym i odciąża wrażliwe części ciała, takie jak kość łonowa. Jednak nie każdy pacjent jest w stanie pozostać w pozycji leżącej na brzuchu przez cały czas zabiegu. W związku z tym operator musi znaleźć odpowiedni kompromis między idealną pozycją a pozycją możliwą do osiągnięcia. Elementem takiego kompromisu może być również zmiana położenia pacjenta w wymagającej ostatniej fazie leczenia przy wysokiej energii wejściowej. Jeśli pacjent leży na boku, np. w przypadku aplikacji dotyczącej mózgu, głowy lub szyi, rozsądne może być ustawienie strony ciała z guzem w kierunku górnej elektrody umieszczonej w ramieniu. W zależności od pozycji może to mieć również zastosowanie w przypadku nowotworu tkanek miękkich.

Ważna uwaga!

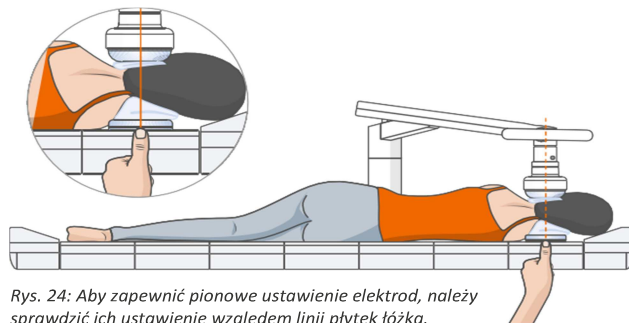
Dla efektywnego przenoszenia energii do obszaru docelowego istotne jest, aby elektrody rzeczywiście były umieszczone prostopadłe. Inaczej część energii kierowanej w stronę ciała zostanie utracona, a w miejscach zachodzenia na siebie nieproporcjonalna ilość energii wejściowej może stworzyć ryzyko powstawania gorących punktów. Pozycjonowanie prostopadłe nie zawsze jest tak łatwe, jak się wydaje, ponieważ dolna elektroda jest przykryta przez ciało pacjenta, a górna elektroda z łatwością może przestawić się na inną niż prostopadłą pozycję. Przed rozpoczęciem zabiegu konieczne jest zatem sprawdzenie pozycji elektrod w stosunku do osi.

W tym celu można posłużyć się wyciągniętym przed siebie kciukiem tak aby znalazł się w środku rzędu płytek z dolną elektrodą i sprawdzić czy jest również w osi elektrody w górnym ramieniu. Jeśli płytka i elektroda są w jednej osi, pozycjonowanie jest technicznie poprawne. Gdy docelowy obszar leczenia znajduje się dokładnie pomiędzy elektrodami, można rozpocząć zabieg.

! Niniejsze informacje o pozycjonowaniu są bardzo ważne! Jak wielokrotnie obserwowaliśmy, w tym zakresie często popełniane są błędy.



Rys. 23: Aby zapewnić pionowe ustawienie elektrod, należy sprawdzić ich ustawienie względem linii płytek łóżka.



Rys. 24: Aby zapewnić pionowe ustawienie elektrod, należy sprawdzić ich ustawienie względem linii płytek łóżka.

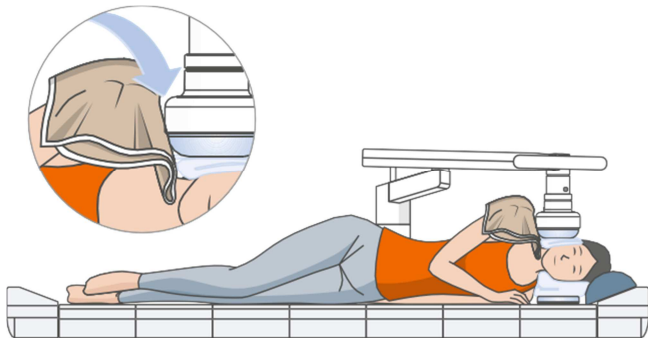
W pobliżu obszaru zastosowania systemu nie należy pozostawiać żadnych przedmiotów metalowych, takich jak klucze, sprzączki do pasków czy tym podobne przedmioty, jak np. biżuteria. Pacjentów należy zawsze prosić o zdjęcie naszyjników lub bransoletek. Ponadto zaleca się umieszczenie pacjenta na łóżku w miarę możliwości w sposób izolujący, bez jakiegokolwiek kontaktu ze ścianą lub podłogą. Nie zaleca się także "trzymania za rękę" przez osobę towarzyszącą, ponieważ to powoduje odbijanie i osłabienie części pola.

Umiejscowienie elektrody górnego ramienia

W tym procesie konieczne jest zapewnienie dobrego kontaktu ze skórą. Po konsultacji z pacjentem, w momencie ustawienia ramienia z elektrodą należy ją nieco mocniej docisnąć w punkcie docelowym, ponieważ ramię z elektrodą podniesie się o kilka milimetrów. Pacjenci zwykle rozluźniają klatkę piersiową i brzuch po około 2 do 3 minutach trwania zabiegu. Opadnięcie brzucha i klatki piersiowej może powodować powstawanie przestrzeni powietrznej między elektrodą w ramieniu a daną częścią ciała. W takich przypadkach wymagana jest ponowna regulacja.

Inne aspekty związane z pozycjonowaniem

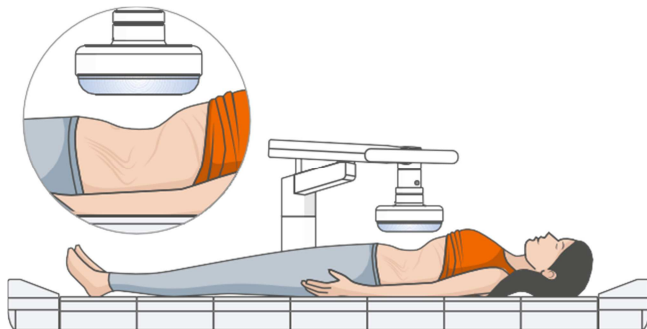
Osoba odpowiedzialna za pozycjonowanie pacjenta powinna mieć precyzyjną wiedzę na temat dokładnego obszaru zastosowania. Na przykład guz znajdujący się w głowie trzustki wymaga innej pozycji elektrody niż guz w okolicy ogona trzustki. Dotyczy to również płuc, jelit lub innych narządów. W przypadku aplikacji głowa/szyja, zwłaszcza elektroda ramienia nie powinna pozostawać luźna czy wchodzić w kontakt z innymi częściami ciała. Jak pokazuje zdjęcie poniżej, krawędź elektrody dotyka ramienia pacjenta leżącego na boku w sesji nagrzewania szyi. Jeśli bark nie jest trzymany na dystans i chroniony wieloma podwójnie złożonymi ręcznikami, w miejscu kontaktu może nawet powstać poparzenie trzeciego stopnia.



Rys. 25: Należy użyć grubej warstwy izolacji, aby chronić bark przed niepożądanym kontaktem

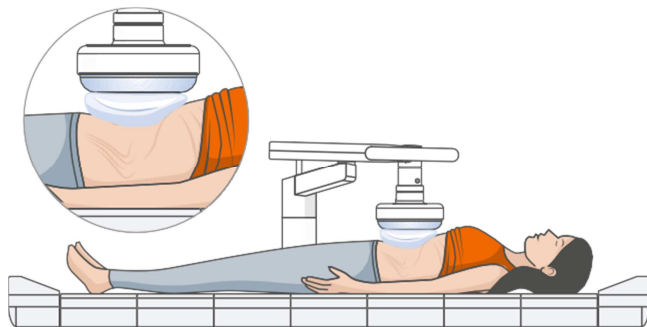
Poduszka wodna dla poprawienia kontaktu ze skórą

Kolejny problem polega na fizjologicznych nierównościach organizmu lub tych powodowanych przez naturalne krzywizny ciała. Najlepszy efekt można osiągnąć, gdy nagrzewany rejon ciała pacjenta przylega jak najdokładniej do pola elektrod, pomiędzy którymi znajduje się pole pojemnościowe. Zapewnienie wielkopowierzchniowego i bezpośredniego przylegania bolusa elektrody do ciała umożliwia bezpośrednie przekazywanie energii. W przypadku pacjenta wyniszczzonego lub wychudzonego, jak pokazano na poniższym obrazku, byłoby to trudne do osiągnięcia bez dodatkowych poduszek wodnych.



Rys. 26: Poduszka do wypełnienia wgłębień i optymalnego dostosowania się do fizjologii ciała

Zaleca się unikać sytuacji, w których tylko część bolusa wodnego ma kontakt z ciałem, podczas gdy pozostałe części są niejako "zawieszane w powietrzu." Tak bywa w przypadku zakrzywionych powierzchni ciała, na przykład w przypadku zabiegów na wątrobę lub uda. Ponownie najlepszym narzędziem w tym przypadku są dodatkowe poduszki na wodę w różnych rozmiarach.



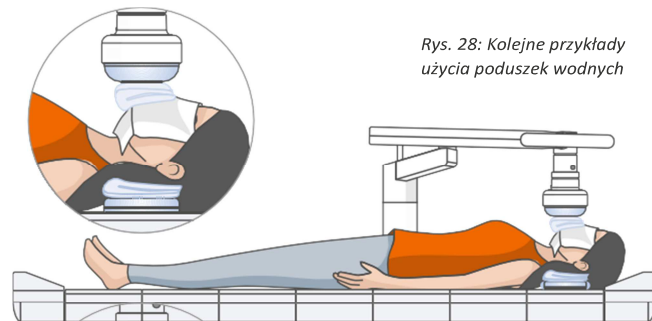
Rys. 27: Przykłady zastosowania poduszek wodnych adaptujących się do krzywizn ciała

Poduszki wodne powinny być wypełnione wodą dejonizowaną (np. woda destylowana z drogerii) lub zawierać roztwór wodny o 5% zawartości soli. Używanie zwykłej wody z kranu nie jest wskazane. Woda destylowana ma tę zaletę, że nie nagrzewa się ani nie absorbuje energii, ale może prowadzić do strat pola w wyniku rozpraszania. Woda o zawartości 5% soli ma tę wadę, że nagrzewa się bardziej, niż woda dejonizowana, ale przewodzi ciepło praktycznie bez strat wynikających z rozpraszania.

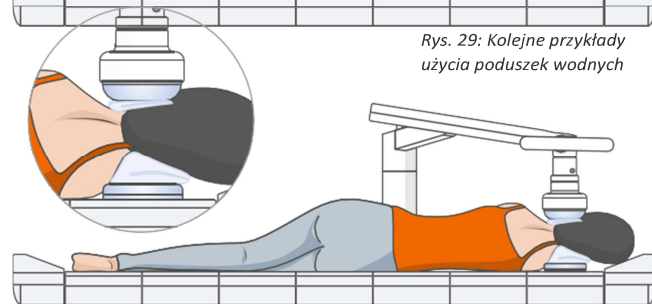
Wniosek:

Taka (zdejonizowana) poduszka wodna nie tylko pomaga zoptymalizować przewodzenie, ale może również ujednolicić zastosowane pole elektromagnetyczne. Ponadto, dzięki większym odstępom między elektrodami wynikającym z zastosowania poduszek wodnych, w pewnych okolicznościach można użyć nieco wyższej energii wyjściowej.

Poniższe rysunki ilustrują przykłady dobrej adaptacji do trudnych obszarów docelowych. Obraz po lewej stronie pokazuje pacjenta w pozycji bocznej do leczenia guza szyi. Pomimo ciśnienia wywieranego przez górną poduszkę wodną pacjent subiektywnie dobrze tolerował tę pozycję a system był dobrze sprzężony z polem. Pole znajdowało się bezpośrednio w obszarze docelowym. Poduszka pod głową służyła do zapobiegania poślizgowi głowy. Na obrazie po prawej stronie obszar docelowy znajdował się w górnej szczęce w obszarze siekaczy.



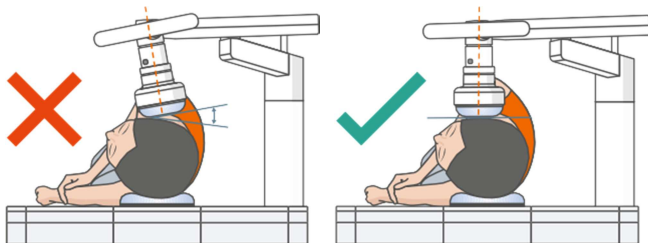
Rys. 28: Kolejne przykłady użycia poduszek wodnych



Rys. 29: Kolejne przykłady użycia poduszek wodnych

Na koniec przykład niedozwolonego pozycjonowania:

W tym przypadku górna elektroda nie miała pełnego kontaktu z obszarem zainteresowania podlegającym leczeniu, podobnie jak poduszka dolnej elektrody, która nie przylegała do tego miejsca wystarczająco.



Rys. 30: Porównanie niewłaściwego i prawidłowego pozycjonowania

Regulacja poprzez urządzenie matchbox

W idealnej sytuacji, pomiędzy elektrodami powinno się znajdować wyłącznie ciało pacjenta, z zastrzeżeniem, że pomiędzy skórą a bolusem elektrody dobrze jest umieścić pochłaniającą pot cienką bawełnianą ściereczkę lub papierowy ręcznik, zarówno ze względów higienicznych jak i w celu poprawy tolerancji termicznej.

Czasami jednak urządzenie matchbox nie jest w stanie dostroić pole elektromagnetyczne aparatu Celsius 42. W takim przypadku użytkownik usłyszy mechaniczny dźwięk prób dostrajania, a monitor pokaże, że nie można zadać określonej energii. Funkcją matchbox'u jest symulacja dielektryka umieszczonego między elektrodami (tj. skóry, mięśni, tłuszczu, kości, prześwitów, itd.), aby zagwarantować oscylację polaryzacji (13 milionów razy na sekundę).

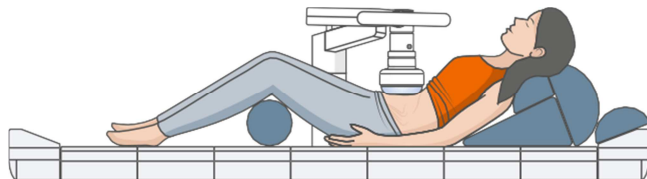
Chociaż problemy z dostrajaniem pola przez matchbox nie są częste, zdarzają się. W większości przypadków wystarczy zmienić ułożenie pacjenta lub dokonać niewielkiej zmiany dielektryka, aby matchbox dostroił pole i umożliwił zadanie odpowiedniej energii.

Aby rozwiązać problem, użytkownik może skorzystać z poniższych dostępnych opcji: Są one wymienione poniżej w kolejności priorytetowej:

1. Sprawdzić, czy zachowana jest prostopadła pozycja elektrody ramienia w stosunku do dolnej elektrody płytkowej i w razie potrzeby skorygować ją
2. Sprawdzić kontakt elektrod z ciałem, w tym wzdłuż osi pionowej (w razie potrzeby przesunąć elektrodę ramienia nieco bliżej); w razie potrzeby zastosować poduszkę wodną lub lekko zmienić jej położenie
3. Nieznacznie zmienić pozycję pacjenta
4. Usunąć gazę, bawełniany ręcznik lub płótno lniane lub zastąpić je innym materiałem; w rzadkich przypadkach użyć dodatkowej warstwy materiału
5. Zmienić ustawienie mocy wyjściowej o +/- 5 do 10 W
6. Użyć dodatkowej poduszki wodnej, aby stworzyć większy dystans. W takim przypadku w następnym kroku należy spróbować nieco zwiększyć moc wyjściową w ramach kompensacji.

Środki pomocnicze w pozycjonowaniu

Pomoce stosowane przy pozycjonowaniu są bardzo ważne sprawiając, że leczenie trwające często do godziny jest lepiej tolerowane i przyjemniejsze. Wałki pod głowę, blokady lub kliny w różnych rozmiarach ułatwiają pozycjonowanie kolan lub dolnych kończyn na tyle komfortowo, na ile to możliwe. Pacjenci w wielu przypadkach lubią podparcie, aby uzyskać nieco bardziej pionową pozycję. Doceniają również koce, którymi mogą przykrywać części ciała poza obszarem zabiegowym.



Rys. 31: Środki pomocnicze w pozycjonowaniu.

Czasami spotykamy pacjentów, dla których leżenie na płaskiej powierzchni jest bolesne. W takich przypadkach przydatne okazują się miękkie maty przeciwoślizgowe. Należy wyciąć w nich otwór w obszarze dolnej elektrody płytkowej, aby uniknąć jakiegokolwiek wpływu maty na efektywność pola.

4.2 Kwestie organizacyjne, dokumentacja i aspekty proceduralne

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi jakości, właściwe jest sporządzenie specjalnego pisemnego skierowania na hipertermię, które powinno wyraźnie zawierać następujące punkty:

- Zalecenia dotyczące czasu w połączeniu z terapią radioterapią i / lub chemioterapią
- Dokładne umiejscowienie guza
- Liczbę planowanych etapów każdego zabiegu
- Protokół wyjściowy do użycia przy planowaniu zabiegu

Zalecamy również stosowanie zgody na zabiegi wraz z wywiadem lekarskim, który pacjent podpisuje przed pierwszym leczeniem. Poniższy tekst jest sugerowanym wzorem skierowania:

The image shows two versions of a medical referral form for hyperthermia treatment. The left form is in German and the right form is in Polish. Both forms include fields for patient information (Name, Vorname, Geburtsdatum, Geburtsort, Geschlecht, mündlich, Diagnose, metastasiert), treatment details (Behandlungsort, Session Anzahl der Sitzungen, Pro Woche, Dauer, 30 min oder alternativ 45 min, Lokalisation, Bestrahlungsfeld, Anamnese/Anamnese, Kachektisches Syndrom, Allgemeinzustand, Lokalisation/Lage des Tumors), and a section for the physician's signature and date. The forms also include diagrams of the human body showing the treatment area.

Rys. 32: Przykład skierowania

Zadziwiające, jak często odpowiednie informacje dotyczące leczenia nie są przekazywane w odpowiedni sposób personelowi wykonującemu zabiegi hipertermii. Począwszy od dokładnego (!) oznaczenia obszaru docelowego (na przykład określenia "brzuch" i "szyja" są zbyt nieprecyzyjne), poprzez brak informacji o chorobach współistniejących, a kończąc na niedokładnej specyfikacji tego, co zabieg hipertermii ma na celu osiągnąć. Dla powyższych punktów musi być dostępna strukturalna specyfikacja i określone wyjaśnienia organizacyjne.

Nadzór

Jak stwierdzono powyżej, do osiągnięcia celu leczniczego, niezbędny jest ciągły nadzór nad pacjentem, szczególnie w bardziej wymagających warunkach. Począwszy od pewnych poziomów zadanej mocy, system Celsius TCS raz na minutę wymaga wysłania sygnału przez pacjenta za pośrednictwem wyłącznika bezpieczeństwa. Jednak samopoczucie i ewentualne pocenie się pacjenta powinny być również stale monitorowane poniżej tych progów i bardzo często kontrolowane. Takie procedury są bardzo czasochłonne, ale to właśnie ograniczenia czasowe i niedobór personelu obsługującego są głównymi przyczynami obniżenia jakości i nieosiągnięcia wyniku terapeutycznego, możliwego do osiągnięcia w innych okolicznościach.

Dokumentacja

Oprogramowanie systemowe CELSIUS42 pozwala na proste dokumentowanie obserwacji i zdarzeń podczas leczenia. Istnieją dwa pola: jedno pole z komentarzami, które są automatycznie przesyłane do opcjonalnego raportu z leczenia /raportu medycznego i pole wewnętrzne, które dokumentuje wyłącznie zapisy w bazie danych. Takie komentarze pomagają

gromadzić systematyczne doświadczenia osiągane w hipertermii. W tym kontekście ważne jest również zapisywanie różnych klasyfikacji i stadiów zmian nowotworowych. W przypadku wszystkich pacjentów takie dane mogą dostarczyć wskazówek dotyczących najlepszych praktyk, zróżnicowanych zależnie od rodzaju nowotworu. Hipertermia jest wciąż krytykowana z powodu braku konsensusu w zakresie jej aplikowania. Taka dokumentacja mogłaby z biegiem czasu stanowić źródło cennych sugestii. Dzięki opcji podłączenia drugiego równoległego monitora, dokumentacja może być również rejestrowana podczas trwającego leczenia pacjenta.

Oczywiście, kliniki pozauniwersyteckie lub praktyki medyczne będą miały trudności z przeprowadzaniem badań. Z drugiej strony względny brak konkretnych badań doprowadził do tego, że hipertermia nadal nie odgrywa takiej roli, na jaką zasługuje w klinicznej praktyce onkologicznej. Omawiano nowe podejścia epidemiologiczne, które mogą również uwzględniać wyniki archiwalnych terapii; wymaga to jednak co najmniej minimalnego poziomu dokumentacji. System zapisuje wszystkie techniczne parametry wejściowe sesji w swojej własnej bazie danych, ale oceny mają sens tylko wtedy, gdy rejestrowane są charakterystyki nowotworów i informacje o pacjencie.

V

Złożone aspekty tolerancji termicznej

W celu uzyskania wzrostu temperatury do 40°C lub na wet powyżej 42°C niezbędne są wymagające procedury aplikacji energii wejściowej. W tym kontekście należy również zauważyć, że takie procedury energetyczne w ostatniej 1/3 lub 1/4 części zabiegu mogą sięgać granic tolerancji termicznej pacjenta. W tym czasie moc wyjściowa elektrody 250 mm wynosi od 150 W do 200 W, a całkowita energia wejściowa sesji może osiągnąć 550 kJ. W konsekwencji zabiegi są często przerywane, ponieważ pacjent odczuwa ból. Z biegiem lat obsługa gromadzi wiedzę na temat skutecznych sposobów zwiększania tolerancji termicznej pacjenta, które umożliwiają pacjentowi poddanie się wymagającemu leczeniu hipertermią bez bólu.

Zatem definicja tolerancji termicznej w tym kontekście to zdolność pacjenta do znoszenia leczenia hipertermią bez bólu, co zapobiega przerwaniu procedury. Jest to sprzeczne z definicją, która postrzega tolerancję termiczną jako podstawową zdolność pacjenta do reagowania na wpływ energii przy podwyższonej temperaturze. Jest to również sprzeczne z definicją, że komórki nowotworowe chronią się przed wpływem ciepła za pomocą białek szoku cieplnego.

Zacznijmy od przeglądu głównych czynników wpływających na energię wejściową i związany z nią gradient temperatury:

W przypadku zbyt wysokiej energii wejściowej (W/kJ):

- Oparzenia skóry
- Oparzenia tłuszczu podskórnego
- Ogólne odczuwanie bólu

W przypadku zbyt niskiej energii wejściowej (W/kJ):

- Tłuszcz pochłania energię, a docelowy obszar zabiegu znajduje się poniżej warstwy tłuszczu
- W przypadku pacjentów otyłych, obszar docelowy jest osadzony głęboko w ciele. Powoduje to utratę energii wejściowej wynoszącej kwadrat odległości między elektrodami
- Docelowy punkt znajduje się blisko dużych naczyń krwionośnych. (Efekt chłodzący związany z przebiegiem naczyń krwionośnych lub izolacyjny w przypadku przestrzeni wypełnionych powietrzem).

Odpowiednie środki

Opierając się na naszym wieloletnim doświadczeniu możemy powiedzieć, że całkowity wpływ podjętych środków może znacząco wpłynąć na tolerancję termiczną pacjenta i pozwolić na stosowanie wyższych energii wejściowych, które generują wyższe gradienty temperatury w obszarze docelowym. Jest oczywiste, że taki proces musi być związany z ciągłą osobistą obecnością obsługi i wsparciem oraz ciągłą obserwacją podczas drugiej połowy sesji leczenia. To musi być zagwarantowane z organizacyjnego punktu widzenia.

Dostępne są poniższe działania:

1. Energia wejściowa w procedurze "ogrzewania stopniowego"
2. Aspekty psychologiczne
3. Ręczne dostosowanie, takie jak ochrona wrażliwych obszarów, zmiana pozycji, zmiany dystansu do elektrod/dostosowanie za pomocą poduszek wodnych
4. Korekty energii, drobne przerwy
5. Chłodzenie skóry
6. Utrzymuj skórę suchą - bez potu!
7. W szczególnych sytuacjach: Lekka sedacja z stałym, uważnym nadzorem

Do punktu 1: Ogrzewanie stopniowe

Procedury energetyczne zalecane w rozdziale 3.3 przedstawiają protokoły stopniowego ogrzewania, które składają się z dwóch wymiarów: Po pierwsze, stopniowy wzrost energii podczas pojedynczej sesji (dotyczy ogólnie wszystkich sesji).

Po drugie, zwiększenie energii wejściowej z sesji na sesję zaczynając od sesji początkowej w celu odpowiedniego uwrażliwienia po 5 sesjach terapeutycznych. Nie są dostępne żadne dowody naukowe uzasadniające to zalecenie, które opiera się na prawdopodobieństwie. Jednak bardzo przekonująca jest empiryczna obserwacja, że pacjenci są w stanie tolerować wyższą energię wejściową, gdy zastosowano procedurę stopniowego ogrzewania w przeciwieństwie do agresywnego bezpośredniego podejścia. Wydaje się w tym kontekście ważne, że istnieje fizjologiczny efekt habituacji, który, jak wynika z naszego doświadczenia sprawia, że wyższe dawki energii są łatwiejsze do zniesienia w kolejnych sesjach.

Ponieważ nowe metody leczenia w naturalny sposób sprawiają, że pacjenci czują się niepewnie, z pewnością nie należy przekraczać progu bólu w pierwszych trzech zabiegach.

Do punktu 2: Aspekty psychologiczne

Wielokrotnie obserwowano, że pacjenci wydają się odczuwać lekką niepewność w związku z np. nieznanym uczuciem ciepła lub drobnym odczuwaniem bólu, jako mniej niepokojącą w obecności kompetentnego operatora w porównaniu do sytuacji, w których nie ma profesjonalnego personelu. Oczywiście idealna byłaby rozmowa w atmosferze relaksu. Przy odrobinie doświadczenia użytkownik może przewidzieć, które wrażenie może wystąpić w każdej fazie leczenia. Aktywne radzenie sobie z takim doświadczeniem, zanim pojawi się wrażenie, buduje zaufanie pacjenta, a zaufanie jest wartościowym, silnym sprzymierzeńcem zwiększającym tolerancję termiczną. Przydatne są wszystkie aspekty, które budują zaufanie; może temu sprzyjać np. fakt, że ten sam operator zawsze nadzoruje sesje danego pacjenta w celu stopniowej budowy poczucia zaufania.

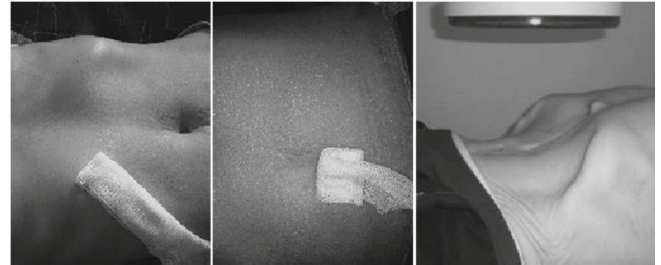
Rozproszenie uwagi lub skupienie się na czymś innym jest kolejnym krokiem w tym kierunku i może pozwolić osiągnąć rodzaj transu. Lubimy pytać naszych pacjentów o ich przeszłe zainteresowania sportowe. Kiedy w ostatnich fazach sesji leczenie staje się nieco uciążliwe, opisy odpowiednich aktywności sportowych mogą skupić uwagę pacjenta, skutecznie odciągając ją od umiarkowanego stresujących lub przerażających skutków ubocznych. (Jednym z przykładów jest pływanie: jak się przebierasz, gdzie zostawiasz ręcznik, itp., a później, zachowaj spokój, wejdź do wody, pierwsze uderzenia rąk o wodę... Zmiana stylu pływania ... jak się czuje ciało poruszając się w wodzie, co robisz z oddechem... ruchy w

swoim własnym rytmie ... brak myśli ... uwaga skierowana na indywidualne ruchy lub części ciała ... powrót... sprint ... i dotarcie do mety ...) W ten sposób można łatwo wypełnić 10 minut cennego czasu.

Do punktu 3: Dostosowanie ręczne

Blizny w obszarze docelowym należą do wrażliwych miejsc, które wymagają ochrony. Pępek jest również takim wrażliwym regionem. I wreszcie, żebra i kości łonowe należą do najczęściej zgłaszanych linii bólowych. Jednym z pragmatycznych rozwiązań jest ochrona tych obszarów podwójnie lub potrójnie złożoną bawełnianą ściereczką lub gazą, jak pokazano na poniższych zdjęciach.

Rys. 33: Wrażliwe miejsca na ciele



Zmiany pozycji

Ból jest czasem odczuwany w wyraźnie zlokalizowanych miejscach. Przesunięcie elektrody o około 1 cm, lekkie przemieszczenie ciała pacjenta lub zmiana kąta elektrody w ramieniu (w dostępnym małym zakresie 5 stopni) może przynieść pozytywne rezultaty. Można również wziąć pod uwagę nieco inne nachylenie lub położenie pacjenta. Należy zachować szczególną ostrożność, aby upewnić się, że elektrody są prostopadłe w stosunku do siebie, ponieważ zmiana może powodować wyższe selektywne piki energii (patrz rozdział powyżej).

Niewielkie zmiany dystansu do elektrod/dostosowanie za pomocą poduszek wodnych

Szczególnie kłujący, przeszywający ból może być spowodowany faktem, że pole nie jest równomiernie rozłożone w obszarze poniżej elektrod. W zależności od dielektryka mogą występować niewielkie napięcia szczytowe, które często określa się jako igłowe. Szpik kostny wydaje się być na nie szczególnie wrażliwy.

Jedną z metod przeciwdziałania napięciom szczytowym jest nieznaczne zwiększenie odległości do górnej elektrody. Nawet poduszka wodna (patrz rozdział powyżej) o wysokości zaledwie 1 cm może pomóc zminimalizować lub nawet wyeliminować ten efekt. Ściśle mówiąc, energia wejściowa powinna być nieznacznie zwiększona po szerszym rozstawieniu elektrod, ale w praktyce operator będzie po prostu zadowolony, że znalazł rozwiązanie, a zaledwie centymetr nie spowoduje większych różnic w leczeniu.

W ostatnich fazach leczenia można również zastosować dodatkowe poduszki wodne. Pacjenci zwykle z zadowoleniem przyjmują ich stosowanie, zwłaszcza jeśli zostały schłodzone w lodowce.

Do punktu 4: Korekty energii

W tym kontekście należy również zauważyć, że różne fizjologiczne predyspozycje pacjenta mogą zmieniać się z sesji na sesję. W związku z tym krążenie krwi (chłodzące) w mikrotoczeniu guza jest wysoce nieregularne i nie można go przewidzieć (P. Vaupel). W konsekwencji pacjent może tolerować pewną procedurę energetyczną jednego dnia, a przy następnej sesji będzie ona prawie nie do zniesienia. Oznacza to, że jeśli pacjent ma "dobry dzień", konieczne może być zwiększenie energii wejściowej w stopniu wyższym, niż planowano. Jeśli energia wejściowa wydaje się zbyt wysoka, można i należy ją odpowiednio dostosować do niższego zakresu. Urządzenie Celsius42 oferuje opcję krótkiego przerywania leczenia w dowolnym momencie i stopniowego zwiększania lub zmniejszania poziomu energii o 5 W. Z tego powodu zalecenia do procedury w ostatnich fazach leczenia mają wolną skalę. Krótkie przerwy w ostatnich fazach również znacząco przyczyniają się do ukończenia niezbędnego leczenia. Pomocne może być nawet skorzystanie z 10-sekundowej przerwy.

Do punktu 5: Chłodzenie skóry

Urządzenie Celsius42 posiada aktywny układ chłodzenia w postaci obwodu wodnego umieszczonego pod elektrodami, który może być schłodzony do 8°C i powoduje subiektywnie odczuwalne zimno na skórze. Jednak oddziaływanie na receptory termiczne pozwala na zastosowanie wyższej energii wejściowej, umożliwiając osiągnięcie wyższej temperatury w głębi ciała.

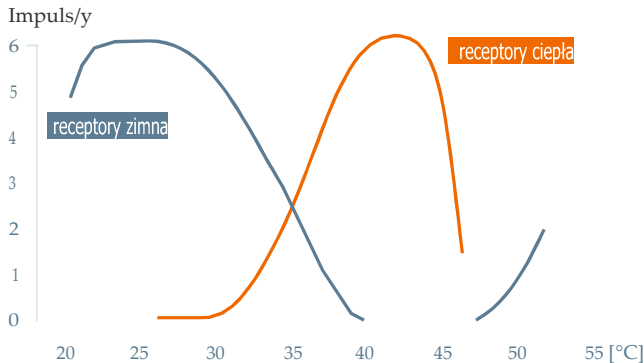
Receptory termiczne reagujące na ciepło i zimno są fizjologicznie złożone. W skórze znajdują się receptory kontaktowe ciepła, zachodzą w niej też paradoksalne wyładowania receptorów zimna. Ponadto istnieją polimodalne

receptory bólu i ciepła z mechanizmem neuronalnym i molekularnym zlokalizowanym głęboko w ciele. Receptory ciepła umiejscowione bezpośrednio w naskórku znajdują się głównie na głębokości od 0,6 mm do 2,5 mm. Są one łatwo dostępne dla zewnętrznego układu chłodzenia.

Receptory termiczne reagują przede wszystkim, ale nie tylko, na zmiany temperatury o następujących parametrach:

- Zakres zmiany temperatury
- Szybkość zmiany temperatury
- Obszar działania

Częstotliwość wyładowań elektrostatycznych



Rys. 34: Aktywowane receptory temperatury w funkcji temperatury W:
Thews et al Physiologie, 1999, str.706.

Rzeczywisty ból wywołany ciepłem jest zatem postrzegany jedynie jako ból powierzchniowy 3). Nocycepcja w głębszych tkankach wydaje się reagować głównie na temperatury powyżej 43°C 4), tj. poza progami temperaturowymi, które nas interesują. Jeżeli występują pojedyncze punkty gorąca, które - jak wyjaśniono w rozdziale 2 - są częstsze w przypadku metod antenowych niż w przypadku hipertermii pojemnościowej, są one określane jako odczuwanie nacisku lub tępego bólu. Autorzy donoszący o doświadczeniach związanych z metodami antenowymi również opisali je następująco: "W praktyce, głęboko osadzone punkty gorąca są często opisywane jako uczucie ciśnienia wewnątrz, rozproszony ból, ból w plecach, nudności, parcie na pęcherz moczowy, lub błędnie identyfikowane jako nacisk bolusa wodnego." 5)

Odczuwany ból, który nie jest związany z możliwymi do wyeliminowania przyczynami, takimi jak pocenie, wydaje się być spowodowany raczej przez piki elektryczne niż przez faktyczne ciepło i często jest opisywany jako ostre, kłujące, nieprzyjemne uczucie. Chłodzenie przy użyciu ciągłego układu chłodzenia, nie tylko zresztą przy pomocy bolusa wodnego w aplikatorze, może mieć korzystny wpływ na tolerancję termiczną pacjenta. To wyjaśnienie jest również pomocne, gdy pacjenci początkowo skarżą się na zimne elektrody.

Do punktu 6: Sucha skóra: usuwanie potu

Ogromnie ważne jest, aby jak najszybciej usunąć jakikolwiek pot tworzący się na skórze. Krople potu są słone, a zatem wysoce zjonizowane, co oznacza, że pobierają dużo energii. W ten sposób zachowują się jak szkło powiększające dla danego obszaru i szybko może dojść do poważnych oparzeń skóry, jeśli pot nie zostanie usunięty. Dlatego konieczne i celowe jest umieszczenie cienkiego ręcznika bawełnianego lub

papierowego między skórą a bolusem wodnym, aby wchłonać pot na wczesnym etapie. Efekt teoretycznej izolacji jest nieznaczny i tak marginalny, że nie dało się tego zmierzyć. Jak tylko taka tkanina mocno nasączy się potem, operator musi przerwać leczenie, co jest jednym z najbardziej skutecznych środków zapobiegających odczuwaniu bólu, i wymienić ją, aby uniknąć skutków ubocznych w postaci możliwego poparzenia.



Ryc. 35: Przykład poparzenia spowodowanego brakiem osuszania potu podczas zabiegu

Do punktu 7: Sytuacje szczególne

W szczególnych przypadkach dotyczących bardzo wrażliwych pacjentów, uzasadniona może być lekka sedacja w połączeniu z uważną i stałą opieką. Dotyczy to w szczególności niektórych przypadków nowotworu i/lub uzasadnionych terapii klinicznych, w których hipertermia stanowi ważny element terapeutyczny.

VI

Przeciwwskazania, skutki uboczne i sytuacje szczególne

6.1 Przeciwwskazania do hipertermii pojemnościowej

Przeciwwskazania wynikają z przyczyn technicznych, stanu danego pacjenta i towarzyszących mu okoliczności leczenia.

Przeciwwskazania techniczne obejmują:

- Rozruszniki serca lub inne wszczone urządzenia elektryczne noszone na ciele lub urządzenia z obwodami wykonanymi z metalu.
- Stenty lub metalowe implanty w obszarze docelowym. Jeśli implanty metalowe są kompatybilne z rezonansem magnetycznym, możliwa jest inna decyzja.
- Nieusuwalne urządzenia noszone na ciele lub urządzenia z obwodami wykonanymi z metalu, z metalowymi odcinkami lub cewkami.

Przeciwwskazania związane z pacjentem obejmują:

- Pacjentów pod wpływem środków uspokajających, chyba, że są pod stałym nadzorem doświadczonego lekarza. Dotyczy to również pacjentów z padaczką.
- Pacjentów po niedawnym zabiegu chirurgicznym, jeśli rana chirurgiczna znajduje się na lub w pobliżu obszaru docelowego (należy odczekać 7-10 dni lub zastosować wyjątkowo zmniejszoną moc wyjściową przy ciągłym monitorowaniu).
- Pacjentów, którzy niedawno otrzymali przeszczep szpiku kostnego.
- Niewystarczające funkcjonowanie narządów.
- Ciężę lub laktację.
- Aktywne nadużywanie alkoholu lub narkotyków.
- Aktywne, ciężkie infekcje (np. sepsa).

- Skala sprawności Karnofsky'ego <50 lub poważna współwystępująca wewnętrzna lub neurologiczna choroba ze złym rokowaniem lub wyjątkowo niestabilna sytuacja sercowo-krażeniowa lub stan ogólny zgodny ze statusem sprawności WHO (ECOG) na poziomie 2 (= KI <50%)

Przeciwwskazania związane z procedurą obejmują:

- Wymagające dużej mocy wejściowej protokoły przy braku możliwości zapewnienia ciągłej obecności wykwalifikowanego specjalisty, przynajmniej w drugiej połowie zabiegu..
- Ostrożność powinien też zachować personel medyczny w ciąży. Personel medyczny w ciąży nie powinien pracować bezpośrednio z pacjentami poddawany hipertermii.

6.2 Skutki uboczne hipertermii pojemnościowej

Wielu działaniom niepożądanym wymienionym poniżej można zapobiegać stosując odpowiednie środki ostrożności. Zostały one wyraźnie omówione w rozdziałach powyżej, a tutaj zostały ponownie podsumowane w formie listy.

Główne skutki niepożądane obejmują:

- Oparzenia (od 1 do 3 stopnia)
- Uczucie bólu
- Nasilone działanie w połączeniu z radioterapią i niektórymi cytostatykami (np. mitomycyna, termoczuła doksorubicyna i inne (częściowo zamierzone). Skutki uboczne radioterapii, takie jak

zaczerwienienie skóry lub obrzęk mózgu mogą być wzmocnione przez hipertermię. Miejscowe infekcje mogą być aktywowane pod wpływem promieniowania i wzmocnione przez hipertermię.

Część II niniejszego Podręcznika użytkownika opisuje szczególne skutki uboczne związane z narządami i obszarami docelowymi. W ramach przeglądu chcielibyśmy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko wystąpienia bólu głowy i napadów padaczkowych związanych z leczeniem guzów mózgu.

Inne skutki niepożądane mogą obejmować:

- Krótkotrwałe (do dwóch godzin) osłabienie po leczeniu
- Zaczerwienienie skóry
- Rozproszony ból brzucha (rzadko)
- Temperaturę podgorączkową do 39°C w odbyticy
- Objawy neurologiczne (nadwrażliwość rąk, stóp i nóg); skutki "naelektryzowania" mogą występować do ok. 1 godziny po zabiegu. Wskazówka: Pomocny jest masaż

6.3 Sytuacje szczególne

Istnieje wiele zastosowań, których wykonywanie przez niedoświadczonych użytkowników jest przeciwwskazane, są to na przykład zabiegi na mózgu. Doświadczeni terapeuci będą wiedzieli, jak sobie z nimi radzić.

Sytuacje te odnoszą się do*:

- Zastosowania w obrębie mózgu
- Pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie
- Pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi
- Pacjentów z implantami metalicznymi
- Pacjentów z wieloma chorobami

Podobnie jak w przypadku wielu innych terapii, czynnik doświadczenia osobistego użytkownika jest bardzo cenny przy stosowaniu hipertermii, a terapeuci hipertermii przez lata rozwijają swoją wiedzę i umiejętności. Ogólnie rzecz biorąc, hipertermia, jeśli jest stosowana właściwie, oferuje ogromny potencjał, który nie osiągnął jeszcze tak powszechnego uznania, na jakie zasługuje.

** W Części 2 omówimy szczegółowo potencjalne jednostki chorobowe, a także opiszemy odpowiednio sytuacje szczególne.*

Posłowie

Autorzy chcieliby podziękować Christianowi Hartmannowi, nowemu dyrektorowi Celsius42 GmbH, który zainicjował i konsekwentnie zachęcał do stworzenia niniejszego krótkiego podręcznika hipertermii. Jesteśmy przekonani, że użytkownicy uznają informacje zawarte w niniejszej broszurze za przydatne i przynoszące korzyści i jesteśmy wdzięczni panu Hartmannowi za sugestie i wsparcie naszej koncepcji. Mamy nadzieję, że przyczyni się to do dalszych badań nad hipertermią i pomoże jej uzyskać miejsce, na które zasługuje, pośród wielu dostępnych opcji terapeutycznych.

Skrót literatury na temat hipertermii

► Pełna lista źródeł literatury znajduje się pod adresem www.celsius42.de

Hipertermia w połączeniu z radioterapią

4. Bergs JWJ, Franken NAP, Haveman J, Geijssen ED, Crezee J, van Bree C. Hyper- thermia, cisplatin and radiation trimodality treatment: a promising cancer treat- ment? A review from preclinical studies to clinical application. *Int J Hyperthermia*. 2007; 23:329–41.

5. Bruggmoser, G., Bauchowitz, S., Canters, R., Crezee, H., Ehmann, M., Geller- mann, J., Lamprecht, U., Lomax, N., Messmer, M. B., Ott, O., Abdel- Rahman, S., Schmidt, M., Sauer, R., Thomsen, A., Wessalowski, R., van Rhoo, G. The Guide- line for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia, *Strahlentherapie und Onkologie*, Vol. 188, No. 2, p.198-211. ISSN 1439-099X, Cancer Center Amsterdam, Radiotherapy 2012

7. Cochrane Systematic Review 2009 De Haas-Kock DFM, Buijssen J, Pijls- Johan- nesma M, Lutgens L, Lammering G, Mastrigt GAPGV, De Ruyscher DKM, Lambin P, van der Zee J. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating lo- cally advanced rectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD006269. DOI: 10.1002/14651858.CD006269.pub2.

8. Choyznzonov E.L., Mukhamedov M.R., Startseva Z.A., Spivakova I.O., Cherem- isina O.V., Vasilyev N.V., Gribova O.V. Combined modality treatment including lo- cal hyperthermia in patients with locally-advanced laryngeal and laryngopharyn- geal cancer *Siberian journal of oncology*. 2015;(6):13-18. (In Russ.)

9. Choyznzonov E.L., Startseva Z.A., Mukhamedov M.R., Spivakova I.O., Cherem- isina O.V., Gribova O.V., Kulbakin D.E., Surkova P.V. Local hyperthermia in com- bined modality treatment of laryngeal and laryngopharyngeal cancer *Siberian journal of oncology*. 2014;(5):5-9. (In Russ.)

11. Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia*. 2001; 17:1–18.

12. Feyerabend, T, Wiedemann GJ, Jäger B, Vesely H, Mahlmann B, Richter E. Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. *International journal of radiation oncology, biology, physics*; 2001; 49 (5): 1317-25

16. Harima Y, Nagata K, Harima K. et al. Bax and Bcl-2 protein expression follow- ing radiation therapy versus radiation plus thermotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *Cancer*. 2000;88:132–138.

21. Horsman MR, Overgaard J. Hyperthermia: a potent enhancer of radiothera- py. *Clin Oncol*. 2007;19:418–26.

28. Lepock JR. Role of nuclear protein denaturation and aggregation in thermal radiosensitization. *Int J Hyperthermia*. 2004;20:115–30.

32. Temperature mapping and thermal dose calculation in combined radiation therapy and 13.56 MHz radiofrequency hyperthermia for tumor treatment Pro- ceedings Volume 10047, Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XXVI; 1004718 (2017); doi: 10.1117/12.2253163

33. van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoo G C, van Dijk J D, van Putten W L, Hart A A. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperther- mia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet* 2000;355(9210):1119–25.

Hipertermia w połączeniu z chemioterapią

36. Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, et al. Multicen- tric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carci- noma. *J Clin Oncol*. 2003; 21:4270–6.

37. Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D. Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder can-

cer (NMIBC). *BJU Int.* 2011; 107:912–8.

38. Feyerabend, T, Wiedemann GJ, Jäger B, Vesely H, Mahlmann B, Richter E. Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. *International journal of radiation oncology, biology, physics*; 2001; 49 (5): 1317-25

39. Hoshina H, Takagi R, Tsurumaki H, et al. Clinical result of thermochemoradio-therapy for advanced head and neck cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2001;28:331–6.

40. Jeeyun Lee, MD, PhD, Se Hoon Park, MD, Joon Oh Park, MD, Young Suk Park, MD, Jeong Il Yu, MD, Hee Chul Park, MD, PhD, Doo Ho Choi, MD, PhD, Jae Myoung Noh, MD, Dongryul Oh, MD, Jun Su Park, MD, Ji Hyun Chang, MD, Seung Tae Kim, MD, Ho Yeong Lim, MD, PhD, Won Ki Kang, MD Prospective phase II trial of region- al hyperthermia and whole liver irradiation for numerous chemorefractory liver metastases from colorectal cancer *Radiat Oncol J* 2016;34(1):34-44 <http://dx.doi.org/10.3857/roj.2016.34.1.34> pISSN 2234-1900, eISSN 2234-3156

42. Maluta S, Schaffer M, Pioli F, Dall'oglio S, Pasetto S, Schaffer PM, Weber B, Giri MG (2011) Regional hyperthermia combined with chemoradiotherapy in pri- mary or recurrent locally advanced pancreatic cancer: an open-label comparative cohort trial. *Strahlenther Onkol* 187(10):619–625

43. Mi D-H, Li Z, Yang K-H, Cao N, Lethaby A, Tian J-H, Santesso N, Ma B, Chen Y-L, Liu Y-L (2013) Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Hyperth* 29(2):156–167

44. Shoji H, Motegi M, Osawa K, Okonogi N, Okazaki A, Andou Y, Asao T, Kuwano H, Takahashi T, Ogoshi K. (2015) A novel strategy of radiofrequency hyperthermia (neothermia) in combination with preoperative chemoradiotherapy for the treat- ment of advanced rectal cancer: a pilot study. *Cancer Med.* Jun;4(6):834-43. doi: 10.1002/cam4.431. Epub 2015 Feb 9.

45. Mulier S, Claes J-P, Dierieck V, Amiel J-O, Pahaut J-P, Marcelis L, et al. Survival benefit of adding Hyperthermic IntraPEritoneal Chemotherapy (HIPEC) at the dif- ferent time-points of treatment of ovarian cancer: review of evidence. *Curr Pharm Des.* 2012;18:3793–803

Hipertermia i mikrobiologia

47. Adachi S, Kokura S, Okayama T, et al. Effect of hyperthermia combined with gemcitabine on apoptotic cell death in cultured human pancreatic cancer cell lines. *Int J Hyperthermia* 2009; 25:210–19 *Australas Radiol* 1996;40(3):298–305

48. Bergs JWW, Krawczyk PM, Borovski T, ten Cate R, Rodermond HM, Stap J, et al. Inhibition of homologous recombination by hyperthermia shunts early double strand break repair to non-homologous end-joining. *DNA Repair.* 2012; 12:38–45.

49. Boboila C, Jankovic M, Yan CT, Wang JH, Wesemann DR, Zhang T, et al. Alternative end-joining catalyzes robust IgH locus deletions and translocations in the combined absence of ligase 4 and Ku70. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:3034–9.

51. Genet SC, Fujii Y, Maeda J, Kaneko M, Genet MD, Miyagawa K, et al. Hyper- thermia inhibits homologous recombination repair and sensitizes cells to ion- izing radiation in a time- and temperature-dependent manner. *J Cell Physiol.* 2013;228:1473–81.

52. Hugo H, Ackland ML, Blick T, et al. Epithelial-mesenchymal and mesenchy- mal-epithelial transitions in carcinoma progression. *J Cell Physiol.* 2007;213:374–83.

53. Hut HM, Kampinga HH, Sibon OC. Hsp70 protects mitotic cells against heat-induced centrosome damage and division abnormalities. *Mol Biol Cell.* 2005;16:3776–85.

55. Ihara M, Takeshita S, Okaichi K, Okumura Y, Ohnishi T. Heat exposure en- hances radiosensitivity by depressing DNA-PK kinase activity during double strand break repair. *Int J Hyperthermia.* 2014;30:102–9.

58. Jones RM, Kotsantis P, Stewart GS, Groth P, Petermann E. BRCA2 and RAD51 promote double-strand break formation and cell death in response to gemcit- abine. *Mol Cancer Ther.* 2014;13:2412–21.

59. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009; 119:1420–8.

60. Lieber MR. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonho- mologous DNA end-joining pathway. *Annu Rev Biochem.* 2010;79:181–211.

61. Lim CU, Zhang Y, Fox MH. Cell cycle dependent apoptosis and cell cycle blocks induced by hyperthermia in HL-60 cells. *Int J Hyperthermia*. 2006;22:77–91.

64. Krawczyk PM, Eppink B, Essers J, Stap J, Rodermond H, Odijk H, et al. Mild hyperthermia inhibits homologous recombination, induces BRCA2 degradation, and sensitizes cancer cells to poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:9851–6.

65. Larue L, Bellacosa A. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3' kinase/AKT pathways. *Oncogene*. 2005;24:7443–54.

69. Min C, Eddy SF, Sherr DH, et al. NF-kappaB and epithelial to mesenchymal transition of cancer. *J Cell Biochem*. 2008;104:733–44.

71. Oei AL, Vriend LE, Crezee J, Franken NA, Krawczyk PM. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all. *Radiat Oncol*. 2015;10:165. doi:10.1186/s13014-015-0462-0.

75. Roti Roti JL. Cellular responses to hyperthermia (40–46 degrees C): cell killing and molecular events. *Int J Hyperthermia*. 2008; 24:3–15.

78. Takahashi A, Mori E, Ohnishi T. Phospho-Nbs1 and Mre11 proteins which recognize DSBs co-localize with γH2AX in the nucleus after heat treatment. *Annals of Cancer Research and Therapy*. 2007;15:50–3.

79. Takahashi A, Mori E, Somakos GI, Ohnishi K, Ohnishi T. Heat induces γH2AX foci formation in mammalian cells. *Mutat Res*. 2008;656:88–92.

80. Raouf M, Zhu C, Cisneros BT, Liu H, Corr SJ, Wilson LJ, et al. Hyperthermia inhibits recombination repair of gemcitabine-stalled replication forks. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:dju183.

81. Shaltiel IA, Krenning L, Bruinsma W, Medema RH. The same, only different - DNA damage checkpoints and their reversal throughout the cell cycle. *J Cell Sci*. 2015;128:607–20.

82. Simsek D, Jasin M. Alternative end-joining is suppressed by the canonical NHEJ component Xrcc4-ligase IV during chromosomal translocation formation. *Nat Struct Mol Biol*. 2010;17:410–6

88. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009;139:871–90.

Hipertermia ogólnie

91. Forgoing Conventional Cancer Treatments for Alternative Medicine Increases Risk of Death September 12, 2017, by NCI Staff <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/alternative-medicine-cancer-survival>

93. Ghadjar. *Int. J. Hyperthermia*. 2015. in press.

95. Van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T. The Kadota Fundamental International Forum 2004—clinical group consensus. *Int J Hyperthermia*. 2008;24:111–22.

97. NIH 2017 Foregoing Conventional Cancer Treatments 12 September 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/behindtheheadlines/news/2017-08-16-alternative-cancer-therapies-may-increase-your-risk-of-death/>

98. Sahinbas H, M. Rosch, M. Demiray; Temperature measurements in a capacitive system of deep loco-regional hyperthermia; *Electromagnetic Biology and Medicine*; ISSN: 1536-8378 (Print) 1536-8386 (Online) Journal; DOI: 10.1080/15368378.2017.130722; Published online: 27 Apr 2017.

101. Satoko A, Kokura S, Yoshikawa T. Effect of heating prior to gemcitabine exposure on therapeutic outcomes in combination therapies. *Therm Med*. 2010;26:75–85.

105. Storm FK, Morton DL, Kaiser LR, Harrison WH, Elliott RS, Weisenburger TH, Parker RG, Haskell CM. (1982) Clinical radiofrequency hyperthermia: a review. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1982 Jun;61:343-50. *Strahlentherapie und Onkologie* 2011; 187; 619-25 DOI 10.1007/s00066-011-2226-6

Niniejszy podręcznik użytkownika zawiera odniesienia do zarejestrowanych znaków towarowych, nazw handlowych lub wzorów użytkowych. Chociaż nie zawsze były one odpowiednio oznaczone, podlegają one odnośnym przepisom ustawowym. Podobnie, brak odpowiedniej notatki nie może być interpretowany jako oznaczający, że nazwa handlowa jest swobodnie dostępna.

Autorzy nie udzielają żadnej gwarancji w odniesieniu do informacji zawartych w niniejszym dokumencie.

Pomimo starannych badań autorów, przy podejmowaniu decyzji klinicznych, czytelnicy muszą zweryfikować i klinicznie ocenić konkretne informacje w oparciu o stosowne instrukcje zastosowania.

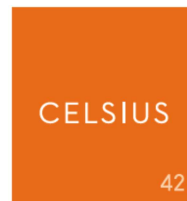
Redaktorzy:

Martin Rösch, Dr. H. Sahinbas

Hipertermia miejscowa w odniesieniu do koncepcji technicznej urządzenia Celsius42 - Podręcznik użytkownika, część 1

Wydanie 1

© 2018 Martin Rösch, Dr. H. Sahinbas



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

Przekład na j. polski:
HT Systems sp. z o.o.

Dystrybucja i serwis
aparatury Celsius42
w Polsce



HT Systems sp. z o.o.
ul. Belgradzka 5
02-793 Warszawa
Kom 1. +48 530 120 104
Kom 2. +48 537 112 280
T. +48 22 644 50 55
F. +48 22 644 50 77
info@htsystems.com.pl
www.htsystems.com.pl